ベルスピティ®錠 2mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
1. 起原又は発見の経緯 2
2. 開発の経緯図 3

LIST OF TABLES

Table 1. C5041010 試験の概略 2
Table 2. 開発の経緯図 4

1. 起原又は発見の経緯

1.1. 成人の潰瘍性大腸炎に対する開発

今回の申請対象である中等症から重症の成人潰瘍性大腸炎（以下，UC）に対する当該内容については，2.5.1 項を参照。

1.2. 小児の潰瘍性大腸炎に対する開発

本薬の小児医薬品開発計画は，20[redacted] 年 [redacted]月に実施した医薬品[redacted]相談（[redacted]）において医薬品医療機器総合機構の確認を受けた。

以下に，本薬において小児開発が必要と判断した理由と開発計画の概略を示す。

＜小児開発が必要と判断した理由＞

小児 UC は成人 UC と比較して，重症型が多く，罹患範囲が広範で急速進展しやすいこと，ステロイドや免疫調節薬使用の頻度が高く，ステロイド依存に陥りやすいこと，大腸全摘率が成人より高いこと等が報告されている。小児 UC の治療においては，正常な身体の発育・性発育・心の発達や学校生活への配慮等，患児の QOL に十分配慮する必要があるが，現状の小児 UC 治療においては，成人 UC と比べて使用可能な薬剤は限られており，また，副作用が発現しやすい。難治例では相対的に手術適応となる可能性が高く，患児の QOL の低下につながる可能性が高い。さらに，生物学的製剤は，静脈内（IV）投与（6 週間に 3 回の持続点滴から開始）または皮下投与（2 週間に 2 回の注射から開始）で侵襲性があり，抗薬物抗体（ADA）／中和抗体（Nab）産生による効果減弱（二次無効）が問題となる。これらを踏まえると，小児 UC に対して有効性が高く，ADA/Nab による二次無効がなく，かつ寛解導入から維持療法にかけて安全かつ継続して使用が可能で，ステロイドによる副作用や外科的治療を回避できる可能性のある新たな経口治療の選択肢となる薬剤に対する医療ニーズは非常に高い。

本薬は，中等症から重症の活動性 UC の成人において UC の主症状を反映する評価項目および内視鏡の客観的所見に関し一貫した臨床的に意味のある改善を示し，安全性プロファイルが明らかになったことから，小児 UC に対する治療にも有用となる可能性があると考え，小児 UC に対する開発に着手した。

＜小児開発の概略＞

現在，12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の UC 患者を対象とした国際共同試験（C5041010 試験）を実施中である（治験計画届出日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。また，[redacted]

以下に，C5041010 試験の概略を示す。

Table 1. C5041010 試験の概略

項目	内容
被験者	12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の活動期にある UC 患者
試験デザイン	本試験は，組み入れ時（Week 0/Day 1）に 12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の活動期にある青少年 UC 患者を対象としてエトラシモドを 1 日 1 回経口投与したと

Table 1.　C5041010 試験の概略

項目	内容
	きの有効性，PK および安全性を評価する多施設共同，非盲検，単群，第 2 相試験である。
用法・用量	寛解導入期（12 週間）： 体重 40 kg 以上：2 mg，1 日 1 回，経口投与 体重 30 kg 以上 40 kg 未満：1 mg，1 日 1 回，経口投与 維持期（40 週間）： 体重 40 kg 以上：2 mg，1 日 1 回，経口投与 体重 30 kg 以上 40 kg 未満：1 mg，1 日 1 回，経口投与 継続投与期（最長 4 年）： 体重 40 kg 以上：2 mg，1 日 1 回，経口投与 体重 30 kg 以上 40 kg 未満：1 mg，1 日 1 回，経口投与
目的および評価項目	主要目的　　主要評価項目
	青少年 UC 治験参加者の臨床的寛解に基づき，エトラシモドの有効性を評価する。　52 週時（維持期の 40 週時）の modified Mayo スコア（MMS）に基づく臨床的寛解
目標症例数	36 例（日本人目標症例数 4 例）

2. 開発の経緯図

成人 UC に対する開発の経緯図を Table 2 に示す。

Table 2.　開発の経緯図

試験項目		試験内容	[redacted]
品質に関する試験	外国	原薬	
		製剤	
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験	
		副次的薬理試験	
		安全性薬理試験	
薬物動態試験	外国／国内	分析法	
		吸収	
		分布	
		代謝	
		排泄	
		薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	
		その他の薬物動態試験	
毒性試験	外国	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		遺伝毒性試験	
		がん原性試験	
		生殖発生毒性試験	
		その他の毒性試験	

試験項目		試験内容	
臨床試験	外国	第1相	比較バイオアベイラビリティ（BA）試験及び生物学的同等性（BE）試験
	外国		健康被験者における薬物動態（PK）及び初期忍容性試験
	外国		内因性要因を検討したPK試験
	外国		外因性要因を検討したPK試験

※参考資料

試験項目		試験内容		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
				平成20	平成21	平成22	平成23	平成24	平成25	平成26	平成27	平成28	平成 29	平成30	令和1	令和2	令和3	令和 4	令和 5	令和6
臨床試験	外国	第1相	健康被験者における薬力学（PD）試験及びPK/PD試験	■																
	外国	第2相	申請する適応症に関する比較対照試験								10			2 (APD334-003)						
	外国	第3相													6			2 (APD334-301)		
	国内及び外国	第3相														9	12	(APD334-302)		
	国内	第3相														12		8 (APD334-308)		
	国内	第2相															9	10 (APD334-203)		
	外国	第3相													9			(ES101002) ※		■
	外国	第2相	非対照試験									1		11 (APD334-005)						
	国内及び外国	第3相													9					継続中 (APD334-303)

※参考資料

本剤は 2023 年 10 月に米国で承認されて以降，2025 年 4 月現在，カナダ，欧州連合，英国，マカオ，オーストラリア，シンガポール，スイス，イスラエルおよび香港で承認されている。

また，外国の添付文書として米国および欧州連合の原文・和訳，ならびにコアデータシートを添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VELSIPITY safely and effectively. See full prescribing information for VELSIPITY.

VELSIPITY™ (etrasimod) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2023

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration, Recommended Dosage (2.2)	06/2024
Warnings and Precautions, Infections (5.1)	06/2024
Warnings and Precautions, Cutaneous Malignancies (5.7)	06/2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------

VELSIPITY is a sphingosine 1-phosphate receptor modulator indicated for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adults. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Assessments are required prior to initiating VELSIPITY. (2.1)
- The recommended dosage is 2 mg orally once daily. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 2 mg of etrasimod (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- In the last 6 months, experienced myocardial infarction, unstable angina pectoris, stroke, transient ischemic attack, decompensated heart failure requiring hospitalization, or Class III or IV heart failure. (4, 5.2)
- History or presence of Mobitz type II second-degree or third-degree atrioventricular (AV) block, sick sinus syndrome, or sino-atrial block, unless the patient has a functioning pacemaker. (4, 5.2)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Infections: May increase the risk of infections. Obtain a complete blood count (CBC) before initiation of treatment. Monitor for infection during treatment and for 5 weeks after discontinuation. Consider interruption of treatment if a serious infection develops. Avoid use of live *attenuated* vaccines during and for up to 5 weeks after treatment. (5.1)
- Bradyarrhythmia and Atrioventricular Conduction Delays: May result in a transient decrease in heart rate and AV conduction delays. Obtain an electrocardiogram (ECG) to assess for preexisting cardiac conduction abnormalities before starting treatment. Consider cardiology consultation for conduction abnormalities or concomitant use with other drugs that decrease heart rate. (2.1, 5.2, 7)
- Liver Injury: Elevations of aminotransferases may occur. Obtain transaminase and bilirubin levels before initiating VELSIPITY. Discontinue if significant liver injury is confirmed. (2.1, 5.3)
- Macular Edema: May increase the risk of macular edema. Obtain a baseline evaluation of the fundus, including the macula, near the start of treatment with VELSIPITY. Periodically conduct an evaluation of the fundus, including the macula, while on therapy and any time there is a change in vision. Consider discontinuing VELSIPITY if macular edema develops. (2.1, 5.4)
- Increased Blood Pressure: Monitor blood pressure during treatment. (5.5)
- Fetal Risk: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception during treatment and for one week after stopping VELSIPITY. (5.6, 8.3)
- Cutaneous Malignancies: Obtain a skin examination prior to or shortly after the start of treatment and periodically during treatment, especially if risk factors. Promptly evaluate suspicious skin lesions. (2.1, 5.7)
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): If symptoms develop, obtain a physical and neurological exam, and consider MRI. (5.8)
- Respiratory Effects: May cause a decline in pulmonary function. Assess pulmonary function (e.g., spirometry) if clinically indicated. (5.9)
- Unintended Additive Immune System Effects from Prior Treatment with Immunosuppressive or Immune-Modulating Drugs: Consider the half-life and mode of action of prior therapies. (5 10)
- Immune System Effects After Stopping VELSIPITY: If using concomitant immunosuppressants, monitor patients for infectious complications for up to 5 weeks after the last dose of VELSIPITY. (5.11)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (incidence ≥5%) are: headache, elevated liver tests, and dizziness. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

See full prescribing information for a list of clinically important drug interactions. (7)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Severe Hepatic Impairment: Use is not recommended. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 06/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Assessments, Medications, and Vaccinations Prior to First Dose of VELSIPITY
2.2 Recommended Dosage
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infections
5.2 Bradyarrhythmia and Atrioventricular Conduction Delays
5.3 Liver Injury
5.4 Macular Edema
5.5 Increased Blood Pressure
5.6 Fetal Risk
5.7 Cutaneous Malignancies
5.8 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome
5.9 Respiratory Effects
5.10 Unintended Additive Immune System Effects from Prior Treatment with Immunosuppressive or Immune-Modulating Drugs
5.11 Immune System Effects After Stopping VELSIPITY
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 CYP2C9 Poor Metabolizers
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.5 Pharmacogenomics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VELSIPITY is indicated for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (UC) in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Assessments, Medications, and Vaccinations Prior to First Dose of VELSIPITY

Before initiation of treatment with VELSIPITY, assess the following:

Complete Blood Count

Obtain a recent (i.e., within the last 6 months or after discontinuation of prior UC therapy) complete blood count (CBC), including lymphocyte count *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Cardiac Evaluation

Obtain an electrocardiogram (ECG) to determine whether preexisting conduction abnormalities are present. In patients with certain preexisting conditions, advice from a cardiologist should be sought *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Liver Function Tests

Obtain recent (i.e., within the last 6 months) transaminase and bilirubin levels *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Ophthalmic Assessment

Obtain a baseline evaluation of the fundus, including the macula, near the start of treatment with VELSIPITY *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Skin Examination

Obtain a skin examination prior to or shortly after initiation of VELSIPITY. If a suspicious skin lesion is observed, it should be promptly evaluated *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Current or Prior Medications

- Determine if patients are taking drugs that could slow heart rate or atrioventricular (AV) conduction *[see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7)]*.
- If patients are taking anti-neoplastic, immune-modulating, or non-corticosteroid immunosuppressive therapies, or if there is a history of prior use of these drugs, consider possible unintended additive immunosuppressive effects before initiating treatment with VELSIPITY *[see Warnings and Precautions (5.10) and Drug Interactions (7)]*.

Vaccinations

Patients without a healthcare professional-confirmed history of varicella (chickenpox) or without documentation of a full course of vaccination against varicella zoster virus (VZV) should be tested for antibodies to VZV before initiating VELSIPITY; VZV vaccination of antibody-negative patients is recommended prior to commencing treatment with VELSIPITY.

If live *attenuated* vaccine immunizations are required, administer at least 4 weeks prior to initiation of VELSIPITY.

Update immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating VELSIPITY therapy *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.2 Recommended Dosage

- The recommended dosage of VELSIPITY is 2 mg orally once daily.
- Swallow the tablet whole, with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- If a dose is missed, take the missed dose at the next scheduled time; do not double the next dose.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 2 mg of etrasimod as a round, green, film-coated tablet, debossed with "ETR" on one side and "2" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

VELSIPITY is contraindicated in patients who:

- In the last 6 months, have experienced a myocardial infarction, unstable angina pectoris, stroke, transient ischemic attack (TIA), decompensated heart failure requiring hospitalization, or Class III or IV heart failure *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Have a history or presence of Mobitz type II second-degree or third-degree AV block, sick sinus syndrome, or sino-atrial block, unless the patient has a functioning pacemaker *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

Risk of Infections

VELSIPITY causes a mean reduction in peripheral blood lymphocyte count to approximately 45% of baseline values at Week 52 because of reversible sequestration of lymphocytes in lymphoid tissues *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. VELSIPITY may, therefore, increase the susceptibility to infections. Life-threatening and rare fatal infections have been reported in association with other sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulators.

Before initiating treatment, obtain a recent (i.e., within 6 months or after discontinuation of prior UC therapy) CBC, including lymphocyte count.

Delay initiation of VELSIPITY in patients with an active infection until the infection is resolved.

In UC-1, the overall rate of infections in subjects treated with VELSIPITY was 24.9% compared to 22.2% in subjects who received placebo. In pooled data from UC-2 and UC-3, the overall rate of infections in subjects treated with VELSIPITY was 14.0% compared to 11.8% in subjects who received placebo. The most common infections were urinary tract infections and herpes viral infections in UC-1, and urinary tract infections in UC-2 and UC-3 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The proportion of subjects treated with VELSIPITY who experienced lymphocyte counts less than 0.2 x 10^9/L was 5.5% in UC-1 and 0.6% in UC-2 and UC-3. These events did not lead to treatment discontinuation. Peripheral blood absolute lymphocyte counts returned to the normal range in 90% of subjects within 4 to 5 weeks of stopping therapy *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Consider interruption of treatment with VELSIPITY if a patient develops a serious infection.

Because residual pharmacodynamic effects, such as lowering effects on peripheral lymphocyte count, may persist up to 5 weeks after discontinuation of VELSIPITY, vigilance for infection should be continued throughout this period.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is an opportunistic viral infection of the brain caused by the JC virus (JCV) that typically occurs in patients who are immunocompromised, and that usually leads to death or severe disability. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

PML has been reported in multiple sclerosis (MS) patients treated with S1P receptor modulators and has been associated with some risk factors (e.g., immunocompromised patients, polytherapy with immunosuppressants, and duration of use). Based on data from patients with MS, longer treatment duration increases the risk of PML in patients treated with S1P receptor modulators, and the majority of PML cases have occurred in patients treated with S1P receptor modulators for at least 18 months. VELSIPITY is not indicated for the treatment of MS. Physicians should be vigilant for clinical symptoms or unexplained neurologic findings that may be suggestive of PML. MRI findings may be apparent before clinical signs or symptoms. If PML is suspected, treatment with VELSIPITY should be suspended until PML has been excluded by an appropriate diagnostic evaluation.

If PML is confirmed, discontinue treatment with VELSIPITY.

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) has been reported in MS patients treated with S1P receptor modulators who developed PML and subsequently discontinued treatment. IRIS presents as a clinical decline in the patient's condition that may be rapid, can lead to serious neurological complications or death, and is often associated with characteristic changes on MRI. The time to onset of IRIS in patients with PML was generally within a few months after S1P receptor modulator discontinuation. Monitoring for development of IRIS and appropriate treatment of the associated inflammation should be undertaken.

Herpes Viral Infections
Herpes simplex encephalitis, varicella zoster meningitis, and localized herpes viral infections have been reported with S1P receptor modulators. In UC-1, herpes zoster was reported in 0.7% of subjects treated with VELSIPITY and in none of the subjects who received placebo. Patients without a healthcare professional-confirmed history of varicella (chickenpox), or without documentation of a full course of

vaccination against varicella zoster virus (VZV), should be tested for antibodies to VZV before initiating VELSIPITY *(see Vaccinations)*.

Cryptococcal Infection
Cases of fatal cryptococcal meningitis (CM) and disseminated cryptococcal infections have been reported with S1P receptor modulators. Physicians should be vigilant for clinical symptoms or signs of CM. Patients with symptoms or signs consistent with a cryptococcal infection should undergo prompt diagnostic evaluation and treatment. VELSIPITY treatment should be suspended until a cryptococcal infection has been excluded. If CM is diagnosed, appropriate treatment should be initiated.

Prior and Concomitant Treatment with Anti-neoplastic, Immune-modulating, or Non-corticosteroid Immunosuppressive Therapies

VELSIPITY has not been studied in combination with anti-neoplastic, immune-modulating, or non-corticosteroid immunosuppressive therapies. Avoid concomitant administration of these therapies with VELSIPITY and in the weeks following administration because of the risk of additive immunosuppressive effects *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Vaccinations

Patients without a healthcare professional-confirmed history of varicella (chickenpox) or without documentation of a full course of vaccination against varicella zoster virus (VZV) should be tested for antibodies to VZV before initiating VELSIPITY. A full course of VZV vaccination of antibody-negative patients is recommended prior to commencing treatment with VELSIPITY, following which initiation of treatment with VELSIPITY should be postponed for 4 weeks to allow the full effect of vaccination to occur.

No clinical data are available on the safety and efficacy of vaccinations in patients taking VELSIPITY. Vaccinations may be less effective if administered during VELSIPITY treatment.

If live *attenuated* vaccine immunizations are required, administer at least 4 weeks prior to initiation of VELSIPITY. Avoid the use of live attenuated vaccines during and for 5 weeks after treatment with VELSIPITY.

Update immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating VELSIPITY therapy.

5.2 Bradyarrhythmia and Atrioventricular Conduction Delays

Initiation of VELSIPITY may result in a transient decrease in heart rate and AV conduction delays *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Reduction in Heart Rate

Initiation of VELSIPITY may result in a transient decrease in heart rate. After the first dose of VELSIPITY 2 mg, subjects with UC experienced the greatest mean decrease from baseline in heart rate of 7.2 bpm at Hour 3 in UC-1 and Hour 2 in UC-2.

In UC-1, bradycardia was reported on the day of treatment initiation in 1% of subjects treated with VELSIPITY compared to none in subjects who received placebo. On Day 2, bradycardia was reported in 1 subject (0.3%) treated with VELSIPITY compared to none in subjects who received placebo. In UC-2 and UC-3, bradycardia was reported on the day of treatment initiation in 2.9% of subjects treated with VELSIPITY compared to none

in subjects who received placebo. On Day 2, bradycardia was reported in 1 subject (0.3%) treated with VELSIPITY compared to none in subjects who received placebo. Subjects who experienced bradycardia were generally asymptomatic. Few subjects experienced symptoms, such as dizziness, and these symptoms resolved without intervention.

Atrioventricular Conduction Delays

Initiation of VELSIPITY may result in transient AV conduction delays.

On the day of treatment initiation of VELSIPITY 2 mg, first- or second-degree Mobitz type I AV blocks were observed in 0.7% of VELSIPITY-treated subjects compared to none in placebo in UC-1, and in 0.8% of VELSIPITY-treated subjects compared to none in placebo in UC-2 and UC-3. In UC-1, UC-2, and UC-3, Mobitz type II second- or third-degree AV blocks were not reported in VELSIPITY-treated subjects.

If treatment with VELSIPITY is considered, advice from a cardiologist should be sought for those individuals:

- With significant QT prolongation (QTcF ≥450 msec in males, ≥470 msec in females)
- With arrhythmias requiring treatment with Class Ia or Class III anti-arrhythmic drugs or QT prolonging drugs *[see Drug Interactions (7)]*
- With unstable ischemic heart disease, Class I or II heart failure, history of cardiac arrest, cerebrovascular disease, or uncontrolled hypertension *[see Contraindications (4)]*
- With resting heart rate of less than 50 bpm
- With history of symptomatic bradycardia, recurrent cardiogenic syncope, or severe untreated sleep apnea
- With history of Mobitz type I second-degree AV block, unless the patient has a functioning pacemaker *[see Contraindications (4)]*

5.3 Liver Injury

Elevations of aminotransferases may occur in patients receiving VELSIPITY. In UC-1, elevations of alanine transaminase (ALT) greater than 3-fold the upper limit of normal (ULN) occurred in 4.5% of subjects who received VELSIPITY and 2.1% of subjects who received placebo. In UC-2 and UC-3, elevations of ALT greater than 3-fold the ULN occurred in 2.5% of subjects who received VELSIPITY and 0.5% of subjects who received placebo.

Obtain transaminase and bilirubin levels, if not recently available (i.e., within last 6 months), before initiation of VELSIPITY.

Obtain transaminases and bilirubin in patients who develop symptoms suggestive of hepatic dysfunction, such as unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or jaundice and/or dark urine. Discontinue VELSIPITY if significant liver injury is confirmed.

5.4 Macular Edema

S1P receptor modulators, including VELSIPITY, have been associated with an increased risk of macular edema. Obtain a baseline evaluation of the fundus, including the macula, near the start of treatment with VELSIPITY. Periodically conduct an evaluation of the fundus, including the macula, while on therapy and any time there is a change in vision.

Macular edema over an extended period of time (i.e., 6 months) can lead to permanent visual loss. Consider discontinuing VELSIPITY if macular edema develops.

5.5 Increased Blood Pressure

In UC-1 and UC-2 and UC-3, subjects treated with VELSIPITY had an average increase of approximately 1 to 4 mm Hg in systolic blood pressure and approximately 1 to 2 mm Hg in diastolic blood pressure compared to <1.5 mm Hg and <1 mm Hg in subjects receiving placebo, respectively. The increase was first detected after 2 weeks of treatment and remained within the specified average range of BP increases throughout treatment. Hypertension was reported as an adverse reaction in UC-1 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor blood pressure during treatment with VELSIPITY and manage appropriately.

5.6 Fetal Risk

Based on animal studies, VELSIPITY may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies conducted in rats and rabbits, embryofetal toxicity was observed with administration of etrasimod at clinically relevant doses. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception to avoid pregnancy during and for one week after stopping VELSIPITY *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

5.7 Cutaneous Malignancies

The risk of cutaneous malignancies (including basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma) is increased in patients treated with S1P receptor modulators in controlled trials. Kaposi's sarcoma and Merkel cell carcinoma have also been reported in patients treated with S1P receptor modulators in the postmarketing setting.

Skin examinations are recommended prior to or shortly after the start of treatment and periodically thereafter for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer. Providers and patients are advised to monitor for suspicious skin lesions. If a suspicious skin lesion is observed, it should be promptly evaluated. As usual for patients with increased risk for skin cancer, exposure to sunlight and ultraviolet (UV) light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor. Concomitant phototherapy with UV-B radiation or PUVA-photochemotherapy is not recommended in patients taking VELSIPITY.

5.8 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) have been reported in patients receiving S1P receptor modulators. If a patient develops any neurological or psychiatric symptoms/signs (e.g., cognitive deficits, behavioral changes, cortical visual disturbances, or any other neurological cortical symptoms/signs), any symptom/sign suggestive of an increase of intracranial pressure, or accelerated neurological deterioration, the physician should promptly schedule a complete physical and neurological examination and should consider an MRI. Symptoms of PRES are usually reversible but may evolve into ischemic stroke or cerebral hemorrhage. Delay in diagnosis and treatment may lead to permanent neurological sequelae. If PRES is suspected, discontinue treatment with VELSIPITY.

5.9 Respiratory Effects

Reductions in absolute forced expiratory volume over 1 second (FEV_1) were observed in subjects treated with VELSIPITY as early as 3 months after treatment initiation. In UC-1, the decline in absolute FEV_1 from baseline in subjects treated with VELSIPITY compared to placebo was 79 mL (95% CI: -152, -5) at 3 months. In UC-2, reductions in absolute FEV_1 were not observed. There is insufficient information to determine the reversibility of the decrease in FEV_1 after drug discontinuation. In UC-1 and UC-2, subjects with UC and asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease were treated with VELSIPITY; however, interpretation of changes in

pulmonary function test measures in this population are limited due to small sample sizes. Spirometric evaluation of respiratory function should be performed during therapy with VELSIPITY if clinically indicated.

5.10 Unintended Additive Immune System Effects from Prior Treatment with Immunosuppressive or Immune-Modulating Drugs

When switching to VELSIPITY from drugs with prolonged immune effects, consider the half-life and mode of action of these drugs to avoid unintended additive immunosuppressive effects *[see Drug Interactions (7)]*.

5.11 Immune System Effects After Stopping VELSIPITY

After stopping VELSIPITY, lymphocyte counts returned to the normal range in 90% of subjects within 4 to 5 weeks of stopping VELSIPITY *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. Use of immunosuppressants within this period may lead to an additive effect on the immune system, and therefore monitor patients receiving concomitant immunosuppressants for infectious complications up to 5 weeks after the last dose of VELSIPITY *[see Drug Interactions (7)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Bradyarrhythmia and Atrioventricular Conduction Delays *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Liver Injury *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Macular Edema *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Increased Blood Pressure *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Fetal Risk *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Cutaneous Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Respiratory Effects *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Unintended Additive Immune System Effects from Prior Treatment with Immunosuppressive or Immune-Modulating Drugs *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Immune System Effects After Stopping VELSIPITY *[see Warnings and Precautions (5.11)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The safety of VELSIPITY 2 mg once daily in subjects with moderately to severely active ulcerative colitis was evaluated in two randomized, placebo-controlled studies of 52 weeks (UC-1) and 12 weeks (UC-2) duration *[see Clinical Studies (14)]*. Additional safety data were obtained from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study of 12 weeks duration (UC-3).

In the 52-week study (UC-1), 433 subjects were enrolled of whom 289 received VELSIPITY 2 mg once daily. In the 12-week studies (UC-2 and UC-3), 458 subjects were enrolled of whom 288 received VELSIPITY 2 mg once daily.

Table 1 summarizes the adverse reactions reported in at least 2% of subjects and at a higher rate than placebo during UC-1.

Table 1: Adverse Reactions[a] in Subjects with Ulcerative Colitis in a Placebo-Controlled 52-Week Study (UC-1)

Adverse Reaction	VELSIPITY 2 mg Once Daily N = 289 %	Placebo N = 144 %
Headache[b]	9	5
Elevated liver tests[c]	6	5
Dizziness[d]	5	2
Arthralgia	4	2
Hypertension[e]	3	1
Urinary tract infection[f]	3	2
Nausea	3	1
Hypercholesterolemia[g]	3	0
Herpes viral infection[h]	2	1

[a] Reported in at least 2% of subjects and at a higher rate than placebo.
[b] Headache includes related terms headache, migraine, and tension headache.
[c] Elevated liver tests includes related terms ALT increased, AST increased, blood alkaline phosphatase increased, cholestasis, GGT increased, hepatic enzyme increased, hyperbilirubinemia, liver function test increased, and transaminases increased.
[d] Dizziness includes related terms dizziness, dizziness exertional, and dizziness postural.
[e] Hypertension includes related terms hypertension, and blood pressure increased.
[f] Urinary tract infection includes related terms urinary tract infection and cystitis.
[g] Hypercholesterolemia includes related terms hypercholesterolemia and blood cholesterol increased.
[h] Herpes viral infection includes related terms herpes zoster, oral herpes, and herpes simplex.

Table 2 summarizes the adverse reactions reported in at least 2% of subjects and at a higher rate than placebo during UC-2 and UC-3.

Table 2: Adverse Reactions[a] in Subjects with Ulcerative Colitis in Placebo-Controlled 12-Week Studies (UC-2 and UC-3)

Adverse Reaction	VELSIPITY 2 mg Once Daily N = 288 %[b]	Placebo N = 170 %[b]
Headache[c]	6	4
Elevated liver tests[d]	5	<1
Nausea	4	2
Bradycardia[e]	3	0
Urinary tract infection[f]	3	0

[a] Reported in at least 2% of subjects and at a higher rate than placebo.
[b] Study-size adjusted % for each group are based on the Mantel-Haenszel weights.
[c] Headache includes related terms headache, migraine, and sinus headache.
[d] Elevated liver tests includes related terms ALT increased, AST increased, blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased, cholestasis, GGT increased, hepatic enzyme increased, hepatic function abnormal, liver function test abnormal, and transaminases increased.
[e] Bradycardia includes related terms bradycardia, sinus bradycardia, and heart rate decreased.
[f] Urinary tract infection includes related terms urinary tract infection, cystitis, and genitourinary tract infection.

Ophthalmologic Findings
In UC-1, for subjects with a baseline and follow-up examination, a decrease in visual acuity was reported in 2.6% (4/156) of subjects who received VELSIPITY and no subjects who received placebo *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

7 DRUG INTERACTIONS

Etrasimod is primarily metabolized by CYP2C8, CYP2C9, and CYP3A4. Table 3 includes drugs with clinically important drug interactions when administered concomitantly with VELSIPITY and instructions for preventing or managing them. Consult the labeling of concomitantly used drugs to obtain further information.

The effect of concomitant use of VELSIPITY with a combination of separate drugs that are moderate to strong inhibitors or inducers of either CYP2C8, CYP2C9, or CYP3A4 is unknown. However, based on the information below, a similar clinically significant change in exposure cannot be ruled out when two or more metabolic pathways are affected.

Table 3: Drugs That Affect VELSIPITY CYP-Mediated Metabolic Pathways

Anti-Arrhythmic Drugs and QT Prolonging Drugs	
Clinical Impact	A transient decrease in heart rate and AV conduction delays may occur when initiating VELSIPITY *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Because of the potential additive effect on heart rate, VELSIPITY may increase the risk of QT prolongation and Torsades de Pointes with concomitant use of Class Ia and Class III anti-arrhythmic drugs and QT prolonging drugs.
Prevention or Management	Seek the advice of a cardiologist before initiating VELSIPITY treatment with Class Ia (e.g., quinidine, procainamide), Class III anti-arrhythmic drugs (e.g., amiodarone, sotalol), or other drugs that prolong the QT interval.
Beta-Blockers or Calcium Channel Blockers	
Clinical Impact	A transient decrease in heart rate and AV conduction delays may occur when initiating VELSIPITY *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Concomitant use of VELSIPITY in patients receiving stable beta blocker treatment did not result in additive effects on heart rate reduction *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. However, the risk of additive heart rate reduction following initiation of beta blocker therapy with stable VELSIPITY treatment or concomitant use with other drugs that may decrease heart rate is unknown.
Prevention or Management	VELSIPITY can be initiated in patients receiving stable doses of beta blocker treatment. Seek the advice of a cardiologist before initiating a beta blocker in a patient receiving stable VELSIPITY treatment or concomitant use with other drugs that may decrease heart rate (e.g., calcium channel blockers).
Anti-Neoplastic, Immune-Modulating, or Non-Corticosteroid Immunosuppressive Therapies	
Clinical Impact	Risk of additive immune system effects with VELSIPITY VELSIPITY has not been studied in combination with anti-neoplastic, immune-modulating, or non-corticosteroid immunosuppressive therapies.
Prevention or Management	Avoid concomitant administration during and in the weeks following administration of VELSIPITY. When switching from drugs with prolonged immune effects, consider the half-life and mode of action of these drugs to avoid unintended additive immunosuppressive effects *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.
Moderate to Strong Inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4	
Clinical Impact	Increased exposure of etrasimod was observed with concomitant use with a drug that is a moderate inhibitor of CYP2C9 and a moderate inhibitor of CYP3A4 (i.e., fluconazole) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Prevention or Management	Concomitant use with a drug that is a moderate to strong inhibitor of CYP2C9 and a moderate to strong inhibitor of CYP3A4 is not recommended.

CYP2C9 Poor Metabolizers Using Moderate to Strong Inhibitors of CYP2C8 or CYP3A4	
Clinical Impact	Increased exposure of etrasimod in patients who are CYP2C9 poor metabolizers is expected with concomitant use of moderate to strong inhibitors of CYP2C8 or CYP3A4 *[see Clinical Pharmacology (12.3, 12.5)]*.
Prevention or Management	Concomitant use not recommended.
Rifampin	
Clinical Impact	Concomitant use with a drug that is a combined CYP3A4 (strong), CYP2C8 (moderate) and CYP2C9 (moderate) inducer (i.e., rifampin) decreases exposure to etrasimod *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Prevention or Management	Concomitant use not recommended.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in females exposed to VELSIPITY during pregnancy. Pregnant females exposed to VELSIPITY and healthcare providers are encouraged to contact the pregnancy registry by calling 1-800-616-3791.

Risk Summary

Based on findings from animal studies, VELSIPITY may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Available data from reports of pregnancies from the clinical development program with VELSIPITY are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and the fetus associated with increased disease activity in women with inflammatory bowel disease during pregnancy *(see Clinical Considerations)*.

In animal reproduction studies, administration of etrasimod during organogenesis produced adverse effects on development, including embryolethality and fetal malformations, in both rats and rabbits at maternal exposures 5 and 6 times, respectively, the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD). Administration of VELSIPITY to pregnant rats during organogenesis through lactation resulted in decreased pup growth and viability at maternal exposures 5 times the exposure at the MRHD, as well as impaired reproductive performance in first generation offspring, including decreased implantations and increased pre-implantation loss at maternal exposures 24 times the exposure at the MRHD *(see Data)*.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk
Published data suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.

Data

Animal Data
In an embryo-fetal development study in pregnant rats, etrasimod was orally administered at 1, 2, or 4 mg/kg/day (5, 11, and 21 times the exposure at the MRHD of 2 mg, based on AUC comparison) during the period of organogenesis, from gestation day 6 to 17. No maternal toxicity was observed up to 21 times the exposure at the MRHD. Increased post-implantation loss with a corresponding decrease in the number of viable fetuses was observed at 4 mg/kg/day (21 times the exposure at the MRHD). Etrasimod-related fetal external and/or visceral malformations were noted at all dose levels (≥5 times the exposure at the MRHD).

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits, etrasimod was orally administered at 2, 10, or 20 mg/kg/day (0.8, 6, and 11 times the exposure at the MRHD of 2 mg, based on AUC comparison) during the period of organogenesis, from gestation day 7 to 20. Increased post-implantation loss with a corresponding decrease in the number of viable fetuses was observed at 10 and 20 mg/kg/day (6 and 11 times the exposure at the MRHD). Etrasimod-related fetal malformations including aortic arch defects and fused sternebrae were noted at 10 and/or 20 mg/kg/day (6 and 11 times the exposure at the MRHD). There were no adverse effects on embryofetal development at 2 mg/kg/day (less than the exposure at the MRHD).

In a pre- and post-natal development study in rats, etrasimod was orally administered at 0.4, 2, or 4 mg/kg/day (2, 10, and 24 times the exposure at the MRHD of 2 mg, based on AUC comparison) throughout pregnancy and lactation, from gestation day 6 through lactation day 20. Mortality during delivery and impaired maternal performance including increased post-implantation loss, increased number of females with stillborn pups, increased number of stillborn pups per litter, decreased viability index, and/or decreased lactation index was observed at 2 and 4 mg/kg/day (10 and 24 times the exposure at the MRHD). Etrasimod was detected in the plasma of F1 offspring, indicating exposure from the milk of the lactating dam. Decreased pup body weights were observed during the preweaning period at all dose levels (maternal exposures ≥2 times the exposure at the MRHD), and decreased pup viability was observed at 2 and 4 mg/kg/day (maternal exposures 10 and 24 times the exposure at the MRHD). Reduced fertility and reproductive performance including reduction in implantations and increased preimplantation loss in F1 offspring occurred at the highest dose tested (maternal exposures 24 times the exposure at the MRHD).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of etrasimod in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. When etrasimod was orally administered to female rats during pregnancy and lactation, etrasimod was detected in the plasma of the offspring, suggesting excretion of etrasimod in milk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VELSIPITY and any potential adverse effects on the breastfed infant from VELSIPITY or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal data, VELSIPITY may cause fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Females
Before initiation of VELSIPITY treatment, females of reproductive potential should be counseled on the potential for a serious risk to the fetus and the need for effective contraception during treatment with VELSIPITY and for one week following the last dose *[see Warnings and Precautions (5.6) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VELSIPITY in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 577 VELSIPITY-treated subjects in the three clinical trials (UC-1, UC-2, and UC-3), 30 subjects (5%) were 65 years of age and older, while 3 subjects (<1%) were 75 years of age and older. Clinical studies of VELSIPITY did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger adult subjects. The pharmacokinetics of etrasimod are similar in subjects 65 years of age and older compared to younger adult subjects *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Hepatic Impairment

Etrasimod undergoes extensive hepatic metabolism. Exposure to etrasimod was similar in subjects with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and B) compared to subjects with normal hepatic function; however, etrasimod exposure was increased in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) compared to subjects with normal hepatic function *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Use of VELSIPITY in patients with severe hepatic impairment is not recommended. No dosage adjustment is needed in patients with mild to moderate hepatic impairment.

8.7 CYP2C9 Poor Metabolizers

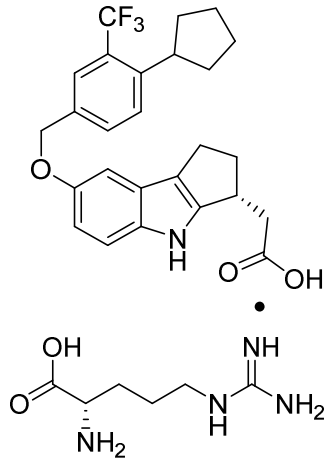
Increased exposure of etrasimod in patients who are CYP2C9 poor metabolizers is expected with concomitant use of moderate to strong inhibitors of CYP2C8 or CYP3A4. Concomitant use of VELSIPITY is not recommended in these patients *[see Clinical Pharmacology (12.3, 12.5)]*.

11 DESCRIPTION

VELSIPITY contains etrasimod, a sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator, supplied as etrasimod arginine.

Etrasimod arginine is a white, off-white to light brown solid that is slightly soluble in water. The chemical name of etrasimod arginine is L-Arginine, (3*R*)-7-[[4-cyclopentyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[*b*]indole-3-acetate (1:1) having a molecular formula of $C_{32}H_{40}F_3N_5O_5$ and a molecular weight of 631.69 g/mol.

The chemical structure of etrasimod arginine is:



VELSIPITY is supplied for oral administration as 2 mg tablets. Each tablet contains 2 mg etrasimod (equivalent to 2.76 mg etrasimod arginine) and the following inactive ingredients: magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, and sodium starch glycolate, with a film coating containing FD&C blue #1/brilliant blue FCF aluminum lake, FD&C blue #2/indigo carmine aluminum lake, FD&C yellow #5/tartrazine aluminum lake, macrogol 4000 JP/PEG 3350, polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Etrasimod is a sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator that binds with high affinity to S1P receptors 1, 4, and 5 ($S1P_{1,4,5}$). Etrasimod has minimal activity on $S1P_3$ (25-fold lower than C_{max} at the recommended dose) and no activity on $S1P_2$. Etrasimod partially and reversibly blocks the capacity of lymphocytes to egress from lymphoid organs, reducing the number of lymphocytes in peripheral blood. The mechanism by which etrasimod exerts therapeutic effects in UC is unknown but may involve the reduction of lymphocyte migration into the intestines.

12.2 Pharmacodynamics

Reduction in Blood Lymphocyte Counts

VELSIPITY causes a reduction in peripheral blood lymphocyte count *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. In UC-1 and UC-2, mean lymphocyte counts decreased to approximately 50% of baseline at 2 weeks (approximate mean blood lymphocyte counts 0.9 x 10^9/L) and the lower lymphocyte counts were maintained during treatment with VELSIPITY.

Dose-response relationship analysis indicates there is a dose-dependent reduction in blood lymphocyte counts. After discontinuing VELSIPITY 2 mg once daily, the median time for peripheral blood lymphocytes to return to the normal range was 2.6 weeks, with approximately 90% of subjects in the normal range within 4.7 weeks.

Reduction in Heart Rate and AV Conduction Delays

VELSIPITY may result in a transient decrease in heart rate and AV conduction upon treatment initiation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. In UC-1 and UC-2, the mean (SD) decrease in heart rate was 7.2 (8.98) bpm at 2 to 3 hours after the first dose of VELSIPITY on Day 1.

Cardiac Electrophysiology

At 2 times the maximum recommended dose, etrasimod does not cause clinically significant QTc interval prolongation.

Pulmonary Function

Reductions in absolute FEV_1 were observed in subjects treated with VELSIPITY *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Drug Interaction Studies

No clinically significant differences in heart rate reduction were observed when etrasimod was used concomitantly with stable beta blocker treatment. The effect of concomitant use of etrasimod with a calcium channel blocker on heart rate reduction is unknown *[see Drug Interactions (7)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Etrasimod mean (SD) steady-state maximum plasma concentration (C_{max}) was 113 (27.5) ng/mL and area under the time concentration curve at the dosing interval (AUC_{tau}) was 2162 (488) ng*h/mL at the recommended dosage. Etrasimod C_{max} and AUC are approximately dose proportional from 0.7 mg to 2 mg (0.35 times up to the recommended dosage). Etrasimod steady state is reached within 7 days with an accumulation of approximately 2- to 3-fold compared to the first dose.

Absorption

The median (range) time to reach etrasimod C_{max} (T_{max}) is approximately 4 hours (range 2 to 8 hours) after oral administration.

Effect of Food
No clinically significant differences in the pharmacokinetics of etrasimod were observed following administration of VELSIPITY with a high-fat meal (800 to 1000 calories) *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Distribution

The mean apparent volume of distribution of etrasimod is 66 (24) L. Etrasimod plasma protein binding is 97.9%.

Elimination

The mean plasma elimination half-life ($t_{1/2}$) of etrasimod is approximately 30 hours with an apparent steady-state oral clearance of approximately 1 L/h after oral administration.

Metabolism
Etrasimod is metabolized by oxidation and dehydrogenation mediated primarily by CYP2C8, CYP2C9, and CYP3A4, with a minor contribution by CYP2C19 and CYP2J2. Etrasimod also undergoes conjugation primarily mediated by UGTs, with a minor contribution by sulfotransferases. Unchanged etrasimod is the main circulating component in plasma.

Excretion
Approximately 82% of total radioactive etrasimod dose was recovered in the feces and 5% in the urine within 336 hours. Approximately 11% of administered radioactive dose was excreted as unchanged etrasimod in feces and none was excreted unchanged in urine.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of etrasimod were observed based on age (>65 years), sex, body weight, race, ethnicity, disease (healthy subjects vs. subjects with ulcerative colitis), and severe renal impairment (eGFR ≤29 mL/min).

Patients with Hepatic Impairment
Etrasimod AUC increased by 13% in subjects with mild (Child-Pugh A), 29% in moderate (Child-Pugh B), and 57% in severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, respectively, compared with subjects with normal liver function. No clinically significant difference in the unbound etrasimod AUC was observed *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies
Combined moderate CYP2C9 and CYP3A4 inhibitors: Concomitant use of etrasimod with steady-state fluconazole (moderate CYP2C9 and CYP3A4 inhibitor) increased etrasimod AUC by 84% *[see Drug Interactions (7)]*.

Combined CYP3A4 (strong), CYP2C8 (moderate) and CYP2C9 (moderate) inducers: Concomitant use of etrasimod with rifampin (strong CYP3A4, moderate CYP2C8, and CYP2C9 inducer) decreased etrasimod AUC by 49% *[see Drug Interactions (7)]*.

Oral Contraceptives: No clinically significant differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 150 mcg levonorgestrel were observed when used concomitantly with etrasimod.

Other Drugs: Itraconazole (a P-gp and strong CYP3A inhibitor) increased etrasimod AUC by 32%. Gemfibrozil (an inhibitor of OATP1B1 and OAT3 and a strong inhibitor of CYP2C8) increased etrasimod AUC by 36%. These effects are unlikely to be clinically significant.

In Vitro Studies
Based on in vitro studies, etrasimod is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4, nor an inducer of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 at clinically relevant concentrations.

Etrasimod is not an inhibitor of UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, or UGT2B17 in vitro.

Etrasimod is not a substrate or an inhibitor of P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, and MATE2-K transporters.

12.5 Pharmacogenomics

CYP2C9 activity is decreased in individuals with genetic variants such as CYP2C9*2 and CYP2C9*3 alleles. The impact of CYP2C9 genetic variants on the pharmacokinetics of etrasimod has not been directly evaluated. CYP2C9 poor metabolizers (e.g., *2/*3, *3/*3) may have decreased clearance of etrasimod when VELSIPITY is used concomitantly with moderate to strong inhibitors of CYP2C8 or CYP3A4 *[see Drug Interactions (7) and Use in Specific Populations (8.7)]*.

CYP2C9 intermediate metabolizers (e.g., *1/*2, *1/*3, *2/*2) may have decreased clearance of etrasimod when VELSIPITY is used concomitantly with moderate to strong inhibitors of CYP2C8 or CYP3A4; however, the effect on VELSIPITY exposure in CYP2C9 intermediate metabolizers with concomitant CYP2C8 or CYP3A4 inhibitors is not known.

The prevalence of the CYP2C9 poor metabolizer phenotype is approximately 2 to 3% in White populations, 0.5 to 4% in Asian populations, and <1% in African-American populations. Other decreased or nonfunctional CYP2C9 alleles (e.g., *5, *6, *8, *11) are more prevalent in African-American populations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Oral carcinogenicity studies with etrasimod were conducted in mice and rats. In mice administered etrasimod (2, 6, or 20 mg/kg/day) for up to 104 weeks, there was an increase in hemangiosarcoma and hemangioma in males and females at 6 and 20 mg/kg/day (exposures approximately 42 and 121 times, respectively, the exposure at the MRHD of 2 mg, based on AUC comparison). In rats, oral administration of etrasimod (2, 6, or 20 mg/kg/day) for up to 91 weeks did not result in an increase in tumors (male and female exposures 80 and 179 times, respectively, the exposure at the MRHD).

Mutagenesis

Etrasimod was negative in a battery of in vitro (Ames, chromosomal aberration in human peripheral blood lymphocytes) and in vivo (rat micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

Etrasimod administered orally to male rats at 25, 100, or 200 mg/kg/day from pre-mating through mating had no adverse effects on male fertility at exposures up to 467 times the exposure at the MRHD of 2 mg, based on AUC comparison. Etrasimod administered orally to female rats at 1, 2, or 4 mg/kg/day from pre-mating to implantation had no adverse effects on female fertility at exposures up to 21 times the exposure at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of VELSIPITY was evaluated in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies [UC-1 (NCT03945188) and UC-2 (NCT03996369)] in adult subjects with moderately to severely active ulcerative colitis who had an inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more of the following treatment options: oral aminosalicylates, corticosteroids, thiopurines, Janus kinase (JAK) inhibitors, or biologic therapies (e.g., TNF blocker, anti-integrin, anti-IL12/23). UC-1 was a 52-week study and UC-2 was

a 12-week study. In both studies, subjects were randomized to VELSIPITY or placebo and continued on treatment for the entire duration of the study.

Disease severity was assessed based on the modified Mayo score (mMS), a 3-component Mayo score (0 to 9) which consists of the following subscores (0 to 3 for each subscore): stool frequency (SF), rectal bleeding (RB), and findings on centrally read endoscopy score (ES). An ES of 2 was defined by marked erythema, lack of vascular pattern, any friability, and/or erosions, and a score of 3 was defined by spontaneous bleeding and ulceration.

Subjects in these studies may have received other concomitant UC therapies including stable daily doses of oral aminosalicylates and/or oral corticosteroids (≤20 mg/day prednisone, ≤9 mg/day budesonide, or equivalent steroid). Concomitant treatment with immunomodulators (e.g., thiopurines, methotrexate), biologic therapies, JAK inhibitors, rectal 5-ASA, or rectal corticosteroids was not permitted.

Endpoints and Results Study UC-1

In UC-1, efficacy was evaluated in 408 adult subjects with a baseline mMS of 5 to 9 (median of 7), including a centrally read endoscopy subscore of 2 or 3. Subjects were randomized 2:1 to receive VELSIPITY 2 mg or placebo administered orally once daily. Subjects had a mean age of 41 years (range 18 to 78 years); 45% were female; and 89% identified as White, 7% as Asian, 2% as Black or African American, 1% as American Indian or Alaska Native, and 1% did not report their racial group. A total of 30% of subjects had prior exposure to biologic/JAK inhibitors and a total of 14% of subjects had exposure to >1 biologic/JAK inhibitor. At baseline, 68% of subjects were receiving oral aminosalicylates and 31% of subjects were receiving oral corticosteroids.

The coprimary endpoints were the proportion of subjects achieving clinical remission at Week 12 and at Week 52. The secondary endpoints included the proportion of subjects achieving endoscopic improvement, histologic-endoscopic mucosal improvement, corticosteroid-free clinical remission, and maintenance of clinical remission (see Table 4).

Table 4: Proportion of Subjects with Ulcerative Colitis Meeting Efficacy Endpoints in UC-1 at Week 12 and at Week 52

Endpoints	**Placebo**	**VELSIPITY**	**Treatment Difference[a] (95% CI)**
Coprimary Endpoints			
Clinical Remission[b] at Week 12			
Total population	N = 134 7%	N = 274 27%	**20%[c]** **(13%, 27%)**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 93 10%	N = 194 31%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 41 2%	N = 80 18%	
Clinical Remission[b] at Week 52			
Total population	N = 134 7%	N = 274 32%	**26%[c]** **(19%, 33%)**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 93 8%	N = 194 37%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 41 5%	N = 80 21%	

Endpoints	Placebo	VELSIPITY	Treatment Difference[a] (95% CI)
Week 12 Endpoints			
Endoscopic Improvement[d]			
Total population	N = 134 14%	N = 274 35%	**21%[c]** **(13%, 29%)**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 93 18%	N = 194 39%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 41 5%	N = 80 25%	
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement[e]			
Total population	N = 134 4%	N = 274 21%	**17%[c]** **(11%, 23%)**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 93 6%	N = 194 24%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 41 0%	N = 80 14%	
Week 52 Endpoints			
Endoscopic Improvement[d]			
Total population	N = 134 10%	N = 274 37%	**27%[c]** **(19%, 34%)**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 93 13%	N = 194 40%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 41 5%	N = 80 30%	
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement[e]			
Total population	N = 134 8%	N = 274 27%	**18%[c]** **(11%, 25%)**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 93 11%	N = 194 28%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 41 2%	N = 80 23%	
Corticosteroid-free Clinical Remission[f]			
Total population	N = 134 7%	N = 274 32%	**26%[c]** **(19%, 33%)**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 93 8%	N = 194 37%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 41 5%	N = 80 21%	

Endpoints	Placebo	VELSIPITY	Treatment Difference[a] (95% CI)
Maintenance of Clinical Remission[g]			
Total population	N = 134 2%	N = 274 18%	**16%[c]** **(11%, 21%)**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 93 2%	N = 194 22%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 41 2%	N = 80 10%	

CI = confidence interval

[a] Treatment difference (adjusted for stratification factors of prior biologic/JAK inhibitor exposure, corticosteroid use at baseline, and baseline mMS group).

[b] Clinical remission is defined as SF subscore of 0 or 1, RB subscore of 0, and ES ≤1 (excluding friability).

[c] p <0.001.

[d] Endoscopic improvement is defined as ES ≤1 (excluding friability).

[e] Histologic-endoscopic mucosal improvement is defined as ES ≤1 (excluding friability) with Geboes Index score <2.0, indicating no neutrophils in the epithelial crypts or lamina propria, no increase in eosinophils, and no crypt destruction, erosions, ulcerations, or granulation tissue.

[f] Corticosteroid-free clinical remission is defined as clinical remission at Week 52 without receiving corticosteroids for at least 12 weeks prior to Week 52.

[g] Maintenance of clinical remission is defined as achievement of clinical remission at both Week 12 and Week 52.

The relationship of histologic-endoscopic mucosal improvement at Week 12 or Week 52 to disease progression and longer-term outcomes after Week 52 was not evaluated in Study UC-1.

Clinical Response

A greater proportion of subjects treated with VELSIPITY compared to placebo achieved clinical response, defined as a ≥2 point and ≥30% decrease from baseline in mMS, and a ≥1 point decrease from baseline in RB subscore or an absolute RB subscore ≤1 at Week 12 (62% vs 34%).

Stool Frequency and Rectal Bleeding Subscores

Decreases in SF subscores were observed as early as Week 2 and decreases in RB subscores were observed as early as Week 4 in subjects treated with VELSIPITY compared to placebo.

Endoscopic Assessment

Normalization of the endoscopic appearance of the mucosa (endoscopic remission) was defined as ES of 0. A greater proportion of subjects treated with VELSIPITY compared to placebo achieved endoscopic remission by Week 12 (15% vs 4%), Week 52 (26% vs 6%), and both Week 12 and Week 52 (11% vs 1%).

Endpoints and Results Study UC-2

In UC-2, efficacy was evaluated in 333 adult subjects with a baseline mMS of 5 to 9 (median of 7), including a centrally read endoscopy subscore of 2 or 3. Subjects were randomized 2:1 to receive VELSIPITY 2 mg or placebo administered orally once daily. Subjects had a mean age of 41 years (range 18 to 73 years); 41% were female; and 76% identified as White, 19% as Asian, 2% as American Indian or Alaska Native, 1% as Black or African American, and 2% as multiple racial groups or did not report their racial group. A total of 34% of subjects had prior exposure to biologic/JAK inhibitors and a total of 17% of subjects had exposure to >1 biologic/JAK inhibitor. At baseline, 66% of subjects were receiving oral aminosalicylates and 28% of subjects were receiving oral corticosteroids.

The primary endpoint was the proportion of subjects achieving clinical remission at Week 12. The secondary endpoints included the proportion of subjects achieving endoscopic improvement and histologic-endoscopic mucosal improvement at Week 12 (see Table 5).

Table 5: Proportion of Subjects with Ulcerative Colitis Meeting Efficacy Endpoints in UC-2 at Week 12

Endpoints	Placebo	VELSIPITY	Treatment Difference[a] (95% CI)
Clinical Remission[b]			
Total population	N = 112 15%	N = 221 26%	**11%[c]** **(3%, 20%)**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 74 16%	N = 147 30%	
Prior biologic/JAK inhibitor exposure	N = 38 13%	N = 74 19%	
Endoscopic Improvement[d]			
Total population	N = 112 19%	N = 221 30%	**12%[c]** **(3%, 21%)**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 74 19%	N = 147 34%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 38 18%	N = 74 23%	
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement[e]			
Total population	N = 112 9%	N = 221 16%	**8%[c]** **(1%, 15%)**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 74 11%	N = 147 19%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	N = 38 5%	N = 74 11%	

CI = confidence interval

[a] Treatment difference (adjusted for stratification factors of prior biologic/JAK inhibitor exposure, corticosteroid use at baseline, and baseline mMS group).

[b] Clinical remission is defined as SF subscore of 0 or 1, RB subscore of 0, and ES ≤1 (excluding friability).

[c] $p < 0.05$.

[d] Endoscopic improvement is defined as ES ≤1 (excluding friability).

[e] Endoscopic-histologic mucosal improvement is defined as ES ≤1 (excluding friability) with Geboes Index score <2.0, indicating no neutrophils in the epithelial crypts or lamina propria, no increase in eosinophils, and no crypt destruction, erosions, ulcerations, or granulation tissue.

The relationship of histologic-endoscopic mucosal improvement at Week 12 to disease progression and longer-term outcomes after Week 12 was not evaluated in Study UC-2.

Clinical Response

A greater proportion of subjects treated with VELSIPITY compared to placebo achieved clinical response, defined as a ≥2 point and ≥30% decrease from baseline in mMS, and a ≥1 point decrease from baseline in RB subscore or an absolute RB subscore ≤1 at Week 12 (62% vs 41%).

Stool Frequency and Rectal Bleeding Subscores
Decreases in SF subscores were observed as early as Week 2 and decreases in RB subscores were observed as early as Week 4 in subjects treated with VELSIPITY compared to placebo.

Endoscopic Assessment
Normalization of the endoscopic appearance of the mucosa (endoscopic remission) was defined as ES of 0. A greater proportion of subjects treated with VELSIPITY compared to placebo achieved endoscopic remission by Week 12 (17% vs 8%).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

VELSIPITY tablet is available as a round, green film-coated 2 mg etrasimod tablet, debossed with "ETR" on one side and "2" on the other side.

VELSIPITY tablets are packed in a child-resistant 100 mL white, round, high-density polyethylene (HDPE) bottle containing 4 g of silica gel desiccant integrated directly into the 45 mm polypropylene (PP) cap.

Dosage Form	**Strength**	**Description**	**NDC Number**
Tablets	2 mg of etrasimod	30 count bottle	0069-0274-30

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Risk of Infections

Inform patients that they may be more likely to get infections, some of which could be life-threatening, when taking VELSIPITY and for 5 weeks after stopping it, and that they should contact their healthcare provider if they develop symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Inform patients that prior or concomitant use of drugs that suppress the immune system may increase the risk of infection.

Advise patients that some vaccines containing live virus (live *attenuated* vaccines) should be avoided during treatment with VELSIPITY. Advise patients that if immunizations are planned, they should be administered at least 4 weeks prior to initiation of VELSIPITY. Inform patients that the use of live *attenuated* vaccines should be avoided during and for 5 weeks after treatment with VELSIPITY.

Cardiac Effects

Advise patients that initiation of VELSIPITY treatment may result in transient decrease in heart rate *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Liver Injury

Inform patients that VELSIPITY may increase liver enzymes. Advise patients that they should contact their healthcare provider if they have any unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or jaundice and/or dark urine *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Macular Edema

Advise patients that VELSIPITY may cause macular edema, and that they should obtain an eye exam near the start of treatment with VELSIPITY, have their eyes monitored periodically by an eye care professional while receiving therapy, and contact their healthcare provider if they experience any changes in their vision while taking VELSIPITY *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Fetal Risk

VELSIPITY may cause fetal harm. Advise females to immediately inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.6) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VELSIPITY and for one week after stopping VELSIPITY *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Pregnancy and Pregnancy Registry

Advise patients that there is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to VELSIPITY during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Cutaneous Malignancies

Advise patients to limit exposure to sunlight and ultraviolet (UV) light, wear protective clothing, and use a sunscreen with a high protection factor. Concomitant phototherapy with UV-B radiation or PUVA-photochemotherapy is not recommended in patients taking VELSIPITY. If a suspicious skin lesion is observed, patients should immediately report it to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Advise patients to immediately report to their healthcare provider any symptoms involving sudden onset of severe headache, altered mental status, visual disturbances, or seizure. Inform patients that delayed treatment could lead to permanent neurological consequences *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Respiratory Effects

Advise patients that they should contact their healthcare provider if they experience new onset or worsening dyspnea *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Immune System Effects after Stopping VELSIPITY

Advise patients that VELSIPITY continues to have effects, such as lowering effects on peripheral lymphocyte count, for up to 5 weeks after the last dose, and to monitor for signs and symptoms of infection during that time *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

This product's labeling may have been updated. For the most recent prescribing information, please visit www.pfizer.com.

For Medical Information about VELSIPITY, please visit www.pfizermedinfo.com or call 1-800-438-1985.



Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10001

LAB-1528-3.0

MEDICATION GUIDE
VELSIPITY™ (Vel-sip-itee)
(etrasimod)
tablets, for oral use

Read this Medication Guide before you start taking VELSIPITY and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about VELSIPITY?

VELSIPITY can cause serious side effects, including:

1. **Infections.** VELSIPITY can increase your risk of serious infections. These infections can be life-threatening and cause death.

   VELSIPITY lowers the number of white blood cells (lymphocytes) in your blood. This usually returns to normal within 4 to 5 weeks after you stop taking VELSIPITY. Your healthcare provider will test your blood before you start taking VELSIPITY. Call your healthcare provider right away if you have any of these symptoms of an infection during treatment with VELSIPITY, and for 5 weeks after you stop taking VELSIPITY:

   - fever or high temperature
   - tiredness
   - flu-like symptoms
   - pain when peeing or peeing more often than usual. These can be signs of a urinary tract infection.
   - headache with fever, neck stiffness, sensitivity to light, nausea, or confusion. These may be symptoms of meningitis, an infection of the lining around your brain and spine.

   Your healthcare provider may delay or stop your VELSIPITY treatment if you have an infection.

2. **Slow heart rate (also known as bradyarrhythmia) when you start taking VELSIPITY.** VELSIPITY may cause your heart rate to temporarily slow down especially after you take your first dose. You will have a test called an electrocardiogram (ECG) to check the electrical activity of your heart before you take your first dose of VELSIPITY.

   Call your healthcare provider if you experience these symptoms of slow heart rate:
   - feeling dizzy
   - feeling lightheaded
   - feeling like your heart is beating slowly or skipping beats
   - feeling short of breath
   - feeling confused
   - feeling tired
   - chest pain

See "**What are the possible side effects of VELSIPITY?**" for more information about side effects.

What is VELSIPITY?

- VELSIPITY is a prescription medicine used to treat adults with moderately to severely active ulcerative colitis.

It is not known if VELSIPITY is safe and effective in children.

Do not take VELSIPITY if you:

- have had a heart attack, chest pain (unstable angina), stroke or mini stroke (transient ischemic attack or TIA), and certain types of heart failure requiring hospitalization in the last 6 months.
- have or have had a history of unusual heartbeats (arrhythmia) that is not corrected by a pacemaker.

Talk to your healthcare provider before taking VELSIPITY if you have any of these conditions or do not know if you have any of these conditions.

Before taking VELSIPITY, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a serious infection or an infection that does not go away or that keeps coming back (chronic).
- are unable to fight infections due to a disease.
- have received a vaccine in the past 4 weeks or are scheduled to receive a vaccine. You should be brought up to date with all age required vaccines before starting treatment with VELSIPITY. VELSIPITY may affect how well a

vaccine works. Tell your healthcare provider that you are receiving treatment with VELSIPITY before receiving a vaccine.

- have chickenpox or received the vaccine for chickenpox. Your healthcare provider may do a blood test for the chickenpox virus. You may need to get the full course of the chickenpox vaccine and then wait 4 weeks before you start taking VELSIPITY.
- have a slow heart rate.
- have an irregular or abnormal heartbeat (arrhythmia).
- have heart disease, Class I or II heart failure, history of a heart attack, high blood pressure or uncontrolled high blood pressure.
- have cerebrovascular disease or history of a stroke or ministroke.
- history of repeated fainting.
- have or have had liver problems.
- have or have had skin cancer.
- have breathing problems, including untreated sleep apnea.
- are pregnant or plan to become pregnant. VELSIPITY may harm your unborn baby. Talk with your healthcare provider if you are pregnant or plan to become pregnant. If you are a female who can become pregnant, you should use effective birth control during your treatment with VELSIPITY and for 7 days after you stop taking VELSIPITY. Talk to your healthcare provider about what birth control method is right for you during this time. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant while taking VELSIPITY or within 7 days after you stop taking VELSIPITY.

  Pregnancy Registry: There is a registry for women who become pregnant during treatment with VELSIPITY. If you become pregnant while taking VELSIPITY, talk to your healthcare provider about registering with the VELSIPITY Pregnancy Registry. The purpose of this registry is to collect information about your health and your baby's health. Either you or your healthcare provider can contact this registry by calling 1-800-616-3791.

- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VELSIPITY passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take VELSIPITY.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Using VELSIPITY with other medicines can cause serious side effects. Especially tell your healthcare provider if you take or have taken:

- medicines to control your heart rhythm (antiarrhythmics), heartbeat, or blood pressure. These may be called beta blockers or calcium channel blockers.
- medicines that affect your immune system.
- certain medicines known as moderate to strong inhibitors of both CYP2C9 and CYP3A4, medicines such as fluconazole. If you are taking fluconazole, you should not take VELSIPITY.
- Rifampin. If you are taking rifampin, you should not take VELSIPITY.

You should not receive **live** vaccines at least 4 weeks before starting VELSIPITY, during treatment with VELSIPITY and for 5 weeks after you stop taking VELSIPITY. Talk to your healthcare provider before you receive a vaccine during treatment and for 5 weeks after treatment with VELSIPITY. If you receive a live vaccine, you may get the infection the vaccine was meant to prevent. Vaccines may not work as well when given during treatment with VELSIPITY.

Ask your healthcare provider or pharmacist for a list of these medicines if you are not sure.
Know the medicines you take. Keep a list of your medicines to show the list to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take VELSIPITY?

- Take VELSIPITY exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take VELSIPITY 1 time each day.
- Swallow VELSIPITY tablets whole.
- Take VELSIPITY with or without food.
- If a dose is missed, take the missed dose at the next scheduled time; do not double the next dose.

What are the possible side effects of VELSIPITY?
VELSIPITY can cause serious side effects, including:

- See "**What is the most important information I should know about VELSIPITY?**"
- **Liver problems.** VELSIPITY may cause liver problems. Your healthcare provider will do blood tests to check your liver before you start taking VELSIPITY. Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:
  - unexplained nausea
  - vomiting
  - stomach area (abdominal pain)
  - tiredness
  - loss of appetite
  - yellowing of the whites of your eyes or skin
  - dark colored urine

  If you develop any of these symptoms, your healthcare provider will do blood tests to check your liver and may stop your treatment with VELSIPITY.

- **Increased blood pressure.** Your healthcare provider should check your blood pressure during treatment with VELSIPITY and treat you as needed.

- **A problem with your vision called macular edema.** Your healthcare provider should test your vision around the time you start taking VELSIPITY or at any time you notice vision changes during your treatment with VELSIPITY. Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:
  - blurriness or shadows in the center of your vision
  - sensitivity to light
  - a blind spot in the center of your vision
  - unusually colored vision

- **Types of skin cancer.** Certain types of skin cancer have happened with medicines in the same class as VELSIPITY. Limit the amount of time you spend in sunlight and ultraviolet (UV) light while taking VELSIPITY. Wear protective clothing and use a sunscreen with a high sun protection factor. Tell your healthcare provider if you have any changes in the appearance of your skin.

- **Swelling and narrowing of the blood vessels in your brain.** A condition called Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) has happened with drugs in the same class. Symptoms of PRES usually get better when you discontinue treatment. If not treated, PRES may cause a stroke. Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:
  - sudden severe headache
  - sudden confusion
  - sudden loss of vision or other changes in your vision
  - seizure
  - If you develop any of these symptoms, your healthcare provider will stop treatment with VELSIPITY.

- **Breathing problems.** Some people who take medicines in the same class as VELSIPITY may experience shortness of breath. Your healthcare provider may do tests to check your breathing during treatment with VELSIPITY. Call your healthcare provider right away if you have new or worsening breathing problems.

The most common side effects of VELSIPITY include headache, elevated liver tests, and dizziness.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all of the possible side effects of VELSIPITY.

For more information, ask your healthcare provider or pharmacist. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Pfizer at 1-800-438-1985.

How should I store VELSIPITY?

- Store VELSIPITY at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep VELSIPITY and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of VELSIPITY.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use VELSIPITY for a condition for which it was not prescribed. Do not give VELSIPITY to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about VELSIPITY that is written for health professionals.

What are the ingredients in VELSIPITY?

Active ingredient: etrasimod arginine.

Inactive ingredients:

Tablet core: magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, and sodium starch glycolate.

Tablet coating: FD&C blue #1/brilliant blue FCF aluminum lake, FD&C blue #2/indigo carmine aluminum lake, FD&C yellow #5/tartrazine aluminum lake, macrogol 4000 JP/PEG 3350, polyvinyl alcohol (partially hydrolyzed), talc, and titanium dioxide.



Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10001

LAB-1541-2.0

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 06/2024

1. 効能・効果

本剤は，成人における中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（UC）の治療を適応とする。

2. 用法・用量

2.1. 本剤初回投与前の評価，薬物療法およびワクチン接種

本剤の投与を開始する前に以下の評価を実施すること。

全血球計算

全血球計算（リンパ球数を含む）の最新（過去 6 ヵ月以内または UC の前治療中止後）の結果を入手する*［警告および使用上の注意（5.1）参照］*。

心臓の評価

心電図を取得し，投与前に伝導異常の有無を確認する。特定の既往症を有する患者については，心臓専門医に助言を求めること*［警告および使用上の注意（5.2）参照］*。

肝機能検査

トランスアミナーゼおよびビリルビンの最新の（過去 6 ヵ月以内）結果を入手する*［警告および使用上の注意（5.3）参照］*。

眼科的評価

本剤の投与を開始する直前に眼底（黄斑を含む）のベースライン評価を実施する*［警告および使用上の注意（5.4）参照］*。

皮膚検査

本剤の投与を開始する前または開始直後に皮膚検査を実施する。皮膚病変が疑われた場合は，速やかに評価すること*［警告および使用上の注意（5.7）参照］*。

現在または過去の薬物療法

- 心拍数減少または房室伝導遅延を引き起こすおそれがある薬剤の投与有無を確認する*［警告および使用上の注意（5.2）および薬物相互作用（7）参照］*。
- 抗悪性腫瘍薬，免疫調節薬，もしくはコルチコステロイド以外の免疫抑制薬の投与を受けている場合またはこれらの薬剤の使用歴がある場合は，本剤の投与を開始する前に，意図しない相加的な免疫抑制作用が生じる可能性を考慮すること*［警告および使用上の注意（5.10）および薬物相互作用（7）参照］*。

ワクチン接種

水痘（水疱瘡）の既往歴が医療従事者により確認されていない患者または水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）に対するワクチン接種完了の記録がない患者については，本剤の投与を開始する

前に VZV ウイルスの抗体検査を実施すること。陰性の患者には，本剤の投与を開始する前に VZV ウイルスに対するワクチン接種を行うことが推奨される。

弱毒化生ワクチンの接種が必要な場合は，本剤の投与開始の少なくとも 4 週間前に接種すること。

本剤の投与を開始する前に，予防接種に関する最新のガイドラインに従って予防接種を実施する*［警告および使用上の注意（5.1）参照］*。

2.2. 推奨用量

- 本剤の推奨用量は，2 mg 1 日 1 回経口投与である。
- 食事の有無にかかわらず，錠剤をそのまま飲み込むこと*［臨床薬理（12.3）参照］*。
- 服薬を忘れた場合は，次回の予定時に服用し，その際に倍量を服用しないこと。

3. 剤形および含量

錠剤：エトラシモド 2 mg（円形，緑色のフィルムコーティング錠）で，片面に「ETR」，反対面に「2」の刻印を有する。

4. 禁忌

本剤は，以下の患者には禁忌である。

- 過去 6 ヵ月以内に，心筋梗塞，不安定狭心症，脳卒中，一過性脳虚血発作（TIA），入院を要する非代償性心不全または III/IV 度の心不全を発症した患者*［警告および使用上の注意（5.2）参照］*
- ペースメーカーが機能している場合を除き，モビッツ II 型第二度もしくは第三度房室ブロック，洞不全症候群または洞房ブロックの既往症または現症を有する患者*［警告および使用上の注意（5.2）参照］*

5. 警告および使用上の注意

5.1. 感染症

感染症のリスク

本剤の投与により，リンパ組織中のリンパ球が可逆的に滞留されるため，末梢血リンパ球数の平均値は第 52 週にベースライン値の約 45%まで低下する*［臨床薬理（12.2）参照］*。したがって，本剤は易感染性を高める可能性がある。他のスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節薬では，関連する生命を脅かす致死性の感染症がまれに報告されている。

本剤の投与を開始する前に，全血球計算（リンパ球数を含む）の最新（過去6ヵ月以内またはUCの前治療中止後）の結果を入手すること。

活動性感染症を有する患者については，感染症が回復するまで本剤の投与開始を延期すること。

UC-1 試験において，感染症全体の発現割合は，プラセボ投与例の 22.2%に対して，本剤投与例では 24.9%であった。UC-2 試験および UC-3 試験の併合データにおいて，感染症全体の発現割合は，プラセボ投与例の 11.8%に対して，本剤投与例では 14.0%であった。主な感染症は，UC-1 試験では尿路感染およびヘルペスウイルス感染，UC-2 + UC-3 試験では尿路感染であった*［副作用（6.1）参照］*。

本剤投与例でリンパ球数が 0.2×10^9/L 未満となった治験参加者の割合は，UC-1 試験では 5.5%，UC-2 + UC-3 試験では 0.6%であった。これらの事象による投与中止はなかった。末梢血中のリンパ球絶対数は，治験参加者の 90%で投与中止後 4〜5 週間以内に基準範囲に回復した*［臨床薬理（12.2）参照］*。

重篤な感染症が発現した場合は，本剤の投与中断を検討すること。

末梢血リンパ球数への低下作用などの薬力学的作用は，本剤の投与中止後 5 週間まで持続する可能性があるため，この期間をとおして継続的に感染症に警戒すること。

進行性多巣性白質脳症

進行性多巣性白質脳症（PML）は，JC ウイルスによって引き起こされる脳のウイルス性日和見感染であり，典型的には免疫不全患者で発現し，死亡や重度障害に至ることが多い。PML に伴う典型的な症状は多様であり，数日から数週間で進行し，身体の片側の進行性の脱力や四肢の不器用，視覚障害ならびに錯乱および人格変化に至る思考，記憶および見当識の変化などがみられる。

S1P 受容体調節薬の投与を受けた多発性硬化症の患者で PML が報告されており，いくつかのリスク因子（免疫不全患者，免疫抑制薬を用いた多剤併用療法，投与期間など）との関連性が指摘されている。多発性硬化症の患者データによると，S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者では，投与期間が長いほど PML のリスクが高まり，PML 症例の大部分は S1P 受容体調節薬の投与を 18 ヵ月以上受けた患者で発生している。本剤は多発性硬化症に対する適応はない。医師は PML を示唆する可能性のある臨床症状または原因不明の神経学的所見がないか，注意する必要がある。臨床徴候・症状に先立ち，MRI 所見で顕在化することがある。PML が疑われる場合は，適切な診断評価によって PML が除外されるまで，本剤の投与を中断すること。

PML が確認された場合は，本剤の投与を中止すること。

S1P 受容体調節薬の投与を受け，PML を発症した後に投与を中止した多発性硬化症患者で免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）が報告されている。IRIS は，患者の状態が急速に進行して重篤な神経学的合併症や死亡に至る可能性がある臨床的悪化がみられ，MRI で特徴的な変化を伴うことが多い。PML を発症した患者での IRIS 発現までの期間は，概して S1P 受容体調節薬の投与中止から数ヵ月以内であった。IRIS の発現有無をモニタリングし，関連する炎症を適切に治療すること。

ヘルペスウイルス感染

S1P 受容体調節薬の投与で，単純ヘルペス脳炎，水痘・帯状疱疹髄膜炎および限局性ヘルペスウイルス感染が報告されている。UC-1 試験では，帯状疱疹は本剤投与例の 0.7%で報告された

が，プラセボ投与例では報告がなかった。水痘（水疱瘡）の既往歴が医療従事者により確認されていない患者または VZV に対するワクチン接種完了の記録がない患者については，本剤の投与を開始する前に VZV ウイルスの抗体検査を実施すること *（「ワクチン接種」参照）*。

クリプトコッカス感染

S1P 受容体調節薬の投与に伴い，致死性のクリプトコッカス性髄膜炎や播種性クリプトコッカス感染の症例が報告されている。医師はクリプトコッカス性髄膜炎の臨床症状・徴候がないか，注意する必要がある。クリプトコッカス感染と一致する症状・徴候が認められる患者には，診断評価および治療を速やかに実施すること。本剤の投与は，クリプトコッカス感染が除外されるまで中断すること。クリプトコッカス性髄膜炎と診断された場合は，適切な治療を開始すること。

抗悪性腫瘍薬，免疫調節薬，またはコルチコステロイド以外の免疫抑制薬による前治療および併用療法

本剤と，抗悪性腫瘍薬，免疫調節薬，またはコルチコステロイド以外の免疫抑制薬との併用に関する試験は実施されていない。相加的な免疫抑制作用が生じるリスクがあるため，これらの薬剤と本剤の併用および本剤投与後数週間におけるこれらの薬剤の投与は避けること*［警告および使用上の注意（5.10）参照］*。

ワクチン接種

水痘（水疱瘡）の既往歴が医療従事者により確認されていない患者または VZV に対するワクチン接種完了の記録がない患者については，本剤の投与を開始する前に VZV ウイルスの抗体検査を実施すること。陰性の患者には，本剤の投与を開始する前に VZV ウイルスに対するワクチン接種を完了することが推奨される。接種後はワクチン接種の効果が最大限となるよう，本剤の投与開始を 4 週間延期すること。

本剤を投与中の患者でのワクチン接種の安全性および有効性に関する臨床データは得られていない。本剤の投与中はワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。

弱毒化生ワクチンの接種が必要な場合は，本剤の投与開始の少なくとも 4 週間前に接種すること。本剤の投与中および投与後 5 週間は弱毒化生ワクチンの接種を避けること。

本剤の投与を開始する前に，予防接種に関する最新のガイドラインに従って予防接種を実施すること。

5.2. 徐脈性不整脈および房室伝導遅延

本剤の投与を開始すると，心拍数減少および房室伝導遅延が一時的に生じる可能性がある*［臨床薬理（12.2）参照］*。

心拍数の減少

本剤の投与を開始すると，心拍数減少が一時的に生じる可能性がある。UC 患者で本剤 2 mg の初回投与後に認められた心拍数のベースラインからの平均減少量は最大で 7.2 bpm であり，UC-1 試験では投与 3 時間後，UC-2 試験では投与 2 時間後に認められた。

UC-1 試験では，徐脈は，投与開始日にプラセボ投与例の 0 例に対して，本剤投与例では 1%に認められ，投与 2 日目にプラセボ投与例の 0 例に対して，本剤投与例で 1 例（0.3%）に認められた。UC-2 + UC-3 試験では，徐脈は，投与開始日にプラセボ投与例の 0 例に対して，本剤投与例では 2.9%に認められ，投与 2 日目にプラセボ投与例の 0 例に対して，本剤投与例の 1 例（0.3%）に認められた。徐脈が発現した治験参加者に概して症状は認められなかった。浮動性めまいなどの症状が発現した治験参加者は少数であり，これらの症状は介入なしで消失した。

房室伝導遅延

本剤の投与を開始すると，房室伝導遅延が一時的に生じる可能性がある。

本剤 2 mg の投与開始日に第一度またはモビッツ I 型第二度房室ブロックが，UC-1 試験ではプラセボ投与例の 0 例に対して，本剤投与例では 0.7%に認められ，UC-2 + UC-3 試験ではプラセボ投与例の 0 例に対して，本剤投与例では 0.8%に認められた。モビッツ II 型第二度または第三度房室ブロックは，UC-1 試験，UC-2 試験および UC-3 試験の本剤投与例での報告はなかった。

以下の患者に対して本剤の投与を検討する場合は，心臓専門医に助言を求めること。

- 著明な QT 間隔延長（QTcF が男性で 450 msec 以上，女性で 470 msec 以上）が認められる者
- クラス Ia 抗不整脈剤もしくはクラス III 抗不整脈剤または QT 間隔延長作用を有する薬剤による治療を要する不整脈を有する者*［薬物相互作用（7）参照］*
- 不安定な虚血性心疾患，I/II 度の心不全，心停止の既往症，脳血管疾患またはコントロール不良の高血圧を有する者*［禁忌（4）参照］*
- 安静時心拍数が 50 bpm 未満の者
- 症候性徐脈，再発性心原性失神または重度の未治療の睡眠時無呼吸の既往症を有する者
- ペースメーカーが機能している場合を除き，モビッツ I 型第二度房室ブロックの既往症を有する者*［禁忌（4）参照］*

5.3. 肝障害

本剤投与例では，アミノトランスフェラーゼが上昇する場合がある。UC-1 試験では，基準値上限（ULN）の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇が，本剤投与例の 4.5%，プラセボ投与例の 2.1%で認められた。UC-2 + UC-3 試験では，ULN の 3 倍を超える ALT の上昇は，本剤投与例の 2.5%，プラセボ投与例の 0.5%に認められた。

本剤の投与を開始する前に，トランスアミナーゼおよびビリルビンを測定すること（直近 6 ヵ月間に測定していない場合）。

原因不明の悪心，嘔吐，腹痛，疲労，無食欲，黄疸，暗色尿など，肝機能障害を示唆する症状が発現した患者については，トランスアミナーゼおよびビリルビンを測定すること。重大な肝障害が確認された場合は，本剤の投与を中止すること。

5.4. 黄斑浮腫

本剤を含む S1P 受容体調節薬は，黄斑浮腫のリスク増加との関連性が指摘されている。本剤の投与を開始する直前に眼底（黄斑を含む）のベースライン評価を実施すること。投与中および視力が変化した場合はいつでも，眼底（黄斑を含む）の評価を定期的に実施すること。

黄斑浮腫が長期間（6 ヵ月間）にわたると，永久的な視力消失に至る可能性がある。黄斑浮腫が発現した場合は，本剤の投与中止を検討すること。

5.5. 血圧上昇

UC-1 試験および UC-2 + UC-3 試験では，収縮期血圧および拡張期血圧は，本剤投与例ではそれぞれ約 1～4 mmHg および約 1～2 mmHg 上昇したが，プラセボ投与例では平均値でそれぞれ 1.5 mmHg 未満および 1 mmHg 未満の上昇であった。血圧上昇は投与開始 2 週間後に初めて認められ，投与期間を通じて規定された血圧平均値の範囲内であった。UC-1 試験では，高血圧が副作用として報告された*［副作用（6.1）参照］*。

本剤の投与中は血圧をモニタリングし，適切に管理すること。

5.6. 胎児に対するリスク

動物試験の結果から，本剤は妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。ラットおよびウサギを用いた生殖発生毒性試験では，臨床的に意義のある用量でエトラシモドを投与したとき，胚・胎児毒性が認められた。妊婦および妊娠可能な女性には，胎児に対する潜在的リスクについて説明すること。妊娠可能な女性には，本剤の投与中および投与中止後 1 週間は有効な避妊法を用いて妊娠を避けるよう指導すること*［特定の集団への投与（8.1，8.3）参照］*。

5.7. 皮膚悪性腫瘍

比較対照試験で S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者において，皮膚悪性腫瘍（基底細胞癌，扁平上皮癌および黒色腫を含む）のリスク上昇が認められている。製造販売後では，S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者でカポジ肉腫およびメルケル細胞癌も報告されている。

すべての患者，特に皮膚癌のリスク因子を有する患者については，投与開始前または投与開始直後およびその後は定期的に皮膚検査を実施することが推奨される。医療従事者および患者は疑わしい皮膚病変がないか，監視することが推奨される。皮膚病変が疑われた場合は，速やかに評価すること。皮膚癌のリスクが高い患者に対しては，通常通り，保護衣を着用し，保護係数の高い日焼け止めを使用することにより，日光および紫外線（UV）への曝露を制限すること。本剤を投与中の患者では，紫外線 B 放射，または PUVA による光化学療法による光線療法の併用は推奨されない。

5.8. 可逆性後白質脳症症候群

S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者で可逆性後白質脳症症候群（PRES）の症例がまれに報告されている。神経学的または精神症状・徴候（認知障害，行動変化，皮質性視覚障害，その他の皮質性の神経学的症状・徴候など），頭蓋内圧上昇を示唆する症状・徴候または急速な神経学的悪化が認められた場合，医師は速やかに詳細な身体的および神経学的検査のスケジュールを設定し，MRI 検査を検討する必要がある。PRES の症状は通常，可逆的であるが，虚血性脳卒中や脳出血に進展することがある。診断および治療の遅れは，永続的な神経学的後遺症につながる可能性がある。PRES が疑われる場合は，本剤の投与を中止すること。

5.9. 呼吸器系への影響

本剤の投与開始から 3 ヵ月後の早期に，1 秒間の努力呼気量（FEV1）の絶対値の減少が認められた。UC-1 試験では，FEV1 の絶対値のベースラインからの減少における本剤投与例とプラセボ投与例との差は，3 ヵ月時点で 79 mL（95% CI：–152, –5）であった。UC-2 試験では，FEV1 の絶対値の減少は認められなかった。本剤の投与中止後の FEV1 低下の可逆性を判定するには情報が不十分である。UC-1 試験および UC-2 試験では，UC と喘息および（または）慢性閉塞性肺疾患を有する治験参加者に本剤が投与されたが，症例数が少ないため，この集団における肺機能検査値の変化を解釈するには限界がある。臨床的に必要な場合は，本剤の投与中にスパイロメトリーによる呼吸機能の評価を実施すること。

5.10. 免疫抑制薬または免疫調節薬による前治療に起因する意図しない相加的な免疫系への影響

免疫作用が長時間持続する薬剤から本剤に切り替える場合は，これらの薬剤の半減期および作用機序を考慮し，意図しない相加的な免疫抑制作用を避けること *［薬物相互作用（7）参照］*。

5.11. 本剤の投与中止後の免疫系への影響

本剤の投与中止後，リンパ球数は治験参加者の 90%で投与中止後 4～5 週間以内に基準範囲に回復した *［臨床薬理（12.2）参照］*。この期間に免疫抑制薬を使用すると，免疫系に相加的な作用を及ぼす可能性があるため，免疫抑制薬を併用している患者については，本剤の最終投与後 5 週間まで感染性合併症がないか，モニタリングすること *［薬物相互作用（7）参照］*。

6. 副作用

以下の重篤な副作用は，本文書の別項に記載した。

- 感染症 *［警告および使用上の注意（5.1）参照］*
- 徐脈性不整脈および房室伝導遅延 *［警告および使用上の注意（5.2）参照］*
- 肝障害 *［警告および使用上の注意（5.3）参照］*
- 黄斑浮腫 *［警告および使用上の注意（5.4）参照］*
- 血圧上昇 *［警告および使用上の注意（5.5）参照］*
- 胎児に対するリスク *［警告および使用上の注意（5.6）参照］*

- 皮膚悪性腫瘍*［警告および使用上の注意（5.7）参照］*
- 可逆性後白質脳症症候群*［警告および使用上の注意（5.8）参照］*
- 呼吸器系への影響*［警告および使用上の注意（5.9）参照］*
- 免疫抑制薬または免疫調節薬による前治療に起因する意図しない相加的な免疫系への影響*［警告および使用上の注意（5.10）参照］*
- 本剤の投与中止後の免疫系への影響*［警告および使用上の注意（5.11）参照］*

6.1. 臨床試験での使用経験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現割合を別の薬剤の臨床試験の発現割合と直接比較することはできない。また，臨床試験で認められた副作用の発現割合は，臨床現場の発現割合を反映していない可能性がある。

本剤 2 mg 1 日 1 回投与の安全性は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした 52 週間（UC-1 試験）および 12 週間（UC-2 試験）の 2 つの無作為化，プラセボ対照試験で評価した*［臨床試験（14）参照］*。さらに，12 週間（UC-3 試験）の無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量設定試験からも安全性データを取得した。

52 週間試験（UC-1 試験）には 433 例が組み入れられ，そのうちの 289 例が本剤 2 mg 1 日 1 回の投与を受けた。12 週間試験（UC-2 試験および UC-3 試験）には 458 例が組み入れられ，そのうちの 288 例が本剤 2 mg 1 日 1 回の投与を受けた。

UC-1 試験の期間中に 2%以上の治験参加者に報告され，発現割合が本剤群でプラセボ群より高かった副作用を Table 1 に要約した。

Table 1.　52 週間プラセボ対照試験（UC-1 試験）の潰瘍性大腸炎患者に認められた副作用 [a]

副作用	VELSIPITY 2 mg 1日1回 289例 %	プラセボ 144例 %
頭痛[b]	9	5
肝機能検査値上昇[c]	6	5
めまい[d]	5	2
関節痛	4	2
高血圧[e]	3	1
尿路感染[f]	3	2
悪心	3	1
高コレステロール血症[g]	3	0
ヘルペスウイルス感染[h]	2	1

a　2%以上の治験参加者に報告され，発現割合がプラセボ群より高かった副作用
b　頭痛は，関連用語の頭痛，片頭痛および緊張性頭痛を含む。

c　肝機能検査値上昇は，関連用語の ALT 増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加，胆汁うっ滞，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加，肝酵素上昇，高ビリルビン血症，肝機能検査値上昇およびトランスアミナーゼ上昇を含む。
d　めまいは，関連用語の浮動性めまい，労作性めまいおよび体位性めまいを含む。
e　高血圧は，関連用語の高血圧および血圧上昇を含む。
f　尿路感染は，関連用語の尿路感染および膀胱炎を含む。
g　高コレステロール血症は，関連用語の高コレステロール血症および血中コレステロール増加を含む。
h　ヘルペスウイルス感染は，関連用語の帯状疱疹，口腔ヘルペスおよび単純ヘルペスを含む。

UC-2 試験および UC-3 試験の期間中に 2%以上の治験参加者に報告され，発現割合が本剤群でプラセボ群より高かった副作用を Table 2 に要約した。

Table 2.　12 週間プラセボ対照試験（UC-2 試験および UC-3 試験）の潰瘍性大腸炎患者に認められた副作用 [a]

副作用	VELSIPITY 2 mg 1日1回 288例 %[b]	プラセボ 170例 %[b]
頭痛[c]	6	4
肝機能検査値上昇[d]	5	<1
悪心	4	2
徐脈[e]	3	0
尿路感染[f]	3	0

a　2%以上の治験参加者に報告され，発現割合がプラセボ群より高かった副作用
b　各群の割合は，Mantel-Haenszel 法の重み付けに基づき試験規模で調整した。
c　頭痛は，関連用語の頭痛，片頭痛および副鼻腔炎に伴う頭痛を含む。
d　肝機能検査値上昇は，関連用語の ALT 増加，AST 増加，血中 ALP 増加，血中ビリルビン増加，胆汁うっ滞，γ-GTP 増加，肝酵素上昇，肝機能異常，肝機能検査異常およびトランスアミナーゼ上昇を含む。
e　徐脈は，関連用語の徐脈，洞性徐脈および心拍数減少を含む。
f　尿路感染は，関連用語の尿路感染，膀胱炎および泌尿生殖器感染を含む。

眼科学的所見

UC-1 試験では，ベースライン時および追跡調査時に検査を受けた治験参加者のうち，本剤投与例の 2.6%（156 例中 4 例）に視力低下が報告され，プラセボ投与例では報告がなかった*［警告および使用上の注意（5.4）参照］*。

7. 薬物相互作用

エトラシモドは，主に CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝される。本剤と併用投与したときに臨床的に重要な薬物相互作用を生じる薬剤，および薬物相互作用を予防または管理する手順を Table 3 に示した。詳細については，使用する併用薬の添付文書を参照すること。

CYP2C8，CYP2C9 または CYP3A4 のいずれかの中程度から強い阻害薬または誘導薬である異なる薬剤の組み合わせと本剤を併用した場合の影響は不明である。しかしながら，以下の情報か

ら，2 種類以上の代謝経路が影響を受ける場合，同様の臨床的に意味のある曝露量の変化が生じる可能性は否定できない。

Table 3.　CYP を介する代謝経路に影響を及ぼす薬剤

抗不整脈薬およびQT間隔延長作用を有する薬剤	
臨床的影響	本剤の投与開始時に心拍数減少および房室伝導遅延が一時的に生じる可能性がある*［警告および使用上の注意（5.2）参照］*。 本剤は心拍数に相加的な作用を及ぼす可能性があるため，クラスIa抗不整脈剤，クラスIII抗不整脈剤あるいはQT間隔延長作用を有する薬剤と併用すると，QT間隔延長およびTorsades de Pointesのリスクが高まる可能性がある。
予防または管理	本剤と，クラスIa抗不整脈剤（キニジン，プロカインアミドなど），クラスIII抗不整脈剤（アミオダロン，ソタロールなど）またはQT間隔を延長させるその他の薬剤との併用投与を開始する前に，心臓専門医に助言を求めること。
β遮断薬またはカルシウムチャネル遮断薬	
臨床的影響	本剤の投与開始時に心拍数減少および房室伝導遅延が一時的に生じる可能性がある*［警告および使用上の注意（5.2）参照］*。 一定の用法・用量でβ遮断薬の投与を受けている患者に本剤を併用しても，心拍数減少に対する相加的な作用は認められなかった*［臨床薬理（12.2）参照］*。しかしながら，一定の用法・用量で本剤を投与中にβ遮断薬の投与または心拍数を減少させる可能性のある他の薬剤との併用を開始した後に相加的な心拍数減少が生じるリスクは不明である。
予防または管理	一定の用法・用量でβ遮断薬の投与を受けている患者については，本剤の投与を開始することができる。 一定の用法・用量で本剤を投与中にβ遮断薬の投与または心拍数を減少させる可能性のある他の薬剤（カルシウムチャネル遮断薬など）との併用を開始する前に，心臓専門医に助言を求めること。
抗悪性腫瘍薬，免疫調節薬，またはコルチコステロイド以外の免疫抑制薬	
臨床的影響	本剤投与による相加的な免疫系への影響のリスク 本剤と，抗悪性腫瘍薬，免疫調節薬，またはコルチコステロイド以外の免疫抑制薬との併用に関する試験は実施されていない。
予防または管理	本剤の投与中および投与後数週間は併用を避けること。免疫作用が長時間持続する薬剤から切り替える場合は，これらの薬剤の半減期および作用機序を考慮し，意図しない相加的な免疫抑制作用を避けること*［警告および使用上の注意（5.10）参照］*。
中程度から強いCYP2C9かつCYP3A4阻害薬	
臨床的影響	本剤を中程度のCYP2C9阻害薬かつ中程度のCYP3A4の阻害薬である薬剤（フルコナゾール）と併用したとき，エトラシモドの曝露量の増加が認められた*［臨床薬理（12.3）参照］*。
予防または管理	中程度から強いCYP2C9阻害薬かつ中程度から強いCYP3A4阻害薬との併用は推奨されない。

中程度から強いCYP2C8またはCYP3A4阻害薬を投与中のCYP2C9のpoor metabolizer	
臨床的影響	CYP2C9のpoor metabolizerである患者において，本剤を中程度から強いCYP2C8またはCYP3A4阻害薬と併用した場合，エトラシモドの曝露量は増加すると予測される*［臨床薬理（12.3，12.5）参照］*。
予防または管理	併用は推奨されない。
リファンピシン	
臨床的影響	CYP3A4（強い），CYP2C8（中程度）およびCYP2C9（中程度）のすべての誘導薬（リファンピシン）である薬剤と併用すると，エトラシモドの曝露量は減少する*［臨床薬理（12.3）参照］*。
予防または管理	併用は推奨されない。

8. 特定の集団への投与

8.1. 妊婦

妊娠中の曝露に関するレジストリ

妊娠中に本剤に曝露された者を対象として，妊娠の転帰をモニタリングする妊娠中の曝露に関するレジストリが運用されている。本剤の投与を受けた妊婦および医療従事者は，本レジストリに連絡（1-800-616-3791 に電話）することが推奨される。

リスクの要約

動物試験の結果から，本剤は妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。本剤を用いた臨床開発プログラムの妊娠報告からは，重大な先天異常，流産またはその他の母体・胎児の有害転帰に関して，薬剤に関連するリスクを特定できるほど十分なデータは得られてない。炎症性腸疾患を有する女性では，妊娠中の疾患活動性亢進に関連する母体および胎児へのリスクがある*（「臨床における考慮事項」参照）*。

動物を用いた生殖発生毒性試験において，ラットおよびウサギにエトラシモドを器官形成期に投与したとき，最大臨床推奨用量（MRHD）投与時の曝露量のそれぞれ 5 倍および 6 倍の母動物曝露量において，胚死亡および胎児奇形を含む発生毒性が認められた。妊娠ラットに本剤を器官形成期から授乳期に投与したとき，MRHD 投与時の曝露量の 5 倍の母動物曝露量で，出生児の成長遅延および生存率低下が認められたほか，MRHD 投与時の曝露量の 24 倍の母動物曝露量で，第一世代（F1）出生児の生殖能の低下（着床数の減少，着床前胚損失率の上昇など）が認められた*（「データ」参照）*。

本剤が適応となる集団での重大な先天異常および流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠には，先天異常，流産またはその他の有害転帰のリスクがある。米国の一般集団では，臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常および流産の背景リスクの推定値は，それぞれ 2%～4%および 15%～20%である。

臨床における考慮事項

対象疾患に関連する母体／胚・胎児のリスク

公表されているデータから，炎症性腸疾患を有する女性での妊娠の有害転帰に関するリスクと疾患活動性の亢進の関連性が示唆される。妊娠の有害転帰には，早産（妊娠 37 週未満），低出生体重児（2500 g 未満），出生時の妊娠期間に比して小さい児が含まれる。

データ

動物でのデータ

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において，器官形成期の妊娠 6～17 日にエトラシモド 1，2 または 4 mg/kg/日（AUC の比較に基づき，MRHD 2 mg 投与時の曝露量の 5 倍，11 倍および 21 倍）を経口投与した。MRHD 投与時の曝露量の 21 倍まで母動物毒性は認められなかった。4 mg/kg/日（MRHD 投与時の曝露量の 21 倍）で，着床後胚損失率の上昇およびそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。すべての用量（MRHD 投与時の曝露量の 5 倍以上）で，エトラシモドに関連した胎児の外表または内臓の奇形が認められた。

妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験において，器官形成期の妊娠 7～20 日にエトラシモド 2，10 または 20 mg/kg/日（AUC の比較に基づき，MRHD 2 mg 投与時の曝露量の 0.8 倍，6 倍および 11 倍）を経口投与した。10 mg/kg/日および 20 mg/kg/日（MRHD 投与時の曝露量のそれぞれ 6 倍および 11 倍）で，着床後胚損失率の上昇およびそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。10 mg/kg/日または 20 mg/kg/日（MRHD 投与時の曝露量の 6 倍および 11 倍）で，大動脈弓欠損および胸骨分節癒合を含むエトラシモドに関連した胎児奇形が認められた。2 mg/kg/日（MRHD 投与時の曝露量未満）では，胚・胎児発生毒性は認められなかった。

ラットを用いた出生前および出生後の発生に関する試験において，妊娠および授乳期間（妊娠 6 日～授乳 20 日）をとおしてエトラシモド 0.4，2 または 4 mg/kg/日（AUC の比較に基づき，MRHD 2 mg 投与時の曝露量の 2 倍，10 倍および 24 倍）を経口投与した。2 mg/kg/日および 4 mg/kg/日（MRHD 投与時の曝露量の 10 倍および 24 倍）で，分娩時死亡および母体機能への影響［着床後胚損失率の上昇，母動物における死産数の増加，同腹児当たりの死産児数の増加，生存率低下または哺育率低下など］が認められた。エトラシモドは F1 出生児の血漿中で検出されたことから，哺育中の母動物の乳汁を介した曝露が示唆された。すべての用量（MRHD 投与時の曝露量の 2 倍以上の母体曝露量）で，出生児の体重減少が離乳前期間に認められ，2 mg/kg/日および 4 mg/kg/日（MRHD 投与時の曝露量の 10 倍および 24 倍の母体曝露量）で，出生児の生存率低下が認められた。検討した最高用量（MRHD 投与時の曝露量の 24 倍の母体曝露量）では，F1 出生児の着床数の減少および着床前胚損失率の上昇など，受胎能および生殖能の低下が認められた。

8.2. 授乳婦

リスクの要約

エトラシモドのヒトの乳汁中への移行，授乳児への影響または乳汁産生への影響に関するデータは得られていない。妊娠中および授乳中の雌ラットにエトラシモドを経口投与したとき，出生児の血漿中でエトラシモドが検出されたことから，エトラシモドの乳汁中への移行が示唆された。

授乳の発育上および健康上の有益性を，母親による本剤の臨床的必要性ならびに本剤または母親の背景から生じる可能性のある授乳児への有害作用と合わせて考慮する必要がある。

8.3. 生殖能を有する男性および女性

動物試験の結果から，本剤は妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［特定の集団への投与（8.1）参照］*。

避妊法

女性

妊娠可能な女性には，本剤の投与を開始する前に，胎児への重大なリスクが生じる可能性ならびに本剤の投与期間中および最終投与後 1 週間に有効な避妊法を実施する必要性について助言すること*［警告および使用上の注意（5.6）および特定の集団への投与（8.1）参照］*。

8.4. 小児への投与

小児患者では，本剤の安全性および有効性は確立されていない。

8.5. 高齢者への投与

3 つの臨床試験（UC-1 試験，UC-2 試験および UC-3 試験）で本剤の投与を受けた 577 例のうち，30 例（5%）が 65 歳以上，3 例（1%未満）が 75 歳以上であった。本剤の臨床試験は，65 歳未満の成人治験参加者との反応の差異を判断するには 65 歳以上の治験参加者の組み入れ数が不十分であった。なお，エトラシモドの薬物動態は，65 歳以上の治験参加者と 65 歳未満の成人治験参加者で同様であった*［臨床薬理（12.3）参照］*。

8.6. 肝機能障害

エトラシモドは広範な肝代謝を受ける。エトラシモドの曝露量は，軽度および中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類AおよびB）を有する治験参加者と肝機能が正常な治験参加者で同程度であった。しかしながら，重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）を有する治験参加者では，肝機能が正常な治験参加者と比較してエトラシモドの曝露量が増加した*［臨床薬理（12.3）参照］*。重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与は推奨されない。軽度から中等度の肝機能障害患者に対する用量調整は不要である。

8.7. CYP2C9 poor metabolizer

CYP2C9 の poor metabolizer である患者において，本剤を中程度から強い CYP2C8 または CYP3A4 阻害薬と併用した場合，エトラシモドの曝露量は増加すると予測される。これらの患者では，本剤の併用は推奨されない*［臨床薬理（12.3，12.5）参照］*。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Velsipity 2 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains etrasimod arginine equivalent to 2 mg etrasimod.

Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 0.0156 mg of the colouring agent tartrazine (E102).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Green, round, film-coated tablet of approximately 6 mm diameter, debossed with “ETR” on one side and “2” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Velsipity is indicated for the treatment of patients 16 years of age and older with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy, or a biological agent.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the management of ulcerative colitis.

Posology

The recommended dose is 2 mg etrasimod taken once daily.

Missed dose
If a dose is missed, the prescribed dose should be taken at the next scheduled time; the next dose should not be doubled.

Dose interruption
If treatment is interrupted for 7 or more consecutive days, it is recommended to resume treatment with food for the first 3 doses.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is needed in patients over 65 years of age (see section 5.2).

Etrasimod should be used with caution in elderly patients over 65 years of age, given the limited data available and potential for an increased risk of adverse reactions in this population.

Renal impairment
No dose adjustment is needed for patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate hepatic impairment. Etrasimod should not be used in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.3 and 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of etrasimod in children and adolescents less than 16 years of age have not yet been established. No data are available.

Given the limited data in adolescents aged 16 and over, etrasimod should be used with caution especially when body weight is less than 40 kg due to the potential for increase in exposure (see section 5.2).

Method of administration

Oral use.

It is recommended that etrasimod be administered with food for the first 3 days to attenuate potential transient heart rate lowering effects related to initiation of treatment (see section 4.4). Etrasimod can then be taken with or without food (see section 5.2).

Tablets should be swallowed whole with water and not be split, crushed or chewed because these methods have not been studied in clinical trials.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Immunodeficient state (see section 4.4).
- Patients who in the last 6 months experienced myocardial infarction, unstable angina pectoris, stroke, transient ischaemic attack (TIA), decompensated heart failure requiring hospitalisation, or New York Heart Association (NYHA) Class III/IV heart failure.
- Patients with history or presence of Mobitz type II second-degree or third-degree atrioventricular (AV) block, sick sinus syndrome, or sino-atrial block, unless patient has a functioning pacemaker.
- Severe active infections, active chronic infections such as hepatitis or tuberculosis (see section 4.4).
- Active malignancies.
- Severe hepatic impairment.
- During pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception (see sections 4.4 and 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Bradyarrhythmia and atrioventricular conduction delays

Treatment initiation with etrasimod
Prior to treatment initiation with etrasimod, an electrocardiogram (ECG) should be obtained in all patients to assess for pre-existing cardiac abnormalities. In patients with certain pre-existing conditions, first dose monitoring is recommended (see below). When reinitiating treatment after an interruption of 7 or more consecutive days, consideration may be given to repeating the baseline ECG and/or monitoring depending on the results of the first evaluation, change in patient characteristics, and duration of interruption.

Initiation of etrasimod may result in a transient decrease in heart rate and AV conduction delays (see sections 4.8 and 5.1).

Caution should be applied when etrasimod is initiated in patients receiving treatment with a beta-blocker because of the potential additive effects on lowering heart rate. Similar caution should be applied if patients receive calcium channel blockers, QT prolonging medicinal products, Class Ia and Class III anti-arrhythmic substances (see section 4.5), since co-administration of these substances with etrasimod may lead to additive effects.

Temporary interruption of beta-blocker treatment may be needed prior to initiation of etrasimod, depending on the resting HR before initiation of etrasimod (see also section below and section 4.5). If interruption is deemed necessary, treatment with a beta-blocker can be reinitiated depending on the time of reaching the baseline heart rate. Beta-blocker treatment can be initiated in patients receiving stable doses of etrasimod.

Cardiologist advice should be obtained before initiation of etrasimod to determine overall benefit risk and the most appropriate monitoring strategy in patients with the following conditions:
- Significant QT prolongation (QTcF ≥ 450 msec in males, ≥ 470 msec in females).
- Arrhythmias requiring treatment with Class Ia or Class III anti-arrhythmic medicinal products.
- Unstable ischaemic heart disease, history of cardiac arrest, cerebrovascular disease (occurring more than 6 months prior to treatment initiation), or uncontrolled hypertension.
- History of symptomatic bradycardia, recurrent cardiogenic syncope, or severe untreated sleep apnoea.

First dose monitoring in patients with certain pre-existing cardiac conditions
Due to the risk of transient decreases in heart rate with the initiation of etrasimod 4-hour monitoring for signs and symptoms of symptomatic bradycardia after the first dose is recommended in patients with resting heart rate < 50 bpm, second-degree [Mobitz type I] AV block, or a history of myocardial infarction or heart failure (see section 4.3).

Patients should be monitored with hourly pulse and blood pressure measurement during this 4-hour period. An ECG prior to and at the end of this 4-hour period is recommended.

Additional monitoring is recommended in patients, if at the end of 4-hour period:
- Heart rate is < 45 bpm.
- Heart rate is the lowest value post dose, suggesting that the maximum decrease in heart rate may not have occurred yet.
- ECG shows evidence of a new onset second-degree or higher AV block.
- QTc interval is ≥ 500 msec.

In these cases, appropriate management should be initiated, and observation should continue until the symptoms/findings have resolved. If medical treatment is required, monitoring should be continued overnight, and a 4-hour monitoring period should be repeated after the second dose of etrasimod.

Infections

Risk of infections
Etrasimod causes a mean reduction in peripheral blood lymphocyte count ranging from 43 to 55% of baseline values over 52 weeks because of reversible sequestration of lymphocytes in lymphoid tissues (see section 5.1). Etrasimod may, therefore, increase the susceptibility to infections (see section 4.8).

Before initiating treatment, a recent complete blood count (CBC), including lymphocyte count (i.e., within the last 6 months or after discontinuation of prior UC therapy), should be obtained.

Assessments of CBC are also recommended periodically during treatment. Absolute lymphocyte counts < 0.2 x 10^9/L, if confirmed, should lead to interruption of etrasimod therapy until the level reaches > 0.5 x 10^9/L when re-initiation of etrasimod can be considered (see section 4.2).

The initiation of etrasimod in patients with any active infection should be delayed until the infection is resolved (see section 4.3).

Patients should be instructed to promptly report symptoms of infection to their physician. Effective diagnostic and therapeutic strategies should be employed in patients with symptoms of infection while on therapy.

If a patient develops a serious infection, interruption of etrasimod should be considered.

As residual pharmacodynamic effects, such as lowering effects on peripheral lymphocyte count, may persist up to 2 weeks after discontinuation of etrasimod, vigilance for infection should be continued throughout this period (see section 5.1).

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
PML is an opportunistic viral infection of the brain caused by the John Cunningham virus (JCV) that typically occurs in patients who are immunocompromised, and that may lead to death or severe disability. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

PML has been reported in multiple sclerosis patients treated with sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulators and has been associated with some risk factors (e.g., immunocompromised patients, polytherapy with immunosuppressants). Physicians should be vigilant for clinical symptoms or unexplained neurologic findings that may be suggestive of PML. If PML is suspected, treatment with etrasimod should be suspended until PML has been excluded by an appropriate diagnostic evaluation.

If PML is confirmed, treatment with etrasimod should be discontinued.

Prior and concomitant treatment with anti-neoplastic, immune-modulating, or non-corticosteroid immunosuppressive therapies
In clinical studies, patients who received etrasimod were not to receive concomitant treatment with anti-neoplastic, immune-modulating, or non-corticosteroid immunosuppressive therapies used for the treatment of UC. In clinical studies, concomitant use of corticosteroids was allowed; however, long-term data on concomitant use of etrasimod and corticosteroids are limited (see section 5.1).

Anti-neoplastic, immune-modulating, or immunosuppressive therapies (including corticosteroids) should be co-administered with caution because of the risk of additive immune system effects during such therapy (see section 4.5).

When switching to etrasimod from immunosuppressive therapies, the duration of effects and mechanism of action should be considered to avoid unintended additive immune system effects. An appropriate washout period may need to be applied.

Vaccinations
No clinical data are available on the safety and efficacy of vaccinations in patients taking etrasimod. Vaccinations may be less effective if administered during etrasimod treatment. If live attenuated vaccine immunisations are required, these should be administered at least 4 weeks prior to initiation of etrasimod. The use of live attenuated vaccines during and for at least 2 weeks after treatment with etrasimod should be avoided (see section 5.1).

It is recommended to update immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating etrasimod therapy.

Liver injury

Elevations of aminotransferases may occur in patients receiving etrasimod (see section 4.8). Recent transaminase and bilirubin levels (i.e., within last 6 months) should be available before initiation of treatment with etrasimod.

In the absence of clinical symptoms, liver transaminases and bilirubin levels should be monitored at months 1, 3, 6, 9, and 12 on therapy and periodically thereafter.

Patients who develop symptoms suggestive of hepatic dysfunction, such as unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or jaundice and/or dark urine, should have hepatic enzymes checked. Etrasimod should be discontinued if significant liver injury is confirmed (for example, alanine aminotransferase (ALT) exceeds 3-fold the upper limit of normal (ULN) and total bilirubin exceeds 2-fold the ULN).

Resumption of therapy will be dependent on whether another cause of liver injury is determined and on the benefits to patient of resuming etrasimod therapy versus the risks of recurrence of liver dysfunction. Although there are no data to establish that patients with pre-existing liver disease are at increased risk of developing elevated liver function test values when taking etrasimod, caution should be exercised in patients with a history of significant liver disease.

Increased blood pressure

In clinical studies, hypertension was more frequently reported in patients treated with etrasimod than in patients treated with placebo (see section 4.8). Blood pressure should be monitored during treatment with etrasimod and managed appropriately.

Women of childbearing potential

Based on animal studies, etrasimod may cause foetal harm (see sections 4.6 and 5.3). Due to the risk to the foetus, etrasimod is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception (see sections 4.3 and 4.6). Before initiation of treatment, women of childbearing potential must be informed about this risk to the foetus, must have a negative pregnancy test, and must use effective contraception during treatment and for at least 14 days after treatment discontinuation (see section 4.6).

Macular oedema

S1P receptor modulators, including etrasimod, have been associated with an increased risk of macular oedema. Macular oedema with or without visual symptoms has been reported in 0.3% of patients treated with Velsipity.

Patients with a history of diabetes mellitus, uveitis, and/or underlying/co-existing retinal disease, are at increased risk of macular oedema during etrasimod therapy (see section 4.8). It is recommended that these patients undergo an ophthalmic evaluation prior to treatment initiation with etrasimod and have follow-up evaluations while receiving therapy.

In patients without the risk factors above, an ophthalmic evaluation of the fundus, including the macula, is recommended within 3-4 months after starting etrasimod treatment (cases reported with etrasimod occurred within this timeframe) and at any time if there is a change in vision while taking etrasimod.

Patients who present with visual symptoms of macular oedema should be evaluated and, if confirmed, treatment with etrasimod should be discontinued. A decision on whether etrasimod should be re-initiated after resolution needs to take into account the potential benefits and risks for the individual patient.

Malignancies

Cases of malignancies (including cutaneous malignancies) have been reported in patients treated with S1P receptor modulators. If a suspicious skin lesion is observed, it should be promptly evaluated.

Since there is a potential risk of malignant skin growths, patients treated with etrasimod should be cautioned against exposure to sunlight without protection. These patients should not receive concomitant phototherapy with UV-B-radiation or PUVA-photochemotherapy.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)

Rare cases of PRES have been reported in patients receiving S1P receptor modulators. Should an etrasimod-treated patient develop any neurological or psychiatric symptoms/signs (e.g., cognitive deficits, behavioural changes, cortical visual disturbances, or any other neurological cortical symptoms/signs), any symptom/sign suggestive of an increase of intracranial pressure, or accelerated neurological deterioration, the physician should promptly schedule a complete physical and neurological examination and should consider an MRI. Symptoms of PRES are usually reversible but may evolve into ischaemic stroke or cerebral haemorrhage. Delay in diagnosis and treatment may lead to permanent neurological sequelae. If PRES is suspected, treatment with etrasimod should be discontinued.

Interaction with other medicinal products, CYP2C9 polymorphism

Etrasimod should not be co-administered with a therapeutic agent or a combination of agents that are moderate to strong inhibitors of two or more of the following CYP enzymes (CYP2C8, CYP2C9, and CYP3A4) due to the risk of increased exposure to etrasimod (see section 4.5).

The use of etrasimod is not recommended when co-administered with a therapeutic agent or a combination of agents that are moderate to strong inducers of two or more of the following CYP enzymes (CYP2C8, CYP2C9, and CYP3A4) due to the risk of decreased exposure to etrasimod (see section 4.5).

The use of etrasimod is not recommended in patients who are known or suspected to be CYP2C9 poor metabolisers (< 5% of the population) and who take medicinal products that are moderate or strong

inhibitors of CYP2C8 and/or CYP3A4 due to the risk of increased exposure of etrasimod (see section 4.5).

Respiratory effects

Reductions in absolute forced expiratory volume over 1 second (FEV_1) and forced vital capacity (FVC) were observed in patients treated with S1P receptor modulators, including etrasimod. Etrasimod should be used with caution in patients with severe respiratory disease (e.g., pulmonary fibrosis, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease).

Excipients

Tartrazine
This medicinal product contains tartrazine (E102) which may cause allergic reactions.

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of inhibitors of CYP2C8, CYP2C9, and CYP3A4 on etrasimod

The co-administration of etrasimod with steady state fluconazole (moderate CYP2C9 and CYP3A4 inhibitor) increased exposure (AUC) of etrasimod by 84%. Co-administration of etrasimod with a therapeutic agent or a combination of agents that are moderate to strong inhibitors of two or more of the following CYP enzymes (CYP2C8, CYP2C9, and CYP3A4) (e.g., fluconazole) increases the exposure of etrasimod and is not recommended (see section 4.4).

Effect of inducers of CYP2C8, CYP2C9, and CYP3A4 on etrasimod

The co-administration of etrasimod with rifampicin (strong CYP3A4, moderate CYP2C8, and CYP2C9 inducer) decreased exposure (AUC) of etrasimod by 49%. Co-administration of etrasimod with a therapeutic agent or a combination of agents that are moderate to strong inducers of two or more of the following CYP enzymes (CYP2C8, CYP2C9, and CYP3A4) (e.g., rifampicin, enzalutamide) decreases the exposure of etrasimod and is not recommended (see section 4.4).

Effect of CYP2C9 polymorphism

Due to the potential for increased exposure of etrasimod, co-administration of etrasimod in patients who are known or suspected to be CYP2C9 poor metabolisers (< 5% of the population) and who take medicinal products that are moderate or strong inhibitors of CYP2C8 and/or CYP3A4 is not recommended (see section 4.4).

Beta blockers and calcium channel blockers

The initiation of a beta blocker with stable treatment of etrasimod has not been studied.

The effect of co-administration of etrasimod and a calcium channel blocker has not been studied.

Caution is recommended for patients receiving medicinal products that slow heart rate or atrioventricular conduction because of the potential additive effects on lowering heart rate (see section 4.4).

Anti-arrhythmic medicinal products, QT prolonging medicinal products, medicinal products that may decrease heart rate

Etrasimod has not been studied in patients taking QT prolonging medicinal products.

Class Ia (e.g., quinidine, procainamide) and Class III (e.g., amiodarone, sotalol) anti-arrhythmic medicinal products have been associated with cases of Torsades de Pointes in patients with bradycardia. If treatment with etrasimod is considered in patients on Class Ia or Class III anti-arrhythmic medicinal products, advice from a cardiologist should be sought (see section 4.4).

Due to the potential additive effects on heart rate, if treatment initiation with etrasimod is considered in patients on QT prolonging medicinal products, advice from a cardiologist should be sought (see section 4.4).

Anti-neoplastic, immune-modulating, or non-corticosteroid immunosuppressive therapies

Etrasimod has not been studied in combination with anti-neoplastic, immune-modulating, or non-corticosteroid immunosuppressive therapies. Caution should be used during concomitant administration because of the risk of additive immune system effects during such therapy and in the weeks following administration (see section 4.4).

Vaccination

Vaccinations may be less effective if administered during and for up to 2 weeks after discontinuation of treatment with etrasimod. The use of live attenuated vaccine may carry the risk of infection and should therefore be avoided during etrasimod treatment and for at least 2 weeks after discontinuation of treatment with etrasimod (see section 4.4).

Oral contraceptives

No clinically significant differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl oestradiol and 150 mcg levonorgestrel were observed when co-administered with etrasimod. Co-administration of etrasimod with an oral contraceptive containing ethinyl oestradiol and levonorgestrel increases AUC values of the ethinyl oestradiol and levonorgestrel by approximately 24% and 32%, respectively.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Velsipity is contraindicated in women of childbearing potential not using effective contraception (see section 4.3). Therefore, before initiation of treatment in women of childbearing potential, a negative pregnancy test result must be available and counselling should be provided regarding the serious risk to the foetus. Due to the time it takes to eliminate etrasimod from the body after stopping treatment, the potential risk to the foetus may persist and women of childbearing potential must use effective contraception during etrasimod treatment and for at least 14 days after treatment discontinuation (see section 4.4).

Specific measures are also included in the Healthcare Professional checklist. These measures must be implemented before etrasimod is prescribed to female patients and during treatment.

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of etrasimod in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Clinical experience with another sphingosine-1-phosphate receptor modulator indicated a 2-fold higher risk of major congenital malformations when administered during pregnancy compared with the rate observed in the general population. Based on human experience etrasimod may cause congenital malformations when administered during the first trimester of pregnancy. The limited human data available for etrasimod also suggest an increased risk of abnormal pregnancy outcomes. Consequently, Velsipity is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).

Etrasimod should be stopped at least 14 days before a pregnancy is planned (see section 4.4). If a woman becomes pregnant during treatment, etrasimod must be immediately discontinued. Medical advice should be given regarding the risk of harmful effects to the foetus associated with treatment and follow-up examinations should be performed.

Breast-feeding

It is unknown whether etrasimod is excreted in human milk. A study in lactating rats has indicated excretion of etrasimod in milk (see section 5.3). A risk to newborns/infants cannot be excluded. Etrasimod should not be used during breast-feeding.

Fertility

The effect of etrasimod on human fertility has not been evaluated. In animal studies, no adverse effects on fertility were observed (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Etrasimod has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

However, patients who experience dizziness after taking etrasimod should refrain from driving or using machines until the dizziness resolves (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions are lymphopenia (11%) and headache (7%).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions observed in patients treated with etrasimod are listed below by system organ class (SOC) and frequency category. Within each SOC and frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000).

Table 1: Adverse reactions

System organ class (SOC)	Very common	Common	Uncommon
Infections and infestations		Urinary tract infection[a], lower respiratory tract infection[b]	
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia[c]	Neutropenia	

Metabolism and nutrition disorders		Hypercholesterolaemia[d]	
Nervous system disorders		Headache, dizziness	
Eye disorders		Visual impairment	Macular oedema
Cardiac disorders		Bradycardia[e]	Atrioventricular block[f]
Vascular disorders		Hypertension	
Hepatobiliary disorders		Hepatic enzyme increased	

[a] Urinary tract infection includes urinary tract infection and cystitis.

[b] Lower respiratory tract infection includes bronchitis and pneumonia.

[c] Lymphopenia includes lymphopenia, lymphocyte count decreased, and lymphocyte percentage decreased.

[d] Hypercholesterolaemia includes hypercholesterolaemia and blood cholesterol increased.

[e] Bradycardia includes bradycardia and sinus bradycardia. See "Description of selected adverse reactions" below.

[f] Atrioventricular block includes first- or second-degree Mobitz type I. See "Description of selected adverse reactions" below.

Description of selected adverse reactions

Bradyarrhythmia
In ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12, bradycardia was reported as an AE on the day of treatment initiation in 1.5% of patients treated with etrasimod. On Day 2, bradycardia was reported as an AE in 0.4% of patients treated with etrasimod. Bradycardia was recorded more frequently on ECG monitoring (see section 5.1).

In ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12, on the day of treatment initiation, events of first- or second-degree Mobitz type I AV blocks were reported as an AE in 0.6% of patients treated with etrasimod. Events of AV block were mostly transient and asymptomatic. PR interval prolongation was recorded more frequently on ECG monitoring (see section 5.1).

Infections
In ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12, the overall rate of infections and rate of serious infections in patients treated with etrasimod was comparable to that in patients who received placebo (18.8% vs 17.7% and 0.6% vs 1.9%, respectively). Etrasimod increased the risk of urinary tract infections and lower respiratory tract infections (see Table 1).

Blood lymphocyte count and neutrophil count reduction
Etrasimod partially and reversibly blocks the capacity of lymphocytes to egress from lymphoid organs, reducing the number of lymphocytes in peripheral blood (see section 5.1). The proportion of patients treated with etrasimod who experienced lymphocyte counts less than 0.2 x 10^9/L was 3.5% in ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12. These events did not lead to treatment discontinuation. Etrasimod caused a reversible decrease in neutrophil count; the proportion of patients treated with etrasimod who experienced neutrophil counts less than 0.5 x 10^9/L was 0.2% in ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12. These events did not lead to treatment discontinuation.

Elevated hepatic enzymes
In ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12, elevations of ALT to 5-fold and 3-fold the ULN or greater occurred in 0.9% and 4.0% of patients treated with etrasimod, respectively.

The majority (75%) of patients with ALT greater than 3-fold the ULN continued treatment with etrasimod with values returning to less than 3-fold the ULN while on treatment.

Overall, the percentage of discontinuation because of elevations in hepatic enzymes was 0.4% in patients treated with etrasimod.

Hepatic enzyme increased includes events of gamma glutamyl transferase increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hepatic enzyme increased, hepatic function abnormal, liver disorder, liver function test abnormal, and transaminases increased (see Table 1).

Increased blood pressure
In ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12, patients treated with etrasimod had an average increase of approximately 1 to 4 mm Hg in systolic blood pressure and approximately 1 to 2 mm Hg in diastolic blood pressure. The increase was first detected after 2 weeks of treatment and remained within the specified average range in blood pressure increases throughout treatment. Hypertension was reported as an adverse reaction in 2.1% of patients treated with etrasimod. All the events were mild to moderate in severity.

Macular oedema
In ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12, macular oedema was reported in 0.4% of patients treated with etrasimod.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In patients with overdose of etrasimod, signs and symptoms of bradycardia should be monitored, which may include overnight monitoring. Regular measurements of heart rate, blood pressure, and ECGs should be performed. There is no specific antidote to etrasimod available. The decrease in heart rate induced by etrasimod can be reversed by parenteral atropine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulators, etrasimod ATC code: L04AE05

Mechanism of action

Etrasimod is a sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator that binds to S1P receptors 1, 4 and 5 ($S1P_{1,4,5}$) and is a balanced G-protein and beta-arrestin agonist at $S1P_1$. Etrasimod has minimal activity on $S1P_3$ and no activity on $S1P_2$. Etrasimod partially and reversibly blocks the capacity of lymphocytes to egress from lymphoid organs, reducing the number of lymphocytes in peripheral blood thereby lowering the number of activated lymphocytes in the tissue.

The mechanism by which etrasimod exerts therapeutic effects in UC is unknown but may involve the reduction of lymphocyte migration into sites of inflammation. The etrasimod-induced reduction of lymphocytes in the peripheral circulation has differential effects on leucocyte subpopulations, with greater decreases in cells involved in the adaptive immune response known to be involved in driving UC pathology. Etrasimod has minimal impact on cells involved in innate immune response, which contribute to immunosurveillance.

Pharmacodynamic effects

Heart rate and rhythm
Etrasimod may result in a transient decrease in heart rate and AV conduction upon treatment initiation (see sections 4.4 and 4.8). On Day 1, in UC patients from ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12, 33% of subjects had bradycardia (nadir HR below 60 bpm within the first 4 hours), or significant bradycardia in 2.5% (HR nadir below 50 bpm). No patients had HR < 40 bpm following the first dose. The greatest mean decrease in heart rate was observed at Hour 2 or 3 post dose. On Day 1, the mean (SD) change in PR interval from predose to 4 hours post dose with etrasimod was 5.5 msec (18.84). PR interval prolongation > 200 msec was recorded on ECG in 5.1% and higher degree prolongation (> 230 msec) in 1.8% of subjects.

Reduction in blood lymphocyte and neutrophil counts
In controlled clinical studies, mean lymphocyte counts decreased to approximately 50% of baseline at 2 weeks (approximate mean blood lymphocyte counts 0.9 x 10^9/L) consistent with the mechanism of action, and lowered lymphocyte counts were maintained during once daily treatment with etrasimod. A reduction in neutrophil counts was observed in controlled clinical studies with etrasimod, mean neutrophil counts were generally in the normal range during etrasimod treatment. Lowered neutrophil counts were maintained on etrasimod treatment and were reversible upon treatment discontinuation.

Peripheral blood B cells [$CD19^+$] and T cells [$CD3^+$], T-helper [$CD3^+CD4^+$], and T-cytotoxic [$CD3^+CD8^+$] cell subsets were all reduced, while natural killer cells and monocytes were not. T-helper cells were more sensitive to the effects of etrasimod than T-cytotoxic cells.

Peripheral blood absolute lymphocyte counts returned to the normal range in 90% of patients within 1 to 2 weeks of stopping therapy based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic model.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of etrasimod were evaluated in 2 randomised, double-blind, placebo-controlled clinical studies (ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12) in patients 16 to 80 years of age with moderately to severely active ulcerative colitis.

Both studies included patients who had an inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more of the following treatment options: oral aminosalicylates, corticosteroids, thiopurines, Janus kinase (JAK) inhibitors, or a biologic (e.g., TNF blocker, anti-integrin, anti-IL12/23). Enrolled patients had UC confirmed by endoscopy and histopathology with the extent of disease being ≥ 10 cm from the anal verge. Patients with isolated proctitis were also included in the study provided they met all other inclusion criteria.

Enrolled patients had a modified Mayo score (mMS) of 4 to 9 with an endoscopy score (ES) ≥ 2 and rectal bleeding (RB) subscore ≥ 1. The primary evaluation was based on the population with a mMS of 5 to 9. Patients enrolled across the two studies had a mean age of 40 years with 3 (0.4%) patients less than 18 years of age and 45 (6%) patients 65 years of age or higher; 57% were male, 82% were White, and 13% were Asian.

Patients in these studies may have received the following concomitant UC therapies: stable daily doses of oral aminosalicylates and/or oral corticosteroids (≤ 20 mg prednisone, ≤ 9 mg budesonide, or equivalent steroid). Concomitant treatment with immunomodulators, biologic therapies, rectal 5-ASA, or rectal corticosteroids was not permitted.

ELEVATE UC 52
ELEVATE UC 52 was a “treat-through” study, with a total of 433 patients randomised to receive etrasimod 2 mg or placebo at a 2:1 ratio administered orally once daily. Patients remained on their assigned treatment for the duration of the study.

At baseline, enrolled patients had a median mMS of 7, 8% of enrolled patients presented with isolated proctitis. A total of 30% of patients had prior exposure to biologic/JAK inhibitors; a total of 14% of patients had exposure to > 1 biologic/JAK inhibitor and 11% of patients had prior exposure to anti-integrins. At baseline, 77% of patients were receiving oral aminosalicylates and 31% of patients were receiving oral corticosteroids.

The co-primary endpoints were the proportion of patients achieving clinical remission at Week 12 and at Week 52, with clinical remission defined as stool frequency (SF) subscore of 0 (or 1 with a ≥ 1-point decrease from baseline), RB subscore of 0, and ES ≤ 1 (excluding friability). The secondary endpoints included the proportion of patients achieving endoscopic improvement, symptomatic remission, mucosal healing, clinical response, corticosteroid-free clinical remission, and sustained clinical remission. The primary analysis was conducted at Week 12 and at Week 52 in patients with moderately to severely active disease, defined as mMS 5 to 9 (see Table 2).

Of the 433 patients randomised, 91.7% and 86.1% of the patients completed Week 12 in the etrasimod and placebo group, respectively. Beginning with Week 12, patients with no improvement from baseline or who met disease worsening criteria could discontinue per the discretion of the investigator and could continue in the open label extension study. In this treat-through study 55.7% and 31.9% completed Week 52 treatment in the etrasimod and placebo group, respectively.

A significantly greater proportion of patients treated with etrasimod achieved clinical remission, endoscopic improvement, symptomatic remission, and mucosal healing at Week 12 and at Week 52, corticosteroid-free clinical remission and sustained clinical remission at Week 52, compared to placebo (see Table 2).

Table 2: Proportion of patients meeting efficacy endpoints at Week 12 and at Week 52 in ELEVATE UC 52

	Placebo N = 135		**Etrasimod 2 mg N = 274**		**Treatment difference (95% CI)[a]**
	n	**%**	**n**	**%**	
Week 12 endpoints					
Clinical remission[b]	**10**	**7%**	**74**	**27%**	**20% (13%, 27%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	9/93	10%	60/194	31%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	1/42	2%	14/80	18%	
Endoscopic improvement[c]	**19**	**14%**	**96**	**35%**	**21% (13%, 29%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	17/93	18%	76/194	39%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	2/42	5%	20/80	25%	
Symptomatic remission[d]	**29**	**22%**	**126**	**46%**	**25% (15%, 34%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	22/93	24%	101/194	52%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	7/42	17%	25/80	31%	
Mucosal healing[e]	**6**	**4%**	**58**	**21%**	**17% (11%, 23%)[l]**

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Treatment difference (95% CI)[a]
	n	%	n	%	
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	6/93	7%	47/194	24%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	0/42	0%	11/80	14%	
Clinical response[f]	**46**	**34%**	**171**	**62%**	**28% (19%, 38%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	35/93	38%	132/194	68%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	11/42	26%	39/80	49%	
Week 52 endpoints					
Clinical remission[b]	**9**	**7%**	**88**	**32%**	**25% (18%, 32%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	7/93	8%	71/194	37%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	2/42	5%	17/80	21%	
Endoscopic improvement[c]	**14**	**10%**	**102**	**37%**	**27% (19%, 34%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	12/93	13%	78/194	40%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	2/42	5%	24/80	30%	
Symptomatic remission[d]	**25**	**19%**	**119**	**43%**	**25% (16%, 34%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	19/93	20%	97/194	50%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	6/42	14%	22/80	28%	
Mucosal healing[e]	**11**	**8%**	**73**	**27%**	**18% (11%, 25%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	10/93	11%	55/194	28%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	1/42	2%	18/80	23%	
Clinical response[f]	**31**	**23%**	**132**	**48%**	**25% (16%, 34%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	25/93	27%	103/194	53%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	6/42	14%	29/80	36%	
Sustained clinical remission[g]	**3**	**2%**	**49**	**18%**	**16% (11%, 21%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	2/93	2%	41/194	21%	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Treatment difference (95% CI)[a]
	n	%	n	%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	1/42	2%	8/80	10%	
Corticosteroid-free clinical remission[h]	**9**	**7%**	**88**	**32%**	**25% (18%, 32%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	7/93	8%	71/194	37%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	2/42	5%	17/80	21%	
Corticosteroid-free clinical remission among patients treated with corticosteroids at baseline[i]	3/40	8%	27/87	31%	**23% (10%, 36%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	2/26	8%	22/59	37%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	1/14	7%	5/28	18%	
Corticosteroid-free symptomatic remission[j]	25	19%	119	43%	**25% (16%, 34%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	19/93	20%	97/194	50%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	6/42	14%	22/80	28%	
Corticosteroid-free endoscopic improvement[k]	14	10%	101	37%	**26% (19%, 34%)[l]**
No prior biologic/ JAK inhibitor exposure	12/93	13%	78/194	40%	
Prior biologic/ JAK inhibitor exposure	2/42	5%	23/80	29%	

[a] Treatment difference (adjusted for stratification factors of prior biologic/JAK inhibitor exposure, corticosteroid use at baseline, and baseline mMS group).

[b] Clinical remission was defined as SF subscore of 0 (or 1 with a ≥ 1-point decrease from baseline), RB subscore of 0, and ES ≤ 1 (excluding friability).

[c] Endoscopic improvement was defined as ES ≤ 1 (excluding friability).

[d] Symptomatic remission was defined as SF subscore of 0 (or 1 with a ≥ 1-point decrease from baseline) and RB subscore of 0.

[e] Mucosal healing was defined as ES ≤ 1 (excluding friability) with histologic remission (Geboes Index score < 2.0, indicating no neutrophils in the epithelial crypts or lamina propria, no increase in eosinophils, and no crypt destruction, erosions, ulcerations, or granulation tissue).

[f] Clinical response was defined as a ≥ 2-point and ≥ 30% decrease from baseline in mMS, and a ≥ 1-point decrease from baseline in RB subscore or an absolute RB subscore ≤ 1.

[g] Sustained clinical remission was defined as clinical remission at both Week 12 and Week 52.

[h] Corticosteroid-free clinical remission was defined as clinical remission at Week 52 without receiving corticosteroids for at least 12 weeks immediately prior to Week 52.

[i] Corticosteroid-free clinical remission among patients treated with corticosteroids at baseline was defined as clinical remission at Week 52 without receiving corticosteroids for at least 12 weeks immediately prior to Week 52 among patients treated with corticosteroids at baseline.

[j] Corticosteroid-free symptomatic remission was defined as SF subscore of 0 (or 1 with a ≥ 1-point decrease from baseline) and RB subscore of 0 for at least 12 weeks immediately prior to Week 52.

[k] Corticosteroid-free endoscopic improvement was defined as ES ≤ 1 (excluding friability) for at least 12 weeks immediately prior to Week 52.

[1] $p < 0.001$.

Supplementary analysis of mMS 4
The efficacy results in patients with mMS of 4 (including ES ≥ 2 and RB subscore ≥ 1) were consistent with those of the primary analysis.

Isolated proctitis
A greater proportion of patients with isolated proctitis at baseline treated with etrasimod compared to placebo achieved clinical remission at Week 12 (46% vs 29%) and Week 52 (42% vs 14%).

Early onset of symptomatic improvement
At Week 2 (first study visit), a greater proportion of patients treated with etrasimod compared to placebo achieved symptomatic remission (16% vs 11%). At Week 4, a greater proportion of patients treated with etrasimod compared to placebo achieved complete symptomatic remission (11% vs 4%) defined as a SF subscore of 0 and RB subscore of 0.

Endoscopic and histologic assessment
Normalisation of the endoscopic appearance of the mucosa (endoscopic remission) was defined as ES of 0. A greater proportion of patients treated with etrasimod compared to placebo achieved endoscopic remission by Week 12 (15% vs 4%), Week 52 (26% vs 6%), and both Week 12 and Week 52 (11% vs 2%).

Endoscopic remission and Geboes histologic score < 2.0 (indicating no neutrophils in crypts or lamina propria and no increase in eosinophil, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue) were achieved by a greater proportion of patients treated with etrasimod compared to placebo at Week 12 (11% vs 2%) and at Week 52 (18% vs 5%).

Abdominal pain and bowel urgency
At Week 12, a greater proportion of patients treated with etrasimod compared to placebo had absence of abdominal pain (27% vs 13%) and absence of bowel urgency (19% vs 7%). At Week 52, a greater proportion of patients treated with etrasimod compared to placebo had absence of abdominal pain (22% vs 7%) and absence of bowel urgency (19% vs 8%).

Inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ)
Patients treated with etrasimod compared to placebo demonstrated greater improvement from baseline in the total IBDQ score. Changes in IBDQ total score at Week 12 from baseline with etrasimod compared to placebo were 42.8 and 27.4, respectively and changes in IBDQ total score at Week 52 from baseline with etrasimod compared to placebo were 55.8 and 38.1, respectively.

ELEVATE UC 12
In ELEVATE UC 12, a total of 354 patients were randomised to receive etrasimod 2 mg or placebo at a 2:1 ratio administered orally once daily.

At baseline, enrolled patients had a median mMS of 7, with 5.6% of patients having mMS of 4, and 67% having mMS 5 to 7 (moderately active disease), and 27.4% having mMS > 7 (severely active disease). 8% of enrolled patients presented with isolated proctitis. A total of 33% of patients had prior exposure to biologic/JAK inhibitors; a total of 18% of patients had exposure to > 1 biologic/JAK inhibitor and 12% of patients had prior exposure to anti-integrins. At baseline, 83% of patients were receiving oral aminosalicylates and 28% of patients were receiving oral corticosteroids.

Of the 354 patients randomised, 89.5% and 88.8% of the patients completed Week 12 in the etrasimod and placebo group, respectively.

The primary endpoint was the proportion of patients achieving clinical remission at Week 12. The secondary endpoints included the proportion of patients achieving endoscopic improvement, symptomatic remission, mucosal healing, and clinical response at Week 12. The primary analysis was

conducted at Week 12 in patients with moderately to severely active disease, defined as mMS 5 to 9 (see Table 3).

A significantly greater proportion of patients treated with etrasimod achieved clinical remission, endoscopic improvement, symptomatic remission, and mucosal healing at Week 12, compared to placebo (see Table 3).

Table 3: Proportion of patients meeting efficacy endpoints at Week 12 in ELEVATE UC 12

Endpoints	**Placebo N = 112**		**Etrasimod 2 mg N = 222**		**Treatment difference (95% CI)[a]**
	n	**%**	**n**	**%**	
Clinical remission[b]	**17**	**15%**	**55**	**25%**	**10% (1%, 18%)[g]**
No prior biologic/JAK inhibitor exposure	12/74	16%	41/148	28%	
Prior biologic/JAK inhibitor exposure	5/38	13%	14/74	19%	
Endoscopic improvement[c]	**21**	**19%**	**68**	**31%**	**12% (3%, 21%)[g]**
No prior biologic/JAK inhibitor exposure	14/74	19%	51/148	35%	
Prior biologic/JAK inhibitor exposure	7/38	18%	17/74	23%	
Symptomatic remission[d]	**33**	**30%**	**104**	**47%**	**17% (7%, 28%)[g]**
No prior biologic/JAK inhibitor exposure	23/74	31%	73/148	49%	
Prior biologic/JAK inhibitor exposure	10/38	26%	31/74	42%	
Mucosal healing[e]	**10**	**9%**	**36**	**16%**	**7% (1%, 14%)[g]**
No prior biologic/JAK inhibitor exposure	8/74	11%	28/148	19%	
Prior biologic/JAK inhibitor exposure	2/38	5%	8/74	11%	
Clinical response[f]	**46**	**41%**	**138**	**62%**	**21% (10%, 32%)[h]**
No prior biologic/JAK inhibitor exposure	32/74	43%	97/148	66%	
Prior biologic/JAK inhibitor exposure	14/38	37%	41/74	55%	

[a] Treatment difference (adjusted for stratification factors of prior biologic/JAK inhibitor exposure, corticosteroid use at baseline, and baseline mMS group).

[b] Clinical remission was defined as SF subscore of 0 (or 1 with a ≥ 1-point decrease from baseline), RB subscore of 0, and ES ≤ 1 (excluding friability).

[c] Endoscopic improvement was defined as ES ≤ 1 (excluding friability).

[d] Symptomatic remission was defined as SF subscore of 0 (or 1 with a ≥ 1-point decrease from baseline) and RB subscore of 0.

[e] Mucosal healing was defined as ES ≤ 1 (excluding friability) with histologic remission (Geboes Index score < 2.0, indicating no neutrophils in the epithelial crypts or lamina propria, no increase in eosinophils, and no crypt destruction, erosions, ulcerations, or granulation tissue).

[f] Clinical response was defined as a ≥ 2-point and ≥ 30% decrease from baseline in mMS, and a ≥ 1-point decrease from baseline in RB subscore or an absolute RB subscore ≤ 1.

[g] $p < 0.05$.

[h] $p < 0.001$.

Supplementary analysis of mMS 4
The efficacy results in patients with mMS of 4 (including ES ≥ 2 and RB subscore ≥ 1) were consistent with those of the primary analysis.

Isolated proctitis
A greater proportion of patients with isolated proctitis at baseline treated with etrasimod compared to placebo achieved clinical remission at Week 12 (39% vs 8%).

Early onset of symptomatic improvement
At Week 4, a greater proportion of patients treated with etrasimod compared to placebo achieved symptomatic remission (28% vs 16%) and complete symptomatic remission (12% vs 4%) defined as a SF subscore of 0 and RB subscore of 0.

Endoscopic and histologic assessment
Normalisation of the endoscopic appearance of the mucosa (endoscopic remission) was defined as ES of 0. A greater proportion of patients treated with etrasimod compared to placebo achieved endoscopic remission by Week 12 (17% vs 8%).

Endoscopic remission and Geboes histologic score < 2.0 (indicating no neutrophils in crypts or lamina propria and no increase in eosinophil, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue) were achieved by a greater proportion of patients treated with etrasimod compared to placebo at Week 12 (10% vs 5%).

Abdominal pain and bowel urgency
At Week 12, a greater proportion of patients treated with etrasimod compared to placebo had absence of abdominal pain (32% vs 18%) and absence of bowel urgency (21% vs 12%).

Inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ)
Patients treated with etrasimod compared to placebo demonstrated greater improvement from baseline in the total IBDQ score. Changes in IBDQ total score at Week 12 from baseline with etrasimod compared to placebo were 47.5 and 30.2, respectively.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with etrasimod in one or more subsets of the paediatric population in UC (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Following etrasimod single oral dosing, C_{max} and AUC increased approximately dose-proportionally in the dose-range studied (0.1 mg to 5 mg). Following multiple dosing, mean C_{max} and AUC increased slightly more than dose proportional from 0.7 mg to 2 mg. Steady state plasma concentrations are reached within 7 days following 2 mg once daily dosing, with a mean C_{max} of 113 ng/mL and AUC_{tau} of 2163 h*ng/mL. Estimated steady state etrasimod accumulation ratio ranges from about 2- to 3–fold. The pharmacokinetics of etrasimod is similar in healthy subjects and subjects with UC.

Absorption

The time (T_{max}) to reach maximum plasma concentrations (C_{max}) after oral administration of immediate release oral pharmaceutical forms of etrasimod is approximately 4 hours (range 2–8 hours). Etrasimod absorption is extensive, based on high permeability and observation of relatively little intact etrasimod eliminated in the faeces (11.2% of administered radioactive dose).

Effect of food
Food intake can result in slightly delayed absorption (the median T_{max} increased by 2 hours). Food does not have an effect on etrasimod exposure measures (C_{max} and AUC); therefore, etrasimod can be administered without regard to meals.

Distribution

Etrasimod distributes to body tissues with a mean oral volume of distribution (Vz/F) of 66 L. Etrasimod is highly bound to human plasma proteins (97.9%), primarily albumin and mainly distributed in the plasma fraction of whole blood with blood-to-plasma ratio of 0.7.

Biotransformation

Etrasimod is extensively metabolised via CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%), and CYP3A4 (22%), and with minor contributions via CYP2C19 and CYP2J2. The major circulating component in plasma is unchanged etrasimod and main metabolites M3 and M6. Etrasimod contributes to the majority of S1P pharmacology (> 90%). Etrasimod is extensively metabolised by oxidation, dehydrogenation, and conjugation by UGTs and sulfotransferases.

Etrasimod is not a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3, or OCT1/2 transporters. Medicinal products that are inhibitors of these transporters are unlikely to impact the pharmacokinetics of etrasimod.

Elimination

After oral administration, the apparent steady state oral clearance (CL/F) was approximately 1 L/h. The mean plasma effective elimination half-life ($t_{1/2}$) of etrasimod is approximately 30 hours.

Excretion
Etrasimod is primarily eliminated hepatically with 82% recovery of a total radioactive dose in the faeces and 4.89% in the urine. Unchanged etrasimod was only detected in faeces, but not in urine.

Effect of etrasimod on other medicinal products

In vitro studies indicate that, at the recommended dose of 2 mg once daily, etrasimod is unlikely to show any clinically relevant interaction potential for CYP or membrane transporters.

Pharmacokinetics in specific groups of patients

Renal impairment

No dose adjustments are needed in patients with renal impairment as C_{max} and AUC were comparable between subjects with severe renal impairment and subjects with normal renal function (see section 4.2). The severe renal impairment cohort included 2 subjects with eGFR ≤ 29 mL/min (not on haemodialysis), and 6 subjects with ESRD who received haemodialysis prior to administration of etrasimod. The impact of haemodialysis performed after etrasimod administration has not been evaluated.

Hepatic impairment
Etrasimod is contraindicated in patients with severe hepatic impairment. No dose adjustments are needed in patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 4.2). The total etrasimod AUC parameters are 13%, 29%, and 57% higher in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively, compared with subjects with normal liver function for the 2 mg single dose studied.

Elderly
Population pharmacokinetic analyses showed that age did not have an effect on the pharmacokinetics of etrasimod in patients over 65 years of age (n=40 (3.7%) of patients were aged ≥ 65). There is no meaningful difference in the pharmacokinetics in elderly patients compared to younger patients.

Body weight
The systemic exposure of etrasimod 2 mg is not altered by body weight differences to a clinically meaningful extent in patients with body weight ≥ 40 kg. In patients with body weight below 40 kg, an approximately 1.5-fold increase in exposure is predicted (see section 4.2).

Sex, race, and ethnicity
Population pharmacokinetics analysis showed that sex, race, or ethnicity has no clinicially significant effect on etrasimod pharmacokinetics.

Paediatric
A population pharmacokinetics analysis predicted similar etrasimod exposures in adult and older adolescent (16 to < 18 years old) patients with UC.

No data are available on administration of etrasimod to paediatric or adolescent patients below the age of 16 years.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for etrasimod in humans with the following exception: changes in the left ventricular arteries (hypertrophy/hyperplasia of the tunica media) were observed in 3- and 9- month repeat-dose toxicity studies in dogs at exposures ≥ 24 times the recommended human dose (RHD) exposure based on AUC. The relevance of this finding for humans is uncertain. Furthermore, the exposure to the most abundant human metabolites (M3 and M6) was investigated in rats only. The relevance for humans is uncertain.

Fertility and reproductive toxicity

Etrasimod did not affect male and female fertility in rats up to the highest dose tested, representing an approximate 467-fold exposure margin based on human systemic exposures at the RHD for males and 21-fold for females.

Etrasimod administration to pregnant rats and rabbits daily during organogenesis resulted in post-implantation loss with a corresponding lower number of viable foetuses and foetal external, visceral, and/or skeletal malformations and variations in the absence of maternal toxicity. Malformations were observed at the lowest dose tested in rats with maternal plasma AUC approximately 5 times that in humans at the RHD. The exposure at the no-adverse-effect dose (2 mg/kg/day) in the rabbit was approximately 0.8 times, that in humans at the RHD of 2 mg/day.

Following daily oral administration of etrasimod through pregnancy and lactation in rats, decreased mean pup weights, lower pup viability, and reduced fertility and reproductive performance (reduction in implantations and increased preimplantation loss) in F1 pups were observed. Plasma exposure (AUC) in dams at the lowest dose tested was equivalent (1.1 times) to those in humans at the RHD. Etrasimod was detected in the plasma of F1 pups, indicating exposure from the milk of the lactating dam.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Magnesium stearate (E470b)
Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460i)
Sodium starch glycolate (Type A)

Tablet coating

Brilliant blue FCF aluminium lake (E133)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Tartrazine aluminium lake (E102)
Macrogol 4000 (E1521)
Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottle closed with a polypropylene cap, desiccant integrated directly into the cap. Pack size of 30 film-coated tablets.

Aluminium blister strip laminated to an oriented polyamine (oPA) film and integrated desiccant layer (HDPE/LDPE), with a paper/aluminium/LDPE backing. Pack size of 28 or 98 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1790/001
EU/1/23/1790/002
EU/1/23/1790/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 February 2024

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Almac Pharma Services (lreland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, A91 P9KD
Ireland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
United Kingdom

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to the launch of etrasimod in each Member State, the MAH must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The main objective of the programme is to increase awareness about the important identified and potential risks of the medicinal product, specifically in regard to macular oedema, symptomatic bradycardia (including conduction disorders), serious opportunistic infections, malignancy, embryofoetal toxicity, serious liver injury, and neurological events of PRES or convulsion.

The MAH shall ensure that in each Member State where etrasimod is marketed, all healthcare professionals who are expected to prescribe have access to/are provided with the following educational package:

- Healthcare Professional Checklist
- Patient/Caregiver Guide
- Pregnancy-Specific Patient Card.

Healthcare Professional Checklist
The Healthcare Professional Checklist shall contain the following key messages:

Before first dose
Lists of tests and checks to be conducted prior to treatment initiation with etrasimod:

- An electrocardiogram (ECG) should be obtained in all patients to assess for pre-existing cardiac abnormalities.
- Etrasimod should not be used in patients:
  - who in the last 6 months experienced myocardial infarction, unstable angina pectoris, stroke, transient ischaemic attack (TIA), decompensated heart failure requiring hospitalisation, or New York Heart Association (NYHA) Class III/IV heart failure.
  - with history or presence of Mobitz type II second-degree or third-degree atrioventricular (AV) block, sick sinus syndrome, or sino-atrial block, unless patient has a functioning pacemaker.
- Cardiologist advice should be obtained in patients with symptomatic bradycardia and other pre-existing cardiac conditions, to determine overall benefit risk and the most appropriate monitoring strategy.
- Caution should be taken when initiating etrasimod in patients taking medicines known to decrease heart rate.
- Etrasimod should not be used in patients with any active infection or live attenuated vaccine immunisations within the last 4 weeks.
- A recent complete blood count (CBC), including lymphocyte count, should be obtained.
  - Etrasimod should not be used in patients with an absolute lymphocyte counts < 0.2 x 10^9/L.
- Recent transaminase and bilirubin levels should be available.
  - Etrasimod must not be used in patients with severe hepatic impairment.
- In women of childbearing potential, a pregnancy test must be negative and patients must be counselled on risk for the foetus. Provide a pregnancy-specific patient card to all female patients of childbearing potential.
  - Etrasimod must not be used during pregnancy or in women of childbearing potential not using effective contraception.
- It is recommended that patients with history of diabetes mellitus, uveitis, and/or underlying/co-existing retinal disease, who are at increased risk of developing macular oedema, undergo an ophthalmic evaluation prior to treatment initiation.
  - Patients with macular oedema should not use etrasimod.

Monitoring activities during and after treatment
- In patients with resting heart rate < 50 bpm, second-degree AV block [Mobitz type I], or a history of myocardial infarction or heart failure, monitoring is recommended after the first dose:
  - 4-hour monitoring for signs and symptoms of symptomatic bradycardia (including dizziness), and hourly pulse and blood pressure. An ECG prior to and at the end of this 4-hour period is recommended.

- Additional monitoring is recommended in patients, if at the end of 4-hour period:
  - Heart rate is < 45 bpm.
  - Heart rate is the lowest value post dose, suggesting that the maximum decrease in heart rate may not have occurred yet.
  - ECG shows evidence of a new onset second-degree or higher AV block.
  - QTc interval is ≥ 500 msec.
- Recommendation for measuring blood pressure regularly while on treatment.
- When reinitiating treatment after an interruption of 7 or more consecutive days, consideration may be given to repeating the baseline ECG and/or monitoring depending on the results of the first evaluation, change in patient characteristics, and duration of interruption.
- Recommendation for assessments of CBC periodically during treatment.
- Treatment interruption if a patient develops a serious infection.
- Physicians should be vigilant for clinical symptoms or unexplained neurologic findings that may be suggestive of PML. If PML is suspected, treatment with etrasimod should be suspended until PML has been excluded by an appropriate diagnostic evaluation.
- Anti-neoplastic, immune-modulating, or immunosuppressive therapies (including corticosteroids) should be co-administered with caution because of the risk of additive immune system effects during such therapy.
- The use of live attenuated vaccine should be avoided for at least 2 weeks after discontinuation of treatment with etrasimod.
- Hepatic enzymes should be monitored at months 1, 3, 6, 9, and 12 on therapy and periodically thereafter. Etrasimod should be discontinued if significant liver injury is confirmed.
- Women of childbearing potential should use effective contraception to avoid pregnancy during treatment and for at least 14 days after stopping etrasimod. Pregnancy testing should be repeated regularly. If a woman becomes pregnant during treatment, etrasimod must be immediately discontinued.
- Patients with a history of diabetes mellitus, uveitis, and/or an underlying/co-existing retinal disease should undergo an ophthalmic evaluation **regularly**. An ophthalmic evaluation should be made in patients developing a change in vision.
- In patients without risk factors for macular oedema (such as history of diabetes mellitus, uveitis, and/or retinal disease), an ophthalmic evaluation of the fundus, including the macula, is recommended within 3-4 months after starting etrasimod treatment (cases reported with etrasimod occurred within this timeframe) and at any time while on treatment if there is a change in vision.
- Patients should be cautioned against exposure to sunlight without protection to prevent the development of cutaneous malignancies. Patients should not receive concomitant phototherapy with UV-B-radiation or PUVA-photochemotherapy.
- Patients should be counselled for symptoms of PRES. A complete physical and neurological examination should be done and an MRI considered for patients who develop unexpected neurological or psychiatric symptoms/signs or any symptoms suggestive of an increase of intracranial pressure, or accelerated neurological deterioration. Treatment with etrasimod should be discontinued if PRES is suspected.

Patient/Caregiver Guide

The Patient/Caregiver Guide shall contain the following key messages:

- Etrasimod should not be used in patients with myocardial infarction, unstable angina pectoris, stroke, TIA, decompensated heart failure requiring hospitalisation, or NYHA Class III/IV heart failure in the last 6 months or with a history or presence of Mobitz type II second-degree or third-degree AV block, sick sinus syndrome, or sino-atrial block, unless the patient has a functioning pacemaker.
- Patients should have a baseline ECG prior to receiving the first dose.
- For patients with certain heart conditions, heart rate should be monitored for 4 hours after the first dose of etrasimod, for signs and symptoms of symptomatic bradycardia (including dizziness), including hourly pulse and blood pressure checks. An ECG before and after the 4 hours should also be performed for these patients.

- Patients should inform their prescriber if etrasimod treatment is interrupted for 7 or more consecutive days, since a new examination of the heart may be necessary before starting the treatment again.
- Information to report immediately: symptoms indicating low heart rate (such as dizziness, vertigo, nausea, or palpitations) when starting etrasimod. Caution should be taken with concomitant use of medicines that slow the heart rate. Patients should tell any doctor they see that they are being treated with etrasimod.
- Description of signs/symptoms of infections the patient needs to be aware of, during and after treatment, so that they can seek attention from their HCP.
- Description of signs/symptoms of serious liver injury that the patient needs to be aware of, including unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or jaundice and/or dark urine.
- Etrasimod must not be used during pregnancy or in women of childbearing potential not using effective contraception.
    - Women of childbearing potential must use effective contraception during and for at least 14 days after discontinuation of treatment.
    - Women of childbearing potential must have a negative pregnancy test before treatment initiation with etrasimod. Patients should tell their doctors straight away if they become pregnant while taking etrasimod. Pregnancy testing should be repeated regularly.
- Description of risk factors and signs/symptoms of macular oedema and the need to seek medical attention if symptoms develop.
- Be informed to notify their doctor if suspicious skin lesions are observed and to limit their exposure to sun light and UV (ultraviolet) light, by wearing protective clothing and applying regular sunscreen (with high sun protection factor).
- Description of signs/symptoms of PRES and PML the patient needs to be aware of, including developing severe headache, feel confused, or have seizures and loss of vision.

Pregnancy-Specific Patient Card

The pregnancy-specific patient card (for women of childbearing potential) shall contain the following key messages:

- Etrasimod is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception due to its embryotoxic potential.
- Women of childbearing potential must have a negative pregnancy test before treatment initiation, use effective contraception during treatment and for at least 14 days after treatment discontinuation.
- Pregnancy testing should be repeated regularly.
- If a woman becomes pregnant while on treatment, etrasimod must be immediately discontinued and follow-up examinations should be performed.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Velsipity 2 mg film-coated tablets
etrasimod

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains etrasimod arginine, equivalent to 2 mg etrasimod.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains tartrazine.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

30 film-coated tablets
28 film-coated tablets
98 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1790/001 (28 tablets)
EU/1/23/1790/002 (98 tablets)
EU/1/23/1790/003 (30 tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Velsipity 2 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Velsipity 2 mg film-coated tablets
etrasimod

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains etrasimod arginine, equivalent to 2 mg etrasimod.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains tartrazine.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original container.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1790/003 (30 tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Velsipity 2 mg film-coated tablets
etrasimod

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MAH logo

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Velsipity 2 mg film-coated tablets
etrasimod

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

In addition to this leaflet, your doctor will give you a patient card, which contains important safety information that you need to be aware of. Keep this patient card with you.

What is in this leaflet

1. What Velsipity is and what it is used for
2. What you need to know before you take Velsipity
3. How to take Velsipity
4. Possible side effects
5. How to store Velsipity
6. Contents of the pack and other information

1. What Velsipity is and what it is used for

Velsipity contains the active substance etrasimod, which belongs to a group of medicines known as sphingosine-1-phosphate receptor modulators.

Velsipity is used in adults and adolescents aged 16 years and older for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (UC). Ulcerative colitis is an inflammatory disease of the large bowel. If you have ulcerative colitis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or cannot take these medicines, you may be given Velsipity to reduce the signs and symptoms of the disease.

The active substance in Velsipity, etrasimod, prevents lymphocytes (a type of white blood cell) from travelling from the lymph nodes (part of the body's immune system that contains lymphocytes) into the blood. These lymphocytes are involved in the inflammation that is linked to the development of ulcerative colitis. By reducing the number of lymphocytes circulating in the blood surrounding the large bowel, etrasimod helps to reduce bowel inflammation and the symptoms associated with the disease.

2. What you need to know before you take Velsipity

Do not take Velsipity
- if you are allergic to etrasimod or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6);
- if your healthcare professional has told you that you have a severely weakened immune system;

- if you have had a heart attack, unstable angina pectoris (chest pain caused by interruptions in the heart's blood supply that occurs at rest or without an obvious trigger), stroke, transient ischaemic attack (TIA, also known as a mini-stroke) or certain types of severe heart failure in the last 6 months;
- if you have certain types of arrhythmia (irregular or abnormal heartbeat) – your doctor will check your heart before starting treatment;
- if you have a severe active infection or active chronic infection, such as hepatitis (inflammation of the liver) or tuberculosis;
- if you have cancer;
- if you have severe liver problems;
- if you are pregnant or a woman of childbearing potential not using effective contraception.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or, pharmacist before taking Velsipity if:
- you have a slow heart rate or you are taking or have recently taken medicines that slow your heart rate (such as beta blockers or calcium channel blockers);
- you have ever had a stroke or other diseases related to blood vessels in the brain;
- you have problems with your liver;
- you have an infection;
- you have low levels of lymphocytes (a type of white blood cell);
- you have recently had or are planning to have a vaccination;
- you have ever had problems with your vision or other symptoms of build-up of fluid in the back of the eye;
- you have inflammation of the eye;
- you have diabetes (which can cause problems with your eyes);
- you have high blood pressure;
- you have severe lung disease, such as pulmonary fibrosis (lung damage with tissue scarring and thickening), asthma or chronic obstructive pulmonary disease (a type of lung disease marked by permanent damage to lung tissues).

Slow heart rate and irregular heart rhythm
Before you start taking Velsipity, your doctor will check your heart using an electrocardiogram (ECG; a test of the heart's electrical activity). This is because Velsipity can cause a temporary decrease in heart rate and other heart rhythm disorders when starting treatment. When this happens, you may feel dizzy or tired or be consciously aware of your heartbeat, or your blood pressure may drop. If these effects are severe, tell your doctor, because you may need treatment right away. If you restart treatment again after stopping for 7 or more days in a row, your doctor may re-check your heart using an ECG.

If you have certain heart conditions, your doctor will also monitor you for at least the first 4 hours after your first dose. Your doctor will ask you to stay at the hospital or clinic for 4 hours and will measure your pulse and blood pressure every hour after taking the first dose of Velsipity. You should have an ECG performed before the first dose of Velsipity and after the 4-hour monitoring period. If after the 4-hour period you have a very slow or decreasing heart rate, or if your ECG shows abnormalities, you may need to be monitored for a longer period until these have resolved.

High blood pressure
As Velsipity can increase your blood pressure, your doctor may want to check your blood pressure regularly.

Infections
Velsipity lowers the levels of white blood cell in your blood (particularly the lymphocyte count). White blood cells fight infection. While you are taking Velsipity (and for up to about 2 weeks after you stop taking it), you may be more likely to get infections, and any infection that you already have may get worse. Talk to your doctor if you develop an infection. If you think you have an infection,

have a fever, feel like you have the flu, have shingles or have a headache accompanied by a stiff neck, with sensitivity to light, nausea, rash, and/or confusion or seizures (fits) (these may be symptoms of meningitis and/or encephalitis caused by a fungal or herpes viral infection), contact your doctor straight away, because it could be serious and life-threatening.

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported with medicines similar to Velsipity. PML is a rare viral brain infection that may lead to severe disability or death. PML symptoms include disturbance of vision, progressive weakness, clumsiness, memory loss or confusion. If you develop any of these symptoms, speak to your doctor straight away. Your doctor will consider performing further tests to evaluate this condition and will stop your treatment with Velsipity if PML is confirmed.

Macular oedema
Velsipity can cause a problem with your vision called macular oedema (swelling of the macula, the central part of the retina at the back of the eye). The risk of developing macular oedema is higher if you have diabetes, uveitis (inflammation of the uvea, the layer beneath the white of the eyeball), or certain other eye problems. If you have any of these conditions, your doctor will check your vision before you start taking Velsipity and regularly during treatment. If you do not have these conditions, your doctor will check your vision within 3-4 months after starting treatment. Tell your doctor about any changes in your vision while on Velsipity.

Call your doctor straight away if you have any of the following:
- blurriness or shadows in the centre of your vision;
- a blind spot in the centre of your vision;
- sensitivity to light;
- unusually coloured (tinted) vision.

Cancer
Velsipity weakens your immune system. This increases your risk of developing cancers, in particular skin cancers. Skin cancers have been reported with medicines similar to Velsipity. Talk to your doctor straight away if you notice any skin nodules (e.g., shiny pearly nodules), patches or open sores that do not heal within weeks. Symptoms of skin cancer may include abnormal growth or changes of skin tissue (e.g., unusual moles) with a change in colour, shape, or size over time. Since there is a risk for skin cancer, you should limit your exposure to sunlight and UV (ultraviolet) light by wearing protective clothing and regularly applying sunscreen (with high sun protection factor).

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)
Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a condition where the brain swells. PRES symptoms include headache, changes in vision, reduced awareness, confusion, and seizures (fits). If you develop any of these symptoms, speak to your doctor straight away.

Vaccinations
If you need to receive a vaccine, seek your doctor’s advice first. Vaccines may not work as well as they should during your treatment with Velsipity. You are advised to make sure your vaccinations are up-to-date before you start treatment. So-called live vaccines may trigger the infection that they are supposed to prevent and should therefore be given at least 4 weeks before you start treatment, or at least 2 weeks after you stop taking Velsipity.

Liver function tests
Velsipity may affect your liver function. Tell your doctor straight away if you develop any of the following symptoms: yellowing of your skin or the whites of your eyes, abnormally dark urine (brown coloured), pain on the right side of your stomach area (abdomen), tiredness, feeling less hungry than usual or unexplained nausea and vomiting.

Before, during and after the treatment, your doctor will request blood tests to monitor your liver function.

Lung problems
Velsipity may have an effect on the lung function. Patients with severe lung problems have a higher chance of developing these side effects.

Other treatments for ulcerative colitis
Your doctor will usually advise that you stop other treatments for ulcerative colitis with the exception of corticosteroids (like cortisone), and mesalazine. Some medicines for ulcerative colitis may also be used for other conditions. Tell your doctor about all other medicines you take. When switching from the previous treatment, because of the risk of additive immunosuppressive effects, the risk of infection may be increased for some time. Do not take any other immunosuppressive products unless your doctor has told you to do so.

Women of childbearing potential
If used during pregnancy, Velsipity can harm the unborn baby. Before you start treatment with Velsipity, your doctor will explain the risk to you and ask you to do a pregnancy test in order to ensure that you are not pregnant. Your doctor will give you a patient card which explains why you should not become pregnant while taking Velsipity. It also explains what you should do to avoid becoming pregnant while you are taking Velsipity. You must use effective contraception during treatment and for at least 14 days after stopping treatment (see "Pregnancy, contraception, and breast-feeding" in section 2).

If any of these apply to you, tell your doctor or pharmacist before taking Velsipity.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents aged under 16 years. This is because Velsipity has not been studied in this age group.

Other medicines and Velsipity
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines. This is because Velsipity can affect the way some other medicines work. Also, some other medicines can affect the way Velsipity works.

In particular, before taking Velsipity, tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any of the following medicines:
- Medicines to control your heart rate and blood pressure (beta blocker medicines and calcium channel blocker medicines); use of these medicines could strengthen the effect of Velsipity on irregular heartbeat.
- Medicines to control your heart rhythm (antiarrhythmics), or heartbeat.
- Medicines that affect your immune system; use of these medicines with Velsipity could weaken the immune system.
- Vaccines; if you need to receive a vaccine, talk to your doctor. You should not take Velsipity for at least 2 weeks before a vaccination. You should not take Velsipity for at least 4 weeks after receiving a live vaccine.
- Fluconazole (an anti-fungal treatment) and certain other medicines can increase the levels of Velsipity in the blood, which increases the risk of side effects with Velsipity. It is recommended that you do not take these while also taking Velsipity and your doctor will advise you on this.
- Rifampicin, enzalutamide, and certain other medicines can decrease the levels of Velsipity in the blood, reducing its effectiveness. It is recommended that you do not take these while also taking Velsipity and your doctor will advise you on this.

Velsipity may slightly increase the levels of hormones released from some contraceptive pills. You will still be protected from pregnancy, but your chances of side effects from contraceptive pills may be higher. If you have any side effects, talk to your doctor or pharmacist.

Pregnancy, contraception, and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy and contraception
Do not use Velsipity during pregnancy, if you are trying to become pregnant, or if you are a woman who could become pregnant and you are not using effective contraception. If Velsipity is used during pregnancy, there is a risk of harm to the unborn baby. If you are a woman who could become pregnant, your doctor will inform you about this risk before you start treatment with Velsipity and will ask you to do a pregnancy test in order to ensure that you are not pregnant. You must use effective contraception while taking Velsipity and for at least 14 days after you stop taking it. Ask your doctor about reliable methods of contraception.

Your doctor will give you a patient card which explains why you should not become pregnant while taking Velsipity.

If you do become pregnant while taking Velsipity, tell your doctor straight away. Your doctor will likely stop treatment (see "If you stop taking Velsipity" in section 3) and pre-natal checks will be performed to monitor the health of the unborn baby.

Breast-feeding
You should not breast-feed while you are taking Velsipity. This is to avoid a risk of side effects for the baby since Velsipity may pass into breast milk.

Driving and using machines
Velsipity is not expected to have an influence on your ability to drive and use machines. You may, however, feel dizzy after taking Velsipity. If this happens, do not drive or use machines.

Velsipity contains tartrazine (E102)
The colouring agent in Velsipity contains tartrazine (E102), which may cause allergic reactions.

Velsipity contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Velsipity

Velsipity will be started under the supervision of a doctor who is experienced in treating ulcerative colitis. Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How to take
- The recommended dose of Velsipity is one 2 mg tablet taken once daily.
- Take Velsipity with food for the first 3 days. After this, you can take Velsipity each day with or without food.
- Swallow the tablet whole with water. Do not split, crush, or chew the tablet before swallowing as it may change how much medicine gets into your body.

If you take more Velsipity than you should
If you have taken more Velsipity than you should, call your doctor straight away or go to a hospital straight away. Take the medicine pack and this package leaflet with you.

If you forget to take Velsipity
- If you forget a dose of Velsipity, take it as soon as you remember. However, if you forget the dose for the whole day, skip the missed dose and take the next dose at your usual time.

- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Velsipity
Do not stop taking Velsipity or change your dose without talking to your doctor first. If your doctor decides to pause your treatment for 7 days or more in a row, the medicine must be taken with food for the first 3 days after you restart taking Velsipity. After that you can take Velsipity with or without food.

If you restart Velsipity after stopping your treatment for 7 days or more in a row, the effect on heart rate that may be seen when treatment is first started may re-occur and you may need to be monitored at the hospital or clinic. Do not restart Velsipity after stopping it for more than 7 days without seeking advice from your doctor.

Velsipity will stay in your body for up to 14 days after you stop taking it. Your white blood cell count (lymphocyte count) may remain low for up to about 2 weeks and side effects described in this leaflet may still occur (see "Possible side effects" in section 4) during this period.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Tell your doctor or pharmacist immediately if you notice any of the side effects listed below, which could become serious:

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- bradycardia (slow heart rate)
- hypertension (high blood pressure)
- urinary tract infection (infection of the parts of the body that collect and pass out urine)
- lower respiratory tract infection (infection of the lower airways or lungs)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- atrioventricular block (a type of heart rhythm disorder)
- macular oedema (swelling in the macula, the central part of the retina at the back of the eye)

Other side effects
Tell your doctor or pharmacist immediately if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- lymphopenia (low levels of lymphocytes, a type of white blood cell)

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- hypercholesterolaemia (high blood cholesterol levels)
- headache
- feeling dizzy
- increased liver enzyme levels in blood tests, which can be a sign of problems with your liver function
- neutropenia (low levels of neutrophils, a type of white blood cell)
- visual impairment

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Velsipity

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle, blister, and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- This medicine does not require any special temperature storage conditions.
- Store in the original package in order to protect from moisture.
- Do not use this medicine if you notice any damage or signs of tampering with the pack.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Velsipity contains
- The active substance is etrasimod. Each film-coated tablet contains etrasimod arginine equivalent to 2 mg etrasimod.
- The other excipients are:

  Tablet core
  Magnesium stearate (E470b), mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460i), sodium starch glycolate (Type A)

  Tablet coating
  Brilliant blue FCF aluminium lake (E133), indigo carmine aluminium lake (E132), tartrazine aluminium lake (E102), macrogol 4000 (E1521), poly(vinyl alcohol) (E1203), talc (E553b), and titanium dioxide (E171)

What Velsipity looks like and contents of the pack
Velsipity 2 mg is a green, round, film-coated tablet of approximately 6 mm diameter with “ETR” on one side and “2” on the other side.

Pack sizes:
- Bottle of 30 film-coated tablets
- Blisters of 28 film-coated tablets
- Blisters of 98 film-coated tablets

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgium

Manufacturers
Almac Pharma Services (lreland) Limited
Finnabair Industrial Estate

Dundalk, A91 P9KD
Ireland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

4.1 効能・効果

本剤は，既存治療薬または生物学的製剤のいずれかで効果が不十分であるか，効果が消失した，またはそれらに不耐容の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（UC）を有する 16 歳以上の患者の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

本剤の投与は，UC の管理経験を有する医師の監督下で開始すること。

用量

推奨用量は，エトラシモド 2 mg 1 日 1 回投与である。

飲み忘れ

服用を忘れた場合，処方された用量を次の予定時刻に服用する。次回の用量を 2 倍にして服用しないこと。

投与中断

7 日間以上連続して休薬した場合，最初の 3 回は食事とともに服用して投与を再開することが推奨される。

特定の集団

高齢者

65 歳以上の患者に対する用量調整は不要である（5.2 項参照）。

得られているデータが限られ，65 歳以上の高齢患者では副作用のリスクが増加する可能性があることから，慎重に本剤を投与すること。

腎機能障害

腎機能障害を有する患者に対する用量調整は不要である（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害患者に対する用量調整は不要である。重度の肝機能障害を有する患者には本剤を投与しないこと（4.3 項および 5.2 項参照）。

小児集団

小児および 16 歳未満の青年における本剤の安全性および有効性は確立されておらず，データは得られていない。

16 歳以上の青年のデータは限られ，曝露量が増加する可能性があることから，特に体重が 40 kg 未満の場合は，慎重に本剤を投与すること（5.2 項参照）。

投与方法

経口投与。

投与開始に伴い，一時的に心拍数減少作用が生じる可能性を低減するため，最初の 3 日間は食事とともに本剤を投与することが推奨される（4.4 項参照）。本剤は，食事の有無にかかわらず服用可能である（5.2 項参照）。

錠剤はそのまま水とともに飲み込むこと。割ったり，砕いたり，噛んだりしないこと。そのような服用方法は臨床試験で検討されていない。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分または 6.1 項に示した添加剤のいずれかに対する過敏症
- 免疫不全状態（4.4 項参照）
- 過去 6 ヵ月以内に，心筋梗塞，不安定狭心症，脳卒中，一過性脳虚血発作（TIA），入院を要する非代償性心不全またはニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 III/IV 度の心不全を発症した患者
- ペースメーカーが機能している場合を除き，モビッツ II 型第二度もしくは第三度房室ブロック，洞不全症候群または洞房ブロックの既往症または現症を有する患者
- 重度の活動性感染症，肝炎や結核などの活動性慢性感染症（4.4 項参照）
- 活動性悪性腫瘍
- 重度の肝機能障害
- 妊婦および有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性（4.4 項および 4.6 項参照）

4.4 特別な警告および使用上の注意

徐脈性不整脈および房室伝導遅延

本剤の投与開始

本剤の投与を開始する前に，すべての患者を対象に心電図を取得し，投与前に伝導異常がないか評価する。特定の既往症を有する患者については，初回投与時のモニタリングが推奨される（下記参照）。7 日間以上連続して休薬した後に投与を再開する場合は，初回評価の結果，患者特性の変化および休薬期間に応じて，ベースライン時の心電図検査および（または）モニタリングの再実施を検討してもよい。

本剤の投与を開始すると，心拍数減少および房室伝導遅延が一時的に生じる可能性がある（4.8 項および 5.1 項参照）。

β遮断薬の投与を受けている患者に本剤の投与を開始すると，心拍数減少に相加的な作用を及ぼす可能性があるため注意が必要である。カルシウムチャネル遮断薬，QT 間隔延長作用を有する

薬剤またはクラス Ia 抗不整脈剤もしくはクラス III 抗不整脈剤（4.5 項参照）を投与する場合は，これらの薬剤と本剤の併用により相加的な作用が生じる可能性があるため，同様に注意が必要である。

本剤の投与を開始する前に，本剤の投与開始前の安静時心拍数に応じて，β遮断薬の投与中断が必要な場合がある（以下に続く記載および 4.5 項も参照のこと）。休薬が必要と判断された場合は，ベースライン時の心拍数に達した時点で，β遮断薬の投与を再開することができる。一定の用法・用量で本剤の投与を受けている患者については，β遮断薬の投与を開始可能である。

以下の病態を有する患者については，本剤の投与を開始する前に，心臓専門医に助言を求め，全体的なベネフィット・リスクを判断し，最適なモニタリング方針を決定すること。

- 著明な QT 間隔延長（QTcF が男性で 450 msec 以上，女性で 470 msec 以上）
- クラス Ia 抗不整脈剤またはクラス III 抗不整脈剤による治療を要する不整脈
- 不安定な虚血性心疾患，心停止の既往症，脳血管疾患（投与開始の 6 ヵ月以上前に発症）またはコントロール不良の高血圧
- 症候性徐脈，再発性心原性失神または重度の未治療の睡眠時無呼吸の既往症

心臓の特定の既往症を有する患者での初回投与時のモニタリング

安静時心拍数が 50 bpm 未満の患者，第二度（モビッツ I 型）房室ブロックを有する患者または心筋梗塞もしくは心不全の既往症を有する患者については，本剤の初回投与で心拍数が一時的に減少するリスクがあることから，初回投与後に症候性徐脈の徴候・症状がないか，モニタリングを 4 時間実施することが推奨される（4.3 項参照）。

4 時間のモニタリング中に脈拍数および血圧を 1 時間ごとに測定し，患者をモニタリングすること。4 時間のモニタリングの前および終了時に心電図検査の実施が推奨される。

4 時間経過後に以下に該当する患者については，モニタリングをさらに実施することが推奨される。

- 心拍数が 45 bpm 未満である。
- 心拍数が投与後の最低値であり，最大の心拍数減少に至っていない可能性が示唆される。
- 心電図で第二度以上の房室ブロックの新規発現の所見が認められる。
- QTc 間隔が 500 msec 以上である。

このような場合には，適切な処置を開始し，症状・所見が回復するまで観察を継続すること。医学的な処置が必要な場合は，モニタリングを一晩継続し，本剤の 2 回目の投与後に 4 時間のモニタリングを再度実施すること。

<u>感染症</u>

感染症のリスク

本剤の投与により，リンパ組織中のリンパ球が可逆的に滞留されるため，末梢血リンパ球数の平均値は 52 週間にベースライン値の 43%～55%まで低下する（5.1 項参照）。したがって，本剤は易感染性を高める可能性がある（4.8 項参照）。

本剤の投与を開始する前に，全血球計算（リンパ球数を含む）の最新（過去 6 ヵ月以内または UC の前治療中止後）の結果を入手すること。

投与中は定期的に全血球計算の評価を行うことが推奨される。リンパ球絶対数が 0.2×10^9/L 未満と確認された場合は，0.5×10^9/L を超えるまで本剤の投与を中断すること（投与再開は 0.5×10^9/L を超えた時点で検討可能）（4.2 項参照）。

活動性感染症を有する患者については，感染症が回復するまで本剤の投与開始を延期すること（4.3 項参照）。

感染症の症状が認められた場合は，速やかに主治医に報告するよう患者に指導すること。投与中に感染症の症状が認められる患者には，有効な診断および治療戦略を用いること。

重篤な感染症が発現した場合は，本剤の投与中断を検討すること。

末梢血リンパ球数への低下作用などの薬力学的作用は，本剤の投与中止後 2 週間まで持続する可能性があるため，この期間をとおして継続的に感染症に警戒すること（5.1 項参照）。

進行性多巣性白質脳症（PML）

PML は，JC（John Cunningham）ウイルスによって引き起こされる脳のウイルス性日和見感染であり，典型的には免疫不全患者で発現し，死亡や重度障害に至る可能性がある。PML に伴う典型的な症状は多様であり，数日から数週間で進行し，身体の片側の進行性の脱力や四肢の不器用，視覚障害ならびに錯乱および人格変化に至る思考，記憶および見当識の変化などがみられる。

スフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節薬の投与を受けた多発性硬化症の患者で PML が報告されており，いくつかのリスク因子（免疫不全患者，免疫抑制薬を用いた多剤併用療法など）との関連性が指摘されている。医師は PML を示唆する可能性のある臨床症状または原因不明の神経学的所見がないか，注意する必要がある。PML が疑われる場合は，適切な診断評価によって PML が除外されるまで，本剤の投与を中断すること。

PML が確認された場合は，本剤の投与を中止すること。

抗悪性腫瘍薬，免疫調節薬，またはコルチコステロイド以外の免疫抑制薬による前治療および併用療法

臨床試験では，本剤の投与を受けた患者は，抗悪性腫瘍薬，免疫調節薬，または UC の治療に使用されるコルチコステロイド以外の免疫抑制薬による併用療法を受けないこととした。臨床

試験では，コルチコステロイドの併用は許容されたが，本剤とコルチコステロイドの併用に関する長期間のデータは限られる（5.1 項参照）。

抗悪性腫瘍薬，免疫調節薬または免疫抑制薬（コルチコステロイドを含む）は，投与中に免疫系に相加的な作用を及ぼすリスクがあるため，慎重に併用すること（4.5 項参照）。

免疫抑制薬から本剤に切り替える場合は，作用期間および作用機序を考慮し，意図しない相加的な免疫系への影響を避けること。適切なウォッシュアウト期間が必要な場合がある。

ワクチン接種

本剤を投与中の患者でのワクチン接種の安全性および有効性に関する臨床データは得られていない。本剤の投与中はワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。弱毒化生ワクチンの接種が必要な場合は，本剤の投与開始の少なくとも 4 週間前に接種すること。本剤の投与中および投与後少なくとも 2 週間は弱毒化生ワクチンの接種を避けること（5.1 項参照）。

本剤の投与を開始する前に，予防接種に関する最新のガイドラインに従って予防接種を実施することが推奨される。

肝障害

本剤投与例では，アミノトランスフェラーゼが上昇する場合がある（4.8 項参照）。本剤の投与を開始する前に，トランスアミナーゼおよびビリルビンの最新の（過去 6 ヵ月以内）結果を入手すること。

臨床症状がない場合は，投与期間の 1，3，6，9 および 12 ヵ月時点に，その後は定期的に肝トランスアミナーゼおよびビリルビンの値をモニタリングすること。

原因不明の悪心，嘔吐，腹痛，疲労，無食欲，黄疸，暗色尿など，肝機能障害を示唆する症状が発現した患者については，肝酵素値を確認すること。重大な肝障害が確認された場合［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 3 倍を超え，総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた場合など］は，本剤の投与を中止すること。

投与再開は，肝障害の他の原因が特定されたか否か，および肝機能障害が再発するリスクに対して本剤の投与を再開することの患者にとってのベネフィットに基づき決定する。肝疾患の既往症を有する患者で本剤投与時に肝機能検査値上昇のリスクが高まることを立証するデータはないが，重大な肝疾患の既往症を有する患者では注意が必要である。

血圧上昇

臨床試験では，高血圧の発現割合は本剤投与例でプラセボ投与例より高かった（4.8 項参照）。本剤の投与中は血圧をモニタリングし，適切に管理すること。

妊娠可能な女性

動物試験の結果から，本剤は胎児に悪影響を及ぼす可能性がある（4.6 項および 5.3 項参照）。胎児に対するリスクがあることから，妊婦および有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女

性への本剤の投与は禁忌である（4.3 項および 4.6 項参照）。本剤の投与を開始する前に，妊娠可能な女性は，胎児に対するリスクについて説明を受け，妊娠検査で陰性であり，投与中および投与中止後少なくとも 14 日間は有効な避妊法を使用しなければならない（4.6 項参照）。

黄斑浮腫

本剤を含む S1P 受容体調節薬は，黄斑浮腫のリスク増加との関連性が指摘されている。黄斑浮腫（視覚症状の有無を問わない）は，本剤の投与を受けた患者の 0.3%で報告されている。

糖尿病もしくはぶどう膜炎の既往症および（または）網膜症の基礎疾患・併存症を有する患者は，本剤の投与中に黄斑浮腫のリスクが高まる（4.8 項参照）。これらの患者については，本剤の投与を開始する前に眼科的評価を実施し，投与中はフォローアップ評価を実施することが推奨される。

上記のリスク因子がない患者を対象に，本剤の投与開始後 3～4 ヵ月以内（この期間内に本剤での症例報告が発生している）と，投与中に視力が変化した場合はいつでも，眼底（黄斑を含む）の眼科的評価を実施することが推奨される。

黄斑浮腫の視覚症状を呈する患者については評価を行い，黄斑浮腫が確認された場合，本剤の投与を中止すること。回復後に本剤の投与を再開するか否かは，個々の患者の潜在的なベネフィットおよびリスクを考慮して決定すること。

悪性腫瘍

S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者で悪性腫瘍（皮膚悪性腫瘍を含む）の症例が報告されている。皮膚病変が疑われた場合は，速やかに評価すること。

皮膚悪性腫瘍の潜在的リスクがあるため，本剤を投与する患者には，防御せずに日光に曝露しないよう注意すること。本剤を投与する患者は，UV-B 放射線による光線療法または PUVA 光化学療法を併用してはならない。

可逆性後白質脳症症候群（PRES）

S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者で PRES の症例がまれに報告されている。本剤を投与した患者に神経学的または精神症状・徴候（認知障害，行動変化，皮質性視覚障害，その他の皮質性の神経学的症状・徴候など），頭蓋内圧上昇を示唆する症状・徴候または急速な神経学的悪化が認められた場合，医師は速やかに詳細な身体的および神経学的検査のスケジュールを設定し，MRI 検査を検討する必要がある。PRES の症状は通常，可逆的であるが，虚血性脳卒中や脳出血に進展することがある。診断および治療の遅れは，永続的な神経学的後遺症につながる可能性がある。PRES が疑われる場合は，本剤の投与を中止すること。

他の医薬品との相互作用，CYP2C9 遺伝子多型

本剤は，2 つ以上の P450 分子種（CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4）の中程度から強い阻害薬である単一の薬剤または薬剤の組み合わせと併用すると，エトラシモドの曝露量が増加するリスクがあるため，併用しないこと（4.5 項参照）。

本剤は，2 つ以上の P450 分子種（CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4）の中程度から強い誘導薬である単一の薬剤または薬剤の組み合わせと併用すると，エトラシモドの曝露量が減少するリスクがあるため，併用は推奨されない（4.5 項参照）。

CYP2C9 の poor metabolizer（集団の 5%未満）であることが判明しているまたは疑われる患者ならびに CYP2C8 および（または）CYP3A4 の中程度または強い阻害薬を投与している患者では，本剤を投与すると，エトラシモドの曝露量が増加するリスクがあるため，併用は推奨されない（4.5 項参照）。

呼吸器系への影響

本剤を含む S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者で 1 秒間の努力呼気量（FEV1）および努力肺活量（FVC）の絶対値の減少が認められた。重度の呼吸器疾患（肺線維症，喘息，慢性閉塞性肺疾患など）を有する患者には慎重に本剤を投与すること。

添加剤

タートラジン

本剤はタートラジン（E102）を含有するため，アレルギー反応を引き起こす可能性がある。

ナトリウム含有量

本剤のナトリウム含有量は 1 錠中 1 mmol（23 mg）未満であり，実質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の形態の相互作用

エトラシモドに対する CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 阻害薬の影響

本剤を定常状態のフルコナゾール（中程度の CYP2C9 および CYP3A4 阻害薬）と併用投与したとき，エトラシモドの曝露量（AUC）が 84%増加した。本剤は，2 つ以上の P450 分子種（CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4）の中程度から強い阻害薬である単一の薬剤（フルコナゾールなど）または薬剤の組み合わせと併用すると，エトラシモドの曝露量が増加するため，併用は推奨されない（4.4 項参照）。

エトラシモドに対する CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 誘導薬の影響

本剤をリファンピシン（強い CYP3A4，中程度の CYP2C8 および CYP2C9 誘導薬）と併用投与したとき，エトラシモドの曝露量（AUC）が 49%減少した。本剤は，2 つ以上の P450 分子種（CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4）の中程度から強い誘導薬である単一の薬剤（リファンピシン，エンザルタミドなど）または薬剤の組み合わせと併用すると，エトラシモドの曝露量が減少するため，併用は推奨されない（4.4 項参照）。

CYP2C9 遺伝子多型の影響

CYP2C9 の poor metabolizer（集団の 5%未満）であることが判明しているまたは疑われる患者かつ CYP2C8 または CYP3A4 の中程度または強い阻害薬を投与している患者では，本剤を投与すると，エトラシモドの曝露量が増加する可能性があるため，併用は推奨されない（4.4 項参照）。

β遮断薬およびカルシウムチャネル遮断薬

一定の用法・用量での本剤投与時のβ遮断薬の投与開始については検討されていない。

本剤とカルシウムチャネル遮断薬の併用投与の影響は検討されていない。

心拍数減少に相加的な作用を及ぼす可能性があるため，心拍数減少または房室伝導遅延を引き起こす薬剤を投与中の患者には注意を払うことが推奨される（4.4 項参照）。

抗不整脈薬，QT 間隔延長作用を有する薬剤および心拍数を減少させる可能性のある薬剤

QT 間隔延長作用を有する薬剤を投与中の患者を対象とした本剤の試験は実施されていない。

徐脈を有する患者において，クラス Ia 抗不整脈剤（キニジン，プロカインアミドなど）およびクラス III 抗不整脈剤（アミオダロン，ソタロールなど）の投与で Torsades de Pointes の症例が報告されている。クラス Ia 抗不整脈剤またはクラス III 抗不整脈剤を投与中の患者で本剤の投与を検討する場合は，心臓専門医に助言を求めること（4.4 項参照）。

心拍数に相加的な作用を及ぼす可能性があるため，QT 延長作用を有する薬剤を投与中の患者への本剤の投与開始を検討する場合は，心臓専門医に助言を求めること（4.4 項参照）。

抗悪性腫瘍薬，免疫調節薬，またはコルチコステロイド以外の免疫抑制薬

本剤と，抗悪性腫瘍薬，免疫調節薬，またはコルチコステロイド以外の免疫抑制薬との併用に関する試験は実施されていない。免疫系への相加的な作用が生じるリスクがあるため，これらの薬剤と本剤の併用中および本剤投与後数週間にこれらの薬剤を投与する場合は注意すること（4.4 項参照）。

ワクチン接種

本剤の投与中および投与中止後 2 週間までは，ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。弱毒化生ワクチンの接種は，感染症のリスクを伴う可能性があるため，本剤の投与中および投与中止後少なくとも 2 週間は避けること（4.4 項参照）。

経口避妊薬

本剤とエチニルエストラジオール 30 µg およびレボノルゲストレル 150 µg 含有経口避妊薬を併用投与したとき，薬物動態および薬力学に臨床的に意味のある差は認められなかった。本剤とエチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレル含有経口避妊薬を併用投与したとき，エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレルの AUC はそれぞれ約 24%および 32%増加した。

小児集団

薬物相互作用試験は成人のみを対象として実施されている。

4.6 受胎能，妊娠および授乳

妊娠可能な女性／女性における避妊

本剤は，有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性には禁忌である（4.3 項参照）。したがって，妊娠可能な女性への投与を開始する前に，妊娠検査の結果が陰性であることを確認しなければならない。また，胎児への重大なリスクについて助言すること。本剤の投与中止後にエトラシモドが体内から排泄されるまでに時間を要するため，胎児への潜在的リスクが持続する可能性がある。このため，妊娠可能な女性は本剤の投与中および投与中止後少なくとも 14 日間は，有効な避妊法を使用しなければならない（4.4 項参照）。

医療従事者用チェックリストにも具体的な措置を記載した。これらの措置は，女性患者に本剤を処方する前および本剤の投与中に実施しなければならない。

妊娠

妊婦への本剤の投与で得られたデータは限られる。動物試験では，生殖発生毒性が認められている（5.3 項参照）。別の S1P 受容体調節薬を用いた臨床経験では，妊娠中に投与したときの重大な先天奇形のリスクが一般集団での発生率の 2 倍であることが示された。ヒトでの経験に基づくと，妊娠第一期に本剤を投与すると，先天奇形が生じる可能性がある。本剤に関して得られている限られたヒトでのデータからも，異常な妊娠転帰のリスク増加が示唆される。このため，妊娠中に本剤は禁忌である（4.3 項参照）。

妊娠が予定される少なくとも 14 日前に，本剤の投与を中止すること（4.4 項参照）。本剤の投与中に女性が妊娠した場合は，直ちに投与を中止しなければならない。本剤の投与に伴う胎児への有害作用のリスクに関して医学的助言を行うとともに，フォローアップ調査を実施すること。

授乳

エトラシモドがヒトの乳汁中に排泄されるか否かは不明である。授乳中のラットを用いた試験では，エトラシモドの乳汁中への排泄が示唆された（5.3 項参照）。新生児・乳児に対するリスクは除外できない。授乳中に本剤を投与しないこと。

受胎能

ヒトの受胎能に対するエトラシモドの影響は評価されていない。動物試験では，受胎能に対する毒性は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7 運転および機械操作能力への影響

本剤は，運転および機械操作能力に影響を及ぼさないか，ほとんど影響を及ぼさない。

しかしながら，本剤の投与後に浮動性めまいが発現した場合は，浮動性めまいが消失するまで，運転または機械操作を控えること（4.8 項参照）。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

主な副作用は，リンパ球減少症（11%）および頭痛（7%）である。

副作用の一覧表

本剤の投与を受けた患者に認められた副作用を，器官別大分類（SOC）および頻度分類別に以下に示した。SOC および頻度分類内で重篤度の高い順に副作用を示した。

発現頻度の定義：Very common（1/10 以上），Common（1/100 以上 1/10 未満），Uncommon（1/1000 以上 1/100 未満），Rare（1/10,000 以上 1/1000 未満）

Table 1.　副作用

器官別大分類（SOC）	**Very common**	**Common**	**Uncommon**
感染症および寄生虫症		尿路感染[a]，下気道感染[b]	
血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症[c]	好中球減少症	
代謝および栄養障害		高コレステロール血症[d]	
神経系障害		頭痛，浮動性めまい	
眼障害		視力障害	黄斑浮腫
心臓障害		徐脈[e]	房室ブロック[f]
血管障害		高血圧	
肝胆道系障害		肝酵素上昇	

a　尿路感染は，尿路感染および膀胱炎を含む。
b　下気道感染は，気管支炎および肺炎を含む。
c　リンパ球減少症は，リンパ球減少症，リンパ球数減少およびリンパ球百分率減少を含む。
d　高コレステロール血症は，高コレステロール血症および血中コレステロール増加を含む。
e　徐脈は，徐脈および洞性徐脈を含む。以下の「特定の副作用に関する記述」を参照のこと。
f　房室ブロックは，第一度またはモビッツ I 型第二度房室ブロックを含む。以下の「特定の副作用に関する記述」を参照のこと。

特定の副作用に関する記述

徐脈性不整脈

ELEVATE UC 52 試験および ELEVATE UC 12 試験では，徐脈が本剤の投与開始日に本剤投与例の 1.5%，投与 2 日目に本剤投与例の 0.4%で有害事象として報告された。心電図モニタリングでは，徐脈が記録された治験参加者の割合がさらに高かった（5.1 項参照）。

ELEVATE UC 52 試験および ELEVATE UC 12 試験では，第一度またはモビッツ I 型第二度房室ブロックが本剤の投与開始日に本剤投与例の 0.6%で有害事象として報告された。房室ブロックの有害事象はほとんどが一過性かつ無症候性であった。心電図モニタリングでは，徐脈が記録された治験参加者の割合がさらに高かった（5.1 項参照）。

感染症

ELEVATE UC 52 試験および ELEVATE UC 12 試験では，本剤投与例における感染症全体の発現割合および重篤な感染症の発現割合は，プラセボ投与例と同程度であった（それぞれ 18.8%対 17.7%および 0.6%対 1.9%）。本剤による尿路感染および下気道感染のリスクの増加が認められた（Table 1 参照）。

血中リンパ球数および好中球数減少

エトラシモドは，リンパ器官からのリンパ球移出を部分的かつ可逆的に阻害し，末梢血中のリンパ球数を減少させる（5.1 項参照）。ELEVATE UC 52 試験および ELEVATE UC 12 試験では，本剤投与例でリンパ球数が 0.2×10^9/L 未満となった治験参加者の割合は 3.5%であった。これらの事象による投与中止はなかった。ELEVATE UC 52 試験および ELEVATE UC 12 試験では，本剤による好中球数の可逆的な減少が認められた。本剤投与例で好中球数が 0.5×10^9/L 未満となった治験参加者の割合は 0.2%であった。これらの事象による投与中止はなかった。

肝酵素上昇

ELEVATE UC 52 試験および ELEVATE UC 12 試験では，本剤投与例で ULN の 5 倍以上および 3 倍以上への ALT の上昇が認められた治験参加者の割合はそれぞれ 0.9%および 4.0%であった。

ULN の 3 倍を超える ALT 値が認められた治験参加者の大部分（75%）は本剤の投与を継続し，投与中に ULN の 3 倍未満に回復した。

全体として，肝酵素上昇により中止した治験参加者の割合は，本剤投与例で 0.4%であった。

肝酵素上昇は，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，肝機能異常，肝障害，肝機能検査異常およびトランスアミナーゼ上昇を含む（Table 1 参照）。

血圧上昇

ELEVATE UC 52 試験および ELEVATE UC 12 試験では，本剤投与例で収縮期血圧が平均値で約 1～4 mmHg，拡張期血圧が平均値で約 1～2 mmHg 上昇した。血圧上昇は投与開始 2 週間後に初めて認められ，投与期間を通じて規定された血圧平均値の範囲内であった。高血圧は本剤投与例の 2.1%で副作用として報告された。いずれの事象も軽度から中等度であった。

黄斑浮腫

ELEVATE UC 52 試験および ELEVATE UC 12 試験では，本剤投与例の 0.4%で黄斑浮腫が報告された。

副作用疑い例の報告

本剤承認後に副作用が疑われる症例を報告することは重要である。それによって本剤のベネフィット・リスクバランスのモニタリングを継続することができる。副作用が疑われる場合には付録 V に示した国の報告システムを用いて報告するよう医療従事者に依頼する。

4.9 過量投与

本剤を過量投与した場合は，徐脈の徴候・症状をモニタリングすること（夜間モニタリングを含む場合あり）。また，心拍数，血圧および心電図を定期的に測定すること。本剤に対する特定の解毒薬はない。本剤によって誘発された心拍数の減少は，アトロピンの非経口投与により回復可能である。

Prepared by Pfizer Inc

CDS Effective Date: [redacted]-[redacted]-20[redacted]

Date of Superseded CDS: [redacted]-[redacted]-20[redacted]

ETRASIMOD

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

CDS 2～31ページは非公表のため省略

本剤および本剤の同種同効品として，ベルスピティ錠 2mg［一般名：エトラシモド L-アルギニン］他，8 製剤の情報を下表に示す。

販売名	ベルスピティ®錠 2mg	ゼポジア®カプセルスターターパック ゼポジア®カプセル 0.92mg	リンヴォック®錠 45mg／リンヴォック®錠 30mg／リンヴォック®錠 15mg／リンヴォック®錠 7.5mg	ジセレカ®錠 200mg／ジセレカ®錠 100mg	カログラ®錠 120mg
一般名	エトラシモド L-アルギニン	オザニモド塩酸塩	ウパダシチニブ水和物	フィルゴチニブマレイン酸塩	カロテグラストメチル
会社名	ファイザー株式会社	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	アッヴィ合同会社	ギリアド・サイエンシズ株式会社	EA ファーマ株式会社
効能・効果	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○乾癬性関節炎 ○X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 ○強直性脊椎炎 ○アトピー性皮膚炎注) ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法 （既存治療で効果不十分な場合に限る） 注）最適使用推進ガイドライン対象	○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	中等症の潰瘍性大腸炎（5-アミノサリチル酸製剤による治療で効果不十分な場合に限る）
作成・改訂年月	20XX 年 XX 月作成（第 1 版）	2025 年 3 月改訂（第 2 版）	2024 年 9 月改訂（第 14 版、用法及び用量変更）	2023 年 10 月改訂（第 5 版）	2023 年 6 月改訂（第 2 版）
備考	－	－	－	－	－

販売名	ゼルヤンツ®錠 5mg	メーゼント®錠 0.25mg／メーゼント®錠 2mg	イムセラ®カプセル 0.5mg	ジレニア®カプセル 0.5mg
一般名	トファシチニブクエン酸塩	シポニモド　フマル酸	フィンゴリモド塩酸塩	
会社名	ファイザー株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	田辺三菱製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能・効果	○既存治療で効果不十分な関節リウマチ ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
作成・改訂年月	2024 年 6 月改訂（第 8 版、再審査結果）	2023 年 10 月改訂（第 5 版）	2021 年 12 月改訂（第 2 版）	2021 年 12 月改訂（第 2 版）
備考	－	－	－	－

7787201/B17

＊最新の添付文書を参照すること。

＊＊2024年9月改訂（第14版、用法及び用量変更）
＊2024年2月改訂（第13版）

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

劇薬
処方箋医薬品注）

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ウパダシチニブ水和物錠

リンヴォック®錠45mg
リンヴォック®錠30mg
リンヴォック®錠15mg
リンヴォック®錠7.5mg
RINVOQ® Tablets

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
錠45mg	30400AMX00411000
錠30mg	30300AMX00441000
錠15mg	30200AMX00028000
錠7.5mg	30200AMX00027000
販売開始	
錠45mg	2022年11月
錠30mg	2021年11月
錠15mg	2020年4月
錠7.5mg	2020年4月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目
®登録商標

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1-15.1.15参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
肺炎、敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。［1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13参照］

1.2.2 結核
肺外結核（泌尿生殖器、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照］

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈関節リウマチ〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。［5.1参照］

〈乾癬性関節炎〉

1.5 本剤の治療を開始する前に、既存の全身治療の適用を十分に勘案すること。［5.2参照］

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

1.6 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。［5.3、5.4参照］

〈潰瘍性大腸炎〉

1.7 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。［5.8参照］

〈クローン病〉

1.8 本剤の治療を行う前に、栄養療法、既存治療薬（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。［5.9参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.7参照］
2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13参照］
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照］
2.4 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、16.6.2参照］
2.5 好中球数が1000/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.9、11.1.3参照］
2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照］
2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3参照］
2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リンヴォック錠45mg	リンヴォック錠30mg
有効成分	1錠中 ウパダシチニブ水和物 46.1mg （ウパダシチニブとして45mg）	1錠中 ウパダシチニブ水和物 30.7mg （ウパダシチニブとして 30mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

販売名	リンヴォック錠 15mg	リンヴォック錠 7.5mg
有効成分	1錠中 ウパダシチニブ水和物 15.4mg （ウパダシチニブとして 15mg）	1錠中 ウパダシチニブ水和物 7.7mg （ウパダシチニブとして 7.5mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	リンヴォック錠 45mg			リンヴォック錠 30mg		
剤形・性状	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠で、わずかに斑点を有することがある。			赤色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
	長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g			長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g		
識別コード	45			30		

販売名	リンヴォック錠 15mg			リンヴォック錠 7.5mg		
剤形・性状	紫色の楕円形のフィルムコーティング錠			緑色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
	長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g			長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g		
識別コード	15			7.5		

*4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○乾癬性関節炎

○X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

○強直性脊椎炎

○アトピー性皮膚炎[注)]

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

○中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

〈乾癬性関節炎〉

5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.5、17.1.7参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.6参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.4 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.6参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

5.5 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。

5.6 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.7 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.8 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.7参照]

〈クローン病〉

5.9 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.8参照]

**6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて7.5mgを1日1回投与することができる。

〈乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

〈クローン病〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1回12週間経口投与する。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等のような免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1参照]

〈乾癬性関節炎〉

7.2 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から12週以内に得られる。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

7.3 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から16週以内に得られる。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.4 強いCYP3A4阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。[10.2、16.7.1参照]

7.5 高度の腎機能障害患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。[9.2、16.6.1参照]

7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.7 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[10.2、16.7.1参照]

7.8 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[9.2、16.6.1参照]

7.9 本剤の導入療法の開始後16週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

〈クローン病〉

7.10 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[10.2、16.7.1参照]

7.11 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[9.2、16.6.1参照]

7.12 導入療法後に本剤30mgを1日1回投与し、本剤の投与開始24週後までに治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照]

8.4 播種性を含む帯状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1参照]

8.5 本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.5参照]

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 非黒色腫皮膚癌を除く、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、8.8、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.15参照]

8.8 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。臨床試験において本剤15mgと比較して本剤30mgで非黒色腫皮膚癌の発現率が高いことが報告されている。[1.1、8.7、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.15参照]

8.9 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.10 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍以上に上昇した症例も報告されている。[11.1.4参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

8.11 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

8.12 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6参照]

9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs抗原又はHBV DNA陽性の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.6 C型肝炎患者

HCV抗体陽性、HCV RNA陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.7 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.9 好中球減少（好中球数1000/mm^{3}未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.3参照]

9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数500/mm^{3}未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.3参照]

9.1.11 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.5、7.8、7.11、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。臨床試験において除外されている。[2.4、16.6.2参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1月経周期において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギでヒト臨床用量15mg、30mg、45mg（母体経口投与量は4mg/kg/日及び25mg/kg/日）のそれぞれ1.2倍、0.7倍、0.56倍及び11倍、6.6倍、5.3倍に相当する曝露量で催奇形性が確認されている[1)]。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

〈関節リウマチ、乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アトピー性皮膚炎〉

9.7.2 体重30kg以上40kg未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12歳未満、又は体重40kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。[17.1.12、17.1.13参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められている。また、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎及びクローン病を対象とした臨床試験では、65歳以上の患者において、15mg1日1回投与と比較して、30mg1日1回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

10．相互作用

本剤は主としてCYP3Aで代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 グレープフルーツ [7.4、7.7、7.10、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらを長期間併用する場合は副作用の発現等に注意すること。	CYP3A阻害作用により本剤のクリアランスが低下するため。
CYP3Aを強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果減弱のおそれがある。併用する場合は疾患活動性の変化をモニタリングすること。	CYP3A誘導作用により本剤のクリアランスが増加するため。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 感染症

帯状疱疹（4.9%）、肺炎（1.1%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

＊＊11.1.3 好中球減少（2.9%）、**リンパ球減少**（1.7%）、**ヘモグロビン減少**（0.5%）

好中球数:本剤投与開始後、1000/mm^{3}未満になった場合には、1000/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。

リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値:本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。

[2.5-2.7、8.3参照]

＊＊11.1.4 肝機能障害

ALT上昇（2.9%）、AST上昇（2.3%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[8.10参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症（0.1%）及び深部静脈血栓症（0.1%未満）があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.1.7 重篤な過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）及び血管浮腫（0.1%未満）があらわれるおそれがある。[2.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
消化器	－	悪心、腹痛（上腹部痛を含む）	－
呼吸器	－	咳嗽	－
＊＊感染症	上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、上咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む）	気管支炎（ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、気管気管支炎を含む）、単純ヘルペス（陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペスを含む）、インフルエンザ、毛包炎	口腔カンジダ症
＊＊皮膚及び皮下組織	－	ざ瘡（嚢胞性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎を含む）、発疹（紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹を含む）	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚乳頭腫
神経系障害	－	頭痛	－
一般・全身障害及び投与部位の状態	－	－	発熱、疲労
臨床検査値	－	CK上昇、高コレステロール血症（血中コレステロール増加を含む）、高脂血症（脂質異常症、低比重リポ蛋白増加を含む）	高トリグリセリド血症、体重増加

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間1.36年（中央値）の安全性データ）、乾癬性関節炎（投与期間1.32年（中央値）の安全性データ）、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（投与期間0.87年（中央値）の安全性データ）、強直性脊椎炎（投与期間0.82年（中央値）の安全性データ）、アトピー性皮膚炎（投与期間2.57年（中央値）の安全性データ）、潰瘍性大腸炎（投与期間1.66年（中央値）の安全性データ）及びクローン病（投与期間0.939年（中央値）の安全性データ）を対象とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

粉砕して使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 かみ砕いて服用しないように患者に指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈関節リウマチ〉

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、5試験）において、重篤な感染症の発現率は3.8件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、5試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.9件/100人・年であった。また投与期間別の発現状況は下表のとおりであった。[1.1、8.7、8.8参照]

表1：投与期間別の発現状況

投与期間	15mgQD投与群（2630例）	
	例数/曝露期間	発現率（/100人・年）[95%信頼区間]
0～6ヵ月	10/1226.3人・年	0.8［0.4，1.5］
6～12ヵ月	6/903.4人・年	0.7［0.2，1.4］
12ヵ月～	6/522.9人・年	1.1［0.4，2.5］

〈乾癬性関節炎〉

15.1.3 乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、重篤な感染症の発現率は2.3件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.4 乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.7例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

15.1.5 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現率は1.1件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.6 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.4例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈強直性脊椎炎〉

15.1.7 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現はそれぞれ0件及び6.0件/100人・年（うち、COVID-19関連のものは3.7件/100人・年）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.8 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はそれぞれ0.4例/100人・年及び0例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

＊＊**15.1.9** アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、重篤な感染症の発現率は15mg群で2.4件/100人・年、30mg群で2.9件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

＊＊**15.1.10** アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は15mg群で0.3例/100人・年、30mg群で0.2例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.11 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ8週間投与群では10.8件/100人・年であったのに対し、本剤8週間投与及び16週間投与でそれぞれ9.1件/100人・年及び2.6件/100人・年であった。第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では6.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.9件/100人・年、30mg併合群で3.0件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.12 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.8例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.5例/100人・年、30mg併合群で1.0例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈クローン病〉

15.1.13 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ12週間投与では7.9件/100人・年であったのに対し、本剤12週間投与では9.3件/100人・年であった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では7.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.0件/100人・年、30mg併合群で5.7件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.14 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.7例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.4例/100人・年、30mg併合群で1.5例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈効能共通〉

15.1.15 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events: MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91，1.94）及び1.48（1.04，2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.7、8.8参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症（疥癬）など）がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康被験者に本剤7.5～30mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す[2]（外国人データ）。

表1：本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg（12例）	15mg（40例）	30mg（42例）
C_{max}（ng/mL）	14.4（7.47）	26.3（8.64）	58.2（17.5）
T_{max}[a]（h）	3.0［1.5–4.0］	3.0［1.0–4.0］	2.0［1.0–4.0］
AUC_{∞}（ng・h/mL）	145（51.0）	235（59.7）	486（115）
$T_{1/2}$[b]（h）	12.3（7.39）	8.25（4.72）	10.6（6.06）

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．調和平均値（疑似標準偏差）

16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に本剤を1日1回7.5～30mg空腹時反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与開始後4日以内で定常状態に到達し、蓄積はほとんど認められなかった[3]（日本人データ）。

表2：本剤反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg (6例)	15mg (13例)	30mg (10例)
C_{max}（ng/mL）	31.9 (4.12)	61.0 (19.5)	111 (46.9)
T_{max}[a]（h）	2.0 [1.0-4.0]	2.0 [1.5-6.0]	2.0 [1.0-4.0]
AUC_{τ}[b]（ng・h/mL）	272 (59.3)	520 (215)	900 (290)

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．投与間隔（τ）：24時間

第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人乾癬性関節炎患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 42.4［28.5，52.3］ng/mL、AUC_{τ} 365［259，542］ng・h/mLであった[4]。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における薬物動態は強直性脊椎炎患者と類似しており、強直性脊椎炎患者を含む第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 42.0［30.3，51.0］ng/mL、AUC_{τ} 443［359，608］ng・h/mLであった[5]。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人強直性脊椎炎患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 40.0［34.8，53.4］ng/mL、AUC_{τ} 416［337，494］ng・h/mLであった[6]。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤を1日1回15mg又は30mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 34.8［24.9，43.4］ng/mL、AUC_{τ} 370［231，535］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 72.6［57.6，85.2］ng/mL、AUC_{τ} 643［422，1130］ng・h/mLであった[7]。

日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤を1日1回15mg、30mg又は45mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 46.1［37.8，55.3］ng/mL、AUC_{τ}358［302，535］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 92.6［71.9，143］ng/mL、AUC_{τ}737［451，1260］ng・h/mL、45mg投与時でC_{max} 133［99.1，185］ng/mL、AUC_{τ}1114［761，1663］ng・h/mLであった[8]。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人クローン病患者に本剤を1日1回15mg、30mg又は45mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 53.4［38.7，81.0］ng/mL、AUC_{τ} 369［264，592］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max}79.1［51.7，115］ng/mL、AUC_{τ} 618［274，872］ng・h/mL、45mg投与時でC_{max} 113［90.4，253］ng/mL、AUC_{τ} 940［597，2318］ng・h/mLであった[9]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者42例に本剤30mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してAUC_{∞}及びC_{max}がそれぞれ29%及び39%増加した[10]（外国人データ）。健康被験者66例に本剤45mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してAUC_{∞}及びC_{max}がそれぞれ26%及び60%増加した[11]（外国人データ）。

16.3 分布

ウパダシチニブのヒト血漿蛋白結合率は52%であった。ウパダシチニブの血液/血漿濃度比は1.0であり、血球及び血漿分画への移行は同程度であった[12]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ウパダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの薬理活性は未変化体に起因している。放射性標識体を用いたヒト試験から、ウパダシチニブの未変化体は血漿中総放射能の79%を占めたほか、一酸素付加後のグルクロン酸抱合体が13%及び一酸素付加後の開環体が7.1%検出された。ウパダシチニブの薬理活性代謝物は認められていない[13)、14)]（*in vitro*及び外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

ウパダシチニブの終末相における平均消失半減期は8～14時間であった。健康成人被験者に^{14}C-ウパダシチニブを単回経口投与したとき、投与放射能の24%が尿中に、38%が糞中にウパダシチニブ未変化体として排泄され、34%が代謝物として排泄された[14)、15)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ウパダシチニブのAUC_{∞}は腎機能正常被験者（eGFR:90mL/min/1.73m^{2}以上）と比較して、軽度（eGFR:60～89mL/min/1.73m^2）、中等度（eGFR:30～59mL/min/1.73m^2）及び高度（eGFR:15～29mL/min/1.73m^2）の腎機能障害被験者でそれぞれ18%、33%及び44%高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった[16]（外国人データ）。［7.5、7.8、7.11、9.2参照］

表3：本剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	正常 (6例)	軽度 (6例)	中等度 (5例)	高度 (6例)
C_{max}（ng/mL）	31.1 (11.8)	32.5 (10.2)	28.2 (8.05)	33.7 (5.96)
T_{max}[a]（h）	1.8 [1.0-6.0]	2.5 [1.5-6.0]	1.5 [1.0-6.0]	3.5 [2.0-6.0]
AUC_{∞}（ng・h/mL）	270 (77.7)	323 (90.7)	361 (86.9)	341 (63.2)
$T_{1/2}$[b]（h）	11.0 (5.51)	10.5 (7.00)	10.4 (11.2)	8.63 (4.43)

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．調和平均値（疑似標準偏差）

16.6.2 肝機能障害患者

ウパダシチニブのAUC_{∞}は肝機能正常被験者と比較して、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害被験者でそれぞれ28%及び24%高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度、中等度肝機能障害被験者では43%高かった。重度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類C）における試験は実施していない[17]（外国人データ）。［2.4、9.3.1、9.3.2参照］

表4：本剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	正常 (6例)	軽度 (6例)	中等度 (5例)
C_{max}（ng/mL）	26.6 (8.39)	27.3 (6.98)	37.2 (8.94)
T_{max}[a]（h）	2.5 [1.5-3.0]	2.5 [1.5-3.0]	1.5 [1.5-4.0]
AUC_{∞}（ng・h/mL）	215 (56.1)	274 (74.5)	290 (141)
$T_{1/2}$[b]（h）	8.93 (4.87)	7.99 (4.60)	4.14 (1.46)

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．調和平均値（疑似標準偏差）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験の結果、ウパダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの血漿曝露量に及ぼす併用薬の影響を下表に示す（外国人データ）。［7.4、7.7、7.10、10.2参照］

表5：併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	ウパダシチニブの薬物動態パラメータ最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］併用/単独	
				C_{max}	AUC
ケトコナゾール[18]（強いCYP3A阻害）	400mg 1日1回 6日間	3mg 単回[a]	11	1.70［1.55-1.89］	1.75［1.62-1.88］
リファンピシン[18]（強いCYP3A誘導）	600mg 1日1回 9日間	12mg 単回[a]	12	0.49［0.44-0.55］	0.39［0.37-0.42］
メトトレキサート[19]	10から25mg/週を少なくとも4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間[a]	10	0.97［0.86-1.09］	0.99［0.93-1.06］
リファンピシン[18]（OATP1B阻害）	600mg 単回	12mg 単回[a]	12	1.14［1.02-1.28］	1.07［1.01-1.14］

a．ウパダシチニブ速放性製剤

母集団薬物動態解析の成績より、pH調整剤（制酸剤、プロトンポンプ阻害薬など）やCYP2D6表現型は、ウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった[20)、21)]。

16.7.2 ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下表に示す（外国人データ）。

表6：ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］併用/単独	
				C_{max}	AUC
ミダゾラム[22]（CYP3A基質）	5mg 単回	45mg 1日1回 10日間	19	0.75［0.69-0.83］	0.76［0.69-0.83］
ロスバスタチン[23]（OATP1B基質）	5mg 単回	30mg 1日1回 10日間	12	0.77［0.63-0.94］	0.67［0.56-0.82］
アトルバスタチン[23]（OATP1B基質）	10mg 単回	30mg 1日1回 10日間	24	0.88［0.79-0.97］	0.77［0.70-0.85］
エチニルエストラジオール[24]（経口避妊薬）	0.03mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96［0.89-1.02］	1.11［1.04-1.19］
レボノルゲストレル[24]（経口避妊薬）	0.15mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96［0.87-1.06］	0.96［0.85-1.07］
メトトレキサート[19]	10から25mg/週を少なくとも4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間[a]	10	1.03［0.86-1.23］	1.14［0.91-1.43］
カフェイン[22]（CYP1A2基質）	200mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.05［0.97-1.14］	1.04［0.95-1.13］
ブプロピオン[25]（CYP2B6基質）	150mg 単回	30mg 1日1回 11日間	22	0.87［0.79-0.96］	0.92［0.87-0.98］
デキストロメトルファン[22]（CYP2D6基質）	30mg 単回	45mg 1日1回 11日間	19	1.30［1.13-1.50］	1.35［1.18-1.54］
オメプラゾール[22]（CYP2C19基質）	40mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	0.78［0.58-1.05］	0.98［0.85-1.13］
Sワルファリン[22]（CYP2C9基質）	10mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.18［1.05-1.33］	1.12［1.05-1.20］

a．ウパダシチニブ速放性製剤

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内試験：第Ⅱb/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-SUNRISE（M14-663試験）

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤7.5mg、15mg、30mg（1日1回）又はプラセボを投与した。投与12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は下表のとおりであり、統計学的に有意に用量反応関係が認められた[26)]。

表1：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	83.7%（41/49）	75.5%（37/49）	42.9%（21/49）
プラセボ群との差［95% 信頼区間］	40.8%［23.5，58.1］	32.7%［14.3，51.0］	–
P値[b]	< 0.001		
ACR50 改善率[a]	65.3%（32/49）	40.8%（20/49）	16.3%（8/49）
ACR70 改善率[a]	34.7%（17/49）	20.4%（10/49）	2.0%（1/49）

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．有意水準両側5%、Cochran-Armitageの傾向性検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2例以上）は、本剤15mg投与群で鼻咽頭炎3例（6.1%）、好中球減少症2例（4.1%）、本剤7.5mg投与群で鼻咽頭炎5例（10.2%）、口腔ヘルペス2例（4.1%）であった。

表2：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	プラセボ群
有害事象	57.1%（28/49）	59.2%（29/49）	49.0%（24/49）
重篤な有害事象	2.0%（1/49）	2.0%（1/49）	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.0%（1/49）	0%	0%

%（例数）

17.1.2 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-MONOTHERAPY（M15-555試験）

一定用量のメトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与時のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤15mg又は30mg（1日1回）の単独療法への切り替え群とMTX継続単独療法群を比較した。本剤15mg投与群における14週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[27)]。

表3：投与14週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	67.7%（147/217）	41.2%（89/216）
MTX群との差［95% 信頼区間[b]］P値[c]	26.5%［17.5，35.6］< 0.001	–
ACR50 改善率[a]	41.9%（91/217）	15.3%（33/216）
ACR70 改善率[a]	22.6%（49/217）	2.8%（6/216）

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．正規分布に基づいた95%信頼区間

c．治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）であった。

表4：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	47.5%（103/217）	47.2%（102/216）
重篤な有害事象	5.1%（11/217）	2.8%（6/216）
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.7%（8/217）	2.8%（6/216）

%（例数）

17.1.3 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-EARLY（M13-545試験）

MTXによる治療経験がない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与療法のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤7.5mg（日本人のみ）、15mg、30mg（1日1回）又はMTXを投与した。本試験の国内主要評価項目は、投与12週時のACR20反応率及び投与24週時のmodified Total Sharp Score（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量であった。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX群に比べて本剤での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[28)]。

表5：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	75.7% (240/317)	54.1% (170/314)
MTX群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	21.6% [14.3, 28.8] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	52.1% (165/317)	28.3% (89/314)
ACR70 改善率[a]	32.5% (103/317)	14.0% (44/314)
mTSSのベースラインからの変化量[d, e]	0.14 (279)	0.67 (264)
MTX群との差 [95% 信頼区間[c]] P値[f]	−0.53 [−0.85, −0.20] 0.001	−

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定
d．最小二乗平均法
e．線形外挿解析法
f．治験実施地域を固定因子、対応するベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデル

表6：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）日本人部分集団

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	85.2% (23/27)	85.5% (47/55)	57.1% (16/28)
MTX群との差 [95% 信頼区間[b]]	28.0% [5.3, 50.7]	28.3% [7.7, 48.9]	−
ACR50 改善率[a]	66.7% (18/27)	60.0% (33/55)	21.4% (6/28)
ACR70 改善率[a]	51.9% (14/27)	34.5% (19/55)	0% (0/28)
mTSSのベースラインからの変化量[c, d]	0.24 (26)	0.95 (51)	2.64 (26)
MTX群との差 [95% 信頼区間[d]]	−2.40 [−4.45, −0.35]	−1.69 [−3.47, 0.09]	−

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．最小二乗平均法
d．線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。本剤7.5mg投与群（日本人のみ）における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、それぞれ43例（78.2%）、5例（9.1%）及び5例（9.1%）であった。各投与群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加15例（4.7%）、上気道感染11例（3.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び悪心10例（それぞれ3.2%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球減少症、尿路感染及び高トリグリセリド血症7例（それぞれ2.2%）、本剤7.5mg投与群（日本人のみ）で鼻咽頭炎及び咽頭炎4例（それぞれ7.3%）、上気道感染、口腔ヘルペス、脂質異常症及び口内炎3例（それぞれ5.5%）であった。

表7：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	64.0% (203/317)	65.3% (205/314)
重篤な有害事象	4.7% (15/317)	4.1% (13/314)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.4% (14/317)	5.1% (16/314)

%（例数）

17.1.4 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-COMPARE（M14-465試験）

一定用量のMTX（15-25mg/週）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。一定用量のMTX併用下、本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを二週間に一回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[29)]。

表8：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	MTX群
ACR20 改善率[a]	70.5% (459/651)	63.0% (206/327)	36.4% (237/651)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	34.1% [29.0, 39.2] < 0.001	−	−
ACR50 改善率[a]	45.2% (294/651)	29.1% (95/327)	14.9% (97/651)
ACR70 改善率[a]	24.9% (162/651)	13.5% (44/327)	4.9% (32/651)

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における26週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加20例（3.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加16例（2.5%）、気管支炎15例（2.3%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（2.0%）であった。

表9：投与26週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	64.2% (417/650)	60.2% (197/327)	53.2% (347/652)
重篤な有害事象	3.7% (24/650)	4.3% (14/327)	2.9% (19/652)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.5% (23/650)	6.1% (20/327)	2.3% (15/652)

%（例数）

17.1.5 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-BEYOND（M13-542試験）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした一定用量のcsDMARD併用投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤15mg、30mg（いずれも1日1回）、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[30)]。

表10：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	64.6% (106/164)	28.4% (48/169)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	36.2% [26.2, 46.2] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	34.1% (56/164)	11.8% (20/169)
ACR70 改善率[a]	11.6% (19/164)	6.5% (11/169)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．無効であったbDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上気道感染6例（3.7%）、尿路感染及び悪心5例（それぞれ3.0%）であった。

表11：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	55.5% (91/164)	56.2% (95/169)
重篤な有害事象	4.9% (8/164)	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.4% (4/164)	5.3% (9/169)

%（例数）

17.1.6 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-NEXT（M13-549試験）

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、ウパダシチニブ15mg、30mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[31]。

表12：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	63.8% (141/221)	35.7% (79/221)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	28.1% [19.1, 37.0] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	38.0% (84/221)	14.9% (33/221)
ACR70 改善率[a]	20.8% (46/221)	5.9% (13/221)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、悪心9例（4.1%）及び頭痛5例（2.3%）であった。

表13：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	56.6% (125/221)	48.9% (108/221)
重篤な有害事象	4.1% (9/221)	2.3% (5/221)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.2% (7/221)	3.2% (7/221)

%（例数）

〈乾癬性関節炎〉

17.1.7 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA1（M15-572試験）

1種類以上のcsDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを1日1回投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、画像診断に基づく進行の抑制については、24週時のmTSSのベースラインからの変化量がプラセボ投与群に比べて本剤15mg投与群で統計学的に有意に小さかった[32]。［5.2参照］

表14：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	70.6% (303/429)	65.0% (279/429)	36.2% (153/423)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	34.5% [28.2, 40.7] < 0.0001	−	−
ACR50 改善率[a]	37.5% (161/429)	37.5% (161/429)	13.2% (56/423)
ACR70 改善率[a]	15.6% (67/429)	13.8% (59/429)	2.4% (10/423)
mTSSのベースラインからの変化量[d, e]	−0.04 (391)	0.01 (384)	0.25 (372)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]]	−0.29 [−0.44, −0.14]	−	−

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
d．最小二乗平均法
e．線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加28例（6.5%）、上気道感染24例（5.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加18例（4.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加13例（3.0%）、尿路感染及び白血球減少症10例（それぞれ2.3%）であった。

表15：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	66.9% (287/429)	64.8% (278/429)	59.6% (252/423)
重篤な有害事象	3.3% (14/429)	3.7% (16/429)	3.1% (13/423)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.0% (13/429)	5.1% (22/429)	3.1% (13/423)

%（例数）

17.1.8 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA2（M15-554試験）

少なくとも1剤のbDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[33]。

表16：投与12週時のACR20、50、70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	56.9% (120/211)	24.1% (51/212)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	32.8% [24.0, 41.6] < 0.0001	−
ACR50 改善率[a]	31.8% (67/211)	4.7% (10/212)
ACR70 改善率[a]	8.5% (18/211)	0.5% (1/212)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）及び気管支炎5例（2.4%）であった。

表17：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	64.0% （135/211）	65.6% （139/212）
重篤な有害事象	5.7% （12/211）	1.9% （4/212）
治験薬の投与中止に至った有害事象	7.1% （15/211）	5.2% （11/212）

%（例数）

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.9 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 2）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であった活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[34)]。

表18：投与14週時のASAS40反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	44.9% （70/156）	22.5% （35/157）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間[b]］ P値[c]	22.2% ［12.1，32.3］ ＜ 0.0001	－

%（例数）

a．COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法。ASAS40反応例数は反応率から算出した。

b．炎症の客観的徴候に係る区分（MRI所見あり/hsCRP＞ULN、MRI所見あり/hsCRP≦ULN、MRI所見なし/hsCRP＞ULN）を層としたMantel-Haenszelの方法。

c．有意水準両側5%、炎症の客観的徴候に係る区分（MRI所見あり/hsCRP＞ULN、MRI所見あり/hsCRP≦ULN、MRI所見なし/hsCRP＞ULN）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

投与52週時[注1)]のASAS40反応率は、本剤15mg投与群で62.8%（98/156例）、プラセボ群で42.7%（67/157例）であり、本剤15mgの長期投与による有効性の維持が示された。

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は頭痛6例（3.8%）であった。

表19：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	48.1% （75/156）	45.9% （72/157）
重篤な有害事象	2.6% （4/156）	1.3% （2/157）
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.6% （4/156）	1.3% （2/157）

%（例数）

本剤15mgが投与された長期投与集団[注2)]における有害事象の発現割合は62.2%（178/286例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（19/286例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は4.2%（12/286例）であった。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上咽頭炎8例（2.8%）及び頭痛6例（2.1%）であった。

注1）COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法。反応例数は反応率から算出した。

注2）52週時にプラセボから本剤に切り替えた患者も含む。本剤曝露期間344.0日（平均値）。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.10 国際共同試験：第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS1（M16-098試験）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[35)]。

表20：投与14週時のASAS40及び20反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	51.6% （48/93）	25.5% （24/94）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	26.1% ［12.6，39.5］ ＜ 0.001	－
ASAS20 反応率[a]	64.5% （60/93）	40.4% （38/94）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	24.1% ［10.2，38.0］	－

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群の投与64週時[注3)]のASAS40反応率及びASAS20反応率はそれぞれ72.0%（67/93例）及び79.6%（74/93例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（4.3%）、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高コレステロール血症及び頭痛2例（それぞれ2.2%）であった。

表21：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	62.4% （58/93）	55.3% （52/94）
重篤な有害事象	1.1% （1/93）	1.1% （1/94）
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.2% （2/93）	3.2% （3/94）

%（例数）

本剤15mgが投与された長期投与集団[注4)]における有害事象の発現割合は80.2%（146/182例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加14例（7.7%）及び上気道感染10例（5.5%）であった。

17.1.11 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 1）

NSAIDs及びbDMARDに対して効果不十分な活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[36)]。

表22：投与14週時のASAS40及び20反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	44.5% （94/211）	18.2% （38/209）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	26.4% ［17.9，34.9］ ＜ 0.0001	－
ASAS20 反応率[a]	65.4% （138/211）	38.3% （80/209）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	27.1% ［17.9，36.3］	－

%（例数）

a．反応率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。反応例数は反応率から算出した。

b．Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、好中球減少症6例（2.8%）であった。

表23：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	40.8% (86/211)	36.8% (77/209)
重篤な有害事象	2.8% (6[a]/211)	0.5% (1/209)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.0% (0/211)	1.4% (3/209)

%（例数）
a．4例のCOVID-19関連の重篤な有害事象を含む
注3）ノンレスポンダー補完法
注4）14週時にプラセボから本剤に切り替えた患者も含む。本剤曝露期間476.9日（平均値）。

〈アトピー性皮膚炎〉

＊＊17.1.12 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：Measure Up 1（M16-045試験）

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、アトピー性皮膚炎（AD）に対する全身療法歴を有する、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症[注5)]で12歳以上のAD患者[注6)]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、30mg、又はプラセボを1日1回投与した。投与16週時における主要評価項目のEASI 75[注7)]及びvIGA-AD 0/1[注8)]を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団において、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[37)]。［9.7.2参照］

表24：投与16週時にEASI 75、vIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上改善を達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	79.7% (227/285)	69.6% (196/281)	16.3% (46/281)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	63.4% ［57.1，69.8］ ＜ 0.001	53.3% ［46.4，60.2］ ＜ 0.001	－
vIGA-AD 0/1達成率	62.0% (177/285)	48.1% (135/281)	8.4% (24/281)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	53.6% ［47.2，60.0］ ＜ 0.001	39.8% ［33.2，46.4］ ＜ 0.001	－
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	60.0% (168/280)	52.2% (143/274)	11.8% (32/272)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。
a．Cochran Mantel-Haenszel検定
b．かゆみのNRS 4以上の改善：ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

表25：投与16週時にEASI 75、vIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上改善を達成した被験者の割合（ITT_A集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.5% (49/58)	74.6% (47/63)	12.1% (7/58)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	72.3% ［59.8，84.8］	62.5% ［49.0，76.1］	－
vIGA-AD 0/1達成率	70.7% (41/58)	46.0% (29/63)	6.9% (4/58)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	63.4% ［50.5，76.4］	39.3% ［25.6，53.0］	－
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	58.9% (33/56)	49.2% (30/61)	10.5% (6/57)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。
a．青少年（12歳以上18歳未満）のITT集団
b．かゆみのNRS 4以上の改善：ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。安全性解析対象集団において発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群並びに30mg群でざ瘡（それぞれ15例（5.3%）、36例（12.6%））のみであった。

表26：投与16週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	73.3% (209/285)	62.6% (176/281)	59.1% (166/281)
重篤な有害事象	2.8% (8/285)	2.1% (6/281)	2.8% (8/281)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.9% (11/285)	1.4% (4/281)	4.3% (12/281)

表27：投与16週時までの有害事象の概要（青少年安全性解析対象集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	70.7% (41/58)	63.5% (40/63)	46.6% (27/58)
重篤な有害事象	0%	1.6% (1/63)	1.7% (1/58)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% (1/58)	0%	1.7% (1/58)

a．二重盲検投与期に治験薬投与を1回以上受けた青少年（12歳以上18歳未満）集団

＊＊17.1.13 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：AD Up（M16-047試験）

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、又はADに対する全身療法歴を有する中等症から重症[注5)]で12歳以上のAD患者[注6)]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用剤併用下で本剤15mg、30mg又はプラセボを1日1回投与した。投与16週時における主要評価項目のEASI 75[注7)]及びvIGA-AD 0/1[注8)]を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、ITT集団において、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[38)]。［9.7.2参照］

表28：投与16週時にEASI 75及びvIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	77.1% (229/297)	64.6% (194/300)	26.4% (80/304)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	50.6% ［43.8，57.4］ ＜ 0.001	38.1% ［30.8，45.4］ ＜ 0.001	－
vIGA-AD 0/1達成率	58.6% (174/297)	39.6% (119/300)	10.9% (33/304)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	47.6% ［41.1，54.0］ ＜ 0.001	28.5% ［22.1，34.9］ ＜ 0.001	－
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	63.9% (186/291)	51.7% (149/288)	15.0% (44/294)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。
a．Cochran Mantel-Haenszel検定
b．かゆみのNRS 4以上の改善：ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

表29：投与16週時にEASI 75及びvIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合（ITT_A集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	84.3% (51/60)	63.3% (38/60)	30.3% (19/63)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	53.1% ［38.8，67.4］	32.7% ［16.3，49.0］	－
vIGA-AD 0/1達成率	67.4% (40/60)	38.3% (23/60)	11.2% (7/63)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］	55.4% ［41.4，69.5］	26.3% ［12.1，40.4］	－
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	51.8% (29/56)	45.6% (26/57)	21.3% (13/61)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。
a．青少年（12歳以上18歳未満）のITT集団
b．かゆみのNRS 4以上の改善：ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。安全性解析対象集団において発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群でざ瘡27例（9.0%）、本剤30mg群でざ瘡36例（12.1%）及び口腔ヘルペス16例（5.4%）であった。

表30：投与16週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	72.4% （215/297）	66.7% （200/300）	62.7% （190/303）
重篤な有害事象	1.3% （4/297）	2.3% （7/300）	3.0% （9/303）
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.3% （4/297）	1.3% （4/300）	2.3% （7/303）

表31：投与16週時までの有害事象の概要（青少年安全性解析対象集団[a]）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	71.7% （43/60）	61.7% （37/60）	51.6% （32/62）
重篤な有害事象	0%	1.7% （1/60）	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	0%	1.7% （1/60）	1.6% （1/62）

a．二重盲検投与期に治験薬投与を1回以上受けた青少年（12歳以上18歳未満）集団

注5）EASIスコアが16以上、vIGA-ADスコアが3以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10以上、及び毎日の最悪のかゆみのNRSのベースライン時の週平均値4以上

注6）12歳以上18歳未満の場合は体重40kg以上の患者

注7）EASI 75: 湿疹面積重症度指数（EASI）の75%改善

注8）vIGA-AD 0/1: バリデートされた治験責任医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎スコア（vIGA-AD）が0又は1であり、かつベースラインと比較して2グレード以上改善

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.14 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（寛解導入期試験：M14-234試験サブスタディ2及びM14-675試験）

既存治療（経口アミノサリチル酸製剤、免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド又は生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症（Adapted Mayoスコア5–9、かつ内視鏡サブスコアが2–3）の潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。最初の8週間は、本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与8週時にAdapted Mayoスコアによる臨床的改善の基準を満たさなかった患者には、更に8週間、合計16週間本剤45mgを1日1回投与した。主要評価項目である8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおり、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[39)、40)]。

表32：投与8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT集団[注9)]）

	M14-234試験 サブスタディ2		M14-675試験	
	本剤45mg群	プラセボ群	本剤45mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率	26.1% （83/319）	4.8% （7/154）	33.5% （114/341）	4.1% （7/174）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	21.6% ［15.8，27.4］ ＜0.001	－	29.0% ［23.2，34.7］ ＜0.001	－

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

a．Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下かつベースラインを超えない、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

b．ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、ベースライン時のAdapted Mayoスコア（7以下又は7超）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注10)]又は生物学的製剤無効歴なし[注11)]）に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤45mg投与群における投与8週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与8週時までの発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（4.1%）及び好中球数減少10例（3.1%）であり、M14-675試験では、ざ瘡14例（4.1%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加12例（3.5%）であった。

表33：導入療法試験における有害事象の概要

	投与8週時まで[注12)]	
	本剤45mg群	プラセボ群
M14-234試験サブスタディ2		
有害事象	56.4% （180/319）	61.9% （96/155）
重篤な有害事象	2.5% （8/319）	5.8% （9/155）
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.9% （6/319）	9.0% （14/155）
M14-675試験		
有害事象	52.9% （182/344）	39.5% （70/177）
重篤な有害事象	3.2% （11/344）	4.5% （8/177）
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% （6/344）	5.1% （9/177）

%（例数）

投与16週時におけるAdapted Mayoスコアによる臨床的改善率は、M14-234試験サブスタディ2で50.8%（30/59例）、M14-675試験で45.5%（30/66例）であった[注13)]。投与8週時から16週時の本剤45mg/45mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、M14-234試験サブスタディ2で52.5%（31/59例）、3.4%（2/59例）及び0%（0/59）、M14-675試験で41.2%（28/68例）、1.5%（1/68例）及び2.9%（2/68例）であった。投与8週時から16週時の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（6.8%）及び帯状疱疹2例（3.4%）であり、M14-675試験では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例（4.4%）であった。

17.1.15 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（維持期試験：M14-234試験サブスタディ3）

寛解導入期試験で本剤45mgの8週間投与又は16週間投与により臨床的改善の基準を満たした被験者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。寛解導入期に本剤45mgの8週間投与を受けたITT A集団[注14)]において、主要評価項目である52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[41)]。

表34：投与52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT A）[注14)]

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率（主要評価項目）	51.7% （80/154）	42.3% （63/148）	12.1% （18/149）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	39.0% ［29.7，48.2］ ＜0.001	30.7% ［21.7，39.8］ ＜0.001	－

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

a．Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

b．0週時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、0週時の臨床的寛解（あり又はなし）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注10)]又は生物学的製剤無効歴なし[注11)]）の状態に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群では、鼻咽頭炎8例（5.4%）であり、本剤30mg群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8例（5.2%）であった。

表35：投与52週時までの有害事象の概要

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	78.6% （121/154）	77.7% （115/148）	75.8% （113/149）
重篤な有害事象	5.8% （9/154）	6.8% （10/148）	12.8% （19/149）
治験薬の投与中止に至った有害事象	6.5% （10/154）	4.1% （6/148）	11.4% （17/149）

%（例数）

寛解導入期に本剤45 mgの16週間投与を受けたITT B集団[注15]について、52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[注16]は、本剤15 mg群及び本剤30 mg群でそれぞれ19.0%（4/21例）、33.3%（8/24例）であった[注13]。本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、本剤15 mg群で57.1%（20/35例）、2.9%（1/35例）及び2.9%（1/35例）、本剤30 mg群で62.5%（25/40例）、10.0%（4/40例）及び5.0%（2/40例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群では、潰瘍性大腸炎3例（8.6%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び副鼻腔炎各2例（各5.7%）であった。本剤30mgでは発現割合が高かった副作用（5%以上）は認められなかった。

注9）二重盲検の導入療法期にランダム化し本剤を1回以上投与した全ての被験者
注10）生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である被験者
注11）従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者
注12）ランダム化し、投与8週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者
注13）達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
注14）本剤45 mgを1日1回8週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg、30mg又はプラセボを1日1回、52週間投与する群に組み入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した最初の451例の被験者
注15）本剤45 mgを1日1回16週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg又は30mgを1日1回、52週間投与する群に組入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した被験者
注16）Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

〈クローン病〉

17.1.16 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEED（寛解導入試験：M14-431試験）

生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった、中等症から重症[注17]の活動期クローン病（CD）患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善[注18]の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した（12週間の延長投与期）。

主要評価項目（co-primary endpoints）である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[42]。

表36：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	39.8% （129/324）	14.0% （24/171）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	25.9% ［18.7，33.1］ <0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	34.6% （112/324）	3.5% （6/171）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	31.2% ［25.5，37.0］ <0.0001	-

%（例数）
達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a．1日平均排便回数（SF）が2.8以下、かつ、1日平均腹痛（AP）スコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b．割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c．Simplified Endoscopic Score for Crohn's disease（SES-CD）がベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d．12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛12例（3.7%）及び悪心10例（3.1%）であった。

表37：有害事象の概要

	本剤45mg群[a]	プラセボ群[a]
有害事象	68.2% （221/324）	65.5% （112/171）
重篤な有害事象	9.3% （30/324）	9.9% （17/171）
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.6% （18/324）	4.1% （7/171）

%（例数）
a．投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者[注19]の投与24週時における臨床的寛解[注20]率及び内視鏡的改善[注21]率は23.2%（16/69例）及び11.6%（8/69例）であった[注22]。

投与12週時から24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、65.2%（45/69例）、10.1%（7/69例）及び8.7%（6/69例）であった。投与12週時から24週時に発現割合が高かった副作用（2%以上）は、白血球減少症、クローン病、帯状疱疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例（それぞれ2.9%）であった。

17.1.17 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEL（寛解導入試験：M14-433試験）

免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド、及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症[注17]の活動期CD患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善[注18]の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した（12週間の延長投与期）。

主要評価項目（co-primary endpoints）である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[43]。

表38：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	50.7% （178/350）	22.2% （39/176）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	28.7% ［20.9，36.4］ <0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	45.5% （159/350）	13.1% （23/176）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	33.0% ［26.2，39.9］ <0.0001	-

%（例数）
達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a．1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b．割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c．SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d．12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛11例（3.1%）であった。

表39：有害事象の概要

	本剤45mg群[a]	プラセボ群[a]
有害事象	62.6% （219/350）	58.5% （103/176）
重篤な有害事象	6.9% （24/350）	6.8% （12/176）
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.3% （15/350）	5.7% （10/176）

%（例数）
a．投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者[注19]の投与24週時における臨床的寛解[注20]率及び内視鏡的改善[注21]率は25.6%（15/59例）及び13.7%（8/59例）であった[注22]。

投与12週時から投与24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、67.8%（40/59例）、10.2%（6/59例）及び5.1%（3/59例）であった。投与12週時から24週時に複数件発現した副作用は認められなかった。

17.1.18 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-ENDURE（寛解維持試験：M14-430試験）

中等症から重症[注17]のCD患者を対象に実施した先行する導入療法試験で、投与12週時に本剤45mgで臨床的改善[注18]を達成した被験者を対象とした二重盲検試験を実施した。主要評価項目（co-primary endpoints）である投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおりであり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[44]。

表40：投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤30mg群[d]	本剤15mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	46.4% (78/168)	35.5% (60/169)	14.4% (24/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	31.8% [23.2, 40.3] <0.0001	21.9% [13.7, 30.0] <0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	40.1% (67/168)	27.6% (47/169)	7.3% (12/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	33.7% [26.0, 41.3] <0.0001	21.0% [13.6, 28.4] <0.0001	-

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

a. 1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b. 割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c. SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d. 先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善[注18]を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した最初の502名の被験者

投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg群では、上咽頭炎6例（2.7%）であり、本剤30mg群では、帯状疱疹10例（4.4%）、リンパ球数減少8例（3.5%）、ざ瘡8例（3.5%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加6例（2.6%）及び上気道感染5例（2.2%）であった。

表41：投与52週時までの有害事象の概要

	SA1集団[a]		
	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	76.9% (176/229)	74.7% (165/221)	75.8% (169/223)
重篤な有害事象	10.5% (24/229)	11.8% (26/221)	13.9% (31/223)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.7% (13/229)	7.2% (16/221)	3.6% (8/223)

%（例数）

a. 先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善[注18]を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した被験者

注17）1日平均SFが4回以上及び/又は1日平均APスコアが2以上かつSES-CDスコアが狭窄の有無の項目を除いて6以上（病変が回腸に限局している場合は4以上）
注18）1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない
注19）12週間の二重盲検導入療法期において、本剤45 mg群で投与12週時に臨床的改善（1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない）を達成しなかった被験者
注20）1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
注21）SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
注22）達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ヤヌスキナーゼ（JAK）は炎症応答、造血、及び免疫監視を含む広範囲の細胞プロセスに関与するサイトカインまたは増殖因子シグナルを伝達する重要な細胞内酵素である。JAKファミリーの酵素には、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2があり、シグナル伝達及び転写活性化因子（STAT）のリン酸化及び活性化に関わる。JAK1は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であるが、JAK2は赤血球成熟にとって重要であり、JAK3シグナルは免疫監視及びリンパ球機能において重要な役割を示す[45]。ウパダシチニブは選択的かつ可逆的にJAKを阻害し、STATリン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。

アトピー性皮膚炎の病因は、JAK1経路を介してシグナルを伝達する炎症誘発性サイトカイン（IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31及びIFN-γを含む）によって引き起こされる。ウパダシチニブによるJAK阻害は、湿疹性皮膚病変及びそう痒症などのアトピー性皮膚炎の徴候及び症状を誘発する多くのメディエーターのシグナル伝達を減少させる[46)-48)]。

炎症性サイトカイン（主にIL-6、IL-7、IL-15及びIFNγ）はJAK1経路を介してシグナルを伝達し、炎症性腸疾患の病因に関与する。ウパダシチニブによるJAK阻害は炎症性腸疾患の炎症負荷、徴候及び症状の原因であるJAK依存性サイトカインのシグナル伝達を調節する。

18.2 JAK阻害活性

ウパダシチニブは、細胞アッセイ系においてJAK1及びJAK2を阻害し、EC_{50}はそれぞれ9nmol/L及び628nmol/Lであった。また、キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2酵素活性を阻害し、IC_{50}はそれぞれ0.043μmol/L、0.12μmol/L、2.3μmol/L及び4.69μmol/Lであった[49]。

18.3 アジュバント誘導関節炎に対する足浮腫抑制作用

ウパダシチニブはアジュバント誘導ラット関節炎モデルにおいて、後足浮腫及び骨侵食を用量依存的に抑制した[50]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウパダシチニブ水和物（Upadacitinib Hydrate）[JAN]

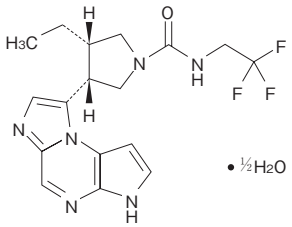
化学名：(3*S*,4*R*)-3-エチル-4-(3*H*-イミダゾ[1,2-*a*]ピロロ[2,3-*e*]ピラジン-8-イル)-*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

分子式：$C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot 1/2H_2O$

分子量：389.38

性　状：白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末

構造式：



21．承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈リンヴォック錠45mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠30mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠15mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］

〈リンヴォック錠7.5mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］

23．主要文献

1)社内資料：生殖発生毒性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.6.9）
2)社内資料：バイオアベイラビリティ試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
3)社内資料：第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
4)社内資料：乾癬性関節炎患者における母集団薬物動態（2021年5月27日承認，CTD2.7.2.3.1）
5)社内資料：体軸性脊椎関節炎患者における母集団薬物動態
6)社内資料：強直性脊椎炎患者における母集団薬物動態（2022年5月26日承認，CTD2.7.2.3.2）
7)社内資料：アトピー性皮膚炎患者における母集団薬物動態（2021年8月25日承認，CTD2.7.2.3.1）
8)社内資料：潰瘍性大腸炎における母集団薬物動態（2022年9月26日承認，CTD2.7.2.3.2）
9)社内資料：クローン病における母集団薬物動態
10)社内資料：食事の影響に関する試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.3）
11)社内資料：食事の影響に関する試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.1.4.1）
12)社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.4）
13)社内資料：*in vitro*代謝試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.5）
14)社内資料：マスバランス試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
15)社内資料：第Ⅰ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
16)Mohamed MF，et al.: J．Clin．Pharmacol．2019; 59(6): 856-862
17)社内資料：肝機能障害患者における試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
18)Mohamed MF，et al.: Br．J．Clin．Pharmacol．2017; 83(10): 2242-2248
19)社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2、2.7.2.3）
20)Klünder B，et al.: Clin．Pharmacokinet．2019; 58(8): 1045-1058
21)Klünder B，et al.: Clin．Pharmacokinet．2018; 57(8): 977-988
22)社内資料：チトクロムP450基質との薬物相互作用試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.2.2）
23)社内資料：スタチン系薬剤との薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
24)Mohamed MF，et al.: J．Clin．Pharmacol．2019; 59(4): 510-516
25)社内資料：ブプロピオンとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
26)社内資料： csDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
27)社内資料： MTXで効果不十分な関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
28)社内資料：MTXによる治療経験のない関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
29)社内資料：MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
30)社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
31)社内資料：csDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
32)社内資料：csDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
33)社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
34)社内資料：NSAIDsに対して効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
35)社内資料：NSAIDsで効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（2022年5月26日承認，CTD1.8.2、2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2.7.6）
36)社内資料：NSAIDs及びbDMARDに対して効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2022年5月26日承認，CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1）
37)社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、全身療法歴を有する、又は外用療法が推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相単独療法試験（2021年8月25日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
38)社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、又は全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相ステロイド外用剤併用試験（2021年8月25日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
39)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
40)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
41)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相維持療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
42)社内資料：生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
43)社内資料：従来の治療（免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
44)社内資料：中等症から重症のクローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解維持試験
45)Clark JD，et al.: J．Med．Chem．2014; 57: 5023－5038
46)Nobbe S，et al.: Acta．Derm．Venereol．2012; 92(1): 24-28
47)Yang X，et al.: Autoimmun．Rev．2014; 13(6): 615-620
48)Higashi，N.: Journal of Nippon Medical School．2017; 13(1): 8-21
49)社内資料： JAK酵素活性に対するウパダシチニブの阻害作用（2020年1月23日承認，CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）

50)社内資料：*In vivo* 薬効薬理試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.2.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル　0120-587-874

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

＊最新の添付文書を参照すること。

＊＊2023年10月改訂（第５版）
＊2022年３月改訂（第４版）

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
873999

	200mg	100mg
承認番号	30200AMX00940000	30200AMX00939000
販売開始	2020年11月	2020年11月

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
フィルゴチニブマレイン酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品注）

ジセレカ®錠200mg
ジセレカ®錠100mg
Jyseleca® Tablets

GILEAD

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1．警告
〈効能共通〉
＊1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2、15.1.4-15.1.6 参照］
1.2 感染症
＊1.2.1 重篤な感染症
肺炎、敗血症、日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。［1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5 参照］
1.2.2 結核
肺外結核（結核性髄膜炎）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1 参照］
〈関節リウマチ〉
1.3 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
＊〈潰瘍性大腸炎〉
1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
＊2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5 参照］
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照］
2.4 末期腎不全患者［7.1、9.2.1、16.6.1 参照］
2.5 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、11.1.4、16.6.2 参照］
2.6 好中球数が1000/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.9、11.1.3 参照］
2.7 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.10、11.1.3 参照］
2.8 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.6、9.1.11、11.1.3 参照］
2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ジセレカ®錠200mg	ジセレカ®錠100mg
有効成分（1錠中）	フィルゴチニブマレイン酸塩　254.48mg（フィルゴチニブとして200mg）	フィルゴチニブマレイン酸塩　127.24mg（フィルゴチニブとして100mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸、フマル酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	ジセレカ®錠200mg	ジセレカ®錠100mg
性状・剤形	淡褐色のフィルムコーティング錠	淡褐色のフィルムコーティング錠
外形		
大きさ・重量	長径：約17mm 短径：約8mm 重量：約824mg	長径：約12mm 短径：約7mm 重量：約412mg
識別コード	GSI 200	GSI 100

4．効能又は効果
○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
＊○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5．効能又は効果に関連する注意
〈関節リウマチ〉
5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
＊〈潰瘍性大腸炎〉
5.2 過去の治療において、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

5.3 本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与10週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.4 参照]

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

＊〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mgを1日1回経口投与する。[2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1 参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR：mL/min/1.73m²)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	200mgを1日1回 (患者の状態に応じて100mgを1日1回)
中等度	30≦eGFR＜60	100mgを1日1回
重度（※）	15≦eGFR＜30	100mgを1日1回
末期腎不全	eGFR＜15	投与しないこと

※投与の適否を慎重に判断すること。

〈関節リウマチ〉

7.2 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1 参照]

＊〈潰瘍性大腸炎〉

7.3 本剤の投与開始後10週を目安として効果の有無を判断し、臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.4 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNFα阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物製剤や他のJAK阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1 参照]

8. 重要な基本的注意

＊8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.2、7.4、9.1.1、9.1.3、11.1.1 参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.4 参照]

8.4 播種性を含む帯状疱疹が報告されている。ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1 参照]

8.5 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.6 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.6-2.8、9.1.9-9.1.11、11.1.3 参照]

＊8.7 本剤との因果関係は確認されていないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。[1.1、15.1.2、15.1.4、15.1.6 参照]

8.8 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.9 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1 参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが増加する。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値やHBV DNAモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、活動性B型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。[8.3 参照]

9.1.5 C型肝炎患者

活動性C型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。

9.1.6 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.7 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6 参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.9 好中球減少（好中球数1000/mm³未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.6、11.1.3 参照]

9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数500/mm³未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.6、11.1.3 参照]

9.1.11 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.8、8.6、11.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 末期腎不全患者（eGFR＜15mL/min/1.73m²）

投与しないこと。末期腎不全患者は臨床試験で除外されている。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.1、16.6.1 参照]

9.2.2 重度の腎機能障害患者（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m²）

本剤投与の適否を慎重に検討した上で、100mgを1日1回投与すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分観察し、副作用の発現に注意すること。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の曝露量が有意に増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

9.2.3 中等度の腎機能障害患者（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²）
100mgを1日1回投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の曝露量が有意に増加する。[7.1、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者
投与しないこと。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者は臨床試験で除外されている。肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.5、11.1.4、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 生殖可能な男性には、本剤投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性について説明した上で、投与を開始すること。動物試験において、ラットではヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約7.3倍の曝露量（AUC）で精子形成障害及び受胎能の低下が認められ、イヌではヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約5.1倍の曝露量（AUC）で精子形成障害が認められている[1)]。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギにおいて、ヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときと同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性（内臓及び骨格奇形）が認められている[2), 3)]。[2.9、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦
本剤投与中は授乳しないことが望ましい。動物実験では授乳中の仔ラットの血漿中に、乳汁由来と考えられるフィルゴチニブが検出された。ヒト母乳中への移行は不明である[4)]。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[15.1.2 参照]

10. 相互作用
フィルゴチニブは主にカルボキシルエステラーゼ（CES）2及びCES1により代謝される。[16.4 参照]

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

*11.1.1 感染症
帯状疱疹（0.2%）及び肺炎（0.3%）等の感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、15.1.1、15.1.5 参照]

11.1.2 消化管穿孔（頻度不明）
異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.6 参照]

*11.1.3 好中球減少（0.1%未満）、リンパ球減少（0.1%未満）、ヘモグロビン減少（0.1%未満）
好中球数：本剤投与開始後、1000/mm³未満になった場合には、1000/mm³以上となるまでは本剤の投与を中断すること。[2.6、8.6、9.1.9 参照]
リンパ球数：本剤投与開始後、500/mm³未満になった場合には、500/mm³以上となるまで本剤の投与を中断すること。[2.7、8.6、9.1.10 参照]
ヘモグロビン値：本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。[2.8、8.6、9.1.11 参照]

*11.1.4 肝機能障害
ALT上昇（0.6%）、AST上昇（0.5%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[2.5、8.9、9.3.1 参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8 参照]

*11.1.6 静脈血栓塞栓症（0.1%未満）
肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[9.1.7 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上　10%未満	0.1%以上　1%未満
感染症及び寄生虫症	尿路感染、上気道感染	
血液およびリンパ系障害		好中球減少症
神経系障害	浮動性めまい	
胃腸障害	悪心	
臨床検査		血中クレアチンホスホキナーゼ増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
〈関節リウマチ〉

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験2試験、二重盲検第Ⅲ相試験3試験及び長期継続試験2試験の併合解析において、重篤な感染症の100人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤200mg投与群で1.7（1.3、2.1）、本剤100mg投与群で2.5（1.9、3.3）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

**15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験2試験、二重盲検第Ⅲ相試験3試験及び長期継続試験2試験の併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の100人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤200mg投与群で0.5（0.3、0.8）、本剤100mg投与群で0.5（0.3、1.0）であった。また投与期間別の100人・年あたりの発現率は下表のとおりであった。[1.1、8.7 参照]

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の投与期間別の発現率

投与期間（例数/曝露期間）	本剤200mg QD投与群及び100mg QD投与群	
	%（例数）	発現率（/100人・年）（95%信頼区間）
全期間（3691/6168.9人・年）	0.9（33）	0.5（0.4, 0.8）
0～6ヵ月（3691/1756.3人・年）	<0.1（3）	0.2（0.0, 0.5）
7～12ヵ月（3326/1476.2人・年）	0.4（13）	0.9（0.5, 1.5）
13～18ヵ月（2768/1213.2人・年）	0.2（6）	0.5（0.2, 1.1）
19ヵ月以上（2131/1723.2人・年）	0.5（11）	0.6（0.3, 1.1）

QD：1日1回投与

上記の長期継続試験2試験の追加データを用いた併合解析において、長期投与された65歳以上の患者集団における非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の100人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤200mg投与群で2.0（1.3、3.0）、本剤100mg投与群で1.0（0.5、2.0）であった。[1.1、8.7、9.8 参照]

15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験2試験、二重盲検第Ⅲ相試験3試験及び長期継続試験2試験の併合解析において、血清リン濃度が2.0mg/dL未満（CTCAEによる定義でGrade 3以上）に低下した患者の割合は、本剤200mg投与群で2.2%、本剤100mg投与群で1.6%、プラセボ/MTX投与群で0.5%であった。

15.1.4 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91、1.94）及び1.48（1.04、2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.7 参照]

＊〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.5 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、重篤な感染症の100人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤200mg投与群で2.8（0.6、8.1）、本剤100mg投与群で5.0（1.8、10.9）、プラセボ投与群で5.1（1.0、14.9）であった。また同寛解維持試験では本剤200mg投与群で1.3（0.2、4.7）、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で0.0（0.0、6.7）、本剤100mg投与群で2.5（0.5、7.3）、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で3.8（0.5、13.9）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15.1.6 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の100人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤200mg投与群で0.9（0.0、5.1）、本剤100mg投与群で0.8（0.0、4.6）、プラセボ投与群で0.0（0.0、6.2）であった。また、同寛解維持試験では、本剤200mg投与群で0.6（0.0、3.6）、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で0.0（0.0、6.7）、本剤100mg投与群で0.8（0.0、4.6）、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で0.0（0.0、7.1）であった。[1.1、8.7 参照]

15.1.7 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、血清リン濃度が2.0mg/dL未満（CTCAEによる定義でGrade 3以上）に低下した患者の割合は、本剤200mg投与群で3.6%、本剤100mg投与群で3.4%、プラセボ投与群で2.2%であった。また、同寛解維持試験では、本剤200mg投与群で2.5%、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で3.1%、本剤100mg投与群で3.4%、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で3.4%であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性

ラットを用いた2年間がん原性試験において、ヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約4.2倍の曝露量（AUC）で良性ライディッヒ細胞腫瘍の発生率の増加及び発生時期の早期化が認められた[5]。rasH2トランスジェニックマウスを用いた6カ月間がん原性試験では、ヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約12倍の曝露量（AUC）までがん原性は認められなかった[6]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康被験者における反復投与

日本人及び外国人健康被験者（各6例）にフィルゴチニブ100mg又は200mgを食後に10日間反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びフィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の薬物動態パラメータは下表のとおりであった[7]。

本剤を反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

フィルゴチニブ		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (μg・h/mL)
日本人（6例）	100mg	0.855 (35.8)	1.0 (0.3-3.0)	5.17 (17.3)	1.90 (19.1)
	200mg	3.77 (53.2)	0.5 (0.3-5.0)	6.35 (35.4)	6.08 (27.8)
外国人（6例）	200mg	3.06 (51.0)	0.4 (0.3-0.8)	10.7 (67.9)	5.58 (21.3)
GS-829845		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (μg・h/mL)
日本人（6例）	100mg	1.87 (22.2)	3.0 (2.0-5.0)	16.4 (22.3)	29.1 (21.8)
	200mg	5.09 (8.99)	1.5 (0.8-12.0)	16.7 (14.6)	81.4 (12.5)
外国人（6例）	200mg	3.87 (36.4)	3.0 (0.5-3.0)	19.6 (23.7)	62.1 (27.0)

T_{max}の値は中央値（範囲）を示す。T_{max}以外の値は、平均値（変動係数［CV］%）を示す。

16.1.2 関節リウマチ患者における反復投与

第Ⅱ相試験4試験及び第Ⅲ相試験3試験の計7試験の併合データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人）に本剤200mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを推定した[8]。

日本人関節リウマチ患者に本剤200mgを食後又は空腹時に反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ[a]	フィルゴチニブ[b]	GS-829845[c]
C_{max}（μg/mL）	1.029（42.4）	3.55（16.6）
AUC_{tau}（μg・h/mL）	4.453（25.0）	74.1（19.1）
C_{tau}（μg/mL）	0.0126（42.1）	2.51（25.0）

平均値（CV%）

a）GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、DARWIN 1、DARWIN 2、FINCH 1、FINCH 2及びFINCH 3試験の母集団薬物動態解析に基づいて推定した本剤200mgを1日1回投与したときのパラメータ

b）152例

c）153例

＊16.1.3 潰瘍性大腸炎患者における反復投与

第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験及び同寛解維持試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者（日本人）に本剤200mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを推定した[9]。

日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤200mgを食後又は空腹時に反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ[a]	フィルゴチニブ[b]	GS-829845[c]
C_{max}（μg/mL）	1.598（43.5）	3.92（19.1）
AUC_{tau}（μg・h/mL）	5.481（20.7）	75.3（23.1）
C_{tau}（μg/mL）	0.0082（42.3）	2.20（31.9）

平均値（CV%）

a）GS-US-418-3898試験の母集団薬物動態解析に基づいて推定した本剤200mgを1日1回投与したときのパラメータ

b）88例

c）89例

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

フィルゴチニブの絶対的バイオアベイラビリティはヒトでは評価されていない。ヒトにおけるフィルゴチニブの吸収は、ヒトの薬物動態試験、食事の影響試験及び薬物相互作用試験のデータに基づくと、80%以上と推測される[10]。

16.2.2 食事の影響

外国人健康被験者13例に本剤200mgを単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を検討した。フィルゴチニブの全身血漿曝露量（AUC_{inf}）は、食事（低・高脂肪食）の影響を受けなかったが、高脂肪食ではC_{max}がわずかに低下した（19.9%）。GS-829845の薬物動態は食事の影響を受けなかった[11]。

16.3 分布

フィルゴチニブ及びGS-829845のヒト血漿蛋白への結合率は低く、それぞれ55～59%及び39～44%であった[12]。フィルゴチニブの血液/血漿比は0.85～1.1の範囲であり、血球へのフィルゴチニブ及びGS-829845の優先的な分布は示されなかった[13]。フィルゴチニブ及びGS-829845はP-gpの基質である[14]。

16.4 代謝

フィルゴチニブを経口投与したとき、フィルゴチニブは大部分が代謝され、未変化体として投与量の約9.4%及び4.5%がそれぞれ尿及び糞中に回収された[13]。フィルゴチニブは主としてCES2により代謝され、程度は低いがCES1によっても代謝される。CES2及びCES1により、フィルゴチニブの活性循環代謝物であるGS-829845が形成される[15]。臨床薬理試験において、血漿中総放射能のAUC_{last}に占めるフィルゴチニブ及びGS-829845の割合はそれぞれ2.9%及び92%であった[13]。[10. 参照]

16.5 排泄

投与量の約87%がフィルゴチニブ及びその代謝物として尿中に排泄され、投与量の約15%が糞中に排泄された。GS-829845の尿及び糞中の回収率はそれぞれ投与量の約54%及び8.9%であった。フィルゴチニブ及びGS-829845の平均最終半減期はそれぞれ約7時間及び19時間であった[13]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能が正常な被験者（eGFR≧90mL/min/1.73m²）に対して、軽度の腎機能障害（eGFR60～＜90mL/min/1.73m²）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.1倍及び1.2倍、中等度の腎機能障害（eGFR30～＜60mL/min/1.73m²）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.4倍及び1.7倍、重度の腎機能障害（eGFR15～＜30mL/min/1.73m²）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.5倍及び2.7倍であった。末期腎不全（eGFR＜15mL/min/1.73m²）の被験者を対象とした試験は実施していない[16]（外国人データ）。[2.4、7.1、9.2.1-9.2.3 参照]

腎機能障害のある被験者に本剤100mgを反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ	正常 (9例)	軽度 (6例)	中等度 (6例)	重度 (3例)
フィルゴチニブ				
C_{max} (μg/mL)	0.882 (58.2)	0.78 (60.3)	0.936 (47.7)	0.921 (12.1)

パラメータ	正常 (9例)	軽度 (6例)	中等度 (6例)	重度 (3例)
T_{max} (h)	0.8 (0.3-1)	0.5 (0.3-2)	0.6 (0.3-4)	1 (1-1)
$t_{1/2}$ (h)	5.42 (30.2) a)	10.9 (47.1)	10.6 (75.4)	9.03 (51.3)
AUC_{0-24h} (μg・h/mL)	1.82 (51.4) a)	1.89 (29.0)	2.69 (42.5) b)	2.64 (34.2)
GS-829845				
C_{max} (μg/mL)	1.63 (31.9)	1.54 (31.3)	2.35 (35.4)	3.43 (14.6)
T_{max} (h)	3 (2-4)	3.3 (1.5-5)	2.3 (0.5-5)	4 (3-4)
$t_{1/2}$ (h)	20.8 (17.1)	25.4 (24.9)	31.7 (24.9)	43.6 (12.6)
AUC_{0-24h} (μg・h/mL)	24.9 (31.7)	30.1 (29.3)	42.7 (38.4)	66.6 (18.5)

T_{max}は中央値（範囲）を示す。それ以外は、平均値（CV%）を示す。
a）8例
b）5例

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能が正常な被験者に対して、中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.6倍及び1.2倍であった。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある被験者を対象とした試験は実施していない[17]（外国人データ）。[2.5、9.3.1 参照]

肝機能障害のある被験者に本剤100mgを単回経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータ

パラメータ	正常（10例）	中等度（10例）
フィルゴチニブ		
C_{max}（μg/mL）	0.802（60.6）	0.723（40.6）
T_{max}（h）	1.00（0.50, 2.00）	1.50（0.50, 2.00）
$t_{1/2}$（h）	5.49（4.17, 5.96）	7.37（6.21, 8.93）
AUC_{inf}（μg・h/mL）	2.00（50.0）	2.42（22.1）
GS-829845		
C_{max}（μg/mL）	1.12（39.9）	0.973（26.3）
T_{max}（h）	3.50（3.00, 4.00）	4.00（3.00, 5.00）
$t_{1/2}$（h）	19.1（15.4, 22.8）	17.2（15.6, 22.4）
AUC_{inf}（μg・h/mL）	32.1（44.7）	33.3（34.7）

T_{max}及び$t_{1/2}$は中央値（第1四分位数，第3四分位数）を示す。それ以外は、平均値（CV%）を示す。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がフィルゴチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitroにおいてフィルゴチニブ及びGS-829845はP-gpの基質である[14]。

臨床薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[11), 18)]（外国人データ）。

併用薬の存在下におけるフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータの平均比率（90%信頼区間）		
				C_{max}	AUC
イトラコナゾール（強力なP-gp阻害薬）	200mg 単回	100mg 単回	フィルゴチニブ	1.64 (1.29, 2.08)	1.45 (1.33, 1.57)
			GS-829845	0.94 (0.89, 1.01)	1.07 (1.04, 1.10)
リファンピシン（強力なP-gp誘導薬）	600mg 1日1回	200mg 単回	フィルゴチニブ	0.74 (0.64, 0.86)	0.73 (0.69, 0.77)
			GS-829845	0.81 (0.77, 0.85)	0.62 (0.58, 0.66)
ファモチジン（H2受容体拮抗薬）	40mg 1日2回	200mg 単回	フィルゴチニブ	0.82 (0.71, 0.96)	0.98 (0.91, 1.06)
			GS-829845	0.95 (0.88, 1.02)	1.04 (0.96, 1.12)
オメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）	40mg 1日1回	200mg 単回	フィルゴチニブ	0.73 (0.63, 0.86)	0.89 (0.83, 0.96)
			GS-829845	1.00 (0.95, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)

**16.7.2 フィルゴチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro試験において、フィルゴチニブはOCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1及びOATP1B3を、GS-829845はOCT2、MATE2-K、OATP1B1及びOATP1B3を阻害する可能性が示唆された[19]。

臨床薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[18), 20), 21), 33)]（外国人データ）。

フィルゴチニブ存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータの平均比率（90%信頼区間）	
			C_{max}	AUC
ミダゾラム（CYP3Aの基質）	2mg 単回	200mg 1日1回	0.99 (0.88, 1.13)	1.05 (0.95, 1.17)
1' OH-ミダゾラム	2mg 単回	200mg 1日1回	1.09 (0.96, 1.24)	1.11 (0.98, 1.25)
メトホルミン（OCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質）	850mg 単回	200mg 1日1回	1.02 (0.85, 1.21)	1.02 (0.85, 1.22)
エチニルエストラジオール（経口避妊薬）	0.03mg 単回	200mg 1日1回	1.14 (1.06, 1.22)	1.14 (1.09, 1.18)
レボノルゲストレル（経口避妊薬）	0.15mg 単回	200mg 1日1回	1.05 (0.95, 1.17)	0.95 (0.90, 1.00)
プラバスタチン（OATPの基質）	40mg 単回	200mg 1日1回	1.25 (1.01, 1.54)	1.22 (1.05, 1.41)
ロスバスタチン（OATP及びBCRPの基質）	10mg 単回	200mg 1日1回	1.68 (1.43, 1.97)	1.42 (1.30, 1.57)
アトルバスタチン（OATP及びCYP3Aの基質）	40mg 単回	200mg 1日1回	0.82 (0.69, 0.99)	0.91 (0.84, 0.99)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、FINCH 1試験）

メトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人147例を含む成人1755例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照比較試験を実施した。被験者には、MTX併用下、本剤200mg 1日1回、本剤100mg 1日1回、アダリムマブ2週間に1回、又はプラセボの投与を行った。主要評価項目は、投与12週時のACR20改善率及び投与24週時の手、手首及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Total Sharp Score；mTSS）のベースラインからの変化量であった。

本剤200mg群及び100mg群の投与12週時のACR20改善率は、プラセボ群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[22)]。

投与12週時の改善率（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	アダリムマブ+MTX群	プラセボ +MTX群
ACR20[a)]	76.6 (364/475)	69.8 (335/480)	70.5 (229/325)	49.9 (237/475)
プラセボ +MTX群との差（95%信頼区間）[b)] P値[c)]	26.7 (20.6, 32.8) <0.001	19.9 (13.6, 26.2) <0.001	−	−
ACR50[a)]	47.2 (224/475)	36.5 (175/480)	35.1 (114/325)	19.8 (94/475)
ACR70[a)]	26.1 (124/475)	18.5 (89/480)	14.2 (46/325)	6.7 (32/475)

データは評価項目を達成した被験者の割合（被験者数）を示す。
a）ノンレスポンダー補完法
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）投与群、地域、bDMARD前治療歴、RF又は抗CCP抗体の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

本剤200mg群及び100mg群の投与24週時の全体集団におけるmTSSのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して小さく、構造的損傷の進展防止に統計学的有意差が認められた[22)]。

投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	アダリムマブ+MTX群	プラセボ +MTX群
ベースラインからの変化量[a)]	0.13±0.94 (405)	0.17±0.91 (404)	0.16±0.95 (271)	0.37±1.42 (351)
プラセボ +MTX群との差（95%信頼区間）[b,c)] P値[b)]	−0.27 (−0.43, −0.12) <0.001	−0.25 (−0.40, −0.10) 0.001	−	−

a）平均値±標準偏差（ベースライン及び投与24週時の両方でデータがあった例数）
b）投与、来院（カテゴリカルとして）、来院別投与、地域、bDMARD前治療歴、RF又は抗CCP抗体の有無及びベースライン値を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル（MMRM）
c）MMRMモデルでの最小二乗平均及び95%信頼区間

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で47.3（12.41）週、本剤100mg群で47.1（12.39）週、アダリムマブ群で46.6（13.20）週、プラセボ群で21.8（5.37）週であり、投与24週時にプラセボから本剤200mgに再無作為化された群で27.0（4.59）週、プラセボから本剤100mgに再無作為化された群で27.4（2.97）週であった。各投与群の有害事象

は本剤200mg群で352例（74.1%）、本剤100mg群で350例（72.9%）、アダリムマブ群で239例（73.5%）、プラセボ群で254例（53.5%）、プラセボから本剤200mgに投与24週時に再無作為化された群で92例（48.4%）、プラセボから本剤100mgに再無作為化された群では97例（50.8%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、悪心（12例、2.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び白血球減少症（各11例、2.3%）、上気道感染及び気管支炎（各10例、2.1%）、本剤100mg群で、上気道感染及び上咽頭炎（各15例、3.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（12例、2.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11例、2.3%）、尿路感染（10例、2.1%）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0302、FINCH 2試験）

1剤以上の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人40例を含む成人448例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）併用下、本剤200mg 1日1回投与、本剤100mg 1日1回投与、又はプラセボの投与を行った。主要評価項目は、投与12週時のACR20改善率であった。

本剤200mg群及び100mg群の投与12週時のACR20改善率は、プラセボ群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[23]。

投与12週時の改善率（FAS）

投与群	本剤200mg +csDMARD群	本剤100mg +csDMARD群	プラセボ +csDMARD群
ACR20[a]	66.0 (97/147)	57.5 (88/153)	31.1 (46/148)
プラセボ +csDMARD群との差 (95%信頼区間)[b] P値[c]	34.9 (23.5, 46.3) <0.001	26.4 (15.0, 37.9) <0.001	−
ACR50[a]	42.9 (63/147)	32.0 (49/153)	14.9 (22/148)
ACR70[a]	21.8 (32/147)	14.4 (22/153)	6.8 (10/148)

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）ノンレスポンダー補完法
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）投与群、地域、bDMARD前治療数、RF又は抗CCP抗体の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で22.8（3.92）週、本剤100mg群で21.5（5.43）週、プラセボ群で19.8（6.60）週であった。有害事象を発現した患者の割合は各投与群で類似しており、本剤200mg群で102例（69.4%）、本剤100mg群で97例（63.4%）、プラセボ群で100例（67.6%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、上咽頭炎（6例、4.1%）、悪心（5例、3.4%）、リンパ球減少症及び頭痛（各4例、2.7%）、便秘（3例、2.0%）、本剤100mg群で、咽頭炎（3例、2.0%）であった。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0303、FINCH 3試験）

MTXによる治療経験のない中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人71例を含む成人1249例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照比較試験を実施した。被験者には、本剤200mg 1日1回とMTXの併用投与、本剤100mg 1日1回とMTXの併用投与、本剤200mg 1日1回単独投与、又はMTX単独投与を行った。主要評価項目は、投与24週時のACR20改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量であった。

本剤200mgとMTXの併用群及び本剤100mgとMTXの併用群の投与24週時のACR20改善率は、MTX単独群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[24]。

投与24週時の改善率（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	本剤200mg 群	MTX群
ACR20[a]	81.0 (337/416)	80.2 (166/207)	78.1 (164/210)	71.4 (297/416)
MTX群との差 (95%信頼区間)[b] P値[c]	9.6 (3.6, 15.6) <0.001	8.8 (1.5, 16.1) 0.017	6.7 (−0.7, 14.1) −	−
ACR50[a]	61.5 (256/416)	57.0 (118/207)	58.1 (122/210)	45.7 (190/416)
ACR70[a]	43.8 (182/416)	40.1 (83/207)	40.0 (84/210)	26.0 (108/416)

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）ノンレスポンダー補完法
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）地域、RF又は抗CCP抗体の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

本剤200mgとMTXの併用群及び本剤100mgとMTXの併用群の投与24週時におけるmTSSのベースラインからの変化量は、MTX単独群と比較して統計学的有意差は認められなかった[24]。

投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	本剤200mg 群	MTX群
ベースラインからの変化量[a]	0.21±1.68 (355)	0.22±1.53 (184)	−0.04±1.71 (173)	0.51±2.89 (356)
MTX群との差 (95%信頼区間)[b,c] P値[b]	−0.29 (−0.61, 0.02) 0.068	−0.29 (−0.67, 0.10) −	−0.55 (−0.94, −0.16) −	−

a）平均値±標準偏差（ベースライン及び投与24週時の両方でデータがあった例数）
b）投与、来院（カテゴリカルとして）、来院別投与、地域、bDMARD前治療歴、RF又は抗CCP抗体の有無及びベースライン値を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル（MMRM）
c）MMRMモデルでの最小二乗平均及び95%信頼区間

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mgとMTXの併用群で46.4（13.29）週、本剤100mgとMTXの併用群で47.4（12.14）週、本剤200mg単独群で46.3（13.92）週、MTX単独群で44.7（14.42）週であった。各投与群の有害事象は本剤200mgとMTXの併用群で318例（76.4%）、本剤100mgとMTXの併用群で164例（79.2%）、本剤200mg単独群で143例（68.1%）、MTX単独群で305例（73.3%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mgとMTXの併用群で、悪心（34例、8.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（19例、4.6%）、上気道感染及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各14例、3.4%）、脱毛症（13例、3.1%）、白血球減少症（12例、2.9%）、上腹部痛（9例、2.2%）、本剤100mgとMTXの併用群で、悪心（26例、12.6%）、脱毛症（14例、6.8%）、上咽頭炎、下痢及び頭痛（各6例、2.9%）、尿路感染及びアフタ性潰瘍（各5例、2.4%）、本剤200mg単独群で、悪心（10例、4.8%）、上咽頭炎（6例、2.9%）、上腹部痛（5例、2.4%）であった。

＊17.1.4 国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（GS-US-418-3898、SELECTION試験）

(1) 生物製剤による治療経験のない潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験

生物製剤による治療経験のない中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者（日本人37例を含む成人659例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。被験者には、本剤200mg 1日1回投与、本剤100mg 1日1回投与、又はプラセボ投与を行った。主要評価項目である投与10週時に内視鏡所見/直腸出血/排便回数（EBS）寛解（Mayoスコアの内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、及び排便回数サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少して0又は1である場合と定義した）を達成した被験者の割合は、本剤200mg群がプラセボ群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[25]。

投与10週時の寛解率（ノンレスポンダー補完法、FAS）

本剤200mg群	プラセボ群	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[a] P値[b,c]
26.1（64/245）	15.3（21/137）	10.8（2.1, 19.5） 0.0157

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定
c）仮説検定は、多重性を調整し、有意水準（両側）0.02499にて実施した。

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で11.0（1.05）週、プラセボ群で10.8（1.56）週であった。各投与群の有害事象は、本剤200mg群で103例（42.0%）、プラセボ群で57例（41.6%）であった。主な副作用（発現例数が2例以上）は、本剤200mg群で、貧血、好中球減少症、白血球減少症、潰瘍性大腸炎、悪心及び頭痛（各2例、0.8%）であった。

(2) 生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験

生物製剤で効果不十分又は不耐容な中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者（日本人72例を含む成人689例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。被験者には、本剤200mg 1日1回投与、本剤100mg 1日1回投与、又はプラセボ投与を行った。主要評価項目である投与10週時にEBS寛解を達成した被験者の割合は、本剤200mg群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった[26]。

投与10週時の寛解率（ノンレスポンダー補完法、FAS）

本剤200mg群	プラセボ群[a]	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[b] P値[c,d]
11.5（30/262）	4.7（6/128）	6.8（0.9, 12.7） 0.0261

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。

a）前治療としての2種類以上の生物製剤（TNFα阻害剤及びベドリズマブ）で治療不成功と判断されなかった米国及び韓国で組み入れられた男性被験者は、本剤100mg群又はプラセボ群に割り付けされたため、本剤200mg群とプラセボ群との比較はプラセボ群からこれらの被験者を除外して行った。
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定
d）仮説検定は、多重性を調整し、有意水準（両側）0.02499にて実施した。

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で10.6（1.93）週、プラセボ群で10.5（2.22）週であった。各投与群の有害事象は、本剤200mg群で169例（64.5%）、プラセボ群で100例（70.4%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、頭痛（7例、2.7%）及び潰瘍性大腸炎（6例、2.3%）であった。

(3) 潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解維持試験

寛解導入試験において投与10週時にEBS寛解又はMayoスコア改善（ベースラインからのMayoスコアの3ポイント以上かつ30%以上の減少、うち直腸出血サブスコアについては1ポイント以上の減少もしくはそのサブスコアが0又は1である場合と定義した）のいずれかを達成した潰瘍性大腸炎患者（日本人54例を含む成人664例）を対象として、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。寛解導入試験で本剤200mg群、本剤100mg群及びプラセボ群であった被験者には、それぞれ本剤200mg 1日1回投与又はプラセボ投与、本剤100mg 1日1回投与又はプラセボ投与、及びプラセボ投与を行った。主要評価項目である投与58週時にEBS寛解を達成した被験者の割合は、本剤200mg群及び本剤100mg群が、それぞれのプラセボへの切替え群（寛解導入試験での本剤200mg投与又は本剤100mg投与から寛解維持試験開始時にプラセボ投与へ切替えられた被験者）と比較して高く、統計学的有意差が認められた[25]。

投与58週時の寛解率（ノンレスポンダー補完法、FAS）

寛解維持試験投与群（投与11～58週）	本剤200mg群	プラセボへの切替え群	プラセボへの切替え群との差（95%信頼区間）[a] P値[b]
生物製剤未治療及び既治療[c]	37.2 (74/199)	11.2 (11/98)	26.0（16.0, 35.9） <0.0001
生物製剤未治療	48.6 (52/107)	16.7 (9/54)	−
生物製剤既治療[c]	23.9 (22/92)	4.5 (2/44)	−
寛解維持試験投与群（投与11～58週）	本剤100mg群	プラセボへの切替え群	プラセボへの切替え群との差（95%信頼区間）[a] P値[b]
生物製剤未治療及び既治療[c]	23.8 (41/172)	13.5 (12/89)	10.4（−0.0, 20.7） 0.0420
生物製剤未治療	26.7 (28/105)	16.7 (9/54)	−
生物製剤既治療[c]	19.4 (13/67)	8.6 (3/35)	−

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定
c）生物製剤で効果不十分又は不耐容な中等症又は重症の活動性潰瘍性大腸炎患者

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で39.4（14.33）週、本剤200mgからプラセボへの切替え群で28.8（17.68）週、本剤100mg群で34.5（16.84）週、本剤100mgからプラセボへの切替え群で29.2（18.57）週であった。各投与群の有害事象は、本剤200mg群で135例（66.8%）、本剤200mgからプラセボへの切替え群で59例（59.6%）、本剤100mg群で108例（60.3%）、本剤100mgからプラセボへの切替え群で60例（65.9%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、潰瘍性大腸炎及び好中球減少症（各4例、2.0%）本剤100mg群で潰瘍性大腸炎（4例、2.2%）であった。

17.3 その他

17.3.1 心電図への影響

外国人健康被験者を対象としたQT/QTc評価試験において、フィルゴチニブ及びGS-829845は、臨床曝露量を超える曝露量（関節リウマチ患者にフィルゴチニブ200mgを投与したときの定常状態におけるC_{max}のそれぞれ約4.4倍及び2.1倍）でQT/QTc間隔に影響を及ぼさなかった[27]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

フィルゴチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）に対する選択的かつ可逆的なアデノシン三リン酸（ATP）競合的阻害剤である。JAKは、サイトカイン又は成長因子−受容体相互作用から生じるシグナルを細胞膜に伝達し、造血、サイトカインシグナル伝達、及び免疫細胞機能の細胞プロセスに影響を及ぼす細胞内酵素である。シグナル伝達経路内で、JAKは遺伝子発現を含む細胞内活性を調節するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）をリン酸化し、活性化する。フィルゴチニブはSTATのリン酸化と活性化を阻害することによってシグナル伝達経路を調節する。

18.2 JAK阻害活性

生化学アッセイにおいて、フィルゴチニブはJAK1、JAK2、JAK3及びTYK2を阻害し、IC_{50}はそれぞれ10～53nmol/L、28～70nmol/L、311～810nmol/L及び116～177nmol/Lであった[28]。細胞アッセイにおいて、フィルゴチニブはJAK1を介した種々のSTATのリン酸化を阻害し、IC_{50}は179～3364nmol/Lであった[29]。サイトカイン及び成長因子刺激全血アッセイにおいて、フィルゴチニブは、JAK1依存性のSTAT1のリン酸化及びJAK2依存性のSTAT3又はSTAT5のリン酸化を阻害し、IC_{50}はそれぞれ506～1180nmol/L及び7118～17453nmol/Lであった[30]。フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の活性は、in vitroでフィルゴチニブの約1/10であったが、同様のJAK選択性を示した[28]。

18.3 コラーゲン誘発関節炎モデルに対する抑制作用

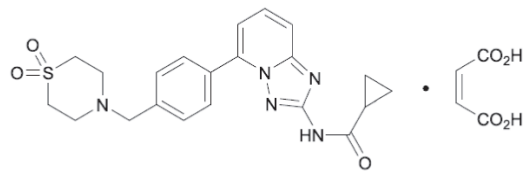
フィルゴチニブはラットのコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて、炎症スコア、足蹠浮腫、Larsenスコア及び踵骨浸食を用量依存的に抑制した[31]。

＊18.4 腸管炎症モデルに対する抑制作用

フィルゴチニブはマウスのデキストラン硫酸ナトリウム誘発性腸管炎症モデル及びT細胞養子移入モデルにおいて、体重、便の硬さ、腸出血及び結腸炎症の病理組織学的炎症像を改善し、腸管炎症を抑制した[32]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：フィルゴチニブマレイン酸塩（Filgotinib Maleate）[JAN]
化学名：*N*-(5-{4-[(1,1-Dioxo-λ^6-thiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide monomaleate
分子式：$C_{21}H_{23}N_5O_3S \cdot C_4H_4O_4$
分子量：541.58
構造式：



性　状：白色～微黄白色の固体
溶解性：ジメチルスルホキシド又は*N*-メチルピロリドンにやや溶けやすく、ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、テトラヒドロフラン又はメタノールに溶けにくく、エタノール（95）、アセトン、2-プロパノール又はアセトニトリルに極めて溶けにくい。
融　点：約237℃（フィルゴチニブ遊離塩基として）
分配係数：Log P=1.4（1-オクタノール/pH7.4のリン酸塩緩衝液）

21．承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

＊〈潰瘍性大腸炎〉

21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

＊＊22．包装

ジセレカ®錠200mg：14錠（14錠×1）PTP（乾燥剤入り）
ジセレカ®錠100mg：14錠（14錠×1）PTP（乾燥剤入り）

23. 主要文献

1) 社内資料：雄生殖毒性（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.9.2.2）JYS-0048
2) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.6.6.6.2）JYS-0039
3) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（ウサギ）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.6.6.6.2）JYS-0040
4) 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.4.5.1、2.6.6.6.3.1）JYS-0041
5) 社内資料：がん原性試験（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.5、2.4.4.9.2、2.6.6.5.2）JYS-0047
6) 社内資料：がん原性試験（マウス）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.5、2.4.4.9.2、2.6.6.5.1）JYS-0046
7) 社内資料：日本人及び外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.4）JYS-0008
8) 社内資料：母集団薬物動態解析-RA（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.5）JYS-0029
9) 社内資料：母集団薬物動態解析-UC（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.6.2.1）JYS-0220
10) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.1.1）JYS-0032
11) 社内資料：食事の影響並びにイトラコナゾール、ファモチジン及びオメプラゾールとの薬物相互作用を評価した第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.4、2.7.2.3.4.6）JYS-0007
12) 社内資料：血漿蛋白結合率（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）JYS-0042
13) 社内資料：男性健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.3、2.7.2.3.4.4）JYS-0011
14) 社内資料：外因性要因；P-gp（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.3.1、2.7.2.3.4.6）JYS-0030
15) 社内資料：In vitro代謝酵素の検討（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.5.1、2.7.2.3.4.3）JYS-0043
16) 社内資料：腎機能障害のある被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.2、2.7.2.3.4.5）JYS-0006
17) 社内資料：肝機能障害のある被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.3、2.7.2.3.2.2.2）JYS-0013
18) 社内資料：薬物相互作用；リファンピシン及びメトホルミン（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.3）JYS-0016
19) 社内資料：薬物相互作用；トランスポーター（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.7.5）JYS-0031
20) 社内資料：薬物相互作用；ミダゾラム（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）JYS-0014
21) 社内資料：薬物相互作用；エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）JYS-0015
22) Combe B. et al.：Ann Rheum Dis. 2021 Jul 80（7）：848-858 JYS-0186
23) Genovese MC. et al.：JAMA. 2019 Jul 23；322（4）：315-325 JYS-0061
24) Westhovens R. et al.：Ann Rheum Dis. 2021 Jan 15；80（6）：727-738 JYS-0187
25) Feagan BG. et al.：Lancet. 2021 Jun 19；397（10292）：2372-2384 JYS-0195
26) 社内資料：SELECTION（2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.2.1）JYS-0221
27) 社内資料：QT/QTc間隔に及ぼす影響を評価した第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.5、2.7.2.3.3.3.2）JYS-0009
28) 社内資料：非臨床薬理-In vitro生化学アッセイ（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.1）JYS-0024
29) 社内資料：非臨床薬理-細胞アッセイ（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.2）JYS-0026
30) 社内資料：非臨床薬理-全血アッセイ（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.3）JYS-0025
31) 社内資料：非臨床薬理-ラットCIAモデル（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.2、2.6.2.2.2）JYS-0028
32) 社内資料：非臨床薬理-マウスDSS誘発性腸管炎症モデル及びT細胞養子移入モデル（2022年3月28日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1）JYS-0222
33) Anderson K. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2022 Feb 11（2）：235-245 JYS-0263

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒100-6616　東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー
フリーダイアル　0120-506-295
FAX　03-5958-2959
受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088　東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイアル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社
東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー

26.2 販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

＊26.3 プロモーション提携

EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

Ⓡ：登録商標

06-GS
DI-T-JYS106
PI-JYS-005

2023年6月改訂（第2版）
2022年3月作成（第1版）

＊最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
872399

貯　　法：室温保存
有効期間：36ヵ月

潰瘍性大腸炎治療剤/α4インテグリン阻害剤
劇薬、処方箋医薬品[注]
カロテグラストメチル錠

カログラ®錠120mg
CAROGRA® Tablets

承認番号	30400AMX00186000
販売開始	2022年5月

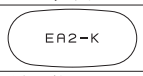
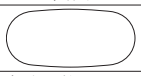
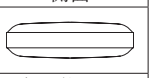
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類C）を有する患者［9.3.1参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	カログラ®錠 120mg
有効成分	1錠中カロテグラストメチル120mg
添加剤	メチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	カログラ®錠 120mg		
色・剤形	白色又は帯黄白色～帯黄緑白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	長径 約17.0mm　短径 約7.5mm　厚さ 約5.9mm		
重量	537.86 mg		
識別コード	EA2-K		

4．効能又は効果
中等症の潰瘍性大腸炎（5-アミノサリチル酸製剤による治療で効果不十分な場合に限る）

5．効能又は効果に関連する注意
5.1 過去の治療において、5-アミノサリチル酸製剤による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。
5.2 本剤は維持療法のために投与しないこと。本剤の進行性多巣性白質脳症（PML）発現リスクを考慮し、臨床試験では維持療法について検討していない。［7.2、11.1.1、17.1.1参照］

6．用法及び用量
通常、成人にはカロテグラストメチルとして1回960 mgを1日3回食後経口投与する。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 8週間投与しても臨床症状や内視鏡所見等による改善効果が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。
7.2 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブ（遺伝子組換え）においてPMLの発現が報告されている。本剤のPML発現リスクを低減するため、投与期間は6ヵ月までとし、6ヵ月以内に寛解に至った場合はその時点で投与を終了すること。また、本剤による治療を再度行う場合には、投与終了から8週間以上あけること。［5.2、8.2、9.1.1、11.1.1参照］

8．重要な基本的注意
8.1 本剤はα4インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。
8.2 本剤と他の免疫抑制剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。また、ナタリズマブ（遺伝子組換え）を投与されている患者では、本剤との併用を避けること。ナタリズマブ（遺伝子組換え）を過去に投与された患者に本剤を投与する際はPMLの発現に十分注意すること。［7.2、11.1.1参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 免疫不全患者又は免疫抑制剤の使用等により高度の免疫抑制状態にある患者
PMLの発現リスクが高い可能性がある。［7.2、11.1.1参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）
投与しないこと。中等度の肝機能障害患者に投与した場合にカロテグラストメチル及び活性代謝物であるカロテグラストの血中濃度の上昇が認められている。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［2.3参照］
9.3.2 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）又は胆道閉塞のある患者
減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。胆道閉塞のある患者を含む中等度の肝機能障害患者に投与した場合にカロテグラストメチル及び活性代謝物であるカロテグラストの血中濃度の上昇が認められている。［16.6.1参照］
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験（マウス）において、臨床推奨用量の1.33倍以上の曝露で左心房小型、胸骨分節糸状癒合、胸骨分節配列異常、腸短小（結腸）、着床後死亡数、着床後死亡率の高値及び生存胎児数の低値が認められている[1]。［2.2、9.4参照］
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で本剤の乳汁中への移行が認められている[2]。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
カロテグラストメチルはCYP3A4阻害作用を有する。また、本剤の活性代謝物であるカロテグラストはOATP1B1及びOATP1B3の基質である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム アトルバスタチン 等 [16.7.1、16.7.2参照]	これらの薬剤の作用が増強される可能性がある。	カロテグラストメチルのCYP3A4阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
OATP1B1及びOATP1B3を阻害する薬剤 リファンピシン等 [16.7.4参照]	本剤の活性代謝物であるカロテグラストの作用が増強される可能性がある。本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤の肝取り込みトランスポーター（OATP1B1及びOATP1B3）阻害作用により、カロテグラストの血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

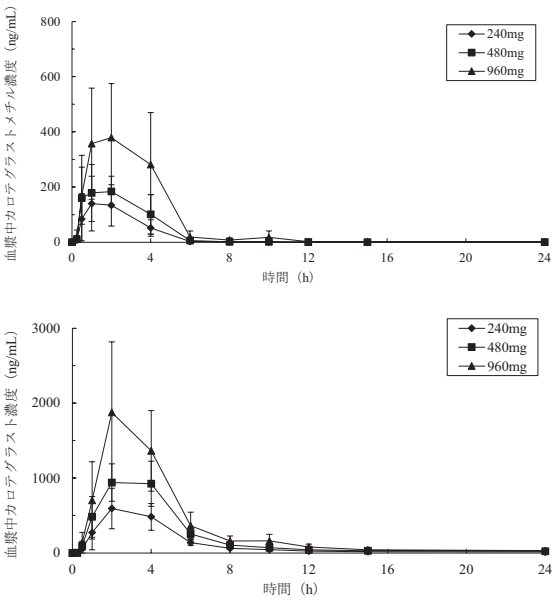
11.1 重大な副作用
11.1.1 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[5.2、7.2、8.2、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
過敏症		薬物過敏症
肝臓	肝機能異常、AST増加、LDH増加	ALT増加、γ-GTP増加
精神神経系	頭痛	感覚鈍麻
消化器	悪心、腹部不快感	嘔吐、口内炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、消化不良、腹部膨満、腹痛
血液・免疫系	白血球数増加	
筋・骨格系	関節痛	
皮膚		発疹、蕁麻疹
泌尿器	尿中蛋白陽性	
その他	上咽頭炎、上気道の炎症、発熱、CRP増加	鼻出血、アミラーゼ増加

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
日本人健康成人男性（18例）に本剤240、480、960 mg[注)]を単回経口投与したとき、カロテグラストメチル及び活性代謝物であるカロテグラストの血中濃度はそれぞれ投与1.8～2.3時間及び2.7～3.2時間後に最高血中薬物濃度（C_{max}）に到達し、消失半減期はそれぞれ8.4～15.8時間及び11.5～15.9時間であった[3)]。



健康成人男性における食後単回投与時の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

	カロテグラストメチル			カロテグラスト		
	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	458※※	684±70※※※	1602±341	2990±721	5542±327	8998±2849
C_{max}（ng/mL）	168±88	241±101	541±154	653±224	1140±189	2012±934
T_{max}（h）	1.8±1.3	2.3±1.6	1.8±1.2	2.8±1.3	3.2±1.1	2.7±1.0
$t_{1/2\ (terminal)}$（h）	8.4※※	13.0±17.5※※※	15.8±11.2	11.5±1.0	15.9±9.6	15.6±8.0

※投与前の臨床検査値逸脱のために1例脱落し、n=5
平均値±標準偏差、※※n=2、※※※n=4

16.1.2 反復投与
日本人健康成人男性（18例）に本剤240、480、960 mg[注)]を1日3回6日間反復経口投与したとき、カロテグラストメチル及びカロテグラストの薬物動態パラメータは下表のとおりであった[4)]。

カロテグラストメチル	1日目			最終投与日（反復投与6日目）		
	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6
AUC_{0-24}（ng・h/mL）	755±311	1667±560	3134±1307	1187±176	2408±618	3121±788
C_{max}（ng/mL）	122±73	292±257	527±551	195±40	278±88	501±270
T_{max}（h）	10.2±3.8	11.4±2.0	6.5±3.2	10.0±1.1	7.7±3.0	9.3±3.6
$t_{1/2\ (terminal)}$（h）	1.4±0.1※※	6.0±6.6	4.0±5.9	1.4±0.1※※※	24.8±46.1	5.6±8.2

投薬スケジュール：1日目 1日3回投与、2-4日目 休薬期間、5-10日目 1日3回投与
※投与前の臨床検査値逸脱のために1例脱落し、n=5
平均値±標準偏差、※※n=3、※※※n=4

カロテグラスト	1日目			最終投与日（反復投与6日目）		
	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6	240 mg n=6	480 mg n=5※	960 mg n=6
AUC_{0-24}（ng・h/mL）	4710±1592	11313±3603	18978±7684	7660±1916	17457±3477	19790±5601
C_{max}（ng/mL）	466±200	1251±613	1989±1105	824±130	1732±354	2247±1019
T_{max}（h）	9.3±3.5	10.0±2.6	9.6±3.1	8.2±2.8	9.4±0.6	10.0±0.6
$t_{1/2\ (terminal)}$（h）	6.5±3.1	8.9±4.1	9.6±4.1	18.3±12.4	26.9±24.0	14.1±7.9

投薬スケジュール：1日目 1日3回投与、2-4日目 休薬期間、5-10日目 1日3回投与
※投与前の臨床検査値逸脱のために1例脱落し、n=5
平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人健康成人男性（6例）に本剤960 mgを単回経口投与したとき、カロテグラストメチルのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は食事によりそれぞれ33.8%、20.9%低下し、カロテグラストのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は食事によりそれぞれ18.5%、2.4%低下した[3]。

16.3 分布

カロテグラストメチル及びカロテグラストの血漿蛋白結合率は、それぞれ99.2%～99.3%及び99.6%～99.7%であった（*in vitro*）。カロテグラストメチルの主な結合蛋白はアルブミン及びα1-酸性糖蛋白質であり、カロテグラストの主な結合蛋白はアルブミンであった（*in vitro*）。^{14}C標識した本剤をラット及びイヌに単回経口投与したときの放射能の血球への移行性は低く、血球移行率は12.8%以下であった。^{14}C標識した本剤をラットに単回経口投与後、大部分の組織中放射能濃度は投与1時間後に最高濃度を示し、血漿中放射能濃度の低下とともに速やかに低下した[5]。

16.4 代謝

本剤は主にカルボキシルエステラーゼ1（CES1）及びCYP3A4による一次代謝によりカロテグラスト及び*N*-脱メチル体へと代謝され、さらに*N*-脱メチル体はエステル加水分解体へと代謝される（*in vitro*）。カロテグラストの一部はUGT1A3によりグルクロン酸抱合体へと代謝される（*in vitro*）[6]。

16.5 排泄

日本人健康成人男性（6例）に^{14}C標識した本剤70 mg[注]を単回経口投与したとき、投与後168時間までの累積尿中放射能排泄率は2.60%、累積糞中放射能排泄率は95.67%であった[7]。また、^{14}C標識した本剤をラットに単回経口投与したとき、投与後48時間までの、累積尿中放射能排泄率は1.2%、累積糞中放射能排泄率は35.7%及び累積胆汁中放射能排泄率は39.9%であり、本剤の主排泄経路は胆汁排泄を経由した糞中排泄と考えられた[8]。胆汁排泄後の再吸収は9.7%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh分類A）の肝機能障害被験者（6例）及び胆道閉塞のある被験者（1例）を含む中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害被験者（2例）に本剤960 mgを単回経口投与した。軽度肝機能障害被験者では肝機能正常被験者と比較して、カロテグラストメチルの曝露量（C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$）はそれぞれ0.7倍及び0.8倍であり、カロテグラストのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ1.1倍及び1.5倍であった。中等度肝機能障害被験者では、肝機能正常被験者と比較してカロテグラストメチルのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ2.5倍及び3.1倍であり、カロテグラストのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ2.1倍及び4.3倍であった[9]。［9.3.2参照］

	カロテグラストメチル			カロテグラスト		
	正常 n=6	軽度 n=6	中等度 n=2	正常 n=6	軽度 n=6	中等度 n=2
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL) [95%信頼区間]	1750 [1100, 2780]	1480 [666, 3300]	5460 [NC]	7360 [5420, 10000]	10900 [6030, 19700]	31300 [NC]
C_{max} (ng/mL) [95%信頼区間]	743 [472, 1170]	506 [220, 1160]	1840 [NC]	1830 [1210, 2760]	1990 [1230, 3220]	3840 [NC]
T_{max} (h) [範囲]	1.50 [1.00-2.00]	1.00 [0.50-2.00]	0.75 [0.50-1.00]	2.00 [1.00-2.00]	2.00 [2.00-4.00]	3.00 [2.00-4.00]
$t_{1/2\ (terminal)}$ (h) [95%信頼区間]	12.9 [2.57, 65.0]	9.71 [4.21, 22.4]	4.64 [NC]	10.8 [8.16, 14.3]	12.5 [5.71, 27.5]	11.4 [NC]

$AUC_{0-\infty}$，C_{max}，$t_{1/2\ (terminal)}$：幾何平均、T_{max}：中央値、NC：計算されていない

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

日本人健康成人男性（20例）に本剤960 mgを1日3回14日間反復経口投与後、CYP3A4の基質であるミダゾラム（経口投与）5 mgを併用投与したとき、単独投与時と比較して、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ1.9倍及び3.1倍に上昇した。また、ミダゾラム（静脈内投与）0.017 mg/kgを併用投与したとき、単独投与時と比較して、ミダゾラムのAUC_{0-t}は1.5倍に上昇した[10]。［10.2参照］

16.7.2 アトルバスタチン

日本人健康成人男性（20例）に本剤960 mgを1日3回14日間反復経口投与後、CYP3A4の基質であるアトルバスタチン10 mgを併用投与したとき、単独投与時と比較して、アトルバスタチンのC_{max}は1.2倍であり、AUC_{0-t}は2.1倍に上昇した[10]。［10.2参照］

16.7.3 プレドニゾロン

日本人健康成人男性（20例）に本剤960 mgを1日3回14日間反復経口投与後、プレドニゾロン5 mgを併用投与したとき、プレドニゾロンのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ0.9倍及び1.1倍であった[10]。

16.7.4 リファンピシン

日本人健康成人男性（20例）に本剤960 mgとOATP1B1及びOATP1B3の阻害薬であるリファンピシン600 mgを併用投与したとき、単独投与時と比較して、カロテグラストメチルのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ2.1倍及び2.0倍、カロテグラストのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ4.8倍及び5.6倍に上昇した[11]。［10.2参照］

注）本剤の用法及び用量は、カロテグラストメチルとして960mg1日3回投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（検証試験）

5-アミノサリチル酸に対して効果不十分又は不耐の中等症の活動期にある日本人潰瘍性大腸炎患者（203例）を対象として実施された比較試験において、本剤960 mg又はプラセボを1日3回食後経口投与した。主要評価項目である8週時の改善率について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（p=0.0003）。8週までの副作用の発現頻度は、プラセボ群で13.9%（14/101例）、本剤群で16.7%（17/102例）であった。本剤群の主な副作用は、上咽頭炎2.0%（2/102例）、悪心2.0%（2/102例）、肝機能異常2.0%（2/102例）であった[12]。

	プラセボ群 (101例)	960mg群 (102例)
改善率[a] %（例数）	20.8（21）	45.1（46）
プラセボ群に対するオッズ比 [両側95%信頼区間][b]	3.30 [1.73, 6.29]	
p値[b],[c]	0.0003	

a）以下の3つの条件を満たす被験者の場合
・0週のMayoスコアと比較して30%以上減少かつ3点以上減少
・血便サブスコアが0週と比較して1点以上減少又は1点以下
・内視鏡所見サブスコアが1点以下

b）投与群、ベースラインにおけるMayoスコア（6点以上7点以下、8点以上10点以下）、ステロイド、抗TNF-α抗体製剤、免疫療法剤治療の有無及び寛解導入療法開始日から本登録日までの期間（4週未満、4週以上）を説明変数としたロジスティック回帰分析

c）Wald検定、有意水準両側5%

8週間の投与により粘膜治癒（内視鏡所見が正常）に至らなかった被験者には最大24週間まで継続投与し、血便の消失又は粘膜治癒に至った時点で投与を終了した。24週時の累積改善率は、プラセボ群22.8%（23/101例）、本剤群49.0%（50/102例）であった。継続投与例における8週以降24週までの副作用の発現頻度は、プラセボ群で12.0%（6/50例）、本剤群で5.8%（3/52例）であった。本剤群の副作用は、胃腸炎1.9%（1/52例）、上咽頭炎1.9%（1/52例）、頭痛1.9%（1/52例）、鼻出血1.9%（1/52例）であった。本剤群の継続投与例（52例）における投与期間（平均値±標準偏差［最小値、最大値］、以下同様）は87.9±19.2［70，175］日であった。

なお、治験薬投与終了後に疾患が再燃した被験者には、8週間以上の間隔をおいて再治療を行うことが可能とされた。本剤による1回目の再治療を受けた37例、2回目の再治療を受けた9例における投与期間は、それぞれ72.0±40.9［3，175］日及び78.1±39.2［34，162］日であった。［5.2参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

カロテグラストメチルは生体内で活性代謝物であるカロテグラストとなり、$\alpha4\beta1$インテグリンとVascular cell adhesion molecule-1（VCAM-1）との結合及び$\alpha4\beta7$インテグリンとMucosal addressin cell adhesion molecule-1（MAdCAM-1）との結合を阻害することによって、T細胞を含む炎症性細胞の血管内皮細胞への接着及び炎症部位への浸潤を阻害し、抗炎症作用を発揮する。

18.2 α4インテグリンと接着分子との結合に対する阻害作用

カロテグラストは、ヒト、ラット及びマウスの$\alpha4\beta1$インテグリン発現細胞とVCAM-1との結合及びヒト、ラット及びマウス$\alpha4\beta7$インテグリン発現細胞とMAdCAM-1との結合を阻害した[13]。

18.3 ラット及びマウスにおけるリンパ球のホーミングに対する作用

カロテグラストメチルは、ラット及びマウス小腸パイエル板へのリンパ球（腸間膜リンパ節細胞）のホーミングを阻害した[14]。

18.4 実験的腸炎に対する作用

インターロイキン-10ノックアウト$CD4^+$ T細胞移入マウス腸炎モデルにおいて、カロテグラストメチルは腸管重量増加、便性状スコア及び腸管組織へのT細胞浸潤を有意に抑制した[15]。

19．有効成分に関する理化学的知見

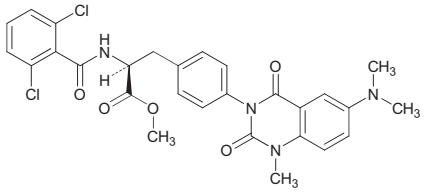
一般的名称：カロテグラストメチル（Carotegrast Methyl）［JAN］

化　学　名：Methyl(2*S*)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-3-{4-[6-(dimethylamino)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl]phenyl}propanoate

分　子　式：$C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_5$

分　子　量：569.44

化学構造式：



性　　状：カロテグラストメチルは淡黄緑色の結晶性の粉末又は塊である。本品は、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、1-オクタノール又は水にほとんど溶けない。

融　　点：268℃

分配係数：logP（フラスコ振とう法）：0.35（pH 1.2）、2.10（pH 3.0）、3.01（pH 6.1）

20．取扱い上の注意

本剤は吸湿性が強いので、アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存し、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。また、保存に際してPTPシートを破損しないよう注意すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

336錠［8錠（PTP）×21シート×2ピロー］

23．主要文献

1）社内資料：毒性試験「生殖発生毒性試験」（2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.6.6）
2）社内資料：乳汁への移行（2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.6.5）
3）社内資料：第Ⅰ相試験結果（2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.3）
4）社内資料：第Ⅰ相試験結果（2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.4）
5）社内資料：分布（2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.4）
6）社内資料：代謝（2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.5）
7）社内資料：臨床薬理試験結果（2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.5）
8）社内資料：単回投与後の胆汁中排泄（2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.6.3）
9）社内資料：第Ⅰ相試験結果（2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.7）
10）社内資料：薬物相互作用試験（1）結果（2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.8）
11）社内資料：薬物相互作用試験（2）結果（2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.9）
12）社内資料：第Ⅲ相試験結果（2022年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.14）
13）社内資料：α4インテグリンと接着分子との結合に対する阻害作用（2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.2）
14）社内資料：α4インテグリンの生物活性に対する作用（2022年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.3）
15）Sugiura T, et al.:J Crohns Colitis. 2013 Dec; 7（11）: e533-42

24．文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル：0120-007-622

EAファーマ株式会社
くすり相談室
〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号
フリーダイヤル：0120-917-719

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

26.2 販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

＊最新の添付文書を参照すること。

018

日本標準商品分類番号
873999

2024年6月改訂（第8版、再審査結果）
＊2024年1月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

トファシチニブクエン酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品注）

ゼルヤンツ®錠5mg

XELJANZ® Tablets

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX00869
販売開始	2013年7月

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2、2.3、8.1-8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.9、9.8、11.1.1、11.1.8、15.1.1、17.3.1参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.2、8.1、8.5、8.8、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[2.3、8.1、8.3、8.8、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

〈関節リウマチ〉

1.3 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、8.5、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1参照］

2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.1、8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照］

2.4 重度の肝機能障害を有する患者［7.6、8.9、9.3、11.1.4、16.6.2参照］

2.5 好中球数が500/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.5、11.1.3、15.2.1参照］

2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.6、11.1.3、15.2.1参照］

2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.6、9.1.7、11.1.3、15.2.1参照］

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分（含量）	1錠中 トファシチニブクエン酸塩 8.078mg （トファシチニブとして5mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール4000、トリアセチン

3.2 製剤の性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
			JKI 5	白色 フィルム コーティング錠
直径：約8.0 mm　　厚さ：約4.2 mm				

4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 心血管系事象のリスク因子を有する患者に本剤を投与する際には、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがあるので、他の治療法を考慮すること。［9.1.10、11.1.6、11.1.7、17.3.1参照］

〈関節リウマチ〉

5.2 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.3 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10mgを1日2回投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ〉

7.1 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。[9.2、16.6.1参照]

7.2 中等度の肝機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。[8.9、9.3、11.1.4、16.6.2参照]

7.3 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.4 本剤の導入療法の開始後16週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.5 本剤の維持療法中に本剤1回10mgを1日2回経口投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に検討し、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.6 中等度又は重度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者、中等度の肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者には、減量し（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）、本剤を慎重に投与すること。[2.4、8.9、9.2、9.3、11.1.4、16.6参照]

7.7 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。関節リウマチ患者において、本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬（メトトレキサートを含むDMARD）併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。[1.1、1.2、2.2、2.3、9.1.1-9.1.3、9.1.9、11.1.1、15.1.1参照]

8.2 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。また、海外臨床試験において悪性腫瘍の発現頻度がTNF阻害剤に比較し本剤で高い傾向が認められたとの報告もあることから、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、11.1.8、17.3.1参照]

8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

8.4 本剤投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[1.1、9.1.1、9.1.3、9.1.9参照]

8.5 ヘルペスウイルス等の再活性化(帯状疱疹等)が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.3、9.1.9、11.1.1、15.1.1参照]

8.6 本剤投与により、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.5-9.1.7、11.1.3、15.2.1参照]

8.7 総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロールの増加等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.8 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。[1.1、1.2、9.1.1-9.1.3、9.1.9、11.1.1参照]

8.9 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[2.4、7.2、7.6、9.3、11.1.4、16.6.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症（敗血症等）又は活動性結核を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が増悪する可能性がある。[1.1、1.2、2.2、2.3、8.1、8.3-8.5、8.8、11.1.1、15.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）及び結核感染が疑われる患者

[1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.3、8.8、11.1.1参照]

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが増加する。[1.1、1.2、2.2、2.3、8.1、8.3-8.5、8.8、11.1.1、15.1.1参照]

9.1.4 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.5 好中球減少（好中球数500/mm^{3}未満を除く）のある患者

好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については、本剤投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.6、11.1.3、15.2.1参照]

9.1.6 リンパ球減少（リンパ球数500/mm^{3}未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.6、11.1.3、15.2.1参照]

9.1.7 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン値が9g/dL未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.6、11.1.3、15.2.1参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.5参照]

9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[1.1、8.1、8.4、8.5、8.8参照]

9.1.10 心血管系事象のリスク因子を有する患者

他の治療法を考慮すること。特に10mg 1日2回投与の必要性については慎重に判断すること。

本剤を投与する場合は、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状の発現について十分に観察すること。

心血管系事象のリスク因子(喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等)を有する関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、心筋梗塞等の心血管系事象の発現頻度はTNF阻害剤群に比較し、本剤群で高い傾向が認められている。また、静脈血栓塞栓症の発現頻度は本剤群で用量依存的に高くなる傾向が認められており、死亡の発現頻度は本剤10mg 1日2回群で高い傾向であったことが報告されている。[5.1、11.1.6、11.1.7、17.3.1参照]

9.2 腎機能障害患者

[7.1、7.6、16.6.1参照]

9.2.1 中等度又は重度の腎機能障害患者

減量し、慎重に投与すること。

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.2.2 軽度の腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

[2.4、7.2、7.6、8.9、11.1.4、16.6.2参照]

9.3.1 重度の肝機能障害患者

投与しないこと。

国内外で実施された臨床試験において重度の肝機能障害を有する患者は除外されている。また、中等度又は軽度の肝機能障害を有する患者に投与した場合に本剤の曝露量が増加するとの臨床試験成績があり、副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3.2 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスB)

減量し、慎重に投与すること。肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3.3 軽度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスA)

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は、妊娠を避けるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では催奇形性が報告されており、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍(無毒性量:30mg/kg/日)及び2.8倍(無毒性量:10mg/kg/日)、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍(無毒性量:1mg/kg/日)、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった[1)]。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。

重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に生理機能が低下している。また、肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4及び一部CYP2C19により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン、エリスロマイシン等) ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール等) カルシウム拮抗剤 (ジルチアゼム、ベラパミル) アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗HIV剤 (リトナビル、アタザナビル、ネルフィナビル) ニルマトレルビル・リトナビル グレープフルーツ [16.7.2参照]	トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。併用時には本剤を減量(1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。)するなど用量に注意すること。	これらの薬剤等はCYP3A4による本剤の代謝を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
フルコナゾール [16.7.3参照]	トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。 併用時には本剤を減量(1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。)するなど用量に注意すること。	フルコナゾールはCYP3A4及びCYP2C19の代謝活性を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 抗てんかん剤 (バルビツール酸誘導体、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等) リファンピシン リファブチン モダフィニル セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [16.7.5参照]	トファシチニブの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤	関節リウマチ患者において、メトトレキサートを含むDMARD等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現割合上昇が認められている。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹(3.6%)、肺炎(ニューモシスチス肺炎等を含む)(1.0%)、敗血症(0.1%)、結核(0.1%)等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれ、致命的な経過をたどることがある。

本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2、2.2、2.3、8.1、8.3、8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1参照]

11.1.2 消化管穿孔(0.1%)

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

11.1.3 リンパ球減少（0.5%）、**好中球減少**（0.4%）、**ヘモグロビン減少**（0.3%）

リンパ球数：本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm^{3}未満の場合には、投与を中止すること。

好中球数：本剤投与開始後、好中球数が継続して500～1000/mm^{3}である場合は、好中球数が1000/mm^{3}を超えるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満である患者又は2g/dLを超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。[2.5-2.7、8.6、9.1.5-9.1.7、15.2.1参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸

ALT（1.2%）、AST（0.9%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（0.1%未満）があらわれることがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3、16.6.2参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症（頻度不明）

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[5.1、9.1.10、17.3.1参照]

11.1.7 心血管系事象（頻度不明）

心筋梗塞等の心血管系事象があらわれることがある。[5.1、9.1.10、17.3.1参照]

11.1.8 悪性腫瘍（頻度不明）

[1.1、8.2、17.3.1 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	0.1%以上1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎	単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、腎盂腎炎、ウイルス感染、細菌性関節炎、サイトメガロウイルス感染、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎	脳炎（BKウイルス脳炎を含む）、クリプトコッカス性髄膜炎、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、壊死性筋膜炎、ニューモシスチス肺炎	非定型マイコバクテリア感染、菌血症、ブドウ球菌性菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血	白血球減少		
免疫系障害					過敏症（蕁麻疹、血管浮腫等）
代謝及び栄養障害		高脂血症	脂質異常症	脱水	
精神障害			不眠症		
神経系障害	頭痛	錯感覚			
血管障害		高血圧			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、副鼻腔うっ血		
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐	胃炎		
肝胆道系障害			脂肪肝		
＊皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症、紅斑		ざ瘡
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋骨格痛、関節腫脹、腱炎		
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫		
	5%以上	1%以上5%未満	0.1%以上1%未満	0.1%未満	頻度不明
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中コレステロール増加、γ-GTP増加	低比重リポ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常		
傷害、中毒及び処置合併症			靱帯捻挫		肉離れ

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈関節リウマチ〉

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした本剤の単剤投与での6ヵ月間の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では0であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ0.85及び3.5であった。

本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ3.6及び2.9であった。

また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ2.3及び4.9であった。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、8.5、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照]

注）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、本剤とメトトレキサート併用群では、プラセボ群及び本剤単剤投与群と比較して、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を減弱させることが示唆されている[3,4]。

〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.3 日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を8週間（最長9週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解導入試験において、本剤10mg 1日2回群及びプラセボ群における重篤な感染症の発現割合は、それぞれ0.4%（476例中2例）及び0.0%（122例中0例）であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を52週間（最長53週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解維持試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、プラセボ群では1.94であったのに対し、本剤5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群では、それぞれ1.35及び0.64であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者への本剤の投与群全体での100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、2.05であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制（IFN-α/β、IFN-γ、TNF-α等のサイトカインの抑制等）に起因する二次的な作用（細菌及びウイルス感染並びにリンパ腫）がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響（トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など）もみられた。[2.5-2.7、8.6、9.1.5-9.1.7、11.1.3参照]

15.2.2 ラットのがん原性試験（24ヵ月投与）において、良性ライディッヒ細胞腫（75mg/kg/日の雄）、褐色脂肪腫（30mg/kg/日以上の雌）、良性胸腺腫（75mg/kg/日の雌）、良性血管腫（10mg/kg/日の雄）の発現頻度の上昇が認められた[5]。

15.2.3 サル39週間投与試験では10mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた[6,7]。

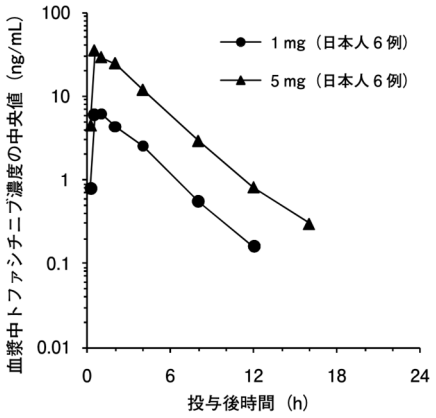
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者6例に、本剤1及び5mgを空腹時単回経口投与[注)]したとき、トファシチニブの全身曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した[8)]。

		日本人被験者	
		1mg (N=6)	5mg (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	幾何平均値	22.0	111
	%CV	28	22
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	7.32	41.3
	%CV	14	35
t_{max} (h)	中央値	0.75	0.50
	範囲	0.50-2.00	0.50-1.00
$t_{1/2}$ (h)	算術平均値	1.96	2.49
	範囲	1.69-2.40	2.06-3.60



16.1.2 反復投与

日本人健康被験者6例に本剤を5日間15mg 1日2回反復経口投与[注)]したとき、反復投与開始後24時間以内に定常状態に到達し、累積係数(単回投与時のAUC_{0-12}に対する反復投与5日目のAUC_{0-12}の比)は1.15であった[8)]。

		単回投与	反復投与
		1日目[a)] (N=6)	8日目[a)] (N=6)
AUCτ[b)] (ng・h/mL)	幾何平均値	387	445
	%CV	32	25
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	141	136
	%CV	34	32
t_{max} (h)	中央値	0.75	0.75
	範囲	0.50-1.00	0.50-1.00
$t_{1/2}$ (h)	算術平均値	3.14	3.28
	範囲	2.36-4.06	2.58-3.97
累積係数[c)]	幾何平均値	-	1.15
	%CV	-	10

a) 投薬スケジュール：1日目 単回投与、2-3日目 休薬期間、4-8日目 反復投与（8日目は朝1回のみ投与）
b) 投与間隔（τ）：12時間
c) 8日目のAUCτ/1日目のAUCτ

国内外で実施した第Ⅱ相試験5試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人関節リウマチ患者（男性、70kg、55歳、ベースラインのクレアチニンクリアランス≧80mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、見かけのクリアランス（CL/F）は18.4L/h、見かけの分布容積（V/F）は96.0Lであった。また推定値より本剤5mg 1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）60.4（17）ng/mL、トラフ濃度（$C_{min,ss}$）4.39（51）ng/mL及び投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積（AUCτ）262（20）ng・h/mLと推定された[9)]。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、本剤10mgを1日2回9週間反復経口投与したときの投与2週目及び8週目の血漿中トラフ（投与前）濃度が得られている。

週	外国人		日本人	
	例数	トラフ濃度 (ng/mL)	例数	トラフ濃度 (ng/mL)
投与2週目	391	5.07［0.00, 199］	46	4.78［0.447, 21.9］
投与8週目	388	4.78［0.00, 133］	46	4.46［0.00, 112］

中央値［最小値, 最大値］
定量下限（0.100ng/mL）未満の場合は0.00とした。
前回投与時から採血までの中央値（四分位範囲）は13時間（12～15時間）であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験2試験並びに外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験1試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者（仮定した基準となる患者は、アジア人以外、男性、体重72kg、年齢40歳、ベースラインのクレアチニンクリアランスが109mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、CL/Fは26.3L/h、V/Fは116Lであった。また本剤5及び10mgを1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］はそれぞれ、$C_{max,ss}$ 46.9（19）及び90.8（20）ng/mL、AUC_{τ} 211（23）及び404（25）ng・h/mLと推定された[10)]。

16.2 吸収

16.2.1
外国人健康被験者12例に本剤及び静脈注射用製剤10mgを単回経口及び静脈内（Ⅳ）投与[注)]しトファシチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。本剤10mg経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは74.14%（90%信頼区間：70.32～78.16%）であった[11)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

外国人健康被験者16例に、本剤10mgを単回経口投与[注)]しPKに対する食事の影響を評価した。$AUC_{0-\infty}$を指標としたトファシチニブ平均曝露量は、摂食下では約6%（90%信頼区間：3～10%）増大したのに対し、C_{max}は約32%（90%信頼区間：20～42%）減少した[12)]（外国人データ）。

16.3 分布

静脈内投与後、トファシチニブの定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）は87Lと推定された。トファシチニブのヒト血漿蛋白結合率は0.39であった。トファシチニブの血液-血漿濃度比は1μM(312ng/mL)において1.2であった[11,13～15)]。

16.4 代謝

トファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約70%、腎排泄が30%である。主に薬物代謝酵素チトクロムP450（CYP）3A4を介して代謝され、CYP2C19によってもわずかに代謝されると考えられる。マスバランス試験では、循環中総放射能の65%以上をトファシチニブの未変化体が占めた。血漿中における残りの放射能は8種類の代謝物によるものであり、それぞれは総放射能の8%未満であった。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10mg 1日2回投与[注)]したときの定常状態における非結合型C_{max}（0.24μM）の125倍の濃度（IC_{50}>30μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素CYP450（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4）の活性を有意に阻害又は誘導しないことが示されている。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10mg 1日2回投与[注)]したときの定常状態における非結合型C_{max}（0.24μM）の417倍の濃度（IC_{50}>100μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素UGT（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9及びUGT2B7）の活性を有意に阻害しないことが示されている[16～19)]。［10. 参照］

16.5 排泄

ヒトのマスバランス試験から、放射能の約29%が未変化体として、約51%が代謝物として、それぞれ尿中に排泄されることが示された。糞便中には、放射能の約1%が未変化体として、約13%が代謝物として、それぞれ排泄された。総回収率は約94%であった[16)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度、中等度、重度の腎機能障害患者各6例、腎機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与[注)] したとき、全被験者でC_{max}の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者における$AUC_{0-\infty}$の平均値の比は、それぞれ137%（90%信頼区間：97～195%）、143%（90%信頼区間：101～202%）及び223%（90%信頼区間：157～316%）であった。$t_{1/2}$の平均値は、腎機能正常被験者における2.4時間から重度の腎機能障害被験者における3.8時間まで延長した[20]（外国人データ）。

	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	260 (71.5)	357 (109)	370 (154)	579 (214)
C_{max} (ng/mL)	91.2 (25.3)	84.9 (23.2)	95.0 (47.5)	107 (28.6)
t_{max} (h)	0.8 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-1.5)	0.8 (0.5-2.0)	0.8 (0.5-1.5)
$t_{1/2}$ (h)	2.37 (0.36)	2.83 (0.86)	2.88 (0.65)	3.77 (0.48)

$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}：幾何平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：算術平均値（標準偏差）

血液透析を受けている末期腎疾患患者12例に本剤10mgを単回経口投与[注)] したとき、透析クリアランス/血液流量で算出される透析効率の平均値（標準偏差）は0.73（0.15）であった。しかしながら、トファシチニブは腎外クリアランスが大きいことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さい。［7.1、7.6、9.2参照］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害患者各6例、肝機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与[注)] したとき、軽度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも0.6%低く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は3.2%高かった。中等度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも49%高く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は65%高かった。$t_{1/2}$の平均値については、肝機能正常群の4.1時間から中等度肝障害群の5.4時間まで延長した[21]（外国人データ）。［2.4、7.2、7.6、8.9、9.3、11.1.4参照］

	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	355 (82.6)	366 (55.9)	584 (280)
C_{max} (ng/mL)	60.5 (14.2)	60.1 (17.0)	89.9 (30.6)
t_{max} (h)	3.0 (1.0-6.0)	2.5 (0.5-4.0)	0.8 (0.5-2.0)
$t_{1/2}$ (h)	4.09 (0.94)	4.37 (0.41)	5.41 (1.08)

$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}：幾何平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：算術平均値（標準偏差）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 メトトレキサート

本剤とメトトレキサート（15～25mg 週1回投与）の併用投与によるトファシチニブのAUCの増加は3%（90%信頼区間：-1～7%）、C_{max}の増加は3%（90%信頼区間：-6～12%）であり、トファシチニブの薬物動態に対する影響は認められなかった。

また、本剤とメトトレキサートの併用投与により、メトトレキサートのAUCが10%（90%信頼区間：-4～23%）減少し、C_{max}が13%（90%信頼区間：-0.1～24%）減少した[22]（外国人データ）。

16.7.2 ケトコナゾール

CYP3A4の阻害薬であるケトコナゾール（経口剤：国内未承認）との併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ103%（90%信頼区間：91～116%）及び16%（90%信頼区間：5～29%）増加した[23]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 フルコナゾール

CYP3A4及びCYP2C19の阻害薬であるフルコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ79%（90%信頼区間：64～96%）及び27%（90%信頼区間：12～44%）増加した[23]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 タクロリムス及びシクロスポリン

CYP3A4の阻害薬であるタクロリムスとの併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは21%（90%信頼区間：13～30%）増加し、C_{max}は9%（90%信頼区間：1～17%）低下した。CYP3A4の阻害薬であるシクロスポリンとの併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは73%（90%信頼区間：62～85%）増加し、C_{max}は17%（90%信頼区間：3～29%）低下した[24]（外国人データ）。

16.7.5 リファンピシン

CYP3A4の誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ84%（90%信頼区間：82～86%）及び74%（90%信頼区間：69～77%）低下した[25]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 ミダゾラム

本剤（30mg 1日2回投与[注)]）とミダゾラムの併用投与によるミダゾラムのAUCの増加は4%（90%信頼区間：-4～13%）、C_{max}の増加は2%（90%信頼区間：-4～9%）であり、ミダゾラムのC_{max}又はAUCに影響は認められなかった[26]（外国人データ）。

16.7.7 経口避妊薬

健康女性被験者において、本剤（30mg 1日2回投与[注)]）の併用投与により、経口避妊薬（レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール）の薬物動態に影響は認められなかった。本剤との併用時のレボノルゲストレルのAUCは1%（90%信頼区間：-5～7%）増加し、C_{max}は12%（90%信頼区間：5～20%）増加した。本剤との併用時のエチニルエストラジオールのAUCは7%（90%信頼区間：-1～15%）増加し、C_{max}は10%（90%信頼区間：2～18%）減少した[27]（外国人データ）。

16.7.8 メトホルミン

本剤（30mg 1日2回投与[注)]）とOCTの典型的基質であるメトホルミン（500mg単回投与）の併用投与によるメトホルミンのAUCの減少は2%（90%信頼区間：-3～3%）、C_{max}の減少は7%（90%信頼区間：-13～-1%）、腎クリアランスの増加は0.2%（90%信頼区間：-3～4%）であり、メトホルミンのAUC、C_{max}又は腎クリアランスに影響は認められなかった[28]（外国人データ）。

16.7.9 P糖蛋白質

*in vitro*試験により、トファシチニブはP糖蛋白質の基質であることが示された。また、P糖蛋白質によるジゴキシンの輸送に対するトファシチニブの阻害作用も認められた（IC_{50}：311μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)] したときの非結合型C_{max}の1300倍）[29,30]。

16.7.10 ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1又はhOCT2）

*in vitro*試験により、トファシチニブはhOCT2によるクレアチニンの取り込みを用量依存的に阻害し、その阻害活性はキニジンと同等で、シメチジンよりも高いことが示唆された（IC_{50}：150μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)] したときの非結合型C_{max}の625倍）。また、*in vitro*試験により、300μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)] したときの非結合型C_{max}の1250倍）までの濃度で、トファシチニブはhOCT1及びhOCT2の基質とはならないことが示唆された[31～34]。

16.7.11 ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1又は1B3）

*in vitro*試験により、hOATP1B1を介した輸送に対するトファシチニブの阻害作用が認められた（IC_{50}：55.3μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)] したときのC_{max}における血漿中非結合トファシチニブ濃度の平均値の230倍及び肝臓中の推定トファシチニブ最高濃度の83倍）。hOATP1B3を介した輸送は、トファシチニブ濃度100μMで阻害されなかった。また、*in vitro*試験により、900μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)] したときの非結合型C_{max}の3750倍）までの濃度で、トファシチニブはhOATP1B1及びhOATP1B3の基質とはならないことが示唆された[35～38]。

16.7.12 サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込み

サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験（1μM及び20μM：日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注]したときの非結合型C_{max}の4.17及び83.3倍）により、トファシチニブの肝取り込みにおいて、取り込みトランスポーターが主要な役割を担う可能性は低いことが示唆された[39]。

注）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921039試験）

メトトレキサートで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者136例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20%改善率（ACR20）、ACR50%改善率（ACR50）及びACR70%改善率（ACR70）は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	14.3（4/28）	14.3（4/28）	3.6（1/28）
1mg BID	64.3（18/28）	32.1（9/28）	7.1（2/28）
3mg BID	77.8（21/27）	44.4（12/27）	14.8（4/27）
5mg BID	96.3（26/27）	81.5（22/27）	33.3（9/27）
10mg BID	80.8（21/26）	57.7（15/26）	34.6（9/26）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象136例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、5mg BID群：19/27例（70.4%）、10mg BID群：20/26例（76.9%）、プラセボ群：11/28例（39.3%）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）と判断されたのは、それぞれ17例（63.0%）、19例（73.1%）、8例（28.6%）であった。本剤群において高頻度で発現した有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加で、ほとんどが軽度又は中等度であった[40]。

17.1.2 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921040試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者317例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	15.4（8/52）	7.7（4/52）	1.9（1/52）
1mg BID	37.7（20/53）	13.2（7/53）	7.5（4/53）
3mg BID	67.9（36/53）	26.4（14/53）	13.2（7/53）
5mg BID	73.1（38/52）	46.2（24/52）	26.9（14/52）
10mg BID	84.9（45/53）	69.8（37/53）	49.1（26/53）
15mg BID	90.7（49/54）	72.2（39/54）	51.9（28/54）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象317例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、1mg BID群：21/53例（39.6%）、3mg BID群：23/53例（43.4%）、5mg BID群：29/52例（55.8%）、10mg BID群：32/53例（60.4%）、15mg BID群:28/54例(51.9%)、プラセボ群:23/52例(44.2%)で、そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ18例（34.0%）、19例(35.8%)、24例(46.2%)、28例(52.8%)、25例(46.3%)、20例(38.5%)であった。本剤群で多く認められた副作用は器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるもので、また高頻度（発現割合10%以上）にみられた副作用は鼻咽頭炎、高脂血症であった[41]。

17.1.3 外国第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921035試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者384例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与[注1)]、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	23.7（14/59）	10.2（6/59）	3.4（2/59）
1mg BID	31.5（17/54）	11.1（6/54）	5.6（3/54）
3mg BID	45.1（23/51）	25.5（13/51）	11.8（6/51）
5mg BID	61.2（30/49）	38.8（19/49）	14.3（7/49）
10mg BID	72.1（44/61）	45.9（28/61）	24.6（15/61）
15mg BID	71.9（41/57）	50.9（29/57）	26.3（15/57）
アダリムマブ[a)]	39.6（21/53）	20.8（11/53）	3.8（2/53）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

a）40mg隔週投与

安全性解析対象384例において、投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象及び副作用の発現率は10及び15mg BID群で最も高く、他の投与群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった。本剤群で認められた副作用は、器官別大分類では「胃腸障害」（下痢など）及び「感染症および寄生虫症」（気管支炎、尿路感染など）に分類されるものが最も多かった[42]。

17.1.4 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921032試験）

TNF阻害剤で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者399例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	24.4（32/131）	8.4（11/131）	1.5（2/131）
5mg BID	41.7（55/132）	26.5（35/132）	13.6（18/132）
10mg BID	48.1（64/133）	27.8（37/133）	10.5（14/133）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で53.4%(71/133例)、10mg BID群56.7%(76/134例)、プラセボ群で56.8%(75/132例)で、そのうち因果関係を否定できない有害事象(副作用)の発現割合は本剤5mg BID群で25.6%(34/133例)、10mg BID群で32.8%(44/134例)、プラセボ群で19.7%（26/132例）であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象は器官別大分類で「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類されるもので、投与群間で発現割合は同程度であった。副作用では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」に分類されるものであった[43]。

17.1.5 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（単剤、A3921045試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者610例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	26.7（32/120）	12.5（15/120）	5.8（7/120）
5mg BID	59.8（144/241）	31.1（75/241）	15.4（37/241）
10mg BID	65.7（159/242）	36.8（89/242）	20.2（49/242）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で51.0%（124/243例）、10mg BID群56.7%（139/245例）、プラセボ群で54.9%(67/122例)で、そのうち因果関係を否定できない有害事象(副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で25.9%（63/243例）、10mg BID群で31.4%（77/245例）、プラセボ群で27.0%（33/122例）であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象及び副作用とも、器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」に分類されるもので、そのうち発現割合が5%を超える有害事象は5mg BID群の頭痛のみであった[44]。

17.1.6 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（DMARD併用、A3921046試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者792例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：DMARD併用下）を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	31.2（49/157）	12.7（20/157）	3.2（5/157）
5mg BID	52.7（164/311）	33.8（105/311）	13.2（41/311）
10mg BID	58.3（180/309）	36.6（113/309）	16.2（50/309）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.7%（166/315例）、10mg BID群54.4%（173/318例）、プラセボ群で61.0%(97/159例)で、そのうち因果関係を否定できない有害事象(副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で35.2%（111/315例）、10mg BID群で35.8%(114/318例)、プラセボ群で31.4%(50/159例)であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。高頻度で発現した有害事象は、本剤5mg BID群では上気道感染（315例中19例、6.0%）、鼻咽頭炎（315例中16例、5.1%）及び下痢（315例中14例、4.4%）で、本剤10mg BID群では上気道感染（318例中23例、7.2%）、頭痛及び下痢（各318例中10例、3.1%）であった[45]。

17.1.7 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921064試験）

メトトレキサートで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者717例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	28.3（30/106）	12.3（13/106）	1.9（2/106）
5mg BID	51.5（101/196）	36.7（72/196）	19.9（39/196）
10mg BID	52.6（103/196）	34.7（68/196）	21.9（43/196）
アダリムマブ[b)]	47.2（94/199）	27.6（55/199）	9.0（18/199）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

b）40mg隔週投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.0%(106/204例)、10mg BID群46.8%(94/201例)、プラセボ群47.2%(51/108例)、アダリムマブ群51.5%（105/204例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で32.4%(66/204例)、10mg BID群26.4%(53/201例)、プラセボ群17.6%(19/108例)、アダリムマブ群26.5%（54/204例）であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であり、本剤5mg BID群では、上気道感染、頭痛、鼻咽頭炎、下痢及び尿路感染（いずれも5%未満）、本剤10mg BID群では上気道感染（3.5%）、頭痛、帯状疱疹及び高血圧（いずれも3.0%）であった[46]。

17.1.8 国際共同試験

メトトレキサートで効果不十分な活動性関節リウマチ患者（全集団797例、うち日本人118例を含む）を対象に、2年間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。全体及び日本人集団の本剤5mg 1日2回投与群及びプラセボ群における投与後6ヵ月時のACR20、ACR50、ACR70及び手足のX線スコア（van der Heijde Modified Total Sharp Score；mTSS）のベースラインからの平均変化量を表に示す。試験全体集団の本剤5mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められ（p＜0.0001)、関節破壊進展防止効果の指標であるmTSSのベースラインからの平均変化量については統計的な有意差は認められなかった(p＝0.0792)。

	5mg BID（全体）	プラセボ（全体）	5mg BID（日本人）	プラセボ（日本人）
ACR20[c)]	51.5（159/309）[d)]	25.3（39/154）	59.6（28/47）	20.8（5/24）
ACR50[c)]	32.4（100/309）	8.4（13/154）	46.8（22/47）	8.3（2/24）
ACR70[c)]	14.6（45/309）	1.3（2/154）	23.4（11/47）	0（0/24）
mTSSの平均変化量[e)]	277例	139例	44例	22例
	0.12[f)]	0.47	−0.05	1.45

BID：1日2回投与、評価時点は投与後6ヵ月時

c）%（例数/評価対象例数）

d）p＜0.0001、正規近似に基づく方法

e）地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

f）p＝0.0792

安全性解析対象797例（日本人118例を含む）において、投与開始から3ヵ月時までに少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、本剤5mg BID群：157/321例(48.9%)、10mg BID群：171/316例(54.1%)、プラセボ群：73/160例（45.6%）であった。そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ98例（30.5%）、105例（33.2%）、41例（25.6%）であった。本剤群で多く認められた有害事象は器官別大分類では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」及び「神経系障害」で、高頻度にみられた有害事象は5mg BID群では頭痛5.6%(18/321例)及び鼻咽頭炎4.4%(14/321例)、10mg BID群では鼻咽頭炎4.1%(13/316例）及び咳嗽2.8%（9/316例）であった[47]。

注1）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.9 国際共同試験（寛解導入試験：A3921094試験）

前治療（ステロイド、アザチオプリン又は6-メルカプトプリン、あるいはTNF阻害剤）の少なくとも1つの治療に対して効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期にある日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者[注2)]（全体598例、うち日本人62例を含む）を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である8週時の寛解率は、試験全体で本剤1回10mg、1日2回投与群がプラセボ投与群と比較して有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表　8週時の寛解率（中央読影機関による読影）

	10mg BID		プラセボ		プラセボとの差	
	N	n（%）	N	n（%）	差（95%信頼区間）	p値[g)]
寛解率						
全体	476	88（18.5）	122	10（8.2）	10.3（4.3, 16.3）	0.0070
日本人	49	11（22.4）	13	1（7.7）	14.8（-3.9, 33.4）	NA

N：評価対象例数、n：例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、NA：該当なし

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

g）TNF阻害剤の前治療歴の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化されたCochran-Mantel-Haenszel（CMH）χ^2検定

有害事象（治験薬と関連あり）の発現割合について、全体では本剤10mg BID群で30.3%（144/476例）、プラセボ群全体で26.2%（32/122例）であった。有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった。本剤群で最も多くみられた有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。

着目すべき有害事象（重篤な感染症、帯状疱疹、主要な心血管系事象、悪性腫瘍、消化管穿孔）については、本剤10mg BID群の6例（1.3%）に、重篤な感染症（肛門膿瘍、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、熱性感染症外耳炎及び肺炎）が認められた。このうち、日和見感染と判定された事象はなかった。本試験期間中に、帯状疱疹が認められ、本剤10mg BID群は3例（0.6%）であった[48]。

注2）本剤1回15mg、1日2回投与群の16例（日本人3例を含む）は有効性の解析から除外した。

17.1.10 国際共同試験（寛解維持試験：A3921096試験）

寛解導入試験（A3921094試験又はA3921095試験）のいずれか1試験を完了し、臨床反応（ベースライン時に比べMayoスコアの3点以上かつ30%以上の低下があり、Mayoスコアの直腸出血サブスコアの1点以上の低下又はMayoスコアの直腸出血サブスコアの絶対値が0点又は1点と定義した）が認められた日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者（全体は、本剤1回5mg、1日2回投与群198例、1回10mg、1日2回投与群197例、プラセボ投与群198例であり、うち日本人は、本剤1回5mg、1日2回投与群16例、1回10mg、1日2回投与群12例、プラセボ投与群11例を含む）を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である52週時の寛解率は、全体の結果において、本剤1回5mg、1日2回投与群、1回10mg、1日2回投与群ともにプラセボ投与群と比較して、統計的に有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表　52週時の寛解率（中央読影機関による読影）

	投与群	n/N（%）	プラセボとの差（95%信頼区間）	p値[b)]
全体	プラセボ	22/198（11.1）	NA	NA
	5mg BID	68/198（34.3）	23.2（15.3, 31.2）	<0.0001
	10mg BID	80/197（40.6）	29.5（21.4, 37.6）	<0.0001
日本人	プラセボ	1/11（9.1）	NA	NA
	5mg BID	5/16（31.3）	22.2（-6.2, 50.5）	NA
	10mg BID	8/12（66.7）	57.6（26.0, 89.2）	NA

N：評価対象例数、n：例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、NA：該当なし
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。
h）寛解導入試験での投与群及びベースライン時の寛解達成状況に基づき層別化された$CMH\chi^2$検定

寛解維持試験（A3921096試験）の52週時の寛解率について、TNF阻害剤無効例以外の被験者において、本剤1回5mg、1日2回投与群及び1回10mg、1日2回投与群で同様であった。一方、TNF阻害剤無効例において、本剤1回10mg、1日2回投与群の治療効果は1回5mg、1日2回投与群に比べ高かった。

表　52週時の寛解率（TNF阻害剤無効の有無別、中央読影機関による読影）

				プラセボとの差（95%信頼区間）	
	プラセボ N=198	5mg BID N=198	10mg BID N=197	5mg BID	10mg BID
TNF阻害剤無効例	10/89（11.2%）	20/83（24.1%）	34/93（36.6%）	12.9%（1.6, 24.2）	25.3%（13.5, 37.1）
TNF阻害剤無効例以外	12/109（11.0%）	48/115（41.7%）	46/104（44.2%）	30.7%（20.0, 41.5）	33.2%（22.0, 44.4）

N：評価対象例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

有害事象の発現割合は、全体では、本剤5mg BID群で72.2%（143/198例）、10mg BID群で79.6%（156/196例[注3)]）、プラセボ群で75.3%（149/198例）であった。

本剤群で発現割合の高かった有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった[49]。

注3）本剤10mg BID群に組み入れられた197例中1例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性の解析から除外した。

17.3 その他

17.3.1 外国市販後臨床試験（A3921133試験）

心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を1つ以上有する50歳以上の外国人関節リウマチ患者4362例を対象に、本剤（5、10mg 1日2回投与[注1)]）又はTNF阻害剤投与後の安全性を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である主要な心血管系事象[注2)]（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、いずれもTNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかった。

表　主要な心血管系事象（MACE）の発現率

	5mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF阻害剤 N=1451
100人年当たりの発現率（95%信頼区間）	0.91（0.67, 1.21）	1.05（0.78, 1.38）	0.98（0.79, 1.19）	0.73（0.52, 1.01）
ハザード比（95%信頼区間）	1.24（0.81, 1.91）	1.43（0.94, 2.18）	1.33（0.91, 1.94）[a)]	

a）TNF阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比の95%信頼区間上限が予め設定していた非劣性マージン1.8を超えていた。

表　悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率

	5mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF阻害剤 N=1451
100人年当たりの発現率（95%信頼区間）	1.13（0.87, 1.45）	1.13（0.86, 1.45）	1.13（0.94, 1.35）	0.77（0.55, 1.04）
ハザード比（95%信頼区間）	1.47（1.00, 2.18）	1.48（1.00, 2.19）	1.48（1.04, 2.09）[b)]	

b）TNF阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比の95%信頼区間上限が予め設定していた非劣性マージン1.8を超えていた。

また、肺塞栓症、深部静脈血栓症及び総死亡の発現率は、以下のとおりであった[50,51]。［1.1、5.1、8.2、9.1.10、11.1.6-11.1.8参照］

表　肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現率

	5mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF阻害剤 N=1451
肺塞栓症	0.17（0.08, 0.33）	0.50（0.32, 0.74）	0.33（0.23, 0.46）	0.06（0.01, 0.17）
深部静脈血栓症	0.21（0.11, 0.38）	0.31（0.17, 0.51）	0.26（0.17, 0.38）	0.14（0.06, 0.29）

100人年当たりの発現率（95%信頼区間）

表　総死亡の発現率

	5mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF阻害剤 N=1451
総死亡	0.50（0.33, 0.74）	0.80（0.57, 1.09）	0.65（0.50, 0.82）	0.34（0.20, 0.54）

100人年当たりの発現率（95%信頼区間）

注1）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

注2）本試験のMACEの定義は以下のとおりであった。
- 心血管死：致死的な急性心筋梗塞、心突然死、致死的な心不全、致死的な脳卒中、致死的な心血管処置、致死的な心血管出血、その他の心血管関連死（末梢動脈疾患）
- 非致死的な心筋梗塞
- 非致死的な脳卒中（虚血又は出血性の新たな画像所見が認められる可逆的な限局性神経欠損を含む）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トファシチニブは、JAKファミリーの強力な阻害薬であり、ヒトのキナーゼ群の中で高い選択性を示す。トファシチニブは、キナーゼアッセイでJAK1、JAK2、JAK3を阻害し、TyK2も軽度に阻害する。細胞内では2分子のJAKが介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブはJAK3又はJAK1に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し、その機能的選択性はJAK2に会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。JAK1及びJAK3の阻害により、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21を含む数種類の共通のγ鎖を有するサイトカイン受容体を介したシグナル伝達が遮断される。これらのサイトカインは、リンパ球の活性化、増殖及び機能発現に不可欠であることから、これらのシグナル伝達の阻害により免疫反応を様々な形で抑制できると考えられる。また、JAK1に対する阻害作用により、IL-6やⅠ型IFNなど他の炎症誘発性サイトカインを介したシグナル伝達も抑制すると考えられる。より高用量では、JAK2ホモ二量体シグナル伝達の抑制を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の抑制が生じる可能性がある。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トファシチニブクエン酸塩（Tofacitinib Citrate）

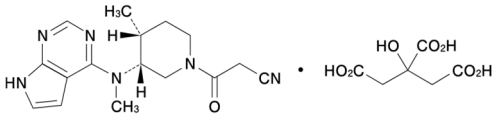
化学名：3-{(3*R*,4*R*)-4-Methyl-3-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}-3-oxopropanenitrile monocitrate

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$

分子量：504.49

性状：本品は白色の粉末である。本品は*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

化学構造式：



22. 包装

28錠［14錠（PTP）×2］

23. 主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.6、2.6.6.9、2018年5月25日承認 CTD2.4.5） ［L20120705046］
2) 社内資料：授乳ラットにおける組織分布（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.6、2.6.5.7） ［L20120705038］
3) 社内資料：外国第Ⅱ相試験　インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 ［L20140701001］
4) 社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験　インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 ［L20140701002］
5) 社内資料：がん原性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.5、2.6.6.9） ［L20120705045］
6) 社内資料：単回及び反復投与毒性試験（サル）（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.1、2.6.6.2、2.6.6.3） ［L20120705041］
7) Borie, D. C. et al.：Transplantation. 2005；80（12）：1756-1764
8) 社内資料：健康成人における薬物動態（単回及び反復投与）（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705067］
9) 社内資料：関節リウマチ患者におけるポピュレーションPK解析（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.1、2.7.2.3） ［L20120705091］
10) 社内資料：潰瘍性大腸炎患者におけるポピュレーションPK解析（2018年5月25日承認 CTD2.7.2.3） ［L20180327010］
11) 社内資料：健康成人におけるバイオアベイラビリティの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.1） ［L20120705064］
12) 社内資料：健康成人における食事の影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705065］
13) 社内資料：*in vitro*での血漿蛋白結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705092］
14) 社内資料：*in vitro*での各種蛋白との結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705093］
15) 社内資料：血球への移行の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2） ［L20120705094］
16) 社内資料：健康成人におけるマスバランスの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705066］
17) 社内資料：*in vitro*での代謝の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705095］
18) 社内資料：代謝に関連するヒトCYP酵素の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705096］
19) 社内資料：ヒトの薬物代謝酵素に対する影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705097］
20) Krishnaswami, S. et al.：J Clin Pharmacol. 2014；54（1）：46-52
21) Lawendy, N. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（6）：421-427
22) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705068］
23) Gupta, P. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（1）：72-77
24) 社内資料：タクロリムス及びシクロスポリンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705072］
25) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705074］
26) Gupta, P. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2012；74（1）：109-115
27) Menon, S. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2016；5（5）：336-342
28) Klamerus, K. J. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（6）：499-507
29) 社内資料：P糖蛋白質の基質としての評価試験（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705098］
30) 社内資料：P糖蛋白質阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705099］
31) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705100］
32) 社内資料：健康成人における糸球体ろ過への影響の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.2.5） ［L20120705077］
33) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） ［L20180327006］
34) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） ［L20180327007］
35) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705101］
36) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B3）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705102］
37) Giacomini, K. M. et al.：Nat Rev Drug Discov. 2010；9（3）：215-236
38) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP1B1及びhOATP1B3）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） ［L20180327008］
39) 社内資料：サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込みの検討（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.4.3.6.3、2.6.4.7.3、2.6.5.15） ［L20180327009］
40) Tanaka, Y. et al.：Arthritis Care Res. 2011；63（8）：1150
41) Tanaka, Y. et al.：Mod Rheumatol. 2015； 25（4）：514-521
42) Fleischmann, R. et al.：Arthritis Rheum. 2012；64（3）：617-629
43) Burmester, G. R. et al.：Lancet. 2013；381（9865）：451-460
44) Fleischmann, R. et al.：N Engl J Med. 2012；367（6）：495-507
45) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（DMARD効果不十分例、DMARD併用）（2013年3月25日承認 CTD2.7.6.26） ［L20120705081］
46) van Vollenhoven, R. F. et al.：N Engl J Med. 2012； 367（6）：508-519
47) van der Heijde, D. et al.：Arthritis Rheum. 2013；65（3）：559-570
48) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解導入試験（A3921094試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.2） ［L20180327027］
49) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解維持試験（A3921096試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.4） ［L20180327029］
50) ClinicalTrials.gov：Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor（TNF）Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis (https://clinicaltrials.gov/ct2/home)
51) EU Clinical Trials Register：Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study of 2 Doses of Tofacitinib in Comparison to a Tumor Necrosis Factor（TNF）Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

＊最新の添付文書を参照すること。

＊＊2023年10月改訂（第５版）
＊2022年１月改訂（第４版）

日本標準商品分類番号
873999

貯法：2～8℃
有効期間：36ヵ月

多発性硬化症治療薬
シポニモド　フマル酸錠

	0.25mg	2 mg
承認番号	30200AMX00496000	30200AMX00497000
販売開始	2020年９月	2020年９月

メーゼント®錠 0.25mg
メーゼント®錠 2mg
MAYZENT® tablets

劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意―医師等の処方箋により使用すること

NOVARTIS

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。[8.2、11.1.2 参照]

1.2 重篤な感染症により死亡に至る例が報告されているので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[8.1.1-8.1.4、8.6、11.1.1 参照]

1.3 本剤の漸増期間中に心拍数の低下作用がみられるため、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で本剤の投与を開始すること。[7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

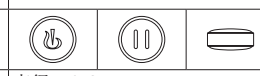
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症のある患者［11.1.1 参照］
＊ **2.3** 本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度又はⅣ度の心不全を発症した患者［11.1.3、17.3.2 参照］
2.4 モビッツⅡ型第2度房室ブロック又はそれより重度の房室ブロック、洞不全症候群のある患者（ペースメーカー使用患者を除く）［11.1.3、17.3.2 参照］
2.5 著明なQT延長のある患者［11.1.4 参照］
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.7 生ワクチンを接種しないこと。［10.1 参照］
2.8 クラスⅠa（キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール、ニフェカラント）抗不整脈剤、ベプリジル塩酸塩を投与中の患者［10.1 参照］
2.9 CYP2C9*3/*3を保有している患者［7.3 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	メーゼント錠0.25mg	メーゼント錠2mg
有効成分	1錠中シポニモド　フマル酸0.278mg（シポニモドとして0.25mg）	1錠中シポニモド　フマル酸2.224mg（シポニモドとして2mg）
添加剤	乳糖、セルロース、クロスポビドン、ベヘン酸グリセリル、無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、三二酸化鉄、酸化鉄、タルク、大豆レシチン、キサンタンガム	乳糖、セルロース、クロスポビドン、ベヘン酸グリセリル、無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、三二酸化鉄、タルク、大豆レシチン、キサンタンガム

3.2 製剤の性状

販売名	メーゼント錠0.25mg	メーゼント錠2mg
性状	薄い赤色のフィルムコーティング錠	薄い黄色のフィルムコーティング錠
識別コード	T	II
外形		
大きさ（約）	直径：6.2mm 厚さ：2.8mm 質量：89.6mg	直径：6.2mm 厚さ：2.8mm 質量：89.6mg

4. 効能又は効果

二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。［17.1.1 参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはシポニモドとして1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7日目以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 漸増期間（6日間）中に本剤を休薬した場合は、開始用量である0.25mgから本剤の投与を再開し、用法及び用量のとおり漸増すること。また、維持用量投与時に4日間以上連続して本剤を休薬した場合においても、初回投与時と同様に、開始用量である0.25mgから投与を再開し、用法及び用量のとおり漸増すること。投与再開時も、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、初回投与時と同様に観察を行い、バイタルサイン及び心電図を測定すること。［1.3、8.3.1、8.3.2、9.1.4、9.1.6、9.1.7、11.1.3、17.3.2 参照］

7.2 漸増期間（6日間）中は本剤投与後に心拍数の減少がみられ、投与後6時間以内に最も減少する。また、一般的に心拍数は日内変動し、深夜1～3時頃に最も減少する。これら心拍数の減少時期が重なるのを避けるために、漸増期間（6日間）中は朝に投与すること。［1.3、8.3.1、8.3.2、9.1.4、9.1.6、9.1.7、11.1.3、17.3.2 参照］

7.3 本剤投与開始前にCYP2C9遺伝子型を確認すること。［2.9、7.4、9.1.1、15.1.1、16.6.3 参照］

7.4 CYP2C9*1/*3又は*2/*3を保有する患者については、維持用量は1日1回1mgとすることが望ましい。維持用量を1日1回1mgとする場合は、4日目までは用法及び用量と同様に漸増を行い、5日目以降は1mgとすること。［7.3、9.1.1、15.1.1、16.6.3 参照］

7.5 0.25mg錠と2mg錠の生物学的同等性は示されていないため、2mgを投与する際には0.25mg錠を使用しないこと。

®登録商標

8. 重要な基本的注意

8.1 感染症のリスクが増大するおそれがあるので、本剤投与開始前及び投与中は以下の8.1.1-8.1.4に注意すること。

8.1.1 本剤投与開始前（投与開始前6ヵ月以内又は前治療から切り替える場合には前治療中止後）に血液検査（血球数算定等）を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。リンパ球数が200/mm^{3}を下回った場合には、再検査を実施し、連続して200/mm^{3}未満であった場合には、本剤の維持用量を半量に減量すること。半量に減量後も、連続して200/mm^{3}未満であった場合には、本剤を休薬し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意すること。投与再開及び減量後の再増量については、リンパ球数が600/mm^{3}以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.1.2 重篤な感染症のある患者では、感染症が回復するまで本剤の投与を開始しないこと。本剤投与中に感染症の症状があらわれた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導すること。重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。投与再開については、感染症の回復を確認し、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.1.3 クリプトコッカス性髄膜炎があらわれることがあるため、患者の状態を十分に観察し、クリプトコッカス性髄膜炎の臨床症状又は徴候に注意すること。クリプトコッカス性髄膜炎の症状及び徴候が認められた場合は、本剤を休薬し、速やかに診断を行うこと。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.1.4 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。接種する場合はワクチンの効果が十分に得られるまで本剤投与開始を延期すること。[1.2、10.1、10.2、11.1.1 参照]

8.2 無症候性も含め、特に投与初期には黄斑浮腫があらわれることがあるため、投与開始3～4ヵ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。また、本剤投与期間中には定期的に眼科学的検査を実施するとともに、患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。回復後の投与再開については、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.1、9.1.3、11.1.2 参照]

8.3 本剤の漸増期間中は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、本剤の投与開始前及び漸増期間中は以下の8.3.1、8.3.2に注意すること。

8.3.1 初回投与日の投与前及び投与後6時間は継続して、バイタルサイン及び心電図を測定すること。本剤投与後6時間以内に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状が認められた場合、第2度以上の房室ブロックや著明なQTc間隔の延長が認められた場合、又は心拍数減少の最低値からの回復が認められていない場合は、さらに継続して心電図を測定すること。なお、4日以上連続して本剤を休薬した場合の投与再開日についても、初回投与日と同様に観察を行い、バイタルサイン及び心電図を測定すること。また初回投与後の経過に応じて、漸増期間（6日間）中は連続的に心電図を測定することを検討すること。[1.3、7.1、7.2、9.1.4、9.1.6、9.1.7、11.1.3、17.3.2 参照]

8.3.2 漸増期間中は心拍数が減少するため、患者又はその家族等に対し、失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。また、少なくとも投与開始7日目までは家庭で脈拍数を測定し、脈拍数が50bpm未満を示した場合にも主治医に連絡するよう指導すること。

臨床試験において、漸増時の初回投与日に、投与後1時間以内に脈拍数が減少し、約4時間後に最も低下し、投与6時間後までに回復傾向が認められた。投与後の日内の絶対心拍数（時間平均）は1日目に最も減少し、投与5～6日目にベースラインから最も減少するが、6日目以降に心拍数は増加し始め、投与後10日以内にプラセボと同程度に回復が認められた。[1.3、7.1、7.2、9.1.4、9.1.6、9.1.7、11.1.3、17.3.2 参照]

8.4 投与初期には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。[11.1.3 参照]

8.5 肝機能検査値異常がみられることがあるので、本剤の投与開始前に肝機能検査（トランスアミナーゼ及びビリルビン等）を行うとともに、本剤投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。[9.3 参照]

8.6 本剤投与中止後に、本剤が血中から消失するには最長で10日間かかる場合があり、末梢血リンパ球数減少などの薬力学作用は、最終投与後から最長で3～4週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続すること。[1.2、10.2、11.1.1、16.1.1、16.1.2 参照]

8.7 血圧上昇があらわれることがあるので、定期的に血圧測定等を実施すること。

8.8 本剤投与中に1秒努力呼気量（FEV_1）及び肺の一酸化炭素拡散能（DL_{CO}）の減少が認められることがあるので、呼吸器疾患の症状がみられた場合には呼吸機能検査を行うこと。[9.1.8 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

***9.1.1 CYP2C9*1/*3又は*2/*3を保有する患者**

本剤の血中濃度が上昇する。[7.3、7.4、10.2、15.1.1、16.6.3 参照]

9.1.2 感染症のある患者

重度の活動性感染症のある患者では、感染症が消失するまで本剤の投与開始を延期すること。[8.1.1-8.1.3、11.1.1 参照]

9.1.3 糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者又はこれらの既往歴のある患者

黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な眼科学的検査を実施すること。[8.2、11.1.2 参照]

***9.1.4 心拍数低下又は房室伝導の遅延によるリスクが高い以下の患者**

- 心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧症又は重度かつ未治療の睡眠時無呼吸の既往歴がある患者
- 洞性徐脈（心拍数55bpm未満）のある患者
- 第1度又はウェンケバッハ型（モビッツⅠ型）第2度房室ブロックのある患者
- 心筋梗塞又は心不全の既往歴がある患者（本剤の投与開始前 6 ヵ月以内に心筋梗塞、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類III度又はIV度の心不全を発症した患者を除く）
- 再発性の失神又は症候性の徐脈の既往歴がある患者

本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。[7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2 参照]

9.1.5 QT延長がある患者又は不整脈原性を有することが知られているQT延長作用のある薬剤を投与中の患者

本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。QT間隔が延長するおそれがある。[10.2、11.1.4、17.3.1 参照]

9.1.6 心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム等）又は心拍数が減少する可能性のある他の薬剤を投与中の患者

これらの薬剤を投与中の患者には、本剤の投与を避けることが望ましい。本剤の投与を考慮する場合は、心拍数減少作用のない薬剤への切替え又は投与開始時の患者の状態に応じた

適切なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。[7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、10.2、11.1.3参照]

9.1.7 β遮断薬を投与中の患者

長期にβ遮断薬が投与されており、安静時心拍数が50bpmを超える場合は、本剤の投与を開始してもよい。安静時心拍数が50bpm以下の場合は、β遮断薬を休薬し、ベースラインの心拍数が50bpmを超えた後に本剤の投与を開始してもよい。β遮断薬の投与は、本剤を維持用量まで漸増後に再開してもよい。[7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、10.2、11.1.3、16.7.4 参照]

9.1.8 重度の呼吸器疾患を有する患者

症状が悪化するおそれがある。[8.8 参照]

9.1.9 痙攣発作又はその既往歴のある患者

痙攣をおこすおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。[8.5、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、動物実験で本剤が発達中の胎児に有害であることが示されていることを説明すること。本剤の投与中及び投与中止後少なくとも10日間は適切な避妊法（妊娠率が1%未満の方法）を行うよう指導すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験において、胚・胎児毒性（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット）が認められている。ラットでは吸収胚数の増加、外表異常（異常回転肢及び口蓋裂）、内臓異常（巨心及び雄生殖器異常）並びに骨格異常（鎖骨形態異常）が、ウサギでは母動物で流産、胎児で吸収胚数並びに骨格及び内臓変異の増加がみられている。これらの変化は、臨床用量（2mg）投与時のヒト曝露量の約2倍以上の曝露量で認められている。[2.6、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットに本剤10mg/kgを単回経口投与したとき、本剤及びその代謝物が乳汁中に移行した。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤の主代謝酵素はCYP2C9（79.3%）であり、CYP3A4（18.5%）も寄与する。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒性麻しんワクチン、乾燥弱毒性風しんワクチン、乾燥BCG等） [2.7、8.1.4 参照]	生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低4週間は接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。
クラスⅠa抗不整脈剤 キニジン （硫酸キニジン） プロカインアミド （アミサリン） ジソピラミド （リスモダン） シベンゾリン （シベノール） ピルメノール （ピメノール） クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン （アンカロン） ソタロール （ソタコール） ニフェカラント （シンビット） ベプリジル塩酸塩 （ベプリコール） [2.8 参照]	Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	本剤の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍薬、免疫抑制剤 ミトキサントロン等 [8.6、11.1.1 参照]	過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、及びこれらの薬剤の投与中止後数週間以内に本剤を投与する場合は注意すること。 本剤の最終投与後3～4週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も同様に注意すること。	相加的に免疫系に作用するリスクがある。なお、本剤と抗腫瘍薬又は免疫抑制剤との併用の試験は行われていない。
多発性硬化症治療剤 インターフェロンβ グラチラマー酢酸塩 フマル酸ジメチル フィンゴリモド塩酸塩 ナタリズマブ等 [8.6、11.1.1 参照]	過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。 インターフェロンβ又はグラチラマー酢酸塩であれば、通常、これらの薬剤の投与中止直後に本剤の投与を開始してもよい。また、他の薬剤から本剤に切り替える場合は、他の薬剤の消失半減期及び作用機序を考慮すること。 本剤の最終投与後3～4週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も同様に注意すること。	相加的に免疫系に作用するリスクがある。なお、本剤と他の多発性硬化症治療剤との併用の試験は行われていない。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 ジゴキシン等 心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム等 不整脈原性を有することが知られているQT延長作用のある薬剤 [9.1.5、9.1.6、11.1.3、11.1.4 参照]	心拍数の減少により、徐脈、QT延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数に対して潜在的な相加作用がある。
β遮断薬 アテノロール プロプラノロール等 [9.1.7、11.1.3、11.1.4、16.7.4 参照]	心拍数の減少により、徐脈、QT延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。β遮断薬を投与中の患者に、本剤の投与を開始する場合は注意すること。なお、本剤の維持用量を投与されている患者には、β遮断薬の投与を開始してもよい。	心拍数減少に相加的な作用がある。
不活化ワクチン [8.1.4 参照]	ワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低4週間は不活化ワクチンの接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。4価インフルエンザワクチン接種の1週間前から4週間後まで本剤を休薬した場合、奏効率はプラセボと比較して低下しなかったが、本剤の休薬期間を短くした場合（ワクチン接種の10日前から2週間後まで）及び本剤投与中にワクチン接種した場合、奏効率はプラセボと比較して約15～30%低下した。
中程度のCYP2C9阻害作用かつ中程度のCYP3A4阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール等 中程度のCYP2C9阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A4阻害作用を有する薬剤の両方を併用 [9.1.1、15.1.1、16.6.3、16.7.1 参照]	本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が阻害され曝露量が増加する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度のCYP2C9阻害作用を有する薬剤 　ブコローム等 ［9.1.1、15.1.1、16.6.3参照］	本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が阻害され曝露量が増加する。
中程度のCYP2C9誘導作用かつ強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤 　カルバマゼピン 　リファンピシン等 中程度のCYP2C9誘導作用を有する薬剤と強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤の両方を併用 ［9.1.1、15.1.1、16.6.3、16.7.2 参照］	本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の代謝が促進され曝露量が低下する。
中程度以上のCYP3A4誘導作用を有する薬剤 　エファビレンツ等 ［9.1.1、15.1.1、16.6.3、16.7.5 参照］	本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。CYP2C9*1/*3又は*2/*3を保有する患者では、これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の代謝が促進され曝露量が低下する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹（2.6%）、クリプトコッカス性髄膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれることがある。感染症の症状がみられた場合には、本剤の投与中断を考慮するとともに、適切な診断及び処置を行うこと。また、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。
［1.2、2.2、8.1.1-8.1.4、8.6、9.1.2、10.2 参照］

11.1.2 黄斑浮腫（1.3%）

異常が認められた場合には眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断すること。ほとんどの黄斑浮腫が、本剤の投与開始後3～4ヵ月以内にみられたが、6ヵ月以上投与された患者でも報告されている。［1.1、8.2、9.1.3 参照］

11.1.3 徐脈性不整脈（徐脈：5.5%、房室ブロック（第1度及び第2度）：1.6%）

本剤の投与開始で一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがある。［1.3、2.3、2.4、7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、8.4、9.1.4、9.1.6、9.1.7、10.2、17.3.2 参照］

11.1.4 QT間隔延長（0.2%）

［2.5、9.1.5、10.2、17.3.1 参照］

11.1.5 悪性リンパ腫（頻度不明）

11.1.6 末梢動脈閉塞性疾患（頻度不明）

四肢の疼痛、しびれ等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

****11.1.7 進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）

本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

****11.1.8 可逆性後白質脳症症候群**（頻度不明）

他のスフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節薬で、可逆性後白質脳症症候群が報告されているため、本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	—	メラノサイト性母斑	—
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症	—	—
神経系障害	—	頭痛、浮動性めまい	痙攣発作、振戦
血管障害	高血圧	—	—
胃腸障害	—	悪心、下痢	—
筋骨格系及び結合組織障害	—	—	四肢痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	末梢性浮腫	無力症
臨床検査	肝機能検査値上昇	肺機能検査値低下	—

13. 過量投与

13.1 処置

本剤の初回投与時又は漸増期間中に過量投与した場合は、徐脈の徴候及び症状の観察を行い、入院下での経過観察も考慮すること。経過観察中は、脈拍数及び血圧を定期的に測定し、心電図も測定すること。

なお、本剤は透析又は血漿交換でほとんど除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 貯法は2～8℃であるが、薬剤交付後は25℃以下で保存可能である。8℃を超え25℃以下で保存する場合には、3ヵ月以内に使用するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

***15.1.1** 遺伝子型CYP2C9*3/*3の頻度は、白人では約0.3～0.4%で、他の人種ではそれより少ない。日本人におけるCYP2C9遺伝子型の頻度は、それぞれ、CYP2C9*1/*1：95～96%、CYP2C9*1/*3：4～5%、CYP2C9*3/*3：0～0.1%、CYP2C9*1/*2、CYP2C9*2/*2及びCYP2C9*2/*3：0%である。［7.3、7.4、9.1.1、10.2、16.6.3 参照］

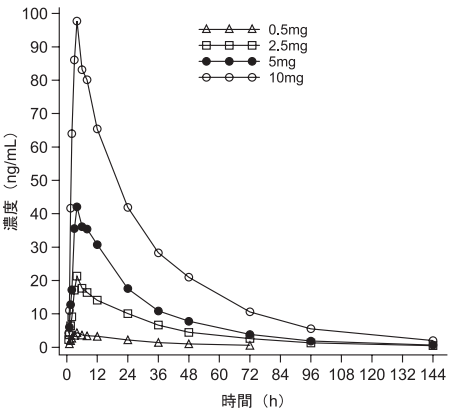
15.1.2 他のS1P受容体調節薬で、投与中止後に重度の疾患増悪が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人（40例）に本剤0.5、2.5、5、10mg[注]を単回経口投与したとき、投与約4時間後（中央値）に最高血漿薬物濃度（Cmax）に到達した。消失半減期（$t_{1/2}$）は28.5～39.7時間であった。Cmax及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）は用量に比例して増加した[1]。［8.6 参照］



本剤0.5、2.5、5、10mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移（n=8、幾何平均値）

本剤0.5、2.5、5、10mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	0.5mg n=8	2.5mg n=8	5mg n=8	10mg n=8
Tmax（h）	4（3～6）※	4（3～4）※	3.5（2～12）※	4（3～6）※
Cmax（ng/mL）	4.55±0.712 4.5	21.5±2.73 21.3	46.1±9.96 45.2	102±18.1 100
AUCinf（ng・h/mL）	162±47.5 156	686±60.5 684	1290±262 1270	3330±1000 3200
$t_{1/2}$（h）	30.2±9.23 29.0	28.6±2.20 28.5	29.9±7.16 29.1	42.2±14.3 39.7

平均値±標準偏差、幾何平均値　※中央値（最小値～最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人（50例）に本剤0.3mg～20mg[注)]を1日1回反復経口投与したとき、投与4時間後（中央値）にCmaxに到達した。$t_{1/2}$は68.8～110時間であった。血漿中トラフ濃度は約6日で定常状態に達し、累積率は約2～3倍であった。Cmax及びAUCは用量に比例して増加した[2)]。

健康成人（304例）に本剤2mgを6日間の漸増期間を設け1日1回反復経口投与したとき、投与開始10日目には定常状態に到達し、Cmax及びAUCtauはそれぞれ30.4ng/mL及び558ng・h/mLであった[3)]（外国人データ）。

二次性進行型多発性硬化症患者（1,651例）に6日間の漸増期間を設け本剤2mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における血漿中トラフ濃度は下表のとおりであった[4)]。[8.6 参照]

本剤2mgを反復経口投与したときの血漿中トラフ濃度

評価時期	28日目 投与前	12ヵ月目 投与前	試験終了時 最終投与24時間後
n	1011	775	488
ng/mL	23.2	23.6	20.1

幾何平均値

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人（16例）に本剤0.25mgを単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは約84%であった[5)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人（60例）に本剤0.25又は4mg[注)]を空腹時又は高脂肪食摂取後30分に単回経口投与したとき、Cmax、AUC及び$t_{1/2}$に食事の影響は認められなかった[6)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

健康成人（15例）に本剤0.25mgを3時間点滴静脈内投与したときの分布容積は124Lであった[5)]。

16.3.2 血漿中分布率

シポニモドの全血における*in vitro*血漿中分布率は68%であった。

16.3.3 血漿タンパク結合率

シポニモドの*ex vivo*血漿蛋白結合率は99.9%を上回った[7)]。

16.3.4 血液-脳関門通過性

動物試験の結果、シポニモドの血液脳関門の通過は速やかであった[8)]。

16.4 代謝

本剤の主な代謝酵素はチトクロームP450（CYP）2C9（代謝における寄与率：79.3%）であり、その他CYP3A4（代謝における寄与率：18.5%）が関与する[9)]。[10. 参照]

16.5 排泄

本剤は主に代謝、その後の胆汁及び糞中排泄により全身循環から消失した。健康成人（4例）に、^{14}C標識した本剤10mg[注)]を単回経口投与したとき、糞中には投与放射能の9.2%が未変化体として排泄され、45.1%が主代謝物M5（水酸化代謝物）として排泄された。また尿中には未変化体は認められず、投与放射能の2.1%が主代謝物M3（M5のグルクロン酸抱合体）として排泄された[10)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者における薬物動態

高度（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満）の腎機能障害者（8例）並びに健康成人（8例）に本剤0.25mgを単回経口投与したとき、高度の腎機能障害者の総シポニモド（血漿蛋白非結合型+血漿蛋白結合型）及び非結合型シポニモドのCmaxは、健康成人と同程度であったが、AUCは1.24倍（90%信頼区間：0.90,1.72）及び1.33倍（90%信頼区間：1.02,1.75）高かった。健康成人及び高度の腎機能障害者の総シポニモドの$t_{1/2}$はそれぞれ、25.4及び36.2時間であった[11)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害者における薬物動態

軽度（Child-Pughスコア5～6）、中等度（Child-Pughスコア7～9）及び高度（Child-Pughスコア10～15）の肝機能障害者（24例）並びに健康成人（14例）に本剤0.25mgを単回経口投与したとき、肝機能障害による総シポニモドの薬物動態への影響は認められなかった。非結合型シポニモドのAUCは、軽度の肝機能障害による影響は認められなかったが、中等度及び高度の肝機能障害者では、健康成人よりもAUCがそれぞれ1.15倍（90%信頼区間：1.05,1.27）及び1.50倍（90%信頼区間：0.968,2.33）高かった。Cmaxは軽度、中等度、高度でそれぞれ1.22倍（90%信頼区間：0.953,1.57）、1.17倍（90%信頼区間：1.08,1.27）及び1.11倍（90%信頼区間：0.878,1.40）高かった。$t_{1/2}$は肝障害者と健康成人で同程度であった[12)]（外国人データ）。[9.3 参照]

16.6.3 CYP2C9遺伝子型

CYP2C9の遺伝子型*1/*1、*2/*3及び*3/*3を保有する健康成人（24例）に本剤0.25mgを単回経口投与したとき、*2/*3及び*3/*3を保有する健康成人のシポニモドのAUCは、*1/*1を保有する健康成人に比べて、それぞれ2.05倍（90%信頼区間：1.71,2.45）及び3.84倍（90%信頼区間：3.22,4.59）高かった（Cmaxはそれぞれ1.21倍［90%信頼区間：1.02,1.44］及び1.16倍［90%信頼区間：0.98,1.37］高かった）。*1/*1、*2/*3及び*3/*3を保有する健康成人におけるシポニモドの$t_{1/2}$はそれぞれ28、51及び126時間であった[13)]（外国人データ）。

二次性進行型多発性硬化症患者を対象とした母集団薬物動態解析から、CYP2C9*1/*1及び*1/*2を保有する被験者のCL/Fが3.11L/hと推定されたのに対し、*2/*2、*1/*3、*2/*3を保有する被験者ではそれぞれ2.5、1.9及び1.6L/hと推定された。AUCはそれぞれ1.25、1.61、1.91倍に増加すると予測された[14,15)]。

また、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験結果を用いた母集団薬物動態解析から、*3/*3を保有する被験者のCL/Fは0.9L/hと推定され、AUCは3.84倍に増加すると予測された[15,16)]。[7.3、7.4、9.1.1、10.2、15.1.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルコナゾール

健康成人（14例）に、フルコナゾール200mgを19日間1日1回反復経口投与し（1日目は1日2回投与）、3日目に本剤4mg[注)]を併用で単回経口投与したとき、シポニモドのCmaxは同程度であったが、AUCは1.98倍（90%信頼区間：1.87,2.10）に増加し、$t_{1/2}$は1.51倍（90%信頼区間：1.34,1.71）に延長した[13)]（外国人データ）。

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、フルコナゾール200mgを19日間1日1回反復経口投与し（1日目は1日2回投与）、3日目に本剤4mgを併用で単回経口投与したとき、本剤の曝露量は最大で約2.7倍に増加すると予測された。[10.2 参照]

16.7.2 リファンピシン

健康成人（16例）に、本剤2mgを5日間の漸増期間を設け24日間（漸増投与期間を含む）1日1回反復経口投与し、13日目からリファンピシン600mgを併用で1日1回12日間反復経口投与したとき、Cmaxが45%（90%信頼区間：42,48）減少し、AUCが57%（90%信頼区間：55,59）減少した[17)]（外国人データ）。

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、本剤2mgを単独で12日間1日1回反復経口投与したときと、リファンピシン600mgを1日2回併用投与したときで比較すると、本剤の曝露量は最大で76%低下すると予測された。[10.2 参照]

16.7.3 経口避妊薬

健康成人女性（24例）に経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgの配合剤）を21日間反復投与し、その後本剤4mg[注)]を6日間の漸増期間を設け27日間（漸増投与期間を含む）1日1回反復経口投与し、7日目から経口避妊薬を21日間併用反復投与した。経口避妊薬の薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に重要な影響は認められなかった。経口避妊薬の効果は本剤併用下でも保たれた[18)]（外国人データ）。

16.7.4 プロプラノロール

健康成人（76例）に、本剤2mgを5日間の漸増期間を設け20日間（漸増投与期間を含む）1日1回反復経口投与し、11日目からプロプラノロール80mgを併用で1日1回10日間反復経口投与、又はプロプラノロール80mgを20日間1日1回反復経口投与し、11日目から本剤2mgを5日間の漸増期間を設け10日間（漸増投与期間を含む）1日1回反復経口投与し、本剤とプロプラノロールの併用投与の負の変時作用を評価した。本剤の定常状態時にプロプラノロールを併用投与したときは相加的な心拍数減少は認められなかったのに対し、プロプラノロールの定常状態時に本剤を併用投与したときの心拍数の減少は相加的であった[19]（外国人データ）。［9.1.7、10.2 参照］

16.7.5 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション（エファビレンツ）

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、本剤2mgを単独で12日間1日1回反復経口投与したときと、エファビレンツ600mgを1日1回併用投与したときで、本剤の曝露量はCYP2C9*1/*3及び*2/*3を保有する患者で、それぞれ51%及び44%低下すると予測された。［10.2 参照］

注）本剤の承認用量（維持用量）は2mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

二次性進行型多発性硬化症患者（1,645例、うち日本人患者23例）を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

二次性進行型多発性硬化症患者を「時折みられる再発、軽微な寛解及び停滞期を伴うことはあっても、発症初期の再発寛解型の疾患経過後に進行型の経過を示す病型」と定義し、「再発とは無関係な神経学的障害の増大（6ヵ月以上持続）」及び「Expanded Disability Status Scale（EDSS）が3.0以上6.5以下で、試験開始前2年間にEDSSに基づく障害進行が認められた患者」が選択基準として設定された。

本剤2mg/日又はプラセボを2：1の比で割り付け、最初の患者が無作為化されてから3年経過した時点で終了とした。なお、本剤の投与開始時の心臓への影響を軽減させるため、本剤の用法及び用量は、1及び2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目以降は2mgが1日1回経口投与され、漸増期間の6日間は朝に経口投与された。

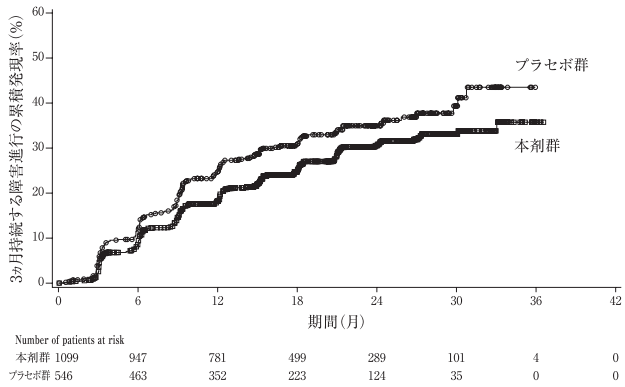
主要評価項目であるEDSSに基づく3ヵ月持続する障害進行は下表のとおりであり、本剤群においてプラセボ群と比較して障害進行の発現リスクが21.2%減少した（p=0.0134）。

EDSSに基づく3ヵ月持続する障害進行の群間比較

投与群	評価例数	障害進行例数	障害進行例の割合	ハザード比（95%信頼区間）	p値
本剤2mg/日群	1096	288	26.3%	0.79（0.65, 0.95）	0.0134
プラセボ群	545	173	31.7%	—	—

評価例数：共変量データに欠測のない被験者数
投与群、国又は地域、スクリーニング前2年間の再発の有無、及びベースラインのEDSSスコアを共変量としたCox比例ハザードモデルでハザード比及びその95%信頼区間、p値を算出した。
本試験では、漸増期間中の本剤投与による心拍数減少作用等により盲検性に影響を及ぼさないよう、評価者に応じて独立したデータベースで管理する計画としていたが、一部の評価者に対し誤って異なるデータベースへのアクセス権が付与された。該当する患者を除外した解析においても、全体集団と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

Kaplan-Meier法で推定したEDSSに基づく3ヵ月持続する障害進行の累積発現率は下図のとおりであり、本剤群ではプラセボ群に比べ障害進行が有意に遅延した（p=0.0129、log-rank検定）。



Kaplan-Meier法で推定した3ヵ月持続する障害進行の累積発現率

年間再発率（副次的評価項目）の負の二項回帰モデルによる推定値は下表のとおりであり、本剤群において、プラセボ群と比較して年間再発率が55.5%低下した（p<0.0001）。

年間再発率の群間比較

投与群	年間再発率の推定値	年間再発率の低下率	年間再発率比（95%信頼区間）	p値
本剤2mg/日群	0.071（0.055、0.092）	55.5%	0.445（0.337、0.587）	<0.0001
プラセボ群	0.160（0.123、0.207）	—	—	—

負の二項回帰モデルを用いて解析した。投与群、国又は地域、スクリーニング前2年間の再発の有無、ベースラインのEDSSスコア、及びベースラインのガドリニウム（Gd）造影病変数を共変量とし、コアパート参加年数の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。
本試験では、漸増期間中の本剤投与による心拍数減少作用等により盲検性に影響を及ぼさないよう、評価者に応じて独立したデータベースで管理する計画としていたが、一部の評価者に対し誤って異なるデータベースへのアクセス権が付与された。該当する患者を除外した解析においても、全体集団と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

コアパートでの副作用発現率は、本剤群で47.7%（524/1,099例）であった。主な副作用は、頭痛5.3%（58/1,099例）、高血圧4.5%（50/1,099例）、徐脈4.5%（49/1,099例）等であった。［5.1 参照］

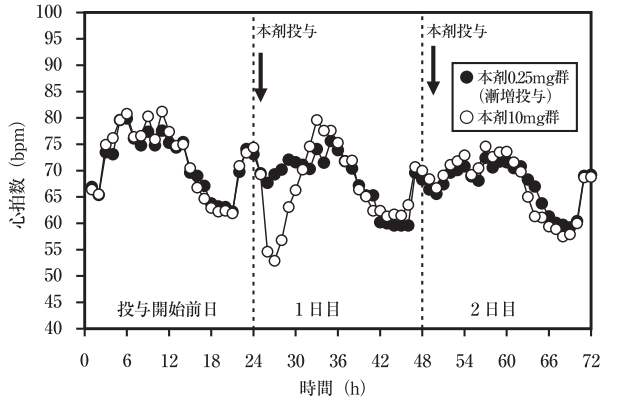
17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する作用

健康成人（304例）に本剤2mg及び10mg[注)]又はプラセボを漸増期間を設け1日1回反復投与したとき、時間を一致させたベースライン値及びプラセボ群の値で補正したQTcF変化量（ΔΔQTcF）の平均値と両側90%信頼区間は、本剤投与3時間後に最大値（2mg群で7.83msec［5.80, 9.86］、10mg群で7.20msec［4.72, 9.69］）を示し、両側90%信頼区間の上限は閾値の10msecを下回った。なお、国際共同第Ⅲ相試験では、500msec超又はベースラインから60msec超のQTcF延長を示した患者が本剤群で、各々、漸増期間に0.1%及び0.3%、維持期間に0%及び0.3%認められた。［9.1.5、11.1.4 参照］

17.3.2 心拍数に対する作用

健康成人（各14例）を対象にシポニモドを0.25mg及び10mg[注)]を反復経口投与したとき、心拍数は以下のように推移した（外国人データ）。［1.3、2.3、2.4、7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、9.1.4、11.1.3 参照］



注）本剤の承認用量は、1日目と2日目は0.25mg、維持用量は2mgである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

シポニモドは5種類のスフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体サブタイプのうち$S1P_1$及び$S1P_5$受容体に選択性を示す。$S1P_1$受容体に結合し内在化を誘導することで、$S1P_1$受容体の機能的アンタゴニストとして作用する[20]。$S1P_5$受容体に結合するものの、内在化を誘導せず、$S1P_5$受容体のアゴニストとして作用する[21]。

18.2 二次リンパ組織からのリンパ球の移出抑制作用

シポニモドは$S1P_1$受容体に対する機能的アンタゴニスト作用により二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制し、血中リンパ球数を減少させる。自己反応性リンパ球も同様に二次リンパ組織からの移出が抑制されるため、中枢神経系（CNS）局所への浸潤が抑制される[8,20]。

18.3 中枢神経系（CNS）に対する保護作用

シポニモドはCNSへの移行性を有し[22]、*in vitro*の検討において$S1P_1$受容体を介してアストロサイトの活性化を抑制すること[23]、及び*in vitro*又はアフリカツメガエルのオタマジャクシの検討において$S1P_5$受容体を介してオリゴデンドロサイトの再ミエリン化を促進することが明らかにされている[24,25]。

18.4 実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）に対する作用

多発性硬化症の動物モデルであるマウスの慢性型EAEにおいて、血中リンパ球数に有意な影響を与えない用量を脳室内投与したとき、シポニモドは神経症状スコアを改善し、CNSに対して直接的な神経保護作用を示した[26]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

シポニモド　フマル酸（Siponimod Fumaric Acid）

化学名

1-({4-[(1*E*)-1-({[4-Cyclohexyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}imino)ethyl]-2-ethylphenyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid hemifumaric acid

分子式

$(C_{29}H_{35}F_3N_2O_3)_2 \cdot C_4H_4O_4$

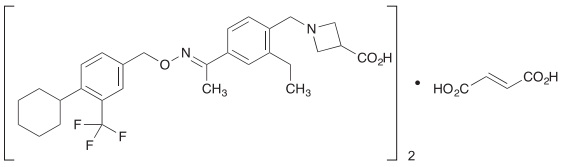
分子量

1,149.26

性状

白色の粉末。水にほとんど溶けず、エタノール（99.5）に溶けにくい。

化学構造式



21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈メーゼント錠スタート用パック〉

（0.25mg×12錠）×1パック

〈メーゼント錠0.25mg〉

14錠（PTP）×1シート

〈メーゼント錠2mg〉

14錠（PTP）×1シート

23．主要文献

1）社内資料：日本人の薬物動態試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-2.1.1）［20200203］

2）社内資料：反復投与時の薬物動態試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.2.1.3）［20200204］

3）Shakeri-Nejad K，et al.：Clin Ther. 2015；37（11）：2489-2505［20200205］

4）社内資料：第Ⅲ相試験での血漿中濃度（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.1.1）［20200206］

5）社内資料：絶対バイオアベイラビリティ試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-1.1.1）［20200207］

6）社内資料：食事の影響試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-1.2.2）［20200208］

7）社内資料：血球移行の評価試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.1）［20200209］

8）社内資料：マウスEAEに対する急性期投与での効果（経口）（2020年6月29日承認、CTD2.6.2-2.3.2.2）［20200223］

9）Glaenzel U，et al.：Drug Metab Dispos. 2018；46（7）：1001-1013［20200210］

10）社内資料：ADME試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-2.1.5）［20200212］

11）Gardin A，et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2017；55（1）：54-65［20200213］

12）Shakeri-Nejad K，et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2017；55（1）：41-53［20200214］

13）Gardin A，et al.：Clin Pharmacokinet. 2019；58：349-361［20200215］

14）社内資料：第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.1.8.2）［20200211］

15）社内資料：特別な患者集団での薬物動態（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-1.2.1.3）［20200220］

16）社内資料：第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の母集団薬物動態解析（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.1.8.1）［20200216］

17）Gardin A，et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2018；74（12）：1593-1604［20200217］

18）Biswal S，et al.：Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2014；52（11）：996-1004［20200218］

19）Biswal S，et al.：Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2015；53：855-865［20200219］

20）Gergely P，et al.：Br J Pharmacol. 2012；167（5）：1035-47.［20200229］

21）Bigaud M，et al.：Neurology，2018；90（Suppl.15）：P3.404.［20200222］

22）Briard E，et al.：ChemMedChem. 2015；10（6）：1008-18.［20200224］

23）O'Sullivan C，et al.：J Neuroinflammation. 2016；13：31.［20200225］

24）Jackson SJ，et al.：J Neuroinflammation. 2011；8：76.［20200226］

25）Mannioui A，et al.：Mult Scler. 2018；24（11）：1421-32.［20200227］

26）Gentile A，et al.：J Neuroinflammation. 2016；13（1）：207［20200228］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１－２３－１

（05）

＊2021年12月改訂（第２版）D14
2019年12月改訂（第１版）

＊最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法：25℃以下に保存
有効期間：24ヵ月
規制区分：劇薬、処方箋医薬品注）

多発性硬化症治療剤
フィンゴリモド塩酸塩カプセル

イムセラ®カプセル0.5mg
IMUSERA® Capsules

承認番号	22300AMX01214
販売開始	2011年11月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。[8.3、9.1.8、9.1.9、11.1.3参照]

1.2 本剤の投与開始後、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられる。特に投与初期は大きく心拍数が低下することがあるので、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で投与を開始すること。[8.1.1-8.1.4、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]

1.3 重篤な感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barrウイルスに関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告されている。本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[2.2、8.2.1-8.2.3、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症のある患者[1.3参照]
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
2.4 生ワクチンを接種しないこと。[10.1参照]
2.5 クラスⅠa（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）抗不整脈剤を投与中の患者[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 （1カプセル中）	フィンゴリモド塩酸塩0.56mg （フィンゴリモドとして0.5mg）
添加剤	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

性状	外観	キャップが明るい黄色不透明、ボディが白色不透明の3号硬カプセル
	内容物	白色の粉末
外形		  長径（mm）：15.9 短径（mm）：5.8 重量（g）：0.096
識別コード		FTY 0.5mg

4. 効能又は効果

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5.2 一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照臨床試験において、身体的障害の進行抑制効果は示されなかったとの報告がある。[15.1.3参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始時には心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
8.1.1 初回投与後少なくとも6時間はバイタルサインの観察を行い、初回投与前及び初回投与6時間後に12誘導心電図を測定すること。また、初回投与後24時間は心拍数及び血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターすることが望ましい。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]
8.1.2 本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。また、次の投与時（翌日又は休薬後再開時）にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行うこと。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]
8.1.3 投与初期には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]
8.1.4 本剤の薬物濃度が定常状態に到達した後に2週間を超える休薬をした場合は、投与再開時に心拍数及び房室伝導に対する影響が認められるおそれがあるため、初回投与時と同様の注意、観察を行うこと。なお、休薬期間が2週間以内の場合も、投与再開時は十分に注意すること。また、本剤の薬物濃度が定常状態に到達する前に休薬し、投与を再開する場合は、投与期間や休薬期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意すること。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]
8.2 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから、本剤の投与により感染症のリスクが増大するおそれがある。本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
8.2.1 本剤投与開始前に血液検査（血球数算定等）を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。リンパ球数が200/mm^{3}を下回った場合には、2週後を目処に再検査を実施し、連続して200/mm^{3}未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意を払う等、適切な処置を行うこと。投与再開については、リンパ球数が600/mm^{3}以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

8.2.2 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。接種する場合はワクチンの効果が十分に得られるまで本剤投与開始を延期すること。[1.3、9.1.2、10.1、10.2、11.1.1参照]

8.2.3 患者に対し、感染症状(発熱、けん怠感等)があらわれた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導すること。重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。投与再開については、感染症の回復を確認し、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

8.3 無症候性も含め、特に投与初期には黄斑浮腫があらわれることがあるため、投与開始3～4ヵ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。回復後の投与再開については、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.1、9.1.8、9.1.9、11.1.3参照]

8.4 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査(トランスアミナーゼ、ビリルビン等)を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[9.3.1、11.2参照]

8.5 血圧上昇があらわれることがあるため、投与中は定期的に血圧測定等を行うこと。[9.1.7、11.2参照]

＊**8.6** 血小板減少があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定等)を行うこと。[11.1.9参照]

8.7 本剤は消失半減期が長く(6～9日間)、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で2ヵ月かかる場合があり、その間リンパ球数減少などの薬力学的効果も持続するため、感染症の発現等に注意すること。[1.3、10.2、11.1.1、16.1.1、16.1.2参照]

＊**8.8** 本剤の投与中止後に、投与開始前より重度の疾患増悪が報告されており、投与中止後概ね24週までに認められている。投与を中止する場合には、重度の疾患増悪に留意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者又は感染症が疑われる患者
感染症が増悪するおそれがある。[1.3、8.2.1、8.2.3、11.1.1参照]

9.1.2 水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者
本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがある。[1.3、8.2.1-8.2.3、11.1.1参照]

9.1.3 易感染性の状態にある患者
感染症を誘発するおそれがある。[1.3、8.2.1、8.2.3、11.1.1参照]

9.1.4 第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者
投与開始時に重篤な心リズム障害があらわれるおそれがある。[1.2、8.1.1-8.1.4、11.1.2参照]

9.1.5 心拍数の低い患者又は失神の既往歴のある患者
投与開始時に本剤による心拍数低下の影響を受けやすい。[1.2、8.1.1-8.1.4、11.1.2、17.3.2参照]

9.1.6 低カリウム血症、先天性QT延長症候群又はQT延長のある患者
QT間隔を過度に延長させるおそれがある。[17.3.1参照]

9.1.7 高血圧の患者
症状が増悪するおそれがある。[8.5参照]

9.1.8 黄斑浮腫のある患者
黄斑浮腫が増悪するおそれがある。[1.1、8.3、11.1.3参照]

9.1.9 糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者
黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な検査を実施すること。[1.1、8.3、11.1.3参照]

9.1.10 重度の呼吸器疾患を有する患者
症状が増悪するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害又はその既往歴のある患者
血中濃度が上昇又は半減期が延長するおそれがある。また、症状が増悪するおそれがある。[8.4、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中及び最終投与後2ヵ月間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。[9.5参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤投与中に妊娠した患者において、奇形を有する児が認められたとの報告がある。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加(ラット及びウサギ)、内臓異常(ラット：総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等)及び骨格変異(ウサギ)を含む発生毒性が認められている。[2.3、9.4参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。心機能、肝機能及び免疫機能等が低下していることが多い。

10. 相互作用
本剤は主にCYP4Fサブファミリーで代謝され、特にCYP4F2の寄与が大きいと考えられている。[16.4参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等) [2.4、8.2.2参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので接種しないこと。本剤投与中止後も薬力学的効果が持続するため、リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。
クラスⅠa抗不整脈剤 キニジン(硫酸キニジン) プロカインアミド(アミサリン)等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン(アンカロン) ソタロール(ソタコール)等 [2.5参照]	Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	本剤の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン [8.2.2参照]	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
抗腫瘍剤、免疫抑制剤 ミトキサントロン等 [8.7、11.1.1参照]	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後までは免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する。
β遮断薬 アテノロール等 カルシウム拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム等 [11.1.2参照]	本剤の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症(45.3%)

細菌、真菌、ウイルス等による感染症があらわれることがある。感染症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の投与中断を考慮するとともに、早期に適切な処置を行うこと。また、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎の死亡例が報告されている。[1.3、8.2.1-8.2.3、8.7、9.1.1-9.1.3、10.2参照]

11.1.2 徐脈性不整脈(徐脈:11.2%、**房室ブロック**(第Ⅰ度から第Ⅱ度:5.0%、第Ⅲ度:0.04%)**等)**

心拍数低下、房室伝導の遅延等の徐脈性不整脈があらわれ、血圧低下、浮動性めまい、疲労、動悸等の症状を伴うこともある。本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行い、少なくともそれらの徴候・症状が消失し、安定化するまで患者を観察すること。[1.2、8.1.1-8.1.4、9.1.4、9.1.5、10.2、17.3.2参照]

11.1.3 黄斑浮腫(0.6%)

異常が認められた場合には眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断すること。[1.1、8.3、9.1.8、9.1.9参照]

11.1.4 悪性リンパ腫(頻度不明)

11.1.5 可逆性後白質脳症症候群(頻度不明)

頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 虚血性及び出血性脳卒中(頻度不明)

頭痛、嘔気、麻痺症状、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.7 末梢動脈閉塞性疾患(0.04%)

四肢の疼痛、しびれ等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML) (頻度不明)

本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊**11.1.9 血小板減少**(0.1%)

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
血液・リンパ	リンパ球減少、白血球減少			
精神系			うつ病	
神経系	頭痛	浮動性めまい、傾眠	片頭痛、錯感覚	
眼			霧視、眼痛	
呼吸器		上気道の炎症、呼吸困難、咳嗽、一酸化炭素拡散能減少	努力呼気量減少	
消化器	下痢	悪心、胃炎、腹痛、アフタ性口内炎、便秘、歯周炎、胃腸炎		
肝胆道系[注1)]	肝機能検査値異常(29.2%)	γ-GTP増加、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加		
皮膚		発疹、脱毛症、湿疹	そう痒症	
筋骨格系			背部痛、筋肉痛、関節痛	
全身症状		けん怠感、疲労、発熱	無力症	
その他		高コレステロール血症、血中トリグリセリド増加、高血圧[注2)]	体重減少	過敏症

注1)[8.4参照]

注2)[8.5参照]

注3) 承認時までの国内臨床試験の集計を優先して記載した。国内臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は、承認用法・用量(1日1回0.5mg)を含む外国臨床試験で認められた副作用の発現頻度に基づき記載した。

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤との関連性は明らかではないが、初回投与後6時間は異常を認めず、投与24時間以内に心停止又は原因不明の死亡に至った海外症例が報告されている。

15.1.2 再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした海外の無作為化二重盲検比較臨床試験において、本剤0.5mg投与群はプラセボ群と比較して基底細胞癌の発現率が高い傾向が認められた[本剤投与群1.8%(14/783例)、プラセボ群0.6%(5/773例)]との報告がある。

15.1.3 一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤0.5mg又はプラセボを1日1回36ヵ月間(最長5年間)経口投与した結果、本剤0.5mg群におけるEDSS、9-Hole Peg Test(上肢運動機能の評価指標)及びTimed 25-foot Walk Test(下肢運動機能の評価指標)

を用いた複合的評価指標に基づく3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった(ハザード比：0.95、95％信頼区間0.80 ～ 1.12)[1]。[5.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

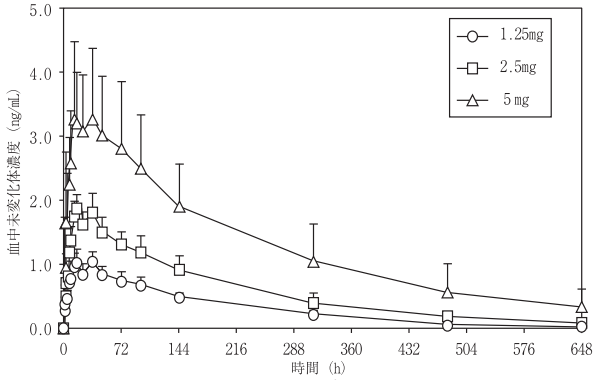
15.2.1 ラットを用いた26週間反復投与毒性試験で0.3mg/kg/日以上、サルを用いた52週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上の用量で気管支・肺接合部の平滑筋肥大が認められた。また、イヌを用いた26週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上の用量で心臓の血管病変(動脈壁肥厚及び線維化)が認められた。これらの所見に関して、臨床用量での安全域は確保されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人(19例)にフィンゴリモド1.25、2.5、5mg[注]を単回経口投与したとき、投与16時間後(中央値)に最高血中薬物濃度(Cmax)に到達し、消失半減期は5.8 ～ 7.6日間であった[2]。[8.7参照]



フィンゴリモド1.25、2.5、5mgを単回経口投与したときの未変化体の血中濃度推移(平均値+標準偏差)

フィンゴリモド1.25、2.5、5mgを単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1.25mg N=6	2.5mg N=7	5mg N=6
Tmax(h)	16(16～36)※	16(16～36)※	16(12～36)※
Cmax(ng/mL)	1.1±0.2	1.9±0.3	3.5±1.2
AUClast(ng･h/mL)	168±27	353±87	823±292
$T_{1/2}$(days)	5.9±2.4	5.8±1.5	7.6±3.4

平均値±標準偏差、※中央値(最小値～最大値)

16.1.2 反復投与

健康成人(6例)にフィンゴリモド5mg[注]を1日1回7日間反復経口投与したときの、未変化体及び活性本体であるリン酸化体の投与1日目及び7日目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。未変化体の消失半減期は7.9日間であり、単回投与と同様であった[2]。[8.7参照]

フィンゴリモド5mgを7日間反復経口投与したときの未変化体及びリン酸化体の薬物動態パラメータ

	投与１日目			投与７日目			
	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng･h/mL)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng･h/mL)	$T_{1/2}$ (days)
未変化体	14 (6～16)※	3.1± 0.8	54±12	12 (6～16)※	18.2± 4.8	382± 106	7.9± 2.0
リン酸化体	14 (6～16)※	3.7± 1.1	52±14	9 (6～16)※	11.3± 3.5	236± 76	6.0± 2.4

平均値±標準偏差、※中央値(最小値～最大値)

多発性硬化症患者(108例)にフィンゴリモド0.5又は1.25mg[注]を1日1回6ヵ月間反復経口投与したとき、薬物濃度はいずれも投与2ヵ月後までに定常状態に到達し、定常状態における未変化体及びリン酸化体の血中濃度は下表のとおりであった[3]。

フィンゴリモド0.5又は1.25mgを6ヵ月間反復経口投与したときの未変化体及びリン酸化体の血中濃度

	未変化体		リン酸化体	
評価時期	0.5mg群	1.25mg群	0.5mg群	1.25mg群
15日後	2.64±1.01(54)	6.76±2.59(54)	1.37±0.61(54)	3.60±1.54(54)
1ヵ月後	3.15±1.30(54)	8.01±2.55(51)	1.69±0.87(54)	4.32±1.52(51)
2ヵ月後	2.96±1.23(52)	8.77±3.08(50)	1.57±0.81(51)	4.88±1.93(50)
3ヵ月後	3.19±1.31(51)	8.61±3.02(49)	1.70±0.86(50)	4.80±1.92(49)
6ヵ月後	3.50±1.44(47)	8.92±3.55(48)	1.82±0.81(47)	4.84±2.09(48)

ng/mL(例数)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子(29例)にフィンゴリモド1.25mg[注]を空腹時又は高脂肪食摂取後30分に単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUC並びにリン酸化体のAUCに食事の影響は認められなかったが、リン酸化体のCmaxは食事により34％低下した。また、未変化体及びリン酸化体ともに食事により吸収が遅延した[4]（外国人のデータ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人(40例)にフィンゴリモド1.25mg[注]を単回経口投与したとき、投与後12 ～ 16時間で最高血中濃度に到達し、そのバイオアベイラビリティは93％であった[4,5]（外国人のデータ）。

16.3 分布

フィンゴリモドの血球への移行性は高く、血球移行率は約86％であった。リン酸化体の血球移行率は18％以下であった。フィンゴリモド及びリン酸化体の蛋白結合率は99.7％以上であった[6](in vitro)。

16.4 代謝

フィンゴリモドの主要代謝経路は、薬理学的に活性を有するフィンゴリモドリン酸化体(S)-エナンチオマーへの可逆的なリン酸化、主にCYP4F2を介する酸化的代謝及びその後の脂肪酸β酸化様の分解、及び非極性セラミド類似体の生成であった。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男子(4例)に^{14}C標識したフィンゴリモド4.47mg[注]を単回経口投与したとき、投与量の約81％が不活性代謝物として尿中に排泄され、未変化体及びリン酸化体は尿中には排泄されなかった。糞中には投与放射能量の約11％が排泄され、未変化体及びリン酸化体はそれぞれ投与量の2.4％及び1.7％であった。単回投与後34日間の回収率は投与量の89％であった[7]（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

重度(Ccr 30mL/min未満)の腎機能障害者(9例)にフィンゴリモド1.25mg[注]を単回経口投与したとき、健康成人に比べて、未変化体のCmax及びAUCがそれぞれ32％及び43％増加し、リン酸化体のCmax及びAUCがそれぞれ25％及び14％増加した。未変化体及びリン酸化体とも、消失半減期に変化はみられなかった。なお、不活性代謝物M2(カルボン酸代謝物)のCmaxは3倍以上、不活性代謝物M3(カルボン酸代謝物)のCmax及びAUCはそれぞれ8倍及び14倍に増加した[8]（外国人のデータ）。

16.6.2 肝機能障害

軽度(Child-Pugh分類クラスA)、中等度(Child-Pugh分類クラスB)及び重度(Child-Pugh分類クラスC)の肝機能障害者(22例)にフィンゴリモド(1又は5mg)[注]を単回経口投与したとき、健康成人に比べて、未変化体のCmaxに変化はみられなかったが、AUCがそれぞれ12％、44％及び103％増加した。軽度の肝機能障害者では消失半減期に変化はみられなかったが、中等度及び重度の肝機能障害者では消失半減期がそれぞれ49％及び50％延長した。リン酸化体は重度の肝機能障害者に

おいてのみ測定し、健康成人に比べてCmax及びAUCがそれぞれ22％及び29％減少した[9),10)]（外国人のデータ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

健康成人（22例）にケトコナゾール200mgを1日2回9日間反復経口投与し、4日目にフィンゴリモド5mg[注)]を単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ約1.2倍及び約1.7倍に増加した。リン酸化体のCmaxはケトコナゾールの影響を受けなかったが、AUCは約1.7倍に増加した。ケトコナゾールの血漿中トラフ濃度に影響は認められなかった[11)]（外国人のデータ）。

16.7.2 シクロスポリン

乾癬患者（12例）にシクロスポリン200mgを1日2回8日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド1mg[注)]を単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、シクロスポリンのCmax及びAUCに影響は認められなかった[12)]（外国人のデータ）。

16.7.3 経口避妊薬

健康成人女性（31例）に経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgの配合剤）を1日1回28日間反復経口投与し、15日目から28日目までフィンゴリモド0.5mgを反復経口投与したとき、エチニルエストラジオールのCmax及びAUCに影響は認められなかった。レボノルゲストレルのCmax及びAUCは、フィンゴリモドの併用によりそれぞれ1.1倍及び1.2倍に増加した。また、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった[13)]（外国人のデータ）。

16.7.4 アトロピン

健康成人（22例）にアトロピン（初回に0.25mgを静脈内投与し、心拍数110 ～ 120bpm又は総投与量2mgに達するまで0.25mgを追加投与）とフィンゴリモド5mg[注)]を併用投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった[14)]（外国人のデータ）。

16.7.5 イソプロテレノール

健康成人（14例）にイソプロテレノール（1μg/mLのイソプロテレノール溶液を心拍数110±10bpm又は最大注入速度5μg/minに達するまで静脈内投与［最大投与量100μg］）とフィンゴリモド5mg[注)]を併用投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった[15)]（外国人のデータ）。

16.7.6 アテノロール

健康成人（12例）にアテノロール50mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド5mg[注)]を単回経口投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、アテノロールのCmax及びAUCに影響は認められなかった[16)]（外国人のデータ）。

16.7.7 ジルチアゼム

健康成人（13例）にジルチアゼム240mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド5mg[注)]を単回経口投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、ジルチアゼムのCmax及びAUCに影響は認められなかった[16)]（外国人のデータ）。

16.7.8 カルバマゼピン

健康成人（23例）にカルバマゼピン100 ～ 600mgを漸増投与で1日2回49日間反復経口投与し、定常状態に達した35日目にフィンゴリモド2mg[注)]を単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ18％及び40％減少した。リン酸化体のCmax及びAUCはそれぞれ18％及び38％減少した[17)]（外国人のデータ）。

注）本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

再発性多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤0.5mg、1.25mg[注)]又はプラセボを1日1回6ヵ月間経口投与した結果、本剤0.5mg群における投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合は、下表のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（p=0.004、投与群を因子、スクリーニング時のGd造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル）[18)]。

投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合（mFAS）

	プラセボ群	0.5mg群
Gd造影病巣の認められなかった患者の割合（ベースライン）[a)]	57.9％（33/57例）	57.9％（33/57例）
投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合	40.4％（21/52例）	70.0％（35/50例）
オッズ比［95％信頼区間］[b)]		3.628［1.504, 8.753］
p値[b)]		0.004

a）ランダム化された患者
b）投与群を因子、スクリーニング時のGd造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル

副作用発現率は、本剤0.5mg群で75.4％（43/57例）、本剤1.25mg群で85.2％（46/54例）であった。主な副作用は、本剤0.5mg群で鼻咽頭炎26.3％（15/57例）、肝機能検査値異常21.1％（12/57例）等、本剤1.25mg群で肝機能検査値異常31.5％（17/54例）、鼻咽頭炎16.7％（9/54例）等であった。

17.1.2 国内長期投与試験

第Ⅱ相試験を完了した症例を対象に実施した継続長期投与試験において、Gd造影病巣が認められなかった患者の割合は、下表のとおりであった[19)]。

Gd造影病巣が認められなかった患者の割合（Ex-mFAS）

	投与3及び6ヵ月後の両時点	投与9及び12ヵ月後の両時点
プラセボ-0.5mg群	26.1％（6/23例）	69.6％（16/23例）
0.5mg-0.5mg群	77.8％（35/45例）	84.4％（38/45例）

本試験の期間中の副作用発現率は、プラセボ-0.5mg群で74.1％（20/27例）、0.5mg-0.5mg群で57.4％（27/47例）であった。主な副作用は、プラセボ-0.5mg群で鼻咽頭炎22.2％（6/27例）、肝機能検査値異常14.8％（4/27例）等、0.5mg-0.5mg群で鼻咽頭炎21.3％（10/47例）、肝機能検査値異常6.4％（3/47例）等であった。

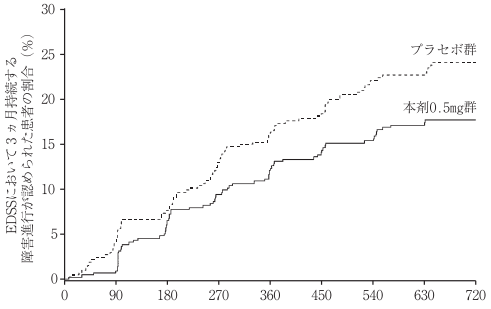
17.1.3 外国第Ⅲ相臨床試験

外国人再発寛解型多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤0.5mg、1.25mg[注)]又はプラセボを1日1回24ヵ月間経口投与した結果、本剤0.5mg群における24ヵ月間の投与期間中における年間再発率の推定値は、下表のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（p<0.001、投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数としたnegative binomial regression model）。また、本剤0.5mg群におけるEDSS評価に基づく3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、下図のとおりであり、プラセボ群と比較して延長し、統計学的な有意差が認められた（p=0.026、ログランク検定）[20)]。

24ヵ月間の投与期間中における年間再発率（ITT）

	プラセボ群（418例）	0.5mg群（425例）
推定値［95％信頼区間］	0.40［0.34, 0.47］	0.18［0.15, 0.22］
年間再発率の比		0.46
p値		<0.001

投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数としたnegative binomial regression model



at risk number

プラセボ群	418	391	371	341	320	308	290	279	143
0.5mg群	425	416	388	370	354	340	332	321	152

3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間(ITT)

副作用発現率は、本剤0.5mg群で61.9％(263/425例)であった。主な副作用は、ALT増加9.2％(39/425例)、鼻咽頭炎7.3％(31/425例)、上気道感染6.8％(29/425例)等であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する作用

健康成人(113例)にフィンゴリモド1.25mg注)及び2.5mg注)を1日1回7日間用量漸増法で反復経口投与したとき、QTcFは延長し、90％信頼区間の上限は14msec以下であった[21](外国人のデータ)。[9.1.6参照]

フィンゴリモド1.25、2.5mgを反復投与又はモキシフロキサシン400mgを単回投与したときのQTcF延長時間

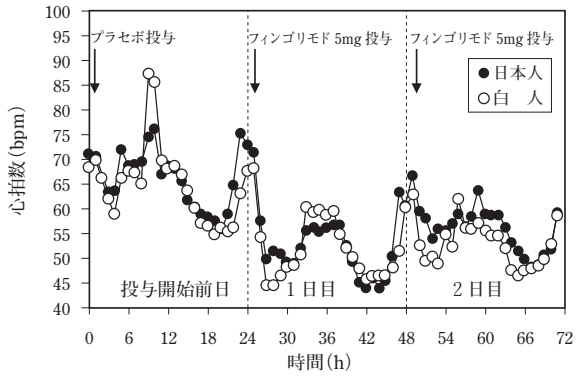
薬剤	QTcF延長時間(msec)#1 (プラセボとの差[90％又は96％信頼区間#2])
フィンゴリモド1.25mg	10.64[7.46, 13.83]
フィンゴリモド2.5mg	10.65[7.41, 13.88]
モキシフロキサシン400mg	10.61[5.94, 15.28]

#1 12誘導心電図は投与7日目の投与後(プラセボ群及びフィンゴリモド投与群は0、1.5、3、6、8及び12時間、モキシフロキサシン投与群は1.5、3及び6時間)に測定した。

#2 フィンゴリモドは90％信頼区間、モキシフロキサシンは96％信頼区間を示す。

17.3.2 心拍数に対する作用

健康成人(各6例)を対象にフィンゴリモド5mg注)を反復経口投与したとき、心拍数は以下のとおり推移した。[1.2、8.1.1-8.1.4、9.1.5、11.1.2参照]



注)本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フィンゴリモドは生体内で活性代謝物であるリン酸化体に代謝される[22]。リン酸化体は、スフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体1(S1P$_1$受容体)と結合し、その内在化と分解を誘導することで、S1P$_1$受容体の機能的アンタゴニストとして作用するため、リンパ節などの二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制する。ミエリン抗原特異的なTh17細胞を含む自己反応性T細胞も、同様の機序でリンパ節からの移出が抑制されるため、中枢神経系組織への浸潤が抑制される[23),24)]。

一方、外来性病原体の感染に対し重要な役割を担うエフェクターメモリーT細胞は、二次リンパ組織を介する循環能を有さないため、フィンゴリモドはエフェクターメモリーT細胞に対しほとんど影響しない[25]。

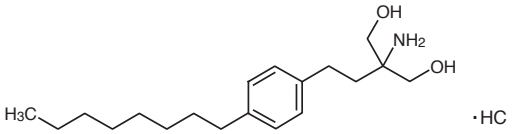
また、フィンゴリモドは、ヒト及び動物の中枢神経系(CNS)への移行性を有し、アストログリオーシス、脱髄、及び神経細胞の傷害を抑制することが明らかにされている[26]。

18.2 実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)

多発性硬化症の動物モデルであるマウスの再発寛解型EAEにおいて、フィンゴリモドを治療的に経口投与したとき、神経症状の再発抑制作用を示した[27]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：フィンゴリモド塩酸塩(Fingolimod Hydrochloride)

化学名：2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol monohydrochloride

分子式：$C_{19}H_{33}NO_2$・HCl

分子量：343.93

性状：白色の粉末である。水、メタノール又はエタノールに溶けやすく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

分配係数：D22.26(1-オクタノール/水)

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。

22. 包装

14カプセル[14カプセル(PTP)×1]

23. 主要文献

1) Lublin, F. et al.：Lancet 2016；387(10023)：1075-1084
2) 田辺三菱製薬(株)：日本人及び白人健康成人の薬物動態に関わる資料(社内資料)(2011年9月26日承認、CTD2.7.6-3.3.3)
3) 田辺三菱製薬(株)：日本人多発性硬化症患者での薬物動態に関わる資料(社内資料)(2011年9月26日承認、CTD2.7.6-5.1.1)
4) 田辺三菱製薬(株)：食事の影響に関わる資料(社内資料)(2011年9月26日承認、CTD2.7.6-1.1.3)
5) 田辺三菱製薬(株)：経口バイオアベイラビリティに関わる資料(社内資料)(2011年9月26日承認、CTD2.7.6-1.1.2)
6) 田辺三菱製薬(株)：In vitro血球移行率及び蛋白結合率に関わる資料(社内資料)(2011年9月26日承認、CTD2.6.4-4.1)
7) 田辺三菱製薬(株)：ヒトADME試験に関わる資料(社内資料)(2011年9月26日承認、CTD2.7.6-3.1.2)
8) David, O. J. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2015；53(10)：847-854
9) Kovarik, J. M. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2005；45(4)：446-452
10) Kovarik, J. M. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2006；46(2)：149-156
11) Kovarik, J. M. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2009；49(2)：212-218
12) Kovarik, J. M. et al.：Ann. Pharmacother. 2004；38(7-8)：1153-1158

13) 田辺三菱製薬(株)：経口避妊薬との薬物相互作用に関わる資料(社内資料)(2011年9月26日承認、CTD2.7.6-3.4.3)
14) Kovarik, J. M. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2008；66(2)：199-206
15) Kovarik, J. M. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2008；48(3)：303-310
16) Kovarik, J. M. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008；64(5)：457-463
17) 田辺三菱製薬(株)：カルバマゼピンとの薬物相互作用に関わる資料(社内資料)
18) Saida, T. et al.：Mult. Scler. 2012；18(9)：1269-1277
19) Kira, J. et al.：BMC Neurol. 2014；14：21
20) Kappos, L. et al.：New Engl. J. Med. 2010；362(5)：387-401
21) 田辺三菱製薬(株)：QT間隔に関わる資料(社内資料)(2011年9月26日承認、CTD2.7.6-4.1.8)
22) Brinkmann, V. et al.：Am. J. Transplant. 2004；4(7)：1019-1025
23) 千葉健治：日本臨床免疫学会会誌 2009；32(2)：92-101
24) Brinkmann, V.：Br. J. Pharmacol. 2009；158(5)：1173-1182
25) Kursar, M.：Eur. J. Immunol. 2008；38(1)：127-138
26) Choi, J. W. et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011；108(2)：751-756
27) Chiba, K. et al.：Int. Immunopharmacol. 2011；11(3)：366-372

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

7419836GXXXXX

＊最新の添付文書を参照すること。

＊2021年12月改訂（第2版）
2019年12月改訂

貯法：25℃以下に保存

有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	22300AMX01208000
販売開始	2011年11月

多発性硬化症治療剤
フィンゴリモド塩酸塩カプセル

ジレニア®カプセル0.5mg

GILENYA® Capsules 0.5mg

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。[8.3、9.1.8、9.1.9、11.1.3参照]

1.2 本剤の投与開始後、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられる。特に投与初期は大きく心拍数が低下することがあるので、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で投与を開始すること。[8.1.1-8.1.4、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]

1.3 重篤な感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barrウイルスに関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告されている。本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[2.2、8.2.1-8.2.3、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症のある患者［1.3参照］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.4 生ワクチンを接種しないこと。［10.1参照］
2.5 クラスⅠa（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）抗不整脈剤を投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジレニアカプセル0.5mg
有効成分	1カプセル中フィンゴリモド塩酸塩0.56mg（フィンゴリモドとして0.5mg）
添加剤	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		ジレニアカプセル0.5mg	
性状	外観	キャップが明るい黄色不透明、ボディが白色不透明の3号硬カプセル	
	内容物	白色の粉末	
外形			
識別コード		FTY 0.5mg	
大きさ（約）		長径：15.9mm　短径：5.8mm　質量：0.096g	

4. 効能又は効果

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照臨床試験において、身体的障害の進行抑制効果は示されなかったとの報告がある。［15.1.3参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始時には心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。

8.1.1 初回投与後少なくとも6時間はバイタルサインの観察を行い、初回投与前及び初回投与6時間後に12誘導心電図を測定すること。また、初回投与後24時間は心拍数及び血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターすることが望ましい。［1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照］

8.1.2 本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。また、次の投与時（翌日又は休薬後再開時）にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行うこと。［1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照］

8.1.3 投与初期には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。［1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照］

8.1.4 本剤の薬物濃度が定常状態に到達した後に2週間を超える休薬をした場合は、投与再開時に心拍数及び房室伝導に対する影響が認められるおそれがあるため、初回投与時と同様の注意、観察を行うこと。なお、休薬期間が2週間以内の場合も、投与再開時は十分に注意すること。また、本剤の薬物濃度が定常状態に到達する前に休薬し、投与を再開する場合は、投与期間や休薬期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意すること。［1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照］

8.2 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから、本剤の投与により感染症のリスクが増大するおそれがある。本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。

8.2.1 本剤投与開始前に血液検査（血球数算定等）を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。リンパ球数が200/mm^{3}を下回った場合には、2週後を目処に再検査を実施し、連続して200/mm^{3}未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意を払う等、適切な処置を行うこと。投与再開については、リンパ球数が600/mm^{3}以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。［1.3 、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照］

8.2.2 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。接種する場合はワクチンの効果が十分に得られるまで本剤投与開始を延期すること。［1.3、9.1.2、10.1、10.2、11.1.1参照］

®登録商標

8.2.3 患者に対し、感染症状（発熱、けん怠感等）があらわれた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導すること。重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。投与再開については、感染症の回復を確認し、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

8.3 無症候性も含め、特に投与初期には黄斑浮腫があらわれることがあるため、投与開始3～4ヵ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。回復後の投与再開については、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.1、9.1.8、9.1.9、11.1.3参照]

8.4 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査（トランスアミナーゼ、ビリルビン等）を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[9.3.1、11.2参照]

8.5 血圧上昇があらわれることがあるため、投与中は定期的に血圧測定等を行うこと。[9.1.7、11.2参照]

＊**8.6** 血小板減少があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。[11.1.9参照]

8.7 本剤は消失半減期が長く（6～9日間）、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で2ヵ月かかる場合があり、その間リンパ球数減少などの薬力学的効果も持続するため、感染症の発現等に注意すること。[1.3、10.2、11.1.1、16.1.1、16.1.2参照]

＊**8.8** 本剤の投与中止後に、投与開始前より重度の疾患増悪が報告されており、投与中止後概ね24週までに認められている。投与を中止する場合には、重度の疾患増悪に留意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者又は感染症が疑われる患者

感染症が増悪するおそれがある。[1.3、8.2.1、8.2.3、11.1.1参照]

9.1.2 水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者

本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがある。[1.3、8.2.1-8.2.3、11.1.1参照]

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を誘発するおそれがある。[1.3、8.2.1、8.2.3、11.1.1参照]

9.1.4 第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者

投与開始時に重篤な心リズム障害があらわれるおそれがある。[1.2、8.1.1-8.1.4、11.1.2参照]

9.1.5 心拍数の低い患者又は失神の既往歴のある患者

投与開始時に本剤による心拍数低下の影響を受けやすい。[1.2、8.1.1-8.1.4、11.1.2、17.3.2参照]

9.1.6 低カリウム血症、先天性QT延長症候群又はQT延長のある患者

QT間隔を過度に延長させるおそれがある。[17.3.1参照]

9.1.7 高血圧の患者

症状が増悪するおそれがある。[8.5参照]

9.1.8 黄斑浮腫のある患者

黄斑浮腫が増悪するおそれがある。[1.1、8.3、11.1.3参照]

9.1.9 糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者

黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な検査を実施すること。[1.1、8.3、11.1.3参照]

9.1.10 重度の呼吸器疾患を有する患者

症状が増悪するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害又はその既往歴のある患者

血中濃度が上昇又は半減期が延長するおそれがある。また、症状が増悪するおそれがある。[8.4、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中及び最終投与後2ヵ月間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤投与中に妊娠した患者において、奇形を有する児が認められたとの報告がある。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ）、内臓異常（ラット：総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等）及び骨格変異（ウサギ）を含む発生毒性が認められている。[2.3、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。心機能、肝機能及び免疫機能等が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にCYP4Fサブファミリーで代謝され、特にCYP4F2の寄与が大きいと考えられている。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） [2.4、8.2.2参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので接種しないこと。本剤投与中止後も薬力学的効果が持続するため、リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。
クラスⅠa抗不整脈剤 キニジン （硫酸キニジン） プロカインアミド （アミサリン）等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン （アンカロン） ソタロール （ソタコール）等 [2.5参照]	Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	本剤の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン [8.2.2参照]	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
抗腫瘍剤、免疫抑制剤 ミトキサントロン等 [8.7、11.1.1参照]	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後までは免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する。
β遮断薬 アテノロール等 カルシウム拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム等 [11.1.2参照]	本剤の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（45.3%）

細菌、真菌、ウイルス等による感染症があらわれることがある。感染症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の投与中断を考慮するとともに、早期に適切な処置を行うこと。また、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中

止し、適切な処置を行うこと。播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎の死亡例が報告されている。[1.3、8.2.1-8.2.3、8.7、9.1.1-9.1.3、10.2参照]

11.1.2 徐脈性不整脈（徐脈：11.2%、**房室ブロック**（第Ⅰ度から第Ⅱ度：5.0%、第Ⅲ度：0.04%）**等）**
心拍数低下、房室伝導の遅延等の徐脈性不整脈があらわれ、血圧低下、浮動性めまい、疲労、動悸等の症状を伴うこともある。本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行い、少なくともそれらの徴候・症状が消失し、安定化するまで患者を観察すること。[1.2、8.1.1-8.1.4、9.1.4、9.1.5、10.2、17.3.2参照]

11.1.3 黄斑浮腫（0.6%）
異常が認められた場合には眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断すること。[1.1、8.3、9.1.8、9.1.9参照]

11.1.4 悪性リンパ腫（頻度不明）

11.1.5 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）
頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 虚血性及び出血性脳卒中（頻度不明）
頭痛、嘔気、麻痺症状、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.7 末梢動脈閉塞性疾患（0.04%）
四肢の疼痛、しびれ等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊**11.1.9 血小板減少**（0.1%）
[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
血液・リンパ	リンパ球減少、白血球減少	－	－	－
精神系	－	－	うつ病	－
神経系	頭痛	浮動性めまい、傾眠	片頭痛、錯感覚	－
眼	－	－	霧視、眼痛	－
呼吸器	－	上気道の炎症、呼吸困難、咳嗽、一酸化炭素拡散能減少	努力呼気量減少	－
消化器	下痢	悪心、胃炎、腹痛、アフタ性口内炎、便秘、歯周炎、胃腸炎	－	－
肝胆道系[注1)]	肝機能検査値異常（29.2%）	γ-GTP増加、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加	－	－
皮膚	－	発疹、脱毛症、湿疹	そう痒症	－
筋骨格系	－	－	背部痛、筋肉痛、関節痛	－
全身症状	－	けん怠感、疲労、発熱	無力症	－
その他	－	高コレステロール血症、血中トリグリセリド増加、高血圧[注2)]	体重減少	過敏症

注1）[8.4参照]
注2）[8.5参照]
注3）承認時までの国内臨床試験の集計を優先して記載した。国内臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は、承認用法・用量（1日1回0.5mg）を含む外国臨床試験で認められた副作用の発現頻度に基づき記載した。

13. 過量投与

13.1 処置
本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤との関連性は明らかではないが、初回投与後6時間は異常を認めず、投与24時間以内に心停止又は原因不明の死亡に至った海外症例が報告されている。

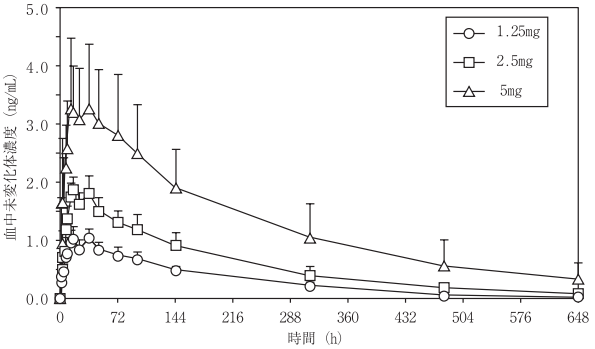
15.1.2 再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした海外の無作為化二重盲検比較臨床試験において、本剤0.5mg投与群はプラセボ群と比較して基底細胞癌の発現率が高い傾向が認められた［本剤投与群1.8%（14/783例）、プラセボ群0.6%（5/773例）］との報告がある。

15.1.3 一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤0.5mg又はプラセボを1日1回36ヵ月間（最長5年間）経口投与した結果、本剤0.5mg群におけるEDSS、9-Hole Peg Test（上肢運動機能の評価指標）及びTimed 25-foot Walk Test（下肢運動機能の評価指標）を用いた複合的評価指標に基づく3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（ハザード比：0.95、95%信頼区間0.80～1.12）[1)]。[5.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラットを用いた26週間反復投与毒性試験で0.3mg/kg/日以上、サルを用いた52週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上の用量で気管支・肺接合部の平滑筋肥大が認められた。また、イヌを用いた26週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上の用量で心臓の血管病変（動脈壁肥厚及び線維化）が認められた。これらの所見に関して、臨床用量での安全域は確保されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
健康成人（19例）にフィンゴリモド1.25、2.5、5mg[注]を単回経口投与したとき、投与16時間後（中央値）に最高血中薬物濃度（Cmax）に到達し、消失半減期は5.8～7.6日間であった[2)]。[8.7参照]



フィンゴリモド1.25、2.5、5mgを単回経口投与したときの未変化体の血中濃度推移（平均値+標準偏差）

フィンゴリモド1.25、2.5、5mgを単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1.25mg N=6	2.5mg N=7	5mg N=6
Tmax（h）	16（16～36）※	16（16～36）※	16（12～36）※
Cmax（ng/mL）	1.1±0.2	1.9±0.3	3.5±1.2
AUClast（ng・h/mL）	168±27	353±87	823±292
$T_{1/2}$（days）	5.9±2.4	5.8±1.5	7.6±3.4

平均値±標準偏差、※中央値（最小値～最大値）

16.1.2 反復投与
健康成人（6例）にフィンゴリモド5mg[注]を1日1回7日間反復経口投与したときの、未変化体及び活性本体であるリン酸化体の投与1日目及び7日目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。未

変化体の消失半減期は7.9日間であり、単回投与と同様であった[2]。[8.7参照]

フィンゴリモド5mgを7日間反復経口投与したときの未変化体及びリン酸化体の薬物動態パラメータ

	投与1日目			投与7日目			
	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (days)
未変化体	14 (6~16)※	3.1±0.8	54±12	12 (6~16)※	18.2±4.8	382±106	7.9±2.0
リン酸化体	14 (6~16)※	3.7±1.1	52±14	9 (6~16)※	11.3±3.5	236±76	6.0±2.4

平均値±標準偏差、※中央値（最小値~最大値）

多発性硬化症患者（108例）にフィンゴリモド0.5又は1.25mg[注)]を1日1回6ヵ月間反復経口投与したとき、薬物濃度はいずれも投与2ヵ月後までに定常状態に到達し、定常状態における未変化体及びリン酸化体の血中濃度は下表のとおりであった[3]。

フィンゴリモド0.5又は1.25mgを6ヵ月間反復経口投与したときの未変化体及びリン酸化体の血中濃度

	未変化体		リン酸化体	
評価時期	0.5mg群	1.25mg群	0.5mg群	1.25mg群
15日後	2.64±1.01 (54)	6.76±2.59 (54)	1.37±0.61 (54)	3.60±1.54 (54)
1ヵ月後	3.15±1.30 (54)	8.01±2.55 (51)	1.69±0.87 (54)	4.32±1.52 (51)
2ヵ月後	2.96±1.23 (52)	8.77±3.08 (50)	1.57±0.81 (51)	4.88±1.93 (50)
3ヵ月後	3.19±1.31 (51)	8.61±3.02 (49)	1.70±0.86 (50)	4.80±1.92 (49)
6ヵ月後	3.50±1.44 (47)	8.92±3.55 (48)	1.82±0.81 (47)	4.84±2.09 (48)

ng/mL（例数）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子（29例）にフィンゴリモド1.25mg[注)]を空腹時又は高脂肪食摂取後30分に単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUC並びにリン酸化体のAUCに食事の影響は認められなかったが、リン酸化体のCmaxは食事により34%低下した。また、未変化体及びリン酸化体ともに食事により吸収が遅延した[4]（外国人のデータ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人（40例）にフィンゴリモド1.25mg[注)]を単回経口投与したとき、投与後12～16時間で最高血中濃度に到達し、そのバイオアベイラビリティは93%であった[4,5]（外国人のデータ）。

16.3 分布

フィンゴリモドの血球への移行性は高く、血球移行率は約86%であった。リン酸化体の血球移行率は18%以下であった。フィンゴリモド及びリン酸化体の蛋白結合率は99.7%以上であった[6]（*in vitro*）。

16.4 代謝

フィンゴリモドの主要代謝経路は、薬理学的に活性を有するフィンゴリモドリン酸化体（S）-エナンチオマーへの可逆的なリン酸化、主にCYP4F2を介する酸化的代謝及びその後の脂肪酸β酸化様の分解、及び非極性セラミド類似体の生成であった。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男子（4例）に^{14}C標識したフィンゴリモド4.47mg[注)]を単回経口投与したとき、投与量の約81%が不活性代謝物として尿中に排泄され、未変化体及びリン酸化体は尿中には排泄されなかった。糞中には投与放射能量の約11%が排泄され、未変化体及びリン酸化体はそれぞれ投与量の2.4%及び1.7%であった。単回投与後34日間の回収率は投与量の89%であった[7]（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

重度（Ccr 30mL/min未満）の腎機能障害者（9例）にフィンゴリモド1.25mg[注)]を単回経口投与したとき、健康成人に比べて、未変化体のCmax及びAUCがそれぞれ32%及び43%増加し、リン酸化体のCmax及びAUCがそれぞれ25%及び14%増加した。未変化体及びリン酸化体とも、消失半減期に変化はみられなかった。なお、不活性代謝物M2（カルボン酸代謝物）のCmaxは3倍以上、不活性代謝物M3（カルボン酸代謝物）のCmax及びAUCはそれぞれ8倍及び14倍に増加した[8]（外国人のデータ）。

16.6.2 肝機能障害

軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害者（22例）にフィンゴリモド（1又は5mg）[注)]を単回経口投与したとき、健康成人に比べて、未変化体のCmaxに変化はみられなかったが、AUCがそれぞれ12%、44%及び103%増加した。軽度の肝機能障害者では消失半減期に変化はみられなかったが、中等度及び重度の肝機能障害者では消失半減期がそれぞれ49%及び50%延長した。リン酸化体は重度の肝機能障害者においてのみ測定し、健康成人に比べてCmax及びAUCがそれぞれ22%及び29%減少した[9,10]（外国人のデータ）。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

健康成人（22例）にケトコナゾール200mgを1日2回9日間反復経口投与し、4日目にフィンゴリモド5mg[注)]を単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ約1.2倍及び約1.7倍に増加した。リン酸化体のCmaxはケトコナゾールの影響を受けなかったが、AUCは約1.7倍に増加した。ケトコナゾールの血漿中トラフ濃度に影響は認められなかった[11]（外国人のデータ）。

16.7.2 シクロスポリン

乾癬患者（12例）にシクロスポリン200mgを1日2回8日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド1mg[注)]を単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、シクロスポリンのCmax及びAUCに影響は認められなかった[12]（外国人のデータ）。

16.7.3 経口避妊薬

健康成人女性（31例）に経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgの配合剤）を1日1回28日間反復経口投与し、15日目から28日目までフィンゴリモド0.5mgを反復経口投与したとき、エチニルエストラジオールのCmax及びAUCに影響は認められなかった。レボノルゲストレルのCmax及びAUCは、フィンゴリモドの併用によりそれぞれ1.1倍及び1.2倍に増加した。また、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった[13]（外国人のデータ）。

16.7.4 アトロピン

健康成人（22例）にアトロピン（初回に0.25mgを静脈内投与し、心拍数110~120bpm又は総投与量2mgに達するまで0.25mgを追加投与）とフィンゴリモド5mg[注)]を併用投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった[14]（外国人のデータ）。

16.7.5 イソプロテレノール

健康成人（14例）にイソプロテレノール（1μg/mLのイソプロテレノール溶液を心拍数110±10bpm又は最大注入速度5μg/minに達するまで静脈内投与［最大投与量100μg］）とフィンゴリモド5mg[注)]を併用投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった[15]（外国人のデータ）。

16.7.6 アテノロール

健康成人（12例）にアテノロール50mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド5mg[注)]を単回経口投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、アテノロールのCmax及びAUCに影響は認められなかった[16]（外国人のデータ）。

16.7.7 ジルチアゼム

健康成人（13例）にジルチアゼム240mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド5mg[注)]を単回経口

投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、ジルチアゼムのCmax及びAUCに影響は認められなかった[16]（外国人のデータ）。

16.7.8 カルバマゼピン

健康成人（23例）にカルバマゼピン100～600mgを漸増投与で1日2回49日間反復経口投与し、定常状態に達した35日目にフィンゴリモド2mg[注)]を単回経口投与したとき、未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ18%及び40%減少した。リン酸化体のCmax及びAUCはそれぞれ18%及び38%減少した[17]（外国人のデータ）。

注）本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II相臨床試験

再発性多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤0.5mg、1.25mg[注)]又はプラセボを1日1回6ヵ月間経口投与した結果、本剤0.5mg群における投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合は、下表のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（p=0.004、投与群を因子、スクリーニング時のGd造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル）[18]。

投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合（mFAS）

	プラセボ群	0.5mg群
Gd造影病巣の認められなかった患者の割合（ベースライン）[a)]	57.9%（33/57例）	57.9%（33/57例）
投与3及び6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった患者の割合	40.4%（21/52例）	70.0%（35/50例）
オッズ比［95%信頼区間］[b)]		3.628［1.504、8.753］
p値[b)]		0.004

a）ランダム化された患者
b）投与群を因子、スクリーニング時のGd造影病巣数を共変量としたロジスティック回帰モデル

副作用発現率は、本剤0.5mg群で75.4%（43/57例）、本剤1.25mg群で85.2%（46/54例）であった。主な副作用は、本剤0.5mg群で鼻咽頭炎26.3%（15/57例）、肝機能検査値異常21.1%（12/57例）等、本剤1.25mg群で肝機能検査値異常31.5%（17/54例）、鼻咽頭炎16.7%（9/54例）等であった。

17.1.2 国内長期投与試験

第II相試験を完了した症例を対象に実施した継続長期投与試験において、Gd造影病巣が認められなかった患者の割合は、下表のとおりであった[19]。

Gd造影病巣が認められなかった患者の割合（Ex-mFAS）

	投与3及び6ヵ月後の両時点	投与9及び12ヵ月後の両時点
プラセボ-0.5mg群	26.1%（6/23例）	69.6%（16/23例）
0.5mg-0.5mg群	77.8%（35/45例）	84.4%（38/45例）

本試験の期間中の副作用発現率は、プラセボ-0.5mg群で74.1%（20/27例）、0.5mg-0.5mg群で57.4%（27/47例）であった。主な副作用は、プラセボ-0.5mg群で鼻咽頭炎22.2%（6/27例）、肝機能検査値異常14.8%（4/27例）等、0.5mg-0.5mg群で鼻咽頭炎21.3%（10/47例）、肝機能検査値異常6.4%（3/47例）等であった。

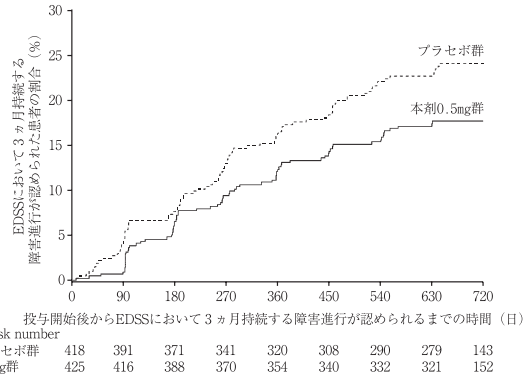
17.1.3 外国第III相臨床試験

外国人再発寛解型多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤0.5mg、1.25mg[注)]又はプラセボを1日1回24ヵ月間経口投与した結果、本剤0.5mg群における24ヵ月間の投与期間中における年間再発率の推定値は、下表のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（p<0.001、投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数としたnegative binomial regression model）。また、本剤0.5mg群におけるEDSS評価に基づく3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、下図のとおりであり、プラセボ群と比較して延長し、統計学的な有意差が認められた（p=0.026、ログランク検定）[20]。

24ヵ月間の投与期間中における年間再発率（ITT）

	プラセボ群（418例）	0.5mg群（425例）
推定値［95%信頼区間］	0.40［0.34、0.47］	0.18［0.15、0.22］
年間再発率の比		0.46
p値		<0.001

投与群を因子、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアを共変量、治験参加期間の対数値をオフセット変数としたnegative binomial regression model



at risk number

プラセボ群	418	391	371	341	320	308	290	279	143
0.5mg群	425	416	388	370	354	340	332	321	152

3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間（ITT）

副作用発現率は、本剤0.5 mg群で61.9%（263/425例）であった。主な副作用は、ALT増加9.2%（39/425例）、鼻咽頭炎7.3%（31/425例）、上気道感染6.8%（29/425例）等であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する作用

健康成人（113例）にフィンゴリモド1.25mg[注)]及び2.5mg[注)]を1日1回7日間用量漸増法で反復経口投与したとき、QTcFは延長し、90%信頼区間の上限は14msec以下であった[21]（外国人のデータ）。［9.1.6参照］

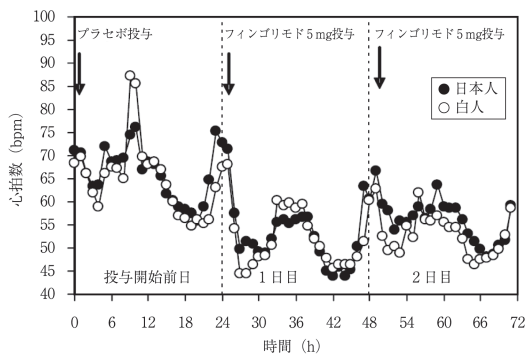
フィンゴリモド1.25、2.5mgを反復投与又はモキシフロキサシン400mgを単回投与したときのQTcF延長時間

薬剤	QTcF延長時間（msec）[#1]（プラセボとの差［90%又は96%信頼区間[#2]］）
フィンゴリモド1.25mg	10.64［7.46、13.83］
フィンゴリモド2.5mg	10.65［7.41、13.88］
モキシフロキサシン400mg	10.61［5.94、15.28］

#1　12誘導心電図は投与7日目の投与後（プラセボ群及びフィンゴリモド投与群は0、1.5、3、6、8及び12時間、モキシフロキサシン投与群は1.5、3及び6時間）に測定した。
#2　フィンゴリモドは90%信頼区間、モキシフロキサシンは96%信頼区間を示す。

17.3.2 心拍数に対する作用

健康成人（各6例）を対象にフィンゴリモド5mg[注)]を反復経口投与したとき、心拍数は以下のとおり推移した。［1.2、8.1.1-8.1.4、9.1.5、11.1.2参照］



注）本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

フィンゴリモドは生体内で活性代謝物であるリン酸化体に代謝される[22]。リン酸化体は、スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体1（$S1P_1$受容体）と結合し、その内在化と分解を誘導することで、$S1P_1$受容体の機能的アンタゴニストとして作用するため、リンパ節などの二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制する。ミエリン抗原特異的なTh17細胞を含む自己反応性T細胞も、同様の機序でリンパ節からの移出が抑制されるため、中枢神経系組織への浸潤が抑制される[23,24]。

一方、外来性病原体の感染に対し重要な役割を担うエフェクターメモリーT細胞は、二次リンパ組織を介する循環能を有さないため、フィンゴリモドはエフェクターメモリーT細胞に対しほとんど影響しない[25]。

また、フィンゴリモドは、ヒト及び動物の中枢神経系（CNS）への移行性を有し、アストログリオーシス、脱髄、及び神経細胞の傷害を抑制することが明らかにされている[26]。

18.2 実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）

多発性硬化症の動物モデルであるマウスの再発寛解型EAEにおいて、フィンゴリモドを治療的に経口投与したとき、神経症状の再発抑制作用を示した[27]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

フィンゴリモド塩酸塩（Fingolimod Hydrochloride）

化学名

2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol monohydrochloride

分子式

$C_{19}H_{33}NO_2$・HCl

分子量

343.93

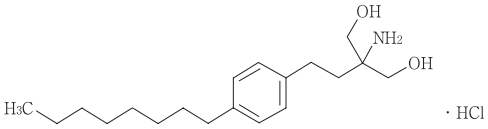
性状

白色の粉末である。水、メタノール又はエタノールに溶けやすく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

分配係数

D22.26（1-オクタノール／水）

化学構造式



20．取扱い上の注意

凍結を避けること。

22．包装

14カプセル［14カプセル（PTP）×1］

56カプセル［14カプセル（PTP）×4］

23．主要文献

1）Lublin,F.et al.：Lancet 2016;387（10023）:1075-1084 ［20160315］

2）社内資料：日本人及び白人健康成人の薬物動態（2011年9月26日承認、CTD2.7.6-3.3.3） ［20114629］

3）社内資料：日本人多発性硬化症患者での薬物動態（2011年9月26日承認、CTD2.7.6-5.1.1） ［20114630］

4）社内資料：食事の影響（2011年9月26日承認、CTD2.7.6-1.1.3） ［20114631］

5）社内資料：経口バイオアベイラビリティ（2011年9月26日承認、CTD2.7.6-1.1.2） ［20114633］

6）社内資料：*In vitro*血球移行率及び蛋白結合率（2011年9月26日承認、CTD2.6.4-4.1） ［20114634］

7）社内資料：ヒトADME試験（2011年9月26日承認、CTD2.7.6-3.1.2） ［20114635］

8）David,O.J.et al.：Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.2015; 53（10）:847-854 ［20160026］

9）Kovarik,J.M.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2005; 45（4）: 446-452 ［20113389］

10）Kovarik,J.M.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2006; 46（2）: 149-156 ［20113390］

11）Kovarik,J.M.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2009; 49（2）: 212-218 ［20113392］

12）Kovarik,J.M.et al.：Ann.Pharmacother. 2004; 38（7-8）: 1153-1158 ［20113391］

13）社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用（2011年9月26日承認、CTD2.7.6-3.4.3） ［20114637］

14）Kovarik,J.M.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol. 2008; 66（2）:199-206 ［20113394］

15）Kovarik,J.M.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2008; 48（3）: 303-310 ［20113395］

16）Kovarik,J.M.et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol. 2008; 64（5）: 457-463 ［20113393］

17）社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用 ［20142314］

18）Saida,T.et al.：Mult.Scler. 2012; 18（9）: 1269-1277 ［20120868］

19）Kira,J.et al.：BMC Neurol. 2014; 14: 21 ［20140786］

20）Kappos,L.et al.：New Engl.J.Med. 2010; 362（5）: 387-401 ［20110569］

21）社内資料：QT間隔（2011年9月26日承認、CTD2.7.6-4.1.8） ［20114641］

22）Brinkmann,V.et al.：Am.J.Transplant. 2004; 4（7）: 1019-1025 ［20113400］

23）千葉健治：日本臨床免疫学会会誌 2009; 32（2）: 92-101 ［20104552］

24）Brinkmann,V.：Br.J.Pharmacol. 2009; 158（5）: 1173-1182 ［20113921］

25）Kursar,M.：Eur.J.Immunol. 2008; 38（1）: 127-138 ［20113922］

26）Choi,J.W.et al.：Proc.Natl.Acad.Sci.USA. 2011; 108（2）: 751-756 ［20142313］

27）Chiba,K.et al.：Int.Immunopharmacol. 2011; 11（3）: 366-372 ［20113923］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1－23－1

(14)

＊最新の添付文書を参照すること。

＊2025年３月改訂（第2版）
2024年12月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
８７２３９９

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

	スターターパック	0.92mg
承認番号	30600AMX00296000	30600AMX00295000
＊販売開始	2025年3月	2025年3月

劇薬、処方箋医薬品[注)]

潰瘍性大腸炎治療剤／
スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節剤
オザニモド塩酸塩カプセル

ゼポジア®カプセルスターターパック
ゼポジア®カプセル0.92mg

Zeposia® capsules starter pack
Zeposia® capsules 0.92mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。

1.2 本剤の投与により心拍数の低下がみられ、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高いことから、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で本剤の投与を開始すること。［2.3-2.5、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照］

1.3 本剤の投与により、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合に使用すること。［8.6、11.1.3参照］

1.4 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等）の使用を十分勘案すること。［5.参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 活動性の感染症を有する患者［9.1.2、11.1.1参照］
2.3 本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度又はⅣ度の心不全を発症した患者［1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照］
2.4 モビッツⅡ型第2度房室ブロック、第3度房室ブロック又は洞不全症候群の既往歴又は合併症のある患者（ペースメーカー使用患者を除く）［1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照］
2.5 重度かつ未治療の睡眠時無呼吸のある患者［1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照］
2.6 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［9.3.1、11.1.4参照］
2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.8 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼポジアカプセルスターターパック	
有効成分	1カプセル中 オザニモド塩酸塩0.25mg （オザニモドとして0.23mg）	1カプセル中 オザニモド塩酸塩0.50mg （オザニモドとして0.46mg）
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、三二酸化鉄

販売名	ゼポジアカプセル0.92mg
有効成分	1カプセル中 オザニモド塩酸塩1.00mg （オザニモドとして0.92mg）
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ゼポジアカプセルスターターパック	
含量（オザニモドとして）	0.23mg	0.46mg
色	ボディ：淡灰色 キャップ：淡灰色	ボディ：淡灰色 キャップ：橙色
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形		
大きさ	4号カプセル	4号カプセル
質量	約138mg	約138mg
識別コード	OZA 0.23mg	OZA 0.46mg

販売名	ゼポジアカプセル0.92mg
含量（オザニモドとして）	0.92mg
色	ボディ：橙色 キャップ：橙色
剤形	硬カプセル剤
外形	
大きさ	4号カプセル
質量	約138mg
識別コード	OZA 0.92mg

4. 効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等）で適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤を投与すること。[1.4参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、心拍数の低下が生じる可能性が高くなることから、用法・用量を遵守すること。[1.2、2.3-2.5、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]

7.2 本剤の休薬期間が以下に該当する場合は、休薬前と同一の用量で投与再開した場合に一過性の心拍数低下が生じる可能性があるため、0.23mgから投与を再開し、用法・用量のとおり漸増すること。

・投与開始後14日以内に1日以上の休薬
・投与開始後15～28日の間に7日間を超えて連続して休薬
・投与開始後28日を経過した後に14日間を超えて連続して休薬

7.3 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）のある患者へは投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には、1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mgを1日1回、8日目以降は1回0.92mgを2日に1回経口投与すること。[9.3.2、16.6.2参照]

7.4 本剤の投与開始後12週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

7.5 感染症のリスクが増加する可能性があるため、本剤とステロイドを除く免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン等）、生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤等との併用を避けること。本剤とこれらの薬剤を併用した臨床試験は実施していない。また、投与中止後の本剤の消失には3ヵ月を要することがあるため、本剤投与終了から3ヵ月以内にこれらの薬剤を投与する場合は、患者の状態をより慎重に観察し、感染症等の副作用の発現に十分注意すること。[8.7、11.1.1参照]

7.6 スターターパックに含まれるカプセル（0.23mgカプセル及び0.46mgカプセル）と0.92mgカプセルの生物学的同等性は示されていないため、1～7日目はスターターパック、8日目以降は0.92mgカプセルを使用し、互換使用を行わないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、以下に注意すること。[1.2、2.3-2.5、7.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]

8.1.1 本剤の投与開始前に12誘導心電図により心伝導異常の有無を確認し、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。

8.1.2 患者又はその家族等に対し、本剤投与後に失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。特に本剤の漸増期間中は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じる可能性が高いため、十分注意すること。

8.2 本剤の漸増期間中には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。[11.1.5参照]

8.3 肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査（ALT、AST、ビリルビン等）を行い、以後も定期的な肝機能検査を行うこと。[9.3.2、11.1.4参照]

8.4 本剤の薬理作用により循環血中のリンパ球数が減少するため、本剤投与開始前に血液検査（血球数算定等）を行うとともに、投与中には定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。本剤投与開始後、リンパ球数が200/mm^3未満となった場合には投与を中断して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意すること。投与再開は、リンパ球数500/mm^3以上を目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[9.1.2、11.1.1、11.1.6参照]

8.5 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹を発症すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。接種する場合は、ワクチンの効果が十分に得られる期間が経過した後に本剤の投与を開始すること。

8.6 黄斑浮腫があらわれることがあるため、本剤投与中は眼底検査を含む定期的な眼科学的検査を実施すること。患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。[1.3、9.1.3、11.1.3参照]

8.7 投与中止後の本剤の消失には3ヵ月を要することがあるため、この期間中は感染症等の副作用の発現に対する観察を継続すること。[7.5、9.1.2、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心拍数低下、心伝導異常、不整脈等を含む心疾患（禁忌対象を除く）のリスクを有する患者又はこれらのリスクを有する薬剤を投与中の患者

本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。本剤の投与を考慮する場合には、本剤の投与開始前に12誘導心電図及びバイタルサインを測定し、初回投与後6時間は継続してバイタルサインの測定を行うこと。投与から6時間経過後に12誘導心電図を測定し、異常が認められる場合には、12誘導心電図及びバイタルサインの測定を継続すること。また、初回投与後の患者の状態に応じて、漸増期間中も12誘導心電図及びバイタルサインを測定することを検討すること。なお、本剤を休薬し、再度漸増を行う場合も、同様の測定を行うこと。本剤の投与により心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあり、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高い。[1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、10.2、11.1.5、17.3.2参照]

9.1.2 感染症のある患者（活動性の感染症を有する患者を除く）

[2.2、8.4、8.7、11.1.1参照]

9.1.3 黄斑浮腫の既往又は黄斑浮腫のリスク因子（ブドウ膜炎又は糖尿病の既往歴等）を有する患者

本剤投与開始前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な眼科学的検査を実施すること。[8.6、11.1.3参照]

9.1.4 重度の呼吸器疾患を有する患者

症状が増悪するおそれがある。[15.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。[2.6、11.1.4参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）のある患者

投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には、用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。[7.3、8.3、11.1.4、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギにおいて、オザニモドの臨床曝露量の5倍以上の曝露量で、胚・胎児死亡、骨化遅延、並びに大血管及び骨格の異常が認められている。[2.7、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への本剤の移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはないが、ラットで本剤及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。

10. 相互作用
オザニモドの活性代謝物CC112273はモノアミンオキシダーゼ（MAO）-Bにより生成し、その代謝にはCYP2C8が関与する。[16.7.1参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒性麻しんワクチン 乾燥弱毒性風しんワクチン 乾燥BCG等 [2.8参照]	生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低3ヵ月間は接種を避けること。生ワクチンによる免疫獲得が必要な場合は、本剤投与開始1ヵ月以上前に接種すること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると、病原性をあらわすおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8阻害作用を有する薬剤 クロピドグレル等 [16.7.1参照]	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
CYP2C8誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 [16.7.1参照]	本剤の活性代謝物の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の代謝が促進され血中濃度が低下する。
MAO阻害剤 セレギリン等	本剤の活性代謝物の血中濃度が変動するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の生成が阻害され血中濃度が低下する、又は本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
QT延長作用のある薬剤 クラスⅠa抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン ソタロール等 [9.1.1、11.1.5参照]	心拍数の減少により、Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 ジゴキシン等 [9.1.1、11.1.5参照]	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。
β遮断剤 プロプラノール等 カルシウムチャネル拮抗剤 ジルチアゼム等 [9.1.1、11.1.5、16.7.4、16.7.5参照]	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用する際には注意すること。なお、本剤の投与開始時に、β遮断剤とカルシウムチャネル拮抗剤との3剤併用はしないことが望ましい。	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与終了後3ヵ月間はワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 感染症
帯状疱疹（2.8%）、口腔ヘルペス（0.6%）等の感染症があらわれることがある。[2.2、7.5、8.4、8.7、9.1.2参照]

11.1.2 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害、視覚障害等のPMLが疑われる症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 黄斑浮腫（0.6%）
異常が認められた場合には眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、本剤の投与を中止すること。[1.3、8.6、9.1.3参照]

11.1.4 肝機能障害（4.5%）
悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸、褐色尿等の肝機能障害が疑われる症状があらわれた場合には、肝機能検査を実施し、肝機能障害が確認された場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[2.6、8.3、9.3.1、9.3.2参照]

11.1.5 徐脈性不整脈（1.7%）
本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、8.2、9.1.1、10.2、17.3.2参照]

11.1.6 リンパ球減少（10.2%）
[8.4参照]

11.1.7 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）
頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			上咽頭炎
免疫系障害		過敏症（発疹、蕁麻疹を含む）	
神経系障害	頭痛		
血管障害	高血圧		
一般・全身障害および投与部位の状態			末梢性浮腫
臨床検査	γ-GTP増加、ALT増加		努力呼気量減少、努力肺活量減少

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意
本剤のカプセルを噛んだり、開けたりせずにそのまま飲み込んで服用すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
本剤との因果関係は明確ではないが、国内外の臨床試験において悪性腫瘍が報告されている。他のS1P受容体調節剤において皮膚悪性腫瘍のリスクの増加が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報
ラット及びサルを用いた一般毒性試験において、肺重量の増加及び肺胞の単核細胞浸潤の発現率の増加が認められた。[9.1.4参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（33例）にオザニモド0.23mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与したときのオザニモド及び主要活性代謝物CC112273の薬物動態パラメータを下表に示す[1]。

測定対象	時点	オザニモド投与量	薬物動態パラメータ		
			Cmax（pg/mL）	Tmax（h）	AUC（0-24h）（pg・h/mL）
オザニモド	投与1日目	0.23mg（N=33）	39.0±10.1	12.0［6.03-16.0］※	592±163
CC112273	投与1日目	0.23mg（N=33）	102±17.8	16.0［8.00-24.0］※	1555±306

平均値±標準偏差、※Tmaxは中央値［範囲］

16.1.2 反復投与

日本人健康成人（33例）にオザニモド0.46、0.92、1.84mg[注)]を4～10日間の漸増期間を設け1日1回、28日間反復経口投与したときのオザニモド及びCC112273の薬物動態パラメータを下表に示す[1]。

測定対象	時点	オザニモド投与量	薬物動態パラメータ		
			Cmax（pg/mL）	Tmax（h）	AUC（TAU）（pg・h/mL）
オザニモド	投与28日目	0.46mg（N=11）	126±22.0	10.0［6.00-14.0］※	2290±450
		0.92mg（N=10）	300±81.5	9.00［0.00-14.0］※	5587±1405
		1.84mg（N=12）	599±115	8.00［6.00-14.0］※	11212±2471
CC112273	投与28日目	0.46mg（N=11）	1972±626	10.0［8.00-14.0］※	42137±13123
		0.92mg（N=10）	4108±1196	10.0［0.00-16.0］※	86856±24446
		1.84mg（N=12）	7998±1760	10.1［8.00-24.0］※	167850±37765

投薬スケジュール：［0.46mg反復投与］1～4日目は0.23mg、5～28日目は0.46mgを1日1回経口投与［0.92mg反復投与］1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8～28日目は0.92mgを1日1回経口投与［1.84mg反復投与］1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8～10日目は0.92mg、11～28日目は1.84mgを1日1回経口投与
平均値±標準偏差、※Tmaxは中央値［範囲］

母集団薬物動態解析から推定された日本人の潰瘍性大腸炎患者にオザニモド0.92mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態におけるオザニモド及びCC112273の薬物動態パラメータを下表に示す[2]。オザニモドの血漿中濃度は投与開始後7日以内に定常状態に到達し、累積率は約2であった。CC112273の血漿中濃度は投与開始後約57日で定常状態に到達し、累積率は約18であった[3]。

測定対象	薬物動態パラメータ	
	Cmax（pg/mL）	AUC（TAU）（pg・h/mL）
オザニモド（N=127）	454±82.4	8280±1560
CC112273（N=131）	8270±3990	195000±95200

平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（24例）にオザニモド0.92mgを高脂肪食又は低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してオザニモドのCmax及びAUCに食事の影響は認められなかった[4]（外国人データ）。

16.3 分布

オザニモドの見かけの分布容積（Vz/F）は5590Lであり、組織に広範囲に分布することが示された[5]（外国人データ）。オザニモド（500～1,000nmol/L）のヒト血漿蛋白結合率は97.8～98.7%であった。CC112273及び活性代謝物CC1084037（いずれも500nmol/L）のヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ99.1%及び99.3%であった[6]。

16.4 代謝

オザニモドはアルデヒドデヒドロゲナーゼ（ALDH）/アルコールデヒドロゲナーゼ（ADH）及びCYP3A4による一次代謝によりそれぞれC-酸化体及びN-脱アルキル化体へと代謝され、N-脱アルキル化体はN-アセチルトランスフェラーゼ（NAT）-2によりN-アセチル化体が生成するか、MAO-Bにより脱アミノ化されて主要活性代謝物CC112273が生成する。CC112273はカルボニルレダクターゼ（CBR）により還元されて活性代謝物CC1084037が生成するか、CYP2C8による酸化を受けC-酸化体が生成する。CC1084037はアルド・ケトレダクターゼ（AKR）1C1/1C2及び/又は3β-及び11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）により速やかに酸化されてCC112273となる。CC112273とCC1084037は酸化還元反応により相互変換される。さらに、オキサジアゾール環の嫌気性還元代謝による多くの不活性代謝物の形成に腸内細菌叢が関与する[5]。

健康成人（28例）にオザニモド1.84mg[注)]を反復投与したとき、オザニモド、CC112273及びCC1084037の循環血中の曝露量はそれぞれ活性薬物の総曝露量の6%、73%及び15%であり、オザニモド、CC112273及びCC1084037を合わせると循環血中の活性薬物の総曝露量の約94%を占めた[7]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人（6例）に^{14}C標識したオザニモド0.92mgを単回経口投与したとき、投与放射能の約26%及び37%がそれぞれ投与240時間後までの尿中及び投与504時間後までの糞中に、主に不活性代謝物として排泄された[5]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

末期腎不全（ESRD）の被験者（8例）及び腎機能正常被験者（8例）にオザニモド0.23mgを単回経口投与したとき、腎機能障害がオザニモド及びCC112273の薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった[8]（外国人データ）。

測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比［90%信頼区間］末期腎不全被験者/腎機能正常被験者	
	Cmax	AUC（TAU）
オザニモド	0.922［0.682-1.247］	1.270［0.951-1.696］
CC112273	0.781［0.666-0.917］	0.766［0.606-0.969］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害被験者（各8例）並びに肝機能正常被験者（10例）にオザニモドを投与1～4日目に0.23mg、5～7日目に0.46mg、8日目に0.92mgを1日1回反復経口投与したとき、肝機能障害が投与8日目のオザニモド、CC112273及びCC1084037の薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった[9]（外国人データ）。重度の肝機能障害被験者（Child-Pugh分類C）における試験は実施していない。［7.3、9.3.2参照］

肝機能障害の程度	測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比［90%信頼区間］肝機能障害被験者/肝機能正常被験者	
		総Cmax 非結合形Cmax	総AUC（LAST） 非結合形AUC（LAST）
軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類A、スコア5～6）	オザニモド	1.6338［0.9660-2.7633］ 1.8648［1.0375-3.3519］	1.5993［0.7704-3.3197］ 1.8253［0.8197-4.0646］
	CC112273	1.3163［0.8703-1.9908］ 1.4745［0.8715-2.4947］	1.9767［1.0240-3.8155］ 2.2143［1.0661-4.5988］
	CC1084037	1.3085［0.8819-1.9414］ 1.4526［0.9038-2.3345］	2.0695［0.8946-4.7872］ 2.2974［0.9324-5.6610］
中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類B、スコア7～9）	オザニモド	1.3569［0.8252-2.2310］ 1.6891［0.9572-2.9809］	1.1718［0.5799-2.3679］ 1.4587［0.6828-3.1164］
	CC112273	0.9222［0.6338-1.3417］ 1.3371［0.8478-2.1088］	1.3769［0.8782-2.1586］ 1.9964［1.1955-3.3337］
	CC1084037	1.0321［0.7374-1.4447］ 1.3577［0.9420-1.9568］	1.6144［0.9823-2.6534］ 2.1236［1.1815-3.8170］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

オザニモドは複数の生体内変換経路を介して広範に代謝され、一部CYP3A4により代謝される。主要活性代謝物CC112273はMAO-Bにより生成し、その代謝にはCYP2C8が関与する。オザニモドはP-gpの基質である。

薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[10]（外国人データ）。［10.、10.2参照］

併用薬の存在下におけるオザニモド及び活性代謝物の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	オザニモド投与量	測定対象	薬物動態パラメータの幾何平均比［90%信頼区間］併用/非併用	
				Cmax	AUC（LAST）又はAUC（INF）
シクロスポリン（P-gp/BCRP阻害薬）	600mg単回	0.46mg単回	オザニモド	1.008［0.881-1.153］	1.193［0.997-1.427］
			CC112273	0.865［0.746-1.003］	1.020［0.850-1.223］
			CC1084037	0.992［0.865-1.139］	1.109［0.714-1.724］
ゲムフィブロジル（国内未承認）（CYP2C8阻害薬）	600mg1日2回	0.46mg単回	オザニモド	1.083［0.9455-1.2402］	0.972［0.8499-1.1110］
			CC112273	1.265［1.0782-1.4830］	1.470［1.1083-1.9502］
			CC1084037	1.353［1.1368-1.6096］	1.687［1.2545-2.2697］
イトラコナゾール（CYP3A/P-gp阻害薬）	200mg1日1回	0.92mg単回	オザニモド	1.026［0.8984-1.1719］	1.125［0.9702-1.3048］
			CC112273	0.786［0.6942-0.8889］	0.945［0.8112-1.1016］
			CC1084037	0.775［0.6649-0.9041］	0.883［0.7547-1.0322］
リファンピシン（CYP3A/2C8誘導薬）	600mg1日1回	0.92mg単回	オザニモド	0.789［0.6759-0.9199］	0.758［0.6409-0.8970］
			CC112273	0.868［0.7467-1.0093］	0.402［0.3193-0.5057］
			CC1084037	0.848［0.7201-0.9981］	0.446［0.3456-0.5767］

母集団薬物動態解析より、潰瘍性大腸炎患者にオザニモド0.92mgを1日1回反復投与したときの定常状態におけるCC112273のAUC（TAU）は、プレドニゾン又はプレドニゾロンの非併用時及び併用時でそれぞれ93400pg・h/mL及び97800pg・h/mLと推定された[10]。

16.7.2 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

オザニモドが併用薬の薬物動態に及ぼす影響は以下のとおりであった[11]（外国人データ）。

オザニモドの存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	オザニモド投与量	薬物動態パラメータの幾何平均比［90%信頼区間］併用/非併用	
			Cmax	AUC（INF）
エチニルエストラジオール（経口避妊薬）	35μg単回	0.92mg1日1回	0.999［0.937-1.065］	0.948［0.917-0.981］
ノルエチステロン（経口避妊薬）	1mg単回	0.92mg1日1回	0.924［0.839-1.017］	0.922［0.873-0.974］

16.7.3 プソイドエフェドリン

健康成人（56例）に、プラセボ又はオザニモド1.84mg[注]を10日間の漸増期間を設け1日1回、30日間反復経口投与し、投与30日目にプソイドエフェドリン60mgを併用で単回経口投与し、オザニモドとプソイドエフェドリンの併用投与が血圧に及ぼす影響を評価した。オザニモドとプソイドエフェドリンを併用投与したときとプソイドエフェドリンを単独投与したときの収縮期血圧及び拡張期血圧の最小二乗平均値の差［90%信頼区間］は、それぞれ0.86［-1.81,3.53］mmHg及び0.64［-1.23,2.51］mmHgであった[7]（外国人データ）。

16.7.4 プロプラノロール

健康成人（18例）に、プロプラノロール80mgを1日1回5日間反復経口投与、投与5日目にオザニモド0.23mgを併用で単回経口投与し、オザニモドとプロプラノロールの併用投与の陰性変時作用を評価した。プロプラノロールの定常状態時にオザニモドを併用投与したときの投与12時間までの心拍数の最低値の最小二乗平均値について、オザニモド単独投与時との差［95%信頼区間］は0.47［-2.18,3.12］bpm、プロプラノロール単独投与時との差［95%信頼区間］は-3.60［-5.09,-2.12］bpmであった[12]（外国人データ）。オザニモド0.92mgを反復投与したときの定常状態における評価並びにオザニモド、プロプラノロール及びカルシウムチャネル拮抗薬の3剤を併用したときの評価は実施していない。［10.2参照］

16.7.5 ジルチアゼム

健康成人（18例）に、ジルチアゼム240mgを1日1回5日間反復経口投与、投与5日目にオザニモド0.23mgを併用で単回経口投与し、オザニモドとジルチアゼムの併用投与の陰性変時作用を評価した。ジルチアゼムの定常状態時にオザニモドを併用投与したときの投与12時間までの心拍数の最低値の最小二乗平均値について、オザニモド単独投与時との差［95%信頼区間］は-1.39［-3.17,0.39］bpm、ジルチアゼム単独投与時との差［95%信頼区間］は-4.60［-7.49,-1.71］bpmであった[12]（外国人データ）。オザニモド0.92mgを反復投与したときの定常状態における評価並びにオザニモド、ジルチアゼム及びβ遮断薬の3剤を併用したときの評価は実施していない。［10.2参照］

注）本剤の承認された用法及び用量は「オザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

経口5-アミノサリチル酸製剤又はステロイドの投与歴がある中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した[13]。オザニモド0.92mg若しくは0.46mg※又はプラセボを1日1回経口投与した。オザニモドは漸増投与し、オザニモド0.46mg群では、1～4日目は0.23mg、以降は0.46mgを1日1回経口投与し、オザニモド0.92mg群では、1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、以降は0.92mgを1日1回経口投与した。主要評価項目である投与12週時点の臨床的改善率[注1]は下表のとおりであり、主要評価項目においてオザニモド0.46mg群及びオザニモド0.92mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善が認められた。

	オザニモド0.46mg群	オザニモド0.92mg群	プラセボ群
投与12週時点の臨床的改善率	52.9%（36/68例）	61.5%（40/65例）	32.3%（21/65例）
プラセボ群との差［95%信頼区間］、p値[ab]	20.6［4.4, 36.7］%、0.0158	30.1［14.0, 46.2］%、0.0006	-

a.生物製剤の使用歴及びステロイドの使用（あり又はなし）により層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定に基づく

b.有意水準両側5%。0.92mg群、0.46mg群の順で検定をする固定順序法により多重性を調整

投与12週時点の臨床的寛解率[注2]は、オザニモド0.46mg群で17.6%（12/68例）、オザニモド0.92mg群で24.6%（16/65例）、プラセボ群で1.5%（1/65例）であった。

投与12週時に臨床的改善が認められた患者は同じ治療を継続した。当該患者における投与52週時点の臨床的寛解率[注2]は、オザニモド0.46mg群で17.6%（12/68例）、オザニモド0.92mg群で29.2%（19/65例）、プラセボ群で7.7%（5/65例）であった。

投与12週までの副作用発現割合は、オザニモド0.46mg群で14.7%（10/68例）、オザニモド0.92mg群で23.1%（15/65例）及びプラセボ群で13.8%（9/65例）であった。主な副作用は、オザニモド0.46mg群で肝機能検査値上昇2.9%（2/68例）、オザニモド0.92mg群でALT増加3.1%（2/65例）、AST増加3.1%（2/65例）及び肝機能異常3.1%（2/65例）であった。

投与52週までの副作用発現割合は、オザニモド0.46mg群で20.6%（14/68例）、オザニモド0.92mg群で32.3%（21/65例）及びプラセボ群で13.8%（9/65例）であった。主な副作用は、オザニモド0.46mg群でγ-GTP増加5.9%（4/68例）、頭痛2.9%（2/68例）及び肝機能検査値上昇2.9%（2/68例）、オザニモド0.92mg群でALT増加4.6%（3/65例）、帯状疱疹3.1%（2/65例）、回転性めまい3.1%（2/65例）、肝機能異常3.1%（2/65例）、γ-GTP増加3.1%（2/65例）、AST増加3.1%（2/65例）及び肝機能検査値上昇3.1%（2/65例）であった。

注1）完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上かつ30%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから1ポイント以上低下又は絶対値が1ポイント以下となった場合

注2）直腸出血サブスコアが0ポイントで、排便回数サブスコアが1ポイント以下で（かつ排便回数サブスコアがベースラインから1ポイント以上低下）、かつ内視鏡所見サブスコアが1ポイント以下の場合

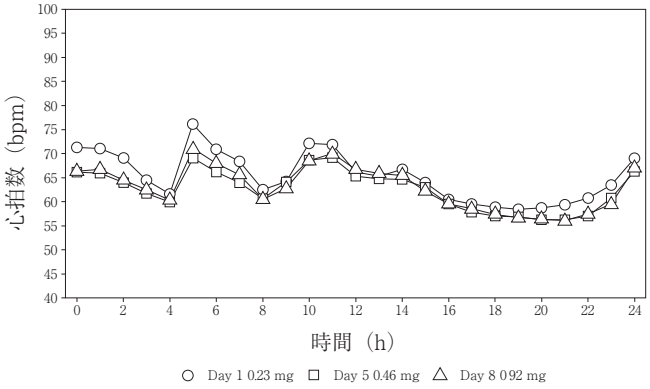
17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人を対象としたQT/QTc評価試験において、オザニモドを1～4日目に0.23mg、5～7日目に0.46mg、8～10日目に0.92mg、11～14日目に1.84mg※を1日1回反復経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの変化量（プラセボ補正）の95%片側信頼区間の上限は閾値の10msecを下回り、QTc間隔の延長は認められなかった[14]。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、投与52週時までに500msec超又はベースラインから60msec超のQTcF延長を示した患者がオザニモド0.46mg群で、各々、3.0%（2/67例）及び3.0%（2/67例）に認められた。オザニモド0.92mg群ではいずれも認められなかった[15]。

17.3.2 心拍数に対する影響

健康成人にオザニモドを1～4日目に0.23mg、5～7日目に0.46mg、8日目以降に0.92mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目、5日目、8日目の心拍数の推移は以下のとおりであった[16]（外国人データ）。［1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5参照］



※本剤の承認された用法及び用量は「オザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与」である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

オザニモドは、スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体1（$S1P_1$受容体）及び$S1P_5$受容体に対して高い親和性で選択的に結合する。$S1P_1$受容体に結合し活性化が生じると$S1P_1$受容体の内在化及び分解が誘導されるため、機能的には拮抗作用を示す[17),18)]。この作用により、リンパ球はリンパ組織と全身循環血間のS1P濃度勾配を感知することができなくなるため、末梢リンパ組織にリンパ球が保持され、循環血中のリンパ球数が減少する。大腸炎の非臨床モデルにおいて、循環血中及び結腸のリンパ球数の減少に伴い、大腸炎の症状及び病理組織学的所見が改善することが示されている[19)～21)]。

18.2 げっ歯類炎症性腸疾患モデルに対する作用

2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）誘発、又はナイーブT細胞養子移入による炎症性腸疾患げっ歯類モデルで、オザニモドの投与によって、疾患由来の体重減少、大腸の重量と長さに基づく疾患重症度並びに近位及び遠位結腸の病理組織学的所見の改善が認められた[22)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

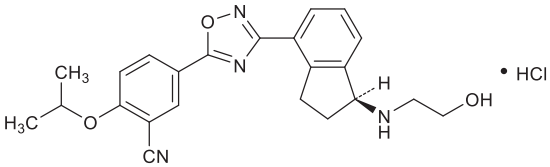
一般名：オザニモド塩酸塩（Ozanimod Hydrochloride）

化学名：5-(3-｛(1*S*)-1-[(2-Hydroxyethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl｝-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]benzonitrile monohydrochloride

分子式：$C_{23}H_{24}N_4O_3$・HCl

分子量：440.92

構造式：



性状：白色～類白色の固体である。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈ゼポジアカプセルスターターパック〉

7カプセル［(0.23mg×4カプセル、0.46mg×3カプセル）×1パック］

〈ゼポジアカプセル0.92mg〉

28カプセル［7カプセル（PTP）×4］

23．主要文献

1）社内資料：日本人の薬物動態試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.13）
2）社内資料：母集団薬物動態解析
3）社内資料：オザニモドの薬物動態特性（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.1.4）
4）社内資料：食事の影響評価試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
5）社内資料：マスバランス試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.10）
6）社内資料：蛋白結合（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.1.2.1.2）
7）社内資料：Pseudoephedrineとの薬物相互作用試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.16）
8）社内資料：腎機能障害の影響評価試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.7）
9）社内資料：肝機能障害の影響評価試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.19）
10）社内資料：シクロスポリン、ゲムフィブロジル、イトラコナゾール、リファンピシン、プレドニゾン又はプレドニゾロンとの薬物相互作用（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.7.3）
11）社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.8）
12）社内資料：プロプラノロール又はジルチアゼムとの薬物相互作用試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.9）
13）社内資料：RPC01-3103試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.6.5.1）
14）社内資料：QT/QTc評価試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.4.1）
15）社内資料：心臓電気生理学（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.3.4.5）
16）社内資料：心臓への影響評価試験（2024年12月27日承認、CTD 2.7.2.2.2.12）
17）社内資料：In vitro薬理試験（2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.1.3）
18）Scott FL, et al. Br J Pharmacol. 2016；173：1778-1792
19）Sanada Y, et al. PLoS One. 2011；6：e23933.
20）Shimano K, et al. PLoS One. 2019；14：e0226154.
21）Song J, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2008；324：276-283.
22）社内資料：In vivo薬理試験（2024年12月27日承認、CTD 2.6.2.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

＊25．保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2026年3月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

2025年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
872399

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

スフィンゴシン 1-リン酸受容体（$S1P_{1,4,5}$）調節薬
エトラシモド L-アルギニン錠

劇薬、処方箋医薬品[注]

ベルスピティ®錠 2mg

VELSIPITY® Tablets 2mg

承認番号	
販売開始	—

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。

1.2 本剤の投与により一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延がみられ、特に本剤の投与初期に生じる可能性が高いことから、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で本剤の投与を開始すること。[2.3、2.4、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6参照]

1.3 黄斑浮腫等の眼疾患があらわれることがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。[8.5、9.1.3、11.1.1参照]

1.4 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。[5.参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症のある患者［7.1、8.3、9.1.2、10.2、11.1.2参照］

2.3 本剤投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度又はⅣ度の心不全を発症した患者［1.2、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6参照］

2.4 モビッツⅡ型第2度房室ブロック又は第3度房室ブロック、洞不全症候群、洞房ブロックの既往又は罹患のある患者（ペースメーカー使用患者を除く）［1.2、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6参照］

2.5 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名	ベルスピティ錠2mg
有効成分	1錠中 エトラシモドとして2mg （エトラシモドL-アルギニンとして2.762mg）
添　加　剤	D-マンニトール、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ、黄色4号アルミニウムレーキ、青色1号アルミニウムレーキ

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
ベルスピティ錠2mg	上面　下面　側面  直径：6.4mm、厚さ：3.6mm	ETR 2	緑色のフィルムコーティング錠

4. 効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.4参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはエトラシモドとして2mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 感染症のリスクが増大するおそれがあるため、本剤と免疫抑制剤（タクロリムス、アザチオプリン等）、生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害薬等との併用を避けること。本剤とこれらの薬剤を併用した臨床試験は実施していない。[2.2、8.3、9.1.2、10.2、11.1.2参照]

7.2 本剤の投与開始後12週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 一過性の心拍数減少、房室伝導遅延があらわれることがあるため、本剤投与開始前に、心電図検査を行い、心伝導系に異常がないか確認すること。患者又はその家族等に対し、本剤投与後に失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。特に本剤の投与初期（休薬後の投与再開時を含む）は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じる可能性が高いため、十分注意すること。[1.2、2.3、2.4、9.1.1、10.2、11.1.6参照]

8.2 浮動性めまいが報告されているため、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.3 感染症のリスクが増大するおそれがあるため、以下の点に注意すること。[2.2、7.1、9.1.2、10.2、11.1.2-11.1.4参照]

・本剤投与開始前に、リンパ球数を含めた全血球数の検査値を確認し、本剤投与中も定期的に検査を実施すること。リンパ球数が200/mm^3未満となった場合には休薬して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意すること。投与再開は、リンパ球数500/mm^3超を目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。

・本剤の末梢血リンパ球数減少などの薬力学的な作用は、最終投与から約2週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続すること。

8.4 肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に、過去6ヵ月以内の肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン等）を確認し、以降も定期的に肝機能検査を実施すること。[9.3、11.1.5、16.6.2参照]

8.5 黄斑浮腫があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。本剤投与中に視覚の変化が認められた場合にも、眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。[1.3、9.1.3、11.1.1参照]

8.6 スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節薬を投与した患者において、皮膚悪性腫瘍を含む悪性腫瘍が報告されていることから、悪性腫瘍の発現には注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 徐脈性不整脈及び房室伝導遅延のリスクが高い患者

以下のような患者に本剤を投与する前に、循環器を専門とする医師へ相談し、本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。

・顕著なQT延長のある患者（男性：QTcF≧450msec、女性：QTcF≧470msec）
・Ia群又はIII群の抗不整脈薬による治療を要する不整脈のある患者
・不安定な虚血性心疾患、心不全、心停止の既往歴、脳血管疾患、又はコントロールされていない高血圧のある患者（過去6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類III度又はIV度の心不全を発症した患者を除く）
・安静時心拍数が50bpm未満の患者
・症候性徐脈、再発性心原性失神、又は未治療の重度睡眠時無呼吸の既往歴のある患者
・モビッツI型第2度房室ブロックの既往歴のある患者（ペースメーカー使用患者を除く）

本剤投与開始前に脈拍、血圧及び心電図を測定すること。初回投与後4時間は継続して脈拍及び血圧を測定し、初回投与から4時間後に心電図を測定すること。脈拍、血圧又は心電図に異常が認められた場合は、回復するまでさらに継続して脈拍、血圧及び心電図を測定すること。処置が必要な場合は、一晩測定を続け、本剤の2回目の投与時にも、初回投与時と同様に脈拍、血圧及び心電図を測定すること。なお、本剤を休薬し、投与再開する場合も、同様の測定を行うこと。

また、本剤投与中は、患者の状態に応じて、脈拍、血圧及び心電図の測定を検討すること。[1.2、2.3、2.4、8.1、10.2、11.1.6参照]

9.1.2 感染症のある患者（重篤な感染症のある患者を除く）

[2.2、7.1、8.3、10.2、11.1.2参照]

9.1.3 糖尿病、ぶどう膜炎、網膜疾患のある患者又はこれらの既往歴のある患者

黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に、眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。定期的な眼科学的検査の間隔と内容は患者の状態に応じて眼科医と連携して決定すること。[1.3、8.5、11.1.1参照]

9.1.4 重度の呼吸器疾患を有する患者

重度の呼吸器疾患を有する患者には本剤を慎重に投与すること。症状が悪化するおそれがある。[15.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。[8.4、11.1.5、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与を開始する前に、本剤が胎児に重篤な悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明すること。本剤投与中及び最終投与後7日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット及びウサギ）が認められている。ラットでは、外表奇形、内臓奇形及び内臓変異が、ウサギでは、内臓奇形、骨格奇形及び骨格変異がみられている[1)]。これらの変化は、臨床用量（2mg）投与時のヒト曝露量の約5倍以上の曝露量で認められている。[2.6、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行する可能性が示唆されている[1)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

エトラシモドは主にCYP2C8、CYP2C9及びCYP3Aによって代謝される。[16.4、16.7.1-16.7.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） [2.5参照]	生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。生ワクチンを接種する必要がある場合、本剤投与開始4週間以上前に接種すること。また、本剤の投与中及び投与終了後最低2週間は接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8、CYP2C9又はCYP3Aを阻害する薬剤 フルコナゾール等 [16.7.1参照]	単剤又は複数の薬剤の組み合わせにより CYP2C8、CYP2C9又はCYP3Aのうち少なくとも2種類を阻害する薬剤を本剤と併用すると、本剤の曝露量が増加する可能性がある。このような薬剤は併用しないことが望ましい。 CYP2C9のPoor metabolizer (PM) である患者又は疑いのある患者は、CYP2C8又はCYP3Aのうち少なくとも1種類を阻害する薬剤を本剤と併用すると、本剤の曝露量が増加する可能性がある。このような薬剤は併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が阻害され、曝露量が増加する可能性がある。
CYP2C8、CYP2C9又はCYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン等 [16.7.4参照]	単剤又は複数の薬剤の組み合わせにより CYP2C8、CYP2C9 又は CYP3A のうち少なくとも 2 種類を中程度以上に誘導する薬剤を本剤と併用すると、本剤の曝露量が減少し、有効性が減弱する可能性がある。このような薬剤は併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が促進され、曝露量が減少する可能性がある。
β遮断薬 アテノロール プロプラノロール等 [1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、11.1.6参照]	本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	心拍数減少に付加的に作用する可能性がある。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 カルシウムチャネル拮抗薬等 ベラパミル ジルチアゼム等 [1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、11.1.6参照]	本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数減少に付加的に作用する可能性がある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 クラスIa抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン ソタロール等 [1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、11.1.6参照]	本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。また、それによりQT延長及びTorsade de pointesを生じる可能性がある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数減少に付加的に作用する可能性がある。
抗腫瘍薬 免疫調節剤 免疫抑制剤等 ミトキサントロン等 [2.2、7.1、8.3、9.1.2、11.1.2参照]	これらの薬剤と併用する場合、及び本剤投与中止後数週間以内にこれらの薬剤を投与する場合は注意すること。	免疫系へ付加的な影響を及ぼす可能性がある。
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与中止2週間後までは不活化ワクチンの接種の効果が減弱する可能性がある。	免疫系に抑制的な作用を及ぼす可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 黄斑浮腫（0.1%）

異常が認められた場合には眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、本剤の投与を中止すること。[1.3、8.5、9.1.3参照]

11.1.2 感染症（0.9%）

重篤な感染症があらわれた場合には、休薬し、適切な処置を行うこと。[2.2、7.1、8.3、9.1.2、10.2参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害、視覚障害等のPMLが疑われる症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3参照]

11.1.4 リンパ球減少

リンパ球数減少（5.8%、28.0%）[注)] 及びリンパ球減少症（7.8%、10.8%）[注)] があらわれることがある。[8.3参照]

注）発現頻度は以下の順に記載した。

- 本剤2mgを投与された日本人を含む1037例（6試験、最長投与期間163.0週、投与期間の中央値49.57週）
- 本剤2mgを投与された日本人93例（4試験、最長投与期間203.0週、投与期間の中央値78.14週）

11.1.5 肝機能障害（0.7%）

悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸、暗色尿等の肝機能障害が疑われる症状があらわれた場合には、肝機能検査を実施し、肝機能障害が確認された場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[8.4、9.3、16.6.2参照]

11.1.6 徐脈性不整脈（徐脈：1.5%、房室ブロック：0.6%）

本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、10.2参照]

11.1.7 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.3～1%	0.3%未満
感染症及び寄生虫症			尿路感染
血液及びリンパ系障害			好中球減少症
代謝及び栄養障害		高コレステロール血症	高カリウム血症、食欲減退
神経系障害	浮動性めまい、頭痛	傾眠	頭部不快感、片頭痛
眼障害			視力障害
耳及び迷路障害			耳鳴
血管障害			高血圧
胃腸障害		悪心、潰瘍性大腸炎、腹部膨満、嘔吐	口内炎
皮膚及び皮下組織障害			寝汗
一般・全身障害及び投与部位の状態			発熱、疲労、非心臓性胸痛、無力症
臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	ALT増加、肝酵素上昇、AST増加	血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少

国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相試験、国際共同第Ⅲ相試験、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の結果（673例）から算出した。

13. 過量投与

本剤を過量投与した場合は、徐脈の徴候及び症状の観察を行い、入院下での経過観察も考慮すること。経過観察中は、心拍数、血圧及び心電図を定期的に測定すること。なお、本剤に特異的な解毒薬はない。本剤による心拍数の減少に対しては、アトロピン硫酸塩水和物の静注投与により回復する可能性がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与により努力性肺活量や1秒努力呼気量の低下があらわれることがある。[9.1.4参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 2年間のマウスがん原性試験において、血管腫及び血管肉腫の発現率増加が認められた。これらの変化に関する無影響量は2mg/kg/日であり、そのときの曝露量は臨床用量（2mg）投与時のヒト曝露量の約19倍である[2)]。

15.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験において、評価を行った最低用量である1mg/kg/日から心臓左心室の動脈壁の肥大や過形成が認められた[3)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人（30例）に本剤0.1mg（6例）、0.35mg（6例）、1mg（6例）、3mg（6例）、5mg（6例）を単回経口投与したとき[注)]、エトラシモドのC_{max}及びAUC_{inf}は概ね用量に比例して増加した[4)]（外国人データ）。

本剤0.1、0.35、1、3、5mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
0.1mg	1.73±0.61	6.0 (4.0-12.0)	79.8±21.3	37.4±5.6
0.35mg	6.28±0.36	7.0 (1.5-24.0)	268±31	30.7±2.7
1mg	17.2±5.5	6.0 (2.0-8.0)	793±168	32.8±5.0
3mg	60.5±11.7	3.5 (1.5-8.0)	2,600±840	35.0±5.8
5mg	102±19	4.0 (3.0-6.0)	4,390±610	33.8±2.3

算術平均値±標準偏差、T_{max}：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

日本人健康成人（10例）に本剤2mgを1日1回7日間反復経口投与したときのエトラシモドの薬物動態パラメータは以下のとおりである[5]。

本剤2mgを1日1回7日間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

測定時点 (日目)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{tau} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1	45.0±6.30	3.0 (2.0-5.0)	687±117	NC
7	91.4±21.1	4.0 (2.0-12.1)	1,570±317	39.4±5.1

算術平均値±標準偏差、T_{max}：中央値（範囲）、NC：算出せず

エトラシモドの薬物動態は健康成人と潰瘍性大腸炎患者で同様であった。

16.2 吸収

エトラシモドは透過性が高く[6]（*in vitro*）、健康成人（8例）に^{14}C標識エトラシモド2mgを単回経口投与したとき[注)]、投与240時間後までに糞中に排泄された未変化体は少量（投与した総放射能の11.2%）であったことから、エトラシモドの吸収率は高い[7]（外国人データ）。

16.2.1 食事の影響

健康成人（18例）に高脂肪食摂取後に本剤2mgを単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してT_{max}は2時間（中央値）遅延したが、C_{max}及びAUCに食事の影響は認められなかった[8]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人（10例）に本剤2mgを1日1回反復経口投与したときのV_z/Fの平均値は66Lであった[9]（外国人データ）。エトラシモドのヒト血漿蛋白結合率は97.9%であった[10]（*in vitro*）。

16.4 代謝

エトラシモドは主に肝代謝により消失し、CYP2C8（38%）、CYP2C9（37%）及びCYP3A4（22%）によって主に水酸化体及び酸化体へと代謝され、CYP2C19及びCYP2J2によってもわずかに代謝される[11]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人（8例）に^{14}C標識エトラシモド2mgを単回経口投与したとき[注)]、投与336時間後までに投与放射能の82%が糞中、5%が尿中に排泄された。エトラシモドの未変化体は糞中で検出されたが、尿中では検出されなかった[7]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

重度（eGFR 29mL/min以下：8例）の腎機能障害者に本剤2mgを単回経口投与したとき、腎機能正常被験者（eGFR 90mL/min以上：8例）と比較して、エトラシモドのC_{max}及びAUCへの影響は認められなかった[12]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害

軽度（Child-Pugh分類A：8例）、中等度（Child-Pugh分類B：8例）及び重度（Child-Pugh分類C：6例）の肝機能障害者に本剤2mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（14例）と比較して、エトラシモドのAUCがそれぞれ13%、29%及び57%増加した[13]（外国人データ）。[8.4、9.3、11.1.5参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルコナゾール（CYP2C9及びCYP3Aを中程度に阻害する薬剤）

健康成人（19例）に、フルコナゾール200mgを15日間1日1回反復経口投与し（1日目は400mg投与）、5日目に本剤1mgを併用で単回経口投与したとき[注)]、エトラシモドのAUCは84%増加した[14]（外国人データ）。[10.、10.2参照]

16.7.2 gemfibrozil（CYP2C8を強く阻害する薬剤）

健康成人（19例）に、gemfibrozil 600mgを15日間1日2回反復経口投与し、5日目に本剤1mgを併用で単回経口投与したとき[注)]、エトラシモドのAUCは36%増加した[14]（外国人データ）。[10.参照]

16.7.3 イトラコナゾール（CYP3Aを強く阻害する薬剤）

健康成人（19例）に、イトラコナゾール200mgを13日間1日1回反復経口投与し、5日目に本剤1mgを併用で単回経口投与したとき[注)]、エトラシモドのAUCは32%増加した[15]（外国人データ）。[10.参照]

16.7.4 リファンピシン（CYP3Aを強く誘導する薬剤、CYP2C8及びCYP2C9を中程度に誘導する薬剤）

健康成人（18例）に、リファンピシン600mgを15日間1日1回反復経口投与し、8日目に本剤2mgを併用で単回経口投与したとき、エトラシモドのAUCは49%減少した[14]（外国人データ）。[10.、10.2参照]

注）本剤の承認された用法及び用量は、2mgを1日1回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（APD334-302/ELEVATE UC 12：寛解導入試験）

既存治療（経口5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、チオプリン製剤、生物学的製剤又はヤヌスキナーゼ阻害薬のうち1剤以上）に対して効果不十分、反応消失又は不耐の中等症から重症[注1)]の活動期潰瘍性大腸炎患者（354例、うち日本人患者48例）を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した[16)]。

本剤2mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与した。主要評価項目である12週時のmodified Mayoスコア（MMS）に基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された（p=0.026）。

注1）MMSが4～9で、かつ内視鏡サブスコアが2以上、直腸出血サブスコアが1以上の患者

12週時のMMSに基づく臨床的寛解達成割合

投与群	評価例数[a)]	臨床的寛解[b)]達成例数	臨床的寛解率	群間差（95%信頼区間）[c)]	p値[c) d)]
本剤2mg/日	222	55	24.8%	9.69%（1.14、18.23）	0.026
プラセボ	112	17	15.2%	—	—

a）ベースラインのMMSが5～9の患者
b）臨床的寛解は、排便回数サブスコア＝0（又は、＝1でベースラインから1以上減少）、直腸出血サブスコア＝0及び内視鏡サブスコア1以下（脆弱性なし）と定義
c）Mantel-Haenszel法により層別因子［登録時の生物学的製剤又はJAK阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の疾患活動性（MMS：4～6又は7～9）］を調整した臨床的寛解達成割合の差、95%信頼区間及びp値
d）有意水準両側5%

副作用発現割合は、本剤群で12.6%（30/238例）であった。主な副作用（本剤群で1%超で発現）は、悪心1.7%（4/238例）、洞性徐脈1.7%（4/238例）、腹部膨満1.3%（3/238例）等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan：日本人潰瘍性大腸炎患者における継続投与試験）

中等症から重症[注1)]の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした本剤の寛解導入試験で12週間投与を完了した日本人患者（42例）を対象として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。寛解導入試験から移行した被験者を寛解導入試験と同一の投与群に割り付け、本剤2mg又はプラセボを1日1回40週間経口投与とした。主要評価項目である40週時（寛解導入試験での投与期間を含めると52週時）のMMSに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は、プラセボ群に比較して本剤群で高かった[17)]。

注1）MMSが4～9で、かつ内視鏡サブスコアが2以上、直腸出血サブスコアが1以上の患者

日本人患者における40週時のMMSに基づく臨床的寛解達成割合

投与群	評価例数[a)]	臨床的寛解[b)]達成例数	臨床的寛解率	群間差（95%信頼区間）[c)]
本剤2mg/日	28	7	25.0%	17.86%（-3.10、38.82）
プラセボ	14	1	7.1%	—

a）先行試験のベースラインのMMSが4～9の患者
b）臨床的寛解は、排便回数サブスコア＝0（又は、＝1でベースラインから1以上減少）、直腸出血サブスコア＝0及び内視鏡サブスコア1以下（脆弱性なし）と定義
c）未調整の臨床的寛解達成割合の差及び95%信頼区間

副作用発現割合は、本剤群で10.7%（3/28例）であり、2例以上に発現した副作用はなかった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（APD334-301/ELEVATE UC 52：52週間Treat-through design試験）

既存治療（経口5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、チオプリン製剤、生物学的製剤又はヤヌスキナーゼ阻害薬のうち1剤以上）に対して効果不十分、反応消失又は不耐の中等症から重症[注1)]の活動期潰瘍性大腸炎患者（433例）を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した[18)]。

本剤2mg又はプラセボを1日1回52週間経口投与した。主要評価項目（co-primary endpoints）である12週時及び52週時のMMSに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、両評価時点における本剤のプラセボに対する優越性が検証された（p<0.001）。

注1）MMSが4～9で、かつ内視鏡サブスコアが2以上、直腸出血サブスコアが1以上の患者

12週時及び52週時のMMSに基づく臨床的寛解達成割合

評価時点	投与群	評価例数[a]	臨床的寛解[b]達成例数	臨床的寛解率	群間差（95%信頼区間）[c]	p値[c] [d]
12週時	本剤2mg/日	274	74	27.0%	19.75%（12.88、26.63）	<0.001
	プラセボ	135	10	7.4%	—	—
52週時	本剤2mg/日	274	88	32.1%	25.39%（18.42、32.36）	<0.001
	プラセボ	135	9	6.7%	—	—

a）ベースラインのMMSが5～9の患者
b）臨床的寛解は、排便回数サブスコア＝0（又は、＝1でベースラインから1以上減少）、直腸出血サブスコア＝0及び内視鏡サブスコア1以下（脆弱性なし）と定義
c）Mantel-Haenszel法により層別因子［登録時の生物学的製剤又はJAK阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の疾患活動性（MMS：4～6又は7～9）］を調整した臨床的寛解達成割合の差、95%信頼区間及びp値
d）有意水準両側5%

副作用発現割合は、本剤群で15.9%（46/289例）であった。主な副作用（本剤群で1%超で発現）は、浮動性めまい2.8%（8/289例）、頭痛1.7%（5/289例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.4%（4/289例）等であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人を対象としたQT/QTc評価試験において、エトラシモドを1～7日目に2mg、8～12日目に3mg、13～14日目に4mg[注)]を1日1回反復経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの変化量（プラセボ補正）の90%片側信頼区間の上限は閾値の10msecを下回り、QTc間隔の延長は認められなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「エトラシモドとして2mgを1日1回経口投与」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

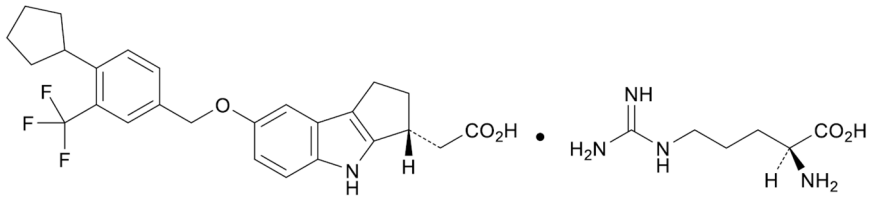
エトラシモドは5種類のS1P受容体サブタイプのうち$S1P_1$、$S1P_4$及び$S1P_5$受容体に高い親和性で結合する。エトラシモドは、$S1P_1$受容体に対するアゴニスト作用としてのGタンパク質の活性化とβ-アレスチン動員による$S1P_1$受容体の内在化の誘導作用を有する[19]。エトラシモドは、$S1P_1$受容体に結合し内在化を誘導することで$S1P_1$受容体の機能的アンタゴニストとして作用し、リンパ器官からのリンパ球の移出を部分的かつ可逆的に抑制、血中のリンパ球数を減少させることで組織内の活性化リンパ球数を減少させる[20,21]。

18.2 大腸炎モデル

$CD4^{陽性}CD45RB^{high}$ T細胞を重症複合型免疫不全マウスへ養子移入して誘発した大腸炎モデルマウスにエトラシモドを予防的に反復経口投与したとき、結腸のリンパ球浸潤を抑制し、結腸の炎症マーカー及び病理組織学的所見並びに体重減少を改善した[20]。またMDR1aをノックアウトした自然発生性大腸炎モデルマウスにエトラシモドを反復経口投与したとき、血中のリンパ球数を減少させ、結腸の炎症マーカー及び病理組織学的所見並びに体重増加抑制を改善した[20]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エトラシモドL-アルギニン（Etrasimod L-Arginine）
化学名：L-Argininium [(3*R*)-7-{[4-cyclopentyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[*b*]indol-3-yl]acetate
分子式：$C_{26}H_{26}F_3NO_3 \cdot C_6H_{14}N_4O_2$
分子量：631.69
性　状：白色～淡褐色の固体である。ジメチルスルホキシド及び酢酸（100）に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水及びエタノール（99.5）に溶けにくい。
化学構造式：



分配係数（logP）：6.8～9.0

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

28錠［14錠（PTP）×2］

23. 主要文献

1）　生殖発生毒性試験（2025年X月X日承認CTD2.6.6.6）
2）　がん原性試験（2025年X月X日承認CTD2.6.6.5）
3）　反復投与毒性試験（2025年X月X日承認CTD2.6.6.3）
4）　単回投与用量漸増試験（2025年X月X日承認CTD2.7.2.2.2.1.1）
5）　日本人と外国人のPKの比較（2025年X月X日承認CTD2.7.2.2.2.1.8）
6）　吸収（2025年X月X日承認CTD2.6.4.3）
7）　ヒトマスバランス試験（2025年X月X日承認CTD2.7.2.2.2.1.6）
8）　食事の影響（2025年X月X日承認CTD2.7.1.2.3）
9）　反復投与用量漸増試験（2025年X月X日承認CTD2.7.2.2.2.1.2）

10）分布 *In vitro*（2025年X月X日承認CTD2.6.4.4.1）
11）代謝（2025年X月X日承認CTD2.6.4.5）
12）腎機能障害の影響（2025年X月X日承認CTD2.7.2.2.2.1.11）
13）肝機能障害の影響（2025年X月X日承認CTD2.7.2.2.2.1.7）
14）フルコナゾール，gemfibrozil又はリファンピシンとの薬物相互作用（2025年X月X日承認CTD2.7.2.2.2.1.5）
15）イトラコナゾールとの薬物相互作用（2025年X月X日承認CTD2.7.2.2.2.1.14）
16）社内資料：有効性及び安全性に関する試験　APD334-302試験 治験総括報告書（2025年X月X日承認CTD2.7.6.18）
17）有効性及び安全性に関する試験　APD334-308試験（2025年X月X日承認CTD2.7.2.19）
18）社内資料：有効性及び安全性に関する試験　APD334-301試験 治験総括報告書（2025年X月X日承認CTD2.7.2.17）
19）効力を裏付ける試験 *In vitro*（2025年X月X日承認CTD2.6.2.2.1）
20）効力を裏付ける試験 *In vivo*（2025年X月X日承認CTD2.6.2.2.2）
21）薬力学（2025年X月X日承認CTD2.7.2.3.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

TABLE OF CONTENTS

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠 2
1.1. 効能又は効果（案） 2
1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠 2
2. 用法及び用量（案）とその設定根拠 3
2.1. 用法及び用量（案） 3
2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠 3

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

エトラシモドの寛解導入療法における有効性の評価には，中等症から重症の活動期にある UC 患者［従来の治療（経口 5-アミノサリチル酸，コルチコステロイド，チオプリン製剤），生物学的製剤またはヤヌスキナーゼ（以下，JAK）阻害薬の 1 つ以上に対して効果不十分，反応消失もしくは不耐であった患者］を対象にエトラシモド 2 mg を 1 日 1 回（以下，QD）投与した海外第 3 相試験の APD334-301 試験（以下，301 試験）および日本の施設も参加した国際共同第 3 相試験の APD334-302 試験（以下，302 試験）の 12 週時の併合データを主に用いた。エトラシモドの維持療法に関する評価には，301 試験および国内第 3 相試験の APD334-308 試験（以下，308 試験）の 52 週時のデータを主に用いた。

主要評価項目と重要な副次評価項目の結果の概略を以下に示す。詳細は M2.7.3 参照。

＜主要評価項目：臨床的寛解率＞

12 週時の臨床的寛解率は 301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。エトラシモド 2 mg 群の 12 週時の臨床的寛解率は，試験間で同様であった。

52 週時の臨床的寛解率は，301 試験ではエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く，308 試験でもエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。

＜重要な副次評価項目＞

12 週時の重要な副次評価項目（内視鏡的改善率，症候的寛解率および粘膜治癒率）はいずれも，301 試験，302 試験および併合解析のすべてでエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

52 週時の重要な副次評価項目［臨床的寛解維持率（12 週時および 52 週時の両方で臨床的寛解），内視鏡的改善率，症候的寛解率および粘膜治癒率，コルチコステロイドフリー臨床的寛解率］はいずれも 301 試験ではエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く，308 試験でもエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。

以上を踏まえ，効能又は効果（案）を設定した。

2. 用法及び用量（案）とその設定根拠

2.1. 用法及び用量（案）

通常，成人にはエトラシモドとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

以下を根拠として，中等症から重症の活動期にある日本人 UC 患者におけるエトラシモドの推奨用法及び用量は，2 mg QD が適切と判断した（M2.7.3.4 参照）。

＜薬物動態に対する人種の影響＞

健康な日本人と白人の治験参加者における薬物動態（PK）および薬力学（PD）を比較することを目的とした APD334-109 試験の結果から，日本人集団では，白人集団に比べて単回および反復投与後のエトラシモド曝露量（C_{max} および AUC）がやや高値を示したものの，用量および体重で補正すると，白人集団に対する日本人集団の幾何平均値の比の点推定値はほぼ 1 となり，集団間のエトラシモド曝露量の違いは，人種ではなく主に体重の差に起因すると考えられた。両集団において，血漿中エトラシモド曝露量の個体間変動（%CV）は低中程度であり，C_{max} および AUC について，両集団を通じてそれぞれ 12%～24%および 13%～28%であった。

UC 患者にエトラシモド 1 mg QD あるいは 2 mg QD を投与後 12 週時および 52 週時の血漿中トラフ濃度は，日本人 UC 患者［APD334-203 試験（以下，203 試験），302 試験および 308 試験］および外国人 UC 患者［APD334-003 試験（以下，003 試験），301 試験および 302 試験］で同程度であった。

また，母集団薬物動態による内因性要因の評価結果から，代表的な日本人治験参加者におけるエトラシモドの $C_{max,ss}$，AUC_{ss} および $C_{trough,ss}$ のモデル予測値は，同一体重の白人基準集団の予測値に対して，いずれも 101%であった。また，代表的な中国人治験参加者におけるエトラシモドの $C_{max,ss}$，AUC_{ss} および $C_{trough,ss}$ のモデル予測値は，同一体重の白人基準集団に対して，それぞれ 102%，102%および 103%であった。

以上より，日本人を含む人種の違いは，エトラシモドの薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考える。

＜用法選択の根拠＞

エトラシモドの用法は，主に非漸増投与法および漸増投与法の心拍数および末梢血中リンパ球数に与える影響を母集団最終 PK/PD（心拍数）および（リンパ球数）モデルを用いた評価結果に基づき選択した。漸増投与法では，初回投与日の心拍数への影響は減少したものの，投与後 5 日までに予測された最低値は，非漸増投与法の初回投与日に達する最低値と類似していた。また，漸増投与方法では，リンパ球数が最低値となり定常状態に達するまでに要する時間が，非漸増投与方法と比較して長くなることが予測された。さらに，非漸増投与法は，患者が服用するうえで簡便であり，利便性が高い用法である。以上により，エトラシモドの用法として非漸増投与法を選択した。

＜用量選択の根拠＞

海外第 2 相試験（003 試験）の有効性の結果は用量依存的であった。主要評価項目およびすべての副次評価項目に関して，エトラシモド 2 mg QD は，プラセボと比較して統計的に有意な改善を示し，一貫性がみられた。エトラシモド 1 mg QD は，プラセボと比較して数値的に高い改善を示したものの，統計的に有意な差はみられなかった。海外第 2 相継続投与試験［APD334-005 試験（以下，005 試験）］では，003 試験の 12 週時にエトラシモド 2 mg QD でみられた治療上のベネフィットが 52 週時まで持続した。003 試験および 005 試験において，12 週時から 52 週時までエトラシモド 2 mg QD で良好な安全性および忍容性がみられたことから，主要な第 3 相試験（301 試験および 302 試験）で評価する用法・用量として，エトラシモド 2 mg QD を選択した。日本人 UC 患者を対象とした国内第 2 相試験（203 試験）の有効性の結果は，003 試験と同様の傾向を示し，安全性および忍容性について，日本人集団に特有のシグナルは観察されなかった。

主要な第 3 相試験（301 試験および 302 試験）のデータは，中等症から重症の活動期にある UC 患者に対するエトラシモド 2 mg QD の有効性を支持するものであった。両試験ともに，主要評価項目である 12 週時の臨床的寛解率およびすべての副次評価項目に関して，エトラシモド 2 mg QD はプラセボに対して統計的に有意かつ臨床的に意義のある有効性を示した。

301 試験（52 週時まで投与した第 3 相試験）の結果は，UC 患者に対するエトラシモド 2 mg の QD 投与の長期有効性を支持するものであった。302 試験に参加し，12 週時の評価を完了した日本人治験参加者を対象とし，さらに 40 週間治験薬の投与を継続した国内第 3 相試験（308 試験）においても，302 試験の 12 週時に得られた有効性が維持されることが示され，安全性および忍容性について，日本人集団に特有のシグナルは観察されなかった。

生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療歴の有無にかかわらず，12 週時および 52 週時の主要評価項目に関して，エトラシモド 2 mg QD でプラセボと比較して高い改善がみられた。また，その他の因子別（年齢，性別，人種，体重など）の有効性評価において，エトラシモドの用法・用量の調整を必要とする因子は特定されなかった。

国内外で実施した第 2 相試験および／または第 3 相試験のデータを用いた母集団 PK/PD 解析においてもエトラシモド 2 mg QD の有効性を支持する結果が得られ，評価した共変量のうち，有効性評価項目に対するエトラシモドの作用に実質的な影響を及ぼす共変量はないと考えられた。

以上より，UC に対する開発プログラムで得られたエトラシモド 2 mg QD の結果が，日本人 UC 患者集団においても同様に得られる可能性が高いと判断した。

使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 **1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。**	他のスフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
1.2 本剤の投与により一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延がみられ、特に本剤の投与初期に生じる可能性が高いことから、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で本剤の投与を開始すること。［2.3、2.4、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6参照］	徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクを最小化するための対策として，ファイザー社の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）および他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に注意喚起を設定した。
1.3 黄斑浮腫等の眼疾患があらわれることがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。［8.5、9.1.3、11.1.1参照］	黄斑浮腫のリスクを最小化するための対策として，他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に注意喚起を設定した。
1.4 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。［5.参照］	他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）** 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に，一般的な注意喚起として設定した。
2.2 重篤な感染症のある患者［7.1、8.3、9.1.2、10.2、11.1.2参照］	感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）のリスクを最小化するための対策として，他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
2.3 本剤投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度又はⅣ度の心不全を発症した患者［1.2、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6参照］	徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクを最小化するための対策として，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
2.4 モビッツⅡ型第2度房室ブロック又は第3度房室ブロック、洞不全症候群、洞房ブロックの既往又は罹患のある患者（ペースメーカー使用患者を除く）［1.2、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6参照］	徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクを最小化するための対策として，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
2.5 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］	本剤は免疫系に抑制的に作用するため，生ワクチンを接種すると増殖し，病原性をあらわす可能性があることから，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］	生殖発生毒性のリスクを最小化するための対策として，非臨床試験結果に基づく新記載要領の基準に従い，他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.4参照］	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の適応を持つ他の薬剤の添付文書を参考に，本剤の臨床試験における選択基準を基に設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 感染症のリスクが増大するおそれがあるため、本剤と免疫抑制剤（タクロリムス、アザチオプリン等）、生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害薬等との併用を避けること。本剤とこれらの薬剤を併用した臨床試験は実施していない。［2.2、8.3、9.1.2、10.2、11.1.2参照］	感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）のリスクを最小化するための対策として，臨床試験の併用禁止基準を参考に，中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する免疫系に影響を与える可能性のある既存薬との併用に関する注意喚起を設定した。
7.2 本剤の投与開始後12週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。	投与12週時に臨床反応を達成していない治験参加者に対して，12週以降も投与を継続した場合の52週時点における臨床的寛解の達成率は低いことから漫然と投与されることがないよう設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 一過性の心拍数減少、房室伝導遅延があらわれることがあるため、本剤投与開始前に、心電図検査を行い、心伝導系に異常がないか確認すること。患者又はその家族等に対し、本剤投与後に失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。特に本剤の投与初期（休薬後の投与再開時を含む）は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じる可能性が高いため、十分注意すること。［1.2、2.3、2.4、9.1.1、10.2、11.1.6参照］	徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクを最小化するための対策として，CCDS，臨床試験の安全性情報および他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
8.2 浮動性めまいが報告されているため、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。	臨床試験の安全性情報に基づき，CCDSを参考に設定した。
8.3 感染症のリスクが増大するおそれがあるため、以下の点に注意すること。［2.2、7.1、9.1.2、10.2、11.1.2-11.1.4参照］ ・本剤投与開始前に、リンパ球数を含めた全血球数の検査値を確認し、本剤投与中も定期的に検査を実施すること。リンパ球数が200/mm^{3}未満となった場合には休薬して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意すること。投与再開は、リンパ球数500/mm^{3}超を目安とし、	感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）およびリンパ球減少のリスクを最小化するための対策として，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。 ・本剤の末梢血リンパ球数減少などの薬力学的な作用は、最終投与から約2週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続すること。	
8.4 肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に、過去6ヵ月以内の肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン等）を確認し、以降も定期的に肝機能検査を実施すること。［9.3、11.1.5、16.6.2参照］	肝機能障害のリスクを最小化するための対策として，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
8.5 黄斑浮腫があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。本剤投与中に視覚の変化が認められた場合にも、眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。［1.3、9.1.3、11.1.1参照］	黄斑浮腫のリスクを最小化するための対策として，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
8.6 スフィンゴシン1-リン酸（S1P）受容体調節薬を投与した患者において、皮膚悪性腫瘍を含む悪性腫瘍が報告されていることから、悪性腫瘍の発現には注意すること。	悪性腫瘍のリスクを最小化するための対策として，CCDSを参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 徐脈性不整脈及び房室伝導遅延のリスクが高い患者** 以下のような患者に本剤を投与する前に、循環器を専門とする医師へ相談し、本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。 ・顕著なQT延長のある患者（男性：QTcF≧450msec、女性：QTcF≧470msec） ・Ia群又はIII群の抗不整脈薬による治療を要する不整脈のある患者 ・不安定な虚血性心疾患、心不全、心停止の既往歴、脳血管疾患、又はコントロールされていない高血圧のある患者（過去6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類III度又はIV度の心不全を発症した患者を除く） ・安静時心拍数が50bpm未満の患者 ・症候性徐脈、再発性心原性失神、又は未治療の重度睡眠時無呼吸の既往歴のある患者 ・モビッツI型第2度房室ブロックの既往歴のある患者（ペースメーカー使用患者を除く）	徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクを最小化するための対策として，CCDS，欧州添付文書および他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
本剤投与開始前に脈拍、血圧及び心電図を測定すること。初回投与後4時間は継続して脈拍及び血圧を測定し、初回投与から4時間後に心電図を測定すること。脈拍、血圧又は心電図に異常が認められた場合は、回復するまでさらに継続して脈拍、血圧及び心電図を測定すること。処置が必要な場合は、一晩測定を続け、本剤の2回目の投与時にも、初回投与時と同様に脈拍、血圧及び心電図を測定すること。なお、本剤を休薬し、投与再開する場合も、同様の測定を行うこと。 また、本剤投与中は、患者の状態に応じて、脈拍、血圧及び心電図の測定を検討すること。［1.2、2.3、2.4、8.1、10.2、11.1.6参照］	
9.1.2 感染症のある患者（重篤な感染症のある患者を除く） ［2.2、7.1、8.3、10.2、11.1.2参照］	感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）のリスクを最小化するための対策として，他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
9.1.3 糖尿病、ぶどう膜炎、網膜疾患のある患者又はこれらの既往歴のある患者 黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に、眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。定期的な眼科学的検査の間隔と内容は患者の状態に応じて眼科医と連携して決定すること。［1.3、8.5、11.1.1参照］	黄斑浮腫のリスクを最小化するための対策として，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
9.1.4 重度の呼吸器疾患を有する患者 重度の呼吸器疾患を有する患者には本剤を慎重に投与すること。症状が悪化するおそれがある。［15.1.1参照］	臨床試験の安全性情報に基づき，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
9.3 肝機能障害患者 患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。［8.4、11.1.5、16.6.2参照］	肝機能障害のリスクを最小化するための対策として，他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与を開始する前に、本剤が胎児に重篤な悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明すること。本剤投与中及び最終投与後7日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。［9.5参照］	生殖発生毒性のリスクを最小化するための対策として，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
9.5 妊婦	生殖発生毒性のリスクを最小化するための対策として，非臨床試験結果に基づき，新記載要領の基準に従い設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット及びウサギ）が認められている。ラットでは、外表奇形、内臓奇形及び内臓変異が、ウサギでは、内臓奇形、骨格奇形及び骨格変異がみられている[1)]。これらの変化は、臨床用量（2mg）投与時のヒト曝露量の約5倍以上の曝露量で認められている。［2.6、9.4参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行する可能性が示唆されている[1)]。</td><td>非臨床試験結果に基づき，新記載要領の基準に従い設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>本剤の臨床試験で16歳未満の患者を除外していたため，CCDSに基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。</td><td>高齢者の安全性へのリスクを最小化するための対策として，CCDSを参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
エトラシモドは主にCYP2C8、CYP2C9及びCYP3Aによって代謝される。［16.4、16.7.1-16.7.4参照］
10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）［2.5参照］</td><td>生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。生ワクチンを接種する必要がある場合、本剤投与開始4週間以上前に接種すること。また、本剤の投与中及び投与終了後最低2週間は接種を避けること。</td><td>本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>本剤は免疫系に抑制的に作用するため，生ワクチンを接種すると増殖し，病原性をあらわす可能性があることから，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）</td><td></td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
CYP2C8、CYP2C9又はCYP3Aを阻害する薬剤 フルコナゾール等 [16.7.1参照]	単剤又は複数の薬剤の組み合わせによりCYP2C8、CYP2C9又はCYP3Aのうち少なくとも2種類を阻害する薬剤を本剤と併用すると、本剤の曝露量が増加する可能性がある。このような薬剤は併用しないことが望ましい。 CYP2C9のPoor metabolizer (PM) である患者又は疑いのある患者は、CYP2C8又はCYP3Aのうち少なくとも1種類を阻害する薬剤を本剤と併用すると、本剤の曝露量が増加する可能性がある。このような薬剤は併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が阻害され、曝露量が増加する可能性がある。	薬物相互作用試験の結果およびCCDSに基づき設定した。
CYP2C8、CYP2C9又はCYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン等 [16.7.4参照]	単剤又は複数の薬剤の組み合わせによりCYP2C8、CYP2C9又はCYP3Aのうち少なくとも2種類を中程度以上に誘導する薬剤を本剤と併用すると、本剤の曝露量が減少し、有効性が減弱する可能性がある。このような薬剤は併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が促進され、曝露量が減少する可能性がある。	薬物相互作用試験の結果およびCCDSに基づき設定した。
β遮断薬 アテノロー	本剤の投与開始時に一過性の心	心拍数減少に付加	

使用上の注意（案）			設定根拠
ル プロプラノロール等 [1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、11.1.6参照]	拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	的に作用する可能性がある。	徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクを最小化するための対策として，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 カルシウムチャネル拮抗薬等 ベラパミル ジルチアゼム等 [1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、11.1.6参照]	本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数減少に付加的に作用する可能性がある。	徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクを最小化するための対策として，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 クラスIa抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン ソタロール等 [1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、11.1.6参照]	本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。また、それによりQT延長及びTorsade de pointesを生じる可能性がある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数減少に付加的に作用する可能性がある。	徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクを最小化するための対策として，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
抗腫瘍薬 免疫調節剤 免疫抑制剤等 ミトキサントロン等 [2.2、7.1、8.3、9.1.2、11.1.2参照]	これらの薬剤と併用する場合、及び本剤投与中止後数週間以内にこれらの薬剤を投与する場合は注意すること。	免疫系へ付加的な影響を及ぼす可能性がある。	感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）のリスクを最小化するための対策として，CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与中止2週間後までは不活化ワクチンの接種の効果が減弱する可能性があ	免疫系に抑制的な作用を及ぼす可能性がある。	CCDSおよび他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td>る。</td><td></td></tr></table>	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
11.1 重大な副作用 **11.1.1 黄斑浮腫**（0.1%） 異常が認められた場合には眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、本剤の投与を中止すること。［1.3、8.5、9.1.3参照］	黄斑浮腫のリスクを最小化するための対策として，CCDSを参考に設定した。頻度は11.2項に記載の併合解析結果に基づき記載した。
11.1.2 感染症（0.9%） 重篤な感染症があらわれた場合には、休薬し、適切な処置を行うこと。［2.2、7.1、8.3、9.1.2、10.2参照］	感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）のリスクを最小化するための対策として，CCDSを参考に設定した。頻度は11.2項に記載の併合解析結果に基づき記載した。
11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明） 本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害、視覚障害等のPMLが疑われる症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.3参照］	感染症（進行性多巣性白質脳症を含む）のリスクを最小化するための対策として，CCDSを参考に設定した。頻度は11.2項に記載の併合解析結果に基づき記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.1.4 リンパ球減少
リンパ球数減少（5.8%、28.0%）注）及び
リンパ球減少症（7.8%、10.8%）注）があらわれることがある。［8.3参照］

注）発現頻度は以下の順に記載した。
－本剤2mgを投与された日本人を含む1037例（6試験、最長投与期間163.0週、投与期間の中央値49.57週）
－本剤2mgを投与された日本人93例（4試験、最長投与期間203.0週、投与期間の中央値78.14週）</td><td>リンパ球数減少のリスクを最小化するための対策として，他のS1P受容体調節薬の添付文書 を参考に設定した。頻度はAPD334-003試験，APD334-301試験，APD334-302試験，APD334-005試験，APD334-303試験およびES101002試験（All UC Pool）ならびにAPD334-203試験，APD334-302試験，APD334-308試験およびAPD334-303試験に参加している日本人集団（Japanese All UC Pool）で本剤2mgを投与された症例に発現した副作用を併合解析した結果に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>11.1.5 肝機能障害（0.7%）
悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸、暗色尿等の肝機能障害が疑われる症状があらわれた場合には、肝機能検査を実施し、肝機能障害が確認された場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。［8.4、9.3、16.6.2参照］</td><td>肝機能障害のリスクを最小化するための対策として，他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。頻度は11.2項に記載の併合解析結果に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>11.1.6 徐脈性不整脈（徐脈：1.5%、房室ブロック：0.6%）
本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。［1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、10.2参照］</td><td>徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクを最小化するための対策として，他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。頻度は11.2項に記載の併合解析結果に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>11.1.7 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）
頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>可逆性後白質脳症症候群，痙攣のリスクを最小化するための対策として，他のS1P受容体調節薬の添付文書を参考に設定した。頻度は11.2項に記載の併合解析結果に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.3～1%</th><th>0.3%未満</th></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td></td><td>尿路感染</td></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>好中球減少症</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>高コレステロール血症</td><td>高カリウム血症、食欲減退</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>浮動性めまい、頭痛</td><td>傾眠</td><td>頭部不快感、片頭痛</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>視力障害</td></tr>
<tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td></td><td>耳鳴</td></tr>
</table></td><td>APD334-003試験，APD334-005試験，APD334-203試験，APD334-301試験，APD334-302試験およびAPD334-308試験で本剤2mgを投与された症例に発現した副作用を併合解析した結果に基づき， 2例以上発現している副作用を記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

血管障害			高血圧
胃腸障害		悪心、潰瘍性大腸炎、腹部膨満、嘔吐	口内炎
皮膚及び皮下組織障害			寝汗
一般・全身障害及び投与部位の状態			発熱、疲労、非心臓性胸痛、無力症
臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	ALT増加、肝酵素上昇、AST増加	血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少

国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相試験、国際共同第Ⅲ相試験、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の結果（673例）から算出した。

使用上の注意（案）	設定根拠
13. 過量投与 本剤を過量投与した場合は、徐脈の徴候及び症状の観察を行い、入院下での経過観察も考慮すること。経過観察中は、心拍数、血圧及び心電図を定期的に測定すること。なお、本剤に特異的な解毒薬はない。本剤による心拍数の減少に対しては、アトロピン硫酸塩水和物の静注投与により回復する可能性がある。	CCDSを参考に設定した。
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	本剤PTP包装であることから，添付文書の新記載要領に基づき設定した。
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 本剤投与により努力性肺活量や1秒努力呼気量の低下があらわれることがある。 [9.1.4参照] **15.2 非臨床試験に基づく情報** **15.2.1** 2年間のマウスがん原性試験において、血管腫及び血管肉腫の発現率増加が認められた。これらの変化に関する無影響量は2mg/kg/日であり、そのときの曝露量は臨床用量（2mg）投与時のヒト曝露量の約19倍である[2)]。 **15.2.2** イヌを用いた反復投与毒性試験において、評価を行った最低用量である1mg/kg/日から心臓左心室の動脈壁の肥大や過形成が認められた[3)]。	非臨床試験結果に基づき設定した。

1. JAN

エトラシモド L-アルギニンは令和 5 年 12 月 13 日付け医薬薬審発 1213 第 1 号により以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）エトラシモド L-アルギニン

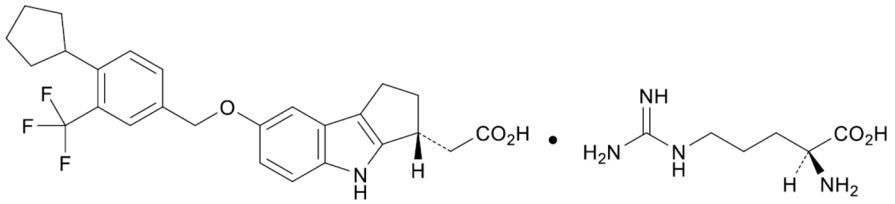
（英　名）Etrasimod L-Arginine

2. INN

エトラシモド L-アルギニンは r-INN として WHO Drug Information, Vol. 31, No.3, 2017 (List 78), P.518 に収載されている。

一般的名称：etrasimod

化　学　名：[(3R)-7-{[4-cyclopentyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indol-3-yl]acetic acid

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>[(3R)-7-{[4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ}-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル]酢酸 L-アルギニウム</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはエトラシモドとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>市販名：ベルスピティ錠 2mg
有効成分：エトラシモド L-アルギニン
1 錠中にエトラシモドとして 2 mg（エトラシモド L-アルギニンとして 2.762 mg）を含有するフィルムコーティング錠</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>♂♀</td><td>経口</td><td>1000 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>♂♀</td><td>経口</td><td>>1000 mg/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1 ヵ月間
（経口）</td><td>♂♀
0, 25, 150, 350/250[a], 500[b]</td><td>150</td><td>25 mg/kg/日：↓体重増加，↓摂餌量，↓血中リンパ球数，↑APTT，↑PT，↑コレステロール，↑総ビリルビン，↓脾臓重量，↑肺重量，リンパ球の減少・壊死・過形成（脾臓，胸腺，腸間膜リンパ節），貪食細胞の大きさ・数の増加（リンパ節，小腸），肝細胞肥大
150 mg/kg/日：上記所見に加え，↑肝臓重量
250 mg/kg/日：上記所見に加え，脾臓サイズ縮小
350 mg/kg/日：上記所見に加え，死亡，一般状態変化（糞便減少/無便，活動性低下，衰弱，立毛，削痩，鼻/眼/口周囲の赤/黒/褐色物，肛門性器周囲の毛の黄/褐色変色，爪先立ち歩行，円背位，平伏歩行，四肢の開脚，呼吸困難，側臥位，正向反射の消失・異常，軟便，流涎）
500 mg/kg/日：上記所見に加え，一般状態変化（瀕死状態，四肢機能異常，振戦，皮膚の冷触感，浅速呼吸，流涙）</td></tr>
<tr><td></td><td>3 ヵ月間
（経口）</td><td>♂♀
0, 25, 100, 200</td><td>200</td><td>25 mg/kg/日：↓体重増加，↓摂餌量，↓血中リンパ球数，↓総白血球数，↓好酸球数，↓好塩基球数，↓未分類細胞数，↑総ビリルビン，↑ALP，↓グルコー</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

					ス，↓トリグリセリド，↑コレステロール，↓総蛋白，↓グロブリン，↓脾臓重量，↑肝臓重量，リンパ球減少（脾臓，腸間膜リンパ節），リンパ球過形成（胸腺髄質），洞組織球増加（下顎リンパ節，腸間膜リンパ節），小葉中心性肝細胞肥大 100 mg/kg/日：上記所見に加え，↑APTT，↑PT 200 mg/kg/日：100 mg/kg/日と同様の所見に加え，↑甲状腺/副甲状腺重量，甲状腺肥大
		6 ヵ月間（経口）	♂♀ 0, 25, 75, 150 , 250	150	25 mg/kg/日：↓血中リンパ球数，↓総白血球数，↓単球数，↓好酸球数，↓好塩基球数，↓大型非分類細胞数，↑総ビリルビン，↓トリグリセリド，↓脾臓重量，↑肺重量，肝変異細胞巣，↑小葉中心性肝細胞肥大，胆管過形成，リンパ球減少（脾臓，腸間膜リンパ節傍皮質領域），リンパ球/形質細胞の過形成（胸腺，腸間膜リンパ節髄質），洞赤血球増加/赤血球貪食および組織球増加（腸間膜リンパ節），胸腺上皮細胞過形成 75 mg/kg/日：上記所見に加え，↓体重増加，↓摂餌量，↑PT，↓グルコース，↑コレステロール，↑肝臓重量，甲状腺濾胞細胞肥大 150 mg/kg/日：上記所見に加え，流涎，↑APTT，↑甲状腺/副甲状腺重量 250 mg/kg/日：上記所見に加え，死亡，一般状態変化［瀕死状態，活動性低下，円背位，正向反射の異常・消失，旋回，頭部傾斜，運動失調，常同運動，寄りかかり，振戦，口/鼻/眼周囲の赤/黒/褐色物，眼球突出，閉眼，流涙，鼻口部の茶色の分泌物，浅呼吸/遅い呼吸/呼吸困難，削痩，糞便減少/無便，皮膚の冷感，皮膚蒼白，被毛の湿潤または変色（肛門性器周囲），立毛，被毛の汚れ］，↑ALT，↓総蛋白，↓アルブミン，↓グロブリン，肝臓の単細胞壊死/多核肝細胞数の増加，Kupffer 細胞の色素沈着/肥大/過形成
	イヌ	1 ヵ月間（経口）	♂♀ 0, 20, 40, 80, 100[c], 500/200[d], 1000/300[e]	< 20	20 mg/kg/日：一般状態変化（軟便，粘液便，水様便，緑色便，流涙，流涎，嘔吐），↓血中リンパ球数，↓総白血球数，↑APTT，↓総蛋白，↓アルブミン，↓グロブリン，↓カルシウム，↓トリグリセリド，↑肺重量，↑胸腺重量，リンパ節の肥大/赤色変化（気管/気管支のリンパ節），肺浮腫，肺胞組織球症，胸腺浮腫，洞赤血球増加/赤血球貪食

					（腸間膜リンパ節，気管/気管支リンパ節） 40 mg/kg/日：上記所見に加え，一般状態変化（ケージ底/床敷の赤色物質，削痩，皮膚弾性消失），↓体重，↓摂餌量，↑総ビリルビン，肺浮腫 80 mg/kg/日：上記所見に加え，一般状態変化（活動性低下，振戦） 100 mg/kg/日：上記所見に加え，一般状態の悪化，食欲不振 500/200，1000/300 mg/kg/日：上記所見に加え，一般状態変化（衰弱，皮膚冷触感，被毛の汚れ，円背位，運動失調，歯肉/皮膚の蒼白，排便困難，食欲不振）
		1 ヵ月間（経口）	♂♀ 0, 0.02, 0.2, 2	2	0.02 mg/kg/日：↓血中リンパ球数，洞赤血球増加/赤血球貪食（気管/気管支リンパ節） 0.2 mg/kg/日：上記所見に加え，嘔吐，↑肺重量，気管/気管支リンパ節の赤色化，肺の黄褐色化，肺胞組織球症，洞赤血球増加/赤血球貪食（気管/気管支リンパ節） 2 mg/kg/日：上記所見に加え，一般状態変化（流涎，活動性低下，両耳の冷感，歯肉の蒼白），肺線維化
		3 ヵ月間（経口）	♂♀ 0, 1, 5, 15	15	1 mg/kg/日：一般状態変化（流涎，粘液便/軟便/水様便），↓摂餌量，↓血中リンパ球数，↓総白血球数，↓好酸球数，↓好塩基球数，↓未分類細胞数，↑APTT，↓総蛋白，↓アルブミン，↓グロブリン，↓コレステロール，↑胸腺重量，↑肺重量，左心室の動脈中膜の肥大/過形成，肺線維化，肺胞組織球症，リンパ球減少（下顎リンパ節，腸間膜リンパ節） 5 mg/kg/日：上記所見に加え，削痩，↓体重増加，↓カルシウム，↓ALP，↓GGT，↓AST，↓ALT，胸腺浮腫 15 mg/kg/日：上記所見に加え，↑総ビリルビン，胸腺肥大
		9 ヵ月間（経口）	♂♀ 0, 2, 5, 10, 15	15	2 mg/kg/日：一般状態変化（粘液便/軟便/水様便），↓体重増加，↓血中リンパ球数，↓単球数，↓好酸球数，↓好塩基球数，↓大型未分類細胞数，↑肺重量，↑胸腺重量，胸膜線維化，肺炎症，左心室心筋内動脈の肥厚，洞赤血球増加/赤血球貪食（腸間膜リンパ節） 5 mg/kg/日：上記所見に加え，流涙，↓摂餌量 10 mg/kg/日：上記と同様の所見 15 mg/kg/日：上記所見に加え，肺の褐色化，胸腺浮腫

<table>
<tr><td></td><td>a 350 mg/kg/日の試験 4～5 日に死亡および毒性が認められたため，試験 5 日～試験 7 日まで 3 日間休薬した後，試験 8 日に 250 mg/kg/日に減量して投与を再開した。
b 試験 4～6 日に死亡および毒性が認められたため，この用量での評価を中止した。
c 毒性発現のため試験 14 日に投与を中止し，1 週間の休薬期間を設け，試験 22 日に剖検した。
d 一般状態の悪化/食欲不振により試験 7～8 日に休薬し（より重度の毒性の認められた 1 匹は試験 6～8 日に休薬），試験 9 日に投与量を 200 mg/kg/日に減量した後，試験 14 日に投与を中止し，試験 22 日に剖検した。試験 14 日に，一般状態の悪化により雄 1 例を安楽殺した。
e 一般状態の悪化/食欲不振により試験 7～8 日に休薬し（より重度の毒性の認められた 1 匹は試験 6～8 日に休薬），試験 9 日に投与量を 300 mg/kg/日に減量した後，試験 14 日に投与を中止し，試験 22 日に剖検した。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>主な副作用の発現率
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>n/N</th><th>%</th></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>10/673</td><td>1.5</td></tr><tr><td>徐脈</td><td>10/673</td><td>1.5</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>8/673</td><td>1.2</td></tr><tr><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>8/673</td><td>1.2</td></tr><tr><td>ALT 増加</td><td>6/673</td><td>0.9</td></tr><tr><td>悪心</td><td>6/673</td><td>0.9</td></tr></table>本薬 2 mg，1 日 1 回経口投与で発現した副作用の上位 6 事象を記載</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
</table>

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
第3部　品質に関する文書									
3.2　データ又は報告書									
3.2.S　原薬									
3.2.S.1.1		Nomenclature JP							
3.2.S.1.2		Structure JP							
3.2.S.1.3		General Properties JP							
3.2.S.2.1		Manufacturer(s) JP							
3.2.S.2.2		Description of Manufacturing Process and Process Controls JP							
3.2.S.2.3		Control of Materials							
3.2.S.2.4		Control of Critical Steps and Intermediates							
3.2.S.2.5		Process Validation and or Evaluation							
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development							
3.2.S.3.1		Elucidation of Structure and Other Characteristics							
3.2.S.3.2		Impurities ([redacted])							
3.2.S.4.1		Specification JP							
3.2.S.4.2		Analytical Procedures JP							
3.2.S.4.2.1		Analytical Procedures - Appearance			[redacted], 中国				
3.2.S.4.2	—	Analytical Procedures Assay and Impurity Analysis JP	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国 Arena Pharmaceuticals, 米国	外国	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2		Analytical Procedures Enantiomeric Purity JP							
3.2.S.4.2		Analytical Procedures Residual Solvents JP							
3.2.S.4.3		Validation of Analytical Procedures							
3.2.S.4.3.1		Validation of Analytical Procedures - Appearance							
3.2.S.4.3.2		Validation of Analytical Procedures Identity, Assay and Impurity Analysis JP							
3.2.S.4.3.3		Validation of Analytical Procedures - Enantiomeric Purity							
3.2.S.4.3.4		Validation of Analytical Procedures Residual Solvents							
3.2.S.4.4		Batch Analyses							
3.2.S.4.5		Justification of Specification							
3.2.S.5		Reference Standards or Materials							
3.2.S.6		Container Closure System							
3.2.S.7.1		Stability Summary and Conclusions ([redacted]) JP							
3.2.S.7.2		Post-approval Stability Protocol and Stability Commitments							
3.2.S.7.3		Stability Data ([redacted])							
3.2.P　製剤									
3.2.P.1		Description and Composition of the Drug Product JP							
3.2.P.2.1		Components of the Drug Product							
3.2.P.2.2		Drug Product							
3.2.P.2.3		Manufacturing Process Development							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.2.P.2.4		Container Closure System							
3.2.P.2.5		Microbiological Attributes JP							
3.2.P.2.6		Compatibility							
3.2.P.3.1		Manufacturer(s) JP							
3.2.P.3.2		Batch Formula							
3.2.P.3.3		Description of Manufacturing Process and Process Controls JP							
3.2.P.3.4		Controls of Critical Steps and Intermediates JP							
3.2.P.3.5		Process Validation and or Evaluation							
3.2.P.4.1		Specifications JP							
3.2.P.4.2		Analytical Procedures JP							
3.2.P.4.3		Validation of Analytical Procedures							
3.2.P.4.4		Justification of Specifications							
3.2.P.4.5		Excipients of Human or Animal Origin							
3.2.P.4.6		Novel Excipients							
3.2.P.5.1		Specification(s) JP							
3.2.P.5.2		Analytical Procedures TOC JP			[redacted]、英国				
3.2.P.5.2.1	—	Analytical Procedures - Appearance	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]	[redacted]、米国	外国	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2.2		Analytical Procedures - Content of Uniformity JP			[redacted]、米国				
3.2.P.5.2.3		Analytical Procedures - Identity Assay and Degradation Products JP							
3.2.P.5.2.4		Analytical Procedures - Identity Chiral JP							
3.2.P.5.2.5		Analytical Procedures - Dissolution JP							
3.2.P.5.3		Validation of Analytical Procedures							
3.2.P.5.3.1		Validation of Analytical Procedures - Appearance							
3.2.P.5.3.2		Validation of Analytical Procedures - Content of Uniformity							
3.2.P.5.3.3		Validation of Analytical Procedures Identity, Assay and Degradation Products							
3.2.P.5.3.4		Validation of Analytical Procedures - Identity Chiral							
3.2.P.5.3.5		Validation of Analytical Procedures - Dissolution							
3.2.P.5.4		Batch Analyses							
3.2.P.5.5		Characterisation of Impurities							
3.2.P.5.6		Justification of Specifications							
3.2.P.5.6		Justification of Specifications - Nitrosamine Risk Assessment							
3.2.P.6		Reference Standards or Materials							
3.2.P.7		Container Closure System Blisters							
3.2.P.8.1		Stability Summary and Conclusion (Etrasimod Tablets, [redacted]) Bottles and Blisters 36M							
3.2.P.8.2		Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment Blisters							
3.2.P.8.3		Stability Data Bottles US36M							
3.2.P.8.3		Stability Data Blisters J36M							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.2.P.8.3		Supplemental Stability Data Blisters 6M							
3.2.A　その他									
3.2.A.1	—	Facilities and Equipment	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価	無
3.2.A.2	—	Adventitious Agents Safety Evaluation (NCE)							
3.2.A.3	—	Excipients							
3.2.R　各極の要求資料									
3.2.R	—	該当無し	—	—	—	—	—	—	—
3.3　参考文献									
3.3.1	—	An Efficient Scale-Up Process for the Preparation of the APD334 Precursor 4-Chloromethyl-1-cyclopentyl-2-(trifluoromethyl)benzene. Org. Process Res. Dev. 2015, 19 , 618-623	D. Sengupta, T. Gharbaoui, A. Krishnan, et al.	—	—	外国	Org. Process Res.	参考	無
3.3.2	—	A Two One-Sided Parametric Tolerance Interval Test for Control of Delivered Dose Uniformity. Part 1-Characterization of FDA Proposed Test. AAPS PharmSciTech. Vol. 10. No. 3. September 2009. 820-828	S. Novick, D.Christopher, M. Dey, et al.	—	—	外国	AAPS PharmSciTech	参考	無
第 4 部　非臨床試験報告書									
4.2　試験報告書									
4.2.1　薬理試験									
4.2.1.1　効力を裏付ける試験									
4.2.1.1.1	DBR-[redacted]-002	In Vitro Pharmacological Characterization of APD334 (AR401959) Mouse, Dog and Monkey $S1P_1$ Agonist beta-Arrestin Recruitment Assays	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	DBR-[redacted]-004	In Vitro Pharmacological Characterization of APD334 (AR401959) Rat $S1P_1$ Agonist cAMP Accumulation Assays.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	DBR-[redacted]-003	In Vitro Pharmacological Characterization of APD334 (AR401959) Human $S1P_1$ Agonist cAMP Accumulation Assays.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.4	DBR-[redacted]-001	In Vitro Pharmacological Characterization of APD334 (AR401959) Human $S1P_1$-$S1P_5$ β-Arrestin Recruitment Assays	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.5	APD334.TS.020	PHARMACOLOGICAL PROFILING OF ETRASIMOD, ITS M3 AND M6 METABOLITES, AND OTHER S1P RECEPTOR MODULATORS IN β-ARRESTIN AND GTPγS ASSAYS FOR $S1P_{1-5}$ RECEPTORS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.6	APD334.TS.012	Activity of Etrasimod and Other S1P Modulators in $S1P_1$ Cyclic AMP and Internalization Assays in Recombinant CHO Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.7 (4.2.1.2.1と同じ)	DBR-[redacted]-005	Cerep Inc. Profiling Data for APD334 (AR401959)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 仏国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.8	ARN-[redacted]-01	AR401959, AR424588, and Sphingosine-1-P In Vitro Effect on I_{KAch} recorded from acutely isolated human atrial myocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.9	APD334.TS.011	Analysis of Effects of AR401959, Fingolimod and Ozanimod on GIRK (I_{KAch} currents) in voltage clamp studies in human atrial myocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.1.1.10	DBR-[redacted]-018	Effect of APD334 on Peripheral Blood Lymphopenia in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.11	APD334.TS.001	Effect of Treatment with 1 & 3 mg/kg APD334 on Experimental Colitis in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国 Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.12	APD334.TS.036	Effects of AR401959 in an MDR1a KO Mouse Spontaneous Colitis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.13	APD334.TS.003	Efficacy of AR401959 on Concanavalin A-Induced Hepatitis in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.14	DBR-[redacted]-013	Effect of APD334 on the Development of MOG-induced Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) in C57BL6/J Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.15	DBR-[redacted]-017	Effect of Therapeutic Treatment with APD334 on Chronic MOG-induced Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) in C57BL/6 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.16	APD334.TS.022	Assessment of Sponsor s Test Articles in Mouse Model of FITC-Induced Contact Hypersensitivity (CHS)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.17	DBR-[redacted]-016	Effect of APD334 Collagen-induced Arthritis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国 Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	参考	無
	DBR-[redacted]-016	Amendment 1.0	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国 Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.2　副次的薬理試験									
4.2.1.2.1	DBR-[redacted]-005	Cerep Inc. Profiling Data for APD334 (AR401959)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 仏国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3　安全性薬理試験									
4.2.1.3.1	TX[redacted]025	APD334 L-Arginine Effects on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted] [redacted] ([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.2	TX[redacted]015	APD334 L-Arginine Oral Cardiovascular Study in Telemeterized Conscious Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現 ([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.3	TX[redacted]016	APD334 L-Arginine Oral CNS Safety Pharmacology Study in Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現 ([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.4	TX[redacted]017	APD334 L-Arginine Oral Respiratory Safety Pharmacology Study in Plethysmograph-Restrained Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現 ([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
	TX[redacted]017	Amendment 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現 ([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験									
	該当なし								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.2　薬物動態試験									
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書									
4.2.2.1.1	APD334.MV.001	Validation of an LC-MS/MS Assay for ADP334 in Mouse Plasma with K_2EDTA Fortified with 0.5% Phosphoric Acid	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted])([redacted]), 米国	外国	社内資料	評価	無
	APD334.MV.001	FINAL REPORT ADDENDUM 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted]), 米国	外国	社内資料	評価	無
	APD334.MV.001	FINAL REPORT ADDENDUM NO. 1, AMENDMENT NO. 2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted]), 米国	外国	社内資料	評価	無
	APD334.MV.001	FINAL REPORT ADDENDUM NO. 2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted]), 米国	外国	社内資料	評価	無
	APD334.MV.001	FINAL REPORT AMENDMENT NO. 2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted]), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.2	CA16857-01	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF APD334 (5.00 - 2500 ng/mL) IN RAT PLASMA (EDTA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.3	AA95243-01	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF APD334 IN SPRAGUE DAWLEY RAT PLASMA (EDTA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	AA95243-01	Amendment 1 to Validation Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	AA95243-01	Amendment 2 to Validation Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	AA95243-01	Amendment 3 to Validation Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	AA95243-01	Amendment 4 to Validation Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.4	CA16858-01	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF APD334 (5.00 - 2500 ng/mL) IN RABBIT PLASMA (EDTA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.5	CA15809-01	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF APD334 IN RABBIT PLASMA (EDTA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	CA15809-01	Amendment 1 to Validation Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.6	AA96474-01	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF APD334 IN DOG PLASMA (EDTA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
	AA96474-01	Amendment 1 to Validation Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	AA96474-01	Amendment 2 to Validation Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	AA96474-01	Amendment 3 to Validation Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.7	AA95242-01	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF APD334 IN BEAGLE DOG PLASMA (EDTA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	AA95242-01	Amendment 1 to Validation Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	AA95242-01	Amendment 2 to Validation Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	AA95242-01	Amendment 3 to Validation Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.8	PF[redacted]F-0035（MC[redacted]F-0035）	Validation of a Method for the Determination of APD334 L-Arginine as the Free Acid Equivalent in Water Formulations using High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現 [redacted]）, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.9	MC[redacted]F-0026	Partial Validation of an HPLC/UV Assay for APD334 L-Arginine as the Free Acid Equivalent in Deionized Water Formulations using High Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現 [redacted]）, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.10	PF[redacted]F-0026	Validation of a Method for the Determination of APD334 L-Arginine as the Free Acid Equivalent in 20% Ethanol in Water Formulations using High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現 [redacted]）, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.11	APD334.MV.002	Full Validation of an HPLC-UV Assay for APD334 in a Formulation Containing APD334 L-Arginine in Water	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（[redacted]）, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.12	APD334.MV.006	Validation of an Ultra High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of APD334 in Dose Formulations	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（[redacted]）, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.13	PF[redacted]F-0046	Validation of a Method for the Determination of APD334 L-Arginine as the Free Acid Equivalent in DMSO Formulations using High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現 [redacted]）, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.14	MC[redacted]F-0050	Evaluation of the Stability of APD334 L-Arginine in Water Formulations using High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現 [redacted]）, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.15	MC[redacted]F-0047	Evaluation of the Stability of APD334 L-Arginine as the Free Acid Equivalent in 20% (v/v) Ethanol in Deionized Water Formulations using High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現 [redacted]）, 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.2.2　吸収									
4.2.2.2.1	PDM-[redacted]-286	Preliminary study on bidirectional permeation of AR401959 across Caco-2 cell monolayers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.2	APD334.DMPK.007	ASSESSMENT OF PERMEABILITY AND SUBSTRATE OF P-GLYCOPROTEIN AND BREAST CANCER RESISTANCE PROTEIN USING CACO-2 MONOLAYERS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.3	MPR-[redacted]-014	APD334 Pharmacokinetics in Male Balb/c Mice after Intravenous and Oral Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.4	MPR-[redacted]-013	APD334 Pharmacokinetics in Male Sprague-Dawley Rats after Intravenous and Oral Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.5	MPR-[redacted]-015	APD334 Pharmacokinetics in Male Beagle Dogs after Intravenous and Oral Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国 Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.2.6	MPR-[redacted]-016	APD334 Pharmacokinetics in Male Cynomolgus Monkeys after Intravenous and Oral Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国 Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3　分布									
4.2.2.3.1	MPR-[redacted]-001	Determination of APD334 Plasma Protein Binding in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey, and Human Plasma Using an Ultracentrifugation Method	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.2	APD334.DMPK.003	In Vitro Blood-to-Plasma Partitioning of [^{1} C]APD334 in Rat, Dog, Monkey and Human	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.3	APD334.DMPK.004	APD334 Microsomal Protein Binding	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 日本	国内	社内資料	参考	無
4.2.2.3.4	ARE-R10656	Determination of the Binding of APD334 to Human Serum Albumin, α_1-Acid Glycoprotein and Lipoproteins	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.5	[redacted]8101	Non-Specific Binding for APD334	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.6	APD334.DMPK.002	Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{1} C]APD334 Following Oral Administration to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.7	APD334.DMPK.001	Pharmacokinetics, Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{1} C]APD334 Following Oral Administration to Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4　代謝									
4.2.2.4.1	MPR-[redacted]-003	Species Comparison of the Metabolic Stability of APD334 in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey, and Human Liver Microsomes in the Presence of NADPH	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.2	MPR-[redacted]-003	*In Vitro* Identification of ^{1} C-APD334 Metabolites in Hepatocytes of Various Species	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.2.4.3	MPR-[redacted]-005	Identification of the *In Vitro* Metabolites of APD334 in Liver Microsomes from Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey, and Human	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.4	MPR-[redacted]-002	Identification of Human CYP Enzymes Involved in the Metabolism of APD334 by Using Recombinant CYPs.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.5	[redacted]4054	In Vitro Cytochrome P450 (CYP) Phenotyping of APD334 in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.6	APD334.DMPK.005	APD334 Identification of Etrasimod Oxidative Metabolites in Human Liver Microsomes and Recombinant CYPs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4.7	APD334.DMPK.010	Recombinant CYP Phenotyping (RCP) for Etrasimod (APD334) to Determine Fraction Metabolized	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.8	APD334.DMPK.009	Identification of the enzyme(s) that catalyze the conversion of etrasimod (APD334) metabolites M2 to M6, M3 to M6, M6 to M2 and M6 to M3	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.9	MPR-[redacted]-004	Species Comparison APD334-glucuronide formation and Identification of Human UGT Enzymes Involved in the Glucuronidation of APD334.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.10	MPR-[redacted]-004	Inhibition Potential of APD334 on Human Liver Microsomal CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4 Catalytic Activities	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.11	[redacted]5088	In Vitro Evaluation of APD334 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) and UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Enzymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.12	APD334.DMPK.011	APD334 Cytochrome P450 (CYP2C8) Inhibition in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.13	[redacted]3079	In Vitro Evaluation of APD334 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human and Rat Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.14	PF-07915503_[redacted]_074315	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-07915503 TO INDUCE CYTOCHROME P450 (CYP3A4, CYP2B6, CYP1A2 AND CYP2C) IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.5　排泄									
4.2.2.5.1 (4.2.2.3.6と同じ)	APD334.DMPK.002	Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{1} C] APD334 Following Oral Administration to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] ([redacted]), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.5.2 (4.2.2.3.7と同じ)	APD334.DMPK.001	Pharmacokinetics, Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{1} C]APD334 Following Oral Administration to Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] ([redacted]), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
4.2.2.6.1	[redacted]8106	In Vitro Evaluation of APD334 as an Inhibitor and a Substrate of Human ABC and SLC Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.7　その他の薬物動態試験									
4.2.2.7.1	MPR-[redacted]-011	APD334 Induced Blood Lymphopenia in Male Balb/c Mice - Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationship	[redacted]	20[redacted]年6月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.2.7.2	MPR-[redacted]-012	APD334 Induced Blood Lymphopenia in Male Sprague-Dawley Rats - Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationship	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.7.3	MPR-[redacted]-013	APD334 Induced Blood Lymphopenia in Male Beagle Dogs - Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationship	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.7.4	MPR-[redacted]-014	APD334 Induced Blood Lymphopenia in Male Cynomolgus Monkeys - Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationship	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3　毒性試験									
4.2.3.1　単回投与毒性試験									
4.2.3.1.1 (4.2.3.2.5と同じ)	TX[redacted]007	AR401959 Oral Rising-Dose Toxicity Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted]), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2　反復投与毒性試験									
4.2.3.2.1	TX[redacted]036	AR401959 14-DAY ORAL TOXICITY STUDY IN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Arena Pharmaceuticals, Inc., 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.2	TX[redacted]010	APD334 L-ARGININE 4-WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN RATS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.3	TX[redacted]004	APD334 L-ARGININE A 3-MONTH TOXICITY STUDY IN RATS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.4	TX[redacted]009	APD334 L-ARGININE A 6-MONTH ORAL TOXICITY STUDY IN RATS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.5	TX[redacted]007	AR401959 Oral Rising-Dose Toxicity Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted]), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.6	TX[redacted]008	AR401959 7-Day Oral Toxicity Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted]), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.7	TX[redacted]008	APD334 L-ARGININE 4-WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN DOGS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
	TX[redacted]008	AMENDMENT TO THE FINAL REPORT	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.8	TX[redacted]007	APD334 L-ARGININE 4-WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN DOGS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.9	TX[redacted]005	APD334 L-ARGININE 3-MONTH ORAL TOXICITY STUDY IN DOGS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無
	TX[redacted]005	AMENDMENT TO THE FINAL REPORT	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])), 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
	TX[redacted]005	SECOND AMENDMENT TO THE FINAL REPORT	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.10	TX[redacted]008	APD334 L-ARGININE 9-MONTH ORAL TOXICITY STUDY IN DOGS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3　遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験									
4.2.3.3.1.1	TX[redacted]011	APD334 L-ARGININE BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
	TX[redacted]011	REPORT AMENDMENT NO. 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.2	TX[redacted]012	APD334 L-ARGININE *IN VITRO* CHROMOSOME ABERRATION TEST IN CULTURED HUMAN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験									
4.2.3.3.2.1	TX[redacted]013	APD334 L-Arginine Oral Bone Marrow Micronucleus Test in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4　がん原性試験									
4.2.3.4.1　長期がん原性試験									
4.2.3.4.1.1	APD334.TOX.003	APD334 L-Arginine A 104-Week Oral Oncogenicity Study in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4.1.2	APD334.TOX.002	APD334 L-Arginine A 104-Week Oral Oncogenicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験									
4.2.3.4.2.1	TX[redacted]003	APD334 L-ARGININE ORAL DOSE RANGE-FINDING TOXICITY STUDY IN MICE	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.4.2.2	APD334.TOX.001	APD334 L-Arginine A 91-Day Oral Toxicity Study in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，米国	外国	社内資料	評価	無
	APD334.TOX.001	FINAL REPORT AMENDMENT NO. 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4.3　その他の試験									
	該当なし								
4.2.3.5　生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
4.2.3.5.1.1	TX[redacted]008	APD334 L-Arginine An Oral 28-Day Study of the Effects on Spermatogenesis in Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.1.2	TX[redacted]007	APD334 L-Arginine An Oral Fertility and Early Embryonic Development Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.3.5.2.1	TX[redacted]016	APD334 L-Arginine Oral Dose Range-Finding Study in Pregnant Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.2	TX[redacted]025	APD334 L-Arginine Oral Dose Range-Finding Study in Pregnant Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.3	TX[redacted]017	APD334 L-Arginine An Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.4	TX[redacted]018	APD334 L-Arginine Oral Dose Range-Finding Study in Pregnant Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.5	TX[redacted]019	APD334 L-Arginine An Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](現[redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
4.2.3.5.3.1	APD334.TOX.012	A Dose Range-Finding Prenatal/Postnatal Development Study of APD334 Administered by Oral Gavage to Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.3.2	APD334.TOX.011	An Oral Pre- and Postnatal Development Study of APD334 in Rats, Including Toxicokinetics and a Postnatal Neurobehavioral and Reproductive Functional Evaluation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験									
4.2.3.5.4.1	APD334.TOX.008	APD334 L-Arginine An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Toxicity Study in Juvenile Sprague Dawley Rats with a Toxicokinetic Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.4.2	APD334.TOX.009	APD334 L-Arginine An Oral (Gavage) GLP 7-Week Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Sprague Dawley Rats with a 4-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])，米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.6　局所刺激性試験									
	該当なし								
4.2.3.7　その他の毒性試験									
4.2.3.7.1　抗原性試験									
	該当なし								
4.2.3.7.2　免疫毒性試験									
	該当なし								
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験									
	該当なし								
4.2.3.7.4　依存性試験									
	該当なし								
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験									
	該当なし								
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験									
4.2.3.7.6.1	TX[redacted]015	MICROAMES REVERSE MUTATION SCREEN	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現[redacted]）[redacted]，米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.3.7.6.2	APD334.TOX.010	*不純物B Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.3	APD334.TOX.006	*不純物C Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7 その他の試験									
4.2.3.7.7.1	TX[redacted]001	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of APD334 L-Arginine in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted]), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.3 参考文献									
4.3.1	—	An update on the biology of sphingosine 1-phosphate receptors.	Blaho VA, Hla T.	—	—	外国	J Lipid Res. 2014;55(8) 1596-608.	—	—
4.3.2	—	Physiological and pathological actions of sphingosine 1-phosphate.	Hla T.	—	—	外国	Semin Cell Dev Biol. 2004;15(5) 513-20.	—	—
4.3.3	—	Dual roles of tight junction-associated protein, zonula occludens-1, in sphingosine 1-phosphate-mediated endothelial chemotaxis and barrier integrity.	Lee JF, Zeng Q, Ozaki H, et al.	—	—	外国	J Biol Chem. 2006;281(39) 29190-200.	—	—
4.3.4	—	In vitro and in vivo modulation of vascular barrier integrity by sphingosine 1-phosphate mechanistic insights.	McVerry BJ, Garcia JG.	—	—	外国	Cell Signal. 2005;17(2) 131-9.	—	—
4.3.5	—	Fingolimod (FTY720) discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis.	Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al.	—	—	外国	Nat Rev Drug Discov. 2010;9(11) 883-97.	—	—
4.3.6	—	Lymphocyte homing in the pathogenesis of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease.	Eksteen B, Miles AE, Grant AJ, et al.	—	—	外国	Clin Med (Lond). 2004;4(2) 173-80.	—	—
4.3.7	—	Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study A Randomized Clinical Trial.	Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al.	—	—	外国	JAMA Neurol. 2021;78(5) E1-E10.	—	—
4.3.8	—	A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis.	Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2010;362(5) 387-401.	—	—
4.3.9	—	Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis.	Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2016;374(18) 1754-62.	—	—
4.3.10	—	Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial.	Vaclavkova A, Chimenti S, Arenberger P, et al.	—	—	外国	Lancet. 2014;384(9959) 2036-45.	—	—
4.3.11	—	Vascular sphingosine-1-phosphate $S1P_1$ and $S1P_3$ receptors.	Waeber C, Blondeau N, Salomone S.	—	—	外国	Drug News Perspect. 2004;17(6) 365-82.	—	—
4.3.12	—	Cardiac and vascular effects of fingolimod mechanistic basis and clinical implications.	Camm J, Hla T, Bakshi R, et al.	—	—	外国	Am Heart J. 2014;168(5) 632-44.	—	—
4.3.13	—	EDG6, a novel G-protein-coupled receptor related to receptors for bioactive lysophospholipids, is specifically expressed in lymphoid tissue.	Gräler MH, Bernhardt G, Lipp M.	—	—	外国	Genomics. 1998;53(2) 164-9.	—	—
4.3.14	—	A lymphoid tissue-specific receptor, EDG6, with potential immune modulatory functions mediated by extracellular lysophospholipids.	Gräler MH, Bernhardt G, Lipp M.	—	—	外国	Curr Top Microbiol Immunol. 1999;246 131-6.	—	—
4.3.15	—	Characterization of a novel sphingosine 1-phosphate receptor, Edg-8.	Im DS, Heise CE, Ancellin N, et al.	—	—	外国	J Biol Chem. 2000;275(19) 14281-6.	—	—
4.3.16	—	T-bet-dependent $S1P_5$ expression in NK cells promotes egress from lymph nodes and bone marrow.	Jenne CN, Enders A, Rivera R, et al.	—	—	外国	J Exp Med. 2009;206(11) 2469-81.	—	—

＊新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.3.17	—	Edg-8 receptors are preferentially expressed in oligodendrocyte lineage cells of the rat CNS.	Terai K, Soga T, Takahashi M, et al.	—	—	外国	Neuroscience. 2003;116(4) 1053-62.	—	—
4.3.18	—	Exit Strategies S1P Signaling and T Cell Migration.	Baeyens A, Fang V, Chen C, et al.	—	—	外国	Trends Immunol. 2015;36(12) 778-87.	—	—
4.3.19	—	Gradients of the signaling lipid S1P in lymph nodes position natural killer cells and regulate their interferon-γ response.	Fang V, Chaluvadi VS, Ramos-Perez WD, et al.	—	—	外国	Nat Immunol. 2017;18(1) 15-25.		
4.3.20	—	Investigating the molecular mechanisms through which FTY720-P causes persistent $S1P_1$ receptor internalization.	Sykes DA, Riddy DM, Stamp C, et al.	—	—	外国	Br J Pharmacol. 2014;171(21) 4797-807.	—	—
4.3.21	—	No differences observed among multiple clinical $S1P_1$ receptor agonists (functional antagonists) in $S1P_1$ receptor down-regulation and degradation.	Lukas S, Patnaude L, Haxhinasto S, et al.	—	—	外国	J Biomol Screen. 2014;19(3) 407-16.	—	—
4.3.22	—	FDA. Bioanalytical method validation. 2001.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration.	—	—	外国	Guidance for Industry. 2001.	—	—
4.3.23	—	FDA. Bioanalytical method validation. 2018.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration.	—	—	外国	Guidance for Industry. 2018.	—	—
4.3.24	—	EMA. Guideline on bioanalytical method validation	European Medicines Agency	—	—	外国	[EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2] 2012.	—	—
4.3.25	—	The utility of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in the discovery and optimization of selective $S1P_1$ agonists.	Taylor S, Gray JRJ, Willis R, et al.	—	—	外国	Xenobiotica. 2012;42(7) 671-86.	—	—
4.3.26	—	Muscarinic K channel in the heart. Modal regulation by G protein βγsubunits.	Ivanova-Nikolova TT, Nikolov EN, Hansen C, et al.	—	—	外国	J Gen Physiol. 1998;112(2) 199-210.	—	—
4.3.27	—	Desensitization by progressive up-titration prevents first-dose effects on the heart guinea pig study with ponesimod, a selective $S1P_1$ receptor modulator.	Rey M, Hess P, Clozel M, et al.	—	—	外国	PLoS One. 2013;8(9) e74285.	—	—
4.3.28	—	Analysis of Onset Mechanisms of a Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulator Fingolimod-Induced Atrioventricular Conduction Block and QT-Interval Prolongation.	Yagi Y, Nakamura Y, Kitahara K, et al.	—	—	外国	Toxicol Appl Pharmacol. 2014;281(1) 39-47.	—	—
4.3.29	—	フィンゴリモド 塩酸塩 審査結果報告書	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構	—	—	国内	審査結果報告書，2011年8月30日	—	—
4.3.30	—	シポニモド フマル酸 審査結果報告書	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構	—	—	国内	審査結果報告書，2020年6月29日	—	—
4.3.31	—	CDER. Non-clinical review(s) Application number 209899Orig1s000 (Zeposia, ozanimod).	U.S. Food and Drug Administration.	—	—	外国	CDER. Non-clinical review(s) Application number 209899Orig1s000.	—	—
4.3.32	—	CDER. Non-clinical review(s) Application number 213498Orig1s000 (Ponvory, ponesimod).	U.S. Food and Drug Administration.	—	—	外国	CDER. Non-clinical review(s) Application number 213498Orig1s000.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.3.33	—	CDER. Non-clinical review(s) Application number 22-527Orig1s000 (Gilenya, fingolimod).	U.S. Food and Drug Administration.	—	—	外国	CDER. Non-clinical review(s) Application number 22-527Orig1s000.	—	—
4.3.34	—	CDER. Non-clinical review(s) Application number 209884Orig1s000 (Mayzent, siponimod).	U.S. Food and Drug Administration.	—	—	外国	CDER. Non-clinical review(s) Application number 209884Orig1s000.	—	—
4.3.35	—	Enhancement of capillary leakage and restoration of lymphocyte egress by a chiral $S1P_1$ antagonist in vivo.	Sanna MG, Wang SK, Gonzalez-Cabrera PJ, et al.	—	—	外国	Nat Chem Biol. 2006;2(8) 434-41.	—	—
4.3.36	—	OECD. Test No. 474 Mammalian erythrocyte micronucleus test.	OECD Publishing.	—	—	外国	OECD guideline for testing of chemicals	—	—
4.3.37	—	Induction of hemangiosarcoma in mice after chronic treatment with S1P-modulator siponimod and its lack of relevance to rat and human.	Pognan F, Mahl JA, Papoutsi M, et al.	—	—	外国	Arch Toxicol. 2018;92(5) 1877-91.	—	—
4.3.38	—	Sphingosine 1-phosphate Lipid signaling in pathology and therapy.	Cartier A, Hla T.	—	—	外国	Science. 2019;366(6463) eaar 5551.	—	—
4.3.39	—	Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1.	Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al.	—	—	外国	Nature. 2004;427(6972) 355-60.	—	—
4.3.40	—	Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology.	Brinkmann V.	—	—	外国	Pharmacol Ther. 2007;115(1) 84-105.	—	—
4.3.41	—	The competitive and noncompetitive antagonism of receptor-mediated drug actions in the presence of spare receptors.	Zhu BT.	—	—	外国	J Pharmacol Toxicol Methods. 1993;29 85 91.	—	—
4.3.42	—	Novel GPCR screening approach indirect identification of S1P receptor agonists in antagonist screening using a calcium assay.	Siehler S, Guerini D.	—	—	外国	J Recept Signal Transduct Res. 2006;26(5-6) 549-75.	—	—
4.3.43	—	Effect of FTY720, a novel immunosuppressant, on adjuvant- and collagen-induced arthritis in rats.	Matsuura M, Imayoshi T, Okumoto T.	—	—	外国	Int J Immunopharmacol. 2000;22(4) 323-31.	—	—
4.3.44	—	Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease.	Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D, et al.	—	—	外国	Autoimmun Rev. 2017;16(5) 495-503.	—	—
4.3.45	—	The Selective Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulator Etrasimod Regulates Lymphocyte Trafficking and Alleviates Experimental Colitis.	Al-Shamma H, Lehmann-Bruinsma K, Carroll C, et al.	—	—	外国	J Pharmacol Exp Ther. 2019;369(3) 311-7.	—	—
4.3.46	—	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, Morris T.	—	—	外国	Pharm Res. 1993;10(7) 1093-5.	—	—
4.3.47	—	Sphingosine-1-phosphate stimulates cortisol secretion.	Rábano M, Peña A, Brizuela L, et al.	—	—	外国	FEBS Lett. 2003;535(1-3) 101-5.	—	—
4.3.48	—	Multiple roles for sphingolipids in steroid hormone biosynthesis.	Lucki NC, Sewer MB.	—	—	外国	Subcell Biochem. 2008;49 387-412.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.3.49	—	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン	厚生労働省	—	—	国内	平成30 年7 月23 日付け薬生薬審発0723 第4 号	—	—
4.3.50	—	EMA. Guideline on the investigation of drug interactions.	European Medicines Agency.	—	—	外国	[EMEA/CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2]. European Medicines Agency. 2012.	—	—
4.3.51	—	FDA. In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions.	Food and Drug Administration.	—	—	外国	Guidance for Industry. 2020.	—	—
4.3.52	—	OECD. Test No. 432 In vitro 3T3 NRU photoxicity test.	OECD Publishing	—	—	外国	OECD guideline for testing of chemicals	—	—
第5部　臨床試験報告書									
5.2　全臨床試験一覧表									
—	—	全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3　試験報告書及び関連情報									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
	該当なし								
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
5.3.1.2.1	APD334-115	A Single-Dose, Open-Label, Two-Part Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Cardiodynamic Effects, and Effect of Food Following Oral Administration of Different Etrasimod Controlled-Release Tablet Formulations in Healthy Adult Subjects	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.2.2	APD334-007	A Phase 1, Randomized, Open Label, Crossover Study in Healthy Subjects to Compare Relative Bioavailability of Etrasimod Tablets and Capsules	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.2.3	APD334-114	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Treatment, 3-Period Crossover Study in Healthy Subjects to Evaluate the Bioequivalence of Etrasimod 2 mg Proposed Commercial and Clinical Formulations, and to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Proposed Commercial Formulation	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書									
	該当なし								
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	AA99171-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA)	[redacted]	2013年2月	米国	外国	社内資料	参考	無
	AA99171-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA) Amendment 1	[redacted]	2013年5月	米国	外国	社内資料	参考	無
	AA99171-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA) Amendment 2	[redacted]	2014年11月	米国	外国	社内資料	参考	無
	AA99171-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA) Amendment 3	[redacted]	2016年6月	米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
	AA99171-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA) Amendment 4	[redacted]	2017年2月	米国	外国	社内資料	参考	無
	AA99171-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA) Amendment 5	[redacted]	2017年8月	米国	外国	社内資料	参考	無
	AA99171-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA) Amendment 6	[redacted]	2018年6月	米国	外国	社内資料	参考	無
	AA99171-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA) Amendment 7	[redacted]	2019年3月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	AA99171-02	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in 50 50 Human Urine Acetonitrile	[redacted]	2013年5月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	CA22262-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA)	[redacted]	2017年9月	米国	外国	社内資料	参考	無
	CA22262-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA) Amendment 1	[redacted]	2017年9月	米国	外国	社内資料	参考	無
	CA22262-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA) Amendment 2	[redacted]	2018年8月	米国	外国	社内資料	参考	無
	CA22262-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA) Amendment 3	[redacted]	2021年11月	米国	外国	社内資料	参考	無
	CA22262-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA) Amendment 4	[redacted]	2022年5月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	8392-178	Validation of a Method for the Determination of Etrasimod (APD334) in Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	2020年6月	中国	外国	社内資料	参考	無
	8392-178	Validation of a Method for the Determination of Etrasimod (APD334) in Human Plasma by LC-MS/MS Addendum 1	[redacted]	2021年2月	中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	APD334.MV.004, Rev. 01	Inter-Laboratory Cross-Validation Between Celerion and Covance Laboratories of the Bioanalytical Methods for the Determination of APD334 (Etrasimod) and Metabolites AR503641 and AR504344 in Human Plasma (K2EDTA) Using LC-MS/MS Detection	Arena	2020年10月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	CA25946-01	Qualification of a Chiral LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 and the Enantiomer AR401967 in Human Plasma (EDTA)	[redacted]	2018年11月	米国	外国	社内資料	参考	無
	CA25946-01	Qualification of a Chiral LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 and the Enantiomer AR401967 in Human Plasma (EDTA) Amendment 1	[redacted]	2021年12月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	CA27234-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AR503641 and AR504344 in Human Plasma (EDTA)	[redacted]	2019年10月	米国	外国	社内資料	参考	無
	CA27234-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AR503641 and AR504344 in Human Plasma (EDTA) Amendment 1	[redacted]	2020年3月	米国	外国	社内資料	参考	無
	CA27234-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AR503641 and AR504344 in Human Plasma (EDTA) Amendment 2	[redacted]	2020年4月	米国	外国	社内資料	参考	無
	CA27234-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AR503641 and AR504344 in Human Plasma (EDTA) Amendment 3	[redacted]	2021年12月	米国	外国	社内資料	参考	無
	CA27234-01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AR503641 and AR504344 in Human Plasma (EDTA) Amendment 4	[redacted]	2022年5月	米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.1.4.8	ARE-R9986	Determination of the Protein Binding of APD334 in Human Plasma Spiked with APD334 and in Plasma Samples Obtained from Subjects Administered APD334	[redacted]	2019年12月	米国	外国	社内資料	参考	無
	ARE-R9986	Determination of the Protein Binding of APD334 in Human Plasma Spiked with APD334 and in Plasma Samples Obtained from Subjects Administered APD334 Amendment 1	[redacted]	2021年12月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
	該当なし								
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
	該当なし								
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
	該当なし								
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1.1	APD334-001	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of APD334 Administered to Healthy Adult Subjects	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.1.2	APD334-002	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential, Ascending Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of APD334 in Healthy Adult Subjects	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.1.3	APD334-107	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{1} C]Etrasimod (APD334) Following a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.1.4	ES101001	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Escalation Study In Healthy Chinese Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Characteristics of Etrasimod Following Oral Single and Multiple Doses Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
	該当なし								
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3.1	APD334-108	An Open-label, Single-dose, Parallel-group Study to Assess the Pharmacokinetics of Etrasimod in Subjects with Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment Compared to Healthy Matched-control Subjects	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.3.2	APD334-109	A Single Blind, Placebo-Controlled Repeat Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Etrasimod in Healthy Japanese and Caucasian Male Subjects	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	評価	有
5.3.3.3.3	APD334-112	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Etrasimod	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4.1	APD334-009	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Fixed-Sequence Study to Assess the Effect of Fluconazole, Gemfibrozil, or Rifampin on the Pharmacokinetics of Etrasimod in Healthy Subjects	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.3.4.2	APD334-111	A Phase 1, Open-label, Repeat-Dose, Two-Way, Single-Sequence Study to Evaluate the Effect of Etrasimod (APD334) on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Monophasic Oral Contraceptive in Healthy Premenopausal Female Subjects	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.4.3	APD334-116	A Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence, 2-Period, Crossover Study to Assess the Effect of Itraconazole on the Pharmacokinetics of Etrasimod in Healthy Subjects	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	ARE0301H-UC-PK-Report-v1.0-Final	Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Etrasimod in Healthy Subjects and Patients with Ulcerative Colitis	Arena	—	—	外国	社内資料	—	無
5.3.3.5.2	PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466	Population Pharmacokinetic Model of Etrasimod in Patients and Healthy Volunteers	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1.1	APD334-008	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the QTc-Exposure Response, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability after Multiple Therapeutic and Supratherapeutic Dosing of Etrasimod (APD334) in Healthy Adult Subjects	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	オランダ	外国	社内資料	評価	有
5.3.4.1.2	APD334-110	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Cardiodynamic Effects of Five Different Etrasimod Dosing Regimens in Healthy Subjects	Arena	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.4.1.3	ARE0301H-HR-Report-v1.0-Final	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Heart Rate for Etrasimod	Arena	—	—	外国	社内資料	—	有
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.2.1	ARE0301H-UC-Lymphocytes-Report-v1.0-Final	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Lymphocytes for Etrasimod in Healthy Subjects and Patients with Ulcerative Colitis	Arena	—	—	外国	社内資料	—	有
5.3.4.2.2	ARE0301H-UC-Lymphocytes-ReportAdd1-v1.0-Final	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Lymphocytes for Etrasimod in Healthy Subjects and Patients with Ulcerative Colitis	Arena	—	—	外国	社内資料	—	無
5.3.4.2.3	ARE0301H-UC-Lymphocytes-ReportAdd2-v1.0-Final	Amendment to Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Lymphocytes for Etrasimod in Healthy Subjects and Patients with Ulcerative Colitis	Arena	—	—	外国	社内資料	—	無
5.3.4.2.4	PMAR-EQDD-C504a-DP4-1689	Exposure-Response Modeling and Simulation of Efficacy at Week 12 of Etrasimod in Patients with Ulcerative Colitis	Pfizer	—	—	国内	社内資料	—	有
5.3.4.2.5	PMAR-EQDD-C504a-DP4-1535	Exposure-Response Modeling and Simulation of Efficacy of Etrasimod in Japanese Patients with Ulcerative Colitis	Pfizer	—	—	国内	社内資料	—	有
5.3.4.2.6	ARE0301H-UC-Adol-BriefComm-v1.0-Final	Simulation of Pharmacokinetics, Lymphocytes, and Efficacy for Etrasimod in Adolescent and Adult Patients with Ulcerative Colitis	Arena	—	—	外国	社内資料	—	無
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1	APD334-003	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study to Investigate the Safety and Efficacy of APD334 in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Arena	2015年10月～2018年2月	オーストリア，ベルギー，ブルガリア，カナダ，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，ラトビア，リトアニア，ポーランド，韓国，ルーマニア，ロシア，スペイン，ウクライナ，英国，米国	外国	社内資料	評価	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.5.1.2	APD334-301	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Arena, a wholly owned subsidiary of Pfizer	2019年6月～2022年2月	オーストリア，オーストラリア，ベラルーシ，ベルギー，ブルガリア，カナダ，チリ，クロアチア，チェコ，デンマーク，エストニア，フランス，ジョージア，ドイツ，ハンガリー，インド，イスラエル，イタリア，韓国，ラトビア，リトアニア，メキシコ，モルドバ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，セルビア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，タイ，トルコ，ウクライナ，英国および米国	外国	社内資料	評価	有
5.3.5.1.3	APD334-302	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Arena, a wholly owned subsidiary of Pfizer	2020年9月～2021年12月	アルゼンチン，オーストラリア，ベラルーシ，ベルギー，ブルガリア，カナダ，チリ，コロンビア，クロアチア，チェコ，デンマーク，エストニア，フランス，ジョージア，ドイツ，ハンガリー，インド，イスラエル，イタリア，日本，韓国，レバノン，リトアニア，メキシコ，モルドバ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，セルビア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，タイ，トルコ，ウクライナ，英国および米国	国内・外国	社内資料	評価	有
5.3.5.1.4	APD334-308	A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, 40-Week Extension Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Arena, a wholly owned subsidiary of Pfizer	2020年12月～2022年8月	日本	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1.5	APD334-203	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Japanese Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Arena, a wholly owned subsidiary of Pfizer	2021年9月～2023年10月	日本	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1.6	ES101002	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Etrasimod for Induction and Maintenance Treatment in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Everstar Therapeutics	2019年9月～2024年[redacted]月	中国，台湾，韓国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	APD334-005	An Extension Study of APD334-003 in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Arena	2016年1月～2018年11月	オーストリア，ベルギー，ブルガリア，カナダ，ドイツ，ハンガリー，ラトビア，リトアニア，ポーランド，韓国，ルーマニア，ロシア，スペイン，ウクライナ，英国，米国	外国	社内資料	評価	有
5.3.5.2.2	APD334-303	An Open-Label Extension Study of Etrasimod in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Arena	2019年9月～継続中	先行試験参照（APD334-301，APD334-302，APD334-308，APD334-203およびAPD334-210試験）	国内・外国	社内資料	評価	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
—	—	ISE - Tables and Figures	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
—	—	J-pop ISE - Tables and Figures	Pfizer	—	—	日本	社内資料	—	無
—	—	Global CTD Module M2.7.4	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	ISS- Tables and Figures（cutoff of [redacted]）	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	Submission Narrative APD334-003 (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	Submission Narrative APD334-005 (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	Submission Narrative APD334-210 (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	Submission Narrative ES101002 (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	Cardiac Safety Report APD334-003 and APD334-005	Arena	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	Cardiac Safety Report for Study APD334-003 and APD334-005 Listings	Arena	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	Cardiac Statistical Analysis Plan for Protocols APD334-003 and APD334-005	Arena	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	120-Day Safety Update Report (cutoff of [redacted]	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
—	—	120-Day SU Combined Tables (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
—	—	120-Day SU Combined Figures (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
—	—	120-Day SU Combined Listings (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
—	—	120-Day SU Table 14.1.1.1.1 (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
—	—	120-Day SU Table 14.3.12.2.8.5 (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
—	—	120 DSU Submission Narrative APD334-203 (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	120 DSU Submission Narrative APD334-210 [[redacted] to [redacted] (cutoff)]	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	120 DSU Submission Narrative APD334-303 [[redacted] to [redacted] (cutoff)]	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	120 DSU Submission Narrative ES101002 [[redacted] to [redacted] (cutoff)]	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	Safety Update Report (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
—	—	Safety Update Tables (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
—	—	Safety Update Figures (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
—	—	Safety Update Listings (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	有
—	—	Safety Update Submission Narrative APD334-303 [[redacted] to [redacted] (cutoff)]	Pfizer	—	—	外国	社内資料	—	無
—	—	J-pop ISS - Tables and Figures (Placebo-Controlled UC Pool)	Pfizer	—	—	日本	社内資料	—	無
—	—	Safety Update Report (cutoff of [redacted])	Pfizer	—	—	日本	社内資料	—	無
—	—	Safety Update Submission Narrative APD334-303 in Japanese participants [[redacted] to [redacted] (cutoff)]	Pfizer	—	—	日本	社内資料	—	無
—	—	J-pop ISS - Tables and Figures (All UC Pool)	Pfizer	—	—	日本	社内資料	—	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書									
	該当なし								
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1	—	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 1	Pfizer	—	—	国内/外国	社内資料	—	—
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	—	有害事象一覧表	—	—	—	国内/外国	社内資料	—	—
5.3.7.2	—	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	国内/外国	社内資料	—	—
5.3.7.3	—	臨床検査値異常変動症例一覧表	—	—	—	国内/外国	社内資料	—	—
5.4　参考文献									
5.4.1	—	Sphingosine-1-phosphate signaling in inflammatory bowel disease	Nielsen OH, Li Y, Johansson-Lindbom B, et al	—	—	外国	Trends Mol Med	—	—
5.4.2	—	Atopic dermatitis emerging therapies	Simpson E, Udkoff J, Borok J, et al	—	—	外国	Semin Cutan Med Surg	—	—
5.4.3	—	The voice of the patient alopecia areata; a series of reports from the U.S. Food and Drug Administration s (FDA s) patient-focused drug development initiative	FDA	—	—	外国	Web site	—	—
5.4.4	—	Fingolimod (FTY720) discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis	Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al	—	—	外国	Nat Rev Drug Discov	—	—
5.4.5	—	Cytokines in inflammatory bowel disease	Neurath MF	—	—	外国	Nat Rev Immunol	—	—
5.4.6	—	EDG6, a novel G-protein-coupled receptor related to receptors for bioactive lysophospholipids, is specifically expressed in lymphoid tissue	Gräler MH, Bernhardt G, Lipp M	—	—	外国	Genomics	—	—
5.4.7	—	A lymphoid tissue-specific receptor, EDG6, with potential immune modulatory functions mediated by extracellular lysophospholipids	Gräler MH, Bernhardt G, Lipp M	—	—	外国	Curr Top Microbiol Immunol	—	—
5.4.8	—	Sphingosine-1-phospate receptor 4 (S1P4) deficiency profoundly affects dendritic cell function and TH17-cell differentiation in a murine model	Schulze T, Golfier S, Tabeling C, et al	—	—	外国	FASEB J	—	—
5.4.9	—	Exit strategies S1P signaling and T cell migration	Baeyens A, Fang V, Chen C, et al	—	—	外国	Trends Immunol	—	—
5.4.10	—	Gradients of the signaling lipid S1P in lymph nodes position natural killer cells and regulate their interferon-γ response	Fang V, Chaluvadi VS, Ramos-Perez WD, et al	—	—	外国	Nat Immunol	—	—
5.4.11	—	Ulcerative colitis	Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al	—	—	外国	Lancet	—	—
5.4.12	—	Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee	Kornbluth A, Sachar DB	—	—	外国	Am J Gastroenterol	—	—
5.4.13	—	What is inflammatory bowel disease (IBD)?	CDC	—	—	外国	Web site	—	—
5.4.14	—	Targeting S1P in inflammatory bowel disease new avenues for modulating intestinal leukocyte migration	Danese S, Furfaro F, Vetrano S	—	—	外国	J Crohns Colitis	—	—
5.4.15	—	Ulcerative colitis	Danese S, Fiocchi C	—	—	外国	N Engl J Med	—	—
5.4.16	—	Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century a systematic review of population-based studies	Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al	—	—	外国	Lancet	—	—
5.4.17	—	潰瘍性大腸炎（指定難病97）	難病情報センター	—	—	国内	Web site	—	—
5.4.18	—	Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn s disease in Japan in 2014 an analysis of a nationwide survey	Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba SM et al	—	—	国内	J Gastroenterol	—	—
5.4.19	—	Correction to Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn s disease in Japan in 2015 an analysis of a nationwide survey	Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba SM et al	—	—	国内	J Gastroenterol	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.20	—	ACG clinical guideline ulcerative colitis in adults	Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al	—	—	外国	Am J Gastroenterol	—	—
5.4.21	—	潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療方針	「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）	—	—	国内	令和5年度 改訂版	—	—
5.4.22	—	Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis	Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al	—	—	外国	Cochrane Database Syst Rev	—	—
5.4.23	—	Fact Sheet CORTICOSTEROIDS	CCF	—	—	外国	Web site	—	—
5.4.24	—	Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab	Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al	—	—	外国	Gut	—	—
5.4.25	—	Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis	Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al	—	—	外国	Gastroenterology	—	—
5.4.26	—	Tacrolimus therapy in steroid-refractory ulcerative colitis a review	Wu B, Tong J, Ran Z	—	—	外国	Inflamm Bowel Dis	—	—
5.4.27	—	AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis	Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al	—	—	外国	Gastroenterology	—	—
5.4.28	—	Fact Sheet IMMUNOMODULATORS	CCF	—	—	外国	Web site	—	—
5.4.29	—	Fact Sheet BIOLOGICS	CCF	—	—	外国	Web site	—	—
5.4.30	—	Biologic therapy for ulcerative colitis	Bhattacharya A, Osterman MT	—	—	外国	Gastroenterol Clin North Am	—	—
5.4.31	—	Upadacitinib extended-release tablets, for oral use [Package Insert]	RINVOQ	—	—	外国	Web site	—	—
5.4.32	—	Tofacitinib tablets, for oral use [Package Insert]	XELJANZ	—	—	外国	Web site	—	—
5.4.33	—	Film-coated tablets [Product Characteristics]	XELJANZ	—	—	外国	Web site	—	—
5.4.34	—	Tofacitinib tablets, for oral use [Package Insert]	XELJANZ	—	—	外国	Web site	—	—
5.4.35	—	Hard capsules [Summary of Product Characteristics]	ZEPOSIA	—	—	外国	Web site	—	—
5.4.36	—	Ozanimod capsules, for oral use [Package Insert]	ZEPOSIA	—	—	外国	Web site	—	—