TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 4
1. 製品開発の根拠 6
1.1. エトラシモドの薬理学的分類 6
1.2. UC の疾患背景 6
1.2.1. 潰瘍性大腸炎 6
1.2.2. 罹患率および有病率 6
1.3. UC に対する最近の治療と医療上のニーズ 7
1.4. エトラシモドの UC に対する開発計画 9
1.4.1. 日本における開発経緯 9
1.4.1.1. 承認申請に用いる臨床データパッケージ 9
1.4.1.2. PMDA との対面助言の概要 13
1.5. 申請内容のまとめ 14
2. 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.1. 生物薬剤学分類 14
2.2. 製剤開発 14
2.3. 生体試料中薬物濃度分析法 15
2.4. 生物薬剤学試験 15
3. 臨床薬理に関する概括評価 15
3.1. 薬物動態の結果 15
3.1.1. 内因性要因が PK に及ぼす影響 16
3.1.2. 外因性要因が PK に及ぼす影響 16
3.1.2.1. 薬物相互作用 17
3.1.2.2. 食事の影響 18
3.2. 薬力学 18
3.2.1. 末梢血リンパ球数減少 18
3.2.1.1. 末梢血中の免疫表現型解析 18
3.2.1.2. 末梢血中の炎症性タンパク質および組織中の免疫表現型解析 19
3.2.2. 心機能への影響 19
3.2.2.1. 初回投与後の心拍数減少 19

3.2.2.2. 抗不整脈薬または QT 延長薬との併用 20
3.2.2.3. β遮断薬またはカルシウムチャネル拮抗薬との併用 20
3.3. 母集団薬物動態解析 20
3.4. 母集団薬物動態／薬力学解析 20
3.5. 16 歳以上 18 歳未満の UC 患者における母集団薬物動態解析および母集団薬物動態／薬力学解析 21
3.6. 臨床薬理の結論 21
4. 有効性の概括評価 22
4.1. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較 22
4.2. 有効性の結果 23
4.2.1. 主要評価項目：臨床的寛解率 23
4.2.2. 重要な副次評価項目 23
4.2.3. 有効性のその他の評価項目 24
4.2.3.1. 疾患活動性に関する評価項目 24
4.2.3.2. 健康関連 QOL に関する評価項目 24
4.3. 部分集団の有効性 24
4.3.1. 日本人集団の有効性 25
5. 安全性の概括評価 25
5.1. 全般的な曝露状況 25
5.2. 比較的よく見られる有害事象 26
5.3. 重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象 27
5.3.1. 死亡 27
5.3.2. 重篤な有害事象 27
5.3.3. 治験薬の投与中止に至った有害事象 27
5.4. 器官別または症候群別有害事象の解析 28
5.4.1. 心血管系 28
5.4.1.1. 徐脈 28
5.4.1.2. 房室伝導遅延 28
5.4.1.3. 高血圧 28
5.4.2. 黄斑浮腫 28
5.4.3. 肺障害 28
5.4.4. 感染症 28

5.4.5. 肝障害 29
5.4.6. PRES 29
5.4.7. 悪性腫瘍 29
5.5. 臨床検査 29
5.5.1. 生化学的検査 29
5.5.2. 血液学的検査 29
5.5.3. 尿検査 29
5.6. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 30
5.6.1. 心拍数 30
5.6.2. 血圧 30
5.6.3. 心電図 30
5.7. 特別な患者集団および状況下における安全性 30
5.7.1. 日本人集団の安全性 30
5.8. 過量投与，薬物乱用，離脱症状および反跳現象 31
5.8.1. 過量投与 31
5.8.2. 薬物乱用 31
5.8.3. 離脱症状および反跳現象 31
6. ベネフィットとリスクに関する結論 31
6.1. 治療の背景 31
6.1.1. 潰瘍性大腸炎の疾患または症状 31
6.1.2. 現行の治療 31
6.2. ベネフィット 31
6.3. リスクおよびリスクマネジメント 34
6.4. ベネフィット・リスク評価 40
7. 参考文献 41

LIST OF TABLES

Table 1. 臨床データパッケージに含めた第 2 相試験および第 3 相試験の一覧 11

LIST OF FIGURES

Figure 1. 臨床データパッケージの概略図 10
Figure 2. Pooling Strategy for Integrated Analyses of Safety in the Etrasimod UC Submission 25

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
5-ASA	5-salicylic acids：5-アミノサリチル酸
ADR	adverse drug reaction：薬物有害反応
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from 0 to infinity：0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from 0 to the time of the last quantifiable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_t	AUC from 0 to t hours postdose：投与後 0 時間から t 時間までの濃度－時間曲線下面積
BCS	biopharmaceutics classification system：生物薬剤学分類システム
bpm	beats per minute：1 分間の拍動数
CD#	cluster of differentiation # (eg, CD3, CD4, CD6, CD8)：表面抗原分類番号（例：CD3, CD4, CD6, CD8）
cGMP	current Good Manufacturing Practice：現行の医薬品の製造管理および品質管理に関する基準
CI	confidence interval：信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
C-QTc	concentration-QT-corrected：濃度－心拍数で補正した QT 間隔
CV	coefficient of variation：変動係数
CXCR3	C-X-C motif chemokine receptor 3
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
EAIR	exposure-adjusted incidence rate：曝露量で調整した発現率
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
GGT	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease：炎症性腸疾患
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire：炎症性腸疾患 QOL 質問票
IL-17	interleukin-17：インターロイキン-17
IR	immediate-release：速放性
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MMS	modified Mayo score (analogous to the 3-component Mayo Clinic score)
NK	natural killer：ナチュラルキラー
NRS	numeric rating scale：数値評価スケール
OLE	open-label extension：非盲検継続
OSM	oncostatin-M：オンコスタチン-M
PAS	Pooled Analysis Set
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PEA	proximity extension assay
Ph	phase：相
PK	Pharmacokinetics：薬物動態

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy：進行性多巣性白質脳症
RMP	Risk Management Plan：医薬品リスク管理計画書
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome：可逆性後白質脳症症候群
PT	Preferred Term：基本語
QD	quaque die / once daily：1 日 1 回
QT	QT interval：QT 間隔
QTc	corrected QT interval：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula：Fridericia 補正法により補正した QT 間隔
RB	rectal bleeding：直腸出血
S1P	sphingosine 1-phosphate：スフィンゴシン 1 リン酸
SD	standard deviation：標準偏差
SDEI	Sponsor-designated event of interest：治験依頼者指定の注目すべき事象
SF	stool frequency，排便回数
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey
SOC	System Organ Class：器官別大分類
$t_{½,eff}$	effective half-life：有効半減期
TBNK	T cells, B cells, and natural killer cells：T 細胞，B 細胞，ナチュラルキラー細胞
T_{CM}	central memory T cell：セントラルメモリーT 細胞
TEAE	treatment-emergent adverse event：試験治療下で発現した有害事象
Th1	T helper type 1：ヘルパーT 細胞 1
Th2	T helper type 2：ヘルパーT 細胞 2
Th17	T helper type 17：ヘルパーT 細胞 17
T_{max}	time to maximum plasma concentration：最高濃度到達時間
T_N	naïve T cell：ナイーブ T 細胞
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
T_{REG}	regulatory T cell：制御性 T 細胞
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
ULN	upper limit of normal：基準値上限
Wk	week：週
WPAI-UC	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - Ulcerative Colitis

1. 製品開発の根拠

1.1. エトラシモドの薬理学的分類

エトラシモド L-アルギニン（以降，エトラシモドと表記）は，中等症から重症の潰瘍性大腸炎（UC）の治療薬として開発された，スフィンゴシン 1 リン酸（S1P）受容体 1,4,5（$S1P_{1,4,5}$）選択的な調節薬である[1,2,3]。

$S1P_1$ は細胞表面に発現する蛋白質で，リンパ組織外へのリンパ球の移出を制御することが明らかにされている。エトラシモドを含む受容体調節薬は，$S1P_1$ に結合すると，$S1P_1$ の内在化を誘導し，これを持続させることにより機能的拮抗薬として作用する。細胞表面に発現した $S1P_1$ が減少すると，S1P 勾配に沿った細胞遊走が阻止され，リンパ球がリンパ組織内に留まるため，炎症部位に動員される血中リンパ球数が減少する[4]。血中リンパ球数が減少すると炎症性サイトカインの放出が抑制され，組織損傷が軽減される可能性がある[5]。$S1P_4$ はほぼ免疫細胞のみに発現しており[6,7]，樹状細胞の遊走および機能に関与するとされており，一方，$S1P_5$ はナチュラルキラー細胞の遊走およびリンパ節内での位置調節に関与すると考えられる[8,9,10]。これらの機序は，S1P 受容体調節薬による治療においてさらなる抗炎症効果をもたらす可能性がある。

1.2. UC の疾患背景

1.2.1. 潰瘍性大腸炎

UCは結腸におけるびまん性および連続性の粘膜炎症性病変を特徴とし，寛解と再燃を繰り返す慢性炎症性腸疾患である[11]。炎症部位や疾患活動性によって異なるが，主な臨床症状として下痢，腹部痙攣，直腸出血などがみられる[12]。UCに特徴的な臨床症状は血性下痢（粘血便）で，しばしば直腸切迫症およびしぶり腹などの随伴症状を伴う[12]。

UCの病因は完全には解明されていないが，以下の3つの特徴がその病因と考えられる：1）遺伝的素因，2）免疫応答の変化および調節不全，3）腸内微生物に対する応答の変化。免疫応答の調節不全は，免疫系への病原性生物の侵入，あるいは正常な微生物叢に対する耐性の喪失のいずれかを含む，まだ解明されていないトリガーに起因する[13]。これらの腸管内腔成分に対する異常な免疫応答と，それに続くリンパ節から消化管内の炎症組織へのリンパ球の遊走が，UCの病態生理の中心である[14]。いったん炎症が引き起こされると，患者の免疫系がその反応を止めることは困難である[15]。

1.2.2. 罹患率および有病率

1990 年から 2016 年までの世界の炎症性腸疾患（IBD）の罹患率と有病率に関する集団研究の系統的レビューでは，北米で 150 万人以上，ヨーロッパで 200 万人以上がクローン病や UC などの IBD に罹患していることが判明した。UC の有病率は北ヨーロッパと西ヨーロッパで最も高く，ノルウェーとドイツではそれぞれ 10 万人あたり 505.0 人と 412.0 人と推定されている。北米では，UC の有病率が最も高いのは米国で，10 万人あたり推定 286.3 人であった。IBD の推定有病率は，北米，ヨーロッパの多くの国，オーストラリア，ニュージーランドで増加し続けている[16]。

日本において，UC の患者数は年々増加しており，2013 年度末の医療受給者証および登録者証交付件数の合計に基づくと 166,060 人で，人口 10 万人あたり約 100 人と推定されている[17]。また，2015 年の全国疫学調査では約 22 万人と推定されている[18,19]。

1.3. UC に対する最近の治療と医療上のニーズ

日本における UC 患者に対する既存の薬物治療には，5-ASA，コルチコステロイド，免疫調節薬［アザチオプリン，6-メルカプトプリン（未承認）］，免疫抑制薬［タクロリムス，シクロスポリン（未承認）］，生物学的製剤（抗 TNF 薬，抗インテグリン薬，抗インターロイキン-12/23 薬），JAK 阻害薬および S1P 受容体調節薬などがあるものの，以下に要約するようにこれらの治療薬にはそれぞれに限界がある。

5-アミノサリチル酸／5-ASA

5-アミノサリチル酸／5-ASA は，軽症から中等症の UC の導入療法および維持療法として安全かつ有効であるが，重症の UC には十分な効果が期待できない[20]。治療開始後早期（多くは 2 週間以内）に，急な発熱，腹痛や下痢など腹部症状の悪化，関節痛，頭痛などが認められた場合，5-ASA 製剤による症状の悪化（5-ASA 不耐）を考慮し，投与の中止を検討する必要がある。まれに間質性肺炎，心筋炎，間質性腎炎，肝機能障害，膵炎，血球減少などの副作用も出現しうるため，症状に応じた画像評価に加えて血液検査，尿検査によるモニタリングも必要である[21]。維持療法での長期投与期間に，多くの患者は 5-ASA に対する反応が減弱または消失し，再燃をきたす。特に病変がより広範囲にわたる，または重度の疾患活動性を有する患者ではその傾向が強くなる[22]。

コルチコステロイド

コルチコステロイドは中等症以上の UC の寛解導入（症状および疾患活動性の短期コントロール）に使用するが，投与中は，肺結核，肝炎，ニューモシスチス肺炎，細菌性肺炎などの感染症の発症に留意し，適切なスクリーニングとモニタリングを実施する必要がある。さらに，免疫能を広範に抑制することにより，感染と関連し，その他の副作用として血圧上昇，高血糖，気分動揺，白内障，体重増加，小児における成長障害，不眠症，精神症状および骨粗鬆症など[23]の発症リスクを上昇させることから，寛解維持を目的とした長期投与は避けなければならない[23]。コルチコステロイドは UC の症状を改善するが，合併症や疾患進行の予防する効果はない。

免疫調節薬／免疫抑制剤

チオプリン製剤（アザチオプリン，6-メルカプトプリン）および免疫抑制剤（シクロスポリン，タクロリムス）の単独または生物製剤との併用は UC の治療に有用であるが，その作用は免疫系に広範に及び，骨髄抑制，インフルエンザ様症状，アレルギー反応を生じることがある[24,25,26]。アザチオプリンおよびメルカプトプリンは膵炎と関連し，非ホジキンリンパ腫のリスクが増大する。また，長期投与は固形癌のリスクと関連している[12]。アザチオプリンとコルチコステロイドを併用すると，アザチオプリン単独よりも感染の相乗的リスクが生じる[27]。

チオプリン製剤の副作用として，白血球減少，貧血，胃腸症状，膵炎，肝機能障害，脱毛などが起こり得る。これらの副作用は投与開始後早期から起こり得るので，投与開始早期は頻回に血液検査を行い（投与開始後 1ー2 週間を目安にし，その後は数週間おき），白血球数減少やその他の異常が発現した場合は，その程度に応じて減量，または一時中止する必要がある。また，服用開始後早期に発現する重度の急性白血球減少と全脱毛は，NUDT15 遺伝子多型と関連することが明らかとなっているため，治療を開始する前に NUDT15 遺伝子多型検査を施行し，

NUDT15 遺伝子型のタイプを確認した上でチオプリン製剤の適応を判断することが推奨されている。

タクロリムスは，緩解導入にのみ適応で，維持療法に使用できない。シクロスポリンおよびタクロリムスは，肝臓の瘢痕化および肺の炎症に加え，リンパ腫リスクのわずかな上昇を伴う[28]。

生物学的製剤

多くの生物学的製剤は，コルチコステロイドや従来の免疫調節薬と比較してより正確な作用機序を提供するが，頻回の注射や点滴投与により患者にさらなる負担を伴い，医療現場で投与が必要となる場合もある[29]。生物学的製剤は投与後に症状の改善が遅く，一度投与されると体内に長く存在するため，感染などの急性症状に対する治療法の迅速な変更が制限される可能性がある。また，生物学的製剤には，感染，悪性腫瘍，肝障害，関節炎，ループス様反応および過敏症反応のリスクを伴う[29]。さらに，生物学的製剤による治療には，抗薬物抗体が発現する可能性があり，その結果有効性が制限され，モニタリングが必要になることがある[30]。

JAK 阻害薬

JAK 阻害薬は，免疫系に抑制的に作用すると考えられる。ゼルヤンツおよびリンヴォックの添付文書の警告欄で，入院または死亡に至る重篤な日和見感染，全死因死亡，心血管系突然死，心筋梗塞および脳梗塞，血栓症ならびにリンパ腫およびその他の悪性腫瘍のリスクについて注意喚起が行われており[31,32,33,34]，欧米ではその使用は抗 TNF 薬による治療が奏効しなかった患者に限定されている。日本においても使用前に少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド，免疫抑制剤または生物製剤）の使用を十分勘案することが記載されている。また，日本人を含むアジア人では，欧米人に比べて帯状疱疹が高頻度で発現したとの報告があるため注意が必要である。

α4 インテグリン阻害薬

カロテグラストメチルは成人の中等症患者に対して，日本でのみ保険適用となっている経口のα4 インテグリン阻害薬である。進行性多巣性白質脳症（PML）の潜在的なリスクがあるため，寛解導入療法のみに使用し，最大でも 6 ヵ月までの使用となっている。

S1P 受容体調節薬

オザニモドの長時間作用型の主要代謝物は，モノアミン酸化酵素 B を強力に阻害するため，ノルエピネフリンまたはセロトニンを増加させる可能性のある特定の薬剤（例，オピオイド，選択的セロトニン再取り込み阻害薬，選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬，三環系抗うつ薬，チラミンなど）と併用すると，高血圧クリーゼなどの重篤な副作用を生じる可能性がある。この活性代謝物は半減期が長いため，オザニモドの投与中止後に薬力学的効果および感染等のリスクは最大 3 ヵ月間に及ぶ可能性がある。また，多発性硬化症患者を対象とした比較対照臨床試験で，可逆性の PRES が 1 件報告されている[35,36]。

上述のとおり，近年 UC 患者の治療における新たな選択肢が増えたにもかかわらず，既存の薬物治療に反応しなかったり（無効例），反応が不完全であったり，あるいは持続的な寛解が得られない（効果不十分）UC 患者は少なくない。効果的で，忍容可能な安全性プロファイルを有し，利便性に優れ，新しい作用機序を有する治療薬への医療上のニーズが依然として存在する。さらに，中等症から重症の活動期にある UC 患者に対する他の薬剤の臨床開発プログラム

で評価されていない病型として，病変が直腸に限局する直腸炎がある。エトラシモドのような経口薬は，直腸炎の治療において，患者の負担の大きい注腸治療に対し，利便性に優れ，効果的な代替治療となる可能性がある。

1.4. エトラシモドの UC に対する開発計画

エトラシモドの中等症から重症の活動期にある UC に対する開発プログラムとして，第 1 相試験に加え，第 2 相試験［APD334-003 試験（以降，「003 試験」）および APD334-005 試験（003 試験の継続投与試験，以降「005 試験」），いずれも日本不参加］，第 3 相試験［APD334-301 試験（52 週間，日本不参加，以降「301 試験」），APD334-302 試験（12 週間，日本参加，以降「302 試験」），APD334-303 試験（国際共同継続投与試験，日本参加，以降「303 試験」）］を実施した。さらに，日本人患者を対象とした国内試験として，第 2 相用量反応試験［APD334-203 試験（12 週間，以降「203 試験」）］および第 3 相継続投与試験［APD334-308 試験（302 試験完了後の日本人治験参加者対象，40 週間，以降「308 試験」）］を実施した。

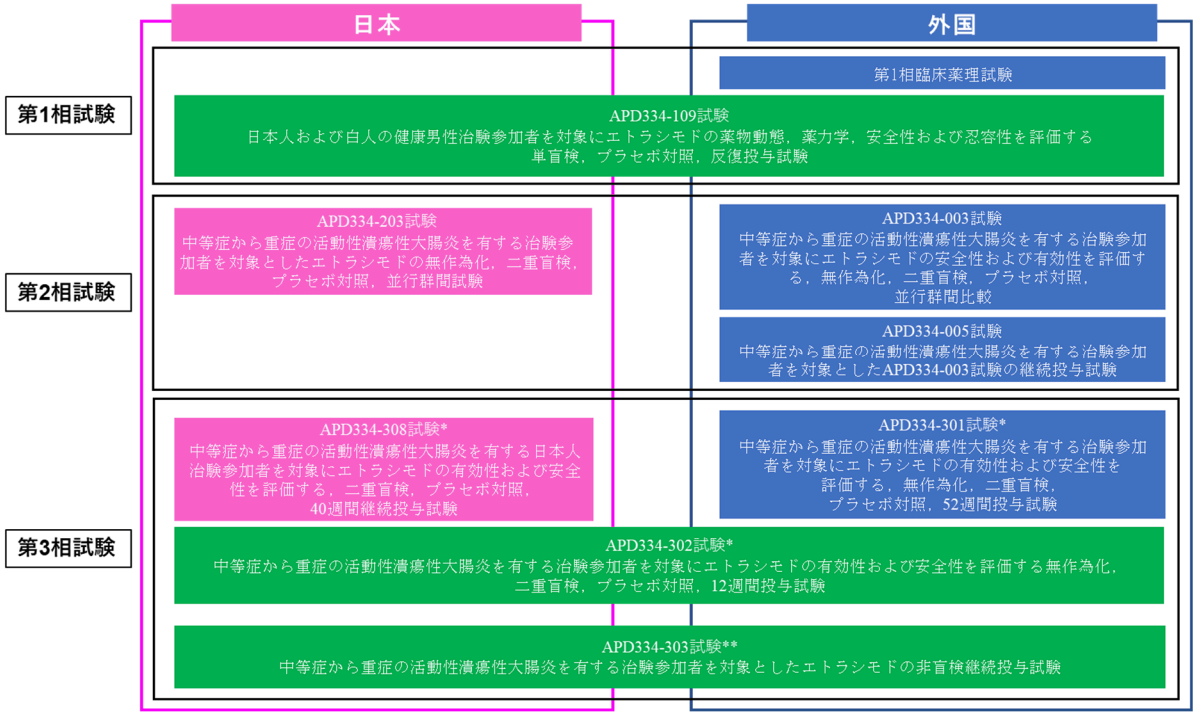
なお，2024 年 5 月現在，エトラシモドは UC に対して欧米他の外国において UC に対する治療薬として承認済である。

1.4.1. 日本における開発経緯

1.4.1.1. 承認申請に用いる臨床データパッケージ

臨床データパッケージの概略図を Figure 1 に，臨床データパッケージに含めた第 2 相試験および第 3 相試験の一覧を Table 1 に示す。臨床データパッケージに含めた第 1 相試験については M2.7.2 参照。

Figure 1.　臨床データパッケージの概略図



*: 301 試験（12 週時）の全体集団と 302 試験（12 週間）の日本人集団を比較，および 301 試験（52 週間）の全体集団と 302 試験＋308 試験（計 52 週間）の日本人集団を比較

**: 現在実施中

日本人および非日本人の健康成人を対象とした第 1 相試験（APD334-109 試験，以降「109 試験」）において，PK およびリンパ球数の PD 反応が類似していることが確認された。第 2 相試験（003 試験）において，エトラシモド 2 mg QD（12 週時）のプラセボに対する優越性が示された。第 3 相試験（301 試験および 302 試験）において，エトラシモド 2 mg QD（12 週時）のプラセボに対する優越性が検証され，301 試験においてエトラシモド 2 mg QD（52 週時）プラセボに対する優越性が検証された。日本人の UC 患者集団におけるエトラシモド 2 mg QD の有効性および安全性は，2 つの主要な第 3 相検証的試験（301 試験および 302 試験］および 308 試験の結果に基づき評価した。また，303 試験においてエトラシモド 2 mg QD 長期投与時の安全性を評価した。

なお，203 試験は 20[redacted]年[redacted]月に実施した対面助言の結果に基づき，途中で試験を中止したが，有効性および安全性の評価結果を本承認申請資料に含めた。

Table 1.　臨床データパッケージに含めた第 2 相試験および第 3 相試験の一覧

開発相	試験番号	試験デザイン	剤形，用法・用量，投与経路	治験参加者数 [a]／対象患者	治験期間	状況
第 2 相	APD334-003／C5041016	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	エトラシモド 1 mg および 2 mg IR カプセル，経口，QD，3 群（1 mg IR カプセル，2 mg IR カプセル，プラセボに 1:1:1 で割り付け）	156 中等症から重症の活動性 UC 患者	12 週間	完了
第 3 相	APD334-301／C5041014	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	エトラシモド 2 mg IR 錠，経口，QD，2 群（2 mg IR 錠またはプラセボに 2:1 で割り付け）	433 中等症から重症の活動性 UC 患者	52 週間	完了
第 3 相	APD334-302／C5041015	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	エトラシモド 2 mg IR 錠，経口，QD，2 群（2 mg IR 錠またはプラセボに 2:1 で割り付け）	354 中等症から重症の活動性 UC 患者	12 週間	完了
第2相	APD334-005／C5041017	非盲検 [b]	エトラシモド 2 mg IR 錠，経口，QD	118 中等症から重症の活動性 UC 患者	最長 34 週間	完了
第3相	APD334-308／C5041013	二重盲検，プラセボ対照，日本人を対象とした継続投与試験	エトラシモド 2 mg IR 錠，経口，QD	42 中等症から重症の活動性 UC 患者	40 週間	完了
第 3 相	APD334-303／C5041012	非盲検	エトラシモド 2 mg IR 錠，経口，QD	912 中等症から重症の活動性 UC 患者	260 週間	進行中

Table 1.　臨床データパッケージに含めた第 2 相試験および第 3 相試験の一覧

開発相	試験番号	試験デザイン	剤形，用法・用量，投与経路	治験参加者数 [a]／対象患者	治験期間	状況
第 2 相	APD334-203／C5041007	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	エトラシモド 1 mg および 2 mg IR 錠，経口，QD，3 群（1 mg IR 錠，2 mg IR 錠，プラセボに 1:1:1 で割り付け）	54 中等症から重症の活動性 UC 患者	12 週間	完了

a 完了した試験については組み入れられた治験参加者数，進行中の試験については予定登録数を示す
b　005 試験の当初の試験デザインでは，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群を設定したが，試験実施中に治験実施計画書を改訂（改訂版 3.0）してプラセボ群を削除し，残りのすべての治験参加者にエトラシモド 2 mg を投与した。その結果，プラセボを投与された治験参加者は 6 例のみで，エトラシモド 2 mg を投与された治験参加者は 112 例であった。プラセボ群に登録された治験参加者数が限られていることから，005 試験は非対照，非盲検試験とみなすこととした。005 試験の当初の試験期間は 40 週間（改訂版 3.0 より前の版）であったが，34 週間に修正された（改訂版 3.0 以降）。

1.4.1.2. PMDA との対面助言の概要

日本における UC を適応症とした開発にあたり，医薬品[redacted]相談と医薬品[redacted]相談を実施した。医薬品[redacted]相談は，Arena Pharmaceuticals 社（相談申込者：コーヴァンス・ジャパン株式会社），医薬品[redacted]相談はファイザーR&D 合同会社が実施した。以下に各相談の概要を示す。

1.4.1.2.1. 医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

[redacted]，[redacted]，[redacted]について相談を行った。対面助言における機構の見解を以下に要約する。

- [redacted]について異論はない。
- [redacted]のうち，[redacted]において，[redacted]は差し支えない。
- [redacted]がある。
- [redacted]がある。
- [redacted]と考える。また，[redacted]。
- [redacted]こと。
- [redacted]がある。

1.4.1.2.2. 医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

[redacted]，および[redacted]について相談を行った。対面助言における機構の見解を以下に要約する。

- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。

- [redacted]がある。

1.5. 申請内容のまとめ

上記を踏まえ，以下の「効能又は効果」（案）および「用法及び用量」（案）にて製造販売承認申請を行った。

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） 用量及び用量（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. 生物薬剤学に関する概括評価

エトラシモドの溶出性，相対的バイオアベイラビリティ，生物学的同等性および食事の影響を評価することを目的とし，生物薬剤学試験として APD334-007 試験（以降，「007 試験」：M2.7.1.2.1），APD334-107 試験（以降，「107 試験」：M2.7.1.2.2），APD334-114 試験（以降，「114 試験」：M2.7.1.2.3）および APD334-115 試験（以降，「115 試験」：M2.7.1.2.4）ならびに in vitro 溶出試験（M2.3.P.5）を実施し，また LC-MS/MS を用いた生体試料中薬物濃度分析法（M2.7.1.1.4）を開発した。

2.1. 生物薬剤学分類

エトラシモドは，BCS クラス II に分類される。

2.2. 製剤開発

エトラシモド製剤の医薬品有効成分はエトラシモド L-アルギニンであり，白色～淡褐色の固体で，結晶形態は主に薄板状である。水への溶解性は，pH 8.9，30°C のとき約 1.38 mg/mL である。エトラシモドの構造式，化学名およびその他の特性を M2.3.S.1 に記載する。

エトラシモド製剤は，臨床試験用にカプセル剤および錠剤（臨床試験用および市販用製剤）として開発され，（エトラシモド遊離酸として）1 mg あるいは 2 mg の有効成分量を経口投与した。これらの製剤は cGMP に従って製造，包装，試験および出荷された。また，2 つの第 1 相試験［107 試験および APD334-110 試験（以降，「110 試験」）］では，エトラシモドの原薬を用いた溶液を調製し投与に用いた。臨床試験で使用したすべてのエトラシモド製剤の組成を M2.3.P.2.2 に示す。

エトラシモドの市販用製剤は，片面に「ETR」，もう一方の面に「2」と刻印された，緑色で円形の 2 mg の即放性経口投与用錠剤であり，オパドライ II グリーンでコーティングが施されている。市販用錠剤には，添加物としてマンニトール，結晶セルロース，デンプングリコール酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムが含まれる。緑のフィルムコーティングは，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を含む。

2.3. 生体試料中薬物濃度分析法

ヒト血漿中およびヒト尿中のエトラシモド，主要な微量代謝物である M3（AR503641）および M6（AR504344）濃度測定には，感度，選択性，精度および再現性において適格性を満たした生体試料中薬物濃度分析法を用いた（M2.7.1.1.4）。

2.4. 生物薬剤学試験

エトラシモドの生物薬剤学試験の要約を以下に示す。

- ヒト血漿中エトラシモド濃度測定において，精度，真度，選択性，感度および安定性の適格性を満たした頑健な生体試料分析法を開発しバリデートした（M2.7.1.1.4）。
- 臨床試験用エトラシモド錠 2 mg およびエトラシモドカプセル 2 mg の絶食下投与後の曝露量の幾何最小二乗平均比の 90% CI は 80%～125%の範囲内に含まれた（M2.7.1.2.1）。
- 市販用エトラシモド錠 2 mg と臨床試験用エトラシモド錠 2 mg は絶食下で生物学的に同等と判断された（M2.7.1.2.3）。
- 市販用エトラシモド錠 2 mg の曝露量に対する食事の影響はなかったことから，食事の有無にかかわらず服用できることが示された（M2.7.1.2.3）。
- 臨床試験用エトラシモド錠 2 mg および市販用エトラシモド錠 2 mg の両製剤において絶食投与の T_{max} の中央値は 4 時間であり，市販用エトラシモド錠 2 mg 食後投与後の T_{max} の中央値は 6 時間であった（M2.7.1.3.2）。
- エトラシモドは膜透過性が高く，溶解性が低いことから，BCS クラス II に分類される（M2.7.1.1.1）。
- 市販用エトラシモド錠 2 mg 経口投与後における C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の個体内変動（%CV）は，それぞれ 8.0%，5.1%および 5.4%であった（M2.7.1.3.3）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

完了した第 1 相～第 3 相試験の合計 21 試験（M2.7.2 Table 1）を，エトラシモドの臨床薬理評価ならびに母集団 PK 解析および母集団 PK/PD モデル（心拍数，リンパ球数および有効性評価項目）に用いた。

3.1. 薬物動態の結果

エトラシモドの曝露量（C_{max} および AUC）は，0.1～5 mg の用量範囲で単回投与したとき，おおむね用量比例性が認められた。0.7～2 mg QD の用量範囲で反復投与したとき，AUC_{24} はわずかに用量比を上回ったが，C_{max} は用量比例性が認められた。エトラシモドの定常状態における累積率は 3 倍未満であり，$t_{½,eff}$ は約 30 時間であった。エトラシモドを単回および反復投与したとき，経口クリアランスはそれぞれ 1.13～1.43 L/h および 0.965～1.70 L/h であり，分布容積はそ

れぞれ 50～87 L および 51～103 L であった。エトラシモドの曝露量に対する食事の影響はなかった（M2.7.2.2.2.1.12）。

尿中に未変化体が検出されなかったことから，エトラシモドの消失経路は腎排泄ではなく，主に代謝により消失すると考えられた。排泄物中の放射能の総回収率は 86.9%（糞中：82.0%，尿中：4.89%）であった。血漿中に 11 種類の微量代謝物が同定され，エトラシモドは，酸化，脱水素化，硫酸抱合およびグルクロン酸抱合により代謝されていた。血漿中に主に検出されたのはエトラシモド未変化体であった。エトラシモドは，主に CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4（寄与率はそれぞれ 38%，37%および 22%）によって代謝される（M2.7.2.3.1.3.1）。

3.1.1. 内因性要因が PK に及ぼす影響

母集団 PK 解析の結果，エトラシモドの曝露量に，肝機能障害，腎機能障害，疾患状態（健康成人および UC 患者），年齢，性別，体重および人種／民族の影響は認められなかった（M2.7.2.3.3）。

腎機能障害

重度腎機能障害を有する治験参加者と腎機能正常治験参加者との間に，臨床的に意味のある曝露量の差は認められなかったことから，腎機能障害を有する患者への用量調節は不要である。

- 血漿中エトラシモド曝露量において，重度腎機能障害群（eGFR が 29 mL/min 以下）の C_{max} および AUC の幾何平均値は，腎機能正常群（eGFR が 90 mL/min 以上）と比較して，それぞれ 18%および 12%低かったが，これらは臨床的に意味のある差ではなく，用量調節は不要であると考えられた（M2.7.2.2.2.1.11）。

肝機能障害

肝機能障害を有する治験参加者と肝機能正常治験参加者との間に，臨床的に意味のある曝露量の差は認められなかったことから，肝機能障害を有する患者への用量調節は不要である。

- 肝機能正常群と比較して，軽度群，中等度群および重度群の AUC は，それぞれ 13%，29%および 57%上昇したが，これらは臨床的に意味のある差ではなく，用量調節は不要であると考えられた（M2.7.2.2.2.1.7）。

日本人と外国人健康成人の薬物動態の比較

日本人および白人の健康成人を対象に，エトラシモド 1 mg 群および 2 mg 群それぞれの曝露量を比較した結果，両集団で同程度であった。また，日本人 UC 患者および外国人 UC 患者を対象に，エトラシモド 1 mg 群および 2 mg 群の 12 週時および 52 週時のエトラシモド血漿中トラフ濃度を比較した結果，両集団で同程度であった（M2.7.2.3.1.4.4）。

3.1.2. 外因性要因が PK に及ぼす影響

母集団 PK 解析の結果，エトラシモドの曝露量に，喫煙および剤型の影響は認められなかった（M2.7.2.3.3）。

3.1.2.1. 薬物相互作用

3.1.2.1.1. エトラシモドの PK に対する併用薬の影響

エトラシモドは複数の P450 分子種（CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4）により代謝される。複数の消失経路が存在することから，単一酵素の経路のみを阻害または誘導する併用薬による相互作用のリスクは低いと考えられる。複数の P450 分子種を阻害または誘導する薬剤と併用することにより，エトラシモドの曝露量が臨床的に意味のある増加または減少する可能性がある（M2.7.2.3.1.4.3.1）。

- CYP2C9 および CYP3A4 の中程度の阻害薬ならびに CYP2C19 の強い阻害薬であるフルコナゾールと併用投与したとき，エトラシモドの AUC は 84%増加した。CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 の中程度以上の阻害作用を 2 つ以上有する薬剤（例：フルコナゾール）またはこれらの中程度以上の阻害作用を有する薬剤を 2 つ以上組み合わせてエトラシモドと併用投与すると，エトラシモドの曝露量が増加する可能性があるため，このような薬剤との併用投与は推奨しない。

- CYP2C9 の poor metabolizer である患者または疑いのある患者は，CYP2C8 または CYP3A4 の中程度以上の阻害作用を有する薬剤をエトラシモドと併用投与すると，エトラシモドの曝露量が増加する可能性があるため，このような薬剤との併用投与は推奨しない。

- CYP3A4 および CYP2C19 の強い誘導薬ならびに CYP2C8 および CYP2C9 の中程度の誘導薬であるリファンピシンと併用投与したとき，エトラシモドの AUC は 49%減少した。CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 の中程度以上の誘導作用を 2 つ以上有する薬剤（例：リファンピシン）またはこれらの中程度以上の誘導作用を有する薬剤を 2 つ以上組み合わせてエトラシモドと併用投与すると，エトラシモドの曝露量が減少する可能性があるため，このような薬剤との併用投与は推奨しない。

経口避妊薬

一相性経口避妊薬と併用投与したとき，エトラシモドの定常状態における曝露量は，他の第 1 相試験の結果とおおむね一致した。

3.1.2.1.1.1. 制酸薬

エトラシモドは弱酸性薬物で，IR 製剤として投与される。エトラシモドの溶解性の結果から，pH 依存性相互作用の影響は受けにくいと考えられる（M2.3.S.3.1）。

3.1.2.1.2. エトラシモドが及ぼす相互作用の影響

代謝酵素またはトランスポーター

エトラシモドは，in vitro で P450 分子種に対する阻害作用および誘導作用を示さず，またトランスポーターに対する阻害作用も示さなかったため，代謝またはトランスポーターに関連する臨床相互作用試験は実施しなかった（M2.7.2.3.1.4.3.2）。

経口避妊薬

非臨床試験においてエトラシモドは催奇形性の可能性を示したことから，エトラシモドと併用したときの経口避妊薬の PK および PD を評価するために，臨床相互作用試験を実施した。エトラシモドと一相性経口避妊薬を併用投与したところ，経口避妊薬の PK または PD における臨床的に意味のある相互作用は認められなかった（M2.7.2.2.2.1.10）。

3.1.2.2. 食事の影響

食事はエトラシモドの全身曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（M2.7.1.3.2）。

3.2. 薬力学

3.2.1. 末梢血リンパ球数減少

エトラシモドは，循環血中へのリンパ球の移出を速やかに部分的かつ可逆的に抑制するが，免疫監視機構を維持しながら，結腸内の活性化リンパ球数を減少させ，循環血中の炎症性タンパク質を減少させる。

- エトラシモドの単回および反復投与後，用量依存的で速やかな末梢血中リンパ球数の減少が認められた（M2.7.2.3.2.2.1）。
- UC 患者を対象とした第 3 相試験において，エトラシモド 2 mg QD 投与後，第 2 週までに末梢血中リンパ球数の最大の減少を示し，減少率の平均値は約−47%で，投与期間を通じて維持された（M2.7.2.3.2.2.1）。
- 末梢血リンパ球数は，すべての健康治験参加者および 77%を超える UC 患者において，エトラシモド投与中止後 2 週間以内に速やかに基準値に回復し，エトラシモドの消失半減期を反映していた（M2.7.2.3.1.3.2）。
- リンパ球数についての母集団 PK/PD モデルから，末梢血リンパ球数は，全集団の 90%以上において，エトラシモド投与中止後 1〜2 週間以内に正常範囲に回復することが予測された（M2.7.2.3.4.2）。

3.2.1.1. 末梢血中の免疫表現型解析

健康治験参加者を対象とした第 1 相試験の 4 試験［APD334-001 試験（以降，「001 試験」），APD334-002 試験（以降，「002 試験」），109 試験および ES101001 試験］ならびに UC 治験参加者を対象とした第 3 相試験の 2 試験（301 試験および 302 試験）において，エトラシモドの末梢血中の免疫系サブセットへの効果を評価した。

- エトラシモドは，UC の発症機序に関連する末梢血中の総 T 細胞（Th2 細胞および Th17 細胞を含む CD4 T 細胞，CD8 T 細胞，T_N 細胞および T_{CM} 細胞）および B 細胞（$CD19^+$ B 細胞）を速やかに，用量依存的，部分的かつ可逆的に低下させた（M2.7.2.3.2.2.2）。
- 末梢血中の $CD19^+$B 細胞および $CD4^+CD8^+$細胞を減少させる一方で，免疫監視機構において重要な役割を果たす NK 細胞または単球に対する影響は軽微であった（M2.7.2.3.2.2.2）。

- エトラシモドは，細胞傷害性 T 細胞（$CD8^+$）よりもヘルパーT 細胞（$CD4^+$）を減少させた（M2.7.2.3.2.2.2）。

3.2.1.2. 末梢血中の炎症性タンパク質および組織中の免疫表現型解析

第 3 相試験である 301 試験および 302 試験における UC 患者 92 例の末梢血中の炎症性タンパク質に対するエトラシモドの影響を，PEA により評価した。

- 臨床的および組織学的寛解を達成した UC 患者において，エトラシモドは結腸内 $CXCR3^+$（Th1 細胞および活性化 T 細胞）および T_{REG} を減少させた（M2.7.2.2.2.3.1.2.2）。
- 臨床的および組織学的寛解を達成した UC 患者において，エトラシモドは，Th17 細胞および B 細胞を減少させた。症例数がより多かった 301 試験において，統計的に有意に減少した（M2.7.3.6.2.1）。
- エトラシモドは UC に関連する末梢血中の炎症性タンパク質（IL-17 および OSM 等）を減少させた（M2.7.2.3.2.2.4）。

3.2.2. 心機能への影響

3.2.2.1. 初回投与後の心拍数減少

エトラシモドの臨床試験全体で，心拍数への影響は 3 通りの方法，バイタルサイン（脈拍数），12 誘導心電図および連続 12 誘導心電図ホルター／テレメトリーによって測定した。いずれの測定方法においても，初回投与時の投与前ベースラインからの心拍数の変化は，概して同様であり軽度であった。

- エトラシモドの初回投与後の心拍数の減少は，軽度，一過性，無症候性かつ用量依存的で，ベースラインからの心拍数の最大減少は投与後 2～4 時間後に認められ，二次的な最低値は，概日リズムの結果として睡眠中（投与後 16～20 時間）に認められた（M2.7.2.3.2.3）。
- 第 1 相試験を通じて，エトラシモド 2 mg 初回投与後の時点別の心拍数のベースラインからの平均変化量の最大値は，投与後 2～4 時間に認められ，おおむね−10 bpm 近傍またはそれ未満で，−19.4～−3.3 bpm の範囲であった（M2.7.2 Table 65）。
- 第 2 相および第 3 相試験を通じて，エトラシモド 2 mg 初回投与後の時点別の心拍数のベースラインからの平均変化量の最大値は−9.4～−7.3 bpm の範囲であった（M2.7.2.2.2.2.1.3, M2.7.2.2.2.3.1.4 および M2.7.2.2.2.3.2.4）。
- 4 つの第 1 相試験［002 試験，APD334-008 試験（以降，「008 試験」），110 試験および ES101001 試験］で，複数の異なるエトラシモド用量漸増レジメンを，非用量漸増レジメンと比較した（M2.7.2.3.2.3）。
    - 用量漸増終了時のエトラシモド 2 mg の軽度の心拍数減少作用は，非用量漸増（第 1 日に 2 mg で開始）で観察された心拍数減少作用と同程度であった。

- 低用量から開始し 1 週間以内に 2 mg まで漸増する用量漸増レジメンでは，耐性の向上は限定的であり，このような用量漸増法は，用量漸増期間中の累積血漿中曝露量によって拮抗する心拍数減少作用を克服するには不十分と考える（M2.7.2.3.2.3）。

3.2.2.2. 抗不整脈薬または QT 延長薬との併用

QT 間隔延長に対するエトラシモドの臨床的リスクを評価するために，008 試験を用いて C-QTc 解析を実施した。解析結果から，エトラシモドは臨床的に問題となる QTc 延長への影響はないと結論した（M2.7.2.3.2.4）。

3.2.2.3. β遮断薬またはカルシウムチャネル拮抗薬との併用

安定したβ遮断薬治療を受けている UC 患者の心拍数低下に対するエトラシモド 2 mg の初回投与の効果に関する事後探索的解析を，Placebo-Controlled UC Pool（第 2 相：003 試験，第 3 相：301 試験および 302 試験，M2.7.2 Table 66 参照）を用いて評価した。

エトラシモド 2 mg の初回投与後，安定したβ遮断薬治療を受けている UC 患者 28 例では，β遮断薬を服用していない UC 患者と比較して，同様の心拍数減少作用を示した［−7.2（SD：9.27）bpm と比較して−6.5（SD：7.15）bpm］（M2.7.2.3.2.3.2）。

3.3. 母集団薬物動態解析

完了した第 1 相試験（15 試験），第 2 相試験（3 試験）および第 3 相試験（2 試験）の 20 試験の併合データを用いて，エトラシモドの母集団 PK 解析を実施した。併合データには，エトラシモドが投与された 1115 例から得られた 16,428 点の血漿中濃度データを含めた（M2.7.2.3.3.1）。

内因性要因（年齢，性別，疾患状態，体重，肝機能障害，腎機能障害，人種および民族）および外因性要因（喫煙および剤型）による影響はわずかであり，用法・用量を調整する必要のある内因性および外因性要因はなかった。したがって，エトラシモド 2 mg QD を推奨用法・用量とすることが支持された。

3.4. 母集団薬物動態／薬力学解析

母集団 PK/PD 解析を実施して，エトラシモドの曝露量と心拍数減少，リンパ球数減少あるいは有効性評価項目に対する反応との関係を評価した［心拍数データ：008 試験および 110 試験，リンパ球数データ：第 1 相試験（15 試験），第 2 相試験（2 試験）および第 3 相試験（2 試験），12 週時の有効性データ：第 2 相試験（2 試験）および第 3 相試験（2 試験）ならびに 52 週時の有効性データ：第 3 相試験（2 試験）］（M2.7.2.3.4）。

- 母集団 PK/PD モデル（心拍数）は，評価した用量範囲全体（0.25～4 mg QD およびプラセボ）で，曝露量依存性および時間依存性を示した。
- 母集団 PK/PD モデル（リンパ球数）は，評価用量範囲全体［単回投与（0.1～5 mg）および反復投与（0.25～4 mg QD）］で曝露量依存性が示され，全集団の 90%において，投与中止後 1～2 週間以内にリンパ球数が基準値に回復すると予測した。

- 母集団 PK/PD モデル（12 週時の有効性評価項目）は，評価した用量範囲（1 mg QD，2 mg QD およびプラセボ）で曝露量依存性を示した。評価した共変量（体重，性別，日本人または非日本人，年齢，コルチコステロイド併用の有無，生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療の有無，ベースライン時の MMS および喫煙）はいずれも，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さないと考えられ，エトラシモド 2 mg QD を推奨用法・用量とすることが支持された。

- 母集団 PK/PD モデル（52 週時の有効性評価項目）は，評価した共変量（体重，性別，アジア人または非アジア，日本人または非日本人，年齢，生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療の有無，コルチコステロイド併用の有無，ベースライン時の MMS および喫煙）はいずれも，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さないと考えられ，推奨用法・用量であるエトラシモド 2 mg QD を支持した。

3.5. 16 歳以上 18 歳未満の UC 患者における母集団薬物動態解析および母集団薬物動態／薬力学解析

青年 UC 患者（16 歳以上 18 歳未満）および成人 UC 患者（18 歳以上）を対象に，母集団 PK モデルおよび母集団 PK/PD モデルを用いて，エトラシモド 2 mg QD 投与後の曝露量，リンパ球数および 12 週時の有効性（臨床的寛解，内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒）を評価した。

- 成人 UC 患者および青年 UC 患者を対象に，以前に構築された第 1～3 相試験の 19 試験の併合データに基づく母集団 PK モデルにより両集団の PK パラメータを推定した結果，集団間でほとんど差がなかった。加えて，成人および青年における代表的な体重範囲において用量調節が必要となる根拠は示されなかった（M2.7.2.3.3.1）。

- 成人 UC 患者および青年 UC 患者を対象として，エトラシモド 2 mg QD 投与に対するリンパ球の変化をシミュレーションした結果，青年 UC 患者のリンパ球数の予測値は，成人 UC 患者に比べてわずかに低値を示したが，臨床的に意味のある差はないと考えられた（M2.7.2.3.4.2）。

- 成人 UC 患者および青年 UC 患者を対象に，母集団 PK/PD モデル（12 週時の有効性評価項目）により有効性評価項目の反応をシミュレーションした結果，12 週時の有効性（臨床的寛解，内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒）は，両集団で同様であると予測され，予測区間は重なり合っていた（M2.7.2.3.4.3）。

3.6. 臨床薬理の結論

全体として，第 1 相～第 3 相試験から得られた PK，PD および PK/PD 関係およびエトラシモドの薬物相互作用プロファイルは，中等症から重症の活動性 UC 患者（16 歳以上）においてエトラシモド 2 mg QD 投与を推奨用法・用量とすることが支持された。母集団 PK 解析結果から，評価した共変量（年齢，性別，疾患状態，体重，肝機能障害，腎機能障害，人種，民族，喫煙および剤型）は，エトラシモド曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったため，用量調節は不要であると考えた。加えて，成人と青年の間で，リンパ球数減少および有効性完解率に臨床的に意味のある差は予測されなかった。腎機能障害を有する患者および肝機能障害を有する患者への用量調節は不要である。CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 の中程度以上

の阻害作用を 2 つ以上有する薬剤またはこれらの中程度以上の阻害作用を有する薬剤を 2 つ以上組み合わせてエトラシモドと併用投与すると，エトラシモドの曝露量が増加する可能性があるため，このような薬剤との併用投与は推奨しない。CYP2C9 の Poor metabolizer である患者または疑いのある患者は，CYP2C8 または CYP3A4 の中程度以上の阻害作用を有する薬剤をエトラシモドと併用投与すると，エトラシモドの曝露量が増加する可能性があるため，このような薬剤との併用投与は推奨しない。CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 の中程度以上の誘導作用を 2 つ以上有する薬剤またはこれらの中程度以上の誘導作用を有する薬剤を 2 つ以上組み合わせてエトラシモドと併用投与すると，エトラシモドの曝露量が減少する可能性があるため，このような薬剤との併用投与は推奨しない。

エトラシモドは，循環血中の T 細胞および B 細胞の移出を速やかに部分的かつ可逆的に抑制するが，免疫監視機構を維持しながら，結腸内の活性化リンパ球数を減少させ，循環血中の炎症性タンパク質を減少させた。母集団 PK/PD モデル（リンパ球数）により，全集団の 90%において投与中止後 1～2 週間以内に末梢血中のリンパ球数が基準値に回復すると予測された。

エトラシモドの初回投与後の心拍数の減少は，軽度，一過性かつ無症候性で，心拍数の最大減少は投与後 2～4 時間後に認められた。心拍数減少は，エトラシモド反復投与による耐性獲得により，軽減した。用量漸増レジメン（0.25～2 mg）において，第 1 日の心拍数減少は，非用量漸増レジメン（2 mg）よりも軽減されていたが，用量漸増レジメンの最終投与日（第 6 日）の心拍数減少は，非用量漸増レジメンの第 1 日に観察された心拍数減少作用と同程度であった。つまり，用量漸増レジメンは，非用量レジメンの心拍数への影響の軽減に寄与しないと考えられる。

4. 有効性の概括評価

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 患者を対象にエトラシモド 2 mg を QD 投与した海外第 3 相試験の APD334-301 試験（以降，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（以降，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（以降，308 試験）の 52 週時のデータを主に用いた。308 試験は，302 試験を完了した日本人治験参加者を対象とした第 3 相継続投与試験であった。国内第 2 相試験の APD334-203 試験（以降，203 試験）は，エトラシモド 1 mg または 2 mg を 12 週間 QD 投与する用量範囲探索試験として実施したが，20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した PMDA との対面助言を踏まえ，試験途中で治験参加者の登録を終了した。203 試験のデータは，日本人患者集団の有効性を評価するため，302 試験の日本人データと併合し，第 3 相試験の併合データとの比較に用いた。

臨床開発プログラムの概要は M2.7.3.1.2，試験デザインは M2.7.3.2 および M2.7.6 に示した。

4.1. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の比較

301 試験および 302 試験で無作為化され，少なくとも治験薬を 1 回投与された治験参加者で構成された集団を PAS とした。301 試験（エトラシモド 2 mg 群 289 例，プラセボ群 144 例）と 302 試験（エトラシモド 2 mg 群 238 例，プラセボ群 116 例）の PAS 全体で，治験参加者の年齢（最初の同意取得時）の中央値は 38 歳（範囲：16～78 歳）であった。治験参加者は主に白人

（82.5%）で，男性の割合は 56.9%であった。302 試験では，日本人が参加したためアジア人が多かったことを除き，人口統計学的特性およびその他のベースライン特性は，301 試験と 302 試験で同様であった。

PAS 全体で，UC の罹患期間の中央値は 4.7 年であった。MMS，UC に対する前治療歴（生物学的製剤/JAK 阻害薬の治療数），ベースライン時の経口コルチコステロイドおよび 5-ASA の併用の有無，ならびに抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴の有無に，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

308 試験（エトラシモド 2 mg 群 28 例，プラセボ群 14 例）の治験参加者における先行試験（302 試験）のベースライン時のデータでは，年齢（同意取得時）の中央値は 45 歳（範囲：17～68 歳）であった。治験参加者はすべて日本人であり，男性が 59.5%であった。UC の罹患期間の中央値は 3.6 年であった。

301 試験，302 試験，PAS および 308 試験の人口統計学的特性およびその他のベースライン特性の詳細は M2.7.3.3.1.2 項に示した。

4.2. 有効性の結果

本項では 301 試験と 302 試験の PAS のうちベースライン時の MMS が 5～9 の治験参加者を併合した集団を対象とした解析を「併合解析」と記載した。301 試験と 302 試験の個々の試験の有効性の結果もベースライン時の MMS が 5～9 の集団で評価した。主要評価項目および重要な副次評価項目の評価例数は 301 試験のエトラシモド 2 mg 群は 274 例およびプラセボ群 135 例，302 試験のエトラシモド 2 mg 群は 222 例およびプラセボ群 112 例であった。

4.2.1. 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（M2.7.3.3.2.1.1）。

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。（M2.7.3.5）。

4.2.2. 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（M2.7.3.3.2.2.1，M2.7.3.3.2.2.2 および M2.7.3.3.2.2.3）。

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（M2.7.3.5）。

4.2.3. 有効性のその他の評価項目

4.2.3.1. 疾患活動性に関する評価項目

12 週時の便意切迫に関する NRS，腹痛に関する NRS，MMS およびサブスコアのベースラインからの変化量（改善）は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった。

上述の疾患活動性に関する評価項目について，52 週時のベースラインからの変化量は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して一貫して大きいという結果ではなかった。ただし，これらの項目は，As-observed 解析としたため，52 週時のプラセボ群との比較に関する解析結果の解釈には限界がある（M2.7.3.3.2.3.1）。

4.2.3.2. 健康関連 QOL に関する評価項目

12 週時の IBDQ，SF-36 および WPAI-UC スコアのベースラインからの変化量（改善）は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較しておおむね大きかった。SF-36 および WPAI-UC スコアに関しては，52 週時のベースラインからの変化量に，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で明らかな差はみられなかった。ただし，これらの項目は，As-observed 解析としたため，52 週時のプラセボ群との比較に関する解析結果の解釈には限界がある（M2.7.3.3.2.3.2）。

4.3. 部分集団の有効性

12 週時の主要評価項目および重要な副次評価項目（臨床的寛解，内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒）に関して，内因性民族的要因（性別，年齢，人種，民族および体重）および外因性民族的要因（地域，喫煙および飲酒）は，エトラシモドの有効性に重要な影響を及ぼす因子ではなかった（M2.7.3.3.3.1 および M2.7.3.3.3.3）。

12 週時の主要評価項目および重要な副次評価項目（臨床的寛解，内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒）に関して，ベースライン疾患特異的因子にかかわらず，おおむねエトラシモドの効果がみられた。エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の差は，抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴がある集団で，治療失敗歴がない集団と比較して数値的に小さかった。ただし，抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴があった治験参加者は少なかったため，結果の解釈には限界がある。301 試験の 52 週時では，ベースライン疾患特異的因子にかかわらず，おおむねエトラシモドの効果がみられた。直腸炎型では 52 週時の粘膜治癒率が低くなる傾向が示されたが，直腸炎型の治験参加者は少なかったため，結果の解釈には限界がある（M2.7.3.3.3.4）。

各試験のベースライン時に以下の疾患特異的因子に関する情報を収集した。

- 経口コルチコステロイド併用の有無
- 登録時の生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療の有無
- MMS が 4～6 または 7～9
- MMS が 5～7 または 8～9［併合解析の対象集団（ベースライン時の MMS が 5～9 の PAS）に対応した因子］
- 直腸炎型の有無（中央判定に基づく）

- 経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴の有無
- 抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴の有無

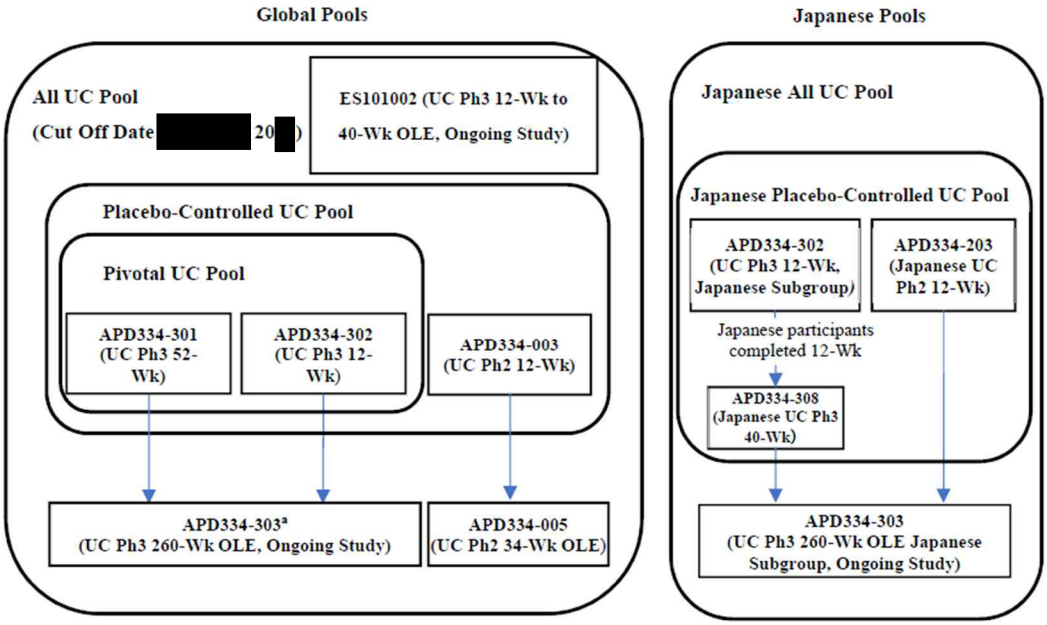
4.3.1. 日本人集団の有効性

203 試験と 302 試験の日本人集団併合解析はエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群を対象とし，ベースライン時の MMS が 5～9 の治験参加者はそれぞれ 47 例および 28 例を含めた。203 試験で設定されたエトラシモド 1 mg 群ではベースライン時の MMS が 5～9 の治験参加者数は 15 例であった。日本人集団の 12 週時の臨床的寛解率，内視鏡的改善率，症候的寛解率および粘膜治癒率は，エトラシモド 2 mg 群およびエトラシモド 1 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。また，52 週時の主要評価項目および重要な副次評価項目の日本人集団（308 試験）の結果から，効果の持続性が示唆された（M2.7.3.3.3.1.3.1）。

5. 安全性の概括評価

安全性は 3 つの Global Pool（Placebo-Controlled UC Pool，Pivotal UC Pool および All UC Pool）を中心に評価した。日本人集団は 1 つの Pool（Japanese Placebo-Controlled UC Pool）で評価した。併合の方針と Pool を Figure 2 に示した。データカットオフ時点で実施中の試験については非盲検試験のデータ（303 試験）および非盲検期間のデータ（ES101002 試験）のみを併合解析に含めた。Global All UC Pool のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった（M2.7.4.1.1.1）。なお，Japanese All UC Pool データの提出時期は 5.7.1 項に記載した。

Figure 2. Pooling Strategy for Integrated Analyses of Safety in the Etrasimod UC Submission



a. Subjects may enroll from parent studies not represented in this figure (ex. APD334-203 and APD334-210: on going studies at the cut off date and APD334-308).

5.1. 全般的な曝露状況

詳細は M2.7.4.1.2.1 に記載した。

Placebo-Controlled UC Pool

治験薬の総曝露期間の平均値は，エトラシモド 2 mg 群（577 例，25.02 週）でエトラシモド 2 mg 未満群（52 例，11.45 週）およびプラセボ群（314 例，19.12 週）と比較して長かった。総曝露人年はエトラシモド 2 mg 群は 276.7 人年，エトラシモド 2 mg 未満群は 11.4 人年，プラセボ群は 115.1 人年であった。

Pivotal UC Pool

治験薬の総曝露期間の平均値は，エトラシモド 2 mg 群（527 例，26.29 週）およびプラセボ群（260 例，20.68 週）で，それぞれ Placebo-Controlled UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群と同様であった。総曝露人年はエトラシモド 2 mg 群は 265.6 人年，プラセボ群は 103.0 人年であった。

All UC Pool

All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群（1037 例）の総曝露人年は 1094.6 人年であった。エトラシモド 2 mg の曝露期間が 52 週以上の治験参加者は 502 例，104 週以上の治験参加者は 117 例であり，総曝露期間の平均値は 55.08 週であった。エトラシモド 2 mg 未満群（52 例）およびプラセボ群（322 例）の総曝露人年はそれぞれ 11.4 年および 121.7 年であった。

5.2. 比較的よく見られる有害事象

中等症から重症の活動性 UC 患者に対するエトラシモドの短期投与および長期投与の忍容性はおおむね良好であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であった。EAIR は有害事象の発現例数を総リスク人年［各治験参加者の有害事象の初回発現までの期間（有害事象の発現がない治験参加者では全試験期間）の合計］で割った値と定義した。EAIR は 1 人年あたりの推定値を表示した。詳細は M2.7.4.2.1.1 に記載した。

Placebo-Controlled UC Pool

- TEAE の発現割合はエトラシモド 2 mg 群（60.0%，EAIR 2.34）とエトラシモド 2 mg 未満群（59.6%，EAIR 4.06）で同様であり，プラセボ群（51.6%，EAIR 2.24）より高かった。エトラシモドの投与群間で TEAE の発現割合の用量依存的な傾向は認められなかったが，エトラシモド 2 mg 未満群の治験参加者数（52 例）が少ないため，結果の解釈には限界がある。

- エトラシモド 2 mg 群で発現割合が 1%以上で，プラセボ群と比較して発現割合が 1%以上高かった TEAE の PT は，頭痛，発熱，悪心，浮動性めまい，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，高血圧，尿路感染，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，嘔吐，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，下痢，高コレステロール血症および徐脈であった。

Pivotal UC Pool

Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群に認められた有害事象のプロファイルは Placebo-Controlled UC Pool と同様であった。

All UC Pool

- All UC Pool では，TEAE のプロファイルは Placebo-Controlled UC Pool とおおむね同様であったが，TEAE の発現割合はエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で Placebo-Controlled UC Pool より高かった［エトラシモド 2 mg 群（71.7%，EAIR 1.66）およびプラセボ群（53.4%，EAIR 2.27）］。曝露期間が 52 週超の All UC Pool に認められたエトラシモド 2 mg の忍容性はおおむね良好であった。

- 発現割合が高かった TEAE の PT は，潰瘍性大腸炎（すなわち UC の悪化または再燃），COVID-19，リンパ球減少症，貧血，リンパ球数減少，頭痛および発熱で，リンパ球減少症およびリンパ球数減少以外は Placebo-Controlled UC Pool とおおむね同様であった。エトラシモドの対照試験では，無作為化後に総白血球数，好中球数，リンパ球数および TBNK 細胞数は，治験担当医師および治験担当者に対して盲検化された。これらのデータは非対照試験では治験担当医師に対して盲検化されず，All UC Pool とその他の Pool の間の発現割合の差に影響した可能性がある。

5.3. 重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象

5.3.1. 死亡

エトラシモドの UC に対する臨床開発プログラムでは，死亡に至った有害事象が 1 例（第 3 相非盲検継続試験である 303 試験でエトラシモド 2 mg が投与された治験参加者）に認められた。死因は重篤な有害事象であった神経内分泌腫瘍と判断された。治験担当医師および治験依頼者は，神経内分泌腫瘍は治験薬とおそらく関連なしと判断した（M2.7.4.2.1.2）。

5.3.2. 重篤な有害事象

Placebo-Controlled UC Pool の重篤な有害事象の発現割合はエトラシモド 2 mg 群（26 例，4.5%，EAIR 0.09）がエトラシモド 2 mg 未満群（3 例，5.8%，EAIR 0.25）およびプラセボ群（17 例，5.4%，EAIR 0.15）より低かった。発現割合が高かった重篤な有害事象の PT（いずれかの投与群で 2 例以上）は，潰瘍性大腸炎，片頭痛および貧血（プラセボ群では片頭痛の発現なし）であり，ほとんどの重篤な有害事象（PT）は各投与群で 1 例のみに認められた。Placebo-Controlled UC Pool で Pivotal UC Pool から追加された重篤な有害事象は，エトラシモド 2 mg 未満群（3 例）およびプラセボ群（6 例）であった。All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で認められた重篤な有害事象の発現割合は 9.1%（EAIR 0.09）で，プラセボ群では 5.3%（EAIR 0.14）であった。また EAIR は，Placebo-Controlled UC Pool，Pivotal UC Pool および All UC Pool で一貫していた（M2.7.4.2.1.3）。

5.3.3. 治験薬の投与中止に至った有害事象

Placebo-Controlled UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびエトラシモド 2 mg 未満群に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は同様に低く，用量依存性は示唆されなかった（エトラシモド 2 mg 群：5.0%，EAIR 0.10，エトラシモド 2 mg 未満群：5.8%，EAIR 0.25）。プラセボ群では，治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はより低かった（2.5%，EAIR 0.07）。いずれの Pool でも最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC は胃腸障害であった。All UC Pool の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（8.4%，EAIR 0.08）がエトラシモド 2 mg 未満群（5.8%，EAIR 0.25）およびプラセボ群

（2.8%，EAIR 0.07）より高かった。エトラシモド 2 mg 群に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の EAIR は，All UC Pool が Placebo-Controlled UC Pool より低く，曝露期間の延長に伴う治験薬の投与中止に至った TEAE の増加は認められなかった（M2.7.4.2.1.4.1）。

5.4. 器官別または症候群別有害事象の解析

本項では Pivotal UC Pool の SDEI での評価を示した。SDEI の基準は，エトラシモドの作用機序，同様の作用機序を有する他の薬剤の過去の経験および疾患固有の臨床的判断に基づいた（M2.7.4.1.1.2.3）。SDEI の判定基準は M2.7.4.7.2 項に示した。SDEI が分類される SOC に含まれる TEAE については，Pivotal UC Pool および All UC Pool にて提示し，M2.7.4.2.1.5 項に詳細を示した。

5.4.1. 心血管系

詳細は M2.7.4.2.1.5.1 に記載した。

5.4.1.1. 徐脈

徐脈（SDEI 小分類）はいずれもエトラシモド 2 mg 群（4 例，0.8%，EAIR 0.01）に第 1 日または第 2 日に認められた。いずれも非重篤で治験薬の投与を中止し，後遺症なく回復した。

5.4.1.2. 房室伝導遅延

房室伝導遅延（SDEI 小分類）はいずれもエトラシモド 2 mg 群（3 例，0.6%，EAIR 0.01）に第 1 日に認められた。いずれも非重篤でそのうち 2 例は治験薬の投与を中止した。

5.4.1.3. 高血圧

高血圧（SDEI 小分類）の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（13 例，2.5%，EAIR 0.05）がプラセボ群（2 例，0.8%，EAIR 0.02）より高かった。いずれも非重篤で，最終報告時点で治験薬に対する措置の情報が入手できなかった 1 例を除き，治験薬の投与を中止した治験参加者は認められなかった。

5.4.2. 黄斑浮腫

黄斑浮腫（SDEI 分類）はエトラシモド 2 mg 群の 1 例（0.2%，EAIR < 0.01）に認められた。本事象は非重篤で治験薬の投与を中止し，回復した（M2.7.4.2.1.5.2）。

5.4.3. 肺障害

肺障害（SDEI 小分類）はエトラシモド 2 mg 群（0.2%，EAIR < 0.01）とプラセボ群（0.4%，EAIR < 0.01）で各 1 例に認められた。いずれも非重篤で，本事象による治験薬の投与の中止はなかった（M2.7.4.2.1.5.3）。

5.4.4. 感染症

感染症（SDEI 分類）の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（10 例，1.9%，EAIR 0.04）がプラセボ群（9 例，3.5%，EAIR 0.09）より低かった。そのうち，重篤な有害事象はエトラシモド 2 mg 群に 2 例，プラセボ群に 5 例認められた（M2.7.4.2.1.5.4）。

5.4.5. 肝障害

肝障害（SDEI 分類）の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（7 例，1.3%，EAIR 0.03）とプラセボ群（2 例，0.8%，EAIR 0.02）で同様であった。いずれの投与群でも重篤な有害事象は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.5）。

5.4.6. PRES

PRES（SDEI 分類）は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.6）。

5.4.7. 悪性腫瘍

悪性腫瘍（SDEI 分類）は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.7）。

5.5. 臨床検査

5.5.1. 生化学的検査

詳細は M2.7.4.3.1 に記載した。

- UC を対象としたエトラシモドの臨床試験では Hy's Law の基準に該当した治験参加者はいなかった。
- Pivotal UC Pool では 12 週時および 52 週時の AST，ALT，GGT およびビリルビンのベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より大きかった。エトラシモド 2 mg 群でみられた肝酵素の上昇は散発的かつ一過性で，ほとんどが軽度から中等度であった。ベースライン後のいずれかの時点に認められた ALT または AST の ULN の 5 倍超または 10 倍超の上昇の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群でおおむね同様であったが，ALT または AST の ULN の 3 倍超の上昇の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より高かった。エトラシモド 2 mg 群では，ALT または AST の ULN の 20 倍超の上昇は認められなかった。GGT の ULN の 3 倍超，ULN の 5 倍超および ULN の 8 倍超の上昇の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より高かった。
- All UC Pool での長期投与時の安全性評価においてもエトラシモド 2 mg 群で 52 週時までの評価と同様の結果が得られた。

5.5.2. 血液学的検査

S1P 受容体調整薬の既知の薬力学的効果と一致して，エトラシモドは用量依存的に可逆的な末梢リンパ球数の減少を引き起こした。リンパ球数の減少は 2 週時までに認められた。リンパ球数の減少は多くの治験参加者で治験薬の投与中止により回復した（M2.7.4.3.2）。

5.5.3. 尿検査

エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で意味のある差は認められなかった（M2.7.4.3.5）。

5.6. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

5.6.1. 心拍数

Pivoal UC Pool では，投与開始時に心拍数を詳細にモニタリングした。心拍数の減少は一時的に認められたが，多くは無症候性であった。治験薬投与第 1 日の投与開始後に認められた心拍数の減少は，投与開始から 2 週間以内に投与前の値に回復した。2 週時は，投与開始後の最初の試験来院であった。2 週時から治験薬の最終投与時および投与中止後の来院まで，心拍数の平均値はエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群でほぼ同様であった（M2.7.4.4.1.1）。

5.6.2. 血圧

Pivotal UC Pool の収縮期血圧はエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較してわずかな上昇が認められたが，拡張期血圧ではいずれの群でも臨床的に意義のある変化は認められなかった（M2.7.4.4.1.2）。

5.6.3. 心電図

- Pivotal UC Pool では PR 間隔，QRS または QTcF の第 1 日の値または推移にベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められなかった。All UC Pool でも投与後 52 週間の推移または最長 104 週間（2 年間）の長期投与時の推移に臨床的に意義のある変化は認められなかった（M2.7.4.4.2）。

- いずれの Pool でも第二度（モービッツ 2 型）以上の房室ブロックは認められなかった（M2.7.4.4.2 および M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.6.2）。

5.7. 特別な患者集団および状況下における安全性

各種要因［性別，年齢，人種，民族，病変の広がりによる病型分類（以下，病型），ベースライン時の MMS スコア，曝露期間，地域，ベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無およびベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無］による部分集団における安全性を評価した。例数が少ない部分集団については，厳密な比較は困難であるが，中等症から重症の活動性 UC 患者に対する安全性プロファイルに意義のある影響を示唆する要因は認められなかった（M2.7.4.5）。

5.7.1. 日本人集団の安全性

Japanese Placebo-Controlled UC Pool（302 試験の日本人集団，203 試験および 308 試験）にはエトラシモド 2 mg 群 51 例，エトラシモド 1 mg 群 17 例およびプラセボ群 34 例が含まれた。Global Placebo-Controlled UC Pool と比べて安全性プロファイルの違いを示唆する結果は認められなかった（M2.7.4.5.1.3.2）。

なお，エトラシモド 2 mg 群のすべての日本人治験参加者における長期投与（52 週以上）時の安全性データを示すため，Japanese All UC Pool（Japanese Placebo-Controlled UC Pool および 303 試験の日本人集団）の結果（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を申請後に追記した（M2.7.4.5.1.3.2）。

5.8. 過量投与，薬物乱用，離脱症状および反跳現象

5.8.1. 過量投与

エトラシモドの臨床開発プログラムでは，散発的な治験実施計画書からの逸脱を除き，過量投与（偶発的または意図的な過量投与）は報告されなかった。UC 患者を対象とした反復投与の試験の最高用量は，エトラシモド 2 mg の 1 日 1 回投与であった（M2.7.4.5.5）。

5.8.2. 薬物乱用

非臨床または臨床試験において，エトラシモドの乱用傾向は評価していないが，エトラシモドのプロファイルから乱用の可能性は示されていない（M2.7.4.5.6）。

5.8.3. 離脱症状および反跳現象

多発性硬化症の治療に用いる他の S1P 受容体調整薬の有効性および安全性を評価する試験では，一部の治験参加者で治験薬の投与中止後に重度の原疾患の悪化（疾患の反跳現象を含む）が認められた。しかし，S1P 受容体調整薬の投与を受けた UC 患者では，このような影響は認められていない（M2.7.4.5.7）。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 潰瘍性大腸炎の疾患または症状

UCの疾患または症状については1.2項参照のこと。

6.1.2. 現行の治療

現行の治療に関しては 1.3 項参照のこと。

6.2. ベネフィット

エトラシモド2 mg QDは，中等症から重症の活動期にあるUC患者を対象とした，2つの適切に管理された主要な第3相臨床試験（301試験および302試験）において，プラセボに対する臨床的に意義のあるベネフィットを示した。エトラシモド2 mg QDによる12週間および52週間治療後の臨床的寛解率（主要評価項目）において，プラセボに対する優越性が検証された。また，重要な副次評価項目である12週時および52週時における内視鏡的改善率，症候的寛解率および粘膜治癒率についても，エトラシモド2 mg QDのプラセボに対する優越性が検証された。また，その他の副次評価項目である52週時のコルチコステロイドによる治療を必要としない（コルチコステロイドフリー）臨床的寛解率および臨床的寛解維持率についてもプラセボに対する優越性が検証された。これらの有効性に関する評価項目の結果は，臨床的に意味のある転帰，患者報告アウトカムの転帰の改善と一致した。

症候的，内視鏡的および組織学的ベネフィット

- エトラシモド 2 mg QD は，12 週時（M2.7.3 Table 6）および 52 週時（M 2.7.3 Table 20 および 301 試験総括報告書 Table 14.2.1.1 および Table 14.2.1.2）の臨床的寛解（症候的寛解および内視鏡的改善を複合的に判定）の達成率において，プラセボに対する優越性を示した。

- 全患者集団ならびに病変が広範囲に及ぶまたは難治性の治験参加者において，エトラシモド 2 mg QD 群はプラセボ群と比較して第 12 週時における内視鏡的改善および症候的寛解を達成した治験参加者の割合が高かった（4.2.2）。

- 52 週時前 12 週間以上コルチコステロイドの併用を必要としなかった治験被験者において，エトラシモド 2 mg QD は，52 週時の内視鏡的改善および症候的寛解を達成した（M2.7.3.3.2.2.3 Table 20）。

- エトラシモド 2 mg QD は，SF の減少および RB の消失に有効であった。エトラシモド 2 mg QD を投与した治験参加者では，プラセボ群と比較して 12 週時に症候的寛解（SF が寛解を達成または発症前のレベルまで回復し，RB を認めない）を達成した割合が高く（M2.7.3. Table 8），その効果は第 52 週まで持続した（301 試験総括報告書 Table 14.2.24）。

  - 301 試験において，症候的寛解を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群と比較してエトラシモド 2 mg QD で有意に高く，4 週時から 52 週時まで統計的有意差が認められた（M2.7.3.5）。

  - SF および RB の改善を伴う UC 症状の緩和は，最初の評価時点である 2 週時から認められた（301 試験総括報告書 Table 13 および Table 20）。

- 中央判読による内視鏡検査所見および生検検体を用いた組織学的な評価において，大腸の炎症の改善が認められた。

  - エトラシモド 2 mg QD では，プラセボ群と比較して，12 週時および 52 週時の内視鏡的改善および内視鏡的寛解を達成した割合が統計学的に有意に高かった（M2.7.3.3.2.2.1 Table 7）。

  - エトラシモド 2 mg QD では，プラセボと比較して，12 週時および 52 週時の粘膜治癒を達成した割合が統計学的に有意に高かった（M2.7.3.3.2.2.3 Table 9）。

- 301 試験において，エトラシモド 2 mg QD は，UC の治療における有益性を維持することが示された。エトラシモド 2 mg QD は，プラセボ群と比較して，12 週時および 52 週時の両時点において臨床的寛解，臨床的改善，粘膜治癒および内視鏡的改善（長期にわたる有効性の維持）を達成した治験参加者の割合が高かった（301 試験総括報告書 Table 16，Table 17，Table 18）。

潰瘍性大腸炎の治療におけるアンメットメディカルニーズを満たす有効な経口治療薬の選択肢

- エトラシモド 2 mg QD は，5-ASA および／またはコルチコステロイドによる 1 次治療でコントロール不良の UC 患者に対し，有効で忍容性が高く，利便性の高い経口治療薬の新たな選択肢となり得る。

- 生物学的製剤および／または JAK 阻害薬による治療歴を有する UC 患者は，治療がより困難（難治）であることが知られている。このような患者に対して，エトラシモド 2 mg QD は，プラセボと比較して，治療開始早期（12 週時）に統計学的に有意に治療上の有益性を認め，投与を継続することにより 52 週時においてもその有益性が維持された。

エトラシモド 2 mg QD は，生物学的製剤および／または JAK 阻害薬による治療歴の有無にかかわらず，12 週時の臨床的寛解，内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒に関して有効であった（M2.7.3.3.3.4.2）。

- 301 試験（52 週間の臨床試験）では，UC の症状が改善した治験参加者について，12 週時以降コルチコステロイドを漸減した。エトラシモド 2 mg QD は，52 週時のコルチコステロイドフリー（52 週時の直前 12 週間以上にわたりコルチコステロイドを併用していない）での臨床的寛解率において，プラセボと比較して，試験全集団およびベースライン時にコルチコステロイドを併用していた治験参加者のサブグループで高かった（301 試験総括報告書 Table 14.2.4.9）。また，52 週時にコルチコステロイドフリーであった治験参加者において，エトラシモド 2 mg QD は，プラセボ群と比較して，臨床的に意義のある有意な症候的寛解と内視鏡的改善を示した（M2.7.3.3.3.4.1）。エトラシモド 2 mg QD は，プラセボと比較して，12 週時および 52 週時の両時点における臨床的寛解，臨床的改善，粘膜治癒および内視鏡的改善（持続的有効性）を達成した割合が高かった（M2.7.3）。
  - エトラシモド 2 mg QD は，ベースライン時の経口コルチコステロイドの使用量に関係なく，12 週時の臨床的寛解，内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒に関して有効であった（M2.7.3.3.3.4.1）。
  - エトラシモド 2 mg QD は，52 週時にコルチコステロイドフリーであった治験参加者において，第 52 週時の症候的寛解と内視鏡的改善に有効性を示した（M2.7.3.3.3.4.1）。
- 直腸炎は治療抵抗性であることが多く，UC 患者の治療における臨床的に重要な問題である。エトラシモド 2 mg QD 投与は，病変が直腸に限局しているか（孤立性直腸炎），より広範囲に及んでいるかにかかわらず 12 週時の臨床的寛解，内視鏡的改善，症候学的寛解および粘膜治癒に関して有効であった（M2.7.3）。エトラシモド 2 mg QD は，孤立性直腸炎の UC 患者にとって，負担の大きい直腸炎用外用剤に代わる有効な治療選択肢となり得る。

患者のQOLの向上

- IBDQ，SF-36 および WPAI-UC スコアの改善について，エトラシモド 2 mg QD は，プラセボと比較して，概ね高かった。エトラシモド 2 mg QD の 12 週時における SF-36 のベースラインからの改善は，プラセボと比較して，全体のスコア，mental health component（精神的健康），physical health component（身体的健康）および大部分のドメインで大きな改善を示した（M2.7.3.3.2.3.2）。
  - エトラシモド 2 mg QD は，プラセボと比較して，12 週時および 52 週時において腹痛がみられない治験参加者の割合が高かった（12 週時：エトラシモド 27%，プラセボ，13%および 52 週時：エトラシモド 22%，プラセボ 7%）（M2.7.3.3.2.3.1.3）。
  - エトラシモド 2 mg QD は，プラセボと比較して，12 週時および 52 週時において便意切迫感がみられない治験参加者の割合が高かった（12 週時：エトラシモド 19%，プラセボ 7%および 52 週時：エトラシモド 19%，プラセボ 8%）（M2.7.3.3.2.3.1.2）。

患者の利便性

- エトラシモドの予定する用法・用量は，2 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与であり，患者が連

日服用するうえで利便性が高い。

- 諸外国で承認されている他の S1P 受容体調節薬は，治療導入時に治療用量への漸増投与を必要とするが，エトラシモドは，固定用量で治療導入が可能である（治療用量への漸増投与は不要）
- 腎障害および肝障害の患者への用量調節は不要である（3.1.1）
- 特定の心疾患患者を除き，初回投与時の心臓モニタリングは不要である。
- エトラシモドの服用において，禁忌となる食物はなく，食物の種類に関して相互作用は知られていない。また，食事の有無に関わらず服用可能である（3.1.2.2）。
- エトラシモドは，薬物相互作用が示されておらず，単一の酵素経路の阻害または誘導を伴う薬物相互作用の対象になりにくい（3.1.2.1）。
- エトラシモドの 1 日 1 回投与後の定常状態において，単相性経口避妊薬の PK または PD に関して臨床的に意味のある変化を起こさない（3.1.2.1.2）。これは，若年女性および妊娠可能な女性が多い UC 患者集団にとって特に重要である。

6.3. リスクおよびリスクマネジメント

中等症から重症の活動期にある UC 患者に対する臨床開発プログラムにおいて，エトラシモド 2 mg QD は，短期的および長期的治療環境下で良好な忍容性を示した。エトラシモド 2 mg QD のリスクに関する分析を行った結果，医薬品リスク管理計画書（RMP）（案）に安全性検討事項として以下の事象を設定した。これらは通常および追加の医薬品安全性監視活動，通常および追加のリスク最小化活動により管理可能と考える。

重要な特定されたリスク：

<u>黄斑浮腫</u>

黄斑浮腫は，エトラシモドの臨床試験および他の S1P 受容体調節薬で報告されている。

Pivotal UC pool で，3 例［エトラシモド 2 mg 群：2 例（0.4%，EAIR <0.01），プラセボ群：1 例（0.4%，EAIR <0.01）］に黄斑浮腫が認められ，このうちエトラシモド 2 mg 群の 1 例（0.2%，EAIR <0.01）は治験薬の投与中止に至った。

通常のリスク最小化活動として添付文書（案）の「1. 警告」，「8. 重要な基本的注意」，「9.1 合併症・既往歴等のある患者」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向け資材に記載し注意喚起を行う。

さらに，黄斑浮腫のリスクをより特徴付けて評価するために，RMP で「重要な特定されたリスク」に設定し，安全性監視活動を行う。また，追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材および患者向け資材の作成と提供を行う。

徐脈性不整脈（伝導障害を含む）

徐脈性不整脈（伝導障害を含む）は，エトラシモドの臨床試験および他の S1P 受容体調節薬で報告されている。

Pivotal UC pool で，4 例［エトラシモド 2 mg 群：4 例（0.8%，EAIR 0.01），プラセボ群：0 例］に徐脈が認められた。このうち 2 例は症状を伴っており，1 例は浮動性めまいを伴う徐脈（両事象ともに中等度），他の 1 例は浮動性めまいおよび動悸を伴う徐脈（いずれも軽度）であった。房室伝導遅延はエトラシモド 2 mg 群（3 例，0.6%，EAIR 0.01）で認められた。内訳は第一度房室ブロックが 2 例（1 例は治験薬の投与を中止し，1 例は治験薬の投与を継続した），治験薬の投与中止に至った第二度（モービッツ 1 型）房室ブロックが 1 例であった。

通常のリスク最小化活動として添付文書（案）の「1. 警告」，「2. 禁忌」，「8. 重要な基本的注意」，「9.1 合併症・既往歴等のある患者」，「10.2 併用注意」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向け資材に記載し注意喚起を行う。

さらに，徐脈性不整脈（伝導障害を含む）のリスクをより特徴付けて評価するために，RMP で「重要な特定されたリスク」に設定し，安全性監視活動を行う。また，追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材および患者向け資材の作成と提供を行う。

感染症（PML を含む）

感染症（PML を含む）は，エトラシモドの臨床試験および他の S1P 受容体調節薬で報告されている。

Pivotal UC pool で，感染症および寄生虫症（SOC）に分類される有害事象の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（99 例，18.8%，EAIR 0.41）とプラセボ群（46 例，17.7%，EAIR 0.52）で同様であった。グレード 3 の有害事象はエトラシモド 2 mg 群で 3 例（0.6%，EAIR 0.01），プラセボ群で 5 例（1.9%，EAIR 0.05）に認められ，その他の事象はいずれもグレード 1 または 2 であり，グレード 4 以上の事象は認められなかった。重篤な有害事象は，エトラシモド 2 mg 群で 3 例（0.6%，EAIR 0.01），プラセボ群で 5 例（1.9%，EAIR 0.05）に認められ，エトラシモド 2 mg 群で認められた事象はグレード 2 の COVID-19 肺炎が 1 例およびグレード 3 の COVID-19 および細菌性肺炎が各 1 例であった。エトラシモドを投与した治験参加者での報告はないが，多発性硬化症治療薬として承認されている他の S1P 受容体調節薬の投与を受けた患者において PML が報告されている。

通常のリスク最小化活動として添付文書（案）の「2. 禁忌」，「7. 用法及び用量に関連する注意」，「8. 重要な基本的注意」，「9.1 合併症・既往歴等のある患者」，「10.2 併用注意」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向け資材に記載し注意喚起を行う。

また，添付文書（案）では，生ワクチンとの併用を禁忌とすることおよび不活化ワクチンについては，本剤の投与中および投与中止 2 週間後までは不活化ワクチン接種の効果が減弱する可能性があることなどの情報も記載する。

さらに，感染症（PML を含む）をより特徴付けて評価するために，RMP で「重要な特定されたリスク」に設定し，安全性監視活動を行う。また，追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材および患者向け資材の作成と提供を行う。

リンパ球数減少

エトラシモドを含む S1P 受容体調節薬は，循環血中のリンパ球数を減少させることで治療効果を示すが，過度なリンパ球数の減少にもつながる可能性があり，感染症に至らずとも本剤の投与継続の可否に関わるリンパ球数減少が起こり得る。

Pivotal UC pool で，リンパ球数の減少は，エトラシモド 2 mg の 1 日 1 回投与開始後 2 週間以内の最初の試験来院時に認められた。2 週時のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は -0.840×10^9 cells/L（-4.75×10^9～2.77×10^9 cells/L）であったが，その後は安定し，曝露期間の延長に伴うリンパ球数のさらなる減少は認められなかった。52 週時のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，-0.930×10^9 cells/L（-3.73×10^9～0.82×10^9 cells/L）であった。エトラシモドの投与を中止し（理由は問わない），治験薬の投与中止後の追跡調査のために来院した治験参加者で，治験薬の投与中止後 2 週間以内にリンパ球数が正常範囲内であった治験参加者の割合は 83.3%であった。

臨床検査（SOC）に分類されるリンパ球数減少は，エトラシモド 2 mg 群で 2 例（0.4%，EAIR <0.01）であり，プラセボ群では認められなかった。

血液およびリンパ系障害（SOC）に分類されるリンパ球減少症は，エトラシモド 2 mg 群で 1 例（0.2%，EAIR <0.01）であり，プラセボ群では認められなかった。

リンパ球数が 0.2×10^9 cells/L 未満であった治験参加者で，その後に重症感染症（SDEI 小分類）または日和見感染症（SDEI 小分類）は認められなかった。

通常のリスク最小化活動として添付文書（案）の「8. 重要な基本的注意」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向け資材に記載し注意喚起を行う。

さらに，リンパ球数減少をより特徴付けて評価するために，RMP で「重要な特定されたリスク」に設定し，安全性監視活動を行う。また，追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材および患者向け資材の作成と提供を行う。

肝機能障害

肝機能障害は，エトラシモドおよび他の S1P 受容体調節薬で報告されている。

エトラシモドの臨床開発プログラムでは，肝トランスアミナーゼの上昇が観察されたが，その程度は全体的に軽度から中等度であり，無症候性であった。エトラシモドの臨床プログラムでは Hy's law の基準を満たす症例は認められなかった。

エトラシモドの UC 臨床開発プログラムでは，エトラシモド 2 mg QD で悪心，嘔吐，腹痛を伴う肝酵素上昇（Grade 1）の重篤な有害事象が報告されたが，用量を変更せずに事象は消失した（M2.7.4.2.1.5.5.2）。

Pivotal UC pool で，肝胆道系障害（SOC）に分類される有害事象の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（11 例，2.1%，EAIR 0.04）がプラセボ群（1 例，0.4%，EAIR <0.01）より高かった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は，肝障害，胆汁うっ滞および脂肪肝であり，これらの事象はエトラシモド 2 mg 群のみで認められた。肝機能異常は，エトラシモド 2 mg 群の 1 例（0.2%，EAIR <0.01）に認められた。

臨床検査（SOC）に分類される肝臓関連の有害事象の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（66 例，12.5%，EAIR 0.26）がプラセボ群（23 例，8.8%，EAIR 0.23）より高かった。エトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に発現した肝臓関連の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11 例，2.1%，EAIR 0.04），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5 例，0.9%，EAIR 0.02），肝酵素上昇（4 例，0.8%，EAIR 0.01）およびトランスアミナーゼ上昇（4 例，0.8%，EAIR 0.01）であった。これらの肝酵素の上昇のほとんどは，軽度から中等度でエトラシモドの投与を中止することなく回復した。

通常のリスク最小化活動として添付文書（案）の「8. 重要な基本的注意」，「9.3 肝機能障害患者」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向け資材に記載し注意喚起を行う。

さらに，肝機能障害のリスクをより特徴付けて評価するために，RMP で「重要な特定されたリスク」に設定し，安全性監視活動を行う。また，追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材および患者向け資材の作成と提供を行う。

生殖発生毒性

動物実験では，妊娠ラットおよび妊娠ウサギのいずれにおいても，臨床的に意義のある母動物の曝露量で胚死亡および胎児奇形を含む胚・胎児毒性が認められた（M2.6.6.6）。

エトラシモドの臨床開発プログラムでは，データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の時点までに無作為化後の妊娠は計 11 例であった。妊娠中の曝露は，エトラシモド 2 mg を投与されている女性 8 例（UC 患者は 6 例）に認められた。また，女性パートナーの妊娠は，エトラシモド 2 mg または盲検下の治験薬を投与されている男性 3 例に認められた。

無作為化後に妊娠が認められた女性の UC 患者 6 例のうち，1 例は妊娠を継続中であり，2 例は選択的中絶を実施した。その他の 3 例では，重篤な有害事象として自然流産が 1 例，早産児が 1 例，無胎芽妊娠が 1 例に認められた。パートナーの妊娠 3 例のうち，2 例が正期産となり，1 例は妊娠を継続中である（M2.7.4.5.4.1）。

以上より，妊婦または妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とする。

通常のリスク最小化活動として添付文書（案）の「2. 禁忌」，「9.4 生殖能を有する者」，「9.5 妊婦」の項および患者向け資材に記載し注意喚起を行う。

さらに，生殖発生毒性のリスクを管理するために，RMP で「重要な特定されたリスク」に設定し，安全性監視活動を行う。また，追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材および患者向け資材の作成と提供を行う。

重要な潜在的リスク：

悪性腫瘍

皮膚がんを含む悪性腫瘍は，エトラシモドの臨床試験および他の S1P 受容体調節薬で報告されている。

S1P 受容体調節薬の免疫調節作用は，悪性腫瘍の免疫サーベイランス機能に影響を及ぼし，これにより悪性腫瘍の発生あるいは進行のリスクを増加させる可能性がある。エトラシモドの臨床試験における悪性腫瘍の発現割合は，一般人口で想定される発現割合と同様であったが，エトラシモドを投与した治験参加者数が少なく，投与期間（追跡期間）が限られているため，決定的な結論を得ることはできない。

通常のリスク最小化活動として添付文書（案）の「8. 重要な基本的注意」の項および患者向け資材に記載し注意喚起を行う。

さらに，悪性腫瘍のリスクをより特徴付けて評価するために，RMP で「重要な潜在的リスク」に設定し，安全性監視活動を行う。また，追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材の作成と提供を行う。

PRES，痙攣

エトラシモドの臨床試験では PRES の有害事象は報告されていないが，他の S1P 受容体調節薬を投与された患者でこれらの事象が報告されている。

通常のリスク最小化活動として添付文書（案）の「11.1 重大な副作用」の項および患者向け資材に記載し注意喚起を行う。

さらに，PRES または痙攣のリスクをより特徴付けて評価するために，RMP で「重要な潜在的リスク」に設定し，安全性監視活動を行う。また，追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材および患者向け資材の作成と提供を行う。

血栓塞栓症

S1P 受容体調節薬による血栓塞栓症のリスク増加の作用機序は不明であるものの，他の S1P 受容体調節薬で血栓塞栓症が報告されている。

Pivotal UC pool で，血管障害（SOC）に分類される有害事象のうち，血栓塞栓症に関連した有害事象の発現割合および EAIR は，エトラシモド 2 mg 群（静脈血栓症 1 例，0.2%，EAIR < 0.01）およびプラセボ群（深部静脈血栓症 1 例，0.4 %，EAIR < 0.01）で同様であった。

血栓塞栓症のリスクをより特徴付けて評価するために，RMP で「重要な潜在的リスク」に設定し，安全性監視活動を行う。また，追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材の作成と提供を行う。

呼吸器関連事象

他の S1P 受容体調節薬で呼吸器関連事象の発現が報告されている。

Pivotal UC pool で，呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される有害事象の発現割合および EAIR は，エトラシモド 2 mg 群（17 例，3.2%，EAIR 0.06）とプラセボ群（10 例，3.8%，EAIR 0.10）で同様であった。いずれの投与群でも，発現割合が 1%以上の呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される有害事象は認められず，エトラシモド 2 mg 群ではすべての有害事象の EAIR が 0.01 以下であった。

肺障害（SDEI 分類）は，各投与群で 1 例に認められた（エトラシモド 2 mg 群：努力呼気量減，1 例，0.2%，EAIR <0.01，プラセボ群：FEV1/FVC 比減少，1 例，0.4%，EAIR <0.01）。いずれも非重篤で本事象による治験薬の投与中止はなかった。

通常のリスク最小化活動として添付文書（案）の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」および「15.1 臨床試験に基づく情報」の項および患者向け資材に記載し注意喚起を行う。

さらに，呼吸器関連事象のリスクをより特徴付けて評価するために，RMP で「重要な潜在的リスク」に設定し，安全性監視活動を行う。また，追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材の作成と提供を行う。

QT 延長

本剤による明らかな QT 延長のリスクは認められていないものの，本剤の作用機序を踏まえると，QT 延長が生じる可能性はある。

Pivotal UC pool で，PR 間隔，QRS または QTcF の投与第 1 日の値またはベースラインからの推移に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

QTcF が 450 ms 以上（男性）または 470 ms 以上（女性）であった治験参加者の割合は，投与第 1 日ではエトラシモド 2 mg 群で 1.6%（8 例），プラセボ群で 0.4%（1 例）であり，52 週時ではエトラシモド 2 mg 群で 1.3%（2 例）であったが，プラセボ群では認められなかった。

QTcF において，ベースラインから 60 ms を超えた延長は認められず，投与第 1 日，12 週時および 52 週時の QTcF のベースラインから 30 ms を超える延長の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群でおおむね同様であった。

通常のリスク最小化活動として添付文書（案）の「10.2 併用注意」の項に記載し注意喚起を行う。

さらに，QT 延長のリスクをより特徴付けて評価するために，RMP で「重要な潜在的リスク」に設定し，安全性監視活動を行う。また，追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材の作成と提供を行う。

重要な不足情報：

65 歳以上の高齢者における安全性

高齢者は，免疫能または生理機能が低下している可能性がある。エトラシモドの臨床試験では，高齢者の組み入れ数が少なく，高齢者におけるエトラシモドの免疫調節作用および心血管系の影響，特に感染症，心血管イベント，眼疾患に関しては十分に評価されていないため，重要な不足情報とした。

通常のリスク最小化活動として添付文書（案）の「9.8 高齢者」の項および患者向け資材に記載し注意喚起を行う。

さらに，65 歳以上の高齢者における安全性をより特徴付けて評価するために，RMP で「重要な不足情報」に設定し，安全性監視活動を行う。

副作用

Placebo-Controlled UC pool において，エトラシモド 2 mg QD で 1%以上に発現し，プラセボと比較して頻度が高く，薬物有害反応（ADR）と判定された主な有害事象は以下の通りであった：頭痛，浮動性めまい，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，高血圧，尿路感染，高コレステロール血症，徐脈。

エトラシモド 2 mg QD において，発現率は 1%未満であったが，プラセボよりも高い頻度で報告され，ADR と判断されたその他の事象は以下の通りであった（ADR としてのこれらの事象の検討には，臨床試験安全性データに加えて，他の S1P 受容体調節薬の既知の事象を含めた）：房室ブロック（第 1 度または第 2 度 Mobitz I 型）および黄斑浮腫。プラセボ対照盲検試験では，試験の完全性（盲検性）を維持するために，治験責任医師および試験担当者に対してリンパ球数を含む白血球数を盲検としていたため，リンパ球減少症の ADR は，All UC pool のデータに基づいて決定した。非盲検試験では，これらのデータは治験責任医師および治験担当者には盲検化していなかった。

添付文書（案）には，重大な副作用として，黄斑浮腫，感染症，PML，リンパ球減少，肝機能障害，徐脈性不整脈および PRES を記載する。

6.4. ベネフィット・リスク評価

中等症から重症の活動期にある UC 患者に対する開発プログラムの非臨床毒物学，薬理学のデータおよび臨床試験のすべての有効性と安全性に関するデータに基づき，中等症から重症の活動期にある成人 UC 患者に対するエトラシモド 2 mg QD は，経口治療の新たな選択肢として，ベネフィット・リスクプロファイルが良好であると判断した。

7. 参考文献

1. Nielsen OH, Li Y, Johansson-Lindbom B, et al. Sphingosine-1-phosphate signaling in inflammatory bowel disease. Trends Mol Med. 2017;23(4):362-74.

2 Simpson E, Udkoff J, Borok J, et al. Atopic dermatitis: emerging therapies. Semin Cutan Med Surg. 2017;36(3):124-30.

3 FDA. (2018a). 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. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. Available from: https://www.fda.gov/media/112100/download

4 Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(11):883-97.

5 Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. 2014;14(5):329-42.

6 Gräler MH, Bernhardt G, Lipp M. EDG6, a novel G-protein-coupled receptor related to receptors for bioactive lysophospholipids, is specifically expressed in lymphoid tissue. Genomics. 1998;53(2):164-9.

7 Gräler MH, Bernhardt G, Lipp M. A lymphoid tissue-specific receptor, EDG6, with potential immune modulatory functions mediated by extracellular lysophospholipids. Curr Top Microbiol Immunol. 1999;246:131-6; discussion 137.

8 Schulze T, Golfier S, Tabeling C, et al. Sphingosine-1-phospate receptor 4 (S1P4) deficiency profoundly affects dendritic cell function and TH17-cell differentiation in a murine model. FASEB J. 2011;25(11):4024-36.

9 Baeyens A, Fang V, Chen C, et al. Exit strategies: S1P signaling and T cell migration. Trends Immunol. 2015;36(12):778-87.

10 Fang V, Chaluvadi VS, Ramos-Perez WD, et al. Gradients of the signaling lipid S1P in lymph nodes position natural killer cells and regulate their interferon-γ response. Nat Immunol. 2017;18(1):15-25.

11 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet. 2017;389(10080):1756-70.

12 Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010;105(3):501-23.

13 CDC. What is inflammatory bowel disease (IBD)? Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/ibd/what-is-IBD.htm. Published 2018. Updated March 22, 2018. Accessed May, 2024.

[14] Danese S, Furfaro F, Vetrano S. Targeting S1P in inflammatory bowel disease: new avenues for modulating intestinal leukocyte migration. J Crohns Colitis. 2018;12(suppl_2):S678-86.

[15] Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. N Engl J Med. 2011;365(18):1713-25.

[16] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017;390(10114):2769-78.

[17] 難病情報センター「潰瘍性大腸炎（指定難病 97）」 https://www.nanbyou.or.jp/entry/62. accessed May 2024.

[18] Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba SM et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. J Gastroenterol. 2019;54(12): 1070-7.

[19] Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba SM et al. Correction to: Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2015: an analysis of a nationwide survey. J Gastroenterol. 2020;55(1):131.

[20] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384-413.

[21] 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）. 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療方針. 令和 5 年度 改訂版

[22] Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8(8):CD000544.

[23] CCF. Fact Sheet: CORTICOSTEROIDS. Crohn's & Colitis Foundation. News from the IBD Help Center Web site. https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/legacy/corticosteroids.pdf. Accessed May, 2024.

[24] Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. Gut. 2018;67(2):237-43.

[25] Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(2):392-400 e3.

[26] Wu B, Tong J, Ran Z. Tacrolimus therapy in steroid-refractory ulcerative colitis: a review. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(1):24-32.

[27] Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2020;158(5):1450-61.

[28] CCF. Fact Sheet: IMMUNOMODULATORS. Crohn's & Colitis Foundation. News from the IBD Help Center Web

site.www.crohnscolitisfoundation.org/assets/pdfs/immunomodulators.pdf. Published2017d. Accessed May, 2024.

29 CCF. Fact Sheet: BIOLOGICS. Crohn's & Colitis Foundation. News from the IBD Help Center Web site. www.crohnscolitisfoundation.org/assets/pdfs/immunomodulators.pdf. Published 2019. Accessed May, 2024.

30 Bhattacharya A, Osterman MT. Biologic therapy for ulcerative colitis. Gastroenterol Clin North Am. 2020;49(4):717-29.

31 RINVOQ. Upadacitinib extended-release tablets, for oral use [Package Insert]. AbbVie Inc. https://www.rxabbvie.com/pdf/rinvoq_pi.pdf. Published 2022. Updated January, 2019. Accessed May, 2024.

32 XELJANZ. Tofacitinib tablets, for oral use [Package Insert]. Pfizer Laboratories, Division of Pfizer, Inc. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208246s000lbl.pdf. Published 2012. Accessed May, 2024.

33 XELJANZ. Film-coated tablets [Product Characteristics]. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf. Published 2017. AccessedMay, 2024.

34 XELJANZ. Tofacitinib tablets, for oral use [Package Insert]. Pfizer Laboratories, Division of Pfizer, Inc. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/203214s028,208246s013,213082s003lbl.pdf. Published 2021. Accessed May, 2024.

35 ZEPOSIA. Hard capsules [Summary of Product Characteristics]. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_en.pdf. Published 2020. Accessed May, 2024.

36 ZEPOSIA. Ozanimod capsules, for oral use [Package Insert]. Celgene Corporation. Published 2020. Accessed May, 2024.