TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
略号および用語の定義一覧 4
1. 背景および概観 6
1.1. 溶解性 7
1.2. 製剤開発 7
1.3. 溶出性 7
1.4. 生体試料中薬物濃度分析法の概要 7
1.4.1. 生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションと適格性評価 10
1.4.1.1. ヒト血漿中のエトラシモド 10
1.4.1.2. ヒト血漿中のエトラシモド代謝物 10
1.4.1.3. ヒト血漿中の非結合型エトラシモド画分 11
1.4.1.4. エトラシモドとそのエナンチオマーのキラル分離および測定 11
1.4.1.5. ヒト尿中のエトラシモド 11
1.4.1.6. エトラシモドの臨床試験に使用したその他の生体試料中薬物濃度分析法 11
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1. APD334-007 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響を評価した試験） 12
2.2. APD334-107 試験（ヒトマスバランス試験） 14
2.3. APD334-114 試験（生物学的同等性および食事の影響を評価した試験） 14
2.4. APD334-115 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響を評価した試験） 16
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 17
3.1. エトラシモド錠の相対的バイオアベイラビリティおよび生物学的同等性 17
3.2. エトラシモド錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響 18
3.3. エトラシモドの PK 曝露量の個体内変動 18
4. 付録 20

LIST OF TABLES

Table 1. Summary of Bioanalytical Methods 8
Table 2. Statistical Comparison of Pharmacokinetic Exposure Parameters Between the Etrasimod IR Clinical Tablet and Capsule Formulations in Study APD334-007 13
Table 3. Assessment of the Effect of Food on the Etrasimod Clinical IR Tablet in Study APD334-007 14
Table 4. Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters Comparing Commercial and Clinical Tablet of Etrasimod in Study APD334-114 16
Table 5. Assessment of Food Effect on Etrasimod Commercial Tablet Formulation in Study APD334-114 16
Table 6. Summary of Etrasimod PK Parameters in Study APD334-007 and Study APD334-114 18
Table 7. Summary of Drug Substance and Drug Product (IR and Solution Formulations Only) Used in Clinical Studies 20
Table 8. Summary of Clinical Biopharmaceutic Studies 23
Table 9. Method Life Cycle Information for AA99171-01 (Etrasimod in Plasma) 25
Table 10. Method Life Cycle Information for AA99171-02 (Etrasimod in Urine) 27
Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma) 29
Table 12. Method Life Cycle Information for CA27234-01 (Etrasimod Metabolites in Plasma) 39
Table 13. Method Life Cycle Information for ARE-P9986 (Unbound and Total Etrasimod in Plasma) 47
Table 14. Method Life Cycle Information for CA25946-01 (Etrasimod and its Enantiomer in Plasma) 48
Table 15. Method Life Cycle Information for ETMDHPP (Etrasimod in Plasma) 49
Table 16. Method Life Cycle Information for ZZ00945-02 (Moxifloxacin in Plasma) 50
Table 17. Method Life Cycle Information for ESTHPC (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Plasma) 51
Table 18. Summary of Method AA99171-01 Performance (Etrasimod in Plasma) 53
Table 19. Summary of Method AA99751-02 Performance (Etrasimod in Urine) 57
Table 20. Summary of Method CA22262-01 Performance (Etrasimod in Plasma) 59
Table 21. Summary of Method ETMDHPP Performance (Etrasimod in Plasma) 63
Table 22. Summary of Method CA27234-01 Performance (Etrasimod Metabolites in Plasma) 66
Table 23. Summary of Method ARE-P9986 Performance (Unbound and Total Etrasimod in Plasma) 71
Table 24. Summary of Method CA25946-01 Performance (Etrasimod and its Enantiomer in Plasma) 73

Table 25. Summary of Method Modifications and Cross-Validation Results..... 76
Table 26. Summary of Method ZZ00945-02 Performance (Moxifloxacin in Plasma) 79
Table 27. Summary of Method ESTHPC Performance (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Plasma)..... 82

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
ANOVA	analysis of variance：分散分析
APCI	atmospheric pressure chemical ionization：大気圧化学イオン化法
AUC	area under the concentration-time curve：濃度－時間曲線下面積
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
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCS	biopharmaceutics classification system：生物薬剤学分類システム
Caco-2	colorectal adenocarcinoma cells：ヒト結腸癌由来細胞
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CFR	Code of Federal Regulations
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum concentration：最高濃度
CR	controlled-release：徐放性
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
CV	coefficient of variation：変動係数
EPS	extemporaneously prepared oral solution：用時調製経口液剤
ESI	electrospray ionization：エレクトロスプレーイオン化法
F1 MC	Formulation 1 (modified coating)
FDA	United States Food and Drug Administration
GLSM	geometric least-squares mean
HPLC	high-performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS/MS	high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
IR	immediate-release：即放性
IS	internal standard：内標準物質
ISR	incurred sample reanalysis
K_2EDTA	Dipotassium ethylene diamine tetra-acetic acid：エチレンジアミン四酢酸二カリウム
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
LLOQ	lower limit of quantitation：定量下限
M3	AR503641
M6	AR504344
MRM	multiple reaction monitoring
P_{appAB}	apparent permeability：見かけの透過係数
PD	pharmacodynamic：薬力学
PK	pharmacokinetic：薬物動態
QC	quality control：品質管理
S1P	sphingosine 1-phosphate：スフィンゴシン 1 リン酸
SD	standard deviation：標準偏差
SOP	standard operating procedure：標準業務手順書
$t_{½}$	terminal plasma half-life：血漿中濃度の終末相半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
ULOQ	upper limit of quantitation：定量上限
UPLC	ultra-performance liquid chromatography：超高速液体クロマトグラフィー
UPLC-MS/MS	ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry：超高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
USP	United States Pharmacopeia
UV	ultraviolet：紫外線

1. 背景および概観

エトラシモド L-アルギニン（以降，エトラシモドと表記）は，中等症から重症の活動期にある UC の治療を目的として，1 日 1 回の経口投与が可能な S1P 受容体サブタイプ 1，4 および 5 に対して選択的に活性を示すよう設計された S1P 受容体調節薬である。本項では，エトラシモドの生物薬剤学試験および臨床開発中に使用したバリデートされた分析法について包括的に要約する。

溶解性を 1.1 項，臨床用および市販用製剤を 1.2 項ならびに溶出特性を 1.3 項に示す。ヒト血漿中のエトラシモドとその主要な微量代謝物である M3（AR503641）および M6（AR504344）濃度，ヒト尿中のエトラシモド濃度，ヒト血漿中のエトラシモドの蛋白結合率および非結合型画分の測定ならびにヒト血漿中のエトラシモドとそのエナンチオマー（AR401967）の生体試料中薬物濃度分析法について 1.4 項に要約した。

エトラシモド開発プログラムの一環として，生物薬剤学試験として合計 4 試験［APD334-007 試験（以降，007 試験），APD334-107 試験（以降，107 試験），APD334-114 試験（以降，114 試験）および APD334-115 試験（以降，115 試験）］を実施した。007 試験および 114 試験では，エトラシモドカプセル，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 における相対的バイオアベイラビリティ，生物学的同等性ならびに食事の影響（錠剤のみ）を評価することを目的とした。107 試験はヒトマスバランス試験であり，エトラシモドの経口バイオアベイラビリティに関する知見が得られた。115 試験は，2 種類のエトラシモド徐放錠の相対的バイオアベイラビリティを，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg と比較して評価した。エトラシモド徐放錠の結果は，エトラシモドの下部消化管領域からの吸収に関する予備的な補足的情報を得たのみで，エトラシモドの UC 患者を対象とした臨床試験ならびに評価した臨床試験用エトラシモド錠 2 mg，市販用エトラシモド錠 2 mg およびエトラシモドカプセルの性能には関係しない。

本要約は以下の記述を含む。

- エトラシモド経口製剤開発の概要および臨床試験で使用した製剤
- ヒト血漿中のエトラシモドとその主要な微量代謝物である M3（AR503641）および M6（AR504344）濃度，ヒト尿中のエトラシモド濃度，ヒト血漿中のエトラシモドの蛋白結合率および非結合型画分の測定ならびにヒト血漿中のエトラシモドとそのエナンチオマー（AR401967）の生体試料中薬物濃度分析法
- エトラシモド経口投与製剤の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した生物薬剤学試験の要約

1.1. 溶解性

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。

溶解性の詳細は M2.3.S.1.3 を参照のこと。

Caco-2 細胞を用いた双方向輸送の膜透過性試験から，エトラシモドは $P_{appAB} > 20.6 \times 10^{-6}$ cm/s と高い透過性を示し，ヒトマスバランス試験にて 89%以上の吸収性を示した結果と一致した。

1.2. 製剤開発

製剤開発の詳細は M2.3.P.2.2 を参照のこと。

1.3. 溶出性

溶出試験，溶出試験法のバリデーション及び市販用製剤の溶出性は M2.3.P.5 を参照のこと。

1.4. 生体試料中薬物濃度分析法の概要

エトラシモドの臨床試験のために，7 つの生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションおよび適格性評価，またクロスバリデーションを実施した（Table 3）。

第 1 分析実施機関で K_2EDTA 添加ヒト血漿中のエトラシモド，またはその代謝物である M3 および M6 を定量する分析法 3 種（AA99171-01，CA22262-01，CA27234-01），尿中のエトラシモドを定量する分析法 1 種（AA99171-02）ならびにエトラシモドとそのエナンチオマーを分離し，定量する分析法 1 種（CA25946-01）の計 5 種の LC-MS/MS 分析法を開発し，バリデーションまたは適格性評価を行った。
K_2EDTA 添加ヒト血漿中のエトラシモド，またはその代謝物である M3 および M6 を定量する LC-MS/MS 分析法は、第 2 分析実施機関に移管後，条件の変更とバリデーションを実施した（ETMDHPP）。第 1 分析実施機関と第 2 分析実施機関で用いた分析法間でクロスバリデーションを実施した。
また，第 3 分析実施機関でヒト血漿中のタンパク結合型エトラシモドおよび非結合型エトラシモドを測定する LC-MS/MS 分析法（ARE-P9986）を開発し，分析時に定められていた適切な規制基準に従って，その適格性評価を行った。
上記に加え，モキシフロキサシンおよび一相性経口避妊薬の 2 成分（エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル）を分析する 2 つの生体試料中薬物濃度分析法を第 1 分析実施機関および第 2 分析実施機関において開発し，バリデーションを実施した。各分析法のバリデーションについて，以下の 1.4.1 項に記載した。
分析法のライフサイクル情報を Appendix 3 に記載し，分析法バリデーションおよび適格性評価を Appendix 4 に要約した。各分析報告書は各臨床試験の治験総括報告書に添付し，バリデーション報告書を M5.3.1.4 に記載した。

Table 1. Summary of Bioanalytical Methods

Method	Matrix	Analyte(s)	Sample Preparation	Assay Range	Method No.	Validation Report No.	Validation Status	Clinical Study
HPLC-MS/MS	50:50 human urine:	Etrasimod	Liquid-liquid extraction	1.00-500 ng/mL	AA99171-02	AA99171-02	Validated	APD334-001
HPLC-MS/MS	K_2EDTA plasma	Etrasimod	Liquid-liquid extraction	0.0500-25.0 ng/mL	AA99171-01	AA99171-01 Amendment 7	Validated	APD334-001 APD334-002 APD334-003 APD334-005
UPLC-MS/MS	K_2EDTA plasma	Etrasimod	Liquid-liquid extraction	0.250-100 ng/mL	CA22262-01	CA22262-01 Amendment 4	Validated	APD334-007 APD334-008 APD334-009 APD334-107 APD334-108 APD334-109 APD334-110 APD334-111 APD334-112 APD334-114 APD334-115 APD334-116 APD334-203 APD334-301 APD334-302 APD334-308
LC-MS/MS	K_2EDTA plasma	Etrasimod	Liquid-liquid extraction	0.250-100 ng/mL	ETMDHPP	8392-178 and 8392-178 addendum No.1	Validated	ES101001
UPLC-MS/MS	K_2EDTA plasma	Etrasimod, M3, M6	Liquid-liquid extraction/ Protein precipitation	0.250-100 ng/mL 0.15-15 ng/mL	CA22262-01 and ETMDHPP CA27234-01 and ET36HPP[a]	APD334. MV.004, Rev01	Cross-validated	NA

Table 1. Summary of Bioanalytical Methods

Method	Matrix	Analyte(s)	Sample Preparation	Assay Range	Method No.	Validation Report No.	Validation Status	Clinical Study
Chiral LC-MS/MS	K_2EDTA plasma	Etrasimod AR401967 (opposite enantiomer of Etrasimod)	Liquid-liquid extraction	1.00-100 ng/mL	CA25946-01	CA25946-01 Amendment 1	Qualified	APD334-005
UPLC-MS/MS	K_2EDTA plasma	M3 and M6	Protein precipitation	0.150-15.0 ng/mL	CA27234-01	CA27234-01 Amendment 4	Validated	APD334-009 APD334-108 APD334-109 APD334-112 APD334-116 APD334-301 APD334-302
LC-MS/MS	Plasma	Etrasimod (unbound and total)	Ultracentrifugation	100-102,400 pg/mL	ARE-P9986	ARE-R9986 Amendment 1	Qualified	APD334-108 APD334-112

a. The method ET36HPP was validated but not applied on any bioanalytical studies in this New Drug Application
ACN, acetonitrile; NA, not applicable

1.4.1. 生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションと適格性評価

ヒト血漿中および尿中のエトラシモド，ならびに血漿中の M3 および M6 代謝物の定量を目的とした生体試料中薬物濃度分析法は，各分析実施機関のバリデーション計画書および SOP に従い，第 1 分析実施機関および第 2 分析実施機関でフルバリデーションを実施した。これら SOP は，FDA Title 21 CFR Part 58, Guidance for Industry - Bioanalytical Method Validation （CDER, May 2001, May 2008），および Guideline on Bioanalytical Method Validation［European Medicines Agency（EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2）, effective February 2012］の一連のガイダンスに記載されている原則および要綱に準拠している。

エトラシモドおよびそのエナンチオマー（AR401967）のキラル分離，定量化ならびにエトラシモドの非結合分画に関する生体試料中薬物濃度分析法は，それぞれ第 1 分析実施機関と第 3 分析実施機関にて，対応する適格性試験の実施計画書で事前に規定した基準および関連する手順書に従って，適格性を確認した。

各分析法のバリデーションまたは適格性評価の結果を本項に，要約を Appendix 4 に示した。

1.4.1.1. ヒト血漿中のエトラシモド

ヒト血漿中のエトラシモド濃度の分析法は最初に 0.050～25.0 ng/mL の定量範囲で確立し，バリデートした（AA99171-01 Amendment 7）。その後，臨床用量 2 mg で認められた，より高濃度となるエトラシモド濃度に対応するように 0.250～100 ng/mL の定量範囲をバリデートした（CA22262-01 Amendment 4）。エトラシモドおよびその IS（d_9-APD334，AR441673 とする）を含む血漿試料を液-液抽出法で処理し，APCI ソースの HPLC-MS/MS 分析法（AA99171-01 Amendment 7）または UPLC-MS/MS 分析法（CA22262-01 Amendment 4)を用いて定量分析した。なお，MRM では陽性イオンを観測した。分析対象物質と IS のピーク面積比の $1/x^2$ 重み付け線形回帰分析を用いて定量した。各分析法は SOP およびバリデーション実施計画書に規定されたバリデーション要件に適合した。分析法 CA22262-01 は第 2 分析実施機関に移管後，ESI ソースの LC-MS/MS を用いた分析法に変更し，フルバリデーションを実施した（バリデーション報告書 8392-178）。分析実施機関間のクロスバリデーションは，同じプールした血漿の実試料を使用し，ISR 判定基準（試料対の 67%超で 20%以内の濃度差であること）を用いて行った。両分析実施機関から得られたエトラシモド濃度の ISR 判定基準の一致率は 100%であった（バリデーション報告書 APD334.MV.004 Rev 01）。

1.4.1.2. ヒト血漿中のエトラシモド代謝物

2 種の主要なエトラシモド代謝物 M3（AR503641）および M6（AR504344）のヒト血漿中濃度の分析法（CA27234-01 Amendment 4）では，まず代謝物と IS（AR436434）を含む試料をタンパク質沈殿法で処理した。その後，ESI ソースの LC-MS/MS を用いた分析法により試料を分析した。なお，MRM では陽イオンを観測した。分析対象物質と IS のピーク面積比の $1/x^2$ 重み付け線形回帰分析を用いて定量を行った。バリデーション実施計画書に規定された分析法のバリデーション要件に適合し，0.150～15.0 ng/mL の定量範囲でバリデートされた。両分析対象物質の LLOQ は，いずれもヒト血漿中で 0.150 ng/mL であった。

1.4.1.3. ヒト血漿中の非結合型エトラシモド画分

In vitro および in vivo で総エトラシモド濃度および遊離（非結合型）エトラシモド濃度を測定するため，ヒト血漿中の非結合型およびタンパク質結合エトラシモドを分離する超遠心分離法，ならびにエトラシモドを 100 pg/mL の低濃度で定量可能な高感度 LC-MS/MS 分析法を第 3 分析実施機関にて開発し，その適格性評価を行った（ARE-P9986）。非結合型エトラシモドを測定するため，既知濃度のエトラシモドを添加した血漿試料を超遠心分離で処理した。次に，非結合型エトラシモド画分（中層の澄明な上清）を移し，等量のブランク血漿と混合した。同様に、総エトラシモド，QC および検量線用標準試料を測定するための血漿試料にも等容量のブランク上清を加える処理を行った。その後，IS（d_9-APD334）を含むアセトニトリルによってタンパク質沈殿処理を施した後，ESI ソースの LC-MS/MS 分析を行った。なお，MRM では陰イオンを観測した。本法について，連続 3 日間の適格性が，定量範囲 100～102,400 pg/mL で確認された。$1/x^2$ 二次回帰を採用して外部標準法（エトラシモドのピーク面積のみを用いる）および内部標準法（エトラシモドと IS のピーク面積比を用いる）の結果の両方が，分析実施計画書に規定された判定基準に適合した。エトラシモドのタンパク質非結合率は，非結合型エトラシモド濃度を総エトラシモド濃度で除して算出した。陽性対照としてワーファリンのタンパク結合分析を並行して実施した。

1.4.1.4. エトラシモドとそのエナンチオマーのキラル分離および測定

エトラシモドからそのエナンチオマー（AR401967）にキラル変換する可能性を in vivo で確認するため，キラル LC-MS/MS 分析法を開発し，1.00～100 ng/mL の範囲で適格性評価を行った。試料の抽出操作および MS/MS のパラメータは，エトラシモドの血漿中薬物濃度を確認するための分析法である CA22262-01 と同条件であった。LLOQ は両分析対象物質とも 1.00 ng/mL であった。本分析法は 3 バッチで適格性確認を実施し，適格性評価実施計画書で事前に定めた判定基準に適合した。分析法の詳細とその性能をバリデーション報告書 CA25946-01 に要約した。

1.4.1.5. ヒト尿中のエトラシモド

APD334-001 試験においては，尿試料中におけるエトラシモドの非特異的結合を回避するため，試料採取直後に試料に対してアセトニトリルを 50:50 の割合で混合することとした。そのため，ヒト尿：アセトニトリルの 50:50 混合試料中のエトラシモド濃度を測定するための生体試料中薬物濃度分析法を開発し，バリデーションを実施した（バリデーション報告書 AA99171-02）。エトラシモドおよびその IS（d_9-APD334）を含む混合尿試料を液-液抽出法で処理し，APCI ソースの LC-MS/MS で定量分析した。なお，MRM では陽性イオンを観測した。分析対象物と IS のピーク面積比の $1/x^2$ 重み付け線形回帰分析を用いて定量分析を行った。ヒト尿：アセトニトリルを 50:50 で混合した試料からエトラシモドを定量する本法は，規定したバリデーション要件を満たした。定量範囲としては，無処理の尿中（すなわちアセトニトリルを入れない尿試料では 2.00～1000 ng/mL に相当する）1.00～500 ng/mL の範囲をバリデートした。

1.4.1.6. エトラシモドの臨床試験に使用したその他の生体試料中薬物濃度分析法

エトラシモドが QT 間隔に与える影響を APD334-008 試験において検討した。微小な QT 変化を検出する試験感度を実証するためにモキシフロキサシンを陽性対照として用いた。K_2EDTA 添加ヒト血漿中のモキシフロキサシン濃度の定量分析法は，第 1 分析実施機関が開発し，バリデーションを実施した（ZZ00945-02 Amendment 3）。モキシフロキサシンおよび IS（d_4-モキシ

フロキサシン）を含む K_2EDTA 添加ヒト血漿を固相抽出法で抽出した後に、抽出試料を ESI ソースの LC-MS/MS で分析した。なお，MRM では陽イオンを観測した。$1/x^2$ 重み付け線形回帰分析を用いて定量を行った。本法はバリデーション実施計画書に規定されたバリデーション要件を満たし，その定量範囲は 25.0～5000 ng/mL であった。

エトラシモドが一相性経口避妊薬に与える影響を APD334-111 試験にて確認した。エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルを含有し，対応する安定同位体でラベル化した IS（d_4-エチニルエストラジオールおよび d_6-ノルゲストレル）を添加した K_2EDTA 添加ヒト血漿を液-液抽出法で処理した。抽出物を誘導体化し，LC-MS/MS にて分析を行った。バリデートされた定量範囲は，エチニルエストラジオールが 7.50～500 pg/mL，レボノルゲストレルが 150～10000 pg/mL であった。本法は第 2 分析実施機関が開発し，所有しているものであり，分析法の詳細とその性能は第 2 分析実施機関のバリデーション確認報告書 8238241 および補遺 1 に記載している。

2. 個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験の 4 試験（007 試験，107 試験，114 試験および 115 試験）において，経口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した。これらの試験結果を本項および Appendix 2 に簡潔に要約する。また，さらなる PK および PD の詳述を M2.7.2 に示す。

2.1. APD334-007 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響を評価した試験）

007 試験は，健康成人治験参加者 14 例を対象として，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg とエトラシモドカプセルを比較する非盲検，無作為化，単回投与，3 期クロスオーバー試験であった。007 試験の主要目的は，絶食下でのエトラシモドカプセルに対する臨床試験用エトラシモド錠 2 mg の相対的バイオアベイラビリティを評価すること，ならびに臨床試験用エトラシモド錠 2 mg の絶食下投与に対する食後（FDA 標準の高脂肪・高カロリーの朝食）投与の相対的バイオアベイラビリティを評価することであった。

治験参加者は下記の 3 種類の投与を受けた。

- Treatment A（絶食下）：エトラシモドカプセル 2 mg を単回投与
- Treatment B（絶食下）：臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を単回投与
- Treatment C（食後）：臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を単回投与

治験参加者を，第 1 期に Treatment A または Treatment B のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付け，7 日間の休薬期間後の第 2 期ではこれら 2 群を入れ替えた。さらに 7 日間の休薬期間後に，第 3 期では，すべての治験参加者に Treatment C の投与を行った。血液検体を，投与前（45 分以内），各投与後 120 時間までの規定時間ならびに第 30 日（試験最終日）／早期中止時に採取した。

結果

絶食下での臨床試験用エトラシモド錠 2 mg（Treatment B）とエトラシモドカプセル（Treatment A）の相対的バイオアベイラビリティの結果を Table 2 に，PK パラメータを Appendix 2 Table 8 に要約した。エトラシモドカプセルに対する臨床試験用エトラシモド錠 2 mg の対数変換した曝露量パラメータ（C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf}）の 90% CI は 80%～125%の範囲内であった。

Table 2. Statistical Comparison of Pharmacokinetic Exposure Parameters Between the Etrasimod IR Clinical Tablet and Capsule Formulations in Study APD334-007

Parameter	Geometric Mean[a]		Ratio (%)[b]	90% CI		ANOVA
	Tablet (Test)	Capsule (Ref)	(Test/Ref)	Lower	Upper	%CV
C_{max} (ng/mL)	43.49	44.26	98.25	91.42	105.6	10.72
AUC_{last} (ng·h/mL)	1551	1566	99.05	94.90	103.4	6.350
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1658	1704	97.31	92.82	102.0	7.030

a. Geometric mean for 2 mg etrasimod clinical tablet under fasted conditions (Test) and 2 mg etrasimod capsule under fasted conditions (Ref) based on least squares mean of log transformed parameter values.
b. Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)
Note: “Test” refers to Treatment B and “Ref” refers to Treatment A.
Ref, reference
Sources: Study APD334-007 CSR Table 14.2.7 and Listing 16.2.6.4.

食後（Treatment C）および絶食下（Treatment B）に，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を投与したときの，エトラシモド曝露量に対する食事の影響を Table 3 に示す。臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を食後および絶食下に投与したときの曝露量の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は 80%～125%の範囲内に含まれことから，食事の影響はないと考えられた。したがって，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg は食事の有無にかかわらず服用できることが示された。

いずれの群においても，T_{max} の中央値は 4.0 時間で，T_{max} の範囲は，カプセルでは投与後 4～12 時間，錠剤では絶食投与後 2～4 時間ならびに食後投与後 4～8 時間であった。$t_{½}$の算術平均値（SD）は，カプセルでは絶食投与で 36.7（12.9）時間，錠剤では絶食投与で 29.3（4.28）時間ならびに食後投与で 31.5（4.90）時間であった（007 試験総括報告書 Table 4）。

食後または絶食投与で評価したすべての製剤にわたって，C_{max} および AUC の個体間変動（幾何%CV）の範囲は 16.7%～25.6%であった（007 試験総括報告書 Table 4）。

絶食投与の臨床試験用エトラシモド錠 2 mg とエトラシモドカプセル間の個体内変動（%CV）は，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} でそれぞれ 10.7%，6.4%および 7.0%であった（Table 2）。

臨床試験用エトラシモド錠 2 mg の食後投与と絶食投与間の個体内変動（%CV）は，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} でそれぞれ 10.7%，6.8%および 7.4%であった（Table 3）。

007 試験の試験デザイン，方法および結果の詳述を M2.7.2.2.2.1.3 に示す。

Table 3. Assessment of the Effect of Food on the Etrasimod Clinical IR Tablet in Study APD334-007

Parameter	Geometric Mean[a]		Ratio[b] (%)	90% CI		ANOVA
	Fed (Test)	Fasted (Ref)	(Test/Ref)	Lower	Upper	%CV
C_{max} (ng/mL)	44.35	44.49	102.0	95.23	109.2	10.65
AUC_{last} (ng·h/mL)	1691	1551	109.0	104.4	113.9	6.800
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1824	1658	110.0	104.9	115.4	7.390

a. Geometric Mean for 2 mg etrasimod tablet under fed conditions (Test) and 2 mg etrasimod tablet under fasted conditions (Ref) based on least squares mean of log-transformed parameter values.
b. Ratio (%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref).
Note: "Test" refers to Treatment C and "Ref" refers to Treatment B.
Ref, reference
Sources: Study APD334-007 CSR Table 14.2.9 and Listing 16.2.6.4.

2.2. APD334-107 試験（ヒトマスバランス試験）

107 試験は，健康治験参加者を対象に，[^{14}C]エトラシモドを経口投与したときの吸収，代謝および排泄を評価する第 1 相，非盲検，非無作為化，単回投与試験であった。[^{14}C]エトラシモドは，約 100 µCi の放射能を有し，エトラシモド 2 mg（2 mg/mL 製剤）を経口液として投与した。夜間 8 時間以上の絶食とし，投与後も 4 時間は絶食を継続した。8 例を組み入れ全例に投与し，5 例は試験を完了し，残りの 3 例は 1 日早い第 14 日の時点で試験を中止した。総投与放射能に対して全身循環中に吸収された程度およびエトラシモドの経口バイオアベイラビリティの評価に関する結果について以下に簡潔に記述する。

糞中に排泄された未変化体エトラシモドは投与された放射能の 11.2%，ならびに腸管内ではエトラシモドの生体内変換がほとんど起こらないという仮定に基づくと，投与した放射能の全身循環への吸収は高いと考えられる（M2.7.2.2.2.1.6 および M2.7.2.3.1.1）。さらに，エトラシモドと総放射能の C_{max} を比較したところ，エトラシモドの大部分が未変化体として吸収されていると考えられる（Appendix 2）。したがって，経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは確定していないが，107 試験結果を踏まえると高いと考えられる。

107 試験の試験デザイン，方法および結果の詳述を M2.7.2.2.2.1.6 に示す。

2.3. APD334-114 試験（生物学的同等性および食事の影響を評価した試験）

114 試験は，健康治験参加者を対象とした第 1 相，非盲検，無作為化，単回投与，3 群，3 期クロスオーバー試験であった。合計 18 例の健康治験参加者を組み入れた。114 試験の主要目的は，絶食下で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 の生物学的同等性を検証するとともに，市販用エトラシモド錠 2 mg の PK に対する食事（800～1000 kcal の高脂肪食）の影響を評価することであった。

治験参加者は下記の 3 種類の投与を受けた。

- Treatment A：臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を絶食下で単回投与
- Treatment B：市販用エトラシモド錠 2 mg を絶食下で単回投与

- Treatment C：市販用エトラシモド錠 2 mg を食後に単回投与

投与期は 3 期で，各投与順序の投与期の間に 9 日間の休薬期間を設けた。第 1，2 および 3 期の第 1 日に投与した。いずれの投与（絶食または食後）でも，夜間 10 時間以上の絶食を必須とした。健康な男女の治験参加者を，第 1 日に ABC，BCA，CAB，ACB，BAC または CBA のいずれかの投与順序に割り付けた。エトラシモドの PK 評価用検体は，第 1 日（第 1 投与期），第 10 日（第 2 投与期）および第 19 日（第 3 投与期）の投与前（エトラシモド投与前の 15 分以内）ならびに投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120，144 および 168 時間に採取した。

結果

エトラシモドの PK パラメータの統計解析結果を Table 4 に，PK パラメータの要約統計量を Appendix 2 Table 8 に示した。C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI が，生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲内であったことから，絶食下での市販用エトラシモド錠 2 mg［Treatment B：試験投与（Test）］は臨床試験用エトラシモド錠 2 mg［Treatment A：対照投与（Reference）］と生物学的に同等と判断された。

食後［Treatment C：試験投与（Test）］および絶食下［Treatment B：対照投与（Reference）］で市販用エトラシモド錠 2 mg を投与したときのエトラシモド曝露量に対する食事の影響を Table 5 に示す。C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲内であったことから，市販用エトラシモド錠 2 mg の PK 曝露量に対する食事の影響はないと判断された。

エトラシモドの C_{max} および AUC における個体間変動（%CV）は 24.4%～32.3%であり，食後または絶食下で評価したすべての製剤を通じて，個体間変動は低中程度であった（114 試験総括報告書 Table 7）。

絶食下で単回投与したときの市販用エトラシモド錠 2 mg［試験投与（Test）］と臨床試験用エトラシモド錠 2 mg［対照投与（Reference）］間における 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（Table 4）。また，市販用エトラシモド錠 2 mg の絶食投与と食後投与間の個体内変動も同程度であった（Table 5）。

T_{max} の中央値は，絶食投与での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 4 時間であり，食後投与での市販用エトラシモド錠 2 mg で 6 時間であった。T_{max} の個体別の範囲は，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg で 4～8 時間で，市販用エトラシモド錠 2 mg で 1～12 時間であった。$t_{½}$の幾何平均値は，すべての投与群を通じて 35.3～36.6 時間であり，幾何%CV は 16.7%～20.2%であった（114 試験総括報告書 Table 7）。

114 試験の試験デザイン，方法および結果の詳述を M2.7.2.2.2.1.12 に示す。

Table 4. Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters Comparing Commercial and Clinical Tablet of Etrasimod in Study APD334-114

Parameter	GLSM[a]		GLSM Ratio (%)	90% CI for GLSM Ratio		Within subject
	Commercial Tablet (Test)	Clinical Tablet (Ref)	Test:Ref	Lower	Upper	%CV
C_{max} (ng/mL)	41.62	42.54	97.83	92.94	103.0	8.0
AUC_{last} (ng·h/mL)	1597	1631	97.90	94.75	101.2	5.1
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1663	1696	98.06	94.72	101.5	5.4

a. Results based on the log-transformed PK parameters compared using a mixed model for repeated measures with treatment, period, and sequence as fixed effects and subject nested within sequence as random effect.
Note: "Test" refers to Treatment B: single dose of etrasimod 2 mg commercial formulation to fasted subjects; "Ref" refers to Treatment A: single dose of etrasimod 2 mg clinical formulation to fasted subjects.
Ref, reference
Source: Study APD334-114 CSR Table 14.2.3

Table 5. Assessment of Food Effect on Etrasimod Commercial Tablet Formulation in Study APD334-114

Parameter	GLSM[a]		GLSM Ratio (%)	90% CI for GLSM Ratio		Within subject
	Fed (Test)	Fasted (Ref)	Test:Ref	Lower	Upper	%CV
C_{max} (ng/mL)	41.34	41.62	99.33	94.40	104.5	8.0
AUC_{last} (ng·h/mL)	1626	1597	101.8	98.56	105.2	5.1
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1693	1663	101.8	98.35	105.4	5.4

a. Results based on the log-transformed PK parameters compared using a mixed model for repeated measures with treatment, period, and sequence as fixed effects and subject nested within sequence as random effect.
Note: "Test" refers to Treatment C: single dose of etrasimod 2 mg commercial tablet formulation to fed subjects; "Ref" refers to Treatment B: single dose of etrasimod 2 mg commercial tablet formulation to fasted subjects.
Ref, reference
Source: Study APD334-114 CSR Table 14.2.3

2.4. APD334-115 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響を評価した試験）

115 試験は，健康治験参加者を対象とした第 1 相，非盲検，2 パート試験であり，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg に対するエトラシモド徐放錠 2 mg の PK および PD を探索的に評価した。パート 1 で適切な徐放錠（絶食下）が決定された場合，パート 2 でその徐放錠に対する食事の影響を評価する計画であったが，適切な徐放錠が決定されなかったため，パート 2 は実施しなかった。食事による消化管通過時間の遅延によりバイオアベイラビリティが上昇するか検討するために，食事の影響評価を追加した。

パート 1 では，5 つの逐次投与期を計画し，各投与期の間には 14 日間の休薬期間を設けた。臨床試験用エトラシモド錠 2 mg，または 2 種類のエトラシモド徐放錠のいずれかを単回投与し，最終投与期には 1 種類のエトラシモド徐放錠の予備的な食事の影響を評価した。パート 1a のデータを評価したところ，曝露量が予想より低く，本試験で計画していた本製剤の設計範囲内

では適切な曝露量を得られないことが判明した。そのため，パート 1a の第 4 投与期後に本治験を中止した。対照投与である臨床試験用エトラシモド錠 2 mg（絶食下）に加えて，同じマトリックスポリマーデザインで主に機能性コーティングの厚さが異なる 2 種類のエトラシモド徐放錠を評価した（2 種類とも絶食下で投与し，うち 1 種類は食後でも投与した）。

エトラシモドの血漿中 PK 解析用の血液検体を，第 1～7 日の投与前および投与後 168 時間まで頻回採取し，また各投与期の第 15 ± 1 日に採取した。

臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を単回経口投与したとき，エトラシモドは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 4 時間であった（Appendix 2 Table 8）。C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の算術平均値（SD）は，それぞれ 45.0（9.94）ng/mL，1470（347）ng･h/mL および 1510（397）ng･h/mL であった。$t_{½}$ の算術平均値は 31.7（5.14）時間であり，25.1～42.8 時間の範囲であった（115 試験総括報告書 11.1.1.2 ）。

1 種類目のエトラシモド徐放錠（Formulation 1）の全身曝露量は予想を下回り，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の算術平均値（SD）は，それぞれ 5.49（3.17）ng/mL，308（194）ng･h/mL および 342（182）ng･h/mL であった。Formulation 1 の T_{max} の中央値は，絶食下で 21 時間であった（Appendix 2 Table 8）。

同様に，2 種類目のエトラシモド徐放錠［Formulation 1 (modified coating), F1 MC］の全身曝露量も予想を下回り，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の算術平均値（SD）は，それぞれ 10.7（13.8）ng/mL，481（411）ng･h/mL および 539（447）ng･h/mL であった。F1 MC の T_{max} の中央値は，絶食下で 15 時間であった（Appendix 2 Table 8）。

食事の影響を F1 MC について評価し，絶食下での曝露量と比較した。C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の算術平均値（SD）は，それぞれ 29.5（20.5）ng/mL，1130（789）ng･h/mL および 1070（742）ng･h/mL であった。F1 MC の T_{max} の中央値は，絶食下で 8 時間であった（Appendix 2 Table 8）。

全体として，115 試験で得られたエトラシモド徐放錠の PK の結果は，エトラシモドは上部消化管でのみ良好な吸収が得られることを示唆しているが，この結果は，他の試験で認められた，絶食下ならびに食後投与での臨床試験用エトラシモド錠 2 mg，市販用エトラシモド錠 2 mg およびエトラシモドカプセルの経口バイオアベイラビリティならびに性能には関係しない。

115 試験の試験デザイン，方法および結果の詳述を M2.7.2.2.2.1.13 に示す。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. エトラシモド錠の相対的バイオアベイラビリティおよび生物学的同等性

相対的バイオアベイラビリティおよび生物学的同等性試験を通して，エトラシモドカプセル，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 のエトラシモドの曝露量は類似していた（Table 6 および Appendix 2 Table 8）。007 試験にて，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg とエトラシモドカプセルは生物学的に同等（AUC および C_{max}）であり（2.1 項），また 114 試験にて，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 は生物学的に同等

であった（2.3 項）。さらに，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg の T_{max} の中央値は，絶食下および食後において同程度であった（範囲：4～6 時間）。

Table 6. Summary of Etrasimod PK Parameters in Study APD334-007 and Study APD334-114

Study Number	Subjects		Treatments (Product ID)		Mean Parameters (±SD)				
	No. [M/F]	Mean Age ±SD (range)	Dose, Dosage	Form, Route	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)[a]	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)
APD334-007	14 [7/7]	36.5 ± 4.59 (28-43)	2 mg, single dose	Capsule, oral (fasted)	45.5. ± 11.0	4.00 (4.00, 12.1)	1600 ± 335	1750 ± 399	36.7 ± 12.9
			2 mg, single dose	Clinical tablet, oral (fasted)	44.7 ± 11.0	4.00 (2.00, 4.00)	1600 ± 387	1710 ± 438	29.3 ± 4.28
			2 mg, single dose	Clinical tablet, oral (fed)	45.0 ± 7.5	4.00 (4.00, 8.00)	1730 ± 384	1870 ± 444	31.5 ± 4.90
APD334-114	18 [10/8]	34.4 ± 9.37 (20-53)	2 mg, single dose	Clinical tablet[b] (fasted)	45.1 ± 16.6	4.00 (4.00, 8.00)	1690 ± 553	1750 ± 585	35.9 ± 5.64
			2 mg, single dose	Commercial tablet (fasted)	41.1 ± 11.0	4.00 (2.00, 12.00)	1590 ± 517	1660 ± 560	35.3 ± 7.20
			2 mg, single dose	Commercial tablet (fed)	43.8 ± 15.2	6.00 (1.00, 12.00)	1680 ± 524	1750 ± 560	36.6 ± 7.00

a. T_{max} is presented as median (minimum, maximum)
b. Clinical formulation and tablet are the same product. The tablet formulation used in the APD334-007 study is the same as the clinical formulation in Study APD334-114.
F, female; M, male
Source: Study APD334-007 CSR Table 2 and Table 4; Study APD334-114 CSR Table 6 and Table 7

3.2. エトラシモド錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響

絶食投与および食後投与（800～1000 kcal の高脂肪食）におけるエトラシモドの曝露量を比較した結果，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg（007 試験：2.1 項）および市販用エトラシモド錠 2 mg（114 試験：2.3 項）において食事の影響は認められなかった。エトラシモドは速やかに吸収され，絶食投与の T_{max} の中央値は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 4 時間であり，食後投与の T_{max} の中央値は臨床試験用エトラシモド錠 2 mg で 4 時間ならびに市販用エトラシモド錠 2 mg で 6 時間であった。

エトラシモドの食事の影響を評価した結果から，臨床試験用および市販用エトラシモド錠 2 mg は食事の有無にかかわらず服用できることが示された。

3.3. エトラシモドの PK 曝露量の個体内変動

007 試験において，絶食下で単回投与したときの臨床試験用エトラシモド錠 2 mg とエトラシモドカプセル間における C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の個体内変動（%CV）は，それぞれ 10.7%，6.4%および 7.0%であった。同様に，114 試験において，絶食下で単回投与したときの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 間における 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。また，絶食と食後間の個体内変動も同程度であった（007 試験：2.1 項，114 試験：2.3 項）。

4. 付録

Appendix 1. ETRASIMOD IR AND EPS FORMULATIONS USED IN CLINICAL STUDIES

Table 7. Summary of Drug Substance and Drug Product (IR and Solution Formulations Only) Used in Clinical Studies

Study Number	Study Description	Dose Form, Strength	Drug Product Lot	Drug Substance Lot
APD334-001	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose escalation study in healthy adult subjects	Capsule, 0.1 mg Capsule, 0.35 mg Capsule, 1.0 mg Capsule, 5.0 mg	Refer to 2.3.P.2.2	Refer to 2.3.P.2.2
APD334-002	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential, multiple-ascending-dose study in healthy adult subjects	Capsule, 0.1 mg Capsule, 0.35 mg Capsule, 1.0 mg		
APD334-003	Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, proof-of-concept, and dose-ranging study in UC subjects	Capsule, 1.0 mg Capsule, 2.0 mg		
APD334-005	Phase 2, open-label extension study in subjects with UC who had completed Study APD334-003	Tablet, 2.0 mg		
APD334-007	Phase 1, randomized, single dose, open-label, three-period, crossover study comparing relative bioavailability of etrasimod tablets and capsules in healthy adult subjects	Capsule, 2.0 mg Tablet, 2.0 mg		
APD334-008	Phase 1, randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled, parallel, multiple oral dose study to investigate the effect of multiple doses of etrasimod on the QT interval in healthy subjects	Tablet, 1.0 mg Tablet, 2.0 mg		
APD334-009	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	Tablet, 1.0 mg Tablet, 2.0 mg		
APD334-107	Phase 1, open-label study to evaluate the absorption, metabolism, and excretion of [^{14}C]etrasimod (APD334) following a single oral dose in healthy male subjects	Oral solution, 2 mg/mL with 100 µCi [^{14}C]		

Table 7. Summary of Drug Substance and Drug Product (IR and Solution Formulations Only) Used in Clinical Studies

Study Number	Study Description	Dose Form, Strength	Drug Product Lot	Drug Substance Lot
APD334-108	Phase 1, 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	Tablet, 2.0 mg	Refer to 2.3.P.2.2	Refer to 2.3.P.2.2
APD334-109	Phase 1, single-blind, placebo-controlled repeat dose study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of etrasimod in healthy Japanese and Caucasian male subjects	Tablet, 1.0 mg Tablet, 2.0 mg		
APD334-110	Phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the cardiodynamic effects of five different etrasimod dosing regimens in healthy subjects	Solution, 2 mg/mL		
APD334-111	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	Tablet, 2.0 mg		
APD334-112	Phase 1, open-label, single-dose study to investigate the effects of renal impairment on the pharmacokinetics of etrasimod	Tablet, 2.0 mg		
APD334-114	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	Tablet, 2.0 mg (clinical) Tablet, 2.0 mg (commercial)		
APD334-115	Phase 1, single-dose, open-label, 2-part study to evaluate the pharmacokinetics, cardiodynamic effects and effect of food following oral administration of different etrasimod controlled-release tablet formulations in healthy subjects	Tablet, 2.0 mg		

Table 7. Summary of Drug Substance and Drug Product (IR and Solution Formulations Only) Used in Clinical Studies

Study Number	Study Description	Dose Form, Strength	Drug Product Lot	Drug Substance Lot
APD334-116	Phase 1, open-label, fixed-sequence, 2-period, crossover study to assess the effect of itraconazole on the pharmacokinetics of etrasimod in healthy subjects	Tablet, 1.0 mg	Refer to 2.3.P.2.2	Refer to 2.3.P.2.2
ES101001	Phase 1, 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	Tablet, 1.0 mg Tablet, 2.0 mg		
APD334-203	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 UC	Tablet, 1.0 mg Tablet, 2.0 mg		
APD334-301	Phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study in subjects with moderately to severely active UC	Tablet, 2.0 mg		
APD334-302	Phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study in subjects with moderately to severely active UC	Tablet, 2.0 mg		
APD334-303	Open-label extension study in subjects with moderately to severely active UC	Tablet, 2.0 mg		
APD334-308	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 UC	Tablet, 2.0 mg		

Appendix 2. ORAL BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES

Table 8. Summary of Clinical Biopharmaceutic Studies

Study Number	Study Objective	Study Design	Subjects		Treatments (Product ID)		PK Parameters (mean ± SD)				
			No. [M/F]	Mean Age ± SD (range)	Dose, Dosage	Form, Route	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)
APD334-007	To assess the relative bioavailability of 2 mg etrasimod tablets and 2 mg etrasimod capsules in the fasted state and to assess the relative bioavailability of 2 mg etrasimod tablets in the fed and fasted states	Phase 1, randomized, single-dose, open-label, 3-period, crossover study in healthy subjects	14 [7/7]	36.5 ± 4.59 (28-43)	2 mg, single dose	Capsule, oral (fasted)	45.5. ± 11.0	4.00 (4.00, 12.1)	1600 ± 335	1750 ± 399	36.7 ± 12.9
						Tablet, oral (fasted)	44.7 ± 11.0	4.00 (2.00, 4.00)	1600 ± 387	1710 ± 438	29.3 ± 4.28
						Tablet, oral (fed)	45.0 ± 7.5	4.00 (4.00, 8.00)	1730 ± 384	1870 ± 444	31.5 ± 4.90
APD334-107	Evaluate the absorption, metabolism, and excretion of [^{14}C]Etrasimod (APD334) following a single oral dose in healthy male subjects	Phase 1, open-label, nonrandomized, single-dose study in healthy male subjects	8 M	31 ± 6.6 (21-44)	2 mg (Plasma Etrasimod)	Solution	42.5 ± 10.2	4.00 (3.00, 8.00)	1810 ± 552	1900 ± 596	37.8 ± 3.22
					2 mg (Plasma total radioactivity)		50.6 ± 9.37 (ng-eq/g)	6.01 (6.00, 8.00)	4340 ± 921 (ng-eq·h/g)	4680 ± 980 (ng-eq·h/g)	89.0 ± 8.52

Table 8. Summary of Clinical Biopharmaceutic Studies

Study Number	Study Objective	Study Design	Subjects		Treatments (Product ID)		PK Parameters (mean ± SD)				
			No. [M/F]	Mean Age ± SD (range)	Dose, Dosage	Form, Route	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{½}$ (h)
APD334-114	To evaluate the bioequivalence of etrasimod 2 mg proposed commercial formulation and clinical formulation in the fasted state and evaluate the effect of food on PK of etrasimod 2 mg proposed commercial formulation	Phase 1, open-label, randomized, single-dose, 3-treatment, 3-period crossover study in healthy subjects	18 [10/8]	34.4 ± 9.37 (20-53)	2 mg, single dose	Clinical formulation (fasted)	45.1 ± 16.6	4.00 (4.00, 8.00)	1690 ± 553	1750 ± 585	35.9 ± 5.64
						Commercial formulation (fasted)	41.1 ± 11.0	4.00 (2.00, 12.00)	1590 ± 517	1660 ± 560	35.3 ± 7.20
						Commercial formulation (fed)	43.8 ± 15.2	6.00 (1.00 - 12.00)	1680 ± 524	1750 ± 560	36.6 ± 7.00
APD334-115	To assess the relative bioavailability of the test etrasimod CR prototype tablet formulation to the reference IR tablet in the fasted and fed state	Phase 1, single-dose, open-label, two-part study in healthy subjects	23 [11/12]	36.6 ± 9.0 22-55	2 mg, single dose	IR-clinical formulation (fasted)	45.0 ± 9.94	4 (2.50 - 10.00)	1470 ± 347	1510 ± 397	31.7 ± 5.14
						CR Prototype Formulation 1 (fasted)	5.49 ± 3.17	21(10.00 - 48.00)	308 ± 194	342 ± 182	31.3 ± 7.15
						CR Prototype Formulation 1 MC (fasted)	10.7 ± 13.8	15(8.00 - 48.00)	481 ± 411	539 ± 447	32.8 ± 7.15
						CR Prototype Formulation 1 MC (fed)	29.5 ± 20.5	8(4.00 - 24.00)	1130 ± 789	1070 ± 742	29.7 ± 2.86

a. T_{max} presented as median (minimum, maximum)
F, female; M, male; MC, modified coating
Source: Study APD334-007 CSR Table 4; Study APD334-107 Table 9; Study APD334-114 CSR Table 7; Study APD334-115 CSR Table 14.2.2.0

Appendix 3. BIOANALYTICAL METHOD LIFE CYCLE INFORMATION (Table 9~17)

Table 9. Method Life Cycle Information for AA99171-01 (Etrasimod in Plasma)

	Method validation AA99171-01	**Clinical Study APD334-001**	**Clinical Study APD334-002**	**Clinical Study APD334-003**	**Clinical Study APD334-005**
Analyte	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod
Validation type	Full	In-study	In-study	In-study	In-study
Method ID	AA99171-01	AA99171-01	AA99171-01	AA99171-01	AA99171-01
Duration of time method is in use	09 October 2012- 08 March 2019	23 April 2013- 11 June 2013	07 July 2014- 30 October 2014	22 November 2016- 24 February 2018	01 December 2016- 09 November 2018
Matrix	Human plasma (K_2EDTA)				
Platform	HPLC-MS/MS				
Stock reference, lot number, expiration date	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 05 April 2013; d_9-APD334, S1048741, 07 August 2014	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 06 March 2014; d_9-APD334, S1048741, 07 August 2014	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 13 February 2015; d_9-APD334, S1048741, 13 March 2016	APD334 L-arginine, 5015-10-02; 31, December 2018; d_9-APD334, S1110854/S1048741, 21 May 2017/24 February 2019	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2018; d_9-APD334, S1110854/S1048741, 21 May 2017 / 07 August 2014
Calibration range	0.0500 to 25.0 ng/mL	0.0500 to 25.0 ng/mL	0.0500 to 25.0 ng/mL	0.0500 to 25.0 ng/mL	0.0500 to 25.0 ng/mL
Matrix study population	Healthy subjects	Healthy adults	Healthy adults	Patients with moderately to severely active UC	Patients with moderately to severely active UC
Reports and applicable amendments	AA99171-01 Amendment 7	BA Report AA99751-01	BA Report CA14647-01	BA Report CA17708-01	BA Report CA18997-01
Synopsis of amendment history	Amendment 1 (May 2013): Updated	Amendment 1 (May 2013): Updated	Amendment 1 (May 2013): Updated	Amendment 1 (May 2013): Updated	Amendment 1 (May 2013): Updated

Table 9. Method Life Cycle Information for AA99171-01 (Etrasimod in Plasma)

	Method validation AA99171-01	**Clinical Study APD334-001**	**Clinical Study APD334-002**	**Clinical Study APD334-003**	**Clinical Study APD334-005**
	long-term stability; corrected a standard baseline on Batch 22 and updated affected tables Amendment 2 (November 2014): Updated long-term stability, updated long-term stability for stock solutions (stock and IS stock) Amendment 3 (June 2016): Added dilution integrity Amendment 4 (February 2017): Added long-term stability (200 ng/mL QC) Amendment 5 (August 2017): corrected 200 ng/mL QC stability time in Section 2.5.1 and concentration in Table 20	long-term stability; corrected a standard baseline on Batch 22 and updated affected tables	long-term stability; corrected a standard baseline on Batch 22 and updated affected tables Amendment 2 (November 2014): Updated long-term stability, updated long-term stability for stock solutions (stock and IS stock)	long-term stability; corrected a standard baseline on Batch 22 and updated affected tables Amendment 2 (November 2014): Updated long-term stability, updated long-term stability for stock solutions (stock and IS stock) Amendment 3 (June 2016): Added dilution integrity Amendment 4 (February 2017): Added long-term stability (200 ng/mL QC) Amendment 5 (August 2017): corrected 200 ng/mL QC stability time in Section 2.5.1 and concentration in Table 20	long-term stability; corrected a standard baseline on Batch 22 and updated affected tables Amendment 2 (November 2014): Updated long-term stability, updated long-term stability for stock solutions (stock and IS stock) Amendment 3 (June 2016): Added dilution integrity Amendment 4 (February 2017): Added long-term stability (200 ng/mL QC) Amendment 5 (August 2017): corrected 200 ng/mL QC stability time in Section 2.5.1 and concentration in Table 20

Table 9. Method Life Cycle Information for AA99171-01 (Etrasimod in Plasma)

	Method validation AA99171-01	**Clinical Study APD334-001**	**Clinical Study APD334-002**	**Clinical Study APD334-003**	**Clinical Study APD334-005**
Synopsis of amendment history	Amendment 6 (June 2018): Added dilution integrity (500 ng/mL QC), added freeze-thaw and short-term stability (500 ng/mL QC); added event observation Amendment 7 (March 2019): Updated long-term stability, added long-term stability (500 ng/mL QC), added BAM SOP attachment				Amendment 6 (June 2018): Added dilution integrity (500 ng/mL QC), added freeze-thaw and short-term stability (500 ng/mL QC); added event observation

BAM, bioanalytical method

Table 10. Method Life Cycle Information for AA99171-02 (Etrasimod in Urine)

	Method validation AA99171-02	**Clinical Study APD334-001**
Analyte	Etrasimod	Etrasimod
Validation type	Full	In-study
Method ID	AA99171-02	AA99171-02
Duration of time method is in use	24 October 2012-04 June 2013	04 June 2013- 04 June 2013
Matrix	50:50 Human Urine:Acetonitrile	

Table 10. Method Life Cycle Information for AA99171-02 (Etrasimod in Urine)

	Method validation AA99171-02	**Clinical Study APD334-001**
Platform	HPLC-MS/MS	
Stock reference, lot number, expiration date	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 05 April 2013 d_9-APD334, S1048741, 07 August 2014	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 06 March 2014 d_9-APD334, S1048741, 07 August 2014
Calibration range	1.00 to 500 ng/mL[a]	1.00 to 500 ng/mL
Matrix study population	Healthy subjects	Healthy adults
Reports and applicable amendments	AA99171-02	BA Report AA99751-02
Synopsis of amendment history	None	None

a. Actual range was validated from 0.988 to 499 ng/mL due to 0.2% of correction factor change (AA99171-02 Section 4.5). No impact on the nominal range.

Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma)

	Method Validation CA22262-01	**Clinical Study APD334-007**	**Clinical Study APD334-008**	**Clinical Study APD334-009**
Analyte	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod
Validation type	Full	In-study	In-study	In-study
Method ID	CA22262-01	CA22262-01	CA22262-01	CA22262-01
Duration of time method is in use	23 June 2017-Current	07 August 2017- 24 August 2017	09 October 2017- 26 October 2017	17 December 2019- 17 January 2020
Matrix	Human plasma			
Platform	UPLC-MS/MS			
Stock reference, lot number, expiration date	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 21 December 2017; d_9-APD334, S1048741, 24 February 2019	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 21 December 2017; d_9-APD334, S1048741, 24 February 2019	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 21 December 2017; d_9-APD334, S1048741, 24 February 2019	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2019; d_9-APD334, S1048741, 18 September 2021
Calibration range	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL
Matrix study population	Healthy subjects	Healthy subjects	Healthy adult subjects	Healthy subjects
Reports and applicable amendments	CA22262-01 Amendment 4	BA report CA22008-01	BA report CA22331-01	BA report CA23635-01

Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma)

	Method Validation CA22262-01	**Clinical Study APD334-007**	**Clinical Study APD334-008**	**Clinical Study APD334-009**
Synopsis of amendment history	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): Updated long-term stability (−80°C) Amendment 3 (November 2021): Added more coadministered compound evaluation; added long-term stability at −80°C; added more freeze-thaw and short-term stability; added more dilution integrity; updated processed sample integrity, added deviation and event observation note.	None	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C)	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): Updated long-term stability (−80°C)

Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma)

	Method Validation CA22262-01	**Clinical Study APD334-007**	**Clinical Study APD334-008**	**Clinical Study APD334-009**
	Amendment 4 (May 2022): Updated Attachment 3 to current BAM SOP (v4) version; added accuracy and precision evaluation including additional QC concentration (medium high [QC G]); added sensitivity evaluation (LLOQ peak area counts); added additional carryover evaluation; added coadministered compound evaluation against apixaban and minocycline; added coadministered compound evaluation against azilsartan and lacidipine; added known metabolite compound evaluation against AR503641 and AR504344; added long-term stability (low QC and high dilution QC E at −20°C); added long-term stability (low QC at −80°C); updated long-term stability (dilution and high dilution QCs at −80°C); updated long-term stability for stock solution (APD334); added dilution integrity for QC F (DF = 100); added event observation to Section 4.			

Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma)

	Clinical Study APD334-108	**Clinical Study APD334-109**	**Clinical Study APD334-110**	**Clinical Study APD334-114**
Analyte	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study
Method ID	CA22262-01	CA22262-01	CA22262-01	CA22262-01
Duration of time method is in use	10 September 2019- 26 September 2019	11 March 2019- 11 April 2019	22 January 2020- 04 February 2020	23 March 2021- 31 March 2021
Matrix	Human plasma (K_2EDTA)			
Platform	UPLC-MS/MS			
Stock reference, lot number, expiration date	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2019; d_9-APD334, S1110854/S1048741, 03 April 2021/18 September 2021	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2019; d_9-APD334, S1110854/S1048741, 21 May 2017/24 February 2019	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2019; d_9-APD334, S1048741, 18 September 2021	APD334 L-arginine, 18-534-001, 28 February 2021; d_9-APD334, S1048741, 18 September 2021
Calibration range	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL
Matrix study population	Subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment	Healthy Japanese and Caucasian male subjects	Healthy subjects	Healthy subjects
Reports and applicable amendments	BA report CA27381-01	BA report CA27422-01	BA report CA28868-01	BA report CA33620-01

Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma)

	Clinical Study APD334-108	**Clinical Study APD334-109**	**Clinical Study APD334-110**	**Clinical Study APD334-114**
Synopsis of amendment history	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): updated long-term stability (−80°C)	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): updated long-term stability (−80°C)	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): updated long-term stability (−80°C)	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): updated long-term stability (−80°C)

Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma)

	Clinical Study APD334-115	**Clinical Study APD334-116**	**Clinical Study APD334-111**	**Clinical Study APD334-112**
Analyte	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study
Method ID	CA22262-01	CA22262-01	CA22262-01	CA22262-01
Duration of time method is in use	30 December 2020- 15 April 2021	23 April 2021- 01 June 2021	16 December 2020- 20 January 2021	26 February 2021- 01 September 2021
Matrix	Human plasma			
Platform	UPLC-MS/MS			
Stock reference, lot number, expiration date	APD334 L-arginine, 18-534-001, 29 February 2020/28 February 2021; d_9-APD334, S1048741, 18 September 2021	APD334 L-arginine, 18-534-001, 28 February 2021; d_9-APD334, S1048741, 18 September 2021	APD334 L-arginine, 18-534-001, 29 February 2020/28 February 2021; d_9-APD334, S1048741, 18 September 2021	APD334 L-arginine, 18-534-001, 28 February 2021/28 February 2022; d_9-APD334, S1048741, 18 September 2021
Calibration range	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL

Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma)

	Clinical Study APD334-115	**Clinical Study APD334-116**	**Clinical Study APD334-111**	**Clinical Study APD334-112**
Matrix study population	Healthy adult subjects	Healthy adult subjects	Healthy premenopausal female subjects	Healthy adult and subjects with severe renal impairment
Reports and applicable amendments	BA report CA33073-01	BA report CA33621-01	BA report CA31079-01	BA report CA32965-01
Synopsis of amendment history	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): Updated long-term stability (−80°C)	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): Updated long-term stability (−80°C)	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): Updated long-term stability (−80°C)	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): Updated long-term stability (−80°C) Amendment 3 (November 2021): Added more coadministered compound evaluation; added long-term stability at −80°C; added more freeze-thaw and short-term stability; added more dilution integrity; updated processed sample integrity; added deviation and event observation note.

Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma)

	Clinical Study APD334-301	**Clinical Study APD334-302**	**Clinical Study APD334-107**	**Clinical Study APD334-203**	**Clinical Study APD334-308**
Analyte	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod	Etrasimod
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study	In-study
Method ID	CA22262-01	CA22262-01	CA22262-01	CA22262-01	CA22262-01
Duration of time method is in use	14 May 2020- 02 March 2022	02 April 2021- 09 February 2022	06 September 2018- 11 September 2018	03 February 2023- 13 October 2023	27 May 2021- 30 August 2022
Matrix	Human plasma				
Platform	UPLC-MS/MS				
Stock reference, lot number, expiration date	APD334 L-arginine, 18-534-001, 29 February 2020/28 February 2021/28 February 2022; d_9-APD334, S1048741, 18 September 2021/24 February 2027	APD334 L-arginine, 18-534-001, 28 February 2021/28 February 2022; d_9-APD334, S1048741, 24 February 2027	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2018; d_9-APD334, S1048741, 24 February 2019	APD334 L-arginine, 18-534-001, 26 January 2024; d_9-APD334, S1048741, 24 February 2027	APD334 L-arginine, 18-534-001, 28 February 2021/28 February 2022; d_9-APD334, S1048741, 18 September 2021/24 February 2027
Calibration range	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL
Matrix study population	Subjects with moderately to severely active UC	Subjects with moderately to severely active UC	Healthy adult subjects	Japanese subjects with moderately to severely active UC	Japanese subjects with moderately to severely active UC
Reports and applicable amendments	BA report CA26886-01	BA report CA26887-01	BA report CA25895-01	BA report CA34409-01	BA report CA31068-01

Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma)

	Clinical Study APD334-301	**Clinical Study APD334-302**	**Clinical Study APD334-107**	**Clinical Study APD334-203**	**Clinical Study APD334-308**
Synopsis of amendment history	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): Updated long-term stability (−80°C) Amendment 3 (November 2021): Added more coadministered compound evaluation; added long-term stability at −80°C; added more freeze-thaw and short-term stability; added more dilution integrity; updated processed sample integrity, added deviation and event observation note.	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): Updated long-term stability (−80°C) Amendment 3 (November 2021): Added more coadministered compound evaluation; added long-term stability at −80°C; added more freeze-thaw and short-term stability; added more dilution integrity; updated processed sample integrity; added deviation and event observation note.	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): Updated long-term stability (−80°C)	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): Updated long-term stability (−80°C) Amendment 3 (November 2021): Added more coadministered compound evaluation; added long-term stability at −80°C; added more freeze-thaw and short-term stability; added more dilution integrity; updated processed sample integrity, added deviation and event observation note.	Amendment 1 (September 2017): Added long-term stability (−20°C) Amendment 2 (August 2018): Updated long-term stability (−80°C) Amendment 3 (November 2021): Added more coadministered compound evaluation; added long-term stability at −80°C; added more freeze-thaw and short-term stability; added more dilution integrity; updated processed sample integrity, added deviation and event observation note.

Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma)

	Clinical Study APD334-301	**Clinical Study APD334-302**	**Clinical Study APD334-107**	**Clinical Study APD334-203**	**Clinical Study APD334-308**
	Amendment 4 (May 2022): Updated Attachment 3 to current BAM SOP (v4) version; added accuracy and precision evaluation including additional QC concentration (medium high [QC G]); added sensitivity evaluation (LLOQ peak area counts); added additional carryover evaluation; added coadministered compound evaluation against apixaban and minocycline; added coadministered compound evaluation against azilsartan and lacidipine; added known metabolite compound evaluation against AR503641 and			Amendment 4 (May 2022): Updated Attachment 3 to current BAM SOP (v4) version; added accuracy and precision evaluation including additional QC concentration (medium high [QC G]); added sensitivity evaluation (LLOQ peak area counts); added additional carryover evaluation; added coadministered compound evaluation against apixaban and minocycline; added coadministered compound evaluation against azilsartan and lacidipine; added known metabolite compound evaluation against AR503641 and	Amendment 4 (May 2022): Updated Attachment 3 to current BAM SOP (v4) version; added accuracy and precision evaluation including additional QC concentration (medium high [QC G]); added sensitivity evaluation (LLOQ peak area counts); added additional carryover evaluation; added coadministered compound evaluation against apixaban and minocycline; added coadministered compound evaluation against azilsartan and lacidipine; added known metabolite compound evaluation against AR503641 and

Table 11. Method Life Cycle Information for CA22262-01 (Etrasimod in Plasma)

	Clinical Study APD334-301	**Clinical Study APD334-302**	**Clinical Study APD334-107**	**Clinical Study APD334-203**	**Clinical Study APD334-308**
	AR504344; added long-term stability (low QC and high dilution QC E at −20°C); added long-term stability (low QC at −80°C); updated long-term stability (dilution and high dilution QCs at −80°C); updated long-term stability for stock solution (APD334); added dilution integrity for QC F (DF = 100); added event observation to Section 4.			AR504344; added long-term stability (low QC and high dilution QC E at −20°C); added long-term stability (low QC at −80°C); updated long-term stability (dilution and high dilution QCs at −80°C); updated long-term stability for stock solution (APD334); added dilution integrity for QC F (DF = 100); added event observation to Section 4.	AR504344; added long-term stability (low QC and high dilution QC E at −20°C); added long-term stability (low QC at −80°C); updated long-term stability (dilution and high dilution QCs at −80°C); updated long-term stability for stock solution (APD334); added dilution integrity for QC F (DF = 100); added event observation to Section 4.

BAM, bioanalytical method; DF, dilution factor

Table 12. Method Life Cycle Information for CA27234-01 (Etrasimod Metabolites in Plasma)

	Method Validation CA27234-01	**Clinical Study APD334-009**	**Clinical Study APD334-108**	**Clinical Study APD334-109**
Analyte	Etrasimod metabolites: M3 (AR503641) and M6 (AR504344)	Etrasimod metabolites: M3 (AR503641) and M6 (AR504344)	Etrasimod metabolites: M3 (AR503641) and M6 (AR504344)	Etrasimod metabolites: M3 (AR503641) and M6 (AR504344)
Validation type	Full	In-study	In-study	In-study
Method ID	CA27234-01	CA27234-01	CA27234-01	CA27234-01
Duration of time method is in use	09 July 2019-Current	06 January 2020-26 January 2020	10 September 2019-05 October 2019	11 July 2019-01 August 2019
Matrix	Human plasma			
Platform	UPLC-MS/MS			
Stock reference, lot number, expiration date	AR503641, PC00898-95-C17040588, 02 December 2019; AR504344, PC00898-93-C17040586, 28 November 2019; AR436434 (IS), E01989-17-2, 20 May 2021	AR503641, PC00898-95-C17040588, 06 November 2022; AR504344, PC00898-93-C17040586, 06 November 2022; AR436434 (IS), E01989-17-2, 20 May 2021	AR503641, PC00898-95-C17040588, 02 December 2019; AR504344, PC00898-93-C17040586, 28 November 2019; AR436434 (IS), E01989-17-2, 20 May 2021	AR503641, PC00898-95-C17040588, 02 December 2019; AR504344, PC00898-93-C17040586, 28 November 2019; AR436434 (IS), E01989-17-2, 20 May 2021
Calibration range	0.150 to 15.0 ng/mL	0.150 to 15.0 ng/mL	0.150 to 15.0 ng/mL	0.150 to 15.0 ng/mL
Matrix study population	Healthy subjects	Healthy subjects	Subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment	Healthy Japanese and Caucasian male subjects
Reports and applicable amendments	CA27234-01 Amendment 4	BA report CA23635-02	BA Report CA27381-02 Amendment 1	BA Report CA27422-02
Synopsis of amendment history	Amendment 1 (March 2020): Added event observation and	Amendment 1 (March 2020): Added event observation and	Amendment 1 (March 2020): Added event observation and	None

Table 12. Method Life Cycle Information for CA27234-01 (Etrasimod Metabolites in Plasma)

	Method Validation CA27234-01	**Clinical Study APD334-009**	**Clinical Study APD334-108**	**Clinical Study APD334-109**
	event resolution; added coadministered compound evaluation against sildenafil; updated long-term stability; updated long-term stability for stock solutions; updated additional selectivity long-term stability against etrasimod Amendment 2 (April 2020): Updated typographical edits to sponsor name and validation summary for AR504344; added internal standard recertification statement; updated event observation; updated table title for short-term stability for stock solutions (AR504344 stock solution) Amendment 3 (December 2021): Added more coadministered compound evaluation;updated long-term stability for stock solutions (AR503641 and AR504344);	event resolution; added coadministered compound evaluation against sildenafil; updated long-term stability; updated long-term stability for stock solutions; updated additional selectivity long-term stability against etrasimod Amendment 2 (April 2020): Updated typographical edits to sponsor name and validation summary for AR504344; added internal standard recertification statement; updated event observation; updated table title for short-term stability for stock solutions (AR504344 stock solution)	event resolution; added coadministered compound evaluation against sildenafil; updated long-term stability; updated long-term stability for stock solutions; updated additional selectivity long-term stability against etrasimod Amendment 2 (April 2020): Updated typographical edits to sponsor name and validation summary for AR504344; added internal standard recertification statement; updated event observation; updated table title for short-term stability for stock solutions (AR504344 stock solution)	

Table 12. Method Life Cycle Information for CA27234-01 (Etrasimod Metabolites in Plasma)

	Method Validation CA27234-01	**Clinical Study APD334-009**	**Clinical Study APD334-108**	**Clinical Study APD334-109**
	updated sample aliquot frozen storage stability; added more dilution integrity. Amendment 4 (May 2022): Updated Attachment 2 to the most current BAM SOP (v3) version; added event observation and event resolution; added footnotes in validation summary section to clarify specimens used for stability evaluations; added accuracy and precision evaluation including additional QC concentration (medium high [QC E]); added sensitivity evaluation (LLOQ peak area counts); added additional carryover evaluation; added coadministered compound evaluation against aripiprazole, dicloxacillin, and olmesartan; updated long-term stability (−80°C); added long-			

Table 12. Method Life Cycle Information for CA27234-01 (Etrasimod Metabolites in Plasma)

	Method Validation CA27234-01	**Clinical Study APD334-009**	**Clinical Study APD334-108**	**Clinical Study APD334-109**
	term stability (−20°C); added freeze-thaw stability; added short-term (bench-top) stability.			

Table 12. Method Life Cycle Information for CA27234-01 (Etrasimod Metabolites in Plasma)

	Clinical Study APD334-112	**Clinical Study APD334-116**	**Clinical Study APD334-301**	**Clinical Study APD334-302**
Analyte	Etrasimod metabolites: M3 (AR503641) and M6 (AR504344)	Etrasimod metabolites: M3 (AR503641) and M6 (AR504344)	Etrasimod metabolites: M3 (AR503641) and M6 (AR504344)	Etrasimod metabolites: M3 (AR503641) and M6 (AR504344)
Validation type	Full	In-study	In-study	In-study
Method ID	CA27234-01	CA27234-01	CA27234-01	CA27234-01
Duration of time method is in use	03 March 2021- 03 September 2021	26 April 2021- 04 June 2021	22 January 2020- 03 March 2022	07 April 2021- 09 February 2022
Matrix	Human plasma			
Platform	UPLC-MS/MS			
Stock reference, lot number, expiration date	AR503641, PC00898-95-C17040588, 06 November 2022; AR504344, PC00898-93-C17040586, 06 November 2022; AR436434 (IS), E01989-17-2, 20 May 2021 /23 June 2023	AR503641, PC00898-95-C17040588, 06 November 2022; AR504344, PC00898-93-C17040586, 06 November 2022; AR436434 (IS), E01989-17-2, 20 May 2021	AR503641, PC00898-95-C17040588, 06 November 2022; AR504344, PC00898-93-C17040586, 06 November 2022; AR436434 (IS), E01989-17-2, 20 May 2021/23 June 2023	AR503641, PC00898-95-C17040588, 06 November 2022; AR504344, PC00898-93-C17040586, 06 November 2022; AR436434 (IS), E01989-17-2, 20 May 2021/23 June 2023

Table 12. Method Life Cycle Information for CA27234-01 (Etrasimod Metabolites in Plasma)

	Clinical Study APD334-112	**Clinical Study APD334-116**	**Clinical Study APD334-301**	**Clinical Study APD334-302**
Calibration range	0.150 to 15.0 ng/mL	0.150 to 15.0 ng/mL	0.150 to 15.0 ng/mL	0.150 to 15.0 ng/mL
Matrix study population	Healthy adult and subjects with severe renal impairment	Healthy subjects	Subjects with moderately to severely active UC	Subjects with moderately to severely active UC
Reports and applicable amendments	BA report CA32965-02 Amendment 1	BA report CA33621-02	BA report CA26886-02	BA report CA26887-02

Table 12. Method Life Cycle Information for CA27234-01 (Etrasimod Metabolites in Plasma)

	Clinical Study APD334-112	**Clinical Study APD334-116**	**Clinical Study APD334-301**	**Clinical Study APD334-302**
Synopsis of amendment history	Amendment 1 (March 2020): Added event observation and event resolution; added coadministered compound evaluation against sildenafil; updated long-term stability; updated long-term stability for stock solutions; updated additional selectivity long-term stability against etrasimod Amendment 2 (April 2020): Updated typographical edits to sponsor name and validation summary for AR504344; added internal standard recertification statement; updated event observation; updated table title for short-term stability for stock solutions (AR504344 stock solution)	Amendment 1 (March 2020): Added event observation and event resolution; added coadministered compound evaluation against sildenafil; updated long-term stability; updated long-term stability for stock solutions; updated additional selectivity long-term stability against etrasimod Amendment 2 (April 2020): Updated typographical edits to sponsor name and validation summary for AR504344; added internal standard recertification statement; updated event observation; updated table title for short-term stability for stock solutions (AR504344 stock solution)	Amendment 1 (March 2020): Added event observation and event resolution; added coadministered compound evaluation against sildenafil; updated long-term stability; updated long-term stability for stock solutions; updated additional selectivity long-term stability against etrasimod Amendment 2 (April 2020): Updated typographical edits to sponsor name and validation summary for AR504344; added internal standard recertification statement; updated event observation; updated table title for short-term stability for stock solutions (AR504344 stock solution)	Amendment 1 (March 2020): Added event observation and event resolution; added coadministered compound evaluation against sildenafil; updated long-term stability; updated long-term stability for stock solutions; updated additional selectivity long-term stability against etrasimod Amendment 2 (April 2020): Updated typographical edits to sponsor name and validation summary for AR504344; added internal standard recertification statement; updated event observation; updated table title for short-term stability for stock solutions (AR504344 stock solution)

Table 12. Method Life Cycle Information for CA27234-01 (Etrasimod Metabolites in Plasma)

	Clinical Study APD334-112	**Clinical Study APD334-116**	**Clinical Study APD334-301**	**Clinical Study APD334-302**
			Amendment 3 (December 2021): Added more coadministered compound evaluation;updated long-term stability for stock solutions (AR503641 and AR504344); updated sample aliquot frozen storage stability; added more dilution integrity. Amendment 4 (May 2022): updated Attachment 2 to the most current BAM SOP (v3) version; added event observation and event resolution; added footnotes in validation summary section to clarify specimens used for stability evaluations; added accuracy and precision evaluation including additional QC concentration (medium high [QC E]); added	Amendment 3 (December 2021): Added more coadministered compound evaluation;updated long-term stability for stock solutions (AR503641 and AR504344); updated sample aliquot frozen storage stability; added more dilution integrity.

Table 12. Method Life Cycle Information for CA27234-01 (Etrasimod Metabolites in Plasma)

	Clinical Study APD334-112	**Clinical Study APD334-116**	**Clinical Study APD334-301**	**Clinical Study APD334-302**
			sensitivity evaluation (LLOQ peak area counts); added additional carryover evaluation; added coadministered compound evaluation against aripiprazole, dicloxacillin, and olmesartan; updated long-term stability (−80°C); added long-term stability (−20°C); added freeze-thaw stability; added short-term (bench-top) stability.	

BAM, bioanalytical method

Table 13. Method Life Cycle Information for ARE-P9986 (Unbound and Total Etrasimod in Plasma)

	Method Qualification ARE-R9986	**Clinical Study APD334-108**	**Clinical Study APD334-112**
Analyte	Etrasimod (Unbound and Total)	Etrasimod (Unbound and Total)	Etrasimod (Unbound and Total)
Validation type	Method qualification	In-study	In-study
Method ID	ARE-P9986	ARE-P9986	ARE-P9986
Duration of time method is in use	16 May 2019- December 2021	16 May 2019- 18 September 2019	September 2021- December 2021
Matrix	Human plasma		
Platform	LC-MS/MS		
Stock reference, lot number, expiration date	Etrasimod (APD334), 5015-10-02, 31 December 2019 Etrasimod IS (d_9-APD334), S1110854, NR	Etrasimod (APD334), 5015-10-02, 31 December 2019 Etrasimod IS (d_9-APD334), S1110854, NR	Etrasimod (APD334), 18-534-001, 28 February, 2022 Etrasimod IS (d_9-APD334), S1110854, NR
Calibration range	100 to 102,400 pg/mL	100 to 102,400 pg/mL	100 to 100,000 pg/mL
Matrix study population	Health subjects	Subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment	Healthy adults and subjects with severe renal impairment
Reports and applicable amendments	ARE-R9986 Amendment 1	ARE-R9986 Amendment 1	ARE-R0392
Synopsis of amendment history	None	None	None

NR, not reported

Table 14. Method Life Cycle Information for CA25946-01 (Etrasimod and its Enantiomer in Plasma)

	Method Qualification CA25946-01	**Clinical Study APD334-005**
Analyte	Etrasimod and its enantiomer AR401967	Etrasimod and its enantiomer AR401967
Validation type	Qualification	In-study
Method ID	CA25946-01	CA25946-01
Duration of time method is in use	02 October 2018-09 October 2018	02 October 2018–09 October 2018
Matrix	Human plasma	
Platform	Chiral LC-MS/MS	
Stock reference, lot number, expiration date	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2018; AR401967 (enantiomer), SJ-PD00005-22-03, 31 December 2019 d_9-APD334, S1048741, 24 February 2019	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2018; AR401967 (enantiomer), SJ-PD00005-22-03, 31 December 2019 d_9-APD334, S1048741, 24 February 2019
Calibration range	1.00 to 100 ng/mL for both analytes	1.00 to 100 ng/mL for both analytes
Matrix study population	Healthy subjects	Patients with moderately to severely active UC, pooled samples from 10 time points
Reports and applicable amendments	CA25946-01Amendment 1	CA25946-01Amendment 1
Synopsis of amendment history	Amendment 1 (December 2021): Added summary of chiral LC-MS/MS bioanalytical method; added chromatograms of pooled samples attachment	Amendment 1 (December 2021): Added summary of chiral LC-MS/MS bioanalytical method; added chromatograms of pooled samples attachment

Table 15. Method Life Cycle Information for ETMDHPP (Etrasimod in Plasma)

	Method Validation 8392-178	**Clinical Study ES101001**
Analyte	Etrasimod	Etrasimod
Validation type	Full	In-study
Method ID	ETMDHPP	ETMDHPP
Duration of time method is in use	12 March 2019-Current	21 March 2019-06 August 2019
Matrix	Human plasma	
Platform	UPLC-MS/MS	
Stock reference, lot number, expiration date	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2019; 18-534-001, 01 February 2021 d_9-APD334, S1110854, 14 November 2021[a]	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2019; d_9-APD334, S1110854, 21 March 2021[a]
Calibration range	0.250 to 100 ng/mL	0.250 to 100 ng/mL
Matrix study population	Healthy subjects	Healthy subjects
Reports and applicable amendments	8392-178 and 8392-178 addendum No.1	BA report 8392-179
Synopsis of amendment history	Addendum No.1: Added long term matrix stability at −60 to −80°C; added long term stability at −10 to −30°C and −60 to −80°C for matrix spiked with AR503641 and AR504344	

a. The IS was retested and assigned expiration date.

Table 16. Method Life Cycle Information for ZZ00945-02 (Moxifloxacin in Plasma)

	Method Validation ZZ00945-02	**Clinical Study APD334-008**
Analyte	Moxifloxacin	Moxifloxacin
Validation type	Full	In-study
Method ID	ZZ00945-02	ZZ00945-02
Duration of time method is in use	09 October 2017-16 October 2017	09 October 2017-16 October 2017
Matrix	Human plasma	
Platform	HPLC-MS/MS	
Stock reference, lot number, expiration date	Moxifloxacin hydrochloride, current lot, 30 November 2014 d4-Moxifloxacin, CD-MDSPSRS-IV-81, 17 February 2016	Moxifloxacin hydrochloride, G1L290, current lot d4-Moxifloxacin, CD-MDSPSRS-IV-81, 17 February 2019
Calibration range	25.0 to 5000 ng/mL	25.0 to 5000 ng/mL
Matrix study population	Healthy subjects	Healthy adult subjects
Reports and applicable amendments	ZZ00945-02 Amendment 3	BA report CA22331-02
Synopsis of amendment history	Amendment 1 (October 2014): Updated long-term stability Amendment 2 (July 2015): Added post-preparative stability and processed sample integrity (ambient temperature) Amendment 3 (October 2015): Updated long-term stability	Amendment 1 (October 2014): Updated long-term stability Amendment 2 (July 2015): Added post-preparative stability and processed sample integrity (ambient temperature) Amendment 3 (October 2015): Updated long-term stability

Table 17. Method Life Cycle Information for ESTHPC (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Plasma)

	Method Validation 8238241	**Clinical Study APD334-111**
Analyte	Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel	Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel
Validation type	Full	In-study
Method ID	ESTHPC	ESTHPC
Duration of time method is in use	07 October 2020-27 February 2021	07 October 2020-27 February 2021
Matrix	Human plasma (EDTA)	
Platform	HPLC-MS/MS	
Stock reference, lot number, expiration date	Ethinyl Estradiol, Q0C162, July 2014 Ethinyl Estradiol-D_4, B0417, 13 July 2012, 23 July 2011 Levonorgestrel, F0H323, February 2014 Norgestrel-D6, Z398API, Z398BP22, 01 October 2011, 22 July 2012	Ethinyl Estradiol, (USP) R0M195, verified current at time of use Ethinyl Estradiol-d_4, 1-MIT-149-1, 26 November 2020 then extended to 04 February 2023 Levonorgestrel, (USP) R029N0, verified current at time of use Norgestrel-d6, 398, October 2019 then extended to 24 January 2022
Calibration range	Ethinyl Estradiol: 2.50 to 500 pg/mL (initial validation) Ethinyl Estradiol: 7.50 to 500 pg/mL (revised range) Levonorgestrel: 100 to 10,000 pg/mL (initial validation) Levonorgestrel: 150 to 10,000 pg/mL (revised range)	Ethinyl Estradiol: 7.50 to 500 pg/mL (revised range) Levonorgestrel: 150 to 10,000 pg/mL (revised range)
Matrix study population	Healthy subjects	Healthy premenopausal female subjects
Reports and applicable amendments	8238241and Addendum 1	8443927

Table 17. Method Life Cycle Information for ESTHPC (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Plasma)

	Method Validation 8238241	**Clinical Study APD334-111**
Synopsis of amendment history	Addendum 1 (February 2018): method updates for run blanks, carryover, matrix selectivity, matrix effect, matrix factor, hemolysis (High QC only), hyperlipidemia, solution stabilities- stored for primary solutions of levonorgestrel only, stored and bench top for intermediate solutions, matrix bench top stability, matrix frozen stability, and processed sample stability	

Appendix 4. SUMMARY OF METHOD PERFORMANCE (Table 18~27)

Table 18. Summary of Method AA99171-01 Performance (Etrasimod in Plasma)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA); Study AA99171-01 Amendment 1 to Validation Final Report; Study AA99171-01 Amendment 2 to Validation Final Report; Study AA99171-01 Amendment 3 to Validation Final Report; Study AA99171-01 Amendment 4 to Validation Final Report; Study AA99171-01 Amendment 5 to Validation Final Report; Study AA99171-01 Amendment 6 to Validation Final Report; Study AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report;		
Method description	The concentration of etrasimod (APD334) in human plasma (K_2EDTA) was determined using HPLC with mass spectrometric detection. In this method, an aliquot of human plasma (K_2EDTA) containing the etrasimod and IS was extracted using a liquid-liquid extraction procedure. The samples were analyzed by HPLC equipped with an AB SCIEX API 4000™ triple quadrupole mass spectrometer using an APCI source. Positive ions were monitored in the MRM mode. Quantitation was determined using a weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and internal standard.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 05 April 2013; off-white powder		
Validated assay range	0.0500 to 25.0 ng/mL		
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 05 April 2013; off-white powder		
Source and lot of reagents	d_9-APD334, S1048741, 07 August 2014. All reagents used are listed in method validation report		
Regression model and weighting	Weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and IS		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators	9	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 4
	Cumulative accuracy (%Bias)	−5.8 to 6.0%	
	Cumulative precision (%CV)	1.8 to 8.3%	

Table 18. Summary of Method AA99171-01 Performance (Etrasimod in Plasma)

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%Bias)	−13.4 to 3.6%	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 2
	Intra-batch precision (%CV)	3.1 to 7.6%	
	Inter-batch accuracy (%Bias)	−6.6 to −3.6%	
	Inter-batch precision (%CV)	5.0 to 8.7%	
Selectivity	10 lots: No significant interference at RT and mass transition of etrasimod or IS		AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 8
Matrix effect	10 lots fortified with etrasimod at LLOQ (0.0500 ng/mL): No significant matrix effects observed in 8 of 10 lots 10 lots fortified with etrasimod at high QC (18.8 ng/mL): No significant matrix effects observed in 9 of 10 lots		AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 9

Table 18. Summary of Method AA99171-01 Performance (Etrasimod in Plasma)

Interference and specificity	No interference was observed in samples fortified with following over-the-counter compounds: Acetaminophen (25.0 µg/mL) Atorvastatin (100 ng/mL) Caffeine (20.0 µg/mL) Cetirizine (500 ng/mL) Dextromethorphan (25.0 ng/mL) Ethinyl Estradiol (0.500 ng/mL) Famotidine (200 ng/mL) Ibuprofen (20.0 µg/mL) Levonorgestrel (5.00 ng/mL) Metformin (2.00 µg/mL) Omeprazole (300 ng/mL) Ondansetron (200 ng/mL) Pseudoephedrine (500 ng/mL) Salicylic Acid (100 µg/mL)	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 12 and Figure 5
	No interference was observed in samples fortified with APD334-Glucuronide (18.8 ng/mL)	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 13, Table 14, and Figure 6
Hemolysis effect	3 hemolyzed plasma (with 2% whole blood) lots fortified at LLOQ (0.0500 ng/mL): No significant interference in any of the 3 lots 3 hemolyzed plasma (with 2% whole blood) lots fortified at high QC (18.8 ng/mL): No significant interference in 2 of 3 lots	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 15
Lipemic effect	3 lipemic lots fortified at LLOQ (0.0500 ng/mL): No significant interreference in 2 of 3 lots 3 lipemic lots fortified at high QC (18.8 ng/mL): No significant interference in 2 of 3 lots	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 16

Table 18. Summary of Method AA99171-01 Performance (Etrasimod in Plasma)

Dilution linearity and hook effect	Up to 125 ng/mL, diluted 10-fold Up to 200 ng/mL, diluted 10-fold Up to 500 ng/mL, diluted 50-fold NA for hook effect	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 30, Table 31, and Table 32
Bench-top stability	Short-term: 24 hours in polypropylene tubes in an ice water bath under white light Cumulative short-term: 52 hours (LLOQ and 125 ng/mL dilution QC) and 51 hours (500 ng/mL dilution QC) in polypropylene tubes in an ice water bath under white light (total of all thaw cycles)	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 21 and Table 22
Processed stability	Post-preparative: 123 hours in amber injection vials with polypropylene inserts at 5°C Processed sample integrity: 122 hours in amber injection vials with polypropylene inserts at 5°C	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 23
Freeze-thaw stability	6 freeze (−80°C)-thaw (ice water bath cycles in polypropylene tubes under white light)	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 21
Long-term storage	448 days in polypropylene tubes at −80°C (LLOQ QC), 784 days in polypropylene tubes at −80°C (125 ng/mL dilution QC), 782 days in polypropylene tubes at −80°C (200 ng/mL dilution QC), 55 days in polypropylene tubes −80°C (500 ng/mL dilution QC)	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Table 19 and Table 20
Parallelism	NA	NR
Carry over	< 0.04% (equivalent to < 20% of LLOQ if any)	AA99171-01 Amendment 7 to Validation Final Report Figure 1, Figure 3, and Figure 4; and described in Section 6.3.4 of validation protocol

NA, not applicable; NR, not reported; RT, retention time

Table 19. Summary of Method AA99751-02 Performance (Etrasimod in Urine)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in 50:50 Human Urine:Acetonitrile; Study AA99171-02 Validation Final Report		
Method description	The concentration of etrasimod (APD334) in 50:50 human urine:acetonitrile was determined using HPLC with mass spectrometric detection. In this method, an aliquot of 50:50 human urine:acetonitrile containing estrasimod and IS was extracted using a liquid-liquid extraction procedure. The extracted samples were analyzed by HPLC equipped with an AB SCIEX API 4000^{TM} triple quadrupole mass spectrometer using an APCI source. Positive ions were monitored in the MRM mode. Quantitation was determined using a weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and internal standard.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 05 April 2013; off-white powder		
Validated assay range	1.00 to 500 ng/mL[a]		
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 05 April 2013; off-white powder		
Source and lot of reagents	d_9-APD334, S1048741, 07 August 2014, All reagents used are listed in method validation report. Note: Expired IS stock solution was used for the method validation with permission from the sponsor due to insufficient reference material remaining to prepare a new stock solution; for an internal standard to be acceptable for use, it only needs to be demonstrated that any contribution to d0 (i.e. analyte) is < 20% of the LLOQ.		
Regression model and weighting	Weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and IS		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators	9	AA99171-02 Validation Final Report Table 4
	Cumulative accuracy (%Bias)	−4.5 to 3.2%	
	Cumulative precision (%CV)	0.6 to 4.5%	

Table 19. Summary of Method AA99751-02 Performance (Etrasimod in Urine)

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%Bias)	−4.7 to 9.0%	AA99171-02 Validation Final Report Table 2
	Intra-batch precision (%CV)	1.2 to 11.0%	
	Inter-batch accuracy (%Bias)	−1.1 to 3.0%	
	Inter-batch precision (%CV)	3.3 to 9.3%	
Selectivity	10 lots: No significant interference at RT and mass transition of etrasimod or IS		AA99171-02 Validation Final Report Table 8
Matrix effect	10 lots fortified with etrasimod at LLOQ (0.0500 ng/mL): No significant matrix effects in any of the 10 lots 10 lots fortified with etrasimod at high QC (18.8 ng/mL): No significant matrix effects in any of the 10 lots		AA99171-02 Validation Final Report Table 9
Interference and specificity	NR		NR
Hemolysis effect	NR		NR
Lipemic effect	NR		NR
Dilution linearity and hook effect	Up to 2500 ng/mL, diluted 10-fold NA for hook effect		AA99171-02 Validation Final Report Table 29
Bench-top stability	Short-term: 6 hours in polypropylene tubes in an ice water bath under white light		AA99171-02 Validation Final Report Table 16
Processed stability	Post-preparative: 102 hours in a polypropylene 96 well plate at 5°C Processed sample integrity: 124 hours in a polypropylene 96 well plate at 5°C		AA99171-02 Validation Final Report Table 17 and Table 30
Freeze-thaw stability	6 and 4 freeze (−80°C)-thaw (ice water bath) cycles in polypropylene tubes under white light (LLOQ and dilution QC, respectively)		AA99171-02 Validation Final Report Table 15
Long-term storage	119 days in polypropylene tubes at −80°C		AA99171-02 Validation Final Report Table 14
Parallelism	NR		NR
Carry over	NR		NR

a. Actual range was validated from 0.998 to 499 ng/mL due to 0.2% of correction factor change (AA99171-02 Section 4.5). No impact to the nominal range
NR, not reported; RT, retention time

Table 20. Summary of Method CA22262-01 Performance (Etrasimod in Plasma)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 in Human Plasma (EDTA); Study CA22262-01 Validation Final Report; Study CA22262-01 Amendment 1 to Validation Final Report; Study CA22262-01 Amendment 2 to Validation Final Report; Study CA22262-01 Amendment 3 to Validation Final Report; Study CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report		
Method description	The concentration of etrasimod (APD334) in human plasma (K_2EDTA) was determined using UPLC with mass spectrometric detection. In this method, an aliquot of human plasma (K_2EDTA) containing the etrasimod and IS was extracted using a liquid-liquid extraction procedure. The samples were analyzed by an UPLC equipped with an AB SCIEX API 4000™ triple quadrupole mass spectrometer using an APCI source. Positive ions were monitored in the MRM mode. Quantitation was determined using weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and internal standard.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 21 December 2017; off-white powder		
Validated assay range	0.250 to 100 ng/mL		
Materials used for quality control (QCs) and concentration	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 21 December 2017; off-white powder		
Source and lot of reagents	All reagents used are listed in method validation report. d_9-APD334, S1048741, 24 February 2019		
Regression model and weighting	Weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and IS		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators	9	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 5
	Cumulative accuracy (%Bias)	−5.2 to 3.8%	
	Cumulative precision (%CV)	0.5 to 4.7%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%Bias)	−5.6 to 5.6%	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 2
	Intra-batch precision (%CV)	1.5 to 7.7%	
	Inter-batch accuracy (%Bias)	1.2 to 1.8%	
	Inter-batch precision (%CV)	3.4 to 7.7%	

Table 20. Summary of Method CA22262-01 Performance (Etrasimod in Plasma)

Selectivity	10 lots: No significant interference at RT and mass transition of etrasimod or IS	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 12
Matrix effect	10 lots fortified with etrasimod at LLOQ (0.250 ng/mL): No significant matrix effects observed in any of the 10 lots 10 lots fortified with etrasimod at high QC (75.0 ng/mL): No significant matrix effects observed in any of the 10 lots	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 13
Interference and specificity	No quantitative interference was observed in samples fortified with coadministrated compounds at the concentrations below: Gemfibrozil (50.0 µg/mL) Fluconazole (10.0 µg/mL) Rifampin (20.0 µg/mL) Itraconazole (2000 ng/mL) Hydroxyitraconazole (4000 ng/mL) Apixaban (100 ng/mL) Minocycline (1000 ng/mL) Azilsartan (10,000 ng/mL) Lacidipine (1500 ng/mL)	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 16 to Table 19 and Figure 5-8
	No quantitative interference was observed in samples fortified with over-the-counter compounds at the concentrations below: Acetaminophen (25.0 µg/mL) Atorvastatin (100 ng/mL) Caffeine (20.0 µg/mL) Cetirizine (500 ng/mL) Dextromethorphan (25.0 ng/mL) Ethinyl Estradiol (0.500 ng/mL) Famotidine (200 ng/mL) Ibuprofen (20.0 µg/mL) Levonorgestrel (5.00 ng/mL)	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 20 and Figure 9

Table 20. Summary of Method CA22262-01 Performance (Etrasimod in Plasma)

	Metformin (2.00 µg/mL) Omeprazole (300 ng/mL) Ondansetron (200 ng/mL) Pseudoephedrine (500 ng/mL) Salicylic Acid (100 µg/mL) No quantitative interference was observed in samples fortified with known metabolites below: M3, AR503641 (15.0 ng/mL) M6, AR504344 (15.0 ng/mL)	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report, Table 21 and Figure 10
Hemolysis effect	3 hemolyzed plasma lots fortified at LLOQ (0.250 ng/mL): No significant interference in 2 of 3 lots 3 hemolyzed plasma lots fortified at high QC (75.0 ng/mL): No significant interference in 2 of 3 lots	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 22
Lipemic effect	3 lipemic lots fortified at LLOQ (0.250 ng/mL): No significant interreference in any of the 3 lots 3 lipemic lots fortified at high QC (75.0 ng/mL): No significant interference in any of the 3 lots	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 23
Dilution linearity and hook effect	Up to 200 ng/mL, diluted up to 5-fold, 3000 ng/mL diluted up to 50-fold, and 6000 ng/mL diluted up to 100-fold NA for hook effect	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 39
Bench-top stability	Short-term: 24 hours in polypropylene tubes in an ice water bath under white light Cumulative short-term: 50 hours in polypropylene tubes in an ice water bath under white light (total of all thaw cycles)	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 28
Processed stability	Post-preparative: 117 hours in a polypropylene 96 well plate at 5°C Processed sample integrity: 107 hours in a polypropylene 96 well plate at 5°C	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 29 and Table 40

Table 20. Summary of Method CA22262-01 Performance (Etrasimod in Plasma)

Freeze-thaw stability	6 freeze (−80°C)-thaw (ice water bath cycles in polypropylene tubes under white light	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 28
Long-term storage	120 days in polypropylene tubes at −20°C 1754 days in polypropylene tubes at −80°C	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 26 and Table 27
Parallelism	NR	NR
Carry over	< 0.05% (equivalent to < 20% of LLOQ)	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 10 and Table 11

NA, not applicable; NR, not reported; RT, retention time

Table 21. Summary of Method ETMDHPP Performance (Etrasimod in Plasma)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Validation of a Method for the Determination of Etrasimod (APD334) in Human Plasma by LC-MS/MS; Study 8392-178 Validation Final Report; Study 8392-178 Addendum No. 1 to Validation Final Report		
Method description	The concentration of etrasimod (APD334) in human plasma (K_2EDTA) was determined using UPLC with mass spectrometric detection. In this method, an aliquot of human plasma (K_2EDTA) containing the etrasimod and IS was extracted using a liquid-liquid extraction procedure. The samples were analyzed by an UPLC equipped with an AB SCIEX API 5500™ triple quadrupole mass spectrometer using an ESI source. Positive ions were monitored in the MRM mode. Quantitation was determined using weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and internal standard.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2019; white powder APD334 L-arginine, 18-534-001, 01 February 2021; off-white powder		
Validated assay range	0.250 to 100 ng/mL		
Materials used for quality control (QCs) and concentration	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2019; white powder APD334 L-arginine, 18-534-001, 01 February 2021; off-white powder		
Source and lot of reagents	All reagents used are listed in method validation report. AR503641(M3), PC00898-95-C17040588, 02 December 2019; AR504344 (M6), PC00898-93-C17040586, 28 November 2019; d_9-APD334, S1110854, 14 November 2021		
Regression model and weighting	Weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and IS		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators	9	Validation Final Report 8392-178 Table 7.2
	Cumulative accuracy (%Bias)[a]	−3.6 to 2.0%	
	Cumulative precision (%CV)	2.3 to 6.8%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%Bias)[a]	−3.3 to 5.6%	Validation Final Report 8392-178 Table 7.6
	Intra-batch precision (%CV)	1.6 to 9.4%	
	Inter-batch accuracy (%Bias)[a]	0.0 to 2.1%	
	Inter-batch precision (%CV)	3.6 to 7.1%	

Table 21. Summary of Method ETMDHPP Performance (Etrasimod in Plasma)

Selectivity and Matrix effect	6 lots blank matrix: No significant interference at RT and mass transition of etrasimod or IS 6 lots matrix fortified with etrasimod at LLOQ (0.250 ng/mL): all 6 lots meet the acceptance criteria. Overall mean bias and precision values were ± 20.0% from nominal and %CV[b] ≤ 20.0% respectively. 6 lots fortified with etrasimod at low QC (0.750 ng/mL) and High QC (75.0 ng/mL) and tested matrix effect by measuring matrix factor: No significant matrix effects was observed in any of the 6 lots. The pooled control matrix from at least 3 Chinese donors was spiked at low QC (0.750 ng/mL) and high QC (75.0 ng/mL) concentration, assayed with 6 replicates each. The accuracy and precision meet the acceptance criteria.	Validation Final Report 8392-178 Section 4.10, Section 4.11, Table 7.12, and Table 7.13 Validation Final Report 8392-178 Section 4.24 and Table 7.36
Interference and specificity	No significant interferences were observed in samples fortified with AR503641(M3) and AR504344 (M6).	Validation Final Report 8392-178 Section 4.8, Table 7.10, and Table 7.11
Hemolysis effect	Low QC (0.75 ng/mL) and High QC (75 ng/mL) samples were prepared in blank plasma containing 2% lysed whole blood and were tested in 6 replicates each. The accuracy and precision meet the acceptance criteria.	Validation Final Report 8392-178 Section 4.13 and Table 7.15
Lipemic effect	Low QC and High QC samples were prepared in matrix with a natural high lipid content ≥ 300 mg/dL triglyceride level (one lot of matrix) and were tested in 6 replicate each. The accuracy and precision meet the acceptance criteria.	Validation Final Report 8392-178 Section 4.14 and Table 7.16
Dilution linearity and hook effect	Up to 750 ng/mL, diluted 20-fold.	Validation Final Report 8392-178 Section 4.6 and Table 7.9
Bench-top stability	28 hours on wet ice; 24 hours on wet ice for samples spiked with 50.0 ng/mL of AR503641 and 50.0 ng/mL of AR504344.	Validation Final Report 8392-178 Section 4.17 and Table 7.24

Table 21. Summary of Method ETMDHPP Performance (Etrasimod in Plasma)

Processed stability	Processed Sample Viability (Re-injection reproducibility): 136 hours at 2 to 8 °C	Validation Final Report 8392-178 Section 4.21 and Table 7.33
Freeze-thaw stability	5 cycles at -10 to -30°C and at −60 to −80°C 5 cycles at -10 to -30°C and at −60 to −80°C for samples spiked with 50.0 ng/mL of AR503641 and 50.0 ng/mL of AR504344	Validation Final Report 8392-178 Section 4.18 and Table 7.25
Long-term storage	406 days at -10 to -30°C 617 days at −60 to −80°C 364 days at -10 to -30°C and at −60 to −80°C for samples spiked with 50.0 ng/mL of AR503641 and 50.0 ng/mL of AR504344.	Validation Final Report 8392-178 Section 4.19 and Table 7.29 Validation Final Report 8392-178 Addendum No.1 Section 5.2 and Table 8.5-8.6
Parallelism	NA	NR
Carry over	Acceptable	Validation Final Report 8392-178 Section 4.9 and Figure 8.8

a. %Bias was %RE in the report.
NA, not applicable; NR, not reported; RE, relative error; RT, retention time

Table 22. Summary of Method CA27234-01 Performance (Etrasimod Metabolites in Plasma)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AR503641 and AR504344 in Human Plasma (EDTA); Study CA27234-01 Validation Final Report; Study CA27234-01 Amendment 1 to Validation Final Report; Study CA27234-01 Amendment 2 to Validation Final Report; Study CA27234-01 Amendment 3 to Validation Final Report; Study CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report		
Method description	The concentrations of etrasimod metabolites M3 (AR503641) and M6 (AR504344) in human plasma (K_2EDTA) was determined using UPLC with mass spectrometric detection. In this method, an aliquot of human plasma (K_2EDTA) containing the analytes and IS was extracted using a protein precipitation procedure. The samples were analyzed by UPLC equipped with an AB SCIEX Triple Quad™ 6500 triple quadrupole mass spectrometer using an ESI source. Positive ions were monitored in the MRM mode. Quantitation was determined using weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and internal standard.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	AR503641, PC00898-95-CI7040588, 02 December 2019; off-white solid AR504344, PC00898-93-CI7040586, 28 November 2019; off-white solid		
Validated assay range	0.150 to 15.0 ng/mL for both M3 (AR503641) and M6 (AR504344)		
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	AR503641, PC00898-95-CI7040588, 02 December 2019; off-white solid AR504344, PC00898-93-CI7040586, 28 November 2019; off-white solid		
Source and lot of reagents	AR436434 (IS), E01989-17-2, 20 May 2021 All reagents used are listed in method validation report		
Regression model and weighting	Weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and IS		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators	8	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Tables 8-9
	Cumulative accuracy (%Bias)	M3: −6.3 to 4.4% M6: −4.0 to 4.4%	
	Cumulative precision (%CV)	M3: 0.7 to 3.2% M6: 0.5 to 4.5%	

Table 22. Summary of Method CA27234-01 Performance (Etrasimod Metabolites in Plasma)

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%Bias)	M3: −8.7 to 17.3% M6: −16.7 to 14.7%	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 2 to Table 5
	Intra-batch precision (%CV)	M3: 1.2 to 8.6% M6: 0.9 to 10.1%	
	Inter-batch accuracy (%Bias)	M3: 0.0 to 6.0% M6: −4.7 to -0.7%	
	Inter-batch precision (%CV)	M3: 5.0 to 11.8% M6: 3.5 to 15.2%	
Selectivity	10 lots: No significant interference at RT and mass transition of M3, M6 or IS		CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 22 and Table 23
Matrix effect	10 lots fortified at low QC (0.450 ng/mL): No significant matrix effects observed in any of the 10 lots 10 lots fortified at high QC (12.0 ng/mL): No significant matrix effects observed in any of the 10 lots		CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 24 and Table 25

Table 22. Summary of Method CA27234-01 Performance (Etrasimod Metabolites in Plasma)

Interference and specificity	No quantitative interference was observed in samples fortified with coadministrated compounds below: Sildenafil (500 ng/mL) Itraconazole (1000 ng/mL, 2000 ng/mL) Hydroxyitraconazole (2000 ng/mL, 4000 ng/mL) Aripiprazole (300 ng/mL) Dicloxacillin (200,000 ng/mL) Olmesartan (2000 ng/mL)	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Section 2.4.6 and Table 32 to Table 39
	No quantitative interference was observed in samples fortified with over-the-counter compounds at the concentration below: Acetaminophen (25.0 µg/mL) Atorvastatin (100 ng/mL) Caffeine (20.0 µg/mL) Cetirizine (500 ng/mL) Cotinine (250 ng/mL) Dextrorphan (5000 ng/mL) Ethinyl Estradiol (0.500 ng/mL) Famotidine (200 ng/mL) Ibuprofen (20.0 µg/mL) Metformin (2.00 µg/mL) Norethindrone (10.0 ng/mL) Omeprazole (300 ng/mL) Pseudoephedrine (500 ng/mL) Salicylic Acid (100 µg/mL)	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Section 2.4.7, Table 40 and Table 41

Table 22. Summary of Method CA27234-01 Performance (Etrasimod Metabolites in Plasma)

	No significant interference of analytes on the quantification of each other. No quantitative interference was observed in samples fortified with 100 ng/mL of etrasimod	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Section 2.4.5, Table 30 and Table 31 CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Section 2.4.9, Table 42 and Table 43
Hemolysis effect	1 hemolyzed plasma lot fortified at low QC (0.450 ng/mL): No significant interference in lot or any replicates 1 hemolyzed plasma lot fortified at high QC (12.0 ng/mL): No significant interference in lot or any replicates	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 44 and Table 45
Lipemic effect	1 lipemic lot fortified at low QC (0.450 ng/mL): No significant interference in lot or any replicates 1 lipemic lot fortified at high QC (12.0 ng/mL): No significant interference in lot or any replicates	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 46 and Table 47
Dilution linearity and hook effect	Up to 120 ng/mL, diluted 20-fold NA for hook effect	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 85 and Table 86
Bench-top stability	Short-term: 7 hours in polypropylene tubes in an ice water bath under UV-shielded light Cumulative short-term: 20 hours in polypropylene tubes in an ice water bath under UV-shielded light (total of all freeze-thaw cycles)	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 55, Table 56, Table 59, and Table 60
Processed stability	Processed sample stability (extracted stability): 78 hours in a polypropylene 96 well plate at 5°C Processed sample integrity (autosampler stability): 133 hours in a polypropylene 96 well plate at 5°C	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 63, Table 64, Table 87, Table 88

Table 22. Summary of Method CA27234-01 Performance (Etrasimod Metabolites in Plasma)

Freeze-thaw stability	5 freeze (−80°C)-thaw (ice water bath) cycles in polypropylene tubes under UV-shielded light	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 57 and Table 58
Long-term storage	M3: 440 days (low QC 0.450 ng/mL) and 1031 days (dilution QC 120 ng/mL) in polypropylene tubes at −80°C; M6: 991 days (low QC) and 1031 days (dilution QC) in polypropylene tubes at −80°C Both analytes: 29 days in polypropylene tubes at −20°C	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 51 to Table 54
Parallelism	NA	NR
Carry over	M3: < 20% LLOQ; M6: < 20% LLOQ; IS:< 5%	CA27234-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 18 to Table 21

NA, not applicable; NR, not reported; RT, retention time

Table 23. Summary of Method ARE-P9986 Performance (Unbound and Total Etrasimod in Plasma)

Bioanalytical method qualification report name, amendments	Determination of the Protein Binding of APD334 in Human Plasma Spiked with APD334 and in Plasma Samples Obtained from Subjects Administered APD334; ARE-R9986, ARE-R9986 Amendment 1		
Method description	The assay was developed to determine the unbound fraction of etrasimod (APD334) in plasma of subjects administered etrasimod. The assay involves ultracentrifugation to separate free and bound fractions of etrasimod followed by quantification with a sensitive LC-MS/MS method. A Sciex API6500+ triple quadrupole mass spectrometer equipped with an ESI source was used as the detector. The instrument was operated in negative ion mode using MRM. Note: Each day of method qualification was analyzed with and without internal standard.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2019; off-white powder		
Validated assay range	100 to 102,400 pg/mL		
Materials used for quality control samples (QCs) and concentration	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2019; off-white powder		
Source and lot of reagents	Etrasimod IS (APD334-D_9), S1110854 All reagents are listed in the qualification report		
Regression model and weighting	Quadratic regression with $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method Qualification summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators	11	ARE-R9986 Table A3 and Table A4
	Cumulative accuracy (%Bias)	With IS: −3.89 to 6.42% Without IS: −4.29 to 5.73%	
	Cumulative precision (%CV)	With IS: 1.17 to 5.34% Without IS: 2.53 to 8.04%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-day accuracy (%Bias)	With IS: −4.09 to 11.18% Without IS: −7.49 to 12.76%	ARE-R9986 Table A7 and Table A8
	Intra-batch precision (%CV)	With IS: 1.73 to 8.42% Without IS: 3.42 to 6.96%	

Table 23. Summary of Method ARE-P9986 Performance (Unbound and Total Etrasimod in Plasma)

	Inter-batch accuracy (%Bias)	With IS: 2.40 to 7.52% Without IS: 1.07 to 8.37%	
	Inter-batch precision (%CV)	With IS: 3.14 to 8.6% Without IS: 4.62 to 8.8%	
Selectivity and Matrix Effects	No interfering peaks observed at mass transitions and RTs of etrasimod and IS in mixed matrix (50 µL control plasma and 50 µL supernatant)		ARE-R9986 Appendix A
Interference and specificity	NR		NR
Hemolysis effect	NR		NR
Lipemic effect	NR		NR
Dilution linearity and hook effect	NR		NR
Bench-top stability	NR		NR
Processed stability	NR		NR
Freeze-thaw stability	NR		NR
Long-term storage	NR		NR
Parallelism	NR		NR
Carry over	NR		NR

NR, not reported

Table 24. Summary of Method CA25946-01 Performance (Etrasimod and its Enantiomer in Plasma)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Qualification of a Chiral LC-MS/MS Method for the Determination of APD334 and the enantiomer AR401967 in Human Plasma (EDTA): Amendment 1 to Final Qualification Data Summary CA25946-01		
Method description	The assay was developed and qualified as a reliable Chiral LC-MS/MS separation and quantitation method for APD334 and its enantiomer AR401967 in human plasma. The assay involves a liquid-liquid plasma extraction followed by analysis/ detection by chiral LC-MS/MS method. An AB SCIEX Triple Quad™ 6500 triple quadrupole mass spectrometer equipped with an APCI source was used as the detector. Positive ions were monitored in the MRM mode.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Etrasimod (APD334), 5015-10-02, 31 December 2018; off-white powder AR401967 (enantiomer), SJ-PD00005-22-03, 31 December 2019; off-white powder		
Validated assay range	1.00 to 100 ng/mL		
Materials used for quality control samples (QCs) and concentration	APD334 L-arginine, 5015-10-02, 31 December 2018; off-white powder		
Source and lot of reagents	Etrasimod IS (d_9-APD334), S1048741 All reagents used are listed in the method qualification report		
Regression model and weighting	Weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and IS		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators	8	CA25946-01 Table 4 and Table 5
	Cumulative accuracy (%Bias)	APD334: −2.50 to 3.00% AR401967: −2.50 to 1.00%	
	Cumulative precision (%CV)	APD334: 0.600 to 3.60% AR401967: 0.800 to 3.70%	

Table 24. Summary of Method CA25946-01 Performance (Etrasimod and its Enantiomer in Plasma)

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%Bias)	APD334: −6.00 to 10.0% AR401967: −1.60 to 13.0%	CA25946-01 Table 2 and Table 3
	Intra-batch precision (%CV)	APD334: 0.700 to 6.70% AR401967: 0.700 to 4.6%	
	Inter-batch accuracy (%Bias)	APD334: −0.800 to 2.00% AR401967: 4.00 to 5.00%	
	Inter-batch precision (%CV)	APD334: 3.60 to 7.30% AR401967: 3.20 to 7.40%	
Selectivity and Matrix Effects	No significant interference or matrix effect of APD334, AR401967 and IS were observed from endogenous components in any of the 10 human plasma (EDTA) lots screened or of d_9-APD334 (IS) in any of the 10 human plasma (EDTA) lots screened.		CA25946-01 Section 3.3, Table 8, Table 9, Table 10, and Table 11
Interference and specificity	The selectivity of the method in the presence of APD334-glucuronide (a metabolite of APD334 not quantified by the method) was evaluated. APD334/AR401967 QC samples at low and high concentrations were fortified with APD334-glucuronide at 40.0 ng/mL and analyzed after incubation on the bench (in an ice water bath) for 1 hour and 2 hours, respectively. The samples were assessed against calibration standards in control matrix without APD334-glucuronide. The selectivity of APD334 and AR401967 from APD334-glucuronide was demonstrated.		CA25946-01 Section 3.3.2, Table 14, and Table 15
Hemolysis effect	NR		NR
Lipemic effect	NR		NR
Dilution linearity and hook effect	up to 200 ng/mL, diluted 10-fold. NA for hook effect.		CA25946-01 Section 3.5.1, Table 18, and Table 19

Table 24. Summary of Method CA25946-01 Performance (Etrasimod and its Enantiomer in Plasma)

Bench-top stability	Short-Term Stability: 24 hours for APD334 (LLOQ, dilution, and high dilution QCs) in polypropylene tubes in an ice water bath under white light. Cumulative Short-Term Stability: 50 hours for APD334 (LLOQ and dilution QC) and 51 hours (high dilution QC) in polypropylene tubes in an ice water bath under white light (total of all thaw cycles).	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 28
Processed stability	Processed sample integrity was demonstrated for both analytes APD334 and AR401967 in 96-well plate for 123 hours at 5ºC.	CA25946-01 Section 3.5.2, Table 20, and Table 21
Freeze-thaw stability	6 Freeze-thaw cycles established for APD334 under validation report CA22262-01 Amendment 4	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 28
Long-term storage	120 days in polypropylene tubes at −20°C, 1754 days in polypropylene tubes at −80°C for APD334 under validation report CA22262-01 Amendment 4	CA22262-01 Amendment 4 to Validation Final Report Table 26 and Table 27
Parallelism	NR	NR
Carry over	NR	NR

NA, not applicable; NR, not reported

Table 25. Summary of Method Modifications and Cross-Validation Results

Method performance in Cross-Validation report between 1st analytical vendor and 2nd analytical vendor (APD334.MV.004, Rev.01**)**	
Bioanalytical report name, amendments	Inter-Laboratory Cross-Validation Between 1st analytical vendor and 2nd analytical vendor of the Bioanalytical Methods for the Determination of APD334 (Etrasimod) and Metabolites AR503641 and AR504344 in Human Plasma (K2EDTA) using LC-MS/MS Detection APD334.MV.004, Rev. 01
Changes in method	A cross-validation of performance consistency between validated bioanalytical methods to quantitate APD334 (etrasimod) and metabolites AR503641 (M3) and AR504344 (M6) in human plasma was conducted at 1st analytical vendor CA29122-01/CA29122-02 and 2nd analytical vendor 8420-496 by 3rd analytical vendor. Both analytical labs applied their fully validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) methods to analyze APD334 and AR503641 and AR504344 metabolite concentrations from the same pooled post study human plasma sample replicates from a clinical study. ISR acceptance criteria were used to compare the bioanalytical results and to check the performance consistency between 1st analytical vendor and 2nd analytical vendor. 1st analytical vendor validation reports CA22262-01 (APD334) and CA27234-01 (AR503641 and AR504344) and 2nd analytical vendor validation reports 8392-178 (APD334) and 8410-598 (AR503641 and AR504344)[a] were used to support the cross-validation
New validated assay range if any	The calibration range was 0.250 to 100 ng/mL using 9 non-zero calibrators

Table 25. Summary of Method Modifications and Cross-Validation Results

Validation parameters	Cross-validation performance		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ (0.250 ng/mL) to ULOQ (100 ng/mL)		APD334.MV.004, Rev.01 Appendix 1 and Appendix 2 CA29122-01/CA29122-02 Table 3
	1st analytical vendor	APD334: −3.3 to 4.0% AR503641: −3.3 to 3.3% AR504344: −2.0 to 2.7%	
	2nd analytical vendor	APD334: −3.0 to 3.0% AR503641: −1.3 to 2.0% AR504344: −1.1 to 0.7%	8420-496 Table 7.2, Table 7.3, and Table 7.4
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ		APD334.MV.004, Rev.01 Appendix 1 and Appendix 2 CA29122-01/CA29122-02, Table 3
	1st analytical vendor	APD334: NA AR503641: NA AR504344: NA	
	2nd analytical vendor	APD334: NA AR503641: ≤ 3.2% AR504344: ≤ 4.0%	8420-496, Table 7.2, Table 7.3 and Table 7.4
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias)		
	1st analytical vendor	APD334: −6.5 to −0.9% AR503641: 0.7 to 4.7% AR504344: 4.2 to 7.3%	
	2nd analytical vendor	APD334: 0.1 to 3.5% AR503641: −6.0 to 3.3% AR504344: −3.3 to 4.2%	

Table 25. Summary of Method Modifications and Cross-Validation Results

	Cumulative precision (%CV) **1st analytical vendor** **2nd analytical vendor**	 APD334: NA AR503641: ≤ 3.8% AR504344: ≤ 3.0% APD334: ≤ 5.6 AR503641: ≤ 6.9% AR504344: ≤ 8.2%	 APD334.MV.004, Rev.01 Appendix 1 and Appendix 2 CA29122-01/CA29122-02 Table 2 8420-496 Table 7.8, Table 7.9, and Table 7.10
Cross-validation	The plasma concentration data obtained at 1st analytical vendor and 2nd analytical vendor from the 34 pooled human plasma replicates showed an ISR passing rate for the three analytes listed below: APD334: 34 of 34 passed or 100% AR503641: 32 of 34 passed or 94.1% AR504344: 33 of 34 passed or 97.1% The results of this cross-validation indicates that the bioanalytical methods as well as laboratory performance at 1st analytical vendor and 2nd analytical vendor are robust, reproducible, and reliable. The bioanalytical laboratories of 1st analytical vendor and 2nd analytical vendor therefore successfully passed inter-laboratory cross-validations for the determination of APD334 and metabolites AR503641 and AR504344 in human plasma samples.		APD334.MV.004, Rev.01 Table 1, Table 2, and Table 3
List of parameters	NA		NA

a. The method validated in Report 8410-598 was used for this cross-validation only. It has not been applied to any of the clinical studies.
NA, not applicable

Table 26. Summary of Method ZZ00945-02 Performance (Moxifloxacin in Plasma)

Bioanalytical method validation report name, amendments	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma (EDTA); Study ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report		
Method description	The concentrations of MXF in human plasma (K_2EDTA) were determined using HPLC with mass spectrometric detection. In this method an aliquot of human plasma (EDTA) containing the analyte and internal standard was extracted using a solid phase extraction procedure. The extracted samples were analyzed by HPLC equipped with an AB SCIEX API 4000 triple quadrupole mass spectrometer using an ESI source. Positive ions were monitored in the MRM mode. Quantitation was determined using a weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and internal standard.		
Validated assay range	25.0 to 5000 ng/mL		
Source and lot of reagents	Moxifloxacin hydrochloride, current lot, 30 November 2014 d4-Moxifloxacin, CD-MDSPSRS-IV-81, 17 February 2016		
Regression model and weighting	Weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and IS		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators	10	ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 4
	Cumulative accuracy (%Bias)	−4.1 to 3.8%	
	Cumulative precision (%CV)	0.2 to 3.7%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%Bias)	−6.1 to 6.4%	ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 2
	Intra-batch precision (%CV)	0.8 to 3.3%	
	Inter-batch accuracy (%Bias)	−2.1 to 2.0%	
	Inter-batch precision (%CV)	1.6 to 5.9%	
Selectivity	6 lots: No significant interference at RT and mass transition of MXF or IS		ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 9
Matrix effect	6 lots fortified with MXF at LLOQ (25.0 ng/mL): No significant matrix effects observed in any of the 6 lots 6 lots fortified with MXF at high QC (3750 ng/mL): No significant matrix effects observed in any of the 6 lots		ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 10

Table 26. Summary of Method ZZ00945-02 Performance (Moxifloxacin in Plasma)

Interference and specificity	No quantitative interference was observed in samples fortified with over-the-counter compounds	ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 13 and Figure 5
Hemolysis effect	3 hemolyzed plasma lots fortified at LLOQ (25.0 ng/mL): No significant interference in any of 3 lots 3 hemolyzed plasma lots fortified at high QC (3750 ng/mL): No significant interference in any of 3 lots	ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 14
Lipemic effect	3 lipemic lots fortified at LLOQ (25.0 ng/mL): No significant interreference in any of the 3 lots 3 lipemic lots fortified at high QC (3750 ng/mL): No significant interference in any of the 3 lots	ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 15
Dilution linearity and hook effect	Up to 15,000 ng/mL, diluted 10-fold	ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 28
Bench-top stability	Short-term: 24 hours in polypropylene tubes at ambient temperature under white light Cumulative short-term: 49 hours in polypropylene tubes at ambient temperature under white light (total of all thaw cycles)	ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 20
Processed stability	Post-preparative: 171 hours in a polypropylene 96 well plate at 5°C, 152 hours in a polypropylene 96 well plate at ambient temperature Processed sample integrity: 128 hours in a polypropylene 96 well plate at 5°C, 125 hours in a polypropylene 96 well plate at ambient temperature	ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 21, Table 22, Table 29, and Table 30
Freeze-thaw stability	5 freeze (−80°C)-thaw (ambient temperature) cycles in polypropylene tubes under white light	ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 20
Long-term storage	407 days in polypropylene tubes at −20°C	ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 19
Parallelism	NR	NR

Table 26. Summary of Method ZZ00945-02 Performance (Moxifloxacin in Plasma)

Carry over	Acceptable	ZZ00945-02 Amendment 3 to Validation Final Report Table 8

MXF, moxifloxacin; NR, not reported; RT, retention time

Table 27. Summary of Method ESTHPC Performance (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Plasma)

Bioanalytical method validation report name, amendments	8238241 Validation of a Method for the Determination of Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (Final Validation Report); 8238241 Validation of a Method for the Determination of Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (Final Report Addendum No. 1)		
Method description	The concentrations of ethinyl estradiol and levonorgestrel in human plasma (K_2EDTA) were determined using LC-MS/MS. In this method, an aliquot of human plasma (K_2EDTA) containing ethinyl estradiol, levonorgestrel, and IS was extracted using a liquid-liquid extraction procedure followed by derivatization. Quantitation was determined using a weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and internal standard.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Ethinyl Estradiol, Q0C162, July 2014 Levonorgestrel, F0H323, February 2014		
Validated assay range	Ethinyl Estradiol: 2.50 to 500 pg/mL (initial validation) Ethinyl Estradiol: 7.50 to 500 pg/mL (revised range) Levonorgestrel: 100 to 10,000 pg/mL (initial validation) Levonorgestrel: 150 to 10,000 pg/mL (revised range)		
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Ethinyl Estradiol, Q0C162, July 2014 Levonorgestrel, F0H323, February 2014		
Source and lot of reagents	Ethinyl Estradiol-D_4, B0417, 13 July 2012, 23 July 2011 Norgestrel-D6, Z398API, Z398BP22, 01 October 2011, 22 July 2012 All reagents used are listed in method validation report		
Regression model and weighting	Weighted linear regression analysis (1/concentration^2) of peak area ratios of the analyte and IS		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators	8	8238241 Final Validation Report Table 10 and Table 11
	Cumulative accuracy (%Bias)[a]	Ethinyl Estradiol: −3.0 to 4.2% Levonorgestrel: −3.2 to 9.8%	
	Cumulative precision (%CV)[b]	Ethinyl Estradiol: 0.8 to 3.4% Levonorgestrel: 2.0 to 8.4%	

Table 27. Summary of Method ESTHPC Performance (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Plasma)

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%Bias)[a]	Ethinyl Estradiol: −7.9 to −1.0% Levonorgestrel: −5.0 to 10.3% Ethinyl Estradiol: −7.1 to 2.5%[c] Levonorgestrel: −4.0 to 5.0%[c] Ethinyl Estradiol: −7.1 to −2.8%[d] Levonorgestrel: −8.7 to 9.3%[d]	8238241 Final Validation Report Table 12, Table 13, Table 29 to Table 32
	Intra-batch precision (%CV)[b]	Ethinyl Estradiol: 0.7 to 6.5% Levonorgestrel: 2.4 to 6.7% Ethinyl Estradiol: 4.1 to 16.6%[c] Levonorgestrel: 2.1 to 16.0%[c] Ethinyl Estradiol: 5.8 to 15.8%[d] Levonorgestrel: 4.1 to 18.8%[d]	
	Inter-batch accuracy (%Bias)[a]	Ethinyl Estradiol: −5.9 to −4.5% Levonorgestrel: 0.0 to 2.7%	
	Inter-batch precision (%CV)[b]	Ethinyl Estradiol: 2.1 to 5.5% Levonorgestrel: 6.2 to 7.7%	
Selectivity	6 lots: No significant interference at RT and mass transition of ethinyl estradiol, levonorgestrel, and internal standards.		8238241 Final Report Addendum No. 1 Figure 7.5 to Figure 7.10
Matrix effect	6 lots fortified with ethinyl estradiol at LLOQ (7.50 pg/mL) and levonorgestrel at LLOQ QC (150 pg/mL): No significant matrix effects observed in all lots		8238241 Final Report Addendum No. 1 Table 6.8 and Table 6.9
Interference and specificity	No significant interference of analytes on the quantification of each other		8238241 Final Validation Report Table 6 and Table 7

Table 27. Summary of Method ESTHPC Performance (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Plasma)

Hemolysis effect	1 hemolyzed plasma (with 2% whole blood) lot fortified with ethinyl estradiol at low QC (7.50 pg/mL) and levonorgestrel at low QC (300 pg/mL): results were within the acceptance criteria 1 hemolyzed plasma (with 2% whole blood) lot fortified with ethinyl estradiol at high QC (380 pg/mL) and levonorgestrel at high QC (7600 pg/mL): results were within the acceptance criteria	8238241 Final Validation Report Table 27 and Table 28 8238241 Final Report Addendum No. 1 Table 6.12 and Table 6.13
Lipemic effect	1 lipemic lots fortified with ethinyl estradiol at low QC (18.0 pg/mL) and levonorgestrel at low QC (360 pg/mL): results were within the acceptance criteria 1 lipemic lots fortified with ethinyl estradiol at high QC (380 pg/mL) and levonorgestrel at high QC (7600 pg/mL): results were within the acceptance criteria	8238241 Final Report Addendum No. 1 Table 6.14 and Table 6.15
Dilution linearity and hook effect	Ethinyl estradiol: Up to 2500 pg/mL, diluted 10-fold Levonorgestrel: Up to 50,000 pg/mL, diluted 10-fold NA for hook effect	8238241 Final Validation Report Table 16 and Table 17
Bench-top stability	Short-term: 24 hours at room temperature (low QC and high QC)	8238241 Final Report Addendum No. 1 Table 6.21 and Table 6.22
Processed stability	Processed sample stability: 119 hours at 2 to 8°C Processed sample viability: 120 hours at 2 to 8°C	8238241 Final Report Addendum No. 1 Table 6.25 and Table 6.26 8238241 Final Validation Report Table 22 and Table 23
Freeze-thaw stability	5 freeze/thaw cycles at −10 to −30°C and −60 to −80°C	8238241 Final Validation Report Table 25 and Table 26
Long-term storage	762 days at −60 to −80°C storage (low QC and high QC)	8238241 Final Report Addendum No. 1 Table 6.23 and Table 6.24
Parallelism	NA	NR

Table 27. Summary of Method ESTHPC Performance (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Plasma)

Carry over	No significant carry-over (≤ 20.0% of the mean acceptable LLOQ calibration standard response and ≤ 5.0% of IS response in the control zero sample) in the chromatographic regions of ethinyl estradiol, levonorgestrel, and internal standards	8238241 Final Report Addendum No. 1 Section 4.3

a. The report expressed as Accuracy%. %Bias = Accuracy% −100%
b. The %CV is reported as RSD% in the report
c. Intra-batch of revised range using API5000
d. Intra-batch of revised range using API5500

NA, not applicable; NR, not reported; RSD, relative standard deviation; RT, retention time

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 7
略号および用語の定義一覧 10
1. 背景および概観 15
1.1. ヒト生体試料を用いた試験 15
1.2. 臨床試験の概要 15
1.3. 製剤 16
1.4. 評価した用法・用量 16
1.5. 生体試料中薬物濃度分析法 16
1.6. 薬物動態および薬力学に関する分析法 17
1.7. 母集団 PK 解析法および母集団 PK/PD 解析法 18
2. 個々の試験結果の要約 19
2.1. ヒト生体試料を用いた試験 19
2.2. 臨床試験 19
2.2.1. 第 1 相試験（健康治験参加者および特別な集団） 30
2.2.1.1. APD334-001 試験（単回投与用量漸増試験） 30
2.2.1.2. APD334-002 試験（反復投与用量漸増試験） 33
2.2.1.3. APD334-007 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響に関する試験） 37
2.2.1.4. APD334-008 試験（QT/QTc 評価試験） 39
2.2.1.5. APD334-009 試験（薬物間相互作用試験） 42
2.2.1.6. APD334-107 試験（ヒトマスバランス試験） 48
2.2.1.7. APD334-108 試験（肝機能障害） 51
2.2.1.8. APD334-109 試験（日本人と外国人の PK および PD の比較試験） 54
2.2.1.9. APD334-110 試験（心臓力学的影響） 58
2.2.1.10. APD334-111 試験（薬物間相互作用試験） 65
2.2.1.11. APD334-112 試験（腎機能障害） 69
2.2.1.12. APD334-114 試験（生物学的同等性および食事の影響に関する試験） 73
2.2.1.13. APD334-115 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響に関する試験） 74
2.2.1.14. APD334-116 試験（薬物間相互作用試験） 76

2.2.1.15. ES101001 試験（中国人における反復投与用量漸増試験）..... 79
2.2.2. 第 2 相試験（UC 患者）..... 83
2.2.2.1. APD334-003 試験（有効性および安全性）..... 83
2.2.2.2. APD334-005 試験（非盲検継続試験）..... 86
2.2.2.3. APD334-203 試験（有効性および安全性：日本人 UC 患者）..... 90
2.2.3. 第 3 相試験（UC 患者）..... 92
2.2.3.1. APD334-301 試験（有効性および安全性：ELEVATE UC 52）..... 92
2.2.3.2. APD334-302 試験（有効性および安全性：ELEVATE UC 12）..... 96
2.2.3.3. APD334-308 試験（有効性および安全性：日本人 UC 患者）..... 100
3. 全試験を通しての結果の比較と解析..... 103
3.1. 薬物動態..... 103
3.1.1. 吸収..... 103
3.1.1.1. 単回および反復投与時の薬物動態..... 103
3.1.2. 分布..... 105
3.1.3. 消失..... 105
3.1.3.1. 代謝..... 105
3.1.3.2. 排泄..... 108
3.1.4. 内因性要因および外因性要因の影響..... 110
3.1.4.1. 肝機能障害..... 110
3.1.4.2. 腎機能障害..... 111
3.1.4.3. 薬物相互作用..... 111
3.1.4.4. 人種間の薬物動態の比較..... 114
3.2. 薬力学..... 115
3.2.1. 作用機序..... 115
3.2.2. 末梢血リンパ球数減少..... 116
3.2.2.1. 末梢血リンパ球数..... 116
3.2.2.2. 末梢血中の免疫表現型解析..... 120
3.2.2.3. 組織中の免疫表現型解析..... 120
3.2.2.4. 末梢血中の炎症性タンパク質..... 121
3.2.2.5. 抗腫瘍療法，免疫調節療法または免疫抑制療法との併用..... 121
3.2.2.6. ワクチンとの併用..... 121
3.2.3. 心拍数減少..... 121

3.2.3.1. 抗不整脈薬または QT 延長薬との併用 123
3.2.3.2. β遮断薬またはカルシウムチャネル拮抗薬との併用 124
3.2.4. 心機能への影響 124
3.3. 母集団薬物動態解析 125
3.3.1. 第 1～3 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態解析 125
3.3.1.1. 母集団薬物動態による内因性要因の評価 128
3.3.1.2. 母集団薬物動態による外因性要因の評価 130
3.3.2. APD334-110 試験における PK パラメータ推定値 130
3.4. 母集団薬物動態／薬力学解析 130
3.4.1. 第 1 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態／薬力学解析（心拍数） 130
3.4.2. 第 1～3 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態／薬力学解析（リンパ球数） 134
3.4.3. 第 2～3 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態／薬力学解析（12 週時の有効性評価項目） 139
3.4.4. 第 3 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態／薬力学解析（52 週時の有効性評価項目） 145
4. 特別な試験 151
5. 付録 151
6. 参考文献 162

LIST OF TABLES

Table 1. Clinical Studies Contributing to Clinical Pharmacology Assessments of Etrasimod 20
Table 2. Summary of Mean Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod by Treatment Group (Study APD334-001) 31
Table 3. Summary of Baseline and Nadir Total Peripheral Blood Lymphocyte Count Assessments by Treatment Group (Study APD334-001) 32
Table 4. Summary of Safety ECG Heart Rate Observed Change from Baseline At Hour 4 and Hour 8 Timepoints on Day 1 by Treatment Group (Study APD334-001) 32
Table 5. Summary of Mean (SD) Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod At 0.7, 1.35, and 2.0 mg After Once Daily Oral Administration for 21 Days (Study APD334-002) 34
Table 6. Summary of Mean Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod After Titration from 0.35 to 2.0 mg (Study APD334-002) 34
Table 7. Summary of Mean Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod After Titration from 0.5 to 3.0 mg (Study APD334-002) 35

Table 8. Summary of Percent Change from Baseline in Total Lymphocyte Counts by Treatment Group (Study APD334-002) 35

Table 9. Maximal by Timepoint Change in Heart Rate from Day 1 Predose Baseline for Safety ECG and Continuous Telemetry Measures by Treatment Group (Study APD334-002) 37

Table 10. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline by Treatment (Study APD334-007) 38

Table 11. Treatments Administered (Study APD334-008) 40

Table 12. Summary Statistics of Plasma Pharmacokinetic Parameters for Etrasimod (Study APD334-008) 40

Table 13. Pharmacokinetic Parameters – Etrasimod in Treatment Groups A, B, and C (PK Analysis Set) (Study APD334-009) 44

Table 14. Summary of Statistical Analyses of Etrasimod, M3, and M6 Primary PK Parameters in Group A – Etrasimod + Fluconazole versus Etrasimod Alone (Pharmacokinetic Analysis Set) 45

Table 15. Summary of Statistical Analyses of Etrasimod, M3, and M6 Primary PK parameters in Group B – Etrasimod + Gemfibrozil versus Etrasimod Alone (Pharmacokinetic Analysis Set) 46

Table 16. Summary of Statistical Analyses of Etrasimod, M3, and M6 Primary PK Parameters in Group C – Etrasimod + Rifampin versus Etrasimod Alone (Pharmacokinetic Analysis Set) 47

Table 17. Summary of Safety ECG Heart Rate Observed Change from Baseline by Treatment Group on Day 1 At Hour 4 Only (Study APD334-009) 48

Table 18. Summary of Selected Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod in Plasma and Total Radioactivity in Plasma and Whole Blood(Study APD334-107) 50

Table 19. Summary of Radiolabeled Components in Cross-Subject Extracted Plasma Pool (0 to 312 hours) (Study APD334-107) 50

Table 20. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline (Study APD334-107) 51

Table 21. Summary of Selected Etrasimod Plasma Pharmacokinetic Parameters (Study APD334-108) 53

Table 22. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline by Hepatic Function Group on Day 1 (Study APD334-108) 54

Table 23. Summary of Selected Plasma PK Parameters for Etrasimod Following Single Oral Dose Administration (1 mg and 2 mg) to Healthy Japanese and Caucasian Adult Male Subjects – Day 1 (Study APD334-109) 55

Table 24. Summary of Selected PK Parameters for Etrasimod Following Multiple Oral Dose Administration (1 mg and 2 mg) to Healthy Japanese and Caucasian Adult Male Subjects – Day 7 (Study APD334-109) 55

Table 25. Statistical Analysis of Dose-Body Weight Normalized PK Parameters for Effect of Ethnicity (PK Analysis Set; Study APD334-109)..... 56

Table 26. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Reduction from Day 1 Baseline by Treatment Group on Day 1 (Study APD334-109) 58

Table 27. Summary of Selected Post-Hoc Estimated Etrasimod PK Parameters by Study Day for Cohorts A and B (APD334-110)..... 60

Table 28. Summary of Continuous ECG Hourly Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Day 1 Baseline for Cohort A Over 24 Hours Postdose on Days 1 to 3 (Study APD334-110) 62

Table 29. Summary of Continuous ECG Hourly Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Day 1 Baseline for Cohort B Over 24 Hours Postdose on Days 1 to 6 (Study APD334-110) 65

Table 30. Summary of Etrasimod Steady-State Plasma PK Parameters on Day 49..... 67

Table 31. Statistical Comparison of Ethinylestradiol Plasma Exposure on Day 49 (Etrasimod + OC; Test Treatment) Versus Day 21 (OC Alone; Reference Treatment) 67

Table 32. Statistical Comparison of Levonorgestrel Plasma Exposure on Day 49 (Etrasimod + OC; Test Treatment) Versus Day 21 (OC Alone; Reference Treatment) 68

Table 33. Summary of Safety 12-Lead ECG Hourly Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Day 1 Baseline for Over 24 Hours Postdose on Days 23 and 49 (Study APD334-111)..... 69

Table 34. Summary of Plasma PK Parameters of Etrasimod (Study APD334-112)..... 72

Table 35. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline by Renal Function Group on Day 1 (Study APD334-112)..... 73

Table 36. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline on Day 1 (Study APD334-114) 74

Table 37. Summary of Heart Rate Maximal Observed By Timepoint Change from Baseline on Day 1, from Vitals, Safety ECG, and Continuous Telemetry for the IR Formulation (Study APD334-115) 76

Table 38. PK Parameters – Etrasimod in Absence and Presence of Itraconazole (PK Analysis Set; Study APD334-116)..... 78

Table 39. Summary of Statistical Analyses – Etrasimod PK Parameters in Absence and Presence of Itraconazole (Pharmacokinetic Set) 79

Table 40. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline by Treatment Group on Day 1 and Day 14 (Study APD334-116) 79

Table 41. Summary of Selected PK Parameters for Etrasimod Following Single Oral Doses in Cohorts 1 and 2 – PK Analysis Set (Study ES101001) 81
Table 42. Summary of Selected PK Parameters for Etrasimod Following Multiple Oral Doses in Cohorts 1, 2, and 3 – PK Analysis Set(Study ES101001) 82
Table 43. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Day 1 Baseline by Treatment Group (Study ES101001) 83
Table 44. Summary of Etrasimod Cavg trough,ss Values by Treatment (Overall and by Sex) in the Intent-to-Treat Population (Study APD334-003) 85
Table 45. Summary of Safety ECG Heart Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline Over First 6 Hours Postdose by Treatment Group on Day 1 (Study APD334-003) 85
Table 46. Summary of Etrasimod $C_{avg\ trough,ss}$ Values by Prior Treatment (Overall and By Sex) in the Modified Intent-to-Treat Population (Study APD334-005) 88
Table 47. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline Over First 6 Hours Postdose by Prior Treatment Group on Day 1 (Study APD334-005) 90
Table 48. Summary of Etrasimod $C_{avg\ trough,ss}$ Values by Treatment (Overall and by Sex) in the Pharmacokinetic Set (Study APD334-203) 91
Table 49. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline at 4 Hours Postdose by Treatment Group on Day 1 (Study APD334-203) 92
Table 50. Summary of Etrasimod $C_{avg\ trough,ss}$ Values (Overall and by Sex) 93
Table 51. Summary of Metabolite M3 and M6 $C_{avg\ trough,ss}$ Values (Overall) 93
Table 52. Summary of Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline on Day 1, from Vitals and Safety ECG (Study APD334-301) 96
Table 53. Summary of Etrasimod $C_{avg\ trough,ss}$ Values (Overall and by Sex) 97
Table 54. Summary of Metabolite M3 and M6 $C_{avg\ trough,ss}$ Values (Overall) 97
Table 55. Summary of Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline on Day 1, from Vitals and Safety ECG (Study APD334-302) 99
Table 56. Summary of Etrasimod $C_{avg\ trough,ss}$ Values (Overall and by Sex) 101
Table 57. Summary of Heart Rate Observed Change from Baseline at Week 52, from Vitals and Safety ECG (Study APD334-308) 102
Table 58. Summary Comparison of Single-Dose (2 mg) Pharmacokinetic Parameters [Mean (SD)] from Evaluated Etrasimod EPS and IR Formulations in Fasted Healthy Subjects from Selected Phase 1 Studies 103
Table 59. Summary of Etrasimod Terminal and Effective Half-Life Values [Mean (SD)] Following Single-Dose Administration in Healthy Subjects 108

Table 60. Summary of Etrasimod Terminal and Effective Half-Life Values [Mean (SD)] Following Multiple-Dose Administration in Healthy Subjects 110

Table 61. Calculated R_1 and AUCR Values for Predicting the Clinical Potential of Etrasimod to Inhibit CYP2C8 113

Table 62. Calculated $[I]_{gut}/IC_{50}$ and $I_{max,u}/IC_{50}$ Values for Predicting the Clinical Potential of Etrasimod to Inhibit P-gp or BCRP 113

Table 63. Calculated R Values for Predicting the Clinical Potential of Etrasimod to Inhibit OATP1B1 113

Table 64. Summary of Lymphocyte Response (PCFB) to Etrasimod (1–2 mg Once Daily) at Steady-State in Caucasian, Japanese, and Chinese Healthy and UC Subjects 119

Table 65. Comparison of Etrasimod 2 mg First Dose Maximal Heart Rate-Lowering Response Across Studies Based on by Timepoint Analysis (Safety ECG) 122

Table 66. Comparison of Etrasimod 2 mg First Dose Maximal Heart Rate-Lowering Response in UC Subjects on Stable Beta-Blockers in Placebo-Controlled UC Pool Based on by Timepoint Analysis (Vitals Pulse Rate) 124

Table 67. Simulated Final Model Derived Etrasimod Steady-State PK Parameters for Etrasimod 2 mg Once Daily Based on Post Hoc Estimates from Studies 301, 302, and 203 in the Final Pharmacokinetic Model 126

Table 68. Summary of Model Predicted Response Percentages for Each Evaluated Week 12 Efficacy Endpoint by Treatment Group 141

Table 69. Summary of Model Predicted Response Percentages for Each Evaluated Week 52 Efficacy Endpoint by Treatment Group 146

LIST OF FIGURES

Figure 1. Proposed Biotransformation Pathways of Etrasimod in Human Plasma (Study APD334-008) 41

Figure 2. Study Design Overview (Study APD334-009) 43

Figure 3. Chemical Structure of [^{14}C]Etrasimod 48

Figure 4. Treatment Regimens (Study APD334-110) 59

Figure 5. Individual and Mean Hourly Heart Rate Versus Time Profiles in Cohort A (n = 13) from Day −1 to Day 3 (Study APD334-110) 62

Figure 6. Individual and Mean Hourly Heart Rate vs. Time Profiles in Cohort B (n = 13) from Day −1 to Day 6 (Study APD334-110) 64

Figure 7. Study Design Schematic 66

Figure 8. Mean (± SD) Lymphocyte Counts (10^9/L) by Timepoint in Period 1 (OC Alone; Reference Treatment) and Period 2 (Etrasimod + OC; Test Treatment) (PD Set) 68

Figure 9. Reduced Design: Group C (Severe Impairment and/or ESRD) and Matched Subjects with Normal Renal Function (Study APD334-112) 71
Figure 10. Study Design Schematic (Study APD334-116) 77
Figure 11. Study ES101001 Overall Design 81
Figure 12. Mean (± SD) Plasma Concentration versus Time Profiles for Etrasimod 2 mg Once Daily by Prior Treatment – Week 13 to Week 52 (Modified Intent to Treat Population Evaluable Cohort; APD334-005) 87
Figure 13. Lymphocyte Counts (GI/L) Over Time by Treatment in Studies APD334-003 and APD334-005 (Modified Intent To Treat Evaluable Cohort; Study APD334-005) 89
Figure 14. LSM Percent Change from Baseline in Absolute Lymphocyte Count by Visit (Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9) 94
Figure 15. LSM Percent Change from Baseline in Absolute Lymphocyte Count by Visit – Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9 98
Figure 16. Etrasimod 2 mg Once Daily Plasma Trough Concentrations Versus Time [Mean (SD)] Study APD334-109 104
Figure 17. Mean (SD) Steady-State Plasma Concentration-Time Profiles of Etrasimod, M3, and M6 in Healthy Caucasian Volunteers (Study APD334-109) 106
Figure 18. Proposed Biotransformation Pathways of Etrasimod in Humans 107
Figure 19. Boxplot of etrasimod trough concentration at Week 12 or Week 52 following administration of etrasimod 1 mg QD or 2 mg QD between Japanese and Non-Japanese UC patients (Studies APD334-003, APD334-203, APD334-301, APD334-302 and APD334-308) 115
Figure 20. Mean Percent Change from Baseline Versus Time Profiles for Total Peripheral Blood Lymphocyte Counts by Etrasimod Single Dose Group (0.1-5 mg; APD334-001) 117
Figure 21. Median Percent Change from Baseline Versus Time Profiles for Total Peripheral Lymphocyte Counts in Placebo and Etrasimod Multiple Dose (1-2 mg once daily × 7 days) Groups of Healthy Caucasian and Japanese Subjects (Study APD334-109) 118
Figure 22. Population PK Structural Model Diagram 126
Figure 23. Final Model: Univariate Forest Plot Showing Covariate Effects on $C_{trough,ss}$ Relative to a Reference UC Subject 127
Figure 24. Population PK/PD Structural Model Diagram for Etrasimod Effect on Heart Rate 132
Figure 25. Model Simulations of Etrasimod Plasma PK and Supine Heart Rate for Non Titration (2 mg once daily) Dosing Regimen Over 21 Days of Treatment for Either Healthy Volunteers or Subjects with UC 133
Figure 26. Model Simulations of Etrasimod Plasma PK and Supine Heart Rate for Non Titration (0.25–2 mg Up-Titrated on Days 1–6) Dosing Regimen Over 21 Days of Treatment for Either Healthy Volunteers or Subjects with UC 134

Figure 27. Population PK/PD Structural Model Diagram for Etrasimod Effect on Lymphocyte Reduction 136
Figure 28. Final Model: Etrasimod Exposure-Response Relationship for Evaluated Trough Lymphocyte Count Response at Steady-State 137
Figure 29. Predicted Typical Percent Change from Baseline Versus Time Profiles of Predose Lymphocyte Counts by Treatment Group for 4 Weeks (with a 4 Week Recovery Period) 138
Figure 30. Multivariate Forest Plot Showing Covariate Effects on Percent Change from Baseline for Trough Lymphocyte Counts (Etrasimod 2 mg Once Daily Regimen) 139
Figure 31. Population PK/PD Logistic Regression Structural Model Equation Used for Each Evaluated Efficacy Endpoint at Week 12 142
Figure 32. Final Models: Etrasimod Exposure-Response Relationships for Evaluated Week 12 Efficacy Endpoints 143
Figure 33. Multivariate Forest Plot Showing Covariate Effects on Clinical Remission - Difference from Placebo Probability for Etrasimod 2 mg Once Daily 144
Figure 34. Population PK/PD Logistic Regression Structural Model Equation Used for Each Evaluated Efficacy Endpoint at Week 52 147
Figure 35. Final Model: Etrasimod Exposure-Response Relationships for Evaluated Week 52 for Clinical Remission, Endoscopic Improvement, and Symptomatic Remission 148
Figure 36. Final Model: Etrasimod Exposure-Response Relationships for Evaluated Week 52 for Mucosal Healing, Clinical Remission at Both Weeks 12 and 52, and Corticosteroid-Free Clinical Remission 149
Figure 37. Multivariate Forest Plot Showing Covariate Effects on Clinical Remission - Difference from Placebo Probability for Etrasimod 2 mg Once Daily 150

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
Δ	change from baseline
ΔΔ	mean placebo corrected change from baseline
λ_z	apparent terminal elimination rate constant
5-ASA	5-aminosalicylic acid：5-アミノサリチル酸
AE	adverse event：有害事象
ALC	absolute lymphocyte count：絶対リンパ球数
$ALC_{trough,ss}$	trough ALC at steady-state：定常状態における絶対リンパ球数のトラフ値
Amp_{24}	amplitude for 24-hour period：24 時間の振幅
ANOVA	analysis of variance：分散分析
APD334	etrasimod
ARA	acid-reducing agent：制酸薬
AUC	area under the concentration-time curve：濃度－時間曲線下面積
AUC_{cum}	cumulative area under the concentration-time curve since first dose：総累積濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC 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
$AUC_{inf,u}$	unbound AUC_{inf}：非結合型 AUC_{inf}
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
AUCR	ratio of area under the concentration-time curve：AUC 比
AUC_{ss}	area under the concentration-time curve at steady-state：定常状態における濃度－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
$AUC_{t,ss}$	AUC from 0 to t hours postdose at steady-state：定常状態における AUC_t
AUC_{tau}	area under the concentration-time curve over the dosing interval (tau)：投与間隔の濃度－時間曲線下面積
$AUC_{tau,ss}$	area under the concentration-time curve over the dosing interval (tau) at steady-state：定常状態における AUC_{tau}
AV	Atrioventricular：房室
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BMI	body mass index：肥満指数
bpm	beats per minute：1 分間の拍動数
BSEP	bile salt export pump
Caco-2	colorectal adenocarcinoma cells
C_{4h}	concentration at 4 hours postdose：投与後 4 時間の血漿中濃度
C_{avg}	average plasma concentration：平均血漿中濃度
$C_{avg\ trough,ss}$	average trough plasma concentration at steady-state (calculated from arithmetic mean of available individual subject $C_{trough,ss}$ values across a described assessment period)
$C_{avg,ss}$	average plasma concentration at steady-state (calculated from individual subject $AUC_{0\text{-}24,ss}$/24 values for dosing interval)：定常状態における血漿中平均濃度
CCL28	C-C motif ligand 28：C-C モチーフリガンド 28
CCR7	C-C motif chemokine receptor 7：C-C モチーフケモカイン受容体 7 型
CD#	cluster of differentiation # (eg, CD3, CD4, CD6, CD8)：表面抗原分類番号（例：CD3, CD4, CD6, CD8）
CFB	change from baseline：ベースラインからの変化
$CFB_{trough,ss}$	trough change from baseline at steady-state：定常状態におけるトラフ値の CFB

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
CI	confidence interval：信頼区間
CL	systemic clearance：全身クリアランス
CL/F	apparent oral clearance：経口クリアランス
CL_{ss}/F	apparent oral clearance at steady-state：定常状態における経口クリアランス
C_{last}	last quantifiable concentration：最終定量可能時間の濃度
C_{max}	maximum concentration：最高濃度
$C_{max,ss}$	maximum observed concentration at steady-state：定常状態における最高濃度
$C_{max,u}$	unbound maximum concentration：非結合型 C_{max}
$C_{min,ss}$	minimum observed plasma concentration at steady-state：定常状態における最低濃度
CP	Child-Pugh
C-QTc	concentration-QT-corrected：濃度－心拍数で補正した QT 間隔
CR	controlled-release：徐放性
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
C_{trough}	trough (predose) plasma concentration：トラフ濃度
$C_{trough,ss}$	steady-state trough concentrations：定常状態におけるトラフ濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
CX3CL1	C-X3-C motif ligand 1
CXCR3	C-X-C motif chemokine receptor 3
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
D_1	zero-order absorption duration：0 次吸収時間
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
EC_{50}	half-maximal effective concentration：最大効果の 50%の効果を示す濃度
ECG	electrocardiogram：心電図
EE	ethinylestradiol：エチニルエストラジオール
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
E_{max}	maximum inhibition：最大効果
EOS	end of study：試験終了時
EOT	end of treatment：治験薬最終投与
EPS	extemporaneously prepared oral solution：用時調製経口液剤
ESRD	end-stage renal disease：末期腎不全
F_1	bioavailability：バイオアベイラビリティ
FDA	United States Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
f_m	fraction metabolized：代謝寄与率
FOXP3	forkhead box P3
FSH	follicle-stimulating hormone：卵胞刺激ホルモン
f_u	unbound fraction：非結合型分率
$f_{u,p}$	unbound plasma fraction：血漿中 f_u
GATA3	GATA binding protein 3：GATA 結合タンパク質 3
gCV	geometric coefficient of variation：幾何変動係数
G_i	G protein alpha i
GIRK	G protein-gated inwardly rectifying K+：G タンパク依存性内向き整流性カリウム
GM	geometric mean：幾何平均値
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
H2	Histamine：ヒスタミン
HEK	human embryonic kidney：ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-à-go-go-related gene：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
hHR	hourly heart rate：1 時間あたりの心拍数

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
HR	heart rate：心拍数
HV	healthy volunteer：健康治験参加者
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
I_{gut}	intestinal luminal concentration of the interacting drug
IK_{Ach}	acetylcholine-activated inward-rectifying potassium channel：アセチルコリン活性化内向き整流性カリウムチャネル
IL-17	interleukin-17：インターロイキン-17
I_{max}	maximum inhibition effect：最大阻害効果
IR	immediate-release：即放性
ISS	Integrated Summary of Safety
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
k_a	absorption constant：吸収速度定数
k_{el}	elimination rate constant：消失速度定数
k_i	inhibitory rate constant：阻害速度定数
k_{out}	removal rate constant：除去速度定数
LC_{av}	average lymphocyte count at baseline：ベースラインでの 1 日間の平均リンパ球数
LC-MS	liquid chromatography mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・質量分析
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
LH	luteinizing hormone：黄体形成ホルモン
LRP5	low-density lipoprotein receptor-related protein 5：低比重リポ蛋白受容体関連蛋白質 5
LSM	least squares mean：最小二乗平均
LVG	Levonorgestrel：レボノルゲストレル
M3	AR503641
M36	etrasimod oxysulfate
M6	AR504344
MAD	multiple ascending dose：反復漸増投与
MATE1	multidrug and toxin extrusion protein 1
MATE2-K	multidrug and toxin extrusion protein 2
max	maximum：最大値
MCS	Mayo Clinic Score
MDCKII	Madin-Darby canine kidney cells
min	minimum：最小値
MMP-1	matrix metalloproteinase-1：マトリックスメタロプロテアーゼ-1
MMP-10	matrix metalloproteinase-10：マトリックスメタロプロテアーゼ-10
MMS	modified Mayo score
MR	metabolic ratio：代謝比
MR_{AUC}	molar metabolite to parent ratio based upon AUC：AUC の代謝比
MRT	mean residence time：平均滞留時間
MRT_{inf}	MRT from time 0 extrapolated to infinity：0 時間から無限大時間までの平均滞留時間
MVD	mevalonate diphosphate decarboxylase：メバロン酸二リン酸脱炭酸酵素
MXF	moxifloxacin：モキシフロキサシン
NA	not applicable：該当なし
NCA	noncompartmental analysis：ノンコンパートメント解析
NK	natural killer：ナチュラルキラー
NOAEL	no observed adverse effect level：無毒性量

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion-transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
OLE	open-label extension：非盲検継続
OSM	oncostatin-M：オンコスタチン-M
PBO	Placebo：プラセボ
PCFB	percent change from baseline：ベースラインからの変化率
$PCFB_{trough,ss}$	trough percent change from baseline at steady-state：定常状態におけるトラフ値の PCFB
PD	pharmacodynamic：薬力学
PEA	proximity extension assay
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
Ph_{24}	phase for 24 hour period
PI	prediction interval：予測区間
PIC	powder-in-capsule：エトラシモドカプセル
PK	pharmacokinetic：薬物動態
QD	quaque die / once daily：1 日 1 回
Q/F	apparent intercompartmental clearance after oral dosing：経口投与の見かけのコンパートメント間クリアランス
QT	QT interval：QT 間隔
QTc	corrected QT interval：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia's corrected QT interval：Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
R_{ac}	accumulation ratio：累積係数
S1P	sphingosine 1-phosphate：スフィンゴシン 1 リン酸
$S1P_{1,4,5}$	sphingosine 1-phosphate receptor 1, 4, and 5：スフィンゴシン 1 リン酸受容体 1, 4，5
SAD	single ascending dose：単回漸増投与
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
SHBG	sex hormone binding globulin：性ホルモン結合グロブリン
SOC	System Organ Class：器官別大分類
$t_{½}$	half-life：半減期
$t_{½,eff}$	effective half-life：有効半減期
$t_{½,term}$	terminal half-life：消失半減期
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
T_{CYT}	cytotoxic T cell：細胞傷害性 T 細胞
T_{EM}	effector memory T cell：エフェクターメモリーT 細胞
T_H	helper T cell：ヘルパーT 細胞
Th17	T helper type 17：ヘルパーT 細胞 17
Th2	T helper type 2：ヘルパーT 細胞 2
t_{last}	time of last observed concentration：定量可能な濃度が検出された最終時点
T_{max}	time to maximum plasma concentration：最高濃度到達時間
$T_{max,ss}$	time to maximum observed plasma concentration at steady-state：定常状態における T_{max}
T_N	naïve T cell：ナイーブ T 細胞

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
TNFRSF9	tumor necrosis factor receptor superfamily member 9：腫瘍壊死因子受容体サブファミリー9
TQT	thorough QT/QTc：QT/QTc 評価
T_{REG}	regulatory T cell：制御性 T 細胞
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_2/F	volume of the central compartment：中心コンパートメントの見かけの分布容積
V_3/F	volume of the peripheral compartment：末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V_{ss}/F	apparent oral volume of distribution at steady-state：定常状態における見かけの分布容積
V_z	volume of distribution during terminal phase：終末相の分布容積
V_z/F	apparent oral volume of distribution during terminal phase：終末相の見かけの分布容積

1. 背景および概観

エトラシモドは，中等症から重症の活動期にある UC の治療を目的として，経口投与が可能な S1P 受容体サブタイプ 1，4，5 に対して選択的に活性を示すよう設計された S1P 受容体調節薬である。エトラシモドは，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。浸潤リンパ球の減少は，組織損傷を媒介することが知られている炎症性サイトカイン，シグナル伝達タンパク質（末梢炎症性タンパク質）の放出を間接的に減少させる可能性がある。心臓では，$S1P_1$ が心房筋細胞に発現し，心拍数の調節と関連している可能性がある。合成 S1P 受容体調節薬は，心筋細胞の $S1P_1$ シグナル伝達に基づく，標的および用量依存性の一過性で初回用量に関連する，変時作用（心拍数の遅延）および変伝導作用（房室結節伝導の遅延）を示す。

本項では，完了した臨床試験（第 1 相～3 相試験）ならびに臨床薬理評価（PK および PD）に関連する母集団 PK および母集団 PK/PD 解析のデータを要約する。

個々の臨床試験の要約を 2.2 項に示す。3 項では，母集団 PK 解析および PK/PD 解析（3.4 項）を含め，ヒト生体試料試験および臨床試験の全試験を通しての臨床薬理関連の結果の比較および解析を示す。

1.1. ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験（21 試験）を実施し，エトラシモドの吸収，分布，代謝および排泄（ADME）特性を明らかにした（M2.6.4 および M2.6.5）。これらのヒト生体試料を用いた in vitro 試験は，エトラシモドの透過性，ミクロソームおよび血漿蛋白結合性，肝代謝，薬物相互作用ならびにトランスポーターの相互作用について評価した。

1.2. 臨床試験の概要

2.2 項では，エトラシモドの臨床薬理評価に用いた臨床試験 21 試験を要約した。健康な治験参加者を対象とした第 1 相試験は計 15 試験で，腎機能障害または肝機能障害の治験参加者を対象とした 2 試験を含む。中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象とした第 2 相試験は計 3 試験で，第 3 相試験は計 3 試験である。第 1 相試験では，計 641 例（肝機能障害を有する治験参加者 22 例および腎機能障害を有する治験参加者 8 例を含む）の健康治験参加者を対象に，PK および PD（リンパ球数および心拍数）を評価した。第 2 相試験および第 3 相試験では，エトラシモドの投与を受けた UC 患者 693 例およびプラセボの投与を受けた UC 患者 346 例を対象に PK，PD（リンパ球数および心拍数）および有効性を評価した。

臨床薬理評価に関連する臨床試験:

- 吸収，分布，代謝および排泄の特性
- 特別な集団および内因性要因（成人健康治験参加者と UC 患者との比較，民族差，肝機能障害／腎機能障害，体重など）
- 薬物相互作用への影響
- エトラシモドのキラル反転の可能性

・ 薬理作用（リンパ球数減少，心臓電気生理学，心拍数減少および有効性評価項目など）の用量または曝露－反応

1.3. 製剤

臨床試験で使用された製剤には，エトラシモドカプセル（PIC），臨床試験用エトラシモド錠，市販用エトラシモド錠，EPS，エトラシモド徐放錠（徐放錠は UC プログラムとの関連はないが，網羅性のために本項に含める）がある。市販用エトラシモド錠は APD334-114 試験（以降，114 試験）で評価し，臨床試験用エトラシモド錠の比較と生物学的同等性についての詳細を M2.7.1.2.3 および 3.1 項に示す。エトラシモド徐放錠は APD334-115 試験（以降，115 試験）のみで使用した。

1.4. 評価した用法・用量

UC 患者におけるエトラシモドの推奨用法・用量は 2 mg QD 投与である。健康治験参加者におけるエトラシモドの単回投与での最大耐用量は 3 mg であった。健康治験参加者および UC 患者において，エトラシモドの用量漸増を行わない（非漸増）反復投与での最大耐用量（評価した最高投与量）は，2 mg QD 投与であった。健康治験参加者におけるエトラシモドの最大耐用量（評価した最高投与量）は，用量漸増を行い 4 mg QD 投与であった。

単回投与の臨床試験を通して，評価したエトラシモドの用量範囲は 0.1～5 mg であった。

固定用量（非漸増投与）での反復投与の臨床試験を通して，評価したエトラシモドの用量範囲は 0.7～2 mg（QD 投与）であった。

用量漸増法による反復投与の臨床試験において，評価したエトラシモドの用量範囲は 0.25～4 mg の QD 投与であった（開始用量は 0.25～2 mg）。評価したエトラモドの用量・用量を以下に示す。

- 0.25 mg QD × 2 日間，その後 0.5 mg QD × 1 日間，0.75 mg QD × 1 日間，1.25 mg QD × 1 日間，2 mg QD × 1 日間の順で投与（APD334-110 試験）
- 0.35 mg QD × 7 日間，その後 2 mg QD × 14 日間の順で投与（APD334-002 試験）
- 0.5 mg QD × 7 日間，その後 3 mg QD × 14 日間の順で投与（APD334-002 試験）
- 2 mg QD × 7 日間，その後 3 mg QD × 7 日間の順で投与（ES101001 試験）
- 2 mg QD × 7 日間，その後 3 mg QD × 5 日間，4 mg QD × 2 日間の順で投与（APD334-008 試験）

1.5. 生体試料中薬物濃度分析法

エトラシモドの臨床試験のために，LC-MS/MS を使用した 7 つの生体試料中薬物濃度分析法を開発し，バリデーションまたは適格性評価を実施した。これらの分析法を用いて，血漿中または尿中のエトラシモド，エトラシモドの主要な微量代謝物である M3 および M6，血漿中の総エトラシモド濃度および非結合型エトラシモド濃度，エトラシモドとそのエナンチオマー

（AR401967）の定量分析を実施した。各分析法のバリデーション情報と各分析法のライフサイクル情報を M2.7.1.1.4 に要約した。

1.6. 薬物動態および薬力学に関する分析法

第 1 相試験において，エトラシモドならびにその主な微量代謝物 M3 および M6 の血漿中 PK パラメータは，APD334-110 試験（以降，110 試験）を除き，エトラシモドを経口投与後の濃度－時間プロファイルから NCA 法（Phoenix WinNonlin v6.3 and above; Certara, Princeton, NJ）を用いて算出した。110 試験については，110 試験の濃度データと母集団 PK モデル（第 1 相試験および第 2 相試験データのみを対象に構築）を用い，経験ベイズ推定とシミュレーションにより，PK パラメータのベイズ推定値を得た（3.3.1.2 項）。第 2 相試験および第 3 相試験では，治験参加者ごとの PK 用検体数が限られていたため，NCA を用いた PK パラメータの算出は実施せずに，これらのデータを母集団 PK 解析に加え，PK パラメータのベイズ推定値を得た（3.3.1 項）。

すべての第 1 相～第 3 相試験において，末梢血中の絶対リンパ球数（以下，リンパ球数）は血液学的分析計を用いて全血球数算定より得た。複数の臨床試験から経時的にデータを得て，エトラシモドの単回投与後および反復投与後のリンパ球数に対する反応の速度，程度，および変動，用量依存性，定常状態への到達ならびにベースライン値まで回復するのに要する時間を評価した。ベースライン時，各評価日の投与前（トラフ）および投与後の規定時点に測定を実施した。投与間隔中（投与前と投与後）の評価タイミングは，治療効果および概日リズムの両方が反映されるため，リンパ球数の反応の程度に影響する。

免疫表現型解析はフローサイトメトリーおよび Epiontis ID の 2 種の方法で実施し，T 細胞，B 細胞，NK 細胞ならびに主要な T 細胞亜集団を評価した。

フローサイトメトリーは，細胞サブセットにおける表現型の変化を理解するために，関連するマーカーを持つ細胞を定量分析および特定解析する手法として通常よく用いられる。本手法は，蛍光標識した抗体を用いた単一生細胞上の発現タンパク質検出を基本原理としている（McKinnon 2018[1]）。フローサイトメトリーによる免疫表現型解析は，APD334-001 試験（以降，001 試験），APD334-002 試験（以降，002 試験），APD334-109 試験（以降，109 試験），APD334-301 試験（以降，301 試験），APD334-302 試験（以降，302 試験），ES100101 試験の計 6 試験で実施した。このうち，109 試験で使用した生体試料は PMBC であり，その他の試験では末梢血液を利用した。

Epiontis ID はエピジェネティックな免疫検出分析プラットフォームであり，疾患に関与する特定の免疫細胞を同定および定量するために使用される（Baron 2006[2], Sehouli 2011[3], Wieczorek 2009[4]）。エピジェネティックマーカーとも呼ばれる，メチル化 DNA をマーカーとして検出することを基本原理としている。このマーカーは各免疫細胞の種類ごとに特有で，また高い特異性を持つため，これを定量分析することで，対応する細胞を定量する。本分析においては，生細胞，凍結全血およびホルマリン固定パラフィン包埋組織をサンプルとして使用することが可能である。

Epiontis ID による免疫表現型解析は，301 試験および 302 試験で採取した PMBC と生体組織を対象に実施した。

エトラシモドの心拍数に対する影響は，バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図モニタリングを用いて評価した。複数の臨床試験から経時的にデータを得て，エトラシモドの単回投与後および反復投与後の心拍数に対する反応の速度，程度および変動，用量依存性，主要である投与初期の影響が減衰するのに要する時間を評価した。2 つの第 1 相試験（002 試験および 110 試験）において，エトラシモドの投与方法として，非漸増投与法および漸増投与法が，心拍数に与える影響を評価した。数種類のベースライン（第 1 日のベースライン，各評価日のベースライン，一致する時間のベースライン）からの心拍数の変化を，プラセボ調整または非調整を用い，臨床開発プログラム全体で評価し，適宜，各試験の総括報告書に記載した。また，各評価時点および心拍数最低値の解析を実施し，適宜，各試験の総括報告書に記載した。本臨床薬理試験の概要では，特に明記しない限り，心拍数の第 1 日のベースラインから変化を示し，これは治療効果および概日リズムの両方を反映している。

PEA のパネル検査である Olink® Target 96 Inflammation panel によって，潰瘍性大腸炎を有する治験参加者の末梢炎症性タンパク質を評価した。このパネル検査では，血漿中の様々な病態における炎症に関連するサイトカイン，ケモカインおよびその他のタンパク質の存在量を選択的に測定することが可能である。本検査は，301 試験および 302 試験で実施した。

1.7. 母集団 PK 解析法および母集団 PK/PD 解析法

複数の臨床試験の併合データを用いエトラシモドの母集団 PK 解析を実施した（3.3 項）。R version 3.5.1 以上を用い，投与量，共変量および PK データを結合し，母集団 PK 解析用にフォーマット化した後，ASCII テキストファイルとして保存した。R version 3.5.1 以上を用いて，データ操作，可視化およびシミュレーションを実施した。母集団 PK 解析は NONMEM® version 7.5（ICON PLC，アイルランド）以上を用い，非線形混合効果モデルにより実施した。

母集団 PK/PD 解析（3.4 項）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に対する反応を評価した。R version 3.6.1 以上を用い，複数の臨床試験データを併合し，投与量，共変量，PK データおよび PD データを結合し，母集団 PK/PD 解析用にフォーマット化した後，ASCII テキストファイルとして保存した。R version 3.6.1 以上を用いて，データ操作，可視化およびシミュレーションを実施した。すべての母集団 PK/PD 解析において，逐次的モデリング法を用いた。NONMEM® version 7.4.4 以上を用い，PK パラメータ値は，母集団 PK モデル（特定の解析に応じて早期モデルまたは最終モデル）から得られた個別のベイズ推定値で固定し，母集団 PK/PD 解析を非線形混合効果モデルにより実施した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. ヒト生体試料を用いた試験

エトラシモドの薬物動態を評価するためのヒト生体試料を用いた in vitro 試験を実施した。これらの評価の詳細は M2.6.4 および M2.6.5 に記載した。

2.2. 臨床試験

本項には，エトラシモドおよびその主な微量代謝物（M3 および M6）の臨床薬理評価に用いた第 1 相試験（15 試験），第 2 相試験（3 試験）および第 3 相試験（3 試験）を含む 21 試験を対象に，個々の臨床試験の概要，PK および PD の結果を記載する。これら 21 試験の臨床試験デザイン，目的，製剤，投与方法，治験参加者数，PK および PD 評価項目を Table 1 に示す。生物薬剤学的第 1 相試験［APD334-007 試験（以降，007 試験），114 試験，115 試験および APD334-107 試験（以降，107 試験）］については，M2.7.1 に要約する。第 2 相試験［APD334-003 試験（以降，003 試験），APD334-005 試験（以降，005 試験）および APD334-203 試験（以降，203 試験）］および第 3 相試験［301 試験，302 試験および APD334-308 試験（以降，308 試験）］の有効性および安全性については，それぞれ M2.7.3 および M2.7.4 に要約する。

Table 1. Clinical Studies Contributing to Clinical Pharmacology Assessments of Etrasimod

Study Number	Study Design	Objectives	Study Formulation Dose Regimen	Total No. Subjects Sex (M/F)	PK and PD Endpoints
Phase 1 Clinical Studies (Healthy Volunteers and Special Populations)					
APD334-001	Phase 1, randomized, double-blind, PBO-controlled, single-dose escalation study	Safety/Tolerability PK PD	Etrasimod IR capsule Etrasimod 0.1, 0.35, 1, 3, 5 mg or PBO; single-dose	PBO: 10 HVs (6 M/4 F) Etrasimod: 30 HVs (15 M/15 F)	PK: C_{max}, T_{max}, AUC, λ_z, $t_{½}$, Cl, V_z, V_{ss}, MRT PD: Lymphocyte count, immunophenotyping, HR (vital signs, safety ECG, continuous telemetry)
APD334-002	Phase 1, randomized, double-blind, PBO-controlled, sequential, multiple-ascending-dose study	Safety/Tolerability PK PD	Etrasimod IR capsule Cohorts 1, 2, and 3: Etrasimod 0.7, 1.35, 2.0 mg or PBO once daily for Days 1–21 Cohort 4: Etrasimod 0.35 mg once daily for Days 1-7; etrasimod 2.0 mg once daily for Days 8-21 Cohort 5: Etrasimod 0.5 mg once daily for Days 1-7; etrasimod 3.0 mg once daily for Days 8-21	PBO: 10 HVs (2 M/8 F) Etrasimod: 50 HVs (21 M/29 F)	PK: $C_{max,}$ T_{max}, AUC, λ_z, $t_{½}$, Cl,V_z, $C_{ave,ss}$, MRT, R_{ac} PD: Lymphocyte count, immunophenotyping, HR (vital signs, safety ECG, continuous telemetry)

Table 1. Clinical Studies Contributing to Clinical Pharmacology Assessments of Etrasimod

Study Number	Study Design	Objectives	Study Formulation Dose Regimen	Total No. Subjects Sex (M/F)	PK and PD Endpoints
APD334-007	Phase 1, randomized, single-dose, open-label, three-period, crossover relative bioavailability and food effect study	Safety/Tolerability PK PD Food Effect	Etrasimod IR capsule and tablet etrasimod 2 mg; single dose	14 HVs (7 M/7 F)	PK: $C_{max,}$ T_{max}, AUC, λ_z, $t_{½}$, Cl, V_z, MRT PD: First dose HR (safety ECGs and vital signs), telemetry
APD334-008	Phase 1, randomized, double-blind, PBO- and positive-controlled, parallel, multiple oral dose study to investigate the effect of multiple doses of etrasimod on the QT interval	QT interval Safety/Tolerability PK	Etrasimod IR tablet Treatment A: Etrasimod 2 mg and PBO on Day 1; etrasimod 2 mg Days 2-7, followed by etrasimod 3 mg Days 8-12; etrasimod 4 mg Days 13-14; PBO Day 15 Treatment B1: Moxifloxacin 400 mg and PBO on Day 1; PBO on Days 2-15 Treatment B2: PBO on Days 1-14; MXF 400 mg on Day 15	Treatment A: 30 HVs (18 M/12 F) Treatment B1: 15 HVs (9 M/6 F) Treatment B2: 15 HVs (7 M/8 F)	PK: $C_{max,}$ T_{max}, AUC, $t_{½}$, Cl, V_z, $C_{trough,}$ $R_{ac,}$ k_{el} PD: First dose HR (safety ECGs and vital signs), telemetry

Table 1. Clinical Studies Contributing to Clinical Pharmacology Assessments of Etrasimod

Study Number	Study Design	Objectives	Study Formulation Dose Regimen	Total No. Subjects Sex (M/F)	PK and PD Endpoints
APD334-009	Phase 1, open-label, parallel-group, fixed-sequence drug-drug interaction study to assess the effect of Fluconazole, Gemfibrozil, or Rifampin on PK	Safety/Tolerability PK PD	Etrasimod IR tablet Treatment Group A: Etrasimod 1 mg on Day 1, Period 1; fluconazole 400 mg Day 8, fluconazole 200 mg once daily Days 9-22, Period 2; etrasimod 1 mg as a single-dose 30 min after fluconazole on Day 12. Treatment Group B: Etrasimod 1 mg on Day 1, Period 1; gemfibrozil 600 mg BID, Days 8-11 and 13-22, Period 2; etrasimod 1 mg 30 min after the first dose of gemfibrozil on Day 12. Treatment Group C: Etrasimod 2 mg on Day 1, Period 1; rifampin 600 mg once daily Days 8-22, Period 2; etrasimod 2 mg 30 min after rifampin on Day 15.	Group A: 19 HVs (14 M/5 F) Group B: 19 HVs (7 M/12 F) Group C: 18 HVs (15 M/3 F)	PK: C_{max}, T_{max}, AUC, λ_z, $t_{½}$, CL,V_z, MRT PD: HR (safety ECGs and vital signs)
APD334-107	Phase 1, open-label, nonrandomized, single-dose human mass balance study of [^{14}C]etrasimod	Safety/Tolerability PK PD Efficacy/Excretion Rate Metabolite Profiles	Solution Etrasimod 2 mg containing 100 µCi of [^{14}C] radioactivity; single dose	8 HVs (8 M/0 F)	PK: C_{max}, T_{max}, AUC, $t_{½}$, CL, V_z, C_{last}, t_{last} PD: First dose HR (safety ECGs and vital signs), Holter monitoring

Table 1. Clinical Studies Contributing to Clinical Pharmacology Assessments of Etrasimod

Study Number	Study Design	Objectives	Study Formulation Dose Regimen	Total No. Subjects Sex (M/F)	PK and PD Endpoints
APD334-108	Phase 1, open-label, single-dose, parallel-group study in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment compared to healthy matched-control subjects	Safety/Tolerability PK	Etrasimod IR tablet Etrasimod 2 mg; single dose	36 subjects (17 M/19 F)	PK: $C_{max,}$ T_{max}, AUC, $\lambda_{z,}$ $t_{½}$, CL, V_z PD: First dose HR (safety ECGs and vital signs)
APD334-109	Phase 1, single blind, PBO-controlled, repeat-dose study in healthy Japanese and Caucasian male subjects	Safety/Tolerability PK PD	Etrasimod IR tablet Etrasimod 1, 2 mg or PBO; single-dose on Day 1, followed by a 7-day washout, then for 7 days once daily	49 HVs Etrasimod: 40 M PBO: 9 M	PK: $C_{max,}$ T_{max}, AUC, λ_z, $t_{½}$, CL, V_z, C_{trough}, MRT, R_{ac} PD: Lymphocyte count, immunophenotyping, HR (vital signs)

Table 1. Clinical Studies Contributing to Clinical Pharmacology Assessments of Etrasimod

Study Number	Study Design	Objectives	Study Formulation Dose Regimen	Total No. Subjects Sex (M/F)	PK and PD Endpoints
APD334-110	Phase 1, randomized, double-blind, PBO-controlled cardiodynamic study of 5 different etrasimod dosing regimens in healthy subjects	Safety/Tolerability PK PD	Solution Cohort A: Etrasimod 2 mg or PBO once daily Days 1-3 Cohort B: Etrasimod 0.25 mg once daily Days 1-2, 0.5 mg Day 3, 0.75 mg Day 4, 1.25 mg Day 5, 2 mg Day 6 or PBO Days 1-6 Cohort C: Etrasimod 0.125 mg at 0, 2, 4, 5, 11, and 12 h, and 0.25 mg at 6, 7, 8, 9, and 10 h on Days 1 and 2; 2 mg on Day 3 or PBO Days 1-3 Cohort D: Etrasimod 0.125 mg at 0, 1, 2, 3, 9, and 10 h, and 0.25 mg at 4, 5, 6, 7, and 8 h on Days 1 and 2; 2 mg on Day 3 or PBO Days 1-3 Cohort E: Etrasimod 0.25 mg at 0, 3, 6, 8, 12, 15, 18, and 21 h on Days 1 and 2; 2 mg on Day 3 or PBO Days 1-3	Cohort A: 19 HVs 13 etrasimod (7 M/6 F) 6 PBO (2 M/4 F) Cohort B: 19 HVs 13 etrasimod (8 M/5 F) 6 PBO (4 M/2 F) Cohort C: 14 HVs 9 etrasimod (3 M/6 F) 5 PBO (1 M/4 F) Cohort D: 19 HVs 13 etrasimod (8 M/5 F) 6 PBO (3 M/3 F) Cohort E: 19 HVs 13 etrasimod (5 M/8 F) 6 PBO (1 M/5 F)	PK: C_{max}, T_{max}, AUC, $t_{½}$, CL, V_z, C_{trough}, $C_{avg,ss}$, R_{ac}, k_{el} PD: HR (safety ECGs, Holter monitoring, and vital signs)

Table 1. Clinical Studies Contributing to Clinical Pharmacology Assessments of Etrasimod

Study Number	Study Design	Objectives	Study Formulation Dose Regimen	Total No. Subjects Sex (M/F)	PK and PD Endpoints
APD334-111	Phase 1, open-label, repeat-dose, two-way, single-sequence study in healthy premenopausal female subjects	PK PD	Etrasimod IR Tablet Period 1: OC once daily Days 1-21, followed by a 7-day washout with 2 mg etrasimod once daily Days 23-28 Period 2: 2 mg etrasimod with OC once daily for 21 days (Days 29-49) followed by a 7-day washout	22 HVs (22 F)	PK: $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, $T_{max,ss}$, $AUC_{tau,\ ss}$, CL_{ss}/F PD: Blood sampling (FSH, LH, estradiol, progesterone), TVUS/Hoogland scoring, SHBG, lymphocyte count, platelet count, HR (safety ECGs, Holter monitoring, and vital signs)
APD334-112	Phase 1, open-label, single-dose study in subjects with varying degrees of renal impairment	Safety/Tolerability PK	Etrasimod IR tablet Etrasimod 2 mg once on Day 1	8 subjects with normal renal function (6 M/2 F) 8 subjects with severe renal impairment (6 M/2 F)	PK: C_{max}, AUC, T_{max}. $t_{½}$, CL/F, V_z/F, f_u PD: HR (safety ECGs, vital signs and Holter)
APD334-114	Phase 1, open-label, randomized, single-dose, 3-treatment, 3-period crossover bioequivalence and food effect study	Safety/Tolerability PK Bioequivalence Food Effect	Etrasimod IR Tablet (Commercial and Clinical) Etrasimod 2 mg; single dose	18 HVs (10 M/8 F)	PK: $C_{max,}$ T_{max}, AUC, $t_{½}$, CL, V_z PD: HR (safety ECGs and vital signs)

Table 1. Clinical Studies Contributing to Clinical Pharmacology Assessments of Etrasimod

Study Number	Study Design	Objectives	Study Formulation Dose Regimen	Total No. Subjects Sex (M/F)	PK and PD Endpoints
APD334-115	Phase 1, single-dose, open-label, two-part relative bioavailability study	Safety PK PD	Prototype CR tablet Prototype CR tablet with modified coating Etrasimod IR tablet Period 1 Regimen A: Etrasimod 2 mg CR tablet while fasted on Day 1 followed by a 14-day washout from Days 9-22 Period 2 Regimen B: Etrasimod 2 mg Etrasimod IR tablet while fasted on Day 1 followed by a 14-day washout from Days 9-22 Period 3 Regimen C: Etrasimod 2 mg CR tablet with modified coating while fasted on Day 1 followed by a 14-day washout from Days 9-22 Period 4 Regimen D: Etrasimod 2 mg CR tablet with modified coating while fed on Day 1 followed by a 14-day washout from Days 9-22	23 HVs (11 M/12 F)	PK: C_{max}, C_{last}, AUC, $t_{½}$, t_{lag}, T_{max}, t_{last}, CL/F, V_z/F PD: HR (safety ECGs, Holter monitoring, and vital signs)

Table 1. Clinical Studies Contributing to Clinical Pharmacology Assessments of Etrasimod

Study Number	Study Design	Objectives	Study Formulation Dose Regimen	Total No. Subjects Sex (M/F)	PK and PD Endpoints
APD334-116	Phase 1, open-label, fixed-sequence, 2-period, crossover study	PK	Etrasimod IR tablet Dose Period 1: Etrasimod 1 mg once daily on Day 1 with an 8-day washout (Days 2-9) Dose Period 2: 200 mg itraconazole once daily for 13 days (Days 10-22) with 1 mg of etrasimod once daily on Day 14	19 HVs (13 M/6 F)	PK: C_{max}, T_{max}, λ_z, $t_{½}$, AUC, CL/F V_z/F MRT PD: HR (safety ECGs and vital signs)
ES101001	Phase 1, randomized, double-blind, PBO-controlled, dose-escalation study in healthy Chinese adult subjects	Safety/Tolerability PK PD	Etrasimod IR tablet Etrasimod 1, 2, and 2 mg/3 mg or PBO; single-dose on Day 1, followed by a 7-day washout, then 7 days once daily	36 HVs Etrasimod: 27 HVs (17 M/10 F) PBO: 9 HVs (7 M/2 F)	PK: C_{max}, T_{max}, AUC, $t_{½}$, CL, V_z, $C_{avg,ss}$, $C_{max,ss}$, C_{trough}, $\lambda_{z, Rac}$, MRT PD: Lymphocyte count, immunophenotyping, HR (safety ECGs, Holter monitoring, and vital signs)
Phase 2 Clinical Studies (Subjects with UC)					
APD334-003	Phase 2, randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, multicenter, proof-of-concept, and dose-ranging study	Efficacy Safety PK PD	Etrasimod IR capsule Etrasimod 1, 2 mg or PBO once daily for 12 weeks	156 subjects Etrasimod: 102 subjects (57 M/45 F) PBO: 54 subjects (32 M/22 F)	PK: $C_{avg\ trough,ss,}$ C_{trough} PD: Lymphocyte count, HR (safety ECGs, Holter monitoring, and vital signs)

Table 1. Clinical Studies Contributing to Clinical Pharmacology Assessments of Etrasimod

Study Number	Study Design	Objectives	Study Formulation Dose Regimen	Total No. Subjects Sex (M/F)	PK and PD Endpoints
APD334-005	Phase 2, open-label extension study in subjects with UC who had completed Study APD334-003	Safety Efficacy PK PD	Etrasimod IR tablet Etrasimod 2 mg or PBO once daily for 34 weeks[a]	118 subjects (71 M/47 F)	PK: $C_{avg\ trough,ss}$, C_{trough} PD: Lymphocyte count, HR (safety ECGs, Holter monitoring, and vital signs)
APD334-203	Phase 2, randomized, double-blind, PBO-controlled, 12-week dose-ranging study in Japanese participants with UC	Efficacy Safety PK PD	Etrasimod IR tablet Etrasimod 1, 2 mg or PBO once daily for 12 weeks	54 subjects Etrasimod: 36 subjects (22 M/14 F) PBO: 18 subjects (13 M/5 F)	PK: $C_{trough,ss,W2\text{-}W12}$, C_{trough} PD: Lymphocyte count, HR (safety ECGs, and vital signs)
Phase 3 Clinical Studies (Subjects with UC)					
APD334-301	Phase 3, randomized, double-blind, PBO-controlled, 52-week study	Safety Efficacy PK PD	Etrasimod IR tablet Etrasimod 2 mg or PBO once daily for 52 weeks	433 subjects Etrasimod: 289 subjects (152 M/137 F) PBO: 144 subjects (88 M/56 F)	PK: $C_{trough,ss,WK2\text{-}52}$, $C_{trough,ss}$ PD: MMS (stool frequency, rectal bleeding , endoscopy score), Geboes index, lymphocyte count, HR (safety ECGs, and vital signs)

Table 1. Clinical Studies Contributing to Clinical Pharmacology Assessments of Etrasimod

Study Number	Study Design	Objectives	Study Formulation Dose Regimen	Total No. Subjects Sex (M/F)	PK and PD Endpoints
APD334-302	Phase 3, randomized, double-blind, PBO-controlled, 12-week study	Safety Efficacy PK PD	Etrasimod IR tablet Etrasimod 2 mg or PBO once daily for 12 weeks	354 subjects Etrasimod: 238 subjects (135 M/103 F) PBO: 116 subjects (73 M/43 F)	PK: $C_{trough,ss,WK2-12,}$ $C_{trough,ss}$ PD: MMS (stool frequency, rectal bleeding , endoscopy score) Geboes index, lymphocyte count, HR (safety ECGs, and vital signs)
APD334-308	Phase 3, double-blind, PBO-controlled, 40-week extension study	Efficacy Safety PK PD	Etrasimod IR tablet Etrasimod 2 mg or PBO once daily for 40 weeks	42 subjects Etrasimod: 28 subjects (18 M/10 F) PBO: 14 subjects (7 M/7 F)	PK: $C_{trough,ss,WK16-52,}$ $C_{trough,ss}$ PD: MMS (stool frequency, rectal bleeding , endoscopy score) Geboes index, lymphocyte count, HR (safety ECGs, and vital signs)

a. For subjects enrolled under Protocol Amendment 2 or earlier of Study APD334-005, subjects considered responders per protocol were randomly assigned to receive blinded treatment of placebo or etrasimod 2 mg once daily while non-responders were assigned to open-label etrasimod 2 mg. Treatment duration in Study APD334-005 was 40 weeks under Protocol Amendment 2 and earlier and was 34 weeks for later amendments.
M, male; F, female; Vss, volume of distribution at steady state; BID, twice a day; C_{last},last quantifiable concentration; OC, oral contraceptice; TVUS, transvaginal ultrasound.

2.2.1. 第 1 相試験（健康治験参加者および特別な集団）

第 1 相試験の 15 試験にて，健康な治験参加者および特別な集団（肝機能障害を有する治験参加者および腎機能障害を有する治験参加者）を対象に，エトラシモドの PK を評価した。また，エトラシモドのリンパ球（第 1 相試験の 13 試験で評価）および心拍数（第 1 相試験の 15 試験で評価）に対する作用を PD として評価した。

2.2.1.1. APD334-001 試験（単回投与用量漸増試験）

001 試験は，健康治験参加者を対象に，絶食下でエトラシモドを投与したときの安全性，忍容性および PK を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与，用量漸増試験であった。治験参加者を，5 用量の単回経口逐次投与群（カプセル剤：0.1，0.35，1，3 または 5 mg）のいずれかに割り付けた。夜間の絶食後，治験薬（エトラシモドまたはプラセボ）を単回経口投与し，投与後 1 時間は食事を控えた。各投与群に治験参加者 8 例（エトラシモド群 6 例，プラセボ群 2 例）を無作為に割り付けた。合計 40 例の治験参加者が組み入れられ，治験を完了した。

エトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体を，投与前および投与後 144 時間までの複数の規定時点で採取した。投与前 75 分間以内から投与後 120 時間までの規定の間隔に PK 評価用の尿検体を採取し，排泄された未変化体エトラシモド量を算出するために尿量を記録した。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

末梢血中のリンパ球数は，投与前日および第 1 日の投与前ならびに投与後 144 時間までの複数の規定時点で全血球数算定により測定した。また，末梢血リンパ球免疫表現型分類用の血液検体を，第 1 日の投与前ならびに投与後 4，24，72 および 144 時間の時点で採取した。

心拍数測定は，バイタルサイン，心電図および連続テレメトリー（12 誘導心電図）の記録に基づいた。バイタルサインの心拍数（脈拍数）の測定は，5 分間安静にした後に仰臥位で測定し，第 1 日の投与前（投与約 1 時間前）から投与後 4 時間まで 30 分ごとに，次の 2 時間後までは 1 時間ごとに，投与 24 時間後までは定期的に測定し，その後第 7 日（退院日）までは毎日測定した。また，第 1 日の投与前ならびに投与後 1，2，4，8 および 12 時間と同じ測定時点で，投与前日においても心拍数を測定した。心電図は，スクリーニング時，第 1 日の投与前ならびに投与後 4，8，24，36，48，72 および 144 時間に測定した。投与前 24 時間から投与後 24 時間まで連続テレメトリー（12 誘導心電図）を実施し，投与前ならびに投与後 1，2，3，4，5，6，7，8，10，12，16 および 20 時間の時点でデータを収集した（14 ± 1 分間の仰臥位中の最後の 5 分間にデータを収集）。

2.2.1.1.1. 薬物動態の結果

単回投与時の血漿中エトラシモド PK パラメータを投与群別に Table 2 に要約した。エトラシモドの T_{max} の中央値は，全投与群を通じて 3.5～7 時間の範囲であった。エトラシモドの $t_{½}$ の平均値は，すべての投与群で一貫しており，30.7～37.4 時間であった。CL/F および V_z/F は用量に依存しなかった。C_{max}，AUC_{144} および AUC_{inf} は，0.1～5 mg の範囲でおおむね用量比例性を示した。C_{max} および AUC の個体間変動（%CV）は低度～中等度であり，それぞれ 6%～35%および 12%～32%であった。いずれの投与群でも未変化体エトラシモドは尿中に検出されなかったことから，尿中排泄は未変化体エトラシモドの消失経路ではないことが示唆された。

Table 2. Summary of Mean Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod by Treatment Group (Study APD334-001)

Pharmacokinetic Parameter	Etrasimod 0.1 mg (N = 6)	Etrasimod 0.35 mg (N = 6)	Etrasimod 1 mg (N = 6)	Etrasimod 3 mg (N = 6)	Etrasimod 5 mg (N = 6)
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	1.73 (0.61)	6.28 (0.36)	17.2 (5.5)	60.5 (11.7)	102 (19)
T_{max} (h)[a]	6.00 (4.00-12.00)	7.00 (1.50-24.0)	6.00 (2.00-8.00)	3.50 (1.50-8.00)	4.00 (3.00-6.00)
$t_{½}$ (h)	37.4 (5.6)	30.7 (2.7)	32.8 (5.0)	35.0 (5.8)	33.8 (2.3)
AUC_{144} (ng h/mL)	74.8 (20.4)	257 (27)	753 (157)	2440 (700)	4170 (550)
AUC_{inf} (ng h/mL)	79.8 (21.3)	268 (31)	793 (168)	2600 (840)	4390 (610)
CL/F (L/h)	1.33 (0.37)	1.32 (0.15)	1.30 (0.25)	1.23 (0.29)	1.16 (0.15)
MRT (h)	40.8 (3.4)	37.6 (2.5)	39.5 (3.5)	39.1 (4.5)	39.4 (3.9)
V_Z/F (L)	73.4 (29.2)	58.2 (3.5)	61.2 (11.9)	60.3 (9.5)	56.2 (6.7)

a. Tmax = median (min-max)
Source: Study APD334-001 CSR Table 14.2.1.3

2.2.1.1.2. 薬力学の結果：末梢血リンパ球数

末梢血中のリンパ球数は，すべての投与群で速やかに減少し，ベースラインからの減少率はおおむね投与後数時間以内にピークに達した。リンパ球数減少の程度は用量依存的であり，エトラシモド 3 mg または 5 mg の単回投与では顕著となり，リンパ球数が最低値に達するまでの時間の中央値は，それぞれ投与後 16 時間および 6 時間であった（Table 3）。リンパ球数が最低値になった時点での平均リンパ球数は，プラセボ群およびエトラシモド 0.1 mg 群，0.35 mg 群および 1 mg 群ではベースラインの約 80%（ベースラインからの変化量が−20%）であり，3 mg 群および 5 mg 群では，それぞれベースラインの 52.5%および 35.9%（ベースラインからの変化量として−47.5%および−64.1%）であった。第 7 日までに，平均リンパ球数はいずれの投与群でもベースライン値付近に戻った。リンパ球数の回復は血漿中曝露量の減少とおおむね一致し，エトラシモドの消失半減期を反映していた（2.2.1.1.1 項）。

エトラシモド 3 mg または 5 mg を単回投与したとき，末梢血 B 細胞，総 T 細胞，NK 細胞およびすべての T 細胞サブセットの絶対数がベースラインから減少し，CD4，CD8 および T_N 細胞に対して最大の影響がみられたが，CCR7 は発現せず S1P 受容体の発現とは独立して再循環する T_{EM} への影響は少なかった。（001 試験総括報告書 Figure 3）(Baeyens 2015[5], Sallusto 1999[6])。エトラシモド 5 mg を投与したとき，T 細胞サブセット（T_{CM}, T_{EM}, T_H, T_N および T_{CYT} [T_{REG}]）の割合は，$T_N > T_H > T_{CYT} > T_{CM}$ の順に減少した。予想通り，いずれの用量レベルでも T_{EM} 細胞集団に対する影響はほとんどなかった。対照的に，エトラシモド 0.1，0.35 および 1 mg を単回したとき，全末梢リンパ球，総 T 細胞，B 細胞，NK 細胞および T 細胞サブセットにほとんど影響がなかった。

Table 3. Summary of Baseline and Nadir Total Peripheral Blood Lymphocyte Count Assessments by Treatment Group (Study APD334-001)

Treatment	Placebo (N = 10)	Etrasimod 0.1 mg (N = 6)	Etrasimod 0.35 mg (N = 6)	Etrasimod 1 mg (N = 6)	Etrasimod 3 mg (N = 6)	Etrasimod 5 mg (N = 6)
Baseline Lymphocyte Counts (× 10^3/μL)[a]						
Mean (SD)	2.16 (0.50)	2.08 (0.30)	2.01 (0.79)	1.94 (0.38)	1.86 (0.66)	2.05 (0.63)
Nadir Lymphocyte Counts (× 10^3/μL)						
Mean (SD)	1.61 (0.24)	1.68 (0.34)	1.57 (0.52)	1.52 (0.40)	0.98 (0.41)	0.75 (0.34)
% Nadir over Baseline Lymphocyte Counts						
Mean (SE)	75.94 (3.26)	81.24 (4.67)	80.48 (5.24)	77.49 (3.81)	52.47 (2.80)	35.91 (3.17)
Time to Nadir (hours)						
Median	2.00	2.00	2.00	30.00	16.00	6.00
min, max	1.00, 24.00	1.00, 120.00	1.00, 24.00	4.00, 48.00	4.00, 24.00	4.00, 24.00

a. Baseline is the mean of Day −1 and Day 1 predose measures; with predose time on Day −1 corresponding to the same time of day as dose administration on Day 1.
Source: Study APD334-001 CSR Table 14.3.11 and Table 14.4

2.2.1.1.3. 薬力学の結果：心拍数

エトラシモド 0.1～5 mg を単回投与したとき，バイタルサイン，心電図および連続テレメトリー（12 誘導心電図）により心拍数を測定した結果，各投与群内で心拍数のベースラインからの経時的な減少の程度は同程度であった。心電図の結果を以下に示した。心拍数減少の平均値は，すべてのエトラシモド群においてプラセボ群よりも高い傾向があった。心拍数減少の平均値は，エトラシモド高用量である 1，3 および 5 mg において顕著であった。

心電図測定値に基づく，第 1 日のベースラインならびに投与後 4 時間および投与後 8 時間の心拍数の平均値（標準偏差）を Table 4 に示す。概して，心拍数の平均値は用量依存的に減少し，投与後 4 時間の心拍数の平均値は投与後 8 時間よりも低かった。心拍数減少量の平均値は，投与後 4 時間および投与後 8 時間の両方においてエトラシモドの用量の増加に伴い減少し，投与 4 時間後に最も減少した。

Table 4. Summary of Safety ECG Heart Rate Observed Change from Baseline At Hour 4 and Hour 8 Timepoints on Day 1 by Treatment Group (Study APD334-001)

Heart Rate (bpm)	Placebo (N = 10)	Etrasimod 0.1 mg (N = 6)	Etrasimod 0.35 mg (N = 6)	Etrasimod 1 mg (N = 6)	Etrasimod 3 mg (N = 6)	Etrasimod 5 mg (N = 6)
Baseline[a]						
HR mean (SD)	68.1 (10.9)	72.3 (4.4)	70.3 (2.7)	67.3 (13.0)	67.2 (9.8)	69.5 (6.7)
Day 1, Hour 4						
HR mean (SD)	69.7 (10.5)	68.0 (4.9)	64.0 (5.4)	61.3 (12.3)	49.8 (3.3)	48.5 (8.5)
ΔHR mean (SE) [Median (min, max)]	1.6 (2.1) [2.5 (−9, 11)]	−4.3 (3.4) [−3.5 (−14, 7)]	−6.3 (1.4) [−7 (−10, −1)]	−6.0 (5.6) [−5.5 (−28, 14)]	−17.3 (3.4) [−17 (−29, −7)]	−21.0 (5.1) [−18 (−45, −10)]
Day 1, Hour 8						
HR mean (SD)	68.9 (10.1)	68.3 (3.9)	73.2 (9.4)	61.0 (7.1)	53.8 (7.2)	56.5 (6.4)
ΔHR mean (SE) [Median (min, max)]	0.80 (1.4) [0.5 (−5, 9)]	−4.0 (2.3) [−4.5 (−10, 3)]	2.8 (3.1) [0.5 (−4, 14)]	-6.3 (3.8) [−4.5 (−24, 2)]	−13.3 (3.6) [−12.5 (−24, −3)]	−13.0 (3.0) [−9.5 (−26, −7)]

a. Baseline was the last HR measurement prior to first dosing.
Source: Study APD334-001 CSR Table 14.3.8.1

2.2.1.2. APD334-002 試験（反復投与用量漸増試験）

002 試験は，健康な男女の治験参加者を対象に，絶食下でエトラシモドを投与したときの安全性，忍容性，PK および PD を評価する第 1 相，反復投与，用量漸増，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。合計 60 例（5 つのコホート）を組み入れ，59 例が試験を完了した。治験薬としてカプセル剤を用い，治験参加者を 5 つのコホートのうちの 1 つのコホートに，エトラシモド群またはプラセボ群のいずれかに 5：1 の比で無作為に割り付けた。コホート 1，2 および 3 では，エトラシモド群に割り付けられた治験参加者にそれぞれ 0.7，1.35 または 2.0 mg の用量を QD で 21 日間投与した。用量漸増によるエトラシモドの心拍数減少作用の回避を評価することを目的としてコホート 4 およびコホート 5 を設定した。コホート 4 では，エトラシモド群に割り付けられた治験参加者に第 1～7 日は 0.35 mg，第 8～21 日は 2.0 mg を投与した。コホート 5 では，エトラシモド群に割り付けられた治験参加者に第 1～7 日は 0.5 mg，第 8～21 日は 3.0 mg を投与した。治験薬（エトラシモドまたはプラセボ）の投与前 10 時間および投与後 1 時間は食事を控えた。

エトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体を，すべてのコホートで第 1 日および第 21 日の投与前，投与後 24 時間までの複数の時点ならびに投与後 48 時間にそれぞれ採取し，またコホート 4 および 5 については第 8 日にも採取した。すべてのコホートにおいて，第 28 日／追跡来院日（最終投与後約 168 時間）に血液検体を 1 回採取した。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

全血球数算定による末梢血中リンパ球数評価用の血液検体を，スクリーニング時，投与前日，第 1 日の投与前，第 23 日／退院日および第 28 日／追跡来院日ならびに第 1，3，5，7，9，15 および 21 日の投与後 4～8 時間に採取した。また，末梢血リンパ球免疫表現型分類用の血液検体をコホート 3 のみ投与前日および第 21 日に採取した。

心拍数測定は，バイタルサイン，心電図および連続テレメトリー（12 誘導心電図）の記録に基づいた。バイタルサインの心拍数（脈拍数）は，投与 2 日前から第 23 日および第 28 日に，投与前の朝（該当する場合）に QD 測定した。コホート 3～5 については，第 1～22 日の投与後 2，8 および 12 時間にも追加のバイタルサイン心拍数の測定を実施した。心電図は，スクリーニング時，第 1 日の投与前，第 1，4，8，15，21 日ならびに第 23 日／退院日の投与後 4，8 および 24 時間に実施した。連続テレメトリー（12 誘導心電図）は，投与前 24 時間から初回投与後 8 日まで実施し，第 19～21 日（第 20 日の投与前 24 時間から投与後 24 時間）の規定の時点でデータを収集した。規定時点において，心電図データ収集前 14 ± 1 分間は治験参加者を仰臥位にした。

2.2.1.2.1. 薬物動態の結果

単回投与時および反復投与時のエトラシモドの血漿中 PK パラメータの平均値を投与群別に Table 5，Table 6 および Table 7 に要約した。

単回投与時のエトラシモドの曝露量（C_{max}，AUC_{24} および AUC_{inf}）は，0.7～2.0 mg の範囲で用量比例性を示した（Table 5）。反復投与時の曝露量（AUC_{24}）はわずかに用量比を上回った。C_{max} および AUC の個体間変動（%CV）は低度～中等度であり，それぞれ 10%～29%および 22%～41%であった（002 試験総括報告書）。第 21 日の C_{max} および AUC_{24} における R_{ac} は，用量および漸増順序を通じて 2.1～2.7 の範囲であり，エトラシモドの消失半減期と整合した。T_{max} の中央値は，全投与群を通じて 6.0～8.0 時間の範囲であった。エトラシモドの $t_{½}$ の平均値は，すべての投与群で一貫しており，42.6～46.4 時間であった。

Table 5. Summary of Mean (SD) Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod At 0.7, 1.35, and 2.0 mg After Once Daily Oral Administration for 21 Days (Study APD334-002)

Pharmacokinetic Parameter		Etrasimod		
		0.7 mg (N = 8-10) Mean (SD)	1.35 mg (N = 9-10) Mean (SD)	2.0 mg (N = 8-10) Mean (SD)
Day 1	T_{max} (h)[a]	8.0 (3.1-12.0)	6.0 (2.0-8.0)	8.0 (2.0-12.0)
	C_{max} (ng/mL)	12.9 (2.84)	29.2 (8.37)	43.8 (12.9)
	AUC_{last} (ng·h/mL)	224 (51.2)	493 (100)	746 (196)
	AUC_{24} (ng·h/mL)	240 (45.7)	496 (101)	785 (177)
Day 21	$t_{1/2}$ (h)	45.1 (9.1)	42.6 (3.7)	46.4 (7.8)
	T_{max} (h)[a]	8.0 (1.0-8.1)	8.0 (2.0-8.0)	8.0 (2.0-8.0)
	C_{max} (ng/mL)	30.8 (6.61)	63.5 (11.8)	113 (27.5)
	AUC_{last} (ng·h/mL)	1655 (597)	3092 (667)	5976 (1578)
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	1834 (754)	3326 (742)	6544 (1850)
	V_Z/F (L)	77.3 (12.2)	70.9 (10.7)	66.2 (23.9)
	CL_{ss}/F (L/h)	1.22 (0.24)	1.16 (0.22)	0.98 (0.27)
	MRT (h)	59.4 (15.6)	53.7 (5.4)	60.3 (12.0)
	AUC_{24} (ng·h/mL)	596 (121)	1197 (226)	2163 (489)
R_{ac}[b]	C_{max} D21/D1	2.42 (0.42)	2.12 (0.28)	2.72 (0.93)
	AUC_{24} D21/D1	2.65 (0.51)	2.33 (0.21)	2.73 (0.45)

a. Median (min-max)
b. Rac, accumulation ratio
Source: Study APD334-002 CSR Addendum Table 5.1

Table 6. Summary of Mean Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod After Titration from 0.35 to 2.0 mg (Study APD334-002)

Pharmacokinetic parameter	Etrasimod 0.35 mg (N = 10) Mean (SD) Day 1	Etrasimod 2.0 mg (N = 10) Mean (SD) Day 8	Etrasimod 2.0 mg (N = 10) Mean (SD) Day 21
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	41.3 (4.9)
T_{max} (h)[a]	8.0 (2.0-8.1)	6.0 (2.0-8.2)	8.0 (2.0-8.0)
C_{max} (ng/mL)	6.26 (1.29)	38.5 (7.9)	80.5 (17.4)
AUC_{last} (ng·h/mL)	108 (26.3)	678 (147)	3906 (969)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	NA	NA	4138 (1024)
V_Z/F (mL)	NA	NA	83.4 (23.1)
CL_{ss}/F (mL/h)	NA	NA	1.39 (0.32)
MRT (h)	NA	NA	53.0 (8.3)
AUC_{24} (ng·h/mL)	109 (26.3)	NA	1513 (359)

a. Median (min-max)
Source: Study APD334-002 CSR Addendum Table 5.2

Table 7. Summary of Mean Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod After Titration from 0.5 to 3.0 mg (Study APD334-002)

Pharmacokinetic parameter	Etrasimod 0.5 mg (N = 10) Mean (SD) Day 1	Etrasimod 3.0 mg (N = 10) Mean (SD) Day 8	Etrasimod 3.0 mg (N = 10) Mean (SD) Day 21
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	41.0 (4.8)
T_{max} (h)[a]	8.0 (3.0-8.0)	6.0 (2.0-12.1)	7.0 (2.0-12.0)
C_{max} (ng/mL)	10.1 (1.0)	73.7 (10.3)	151 (19.0)
AUC_{last} (ng·h/mL)	178 (21.4)	1296 (177)	7706 (1658)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	NA	NA	8222 (1857)
V_Z/F (mL)	NA	NA	63.2 (13.2)
CL_{ss}/F (mL/h)	NA	NA	1.07 (0.16)
MRT (h)	NA	NA	55.7 (8.6)
AUC_{24} (ng·h/mL)	179 (21.5)	NA	2867 (376)

a. Median (min-max)
Source: Study APD334-002 CSR Addendum Table 5.3

2.2.1.2.2. 薬力学の結果：リンパ球数

末梢血中のリンパ球数を，トラフではなく投与後 4～8 時間に評価した。そのため，投与前の採取と比較して，投与後の採取では，ベースラインからのリンパ球数の減少がいくらか顕著であることが予想される。上記のリンパ球数の採取タイミングを考慮すると，エトラシモドは用量依存的かつ持続的な総リンパ球数の減少をもたらし，2 mg QD 投与にて最大の減少作用としてプラトーに達し，3 mg QD 投与ではそれ以上の減少作用は認められなかった（Table 8）。

リンパ球数変化率の平均値は，プラセボ群が 5.1%であったのに対して，エトラシモド 0.7 mg 群，1.35 mg 群，2 mg 群，0.35/2 mg 群および 0.5/3 mg 群では，それぞれ−41.03%，−53.43%，−68.81%，−67.34%および−66.16%であった。いずれの投与群においても平均リンパ球数は投与終了から 7 日以内に基準値（0.7～4.5 × 10^3/μL）に戻った。リンパ球数の回復は血漿中曝露量の減少とおおむね一致し，エトラシモドの消失半減期を反映していた（2.2.1.2.1 項）。

末梢血リンパ球免疫表現型分類［コホート 3（エトラシモド 2 mg 群）のみ実施］により，エトラシモドは T 細胞サブセット（$T_{-H} > T_N >$ total $> T_{CM} > T_{CYT} > T_{EM}$）の存在比率について，ベースラインからの低下を誘発したことが示された。B 細胞の存在比率のベースラインからの低下がエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の両群にて観察された。NK 細胞の存在比率のベースラインからの上昇がエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群の両群にて認められ（002 試験総括報告書 Table 11 および Table 12），エトラシモドの存在下でも免疫監視機構が維持されることが示された。全体として，解析したリンパ球サブポピュレーションに対するエトラシモドの影響は，$S1P_1$ 調節の作用機序と一致していた。

Table 8. Summary of Percent Change from Baseline in Total Lymphocyte Counts by Treatment Group (Study APD334-002)

Treatment	Placebo	Etrasimod 0.7 mg	Etrasimod 1.35 mg	Etrasimod 2.0 mg	Etrasimod 0.35, 2.0 mg	Etrasimod 0.5, 3.0 mg
% Change from Baseline Lymphocyte Counts (Day 1)						

Table 8. Summary of Percent Change from Baseline in Total Lymphocyte Counts by Treatment Group (Study APD334-002)

Treatment	Placebo	Etrasimod 0.7 mg	Etrasimod 1.35 mg	Etrasimod 2.0 mg	Etrasimod 0.35, 2.0 mg	Etrasimod 0.5, 3.0 mg
Mean (SE)	5.38 (3.93)	3.81 (7.58)	−16.75 (6.56)	−37.03 (4.97)	3.98 (5.08)	−5.01 (7.05)
% Change from Baseline Lymphocyte Counts (Day 21)						
Mean (SE)	5.08 (4.24)	−41.03 (3.19)	−53.43 (4.74)	−68.81 (2.60)	−67.34 (2.13)	−66.16 (3.40)
% Change from Baseline Lymphocyte Counts (Day 28, Follow-up)						
Mean (SE)	6.56 (6.28)	2.38 (5.85)	19.32 (12.77)	−4.75 (7.82)	−0.85 (6.08)	−0.92 (6.56)

Note: Baseline was the last measure prior to first dosing.
N = 9-10/Treatment Group
Source: Study APD334-002 CSR Table 14.3.16

2.2.1.2.3. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサイン，心電図および連続テレメトリー（12 誘導心電図）の 3 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。すべてのエトラシモド群を通じて，いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。心電図および連続テレメトリーの結果を以下に要約する。バイタルサインの評価から，用量依存性の初回投与後の心拍数減少作用がより明確に認められた。

心電図測定値に基づく，第 1 日の時点ごとの心拍数の平均変化量の最大値は，プラセボ群，エトラシモド 0.7 mg 群，1.35 mg 群，2.0 mg 群，0.35/2 mg 群および 0.5/3 mg 群において，投与後 8 時間に認められた（Table 9）。非漸増レジメンで典型的に見られたものとは異なり，用量を漸増した第 8 日の心拍数の変化量は，開始用量の第 1 日と比較して減少しなかった（002 試験総括報告書）。

連続テレメトリー（12 誘導心電図）測定に基づく，第 1 日の時点ごとの心拍数の平均変化量の最大値（SE）は，プラセボ群およびすべてのエトラシモド群における心電図による結果とほぼ同じであった（Table 9）。2 回目の心拍数減少は投与後約 20 時間の睡眠中に認められ，これは心拍数に対する概日リズムの既知の影響と一致していた。002 試験の目的の 1 つは，2 段階の用量漸増によるエトラシモドの心拍数減少作用の回避を評価することであった。しかしながら，より低い開始用量で投与した場合に予想される第 1 日の心拍数への影響の軽減を除いて，心拍数の最大変化量（漸増期間全体にわたって）に対する用量漸増の明確な効果は認められなかった。用量増量コホートの治験参加者において，最終漸増日（第 8 日）に前日と比較して無症候性のわずかな心拍数の減少が認められた（002 試験総括報告書 Table 14.3.23.1 Day 8）。非用量漸増コホートの治験参加者では，概して第 8 日の心拍数がさらに減少することはなかった。

Table 9. Maximal by Timepoint Change in Heart Rate from Day 1 Predose Baseline for Safety ECG and Continuous Telemetry Measures by Treatment Group (Study APD334-002)

Parameter	Safety ECG (Day 1, Hour 8 Postdose Only)			Continuous Telemetry (Day 1 Only)			
Treatment	Baseline HR (bpm) Mean (SD)	On Treatment HR (bpm) Mean (SD)	ΔHR (bpm) Mean (SE) [Median (min, max)]	Baseline HR (bpm) Mean (SD)	On Treatment HR (bpm) Mean (SD)	ΔHR (bpm) Mean (SE) [Median (min, max)]	Time Postdose (hours)
Placebo (N = 9 or 10)	68.10 (13.61)	64.50 (8.78)	−3.60 (2.93) [−2 (−24, 9)]	67.22 (11.05)	61.11 (6.72)	−6.11 (2.08) [−4 (−17, 1)]	1
Etrasimod 0.7 mg (N = 10)	67.60 (7.18)	57.00 (6.34)	−10.6 (2.72) [−10.5 (−27, −1)]	68.30 (8.10)	55.50 (6.08)	−12.8 (2.62) [−12 (−31, −3)]	16
Etrasimod 1.35 mg (N = 10)	68.50 (7.65)	58.40 (5.87)	−10.10 (2.86) [−8 (−32, 0)]	67.80 (7.13)	53.30 (5.29)	−14.5 (2.51) [−15.5 (−31, −3)]	20
Etrasimod 2.0 mg (N = 10)	65.50 (9.41)	58.50 (5.23)	−7.00 (2.69) [−3.5 (−23, 0)]	64.70 (8.08)	58.40 (6.82)	−6.3 (1.84) [−6.5 (−18, 4)]	16
Etrasimod 0.35/2.0 mg (N = 10)	68.20 (12.44)	62.40 (7.44)	−5.80 (2.55) [−4.5 (−19, 3)]	68.20 (11.11)	60.40 (9.48)	−7.8 (3.89) [−9.0 (−27, 16)]	20
Etrasimod 0.5/3.0 mg (N = 10)	69.10 (6.28)	59.30 (6.33)	−9.80(1.58) [−11.5 (−15, 1)]	69.90 (7.11)	59.30 (6.33)	−10.6 (2.08) [−12 (−17, 4)]	8

Source: Study APD334-002 CSR Table 14.3.15.1 and Table 14.3.8.1

2.2.1.3. APD334-007 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響に関する試験）

007 試験は，健康治験参加者を対象として臨床試験用エトラシモド錠（試験製剤）およびカプセル剤（標準製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価ならびにエトラシモド錠に対する食事の影響を評価する第 1 相，無作為化，非盲検，3 期，クロスオーバー試験であった。治験参加者 14 例を組み入れ，全 14 例が試験を完了した。

治験参加者は下記の 3 種類の投与を受けた。

- Treatment A（絶食下）：エトラシモドカプセル 2 mg を単回投与
- Treatment B（絶食下）：臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を単回投与
- Treatment C（食後）：臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を単回投与

投与期の最初の 2 期では，Treatment A または Treatment B のいずれかをクロスオーバー法で無作為に割り付け，第 3 期においてすべての治験参加者に Treatment C の投与を行った。Treatment A または Treatment B において，夜間 10 時間以上の絶食後に投与し，投与後 4 時間は絶食とした。Treatment C では，すべての治験参加者は FDA 標準の高脂肪・高カロリーの朝食を摂取する前に少なくとも 10 時間絶食し，治験薬投与前 30 分から朝食の摂取を開始し投与前 5 分以内に完了した。

エトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体の採取時間については M2.7.1.2.1 に記載する。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

PD 評価を目的としたリンパ球数の測定は実施しなかった。

心拍数測定は，バイタルサインおよび心電図に基づいた。バイタルサインの心拍数（脈拍数）は，スクリーニング時，各投与前，各投与後 1，2，4，6，12，24 および 48 時間に，5 分間安静した後，仰臥位で測定した。心電図は，スクリーニング時，各来院時，各投与前，各期の投与後 8 時間まで 1 時間ごとに実施し，試験完了時または早期中止時にも実施した。

2.2.1.3.1. 薬物動態の結果

絶食下において，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg およびカプセル剤（エトラシモドカプセル）の曝露量の最小二乗幾何平均比の 90% CI は 80%～125%の範囲内に含まれた。臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を食後および絶食下に投与したときの曝露量の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は 80%～125%の範囲内に含まれたことから，食事の影響はないと考えられた。したがって，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg は食事の有無にかかわらず服用できることが示された。血漿中エトラシモド PK 結果の詳細を M2.7.1.2.1 に要約する。

2.2.1.3.2. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサインおよび心電図の 2 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。すべての投与群を通じて，いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められ，心電図の結果を以下に要約する。絶食下に比べて，食後におけるエトラシモドの心拍数減少作用が比較的小さいのは，心拍数を増加させることが知られている食事の一過性の作用による可能性がある（Waaler 1991[7]）。

心電図測定値に基づく，各時点の心拍数の平均変化量（SD）の最大値を投与群別に Table 10 に示す。

Table 10. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline by Treatment (Study APD334-007)

Heart Rate (bpm)	Treatment A [Etrasimod 2 mg Capsule, Fasted] (N = 14)	Treatment B [Etrasimod 2 mg Tablet, Fasted] (N = 14)	Treatment C [Etrasimod 2 mg Tablet, Fed] (N = 14)
Baseline[a]			
HR mean (SD)	65.6 (5.6)	66.4 (10.1)	66.2 (7.2)
[Median (min, max)]	[65.5 (55, 76)]	[63.0 (53, 94)]	[67.0 (53, 76)]
Day 1			
Observed Time of Maximal Change Postdose (hours)	4	3	3
HR mean (SD)	52.6 (4.9)	51.3 (4.1)	58.1 (7.3)
[Median (min, max)]	[53.0 (44, 61)]	[50.0 (46, 60)]	[56.5 (49, 71)]
ΔHR mean (SD)	−13.1 (5.8)	−15.1 (10.5)	−8.1 (6.5)
[Median (min, max)]	[−11.5 (−24, −3)]	[−13.0 (−48, −3)]	[−5.0 (−22, −1)]

a. Baseline was the last HR measurement between check-in and dosing for each period (treatment).
Source: Study APD334-007 CSR Table 14.4.6.1

2.2.1.4. APD334-008 試験（QT/QTc 評価試験）

APD334-008 試験（以降，008 試験）は，健康治験参加者を対象として，絶食下で臨床試験用エトラシモド錠（錠剤，1 mg および 2 mg 含量）を反復投与したときの QT/QTc 間隔に対する影響を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，陽性対照，並行群間，用量漸増試験であった。合計 60 例（男性 34 例および女性 26 例）を組み入れ，2 つの盲検投与群（Treatment A および Treatment B）に 30 例ずつ割り付けた。そのうち 58 例が試験を完了した。

- Treatment A：臨床用量および臨床用量を超える用量でエトラシモドを 14 日間反復投与した。
- Treatment B：第 1 日（Treatment B1）または第 15 日（Treatment B2）に MXF 400 mg を単回投与した。 QT 延長を検出するため陽性対照として MXF を用いた。

エトラシモドの用量として 2 mg QD から開始し 7 日間投与した後，第 8 日に 3 mg QD に漸増し，第 13 日および第 14 日に 4 mg QD に漸増した（Table 11）。エトラシモドおよび MXF の両方に対するプラセボを用いた。すべての投与日において，夜間 10 時間以上の絶食後の午前 8 時から午前 11 時の間に絶食下で投与した。ホルター心電図測定日以外では治験薬投与後 1 時間は絶食とし，ホルター心電図測定日（第−1，1，7，12，14 および 15 日）では治験薬投与後 4 時間（すなわち昼食時まで）は絶食とした。

エトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体を第 1，7，8，12，13 および 14 日の投与前および投与後の複数の時点で採取した。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。9 例の治験参加者を対象に，第 13 日および第 14 日に採取した個々の血漿検体をプールし，エトラシモドおよびその代謝物の同定（液体クロマトグラフィー質量分析法により）および半定量（ピーク面積の相対存在比のみに基づくため慎重に解釈する必要あり）した（M5.3.4.1 Study APD334-008 Metabolite Profiling Report 8385954 参照）。

全血球数算定による末梢血中のリンパ球数評価用の血液検体を，投与 2 日前，第 1，8 ならびに 15 日の投与前および追跡来院日に採取した。

心拍数測定は，主にホルター心電図の連続モニタリング記録に基づいた（バイタルサインおよび心電図も実施したが，ホルター心電図の結果を以下に要約する）。投与前日，第 1，7，12，14 および 15 日の少なくとも投与 1 時間前から投与 24 時間後まで，連続ホルター心電図モニタリングデータを記録した。各 PK 用検体採取前の 15 分間の仰臥位中にホルター心電計より心電図を抽出した。ベースライン時（投与前日）ならびに第 1，7，12 および 14 日に，[redacted] ソフトウェアを用いてホルター心電計から一連の心電図を抽出した。初回用量時の心拍数および PR 間隔に対する影響を事後的に評価するため，[redacted] ソフトウェアを用いて第 1，8 および 13 日にホルター心電計から追加の一連の心電図を抽出した。後述の PD（心拍数）の結果の項および 008 試験総括報告書のうち特に記載のない限り，すべての心電図検査項目におけるベースラインからの変化量は，投与前日の同時点のベースライン値からの変化量として報告した。

Table 11. Treatments Administered (Study APD334-008)

	N	Day −1	Day 1	Day 2-7	Day 8-12	Day 13-14	Day 15
Treatment A	30	Pa	2 mg etrasimod + Pm	2 mg etrasimod	3 mg etrasimod	4 mg etrasimod	Pm
Treatment B1	15	Pa	400 mg MXF + Pa	Pa	Pa	Pa	Pm
Treatment B2	15	Pa	Pa + Pm	Pa	Pa	Pa	400 mg MXF

Pa, placebo for APD334; Pm, placebo for MXF
Source: Study APD334-008 CSR Table 1

2.2.1.4.1. 薬物動態の結果

血漿中 PK パラメータの要約を投与日および用量別に Table 12 に示す。

代謝物プロファイルおよび 9 例の治験参加者から得られたプール血漿中のピーク面積値に基づき，9 例すべての治験参加者のプール血漿からエトラシモドが検出された（M5.3.4.1 Study APD334-008 Metabolite Profiling Report 8385954）。評価したプール試料中で合計 19 種類の代謝物が観測された（Figure 1）。半定量的アプローチに基づくと，最も検出された分析対象物質は，エトラシモド（総ピーク面積の約 64%）であり，代謝物 M3（16.7%）および M6（9.92%）のみが，総ピーク面積の 10%付近あるいは 10%を超えるレベルで検出された。これらのデータから，酸化がエトラシモドの主要な生体内変換経路であり，脱水素ならびにグリシン抱合，硫酸抱合またはグルクロニド抱合も寄与していることが示唆された。

注：上記の半定量的分析物の存在量の結果は，初期の「暫定的な」補足情報を得ることを目的としていたため，解釈には注意が必要である。後に実施した［^{14}C］エトラシモドを用いたヒトマスバランス試験から得られる代謝物の同定および最終的な定量データを優先する（107 試験：2.2.1.6 項）。

Table 12. Summary Statistics of Plasma Pharmacokinetic Parameters for Etrasimod (Study APD334-008)

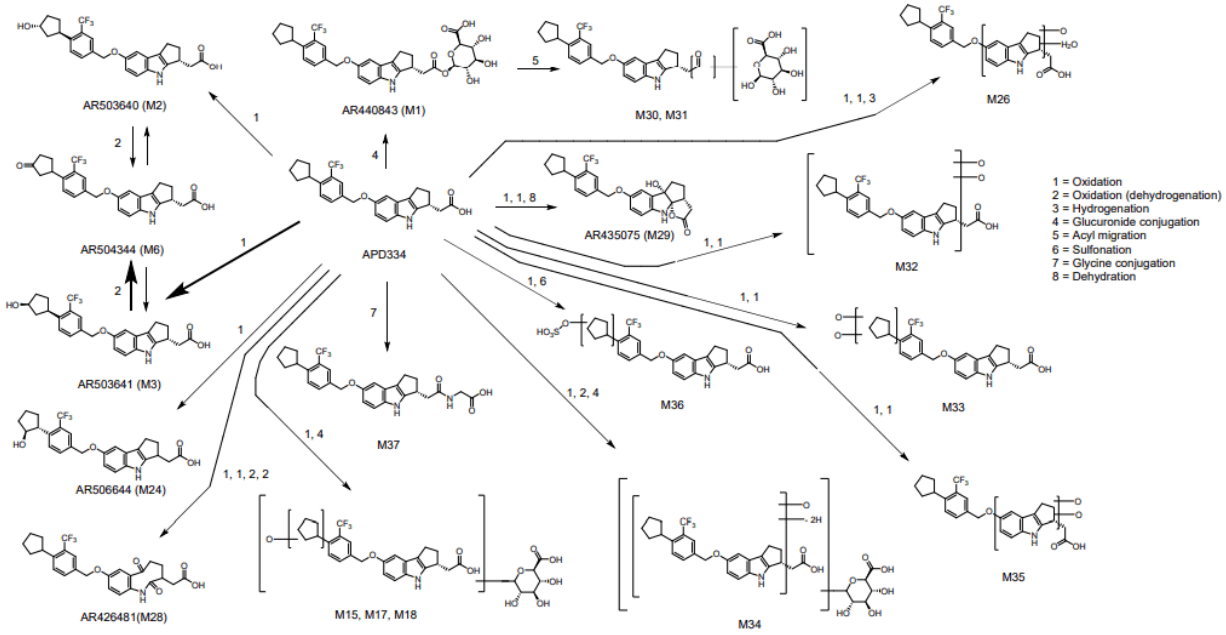
Analyte	Treatment	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	Rac	AUC_{12} (ng·h/mL)
Etrasimod	Etrasimod 2 mg (N = 30)	1	39.0 (25.2 – 63.0)	4.00 (2.00 – 10.02)	656 (440 – 968)	(-)	(-)
	Etrasimiod 2 mg (N = 30)	7	80.9 (50.1 – 127)	3.52 (2.00 – 6.00)	1433 (822 – 2220)	2.19 (1.78 – 3.18)	(-)
	Etrasimod 3 mg (N = 30)	8	90.8 (55.5 – 133)	4.00 (2.00 – 8.00)	(-)	(-)	948 (551 – 1451)
	Etrasimod 3 mg (N = 30)	12	122 (81.1 – 235)	4.00 (0.00 – 10.00)	2202 (1305 – 3875)	(-)	(-)
	Etrasimiod 4 mg (N = 30)	13	137 (82.9 – 218)	4.00 (2.00 – 12.00)	2525 (1410 – 4123)	(-)	(-)
	Etrasimod 4 mg (N = 30)	14	157 (97.1 – 279)	4.00 (2.00 – 7.00)	2788 (1702 – 4890)	(-)	(-)

Table 12. Summary Statistics of Plasma Pharmacokinetic Parameters for Etrasimod (Study APD334-008)

Analyte	Treatment	Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	Rac	AUC_{12} (ng·h/mL)

Geometric mean (min-max) is presented, except for T_{max} for which median (min-max) is presented
(-) indicates no value determined
R_{ac}, accumulation ratio, based on AUC_{tau} of Day 7 versus Day 1 (for a dose of 2 mg APD334 only)
Source: Study APD334-008 CSR Table 7

Figure 1. Proposed Biotransformation Pathways of Etrasimod in Human Plasma (Study APD334-008)



Note: Pathways are proposed based on general knowledge of metabolism and do not imply definitive pathways. Direct experimentation was not performed.

Source: Metabolite Profiling Report (Covance Study Report 8385954) Figure 32

2.2.1.4.2. 薬力学の結果：リンパ球数

エトラシモド投与後の末梢血中のリンパ球数の変化率は，第 8 日（2 mg）および第 15 日（4 mg）でそれぞれ−45.6 ± 9.3%および−64.6 ± 8.3%であった（008 試験総括報告書 Table 15.3.3.3）。Treatment B1（MXF–プラセボ）あるいは Treatment B2（プラセボ–MXF）ではリンパ球数のベースラインからの意義のある変化は認められず，Treatment B1 の第 8 日で 0.1 ± 22.3%，第 15 日で 1.9 ± 38.6%であり，Treatment B2 の第 8 日で−2.6 ± 8.9%，第 15 日で−0.4 ± 13.1%であった。

2.2.1.4.3. 薬力学の結果：心拍数

連続ホルター心電図モニタリングから，エトラシモドの用量および漸増により心拍数の軽度な減少が認められ，この影響は第 1 日（2 mg の初回投与）で最も顕著であった（M5.3.4.1 Study APD334-008 Cardiac Safety Report 参照）。以下に示すプラセボ補正後のベースラインからの変化量（ΔΔHR）は，投与前日の同時刻のベースライン値からの変化量に基づく。ΔΔHR の最大の減少は第 1 日の投与後 3 時間の時点で−15.1 bpm であり，平均値が−10.0 bpm 以上（負の方向）を認めたのは，投与後 2～6 時間および 8 時間の時点であった。各投与日ごとの最大平均 ΔΔHR は，第 7 日（2 mg の最終投与）で−8.5 bpm（投与 3 時間後），第 12 日（3 mg の最終投与）で−6.9 bpm（投与 2 時間後）ならびに第 14 日（4 mg の最終投与）で−6.0 bpm（投与 3 時間後）であった。

2.2.1.4.4. 心臓電気生理学検査

008 試験で MXF を用いた QTcF 感度測定法を確立した。第 1 日の初回エトラシモド 2 mg 投与後の ΔΔQTcF は，投与後 4 時間に 5.7 ms とピークに達し，投与後 10 時間（5.1 ms）を除き，すべての時点で平均値は 5 ms 未満であった（M5.3.4.1 Study APD334-008 Cardiac Safety Report Table 7.1.6.1）。第 7 日（2 mg の最終投与）の平均 ΔΔQTcF は，投与後最初の 7 時間で 3.5～6.4 ms の範囲で変動し，投与後 2 時間で最大であった。第 12 日（3 mg の最終投与）の平均 ΔΔQTcF は，投与前で 5.2 ms であり，投与後 5 時間でピークに達し 5.1 ms であった。エトラモドの最高用量を投与した第 14 日（4 mg の最終投与）の平均 ΔΔQTcF は，投与後最初の 5 時間で 5.7～6.6 ms（投与後 0.5 時間の 90% CI: 3.54, 9.71）の範囲で変動し，以降は小さくなった。いずれの評価日および時点における ΔΔQTcF の 90% CI の上限はすべて 10 ms 未満であった。また，モキシフロキサシン陽性対照は，想定通りの作用を示した。

心臓のリスクに対するエトラモドの影響をさらに評価するために，QTcF の曝露－反応関係のモデルを構築した。このモデルを用いた QT の影響（ΔΔQTcF）は，用量 3 mg および用量 4 mg における最高血漿中濃度の幾何平均値である 122 ng/mL および 157 ng/mL に対して，それぞれ 4.13 ms（90% CI: 1.70, 6.56）および 4.32 ms（90% CI: 1.47, 7.18）であった（M5.3.4.1 Study APD334-008 Cardiac Safety Report Table 7.1.14.1）。さらに，このモデルに基づくと，血漿中エトラシモド濃度が約 270 ng/mL までの範囲内であれば，10 ms を超える QT の影響（ΔΔQTcF）はない。

QRS 間隔に対するエトラシモドの影響は小さかった（M5.3.4.1 Study APD334-008 Cardiac Safety Report Table 7.1.8.3）。ΔΔQRS は，少数の例外を除き，第 7 日および第 12 日の ΔΔQRS は−2.0 ms 未満であり，また第 14 日の最高用量（4 mg）で−0.7～0.0 ms の範囲内であったことから，影響は最小限で臨床的に意味のある再分極への影響は認められなかった。PR 間隔に対する初回投与の影響は小さく（M5.3.4.1 Study APD334-008 Cardiac Safety Report Table 7.1.7.2），第 1 日の投与後 7 時間に平均 ΔΔPR は最大（6.6 ms）であったことから，影響は最小限で臨床的に意味のある伝導への影響は認められなかった。

2.2.1.5. APD334-009 試験（薬物間相互作用試験）

APD334-009 試験（以降，009 試験）は，健康治験参加者を対象に，フルコナゾール，ゲムフィブロジルまたはリファンピシンの併用下および非併用下でエトラシモドを単回投与したときの PK，安全性および忍容性を評価する単施設，非盲検，並行群間，2 期，固定順序試験であった。

エトラシモドは，別の消失経路である他の数種の CYP（CYP2C9，CYP3A4 および程度は低いが CYP2C19）の基質であることに加え，CYP2C8 の基質でもある。フルコナゾールは CYP2C9 お

よび CYP3A4 の両方に対する中程度の阻害薬かつ CYP2C19 の強い阻害薬である。ゲムフィブロジルは CYP2C8 の強い阻害薬である。リファンピシンは CYP2C8 および CYP2C9 の中程度の誘導薬かつ CYP2C19 および CYP3A4 の強い誘導薬である。

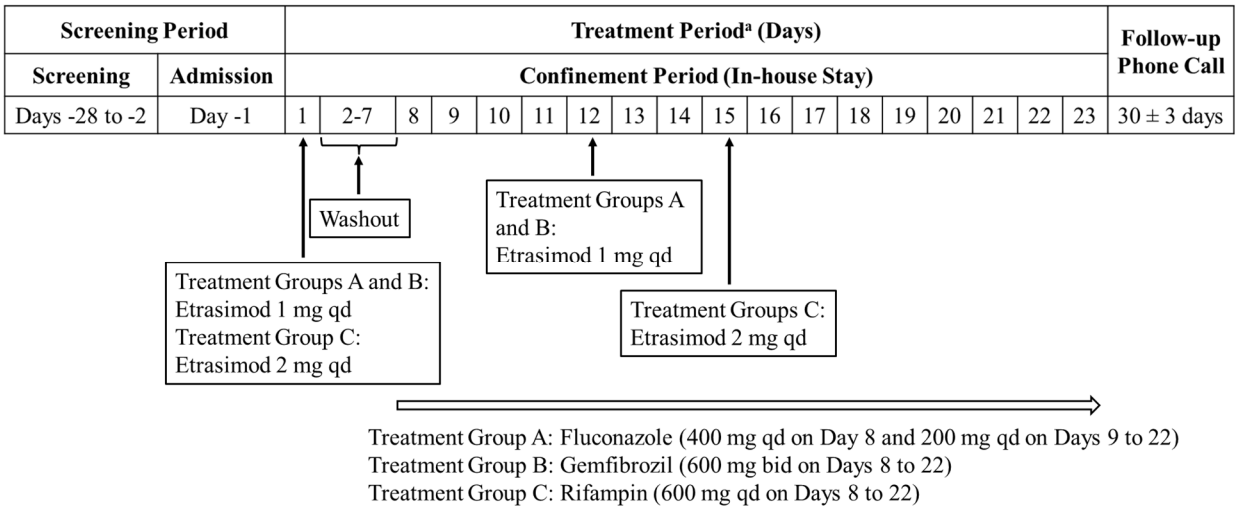
合計 56 例の健康治験参加者を組み入れ，53 例が試験を完了した。治験参加者は 3 つの投与群（Figure 2 に示した投与群 A，B および C）のいずれかに組み入れられた。各投与群は 2 期で構成され，エトラシモド（投与群 A および B では 1 mg，投与群 C では 2 mg）を単独投与した後 7 日間休薬する期間と，相互作用薬の定常状態下でエトラシモドを単回投与する期間とした。各群で使用された相互作用薬は，フルコナゾール（投与群 A：負荷投与 400 mg 後 200 mg を QD 投与），ゲムフィブロジル（投与群 B：600 mg を 1 日 2 回投与）およびリファンピシン（投与群 C：600 mg を QD 投与）であり，第 8 日から第 22 日まで投与した。すべての投与群において，夜間 10 時間以上の絶食後，朝にエトラシモドを投与し，投与後 2 時間は絶食（水を除く）とした。

エトラシモドと代謝物 M3 および M6 の血漿中 PK 評価用血液検体を，第 1 日の投与前および投与後 168 時間まで（全投与群），第 12 日の投与前および投与後 264 時間まで（投与群 A および B），第 15 日の投与前および投与後 192 時間まで（投与群 C）に採取した。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

PD 評価を目的としたリンパ球数の測定は実施しなかった。

心拍数測定は，バイタルサインおよび 12 誘導心電図の記録に基づいた。バイタルサインによる心拍数を，第 1 日（全投与群），第 12 日（投与群 A および B）および第 15 日（投与群 C）の投与前および投与後 6 時間まで毎時，投与後 8 時間および 24 時間に，加えて第 8 日に 5 分間安静後の座位にて記録した。バイタルサインから得られた心拍数を，第 1 日（全投与群），第 12 日（投与群 A および B），第 15 日（投与群 C）について投与群および時点別に要約した。心電図による心拍数を，第 1 日（全投与群），第 12 日（投与群 A および B），第 15 日（投与群 C）および第 23 日の投与前および投与 4 時間後に，5 分間安静後の仰臥位にて測定した。

Figure 2. Study Design Overview (Study APD334-009)



[a] Dosing Period 1: Day 1; and Dosing Period 2: Days 8 to 22.
Subjects will be discharged from the clinical unit on Day 23.
Source: Study APD334-009 CSR Figure 1

2.2.1.5.1. 薬物動態の結果

エトラシモドの PK パラメータの要約統計量（Table 13）ならびに統計解析結果（Table 14, Table 15 および Table 16）を示す。

投与群 A において，フルコナゾールは単回投与後のエトラシモドの C_{max} にほとんど影響を及ぼさなかったが，AUC_{inf} は 84%増加し（Table 14）,フルコナゾールは CYP2C9 および CYP3A4 の両方に対する中程度の阻害薬かつ CYP2C19 の強い阻害薬であり，エトラシモドは CYP2C9 および CYP3A4 の基質であり，また代謝酵素の寄与率は低いが CYP2C19 の基質であることと整合した。また，フルコナゾールによりエトラシモド代謝物 M3 および M6 の C_{max} はそれぞれ 29%および 28%低下したが，AUC は減少しなかった。

投与群 B において，ゲムフィブロジルは単回投与後のエトラシモドの C_{max} にほとんど影響を及ぼさなかったが，AUC_{inf} は 36%増加した（Table 15）。ゲムフィブロジルは CYP2C8 の強い阻害薬であり，エトラシモドは，他の数種の CYP（CYP2C9，CYP3A4 および代謝酵素の寄与率は低いが CYP2C19）の基質であることに加え，CYP2C8 の基質でもあることと整合した。ゲムフィブロジルは，M3 および M6 の C_{max} および M6 の AUC に対して，ほとんどまたは全く影響を及ぼさなかったが，M3 の AUC は 33%増加した。

投与群 C において，リファンピシンは単回投与後のエトラシモドの C_{max} をわずかに増加させ，AUC_{inf} は 49%減少した（Table 16）。リファンピシンは CYP2C8 および CYP2C9 の中程度の誘導薬かつ CYP2C19 および CYP3A4 の強い誘導薬であり，エトラシモドは CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 の基質であり，程度は低いが CYP2C19 の基質でもあることと整合した。リファンピシンは M3 および M6 の C_{max} をそれぞれ 38%および 44%増加させ，AUC をそれぞれ 47%および 48%減少させた。

エトラシモド単独投与では，エトラシモドの C_{max} および AUC における個体間変動（%CV）は，全投与群を通じてそれぞれ 23%～33%および 26%～32%であった（Table 13）。同様に，エトラシモドを相互作用薬と併用投与した場合でも，エトラシモドの C_{max} および AUC における個体間変動（%CV）は同様に，全投与群を通じてそれぞれ 25%～33%および 32%～36%であった。

Table 13. Pharmacokinetic Parameters – Etrasimod in Treatment Groups A, B, and C (PK Analysis Set) (Study APD334-009)

Parameter Statistic	Group A		Group B		Group C	
	Etrasimod 1 mg Day 1 (N = 18)	**Etrasimod 1 mg + Fluconazole Day 12 (N = 18)**	**Etrasimod 1 mg Day 1 (N = 18)**	**Etrasimod 1 mg + Gemfibrozil Day 12 (N = 18)**	**Etrasimod 2 mg Day 1 (N = 18)**	**Etrasimod 2 mg + Rifampin Day 15 (N = 18)**
C_{max} (ng/mL)						
n	18	18	18	18	18	18
Mean (SD)	19.0 (4.37)	21.4 (5.37)	19.5 (5.01)	22.0 (6.57)	34.2 (11.1)	36.0 (11.8)
%CV	23.0	25.1	25.8	29.9	32.6	32.9
AUC_{last} (ng·h/mL)						
n	18	18	18	18	18	18
Mean (SD)	725 (179)	1320 (444)	762 (214)	1040 (346)	1370 (560)	759 (243)
%CV	24.6	33.6	28.1	33.2	41.0	32.0
AUC_{inf} (ng·h/mL)						
n	18	18	18	18	17	18

Table 13. Pharmacokinetic Parameters – Etrasimod in Treatment Groups A, B, and C (PK Analysis Set) (Study APD334-009)

Parameter Statistic	Group A		Group B		Group C	
	Etrasimod 1 mg Day 1 (N = 18)	Etrasimod 1 mg + Fluconazole Day 12 (N = 18)	Etrasimod 1 mg Day 1 (N = 18)	Etrasimod 1 mg + Gemfibrozil Day 12 (N = 18)	Etrasimod 2 mg Day 1 (N = 18)	Etrasimod 2 mg + Rifampin Day 15 (N = 18)
Mean (SD)	759 (196)	1440 (514)	802 (232)	1100 (381)	1510 (488)	770 (243)
%CV	25.8	35.7	28.9	34.5	32.3	31.5
T_{max} (h)						
n	18	18	18	18	18	18
Median	5.005	6.980	4.005	3.980	4.000	2.005
Minimum	1.98	3.98	2.00	1.97	2.00	1.98
Maximum	8.02	8.05	24.11	7.95	8.02	6.01
$t_{½}$ (h)						
n	18	18	18	18	17	17
Mean (SD)	42.5 (7.64)	88.2 (16.7)	45.6 (7.22)	72.6 (18.9)	41.1 (8.07)	20.9 (6.72)
%CV	18.0	19.0	15.8	26.0	19.7	32.1
M3: MR AUC_{inf}						
n	11	8	10	16	13	16
Mean (SD)	0.27 (0.08)	0.16 (0.03)	0.26 (0.07)	0.32 (0.15)	0.28 (0.16)	0.28 (0.12)
%CV	29.0	18.2	26.2	47	57.6	44.4
M6: MR AUC_{inf}						
n	12	8	11	17	15	16
Mean (SD)	0.27 (0.09)	0.16 (0.04)	0.27 (0.11)	0.27 (0.14)	0.25 (0.13)	0.26 (0.1)
%CV	33.4	25.2	42.4	50.1	51.7	38.9

Source: Study APD334-009 CSR Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2 and Table 14.2.2.3

Table 14. Summary of Statistical Analyses of Etrasimod, M3, and M6 Primary PK Parameters in Group A – Etrasimod + Fluconazole versus Etrasimod Alone (Pharmacokinetic Analysis Set)

PK Parameter (Unit)	Etrasimod			Etrasimod+ Fluconazole			(Etrasimod + Fluconazole) / Etrasimod	
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	GMR	90% CI
Analyte: Etrasimod								
C_{max} (ng/mL)	18	18.5	(16.91 – 20.35)	18	20.8	(18.99 – 22.87)	1.12	(1.09 – 1.16)
AUC_{168} (ng•h/mL)	18	708	(635.43 – 788.92)	18	1140	(1026.67 – 1274.67)	1.62	(1.52 – 1.72)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	18	739	(656.12 – 831.35)	18	1360	(1208.83 – 1531.69)	1.84	(1.71 – 1.99)
Analyte: M3								
C_{max} (ng/mL)	18	1.85	(1.43 – 2.40)	18	1.31	(1.01 – 1.70)	0.710	(0.63 – 0.79)
AUC_{168} (ng•h/mL)	17	169	(129.73 – 221.09)	16	161	(122.98 – 209.85)	0.949	(0.87 – 1.04)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	11	205	(166.23 – 252.49)	8	222	(178.93 – 274.59)	1.08	(0.96 – 1.22)
Analyte: M6								

Table 14. Summary of Statistical Analyses of Etrasimod, M3, and M6 Primary PK Parameters in Group A – Etrasimod + Fluconazole versus Etrasimod Alone (Pharmacokinetic Analysis Set)

PK Parameter (Unit)	Etrasimod			Etrasimod+ Fluconazole			(Etrasimod + Fluconazole) / Etrasimod	
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	GMR	90% CI
C_{max} (ng/mL)	18	1.76	(1.29 – 2.40)	18	1.26	(0.93 – 1.73)	0.718	(0.66 – 0.79)
AUC_{168} (ng•h/mL)	16	158	(117.59 – 211.67)	17	153	(114.21 – 205.43)	0.971	(0.90 – 1.04)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	12	194	(156.48 – 240.80)	8	216	(173.20 – 268.65)	1.11	(1.01 – 1.22)

ANOVA with treatment as fixed effects and subject as random effect, after logarithmic transformation of the PK parameter, was used for the statistical analysis.
Source: Study APD334-009 CSR Table 11

Table 15. Summary of Statistical Analyses of Etrasimod, M3, and M6 Primary PK parameters in Group B – Etrasimod + Gemfibrozil versus Etrasimod Alone (Pharmacokinetic Analysis Set)

PK Parameter (Unit)	Etrasimod			Etrasimod+ Gemfibrozil			(Etrasimod + Gemfibrozil) / Etrasimod	
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	GMR	90% CI
Analyte: Etrasimod								
C_{max} (ng/mL)	18	18.8	(16.72 – 21.15)	18	21.1	(18.72 – 23.68)	1.12	(1.06 – 1.19)
AUC_{168} (ng•h/mL)	18	736	(653.33 – 828.02)	18	934	(829.99 – 1051.93)	1.27	(1.20 – 1.35)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	18	772	(679.22 – 876.85)	18	1050	(920.53 – 1188.38)	1.36	(1.26 – 1.46)
Analyte: M3								
C_{max} (ng/mL)	18	2.21	(1.88 – 2.59)	18	2.38	(2.02 – 2.79)	1.08	(0.96 – 1.21)
AUC_{168} (ng•h/mL)	18	201	(167.99 – 240.66)	18	249	(207.77 – 297.66)	1.24	(1.13 – 1.35)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	10	230	(182.16 – 291.52)	16	306	(242.64 – 385.17)	1.33	(1.22 – 1.45)
Analyte: M6								
C_{max} (ng/mL)	18	2.23	(1.87 – 2.66)	18	2.08	(1.75 – 2.48)	0.934	(0.82 – 1.06)
AUC_{168} (ng•h/mL)	18	191	(155.66 – 234.20)	18	216	(175.81 – 264.51)	1.13	(1.02 – 1.25)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	11	234	(181.36 – 301.19)	17	267	(208.10 – 341.43)	1.14	(1.02 – 1.28)

ANOVA with treatment as fixed effects and subject as random effect, after logarithmic transformation of the PK parameter, was used for the statistical analysis.
Source: Study APD334-009 CSR Table 14

Table 16. Summary of Statistical Analyses of Etrasimod, M3, and M6 Primary PK Parameters in Group C – Etrasimod + Rifampin versus Etrasimod Alone (Pharmacokinetic Analysis Set)

PK Parameter (Unit)	Etrasimod			Etrasimod+ Rifampin			(Etrasimod + Rifampin) / Etrasimod	
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	GMR	90% CI
Analyte: Etrasimod								
C_{max} (ng/mL)	18	27.8	(20.52 – 37.79)	18	34.6	(25.49 – 46.95)	1.24	(0.82 – 1.88)
AUC_{168} (ng•h/mL)	17	1390	(1238.93 – 1568.79)	18	733	(651.79 – 823.74)	0.526	(0.49 – 0.56)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	17	1460	(1290.22 – 1640.98)	18	737	(654.30 – 830.65)	0.507	(0.47 – 0.54)
Analyte: M3								
C_{max} (ng/mL)	17	3.52	(2.80 – 4.44)	17	4.86	(3.86 – 6.11)	1.38	(1.24 – 1.53)
AUC_{168} (ng•h/mL)	17	300	(230.06 – 390.04)	17	176	(135.25 – 229.29)	0.588	(0.52 – 0.66)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	13	340	(258.37 – 447.93)	16	182	(138.62 – 237.88)	0.534	(0.46 – 0.62)
Analyte: M6								
C_{max} (ng/mL)	17	3.45	(2.73 – 4.35)	17	4.96	(3.93 – 6.25)	1.44	(1.29 – 1.60)
AUC_{168} (ng•h/mL)	17	277	(211.65 – 362.43)	17	161	(122.82 – 210.33)	0.580	(0.52 – 0.65)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	15	347	(270.21 – 445.71)	16	180	(140.60 – 231.06)	0.519	(0.45 – 0.60)

ANOVA with treatment as fixed effects and subject as random effect, after logarithmic transformation of the PK parameter, was used for the statistical analysis.
Source: Study APD334-009 CSR Table 15

2.2.1.5.2. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサインおよび心電図の 2 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。いずれの投与群においても，初回投与時の心拍数減少作用に関して，用量依存的な小さな変化（減少）が 2 通りの測定法で類似していた。第 1 日の心電図検査の結果を以下に示す。

心電図測定値に基づく，第 1 日の投与後 4 時間の平均ΔHR（標準偏差）を投与群別に Table 17 に示す。

Table 17. Summary of Safety ECG Heart Rate Observed Change from Baseline by Treatment Group on Day 1 At Hour 4 Only (Study APD334-009)

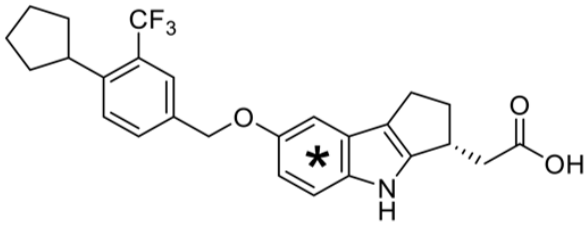
Heart Rate (bpm)	Treatment Group A [Etrasimod 1 mg Alone] (N = 19)	Treatment Group B [Etrasimod 1 mg Alone] (N = 19)	Treatment Group C [Etrasimod 2 mg Alone] (N = 18)
Baseline[a]			
HR mean (SD)	61.2 (9.1)	63.9 (8.0)	58.8 (8.2)
[Median (min, max)]	[61.0 (47, 80)]	[64.0 (49, 79)]	[57.5 (43, 73)]
Day 1, Hour 4			
HR mean (SD)	60.3 (6.7)	63.6 (7.5)	55.4 (5.9)
[Median (min, max)]	[61.0 (43, 72)]	[64.0 (52, 75)]	[57.0 (37, 63)]
ΔHR mean (SD)	−0.89 (8.3)	−0.32 (9.1)	−3.3 (6.9)
[Median (min, max)]	[−4.0 (−20, 12)]	[0.0 (−26, 13)]	[−4.0 (−17, 15)]

a. Baseline was the last HR measurement prior to the first dose on Day 1.
Source: Study APD334-009 CSR Table 14.4.1.4

2.2.1.6. APD334-107 試験（ヒトマスバランス試験）

107 試験は，健康治験参加者を対象に，[^{14}C]エトラシモド（Figure 3）を経口投与したときの吸収，代謝および排泄を検討する第 1 相，非盲検，非無作為化，単回投与試験である。[^{14}C]エトラシモドは，約 100 μCi の放射能を有し，エトラシモド 2 mg（2 mg/mL 製剤）を経口液として投与した。夜間 8 時間以上の絶食とし，投与後 4 時間絶食を継続した。8 例を組み入れ全例に投与した。5 例は試験を完了し，残りの 3 例は 1 日早い第 14 日の時点で治験を中止した。

Figure 3. Chemical Structure of [^{14}C]Etrasimod



* denotes ^{14}C distributed in the benzene ring

エトラシモドの血漿中濃度測定ならびに血漿中の代謝物プロファイルおよび同定に用いる血液検体を投与前および投与後 168 時間まで採取した。血漿中および全血中の総放射能測定用の血液検体を投与前から投与後 336 時間まで採取した（投与 14 日目に治験を中止した 3 例については，投与後 312 時間が最終採取時間であった）。尿検体を，投与前 12 時間，投与後 0～12 時間，12～24 時間，投与後 168 時間まで 24 時間間隔で採取した。可能であれば，投与前日から第 1 日の投与直前までに糞検体を 1 回採取した。投与後 0～24 時間ならびに第 1 日から投与後 168 時間まで 24 時間間隔で糞検体を採取した。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

全血球数算定による末梢血中リンパ球数評価用の血液検体を，第 1 日の投与前，投与後 6 時間，投与後 12 時間ならびに第 2 日および第 3 日に採取した。

心拍数測定は，バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図モニタリングの記録に基づいた。バイタルサインの心拍数は，スクリーニング時，投与 2 日前，第 1 日の投与前（投与前 45 分以内），投与後 1，2 および 4 時間ならびに第 2 日から退院日まで 1 日 1 回，5 分

間安静にした後に仰臥位で測定した。12 誘導心電図は，スクリーニング時，第 1 日の投与前（投与前 45 分以内），投与後 6 時間まで 1 時間ごとならびに退院日に実施した。連続ホルター心電図モニタリングは，投与前日の朝（投与前 24 時間）から第 2 日の朝（投与後 24 時間）まで実施した。

2.2.1.6.1. 薬物動態の結果

投与後，全身循環中に総放射能が検出され，血漿中および全血中の T_{max} の中央値はそれぞれ 6.01 時間および 7.01 時間であった（Table 18）。血漿中および全血中の放射能の $t_{½}$ の平均値はそれぞれ 89.0 時間および 78.0 時間であった。血漿中に対する全血中の AUC_{inf} 比の幾何平均値が 0.612 であったことから，放射能の血中の細胞成分への分布はわずかであることが示された。血漿中総放射能 C_{max} および AUC_{inf} の個体間変動（%CV）は，低中程度でそれぞれ 19%および 21%であった。

投与後，エトラシモドは吸収され，血漿中 T_{max} の中央値は 4.00 時間であった。血漿中エトラシモドは見かけ上単相性で消失し，$t_{½}$ の平均値は 37.8 時間であった（Table 18）。血漿中エトラシモドと血漿中総放射能の C_{max} を比較したところ，41.5 ng/mL および 49.9 ng·eq/g であり，エトラシモドの大部分が未変化体として吸収されており（約 83%），初回通過効果が低いことが示された。糞中に排泄された未変化体エトラシモドが少量であったこと（投与された放射能の 11.2%）ならびに腸管でエトラシモドの生体内変換がほとんど起こらないという仮定に基づくと，投与した放射能の全身循環への吸収は高いと考えられる。したがって，経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは確立されていないが，107 試験結果を踏まえると高いと考えられる。

エトラシモドの C_{max} および AUC_{inf} の個体間変動（%CV）は，低中程度でそれぞれ 24%および 31%であった。

[^{14}C]エトラシモドは，ヒトにおいて酸化，脱水素，硫酸抱合およびグルクロン酸抱合により広範に代謝され緩徐に消失した。循環血中に主要な代謝物は認められなかった。血中に最も多く認められた微量代謝物は酸化代謝物である M3 および M6 の 2 種類であり，総放射能の AUC_{312} の 10%未満を占めた（Table 19）。M3 および M6 は，エトラシモドと比較すると $S1P_1$ に対してそれぞれ 10 倍および 3 倍効力が弱く，$S1P_5$ 受容体に対する効力はそれぞれ 91 倍および 1.5 倍弱い（M2.6.2.2.1.5 参照）。代謝物プロファイルはすべての治験参加者で類似していた。血漿中総放射能の AUC_{inf}（4580 ng·eq·h/g）が血漿中エトラシモドの AUC_{inf}（1820 ng·h/mL）を上回っていたことから，代謝物が血中総放射能を大きく占めていることが示唆された（Table 18）。血漿中総放射能の 92%（4210 ng·eq·h/mL / 4580 ng·eq·h/mL）である血漿プールの放射性標識成分（AUC_{312}）に基づくと，エトラシモドは AUC_{312} 総放射能の 49%，残りの放射能は複数の微量代謝物が占めている（それぞれ 10%未満）（Table 19） 。

マスバランス試験の結果，エトラシモド関連物質の主な消失経路は糞中排泄であり，336 時間での総投与放射能における平均回収率は糞中で 82.0%，尿中で 4.89%であった。

糞中では，未変化体，M3 および M36（エトラシモド-オキシ硫酸塩）は平均値で，総投与放射能のそれぞれ 11.2%，22.1%および 18.9%を占めていた。尿中に未変化体は検出されず，比較的少量の放射能が複数の代謝物として尿中に排泄された。

血漿中，尿中および糞中に，それぞれ 11，21 および 9 種類の代謝物が検出された。これらの代謝物のうち 14 種類が同定された。代謝物の構造を生体内変換スキームに示した（Figure 18）

Table 18. Summary of Selected Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod in Plasma and Total Radioactivity in Plasma and Whole Blood(Study APD334-107)

Parameter	Plasma Etrasimod (N = 8)	Plasma Total Radioactivity (N = 8)	Whole Blood Total Radioactivity (N = 8)
C_{max} (ng/mL or ng·eq/g)	41.5 (22.7)	49.9 (18.9)	33.0 (14.8)
T_{max} (h)	4.00 (3.00, 8.00)	6.01 (6.00, 8.00)	7.01 (6.00, 8.00)
AUC_{last} (ng·h/mL or h·ng·eq/g)	1740 (31.4)	4250 (22.5)	2610 (24.2)
AUC_{inf} (ng·h/mL or h·ng·eq/g)	1820 (32.6)	4580 (22.4)	2810 (23.5)
$t_{½}$ (h)	37.8 (3.22)	89.0 (8.52)	78.0 (10.8)
AUC_{last} Plasma Etrasimod/ Total Radioactivity Ratio	NA	0.409 (11.1)	NA
AUC_{inf} Plasma Etrasimod/ Total Radioactivity Ratio	NA	0.397 (12.5)	NA
C_{max} Total [^{14}C] Radioactivity Blood/Plasma Ratio	NA	NA	0.662 (6.8)
AUC_{last} Total [^{14}C] Radioactivity Blood/Plasma Ratio	NA	NA	0.614 (3.8)
AUC_{inf} Total [^{14}C] Radioactivity Blood/Plasma Ratio	NA	NA	0.612 (3.6)

Note: Geometric mean (gCV) results are presented unless otherwise indicated. Median (minimum, maximum) is presented for Tmax and tlast. Arithmetic mean (SD) results are presented for t½. The corrected plasma etrasimod concentrations, multiplied by a ratio of 1.55 to account for composition of [^{14}C]etrasimod, were used to conduct the PK analysis. AUC and Cmax units for plasma etrasimod are ng·h/mL and ng/mL, respectively. AUC and Cmax for total radioactivity as ng h·eq/g and ng·eq/g, respectively.
Source: Study APD334-107 CSR Table 14.2.1-1 through Table 14.2.1-4

Table 19. Summary of Radiolabeled Components in Cross-Subject Extracted Plasma Pool (0 to 312 hours) (Study APD334-107)

Component Designation (identification)	Retention Time (mm:ss)	Percent of Total Radioactivity	Estimated AUC_{312} (ng eq·h/g)[a]
M3	40.30	8.27	348.2
M6	43.00	8.54	359.5
Etrasimod	67.30	49.28	2074.7
Region 1 (Unknown)	1.15	1.27	53.5
Region 2 (Unknown)	2.30	0.77	32.4
Region 5 (M17 + M43)	27.15	4.58	192.8
Region 8 (M28[b])	49.00	6.14	258.5
Region 11 (M29)	61.45	2.27	95.6
Sum of unknown trace metabolites	NA	18.9	794.8
Total [^{14}C]	NA	100	4210

a. Estimates were calculated using the following equation: AUC_{312} = Percent of Total Radioactivity × total plasma AUC_{312} pooled radioactivity (4210 ng eq·h/g; / 100.
b. This peak was identified by Covance.
Source: Study APD334-107 CSR, Appendix 16.2.5.5 and Appendix 16.2.5.4

2.2.1.6.2. 薬力学の結果：リンパ球数

平均値に基づくと，第 1 日の投与前ベースラインからのリンパ球数の変化率は，第 1 日（投与後 6 時間），第 1 日（投与後 12 時間），第 2 日，第 3 日および退院日（第 15 日）／早期中止時（第 14 日）で，それぞれ−47.4%，−31.6%，−15.8%，−10.5%および+10.5%であった（107 試験総括報告書 Table 14.3.4.1-3 参照）。

2.2.1.6.3. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサイン，心電図および連続テレメトリー（12 誘導心電図）の 3 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。心電図の結果を以下に示す。

時点別の 12 誘導心電図測定値に基づき，心拍数のベースラインから最も減少した平均値（SD）を Table 20 に示す。

Table 20. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline (Study APD334-107)

Heart Rate (bpm)	[^{14}C]Etrasimod 2 mg Single-Dose (N = 8)
Baseline[a]	
HR mean (SD)	58 (7.1)
[Median (min, max)]	[57 (47, 67)]
Day 1	
Observed Time of Maximal Change Postdose (hours)	2
HR mean (SD)	48 (5.7)
[Median (min, max)]	[48 (36, 55)]
ΔHR mean (SD)	−10 (6.4)
[Median (min, max)]	[−11 (−18, 1)]

a. Baseline was the last HR value prior to dosing.
Source: Study APD334-107 CSR Tables 14.3.4.3-1 and 14.3.4.3-2

2.2.1.7. APD334-108 試験（肝機能障害）

APD334-108 試験（以降，108 試験）は，軽度，中等度または重度の肝機能障害を有する治験参加者ならびに人口統計学的特性（年齢，性別および体重）をマッチさせた肝機能正常治験参加者を対象に，エトラシモド 2 mg の PK，安全性および忍容性を評価する非盲検，非無作為化，単施設，単回投与，並行群間比較試験であった。夜間 10 時間以上の絶食後，エトラシモド錠 2 mg を投与し，投与後 4 時間は絶食とした。36 例の治験参加者を組み入れ，全例に投与し，35 例が試験を完了した。スクリーニング時の CP スコアに基づき，以下の投与群に治験参加者を組み入れた。

投与群 1：肝機能正常

投与群 2：軽度（CP 分類 A）

投与群 3：中等度（CP 分類 B）

投与群 4：重度（CP 分類 C）

エトラシモドと代謝物 M3 および M6 の PK 評価用血液検体および尿検体を，第 1 日から第 8 日までの規定の時点で採取し，さらに第 14 日（± 1 日）および第 21 日（± 1 日）に血液検体を採取した。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

全血球数算定による末梢血中のリンパ球数評価用の血液検体を，スクリーニング時，投与前日，第 1 日（投与前，投与後 6 時間および 12 時間），第 2 日，第 3 日および第 8 日の投与前，退院日，第 14 日（± 1 日）および第 21 日（± 1 日）の追跡調査日に採取した。

心拍数測定は，バイタルサインおよび 12 誘導心電図の記録に基づいた。バイタルサインの心拍数は，5 分間以上安静にした後に仰臥位で測定した。バイタルサインは，スクリーニング時，投与前日，第 1 日の投与前，投与後 1，2 および 4 時間に，第 2 日から退院日あるいは早期中止時まで 1 日 1 回，第 14 日（±1 日）および第 21 日（±1 日）の追跡調査日に測定した。心電図は，5 分間以上安静にした後に仰臥位で測定した。12 誘導心電図は，スクリーニング時，第 1 日の投与前，投与後 1，2，3，4，5 および 6 時間後，退院日あるいは早期中止時，第 14 日（±1 日）および第 21 日（±1 日）の追跡調査日に測定した。

2.2.1.7.1. 薬物動態の結果

エトラシモド 2 mg の単回経口投与後，エトラシモドは吸収され，T_{max} の中央値は，肝機能正常群，軽度群，中等度群および重度肝機能障害群全体を通して 4～8 時間の範囲であった（Table 21）。エトラシモドの $t_{½}$の算術平均値は肝機能の低下に伴って延長し，肝機能正常群では 43.9～59.5 時間の範囲であり，すべての肝機能障害群では 55.7～76.5 時間であった（PK 用検体は投与後 20 日までの採取した）。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 C_{max} の幾何平均値は同程度であった。肝機能障害の重度に伴い，AUC_{inf} の幾何平均値は増加し，重度肝機能障害群では肝機能正常群に対して約 1.6 倍に上昇した。すべての肝機能障害群および肝機能正常群で，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} で 15%～31%および AUC_{inf} で 20%～34%であった。

エトラシモドの血漿蛋白結合率は高かった。エトラシモドの非結合型分率の平均値は，肝機能正常群では 4.17%～4.51%であり，軽度群，中等度群および重度肝機能障害群でそれぞれ 3.42%，2.87%および 1.87%であった（108 試験総括報告書 Table 12）。したがって，想定外ではあったが，肝機能の低下につれてエトラシモドの非結合型分率もわずかに低下する傾向が認められた。肝機能正常群と比較して，中等度および重度肝機能障害群では $C_{max,u}$ の幾何平均値は低かった（108 試験総括報告書 Table 13）。一方，$AUC_{inf,u}$ の幾何平均値は，いずれの肝機能障害群でも，肝機能正常群と同程度であった。

代謝物（M3 および M6）の両方において，曝露量（C_{max}，AUC_t および AUC_{inf}）ならびに代謝比（MR_{AUC}）の幾何平均値は，いずれの肝機能障害群でも，肝機能正常群より高かった（Table 21）。

Table 21. Summary of Selected Etrasimod Plasma Pharmacokinetic Parameters (Study APD334-108)

Analyte: Etrasimod

Parameter	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Matched Controls (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Matched Controls (N = 8)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)	Matched Controls (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	31.6 (28.7)	33.4 (15.2)	31.5 (30.5)	35.3 (26.3)	42.0 (22.5)	40.5 (29.5)
T_{max} (h)	5.00 (2.00-12.00)	5.00 (1.98-8.08)	8.00 (4.00-12.00)	4.00 (1.98-8.00)	7.00 (4.00-12.00)	5.00 (1.98-8.00)
AUC_t (ng·h/mL)	1350 (33.7)	1320 (20.5)	1710 (30.9)	1370 (21.3)	2570 (26.9)[a]	1710 (23.5)[a]
AUC_{24} (ng·h /mL)	561 (30.0)	576 (15.9)	614 (29.9)	611 (20.1)	809 (20.7)	703 (22.2)
AUC_{inf} (ng·h /mL)	1390 (34.1)	1370 (20.1)	1760 (31.1)	1410 (20.3)	2730 (26.4)	1740 (20.6)
$t_{1/2}$ (h)	55.7 (33.8)	43.9 (14.9)	69.7 (39.2)	49.0 (16.6)	76.5 (15.0)	59.5 (14.8)
M3: MR AUC_{inf}	0.42 (0.16)	0.28 (0.10)	0.48 (0.17)	0.35 (0.15)	0.49 (0.16)	0.27 (0.13)
M6: MR AUC_{inf}	0.39 (0.17)	0.21 (0.07)	0.35 (0.13)	0.27 (0.12)	0.30 (0.14)	0.23 (0.09)

a. n = 5

Note: Geometric mean (gCV) results are presented unless otherwise indicated.
Median (minimum-maximum) is presented for Tmax. Arithmetic mean (standard deviation) presented for $t_{1/2}$, M3 MR and M6 MR.
Source: Study APD334-108 CSR Table 14.2.2-1.1, Table 14.2.2-1.2 and Table 14.2.2-1.3

2.2.1.7.2. 薬力学の結果：リンパ球数

末梢血中のリンパ球数は，すべての投与群において，エトラシモド 2 mg の単回投与後，速やかに減少した。第 1 日（投与前，投与後 6 時間および 12 時間），第 2 日，第 3 日，退院日（第 8 日）ならびに第 14 日（± 1 日）および第 21 日（± 1 日）の追跡調査日における，末梢血中のリンパ球数ならびにベースラインからの変化量の要約統計量を 108 試験総括報告書に示す（Table 14.3.4.1-3 および Table 14.3.4.1-4）。ベースラインからの変化率の推定最大平均値は，投与後 6 時間で肝機能正常，軽度肝障害，中等度肝障害および重度肝障害において，それぞれ −33.3%，−23.5%，−35.7%および−27.8%であった。第 2 日または第 3 日までに，平均リンパ球数はいずれの投与群でもベースライン値付近に戻った。

2.2.1.7.3. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサインおよび心電図の 2 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。すべての肝機能障害群を通じて，いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。心電図の結果を以下に示す（Table 22）。

Table 22. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline by Hepatic Function Group on Day 1 (Study APD334-108)

Heart Rate (bpm)	Normal Hepatic Function (N = 14)	Mild Hepatic Function (N = 8)	Moderate Hepatic Function (N = 8)	Severe Hepatic Function (N = 6)
Baseline[a]				
HR mean (SD) [Median (min, max)]	64 (6.2) [63 (52, 74)]	61 (4.9) [60 (54, 68)]	63 (8.1) [61 (54, 81)]	70 (10.9) [66 (60, 89)]
Day 1				
Observed Time of Maximal Change Postdose (hours)	3	2	3	6
HR mean (SD) [Median (min, max)]	54 (6.7) [54 (42, 65)]	54 (5.2) [54 (49, 64)]	55 (6.7) [53 (47, 67)]	57 (5.6) [56 (51, 65)]
ΔHR mean (SD) [Median (min, max)]	−10 (7.9) [−10 (−28, 6)]	−7 (4.7) [−6 (−15, 0)]	−9 (4.5) [−9 (−14, −2)]	−13 (12.5) [−9 (−36, 0)]

a. Baseline was mean of triplicate actual values prior to dosing on Day 1.
Source: Study APD334-108 CSR Table 14.3.4.3-1 and Table 14.3.4.3-2

2.2.1.8. APD334-109 試験（日本人と外国人の PK および PD の比較試験）

109 試験は，健康な日本人および白人治験参加者を対象に，エトラシモドを反復投与（QD）したときの，PK，PD，安全性および忍容性を評価する試験であった。治験参加者に，エトラシモド 1 mg，2 mg あるいはプラセボ（すべて錠剤）を QD で 7 日間反復投与し，1 週間の休薬後，単回投与を行った（後者は，休薬後の初回投与の心拍数変化を評価することを目的とした）。試験は以下の 4 つの投与群で構成された。

- 投与群 1：日本人にエトラシモド 1 mg またはプラセボを投与
- 投与群 2：白人にエトラシモド 1 mg またはプラセボを投与
- 投与群 3：日本人にエトラシモド 2 mg またはプラセボを投与
- 投与群 4：白人にエトラシモド 2 mg またはプラセボを投与

各投与群で，12 例の治験参加者を 5：1 の割合でエトラシモド群またはプラセボ投与群に無作為に割り付けた（実薬 10 例，プラセボ 2 例）。すべての治験参加者が少なくとも 1 回の投与を受けた。すべての治験参加者に，すべての投与日で夜間 8 時間以上の絶食後，朝に治験薬を投与した。第 1，7 および 15 日の投与後 4 時間は絶食（水以外の飲食禁止）とし，それ以外のすべての投与日は，投与後 1 時間から食事摂取を許容した。49 例（白人：25 例，日本人：24 例）が組み入れられ， 46 例（白人：23 例，日本人：23 例）が試験を完了した。

エトラシモドと代謝物 M3 および M6 の血漿中 PK 評価用血液検体を，第 1 日の投与前および投与後 24 時間まで頻回採取した。第 3，5，6 および 7 日にエトラシモドのトラフ濃度測定用の血液検体を採取した。また，第 7 日の投与前（トラフ濃度）に血液検体を採取し，投与後 168 時間まで頻回採取した。第 15 日は，部分的な PK プロファイルを得るために，投与前および投与後 6 時間まで 1 時間ごとに採取した。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

全血球数算定による末梢血中リンパ球数評価用の血液検体を，第 1～7 日および第 15 日の投与前に採取した。第 8～14 日は第 1～7 日と同様の採血時刻で採取した。末梢血リンパ球免疫表現型分類用の血液検体を，第 1，3，5，7 および 15 日の投与前に採取した。免疫表現型分類は，

凍結保存した末梢血単核球に対して，フローサイトメトリーにより，適応および自然免疫細胞の 21 個の異なるサブセットを同定するための 17 色抗体パネルを用いて実施した（M5.3.3.3 Study APD334-109 Immunophenotyping Report TR20-007）。

心拍数測定は，バイタルサインおよび 12 誘導心電図の記録に基づいた。バイタルサインの心拍数は，スクリーニング時，第 1 日および第 15 日の投与前，投与後 1，2，3，4，5 および 6 時間に，立位および仰臥位（5 分間の安静後）で測定した。加えて，第 2，3，6，9，11 および 14 日に仰臥位にて測定した。心電図による心拍数は，スクリーニング時，第 1 日および第 15 日の投与前，投与後 1，2，3，4，5 および 6 時間に測定した。

2.2.1.8.1. 薬物動態の結果

エトラシモドを単回および反復投与したとき，エトラシモド曝露量（C_{max} および AUC）は，日本人治験参加者および白人治験参加者の両方において用量比例性を示した。血漿中 PK パラメータを Table 23 および Table 24 に示す。日本人では，白人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）がやや高かった。日本人の平均体重は 66.03 kg，白人の平均体重は 79.82 kg であった。したがって，C_{max} および AUC_{tau} を用量および体重により補正すると（Table 25），白人に対する日本人の幾何平均値の比の点推定値はほぼ 1 となり，民族集団間で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。

Table 23. Summary of Selected Plasma PK Parameters for Etrasimod Following Single Oral Dose Administration (1 mg and 2 mg) to Healthy Japanese and Caucasian Adult Male Subjects – Day 1 (Study APD334-109)

Parameter (Unit)	Statistic	1 mg		2 mg	
		Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian
C_{max} (ng/mL)	Mean	23.4	18.3	45.0	29.5
	SD	4.80	2.52	6.30	3.64
	%CV	20.6	13.8	14.0	12.3
T_{max} (h)	Median	4.000	4.000	3.017	3.508
	Range	1.98-5.00	2.00-8.03	2.00-5.03	2.00-5.00
AUC_{tau} (ng·h/mL)	Mean	379	312	687	481
	SD	60.6	50.9	117	62.8
	%CV	16.0	16.3	17.0	13.0

Source: Study APD334-109 CSR Table 14.2.2.1

Table 24. Summary of Selected PK Parameters for Etrasimod Following Multiple Oral Dose Administration (1 mg and 2 mg) to Healthy Japanese and Caucasian Adult Male Subjects – Day 7 (Study APD334-109)

Parameter (Unit)	Statistic	1 mg		2 mg	
		Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian
C_{max} (ng/mL)	Mean	48.9	38.7	91.4	73.8
	SD	8.39	9.33	21.1	13.6
	%CV	17.1	24.1	23.1	18.4
T_{max} (h)	Median	4.492	4.000	4.000	4.000
	Range	3.97-15.97	2.00-6.00	2.00-12.10	2.98-6.00
C_{trough} (ng/mL)	Mean	25.1	20.0	47.3	35.4
	SD	6.75	6.91	11.4	5.78
	%CV	26.9	34.6	24.0	16.3

Table 24. Summary of Selected PK Parameters for Etrasimod Following Multiple Oral Dose Administration (1 mg and 2 mg) to Healthy Japanese and Caucasian Adult Male Subjects – Day 7 (Study APD334-109)

Parameter (Unit)	Statistic	1 mg		2 mg	
		Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian
AUC_{tau} (ng·h/mL)	Mean	826	660	1570	1210
	SD	156	183	317	194
	%CV	18.8	27.8	20.1	16.1
$t_{1/2}$ (h)	Mean	40.1	36.4	39.4	41.7
	SD	6.39	6.78	5.09	9.14
	%CV	15.9	18.6	12.9	21.9
R_{ac}(AUC)	Mean	2.18	2.10	2.31	2.52
	SD	0.220	0.340	0.387	0.339
	%CV	10.1	16.2	16.8	13.4
M3: MR	Mean	0.26	0.34	0.30	0.32
	SD	0.09	0.07	0.07	0.07
	%CV	33.2	18.9	22.1	21.9
M6: MR	Mean	0.28	0.32	0.33	0.30
	SD	0.09	0.06	0.07	0.05
	%CV	33.7	20.4	21.9	15.3

Source: Study APD334-109 CSR Table 14.2.2.4 and Table 14.2.2.5

Table 25. Statistical Analysis of Dose-Body Weight Normalized PK Parameters for Effect of Ethnicity (PK Analysis Set; Study APD334-109)

Dosing Day	Parameter	Treatment	N	Geometric LSM Japanese	N	Geometric LSM Caucasian	Ratio of Means Japanese/ Caucasian	90% CI
1	C_{max} (ng/mL)/ (mg/kg)	1 mg Etrasimod	10	1459.84	10	1310.77	1.11	(0.97, 1.28)
		2 mg Etrasimod	10	1420.97	10	1203.30	1.18	(1.03, 1.35)
		Combined Treatment	20	1440.27	20	1255.89	1.15	(1.04, 1.26)
	AUC_{tau} (ng·h/mL)/ (mg/kg)	1 mg Etrasimod	10	23858.14	10	22235.41	1.07	(0.93, 1.24)
		2 mg Etrasimod	10	21596.08	10	19595.71	1.10	(0.96, 1.27)
		Combined Treatment	20	22698.95	20	20873.88	1.09	(0.98, 1.20)
7	C_{max} (ng/mL)/ (mg/kg)	1 mg Etrasimod	10	3076.42	10	2724.96	1.13	(0.95, 1.34)
		2 mg Etrasimod	10	2843.31	10	2982.12	0.95	(0.80, 1.14)
		Combined Treatment	20	2957.57	20	2850.64	1.04	(0.92, 1.17)
	AUC_{tau} (ng·h/mL)/ (mg/kg)	1 mg Etrasimod	10	51750.83	10	46149.14	1.12	(0.95, 1.33)
		2 mg Etrasimod	10	49231.10	10	48964.40	1.01	(0.85, 1.19)
		Combined Treatment	20	50475.24	20	47535.93	1.06	

Table 25. Statistical Analysis of Dose-Body Weight Normalized PK Parameters for Effect of Ethnicity (PK Analysis Set; Study APD334-109)

			(0.94, 1.20)

Analysis of covariance (ANCOVA): PK parameters are the dependent variables and treatment, ethnicity, body weight, and ethnicity by treatment interaction as fixed effects and subject as random effect
Source: Study APD334-109 CSR Table 14.2.3.4.

2.2.1.8.2. 薬力学の結果：リンパ球数

日本人と白人の両集団において，第 2 日から第 8 日にかけて，リンパ球数の中央値について，用量依存的かつ漸進的に，ベースラインからの減少が認められた（第 1 日に頻回の全血球数算定は収集しなかった）。リンパ球数のベースラインからの変化率の最大平均値は，プラセボ群で−24%，日本人 1 mg 群で−36%，白人 1 mg 群で−31%，日本人 2 mg 群で−54%，白人 2 mg 群で−54%であった（109 試験総括報告書 Table 14.2.4.4）。エトラシモドあるいはプラセボの反復投与後のリンパ球数への影響について，日本人と白人の両集団間で，明らかな差は認められなかった。すべてのエトラシモド群において，7 日間の休薬後（第 15 日），リンパ球数の中央値はベースライン付近まで回復した。

免疫表現型分類として末梢血 B 細胞，樹状細胞，単球，マクロファージ，NK 細胞および T 細胞サブセットを評価した。概して，エトラシモドを投与した治験参加者では，B 細胞［メモリーB 細胞（B_{MEM}）およびナイーブ B 細胞（B_N）］，$CD4^+$ T_{CM}，$CD4^+$ T_N，Th17，Th2，T_{REG}，$CD8^+$ T_{CM} および $CD8^+$ T_N の細胞数の中央値は，用量依存的に減少し第 7 日の投与前に最低値に達した。NK 細胞，樹状細胞，$CD4^+$ Tem 細胞，$CD4^+$ T_{EM} 細胞，ヘルパーT 細胞 1（Th1 細胞），$C8^+$ T_{EM} 細胞，$CD8^+$ T_{EM} 細胞，NK T 細胞，単球およびマクロファージに対して，顕著な治療効果の影響はなかった。

2.2.1.8.3. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサインおよび心電図の 2 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。日本人および白人の両集団にて，いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。第 1 日目の心電図の結果を以下に示す。

第 1 日の時点別の心電図による心拍数測定値に基づく各投与群におけるベースラインからの変化量（ΔHR）の平均（SD）の最大値を Table 26 に示す。

Table 26. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Reduction from Day 1 Baseline by Treatment Group on Day 1 (Study APD334-109)

Heart Rate (bpm)		Japanese 1 mg Etrasimod (N = 10)	Caucasian 1 mg Etrasimod (N = 10)	Japanese 2 mg Etrasimod (N = 10)	Caucasian 2 mg Etrasimod (N = 10)	Japanese Placebo (N = 4)	Caucasian Placebo (N = 5)
	Baseline[a]						
HR mean (SD) [Median (min, max)]		60.3 (12.1) [57.5 (47, 89)]	58.6 (5.6) [59.0 (51, 70)]	59.5 (7.5) [59.5 (52, 76)]	62.4 (10.5) [65.5 (47, 74)]	55.3 (4.6) [53.5 (52, 62)]	62.6 (1.8) [63.0 (60, 65)]
	Day 1						
Observed Time of Maximal Change Postdose (hours)		4	4	2	4	4	4
HR mean (SD) [Median (min, max)]		49.0 (5.7) [48.5 (41, 61)]	51.0 (6.6) [49.5 (41, 64)]	47.1 (7.5) [47.5 (35, 58)]	46.1 (6.1) [45.0 (39, 56)]	56.0 (6.4) [56.0 (50, 62)]	57.0 (4.6) [57.0 (50, 62)]
ΔHR mean (SD) [Median (min, max)]		−11.3 (11.5) [−9.0 (−40, 5)]	−7.6 (2.8) [−7.0 (−13, −4)]	−12.4 (3.9) [−12.5 (−18, −6)]	−16.3 (9.6) [−13.5 (−34, −7)]	0.8 (6.3) [−1.5 (−4, 10)]	−5.6 (2.9) [−6.0 (−10, −3)]

a. Baseline was the last non-missing predose HR measurement prior to the first dose on Day 1.
Source: Study APD334-109 CSR Table 14.3.6.2

2.2.1.9. APD334-110 試験（心臓力学的影響）

110 試験は，健康治験参加者を対象に，5 種類の用法用量でエトラシモドを投与したときの心臓力学的影響を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

急速投与では，徐放性製剤を模して，最初の 2 日間は 1 日当たり合計 2 mg のエトラシモドを分割投与し，その後，第 3 日にエトラシモド 2 mg を単回投与した（コホート C，コホート D およびコホート E）。緩徐投与では，エトラシモドの 1 日当たりの用量を 6 日間かけて 0.25 mg から 2 mg まで漸増した（コホート B）。これらの投与方法を，エトラシモド 2 mg QD を 3 日間急速投与する超急速投与（コホート A）を対照として比較した。治験薬として EPS（2 mg/mL 製剤）を，シリンジを用いて経口投与した。

90 例の治験参加者を組み入れ，86 例が試験を完了した。本承認申請には，コホート A およびコホート B のみが該当することを考慮し，本項ではこれら 2 つのコホートの結果を要約する（コホート C，コホート D およびコホート E の詳細は 110 試験総括報告書に記載）。コホート A およびコホート B に，それぞれ 19 例の治験参加者（エトラシモド群 13 例，プラセボ群 6 例）を組み入れ，以下の投与（Figure 4）を行った。

Figure 4. Treatment Regimens (Study APD334-110)

Cohort A (Ultra-Rapid Desensitization Treatment A; Control): Subjects in Cohort A were randomized (active:placebo, 13:6) and received the following qd (morning) doses:

Day	1	2	3
Dose (mg)	2	2	2

Cohort B (Slow Desensitization Treatment B): Subjects in Cohort B were randomized (active:placebo, 13:6) and received the following qd (morning) doses:

Day	1	2	3	4	5	6
Dose (mg)	0.25	0.25	0.5	0.75	1.25	2

コホート A およびコホート B の各投与日の 1 回目の投与は，夜間 8 時間以上の絶食後，朝に行い，投与後 4 時間は絶食とした。コホート A では，エトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体を，スクリーニング時，第 1，2 および 3 日の投与前に採取し，加えて，コホート B では第 4，5 および 6 日の投与前にも採取した。PK パラメータはベイズ推定値を用いた。全血球数算定による末梢血中リンパ球数評価用の血液検体を，コホート A では，第 1，2，3 および 4 日の投与前ならびに第 11 日（±2 日）の追跡調査時に採取し，コホート B では，第 1，2，3，4，5，6 および 7 日の投与前ならびに第 14 日（±2 日）の追跡調査時に採取した。

心拍数測定は，バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図モニタリングの記録に基づいた。バイタルサインおよび 12 誘導心電図による心拍数測定は，5 分間以上安静にした後に仰臥位で測定した。バイタルサインによる心拍数は，コホート A では，スクリーニング時，投与 2 日前，投与前日，第 1，2 および 3 日の投与前および投与後 4 時間ならびに第 11 日（±2 日）の追跡調査時に測定し，加えて，コホート B では第 4，5，6 日および第 14 日（±2 日）に測定した。12 誘導心電図による心拍数は，スクリーニング時，投与 2 日前，投与前日，第 1，2 および 3 日の投与前ならびに投与後 1，3，6，12 および 24 時間に測定し，加えて，コホート B では第 4，5 および 6 日の投与前ならびに投与後 1，3，6，12 および 24 時間ならびに第 14 日（±2 日）の追跡調査時に測定した。連続ホルター心電図による心拍数は，第 1 日に初回投与予定時刻の 25 時間前から第 4 日（コホート A）または第 7 日（コホート B）の退院日まで記録した。心拍数への影響（連続ホルター心電図モニタリング）は以下の 2 つの方法で判定した。

- 投与前日から第 3 日（コホート A）または第 6 日（コホート B）の投与前ならびに投与後 1，2，3，4，5，6，7，8，9，10，12，15，18，21 および 24 時間（翌日の投与前）に，仰臥位での連続ホルター心電図モニタリングの 5 分間から得た心拍数
- 治験参加者が自由に移動できる状態での連続ホルター心電図モニタリングから測定された平均 hHR

上記の 2 つの心拍数の指標について，i）投与前日の同時刻のベースライン値からの変化量，すなわち，投与後各時点に対応する投与前日の対応する時点の適用，ii）第 1 日の投与前ベースラインからの変化量および iii）各投与日（第 1～6 日）の投与前ベースラインからの変化量，の 3 種類のベースラインを考慮した方法を用いてさらに評価した。

本項では，連続ホルター心電図モニタリングから特定の hHR 指標のみを要約し，その他（バイタルサイン，12 誘導心電図，その他の連続ホルター心電図モニタリングからの心拍数および

hHR）については，110 試験総括報告書および M5.3.4.1 Study APD334-110 Cardiac Safety Report に詳述した。

2.2.1.9.1. 薬物動態の結果（コホート A およびコホート B）

コホート A およびコホート B のエトラシモドの血漿中 PK パラメータのベイズ推定値の要約を Table 27 に示す。コホート A の AUC_{inf}（全投与期間および投与後の総エトラシモド血漿中曝露量を反映）の幾何平均値は，コホート B よりも 11.8%高かったが，これは主に，総投与量がコホート A（3 日間で 6 mg）ではコホート B（6 日間で 5 mg）と比較して 20%高かったことにより説明された。

Table 27. Summary of Selected Post-Hoc Estimated Etrasimod PK Parameters by Study Day for Cohorts A and B (APD334-110)

PK Parameter	Day	Cohort A (Non-Titration) (n = 13)	Cohort B (Titration) (n = 13)
AUC_{24} (ng·hr/mL)	1	567 (19.1)	72.3 (23.7)
	2	892 (18.9)	113 (24.0)
	3	1110 (18.3)	211 (24.6)[a]
	4	—	353 (22.3)[b]
	5	—	580 (22.3)[b]
	6	—	996 (23.6)[b]
AUC_{72} (ng·hr/mL)	All	2570 (18.3)	415 (21.8)[b]
AUC_{144} (ng·hr/mL)	All	3740 (19.2)	2340 (22.6)[b]
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	All	4360 (20.0)	3900 (23.7)[b]
C_{max} (ng/mL)	1	29.8 (20.0)	3.78 (23.9)
	2	46.0 (20.0)	5.79 (23.8)
	3	57.8 (18.3)	10.8 (25.3)[a]
	4	—	18.0 (22.9)[b]
	5	—	29.6 (22.8)[b]
	6	—	51.6 (25.0)[b]
	All	57.8 (18.3)	51.6 (25.0)[b]
T_{max}[c] (hr)	1	4.2 (2.7, 7.1)	5.6 (4.1, 8.6)
	2	3.4 (2.3, 7.3)	4.9 (3.6, 7.1)
	3	2.9 (2.5, 4.1)	5.6 (2.5, 8.7)[a]
	4	—	5.5 (2.4, 8.5)[b]
	5	—	5.5 (2.5, 8.5)[b]
	6	—	4.1 (2.6, 9.3)[b]
	All	50.9 (50.5, 52.1)	124.1 (122.6, 129.3)[b]

a. n = 12
b. n = 11
c. Median (minimum, maximum)
Note: Dosing was incomplete in 3 subjects: 2 subjects in Cohort B received their last doses on Days 3 and 2, respectively; one subject in Cohort E received their last dose on Hour 6 of Day 2. Their results are not included in exposure summaries for any time after their first missed dose.
Results are presented as geometric mean (gCV), except as noted above.
Source: ARE0301H (Post Hoc PK Report) Table 7

2.2.1.9.2. 薬力学の結果：リンパ球数（コホート A およびコホート B）

末梢血中のリンパ球数のベースライン平均値に対する平均変化量の比による（110 試験総括報告書 Table 14.3.2-2），変化率の最大値は，コホート A（エトラシモド投与），コホート A（プラセボ投与），コホート B（エトラシモド投与）およびコホート B（プラセボ投与）で，それぞれ

−48.9%（第 4 日），−11.2%（第 3 および 4 日），−37.9%（第 7 日）および−17.4%（第 2 日）であった。

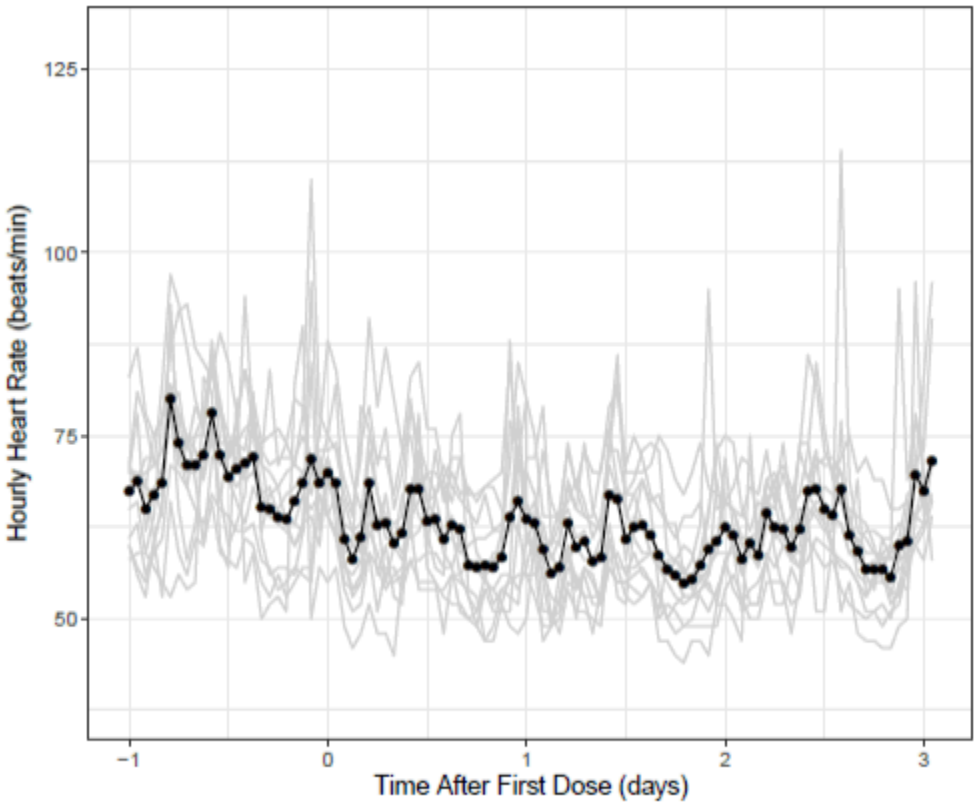
2.2.1.9.3. 薬力学の結果：心拍数（コホート A およびコホート B）

バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図モニタリングの 3 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。概して，すべての投与群を通じて，いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。連続ホルター心電図の結果を以下に要約する。予想通り，第 1 日の心拍数の減少量はコホート A（非漸増）の方がコホート B（漸増）より大きかったが，コホート B の 6 日間の漸増期間を通した心拍数の減少量は，コホート A の第 1 日と同程度であった。

連続ホルター心電図モニタリングから抽出した心電図に基づく心拍数および hHR（1 時間当たりの心拍数）の影響については，M5.3.4.1 Study APD334-110 Cardiac Safety Report に詳述した。概して，連続ホルター心電図モニタリング記録から算出された未補正，ΔHR，ΔΔHR および hHR のいずれの平均値においても，同様の所見および傾向が認められた。したがって，コホート A およびコホート B にてエトラシモドを投与した治験参加者の hHR の結果を以下に要約する。

コホート A（エトラシモドを投与した治験参加者）では，時点ごとの hHR および第 1 日の投与前ベースライン値からの hHR 変化量 (ΔhHR) から，平均 hHR－時間プロファイルおよび ΔhHR－時間プロファイルは，3 日間を通じて類似していた（Figure 5）。第 1，2 および 3 日の投与後 24 時間の平均 ΔhHR 値の最大値（hHR に対する概日リズムの影響を含む）を Table 28 に示す。全体として，hHR の影響の所見は，第 1 日～第 3 日で観察された平均血漿中エトラシモド濃度の累積（hHR をさらに減少する傾向），概日心拍数の変化および心拍数への耐性発現の示唆（hHR 減少に対する拮抗に寄与），これら 2 つの競合する要因を組み合わせた結果として，各測定日において同程度の hHR 平均値が得られたことと整合する。

Figure 5. Individual and Mean Hourly Heart Rate Versus Time Profiles in Cohort A (n = 13) from Day −1 to Day 3 (Study APD334-110)



Source code: CV_APD334−110_NCA/CV_APD334−110_NCA.Rmd
Source graphic: ./../deliv/figure/CV/APD334−110_NCA/resp_vs_time_hhr_AVAL.pdf page: 2

Note: Light gray linkes are individual responses. Solid black lines and points are arithmetic means.
Source: ARE0301H (Cardiac Efects) Figure S62

Table 28. Summary of Continuous ECG Hourly Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Day 1 Baseline for Cohort A Over 24 Hours Postdose on Days 1 to 3 (Study APD334-110)

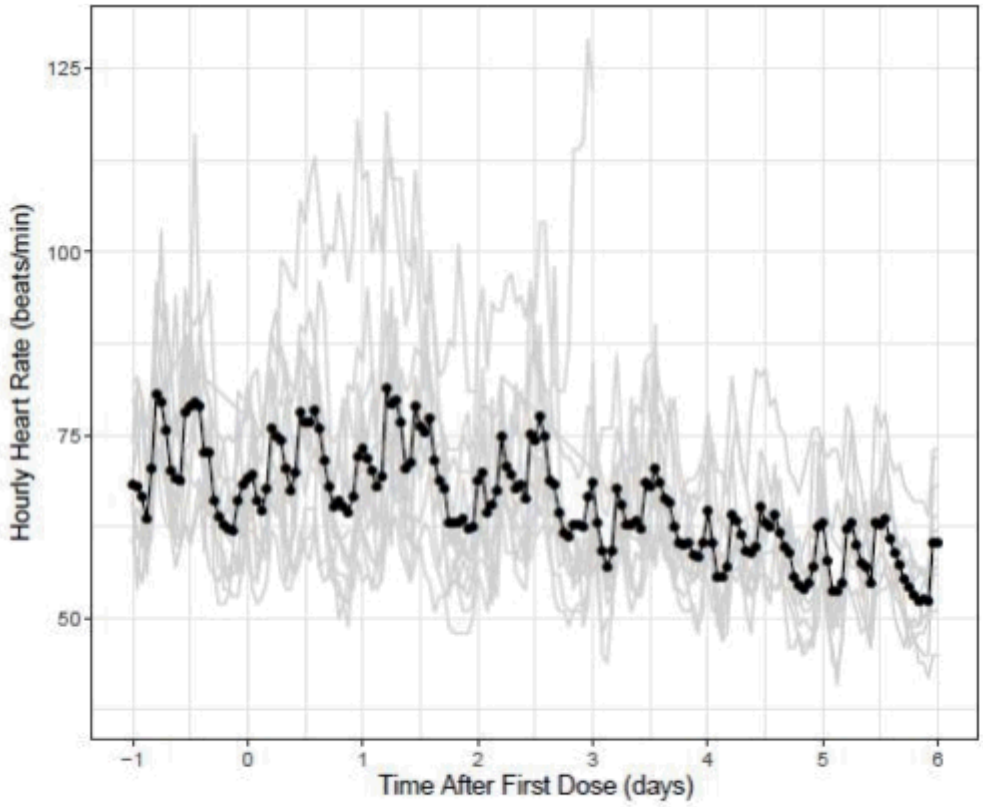
Heart Rate (bpm)	Day 1 (N = 13)	Day 2 (N = 13)	Day 3 (N = 13)
Baseline (Day 1)[a]			
hHR mean (SD) [Median (min, max)]		70.1 (7.8) [70.0 (55, 88)]	
Observed time of maximal change postdose (hours)	18	19	20
hHR mean (SD)	57.0 (6.2)	54.8 (6.3)	55.6 (5.3)
[Median (min, max)]	[57.0 (49, 67)]	[53.0 (44, 67)]	[55.0 (46, 65)]
ΔhHR mean (SD)	−13.1 (7.3)	−15.2 (6.3)	−14.5 (5.7)
[Median (min, max)]	[−13.0 (−27, −2)]	[−15.0 (−31, −6)]	[−14.0 (−29, −8)]

a. Baseline was the predose HR measurement on Day 1 (within 1 hour prior to dosing).
Source: Study APD334-110 Cardiac Safety Report, Table 14.1.5.1 and Table 14.1.5.2

コホート B（エトラシモドを投与した治験参加者）では，時点ごとの hHR および第 1 日の投与前ベースライン値からの hHR 変化量 (ΔhHR) から，平均 hHR－時間プロファイルおよび ΔhHR－時間プロファイルは，最初の 3 日間は類似しており，最後の 3 日間は次第に減少した（Figure 6）。第 1，2，3，4，5 および 6 日の投与後 24 時間の平均 ΔhHR 値の最大値（hHR に対する概日リズムの影響を含む）を Table 29 に示す。全体として，hHR の影響の所見は，コホート B の用量漸増中に観察された平均血漿中エトラシモド濃度の累積および心拍数への耐性発現の示唆（ただし，この場合は，用量漸増によるエトラシモド血漿中濃度増加による hHR 減少への影響に対して完全に拮抗するには不十分であった），これら競合する要因を組み合わせた結果として整合する。

エトラシモドを投与した治験参加者のうち，コホート B の第 6 日（2 mg，漸増終了日）の心拍数をコホート A の第 1 日（2 mg，初回投与日）と比較すると，コホート B の用量漸増後の hHR 減少の方が大きいか同程度であった（Figure 5 と Figure 6 の比較）。hHR の影響の程度は，コホート B の第 6 日の平均血漿中エトラシモド濃度が用量漸増による累積のため，コホート A の第 1 日よりも高かったこと（Table 27），コホート B の 6 日間の用量増量期間中の心拍数への限定的な耐性発現の示唆，これら競合する要因を組み合わせた結果として整合する。しかしながら，6 日間の用量増量期間にわたって評価した場合（つまりコホート B の第 6 日とコホート A の第 1 日の比較），非増量レジメン（コホート A）で認められたエトラシモドの hHR 減少に対する影響を，用量増量レジメン（コホート B）で弱めることができなかったことは明らかである。すなわち，コホート B の第 6 日（2 mg，漸増終了日）の最小平均 hHR 値は，コホート A の第 1 日（2 mg）の hHR 値と同程度かわずかに低い程度であった。一方で，コホート B の第 1 日（開始用量：0.25 mg）を，コホート A の第 1 日（開始用量：2 mg）と比較すると，用量漸増から予想されるように，hHR 減少の影響は減衰しており最小限であった。

Figure 6. Individual and Mean Hourly Heart Rate vs. Time Profiles in Cohort B (n = 13) from Day −1 to Day 6 (Study APD334-110)



Source code: CV_APD334−110_NCA/CV_APD334−110_NCA.Rmd
Source graphic: /../deliv/figure/CV/APD334−110_NCA/resp_vs_time_hhr_AVAL.pdf page: 3

Note: Light gray linkes are individual responses. Solid black lines and points are arithmetic means.
Source: ARE0301H (Cardiac Efects) Figure S63

Table 29. Summary of Continuous ECG Hourly Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Day 1 Baseline for Cohort B Over 24 Hours Postdose on Days 1 to 6 (Study APD334-110)

Heart Rate (bpm)	Day 1 (N = 13)	Day 2 (N = 13)	Day 3 (N = 11)	Day 4 (N = 11)	Day 5 (N = 11)	Day 6 (N = 11)
Baseline (Day 1)[a]						
hHR mean (SD) [Median (min, max)]			69.2 (8.1) [69.0 (57, 82)]			
Observed Time of Maximal Change Postdose (hours)	21	22	19	3	20	20
hHR mean (SD) [Median (min, max)]	64.5 (13.7) [58.0 (55, 68)]	62.2 (10.4) [58.0 (48, 81)]	61.1 (10.4) [59.0 (49, 87)]	57.0 (8.8) [55.0 (44, 76)]	53.9 (6.9) [53.0 (45, 70)]	52.4 (6.2) [52.0 (44, 66)]
ΔhHR mean (SD) [Median (min, max)]	−4.7 (9.5) [−7.0 (−15, 19)]	−7.0 (6.3) [−9.0 (−15, 4)]	−6.2 (5.7) [−7.0 (−13, 7)]	−10.5 (6.1) [−9.0 (−19, −2)]	−13.5 (5.6) [−13.0 (−22, −4)]	−15.1 (5.0) [−15.0 (−25, −8)]

a. Baseline was the predose HR measurement on Day 1 (within 1 hour prior to dosing).
Source: Study APD334-110 Cardiac Report Table 14.1.5.1 and Table 14.1.5.2

2.2.1.10. APD334-111 試験（薬物間相互作用試験）

APD334-111 試験（以降，111 試験）は，閉経前の健康な女性治験参加者を対象に，エトラシモドが一相性経口避妊薬の PK および PD に及ぼす影響を評価するとともに，一相性経口避妊薬（30 µg EE／150 µg LVG）と併用投与したときのエトラシモド（2 mg QD 投与）の定常状態の PK ならびに安全性および忍容性を評価する単施設，非盲検，反復投与，1 投与順序試験であった。

22 例を組み入れ，4 例が同意撤回または有害事象により早期中止した。

組み入れた治験参加者に経口避妊薬を最大 3 サイクル（1 サイクル 14 日以上）投与し，投与 90 日前から投与前日にかけて同期化を行った（期間は延長または短縮可能）。すべての治験参加者でほぼ同日に月経周期が開始するよう同期化を行い，同期化フェーズにおける経口避妊薬の最終投与は，第 1 期における経口避妊薬の初回投与日（第 1 日）の 8 日前に行った（Figure 7）。同期化フェーズにおける経口避妊薬濃度が適切であることを確認するために，同期化フェーズにおける経口避妊薬投与開始後 18 日目（± 2 日）に確認用の投与前 PK 血液検体を採取した。第 1 期では，すべての治験参加者に対し，一相性経口避妊薬を QD で 21 日間投与し［対照投与（Reference）］，その後，第 22 日から第 28 日まで 7 日間の休薬期間を設けた。エトラシモド 2 mg を第 23 日から第 28 日まで QD 投与した。第 2 期では，すべての治験参加者に対し，経口避妊薬と併用してエトラシモド 2 mg を第 29 日から第 49 日まで QD 投与し［試験投与（Test）］，その後，第 50 日から第 56 日まで 7 日間の休薬期間を設けた。在宅での追跡調査を第 56 日（± 3 日）に行った。第 21 および 49 日は，夜間 8 時間以上絶食後に治験薬を投与し，投与 4 時間後に標準食を摂取した。

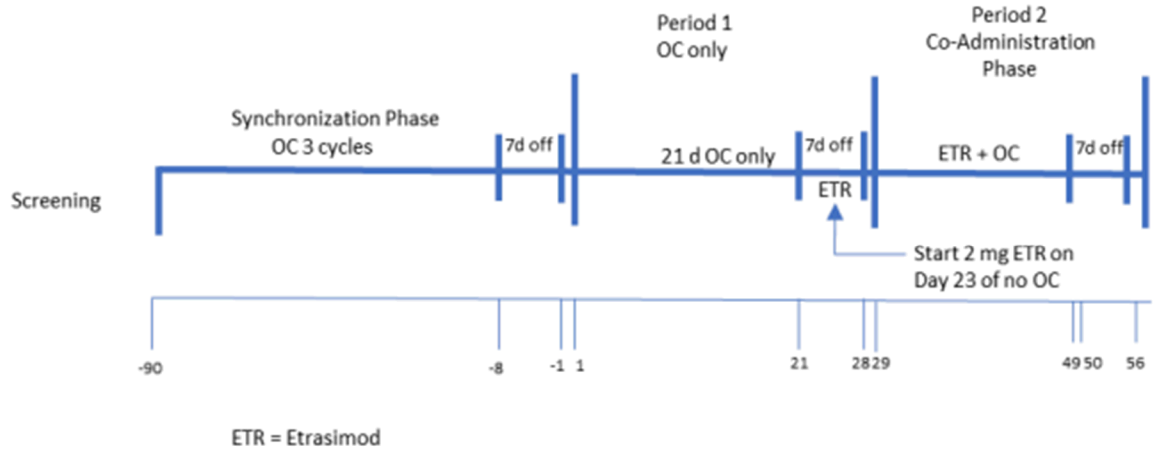
第 1 期の EE および LVG の血漿中 PK 評価用血液検体を，第 21 日の投与前および投与後 24 時間まで頻回採取した。EE，LVG およびエトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体を，第 49 日の

投与前および投与後 24 時間まで頻回採取した。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

全血球数算定による末梢血中リンパ球数，FSH，LH，エストラジオールならびにプロゲステロンの PD 評価用の血液検体を，第 1 期では投与前日あるいは第 1 日の投与前，第 3，6，8，11，14，16，19，21 および 23 日の投与前に採取し，第 2 期では第 28 日あるいは第 29 日の投与前，第 31，34，36，39，42，44，47 および 49 日の投与前に採取した。経腟超音波検査／Hoogland スコアについて，第 1 期では，超音波検査を第 1 日および第 11 日（± 1 日）の投与前に実施し，SHBG 評価用の血液検体を第 1 および 21 日の投与前に採取した。第 2 期では，超音波検査を第 28 日あるいは第 29 日の投与前および第 39 日（± 1 日）の投与前に実施し，SHBG 評価用の血液検体を第 28 日あるいは第 29 日の投与前および 49 日の投与前に採取した。

心拍数測定は，起立性バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図モニタリングの記録に基づいた。起立時バイタルサインの心拍数は，第 23 日および第 49 日のエトラシモドの投与前，投与後 6 時間まで 1 時間ごとならびに投与後 8 時間および 24 時間に測定した。起立時バイタルサインについては，立位および仰臥位で記録した。心電図の心拍数は，第 23 日および第 49 日のエトラシモドの投与前，投与後 6 時間まで 1 時間ごとならびに投与後 8 時間および 24 時間に，5 分間以上安静にした後に仰臥位で測定した。連続ホルター心電図モニタリングは，第 23 日のエトラシモドの投与前から第 24 日までおよび第 49 日から第 50 日まで実施した。

Figure 7. Study Design Schematic



d, day; ETR, etrasimod; OC, oral contraceptive

Source: Study APD334-111 CSR Figure 1

2.2.1.10.1. 薬物動態の結果

2.2.1.10.1.1. エトラシモド

経口避妊薬併用下での第 49 日における定常状態のエトラシモドの PK パラメータの要約を Table 30 に示す。過去の試験でエトラシモドを単独投与したときの結果（本治験に組み入れた集団が女性のみであることを考慮すると）とおおむね一致した。

Table 30. Summary of Etrasimod Steady-State Plasma PK Parameters on Day 49

PK Parameter (unit)	Statistics	Day 49 (Etrasimod + OC) (N = 17)
$T_{max,ss}$ (hour)	Median	4.00
	Minimum	2.00
	Maximum	5.00
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	126 (29.8)
	%CV	23.58
	Geometric Mean	123
	GeoMean %CV	24.1
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	Mean (SD)	69.2 (18.5)
	%CV	26.73
	Geometric Mean	66.8
	GeoMean %CV	28.7
$AUC_{tau,ss}$ (ng·h/mL)	Mean (SD)	2141 (528)
	%CV	24.68
	Geometric Mean	2077
	GeoMean %CV	26.0

Source: Study APD334-111 CSR Table 14.2.2.2

2.2.1.10.1.2. エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレル

エトラシモド併用下での定常状態における EE および LVG の C_{max} または AUC にほとんど影響を及ぼさないか，わずかな影響であり（Table 31 および Table 32），臨床的に意義のある変化ではないと判断された。

Table 31. Statistical Comparison of Ethinylestradiol Plasma Exposure on Day 49 (Etrasimod + OC; Test Treatment) Versus Day 21 (OC Alone; Reference Treatment)

Endpoint	Geometric LSMean		Geometric LSM Ratio (%) (Test/Reference) [90% CI]
	Test Day 49 (Etrasimod + OC) (N = 17)	Reference Day 21 (OC Alone) (N = 21)	
$AUC_{tau,ss}$ (pg·h/mL)	1026	827	124.05 (116.36, 132.25)
$C_{max,ss}$ (pg/mL)	95.7	85.5	111.95 (100.94, 124.16)

Note: The log-transformed PK parameters ($AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$) were analyzed by ANOVA using a mixed effect model, with treatment as fixed effect and subject as random effect.
Source: Study APD334-111 CSR Table 14.2.3.1

Table 32. Statistical Comparison of Levonorgestrel Plasma Exposure on Day 49 (Etrasimod + OC; Test Treatment) Versus Day 21 (OC Alone; Reference Treatment)

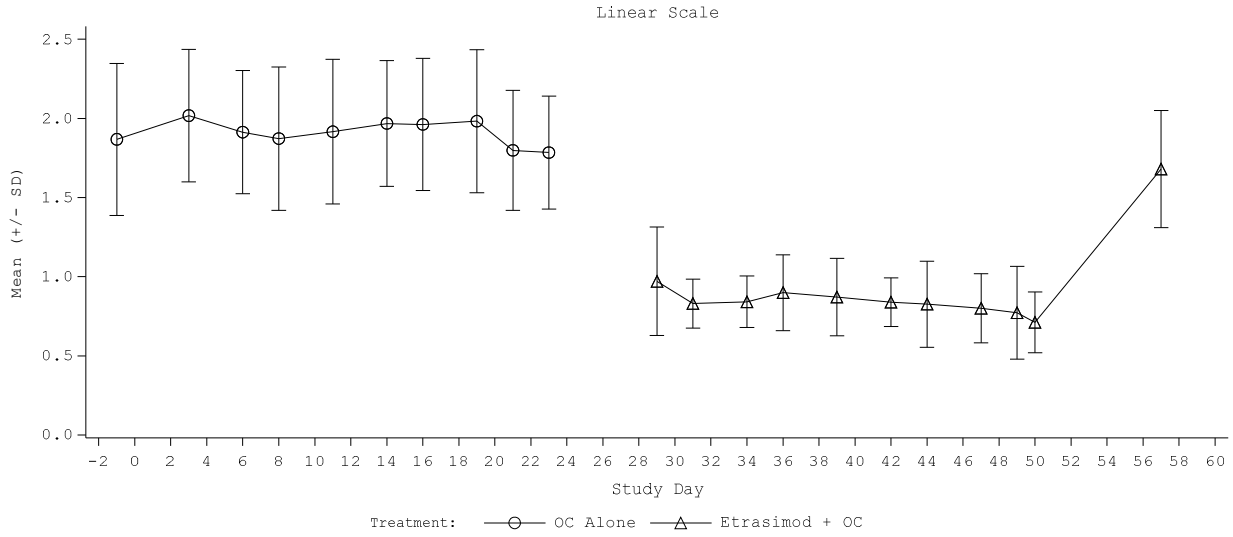
Endpoint	Geometric LSMean		Geometric LSM Ratio (%) (Test/Reference) [90% CI]
	Test Day 49 (Etrasimod + OC) (N = 17)	Reference Day 21 (OC) (N = 21)	
$AUC_{tau,ss}$ (pg·h/mL)	127074	96490	131.70 (126.85, 136.73)
$C_{max,ss}$ (pg/mL)	9884	8091	122.16 (115.01, 129.76)

Note: The log-transformed PK parameters ($AUC_{tau,ss}$ and $C_{max,ss}$) were analyzed by ANOVA using a mixed effect model, with treatment as fixed effect and subject as random effect.
Source: Study APD334-111 CSR Table 14.2.3.1

2.2.1.10.2. 薬力学の結果：リンパ球数

第 1 期の対照投与（Reference：経口避妊薬単独）および第 2 期の試験投与（Test：エトラシモド＋経口避妊薬）の末梢血中のリンパ球数の平均値（± SD）を Figure 8 に示す。第 1 期の経口避妊薬投与後，リンパ球数は第 1 日の投与前と同水準に維持されていた。一方，第 2 期では，第 23 日から第 49 日のエトラシモド 2 mg の QD 投与により，リンパ球数は第 29 日から第 49 日にかけて減少した。リンパ球数の第 23 日のベースラインからの変化率の平均値は，第 29 日で −49.4%であり，第 49 日でも−56.7%と維持されていた。治験薬の最終投与後 7 日目には，リンパ球数は，第 23 日のベースライン平均値の 94%以内に戻った。

Figure 8. Mean (± SD) Lymphocyte Counts (10^9/L) by Timepoint in Period 1 (OC Alone; Reference Treatment) and Period 2 (Etrasimod + OC; Test Treatment) (PD Set)



Source: Study APD334-111 CSR Figure 14.2.4.2

2.2.1.10.3. 薬力学の結果：心拍数

心拍数は，バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図によって評価した。エトラシモド投与において，いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。心電図の結果を以下に示す。時点別の心電図測定値に基づき，第 23 日のベースラインお

よび第 49 日のベースラインからの第 23 日および第 49 日の心拍数の最大変化量の平均値（SD）を Table 33 に示す。

Table 33. Summary of Safety 12-Lead ECG Hourly Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Day 1 Baseline for Over 24 Hours Postdose on Days 23 and 49 (Study APD334-111)

Heart Rate (bpm)	Day 23 (Etrasimod First Dose)	Day 49 (Etrasimod Steady-State)
Safety 12-Lead ECG		
Baseline	(n = 21)	(n = 18)
hHR mean (SD)	65.1 (9.5)[a]	66.2 (13.5)[b]
[Median (min, max)]	[64.0 (51, 94)]	[64.0 (52, 116)]
Observed Time of Maximal Change Postdose (hours)	3	8
hHR mean (SD)	57.3 (8.7)	64.2 (7.8)
[Median (min, max)]	[56.0 (46, 86)]	[63.5 (53, 84)]
ΔhHR mean (SD)	−7.9 (5.3)	−2.0 (9.3)
[Median (min, max)]	[−6.0 (−20, 1)]	[−1.5 (−32, 10)]

a. Baseline was the predose HR measurement on Day 23 (within 1 hour prior to dosing)
b. Baseline for Day 49 was the predose HR before etrasimod plus OC dosing on Day 49
Source: Study APD334-111 CSR Table 14.3.5.3

2.2.1.10.4. 薬力学の結果：卵巣活動性

経口避妊薬の有効性に対するエトラシモドの影響を，50 日間にわたる複数の時点で経口避妊薬単独投与と比較して評価した。卵巣活動性の PD パラメータは FSH，LH，エストラジオール，プロゲステロン，SHBG および経腟超音波検査／Hoogland スコアであった。第 1 期（Reference：経口避妊薬単独）および第 2 期（Test：エトラシモド＋経口避妊薬）の FSH，LH，エストラジオール，プロゲステロンおよび SHBG の平均濃度－時間プロファイルに顕著な差は認められなかった（111 試験総括報告書 Table 14.2.4.2）。両期において，SHBG 値は，非妊娠女性における 17～124 nM の範囲内におおむね維持された（Quest Diagnostics 2021[8]）。

Hoogland スコアが 1（不活性），2（潜在活性）および 3（不活性卵胞様構造）と判定された治験参加者の割合についても，両期で同様の傾向が認められた（111 試験総括報告書 Table 14.2.4.3）。Hoogland スコアが 4（活性卵胞様構造）の判定は第 1 日（第 1 期）にのみ認められ，第 2 期では認められなかったことから，上記の卵胞形成は，前サイクルからの持ち越し効果と考えられた。いずれの評価日においても，スコア 5（黄体化未破裂卵胞）およびスコア 6（排卵）は認められなかった。

全体として，閉経前の女性において，エトラシモドおよび経口避妊薬の単剤投与ならびに併用投与は，おおむね安全であり忍容性も良好であった。

2.2.1.11. APD334-112 試験（腎機能障害）

APD334-112 試験（以降，112 試験）は，腎機能障害を有する治験参加者を対象として，エトラシモド 2 mg の PK，安全性および忍容性を評価する多施設共同，非盲検，単回投与試験であった。

112 試験では，試験デザインとして，まず重度の腎機能障害または ESRD を有する治験参加者（血液透析の必要性を問わず，eGFR が 29 mL/min 以下の者）と，人口統計学的特性（年齢，BMI，性別および喫煙状況）をマッチさせた腎機能正常治験参加者を比較評価した（Figure

9）。必要と判断された場合に限り，完全な試験デザイン（軽度および中等度腎機能障害を有する治験参加者および対応する正常腎機能治験参加者の追加評価）を実施する計画であったが，最終的に不要と判断された。初回投与日（第 1 日）に，すべての治験参加者は，朝食の 4 時間後に臨床試験用エトラシモド 2 mg 錠の単回経口投与を受け，投与後 1 時間，規定のスケジュールに従って昼食および追加の食事が提供された。

下記の腎機能基準に基づき，重度の腎能障害を有する治験参加者と対応する健康治験参加者を組み入れた（各群 8 例）。重度腎能障害／ESRD 群のうち，3 例が重度腎機能障害，5 例が透析を要する ESRD であった（112 試験総括報告書 Listing 16.2.4.1）。

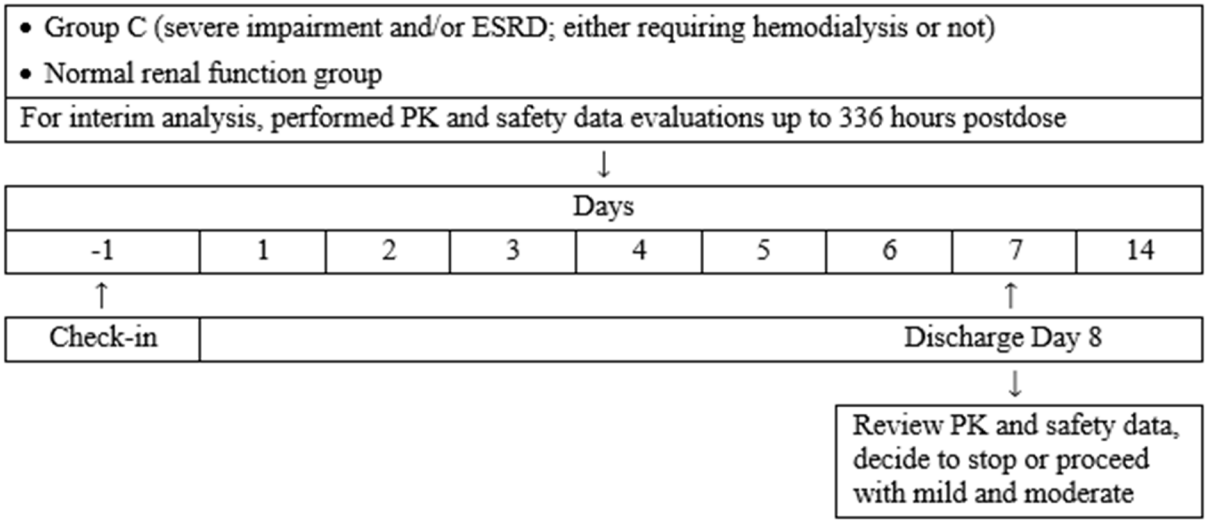
Group	Renal Function (eGFR)
Group C n = 8	Severe impairment (n = 3) and/or ESRD (n = 5) [eGFR ≤ 29 mL/min; either requiring hemodialysis or not]
Normal Renal Function n = 8	eGFR ≥ 90 mL/min; demographically matched by age (± 10 years), body mass index (BMI; ± 20%), sex, and smoking status (allowance for light smokers) to an enrolled renally impaired subject

エトラシモドと代謝物 M3 および M6 の血漿中 PK 評価用血液検体を，投与前（投与前 15 分以内），投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120，144，168 時間および第 14 ± 1 日に採取した（ESRD 治験参加者において，投与後 72 時間の検体は同日の透析後に採取した）。

全血球数算定による末梢血中のリンパ球数評価用の血液検体を，投与前日，第 1 日の投与前，投与後 6 時間および 12 時間，第 8 日ならびに第 14 ± 1 日に採取した。

第 1 日の心拍数測定は，バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図モニタリングの記録に基づいた。バイタルサインによる心拍数は，エトラシモドの投与前，投与後 6 時間まで毎時，8 時間および 24 時間に座位で測定した。心電図による心拍数は，投与前および投与後 6 時間まで 1 時間ごとならびに投与後 8 時間および 24 時間に， 5 分間安静にした後に仰臥位で測定した。ホルター心電図による心拍数は，投与前から翌日まで 24 時間記録した。

Figure 9. Reduced Design: Group C (Severe Impairment and/or ESRD) and Matched Subjects with Normal Renal Function (Study APD334-112)



Overall Schedule of Assessments										
Days										
-28 to -2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	14 ± 1
Screening	Check-in, Baseline	Dose							Discharge or Early Termination	Follow-up
		Sample Collection								

Source: Study APD334-112 CSR Figure 1

2.2.1.11.1. 薬物動態の結果

エトラシモド 2 mg の単回経口投与後，エトラシモドは吸収され，T_{max} の中央値は，重度腎機能障害または ESRD を有する治験参加者で 4 時間，対応する腎機能正常治験参加者で 2 時間であった（Table 34）。エトラシモドの $t_{½}$ の算術平均値は，重度腎機能障害を有する治験参加者と対応する腎機能正常の治験参加者とで同程度であり，47.8～53.1 時間であった。重度腎機能障害を有する治験参加者における C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値は，対応する腎機能正常の治験参加者と比較してわずかに低かった。重度腎機能障害群では，透析を受けた治験参加者（ESRD 治験参加者）の曝露量は，非透析治験参加者の曝露量と重なっていた。

重度腎機能障害群および対応する腎機能正常群を通して，血漿中エトラシモド曝露量の個体間変動（%CV）は低中程度であった。

血漿中エトラシモド曝露量において，重度腎機能障害群の C_{max} および AUC（AUC_{last} および AUC_{inf}）の幾何平均値は，腎機能正常群と比較して，それぞれ 18%および 12%低かった（Table 34）。

血漿中のエトラシモドの非結合型分率は，重度腎機能障害群と腎機能正常群で同程度であり，fu の平均値は両群を通じて 3.23%～3.69%であった。また，非結合型 PK パラメータは重度腎機能障害群と腎機能正常群で同程度であった。

代謝物（M3 および M6）の両方において，代謝比（MR_{AUC}）は，対応する腎機能正常群と比較して，重度腎能障害／ESRD 群でわずかに低かった（Table 34）。

Table 34. Summary of Plasma PK Parameters of Etrasimod (Study APD334-112)

Parameter (unit)	Statistics	Severe Renal Impairment (N = 8)	Normal Renal Function (N = 8)
T_{max} (h)	Median	4.00	2.00
	Minimum	2.00	2.00
	Maximum	6.00	12.00
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	31.5 (10.4)	35.2 (6.53)
	%CV	33.0	18.6
	Geometric Mean	30.0	34.6
	GeoMean %CV	35.2	20.5
AUC_{last} (ng·h/mL)	Mean (SD)	1501 (533)	1606 (697)
	%CV	35.5	43.4
	Geometric Mean	1398	1496
	GeoMean %CV	45.0	40.4
AUC_{inf} (ng·h/mL)	Mean (SD)	1550 (537)	1662 (734)
	%CV	34.7	44.1
	Geometric Mean	1451	1547
	GeoMean %CV	43.1	40.7
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	47.8 (14.0)	52.0 (19.4)
	%CV	29.2	37.3
	Geometric Mean	46.2	48.8
	GeoMean %CV	28.5	40.3
M3: MR AUC_{inf}	Mean (SD)	0.17 (0.09)	0.26 (0.09)
	%CV	52.8	36.1
	Geometric Mean	0.15	0.24
	GeoMean %CV	67.8	43.0
M6: MR AUC_{inf}	Mean (SD)	0.18 (0.08)	0.22 (0.06)
	%CV	42.2	28.9
	Geometric Mean	0.17	0.21
	GeoMean %CV	46.6	33.9

Note: Severe Renal Impairment includes: subjects with severe impairment and/or end-stage renal disease (estimated glomerular filtration rate ≤ 29 mL/min; either requiring hemodialysis or not).
Source: Study APD334-112 CSR Table 14.2.2.1

2.2.1.11.2. 薬力学の結果：リンパ球数

腎機能正常群では，リンパ球数の平均値は，ベースライン時の 1.91×10^9/L から，第 1 日の投与後 6 時間に 1.23×10^9/L（変化率の平均値：−31.99%）まで減少し，その後，第 14 ± 1 日までに 1.73×10^9/L（変化率の平均値：−5.25%）に戻った。重度腎機能障害群では，リンパ球数の平均値は，ベースライン時の 1.53×10^9/L から，第 1 日の投与後 6 時間に 1.10×10^9/L（変化率の平均値：−26.91%）まで減少し，その後，第 14 ± 1 日までに 1.61×10^9/L（変化率の平均値：+6.38%）に戻った（112 試験総括報告書 Table 14.3.4.4）。

2.2.1.11.3. 薬力学の結果：心拍数

心拍数は，バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図によって評価した。両群を通じて，いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。心電図の結果を以下に示す。

両群の第 1 日の時点別の心電図測定値に基づき，心拍数のベースラインからの最も減少した平均値（SD）を Table 35 に示す。

Table 35. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline by Renal Function Group on Day 1 (Study APD334-112)

Heart Rate (bpm)	Normal Renal Function (n = 7 or 8)	Severe/ESRD Renal Function (n = 8)
Baseline[a]		
HR mean (SD)	63.4 (7.69)	76.9 (14.80)
[Median (min, max)]	[63.0 (51, 73)]	77.0 (54, 68)]
Day 1		
Observed Time of Maximal Change Postdose (hours)	6	6
HR mean (SD)	56.4 (5.07)	62.0 (9.17)
[Median (min, max)]	[54.5 (51, 67)]	[62.0 (47, 72)]
ΔHR mean (SD)	−7.0 (4.75)	−13.6 (13.36)
[Median (min, max)]	[−6.5 (−15, 0)]	[−19.0 (−33, 6)]

Baseline was mean of triplicate actual values prior to dosing on Day 1.
Source: Study APD334-112 CSR Table 14.3.5.3

2.2.1.12. APD334-114 試験（生物学的同等性および食事の影響に関する試験）

114 試験は，健康治験参加者を対象に，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 の生物学的同等性を検証するとともに，市販用製剤の PK に対する食事の影響を評価する第 1 相，非盲検，無作為化，単回投与，3 群，3 期クロスオーバー試験であった。合計 18 例の健康治験参加者を組み入れた。

治験参加者は下記の 3 種類の投与を受けた。

- Treatment A：臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を絶食下で単回投与
- Treatment B：市販用エトラシモド錠 2 mg を絶食下で単回投与
- Treatment C：市販用エトラシモド錠 2 mg を食後に単回投与

投与期は 3 期で，各投与順序の投与期間に 9 日間の休薬期間を設けた。第 1，2 および 3 期の第 1 日に投与した。いずれの投与（絶食または食後）でも，夜間 10 時間以上の絶食を必須とした。Treatment C では，すべての治験参加者は FDA 標準の高脂肪・高カロリーの朝食を，治験薬投与前 30 分から摂取を開始し投与前 5 分以内に完了した。

エトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体の採取時間を M2.7.1.2.3 に記載する。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

PD 評価を目的としたリンパ球数の測定は実施しなかった。

心拍数測定は，バイタルサインおよび 12 誘導心電図の記録に基づいた。バイタルサインの心拍数は，第 1 日，第 10 日および第 19 日の投与前，投与後 6 時間まで毎時，8 時間および 24 時間に，立位または仰臥位で 5 分間以上の安静後に測定した。心電図は，第 1 日，第 10 日および第 19 日の投与前，投与後 6 時間まで毎時，8 時間および 24 時間に，仰臥位で 5 分間の安静後に測定した。

2.2.1.12.1. 薬物動態の結果

114 試験の PK 結果の詳述は M2.7.1.2.3 に記載する。臨床試験用エトラシモド錠 2 mg と市販用エトラシモド錠 2 mg の生物学的同等性が検証された。高脂肪食とともにエトラシモド 2 mg 錠を単回投与しても，エトラシモドの曝露量に対する臨床的に意味のある影響は認められず，T_{max} は市販用製剤でわずか 2 時間までの延長であった。

2.2.1.12.2. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサインおよび心電図の 2 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。すべての投与群を通じて，いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。心電図の結果を以下に示す。市販用エトラシモド錠 2 mg において，絶食下に比べて，食後におけるエトラシモドの心拍数減少作用が比較的小さいのは，心拍数を増加させることが知られている食事の一過性の作用による可能性がある（Waaler 1991[7]）。

第 1 日の時点別の心電図による心拍数測定値から，各投与群におけるベースラインからの変化量（ΔHR）の平均（SD）の最大値を Table 36 に示す。

Table 36. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline on Day 1 (Study APD334-114)

Heart Rate (bpm)	Fasted Clinical Tablet (n = 18)	Fasted Commercial Tablet (n = 18)	Fed Commercial Tablet (n = 18)
Baseline[a]			
HR mean (SD)	62.9 (7.74)	61.0 (8.7)	59.1 (7.1)
[Median (min, max)]	[61.5 (48, 75)]	[59.0 (51,77)]	[57.5 (48, 72)]
Day 1			
Observed time of maximal change postdose (hours)	3	4	4
HR mean (SD)	51.6 (5.9)	50.1 (5.5)	52.7 (6.3)
[Median (min, max)]	[51.5 (41, 60)]	[50.0 (40, 60)]	[51.5 (43, 64)]
ΔHR mean (SD)	−11.3 (6.9)	−10.9 (5.6)	−6.4 (5.6)
[Median (min, max)]	[−10.5 (−23, 2)]	[−11.0 (−22, −3)]	[−5.5 (−17, 5)]

a. Baseline was mean of triplicate actual values prior to dosing on Day 1.
Source: Study APD334-114 CSR Table 14.3.5.4

2.2.1.13. APD334-115 試験（相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響に関する試験）

115 試験は，健康治験参加者を対象とした第 1 相，非盲検，2 パート試験であり，PK および PD について，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg に対してエトラシモド徐放錠を探索的に評価した。パート 1 で適切な徐放錠（絶食下）が決定された場合，パート 2 でその徐放錠に対する食事の影響を評価することとした。パート 2 は実施しなかったが，1 種類のエトラシモド徐放錠を用い，パート 1 に食事の影響評価を追加した。

パート 1 は 5 つの逐次投与期で，各投与期の間には 14 日間の休薬期間を設けた。臨床試験用エトラシモド錠 2 mg，または 3 種類のエトラシモド徐放錠のいずれかを単回投与する計画であった。UC 患者を対象とした臨床試験と関連がないと判断されたエトラシモド徐放錠の結果については本文書に記載しないが，試験結果は 115 試験総括報告書に要約し，PK の結果については M2.7.1 に要約する。

エトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体の採取時間を M2.7.1.2.4 に記載する。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

安全性の観点からリンパ球を第 1 日の投与前，投与後 6，12，18，36，48，72，96 および 144 時間に評価した。

バイタルサインを第 1 日の投与前，投与後 4 時間および 6 時間後に測定した。心電図を第 1 日の投与前，投与後 4，6，10，12 および 24 時間に，仰臥位で少なくとも 5 分間の安静後，PK 用検体採取直前に測定した。

第 1 日の少なくとも投与 1 時間前から投与 48 時間後まで，連続ホルター心電図モニタリングデータを記録した。心電図検査の規定の時点の前に，治験参加者に対して外的刺激（音楽，テレビなど）を避け，仰臥位で 15 分間の安静を必須とした。

2.2.1.13.1. 薬物動態の結果

115 試験の PK 結果の詳述は M2.7.1.2.4 に記載する。

2.2.1.13.2. 薬力学の結果：リンパ球数

臨床試験用エトラシモド錠 2 mg では，ベースライン時の末梢血中のリンパ球の平均値（%CV）は 2.03×10^9/L（23%）で，投与後 6 時間に最低値の 1.39×10^9/L（26%）となり，ベースラインからの変化量は-0.64×10^9/L（−46.4%）で，変化率は−31.22（−39.2%）であった（115 試験総括報告書 Table 14.2.4）。

2.2.1.13.3. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサイン（脈拍数），12 誘導心電図および連続ホルター心電図によって心拍数を評価した。すべてのエトラシモド投与群を通じて，いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。

臨床試験用エトラシモド錠 2 mg レジメンのバイタルサイン，心電図および連続ホルター心電図における心拍数のベースラインから最も減少した平均値（SD）を Table 37 に示す。

Table 37. Summary of Heart Rate Maximal Observed By Timepoint Change from Baseline on Day 1, from Vitals, Safety ECG, and Continuous Telemetry for the IR Formulation (Study APD334-115)

Heart Rate (bpm)	Vitals	Safety ECG	Continuous Telemetry (Holter) over 6 h
Baseline[a]			
HR mean (SD)	66.5 (10.5)	66.3 (12.8)	73.9 (11.80)
[Median (min, max)]	[63.0 (55, 95)]	[62.0 (49, 95)]	[72.0 (56, 110)]
Observed time of maximal change postdose (hours)	4	4	4
HR mean (SD)	58.9 (7.6)	54.9 (7.5)	58.1 (7.37)
[Median (min, max)]	[58.0 (50, 85)]	[55.0 (41, 69)]	[59.0 (43, 74)]
ΔHR mean (SD)	−7.59 (9.32)	−11.4 (7.7)	−15.7(7.05)
[Median (min, max)]	[−8.50 (−25.0, 20.0)]	[−9.0 (−36, −3)]	[−15.0 (−36, −6)]

a. Baseline was the last HR measurement prior to dosing on Day 1.
Source: Study APD334-115 CSR Table 14.5.1.1 and Table 14.5.2.1; Cardiac Safety Report APD334-115 Table 14.1.2.1

2.2.1.14. APD334-116 試験（薬物間相互作用試験）

APD334-116 試験（以降，116 試験）は，健康治験参加者を対象として，イトラコナゾールの存在下および非存在下におけるエトラシモドの PK，安全性および忍容性を評価する単施設，第 1 相，非盲検，固定投与順序，2 期クロスオーバー試験であった。

19 例の健康な治験参加者を組み入れ，18 例が試験を完了した。夜間 8 時間以上絶食後の第 1 日にエトラシモド 1 mg を単回経口投与した。第 1 日の朝食は，エトラシモドの投与 2 時間後に提供した。第 10 日から，イトラコナゾール内用液（10 mg/mL）を 200 mg の用量で QD13 日間投与した。イトラコナゾールは，8 時間以上の絶食下で投与した。イトラコナゾール単独投与期間中の食事は，投与後 1 時間以上空けて提供した。第 14 日は，夜間 8 時間以上の絶食後，イトラコナゾールの投与 60 分後にエトラシモド 1 mg を単回経口投与し，エトラシモドの投与後 2 時間は絶食を継続した。

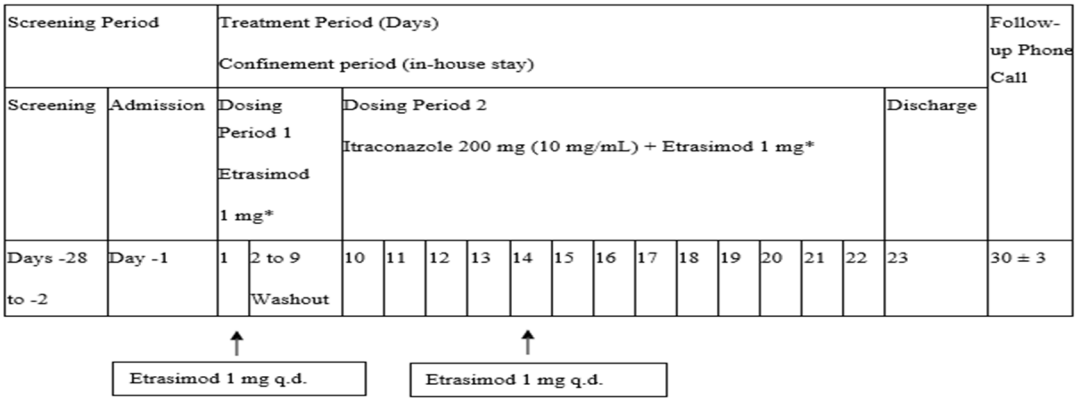
エトラシモドと代謝物 M3 および M6 の血漿中 PK 評価用血液検体を，第 1 日の投与前（エトラシモドの投与前 15 分以内）および投与後 216 時間までならびに第 14 日の投与前および投与後 216 時間まで採取した。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

PD 評価を目的としたリンパ球数の測定は実施しなかった。

心拍数測定は，バイタルサインおよび 12 誘導心電図の記録に基づいた。

バイタルサインの心拍数を，第 1 日および第 14 日（イトラコナゾール存在下）の投与前，投与後 6 時間まで 1 時間ごとならびに投与後 8 時間および 24 時間に，5 分間以上安静にした後に座位で測定した。バイタルサインの心拍数を，第 1 日および第 14 日について時点別に要約した。心電図による心拍数を，第 1 日および第 14 日（イトラコナゾール存在下）の投与前，投与後 6 時間まで 1 時間ごとならびに投与後 8 時間および 24 時間に，5 分間安静にした後に仰臥位で測定した。心電図による心拍数を，第 1 日および第 14 日について時点別に要約した。

Figure 10. Study Design Schematic (Study APD334-116)



Note: Dosing Period 1: Day 1; and Dosing Period 2: Days 10 to 22.
*Overnight fast of at least 8 hours prior to etrasimod dose in Dosing Period 1 and Dosing Period 2.
Source: Study APD334-116 CSR Figure 9-1

2.2.1.14.1. 薬物動態の結果

イトラコナゾール存在下で，エトラシモド 1 mg を単回投与したとき，C_{max} にはほとんど影響がなかったが，AUC は最大 32%上昇した（Table 39）。これはイトラコナゾールが CYP3A4 の強い阻害薬であることと，エトラシモドが CYP3A4 を含む複数の CYP によって代謝されることと整合した。また，イトラコナゾール存在下で，エトラシモド代謝物 M3 の C_{max} および AUC はそれぞれ 12%および 50%上昇し，エトラシモド代謝物 M6 の C_{max} には大きな変化は認められなかったが，AUC は最大 35%まで上昇した。

エトラシモド単独投与では，エトラシモドの C_{max} および AUC_{inf} における個体間変動（%CV）は，それぞれ 18%および 27%であった（Table 38）。イトラコナゾール存在下でのエトラシモドの C_{max} および AUC_{inf} における個体間変動（%CV）は，それぞれ 18%および 28%であった。

Table 38. PK Parameters – Etrasimod in Absence and Presence of Itraconazole (PK Analysis Set; Study APD334-116)

Parameter [unit] Statistic	**Etrasimod 1 mg Day 1 (N = 18)**	**Etrasimod 1 mg + Itraconazole Day 14 (N = 18)**
C_{max} (ng/mL)		
n	18	18
Mean [SD]	18.8 [3.33]	19.9 [3.51]
%CV	17.7	17.6
Geo Mean	18.5	19.6
%gCV	17.5	17.9
AUC_{last} [ng·h/mL]		
n	n	n
Mean [SD]	741 [195]	976 [258]
%CV	26.3	26.4
Geo Mean	720	946
%gCV	24.2	25.9
AUC_{inf} [ng·h/mL]		
n	18	18
Mean [SD]	763 [207]	1020 [281]
%CV	27.1	27.7
Geo Mean	741	981
%gCV	24.8	27.0
T_{max} [h]		
n	18	18
Median	6.015	4.015
Minimum	2.00	4.00
Maximum	8.06	8.01
$t_{1/2}$ [h]		
n	18	18
Mean [SD]	38.7 [10.6]	44.7 [8.59]
%CV	27.4	19.2
Geo Mean	37.3	43.9
%gCV	28.6	19.9
M3: MR AUC_{inf}		
n	17	17
Mean [SD]	0.28 (0.07)	0.28 (0.07)
%CV	26.4	26.4
Geo Mean	0.27	0.27
%gCV	27.4	27.4
M6: MR AUC_{inf}		
n	18	18
Mean [SD]	0.27 (0.08)	0.27 (0.08)
%CV	30.5	30.5
Geo Mean	0.26	0.26
%gCV	27.5	27.5

Note: PK parameter summaries include calculable and reliable parameter values (ie, non-flagged, or flagged but not excluded).
Source: Study APD334-116 CSR Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.3

Table 39. Summary of Statistical Analyses – Etrasimod PK Parameters in Absence and Presence of Itraconazole (Pharmacokinetic Set)

PK Parameter (Unit)	Etrasimod alone				Etrasimod + Itraconazole				(Etrasimod + Itraconazole)/ Etrasimod alone		
	N	n	GM	90% CI	N	n	GM	90% CI	N	GMR	90% CI
C_{max} (ng/mL)	18	18	18.5	(17.23 – 19.88)	18	18	19.6	(18.29 – 21.10)	18	1.06	(1.02 – 1.11)
AUC_{168} (ng•h/mL)	18	18	711	(645.92 – 781.62)	18	18	917	(833.46 – 1008.55)	18	1.29	(1.24 – 1.34)
AUC_{last} (ng•h/mL)	18	18	720	(650.98 – 796.11)	18	18	946	(855.14 – 1045.79)	18	1.31	(1.26 – 1.37)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	18	18	741	(667.70 – 822.02)	18	18	981	(884.29 – 1088.67)	18	1.32	(1.27 – 1.38)

Note: ANOVA with Etrasimod as fixed effect and subject as random effect, after logarithmic transformation of the PK parameter, was used for the statistical analysis. ANOVA includes calculable and reliable parameter values (ie, non-flagged, or flagged but not excluded).
Source: Study APD334-116 CSR Table 11-4

2.2.1.14.2. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサインおよび心電図の 2 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。試験期間を通じ，初回投与時の心拍数の減少について，いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。心電図の結果を以下に示す。

時点別の心電図測定値に基づき，第 1 日および第 14 日の心拍数の最大変化量（ΔHR）の平均値（SD）を Table 40 に示す。

Table 40. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline by Treatment Group on Day 1 and Day 14 (Study APD334-116)

Heart Rate (bpm)	[Etrasimod 1 mg Alone] (N = 18)	
	Day 1	Day 14
Baseline[a]		
HR mean (SD) [Median (min, max)]	66.1 (8.2) [65.3 (54, 93)]	63.4 (7.5) [63.3 (52, 78)]
Etrasimod Dose		
Observed time of maximal change postdose (hours)	2	2
HR mean (SD) [Median (min, max)]	57.7 (5.3) [58.0 (44, 68)]	56.7 (5.4) [57.0 (48, 68)]
ΔHR mean (SD) [Median (min, max)]	−8.4 (6.2) [−7.0 (−29, 1)]	−6.8 (4.1) [−7.0 (−16, 1)]

a. Baseline was the last HR measurement prior to the first dose on Day 1 and was daily predose on Day 14.
Source: Study APD334-116 CSR Table 14.4.1.4

2.2.1.15. ES101001 試験（中国人における反復投与用量漸増試験）

ES101001 試験は，健康中国人の成人治験参加者を対象に，絶食下でエトラシモドを単回および反復投与したときの，エトラシモドの安全性，忍容性，PK および PD を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増第 1 相試験であった。

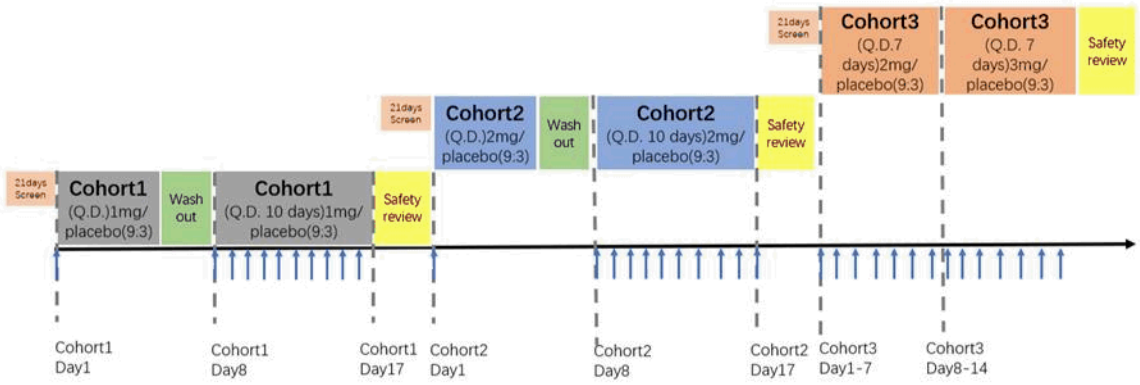
36 例を組み入れ，35 例が試験を完了した。3 つの用量コホート（1 mg，2 mg および 2 mg/3 mg）を設定し，各コホートに 12 例を組み入れる計画とした（エトラシモド群：9 例，プラセボ群：3 例）。コホート 1 およびコホート 2 では，第 1 日にエトラシモド 1 mg（またはプラセボ）あるいはエトラシモド 2 mg（またはプラセボ）を単回投与し，7 日間の休薬後，第 8 日から第 17 日まで，それぞれエトラシモド 1 mg あるいはエトラシモド 2 mg（またはプラセボ）を QD で 10 日間投与した。コホート 3 では，第 1～7 日にエトラシモド 2 mg（またはプラセボ）を QD 投与し，第 8～14 日にエトラシモド 3 mg（またはプラセボ）を QD 投与した。ES101001 試験では，エトラシモド 1 mg 錠およびエトラシモド 2 mg 錠が使用された。治験薬投与の少なくとも 10 時間前から 4 時間後まで絶食とした。試験デザインおよび投与計画を Figure 11 に示す。

コホート 1 およびコホート 2 の単回投与期におけるエトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体を，第 1 日の投与前および投与後 144 時間までの複数の時点で採取した。コホート 1 およびコホート 2 の反復投与期の血液検体は第 15，16 および 17 日の投与前ならびに第 17 日の投与後 144 時間までの複数の時点で採取した。コホート 3 では，第 6，7，12，13，14 日の投与前，第 7 日および第 14 日の投与後 24 時間および 144 時間までの複数の時点で採血した。すべての PK パラメータは NCA 法を用いて算出した。

コホート 1 およびコホート 2 の単回投与期およびコホート 3 では，全血球数算定による末梢血中リンパ球数評価用の血液検体を，第 1 日の投与前および投与後 144 時間までの複数の時点で採取した。コホート 1 およびコホート 2 の反復投与期では，第 8 日の投与前ならびに第 8，9，11，13，15 および 17 日の投与後 4 時間に血液検体を採取し，また第 19 および 24 日でも他の日と同様の時刻に血液検体を採取した。コホート 3 の反復投与期では，第 8 日の投与前ならびに第 8，9，11，13 および 14 日の投与後 4 時間に血液検体を採取し，第 16 および 21 日でも他の日と同様の時刻に血液検体を採取した（ES101001 試験総括報告書 Table 14.5.1.1）。末梢血リンパ球免疫表現型分類をコホート 2 のみで実施し，単回投与期の第 1 日の投与前，投与後 4 時間および 24 時間ならびに反復投与期の第 8 日の投与前および第 17 日の投与後 4 時間に採取した。免疫表現型分類は，全血検体に対して，フローサイトメトリーにより TBNK パネルおよび 8 色 T 細胞染色パネルを用いて実施した。

心拍数測定は，バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図モニタリングの記録に基づいた。バイタルサインの心拍数は，少なくとも 5 分間安静にした後に仰臥位または坐位で測定した。コホート 1 およびコホート 2 のバイタルサインの心拍数は，単回投与期の投与前日，第 1 日の投与前および投与後 144 時間までの複数の時点で測定し，反復投与期では，第 8～17 日の投与前および第 18～24 日でも他の日と同様の時刻に測定した。コホート 3 のバイタルサインの心拍数は，投与前日，第 1，2，3，4，5，6 および 7 日の投与前，第 8 日の投与前，投与後 1，2，3，4，8 および 12 時間後に測定し，また，第 9～14 日の投与前および第 15～21 日でも他の日と同様の時刻に測定した。12 誘導心電図は，スクリーニング時，投与前日，第 1 日の投与前，投与後 6 時間まで毎時，投与後 8，10，12，24，48，72，96，120 および 144 時間，第 8 日の投与前ならびに投与後 1，2，3，4，5，6，8，10，12 および 24 時間，第 11，14，17 日の投与後 4，8 および 24 時間，第 19 日（投与後 48 時間），第 21 日（投与後 96 時間）ならびに第 24 日（退院日）に，少なくとも 10 分間安静にした後に仰臥位で測定した。24 時間の連続ホルター心電図モニタリングを，スクリーニング時，第 1，8 および 14 日に実施した。

Figure 11. Study ES101001 Overall Design



Note: Arrows indicate dosing day.
Source: Study ES101001 CSR Figure 1

2.2.1.15.1. 薬物動態の結果

エトラシモド 1 mg 群（コホート 1）およびエトラシモド 2 mg 群（コホート 2）について，エトラシモドを単回投与したときの血漿中 PK パラメータを Table 41 に要約した。エトラシモド 1 mg 群，エトラシモド 2 mg 群およびエトラシモド 2 mg/3 mg 群（コホート 3）について，エトラシモドを反復投与したときの血漿中 PK パラメータを Table 42 に要約する。

エトラシモドの単回投与後，エトラシモドは吸収され，最初の採取時点（0.5 時間）で血漿中濃度が定量された。単回投与後，エトラシモド 1 mg 群およびエトラシモド 2 mg 群における T_{max} の中央値はそれぞれ 3.5 時間および 4.0 時間，$t_{½}$の平均値はそれぞれ 30.3 時間および 28.1 時間であり，T_{max} および $t_{½}$は 2 群間で同程度であった（Table 41）。反復投与後の T_{max} の中央値は，すべての用量（1，2 および 3 mg）で 3.5～4.5 時間であり（Table 42），$t_{½}$の平均値は 33.3～38.1 時間であった。反復投与期におけるトラフ濃度（投与前）は同程度であったことから，反復投与開始後 5 日目には定常状態に達していると考えられた。1 mg および 2 mg の反復投与後の血漿中エトラシモド曝露量の累積は，単回投与と比較して 2.42～2.48 倍であった。エトラシモドの PK は時間依存性を示さず，経時変化に関するパラメータの推定値はほぼ一定であった。エトラシモドの曝露量 $C_{max,ss}$ および AUC_{tau} は，1 mg から 2 mg および 2 mg から 3 mg にかけて用量比例性を示し，1 mg から 3 mg についてはわずかに用量比を上回った。

Table 41. Summary of Selected PK Parameters for Etrasimod Following Single Oral Doses in Cohorts 1 and 2 – PK Analysis Set (Study ES101001)

Parameter	Etrasimod 1 mg (N = 9) Geometric Mean (%CV)	Etrasimod 2 mg (N = 9) Geometric Mean (%CV)
C_{max} (ng/mL)	23.5 (27.0)	44.6 (23.6)
AUC_{last} (ng·h/mL)	775 (23.0)	1460 (23.7)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	810 (24.0)	1510 (24.1)
T_{max} (h)	3.5 (1.5-4.5)	4.0 (3.0-8.0)
$t_{½}$ (h)	30.3 (3.84)	28.1 (1.81)

Note: Geometric mean (%CV) data are presented. Arithmetic mean (SD) results are presented for $t_{½}$. Descriptive statistics (except N, min and max) were calculated only if ≥ 3 individual data were provided. AUC_{inf} with more than 30% from the extrapolated values were excluded in summary statistics and could not be included in calculation of the related PK parameters (V_z/F, CL/F and MRT_{inf}). Median (min-max) is presented for T_{max}.
Source: Study ES101001 CSR Table 14.4.2.1

Table 42. Summary of Selected PK Parameters for Etrasimod Following Multiple Oral Doses in Cohorts 1, 2, and 3 – PK Analysis Set(Study ES101001)

Parameter	Etrasimod 1 mg (N = 9)	Etrasimod 2 mg (N = 9)	Etrasimod 2 mg/3 mg Day 1 – Day 7 (N = 8)	Etrasimod 2 mg/3 mg Day 8 – Day 14 (N = 8)
$t_{½}$ (h)	38.1 (3.31)	33.3 (2.72)	NA	37.1 (5.49)
$t_{max,ss}$ (h)	4.5 (3.0-6.0)	3.5 (2.0-7.0)	4.0 (3.0-4.5)	3.5 (2.0-6.0)
$C_{max,\ ss}$ (ng/mL)	49.9 (22.2)	101 (28.8)	107 (23.6)	179 (23.1)
AUC_{tau} (ng·h/mL)	870 (20.3)	1720 (21.8)	1870 (22.9)	3170 (20.6)
AUC_{last} (ng·h/mL)	2090 (25.0)	3820 (24.6)	1860 (22.9)	7770 (28.5)
$R_{ac}(AUC_{24})$	2.42 (16.0)	2.48 (15.1)	NA	NA

Note: Data are presented as geometric mean (%CV). Arithmetic mean (SD) results are presented for $t_{½}$. Steady-state was achieved based upon similar trough concentrations on Days 15 to 17 in the 1 mg group and 2 mg group, Days 6 to 7 in the 2 mg period of the 2 mg/3 mg group, and Days 12 to 14 in the 3 mg period of the 2 mg/3 mg group. Median (min-max) is presented for T_{max}. 0 to 24 hours postdose for the 2 mg dose escalation period in 2 mg/3 mg group, 0 to 144 hours for the 1 mg group, 2 mg group, and 3 mg dose period in 2 mg/3 mg group.
Source: Study ES101001 CSR Table 14.4.2.2

2.2.1.15.2. 薬力学の結果：リンパ球数

投与期間中の末梢血中のリンパ球数を，トラフ時ではなく投与後 4 時間に評価したため，エトラシモド QD 反復投与後のトラフ時のリンパ球数を評価した多くの他試験と比較して（特に記載がない場合は除く），ベースラインからのリンパ球数の減少がより顕著に認められることが予想される。ベースラインからの用量に依存したリンパ球数の平均減少幅が認められ，平均リンパ球数は，エトラシモド 1 mg 群およびエトラシモド 2 mg 群では第 24 日（最終投与後 7 日）までにベースライン付近まで回復し，エトラシモド 2 mg/3 mg 群では 21 日目（最終投与後 7 日後）までにベースラインに顕著に戻り始めた（ただし完全には回復しなかった）。エトラシモド 1 mg 群，2 mg 群，2 mg/3 mg 群およびプラセボ投与群の定常状態におけるベースラインからの平均変化率は，第 10 日（コホート 1 およびコホート 2）または第 14 日（コホート 3）で，それぞれ−41.22%，−60.70%，−70.33%および 2.74%～4.38%であった。反復投与期間におけるエトラシモド 1 mg 群，2 mg 群，2 mg/3 mg 群およびプラセボ投与群のベースラインからの変化率の平均最低値は，それぞれ−45.68%，−65.93%，−73.01%および−13.87%であった。

コホート 2 の末梢血リンパ球免疫表現型分類に関して，第 17 日のベースラインからの平均減少率は，T_N，T_H および T_{CM} で主に認められ，減少幅は比較的小さいが T_{CYT} および T_{EM} でも認められたた（ES101001 試験総括報告書 Table 18）。白血球，リンパ球および総 T 細胞に対する T_H，T_N および T_{CM} の比率のベースラインからの平均変化率は減少した，一方で，T_{CYT} および T_{EM} の比率のベースラインからの平均変化率は増加した。これらの所見は，CCR7 陽性リンパ球が二次リンパ組織内に留まり血中 CCR7 陽性リンパ球が減少すると想定される $S1P_1$ 調節の薬理作用と整合した。

2.2.1.15.3. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図モニタリングの 3 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。すべての群を通じて，いずれの測定方法においても，初回投与後の心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。心電図の結果を以下に示す。

第 1 日および第 8 日の時点別の 12 誘導心電図測定値から，各投与群におけるベースラインからの変化量（ΔHR）の平均（SD）の最大値を Table 43 に示す。

Table 43. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Day 1 Baseline by Treatment Group (Study ES101001)

Heart Rate (bpm)	Etrasimod 1 mg (N = 9)	Etrasimod 2 mg (N = 9)	Etrasimod 2/3 mg (N = 9)	Placebo (N = 9)
Baseline[a]				
HR mean (SD) [Median (min, max)]	64.8 (6.8) [64.3 (58,79)]	66.7 (8.8) [65.0 (55,85)]	65.3 (5.5) [65.0 (57,73)]	65.4 (8.1) [64.7 (54,79)]
Predose (Day 8)				
HR mean (SD) [Median (min, max)]	63.2 (3.6) [62.0 (60,71)]	67.4 (7.0) [67.7 (60,76)]	60.3 (6.1) [57.0 (55,70)]	64.3 (7.1) [60.7 (56,75)]
Day 1				
n	9	9	9	9
Observed time of maximal change postdose (hours)	4	3	4	4
HR mean (SD) [Median (min, max)]	55.8 (4.4) [55.0 (50, 65)]	52.8 (3.7) [53.0 (47, 60)]	51.5 (2.3) [51.0 (49, 57)]	63.9 (8.6) [63.0 (54, 77)]
ΔHR mean (SD) [Median (min, max)]	−9.0 (3.9) [−8 (−15, −4)]	−14.0 (7.7) [−12 (−30, −5)]	−13.8 (4.7) [−14.0 (−20, −6)]	−1.5 (3.7) [−0.7 (−10, 2)]
Day 8				
n	9	9	8	9
Observed time of maximal change postdose (hours)	3	3	3	4
HR mean (SD) [Median (min, max)]	55.8 (2.6) [55.0 (52, 61)]	57.3 (6.1) [59.0 (48, 67)]	53.5 (3.2) [52.5 (50, 59)]	62.8 (5.6) [63.0 (53, 70)]
ΔHR mean (SD) [Median (min, max)]	−9.0 (8.2) [−9.3 (−25, 2)]	−9.5 (8.6) [−6.7 (−26, −1)]	−12.1 (5.4) [−13.3 (−18, −3)]	−2.6 (4.9) [−1.7 (−11, 3)]

a. Baseline was defined as the average of available assessments at last measured timepoint prior to the first dose of study drug.
Source: Study ES101001 CSR Table 14.3.6.1.1

2.2.2. 第 2 相試験（UC 患者）

第 2 相試験 3 試験（003 試験，005 試験および 203 試験）において，UC 患者におけるエトラシモドの PK および PD 作用を評価した。

2.2.2.1. APD334-003 試験（有効性および安全性）

003 試験は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象に，エトラシモドの安全性および有効性を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設，proof-of-concept，用量設定，海外第 2 相試験であった。Mayo スコアの 3 コンポーネント（「adapted MCS」と称し，スコアは 0〜9 の範囲であり，排便回数，直腸出血および内視鏡検査所見のコンポーネントを含む）を有効性の主要評価項目の指標とした。治験参加者を，エトラシモド 1 mg（カプセル）群，エトラシモド 2 mg（カプセル）群またはプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付け，QD で 12 週間投与した。治験参加者に，夜間 8 時間以上の絶食後の空腹時に投与し，投与後少なくとも 1 時間は食事を摂取しないよう指導した。

合計 156 例（エトラシモド 1 mg 群：52 例，エトラシモド 2 mg 群：50 例，プラセボ群：54 例）を組み入れた。男性 89 例（57.1%）および女性 67 例（42.9%）であった。大多数は白人［148 例（94.9%）］であり，次いでアジア人［6 例（3.8%）］であった。年齢の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド 1 mg 群，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 44.0（21，64）歳，38.5（21，67）歳および 46.0（20，73）歳であった。体重の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド 1 mg 群，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 75.0（47.0，113.0）kg，68.7（47.0，130.0）kg および 72.9（52.9，123.0）kg であった。

エトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体を，第 1 日の投与前，投与後 2，6 および 8 時間ならびに 1，2，4，8 および 12 週時の投与前に採取した。エトラシモドの血漿中 PK パラメータ（C_{trough}, $C_{avg\ trough,ss}$ 等）は，各時点または複数の時点における投与前および投与後の血漿中エトラシモド濃度に基づいて算出した。血漿中エトラシモド濃度および血漿中 PK パラメータを性別の部分集団で要約し，また $C_{avg\ trough,ss}$ と体重ならびに年齢との相関を評価した。

全血球数算定による末梢血中のリンパ球数評価用の血液検体を，スクリーニング時，第 1 日，1，2，4，8 および 12 週時の投与前に採取した。また，12 週時の末梢血中のリンパ球数が基準値範囲外で，継続試験である 005 試験に移行しなかった治験参加者については，2 週間後の追跡調査来院時にも血液検体を採取した。

心拍数測定は，バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図モニタリングの記録に基づいた。バイタルサインの心拍数（脈拍数）は，第 1 日（0 週）のベースライン時，投与後 6 時間まで 1 時間ごとならびに 1，2，4，8 および 12 週時の投与前に，5 分間安静にした後に仰臥位で測定した。005 試験に移行しなかった治験参加者については，2 週間の追跡調査来院時にも測定した。心電図は，スクリーニング時，第 1 日（0 週）のベースライン時，投与後 6 時間まで 1 時間ごとならびに 1，2，4，8 および 12 週時の投与前に測定した。005 試験に移行しなかった治験参加者については，2 週間の追跡調査来院時にも測定した。一部の治験参加者では，バイタルサインおよび心電図を第 1 日の投与後 8 時間まで測定したが，本項では投与後 6 時間までの結果を示した。連続ホルター心電図モニタリングは，投与前日の 24 時間前から投与後 24 時間まで実施した。003 試験および 005 試験（2.2.2.2 項）から得られた連続心電図記録は，M5.3.5.3 Cardiac Safety Report APD334-003 and APD334-005 に詳述した。

2.2.2.1.1. 薬物動態の結果

第 1 日（0 週）にエトラシモド 1 mg および 2 mg を経口投与したとき，平均血漿中濃度は投与後最初の 2 時間にわたり用量比例的に上昇し，いずれの用量でも投与後 2～8 時間にやや上昇した（003 試験総括報告書 Table 14.2.22.1）。C_{trough} 平均値から定常状態に 1 週時までに到達し，その後 12 週時まで残りの投与期間を通じて一定であった。1 mg および 2 mg の $C_{avg\ trough,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 33.96 および 65.48 ng/mL で，用量比例性が認められた（Table 44）。$C_{avg\ trough,ss}$ の幾何平均値は，女性は男性より約 30%高く（主に体重の差に起因すると考えられる。3.3.1.1 項参照），男女ともにエトラシモド 1 mg から 2 mg の範囲で約 2 倍（用量比例的）に上昇した。$C_{avg\ trough,ss}$ の個体間変動（gCV）は，男女間および用量群間で同程度であった。

いずれの用量でも $C_{avg\ trough,ss}$ と体重の間に統計学的に有意な負の相関が示され，Spearman の順位相関係数は，エトラシモド 1 mg 群およびエトラシモド 2 mg 群で，−0.433 (p = 0.001)および−0.350 (p = 0.015)であった（003 試験総括報告書 Figure 14.2.2.9）。$C_{avg\ trough,ss}$ と年齢の間には明らかな相関は認められなかった（003 試験総括報告書 Figure 14.2.2.9）。

Table 44. Summary of Etrasimod Cavg trough,ss Values by Treatment (Overall and by Sex) in the Intent-to-Treat Population (Study APD334-003)

Treatment Group	Etrasimod 1 mg			Etrasimod 2 mg		
Summary Statistic	**Male (N = 30)**	**Female (N = 22)**	**Overall (N = 52)**	**Male (N = 26)**	**Female (N = 22)**	**Overall (N = 48)[a]**
Geometric Mean (ng/mL)	29.96	40.27	33.96	57.91	75.71	65.48
Geometric CV (%)	46.80	58.22	53.85	36.59	38.01	39.55

a. 48/50 subjects had evaluable steady-state average trough concentrations.
Source: APD334-003 CSR Table 14.2.23.1 and Table 14.2.23.2

2.2.2.1.2. 薬力学の結果：リンパ球数

ベースライン時の末梢血中のリンパ球数の平均値（SD）は，エトラシモド 1 mg 群，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 1.69（0.76），1.78（0.69）および 1.69（0.55）GI/L であった。投与後の末梢血中のリンパ球数は，用量依存的に減少し，最小二乗平均変化率は 1 週から 12 週までの各投与群において同程度であり（003 試験総括報告書 Table 14.2.19.3），エトラシモドの C_{trough} 平均値が当該期間を通しておおむね一定であったことと整合した。PCFB の平均値（SD）の最大値（最大の減少）は，エトラシモド 1 mg 群の 2 週時およびエトラシモド 2 mg 群の 4 週時で，それぞれ−24.3（44.6）%および−43.2（23.5）%であった（003 試験総括報告書 Table 14.2.2.19.3）。12 週時（主要有効性評価項目の評価時点）の PCFB の平均値（SD）は，エトラシモド 1 mg 群，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ−22.2（41.3）%，−41.8（28.8）%および+18.3（43.2）%であった。

継続試験である 005 試験に移行しなかった治験参加者を対象とした 2 週間の追跡調査来院時（すなわち投与中止後 2 週間後）の PCFB の平均値（SD）は，エトラシモド 1 mg 群（9 例），エトラシモド 2 mg 群（12 例）およびプラセボ群（5 例）で，それぞれ−6.1（47.6）%，−5.3（51.6）%および+28.0（19.8）%であり，リンパ球数がベースライン値付近に回復したことを示している。

2.2.2.1.3. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図モニタリングの 3 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。概して，すべての群を通じて，いずれの測定方法においても，投与後 6 時間における心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。心電図の結果を以下に示す。

投与後 6 時間における時点別の心電図測定値から，各投与群におけるベースラインからの変化量（ΔHR）の平均（SD）の最大値を Table 45 に示す。その他の時点および週における心拍数の結果は 003 試験総括報告書に示し，エトラシモドを繰り返し投与することにより予想される減弱効果について示す。

Table 45. Summary of Safety ECG Heart Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline Over First 6 Hours Postdose by Treatment Group on Day 1 (Study APD334-003)

Heart Rate (bpm)	Etrasimod 1 mg (N = 52)	Etrasimod 2 mg (N = 50)	Placebo (N = 54)
Baseline[a]			
HR mean (SD) [Median (min, max)]	71.6 (13.9) [67.7 (51, 117)]	71.2 (11.1) [71.2 (53, 101)]	70.1 (11.2) [68.0 (53, 98)]
Day 1			

Table 45. Summary of Safety ECG Heart Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline Over First 6 Hours Postdose by Treatment Group on Day 1 (Study APD334-003)

Heart Rate (bpm)	Etrasimod 1 mg (N = 52)	Etrasimod 2 mg (N = 50)	Placebo (N = 54)
Observed time of maximal change postdose (hours)	5	3	1
HR mean (SD)	64.1 (11.7)	62.1 (9.0)	69.2 (12.4)
[Median (min, max)]	[62.5 (46, 101)]	[61.5 (35, 87)]	[67.0 (47, 103)]
ΔHR mean (SD)	−7.9 (8.0)	−9.4 (8.8)	−1.1 (7.9)
[Median (min, max)]	[−5.8 (−29, 6)]	[−8.7 (−33, 5)]	[−1.3 (−18, 34)]

a. Baseline was the predose measure on Day 1.
Source: Study APD334-003 CSR Table 14.3.5.2

2.2.2.2. APD334-005 試験（非盲検継続試験）

005 試験は，003 試験（2.2.2.1 項）を完了し，005 試験の適格性基準を満たした UC 患者を対象とした第 2 相 OLE 試験であった。寛解導入試験である 003 試験を完了し，継続試験である 005 試験の適格基準を満たしたすべての治験参加者は，非盲検下でエトラシモド 2 mg 錠の QD で 34 週間投与（治験実施計画書改訂第 2 版では 40 週間投与）を受ける選択肢を有した。治験実施計画書改訂第 2 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に従って組み入れられた治験参加者は，試験デザインが異なる（寛解を達成した治験参加者はプラセボまたはエトラシモド 2 mg を QD 投与する群に無作為に割り付け盲検性を維持した。寛解を達成しなかった治験参加者は非盲検下でエトラシモド 2 mg 投与とし，最終評価時点を 46 週時ではなく 52 週時とした）。治験参加者に，エトラシモド 2 mg 錠（またはプラセボ：治験実施計画書改訂第 2 版）を QD で，夜間 8 時間以上の絶食後の朝，空腹時に投与し，投与後少なくとも 1 時間は食事を摂取しないよう指導した。

合計 118 例（エトラシモド群：112 例，プラセボ群：6 例）を組み入れた。年齢の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド群およびプラセボ群で，それぞれ 45（20，72）歳および 53（33，67）歳であった。エトラシモド群では，女性（39.3%）よりも男性（60.7%）の方が多かったが，プラセボ群では男性（50.0%）と女性（50.0%）で均等だった。大多数は白人であった（エトラシモド群：93.8%，プラセボ群：100%）。体重の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド群およびプラセボ群で，それぞれ 72.5（47.0，124.0）kg およびプラセボ群で 76.9（62.6，120.0）kg であった。

エトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体を，第 1 日（12 週）の投与前，投与後 2 時間および 6 時間，13，14，16，24，32，40 および 46 週時／EOT の投与前ならびに 2 週間の追跡調査来院時に採取した。治験実施計画書改訂第 2 版にて組み入れた治験参加者では，第 1 日（12 週）の投与 8 時間後および 20，28，36，44，48 および 52 週時／EOT の投与前に採取し，46 週時には採取しなかった。また，第 1 日（12 週時，投与後 2〜8 時間），13 週時および 32 週時にエトラシモド 2 mg を投与した治験参加者から採取した血漿試料を用いて，in vivo でのエトラシモドのエナンチオマー（AR401967）へのキラル変換の可能性を確認した（M5.3.5.2 Study APD334-005 CA25946-01 Report）。分析は，適格性評価されたキラル LC-MS/MS 分析法を用いた。測定法の詳述を M2.7.1.1.4.1.4 に示す。エトラシモドの血漿中 PK パラメータ（C_{trough}，$C_{avg\ trough,ss}$ 等）は，各時点または複数の時点における投与前および投与後の血漿中エトラシモド濃度に基づいて算出した。血漿中エトラシモド濃度および血漿中 PK パラメータを性別の部分集団で要約し，また $C_{avg\ trough,ss}$ と体重ならびに年齢との相関を評価した。

全血球数算定による末梢血中のリンパ球数評価用の血液検体を，ベースライン時（第 1 日， 12 週）および 13，14，16，24，32，40，46 週時（EOT）の投与前，46 週時（2 週間の追跡調査来院時）に採取した。

心拍数測定は，バイタルサイン，12 誘導心電図および連続ホルター心電図モニタリングの記録に基づいた。バイタルサインおよび心電図の心拍数は，第 1 日（12 週）のベースライン時，投与後 6 時間（治験実施計画書改訂第 2 版では 8 時間；特に明記しない限り，投与後 6 時間までの結果を本項に記載）まで 1 時間ごとならびに 13，14，16，20，24，36 週時，EOT の投与前および EOS に測定した。連続ホルター心電図モニタリングは，第 1 日の投与 24 時間前から投与後 24 時間まで実施した。003 試験（2.2.2.1 項）および 005 試験から得られた連続心電図記録は，M5.3.5.3 Cardiac Safety Report APD334-003 and APD334-005 に詳述した。

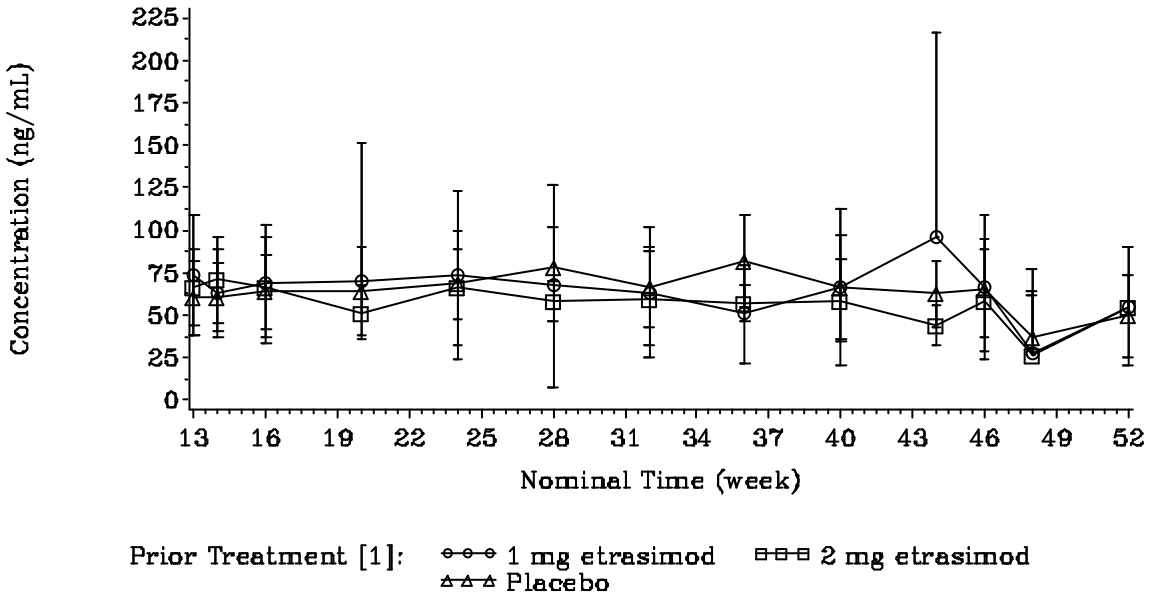
2.2.2.2.1. 薬物動態の結果

005 試験でエトラシモド 2 mg を投与した治験参加者の結果のみを以下に示す。第 1 日（12 週）にエトラシモド 2 mg を経口投与したときの，投与後 0～8 時間のエトラシモドの平均血漿中濃度（005 試験総括報告書 Table 14.2.21.1）は，予想どおり直前の 003 試験での投与が反映されていた。C_{trough} 平均値から，直前の 003 試験での投与群にかかわらず，定常状態に 13 週時までに到達し，以降の投与期間（13～46 週時または 52 週時：Figure 12）を通じて一定であった。005 試験でエトラシモド 2 mg を QD 投与後の $C_{avg\ trough,ss}$ の幾何平均値は，003 試験での投与群にかかわらず同様であり，プラセボ群，エトラシモド 1 mg 群，エトラシモド 2 mg 群および全体で，それぞれ 60.9，60.0，62.3 および 61.0 ng/mL であった（Table 46）。$C_{avg\ trough,ss}$ の幾何平均値は，女性は男性より約 14%高かった。個体間変動（%CV）は全体で 41%であった。

005 試験でエトラシモド 2 mg を QD 投与したとき，$C_{avg\ trough,ss}$ と体重および年齢の間に統計学的に有意な相関は認められなかった（005 試験総括報告書 Figure 14.2.8.9）。

Figure 12. Mean (± SD) Plasma Concentration versus Time Profiles for Etrasimod 2 mg Once Daily by Prior Treatment – Week 13 to Week 52 (Modified Intent to Treat Population Evaluable Cohort; APD334-005)

APD334-005 Treatment: Etrasimod 2 mg



Note: Prior Treatment in Study APD334-003; 1 mg etrasimod once daily for 12 weeks or 2 mg etrasimod once daily for 12 weeks or placebo. Treatment; 2 mg etrasimod or placebo once daily for up to 52 weeks prior to Protocol Amendment 3; or 2 mg etrasimod once daily for up to 46 weeks after Protocol Amendment 3. Evaluable cohort included subjects who received the same study drug treatment during Study APD334-005.
Source: Study APD334-005 CSR Figure 14.2.8.1

Table 46. Summary of Etrasimod $C_{avg\ trough,ss}$ Values by Prior Treatment (Overall and By Sex) in the Modified Intent-to-Treat Population (Study APD334-005)

	APD334-005 Treatment Group		
	2 mg Etrasimod		
Summary Statistic	**Male**	**Female**	**Overall**
	Prior Treatment[a] in APD334-003: Placebo		
n	24	12	36
Geometric Mean (ng/mL)	57.1	69.1	60.9
Geometric CV (%)	33.9	25.7	32.4
	Prior Treatment[a] in APD334-003: 1 mg Etrasimod		
n	20	15	35
Geometric Mean (ng/mL)	58.7	61.7	60.0
Geometric CV (%)	44.6	65.7	53.3
	Prior Treatment[a] in APD334-003: 2 mg Etrasimod		
n	19	12	31
Geometric Mean (ng/mL)	58.3	69.2	62.3
Geometric CV (%)	36.0	30.0	34.4
	Prior Treatment[a] in APD334-003: Combined		
n	63	39	102
Geometric Mean (ng/mL)	58.0	66.2	61.0
Geometric CV (%)	37.5	44.3	40.5

a. Prior Treatment in Study APD334-003: 1 mg Etrasimod once daily for 12 weeks or 2 mg Etrasimod once daily for 12 weeks or placebo.
Note: Treatment; 2 mg Etrasimod or placebo once daily for up to 52 weeks prior to Protocol Amendment 3; or 2 mg etrasimod once daily for up to 46 weeks after Protocol Amendment 3. Evaluable cohort includes subjects who received the same study drug treatment during Study APD334-005.
Source: Study APD334-005 CSR Table 14.2.22.1 and Table 14.2.22.2

2.2.2.2.1.1. エトラシモドのキラル反転（in vivo での立体異性化）

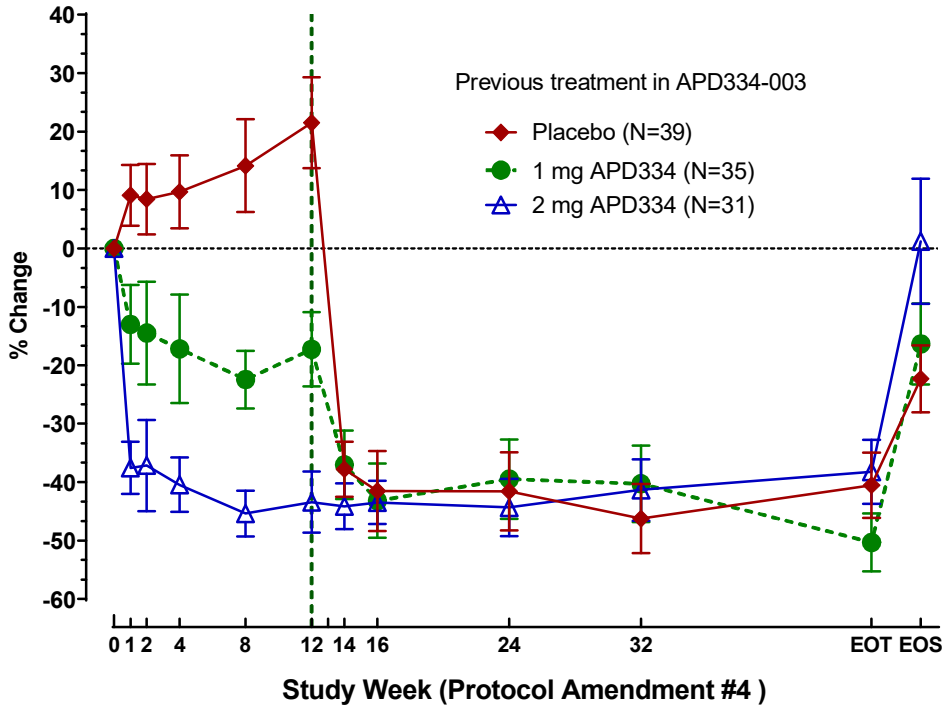
エトラシモドはキラル中心を有することから，in vivo でエトラシモドからそのエナンチオマー（AR401967）にキラル変換するする可能性があるため，それを 005 試験で確認した（M5.3.5.2 Study APD334-005 CA25946-01 Report）。エトラシモドのエナンチオマー（AR401967）は，いずれの治験参加者間プール血漿試料中からも検出されなかったことから，005 試験の評価時点でエトラシモドの in vivo での立体異性化が発生していないことが示された。

2.2.2.2.2. 薬力学の結果：リンパ球数

005 試験でエトラシモド 2 mg を投与した治験参加者の結果のみを以下に示す。

末梢血中のリンパ球数の 003 試験のベースラインからの平均変化率を経時的に 003 試験の投与群ごとに，Figure 13 に示す。005 試験の EOT における 003 試験ベースラインからの末梢血中のリンパ球数の平均変化率（SD）は，003 試験の投与群がプラセボ，エトラシモド 1 mg 群およびエトラシモド 2 mg 群で，それぞれ−40.5（28.6）%，−50.3（23.7）%および−38.2（23.2）%であった（005 試験総括報告書 Table 14.2.20.2.2）。005 試験の EOT における 003 試験ベースラインからの末梢血中のリンパ球数の平均変化率（SD）は，005 試験でエトラシモド 2 mg の投与を受けた治験参加者全体で−43.3（25.8）%であった。投与中止後 2 週間の EOS における 003 試験ベースラインからの末梢血中のリンパ球数の平均変化率（SD）は，005 試験でエトラシモド 2 mg の投与を受けた治験参加者全体で−13.8（40.4）%であった。

Figure 13. Lymphocyte Counts (GI/L) Over Time by Treatment in Studies APD334-003 and APD334-005 (Modified Intent To Treat Evaluable Cohort; Study APD334-005)



Note: Weeks were defined from start of Study APD334-003. Only results from those subjects receiving etrasimod 2 mg at Study Week 12 and thereafter in Study APD334-005 are shown in this figure. Values represent mean (standard error of the mean).
Source: Study APD334-005 CSR Figure 17

2.2.2.2.3. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサイン，心電図および連続テレメトリー（12 誘導心電図）の 3 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。概して，すべての群を通じて，いずれの測定方法においても，投与後 6 時間における心拍数のわずかな変化（減少）が認められ，また直前の 003 試験での投与が反映されていた。心電図の結果を以下に示す。

投与後 6 時間における時点別の心電図測定値から，各投与群におけるベースラインからの変化量（ΔHR）の平均（SD）の最大値を Table 47 に示す。その他の時点および週における心拍数の

結果は 005 試験総括報告書に示し，エトラシモドを反復投与することにより予想される減弱効果についても示す。

Table 47. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline Over First 6 Hours Postdose by Prior Treatment Group on Day 1 (Study APD334-005)

	Etrasimod 2 mg (APD334-005)		
Heart Rate (bpm)	**Placebo Prior Treatment (APD334-003) (N = 42)**	**Etrasimod 1 mg Prior Treatment (APD334-003) (N = 38)**	**Etrasimod 2 mg Prior Treatment (APD334-003) (N = 32)**
Baseline[a]			
HR mean (SD) [Median (min, max)]	70.0 (12.5) [68.0 (53, 113)]	70.2 (11.4) [68.8 (54, 99)]	69.5 (10.4) [68.5 (51, 102)]
Day 1			
Observed Time of Maximal Change Postdose (hours)	3	2	4
HR Mean (SD) [Median (min, max)]	61.4 (10.0) [61.0 (40, 90)]	67.0 (10.6) [63.0 (49, 89)]	67.5 (9.7) [65.5 (53, 92)]
ΔHR Mean (SD) [Median (min, max)]	−8.8 (10.0) [−7.3 (−38, 11)]	−3.6 (6.6) [−3.0 (−23, 10)]	−1.9 (7.1) [−2.2 (−14, 20)]

a. Baseline was the average of the ECG triplicate measurements taken at the Day 1 predose timepoint in Study APD334-005.
Source: Study APD334-005 CSR Table 14.3.3.10.1

2.2.2.3. APD334-203 試験（有効性および安全性：日本人 UC 患者）

203 試験は，中等症から重症の活動期にある日本人 UC 患者を対象に，エトラシモドの安全性および有効性を評価する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，12 週間，用量設定，国内第 2 相試験であった。主要評価項目は，12 週時の臨床的寛解率とした。治験参加者を，エトラシモド 1 mg 群，エトラシモド 2 mg 群またはプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付け，QD で 12 週間投与した。

合計 54 例（エトラシモド 1 mg 群：17 例，エトラシモド 2 mg 群：19 例，プラセボ群：18 例）を組み入れた。男性 35 例（64.8%）および女性 19 例（35.2%）であった。年齢の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド 1 mg 群，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 37.0（22，66）歳，50.0（21，72）歳および 42.0（20，52）歳であった。体重の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド 1 mg 群，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 63.0（44.3，106.4）kg，67.8（39.5，93.2）kg および 59.2（44.1，82.7）kg であった。

エトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体を，第 1 日の投与前および投与後 4 時間ならびに 2，4，8 および 12 週時の投与前に採取した。エトラシモドの血漿中 PK パラメータ（C_{trough}, $C_{avg\ trough,ss}$ 等）は，各時点または複数の時点における投与前および投与後の血漿中エトラシモド濃度に基づいて算出した。血漿中エトラシモド濃度および血漿中 PK パラメータを性別の部分集団で要約し，また $C_{avg\ trough,ss}$ と体重ならびに年齢との相関を評価した。

全血球数算定による末梢血中のリンパ球数評価用の血液検体を，スクリーニング時，第 1 日，2，4，8 および 12 週時の投与前に採取した。また，継続試験である APD334-303 試験（以降，303 試験）に移行しなかった治験参加者については，2 週間および 4 週間の追跡調査来院時にも血液検体を採取した。

心拍数測定は，バイタルサインおよび 12 誘導心電図の記録に基づいた。バイタルサインの心拍数（脈拍数）は，第 1 日（0 週）のベースライン時，治験薬の初回投与後 4 時間まで 1 時間ごとならびに 2，4，8 および 12 週時の投与前に，安静後に座位で測定した。303 試験に移行しなかった治験参加者については，2 週間および 4 週間の追跡調査来院時にも測定した。心電図は，スクリーニング時，第 1 日（0 週）のベースライン時および治験薬の初回投与後 4 時間ならびに 12 週時の投与前に測定した。

2.2.2.3.1. 薬物動態の結果

C_{trough} 平均値から，エトラシモドの血漿中濃度は 2 週時までに定常状態に到達し，その後，12 週時まで一定であった。エトラシモド 1 mg 群およびエトラシモド 2 mg 群の $C_{avg\ trough,ss}$（203 試験総括報告書では平均 $C_{trough,ss,\ W2\text{-}W12}$ と表記）の幾何平均値はそれぞれ 30.30 ng/mL および 71.60 ng/mL で，用量比例性が認められた（Table 48）。女性の $C_{avg\ trough,ss}$ の幾何平均値は，男性よりも高値であったが，これは主に体重の差に起因すると考えられる（3.3.1.1 項）。男女ともにエトラシモド 1 mg 群に比べて 2 mg 群で $C_{avg\ trough,ss}$ の幾何平均値は約 2 倍（用量比例的）になっていた。

いずれの用量でも $C_{avg\ trough,ss}$ と体重の間に負の相関が示され，Spearman の順位相関係数は，エトラシモド 1 mg 群およびエトラシモド 2 mg 群で，−0.507（p = 0.038）および−0.491（p = 0.033）であった（203 試験総括報告書 Figure 14.4.4.1）。$C_{avg\ trough,ss}$ と年齢の間には明らかな相関は認められなかった（203 試験総括報告書 Figure 14.4.4.2）。

Table 48. Summary of Etrasimod $C_{avg\ trough,ss}$ Values by Treatment (Overall and by Sex) in the Pharmacokinetic Set (Study APD334-203)

Treatment Group	Etrasimod 1 mg			Etrasimod 2 mg		
Summary Statistic	Male (N = 11)	Female (N = 6)	Overall (N = 17)	Male (N = 11)	Female (N = 8)	Overall (N = 19)
Geometric Mean (ng/mL)	24.10	46.13	30.30	61.50	88.24	71.60
Geometric CV (%)	40.42	11.52	47.18	21.12	23.69	28.67

Source: Study APD334-203 CSR Table 14.4.1.1 and Table 14.4.2.1

2.2.2.3.2. 薬力学の結果：リンパ球数

ベースライン時の末梢血中のリンパ球数の平均値（SD）は，エトラシモド 1 mg 群，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 1.172（0.2697）× 10^9/L，1.326（0.3582）× 10^9/L および 1.351（0.3965）× 10^9/L であった。投与後の末梢血中のリンパ球数は，用量依存的に減少し，PCFB は 2 週時から 12 週時までの各投与群において同程度であり（203 試験総括報告書 Table 14.2.9.3），エトラシモドの C_{trough} 平均値が当該期間を通しておおむね一定であったことと整合した。PCFB の平均値（SD）の最大値（最大の減少）は，エトラシモド 1 mg 群の 4 週時およびエトラシモド 2 mg 群の 12 週時で，それぞれ−39.2（16.8）%および−54.8（16.7）%であった（203 試験総括報告書 Table 14.2.9.3）。12 週時（主要有効性評価項目の評価時点）の PCFB の平均値（SD）は，エトラシモド 1 mg 群，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ−36.6（33.2）%，−54.8（16.7）%および+17.0（27.3）%であった。

2.2.2.3.3. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサインおよび 12 誘導心電図によって心拍数の変化を評価した。概して，すべての群を通じて，いずれの測定方法においても，治験薬初回投与後 4 時間における心拍数のわずかな変化（減少）が認められた。心電図の結果を以下に示す。

各投与群における治験薬の初回投与後 4 時間における心拍数とそのベースラインからの変化量（ΔHR）の平均（SD）を Table 49 に示す。その他の時点における心拍数の要約統計量と，エトラシモドの反復投与により想定される心拍数の減弱効果については 203 試験総括報告書に記載した。

Table 49. Summary of Safety ECG Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline at 4 Hours Postdose by Treatment Group on Day 1 (Study APD334-203)

Heart Rate (bpm)	Etrasimod 1 mg (N = 17)	Etrasimod 2 mg (N = 19)	Placebo (N = 18)
Baseline[a]			
HR mean (SD)	67.8 (9.45)	69.7 (12.83)	71.7 (9.03)
[Median (min, max)]	[71.0 (48, 79)]	[69.0 (55, 113)]	[71.0 (56, 89)]
Day 1 at 4 Hours Postdose			
HR mean (SD)	60.5 (7.68)	57.9 (8.73)	74.9 (10.20)
[Median (min, max)]	[60.0 (47, 76)]	[57.0 (39, 73)]	[73.5 (58, 96)]
ΔHR mean (SD)	−7.2 (6.05)	−11.8 (9.98)	3.2 (5.99)
[Median (min, max)]	[−8.0 (−19, 4)]	[−9.0 (−43, −1)]	[3.0 (−9, 12)]

a. Baseline was the predose measure on Day 1.
Source: Study APD334-203 CSR Table 14.3.5.1.1

2.2.3. 第 3 相試験（UC 患者）

第 3 相試験 3 試験（301 試験，302 試験および 308 試験）において，UC 患者を対象にエトラシモドの PK および PD 作用を評価した。第 3 相 OLE 試験の 303 試験は，現在実施中であるため，本項には含めなかった。

2.2.3.1. APD334-301 試験（有効性および安全性：ELEVATE UC 52）

301 試験は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象に，エトラシモド 2 mg の有効性および安全性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 3 相試験であった。適格な治験参加者をエトラシモド群またはプラセボ群のいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付け，エトラシモド 2 mg または外観上識別不能なプラセボを QD で最長 52 週間（12 週間投与期＋40 週間投与期）にわたって投与した。MCS の内視鏡検査所見，排便回数および直腸出血の 3 コンポーネントを有効性の主要評価項目の指標として用い，各コンポーネントのスコアは 0〜3 の範囲である。治験参加者に，エトラシモド 2 mg またはプラセボを，52 週間にわたり単回経口投与した（食事の有無は問わない）。

合計 433 例（エトラシモド 2 mg 群：289 例，プラセボ群：144 例）を組み入れた。男性 240 例（55.4%）および女性 193 例（44.6%）であった。大多数は白人［385 例（88.9%）］であり，次いでアジア人［31 例（7.2%）］であった。年齢の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 40.0（18，78）歳および 35.5（17，78）歳であった。体重の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 72.6（42，137.9）kg および 73.15（35.0，139.7）kg であった。

エトラシモドと代謝物 M3 および M6 の血漿中 PK 評価用血液検体を，第 1 日の投与前および投与 4 時間後，第 2，4，8，12，16，20，24，32，40，48 および 52 週の投与前ならびに 2 週間および 4 週間の追跡調査来院時に採取した。エトラシモドおよび代謝物の血漿中 PK パラメータ（C_{4h}，$C_{trough,ss}$，$C_{avg\ trough,ss}$ 等）は，各時点または複数の時点における投与前および投与後のエトラシモドおよび代謝物の血漿中濃度に基づいて算出した。エトラシモドおよび代謝物の血漿中

濃度および血漿中 PK パラメータを，性別で層別化して要約し，また $C_{avg\ trough,ss}$ と体重ならびに年齢との相関を評価した。

全血球数算定による末梢血中リンパ球数評価用ならびに TBNK による免疫表現型分類用の血液検体を，ベースライン時（第 0 週／第 1 日），第 2，4，8，12，16，20，24，32，40，48 および 52 週の投与前ならびに 2 週間および 4 週間の追跡調査来院時に採取した。Epiontis ID による免疫表現型分類および末梢血中炎症性タンパク質評価用の血液検体を，ベースライン時（第 0 週／第 1 日）ならびに第 12 週および第 52 週の投与前に採取した。Epiontis ID による免疫表現型分類用の組織生検をスクリーニング時，第 12 週および第 52 週に採取した。

バイタルサインの心拍数は，第 1 日の投与後 1，2，3 および 4 時間に座位で測定し，12 誘導心電図の心拍数は，第 1 日の投与後 4 時間に仰臥位で測定した。

2.2.3.1.1. 薬物動態の結果

エトラシモド 2 mg を QD で 52 週間投与した。トラフ値より定常状態に第 2 週までに到達し，第 52 週の最終投与まで一定であった。$C_{avg\ trough,ss}$（301 試験総括報告書では平均 $C_{trough,ss,\ W2\text{-}W52}$ と表記）の幾何平均値は，58.38 ng/mL であり（Table 50），女性は男性よりも約 32%高かったが，主に体重の差に起因すると考えられる（3.3.1.1 項参照）。$C_{avg\ trough,ss}$ の個体間変動（gCV）は男女間で同程度であり，全体として中程度の変動であった。代謝物 M3 および M6 の $C_{avg\ trough,ss}$ を Table 51 に要約する。

$C_{avg\ trough,ss}$ と体重の間に統計学的に有意な負の相関が示され，Spearman の順位相関係数は，−0.320 ($p < 0.001$)であった（301 試験総括報告書 Figure 14.2.59.1）。$C_{avg\ trough,ss}$ と年齢の間には明らかな相関は認められなかった（301 試験総括報告書 Figure 14.2.59.2）。

Table 50. Summary of Etrasimod $C_{avg\ trough,ss}$ Values (Overall and by Sex)

Treatment Group	Etrasimod 2 mg		
Summary Statistic	**Male (N = 147)**	**Female (N = 133)**	**Overall (N = 280)**
Geometric Mean (ng/mL)	51.24	67.43	58.38
Geometric CV (%)	48.86	41.40	47.80

Source: Study APD334-301 CSR Table 14.2.33.1 and Table 14.2.33.4

Table 51. Summary of Metabolite M3 and M6 $C_{avg\ trough,ss}$ Values (Overall)

Treatment Group	Metabolites	
Summary Statistic	**M3 (N = 282)**	**M6 (N = 282)**
Geometric Mean (ng/mL)	16.24	16.72
Geometric CV(%)	57.99	59.78

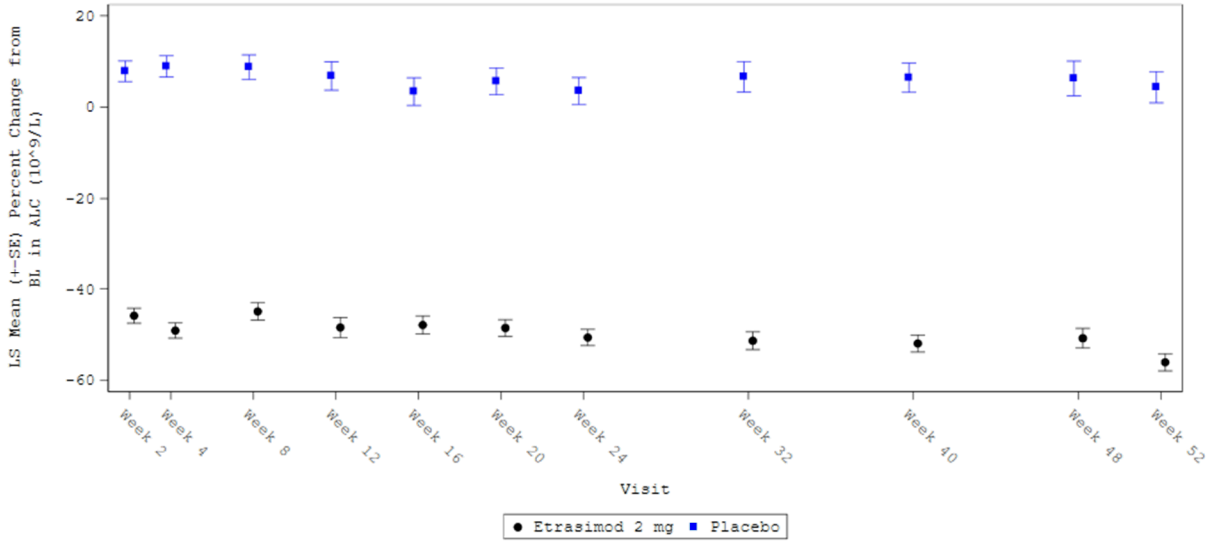
Source: Study APD334-301 CSR Table 14.2.33.2 and Table 14.2.33.3

2.2.3.1.2. 薬力学の結果：リンパ球数

ベースライン時の末梢血中リンパ球数の平均値（SD）は，プラセボ群およびエトラシモド 2 mg 群で，それぞれ 1.715（0.6626）× 10^9/L および 1.730（0.713）× 10^9/L であった。総リンパ球数の最小二乗平均減少率は，すべての時点において，プラセボ群よりもエトラシモド群の方が高かった（Figure 14）。エトラシモドを投与した治験参加者では，第 2 週までにリンパ球数の最

大の減少を示し［平均変化率（SD）：−46.72（23.48）%］，第 52 週まで投与期間を通じて維持していた［平均変化率（SD）：−56.90（20.97）］。リンパ球数の変化率について，エトラシモド群はプラセボ群に比べて，第 12 週［最小二乗平均値の差：−55.27（95%CI：−62.56, −47.96），両側 $p < 0.001$］および第 52 週［最小二乗平均値の差：−60.47（95%CI：−68.02, −52.92，両側 $p < 0.001$）で有意に減少した。ベースライン後のリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満または 0.2×10^9/L 未満の治験参加者の割合は，それぞれ 45.8%および 5.6%であり，投与終了時のリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満または 0.2×10^9/L 未満の治験参加者の割合は，それぞれ 23.7%および 2.1%であった。

Figure 14. LSM Percent Change from Baseline in Absolute Lymphocyte Count by Visit (Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9)



Baseline is the last measurement taken prior to the first dose of study treatment.
Source: Study APD334-301 CSR, Figure 14.2.54.1.2

2.2.3.1.2.1. 末梢血中の免疫表現型解析：TBNK および Epiontis ID

TBNK において，すべての分析対象物質のベースライン値は，エトラシモドとプラセボ群でおおむね同程度であった（M5.3.5.1 Study APD334-301 Exploratory Biomarkers Report Table 2.1）。CD3，CD4，CD8 および CD19 陽性のリンパ球数の平均減少率は，すべての時点においてプラセボ群に対しエトラシモド群の方が大きかった。エトラシモドを投与した治験参加者では，第 2 週までに CD3，CD4，CD8 および CD19 陽性のリンパ球数の最大の減少を示し，第 52 週まで投与期間を通じて維持していた。これらの免疫サブセットにおける変化率について，エトラシモド群はプラセボ群に比べて，第 12 週および第 52 週で有意に高かった。エトラシモドの影響は，CD8 陽性 T 細胞よりも，CD4 陽性 T 細胞および B 細胞に対して大きく，また NK 細胞および単球に対しては軽微であった。2 週間および 4 週間の追跡調査来院を実施した少数例（エトラシモド群：26 例，プラセボ群：8 例）において，エトラシモド投与中止後の TBNK および単球の回復を評価した。細胞数は，エトラシモドの投与中止後におおむね増加したが，4 週間の追跡調査時点ではすべての治験参加者が基準値に回復したわけではなかった。注目すべき点は，基準値に戻らなかったすべての治験参加者は，コルチコステロイドあるいは 5-ASA を併用していた。

Epiontis ID では，すべての分析対象物質のベースライン値は，エトラシモド群とプラセボ群でおおむね同程度であった（M5.3.5.1 Study APD334-301 Exploratory Biomarkers Report Table 3.1）。エトラシモド群では，末梢 T 細胞および B 細胞（LRP5）の存在比率がベースラインよりも減少したが，プラセボでは減少しなかった。TBNK パネルで検査した免疫サブセットに加え，循環血中の Th2（GATA3），Th17（IL17A），T_{REG}（FOXP3）およびリンパ節ホーミング CCR7 陽性細胞は，第 12 週および第 52 週でベースラインよりも減少したが，プラセボでは減少しなかった。ナチュラルキラー細胞（MVD）の存在比率は，第 12 週および第 52 週でベースラインよりも増加した。末梢の免疫細胞は，第 12 週でベースラインよりも減少し，第 52 週でも認められたが，存在比率はエトラシモド群およびプラセボ群の両群で，第 12 週から第 52 週まで概して増加した。

末梢免疫表現型分類に関する結果の詳細については，M5.3.5.1 Study APD334-301 Exploratory Biomarkers Report 6.2 項および 6.3 項に記載する。

2.2.3.1.2.2. 組織中の免疫表現型解析：Epiontis ID

すべての分析対象物質のベースライン値は，エトラシモドとプラセボ群でおおむね同程度であった（M5.3.5.1 Study APD334-301 Exploratory Biomarkers Report Table 4.1）。

エトラシモド群において，第 12 週の結腸の T 細胞（GATA3，IL17A，FOXP3）および B 細胞（LRP5）の変化量はベースラインに対して統計学的に有意であった。プラセボ群において，第 12 週の Th2（GATA3）細胞の変化率はベースラインに対して統計学的に有意であった［19.42（84.3）%，両側 p = 0.0453］。またエトラシモド群の IL17A および FOXP3 の変化量は，プラセボに対して有意であった。エトラシモド群において，第 52 週の結腸の T 細胞（GATA3，IL17A，FOXP3），B 細胞（LRP5）および活性化（CXCR3）細胞の変化率はベースラインに対して統計学的に有意であった，一方で，エトラシモド群の変化量はプラセボに対して有意ではなかったが，プラセボの症例数は 4〜6 例と限られていた。

組織生検の免疫表現型分類に関する結果の詳細については，M5.3.5.1 Study APD334-301 Exploratory Biomarkers Report 6.4 項に記載する。

2.2.3.1.3. 薬力学の結果：末梢血中の炎症性タンパク質

すべての分析対象物質のベースライン値は，エトラシモド群とプラセボ群でおおむね同程度であった（M5.3.5.1 Study APD334-301 Exploratory Biomarkers Report Table 5.1）。第 12 週に，エトラシモド群において変化が認められた上位 10 個の末梢炎症性タンパク質は，T 細胞応答（CD5，CD6，CD8A，TNFRSF9），サイトカイン応答（IL-17A，OSM），走化性（CCL28，CX3CL1），および組織リモデリング（MMP-1，MMP-10）に関連していた。第 52 週に，エトラシモド群において変化が認められた上位 10 個の末梢炎症性タンパク質は，T 細胞応答（CD5，CD6，CD8A），サイトカイン応答［IL-17A，OSM，インターロイキン-7（IL-7），インターロイキン-10（IL-10）］，走化性［CX3CL1，C-C モチーフケモカイン 11（CCL11）］および組織リモデリング（MMP-10）に関連していた。

末梢の炎症性タンパク質に関する結果の詳細については，M5.3.5.1 Study APD334-301 Exploratory Biomarkers Report 6.5 項に記載する。

2.2.3.1.4. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサインおよび心電図の 2 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。初回投与時の心拍数の減少は，バイタルサインおよび心電図による測定値は同程度であり中程度の減少で

あった（Table 52）。バイタルサインによる心拍数のベースラインの平均値は，エトラシモド群とプラセボ群で同程度であった（301 試験総括報告書 Table 14.3.5.2.2）。ベースラインからの平均変化量の最大値は，エトラシモド群およびプラセボ群で，それぞれ投与後 3 時間の−7.3 bpm および投与後 4 時間の−0.4 bpm で，実測の平均値は 66.7 bpm および 75.5 bpm であった。

Table 52. Summary of Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline on Day 1, from Vitals and Safety ECG (Study APD334-301)

Heart Rate (bpm)	Vitals		Safety ECG	
	Placebo	Etrasimod 2 mg	Placebo	Etrasimod 2 mg
Baseline[a]				
n	144	289	139	272
HR mean (SD)	75.8 (11.0)	73.9 (11.0)	72.0 (12.03)	71.67 (12.54)
[Median (min, max)]	[74.0 (50, 108)]	[72.0 (50, 108)]	[71.0 (50, 108)]	[70.0 (47, 126)]
Observed time of maximal change postdose (hour)	4	3	4	4
n	144	286	138	271
HR mean (SD)	75.5 (10.2)	66.7 (10.5)	72.0 (11.07)	63.1 (9.37))
[Median (min, max)]	[75.0 (52, 99)]	[66.0 (42, 103)]	[71.0 (46, 101)]	[62.0 (42, 99)]
n	144	286	137	271
ΔHR mean (SD)	−0.4 (7.7)	−7.3 (8.8)	0.0 (8.55)	−8.6 (9.27)
[Median (min, max)]	[0.0 (−24, 18)]	[−6.5 (−50, 12)]	[1.0 (−31, 22)]	[−8.0 (−55, 15)]

a. Baseline was taken at the Day 1 predose timepoint in Study APD334-301.
Source: Study APD334-301 CSR Table 14.3.5.1.1 and Table 14.3.5.5.3

2.2.3.2. APD334-302 試験（有効性および安全性：ELEVATE UC 12）

302 試験は，中等症から重症の活動性 UC 治験参加者を対象に，エトラシモド 2 mg の有効性および安全性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 3 相試験である。適格な治験参加者をエトラシモド群またはプラセボ群のいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付け，エトラシモド 2 mg または外観上識別不能なプラセボを QD で最長 12 週間（12 週間投与期）にわたって投与した。MCS の内視鏡検査所見，排便回数および直腸出血の 3 コンポーネントを有効性の主要評価項目の指標として用い，各コンポーネントのスコアは 0〜3 の範囲である。治験参加者に，エトラシモド 2 mg またはプラセボを，12 週間にわたり単回経口投与した（食事の有無は問わない）。

合計 354 例（エトラシモド 2 mg 群：238 例，プラセボ群：116 例）を組み入れた。男性 208 例（58.8%）および女性 146 例（41.2%）であった。大多数は白人［264 例（74.6%）］であり，次いでアジア人［72 例（20.3%）］であった。そのうち，日本人は 48 例（エトラシモド 2 mg 群：32 例，プラセボ群：16 例）であった。年齢の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 37.5（16，73）歳および 38.0（17，72）歳であった。体重の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 68.9（41.4，124.3）kg および 71.25（44.4，128.0）kg であった。

エトラシモドと代謝物 M3 および M6 の血漿中 PK 評価用血液検体を，第 1 日の投与前および投与 4 時間後，第 2，4，8 および 12 週の投与前ならびに 2 週間および 4 週間の追跡調査来院時に採取した。エトラシモドならびに代謝物の血漿中 PK パラメータ（C_{4h}，$C_{trough,ss}$，$C_{avg\ trough,ss}$ 等）は，各時点または複数の時点における投与前および投与後のエトラシモドならびに代謝物の血

漿中濃度に基づいて算出した。エトラシモドおよび代謝物の血漿中濃度および血漿中 PK パラメータを，性別で層別化して要約し，また $C_{avg\ trough,ss}$ と体重ならびに年齢との相関を評価した。

全血球数算定による末梢血中リンパ球数評価用ならびに TBNK による免疫表現型分類用の血液検体を，ベースライン時（第 0 週／第 1 日），第 2，4，8 および 12 週の投与前ならびに 2 週間および 4 週間の追跡調査来院時に採取した。Epiontis ID による免疫表現型分類および末梢血中炎症性タンパク質評価用の血液検体を，ベースライン時（第 0 週／第 1 日）および第 12 週の投与前に採取した。Epiontis ID による免疫表現型分類用の組織生検をスクリーニング時および第 12 週に採取した。

バイタルサインの心拍数は，第 1 日の投与後 1，2，3 および 4 時間に座位で測定し，12 誘導心電図の心拍数は，第 1 日の投与後 4 時間に仰臥位で測定した。

2.2.3.2.1. 薬物動態の結果

エトラシモド 2 mg を QD で 12 週間投与した。トラフ値より定常状態に第 2 週までに到達し，第 12 週まで一定であった。$C_{avg\ trough,ss}$（302 試験総括報告書では平均 $C_{trough,ss,\ W2\text{-}W12}$ と表記）の幾何平均値は，62.21 ng/mL であり（Table 53），女性は男性よりも約 26%高かったが，主に体重の差に起因すると考えられる（3.3.1.1 項参照）。$C_{avg\ trough,ss}$ の個体間変動（gCV）は男女間で同程度であり，全体として中程度の変動であった。代謝物 M3 および M6 の $C_{avg\ trough,ss}$ を Table 54 に要約する。

$C_{avg\ trough,ss}$ と体重の間に統計学的に有意な負の相関が示され，Spearman の順位相関係数は，−0.324 ($p < 0.001$)であった（302 試験総括報告書 Figure 14.2.38.1）。$C_{avg\ trough,ss}$ と年齢の間には明らかな相関は認められなかった（302 試験総括報告書 Figure 14.2.38.2）。

Table 53. Summary of Etrasimod $C_{avg\ trough,ss}$ Values (Overall and by Sex)

Treatment Group	Etrasimod 2 mg		
Summary Statistic	**Male (N = 133)**	**Female (N = 97)**	**Overall (N = 220)**
Geometric mean (ng/mL)	56.38	71.31	62.21
Geometric CV (%)	36.60	35.06	37.96

Source: Study APD334-302 CSR Table 14.2.29.1 and Table 14.2.29.4

Table 54. Summary of Metabolite M3 and M6 $C_{avg\ trough,ss}$ Values (Overall)

Treatment Group	Metabolites	
Summary Statistic	**M3 (N = 230)**	**M6 (N = 230)**
Geometric mean (ng/mL)	17.35	17.40
Geometric CV (%)	56.82	59.00

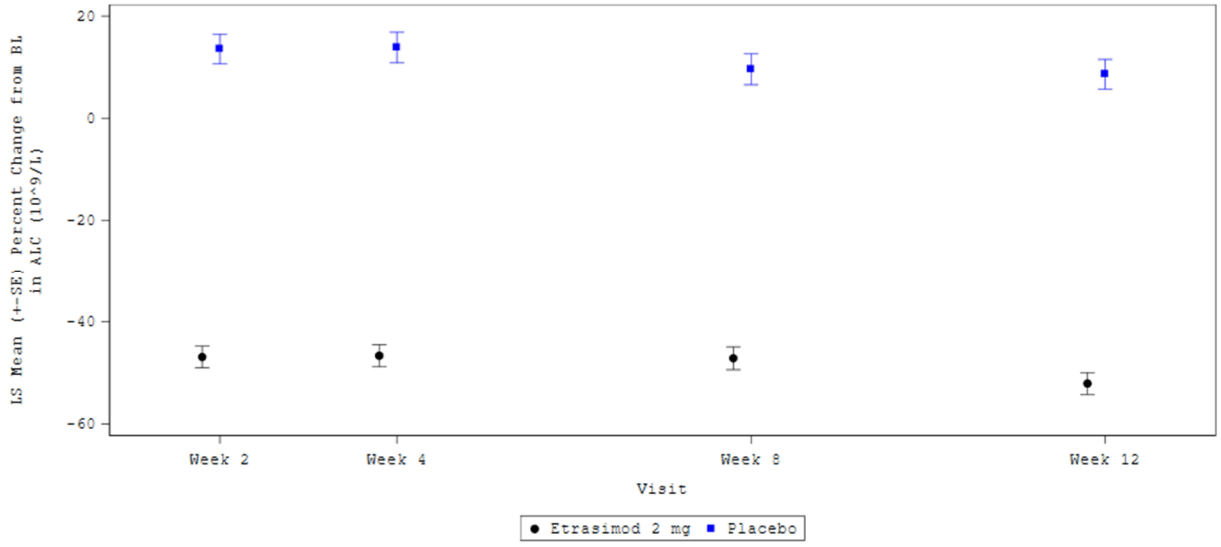
Source: Study APD334-302 CSR Table 14.2.29.2 and Table 14.2.29.3

2.2.3.2.2. 薬力学の結果：リンパ球数

ベースライン時の末梢血中リンパ球数の平均値（SD）は，プラセボ群およびエトラシモド 2 mg 群で，それぞれ 1.792（0.812）× 10^9/L および 1.812（0.788）× 10^9/L であった。総リンパ球数の最小二乗平均減少率は，すべての時点において，プラセボ群よりもエトラシモド群の方が高かった（Figure 15）。エトラシモドを投与した治験参加者では，第 2 週までにリンパ球数の最大の減少を示し［平均変化率（SD）：−47.519（23.5906）%］，第 12 週まで投与期間を通じて維持していた［平均変化率（SD）：−53.095（20.8398）］。リンパ球数の変化率について，エトラシモド群はプラセボ群に比べて，第 12 週［最小二乗平均値の差：−60.716（95% CI：

−67.572，−53.860），両側 $p < 0.001$］で有意に減少した。ベースライン後のリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満または 0.2×10^9/L 未満の治験参加者の割合は，それぞれ 32.3%および 0.9%であり，投与終了時のリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満または 0.2×10^9/L 未満の治験参加者の割合は，それぞれ 21.8%および 0.0%であった。

Figure 15. LSM Percent Change from Baseline in Absolute Lymphocyte Count by Visit – Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9



Baseline is the last measurement prior to the first dose of study treatment.
Souce: Study APD334-302 CSR Figure 14.2.33.1.2

2.2.3.2.2.1. 末梢血中の免疫表現型解析：TBNK および Epiontis ID

TBNK において，末梢 TBNK 数および第 2，12 および 52 週の変化量を M5.3.5.1 Study APD334-301 Exploratory Biomarkers Report Table 2.1 に記載した。CD3，CD4，CD8 および CD19 陽性のリンパ球数の平均減少率は，すべての時点においてプラセボ群に比しエトラシモド群の方が大きかった。エトラシモドを投与した治験参加者では，第 2 週までに CD3，CD4，CD8 および CD19 陽性のリンパ球数の最大の減少を示し，第 12 週まで投与期間を通じて維持していた。これらの免疫サブセットにおける変化率について，エトラシモド群はプラセボ群に比べて，第 12 週で有意に高かった。エトラシモドの影響は，NK 細胞および単球に対しては軽微であった。2 週間および 4 週間の追跡調査来院を実施した少数例（エトラシモド群：18 例，プラセボ群：3 例）において，エトラシモド投与中止後の TBNK および単球の回復を評価した。これらの免疫サブセットの細胞数は，エトラシモドの投与中止後におおむね増加したが，4 週間の追跡調査時点ではすべての治験参加者が基準値に回復したわけではない。注目すべき点は，基準値に戻らなかったすべての治験参加者は，コルチコステロイドあるいは 5-ASA を併用していた。

Epiontis ID では，すべての分析対象物質のベースライン値は，エトラシモド群とプラセボ群でおおむね同程度であった（M5.3.5.1 Study APD334-302 Exploratory Biomarkers Report Table 3.1）。エトラシモド群では，第 12 週の末梢 T 細胞および B 細胞の存在比率がベースラインよりも減少したが，プラセボでは減少しなかった。TBNK パネルで検査した免疫サブセットに加え，循環血中の Th2，Th17，T_{REG} およびリンパ節ホーミング CCR7 陽性細胞は，第 12 週でベースラインよりも減少したが，プラセボでは減少しなかった。CXCR3 陽性細胞は，第 12 週でベースラインよりも増加した。

末梢免疫表現型分類に関する結果の詳細については，M5.3.5.1 Study APD334-302 Exploratory Biomarkers Report 6.2 項および 6.3 項に記載する。

2.2.3.2.2.2. 組織中の免疫表現型解析：Epiontis ID

すべての分析対象物質のベースライン値は，エトラシモドとプラセボ群でおおむね同程度であった（M5.3.5.1 Study APD334-302 Exploratory Biomarkers Report Table 4.1）。エトラシモド群において，第 12 週の CD3，CD4 および CD8B の存在比率はベースラインよりも増加し，プラセボ群に対しても統計学的に有意であった。臨床的有効性サブグループとの関連を評価した場合，臨床的有効性評価項目の寛解を達成した治験参加者において，結腸の T_{REG}（FOXP3）および B 細胞（LRP5）の有意な減少が認められたが，プラセボでは認められなかった（M5.3.5.1 Study APD334-302 Exploratory Biomarkers Report Table 4.2～4.9）。

組織生検の免疫表現型分類に関する結果の詳細については，M5.3.5.1 Study APD334-302 Exploratory Biomarkers Report 6.4 項に記載する。

2.2.3.2.3. 薬力学の結果：末梢血中の炎症性タンパク質

すべての分析対象物質のベースライン値は，エトラシモド群とプラセボ群でおおむね同程度であった（M5.3.5.1 Study APD334-302 Exploratory Biomarkers Report Table 5.1）。第 12 週に，エトラシモド群において変化が認められた上位 10 個の末梢炎症性タンパク質は，T 細胞応答（CD5，CD6，CD8A，TNFRSF9），サイトカイン応答（IL-17A，OSM），走化性（CCL28，CX3CL1）および組織リモデリング（MMP-1，MMP-10）に関連していた。CX3CL1 の増加を除き，すべてのタンパク質は減少した。

末梢の炎症性タンパク質に関する結果の詳細については，M5.3.5.1 Study APD334-302 Exploratory Biomarkers Report 6.5 項に記載する。

2.2.3.2.4. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサインおよび 12 誘導心電図の 2 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。試験期間を通じ，初回投与時の心拍数の減少について，いずれの測定方法においても心拍数のわずかな変化（減少）が認められた（Table 55）。

バイタルサインによる心拍数のベースラインの平均値は，エトラシモド群とプラセボ群で同程度であった（302 試験総括報告書 Table 14.3.5.2.2）。ベースラインからの平均変化量の最大値は，エトラシモド群およびプラセボ群で，それぞれ投与後 2 時間の−7.3 bpm および投与後 1 時間の−0.1 bpm で，実測の平均値はそれぞれ 67.0 bpm および 75.0 bpm であった。

Table 55. Summary of Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline on Day 1, from Vitals and Safety ECG (Study APD334-302)

Heart Rate (bpm)	Vitals		Safety ECG	
	Placebo	Etrasimod 2 mg	Placebo	Etrasimod 2 mg
Baseline[a]				
n	116	238	115	235
HR mean (SD)	75.1 (9.21)	74.3 (10.72)	70.3 (10.35)	71.0 (10.21)
[Median (min, max)]	[75.0 (56, 102)]	72.5 (52, 115)]	[70.0 (48, 101)]	[69.0 (49, 99)]
Observed time of maximal change postdose (hour)	1	2	4	4

Table 55. Summary of Heart Rate Maximal Observed by Timepoint Change from Baseline on Day 1, from Vitals and Safety ECG (Study APD334-302)

Heart Rate (bpm)	Vitals		Safety ECG	
	Placebo	Etrasimod 2 mg	Placebo	Etrasimod 2 mg
n	116	238	114	233
HR mean (SD)	75.0 (10.44)	67.0 (10.04)	71.4 (11.09)	63.0 (9.38)
[Median (min, max)]	[74.0 (56, 112)]	[65.0 (46, 100)]	[70.0 (54, 110)]	[62.0 (44, 92)]
n	116	238	114	233
ΔHR mean (SD)	−0.1 (6.60)	−7.3 (9.69)	1.2 (8.5)	−7.9 (8.11)
[Median (min, max)]	[0.0 (−19, 18)]	[−6.0 (−38, 22)]	[1.0 (−21, 37)]	[−8.0 (−31, 15)]

a. Baseline was taken at the Day 1 predose timepoint in Study APD334-302
Source: Study APD334-302 CSR Table 14.3.5.1.1 and Table 14.3.5.5.3

2.2.3.3. APD334-308 試験（有効性および安全性：日本人 UC 患者）

308 試験は，302 試験で 12 週時評価を完了した日本人 UC 患者を対象に，エトラシモド 2 mg の有効性および安全性を評価する多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，継続投与試験であった。302 試験の第 12 週の来院を 308 試験の第 1 日の来院とした。308 試験の 40 週間の投与期間中，302 試験で無作為化された治療内容（エトラシモド群またはプラセボ群のいずれかに 2：1）を二重盲検下で継続投与し，最長 52 週間（302 試験では 12 週間，308 試験では 40 週間）の全投与期間とした。MCS の内視鏡検査所見，排便回数および直腸出血の 3 コンポーネントを有効性の主要評価項目の指標として用い，各コンポーネントのスコアは 0～3 の範囲である。治験参加者に，エトラシモド 2 mg またはプラセボを，52 週間にわたり単回経口投与した（食事の有無は問わない）。

合計 42 例（エトラシモド 2 mg 群：28 例，プラセボ群：14 例）を組み入れた。男性 25 例（59.5%）および女性 17 例（40.5%）であった。年齢の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 45.0（19，68）歳および 46.0（17，67）歳であった。体重の中央値（最小値，最大値）は，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で，それぞれ 63.10（45.6，92.6）kg および 60.95（47.3，91.2）kg であった。

エトラシモドの血漿中 PK 評価用血液検体を，第 16，20，24，32，40，48 および 52 週の投与前ならびに 2 週間および 4 週間の追跡調査来院時に採取した。エトラシモドの血漿中 PK パラメータ（$C_{trough,ss}$，$C_{avg\ trough,ss}$ 等）は，各時点または複数の時点における投与前のエトラシモドの血漿中濃度に基づいて算出した。エトラシモドの血漿中濃度および血漿中 PK パラメータを，性別の部分集団で要約し，また $C_{avg\ trough,ss}$ と体重との相関を評価した。

全血球数算定による末梢血中リンパ球数評価用の血液検体を，第 16，20，24，32，40，48 および 52 週の投与前ならびに 2 週間および 4 週間の追跡調査来院時に採取した。

バイタルサインの心拍数は，第 16，20，24，32，40，48 および 52 週の投与前ならびに 2 週間および 4 週間の追跡調査来院時に座位で測定し，12 誘導心電図の心拍数は，第 52 週の投与前に仰臥位で測定した。

2.2.3.3.1. 薬物動態の結果

エトラシモド 2 mg を QD で 40 週間（第 12 週～第 52 週）投与した。$C_{avg\ trough,ss}$（308 試験総括報告書では平均 $C_{trough,ss,\ W16\text{-}W52}$ と表記）の幾何平均値は，76.84 ng/mL であり（Table 56），女性は男性よりも約 6%高かったが，主に体重の差に起因すると考えられる（3.3.1.1 項参照）。

$C_{avg\ trough,ss}$ と体重の間の相関について，Spearman の順位相関係数は−0.226 (p = 0.312)であり（308 試験総括報告書 Figure 14.4.4），$C_{avg\ trough,ss}$ と体重の間には明らかな相関は認められなかった（308 試験総括報告書 Table 14.4.11）

Table 56. Summary of Etrasimod $C_{avg\ trough,ss}$ Values (Overall and by Sex)

Treatment Group	Etrasimod 2 mg		
Summary Statistic	**Male (N = 16)**	**Female (N = 6)**	**Overall (N = 22)**
Geometric Mean (ng/mL)	75.59	80.27	76.84
Geometric CV (%)	22.84	27.18	23.57

Source: Study APD334-308 CSR Table 14.4.10 and Table 14.4.9

2.2.3.3.2. 薬力学の結果：リンパ球数

試験期間を通じて，エトラシモド群にて末梢血中リンパ球の減少が認められた。308 試験の第 52 週における 302 試験ベースラインからの末梢血中のリンパ球数の平均変化率（SD）は，プラセボ群およびエトラシモド 2 mg 群で，それぞれ−1.73（35.2）%および−62.4（16.9）%であった（308 試験総括報告書 Table 14.3.5.5.2）。エトラシモド群において，第 52 週のリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満の治験参加者は 16 例（57.1%）で，ベースライン（302 試験の初回投与前）以降のいずれかの時点で 0.5 × 10^9/L 未満となった治験参加者は 18 例（64.1%）であった。プラセボ群でリンパ球数が 0.5 × 10^9/L 未満となった治験参加者はいなかった。いずれの投与群でも，リンパ球数が 0.2 × 10^9/L 未満となった治験参加者はいなかった（308 試験総括報告書 Table 30）。

2.2.3.3.3. 薬力学の結果：心拍数

バイタルサインおよび心電図の 2 通りの方法によって心拍数の変化を評価した。バイタルサインによる心拍数のベースラインの平均値は，エトラシモド群とプラセボ群で同程度であった。第 52 週の心拍数の減少は，バイタルサインおよび心電図による測定値は同程度であり中程度の減少であった（Table 57）。ベースラインからの平均変化量は，エトラシモド群およびプラセボ群で，それぞれ−5.4 bpm および 2.5 bpm で，実測の平均値はそれぞれ 74.3 bpm および 78.0 bpm であった。

Table 57. Summary of Heart Rate Observed Change from Baseline at Week 52, from Vitals and Safety ECG (Study APD334-308)

Heart Rate (bpm)	Vitals		Safety ECG	
	Placebo	**Etrasimod 2 mg**	**Placebo**	**Etrasimod 2 mg**
Baseline[a]				
n	14	28	14	28
HR mean (SD)	75.7 (9.90)	79.5 (9.81)	65.6 (9.33)	68.5 (9.26)
[Median (min, max)]	[77.0 (56, 92)]	[79.5 (56, 95)]	[67.0 (51, 88)]	[67.0 (55, 91)]
Week 52	4	18	4	18
n	78.0 (14.58)	74.3 (9.10)	76.3 (20.09)	65.7 (9.31))
HR mean (SD)	[80.5 (58, 93)]	[75.0 (56, 87)]	[77.0 (51, 100)]	[66.0 (51, 83)]
[Median (min, max)]				
Week 52	4	18	4	18
n	2.5 (2.38)	−5.4 (6.79)	9.3 (8.69)	−3.9 (7.63)
ΔHR mean (SD)	[1.5 (1, 6)]	[−5.0 (−17, 6)]	[8.5 (0, 20)]	[−3.0 (−22, 8)]
[Median (min, max)]				

a. Baseline was taken at the Day 1 predose timepoint in Study APD334-302.
Source: Study APD334-301 CSR Table 14.3.5.2.1 and Table 14.3.5.1.1

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 薬物動態

3.1.1. 吸収

Caco-2 細胞を用いて，エトラシモドの双方向の膜透過性を評価した。0.5～20 μM の濃度範囲で，見かけの透過係数（P_{appAB}）は 20.6 × 10^{-6} cm/s 以上であり高い膜透過性を示した。また，エトラシモドは排出トランスポーターである P-gp または BCRP の基質とならないと考えられた（M2.6.4.3.1）。健康治験参加者において，エトラシモドの経口投与後，全試験を通しての T_{max} の中央値は，絶食下の 5 mg までの用量で投与後 2～8 時間，食後投与では投与後 4～6 時間であった。高脂肪食とともにエトラシモド 2 mg を単回投与したとき，エトラシモドの曝露量に対する臨床的に意味のある影響は認められず，T_{max} が 2 時間延長したのみであった（2.2.1.12.1 項）。第 3 相試験では，エトラシモドを食事に関係なく投与した。

[^{14}C]エトラシモドヒトマスバランス試験（2.2.1.6.1 項）等の成績を踏まえると，初回通過効果は低いと推定され，全身循環への吸収は高いと考えられるので，エトラシモドの絶対的バイオアベイラビリティは高いと考えられる。

臨床試験において投与したエトラシモドカプセル，臨床試験用エトラシモド錠，市販用エトラシモド錠および EPS の製剤間で PK に大きな差は認められなかった（Table 58 および 3.3.1 項）。市販用エトラシモド錠は臨床試験用エトラシモド錠と生物学的に同等であった（2.2.1.12.1 項）。

Table 58. Summary Comparison of Single-Dose (2 mg) Pharmacokinetic Parameters [Mean (SD)] from Evaluated Etrasimod EPS and IR Formulations in Fasted Healthy Subjects from Selected Phase 1 Studies

Study	Dose (mg)	Formulation	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
APD334-007	2	Power-in-Capsule (PIC)	14	45.5 (11.0) %CV: 24	4.0 (4.0-12.0)	1750 (399) %CV:23
APD334-007	2	Clinical IR Tablet	14	44.7 (11.0) %CV:25	4.0 (2.0-4.0)	1710 (438) %CV: 26
APD334-107	2	Extemporaneously Prepared Oral Solution (EPS)	8	42.5 (10.2) %CV:24[b]	4.0 (3.0-8.0)	1900 (596) %CV: 31[b]
APD334-114	2	Clinical IR Tablet	16	45.1 (16.6) %CV:37	4.0 (4.0-12.0)	1750 (585) %CV: 33
APD334-114	2	Commercial IR Tablet	16	41.1 (11.0) %CV:27	4.0 (4.0-12.0)	1660 (560) %CV: 34

a. T_{max} is median (min – max)
b. %CV was manually calculated by SD divided by arithmetric mean
Source: Study APD334-007 CSR Table 14.2.4 to 14.2.6; Study APD334-107 CSR Table 14.2.1-1; Study APD334-114 CSR Table 14.2.2

3.1.1.1. 単回および反復投与時の薬物動態

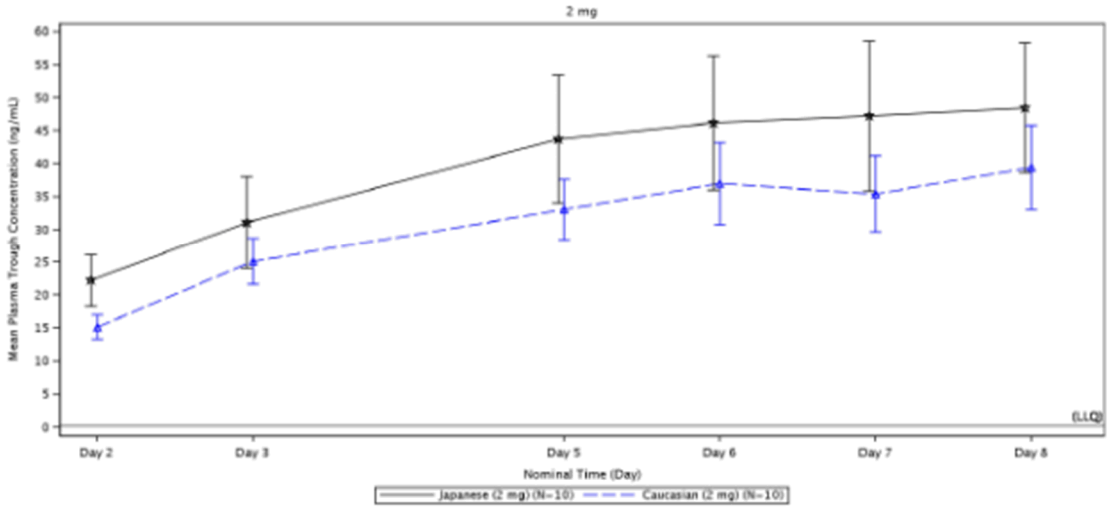
エトラシモド曝露量（C_{max} および AUC）は，0.1～5 mg の用量範囲で単回投与したとき，おおむね用量比例性が認められた（2.2.1.1 項）。0.7～2 mg QD の用量範囲で反復投与したとき，定常状態の AUC_{24} はわずかに用量比を上回ったが，定常状態の C_{max} は用量比例性が認められた（2.2.1.2.1 項）。健康治験参加者を対象とした 008 試験において，2～4 mg QD の用量範囲で投

与したとき，定常状態における C_{max} および AUC_{24} の平均値は用量比例性が認められた（2.2.1.4.1 項 Table 12）。

109 試験において，エトラシモドを反復投与したとき，エトラシモドの曝露量が定常状態に達するまでの時間は，投与開始後 7 日以内であり（Figure 16），エトラシモドを反復投与した他の臨床試験（002 試験，ES101001 試験および 003 試験）と同様の結果であった。C_{max} および AUC_{24} の平均累積率（R_{ac}）は 2.10～2.73 であり（002 試験：Table 5，109 試験：Table 24 および ES100101 試験：Table 42），それから算出される $t_{½,eff}$ の平均値が約 30 時間（3.1.3.2 項）であったことからも，先述のエトラシモドが定常状態に達するまでの時間は裏付けられた。

上記の結果は，母集団 PK 解析の結果（3.3.1 項）ともおおむね一致した。

Figure 16. Etrasimod 2 mg Once Daily Plasma Trough Concentrations Versus Time [Mean (SD)] Study APD334-109



Source: Study APD334-109 Figure 14.2.1.5

3.1.1.1.1. 薬物動態の変動

009 試験，107 試験，108 試験，109 試験，112 試験および 114 試験から，単回投与および反復投与時のエトラシモドの C_{max} および AUC の個体間変動（%CV）は，それぞれ 12%～37%および 16%～44%であり，他の臨床試験で認められた個体間変動と同程度であった。

007 試験において，絶食下単回投与でのエトラシモドカプセルおよび臨床試験用エトラシモド錠間の個体内変動（%CV）は，C_{max} は 11%，AUC_{last} は 6%および AUC_{inf} は 7%であった。同様に，114 試験において，絶食下単回投与での市販用エトラシモド錠および臨床試験用エトラシモド錠間の個体内変動（%CV）は，C_{max} は 8%，AUC_{last} は 5%および AUC_{inf} は 5%であった。絶食および食後投与間においても同様の個体内変動が認められた。

上記の結果は，経口バイオアベイラビリティが高く（3.3.1 項），$t_{½,eff}$ が長い（30 時間：3.1.3.2 項）薬剤に共通の特徴と一致しており，母集団 PK 解析の結果ともおおむね一致した（3.3.1 項）。

3.1.2. 分布

エトラシモド 10 μM を用いた in vitro 蛋白結合試験において，エトラシモドは高い血漿蛋白結合率（97.9%）を示した。エトラシモドは，20 ng/mL および 200 ng/mL の濃度において，アルブミンとの極めて高い結合率（遊離型：< 0.1%）を示し，次いでα_1-酸性糖蛋白質（遊離型：1.1%～1.5%）およびリポ蛋白（遊離型：14%～17%）と結合した（M2.6.4.4.1）。エトラシモドの血漿蛋白への結合は，エトラシモド濃度に依存しなかった。

臨床試験結果から，エトラシモドの血漿中平均非結合型分率は，健康な治験参加者および腎機能あるいは肝機能障害を有する治験参加者全体で 1.87%～4.51%であった（108 試験：2.2.1.7 項および 112 試験：2.2.1.11 項）。[^{14}C]エトラシモド 2 mg を経口投与したときの血漿中に対する全血中の総放射能比が 0.66 であり，血球への分布はわずかであることが示された（107 試験：Table 18）。

単回投与および反復投与時の V_z/F の平均値は，第 1 相試験のすべての用量において，それぞれ 50～87 L および 51～103 L であった（2.2.1 項）。ラットに[^{14}C]エトラシモドを投与後，エトラシモドは広範囲かつ速やかな分布を示し，循環血中レベルを超える組織曝露（AUC_{last}）が，消化管，消失器官（腎臓・肝臓），心筋，分泌腺，褐色脂肪および脳室周囲以外の中枢神経系組織（脊髄，小脳，大脳，延髄，および嗅脳）において認められた。[^{14}C]エトラシモド由来の放射能は血液脳関門，血液精巣関門および血液卵胞関門を通過した。有色ラット（Long-Evans）では，メラニン含有組織において[^{14}C]エトラシモド由来の放射能の顕著な蓄積は認められなかった。

母集団 PK 解析において，経口投与後の定常状態におけるエトラシモドの見かけの分布容積（V_{ss}/F）のモデル推定値は 70 L であった（3.3.1 項）。

3.1.3. 消失

3.1.3.1. 代謝

ヒトへのエトラシモド 2～4 mg 反復漸増投与後のプール血漿の LC-MS 解析から，合計 19 種の代謝物が同定された（Figure 1）。同定された 19 種の代謝物は，エトラシモドが酸化，脱水素化および抱合を受けたものであり，毒性試験の動物種で認められた代謝物と比較したところ，ヒト特異的な代謝物は認められなかった（M2.6.4.5.4）。

ヒトに[^{14}C]エトラシモドを単回経口投与したとき（107 試験），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。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，血漿中に 11 種類の微量代謝物が同定された（Figure 18）。エトラシモドは，主に CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 によって代謝され（寄与率はそれぞれ 38%，37%および 22%），次いで UGT および硫酸転移酵素によって代謝される。血中に最も多く認められた代謝物は酸化代謝物である M3 および M6 であったが，いずれも総放射能の 10%未満であった。血漿中で主に検出されたのはエトラシモド未変化体であり，血漿中総放射能の 49%を占めた。

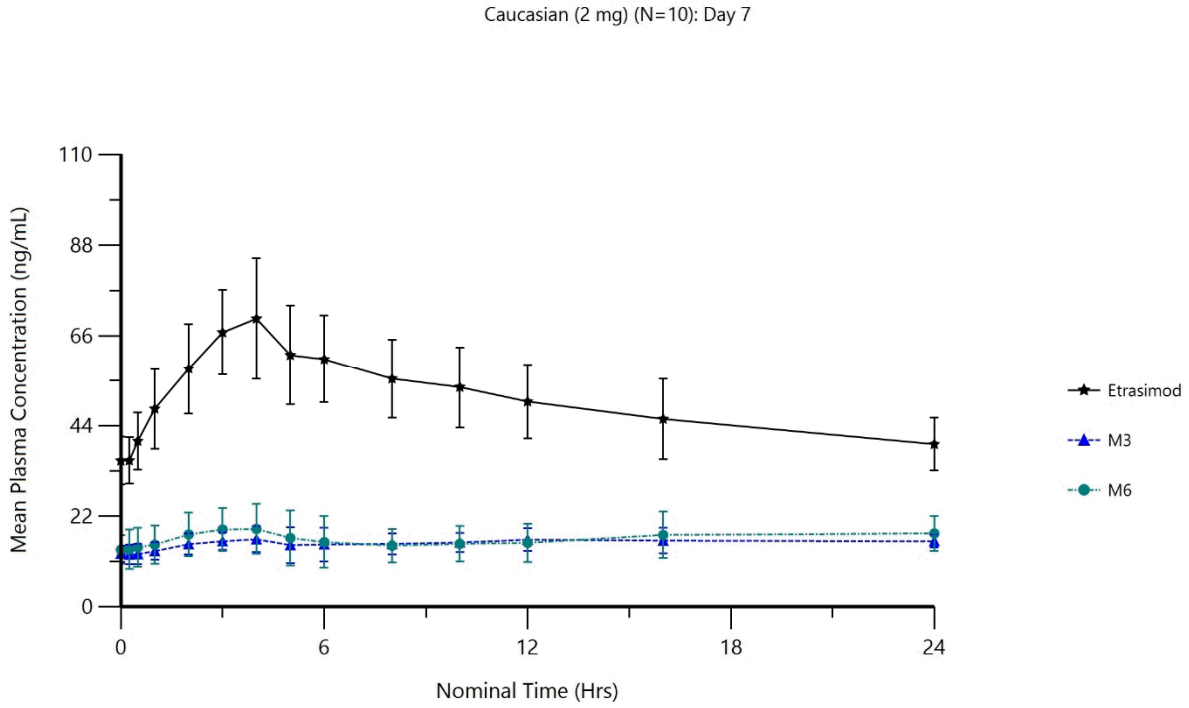
ヒトマスバランス試験の結果，エトラシモド関連物質の主な消失経路は糞中排泄であり，投与後 336 時間までの総投与放射能に対する平均回収率は糞中で 82.0%，尿中で 4.89%であった。糞中では，未変化体，M3 および M36（エトラシモド オキシ硫酸塩）が総投与放射能のそれぞれ平均で 11.2%，22.1%および 18.9%を占め，残り約 30%はより低い割合の複数の代謝物で占められていた。糞中の未変化エトラシモドは，胆汁中排泄された未変化体あるいはグルクロン酸抱合体（M1）として排泄後に消化管で加水分解されて未変化体に戻ったものではなく，吸収され

なかったエトラシモドと考えられる。血漿中の M1 の割合は 1%未満で，糞中および尿中には検出されなかった。尿中に未変化のエトラシモドは検出されず，尿中排泄された少量の放射能は複数の代謝物によるものであった。

エトラシモド 1 mg または 2 mg を単回および反復投与したときのモル用量に基づく AUC の代謝比（MR）の平均値は，試験を通して，M3 および M6 でそれぞれ 0.23～0.34 および 0.21～0.33 であった。定常状態におけるエトラシモド，M3 および M6 の代表的な PK プロファイルを Figure 17 に示す。

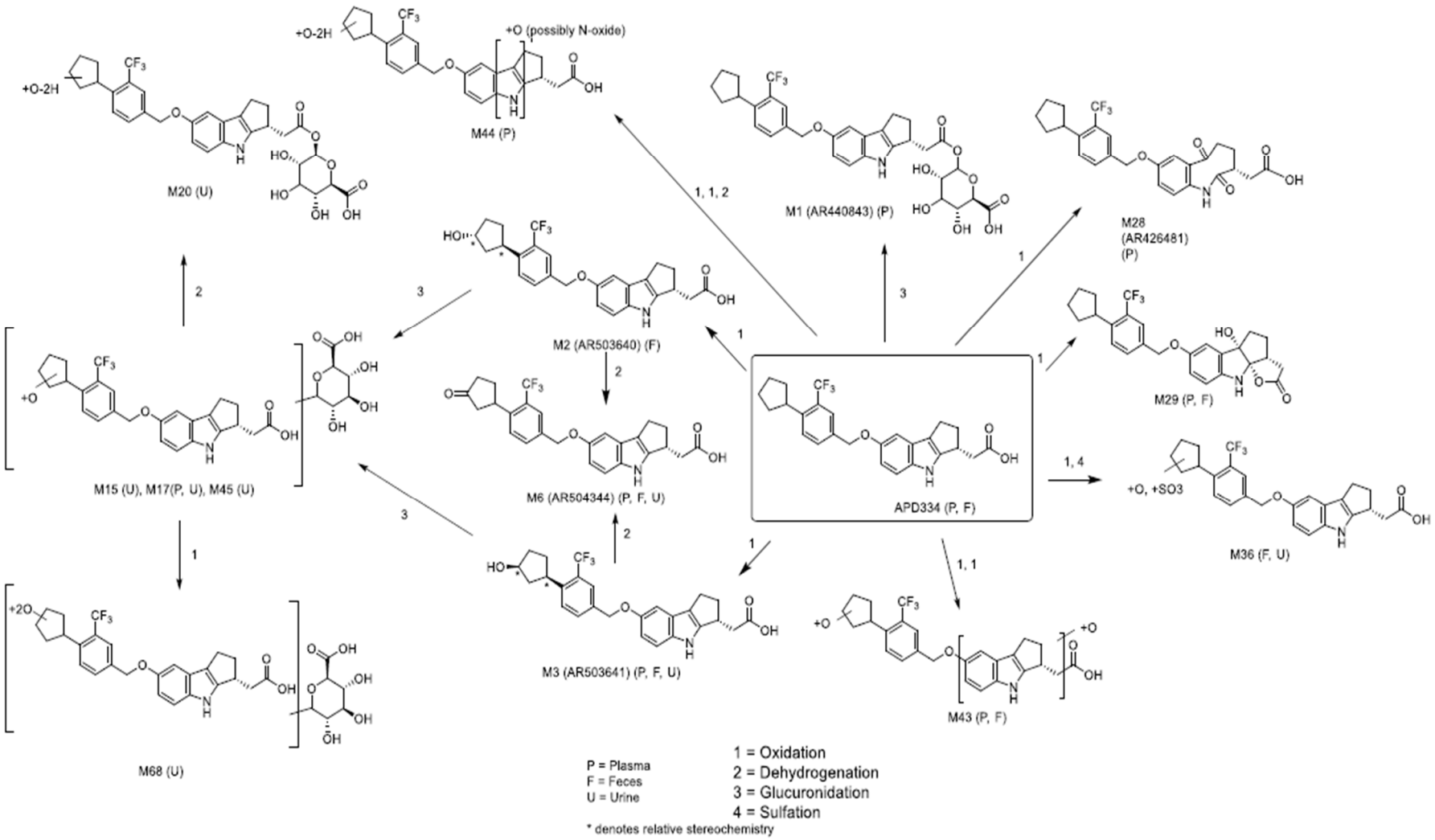
エトラシモドはキラル中心を有するが，005 試験（2.2.2.2.1.1 項）の治験参加者間プール血漿試料を用いた分析により，エトラシモドの in vivo でのエナンチオマー（AR401967）への立体異性化が発生していないことが示された。

Figure 17. Mean (SD) Steady-State Plasma Concentration-Time Profiles of Etrasimod, M3, and M6 in Healthy Caucasian Volunteers (Study APD334-109)



Source: Study APD334-109 CSR Table 14.2.1.1 (Day 7)

Figure 18. Proposed Biotransformation Pathways of Etrasimod in Humans



Source: Study APD334-107 CSR Figure 5

3.1.3.2. 排泄

ヒトに[^{14}C]エトラシモド 2 mg（100 µCi）を単回経口投与したとき，総投与放射能における平均回収率は約 87%であり，その内訳は糞中が 82.0%，尿中は 4.89%であった（107 試験）。排泄物中に未変化体として排泄される割合は 12%未満であった（糞中に排泄され，尿中では検出されなかった）ことから，エトラシモドは主に代謝により消失すると考えられた。糞中では，未変化体，M3 および M36（エトラシモド オキシ硫酸塩，Figure 18 参照）は平均値で，総投与放射能のそれぞれ 11.2%，22.1%および 18.9%を占めていた。血漿中および全血中の総放射能の $t_{½}$の幾何平均値は，それぞれ 89.0 時間および 78.0 時間であった。これに対して，同試験での血漿中エトラシモドの $t_{½}$の幾何平均値は 37.8 時間であった（107 試験：2.2.1.6 項）。

健康治験参加者を対象とした第 1 相試験のすべての用量を通じて，エトラシモドを単回および反復投与したときのエトラシモドの CL/F は低く，それぞれ 1.13～1.43 L/h および 0.965～1.70 L/h であった（2.2.1 項）。B/P 比を 0.6 として CL/F を算出すると，平均血中 CL/F 範囲は肝血流量の 1%未満であり，肝抽出率が低いことが示唆された。したがって，経口投与後のエトラシモドの初回通過効果は低いと考えられる（107 試験結果と一致した：2.2.1.6.1 項）。また，これらの結果は，CL/F の推定値が 1.06 L/h であった母集団 PK 解析の結果ともおおむね一致した（3.3.1 項）。

健康治験参加者を対象とした単回投与の第 1 相試験を通じて，エトラシモドの $t_{½,term}$ の平均値は，0.1～5 mg の用量範囲で 28.1～59.5 時間であった（Table 59）。$T_{½,term}$ の平均値は，PK 解析用検体の採取期間が長いほど増加する傾向が認められた。単回投与試験のサブセットから算出した，Boxenbaum および Battle (Boxenbaum 1995[9])により定義される $t_{½,eff}$ の平均値は 24～32 時間であった。単回投与試験を通じた解析により，$t_{½,term}$ および $t_{½,eff}$ の平均値（標準偏差）はそれぞれ 38.1（7.63）時間および 29.4（2.1）時間であった。反復投与後の $t_{½,term}$ および $t_{½,eff}$ についても，単回投与と同様に算出した。Table 60 に示すように，反復投与後のエトラシモドの $t_{½,term}$ の平均値は，複数の試験を通じ 33～46 時間で，平均値（標準偏差）は 40.0（3.83）時間であった。反復投与後のエトラシモドの $t_{½,eff}$ の平均値は，複数の試験を通じ 27～36 時間で，平均値（標準偏差）は 31.2（3.67）時間であった。単回および反復投与試験を通じた，$t_{½,eff}$ の平均値（標準偏差）は 30（3.6）時間であった。また，これらの結果は，$t_{½,eff}$ の推定値が 33.9 時間であった母集団 PK 解析の結果ともおおむね一致した（3.3.1 項）。

健康治験参加者における主な微量代謝物 M3 および M6 の $t_{½,term}$ の平均値は，単回および反復投与試験を通じ，それぞれ 46～83 時間および 52～70 時間の範囲であった（108 試験：2.2.1.7 項，009 試験：2.2.1.5 項，112 試験：2.2.1.11 項および 116 試験：2.2.1.14 項）。

Table 59. Summary of Etrasimod Terminal and Effective Half-Life Values [Mean (SD)] Following Single-Dose Administration in Healthy Subjects

Study	Dose	n	PK sampling duration (h)	Terminal $t_{1/2}$ (h) [mean (SD)]	Effective Mean $t_{1/2}$ (h)
			Single-Dose Studies		
APD334-001	0.1 mg	6	144	37.4(5.6)	--
	0.35 mg	6	144	30.7 (2.7)	--
	1 mg	6	144	32.8 (5.0)	--

Table 59. Summary of Etrasimod Terminal and Effective Half-Life Values [Mean (SD)] Following Single-Dose Administration in Healthy Subjects

Study	Dose	n	PK sampling duration (h)	Terminal $t_{1/2}$ (h) [mean (SD)]	Effective Mean $t_{1/2}$ (h)
	3 mg	6	144	35.0 (5.8)	--
	5 mg	6	144	33.8 (2.3)	--
APD334-007	2 mg capsule fasted	14	120	36.7 (12.9)	--
	2 mg tablet fasted	14	120	29.3 (4.28)	--
	2 mg tablet fed	14	120	31.5 (4.90)	--
APD334-008	2.0 mg	30		--	27.3
APD334-009	1 mg	18	168	42.5 (7.64)	29
	1 mg	18	168	45.6 (7.22)	31
	2 mg	17	168	41.1 (8.07)	30
APD334-108	2 mg Healthy mild	8	504	43.9 (14.9)	30
	2 mg Healthy moderate	8	504	49.0 (16.6)	29
	2 mg Healthy severe	8	504	59.5 (14.8)	32
APD334-112	2 mg Healthy	8	336	52.0 (19.4)	24
APD334-114	2 mg clin tablet fasted	16	168	35.9 (5.64)	30
	2 mg comm tablet fasted	15	168	35.3 (7.20)	30
	2 mg comm tablet fed	16	168	36.6 (7.00)	31
APD334-115	2 mg IR fasted	21	168	31.7 (5.14)	27
APD334-116	1 mg tablet	18	216	38.7 (10.6)	30
ES100101	1 mg	9	144	30.3 (3.84)	28.7
	2 mg	9	144	28.1 (1.81)	27.3
			Overall Mean (h)	**38.1**	**29.4**
			SD	**7.63**	**2.07**

Note: PK data reported from fasted state unless otherwise noted.
Effective half-life determined using the following equation: Effective half-life = ln2 *tau/ ln[Rc-1]/Rc], where Rc is the accumulation ratio determined as AUC_{inf}/AUC_{24} for single dose. The overall mean (SD) determine in the table was calculated manually by summing the individual mean and dividing by the number of studies and SD was determined by the square root of variance by determining each data point's deviation relative to the mean.
Source: Study APD334-001 CSR Table 14.2.1.3, Study APD334-007 CSR Table 14.2.4 to 14.2.6, Study APD334-009 CSR Table 14.2.2.1, Study APD334-107 CSR,Table 14.2.1-1, Study APD334-108 CSR Tables 14.2.2-1.1, and 14.2.2-1.2 to 14.2.2-1.3, Study APD334-112 CSR Table 14.2.2.1, Study APD334-114 CSR Table 14.2.2, Study APD334-115 CSR Table 14.2.2.0, Study APD334-116 CSR Table 14.2.2.1 and Study ES100101 CSR Table 14.4.2.2

Table 60. Summary of Etrasimod Terminal and Effective Half-Life Values [Mean (SD)] Following Multiple-Dose Administration in Healthy Subjects

Multiple-Dose	Dose (mg)	n	PK sampling duration (h)	$t_{1/2}$ (h) [mean (SD)]	Effective Mean $t_{1/2}$ (h)
APD334-002	0.7 mg	9-10	48, +168	45.1 (9.14)	36
	1.35 mg	9-10	48, +168	42.6 (3.71)	30
	2 mg	9-10	48, +168	46.4 (7.81)	36
APD334-109	1 mg Japanese	10	168	40.1 (6.39)	27
	1 mg Caucasian	10	168	36.4 (6.78)	26
	2 mg Japanese	10	168	39.4 (5.09)	29
	2 mg Caucasian	10	168	41.7 (9.14)	33
ES100101	1 mg	9	144	38.1 (3.31)	32
	2 mg	9	144	33.3 (2.72)	35
	3 mg	8	144	37.1 (5.49)	ND
			Overall Mean	**40.0**	**31.2**
			SD	**3.83**	**3.67**

Note: PK data reported from fasted state unless otherwise noted
Effective half-life determined using the following equation: Effective half-life = ln2 *tau/ ln[Rc-1]/Rc], where Rc is the accumulation ratio determined as AUC_{inf}/AUC_{24} for single dose.
The overall mean (SD) determine in the table was calculated manually by summing the individual mean and dividing by the number of studies and SD was determined by the square root of variance by determining each data point's deviation relative to the mean.
ND, not determined
Source: Study APD334-002 CSR Table 14.2.2.1, Study APD334-109 CSR Table 14.2.2.4 and Study ES100101 CSR Table 14.4.2.2

3.1.4. 内因性要因および外因性要因の影響

内因性要因の影響として，肝機能障害，腎機能障害，疾患状態，年齢，性別，体重および人種／民族の影響（3.3.1.1 項）を要約する。また，外因性要因の影響として，薬物相互作用，食事（2.2.1.12.1 項），喫煙（3.3.1.2.1 項）および製剤（3.3.1.2.2 項）の影響を要約する。

3.1.4.1. 肝機能障害

エトラシモドは主に肝臓で代謝・消失する。軽度（Child-Pugh 分類 A），中等度（Child-Pugh 分類 B）または重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する治験参加者ならびに人口統計学的特性（年齢，性別および体重）をマッチさせた肝機能正常治験参加者を対象に，エトラシモドを単回投与した試験（108 試験：2.2.1.7 項）において，C_{max} の幾何平均値は群間で同程度であった（Table 21）。AUC_{inf} の幾何平均値は，肝機能正常群と比較して重度群では 57%増加したのに対し，軽度群および中等度群は肝機能正常群と同程度であった。$AUC_{inf,u}$ の幾何平均値は，いずれの肝機能障害群でも，肝機能正常群と同程度であった。

結論として，軽度，中等度または重度肝機能障害を有する患者において用量調節は不要である。

また，血清総ビリルビン値に基づく肝機能障害の評価については，母集団 PK 解析の項に示す（3.3.1.1.6 項）。

3.1.4.2. 腎機能障害

[^{14}C]エトラシモドを用いたヒトマスバランス試験の結果において，尿中に未変化体が検出されなかったことから，エトラシモドの腎クリアランスはごくわずかと考えられる（2.2.1.6 項）。したがって，重度の腎機能障害を有する治験参加者を先行して試験を実施した。

重度の腎機能障害または ESRD を有する治験参加者（血液透析の必要性を問わず，eGFR が 29 mL/min 以下の者）と，人口統計学的特性（年齢，BMI，性別および喫煙状況）をマッチさせた腎機能正常治験参加者を対象に，エトラシモドを単回投与した試験（2.2.1.11 項）にて PK を比較評価した。試験結果から，重度腎機能障害（eGFR ≤ 29 mL/min）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 PK の差は認められなかった（Table 34）。したがって，軽度，中等度または重度腎機能障害を有する患者において用量調節は不要である。血液透析がエトラシモドの PK に及ぼす影響を評価する試験は実施していないが，重度腎機能障害群（eGFR ≤ 29 mL/min）の 8 例のうち 5 例が透析を受けていた（112 試験総括報告書 Listing 16.2.4.1）。血漿蛋白結合率が高いため（97.9%），エトラシモドが血液透析の影響を受ける可能性は低い。

これらの結果は，母集団 PK 解析の結果とおおむね一致した（3.3.1.1.7 項）。

3.1.4.3. 薬物相互作用

3.1.4.3.1. エトラシモドの PK に対する相互作用の影響

In vitro 代謝試験より，エトラシモドは CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 によって酸化代謝され，CYP2C19 および CYP2J2 によってもわずかに代謝されることが示された。組み換え P450 を用いた relative activity factor 法による代謝酵素の寄与率は，CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 でそれぞれ 0.38，0.37 および 0.22 と推定され，CYP2C19 および CYP2J2 は極めて低く 0.01 と推定された（M2.6.4.5.5）。ヒト肝ミクロソームおよび UGT を用いた in vitro 試験において，アシルグルクロン酸抱合体代謝物（M1）が生成された。組み換え UGT 分子種を用いた試験から，エトラシモドからグルクロン酸抱合体の生成には UGT 分子種は UGT1A7，UGT1A1，UGT1A4 および UGT1A9 が寄与していることが示された（M2.4.3.4）。各 UGT 分子種の相対的存在量は不明であることから，エトラシモドの抱合には様々な UGT 分子種が関与する可能性がある。In vitro 試験では M1 代謝物の生成が多いことが示されたが，ヒトマスバランス試験（107 試験）では，血漿中 M1 は総放射能の 1%未満であり，尿中および糞中にも認められなかった。

In vitro 試験結果に基づき，CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 を介した薬物相互作用をヒト in vivo で評価するため，フルコナゾール（CYP2C9 および CYP3A4 の中程度の阻害薬ならびに CYP2C19 の強い阻害薬），ゲムフィブロジル（CYP2C8 の強い阻害薬），イトラコナゾール（CYP3A4 の強い阻害薬）およびリファンピシン（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）との臨床 DDI 試験を実施した。

3.1.4.3.1.1. CYP450 の強いまたは中程度の阻害薬

臨床 DDI 試験（009 試験および 116 試験）を実施し，エトラシモド，M3 および M6 の PK に，フルコナゾール（CYP2C9 および CYP3A4 の中程度の阻害薬ならびに CYP2C19 の強い阻害薬），ゲムフィブロジル（CYP2C8 の強い阻害薬）あるいはイトラコナゾール（CYP3A4 の強い阻害薬）が及ぼす影響を Table 14，Table 15 および Table 39 に示す。009 試験から，エトラシモドの AUC_{inf} は，フルコナゾールと併用投与したとき 84%増加し，ゲムフィブロジル，イトラコナゾールと併用投与したとき，それぞれ 36%および 32%増加した。これらの結果は，CYP2C9，CYP2C8 および CYP3A4 がエトラシモドの代謝に関与していることと整合する。フルコナゾールはエトラシモドの体内動態に関与する複数の CYP を阻害することから，エトラシモドとフル

コナゾールの併用投与は推奨しない。エトラシモドは複数の異なる酵素を介して代謝され，また，寄与率のもっとも高い CYP2C8 の強い阻害薬であるゲムフィブロジルと併用したときでも，エトラシモドの AUC_{inf} は 36%の増加であったことから，単一酵素の経路のみを阻害する併用薬による相互作用のリスクは全体的に低いと考えられる。

3.1.4.3.1.2. CYP450 の強いまたは中程度の誘導剤

リファンピシン（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）との臨床 DDI 試験（009 試験）を実施した。リファンピシンと併用投与したとき，エトラシモドの AUC_{inf} は 49%減少し，C_{max} は 24%増加した（Table 16）。リファンピシンによって誘導されるすべての酵素がエトラシモドの代謝に関与するため，エトラシモドとリファンピシンとの併用投与あるいは複数の CYP に影響を及ぼすその他の誘導薬との併用投与は推奨しない。

3.1.4.3.1.3. トランスポーターの阻害薬

In vitro 試験の結果に基づき，エトラシモドは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1 または OCT2 トランスポーターの基質ではないことが示された。したがって，エトラシモドの体内動態における薬物トランスポーターの影響を評価する臨床 DDI 試験は必要ないと判断した。

3.1.4.3.1.4. 制酸薬

エトラシモドは弱酸性薬物であり，IR 製剤として投与される。エトラシモドは pH 8.1 までの低 pH において溶解性は低いことが示されていることから，pH 依存性 DDI の影響は受けにくいと考えられる（M2.3.S.3.1）。したがって，胃内 pH 依存性（ARA）DDI 試験［制酸薬，H2 受容体拮抗薬（H2 ブロッカー）あるいはプロトンポンプ阻害薬（PPI）を使用］の必要はないと判断した。

3.1.4.3.2. エトラシモドが及ぼす相互作用の影響

3.1.4.3.2.1. 代謝酵素またはトランスポーターの阻害

3.1.4.3.2.1.1. In vitro での阻害

エトラシモドの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 および CYP3A4/5 に対する阻害能を評価するために 2 つの in vitro 試験を実施した（M2.6.4.5.5.1）。エトラシモドは，4.0 μM の IC_{50} 値で直接阻害した CYP2C8 を除いて，評価したいずれの P450 分子種においても，直接または時間依存的な阻害は示さなかった。CYP2C8 による阻害作用について，算出した AUCR 値は 1.09 であり，臨床 DDI 試験の実施が必要となる閾値 1.25 未満であった（Table 61）。

In vitro 試験では，エトラシモドは UGT1A3，UGT1A4，UGT1A9，UGT2B7 および UGT2B17 を阻害しなかった（M2.6.4.5.5.1）。一方で，UGT1A1 および UGT1A6 の活性を可逆的に阻害し，検討した最高濃度（10 μM）での阻害率はそれぞれ 28%および 48%であったが，これはエトラシモド（2 mg QD）での定常状態時の平均 C_{max} である 0.247 μM（113 ng/mL）を大幅に上回っていたことから，エトラシモドがこれら UGT 分子種に対して臨床的に意味のある阻害作用を起こす可能性は低いと考えられた。

In vitro 試験（M2.6.4.7.1）の結果から，エトラシモドは P-gp，BCRP および OATP1B1 を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ約 100，35.7 および 10 μM であり（Table 62 および Table 63），その他のトランスポーター（BSEP，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 および MATE2-

K）に対する阻害能は，10 μM で最大 50%未満であった。上記の結果から，エトラシモドがこれらのトランスポーターに対して臨床的に意味のある阻害作用を起こす可能性は低いと考えられた。

Table 61. Calculated R_1 and AUCR Values for Predicting the Clinical Potential of Etrasimod to Inhibit CYP2C8

CYP	I_{max} (μM)[a]	$f_{u,p}$(%)	K_i[b] (μM)	$f_{u,mic}$	R_1[c]	AUCR[d]
CYP2C8	0.247	0.021	2.0	0.039	1.07	1.09

a. Source is Study APD334-002 2 mg steady-state mean I_{max}.
b. For K_i determination: the Cheng-Prusoff equation was used to convert the IC_{50} value to K_i value (Cheng 1973[10]).
c. $R_1 = 1 + C_{max,u}/K_i = 1.07$.
d. Sensitive CYP2C8 substrate AUC R = 1/[(A_h × f_m) + (1 – f_m)] = 1.09; Values to determine AUC R: A_h = 1/[1 + ($I_{in,max,u}$/K_i)] = 0.92, F_a*F_g = 0.89 (estimated from APD334-107 fraction of etrasimod excreted unchanged in feces, k_a (absorption rate constant) = 1.14 h^{-1}, $[I]_h$ (hepatic inlet concentration) =0.0066 μM, f_m (assumed fraction metabolized by CYP2C8 repaglinide) = 1.0, Q_h (liver blood flow) = 97 L/h/70 kg, Qe (enterocyte blood flow) = 18 L/h/70 kg, I_{gut} (concentration in gut 2 mg/250 mL) = 17.5 μM, R_b (blood to plasma ratio) = 0.66.
$f_{u,mic}$, unbound microsomal fraction; I_{max}, maximum plasma concentration at steady-state; $I_{max,u}$ maximal unbound plasma concentration at steady state.

Table 62. Calculated $[I]_{gut}/IC_{50}$ and $I_{max,u}/IC_{50}$ Values for Predicting the Clinical Potential of Etrasimod to Inhibit P-gp or BCRP

Transporter	I_{max} (μM)	$I_{max,u}$ (μM)	IC_{50} (μM)	NSB fraction unbound	$IC_{50,u}$ (μM)	$I_{max,u}$/ $IC_{50,u}$	I_{gut}/ $IC_{50,u}$
P-gp	0.247	0.0052	100	0.40	40	0.00013	0.45
BCRP	0.247	0.0052	35.7	0.40	14.3	0.00036	1.2

Source for Study APD334-002 2 mg steady-state mean I_{max} (C_{max} = 113 ng/mL, 0.247 μM).
f_u, unbound plasma fraction = 0.021; I_{gut}, gut concentration (Dose/250 mL = 17.5 μM); I_{max}, maximum plasma concentration at steady-state 2 mg steady-state (Day21-APD334-002); $I_{max,u}$ maximal unbound plasma concentration at steady state; Nonspecific Binding (NSB) = 0.60 (fraction bound) was determined for HEK cells (Study [redacted]8101), and will assume the same for Caco-2 (BCRP) and MDCKII (P-gp) cells (Study [redacted]8106).

Table 63. Calculated R Values for Predicting the Clinical Potential of Etrasimod to Inhibit OATP1B1

Transporter	I_{max} (μM)	$I_{max,u}$ (μM)	$I_{in,max}$ (μM)	$I_{in,max,u}$ (μM)	IC_{50} (μM)	$IC_{50,u}$ (μM)	$I_{in,max,u}$/ $IC_{50,u}$	R
OATP1B1	0.247	0.0052	0.314	0.0066	10	4.77	0.0014	1.00

R=1+ (($f_{u,p}$ × $I_{in,max}$)/$IC_{50,u}$) where $I_{in,max}$ = C_{max} +(F_a×F_g×k_a×Dose)/Q_h/R_b where [F_a=fraction absorbed; F_g =intestinal availability; F_a*F_g = 0.89 (estimated from APD334-107 fraction of etrasimod excreted unchanged in feces)]; Q_h=hepatic blood flow rate; k_a =1.14 h^{-1}; Q_h= 97 L/h; R_b (blood to plasma ratio) = 0.66;
$f_{u,p}$, unbound plasma fraction = 0.021; $I_{in,max}$, maximum plasma inhibitor concentration at the inlet to the liver; I_{max}, maximum plasma concentration at steady-state 2 mg dose (Study APD334-002 Day 21); $I_{max,u}$ maximal unbound plasma concentration at steady state; NSB: 0.60 fraction bound so unbound fraction is 0.40; $IC_{50,u}$ = 10*fu/(100%/54.4%-1), activity at 10 μM = 54.4% (Study [redacted]8106)

3.1.4.3.2.1.2. 臨床での阻害

エトラシモドが CYP または膜トランスポーターを阻害する可能性を評価する臨床 DDI 試験を行う必要はないと判断した。

3.1.4.3.2.2. 代謝酵素の誘導

3.1.4.3.2.2.1. In vitro での誘導

In vitro 試験では，エトラシモド（最高濃度 10 μM）は CYP1A2 の mRNA を誘導しなかった（M2.6.4.5.5.1）。CYP2B6 および CYP3A4 の mRNA を 3.73 倍および 8.94 倍誘導したが，誘導の程度は陽性対照（CYP2B6 に対するフェノバルビタールおよび CYP3A4 に対するリファンピシン）の mRNA 誘導能のそれぞれ 11%および 10%未満であった。

誘導能を評価する別の方法は，肝薬物濃度を推定することである。肝薬物濃度の推定には 2 つの方法がある（MHLW 2018[11]，EMA 2012[12], FDA 2020[13]）。相互作用薬の肝薬物濃度［I_h および定常状態における最高血漿中非結合型濃度（$I_{max,u}$）× 30］は，6.8 nM および 156 nM と推定され，いずれもヒト肝細胞を用いた誘導評価に用いられたエトラシモド濃度（1 μM，3 ロット中 1 ロットで mRNA が 3.44 倍増加，3 ロット中 2 ロットでの増加は 2 倍未満）よりもはるかに低濃度であった（M2.6.4.5.5.1）。したがって，エトラシモドが臨床でこれらの P450 分子種を誘導する可能性は低いと考えられた。

3.1.4.3.2.2.2. 臨床での誘導

In vitro 試験結果に基づき，エトラシモドによる CYP の誘導を評価するための臨床 DDI 試験は実施していない。

3.1.4.3.2.3. 経口避妊薬との併用

エトラシモドと EE および LVG 含有一相性経口避妊薬を併用投与したところ（111 試験：2.2.1.10 項），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。したがって，エトラシモドの併用によって経口避妊薬の有効性が低下することはないと考えられた。

3.1.4.3.2.4. その他の薬剤との併用（PD 関連の薬物相互作用）

PD 関連の薬物相互作用の可能性については，3.2.2.5 項（抗腫瘍療法，免疫調節療法または免疫抑制療法），3.2.2.6 項（ワクチン類），3.2.3.1 項（抗不整脈薬，QT 延長作用を有する薬剤，心拍数を減少させる可能性がある薬剤）および 3.2.3.2 項（β遮断薬またはカルシウムチャネル拮抗薬）を参照のこと。

3.1.4.4. 人種間の薬物動態の比較

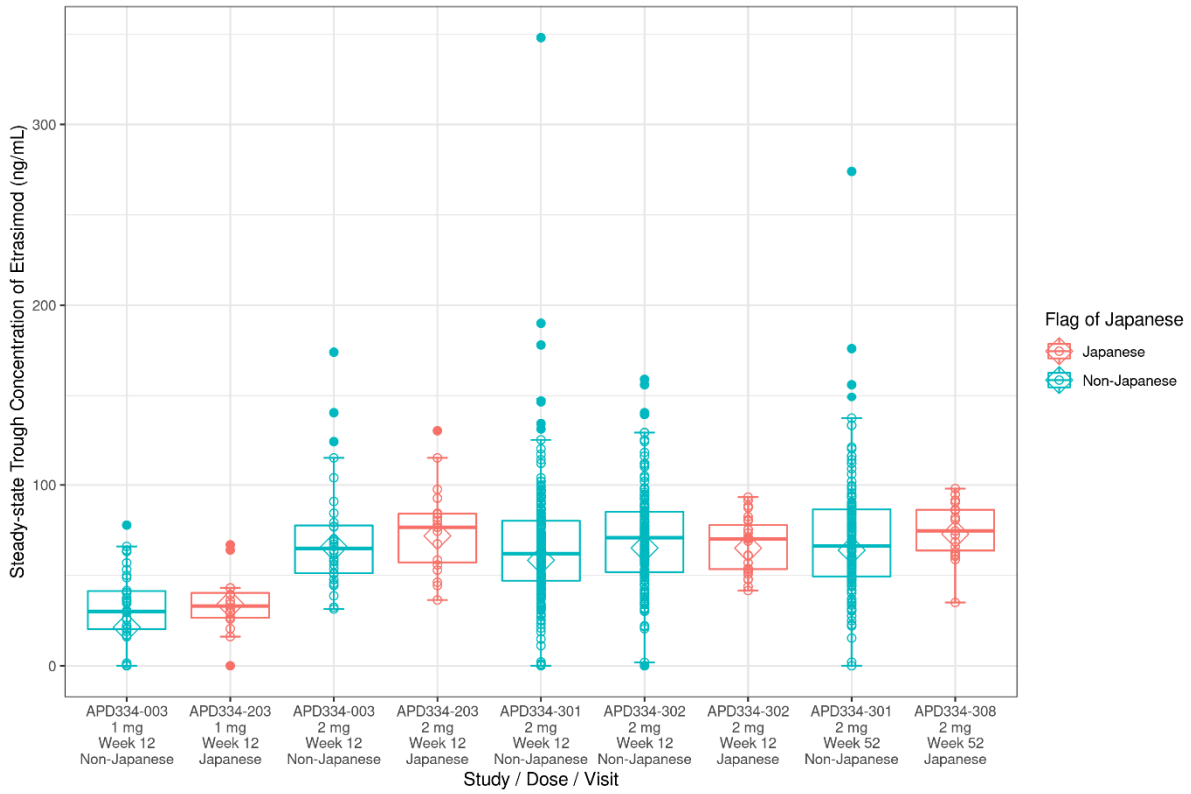
3.1.4.4.1. 日本人と外国人健康成人の薬物動態の比較

日本人および白人の健康成人を対象として PK および PD（末梢血リンパ球数，心拍数）を評価する 109 試験を実施した（2.2.1.8 項）。1 mg 群および 2 mg 群において，白人と比べて日本人で曝露量（C_{max} および AUC）がわずかに高値であったが，曝露量を用量および体重で標準化した場合は同程度であり，この曝露量の差は，主に体重の差によることが示唆された。両人種においてエトラシモドは安全かつ良好な忍容性を示し，初回投与による心拍数への影響は類似していることが示された。日本人と白人で本薬のリンパ球数の変化に与える影響は，両用量で同程度であった。109 試験結果は，日本人と白人の間での本薬の曝露量の差は臨床的に重要ではなく，用量調節の必要がないことを支持している。

3.1.4.4.2. 日本人と外国人 UC 患者の薬物動態の比較

エトラシモド 1 mg 群あるいは 2 mg 群投与後の 12 週時および 52 週時のエトラシモド血漿中トラフ濃度は，日本人 UC 患者（203 試験，302 試験および 308 試験）および外国人 UC 患者（003 試験，301 試験および 302 試験）で同程度であった（Figure 19）。

Figure 19. Boxplot of etrasimod trough concentration at Week 12 or Week 52 following administration of etrasimod 1 mg QD or 2 mg QD between Japanese and Non-Japanese UC patients (Studies APD334-003, APD334-203, APD334-301, APD334-302 and APD334-308)



Source: Improve Short Entity ID: CP1:FI-56258708
Box plot provides Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range. Circle and diamond represent individual observation and the geometric mean, respectively.

3.2. 薬力学

3.2.1. 作用機序

エトラシモドは，G タンパク質の活性化と β-アレスチン動員を示す $S1P_1$ 拮抗作用を有する選択的 $S1P_{1,4,5}$ 調節薬である。エトラシモドは，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。免疫監視機構において重要な役割を果たす自然免疫細胞である循環血中 NK 細胞または単球の数には顕著な影響は認められず，自然免疫機能の重要な要素は維持される。

本薬などの合成受容体調節薬は，$S1P_1$ に結合すると，$S1P_1$ の内部移行を誘導し，これを持続させることにより，β-アレスチン経路を介して機能的拮抗薬として作用することが観察されてい

る。細胞表面（概して B リンパ球および T リンパ球）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末梢血リンパ球数が減少する（Brinkmann 2010[14]）。$S1P_1$ の機能拮抗作用による末梢血リンパ球の減少は，多発性硬化症および UC の炎症を低下させ，臨床的寛解を誘導することが示されている（Brinkmann 2010[14], Kappos 2021[15], Kappos 2010[16], Sandborn 2016[17], Vaclavkova 2014[18]）。浸潤リンパ球の減少は，組織損傷を媒介することが知られている炎症性サイトカイン，シグナル伝達タンパク質（末梢炎症性タンパク質）の放出を間接的に減少させる可能性がある（Eksteen 2004[19]）。

心臓では，$S1P_1$ が心房筋細胞に発現し，心拍数の調節と関連している可能性がある。$S1P_1$ 作動薬は G_i および β-アレスチンシグナル伝達経路の両方を活性化する。β-アレスチン活性化は受容体の内在化をもたらし，一方で G_i 結合シグナル伝達はカリウム排出および膜電位を調節する GIRK チャネルを活性化する。合成 S1P 受容体調節薬は，心筋細胞の $S1P_1$ シグナル伝達に基づく，標的および用量依存性の一過性で初回用量に関連する，変時作用（心拍数の遅延）および変伝導作用（房室結節伝導の遅延）を示す。S1P 受容体調節薬は，G_i 作動および GIRK 活性化の両方に加えて，$S1P_1$ の β-アレスチン内在化を活性化する。合成 S1P 受容体調節薬によって $S1P_1$ の持続的な内在化が生じ，細胞表面での受容体密度が減少する。したがって，その後の $S1P_1$ 調節への曝露は，GIRK チャネルに与える影響が小さく，心拍数および AV の伝導に与える影響が小さい。したがって，治療レベルでは，心拍数と伝導の最大の減少は通常，初回用量時に生じ，反復投与により軽減する（Camm 2014[20]）。

3.2.2. 末梢血リンパ球数減少

3.2.2.1. 末梢血リンパ球数

エトラシモドの単回投与後に，用量依存的で比較的速やかな末梢血中リンパ球数の減少が認められ，最低値のベースラインからの減少は，3 mg および 5 mg の用量が反映され，それぞれ 47.5%および 64.1%であった（001 試験：Figure 20）。リンパ球数減少は投与後 8 時間に最も顕著にみられた。

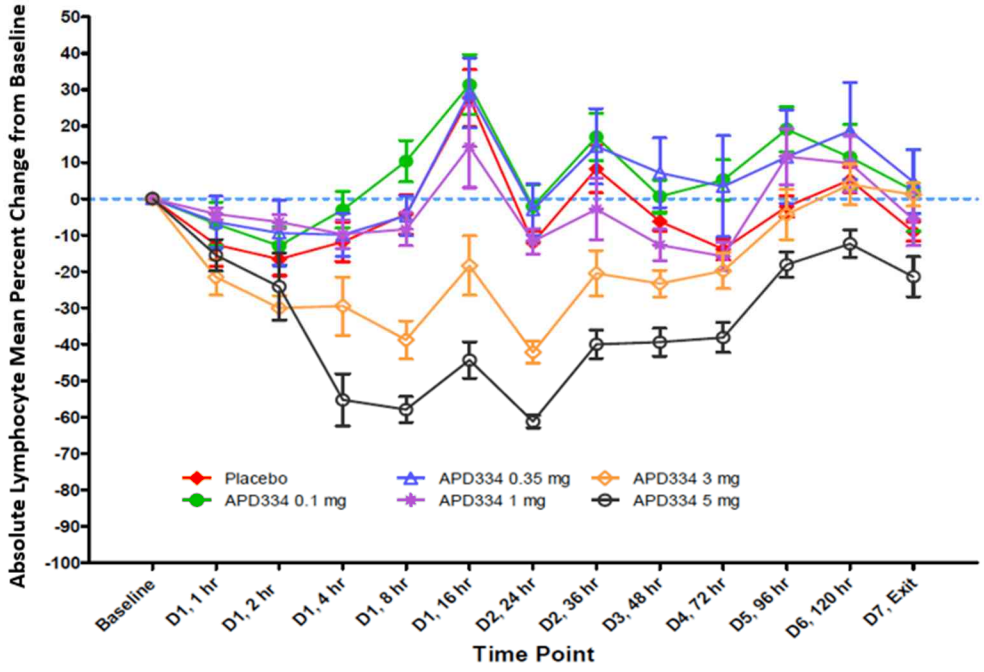
エトラシモドの反復 QD 投与では，末梢血中リンパ球の用量依存的な減少が認められ，最低値までの期間は投与開始後 4～11.5 日であり（Table 64），エトラシモドの PK が定常状態に達するまでの代表的な時間（7 日以内：3.1.1.1 項参照）と整合している。定常状態のエトラシモドでは，全血球数算定用の血液検体の採取が投与後 4～8 時間以内に実施された試験（002 試験および ES100101 試験）では，全血球数算定用の血液検体の採取がトラフ／投与前に実施された試験（その他の全試験）と比較して，投与前ベースラインからのリンパ球数の減少がやや大きい傾向が認められた。この定常状態における所見は，単回投与後のリンパ球数プロファイル（Figure 20）およびエトラシモドの定常状態における 24 時間 PK プロファイルから投与後数時間で最高血漿中濃度に達すること（Figure 17）とおおむね一致していると考えられた。末梢血中リンパ球数はエトラシモドの投与中止後 7 日以内にほぼベースラインに回復し（002 試験：Table 8，109 試験：Figure 21，ES101001 試験：2.2.1.15.2 項），エトラシモドの平均 $t_{½,eff}$ である 30 時間と概して整合していると考えられる（3.1.3.2 項）。

中等度から重度の活動性 UC 患者を対象とした第 3 相試験において，エトラシモドによる末梢血中リンパ球数減少の発現は速やかであった。301 試験および 302 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，減少率の平均値はそれぞれ−46.7%および−47.5%で，投与期間を通じて維持していた（Table 64）。ベースライン後のリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満または 0.2×10^9/L 未満の治験参加者の割合は，それぞれ 32.3%～45.8%および 0.9%～5.6%であり，投与終了時のリンパ球数が 0.5×10^9/L 未満または 0.2×10^9/L

未満の治験参加者の割合は，それぞれ 21.8%～23.7%および 0.0%～2.1%であった。77%を超える UC 患者において，投与中止後の最初の追跡調査時点で，エトラシモド投与中止後 2 週間以内に基準値への回復が認められた。

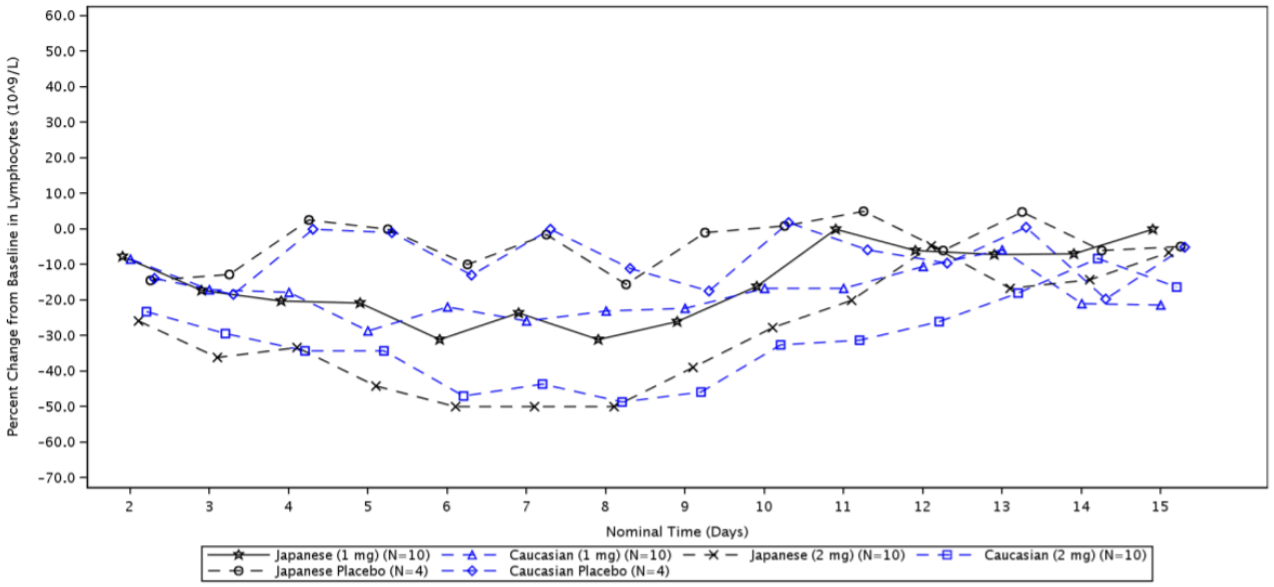
上記の所見は，母集団 PK/PD モデル解析（3.4.2 項）の結果ともおおむね一致していると考えられ，これにより，健康治験参加者および UC 患者における試験全体を通じた，エトラシモド投与中のリンパ球数減少の発現および減少の程度，ならびに投与中止後の回復までの時間に関して，より包括的な理解が得られる。

Figure 20. Mean Percent Change from Baseline Versus Time Profiles for Total Peripheral Blood Lymphocyte Counts by Etrasimod Single Dose Group (0.1-5 mg; APD334-001)



Note: Mean ± SE of N = 10 for placebo and N = 6 for etrasimod treatment groups. Baseline was the mean of the Day −1 and Day 1 predose measures; with predose time on Day−1 corresponding to the same time of day as dose administration on Day 1.
Source: Study APD334-001 CSR Figure 2

Figure 21. Median Percent Change from Baseline Versus Time Profiles for Total Peripheral Lymphocyte Counts in Placebo and Etrasimod Multiple Dose (1-2 mg once daily × 7 days) Groups of Healthy Caucasian and Japanese Subjects (Study APD334-109)



Source: Study APD334-109 CSR Figure 14.2.3.6b

Table 64. Summary of Lymphocyte Response (PCFB) to Etrasimod (1–2 mg Once Daily) at Steady-State in Caucasian, Japanese, and Chinese Healthy and UC Subjects

Study	Ethnicity	Study Phase	Subjects	Daily Dose (mg)	Sampling Time (pre or postdose)	Time to Lymphocyte Nadir Mean (SD) (Days)	Lymphocytes %Change from Baseline Mean (SD)	Return to Normal Range(Days)
APD334-002	Caucasian	1	Healthy	2	4 – 8 Hours Postdose	11.5 (7.2)	−68.8 (8.2)[a]	7[b]
APD334-109	Caucasian	1	Healthy	1	Predose	3.9 (1.7)	−30.8 (17.6)	NA
				2	Predose	5.8 (0.93)	−54.1 (7.5)	
APD334-109	Japanese	1	Healthy	1	Predose	5.29 (2.0)	−36.1 (11.8)	NA
				2	Predose	4.7 (1.6)	−53.6 (8.7)	
ES100101	Chinese	1	Healthy	1	4 Hours Postdose	6.5 (2.8)	−45.7 (9.1)	NA
				2	4 Hours Postdose	7.4 (2.5)	−65.9 (8.0)	2
APD334-003	Global	2	UC	1	Predose	Not available	−24.3 (44.6)	14[c]
				2	Predose		−43.2 (23.5)	
APD334-301	Global	3	UC	2	Predose	14[d]	−46.7 (23.5) WK2 −56.902 (20.9742) WK52	14[e]
APD334-302	Global	3	UC	2	Predose	14[d]	−47.519 (23.5906) WK2 −53.095 (20.8398) WK12	14[f]

a. Mean percentage from baseline is by timepoint. Standard deviation determined mainly by the equation: standard error (SE) × square root number of subjects
b. Time to return to within normal range
c. Return to normal range was based on first follow up visit, 2 weeks after dose cessation
d. 2 weeks (14 days) was first visit after initiation of etrasimod treatment
e. 82% of subjects returned to normal range on first follow up visit, 2 weeks after dose cessation
f. 77% of subjects returned to normal range on first follow up visit, 2 weeks after dose cessation

Lymphocyte value in normal range x10^9/L: APD334-002 [0.7 – 4.5]; APD334-109 [0.8 -4.8]
WK2, Week 2; WK12, Week 12; WK52, Week 52
Source: Study APD334-002 CSR Table 14.3.12.7, Table 14.3.16.1.1 and Table 14.3.34.2, Study APD334-109 CSR Table 14.2.4.3, Study ES100101 CSR Table 14.5.1.1, Study APD334-003 CSR Table 14.2.19.3, Study APD334-301 CSR Table 14.2.32.3 and Study APD334-302 CSR Table 14.2.28.3

3.2.2.2. 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（001 試験，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の免疫系サブセットへの効果を評価した。

上記すべての臨床試験において，フローサイトメトリーを利用して免疫系サブセットを評価したが，分析に使用する抗体パネルと検体採取の手法は臨床試験によって差異がある。特に 109 試験の免疫表現型解析では，投与前に採取した末梢血単核細胞（PBMC）の凍結検体を用いて 17 色染色後に分析したのに対し，他の臨床試験では，投与後に採取した新鮮な全血を用いて TBNK を対象とした 8 色染色後に分析した。これら免疫系サブセットに対するエトラシモドの影響は，臨床試験毎に分析手法が異なるために直接比較することはできない。しかしながら，エトラシモドの投与により減少した免疫系サブセットは試験間で一致しており，$S1P_1$ 調節の作用機序と整合していた。これら試験において，エトラシモドが末梢の総 T 細胞，CD4 T 細胞，CD8 T 細胞，T_N 細胞，T_{CM} 細胞および B 細胞を速やかに，用量依存的かつ部分的に減少させることを示した。また，T_{EM} 細胞はエトラシモドによる影響を受けにくく，CD8 T 細胞は CD4 T 細胞に比べて影響を受けにくいことが示された。NK 細胞の減少は認められず，また単球に対する影響は軽微であった。また，109 試験で実施した広範な免疫表現型解析の結果から，エトラシモド 2 mg を 7 日間投与したとき，プラセボ群と比較して，Th2 細胞および Th17 細胞のベースラインからの減少が統計的に有意に示された。第 1 相試験の 109 試験と第 3 相試験の 301 試験および 302 試験では，エトラシモドの投与中止後に免疫系サブセットが回復したことから，循環免疫細胞に対するエトラシモドの影響は可逆的であることが示された。

さらに，UC 患者を対象とした第 3 相試験である 301 試験および 302 試験で，エピジェネティック細胞数測定法である Epiontis ID による末梢血液の免疫表現型解析を実施した。本手法の細胞数とフローサイトメトリーによる分析結果を直接比較することはできないが，分析間で同様の傾向が認められた。エトラシモドは，末梢 T 細胞（総 T 細胞，CD4，Th2，Th17，T_{REG}，および CD8）と B 細胞のベースラインからの部分的な減少を誘発することが統計的に有意に示された。また，CD4 T 細胞の減少の程度は CD8 T 細胞の減少よりも大きかった。なお，エトラシモドを投与した治験参加者には NK 細胞の減少は認められなかった。

以上のデータを総合すると，エトラシモドは，UC の発症機序に関連する末梢 T 細胞および B 細胞の部分的かつ可逆的な減少を誘発する一方で，免疫監視機構において重要な役割を担う NK 細胞および単球に対する影響は軽微であることが示唆された。

3.2.2.3. 組織中の免疫表現型解析

UC 患者を対象とした第 3 相試験の 301 試験および 302 試験で，エトラシモドが結腸性免疫系サブセットに及ぼす影響を確認した。また，これらの試験期間を通した結腸内の T 細胞，B 細胞および NK 細胞の変化を評価するため，病理組織学的検査で用いたものと同じホルマリン固定パラフィン包装（FFPE）ブロックを用いた Epiontis ID を実施した。

301 試験では，12 週時でエトラシモドは結腸 T 細胞（IL-17A および FOXP3）および結腸 B 細胞（LRP5）のベースラインからの顕著な減少を誘発したが，プラセボ群でそれは示されなかった。302 試験では，エトラシモド投与群において FOXP3 および LRP5 の数値的に減少が認められたが，組織における減少は顕著ではなかった。いずれの試験においても，エトラシモドの結腸 NK 細胞への影響において，ベースラインまたはプラセボに対して顕著な違いは認められなかった。両試験の 12 週時で有効性評価項目を達成したエトラシモド群では結腸の T_{REG} 細胞お

よび B 細胞のベースラインからの顕著な減少が認められたが，プラセボ群ではそれは認められなかった。

3.2.2.4. 末梢血中の炎症性タンパク質

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。本分析では，特に影響の大きいと予想される上位 10 種のタンパク質を対象とした。両臨床試験ともに第 12 週の時点で，10 種中 8 種のタンパク質（CCL28，CD5，CD6，IL-17A，MMP-1，MMP-10，OSM，TNFRSF9）がエトラシモドの投与により顕著に減少し，CX3CL1 は増加した。

3.2.2.5. 抗腫瘍療法，免疫調節療法または免疫抑制療法との併用

抗腫瘍療法，免疫調節療法または免疫抑制療法との併用に関するエトラシモドの試験は実施されていない。免疫作用が付加的に生じるリスクがあるため，これらの療法をエトラシモドと併用投与する場合は注意が必要である。

3.2.2.6. ワクチンとの併用

臨床でのワクチン併用は行われていないため，エトラシモド投与患者におけるワクチンの有効性および安全性に関するデータは得られていない。エトラシモド投与中はワクチンの効果が低下する可能性がある。さらに，弱毒化生ワクチンを使用する場合は感染のリスクを考慮し，エトラシモドの投与開始の少なくとも 1 カ月前までに投与すること。また，エトラシモドの投与中および投与中止後 1～2 週間は使用を避けること。

3.2.3. 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，すなわちバイタルサイン（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。エトラシモドによる心拍数の減少はおおむね用量依存的で（001 試験：Table 4 および 110 試験コホート B：Table 29），投与前ベースラインからの心拍数の最大減少は臨床試験全体で，おおむね投与後 2～4 時間後に認められた（Table 65）。例外として，ホルター心電図モニタリング（通常は投与後少なくとも 24 時間以上測定する）では，エトラシモドの心拍数減少作用および心拍数に対する概日リズムの 2 つの要因の組み合わせの結果として，最大の心拍数減少は睡眠時間中に観察されることが多かった（すなわち，Table 9 および Table 28 における投与後 16～20 時間）。

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，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（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。エトラシモドの血漿中曝露が定常状態に達するまでの間に，反復投与におけるエトラシモドの心拍数減少作用はある程度抑制されることが観察された（008 試験：2.2.1.4.3 項および 111 試験：Table 33）。

初回投与後の数時間で認められるエトラシモドの比較的軽度な心拍数減少作用は，高脂肪食とともに投与した場合，絶食下と比べやや減弱すると考えられた（007 試験：Table 10 および 114 試験：Table 36）。このような所見は，一時的に心拍数を増加させる食事の影響（Waaler 1991[7]）と，食事とともに投与したときのエトラシモドの T_{max} の中程度の遅延（3.1.1 項および M2.7.1.2.3）および心拍数の概日リズム（Massin 2000[21]）と整合する。

4 つの第 1 相試験（002 試験，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，非用量漸増投与レジメンと比較した。2 mg QD で 7 日間投与し，その後 3 mg QD で用量漸増を開始することで（008 試験および ES101001 試験），Day 8 に 3 mg を初回投与したときの心拍数減少の可能性は軽減されると考えられた。しかし，開始用量として低用量（0.25～0.5 mg）から開始し 1 週間以内に 2 mg まで漸増した他の評価したエトラシモド用量漸増レジメンでは，第 1 日に予測される心拍数減少作用が最小限になること（初回投与量が相対的に低いため）以外は，最大心拍数減少作用が用量漸増終了（第 6 日または第 8 日）まで単に遅延させるだけなので，臨床的有用性が低いと考えられた。すなわち，110 試験の用量漸増レジメン（Table 29）と非用量漸増レジメン（Table 28）を比較したとき，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（第 1 日の投与前ベースライン心拍数を基準）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と考えられた。また，母集団 PK/PD（心拍数）モデルを用いて同様の所見が得られ（3.4.1 項），このモデルではエトラシモドの総累積血漿中曝露量（AUC_{cum}）が 50%の耐性を示すと推定され（TOL50：3350 ng·h/mL），エトラシモドの評価した用量漸増レジメン間で生じた心拍数減少作用の減弱の差に対する根拠となる。したがって，低用量の開始用量を用いた用量漸増レジメン（ならびに対応する低い累積血漿中曝露量）および 1 週間以内に 2 mg まで漸増するレジメンでは，耐性の向上は限定的であり，このような用量漸増は，用量漸増期間中の累積血漿中曝露量による拮抗する心拍数減少作用を克服するには不十分と考えられる。

109 試験では，エトラシモド 2 mg QD を 7 日間投与した後，7 日間のウォッシュアウト（投与中断）期間を設け，その後第 15 日にエトラシモド 2 mg を投与再開した治験参加者を対象に，心拍数への影響に対するエトラシモド投与中断の影響を限定的な方法で評価した。第 15 日に観察された最大ΔhHR は，第 1 日に観察されたΔhHR よりも数値的に低かったことから（109 試験総括報告書 Table 14.3.6.5a），7 日間のウォッシュアウト期間の終了時に S1P 受容体の細胞表面の発現が完全には回復していないことが示唆された。

Table 65. Comparison of Etrasimod 2 mg First Dose Maximal Heart Rate-Lowering Response Across Studies Based on by Timepoint Analysis (Safety ECG)

Study	Baseline (Day 1) HR Mean (SD) [Median (min, max)]	Observed Time of Maximal Change Postdose (hour)	Maximal ΔHR Mean (SD) [Median (min, max)] (bpm)	HR associated with maximal ΔHR Mean (SD) [Median (min, max)] (bpm)
		Healthy Subjects		
APD334-002 (n = 10)	65.50 (9.41)	8	−7.00 (2.69) [−3.5 (−23, 0)]	58.50 (5.23)
APD334-007 Tablet Fasted (n = 14)	66.4 (10.1) [63.0 (53, 94)]	3	−15.1 (10.5) [−13.0 (−48, −3)]	51.3 (4.1) [50.0 (46, 60)]
Tablet Fed (n = 14)	66.2 (7.2) [67.0 (53, 76)]	3	−8.1 (6.5) [−5.0 (−22, −1)]	58.1 (7.3) [56.5 (49, 71)]
APD334-009 (n = 18)	58.8 (8.2) [57.5 (43, 73)]	4	−3.3 (6.9) [−4.0 (−17, 15)]	55.4 (5.9) [57.0 (37, 63)]
APD334-107 (n = 8)	58 (7.1) [57 (47, 67)]	2	−10 (6.4) [−11 (−18, 1)]	48 (5.7) [48 (36, 55)]
APD334-108 Normal (n = 14)	64 (6.2) [63 (52, 74)]	3	−10 (7.9) [−10 (−28, 6)]	54 (6.7) [54 (42, 65)]
Mild Hepatic Function (n = 8)	61 (4.9) [60 (54, 68)]	2	−7 (4.7) [−6 (−15, 0)]	54 (5.2) [54 (49, 64)]

Table 65. Comparison of Etrasimod 2 mg First Dose Maximal Heart Rate-Lowering Response Across Studies Based on by Timepoint Analysis (Safety ECG)

Study	Baseline (Day 1) HR Mean (SD) [Median (min, max)]	Observed Time of Maximal Change Postdose (hour)	Maximal ΔHR Mean (SD) [Median (min, max)] (bpm)	HR associated with maximal ΔHR Mean (SD) [Median (min, max)] (bpm)
Moderate Hepatic Function (n = 8)	63 (8.1) [61 (54, 81)]	3	−9 (4.5) [−9 (−14, −2)]	55 (6.7) [53 (47, 67)]
Severe Hepatic Function (n = 6)	70 (10.9) [66 (60, 89)]	6	−13 (12.5) [−9 (−36, 0)]	57 (5.6) [56 (51, 65)]
APD334-109 Japanese (n = 10)	59.0 (6.8) [60.5 (50, 73)]	2	−10.7 (3.9) [−11.0 (−16, −4)]	48.3 (7.0) [48.5 (39, 57)]
Caucasian (n = 10)	66.0 (10.5) [68.0 (46, 80)]	2	−19.4 (12.1) [−17.0 (−43, 1)]	46.6 (6.0) [46.5 (37, 57)]
APD334-114 Tablet Fasted (n = 14)	61.0 (8.7) [59.0 (51, 77)]	4	−10.9 (5.6) [−11.0 (−22, −3)]	50.1 (5.5) [50.0 (40, 60)]
Tablet Fed (n = 14)	59.1 (7.1) [57.5 (48, 72)]	4	−6.4 (5.6) [−5.5 (−17, 5)]	52.7 (6.3) [51.5 (43, 64)]
ES100101 (n = 9)	66.7 (8.8) [65.0 (55, 85)]	3	−14.0 (7.7) [−12 (−30, −5)]	52.8 (3.7) [53.0 (47, 60)]
Subjects with UC				
APD334-003 (n = 50)	71.2 (11.1) [71.2 (53, 101)]	3	−9.4 (8.8) [−8.7 (−33, 5)]	62.1 (9.0) [61.5 (35, 87)]
APD334-005[a] (n = 112)	70.0 (12.5) [68.0 (53, 113)]	3	−8.8 (10.0) [−7.3 (−38, 11)]	61.4 (10.0) [61.0 (40, 90)]
APD334-301[b] (n = 286)	73.9 (11.05) [72.0 (50, 108)]	3	−7.3 (8.78) [−6.5 (−50, 12)]	66.7 (10.5) [66 (42, 103)]
APD334-302[b] (n = 238)	74.3 (10.72) [72.5 (52, 115)]	2	−7.3 (9.69) [−6.0 (−38, 220)]	67.0 (10.04) [65.0 (46, 100)]

a. StudyAPD334-005 subjects received etrasimod 2 mg. Only results from sujbects who previously received placebo in Study APD334-003 are shown in this table
b. Study APD334-301 and APD334-302, Hourly HR (vital signs) was assessed over 4 hours postdose
Source: Study APD334-007 CSR Table 14.4.6.1
Study APD334-009 Treatment Group C (Rifampin) Study APD334-009 CSR Table 14.4.1.5
Study APD334-107 CSR Table 14.3.4.3-2
Study APD334-108 CSR Table 14.3.4.3-1 and Table 14.3.4.3-2
Study APD334-109 Placebo Caucasian group showed ΔHR mean (SD) [median(max, min)] of -10.6 (5.1) [-12.0 (-17, 4)] while Placebo Japanese group was -1.0(3.2) [-0.5(-5,2)]; Study APD334-109 CSR Table 14.3.6.1
Study APD334-114 Commercial tablet; Study APD334-114 CSR Table 14.3.5.4
Study APD334-003 CSR Table 14.3.5.2
Study APD334-005 CSR Table 14.3.3.10.2
Study APD334-301 CSR Table 14.3.5.5.3
Study APD334-302 CSR Table 14.3.5.5.3

3.2.3.1. 抗不整脈薬または QT 延長薬との併用

徐脈性不整脈患者において，Torsades de Pointes と関連するクラス Ia 抗不整脈剤（例：キニジン，プロカインアミド）およびクラスⅢ抗不整脈剤（例：アミオダロン，ソタロール）を含む QT 延長薬を服用している患者を対象としたエトラシモドの試験は実施していない。

3.2.3.2. β遮断薬またはカルシウムチャネル拮抗薬との併用

エトラシモド投与開始時の潜在的な付加的な心拍数減少効果を評価するための，エトラシモドとβ遮断薬またはカルシウムチャネル拮抗薬との薬物相互作用試験は実施されていない。ただし，安定したβ遮断薬治療を受けている UC 患者の心拍数減少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，プラセボ対照 UC プール（第 2 相：003 試験，第 3 相：301 試験および 302 試験，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 [9.27] bpm と比較して−6.5 [7.15] bpm)。

Table 66. Comparison of Etrasimod 2 mg First Dose Maximal Heart Rate-Lowering Response in UC Subjects on Stable Beta-Blockers in Placebo-Controlled UC Pool Based on by Timepoint Analysis (Vitals Pulse Rate)

Study Use of Antiarrhythmics 2 mg Etrasimod	Baseline (Day 1) HR Mean (SD) [Median (min, max)]	Observed Time of Maximal Change Postdose (hour)	Day 1 Maximal Δ HR Mean (SD) [Median (min, max)] (bpm)	Day 1 HR associated with maximal ΔHR Mean (SD) [Median (min, max)] (bpm)
Placebo-Controlled UC Pool				
Beta-Blocker n = 28	68.4 (11.40) [65.0 (50, 98)]	3	−6.5 (7.15) [−7.0 (−21, 7.0)]	63.1 (12.8) [60.0 (45, 98)]
Non-Beta Blocker n = 545	74.3 (10.77) [73.0 (52, 115)]	2	−7.2 (9.27) [−6.0 (−50, 22)]	67.1 (10.1) [66.0 (36, 111)]

Source: ISS Table 14.3.14.2.2

3.2.4. 心機能への影響

In vitro hERG 試験では，エトラシモドは 1 µM および 3 µM の濃度で hERG 電流をそれぞれ 31.4%および 58.9%増加させた（M2.6.2.4.1.1）。また，IK_{ACh} の活性化作用において，S1P による EC_{50} は 2.1 nM であり，エトラシモドによる EC_{50} は 29.9 nM であった（M2.6.2.2.1.8）。

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（2.2.1.4.4 項）。血漿中エトラシモド濃度とベースライン QTc からの変化量（主要評価項目）の関係について線形混合効果モデルを用いて定量化した。各エトラシモド群の治験参加者におけるエトラシモド C_{max} の幾何平均値を算出し，その C_{max} の幾何平均値に対するプラセボ補正したベースライン QTc からの変化量（ΔΔQTc）の予測効果およびその両側 90% CI（すなわち，傾きの推定値と治療効果の積）を求めた。

解析結果から，エトラシモドの C-QTc 関係の傾きの推定値は 0 に近く，統計的にも有意ではなかった［ng/mL 当たり 0.005 ms（90% CI：−0.0121～0.0228）］。一方で，切片の推定値は 3.5 ms と中程度に大きく統計的に有意であった。このモデルを用いた QT の影響（ΔΔQTcF）は，3 mg 用量（122 ng/mL）および 4 mg 用量（157 ng/mL）で観察された最高血漿中濃度の幾何平均値において，4.1 ms（90% CI：1.70～6.57）および 4.3 ms（90% CI:1.46～7.18）と予測された。この解析に基づくと，10 ms を超える QT 延長への影響（ΔΔQTcF）は，観測された血漿中エトラシモド濃度範囲（最大約 270 ng/mL）では想定されない。以上のことから，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された。

3.3. 母集団薬物動態解析

3.3.1. 第 1～3 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態解析

完了した第 1～3 相試験の 20 試験（Table 1 の AD334-308 試験を除く）の併合データを用いて，エトラシモドの母集団 PK 解析（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466）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［UC 患者：704 例，健康成人：411 例（肝機能障害および腎機能障害治験参加者を含む）］から得られた 16,428 点の血漿中濃度データが含まれていた。本データセット中の治験参加者は，56.2%が男性，70.5%が白人であり，年齢は 16～78 歳，体重は 39.5～137.9 kg であった。解析用データセットには，エトラシモドカプセル，臨床試験用エトラシモド錠，市販用エトラシモド錠または EPS のエトラシモド製剤を単回投与（0.1～5 mg）および反復投与（0.25～4 mg QD）した PK データが含まれていた。血漿中のエトラシモドの主代謝物（M3 および M6）の PK データは，全身曝露量（3.1.3 項）および薬理活性（M2.6.2.2.1.5）が未変化体と比べて相対的に低いためデータセットには含めなかった。

エトラシモドの PK は，CL/F，V_2/F，Q/F，V_3/F，k_a および D_1 を推定パラメータとし，0 次と 1 次の吸収過程を逐次的にモデル化した 2-コンパートメントモデルによく適合した（Figure 22）。なお，臨床試験用錠剤および市販用錠剤の F_1 は 1 と仮定した。最終モデルには，クリアランスおよび分布容積のすべてのパラメータに対して，体重の影響を共変量として含めた。また，最終モデルには，CL/F に対する共変量として，年齢，性別，疾患状態（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 レポート中では‘patient status’と表記），人種，民族，ベースライン時の総ビリルビン，ベースライン時の eGFR およびベースライン時の喫煙状況が含まれ，また k_a，D_1 および F_1 に対する共変量として剤型が含まれた。残差モデルには，比例誤差項および絶対誤差項を含めた。

最終モデルにおける構造パラメータ，CL/F，V_2/F，Q/F，V_3/F，k_a および D_1 の推定値はそれぞれ 1.06 L/h，44.7 L，0.160 L/h，25.1 L，1.58 h^{-1} および 1.06 h であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Table 5）。また，CL/F，V_2/F および k_a の個体間変動（IIV; %CV）の推定値はそれぞれ，26.5%，19.4%および 61.0%であった。残差モデルには，比例誤差項（%CV：16.7%）および絶対誤差項（標準偏差：0.227 ng/mL）が含まれ，これらの推定値は共変量を含めても大きな改善はみられなかった。曝露量は，年齢，性別，人種，民族，疾患状態，肝機能（総ビリルビン測定値に基づく），喫煙および剤型の違いによる影響をわずかに受け，また体重または腎機能障害の違いによる影響も認められたが軽微であった（Figure 23：共変量の $C_{trough,ss}$ への影響のみを示したが $C_{max,ss}$ および AUC_{ss} でも同様の結果であった）。内因性要因および外因性要因の共変量としての影響については，それぞれ 3.3.1.1 項および 3.3.1.2 項に詳述した。

第 3 相試験の UC 患者における事後パラメータ推定値を用いエトラシモド 2 mg QD 投与したときのシミュレーションから得られたエトラシモドの AUC_{ss}，$C_{max,ss}$ および $C_{trough,ss}$ の予測値（Table 67）は，個々の完了した臨床試験（2.2 項）の NCA 法で得られた PK パラメータ値とおおむね一致した。最終モデルによる $t_{½,term}$ の中央値の予測値（Table 67）は，NCA から得られた $t_{½,term}$ の平均値の範囲（Table 59）よりも長いが，これは主に，臨床試験における投与後の採血可能な期間の実務上の制限によるものである。すなわち，臨床試験における投与後の PK 採血期間は概して約 7 日間までであり，より長い二次の終末消失相への移行（軽微であり臨床的な影響の可能性も低い）をうまく捉えることができていないと考えられた。したがって，NCA で報告された $t_{½,term}$ の平均値は，本来よりも短い消失相を示していると考えられ，モデルで予測された $t_{½,eff}$ の中央値とほぼ一致していた。さらに，モデル予測値である $t_{½,eff}$ の中央値（33.9 時間）と，単回および反復投与の臨床試験の実測値から求めた $t_{½,eff}$ の平均値（30 時間）はほぼ一致していた（3.1.3.2 項）。成人 UC 患者（≥18 歳）および青年 UC 患者（16 歳以上 18 歳未満）を対象に，以前に構築された第 1～3 相試験の 19 試験（Table 1 の 203 試験および 308 試験を除く）

の併合データに基づく母集団 PK モデルにより 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（M5.3.4.2 ARE0301H-UC-Adol-BriefComm-v1.0-Final）。

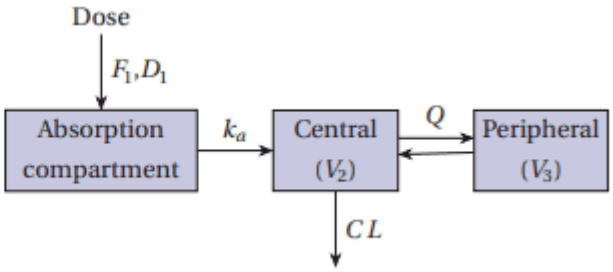
総合的に，母集団最終 PK モデルはエトラシモドの実データを十分に表せていた。モデルの予測性能は，視覚的予測性能評価 (Visual Predictive Check; VPC)，ベイズ推定値の適合性評価および標準的な Goodness-of-fit プロットを用いて評価した。UC 患者集団におけるエトラシモドの PK パラメータのベイズ推定値は，完了した第 1～3 相試験から得られた NCA 結果およびエトラシモド濃度の要約と概して一致していた。PK への評価を実施した内因性および外因性要因において臨床的に意味のある影響を及ぼさず（Figure 23，3.3.1.1 項および 3.3.1.2 項），成人 UC 患者および青年 UC 患者間で，エトラシモドの PK パラメータには，ほとんど差がないと予測された。

Table 67. Simulated Final Model Derived Etrasimod Steady-State PK Parameters for Etrasimod 2 mg Once Daily Based on Post Hoc Estimates from Studies 301, 302, and 203 in the Final Pharmacokinetic Model

AUC_{ss} (ng·h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2,eff}$ (h)	$t_{1/2,term}$ (h)
1980 (1140, 3500)	101 (60.1, 173)	63.7 (34.4, 115)	33.9 (24.2, 48.4)	132 (114, 160)

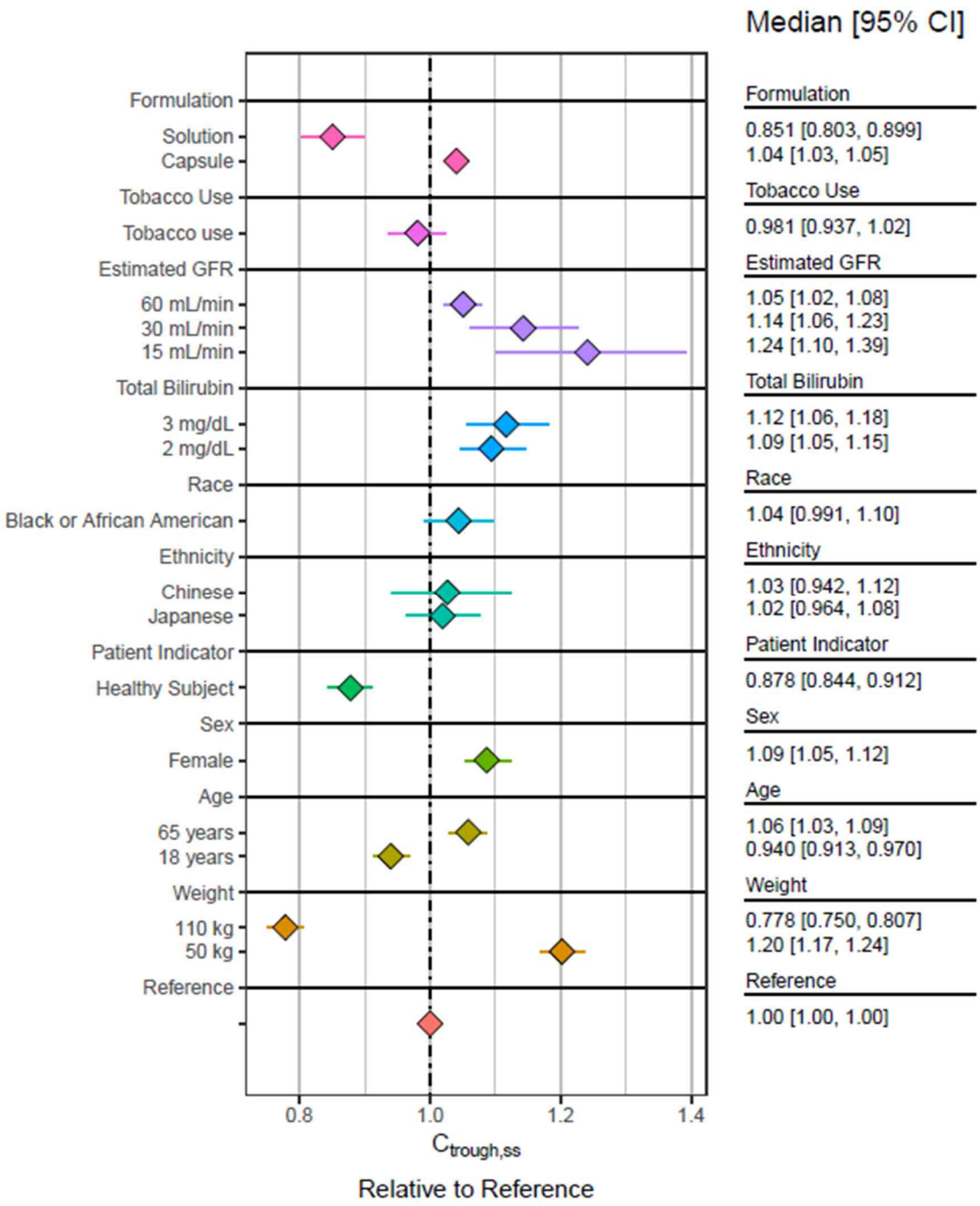
Repository artifact ID FI-56075462. Line 1 substituted.
Median (95% prediction interval). Simulations were performed using the post hoc estimates from each of the participants in studies 203, 301, and 302 to estimate steady-state metrics for patients taking a 2 mg dose of etrasimod.
Source: PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Table 7

Figure 22. Population PK Structural Model Diagram



F_1: bioavailability to the absorption compartment
D_1: zero-order absorption duration
k_a: first-order absorption rate constant
CL: systemic clearance
V_2: central volume of distribution
Q: intercompartmental clearance
V_3: peripheral volume of distribution

Figure 23. Final Model: Univariate Forest Plot Showing Covariate Effects on $C_{trough,ss}$ Relative to a Reference UC Subject



Repository artifact ID FI-55768140.
Note: The covariates in the model were visualized by varying single covariates individually while keeping all other conditions constant (ceteris paribus). Results are presented relative to a reference subject, ie, a 35-year-old, 70 kg, male patient with UC who received etrasimod in a tablet formulation, did not use tobacco, was neither Japanese nor Chinese, was not Black or African American, and had baseline bilirubin and eGFR values of 0.35 mg/dL and 100 mL/min, respectively. The colored diamonds represent the median and the solid horizontal lines represent the 95% CI.
Source: PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure 5

3.3.1.1. 母集団薬物動態による内因性要因の評価

評価対象とした内因性要因は，疾患状態（健康成人および UC 患者），年齢，性別，体重，人種／民族および肝機能障害または腎機能障害であり，基準集団［35 歳，70 kg，男性，UC 患者，エトラシモド錠の投与，非喫煙，人種／民族（日本人，中国人，黒人またはアフリカ系アメリカ人以外），ベースライン時のビリルビン値は 0.35 mg/dL およびベースライン時の eGFR 値は 100 mL/min とした（肝機能および腎機能が正常であることを示す）］と比較した。

3.3.1.1.1. 疾患状態（健康成人および UC 患者）

代表的な健康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 UC 患者基準集団に対して，それぞれ 92.5%，90.5%および 87.8%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。したがって，モデルに基づく考察では，疾患状態がエトラシモド PK 曝露量に及ぼす影響は最小限である。

3.3.1.1.2. 年齢

18 歳の代表的な成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，同一体重で 35 歳の基準集団に対して，それぞれ 96.3%，95.3%および 94.0%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。同様に，代表的な 65 歳の成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，同一体重で 35 歳の基準集団に対して，それぞれ 104%，105%および 106%であった。成人 UC 患者（≥18 歳）および青年 UC 患者（16 歳以上 18 歳未満）を対象に，母集団 PK モデルにより PK パラメータをシミュレーションした結果，両集団間でほとんど差がなかった（M5.3.4.2 ARE0301H-UC-Adol-BriefComm-v1.0-Final）。したがって，モデルに基づく考察では，成人の年齢がエトラシモド PK 曝露量に及ぼす影響は最小限であり，このことは青年にも同様に考えられる（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure 6）。

3.3.1.1.3. 性別

代表的な女性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，同一体重の男性基準集団に対して，それぞれ 105%，107%および 109%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。したがって，モデルに基づく考察では，性別がエトラシモド PK 曝露量に及ぼす影響は最小限である。

3.3.1.1.4. 体重

体重 50 kg の代表的な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，体重 70 kg の基準集団に対して，それぞれ 125%，123%および 120%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。代表的な 110 kg の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，体重 70 kg の基準集団に対して，それぞれ 73.9%，75.6%および 77.8%であった。したがって，モデルに基づく考察では，体重がエトラシモドの PK 曝露量に及ぼす影響は軽微であり，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。

3.3.1.1.5. 人種および民族

代表的な黒人またはアフリカ系アメリカ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 103%，103%および 104%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure

A9.2）。したがって，モデルに基づく考察では，人種はエトラシモド PK 曝露量に対してほとんど影響を及ぼさない。

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に対して，それぞれ 101%，102%および 102%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。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（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。したがって，モデルに基づく考察では，民族はエトラシモド PK 曝露量に対してほとんど影響を及ぼさない。

3.3.1.1.6. 肝機能障害

CP 分類に基づき明確に定義された肝機能障害を有する治験参加者のモデル化は 108 試験のみに限定されたが，血清総ビリルビン測定値はすべての臨床試験から得られたので，モデルにて肝機能の代替マーカーとして使用された。中程度の高ビリルビン血症値（2 mg/dL）を有する代表的な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，同一体重で正常な総ビリルビン値（0.35 mg/dL）の基準集団に対して，それぞれ 106%，107%および 109%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。顕著な高ビリルビン血症値（3 mg/dL）を有する代表的な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，同一体重で正常な総ビリルビン値（0.35 mg/dL）の基準集団に対して，それぞれ 107%，109%および 112%であった。したがって，モデルに基づく考察では，中程度から顕著な高ビリルビン血症がエトラシモド PK 曝露量に及ぼす影響は最小限である。

軽度，中等度および重度肝機能障害がエトラシモドの総曝露量（結合型＋非結合型）および非結合型の曝露量に及ぼす影響について，2.2.1.7 項および 3.1.4.1 項に示す。

3.3.1.1.7. 腎機能障害

eGFR 値が 60 mL/min（軽度腎機能障害）を有する代表的な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，同一体重で eGFR 値が 100 mL/min（正常値）の基準集団に対して，それぞれ 103%，104%および 105%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。eGFR 値が 30 mL/min（中等度腎機能障害）を有する代表的な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，同一体重で eGFR 値が 100 mL/min（正常値）の基準集団に対して，それぞれ 109%，111%および 114%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。eGFR 値が 15 mL/min（重度腎機能障害）を有する代表的な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，同一体重で eGFR 値が 100 mL/min（正常値）の基準集団に対して，それぞれ 115%，119%および 124%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。したがって，モデルに基づく考察では，軽度から重度の腎機能障害がエトラシモド PK 曝露量に及ぼす影響は低中程度である。

重度／ESRD 腎機能障害がエトラシモドの総曝露量（結合型＋非結合型）および非結合型の曝露量に及ぼす影響について，2.2.1.11 項および 3.1.4.2 項に示す。

3.3.1.2. 母集団薬物動態による外因性要因の評価

母集団最終 PK モデルに含めた外因性要因の共変量は喫煙と剤型であり，これらの影響は前述（3.3.1.1 項）の基準集団と比較して評価した。

3.3.1.2.1. 喫煙

代表的な喫煙者の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，同一体重の非喫煙の基準集団に対して，それぞれ 98.8%，98.5%および 98.1%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。したがって，モデルに基づく考察では，喫煙はエトラシモド PK 曝露量に対してほとんど影響を及ぼさない。

3.3.1.2.2. 製剤

エトラシモドの EPS を投与した代表的な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，同一体重でエトラシモド錠を投与した基準集団に対して，それぞれ 83.9%，85.0%および 85.1%であった（Figure 23，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1466 Figure A9.1 および Figure A9.2）。エトラシモドカプセルを投与した代表的な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，同一体重でエトラシモド錠を投与した基準集団に対して，それぞれ 101%，103%および 104%であった。したがって，モデルに基づく考察では，エトラシモドの EPS およびエトラシモドカプセルはエトラシモド PK 曝露量に対してやや減少方向かほとんど影響を及ぼさなく，3 種類の経口製剤間で相対的バイオアベイラビリティの差はほとんど認められなかった。

3.3.2. APD334-110 試験における PK パラメータ推定値

110 試験（2.2.1.9 項）ではエトラシモドの PK 用検体はスパースサンプリングであったため，実測値を用いた NCA により血漿中 PK パラメータを算出できなかった。代替としてベイズ推定とシミュレーションにより，PK パラメータの個別推定値を得た。健康治験参加者および UC 患者を対象とした第 1 相試験および第 2 相試験データのみに基づき，以前に構築された母集団 PK モデルを用いて，110 試験の個別の治験参加者の濃度-時間のフルプロファイルをシミュレーションした。次にエトラシモドの血漿中 PK パラメータを算出し，コホート別に要約した（Table 27：コホート A およびコホート B の PK パラメータのみ）。適用したベイズ推定とシミュレーションの詳述および結果は，M5.3.4.1 APD334-110 - Post Hoc PK Report に示す。主にコホート A およびコホート B の結果の概要を下記および 2.2.1.9.1 項に示す。

エトラシモド血漿中濃度のベイズ推定値は，すべてのコホートにおいて個別の治験参加者の血漿中濃度の実測値とおおむね一致した。AUC_{inf} の幾何平均値（Table 27）は，コホート A がコホート B よりも 11.8%高かったが，これは主にコホート A（6 mg）で投与された総累積投与量がコホート B（5 mg）よりも 20%高かったことにより起因すると考えられる。すべての血漿中エトラシモド曝露量パラメータは第 1 日以降に増加し，想定した曝露量の累積（すべてのコホート）および用量漸増（コホート B のみ）と整合した。T_{max} の中央値は，コホート A（範囲：2.9～4.2 時間，第 1～3 日）およびコホート B（範囲：4.1～5.6 時間，第 1～6 日）で同程度であった。

3.4. 母集団薬物動態／薬力学解析

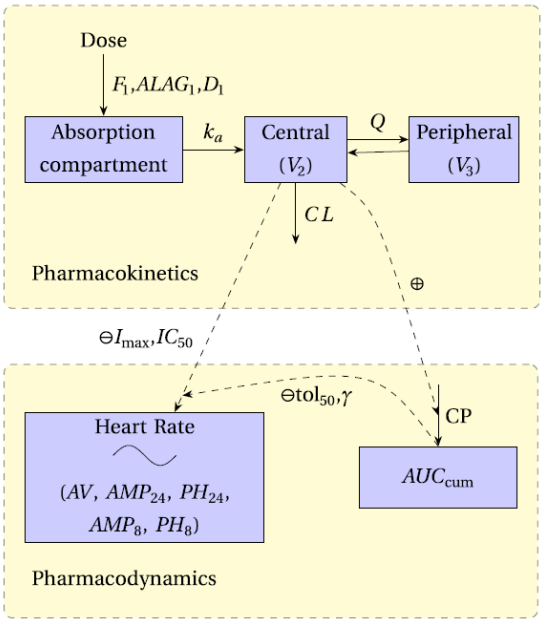
3.4.1. 第 1 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態／薬力学解析（心拍数）

母集団 PK/PD（心拍数）モデルは，健康治験参加者を対象とした 2 つの第 1 相試験（008 試験および 110 試験）からの合計 150 例を用いて構築した。解析した PK/PD データセットには，エト

ラシモドの複数用量（0.25～4 mg の QD 投与）から得られたエトラシモドの PK および PD データならびにプラセボの PD データを含めた。モデルの構築には逐次モデリング法を用いた。エトラシモドの血漿中濃度は，第 1 相試験および第 2 相試験データに基づき，個別の治験参加者の良好な予測値が得られた，以前に構築した母集団 PK モデルを用いて予測し，このモデルでのパラメータのベイズ推定値を，最終 PK/PD モデル解析に用いた。最終 PK/PD モデルを Figure 24 に図示した。エトラシモド濃度が直接的に心拍数を減少させる E_{max} 阻害モデルを設定し，最大効果は耐性の獲得に伴い減少すると仮定した。耐性の獲得は，耐性コンパートメント内への AUC_{cum} に従う形で定義した。また，心拍数に対する概日リズム効果はコサイン関数を組み合わせたモデルで定義した。フルモデルは構築しなかったが，心拍数のデータ収集機器／ソフトウェアおよび測定時の体位（仰臥位あるいは非仰臥位）の影響をモデルに組み込んだ。本モデルは耐性の獲得について適切に表現できた。ただし，本モデルは治療中止後の耐性の消失について定義できていないという問題がある。そのため，この最終 PK/PD モデルでは，治療中止後および再投与時の心拍数の影響をシミュレーションすることはできなかった。母集団 PK/PD（心拍数）モデルの詳細および結果を報告書（M5.3.4.1 ARE0301H-HR-Report-v1.0-Final）に記載する。結果の概要を以下に示す。

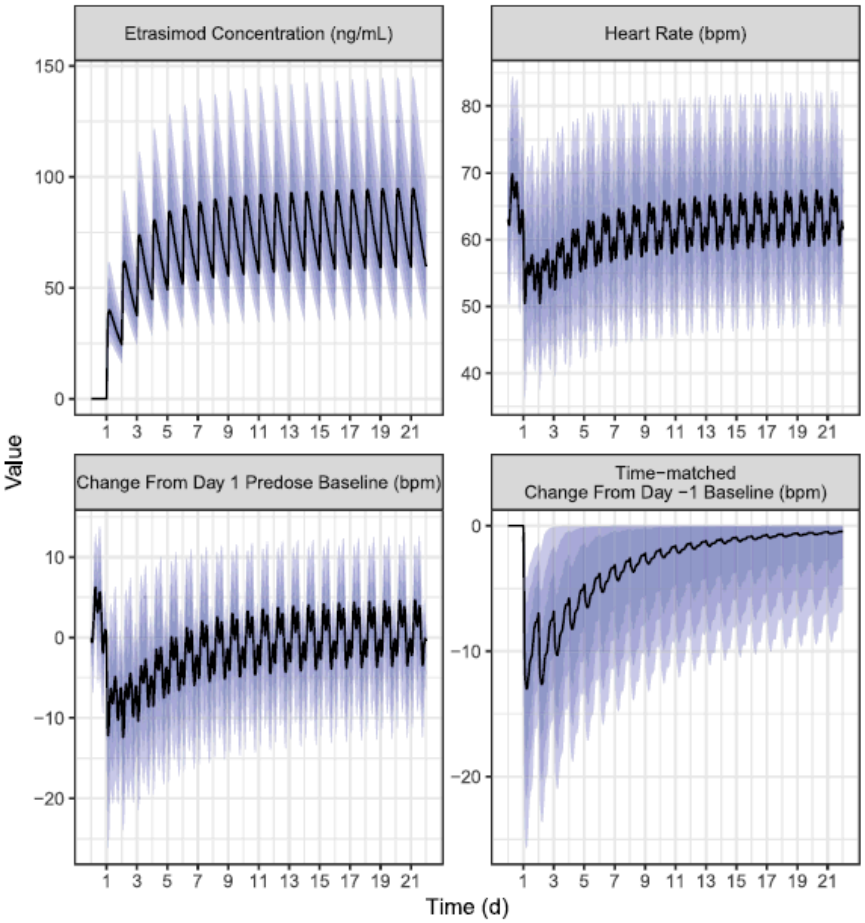
2 つの第 1 相試験から得られた心拍数データにより構築した母集団最終 PK/PD（心拍数）モデルは適切に記述され，用量依存性および時間依存性を示した。予想された通り仰臥位における心拍数プロファイルは低く，体位は心拍数パラメータに対する有意な共変量であったが，概日リズムパラメータ，薬効パラメータおよび耐性効果パラメータなどの他のモデルパラメータには影響しなかった。最終モデルは，実測データと比較して，耐性獲得において，予測がわずかに過大評価すると思われたが，モデルの全体的な性能は許容可能であり，目的とするシミュレーションに適応可能と考えられた。エトラシモド 2 mg QD 投与群では，初回投与から 2.5 時間後に最低値（仰臥位で 50.5 bpm および非仰臥位で 54.5 bpm；それぞれ−12.2 bpm および−13.1 bpm の最低値のΔHR を反映）に達すると予測された。心拍数は，その時点以降，ベースライン値にまで回復し始め，エトラシモドの心拍数への影響に対する耐性が現れたことが示された。エトラシモドの投与方法において，用量漸増法と非漸増法による心拍数のシミュレーションを直接比較した結果（Figure 25 および Figure 26：ここでは健康治験参加者と UC 患者を同等と仮定），初回投与日において，用量漸増群の心拍数のシミュレーションは，エトラシモド 2 mg QD 群で予想された初期の減少を回避した。代わりに，用量漸増群の心拍数のシミュレーションでは，最低値（仰臥位で 53.1 bpm および非仰臥位で 57.3 bpm；それぞれ−9.72 bpm および−10.5 bpm の最低値のΔHR を反映）に，投与開始から 122 時間後（5.08 日後）に到達し，その後回復すると予測された。用量漸増群のシミュレーションでは，用量漸増中のエトラシモドの累積が緩徐であることから，耐性の獲得はわずかである，あるいは投与後 1 週まで遅延しているようであった。要約すると，用量漸増法では，初回投与日の心拍数への影響は減少したが，モデルから予測された投与後 5 日に達する最低値は，非用量漸増群において投与後 1 日に達する最低値と類似していた。

Figure 24. Population PK/PD Structural Model Diagram for Etrasimod Effect on Heart Rate



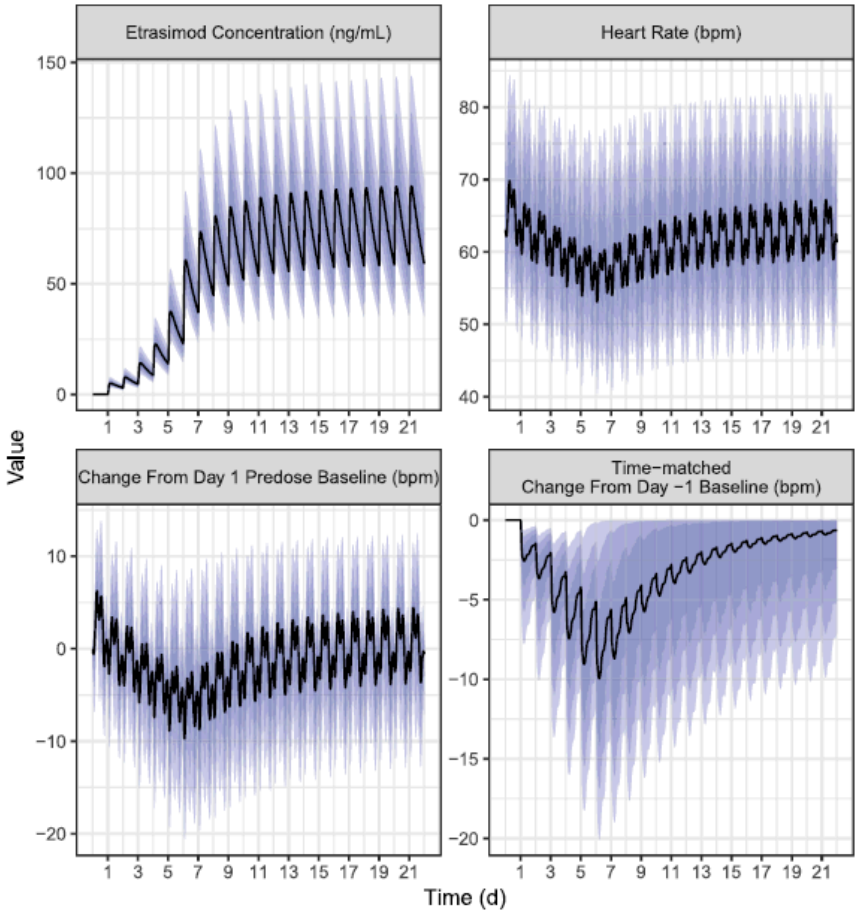
Source: ARE0301H (UC Heart Rate) Figure 2

Figure 25. Model Simulations of Etrasimod Plasma PK and Supine Heart Rate for Non Titration (2 mg once daily) Dosing Regimen Over 21 Days of Treatment for Either Healthy Volunteers or Subjects with UC



Note: The solid lines represent the median. The shaded areas represent 50 (darker blue color), 75, and 90% (lighter blue color) PIs for data simulated under the model.
Source: ARE0301H (UC Heart Rate) Figure 25

Figure 26. Model Simulations of Etrasimod Plasma PK and Supine Heart Rate for Non Titration (0.25–2 mg Up-Titrated on Days 1–6) Dosing Regimen Over 21 Days of Treatment for Either Healthy Volunteers or Subjects with UC



Note: The solid lines represent the median. The shaded areas represent 50 (darker blue color), 75, and 90% (lighter blue color) PIs for data simulated under the model.
Source: ARE0301H (UC Heart Rate) Figure 26

3.4.2. 第 1～3 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態／薬力学解析（リンパ球数）

第 1 相試験，第 2 相試験および第 3 相試験を含む 19 試験（Table 1 の 203 試験および 308 試験を除く）に組み入れた 1428 例（健康治験参加者：494 例，UC 患者：926 例）から得られた 11,492 件のリンパ球数データを用いて，エトラシモドのリンパ球数減少反応における母集団 PK/PD モデル（リンパ球数）を構築した。以前に構築された母集団最終 PK モデル（Table 1 の 19 試験：203 試験および 308 試験を除く）から得られた各治験参加者の PK パラメータのベイズ推定値を，PK/PD 解析用データセット内に含めた。PK/PD 解析用データセットには，エトラシモドを単回投与（0.1～5 mg）および反復投与（0.25～4 mg を QD）したときのエトラシモドの PK および PD データ，ならびにプラセボの PD データを含めた。

解析用データセットに含めた治験参加者について，性別は男女間で均等で（それぞれ 56.8%および 43.2%），年齢は 16～78 歳（中央値 37 歳），体重は 35.0～140 kg（中央値 72.6 kg）であった。人種は主に白人（73.8%）で，黒人またはアフリカ系アメリカ人（10.9%），アジア人（12.5%），アメリカンインディアン／アラスカ先住民（1.6%）または複数／その他／不明

（1.3%）に分類された。民族は主にその他／不明（77.2%）で，ヒスパニック／ラテン系（15.3%），日本人（5.0%）または中国人（2.5%）と報告された。一部の治験参加者で，コルチコステロイドの併用（14.5%）または生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療歴（19.1%）が報告された。多くの治験参加者（85.1%）は非喫煙であった。

薬剤未投与でのリンパ球放出において，24 時間の概日リズムを用いた間接反応モデルは，データに最も適合することを示した（Figure 27）。エトラシモドの間接反応モデルでは，Amp_{24}，Ph_{24}，LC_{av}，k_{out}，IC_{50} および I_{max} についてパラメータ化した。主要な共変量は，生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療歴（あり/なし），疾患状態（健康成人または UC 患者），ベースライン時の疾患活動性（modified MMS），年齢，性別（男性または女性），人種（黒人またはアフリカ系アメリカ人，その他の人種），民族（欧米人，日本人，中国人）および体重であった。喫煙およびコルチコステロイドの併用についても，探索的に共変量として検討した（ただし，明らかな影響が認められないことから，最終モデルには含めなかった）。残差モデルには，比例誤差項および付加誤差項を含めた。

最終モデルには，LC_{av} に対して疾患状態，性別，民族，人種，体重および年齢を共変量として含めた。さらに，前治療歴（生物学的製剤または JAK 阻害薬の使用），民族，人種および年齢が IC_{50} に及ぼす影響を推定した。このモデルの基準集団は，体重 70 kg の非日本人，非中国人，非黒人，生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療歴がない，35 歳の UC 患者として，Amp_{24}，Ph_{24}，LC_{av}，k_{out}，IC_{50} および I_{max} の代表値（95% CI）は，それぞれ 9.45 (8.19, 10.9)%，1.3 (0.700, 1.90) h，1.73 (1.69, 1.78) × 10^9/L，0.517 (0.416, 0.625) 1/h，56.9 (50.8, 65.9) ng/mL および 90.6 (87, 95.3)%であった。残差モデルにおいて，比例誤差項（%CV：20.9%）および付加誤差項（SD：0.0749 × 10^9/L）の推定値を得た。

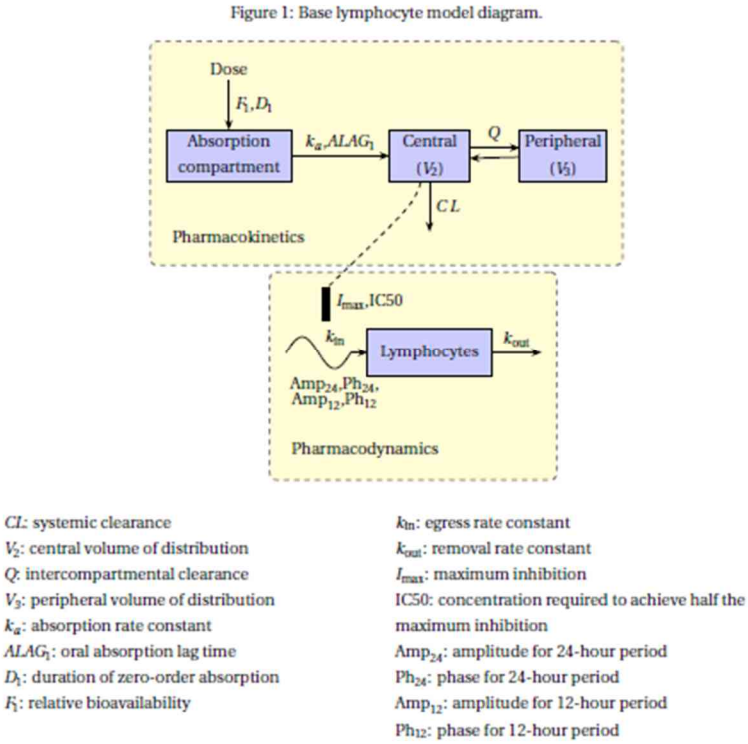
最終モデルでは，リンパ球反応の定常状態付近（90%）に，UC 患者および健康成人で，それぞれ投与開始 4 日後および 2 日後に概して到達すると予測された（いずれの群でも 6 日後には 90%の治験参加者が到達した）（M5.3.4.2 ARE0301H-UC-Lymphocytes-ReportAdd1-v1.0-Final Section 3.1）。最終モデルにより，エトラシモド曝露量依存的な反応が示された（Figure 28）。この結果と一致して，エトラシモド用量（1～3 mg QD）の増加は，リンパ球数減少反応を増強すると予測された（Figure 29）。UC 患者にエトラシモド 2 mg を QD 投与したときの定常状態において，リンパ球数の変化率の中央値は，最低値で−58.3%，投与前で−50.9%と推定された（M5.3.4.2 ARE0301H-UC-Lymphocytes-ReportAdd1-v1.0-Final Table 4）。末梢血中のリンパ球数が，UC 患者において，0.2 × 10^9/L 未満および 0.5 × 10^9/L 未満に達する割合はそれぞれ 0.100%および 15.8%と予測され（M5.3.4.2 ARE0301H-UC-Lymphocytes-ReportAdd1-v1.0-Final Table 3），第 3 相試験結果（3.2.2.1 項）とおおむね一致していた。想定通り，エトラシモドの漸増投与方法（0.25～2 mg QD）は，リンパ球数が最低値の定常状態付近に達する速度が，非漸増投与方法（2 mg QD）と比較して遅くなることが予測され，110 試験結果とも一致した（2.2.1.9.2 項）。

エトラシモド 2 mg の QD 投与での定常状態にて投与中止後，リンパ球数は，集団の 50%以上において，投与中止の同日あるいは翌日に正常なリンパ球数閾値である 1.0 × 10^9/L および 0.8 × 10^9/L まで，速やかに正常範囲に回復すると予測された。各集団の 90%以上が，正常なリンパ球数閾値である 1.0 × 10^9/L および 0.8 × 10^9/L に回復するまでの時間は，それぞれ UC 患者で 8 日間および 4 日間，健康成人で 6 日間および 3 日間であった。ベースラインの 90%値まで回復するまでの時間の中央値は，UC 患者で 11 日間，健康成人で 10 日間であった。各集団の 90%以上が，ベースラインの 90%値まで回復するまでの時間は，UC 患者で 20 日間，健康成人で 21 日間かかると予測された。

多変量フォレストプロットにより共変量の影響を推定するために，様々の対象集団における仮想集団 1000 例を用いて，リンパ球評価項目（$ALC_{trough,ss}$，$CFB_{trough,ss}$ および $PCFB_{trough,ss}$）のシミュレーションを行った（Figure 30）。多変量フォレストプロットでは，各共変量における集団の 90% PI に基準集団（第 3 相試験）の中央値が含まれ，また，いずれの対象集団の 90% PI も基準集団の 90% PI とおおむね重なっていた。体重ならびに年齢が低いほど，基準集団と比較してリンパ球数が減少すると考えられた。なお，これらのシミュレーションには，PK モデルからの予測濃度値を用いているため，PK モデルにおける体重の影響は，リンパ球数減少に対する体重の影響に部分的に起因する可能性がある。追加の母集団 PK/PD シミュレーションでは，成人（≥18 歳）UC 患者および青年 UC 患者（16 歳以上 18 歳未満）を対象として，エトラシモド投与に対する推定したリンパ球反応を比較した。その結果，青年 UC 患者のリンパ球数は成人 UC 患者よりわずかに低いと予測されただけで，差はほとんどないと考えられた（M5.3.4.2 ARE0301H-UC-Adol-BriefComm-v1.0-Final）。

全体として，最終的な母集団 PK/PD モデルは，評価した用量範囲にわたり，エトラシモドおよびプラセボがリンパ球反応に及ぼす作用を適切に記述しており，用量／曝露量依存的な作用が明らかになった。モデルの予測性能は，視覚的事後予測性能評価，sampling importance resampling（SIR）パフォーマンス評価および標準的な Goodness-of-fit プロットを用いて評価した。多変量集団で共変量の影響を評価した結果，$ALC_{trough,ss}$，$CFB_{trough,ss}$ および $PCFB_{trough,ss}$ において，基準集団とおおむね重なっていた。また，エトラシモド投与に対するリンパ球反応の予測から，成人 UC 患者および青年 UC 患者において，差はほとんどないと考えられた。

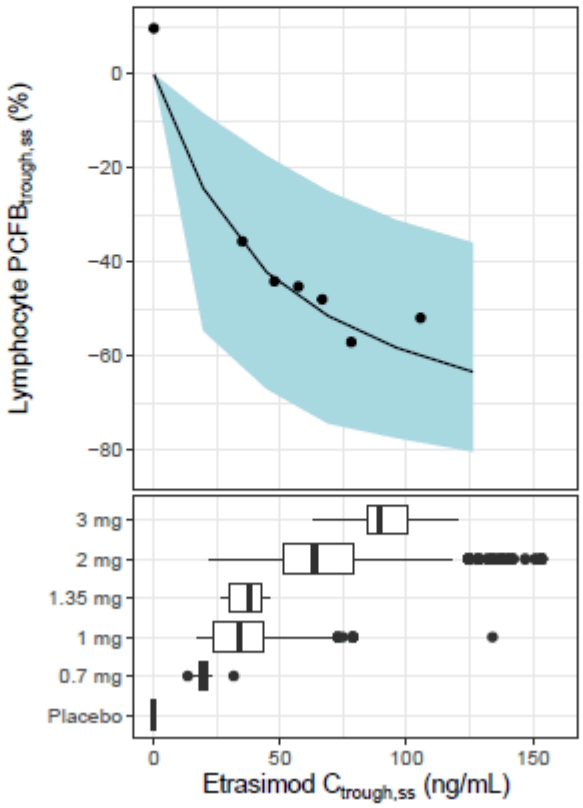
Figure 27. Population PK/PD Structural Model Diagram for Etrasimod Effect on Lymphocyte Reduction



Source: ARE0301H (UC Lymphocyes) Figure 1

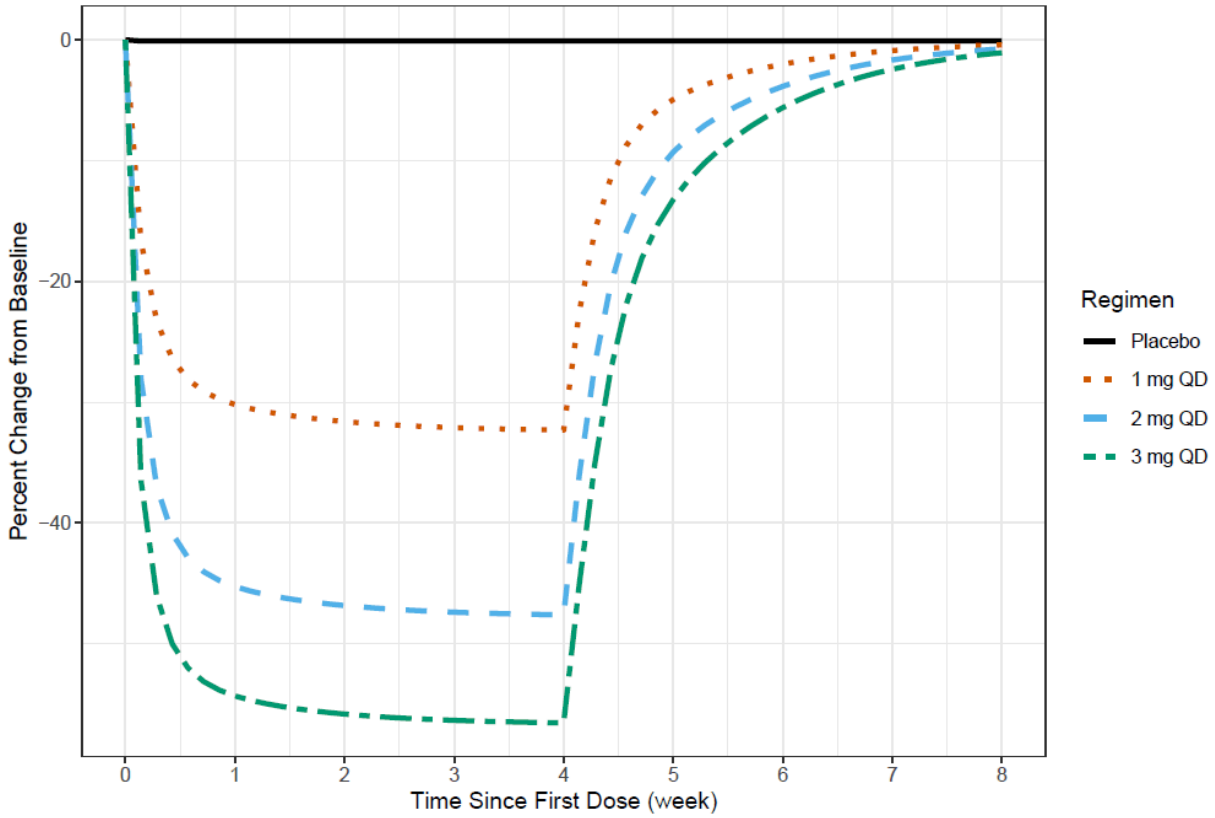
Figure 28. Final Model: Etrasimod Exposure-Response Relationship for Evaluated Trough Lymphocyte Count Response at Steady-State

The points are the median observed lymphocyte $PCFB_{trough,ss}$ in placebo subjects and in each of the six $C_{trough,ss}$ bins in Studies APD334-002, APD334-003, APD334-005, APD334-301, and APD334-302. The solid black line and shaded blue region represent the medians and 95% prediction intervals of simulated responses, respectively. Distributions of $C_{trough,ss}$ for doses of interest are represented by the boxplots. Median values are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the inter-quartile range (IQR) with whiskers extending to 1.5*IQR. $C_{trough,ss}$: *post hoc* estimates of minimum concentration in the dosing interval at steady state from the population pharmacokinetic model, $PCFB_{trough,ss}$: trough lymphocyte percent change from baseline at steady state.



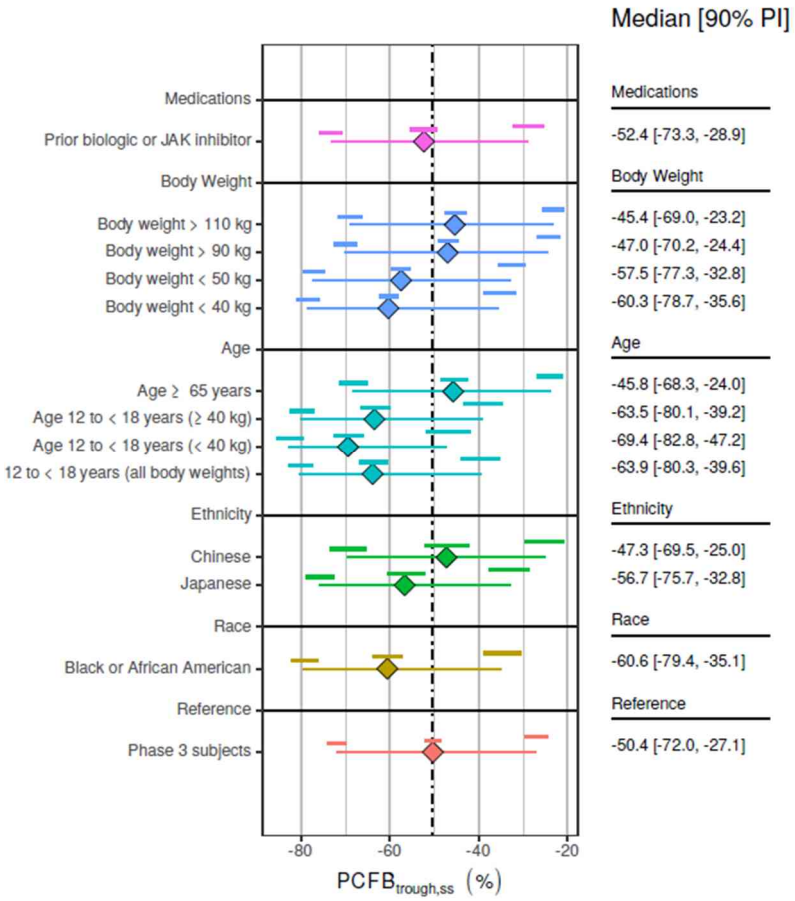
Source: ARE0301H (UC Lymphocytes) Addendum 1.0 Figure 6

Figure 29. Predicted Typical Percent Change from Baseline Versus Time Profiles of Predose Lymphocyte Counts by Treatment Group for 4 Weeks (with a 4 Week Recovery Period)



Note: Simulations were performed for a reference subject, ie, a 35-year-old, 70 kg, male subject with UC, not taking concomitant medication, who was neither Japanese nor Chinese and was not Black or African American, and represent a typical medial response. Trough values (trough lymphoctye PCFB values seen predose) only were plotted.
Source: ARE0301H (UC Lymphocytes) Addendum 1.0 Figure 3

Figure 30. Multivariate Forest Plot Showing Covariate Effects on Percent Change from Baseline for Trough Lymphocyte Counts (Etrasimod 2 mg Once Daily Regimen)



Source: ARE0301H (UC Lymphocytes) Figure 4

3.4.3. 第 2～3 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態／薬力学解析（12 週時の有効性評価項目）

UC の有効性評価項目である 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対するエトラシモドの作用について，母集団 PK/PD モデルを構築した。最終 PK モデル（3.3.1 項）から得られた個々の治験参加者ごとに推定したエトラシモドの定常状態における血漿中平均濃度（$C_{avg,ss}$ すなわち $AUC_{24,ss}$/24 から算出）を説明変数としてロジスティック回帰モデル（Figure 31）を用いてモデル化した。

12 週時の有効性評価項目の結果を対象に，有効性評価項目を達成する確率を判定するため，切片（プラセボ効果を表す）と傾き（エトラシモド曝露量に対する反応を表す）を推定パラメータとした線形予測関数により，有効性評価項目とエトラシモド $C_{avg,ss}$ の関係はモデルによって適切に記述された。解析用データセットには，合計 900 例の第 2 相試験（2 試験：003 試験および 203 試験）および第 3 相試験（2 試験：301 試験および 302 試験）から得られた 12 週時の有効性評価項目データ（M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1689）が含まれ，このうち 838 例が少なくとも一つの評価項目を保有していた。第 2 相 003 試験では粘膜治癒データを収集しなかったため，粘膜治癒解析用データセットには 755 例が含まれた。解析用データセットには，エトラシ

モドの複数用量（1～2 mg QD）から得られたエトラシモドの PK および PD データ，ならびにプラセボの PD データを含めた。解析用データセットに含めた治験参加者について，性別は男女間で均等で（それぞれ 57.4%および 42.6%），年齢は 16～78 歳（中央値 40 歳），体重は 35.0～140 kg（中央値 70.4 kg）であった。人種は主に白人（80.9%）で，黒人またはアフリカ系アメリカ人（1.0%），アジア人（16.1%），アメリカンインディアン／アラスカ先住民（0.8%）または複数／その他／不明（1.2%）に分類された。民族は主にその他／不明（85.7%）で，ヒスパニック／ラテン系（4.2%）または日本人（10.1%）と報告された。大多数の治験参加者のベースライン時の MMS は 6 を超えていた（60.1%）。一部の治験参加者で，コルチコステロイドの併用（25.1%）または生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療歴（26.3%）が報告されている。多くの治験参加者で非喫煙であった（78.5%）。

各有効性評価項目における最終モデルで，切片に対して，体重，性別，民族（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およびベースライン時の MMS（4～6 または 7～9）が共変量として含まれ，また傾きに対して，性別，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 および喫煙が共変量として含まれた。最終モデルの構造パラメータおよび共変量の影響の推定値を解析報告書（M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1689）に示す。

最終モデルを用い，エトラシモドの曝露量および用量依存的な有効性を予測した結果（Figure 32およびTable 68），プラセボおよびエトラシモド（1 mg QD）に対する反応がわずかに過大に予測される傾向にあるものの，実測値とおおむね一致していた。各有効性評価項目について，プラセボまたはエトラシモド（1 mgまたは2 mg QD）を12週間投与したときの最終モデルによる予測値ならびに実測値の要約をTable 68に示す。

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。共変量効果をシミュレーションしたすべての集団において，基準集団と比較して有効性の完解率がわずかに増加または減少しているものの，90% PI は基準集団の有効性の完解率とおおむね重なり合っていた（Figure 33：臨床的寛解のみ）。各有効性評価項目において，最も影響を及ぼす共変量（有効性完解率の最大の減少あるいは増加）は以下のとおりであった。

- エトラシモド 2 mg QD 投与とプラセボにおける完解率の中央値の差に対して最も減少させる共変量は，臨床的寛解および内視鏡的改善においては，生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療歴が「あり」の集団で，それぞれ 0.0428（基準集団：0.0988）および 0.0500（基準集団：0.119）であり，症候的寛解においてはコルチコステロイドを併用した集団で 0.0521（基準集団：0.156），また粘膜治癒においては日本人集団で 0.0178（基準集団：0.0599）であった。ただし，いずれの対象集団においても 90% PI に基準集団の中央値が含まれていた。

- エトラシモド 2 mg QD 投与とプラセボにおける完解率の中央値の差に対して最も増加させる共変量は，臨床的寛解，内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒ともに，体重 40 kg 未満の成人の集団で，それぞれ 0.183（基準集団：0.0988），0.185（基準集団：0.119），0.204（基準集団：0.156）および 0.129（基準集団：0.0599）であった。ただし，いずれの対象集団においても 90% PI に基準集団の中央値が含まれていた。

成人 UC 患者（≥18 歳）および青年 UC 患者（16 歳以上 18 歳未満）を対象に，母集団 PK/PD（有効性）モデル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，両集団の完解率の差はわずかであると予測された（M5.3.4.2 ARE0301H-UC-Adol-BriefComm-v1.0-Final）。

全体として，最終的な母集団 PK/PD モデルは，評価した UC の有効性評価項目に対するエトラシモドおよびプラセボの効果を十分に説明でき（プラセボにはわずかに過大に予測される傾向があった），評価した用量範囲にわたり用量／曝露量依存的な効果が認められた。モデルの予測性能は，視覚的予測性能評価およびベイズ推定値のモデル適合度を用いて評価した。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。また，成人 UC 患者および青年 UC 患者間にて，エトラシモド投与に対する有効性評価項目の完解率の差はわずかであると予測された。

Table 68. Summary of Model Predicted Response Percentages for Each Evaluated Week 12 Efficacy Endpoint by Treatment Group

	Responders (%)		Responders (% Difference from Placebo)	
Treatment	**Observed**	**Simulated**	**Observed**	**Simulated**
Clinical Remission				
Placebo	10.8	14.4 (10.8, 18.3)	--	--
1 mg	13.3	19.7 (16.7, 22.5)	2.54	5.26 (3.07, 6.96)
2 mg	28.9	26.4 (22.7, 29.8)	18.1	12.0 (6.59, 16.6)
Endoscopic Improvement				
Placebo	16.3	19.7 (15.7, 24.3)	--	--
1 mg	20.0	26.5 (23.2, 29.7)	3.70	6.90 (4.46, 9.02)
2 mg	36.8	34.8 (31.0, 38.6)	20.5	15.1 (9.59, 20.5)
Symptomatic Remission				
Placebo	25.0	29.5 (24.5, 34.2)	--	--
1 mg	30.5	38.2 (34.4, 41.8)	5.51	8.78 (6.26, 11.3)
2 mg	50.1	47.8 (43.5, 51.8)	25.1	18.4 (12.9, 24.1)
Mucosal Healing				
Placebo	7.21	10.4 (7.30, 13.9)	--	--
1 mg	6.67	13.8 (11.3, 16.6)	−0.541	3.50 (1.88, 4.90)
2 mg	20.6	18.8 (15.9, 22.2)	13.4	8.47 (4.12, 12.5)

Note: Observed values are number of responders / number of subjects × 100%. Simulation results are means of individual simulated probabilities for each simulation replicate, subsequently summarized as median (95% CI).
% Difference from Placebo = % responders for etrasimod − % responders for placebo.
Clinical remission: Stool frequency subscore = 0 (or =1 with ≥ 1-point decrease from baseline), rectal bleeding subscore = 0, and endoscopic score ≤ 1 (excluding friability).
Endoscopic improvement: Endoscopic score of ≤ 1 (excluding friability).
Symptomatic remission: Stool frequency subscore = 0 (or =1 with ≥ 1-point decrease from baseline) and rectal bleeding subscore = 0.
Mucosal healing: Endoscopic score of ≤ 1 (excluding friability) with histologic remission measured by a Geboes Index score < 2.0.
Source: PMAR-EQDD-C504a-DP4-1689 Table 9

Figure 31. Population PK/PD Logistic Regression Structural Model Equation Used for Each Evaluated Efficacy Endpoint at Week 12

$$log[\frac{P_{ij}}{1-P_{ij}}] = l_{ij} = f_j(x_i, \theta_j)$$

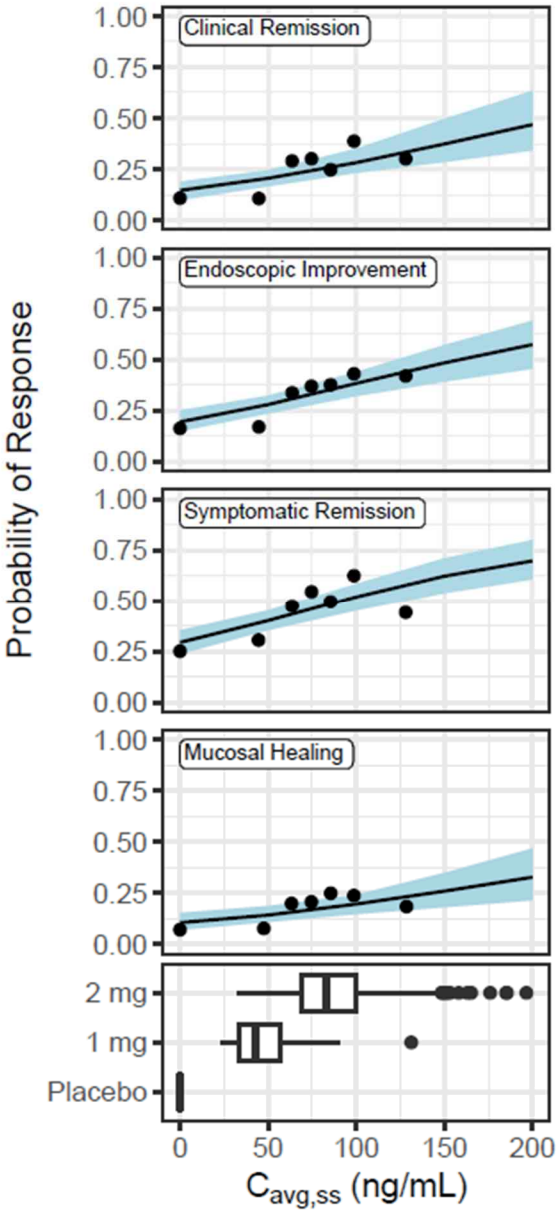
where:

- P_{ij} is the probability of achieving endpoint j in subject i ;
- l_{ij} is the logit for endpoint j in subject i ;
- f_j is a function describing the drug and placebo effects;
- x_i is an etrasimod exposure metric ($C_{avg,ss}$) for subject i ; and
- θ_j is the vector of model parameters for endpoint j.

$$f(x, \theta) = \theta_1 + \theta_2 \cdot x$$

Source: PMAR-EQDD-C504a-DP4-1689 Section 5.4

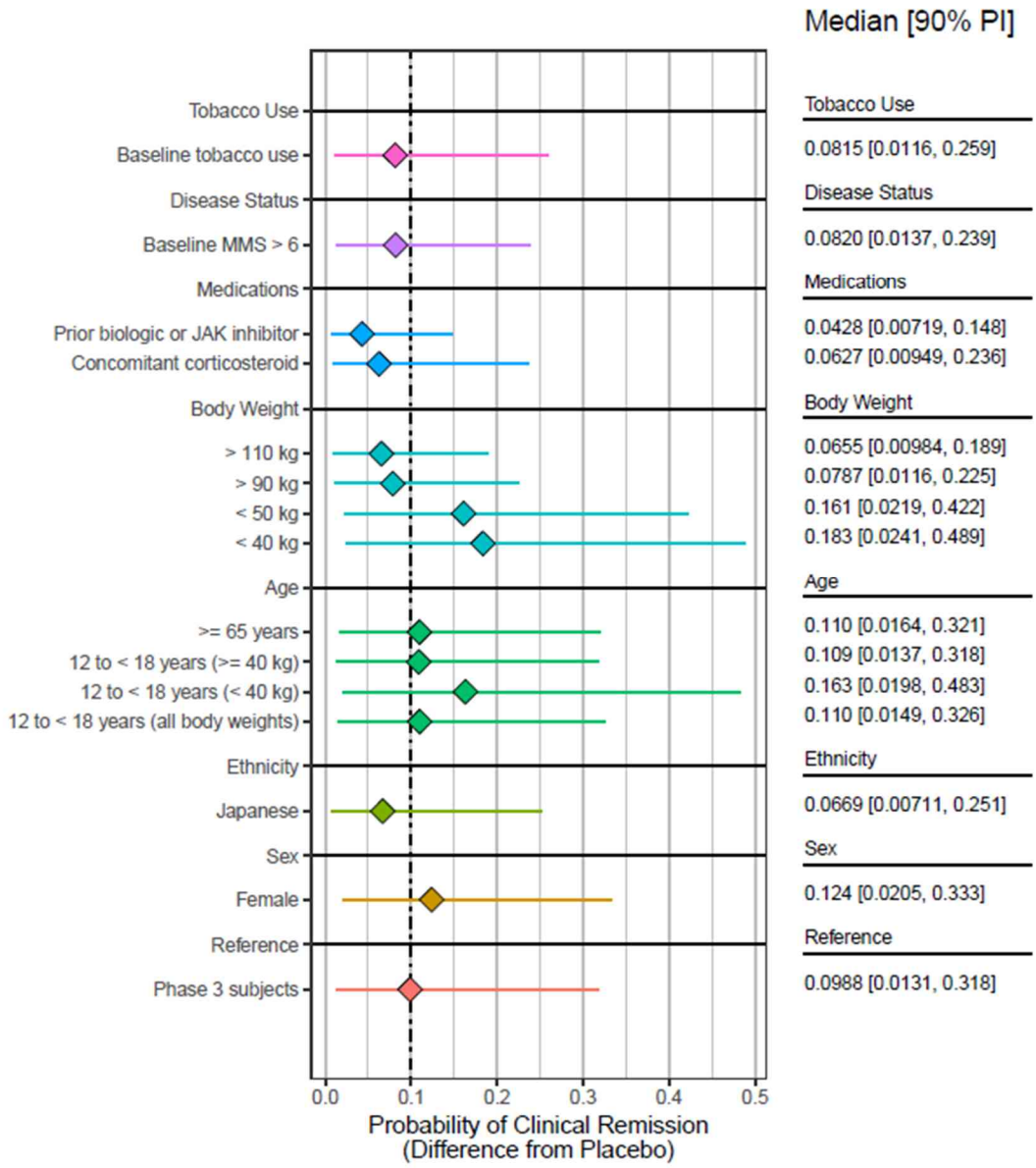
Figure 32. Final Models: Etrasimod Exposure-Response Relationships for Evaluated Week 12 Efficacy Endpoints



Item 42, repository artifact ID FI-56094245. The points are the observed proportions in placebo subjects and each of the six $C_{avg,ss}$ bins. The solid black lines and shaded blue regions represent the medians and 95% prediction intervals of simulated proportions, respectively. Distributions of $C_{avg,ss}$ are represented by the boxplots. Median values are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the inter-quartile range (IQR) with whiskers extending to 1.5*IQR. The single outlying $C_{avg,ss}$ (329 ng/mL) in etrasimod 2 mg treatment was not shown. Clinical remission: stool frequency subscore = 0 (or = 1 with a $\geq$ 1-point decrease from baseline), rectal bleeding subscore = 0, and endoscopic score $\leq$ 1 (excluding friability), Endoscopic improvement: endoscopic score of $\leq$ 1 (excluding friability), Symptomatic remission: stool frequency subscore = 0 (or = 1 with a $\geq$ 1-point decrease from baseline) and rectal bleeding subscore = 0, Mucosal healing: endoscopic score of $\leq$ 1 (excluding friability) with histologic remission measured by a Geboes Index score < 2.0, $C_{avg,ss}$: *post hoc* estimates of average concentration during the dosing interval at steady state from population pharmacokinetic model

Source: PMAR-EQDD-C504a-DP4-1689 Figure A5.21

Figure 33. Multivariate Forest Plot Showing Covariate Effects on Clinical Remission - Difference from Placebo Probability for Etrasimod 2 mg Once Daily



Item 16, repository artifact ID FI-56080262. To make inferences about potential covariate effects on drug exposure metrics, simulations were run using multivariate covariate constellations that represented the target populations. Subjects in the reference population were sampled from the Phase 3 studies APD334-301 and APD334-302. The colored diamonds represent the median and the solid horizontal lines extending from the diamonds represent the 90% prediction interval (PI). The vertical dot-dash line is the null value, defined as the median for the reference population. Clinical remission: stool frequency subscore = 0 (or = 1 with a $\geq$ 1-point decrease from baseline), rectal bleeding subscore = 0, and endoscopic score $\leq$ 1 (excluding friability), JAK: Janus kinase, MMS: modified Mayo score

Source: PMAR-EQDD-C504a-DP4-1689 Figure 6

3.4.4. 第 3 相試験の併合データに基づく母集団薬物動態／薬力学解析（52 週時の有効性評価項目）

UC の 52 週時の有効性評価項目である臨床的寛解，内視鏡的改善，症候的寛解，粘膜治癒，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）およびコルチコステロイドフリー臨床的寛解に対するエトラシモドの作用について，母集団 PK/PD モデルを構築した。以前に構築した母集団 PK モデル（Table 1 の 203 試験および 308 試験を除く）から得られた個々の治験参加者ごとに推定したエトラシモドの定常状態における血漿中平均濃度（$C_{avg,ss}$ すなわち $AUC_{24,ss}/24$ から算出）を説明変数としたロジスティック回帰モデル（Figure 34）を用いてモデル化した。

52 週時の有効性評価項目の結果を対象に，有効性評価項目を達成する確率を判定することを目的とし，切片（プラセボ効果を表す），E_{max}（有効性における本薬の最大効果）および EC_{50}（E_{max} の 50%の効果をもたらす $C_{avg,ss}$）についてパラメータ化された E_{max} モデルにより，有効性評価項目とエトラシモド $C_{avg,ss}$ の関係は適切に記述された。解析用データセットには，合計 430 例の第 3 相試験（2 試験：301 試験および 308 試験）から得られた 52 週時の有効性評価項目データ（M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1535）を含めた。ベースライン時のコルチコステロイド併用患者を対象とした，コルチコステロイドフリー臨床的寛解解析用データセットには 123 例が含まれた。解析用データセットには，エトラシモド 2 mg QD から得られたエトラシモドの PK および PD データ，ならびにプラセボの PD データを含めた。解析用データセットに含めた治験参加者について，性別は男女間で均等で（それぞれ 55.1%および 44.9%），年齢は 17～78 歳（中央値 38 歳），体重は 35.0～140 kg（中央値 71.4 kg）であった。人種は主に白人（80.9%）で，黒人またはアフリカ系アメリカ人（1.6%），アジア人（15.8%），アメリカンインディアン／アラスカ先住民（0.9%）または複数／その他／不明（0.7%）に分類された。民族は主にその他／不明（86.0%）で，ヒスパニック／ラテン系（4.2%）または日本人（9.8%）と報告された。大多数の治験参加者のベースライン時の MMS は 6 を超えていた（63.0%）。一部の治験参加者で，コルチコステロイドの併用（28.6%）または生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療歴（27.2%）が報告された。多くの治験参加者（74.2%）は非喫煙者であった。

最終的な共変量モデルでは，以前に構築された 301 試験データに基づくモデルを拡張し，共変量に民族（日本人または非日本人）を含めた。各有効性評価項目における最終モデルで，切片に対して，体重，人種（アジア人または非アジア人），民族（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およびベースライン時の MMS（MMS > 6 または MMS ≤ 6）を含めた。また，EC_{50} に対して，性別，喫煙および民族（日本人または非日本人）を含め，E_{max} に対して，民族（日本人または非日本人）を含めた。最終モデルの構造パラメータおよび共変量の影響の推定値を解析報告書（M5.3.4.2 PMAR-EQDD-C504a-DP4-1535）に示す。

最終モデルを用い，エトラシモドの曝露量および有効性を予測した結果（Figure 35，Figure 36 および Table 69），シミュレーションの中央値は実測値と近接し，プラセボおよびエトラシモド 2 mg に対する反応が適切に予測された。エトラシモド 2 mg に対する反応がわずかに過少に予測される傾向があったため，プラセボ群に対するエトラシモド 2 mg の差の予測は，実測値よりわずかに低くなった。臨床的寛解維持率のプラセボに対する完解率を除き，95%信頼区間にすべての実測値が含まれていた。

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臨床的に意味のある影響を及ぼす共変量はないと考えられた。共変量効果をシミュレーションしたすべての集団にお

いて，基準集団と比較して有効性の完解率がわずかに増加または減少しているものの，90% PI は基準集団の有効性の完解率と重なり合っていた（Figure 37：臨床的寛解のみ）。

Table 69. Summary of Model Predicted Response Percentages for Each Evaluated Week 52 Efficacy Endpoint by Treatment Group

	Responders (%)		Responders (% Difference from Placebo)	
Treatment	**Observed**	**Simulated**	**Observed**	**Simulated**
Clinical Remission				
Placebo	6.71	7.76 (5.42, 10.8)	--	--
2 mg	32.0	29.6 (24.5, 36.0)	25.3	21.7 (16.8, 27.9)
Endoscopic Improvement				
Placebo	10.1	9.59 (6.85, 13.2)	--	--
2 mg	37.4	34.9 (29.0, 41.0)	27.3	25.1 (19.8, 31.3)
Symptomatic Remission				
Placebo	17.4	14.3 (10.9, 18.8)	--	--
2 mg	43.8	42.0 (36.2, 48.8)	26.3	27.6 (21.3, 34.6)
Mucosal Healing				
Placebo	8.05	7.15 (4.95, 10.2)	--	--
2 mg	27.0	26.1 (20.8, 32.4)	19.0	18.7 (14.3, 24.2)
Clinical Remission At Both Weeks 12 And 52				
Placebo	2.01	3.88 (2.52, 5.75)	--	--
2 mg	16.7	15.9 (12.0, 20.5)	14.7	11.9 (8.50, 16.3)
Corticosteroid-Free Clinical Remission				
Placebo	7.32	7.63 (4.73, 11.8)	--	--
2 mg	30.5	28.1 (21.0, 36.1)	23.2	20.3 (14.3, 27.3)

Inline table. Source: repository artifact ID FI-38771343
Observed values are number of responders / number of subjects × 100%
Simulation results are means of individual simulated probabilities for each simulation replicate, subsequently summarized as median (95% confidence interval)
% Difference from Placebo = % responders for etrasimod − % responders for placebo
Clinical remission: stool frequency subscore = 0 (or = 1 with a ≥ 1-point decrease from baseline), rectal bleeding subscore = 0, and endoscopic score ≤ 1 (excluding friability),
Endoscopic improvement: endoscopic score of ≤ 1 (excluding friability),
Symptomatic remission: stool frequency subscore = 0 (or = 1 with a ≥ 1-point decrease from baseline) and rectal bleeding subscore = 0,
Mucosal healing: endoscopic score of ≤ 1 (excluding friability) with histologic remission measured by a Geboes Index score < 2.0

Figure 34. Population PK/PD Logistic Regression Structural Model Equation Used for Each Evaluated Efficacy Endpoint at Week 52

$$log[\frac{P_{ij}}{1-P_{ij}}] = l_{ij} = f_j(x_i, \theta_j)$$

where:

- P_{ij} is the probability of achieving endpoint j in subject i ;
- l_{ij} is the logit for endpoint j in subject i ;
- f_j is a function describing the drug and placebo effects;
- x_i is an etrasimod exposure metric (e.g., $C_{avg,ss}$) for subject i ; and
- θ_j is the vector of model parameters for endpoint j.

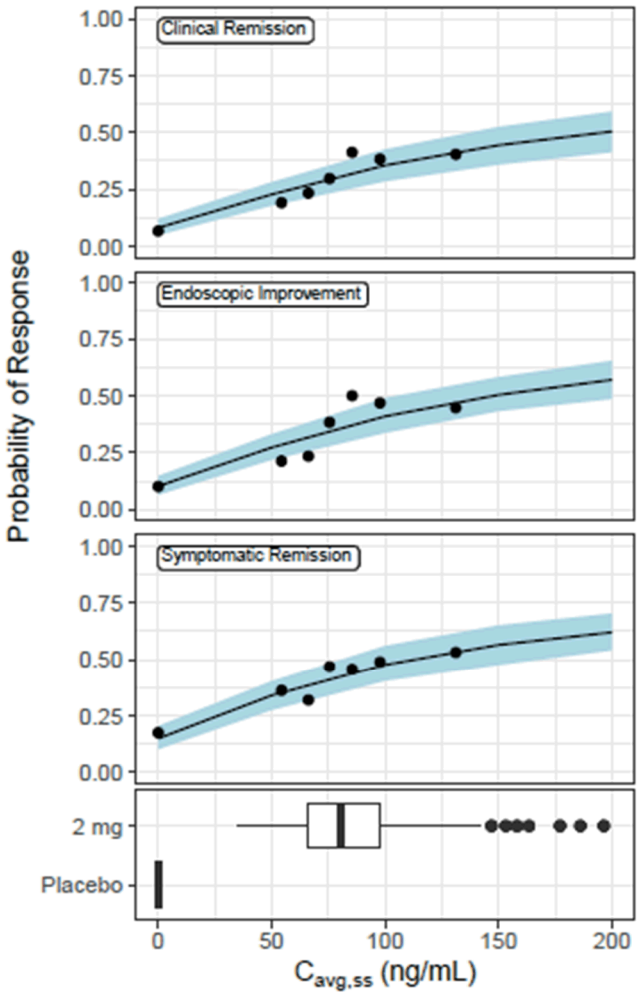
$$f(x_i, \beta_j) = \beta_{int,j} + \frac{\beta_{Emax,j} \cdot x}{x + \beta_{EC50}}$$

where:

- f is a function describing the drug and placebo effects;
- x_i is an etrasimod exposure metric (e.g., $C_{avg,ss}$) for subject i;
- β_j is the vector of model parameters for endpoint j;
- $\beta_{int,j}$ is the intercept (placebo effect) for endpoint j;
- $\beta_{Emax,j}$ is the E_{max} for endpoint j; and
- β_{EC50} is the EC_{50} (shared between endpoints).

Source: PMAR-EQDD-C504a-DP4-1535 Section 5.3 and Section 6.2

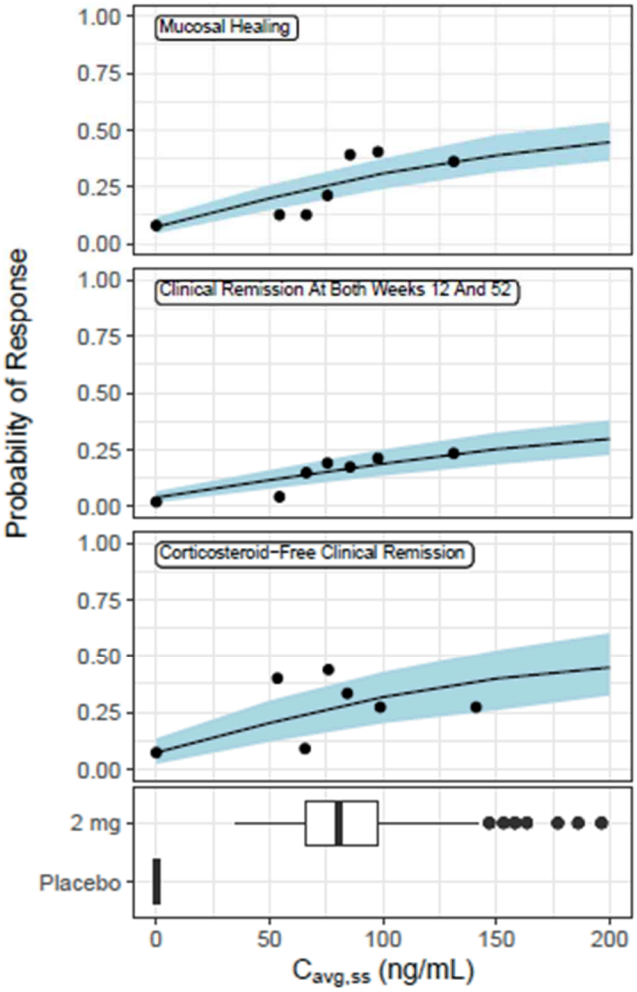
Figure 35. Final Model: Etrasimod Exposure-Response Relationships for Evaluated Week 52 for Clinical Remission, Endoscopic Improvement, and Symptomatic Remission



Item 38, repository artifact ID FI-39273910. The points are the observed proportions in placebo subjects and each of the six average concentration in the dosing interval at steady state ($C_{avg,ss}$) bins. The solid black lines and shaded blue regions represent the medians and 95% prediction intervals of simulated proportions, respectively. Distributions of $C_{avg,ss}$ are represented by the boxplots. Median values are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the inter-quartile range (IQR) with whiskers extending to 1.5*IQR. Clinical remission: stool frequency subscore = 0 (or = 1 with a $\geq$ 1-point decrease from baseline), rectal bleeding subscore = 0, and endoscopic score $\leq$ 1 (excluding friability), Endoscopic improvement: endoscopic score of $\leq$ 1 (excluding friability), Symptomatic remission: stool frequency subscore = 0 (or = 1 with a $\geq$ 1-point decrease from baseline) and rectal bleeding subscore = 0, $C_{avg,ss}$: post hoc estimates of average concentration during the dosing interval at steady state from population pharmacokinetic model

Source: PMAR-EQDD-C504a-DP4-1535 Figure A5.14

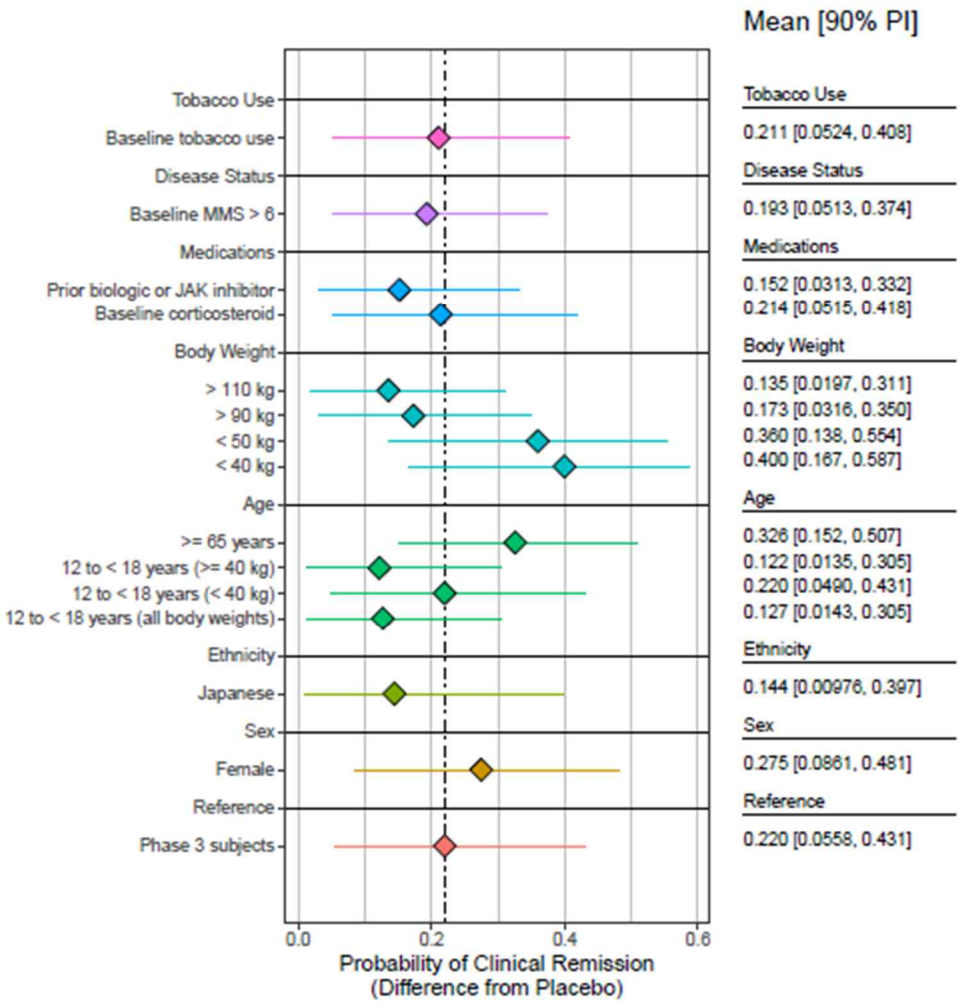
Figure 36. Final Model: Etrasimod Exposure-Response Relationships for Evaluated Week 52 for Mucosal Healing, Clinical Remission at Both Weeks 12 and 52, and Corticosteroid-Free Clinical Remission



Item 39, repository artifact ID FI-39273911. The points are the observed proportions in placebo subjects and each of the six $C_{avg,ss}$ bins. The solid black lines and shaded blue regions represent the medians and 95% prediction intervals of simulated proportions, respectively. Distributions of $C_{avg,ss}$ are represented by the boxplots. Median values are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the IQR with whiskers extending to 1.5*IQR. Mucosal healing: endoscopic score of $\leq$ 1 (excluding friability) with histologic remission measured by a Geboes Index score < 2.0, Corticosteroid-free clinical remission: clinical remission atWeek 52 with no corticosteroid use for $\geq$ 12 weeks in the 40-Week Treatment Period among subjects receiving corticosteroids at study entry, $C_{avg,ss}$: post hoc estimates of average concentration during the dosing interval at steady state from population pharmacokinetic model

Source: PMAR-EQDD-C504a-DP4-1535 Figure A5.15

Figure 37. Multivariate Forest Plot Showing Covariate Effects on Clinical Remission - Difference from Placebo Probability for Etrasimod 2 mg Once Daily



Item 17, repository artifact ID FI-38463208. To make inferences about potential covariate effects on drug exposure metrics, simulations were run using multivariate covariate constellations that represented the target populations. Subjects in the reference population were sampled from the Phase 3 studies APD334-301 and APD334-302. The colored diamonds represent the mean and the solid horizontal lines extending from the diamonds represent the 90% prediction interval (PI). The vertical dot-dash line is the null value, defined as the mean for the reference population. Clinical remission: stool frequency subscore = 0 (or = 1 with a ≥ 1-point decrease from baseline), rectal bleeding subscore = 0, and endoscopic score ≤ 1 (excluding friability), JAK: Janus kinase, MMS: modified Mayo score

Source: PMAR-EQDD-C504a-DP4-1535 Figure 7

4. 特別な試験

特別な試験は実施していない。

5. 付録

Appendix 1. HIGHLIGHTS OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND CARDIAC SAFETY FOR ETRASIMOD (ULCERATIVE COLITIS INDICATION)

Therapeutic dose and exposure	Proposed clinical oral dosing regimen Ulcerative Colitis: etrasimod 2 mg once daily Observed single-dose plasma exposure measures for proposed clinical oral dose (2 mg) Mean (% CV) plasma C_{max}, AUC_t, and AUC_{inf} values for etrasimod were 41.1 (26.8%) ng/mL, 1590 (32.4%) ng·h/mL, and 1660 (33.7%) ng·h/mL, respectively, for the proposed commercial IR tablet formulation in healthy subjects. Observed multiple-dose plasma exposure measures for proposed clinical oral dose regimen (2 mg once daily) Mean (% CV) plasma steady-state C_{max}, C_{trough}, and AUC_{24} values for etrasimod were 113 (24.3%) ng/mL, 71.8 (23%) ng/mL, and 2163 (22.6%) ng·h/mL, respectively, following 21 days of once daily dosing in a MAD study involving healthy subjects. Mean (% CV) steady-state $C_{avg\ trough}$ (average of C_{trough} values from Week 2 up to Week 52) for etrasimod was 63.77 (43.89%) ng/mL in a Phase 3 study involving UC subjects. Simulated final population PK model derived steady-state plasma exposure measures for proposed clinical oral dose regimen (2 mg once daily) Final model predicted mean (95% PI) plasma steady-state C_{max}, C_{trough}, and AUC_{24} values for etrasimod were 99.9 (60.1, 171) ng/mL, 63.2 (34.3, 114) ng/mL, and 1950 (1140, 3390) ng·h/mL, respectively, in UC subjects.	
Maximum tolerated dose	The maximum tolerated single-dose of etrasimod in healthy subjects was 3 mg. The maximum tolerated (and highest tested) multiple-dose regimen without dose titration of etrasimod in both healthy subjects and UC subjects was 2 mg once daily. The maximum tolerated (and highest tested) multiple-dose regimen with dose titration of etrasimod in healthy subjects was 4 mg (subjects received 2 mg once daily for 7 days, then 3 mg once daily for 5 days, then 4 mg once daily for 2 days).	
Principal adverse events	In healthy subjects, the most common AEs with etrasimod were contact dermatitis, headache, constipation, and diarrhea. In subjects with UC in placebo-controlled Phase 2 or 3 studies, adverse events that occurred more frequently with etrasimod than placebo were in the SOC of Infections and infestations (19.4 and 16.6% of subjects in the etrasimod 2 mg and placebo groups, respectively) the SOC of Investigations (13.0 and 8.9%), the SOC of Nervous system disorders (11.8 and 6.7%), and the SOC of Metabolism and nutrition disorders (6.5 and 2.9%). Dose-limiting adverse events: In healthy subjects, single administration of 5 mg etrasimod resulted in AEs of AV block (with and without bradycardia) in 3 of 6 subjects in Study APD334-001. These events were considered by the investigator to be probably related to study medication and led to discontinuation of dose escalation and use of the 5 mg dose in further studies.	
Maximum tested dose	Single-dose	5 mg of etrasimod in healthy subjects
	Multiple-dose	2 mg once daily (without dose titration) of etrasimod in both healthy subjects and UC subjects 4 mg once daily (with dose titration) of etrasimod in healthy subjects (subjects received 2 mg once daily for 7 days, then 3 mg once daily for 5 days, then 4 mg once daily for 2 days)
Exposures achieved at maximum tested dose	Single-dose	Etrasimod 5 mg Mean (% CV) C_{max} = 102 (18.7%) ng/mL (healthy subjects; SAD study) Mean (% CV) AUC_{inf} = 4390 (13.9%) ng·h/mL (healthy subjects; SAD study)

	Multiple-dose	Without Dose Titration (etrasimod 2 mg once daily): Mean (% CV) steady-state C_{max} = 113 (24%) ng/mL (healthy subjects; MAD study) Mean (% CV) steady-state AUC_{24} = 2163 (23%) ng•h/mL (healthy subjects; MAD study) Mean (% CV) steady-state C_{trough} (Day 21) = 71.84 (23.0%) ng/mL (healthy subjects; MAD study) Mean (% CV) steady-state $C_{avg\ trough}$ (average of Ct_{rough} values from Week 2 up to Week 52) = 63.7 (43.89%) ng/mL (UC subjects; Phase 3 study) With Dose Titration (etrasimod 4 mg once daily): Mean (% CV) near steady-state C_{max} = 163 (28.6%) ng/mL (healthy subjects; TQT study) Mean (% CV) near steady-state AUC_{24} = 2890 (27.5%) ng•h/mL (healthy subjects; TQT study) Mean (% CV) near steady-state Ctrough (Day 15) = 89.7 (33.0%) ng/mL (healthy subjects; TQT study)
Range of linear PK	Single dose: Dose proportional increase in mean C_{max} and AUC_{inf} from 0.1 to 5 mg of etrasimod in healthy subjects. Multiple-dose: Mean steady-state C_{max} increased dose proportionally and AUC_{24} increased slightly more than dose proportional from 0.7 to 2 mg once daily of etrasimod in healthy subjects; apparent dose proportional increases in mean steady-state C_{max} and AUC_{24} values from 2 to 4 mg once daily in healthy subjects. Population PK analysis: The final model was consistent with approximate dose proportionality of etrasimod exposure measures across the entire evaluated single (0.1-5 mg) and multiple (0.25-4 mg once daily) dose range of etrasimod.	
Accumulation at steady-state	Accumulation index values for both peak (C_{max}) and total (AUC_{24}) plasma exposure measures for etrasimod range from about 2- to 3 -fold in healthy subjects with once daily dosing of etrasimod.	
Metabolites	Etrasimod is primarily metabolized by CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) and CYP3A4 (22%), and to a lesser extent by CYP2C19 and CYP2J2 (1% each), with also direct and/or secondary conjugation by UGTs and sulfotransferases. Etrasimod and a total of 19 metabolites (resulting from oxidation of etrasimod, along with dehydrogenation and conjugation) were identified in human plasma pools obtained from multiple-dose up-titration of etrasimod from 2 to 4 mg, based on LC-MS analysis. Further, a [^{14}C]etrasimod human mass balance study revealed extensive metabolism via oxidation, dehydrogenation, glucuronidation, sulfation and a combination of these reactions. A total of 11, 21, and 9 metabolites were detected in plasma, urine and feces, respectively. The only major circulating component in human plasma was etrasimod (49% of total radioactivity), and the most abundant circulating minor metabolites were M3 and M6 at 8.27% and 8.54% of total radioactivity, respectively. In Phase 1 studies using validated assays, mean metabolic ratios for metabolites M3 and M6 range from 0.23-0.34 and 0.21-0.33, respectively. Etrasimod has one chiral center. Analysis of cross-subject pooled plasma samples obtained from UC subjects indicated that etrasimod does not undergo any in vivo stereoconversion to its opposite enantiomer (AR401967).	

Absorption	Absolute/ Relative Bioavailability	Absolute oral bioavailability of etrasimod in humans has not been definitively determined but appears likely high, with apparent low first pass metabolism, based on observations from a human mass balance study and others. A single dose relative bioavailability study comparison of etrasimod 2 mg clinical IR tablet (test) and clinical capsule (reference) formulations in the fasted state indicated that both formulations are bioequivalent and thus considered interchangeable, with GMR (90% CI) values for C_{max} and AUC_{inf} of 98.25% (91.42-105.59%) and 97.31% (92.82-102.02%), respectively. A single dose bioequivalence study comparison of etrasimod 2 mg proposed commercial IR tablet (test) and clinical IR tablet (reference) formulations in the fasted state indicated that both formulations are bioequivalent and thus considered interchangeable with GMR (90% CI) values for C_{max} and AUC_{inf} of 97.83% (92.94-102.99%) and 98.06% (94.72-101.52%), respectively. Population PK analysis: Compared to an etrasimod tablet formulation in a reference UC subject, evaluated etrasimod solution and capsule formulations were predicted to have low or little effects, respectively, on etrasimod PK exposure measures in the final model; demonstrating little relative bioavailability differences between all 3 oral formulations.
	T_{max}	Single dose: Median T_{max} values ranged from 3.5-7.0 hours across single-dose levels (0.1-5 mg) and studies in the fasted state and 4 to 6 hours in the fed state in healthy subjects. Multiple-dose: Median T_{max} values at steady-state ranged from 3.50 to 8.0 hours across the evaluated multiple-dose range (0.7-4 mg once daily) and studies in the fasted state in healthy subjects.
Distribution	V_z/F and V_{ss}/F	Single dose: Mean (% CV) apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration (V_z/F) values were moderate [range: 50 (17.5%) to 86.7 (25.4) L] in healthy subjects over evaluated dose levels (0.1-5 mg) and across Phase 1 studies, suggesting distribution into tissues. For a 2 mg single dose of etrasimod (proposed commercial IR tablet formulation) in fasted and fed states, mean (% CV) V_z/F values were 64.7 (24.2%) and 63.8 (23.0%) L, respectively, in healthy subjects. Multiple-dose: Mean (% CV) steady-state V_z/F values were moderate [range: 51.1 (19.0%) to 103 (31.6%) L] over an etrasimod dose range of 0.7-3 mg once daily and across studies in healthy subjects. Population PK analysis: The final model estimate of the apparent volume of distribution at steady-state after oral administration (V_{ss}/F; ie, $V_2/F + V_3/F$) was 70 L, based on evaluation of data pooled from healthy and UC subjects.
	%bound	Mean (% CV) human plasma protein binding of 97.9% (0.41%) at 10 μM (in vitro). Etrasimod binds extensively to albumin (< 0.1% unbound) followed by α1-acid glycoprotein (AGP) (1.1-1.4% unbound) and then lipoproteins (14-17% unbound) at concentrations of 20 and 200 mg/mL. Healthy subjects (in vivo) mean (% CV) percent unbound in plasma: 3.23% (58%) to 5.33% (30%). With [^{14}C]etrasimod, the total plasma and blood drug related radioactivity concentration ratio was 0.66, indicating partitioning primarily to the extracellular component of blood.

Elimination	Route	The major route of elimination in humans is hepatic (82% mean recovery of total administered radioactivity in feces), with minimal contribution by renal excretion (4.89% mean recovery of total administered radioactivity in urine), based on a human [^{14}C]etrasimod mass balance study.
	Terminal $t_{½}$	Single-dose: Mean (SD) apparent terminal $t_{½}$ values of etrasimod across single oral dose levels (0.1-5 mg) and studies in healthy subjects ranged from 28.1 (1.81) to 59.5 (14.8) hours, with an overall mean (SD) of 38.1 (7.63) hours. The mean apparent terminal $t_{½}$ tended to increase with longer PK sampling duration, suggesting a longer (though less dominant and not likely clinically impactful) secondary terminal elimination phase. Multiple-dose: Mean (SD) apparent terminal $t_{½}$ values across multiple oral dose levels (0.7 to 2 mg once daily) and studies in healthy subjects ranged from 33.3 (2.72) to 46.4 (7.81) hours, with an overall mean (SD) of 40.0 (3.83) hours. Population PK analysis: The simulated final model derived median (95% PI) terminal $t_{½}$ value was 132 (115, 161) hours, likely reflecting a longer (though less dominant and not likely clinically impactful) secondary terminal elimination phase.
	Effective $t_{½}$	Single-dose: Mean effective $t_{½}$ values of etrasimod across single oral dose levels (1-2 mg) and studies in healthy subjects ranged from 24 to 32 hours, with an overall mean (SD) of 29.4 (2.07) hours. Multiple-dose: Mean effective $t_{½}$ values for multiple oral dose etrasimod (0.7-2 mg once daily) across studies in healthy subjects ranged from 26 to 36 hours, with an overall mean (SD) of 31.2 (3.67) hours. The overall mean (SD) effective half-life from single and multiple-dose studies was 30 (3.6) hours. Population PK analysis: The simulated final model derived median (95% PI) effective $t_{½}$ value was 33.9 (24.2, 48.6) hours.
	CL/F	Single-dose: Mean (% CV) apparent clearance after single-dose oral administration (CL/F) values were low (range: 1.13 (23.7%) to 1.43 (36.4%) L/h), indicating low hepatic extraction and dose independence over the evaluated dose range (0.1-5 mg) and across studies in healthy subjects. For a 2 mg single-dose of etrasimod (proposed commercial IR tablet formulation) in fasted and fed states in healthy subjects, mean (% CV) CL/F values were 1.31 (26.8%) and 1.24 (27.0%) L/h, respectively. Multiple-dose: At steady-state, mean (% CV) CL/F values were low and ranged from 0.965 (19.9%) to 1.70 (16.6%) L/h over a dose range of 0.7 to 3 mg once daily and across studies in healthy subjects. Population PK analysis: The final model estimate of steady-state CL/F was 1.06 L/h, based on evaluation of data pooled from healthy and UC subjects.
Intrinsic factors	Disease Status	Population PK analysis: Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical healthy subject were 92.4, 90.5, and 87.8%, respectively, of those from a reference UC subject of the same body weight. Hence, disease status (healthy vs. UC subjects) has only a minimal effect on etrasimod PK exposure measures in the final model.

	Age	Population PK analysis: Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical 18-year-old adult subject were 96.1, 95.1, and 93.7%, respectively, of those from a reference 35-year-old adult subject of the same body weight. Similarly, final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical 65-year-old adult subject were 104, 105, and 106%, respectively, of those from a reference 35-year-old adult subject of the same body weight. Hence, age in adults has only a minimal effect on etrasimod PK exposure measures in the final model, and this is also likely to extend to adolescents.
	Sex	Population PK analysis: Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical female were 105, 106, and 108%, respectively, of those from a reference male of the same body weight. Hence, gender has only a minimal effect on etrasimod PK exposure measures in the final model, with any differences seen between these populations appearing mainly attributable to differences in body weight.
	Body Weight	Population PK analysis: Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical 50 kg subject were 125, 123, and 120%, respectively, of those from a reference 70 kg subject. Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical 110 kg subject were 74.1, 75.7, and 77.9%, respectively, of those from a reference 70 kg subject. Hence, body weight has a modest effect on etrasimod PK exposure measures in the final model, but not to an extent considered sufficient to warrant dose adjustment across the typical body weight range of adult UC patients.
	Race and Ethnicity	Population PK analysis: Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical black or African American subject were 103, 103, and 104%, respectively, of those from a reference white subject of the same body weight. Hence, race has little effect on etrasimod PK exposure measures in the final model. Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical Japanese subject were 100, 100, and 100%, respectively, of those from a reference Western subject of the same body weight. Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical Chinese subject were 102, 102, and 103%, respectively, of those from a reference Western subject of the same body weight. Hence, ethnicity has little effect on etrasimod PK exposure measures in the final model, with any differences seen between these populations appearing mainly attributable to differences in body weight.

	Hepatic Impairment	Hepatic impairment: From a hepatic impairment Phase 1 study (full design), AUC_{inf} GMR was 157.3% (90% CI: 122.0%, 202.8%) for severe hepatic impairment versus normal hepatic function; 128.9% (108.6-153.0%) for moderate hepatic impairment versus normal hepatic function; and 112.9% (94.1-135.5%) for mild hepatic impairment versus normal hepatic function. Mean geometric C_{max} values were similar between all groups. Overall, any observed differences were not considered clinically meaningful or sufficient to warrant dose adjustment. Population PK analysis: Serum total bilirubin measures were used in the final model as a 'surrogate marker' of hepatic function. Model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical subject with moderate hyperbilirubinemia (2 mg/dL) are 106, 108, and 110%, respectively, of those from a reference subject of the same body weight with normal total bilirubin levels (0.35 mg/dL). Final model predicted C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical subject with marked hyperbilirubinemia (3 mg/dL) are 107, 109, and 112%, respectively, of those from a reference subject of the same body weight with normal total bilirubin levels (0.35 mg/dL). Hence, moderate-to-marked hyperbilirubinemia has only a minimal effect on etrasimod PK exposure measures in the final model.
	Renal Impairment	Renal impairment: From a renal impairment Phase 1 study (reduced design), AUC_{inf} GMR (90% CI) was 88.48% (63.06-124.14) for severe/ESRD renal impairment versus normal renal function. Mean geometric C_{max} values were similar between the 2 groups. Overall, any observed differences were not considered clinically meaningful or sufficient to warrant dose adjustment. Population PK analysis: Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical subject with an eGFR of 60 mL/min (mild impairment) are 103, 104, and 105%, respectively, of those from a reference subject of the same body weight with an eGFR of 100 mL/min (normal renal function). Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical subject with an eGFR of 30 mL/min (moderate impairment) are 109, 111, and 114%, respectively, of those from a reference subject of the same body weight with an eGFR of 100 mL/min (normal renal function). Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical subject with an eGFR of 15 mL/min (severe impairment) are 114, 118, and 123%, respectively, of those from a reference subject of the same body weight with an eGFR of 100 mL/min (normal renal function). Hence, mild-to-severe renal impairment has only a minimal-to-modest effect on etrasimod PK exposure measures in the final model.

Extrinsic factors	Drug interactions	Etrasimod as a Potential Object of a Drug Interaction: When coadministered with fluconazole (a moderate inhibitor of CYP2C9 and CYP3A4, and a strong inhibitor of CYP2C19), gemfibrozil (a strong inhibitor of CYP2C8), or itraconazole (a strong inhibitor of CYP3A4), etrasimod AUC was increased by 84, 36 and 32%, respectively. Hence coadministration of fluconazole with etrasimod is not recommended. Overall, DDI risk is low with concomitant medications that moderately-to-strongly inhibit only a single enzymatic pathway. When coadministered with rifampin (strong inducer of CYP2C19 and CYP3A4, and moderate inducer of CYP2C8 and CYP2C9 enzymes), etrasimod AUC was reduced by approximately 50%. Hence coadministration of etrasimod with rifampin is not recommended, or with any other inducers that moderately-to-strongly impact multiple CYPs. Etrasimod is not a substrate of membrane transporters. Etrasimod exposure is also not expected to be impacted by any coadministered acid reducing agents, given that etrasimod is a weak-acid drug and dosed as an IR formulation. Etrasimod as a Potential Causative Agent of a Drug Interaction: Etrasimod is not a clinically meaningful inhibitor or inducer of CYP enzymes and UGTs based on in vitro assessments. Etrasimod is not a clinically meaningful inhibitor of membrane transporters based on in vitro assessments. Concomitant use of etrasimod did not impact the PK or PD, and hence efficacy performance, of an oral hormonal contraceptive. Etrasimod has not been studied in patients taking QT prolonging drugs including drugs that fall under Class 1a (eg, quinidine, procainamide) and Class III (eg, amiodarone, sotalol) anti arrhythmic drugs that have been associated with cases of Torsades de Pointes in patients with bradycardia. A dedicated DDI study with etrasimod and a beta blocker or calcium channel blocker, to evaluate potential additive heart rate-lowering effects upon initiation of etrasimod treatment, has not been conducted. However, a post hoc exploratory analysis showed similar etrasimod (2 mg) first dose HR reductions in UC subjects taking versus those not taking a beta blocker. Etrasimod has not been studied in combination with anti-neoplastic, immune-modulating, or immunosuppresive therapies. Because of the risk of additive immune effects, appropriate caution should be applied when these therapies are co-administered with etrasimod. Etrasimod has not been clinically evaluated in combination with vaccines, so no data are available on the efficacy and safety of vaccines in patients taking etrasimod. Vaccines may be less effective if administered during etrasimod treatment. Further, the use of live attenuated vaccines may carry the risk of infection and should therefore be given at least 1 month prior to initiation of etrasimod treatment, and also be avoided during etrasimod treatment and for 1 to 2 weeks after treatment discontinuation.

	Food effect	No food effect was observed on etrasimod PK exposure measures after a single 2 mg dose of the clinical IR tablet formulation in fed versus fasted states (for C_{max}, GMR [90% CI] = 101.97% [95.23-109.20%]; for AUC_{inf}, GMR [90% CI] = 109.99% [104.88-115.35%]). No effect of food on T_{max} was observed. No food effect was observed on etrasimod PK exposure measures after a single 2 mg dose of the proposed commercial IR tablet formulation in fed versus fasted states (for C_{max}, GMR [90% CI] = 99.33 [94.40-104.51], for AUC_{inf}, GMR (90% CI) = 101.80 [98.35, 105.37]). T_{max} was slightly prolonged by food (median T_{max} = 6 and 4 hours for fed and fasted states, respectively). Overall, etrasimod can be administered without regard to meals.
	Tobacco Use	Population PK analysis: Final model predicted steady-state C_{max}, AUC, and C_{trough} values for etrasimod in a typical tobacco user were 99.1, 98.8, and 98.5%, respectively, of those from a reference male non-user of tobacco of the same body weight. Hence, tobacco use has little effect on etrasimod PK exposure measures in the final model.
Expected high clinical exposure scenario	Coadministration with fluconazole resulted in an etrasimod total plasma exposure (AUC_{inf}) increase of 84% (via fluconazole inhibition of multiple CYP enzymes including CYP2C9, CYP3A4, and possibly CYP2C19). Severe hepatic impairment resulted in an etrasimod total plasma exposure (AUC_{inf}) increase of 57%. Nonetheless, the extent of either of these etrasimod exposure increases (< 2-fold) are comparable to the observed mean exposure increases seen with a near maximum or maximum tolerated/tested dose (3 to 4 mg once daily; with dose titration) compared to a therapeutic (2 mg once daily) dose of etrasimod.	

Nonclinical cardiac safety	In vitro: In a definitive manual patch clamp assay, the IC_{50} for the inhibitory effect of etrasimod on hERG potassium current (IKr, the rapidly activating, delayed rectifier cardiac potassium current) was measured in human embryonic kidney cells. Etrasimod increased hERG current by 31.4% at 1 µM and 58.9% at 3 µM. Only increases in hERG channel current were observed and thus an IC_{50} for hERG current inhibition could not be established for etrasimod. Counter ion contributions of the arginine salt liberated during these in vitro GLP hERG studies with etrasimod l-arginine may explain the noted increases in hERG current at 1 and 3 µM and should not be relevant in vivo. The ability of etrasimod and S1P to activate IK_{Ach} was characterized by recording from acutely isolated human atrial myocytes. Activation of IK_{Ach} leads to a decrease in HR because of slowing the upstroke of the action potential in SA node cells. S1P is a potent activator of IK_{Ach} at EC_{50} = 2.1 nM. Etrasimod activated the IK_{Ach} current, but with an EC_{50} ~10-fold greater at EC_{50} = 29.9 nM. Additional experiments measured the time course of IK_{Ach} activation. IK_{Ach} activation reached steady-state in approximately 1200 ms and showed virtually no differences in the time course between S1P and etrasimod. Differences between the abilities of the 2 compounds to activate IK_{Ach} likely reflects differences in affinity for the sphingosine receptor and not differences in the kinetics of IK_{Ach} activation. Etrasimod plasma concentrations measured at C_{max} are approximately 133 to 224 nM and these concentrations are associated with roughly 65 to 70% increase in IK_{Ach}, similar to what is observed with fingolimod and siponimod. The amount of IK_{Ach} activation at plasma concentrations associated with bradycardia is approximately 55 to 75%. In vivo: The effects of etrasimod on the cardiovascular system were assessed in conscious, telemeterized dogs given single oral doses of up to 40 mg/kg. The clinical condition of the animals was unaffected by etrasimod administration at any dose level. Administration of etrasimod at 40 mg/kg resulted in transient increases in systolic (11.7%), diastolic (14.2%), and mean arterial pressure (12.4%) as compared to time matched control values, generally from 2 to 4 hours postdosing. No test article-related differences were observed in HR, pulse pressure, body temperature, or any ECG parameter at any dose level (10, 20, or 40 mg/kg). The NOAEL was 40 mg/kg. Plasma exposure was confirmed at 24 hours postdosing with mean plasma concentrations at the NOAEL ranging from 33.8 to 44.5 µg/mL.

Clinical cardiac safety	To date 449 subjects (healthy, renal or hepatic impaired) in 15 completed Phase 1 studies and 629 subjects with UC in completed placebo-controlled Phase 2 and Phase 3 studies have been exposed at least one dose of etrasimod formulation at doses ranging from 0.1 to 5 mg per day. Data from Phase 1, Phase 2 and Phase 3 clinical studies safety findings of interest included small transient asymptomatic declines in HR. In addition, there have been a few cases of asymptomatic, transient first-degree AV block and second-degree AV block Mobitz Type 1. In the single ascending dose study (Study APD334-001) at the 5 mg dose there was 1 subject who experienced first-degree AV block and second-degree AV block Mobitz Type 1 with bradycardia. Two subjects presented with first-degree AV block, only one of which was associated with bradycardia. These observations led to the discontinuation of the 5 mg dose in future studies. No AEs related to bradycardia were reported in doses < 5 mg in single (Study APD334-001) and multiple ascending dose (Study APD334-002) studies. A thorough QT study (Study APD334-008) observed that the HR lowering effect of etrasimod was most pronounced on Day 1 (etrasimod 2 mg). The following reported placebo-corrected change from baseline assessments were based on change from time-matched baseline values on Day −1. The largest effect on by timepoint ΔΔHR was −15.1 bpm at 3 hours postdose on Day 1. The largest mean ΔΔHR on Day 7 (2 mg, last dose) was −8.5 bpm (at 3 hours postdose), on Day 12 (3 mg, last dose) was −6.9 bpm (at 2 hours postdose), and on Day 14 (4 mg, last dose) was −6.0 bpm (at 3 hours postdose). In the Phase 1 thorough QT study (Study APD334-008), all upper bounds of the 90% CI of ΔΔQTcF across all days and evaluated timepoints postdose were below 10 ms. A representative model of the concentration -QTc relationship produced an estimated slope that was shallow and not statistically significant: 0.005 ms per ng/mL (90% CI: −0.0121 to 0.0228). The QT effect (ΔΔQTcF) with this model was predicted to be 4.13 ms (90% CI: 1.70 to 6.56 ms), and 4.32 ms (90% CI: 1.47 to 7.18 ms) at the observed geometric mean peak etrasimod plasma concentrations for the 3 mg (122 mg/mL), and 4 mg (157 mg/mL) doses, respectively. Further, based on this model, a QT effect (ΔΔQTcF) exceeding 10 ms can be excluded within the observed range of etrasimod plasma concentrations, up to ~270 mg/mL. Effects of etrasimod on the QRS interval were small (Study APD334-008). Mean placebo-corrected ΔQRS (ΔΔQRS) was, with few exceptions, smaller than −2.0 ms on Days 7 and 12 and within −0.7 to 0.1 ms on the highest dose (4 mg) on Day 14. The first-dose effect on the PR interval in Study APD334-008 was very small, with the largest mean ΔΔPR effect observed on the last day of the 4 mg dose (6.6 ms).

GLP, Good Laboratory Practice; IKr, rapidly activating delayed rectifier potassium current.

6. 参考文献

1 McKinnon KM. Flow cytometry: An overview. Curr Protoc Immunol 2018;120:5.1.1-5.1.11.

2 Baron U, Türbachova I, Hellwag A, et al. DNA methylation analysis as a tool for cell typing. Epigenetics 2006;1(1):55-60.

3 Sehouli J, Loddenkemper C, Cornu T, et al. Epigenetic quantification of tumor-infiltrating T-lymphocytes. Epigenetics 2011;6(2):236-46.

4 Wieczorek G, Asemissen A, Model F, et al. Quantitative DNA methylation analysis of FOXP3 as a new method for counting regulatory T cells in peripheral blood and solid tissue. Cancer Res 2009;69(2):599-608.

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

6 Sallusto F, Lenig D, Förster R , et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. Nature 1999;401(6754):708-12.

7 Waaler BA, Eriksen M, Toska K. The effect of meal size on postprandial increase in cardiac output. Acta Physiol Scand 1991;142(1):33-9.

8 Quest Diagnostics. Test Directory: SHBG. https://testdirectory.questdiagnostics.com/test/test-detail/30740/sex-hormone-binding-globulin-shbg?cc=MASTER. Accessed April 26, 2024.

9 Boxenbaum H, Battle M. Effective half-life in clinical pharmacology. J Clin Pharmacol 1995;35(8):763-6.

10 Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol 1973;22(23):3099-108.

11 厚生労働省「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」平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号

12 EMA. Guideline on the investigation of drug interactions [CPMP/EWP/560/95/Rev. 1]. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions_en.pdf. Published 2012. Accessed April 26, 2024.

13 FDA. In vitro drug interaction studies — cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry. https://www.fda.gov/media/134582/download. Published 2020. Updated January. Accessed April 26, 2024.

14 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.

[15] Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: A randomized clinical trial. JAMA Neurol 2021;78(5):558-67.

[16] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362(5):387-401.

[17] Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. N Engl J Med 2016;374(18):1754-62.

[18] Vaclavkova A, Chimenti S, Arenberger P, et al. Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet 2014;384(9959):2036-45.

[19] Eksteen B, Miles AE, Grant AJ, et al. Lymphocyte homing in the pathogenesis of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Clin Med (Lond) 2004;4(2):173-80.

[20] Camm J, Hla T, Bakshi R, et al. Cardiac and vascular effects of fingolimod: Mechanistic basis and clinical implications. Am Heart J 2014;168(5):632-44.

[21] Massin MM, Maeyns K, Withofs N, et al. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. Arch Dis Child 2000;83(2):179-82.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 5
1. 背景および概観 7
1.1. 臨床的有効性の背景 7
1.2. 臨床開発プログラムの概要 7
1.3. 有効性の併合解析に関する統計的方法 13
1.3.1. 有効性の主要評価項目の解析 13
1.3.2. 有効性の副次評価項目の解析 14
1.3.3. 日本人集団併合解析 15
2. 個々の試験結果の要約 15
2.1. 第 3 相試験（301 試験，302 試験および 308 試験，いずれも評価資料） 15
2.1.1. 試験対象集団 15
2.1.2. 試験デザイン 15
2.1.3. 評価項目 18
2.1.4. 統計解析 20
2.1.5. 有効性の結果 21
2.2. 海外第 2 相試験（003 試験および 005 試験，いずれも評価資料） 22
2.2.1. 試験対象集団 22
2.2.2. 試験デザイン 22
2.2.3. 評価項目 23
2.2.4. 統計解析 24
2.2.5. 有効性の結果 25
2.3. 国内第 2 相試験（203 試験，評価資料） 25
2.3.1. 試験対象集団 25
2.3.2. 試験デザイン 25
2.3.3. 評価項目 25
2.3.4. 統計解析 26
2.3.5. 有効性の結果 26
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 26
3.1. 試験対象集団 26

3.1.1. 治験参加者の内訳 26
3.1.2. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性 29
3.1.3. 治験薬の曝露 36
3.1.4. 病歴および併用薬 36
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 36
3.2.1. 有効性の主要評価項目 37
3.2.1.1. 12 週時の臨床的寛解率 37
3.2.2. 有効性の重要な副次評価項目 39
3.2.2.1. 12 週時の内視鏡的改善率 39
3.2.2.2. 12 週時の症候的寛解率 41
3.2.2.3. 12 週時の粘膜治癒率 43
3.2.3. 有効性のその他の評価項目 45
3.2.3.1. 疾患活動性に関する評価項目 45
3.2.3.2. 健康関連 QOL に関する評価項目 57
3.2.3.3. 主な探索的バイオマーカー 63
3.2.4. COVID-19 パンデミックの影響 65
3.3. 部分集団における結果の比較 65
3.3.1. 内因性民族的要因 65
3.3.1.1. 性別 66
3.3.1.2. 年齢 66
3.3.1.3. 人種 66
3.3.1.4. 民族 69
3.3.1.5. 体重 69
3.3.2. 主要評価項目および重要な副次評価項目の外因性民族的要因および疾患特異的因子の部分集団解析（12 週時） 69
3.3.3. 外因性民族的要因 74
3.3.3.1. 地域 74
3.3.3.2. 喫煙 74
3.3.3.3. 飲酒 74
3.3.4. 疾患特異的因子 75
3.3.4.1. 経口コルチコステロイド併用の有無 76
3.3.4.2. 生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療の有無 76

3.3.4.3. 抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴の有無 77
3.3.4.4. 経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴の有無 78
3.3.4.5. ベースライン時の MMS 78
3.3.4.6. 直腸炎型の有無 79
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 79
4.1. 薬物動態に対する人種の影響 80
4.2. 用法選択の根拠 80
4.3. 用量選択の根拠 80
5. 効果の持続，耐薬性 81
6. 付録 86
6.1. Analysis of Selected Exploratory Biomarkers 86
6.2. Subgroup Analysis of Exploratory Biomarkers 86
6.2.1. Epigenetic Immune Monitoring 87
6.2.2. Peripheral Inflammatory Proteins 88
7. 参考文献 90

LIST OF TABLES

Table 1. Description of Studies Included in the Summary of Clinical Efficacy 10
Table 2. Subject Disposition (Pooled Analysis Set) 28
Table 3. Subject Disposition (APD334-308 All Randomized Set) 29
Table 4. Demographics and Baseline Characteristics (Pooled Analysis Set) 31
Table 5. Baseline Characteristics Related to Ulcerative Colitis (Pooled Analysis Set) 33
Table 6. Clinical Remission at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 38
Table 7. Endoscopic Improvement at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 40
Table 8. Symptomatic Remission at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 42
Table 9. Mucosal Healing at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 44
Table 10. MMS Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 46
Table 11. RB Subscore Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 48
Table 12. SF Subscore Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 50
Table 13. Sum of RB and SF Subscores Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 52

Table 14. Urgency NRS Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 54
Table 15. Abdominal Pain NRS Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 56
Table 16. IBDQ Scores Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) LS Mean Difference (95% CI) 58
Table 17. SF-36 Scores Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) LS Mean Difference (95% CI) 60
Table 18. WPAI-UC Scores Change from Baseline At Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 62
Table 19. Summary of Primary and Key Secondary Endpoints at Week 12 in Japanese PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9 68
Table 20. Study APD334-301 Week 52 Primary and Key Secondary Endpoints (Full Analysis Set with MMS 5 to 9) 83
Table 21. Study APD334-301 Week 52 Additional Secondary Endpoints (Full Analysis Set with MMS 5 to 9) 84
Table 22. Study APD334-301 Shift Table of Clinical Remission At Week 12 and Week 52 (Full Analysis Set with MMS 5 to 9) 84
Table 23. Study APD334-308 Week 52 Primary and Key Secondary Endpoints (Full Analysis Set) 85

LIST OF FIGURES

Figure 1. Global Program Overview 8
Figure 2. Japan Program Overview 9
Figure 3. Clinical Remission at Week 12 by Extrinsic or Disease-Specific Baseline Subgroups for Pooled – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 70
Figure 4. Endoscopic Improvement at Week 12 by Extrinsic or Disease-Specific Baseline Subgroups for Pooled – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 71
Figure 5. Symptomatic Remission at Week 12 by Extrinsic or Disease-Specific Baseline Subgroups for Pooled – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 72
Figure 6. Mucosal Healing at Week 12 by Extrinsic or Disease-Specific Baseline Subgroups for Pooled – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) 73

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-aminosalicylic acids：5-アミノサリチル酸
6-MP	6-mercaptopurine：6-メルカプトプリン
AE	adverse event：有害事象
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System：解剖治療化学分類法
AUC	area under the concentration-time curve：濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the concentration-time curve at steady-state：定常状態における濃度－時間曲線下面積
AZA	azathioprine：アザチオプリン
BMI	body mass index：肥満指数
CCL28	C-C motif ligand 28：C-C モチーフリガンド 28
CCR7	C-C chemokine receptor type 7：C-C ケモカイン受容体 7 型
CD#	cluster of differentiation # (eg, CD3, CD4, CD5, CD6, CD8)：表面抗原分類番号（例：CD3, CD4, CD5, CD6, CD8）
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum concentration：最高濃度
$C_{max,ss}$	maximum observed concentration at steady-state：定常状態における最高濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CpG	cytosine-phosphate-guanine
CRF	case report form：症例報告書
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
$C_{trough,ss}$	steady-state trough concentrations：定常状態におけるトラフ濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
CX3CL1	fractalkine：フラクタルキン
CXCR3	chemokine C-X-C motif receptor 3
eCRF	electronic case report form：電子症例報告書
EOT	end of treatment：治験薬最終投与
ES	endoscopic score：内視鏡スコア
EU	European Union：欧州連合
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
FOXP3	forkhead box P3
GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
GATA3	GATA binding protein 3：GATA 結合タンパク質 3
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein：高感度 C 反応性タンパク質
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire：炎症性腸疾患 QOL 質問票
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IL-17A	interleukin 17A protein
IL17A	interleukin 17A gene
ILC	innate lymphoid cells
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ITT	intent-to-treat
IWRS	interactive web response system：双方向ウェブ自動応答システム
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LCL	lower confidence limit：信頼区間下限値

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
LRP5	low-density lipoprotein receptor-related protein 5：低比重リポ蛋白受容体関連蛋白質 5
LSM	least square mean：最小二乗平均値
MAR	missing at random：ランダムな欠測
MCS	Mayo Clinic score
MMP1	matrix metalloproteinase-1：マトリックスメタロプロテアーゼ-1
MMP10	matrix metalloproteinase-10：マトリックスメタロプロテアーゼ-10
MMRM	mixed effect model for repeated measures
MMS	modified Mayo score (analogous to the 3-component Mayo Clinic score)
MVD	mevalonate diphosphate decarboxylase：メバロン酸二リン酸脱炭酸酵素
NA	not applicable
NK	natural killer
NRI	nonresponder imputation：ノンレスポンダー補完
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
PBO	placebo：プラセボ
PCR	polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamic：薬力学
PGA	Physician’s Global Assessment：医師による全般評価
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
QD	quaque die / once daily：1 日 1 回
QOL	quality of life：生活の質
RB	rectal bleeding：直腸出血
RD	risk difference：リスク差
SAP	Statistical Analysis Plan：統計解析計画書
SD	standard deviation：標準偏差
SF	stool frequency：排便回数
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey
TEAE	treatment-emergent adverse event：試験治療下で発現した有害事象
Th17	T helper type 17
Th2	T helper type 2
TMS	total Mayo score
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
TNFRSF9	tumor necrosis factor receptor subfamily 9：腫瘍壊死因子受容体サブファミリー9
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
UCL	upper confidence limit：信頼区間上限値
WPAI-UC	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - Ulcerative Colitis

1. 背景および概観

1.1. 臨床的有効性の背景

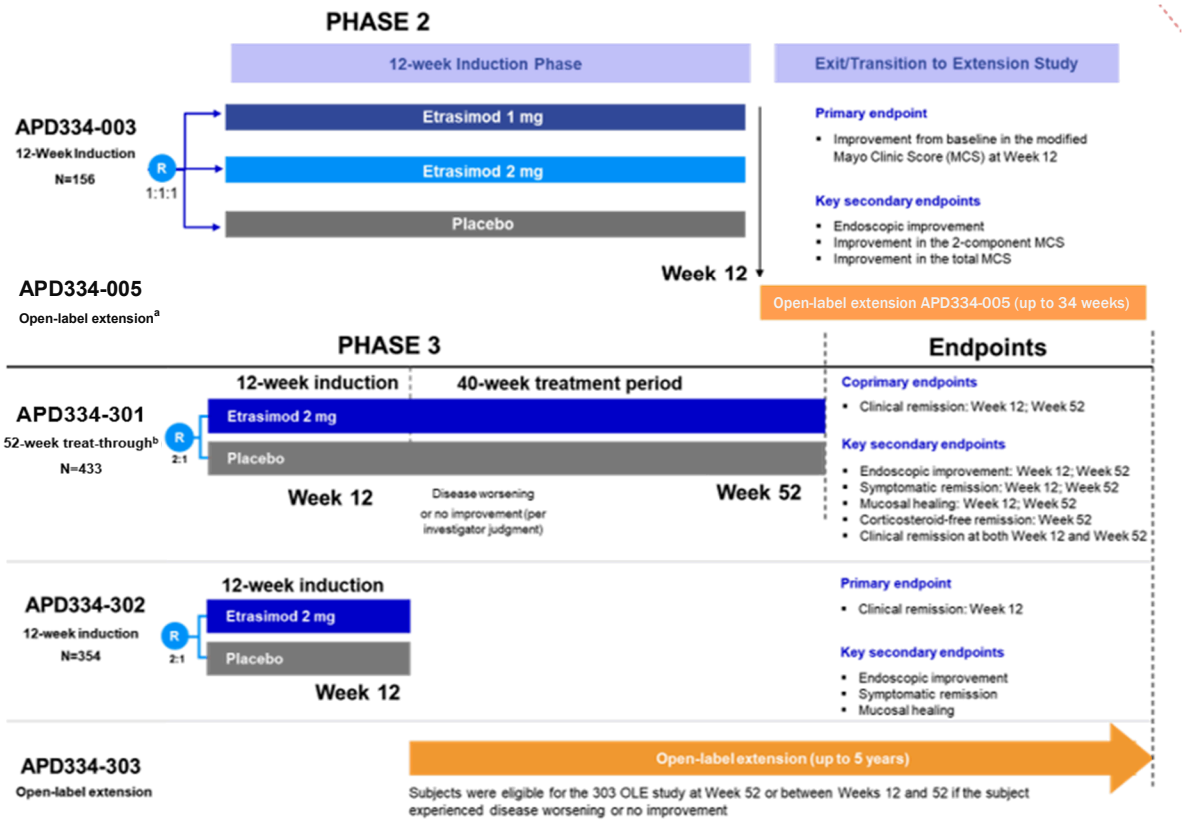
M2.5.1 参照。

1.2. 臨床開発プログラムの概要

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（試験デザインは 2.1 項参照）。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（試験デザインは 2.1 項参照）。海外第 2 相試験の APD334-003 試験（以降，003 試験）の 12 週時のデータおよび 003 試験を完了した治験参加者を対象とした海外第 2 相 OLE 試験の APD334-005 試験（以降，005 試験）の結果は 2.2 項に示した。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（M2.5.1）。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。安全性（主要評価）および有効性（副次評価）を評価する国際共同第 3 相 OLE 試験の APD334-303 試験（以降，303 試験）は，2024 年 4 月現在実施中であるが，本資料の臨床的有効性の評価には含めなかった。

003 試験，005 試験，301 試験，302 試験および 303 試験のデザインを Figure 1 に，国内試験の 203 試験および 308 試験の試験デザインを Figure 2 に示した。臨床的有効性の評価に含める試験の概要を Table 1 に示した。すべての完了した試験および進行中の試験の一覧を M5.2 に提示した。

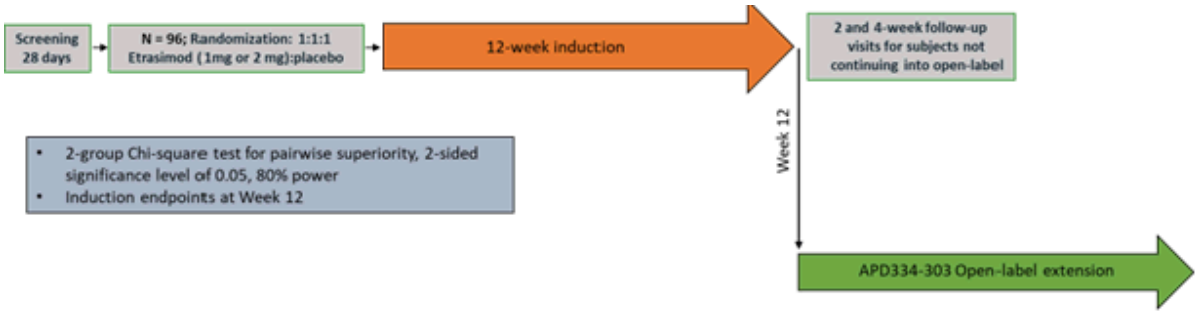
Figure 1. Global Program Overview



a. In Study APD334-005, Amendment 3 of the protocol, the design changed to open label for APD334-003 responders only, the study duration was reduced from 40 weeks to 34 weeks and the PBO arm was removed. All remaining subjects received etrasimod 2 mg only.
b. In contrast to a re-randomized trial design, patients did not need to reach the objective criteria of clinical response to continue past Week 12.

Figure 2. Japan Program Overview

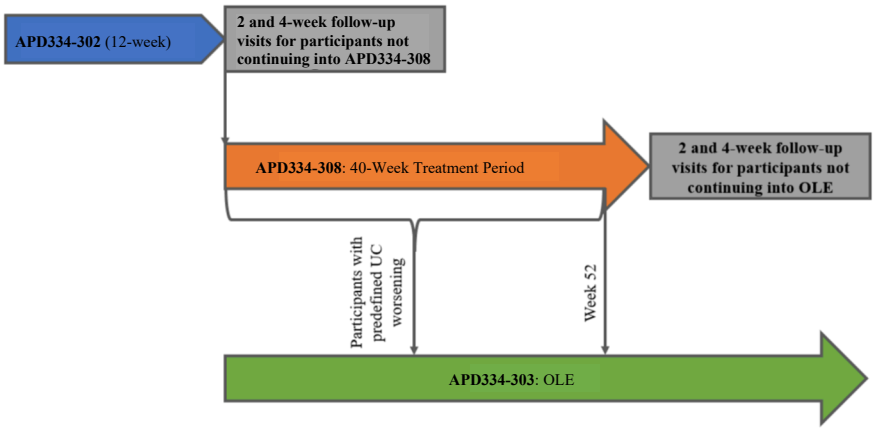
Phase 2 APD334-203



Primary efficacy endpoint:
- The proportion of participants achieving clinical remission at Week 12

Secondary efficacy endpoints:
- The proportion of participants achieving endoscopic improvement at Week 12
- The proportion of participants achieving symptomatic remission at Week 12
- The proportion of participants with mucosal healing at Week 12
- The proportion of participants achieving clinical response at Week 12
- The proportion of participants achieving endoscopic normalization at Week 12

Phase 3 APD334-308



Primary efficacy endpoint:
- The proportion of participants achieving clinical remission at Week 52

Key secondary efficacy endpoints:
- The proportion of participants achieving endoscopic improvement at Week 52
- The proportion of participants achieving symptomatic remission at Week 52
- The proportion of participants who had not been receiving corticosteroids for ≥12 weeks in the 40-week period, achieving clinical remission at Week 52
- The proportion of participants with mucosal healing at Week 52
- The proportion of participants achieving sustained clinical remission (at both Week 12 of Study APD334-302 and Week 52 of Study APD334-308)

Table 1. Description of Studies Included in the Summary of Clinical Efficacy

Start/End Date Subjects P/E/C/D[a]	Design	Study Treatment, Formulation, Duration	Primary Objective	Number of Subjects Entered[b] /Completed Study	Median Age Per Arm in Yrs. (Range)[c]	Sex M/F (subjects)	Primary Endpoint(s)
Global Studies							
Study APD334-301 (Phase 3)							
13 Jun 2019/ 16 Feb 2022 420/433/207/226	Randomized, double-blind, PBO-controlled	Etrasimod 2 mg or placebo tablet qd, 52 weeks	Assess the efficacy of etrasimod on clinical remission in subjects with moderately to severely active UC	Etrasimod 2 mg: 289/161 Placebo: 144/46	40.0 (18, 78) 35.5 (17, 78)	M 240/ F 193	Clinical remission of UC per MMS at Week 12, clinical remission per MMS at Week 52
Study APD334-302 (Phase 3)							
15 Sep 2020/ 07 Dec 2021 330/354/316/38	Randomized, double-blind, PBO-controlled	Etrasimod 2 mg or placebo tablet qd, 12 weeks	Assess the efficacy of etrasimod on clinical remission in subjects with moderately to severely active UC	Etrasimod 2 mg: 238/213 Placebo: 116/103	37.5 (16, 73) 38.0 (17, 72)	M 208/ F 146	Clinical remission of UC per MMS at Week 12
Study APD334-003 (Phase 2)							
15 Oct 2015/ 14 Feb 2018 240/156/141/15	Randomized, double-blind, PBO controlled, parallel group	Etrasimod 1 mg, 2 mg, or placebo capsule qd, 12 weeks	Determine the effect of treatment in improving MMS	Etrasimod 1 mg: 52/47 Etrasimod 2 mg: 50/46 Placebo: 54/48	44.0 (21, 64) 38.5 (21, 67) 46.0 (20, 73)	M 89/ F 67	Change from Baseline in MMS at Week 12

Table 1. Description of Studies Included in the Summary of Clinical Efficacy

Start/End Date Subjects P/E/C/D[a]	Design	Study Treatment, Formulation, Duration	Primary Objective	Number of Subjects Entered[b] /Completed Study	Median Age Per Arm in Yrs. (Range)[c]	Sex M/F (subjects)	Primary Endpoint(s)
Study APD334-005 (Phase 2)[d]							
25 Jan 2016/ 01 Nov 2018 NA/118/97/21	Open-label extension	Etrasimod 2 mg tablet qd, 34 weeks	Long-term safety and tolerability	Etrasimod 2 mg: 112/92 Placebo: 6/5	45.0 (20, 72) 53.0 (33, 67)	M 71/ F 47	Long-term safety and tolerability
Japan Studies							
Study APD334-308 (Phase 3)							
25 Dec 2020/ 03 Aug 2022 35/42/22/20	Double-blind, PBO-controlled extension of APD334-302	Etrasimod 2 mg or placebo tablet qd, 40 weeks	Assess the efficacy of etrasimod on clinical remission in Japanese participants with moderately to severely active UC at timepoints up to 52 weeks of treatment	Etrasimod 2 mg: 28/18 Placebo: 14/4	45.0 (19, 68) 46.0 (17, 67)	M 25/ F 17	Clinical remission of UC per MMS at Week 40 （timepoint up to 52 weeks of treatment)

Table 1. Description of Studies Included in the Summary of Clinical Efficacy

Start/End Date Subjects P/E/C/D[a]	Design	Study Treatment, Formulation, Duration	Primary Objective	Number of Subjects Entered[b] /Completed Study	Median Age Per Arm in Yrs. (Range)[c]	Sex M/F (subjects)	Primary Endpoint(s)
Study APD334-203 (Phase 2)							
10 September 2021/ 6 October 2023 96/54/51/3	Randomized, double-blind, PBO-controlled Dose-ranging	Etrasimod 1 mg, 2 mg, or placebo tablet qd, 12 weeks	Assess the efficacy of etrasimod at 2 doses (1 and 2 mg) on clinical remission in Japanese participants with moderately to severely active UC	Etrasimod 1 mg: 17/16 Etrasimod 2 mg: 19/19 Placebo: 18/16	37.0 (22, 66) 50.0 (21, 72) 42.0 (20, 52)	M 35/ F 19	Clinical remission of UC per MMS at Week 12

a. P/E/C/D = number of subjects Planned/Entered (randomized)/Completed study/Discontinued study.
b. Number of patients randomized
c. Safety Population
d. Planned criteria. In Study APD334-005, Amendment 3 of the protocol, the design changed to open label for APD334-003 responders only, the study duration was reduced from 40 weeks to 34 weeks and the PBO arm was removed. All remaining subjects received etrasimod 2 mg only.

Note: Diagnostic inclusion criteria specified enrollment of subjects with moderately to severely active UC for all studies.
F, female; M, male; PBO, placebo; qd, once daily

1.3. 有効性の併合解析に関する統計的方法

PAS は 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。PAS のうちベースライン時の MMS が 5～9 の治験参加者を対象とした併合解析（301 試験および 302 試験のエトラシモド 2 mg とプラセボの比較）の結果および個々の試験の結果を提示した。補足的な解析には，PAS（ベースライン時の MMS が 4～9 の治験参加者）を用いた（1.3.1 項）。

事前に規定したレスポンダー（2 値）に関連する評価項目の結果に関するすべての表では，「レスポンダー」という用語を用い，各表の脚注に各評価項目におけるレスポンダーの定義を記載した。

レスポンダーに関連する評価項目は，Mantel-Haenszel 法による層別因子の重み付け解析を行い，治療効果の推定値およびその 95% CI を提示した（1.3.1 項）。また，レスポンダーの割合の群間差をフォレストプロットで示した。プロットには，個々の試験および併合解析でのレスポンダーの割合の群間差の推定結果およびその 95% CI を示した。

2.1.4 項に定義する中間事象を伴う治験参加者はノンレスポンダーとして取り扱った。健康関連 QOL スコア［IBDQ，WPAI，SF-36（第 2 版），便意切迫に関する NRS，腹痛に関する NRS］，MMS，RB サブスコア，SF サブスコアおよび RB サブスコアと SF サブスコアの合計値のベースラインからの変化量は，評価時点別に観測データの記述統計量（治験参加者数，平均値，SD，中央値，最小値および最大値）を用いて要約した。

RB サブスコア，SF サブスコアおよび両サブスコアの合計値のベースラインからの変化量は，MMRM を用いて解析した。本モデルでは，試験（301 試験または 302 試験），登録時の生物学的製剤/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 または 7～9），投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用および各ベースライン値を固定効果，治験参加者を変量効果とした。無構造の共分散構造を用いた。

12 週時の健康関連 QOL および MMS のベースラインからの変化量に関する評価項目は，ANCOVA を用いて解析した。本モデルでは，試験（301 試験または 302 試験），登録時の生物学的製剤/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 または 7～9），投与群および各ベースライン値を共変量とした。

また，ベースラインからの変化量の LSM の群間差をフォレストプロットで示した。プロットには，個々の試験および併合解析での変化量の LSM の群間差の推定結果およびその 95% CI を示した。

探索的バイオマーカーの解析に関しては，6.1 項に示した。

1.3.1. 有効性の主要評価項目の解析

301 試験および 302 試験では，有効性の主要評価項目である 12 週時に臨床的寛解を達成した治験参加者の割合［以降，臨床的寛解率（以降，各レスポンダーの割合は「率」と記載）］をエ

トラシモドとプラセボで比較した。解析対象集団は，ベースライン時の MMS が 5～9（CRF に記載されたスコアを使用）の治験参加者とした。臨床的寛解は，MMS の SF サブスコアが 0（またはベースラインから 1 ポイント以上低下して 1），RB サブスコアが 0，および ES が 1 以下（脆弱性は除く）と定義した。301 試験では，Co-primary endpoint として，52 週時の臨床的寛解率も評価した（結果は 4 項に記載）。SF サブスコア，RB サブスコアおよび ES は，eCRF で報告された MCS に基づいた。臨床的寛解を達成した治験参加者をレスポンダーとし，臨床的寛解を達成しなかった治験参加者をノンレスポンダーとした。

臨床的寛解率をエトラシモドとプラセボで比較するため，Mantel-Haenszel 法による層別因子の重み付け解析を行い，層別因子は，試験（301 試験または 302 試験），登録時の生物学的製剤/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およびベースライン時の疾患活動性（MMS：4～6 または 7～9）とした。治験担当医師が報告した層別因子の値を用いた。結果は，臨床的寛解を達成した治験参加者数，臨床的寛解率，臨床的寛解率の群間差（95% CI）および未調整 p 値，オッズ比（95% CI）で示した。

個々の試験と併合解析での点推定値および 95% CI の一貫性を確認するため，フォレストプロットを示した。内因性・外因性民族的要因および疾患特異的因子に基づく部分集団解析の結果は 3.3 項に示した。

感度分析

臨床試験では，COVID-19 パンデミックによる予想外の影響があり，予期しない中間事象によるデータの欠測がみられた。そのため，感度分析の一部として，欠測データの取り扱いを NRI と多重代入法を組み合わせたハイブリッド法とする解析も実施した。すなわち，COVID-19 パンデミックの影響により欠測となったデータは，MAR を仮定した多重代入法を用いて補完し，その他の理由による欠測データはノンレスポンスとみなした。

補足的な解析

主要評価項目および重要な副次評価項目では，補足的な解析として，ベースライン時の MMS が 4～9 の PAS に対して，欠測データを NRI とした解析を実施した。結果は，臨床的寛解を達成した治験参加者数，臨床的寛解率，臨床的寛解率の群間差（95% CI）および未調整 p 値，オッズ比（95% CI）で示した。

1.3.2. 有効性の副次評価項目の解析

副次評価項目（2.1.3 項参照）では，主要評価項目の主要解析である Mantel-Haenszel 法による層別因子の重み付け解析を行い，フォレストプロットを示した。重要な副次評価項目では，主要評価項目と同様に，感度分析および補足的な解析を実施した。内因性・外因性民族的要因および疾患特異的因子に基づく部分集団解析の結果は 3.3 項に示した。

また，重要な副次評価項目では，各試験において事後解析を実施した。この解析では，経口 5-ASA による前治療のみで UC 治療失敗歴があった治験参加者および/または中央判定で病型が直腸炎型（直腸炎のみを有する）と判断された治験参加者を FAS から除いた集団を用いた。結果は，臨床的寛解を達成した治験参加者数，臨床的寛解率，臨床的寛解率の群間差（95% CI）および未調整 p 値，オッズ比（95% CI）で示した。

1.3.3. 日本人集団併合解析

日本人集団併合解析では，対象とする治験参加者数が少なかったため，レスポンダーに関連する評価項目は層別因子の調整を行わない粗解析を行い，治療効果の推定値およびその 95% CI を提示した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 第 3 相試験（301 試験，302 試験および 308 試験，いずれも評価資料）

2.1.1. 試験対象集団

主な適格基準は以下のとおりとした（301 および 302 試験）。

- 16～80 歳の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-ASA，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 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
  - EU の Voluntary Harmonisation Procedure（1 つの治験に EU の複数の国が参加する場合に，単一の申請を行い，単一の評価を受けることができる制度）の加盟国における地域特有の治験実施計画書では，経口 5-ASA は従来の治療に含めなかった。
- スクリーニングの 3 ヵ月以上前に UC と診断された患者（内視鏡検査および組織学的検査により確認）
- 内視鏡検査で肛門縁から 10 cm 以上にわたって病変が認められ、活動期にある UC と確認された患者
  - ベースライン時の病型が直腸炎型で，その他の組み入れ基準（中等症から重症に関する内視鏡検査および RB の基準を含む）に合致した治験参加者の割合は，全登録治験参加者の 15%までとした。
- 中等症から重症の活動期にある UC として MMS が 4～9（かつ ES が 2 以上，RB サブスコアが 1 以上）と確認された患者（主要な解析対象集団については 2.1.4 項参照）

308 試験（302 試験からの継続投与試験）の主な適格基準は，302 試験で 12 週時の評価を完了した日本人治験参加者とした。

すべての選択基準および除外基準は，301 試験，302 試験および 308 試験の治験実施計画書 4 項に記載した。

2.1.2. 試験デザイン

概要

301 試験（エトラシモド 2 mg 群：289 例，プラセボ群：144 例）および 302 試験（エトラシモド 2 mg 群：238 例，プラセボ群：116 例）は，国際共同（301 試験は日本の施設は不参加），無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。両試験とも，治験参加者は，エトラシモド 2 mg

群またはプラセボ群のいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付けられた。308 試験（エトラシモド 2 mg 群：28 例，プラセボ群：14 例）は，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，継続投与試験であり，302 試験で 12 週時の評価を完了した日本人治験参加者を対象に，302 試験で無作為化された治療内容を二重盲検下で継続投与した。

投与期間

301 試験および 302 試験では，いずれも 12 週間の二重盲検導入療法期間を設定した。302 試験の治験参加者は，12 週間の導入療法完了後に投与終了または 303 試験に移行し，エトラシモド 2 mg の投与を継続した（日本人治験参加者は除く）。

301 試験は，12 週間の導入療法完了後に更に 40 週間投与する二重盲検投与期間を追加した treat-through 試験であり，エトラシモド 2 mg またはプラセボの投与期間の合計は 52 週間とした。Treat-through デザインでは，12 週時にレスポンダーを再度無作為化することなく，治験薬を継続的に投与することにより，実臨床での使用に近い形で有効性を評価することが可能である。また，再度無作為化することで生じる複数の投与パターンによる試験成績の解釈の複雑性の問題[1]を回避し[2]，治験薬に対する反応が遅い患者集団を特定することが可能である。

301 試験では，12 週時評価を完了以降，治験参加者の UC の病状を評価し，ベースライン時（0 週時/1 日目）と比較して改善がみられないまたは悪化したと治験担当医師が判断した場合，301 試験での継続投与を中止し，OLE 試験である 303 試験に移行することを可能とした（303 試験の適格基準に合致した場合）。12 週時に悪化が認められなかった治験参加者（12 週時に臨床的寛解または改善が認められた治験参加者を含む）は，無作為化された治療内容を二重盲検下で更に 40 週間継続投与した。経口コルチコステロイドを併用している治験参加者は，40 週間の投与期間中に経口コルチコステロイドの用量を漸減することとした（301 試験治験実施計画書 6.7.2.2 項参照）。

308 試験は，302 試験に参加し，12 週時の評価を完了した日本人 UC 治験参加者を対象に 302 試験で無作為化された治療内容を二重盲検下で更に 40 週間継続投与する試験であり，302 試験からの投与期間の合計は 52 週間である。治験薬の投与期間中，UC の病状に関する評価を実施し，悪化したと治験担当医師が判断した治験参加者または 52 週時の評価を完了した治験参加者は，OLE 試験である 303 試験に移行することを可能とした（303 試験の適格基準に合致した場合）。経口コルチコステロイドを併用している治験参加者は，40 週間の投与期間中に経口コルチコステロイドの用量を漸減することとした（308 試験治験実施計画書 6.7.2.2 項参照）。

UC 治療を目的とした併用可能薬

301 試験および 302 試験では，スクリーニング時に経口 5-ASA，AZA，6-MP，経口コルチコステロイドまたは医療用プロバイオティクスを使用中の治験参加者について，それらの使用は継続可能としたが，以下の制限を設けた。

- スクリーニング期間および治験薬投与期間中にこれらの薬剤の使用を開始することは不可とした。

- 経口 AZA または 6-MP は，スクリーニング時には使用可能としたが，無作為化の 2 週間以上前に中止することとした。

- 経口 5-ASA または医療用プロバイオティクスを使用している場合，無作為化直前の 2 週間以上用量が一定している必要があった。試験期間中は用量を一定とすることとした。

- 経口コルチコステロイド（プレドニゾンを 20 mg/day 以下，ブデソニドを 9 mg/day 以下または同等量のステロイド）の投与は，スクリーニング時の内視鏡検査による評価直前の 4 週間の用量が一定していた場合，スクリーニングから 12 週間の治験薬投与期間中，一定用量による継続使用を可能とした。

- 301 試験では，12 週時評価完了後，経口コルチコステロイドの用量を漸減することとした。

生物学的製剤および低分子化合物（例：JAK 阻害薬）の併用は禁止した。すべての併用禁止薬の一覧は，301 試験および 302 試験の治験実施計画書 6.7.3 項に示した。

308 試験では，経口 5-ASA，経口コルチコステロイド，医療用プロバイオティクスおよび止痢薬は，以下のガイドラインに従って使用可能とした。ただし，これらの薬剤を使用していない治験参加者は，治験薬投与期間中に使用を開始することは不可とした。

- 経口 5-ASA は，302 試験から一定用量で投与することとした。

- 経口コルチコステロイド（プレドニゾンを 20 mg/day 以下または同等量のステロイド）は，一定用量で投与することとした。

- プロバイオティクス（例：Saccharomyces boulardii）は，一定用量で使用することとした。

- 止痢薬（例：ロペラミド）は，慢性下痢を管理するための使用に限定した。

- 302 試験で経口コルチコステロイドを併用していた治験参加者は、投与期間中に経口コルチコステロイドの用量を漸減することとした。

生物学的製剤，免疫抑制薬（例：AZA，6-MP）および低分子化合物（例：JAK 阻害薬）の併用は禁止した。すべての併用禁止薬の一覧は，308 試験の治験実施計画書 6.7.3 項に示した。

<u>無作為化法</u>

301 試験および 302 試験では層別無作為化を行い，層別因子は（a）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，（b）ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無，（c）ベースライン時の疾患活動性（MMS：4～6 または 7～9）とした。

308 試験では，開始時点で再無作為化は実施せず，302 試験での治療内容を二重盲検下で継続投与した。

2.1.3. 評価項目

主要評価項目

301 試験の主要評価項目は，12 週時の臨床的寛解率および 52 週時の臨床的寛解率の Co-primary endpoint とした。302 試験の主要評価項目は，12 週時の臨床的寛解率とした。

両試験とも，臨床的寛解は MMS の SF サブスコアが 0（またはベースラインから 1 ポイント以上低下して 1），RB サブスコアが 0，および ES が 1 以下（脆弱性は除く）と定義した。

308 試験の主要評価項目は，40 週時（302 試験からの合計で 52 週時，以降「52 週時」と記載）の臨床的寛解率とした。臨床的寛解の定義は，301 試験および 302 試験と同一とした。なお，308 試験のベースラインは，302 試験のベースラインと定義した。

重要な副次評価項目

重要な副次評価項目は以下のとおりであり，評価時点は，301 試験では 12 週時および 52 週時，302 試験では 12 週時，308 試験では 52 週時とした。301 試験および 302 試験では多重性を制御し，308 試験では多重性の制御は行わなかった。

- 内視鏡的改善率：内視鏡的改善は，ES が 1 以下（脆弱性は除く）と定義
- 症候的寛解率：症候的寛解は，SF サブスコアが 0（またはベースラインから 1 ポイント以上低下して 1）および RB サブスコアが 0 と定義
- 粘膜治癒率（組織学的寛解および内視鏡的改善の定義を満たした治験参加者の割合）：粘膜治癒は，ES が 1 以下（脆弱性は除く），かつ組織学的寛解（Geboes スコアが 2.0 未満）と定義。独立した中央判定により内視鏡での粘膜炎症を評価し，保守的かつ標準的な評価方法（Geboes スコアが 2.0 未満）を用いて組織学的改善を評価する方法は，International Consensus[3]および Position Papers[4]で支持されている。

さらに，301 試験および 308 試験では以下も重要な副次評価項目（301 試験では多重性を制御）とした。

- コルチコステロイドフリー臨床的寛解率：コルチコステロイドフリーの臨床的寛解は，52 週時に臨床的寛解を達成し，かつ 52 週時直前の 12 週間以上経口コルチコステロイドの併用なしと定義
- 臨床的寛解維持率：臨床的寛解維持は，12 週時（308 試験では先行試験の 302 試験の 12 週時）および 52 週時の両方で臨床的寛解と定義

その他の主な副次評価項目

臨床的有効性の評価には，その他の副次評価項目のうち以下の項目を用いた。特に記載しない限り，評価時点は 301 試験では 12 週時，52 週時またはその両方，302 試験では 12 週時，308 試験では 52 週時とした。これらの評価項目は事前に規定したが，多重性の制御は行わなかった。

- 臨床的改善率：臨床的改善は，MMS がベースラインから 2 ポイント以上および 30%以上低下，かつ RB サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下または RB サブスコアが 1 以下と定義

- 内視鏡所見の正常化率：内視鏡所見の正常化は，ES が 0 と定義

- 症候的寛解率（評価時点別）：症候的寛解は，SF サブスコアが 0（またはベースラインから 1 ポイント以上低下して 1）および RB サブスコアが 0 と定義。評価時点は 2，4，8（301 試験および 302 試験），16，20，24，32，40 および 48 週時（301 試験および 308 試験）とした。

- 症候的完全寛解率（評価時点別）：症候的完全寛解は，SF サブスコアが 0 および RB サブスコアが 0 と定義。評価時点は 2，4，8，12（301 試験および 302 試験），16，20，24，32，40，48 および 52 週時（301 試験および 308 試験）とした。

健康関連 QOL の測定および医療資源の利用

健康関連 QOL の評価時点は，301 試験では 12 週時および 52 週時，302 試験では 12 週時，308 試験では 52 週時とした。

- IBDQ スコアおよびベースラインからの変化量

  - IBDQ は，妥当性が確認された 32 項目からなる質問票であり，炎症性腸疾患（UC を含む）を有する患者における健康関連 QOL の評価に用いられる。各質問に対する回答は 1～7 のグレードに分けられ、全体スコアは 32（very poor）～224（perfect）の範囲である。

- Ulcerative Colitis Patient-Reported Outcomes Signs and Symptoms スコアおよびベースラインからの変化量（308 試験を除く）
  注：本評価項目は事前に規定されていたが，301 試験では評価されず，302 試験でも少数例で評価されたのみであった。そのため，本評価の結果は集計されなかった。

- SF-36（第 2 版）の身体的および精神的側面の QOL サマリースコアならびにベースラインからの変化量

  - SF-36 は 36 の質問からなり，8 つの健康概念を測定する。8 つの概念は，身体機能，体の痛み，日常役割機能（身体），日常役割機能（精神），全体的健康感，心の健康，社会生活機能および活力である。患者は，長さの異なる Likert 尺度を用いて，項目ごとに 3～6 つの選択肢から回答する。また，SF-36 では，2 つのサマリースコアとして，身体的および精神的側面の QOL サマリースコアを算出する。

- WPAI-UC スコアおよびベースラインからの変化量

  - WPAI-UC は，6 つの質問からなり，患者は仕事および日常活動を行う能力に対する UC の影響について回答する。

- 便意切迫に関する NRS およびベースラインからの変化量
  - 便意切迫に関する NRS は 1 項目であり，0（緊急性なし）から 10（考えうる最もひっ迫した緊急度）の 11 段階のスケールを用いて，過去 24 時間の便意切迫（突然または即時の必要性）の重症度を測定する。
- 腹痛に関する NRS およびベースラインからの変化量
  - 腹痛に関する NRS は 1 項目であり、0（痛みなし）から 10（想像できる最大の痛み）の 11 段階のスケールを用いて，「過去 24 時間の最悪の腹痛」を測定する。
- UC に関連して入院した治験参加者の割合
- UC に関連して手術（結腸切除，回腸瘻造設および S 状結腸切除を含む）を要した治験参加者の割合

有効性と関連するバイオマーカー

便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量を評価した。評価時点は，2，4，8，12（301 試験および 302 試験），24 および 52 週時（301 試験および 308 試験）とした。

hs-CRP のベースラインからの変化量を評価した。評価時点は，2，4，8，12（301 試験および 302 試験），16，20，24，32，40，48 および 52 週時（301 試験および 308 試験）とした。

301 試験および 302 試験では，疾患に関連するバイオマーカーとして，免疫細胞タイプの複雑性とその経時的変化，ならびに血漿中の炎症性タンパク質の量とその経時的変化について探索的な分析を行った。評価項目の詳細は，301 試験および 302 試験の Exploratory Biomarker 統計解析計画書 7 項に示した。

2.1.4. 統計解析

301 試験および 302 試験

301 試験および 302 試験とも，特に記載しない限り，有意水準は 0.05，CI は 95%，検定はいずれも両側とした。主要評価項目および重要な副次評価項目の解析では，family-wise の第 1 種の過誤確率を 0.05（両側）で制御した。

有効性の主要解析は，FAS（無作為化され，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた治験参加者）のうちベースライン時の MMS が 5～9 の治験参加者を対象として実施した。Mantel-Haenszel 法による層別因子の重み付け解析を行い，層別因子は，登録時の生物学的製剤/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 または 7～9）とした。無作為化で用いた層（治験担当医師が報告した値）を本解析で用いた。主要評価項目および重要な副次評価項目に関する補足的な解析として，ベースライン時の MMS が 4～9 の FAS でも同様の解析を実施した。結果は，臨床的寛解を達成した治験参加者数，臨床的寛解率，臨床的寛解率の群間差（95% CI）および p 値，オッズ比（95% CI）で示した（主要評価項目の場合）。

主要評価項目を含むすべての有効性評価項目の解析では，治験参加者に次のいずれかの中間事象が発生した場合，その後のすべての評価時点ではノンレスポンダー（欠測ではない）とみなした：1）UC の悪化，有効性の欠如または UC に関連する AE による試験の中止，2）UC に対するレスキュー薬の開始，3）UC に対する併用薬のベースラインからの増量，4）試験期間中のレスキュー手術（例：結腸切除，回腸瘻造設および S 状結腸切除）の実施。レスキュー薬およびレスキュー手術は，データの盲検下レビュー時に治験依頼者が特定した。UC に対するレスキュー治療のレビューおよび分類のアルゴリズムは，301 試験の統計解析計画書 Appendix 7 および 302 試験の統計解析計画書 Appendix 8 に示した。

欠測データの主要な取り扱いは，NRI とした。また，4 つの感度分析を実施し，様々な欠測データの取り扱いを探索的に評価した［MAR を仮定した多重代入法，tipping point analysis，ランダムではない欠測（missing not at random：MNAR）を仮定した copy reference による多重代入法，および NRI と MAR を仮定した多重代入法のハイブリッド］。これらの感度分析は，ベースライン時の MMS が 5～9 の FAS で実施した。詳細は，301 試験および 302 試験の統計解析計画書に示した。

301 試験および 302 試験の統計解析の詳細は，各試験の統計解析計画書および Exploratory Biomarker 統計解析計画書に示した。

308 試験

308 試験では，すべての統計解析は記述統計量であり，投与群間での正式な比較は行わなかった。主要評価項目および重要な副次評価項目の結果は，臨床的寛解を達成した治験参加者数，臨床的寛解率，臨床的寛解率の群間差（95% CI）および両側未調整 p 値（フィッシャーの正確確率検定），オッズ比（95% CI）を示した（主要評価項目の場合）。

主要評価項目および重要な副次評価項目の解析は，FAS（同意取得後に治験に組み入れられ，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた治験参加者）で実施した。

主要評価項目を含むすべての有効性評価項目の解析では，治験参加者に次のいずれかの中間事象が発生した場合，その後のすべての評価時点でノンレスポンダー（欠測ではない）とみなした：1）有効性の欠如または UC に関連する AE による試験の中止，2）UC に対するレスキュー薬の開始，3）UC に対する併用薬のベースラインからの増量，4）試験期間中のレスキュー手術（例：結腸切除，回腸瘻造設および S 状結腸切除）の実施。レスキュー薬およびレスキュー手術は，データの盲検下レビュー時に治験依頼者が特定した。US に対するレスキュー治療のレビューおよび分類のアルゴリズムは，308 試験の統計解析計画書 Appendix 6 に示した。

欠測データの主要な取り扱いは，NRI とした。

308 試験の統計解析の詳細は，308 試験の統計解析計画書に示した。

2.1.5. 有効性の結果

301 試験では，12 週時および 52 週時の臨床的寛解率（主要評価項目）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かった。主な評価項目の結果は 3 項，4 項および M2.7.6 に，すべての評価項目の詳細な結果は 301 試験総括報告書（M5.3.5.1）に示した。

302 試験では，12 週時の臨床的寛解率（主要評価項目）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かった。主な評価項目の結果は 3 項および M2.7.6 に，すべての評価項目の詳細な結果は 302 試験総括報告書（M5.3.5.1）に示した。

308 試験では，52 週時の臨床的寛解率（主要評価項目）は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。主な評価項目の結果は 3 項，4 項および M2.7.6 に，すべての評価項目の詳細な結果は 308 試験総括報告書（M5.3.5.1）に示した。

2.2. 海外第 2 相試験（003 試験および 005 試験，いずれも評価資料）

2.2.1. 試験対象集団

主な適格基準は以下のとおりとした。

- 18～80 歳の中等症から重症の活動期にある UC 患者
- 過去 5 年間に，従来の治療（経口 5-ASA，コルチコステロイド，免疫抑制薬），抗 TNF 薬または抗インテグリン薬に対して効果不十分，反応消失または不耐であった患者
- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に UC と診断された患者（臨床所見および内視鏡検査により確定し，組織病理に関する報告書でも確認）
- 中等症から重症の活動期にある UC として MMS（治験実施計画書では，MCS の 3 コンポーネントと記載）が 4～9（かつ ES が 2 以上，RB サブスコアが 1 以上）と確認された患者
- 内視鏡検査により，結腸において活動期にある UC と確認された患者（病変が直腸近位に 15 cm 以上広がった状態）

003 試験のすべての選択基準および除外基準は，治験実施計画書 4 項に記載した。

005 試験は，003 試験を完了し，005 試験の適格基準に合致した治験参加者を対象とした。005 試験のすべての選択基準および除外基準は，治験実施計画書 4 項に記載した。

2.2.2. 試験デザイン

概要

003 試験は，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群（50 例），エトラシモド 1 mg 群（52 例）またはプラセボ群（54 例）のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けられた。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。

投与期間

003 試験では 12 週間の投与期間を設定し，12 週間の投与完了後に OLE 試験である 005 試験の適格基準に合致した治験参加者を 005 試験に登録し，更に最長 34 週間治験薬を投与した（ただし，005 試験の治験実施計画書改訂版 2.0 に基づいて登録された治験参加者は 005 試験で 40 週間投与した）。

無作為化法

層別無作為化を行い，層別因子は（a）経口コルチコステロイド併用の有無，（b）抗 TNF 薬による前治療の有無とした。

2.2.3. 評価項目

003 試験

主要評価項目

12 週時の MMS（スコアは 0～9 の範囲で，SF サブスコア，RB サブスコアおよび ES を含む）の変化量

副次評価項目

- 12 週時に ES が 1 以下に改善した治験参加者の割合
- 12 週時の MMS の 2 コンポーネント（スコアは 0～6 の範囲で，RB サブスコアおよび ES を含む）の改善
- 12 週時の TMS（スコアは 0～12 の範囲で，SF サブスコア，RB サブスコア，ES および PGA を含む）の改善

005 試験

主要評価項目

主要評価項目は，以下のとおり長期安全性とした。

- 治験薬の投与中止後 30 日までに発現した TEAE
- 治験薬の投与中止後 30 日までに発現した重篤な TEAE

副次評価項目

- 46 週時に臨床的改善を達成および維持していた治験参加者の割合：臨床的改善は，MMS が 003 試験のベースラインから 2 ポイント以上および 30%以上低下，かつ RB サブスコアが 003 試験のベースラインから 1 ポイント以上低下または RB サブスコアが 0 または 1 と定義

- 46 週時に臨床的寛解を達成および維持していた治験参加者の割合：臨床的寛解は，ES が 0 または 1（脆弱性は除く），RB サブスコアが 0 または 1，SF サブスコアが 0 または 003 試験のベースラインから 1 ポイント以上低下して 1 と定義

2.2.4. 統計解析

003 試験の主要解析は，ITT 集団（ベースライン時の MMS が 4～9）における 12 週時の MMS（SF サブスコア，RB サブスコアおよび ES）のベースラインからの変化量を ANCOVA モデルを用いて実施した。本モデルの共変量は，投与群，経口コルチコステロイド併用の有無，抗 TNF 薬による前治療の有無および各ベースライン値とした。結果は，投与群別の LSM（90% CI），LSM の群間差（90% CI）で示した。

12 週時に ES が 1 以下に改善した治験参加者の割合は，群間比較のために Mantel-Haenszel 法による層別因子の重み付け解析を行い，層別因子は，経口コルチコステロイド併用の有無および抗 TNF 薬による前治療の有無とした。MH（Mantel-Haenszel）法により調整したリスク差（90% CI）を算出した。

12 週時の MMS の 2 つのコンポーネント（RB サブスコアおよび ES）および TMS のベースラインからの変化量は，ANCOVA モデルを用いて解析した。本モデルの共変量は，投与群，経口コルチコステロイド併用の有無，抗 TNF 薬による前治療の有無および各ベースライン値とした。結果は，投与群別の LSM（90% CI），LSM の群間差（90% CI）で示した。

12 週時の有効性評価項目は，ITT 集団で解析し，欠測値の取り扱いには多重代入法を用いた。補完方法に関する詳細は，003 試験の統計解析計画書 Appendix 5 に示した。

すべての解析で，次の 2 つのモデルを用いた。1 つ目のモデルには 3 投与群（エトラシモド 2 mg 群，エトラシモド 1 mg 群およびプラセボ群）を投与群の項に含め，3 投与群をそれぞれ比較した（エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群，エトラシモド 1 mg 群とプラセボ群，エトラシモド 2 mg 群とエトラシモド 1 mg 群）。2 つ目のモデルにはエトラシモドを併合して 2 投与群（エトラシモド 2 mg および 1 mg の併合群とプラセボ群）を投与群の項に含め，2 投与群を比較した。

主要な比較は，エトラシモド 2 mg とプラセボの比較とした。主要な検定で有意であった場合，副次評価項目の検定を事前に規定した順に実施した。固定順序法を用い，規定した事前のすべての検定が統計学的に有意（$p < 0.05$）であった場合に，片側検定（有意水準 0.05）を用いて比較を行った。ただし，ある比較で統計学的に有意とならなかった場合，その後の比較は探索的なものとした。また，エトラシモド 1 mg とプラセボの比較ならびにエトラシモド 2 mg および 1 mg の併合群とプラセボ群の比較は探索的解析とし，多重性の調整は行わなかった。

005 試験では，プラセボ群が少数であったため，評価項目の正式な群間比較は実施しなかった。安全性の主要評価項目，有効性の副次評価項目，有効性の探索的評価項目について要約統計量を示した。

統計解析の詳細は，003 試験および 005 試験の統計解析計画書に示した。

2.2.5. 有効性の結果

003 試験では，MMS のベースラインからの変化量（主要評価項目）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大きかった〔LSM［標準誤差（standard error：SE）］の群間差：−0.99［0.42］，片側 p = 0.0091〕（003 試験総括報告書 Table 10）。主な評価項目の結果は M2.7.6 に，すべての評価項目の詳細な結果は 003 試験の総括報告書（M5.3.5.1）に示した。

005 試験では，主要評価項目は長期安全性であり，有効性は副次評価項目として評価した。エトラシモド 2 mg 群での臨床的改善率は，先行試験（003 試験）で受けた治療内容にかかわらず，12 週時（005 試験のベースライン）で 42.9%，EOT で 78.6%であった（005 試験総括報告書 Table 13）。エトラシモド 2 mg 群での臨床的寛解率は，先行試験（003 試験）で受けた治療内容にかかわらず，12 週時（005 試験のベースライン）で 21.4%，EOT で 39.3%であった（003 試験総括報告書 Table 14）。主な評価項目の結果は M2.7.6 に，すべての評価項目の詳細な結果は 005 試験の総括報告書（M5.3.5.2）に示した。

2.3. 国内第 2 相試験（203 試験，評価資料）

2.3.1. 試験対象集団

主な適格基準は，18〜80 歳の中等症から重症の活動期にある日本人 UC 患者，従来の治療（経口 5-ASA，全身性コルチコステロイド，AZA または 6-MP），生物学的製剤および JAK 阻害薬の 1 剤以上に対して効果不十分，反応消失または不耐であった患者，スクリーニングの 3 ヵ月以上前に UC と診断された患者（内視鏡検査および組織学的検査により確認），内視鏡検査で肛門縁から 10 cm 以上にわたって病変が認められ，活動期にある UC と確認された患者，中等症から重症の活動期にある UC として MMS が 4〜9（かつ ES が 2 以上，RB サブスコアが 1 以上）と確認された患者であった。すべての選択基準および除外基準は，203 試験の治験実施計画書 4 項に記載した。

2.3.2. 試験デザイン

203 試験は，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量範囲探索試験であった。治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群（19 例），エトラシモド 1 mg 群（17 例）またはプラセボ群（18 例）のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けられた。層別無作為化を行い，層別因子は（a）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，（b）ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無，（c）ベースライン時の疾患活動性（MMS：4〜6 または 7〜9）とした。投与期間は 12 週間（二重盲検寛解導入療法期間）とした。なお，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（M2.5.1）。

2.3.3. 評価項目

主要評価項目は，12 週時の臨床的寛解率とした。副次評価項目は，12 週時の内視鏡的改善率，症候的寛解率，粘膜治癒率，臨床的改善率および内視鏡所見の正常化率とした。

2.3.4. 統計解析

主要解析は，ベースライン時の MMS が 5～9 の FAS（無作為化され，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた治験参加者）で実施した。結果は，臨床的寛解を達成した治験参加者数，臨床的寛解率，臨床的寛解率の群間差（95% CI），オッズ比（95% CI）で示した（主要評価項目の場合）。

主要評価項目を含むすべての有効性評価項目の解析では，有効性の欠如または UC に関連する AE により試験を中止した場合，UC に対するレスキュー薬および併用禁止薬（例：免疫抑制薬やコルチコステロイド）の投与を開始した場合，UC の悪化に対して併用薬をベースラインから増量した場合，および試験期間中のレスキュー手術（例：結腸切除，回腸瘻造設および S 状結腸切除）を実施した場合，それ以降はノンレスポンダー（欠測ではない）とみなした。欠測データの主要な取り扱いは，NRI とした。統計解析の詳細は，203 試験の統計解析計画書に示した。

2.3.5. 有効性の結果

12 週時の臨床的寛解率（主要評価項目，ベースライン時の MMS が 5～9 の FAS）は，エトラシモド 2 mg 群が 26.3%（19 例中 5 例）およびエトラシモド 1 mg 群が 6.7%（15 例中 1 例）であり，プラセボ群では臨床的寛解を達成した治験参加者はいなかった。プラセボ群との差はエトラシモド 2 mg 群が 26.3%（95% CI: 6.52%, 46.12%），エトラシモド 1 mg 群が 6.7% （95% CI: −5.96%, 19.29%）であった（203 試験総括報告書 Table 7）。主な評価項目の結果は M2.7.6 に，すべての評価項目の詳細な結果は 203 試験の総括報告書（M5.3.5.1）に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団

301 試験および 302 試験を併合した PAS は，無作為化された治験参加者のうち，治験薬（エトラシモド 2 mg またはプラセボ）を 1 回以上投与された治験参加者で構成した。実際に投与された治療内容にかかわらず，無作為化された投与群別に要約した。PAS の定義は，各試験の FAS の定義に合わせた。PAS を用いて，各試験および併合解析（エトラシモド 2 mg とプラセボの比較）の結果を提示した。

308 試験の解析対象集団は，同意取得後に治験に組み入れられた治験参加者のうち，308 試験の投与期間中に治験薬（エトラシモド 2 mg またはプラセボ）を 1 回以上投与された治験参加者（すなわち FAS）で構成した。実際に投与された治療内容にかかわらず，302 試験で無作為化された投与群別に要約した。

3.1.1. 治験参加者の内訳

301 試験，302 試験および PAS の治験参加者の内訳（12 週時評価まで）を Table 2 に示した。

12 週時評価までの治験参加者の内訳は，301 試験および 302 試験で同様であった。PAS 全体で最も多かった治験薬投与の中止理由は，治験参加者の意思による中止であった。治験参加者の内訳（治験薬投与の中止理由および治験の中止理由を含む）の詳細は，M5.3.5.3 ISE Table 14.1.1 に示した。

308 試験の治験参加者の内訳を Table 3 に示した。

308 試験では，302 試験で無作為化された治験参加者 48 例のうち，42 例（エトラシモド 2 mg 群：28 例，プラセボ群：14 例）が 308 試験に登録され，治験薬を投与された。治験薬の投与を中止した治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群で 10 例（35.7%），プラセボ群で 10 例（71.4%）であり，中止理由はすべて UC の悪化であった。

Table 2. Subject Disposition (Pooled Analysis Set)

	APD334-301			APD334-302			Pooled		
Parameter	**Placebo (N=144) n (%)**	**Etrasimod 2 mg (N=289) n (%)**	**Total (N=433) n (%)**	**Placebo (N=116) n (%)**	**Etrasimod 2 mg (N=238) n (%)**	**Total (N=354) n (%)**	**Placebo (N=260) n (%)**	**Etrasimod 2 mg (N=527) n (%)**	**Total (N=787) n (%)**
Subjects Treated	144 (100.0)	289 (100.0)	433 (100.0)	116 (100.0)	238 (100.0)	354 (100.0)	260 (100.0)	527 (100.0)	787 (100.0)
Completed Week 12	128 (88.9)	266 (92.0)	394 (91.0)	98 (84.5)	203 (85.3)	301 (85.0)	226 (86.9)	469 (89.0)	695 (88.3)
Subjects who completed 12-week study treatment	124 (86.1)	265 (91.7)	389 (89.8)	105 (90.5)	214 (89.9)	319 (90.1)	229 (88.1)	479 (90.9)	708 (90.0)
Subjects who discontinued treatment prior to Week 12	20 (13.9)	24 (8.3)	44 (10.2)	11 (9.5)	24 (10.1)	35 (9.9)	31 (11.9)	48 (9.1)	79 (10.0)
Reasons for discontinuing treatment[a]									
Adverse Event	4 (2.8)	7 (2.4)	11 (2.5)	1 (0.9)	11 (4.6)	12 (3.4)	5 (1.9)	18 (3.4)	23 (2.9)
Withdrawal by subject or parent/guardian	7 (4.9)	10 (3.5)	17 (3.9)	6 (5.2)	5 (2.1)	11 (3.1)	13 (5.0)	15 (2.8)	28 (3.6)
Lack of efficacy	3 (2.1)	5 (1.7)	8 (1.8)	0	3 (1.3)	3 (0.8)	3 (1.2)	8 (1.5)	11 (1.4)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the PAS by treatment. Subject is considered to have completed 12-week study treatment if they were dispensed study bottle at Week 12 or they had a visit at Week 12 or beyond. Subject is considered to have completed 12-week study period if they have completed Week 12 visit or beyond.
a. Additional reasons for discontinuation are provided in M5.3.5.3 ISE Table 14.1.1
Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.1.1

Table 3. Subject Disposition (APD334-308 All Randomized Set)

Parameter	Placebo (N=14) n (%)	Etrasimod 2 mg (N=28) n (%)	Total (N=42) n (%)
Subjects treated	14 (100.0)	28 (100.0)	42 (100.0)
Subjects who completed treatment	4 (28.6)	18 (64.3)	22 (52.4)
Subjects who discontinued treatment	10 (71.4)	10 (35.7)	20 (47.6)
Reasons for discontinuing the treatment			
Adverse event	0	0	0
Withdrawal by subject or parent/guardian	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Study termination by sponsor	0	0	0
Disease worsening	10 (71.4)	10 (35.7)	20 (47.6)
Death	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Other	0	0	0
Subjects who completed the study	4 (28.6)	18 (64.3)	22 (52.4)
Subjects who discontinued the study	10 (71.4)	10 (35.7)	20 (47.6)
Reasons for discontinuing the study			
Adverse event	1 (7.1)	0	1 (2.4)
Withdrawal by subject or parent/guardian	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Study termination by sponsor	0	0	0
Disease worsening	8 (57.1)	10 (35.7)	18 (42.9)
Death	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Lack of efficacy	1 (7.1)	0	1 (2.4)
Other	0	0	0

Note: Percentages are based on the number of randomized subjects by treatment.
Source: Study APD334-308 CSR Table 6

3.1.2. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性

301 試験，302 試験および PAS の人口統計学的特性およびその他のベースライン特性を Table 4 に示した。

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%）であり，男性が半数をやや超えていた。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。

301 試験，302 試験および PAS の UC に関するベースライン時の疾患特性を Table 5 に示した。

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（302 試験のベースライン時のデータ）では，治験参加者の年齢（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（308 試験総括報告書 Table 9）。

308 試験では UC の罹患期間の中央値は 3.6 年であった。ベースライン時の MMS が 4～6 の治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群で 64.3%（18/28 例），プラセボ群で 50.0%（7/14 例）であった。308 試験は例数が少ないため（エトラシモド 2 mg 群：28 例，プラセボ群：14 例），他の試験との比較評価は難しいが，ベースライン時の MMS が 4～6 の治験参加者の割合は，308 試験のエトラシモド 2 mg 群が 301 試験（39.1%）および 302 試験（45.8%）より高かった。生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療歴がなかった治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群で 85.7%（24/28 例），プラセボ群で 50.0%（7/14 例）とプラセボ群で低く，また，308 試験のプラセボ群は，301 試験（71.5%）および 302 試験（73.3%）より低かった。ベースライン時に経口コルチコステロイドを併用されていた治験参加者の割合（CRF に基づく）は，エトラシモド 2 mg 群で 10.7%（3/28 例），プラセボ群で 7.1%（1/14 例）であり，いずれも 301 試験（全体で 31.2%）および 302 試験（全体で 28.0%）より低かった。抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴があった治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群で 3.6%（1/28 例），プラセボ群で 35.7%（5/14 例）とエトラシモド 2 mg 群で低く，308 試験のエトラシモド 2 mg 群は，301 試験（17.3%）および 302 試験（21.4%）より低かった（308 試験総括報告書 Table 10）。

Table 4. Demographics and Baseline Characteristics (Pooled Analysis Set)

		Study APD334-301			Study APD334-302			Pooled		
Parameter	**Statistic**	**Placebo (N = 144)**	**Etrasimod 2 mg (N = 289)**	**Total (N = 433)**	**Placebo (N = 116)**	**Etrasimod 2 mg (N = 238)**	**Total (N = 354)**	**Placebo (N = 260)**	**Etrasimod 2 mg (N = 527)**	**Total (N = 787)**
Age on consent (Years)	n	144	289	433	116	238	354	260	527	787
	Median	35.5	40.0	38.0	38.0	37.5	38.0	37.0	38.0	38.0
	Min-Max	17-78	18-78	17-78	17-72	16-73	16-73	17-78	16-78	16-78
Sex										
Male	n (%)	88 (61.1)	152 (52.6)	240 (55.4)	73 (62.9)	135 (56.7)	208 (58.8)	161 (61.9)	287 (54.5)	448 (56.9)
Female	n (%)	56 (38.9)	137 (47.4)	193 (44.6)	43 (37.1)	103 (43.3)	146 (41.2)	99 (38.1)	240 (45.5)	339 (43.1)
Race										
White	n (%)	129 (89.6)	256 (88.6)	385 (88.9)	88 (75.9)	176 (73.9)	264 (74.6)	217 (83.5)	432 (82.0)	649 (82.5)
Black or African American	n (%)	3 (2.1)	6 (2.1)	9 (2.1)	2 (1.7)	2 (0.8)	4 (1.1)	5 (1.9)	8 (1.5)	13 (1.7)
Asian	n (%)	9 (6.3)	22 (7.6)	31 (7.2)	25 (21.6)	47 (19.7)	72 (20.3)	34 (13.1)	69 (13.1)	103 (13.1)
American Indian or Alaska Native	n (%)	3 (2.1)	1 (0.3)	4 (0.9)	1 (0.9)	6 (2.5)	7 (2.0)	4 (1.5)	7 (1.3)	11 (1.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Multiple	n (%)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Not Reported	n (%)	0	4 (1.4)	4 (0.9)	0	6 (2.5)	6 (1.7)	0	10 (1.9)	10 (1.3)
Ethnicity										
Hispanic or Latino	n (%)	7 (4.9)	12 (4.2)	19 (4.4)	9 (7.8)	10 (4.2)	19 (5.4)	16 (6.2)	22 (4.2)	38 (4.8)
Not Hispanic or Latino	n (%)	136 (94.4)	275 (95.2)	411 (94.9)	107 (92.2)	226 (95.0)	333 (94.1)	243 (93.5)	501 (95.1)	744 (94.5)
Unknown	n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.3)	0	2 (0.4)	2 (0.3)
Not reported	n (%)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
Woman of childbearing potential	n (%)									
Yes		40 (27.8)	90 (31.1)	130 (30.0)	30 (25.9)	75 (31.5)	105 (29.7)	70 (26.9)	165 (31.3)	235 (29.9)

Table 4. Demographics and Baseline Characteristics (Pooled Analysis Set)

		Study APD334-301			Study APD334-302			Pooled		
Parameter	**Statistic**	**Placebo (N = 144)**	**Etrasimod 2 mg (N = 289)**	**Total (N = 433)**	**Placebo (N = 116)**	**Etrasimod 2 mg (N = 238)**	**Total (N = 354)**	**Placebo (N = 260)**	**Etrasimod 2 mg (N = 527)**	**Total (N = 787)**
No		16 (11.1)	47 (16.3)	63 (14.5)	13 (11.2)	28 (11.8)	41 (11.6)	29 (11.2)	75 (14.2)	104 (13.2)
BMI (kg/m^2)										
	n	144	289	433	116	238	354	260	527	787
	Mean	25.26	25.40	25.35	25.18	24.27	24.57	25.23	24.89	25.00
	SD	5.367	5.517	5.462	4.405	4.823	4.703	4.952	5.240	5.146
	Median	25.19	24.48	24.65	24.34	23.49	23.81	24.71	24.01	24.23
	Min-Max	16.2-49.7	13.0-51.1	13.0-51.1	15.4-39.1	15.8-40.4	15.4-40.4	15.4-49.7	13.0-51.1	13.0-51.1
Region										
North America	n (%)	30 (20.8)	49 (17.0)	79 (18.2)	9 (7.8)	20 (8.4)	29 (8.2)	39 (15.0)	69 (13.1)	108 (13.7)
Western Europe	n (%)	12 (8.3)	25 (8.7)	37 (8.5)	5 (4.3)	22 (9.2)	27 (7.6)	17 (6.5)	47 (8.9)	64 (8.1)
Eastern Europe	n (%)	89 (61.8)	178 (61.6)	267 (61.7)	62 (53.4)	128 (53.8)	190 (53.7)	151 (58.1)	306 (58.1)	457 (58.1)
Other	n (%)	13 (9.0)	37 (12.8)	50 (11.5)	40 (34.5)	68 (28.6)	108 (30.5)	53 (20.4)	105 (19.9)	158 (20.1)
Alcohol consumption (Yes)	n (%)	34 (23.6)	79 (27.3)	113 (26.1)	29 (25.0)	63 (26.5)	92 (26.0)	63 (24.2)	142 (26.9)	205 (26.0)
Tobacco use (Yes)	n (%)	31 (21.5)	68 (23.5)	99 (22.9)	28 (24.1)	57 (23.9)	85 (24.0)	59 (22.7)	125 (23.7)	184 (23.4)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the PAS by treatment. Median value used to define subgroups is based on PAS.
Contributing countries in each region: North America: United States of America, Canada; Western Europe: Austria, Belgium, Denmark, France, Germany, Great Britain, Italy, Netherlands, Portugal, Spain; Eastern Europe: Belarus, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Georgia, Hungary, Latvia, Lithuania, Moldova, Poland, Romania, Russia, Serbia, Slovakia, Ukraine; Other: Argentina, Australia, Chile, India, Israel, Japan, Lebanon, Mexico, South Africa, South Korea, Thailand, Turkey.
Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.1.2.1, Study APD334-301 CSR Table 14.1.1.2, Study APD334-302 CSR Table 14.1.1.2

Table 5. Baseline Characteristics Related to Ulcerative Colitis (Pooled Analysis Set)

		Study APD334-301			Study APD334-302			Pooled		
Parameter	Statistic	Placebo (N=144)	Etrasimod 2 mg (N=289)	Total (N=433)	Placebo (N=116)	Etrasimod 2 mg (N=238)	Total (N=354)	Placebo (N=260)	Etrasimod 2 mg (N=527)	Total (N=787)
Extent of disease										
Left-sided colitis/ proctosigmoiditis	n (%)	90 (62.5)	172 (59.5)	262 (60.5)	63 (54.3)	146 (61.3)	209 (59.0)	153 (58.8)	318 (60.3)	471 (59.8)
Pancolitis	n (%)	47 (32.6)	93 (32.2)	140 (32.3)	41 (35.3)	77 (32.4)	118 (33.3)	88 (33.8)	170 (32.3)	258 (32.8)
Proctitis[a]	n (%)	6 (4.2)	22 (7.6)	28 (6.5)	12 (10.3)	15 (6.3)	27 (7.6)	18 (6.9)	37 (7.0)	55 (7.0)
MMS	n	144	289	433	116	238	354	260	527	787
	Mean	6.7	6.7	6.7	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6
	SD	1.15	1.20	1.18	1.21	1.23	1.23	1.18	1.22	1.20
	Median	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
	Min-Max	4-9	4-9	4-9	4-9	4-9	4-9	4-9	4-9	4-9
MMS Group (Actual)[b]										
4 to 6	n (%)	57 (39.6)	113 (39.1)	170 (39.3)	53 (45.7)	109 (45.8)	162 (45.8)	110 (42.3)	222 (42.1)	332 (42.2)
7 to 9	n (%)	87 (60.4)	176 (60.9)	263 (60.7)	63 (54.3)	129 (54.2)	192 (54.2)	150 (57.7)	305 (57.9)	455 (57.8)
5 to 7	n (%)	99 (68.8)	189 (65.4)	288 (66.5)	82 (70.7)	155 (65.1)	237 (66.9)	181 (69.6)	344 (65.3)	525 (66.7)
8 to 9	n (%)	36 (25.0)	85 (29.4)	121 (27.9)	30 (25.9)	67 (28.2)	97 (27.4)	66 (25.4)	152 (28.8)	218 (27.7)
RB subscore										
1	n (%)	57 (39.6)	106 (36.7)	163 (37.6)	39 (33.6)	95 (39.9)	134 (37.9)	96 (36.9)	201 (38.1)	297 (37.7)
2	n (%)	83 (57.6)	160 (55.4)	243 (56.1)	70 (60.3)	135 (56.7)	205 (57.9)	153 (58.8)	295 (56.0)	448 (56.9)
3	n (%)	4 (2.8)	23 (8.0)	27 (6.2)	7 (6.0)	8 (3.4)	15 (4.2)	11 (4.2)	31 (5.9)	42 (5.3)
SF subscore										
0	n (%)	2 (1.4)	4 (1.4)	6 (1.4)	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (0.8)	3 (1.2)	6 (1.1)	9 (1.1)
1	n (%)	16 (11.1)	28 (9.7)	44 (10.2)	15 (12.9)	33 (13.9)	48 (13.6)	31 (11.9)	61 (11.6)	92 (11.7)
2	n (%)	45 (31.3)	91 (31.5)	136 (31.4)	40 (34.5)	77 (32.4)	117 (33.1)	85 (32.7)	168 (31.9)	253 (32.1)
3	n (%)	81 (56.3)	166 (57.4)	247 (57.0)	60 (51.7)	126 (52.9)	186 (52.5)	141 (54.2)	292 (55.4)	433 (55.0)
Endoscopic subscore										
2	n (%)	56 (38.9)	126 (43.6)	182 (42.0)	56 (48.3)	109 (45.8)	165 (46.6)	112 (43.1)	235 (44.6)	347 (44.1)
3	n (%)	88 (61.1)	163 (56.4)	251 (58.0)	60 (51.7)	129 (54.2)	189 (53.4)	148 (56.9)	292 (55.4)	440 (55.9)
PGA										
0	n (%)	1 (0.7)	3 (1.0)	4 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)	5 (1.4)	3 (1.2)	6 (1.1)	9 (1.1)
1	n (%)	4 (2.8)	8 (2.8)	12 (2.8)	4 (3.4)	11 (4.6)	15 (4.2)	8 (3.1)	19 (3.6)	27 (3.4)
2	n (%)	84 (58.3)	181 (62.6)	265 (61.2)	75 (64.7)	160 (67.2)	235 (66.4)	159 (61.2)	341 (64.7)	500 (63.5)
3	n (%)	53 (36.8)	95 (32.9)	148 (34.2)	28 (24.1)	58 (24.4)	86 (24.3)	81 (31.2)	153 (29.0)	234 (29.7)

Table 5. Baseline Characteristics Related to Ulcerative Colitis (Pooled Analysis Set)

		Study APD334-301			Study APD334-302			Pooled		
Parameter	Statistic	Placebo (N=144)	Etrasimod 2 mg (N=289)	Total (N=433)	Placebo (N=116)	Etrasimod 2 mg (N=238)	Total (N=354)	Placebo (N=260)	Etrasimod 2 mg (N=527)	Total (N=787)
TMS	n	142	287	429	109	232	341	251	519	770
	Mean	9.0	9.0	9.0	8.8	8.7	8.7	8.9	8.9	8.9
	SD	1.43	1.50	1.48	1.54	1.52	1.53	1.48	1.52	1.50
	Median	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
	Min-Max	6-12	5-12	5-12	5-12	4-12	4-12	5-12	4-12	4-12
Fecal calprotectin (mg/kg)	n	143	286	429	114	237	351	257	523	780
	Mean	2640.3	2459.8	2520.0	2053.5	2333.5	2242.6	2380.0	2402.6	2395.2
	SD	5324.98	4520.91	4798.41	4251.55	5009.95	4772.57	4877.75	4744.55	4785.72
	Median	1135.7	1084.1	1125.4	834.6	953.0	908.9	953.0	1009.1	993.7
	Min-Max	5-46190	4-33464	4-46190	4-29656	8-41794	4-41794	4-46190	4-41794	4-46190
C-reactive protein (mg/L)	n	144	289	433	116	238	354	260	527	787
	Mean	10.9	9.6	10.0	8.1	7.5	7.7	9.6	8.6	9.0
	SD	18.08	15.52	16.41	15.74	12.56	13.66	17.10	14.28	15.27
	Median	3.2	4.3	3.8	2.7	3.5	3.3	3.0	3.8	3.5
	Min-Max	0-108	0-102	0-108	0-97	0-85	0-97	0-108	0-102	0-108
Duration of UC (years)	n	144	289	433	116	238	354	260	527	787
	Mean	5.9	7.5	6.9	7.7	7.3	7.4	6.7	7.4	7.1
	SD	5.52	8.00	7.30	7.32	6.61	6.84	6.43	7.40	7.09
	Median	4.5	4.7	4.6	4.8	4.7	4.7	4.5	4.7	4.7
	Min-Max	0-31	0-38	0-38	0-35	0-31	0-35	0-35	0-38	0-38
Number of prior biologic/JAKi therapies										
0	n (%)	103 (71.5)	219 (75.8)	322 (74.4)	85 (73.3)	171 (71.8)	256 (72.3)	188 (72.3)	390 (74.0)	578 (73.4)
1	n (%)	25 (17.4)	37 (12.8)	62 (14.3)	18 (15.5)	31 (13.0)	49 (13.8)	43 (16.5)	68 (12.9)	111 (14.1)
>1	n (%)	16 (11.1)	33 (11.4)	49 (11.3)	13 (11.2)	36 (15.1)	49 (13.8)	29 (11.2)	69 (13.1)	98 (12.5)
Number of acute exacerbations										
0	n (%)	14 (9.7)	30 (10.4)	44 (10.2)	22 (19.0)	49 (20.6)	71 (20.1)	36 (13.8)	79 (15.0)	115 (14.6)
1	n (%)	63 (43.8)	134 (46.4)	197 (45.5)	57 (49.1)	105 (44.1)	162 (45.8)	120 (46.2)	239 (45.4)	359 (45.6)
2	n (%)	44 (30.6)	82 (28.4)	126 (29.1)	25 (21.6)	57 (23.9)	82 (23.2)	69 (26.5)	139 (26.4)	208 (26.4)
3	n (%)	17 (11.8)	24 (8.3)	41 (9.5)	7 (6.0)	19 (8.0)	26 (7.3)	24 (9.2)	43 (8.2)	67 (8.5)
4	n (%)	2 (1.4)	10 (3.5)	12 (2.8)	5 (4.3)	3 (1.3)	8 (2.3)	7 (2.7)	13 (2.5)	20 (2.5)
5	n (%)	2 (1.4)	0	2 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.4)
6	n (%)	1 (0.7)	5 (1.7)	6 (1.4)	0	3 (1.3)	3 (0.8)	1 (0.4)	8 (1.5)	9 (1.1)

Table 5. Baseline Characteristics Related to Ulcerative Colitis (Pooled Analysis Set)

		Study APD334-301			Study APD334-302			Pooled		
Parameter	Statistic	Placebo (N=144)	Etrasimod 2 mg (N=289)	Total (N=433)	Placebo (N=116)	Etrasimod 2 mg (N=238)	Total (N=354)	Placebo (N=260)	Etrasimod 2 mg (N=527)	Total (N=787)
7	n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
8	n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
9	n (%)	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.6)	4 (0.5)
Number of surgeries for UC	n	144	289	433	116	238	354	260	527	787
	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SD	0.08	0.12	0.11	0.00	0.00	0.00	0.06	0.09	0.08
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min-Max	0-1	0-1	0-1	0	0	0	0-1	0-1	0-1
Number of hospitalizations	n	144	289	433	116	238	354	260	527	787
	Mean	0.9	0.8	0.8	1.0	0.9	0.9	0.9	0.8	0.9
	SD	2.31	1.34	1.72	1.77	1.92	1.87	2.08	1.63	1.79
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min-Max	0-19	0-9	0-19	0-10	0-14	0-14	0-19	0-14	0-19
Baseline corticosteroid use actual[b]	n (%)	42 (29.2)	93 (32.2)	135 (31.2)	34 (29.3)	65 (27.3)	99 (28.0)	76 (29.2)	158 (30.0)	234 (29.7)
Baseline corticosteroid use reported[b]	n (%)	46 (31.9)	96 (33.2)	142 (32.8)	38 (32.8)	78 (32.8)	116 (32.8)	84 (32.3)	174 (33.0)	258 (32.8)
Baseline oral systemic corticosteroid use[c]	n (%)	42 (29.2)	93 (32.2)	135 (31.2)	34 (29.3)	64 (26.9)	98 (27.7)	76 (29.2)	157 (29.8)	233 (29.6)
Baseline oral topically active corticosteroid use[d]	n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Baseline oral 5-ASA use	n (%)	109 (75.7)	225 (77.9)	334 (77.1)	94 (81.0)	201 (84.5)	295 (83.3)	203 (78.1)	426 (80.8)	629 (79.9)
Prior failure of anti-TNFα	n (%)	30 (20.8)	50 (17.3)	80 (18.5)	24 (20.7)	51 (21.4)	75 (21.2)	54 (20.8)	101 (19.2)	155 (19.7)

a. Isolated proctitis, as assessed by the Investigator
b. Reported stratum is from the IWRS and actual stratum is derived from relevant CRF pages.
c. Systemic corticosteroid use is defined by ATC 4 of A07EA or H02AB AND PT not equal to beclomethasone dipropionate or beclometasone dipropionate.
d. Topically active corticosteroid use is defined by ATC 4 not equal to A07EA or H02AB AND PT of beclomethasone dipropionate or beclometasone dipropionate.

Note: Percentages are based on the number of subjects in the PAS by treatment. Median value used to define subgroups is based on PAS.
Duration of UC (years) is calculated as (informed consent date – diagnosis date + 1)/365.25
Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.1.2.2

3.1.3. 治験薬の曝露

301 試験および 302 試験のエトラシモドの投与期間は異なっていた。PAS では，計 527 例にエトラシモド 2 mg が投与され，曝露期間の平均値は 26.3 週間であった。治験薬の曝露に関する詳細は，M5.3.5.3 ISE Table 14.1.5 に示した。

308 試験では，28 例にエトラシモド 2 mg が投与され，曝露期間の平均値は 29.2 週間であった（308 試験総括報告書 Table 13）。

3.1.4. 病歴および併用薬

PAS 全体で併用薬として最も多く報告された ATC 2 の治療分類は，試験で必要な手順であった大腸内視鏡検査の前処置に用いる薬剤［便秘薬（86.0%），麻酔薬（43.1%）および精神抑制薬（22.2%）］および UC に対して投与された薬剤［止痢薬（79.5%）および全身用副腎皮質ステロイド（27.3%）］であった。その他に多くみられた併用薬は，鎮痛薬（22.5%），抗貧血製剤（例：鉄剤およびビタミン B12）（22.5%），機能的胃腸疾患用薬（21.7%），胃酸関連疾患用薬（17.5%），ビタミン（15.2%），ワクチン（COVID-19 ワクチンを含む）（14.1%），眼科用薬（12.6%）および全身用抗菌薬（12.3%）であった。併用薬の使用は，投与群間で同様であった。併用薬（治療分類および基本語）を各試験および併合の投与群別に M5.3.5.3 ISE Table 14.1.3 に示した。

PAS 全体で最も多く報告された病歴（器官別大分類）は，UC を含む「胃腸障害」（95.4%）であった。その他に多くみられた病歴（器官別大分類）は，「外科および内科処置」（25.8%），「筋骨格系および結合組織障害」（24.1%）および「代謝および栄養障害」（23.8%）であった。病歴は，投与群間で同様であった。病歴（器官別大分類および基本語）を各試験および併合の投与群別に M5.3.5.3 ISE Table 14.1.4 に示した。

308 試験での併用薬は，308 試験の治験薬の初回投与前または初回投与以降から使用され，308 試験の初回投与以降に終了または 308 試験の終了時まで継続した場合と定義した。併用薬として多く報告された ATC 2 の治療分類は，止痢薬（88.1%），眼科用薬（57.1%），便秘薬（54.8%），ワクチン（52.4%），機能的胃腸疾患用薬（47.6%），鎮痛薬（45.2%），その他の消化管および代謝用製剤（38.1%），麻酔薬（35.7%），精神抑制薬（33.3%），胃酸関連疾患用薬（23.8%），抗炎症および抗リウマチ製剤（21.4%），全身用抗ヒスタミン薬（19.0%）であった（308 試験総括報告書 Table 14.1.4.1）。

308 試験で多く報告された主な病歴（器官別大分類）は，UC を含む「胃腸障害」（100.0%），「神経系障害」（33.3%），「免疫系障害」（31.0%），「代謝および栄養障害」（31.0%）および「皮膚および皮下組織障害」（28.6%）であった（308 試験総括報告書 Table 14.1.5）。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

有効性の結果については，PAS のうちベースライン時の MMS が 5～9 の治験参加者を対象とした「併合解析」（301 試験および 302 試験のエトラシモド 2 mg とプラセボの比較）の結果および個々の試験の結果を提示した。本項以降では，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。

併合解析に含まれていない個々の試験または評価時点（すなわち，301 試験の 52 週時の評価項目および 308 試験）の結果は，併合解析の結果とは別に提示した。

301 試験および 308 試験の 52 週時の主要評価項目および副次評価項目の結果については，4 項に示した。

3.2.1. 有効性の主要評価項目

3.2.1.1. 12 週時の臨床的寛解率

301 試験，302 試験および併合解析での 12 週時の臨床的寛解率を Table 6 に示した。

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時の臨床的寛解率（定義は 2.1.3 項参照）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。一方，302 試験のプラセボ群で臨床的寛解率が高かったため，臨床的寛解率の群間差は 301 試験で 302 試験と比較して大きかった。この臨床的寛解率の違いは，ベースライン時の疾患特性および人口統計学的特性の違いによるものではなかった（ベースライン時の疾患特性および人口統計学的特性は試験間で同様であった）。12 週時の臨床的寛解率で用いられた欠測データの主要な取り扱いは，NRI とした。

12 週時の臨床的寛解率の感度分析および補足的な解析の結果（M5.3.5.3 ISE Table 14.2.1.2 および Table 14.2.1.3）は，主要解析の結果と一致していた。

Table 6. Clinical Remission at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
Timepoint Summary	**Placebo (N = 135)**	**Etrasimod 2 mg (N = 274)**	**Placebo (N = 112)**	**Etrasimod 2 mg (N = 222)**	**Placebo (N = 247)**	**Etrasimod 2 mg (N = 496)**
Week 12						
Responders[a], n (%)	10 (7.4)	74 (27.0)	17 (15.2)	55 (24.8)	27 (10.9)	129 (26.0)
% Difference from Placebo		19.60		9.60		15.08
Odds Ratio (95% CI) [b]		4.68 (2.32, 9.44)		1.90 (1.03, 3.52)		2.95 (1.87, 4.65)
% Difference (95% CI) [b]		19.75 (12.88, 26.63)		9.69 (1.14, 18.23)		15.20 (9.77, 20.63)
2-sided p-value[b]		<0.001		0.026		<0.001

a. Responders are defined as subjects who have SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥ 1 point decrease from Baseline), RB subscore = 0, and ES ≤ 1 (excluding friability).

b. Estimates are from a CMH test, stratified by study (for Pooled analysis only), naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry (Y/N), Baseline corticosteroid use (Y/N), and Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9). Ratio is for etrasimod over placebo. Difference (%) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weights. Unadjusted p-value is reported. The 2-sided p-value is to test the hypothesis of the risk difference being 0.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.
Subjects missing an assessment at the specified analysis visit are considered nonresponders.
Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.1.1

3.2.2. 有効性の重要な副次評価項目

3.2.2.1. 12 週時の内視鏡的改善率

301 試験，302 試験および併合解析での 12 週時の内視鏡的改善率を Table 7 に示した。

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時の内視鏡的改善率（定義は 2.1.3 項参照）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かった。

12 週時の内視鏡的改善率の感度分析および補足的な解析の結果（M5.3.5.3 ISE Table 14.2.2.1a および Table 14.2.2.1b）は，主要解析の結果と一致していた。

Table 7. Endoscopic Improvement at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
Timepoint Summary	**Placebo (N = 135)**	**Etrasimod 2 mg (N = 274)**	**Placebo (N = 112)**	**Etrasimod 2 mg (N = 222)**	**Placebo (N = 247)**	**Etrasimod 2 mg (N = 496)**
Week 12						
Responders[a], n (%)	19 (14.1)	96 (35.0)	21 (18.8)	68 (30.6)	40 (16.2)	164 (33.1)
% Difference from placebo		20.96		11.88		16.87
Odds ratio (95% CI)[b]		3.33 (1.93, 5.76)		2.03 (1.14, 3.60)		2.66 (1.79, 3.94)
% Difference (95% CI)[b]		21.18 (13.03, 29.32)		12.11 (3.00, 21.23)		17.08 (10.99, 23.18)
2-sided p-value[b]		<0.001		0.009		<0.001

a. Responders are defined as subjects who have an ES≤ 1 (excluding friability).

b. Estimates are from a CMH test, stratified by study (for Pooled analysis only), naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry (Y/N), Baseline corticosteroid use (Y/N), and Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9). Ratio is for etrasimod over placebo. Difference (%) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weights. Unadjusted p-value is reported. The 2-sided p-value is to test the hypothesis of the risk difference being 0.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.
Subjects missing an assessment at the specified analysis visit are considered nonresponders.
Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.2.1

3.2.2.2. 12 週時の症候的寛解率

301 試験，302 試験および併合解析での 12 週時の症候的寛解率を Table 8 に示した。

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時の症候的寛解率（定義は 2.1.3 項参照）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かった。

症候的寛解は，治験参加者が遠隔で入力可能な電子日誌（electronic diary: eDiary）の内容に基づくものであったことから，COVID-19 パンデミックにより欠測となったデータの影響（1.3 項参照）を評価する感度分析は実施しなかった。12 週時の症候的寛解率の補足的な解析の結果（M5.3.5.3 ISE Table 14.2.2.2b）は，主要解析の結果と一致していた。

Table 8. Symptomatic Remission at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
Timepoint Summary	Placebo (N = 135)	Etrasimod 2 mg (N = 274)	Placebo (N = 112)	Etrasimod 2 mg (N = 222)	Placebo (N = 247)	Etrasimod 2 mg (N =496)
Week 12						
Responders[a], n (%)	29 (21.5)	126 (46.0)	33 (29.5)	104 (46.8)	62 (25.1)	230 (46.4)
% Difference from Placebo		24.50		17.38		21.27
Odds Ratio (95% CI)[b]		3.14 (1.95, 5.06)		2.13 (1.31, 3.46)		2.61 (1.86, 3.66)
% Difference (95% CI)[b]		24.55 (15.46, 33.63)		17.48 (6.81, 28.15)		21.35 (14.41, 28.30)
2-sided p-value[b]		<0.001		0.001		<0.001

a. Responders are defined as subjects who have SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥ 1 point decrease from Baseline) and RB subscore = 0.

b. Estimates are from a CMH test, stratified by study (for Pooled analysis only), naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry (Y/N), Baseline corticosteroid use (Y/N), and Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9). Ratio is for etrasimod over placebo. Difference (%) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weights. Unadjusted p-value is reported. The 2-sided p-value is to test the hypothesis of the risk difference being 0.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.
Subjects missing an assessment at the specified analysis visit are considered nonresponders.
Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.2.2

3.2.2.3. 12 週時の粘膜治癒率

301 試験，302 試験および併合解析での 12 週時の粘膜治癒率を Table 9 に示した。

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時の粘膜治癒率（定義は 2.1.3 項参照）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かった。

12 週時の粘膜治癒率の感度分析および補足的な解析の結果（M5.3.5.3 ISE Table 14.2.2.3a および Table 14.2.2.3b）は，主要解析の結果と一致していた。

Table 9. Mucosal Healing at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
Timepoint Summary	Placebo (N = 135)	Etrasimod 2 mg (N = 274)	Placebo (N = 112)	Etrasimod 2 mg (N = 222)	Placebo (N = 247)	Etrasimod 2 mg (N = 496)
Week 12						
Responders[a], n (%)	6 (4.4)	58 (21.2)	10 (8.9)	36 (16.2)	16 (6.5)	94 (19.0)
% Difference from Placebo		16.72		7.29		12.47
Odds Ratio (95% CI)[b]		5.38 (2.32, 12.45)		2.09 (0.97, 4.50)		3.43 (1.97, 5.98)
% Difference (95% CI)[b]		16.88 (10.78, 22.98)		7.44 (0.50, 14.39)		12.61 (8.00, 17.23)
2-sided p-value[b]		<0.001		0.036		<0.001

a. Responders are defined as subjects who have an ES ≤ 1 (excluding friability) with histologic remission measured by a Geboes Index score < 2.0.

b. Estimates are from a CMH test, stratified by study (for Pooled analysis only), naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry (Y/N), Baseline corticosteroid use (Y/N), and Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9). Ratio is for etrasimod over placebo. Difference (%) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weights. Unadjusted p-value is reported. The 2-sided p-value is to test the hypothesis of the risk difference being 0.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.
Subjects missing an assessment at the specified analysis visit are considered nonresponders.
Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.2.3

3.2.3. 有効性のその他の評価項目

本項では，有効性のその他の評価項目の経時的変化を示すため第 3 相試験の 52 週時の結果も提示した。主要および重要な副次評価項目に関する第 3 相試験の 52 週時の結果は 4 項に示した。

3.2.3.1. 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。

12 週時までに UC に関連して入院した治験参加者の割合および UC に関連して手術を要した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で差はみられなかった。ただし，両群とも，入院または手術を要した治験参加者が少なかったことから，本解析結果の解釈には限界がある。

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。

3.2.3.1.1. MMS およびサブスコア

3.2.3.1.1.1. MMS

併合解析

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時の MMS 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大きかった（Table 10）。MMS に関する結果の詳細は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.4.1 に示した。

Table 10. MMS Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
Statistic	**Placebo (N = 135)**	**Etrasimod 2 mg (N = 274)**	**Placebo (N = 112)**	**Etrasimod 2 mg (N = 222)**	**Placebo (N = 247)**	**Etrasimod 2 mg (N = 496)**
n	116	245	99	197	215	442
LS Mean Difference		−1.59		−1.05		−1.34
(95% CI)[a]		(−2.08, −1.10)		(−1.57, −0.53)		(−1.70, −0.99)

a. Estimates are from ANCOVA for change from Baseline with a covariate for Baseline score, and factors for study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry, Baseline corticosteroid use, Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9), treatment, visit.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.

Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.4.1

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，52 週時の MMS 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大きかった［LSM の群間差：–1.40（95% CI: –2.09, –0.70），両側 $p < 0.001$］（301 試験総括報告書 Table 14.2.23）。MMS に関する結果の詳細は，301 試験総括報告書 11.4.1.4.9 項に示した。

308 試験では，52 週時の MMS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は，エトラシモド 2 mg 群（18 例）で–3.5（2.04），プラセボ群（4 例）で–1.8（1.71）であり，エトラシモド 2 mg 群で数値的に大きかった（308 試験総括報告書 Table 14.2.4.6）。MMS に関する結果の詳細は，308 試験総括報告書 5.1.4.4 項に示した。

3.2.3.1.1.2. RB サブスコア

併合解析

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時の RB サブスコア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大きかった（Table 11）。RB サブスコアに関する結果の詳細は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.4.2 に示した。

Table 11. RB Subscore Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

	APD334-301		APD334-302		Pooled	
Statistic	**Placebo (N = 135)**	**Etrasimod 2 mg (N = 274)**	**Placebo (N = 112)**	**Etrasimod 2 mg (N = 222)**	**Placebo (N = 247)**	**Etrasimod 2 mg (N = 496)**
n	117	246	100	198	217	444
LS Mean Difference		−0.42		−0.36		−0.40
(95% CI)[a]		(−0.60, −0.24)		(−0.55, −0.18)		(−0.53, −0.27)

a. Estimates are from MMRM for change from Baseline with a covariate for Baseline score, and factors for study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry, Baseline corticosteroid use, Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9), treatment, visit, treatment by visit interaction.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.

Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.4.2

補足データ（経時的推移および第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，RB サブスコアの改善は，4 週時にエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して顕著に大きくなり，12 週時まで持続した［併合解析での 4 週時の LSM の群間差：–0.34（95% CI: –0.46, –0.22）］（M5.3.5.3 ISE Table 14.2.4.2）。301 試験および 302 試験では，RB サブスコアが 0 であった治験参加者の割合は，4 週時にエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して高く，12 週時まで持続した（301 試験総括報告書 Table 27，302 試験総括報告書 Table 22）。また，RB スコアが 1 ポイント以上低下した治験参加者の割合も，4 週時（302 試験では 2 週時以降）にエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して高く，12 週時まで持続した（301 試験総括報告書 Table 26，302 試験総括報告書 Table 21）。

301 試験では，52 週時の RB サブスコアのベースラインからの変化量は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で同様であった［LSM の群間差：–0.14（95% CI: –0.35, 0.08），両側 p = 0.205］（301 試験総括報告書 Table 14.2.24）。多くの治験参加者は，52 週時に RB サブスコアが 0 であり（エトラシモド 2 mg 群：88.2%，プラセボ群：76.9%）（301 試験総括報告書 Table 27），RB サブスコアが 1 ポイント以上低下しており（エトラシモド 2 mg 群：94.1%，プラセボ群：82.1%）（301 試験総括報告書 Table 26），エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で差はみられなかった。

308 試験では，MMS の各サブスコアの推移は検討していない。

3.2.3.1.1.3. SF サブスコア

併合解析

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時の SF サブスコア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大きかった（Table 12）。SF サブスコアに関する結果の詳細は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.4.3 に示した。

Table 12. SF Subscore Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
Statistic	**Placebo (N = 135)**	**Etrasimod 2 mg (N = 274)**	**Placebo (N = 112)**	**Etrasimod 2 mg (N = 222)**	**Placebo (N = 247)**	**Etrasimod 2 mg (N = 496)**
n	117	246	100	198	217	444
LS Mean Difference		−0.64		−0.37		−0.52
(95% CI)[a]		(−0.85, −0.44)		(−0.61, −0.14)		(−0.68, −0.36)

a. Estimates are from MMRM for change from Baseline with a covariate for Baseline score, and factors for study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry, Baseline corticosteroid use, Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9), treatment, visit, treatment by visit interaction.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.

Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.4.3

補足データ（経時的推移および第 3 相試験 52 週時データ）

併合解析では，SF サブスコアの改善は，2 週時にはエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きくなった［LSM の群間差：–0.20（95% CI: –0.32, –0.08）］（M5.3.5.3 ISE Table 14.2.4.3）。

301 試験では，52 週時の SF サブスコア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大きかった［LSM の群間差：–0.52（95% CI: –0.80, –0.24），両側 $p < 0.001$］（301 試験総括報告書 Table 14.2.24）。

308 試験では，MMS の各サブスコアの推移は検討していない。

3.2.3.1.1.4. RB サブスコアと SF サブスコアの合計値

併合解析

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時の RB サブスコアと SF サブスコアの合計値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大きかった（Table 13）。RB サブスコアと SF サブスコアの合計値に関する結果の詳細は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.4.4 に示した。

Table 13. Sum of RB and SF Subscores Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
Statistic	**Placebo (N = 135)**	**Etrasimod 2 mg (N = 274)**	**Placebo (N = 112)**	**Etrasimod 2 mg (N = 222)**	**Placebo (N = 247)**	**Etrasimod 2 mg (N = 496)**
n	117	246	100	198	217	444
LS Mean Difference		−1.07		−0.75		−0.91
(95% CI)[a]		(−1.43, −0.71)		(−1.11, −0.38)		(−1.17, −0.65)

a. Estimates are from MMRM for change from Baseline with a covariate for Baseline score, and factors for study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry, Baseline corticosteroid use, Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9), treatment, visit, treatment by visit interaction.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.

Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.4.4

補足データ（経時的推移および第 3 相試験 52 週時データ）

併合解析では，RB サブスコアと SF サブスコアの合計値の改善は，2 週時にはエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して顕著に大きくなった［LSM の群間差：–0.31（95% CI: −0.52, −0.10）］（M5.3.5.3 ISE Table 14.2.4.4）。

301 試験では，52 週時の RB サブスコアと SF サブスコアの合計値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大きかった［LSM の群間差：–0.69（95% CI: −1.14, −0.24），両側 p = 0.003］（301 試験総括報告書 Table 14.2.24）。

308 試験では，MMS の各サブスコアの推移は検討していない。

3.2.3.1.2. 便意切迫に関する NRS

併合解析

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時の便意切迫に関する NRS 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大きかった（Table 14）。便意切迫に関する NRS の結果の詳細は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.3.4 に示した。

Table 14. Urgency NRS Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
Statistic	**Placebo (N = 135)**	**Etrasimod 2 mg (N = 274)**	**Placebo (N = 112)**	**Etrasimod 2 mg (N = 222)**	**Placebo (N = 247)**	**Etrasimod 2 mg (N = 496)**
n	109	227	90	178	199	405
LS Mean Difference		−1.30		−1.56		−1.40
(95% CI)[a]		(−2.00, −0.61)		(−2.31, −0.81)		(−1.91, −0.90)

a. Estimates are from ANCOVA for change from Baseline with a covariate for Baseline score, and factors for study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry, Baseline corticosteroid use, Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9), treatment, visit.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.

Urgency NRS assessment ranges from 0 (no urgency) to 10 (worst possible urgency) and is defined as a sudden need to have a bowel movement.

Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.3.4

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，52 週時の便意切迫に関する NRS のベースラインからの変化量（As-observed 解析）に，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の間で差はみられなかった。52 週時の変化量の平均値（SD）はエトラシモド 2 mg 群で–4.3（3.00），プラセボ群で–4.0（3.10），両側 p = 0.322 であった（301 試験総括報告書 Table 14.2.29）。

308 試験では，52 週時の便意切迫に関する NRS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］（As-observed 解析）は，エトラシモド 2 mg 群（18 例）で–2.1（2.54），プラセボ群（4 例）で−2.0（3.56）であった（308 試験総括報告書 Table 14.2.5.4）。

3.2.3.1.3. 腹痛に関する NRS

併合解析

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時の腹痛に関する NRS 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大きかった（Table 15）。腹痛に関する NRS の結果の詳細は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.3.5 に示した。

Table 15. Abdominal Pain NRS Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
Statistic	Placebo (N = 135)	Etrasimod 2 mg (N = 274)	Placebo (N = 112)	Etrasimod 2 mg (N = 222)	Placebo (N = 247)	Etrasimod 2 mg (N = 496)
n	108	228	90	178	198	406
LS Mean Difference		−0.84		−0.82		−0.82
(95% CI)[a]		(−1.41, −0.27)		(−1.42, −0.22)		(−1.23, −0.41)

a. Estimates are from ANCOVA for change from Baseline with a covariate for Baseline score, and factors for study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry, Baseline corticosteroid use, Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9), treatment, visit.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.

Abdominal pain NRS assessment ranges from 0 (no pain) to 10 (pain as bad as can imagine).

Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.3.5

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，52 週時の腹痛に関する NRS 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大きかった。52 週時の変化量の平均値（SD）はエトラシモド 2 mg 群で–3.3（2.78），プラセボ群で–1.9（2.46），両側 p = 0.014 であった（301 試験総括報告書 Table 14.2.30）。

308 試験では，52 週時の腹痛に関する NRS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は，エトラシモド 2 mg 群（18 例）で–1.8（2.28），プラセボ群（4 例）で–3.0（4.83）であった（308 試験総括報告書 Table 14.2.5.5）。

3.2.3.1.4. UC に関連した入院および手術

併合解析

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時までに UC に関連して入院した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で同様で，いずれも 1.5%以下であった。なお，いずれの試験でも UC に関連して手術した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 ISE Table 14.2.3.6）。

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，52 週時までに UC に関連して入院した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で同じ（各 2.2%）であった。52 週時までに UC に関連して手術した治験参加者はいなかった（301 試験総括報告書 Table 14.2.31）。

308 試験では，52 週時までに UC に関連して入院した治験参加者は，プラセボ群の 1 例（7.1%）のみであった。52 週時までに UC に関連して手術した治験参加者はいなかった（308 試験総括報告書 Table 14.2.5.6）。

3.2.3.2. 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。

3.2.3.2.1. IBDQ

併合解析

301 試験，302 試験および併合解析のいずれも，12 週時の IBDQ 総スコアおよびすべてのサブスコア（腹部症状，全身症状，情緒機能および社会的機能）のベースラインからの改善は，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（Table 16）。IBDQ スコアに関する結果の詳細は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.3.1 に示した。

Table 16. IBDQ Scores Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) LS Mean Difference (95% CI)

Domain	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
	Placebo (N = 106)	Etrasimod 2 mg (N = 220)	Placebo (N = 91)	Etrasimod 2 mg (N = 175)	Placebo (N = 197)	Etrasimod 2 mg (N = 395)
IBDQ total score		15.70 (6.75, 24.65)		17.33 (8.50, 26.16)		16.16 (9.85, 22.47)
Bowel systems subscore		5.92 (2.98, 8.86)		6.21 (3.20, 9.23)		5.98 (3.87, 8.08)
Systemic systems subscore		2.20 (0.77, 3.63)		2.43 (0.95, 3.91)		2.21 (1.19, 3.24)
Emotional health subscore		5.49 (2.13, 8.86)		6.10 (2.78, 9.41)		5.69 (3.32, 8.06)
Social function subscore		1.96 (0.27, 3.64)		2.66 (1.07, 4.25)		2.26 (1.09, 3.43)

Estimates are from ANCOVA for change from Baseline with a covariate for Baseline score, and factors for study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry, Baseline corticosteroid use, Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9), treatment, visit.
Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.
Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.3.1

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，52 週時の IBDQ 総スコアおよびすべてのサブスコアのベースラインからの改善は，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。52 週時の変化量の平均値（SD）は総スコアが，それぞれ 66.6（38.97）および 52.5（34.30），両側 p = 0.002，腹部症状は 23.5（12.45）および 18.2（12.15），両側 p = 0.001，全身症状は 9.1（6.65）および 6.9（5.88），両側 p = 0.039，情緒機能は 22.5（15.47）および 18.3（12.74），両側 p = 0.006，社会的機能は 11.5（7.82）および 9.1（7.58），両側 p = 0.003 であった（301 試験総括報告書 Table 14.2.26）。

308 試験では，52 週時の IBDQ 総スコアのベースラインからの改善は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きく，52 週時の変化量の平均値（SD）はそれぞれ 25.9（19.29）および 12.0（29.02）であった。すべてのサブスコアのベースラインからの改善も，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に大きく，52 週時の変化量の平均値（SD）は腹部症状は 13.0（9.59）および 7.3（14.66），全身症状は 2.2（4.65）および 0.3（5.44），情緒機能は 7.8（7.57）および 2.5（8.19），社会的機能は 2.8（3.60）および 2.0（2.71）であった（308 試験総括報告書 Table 14.2.5.1）。

3.2.3.2.2. SF-36

併合解析

併合解析では，12 週時の SF-36 スコア（身体的および精神的側面の QOL サマリースコア，ならびに身体機能を除くすべての下位尺度）のベースラインからの改善は，概してエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった。301 試験および 302 試験での結果は，併合解析とおおむね一致していた（Table 17）。SF-36 スコアに関する結果の詳細は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.3.2 に示した。

Table 17. SF-36 Scores Change from Baseline at Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9) LS Mean Difference (95% CI)

	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
Measure	Placebo (N = 110)	Etrasimod 2 mg (N = 228)	Placebo (N = 91)	Etrasimod 2 mg (N = 178)	Placebo (N=201)	Etrasimod 2 mg (N=406)
Physical function scale		1.27 (−0.32, 2.87)		0.39 (−1.20, 1.98)		0.80 (−0.34, 1.93)
Role physical scale		2.29 (0.28, 4.29)		2.58 (0.62, 4.53)		2.43 (1.02, 3.83)
Bodily pain scale		3.31 (1.15, 5.47)		3.52 (1.34, 5.70)		3.32 (1.79, 4.85)
General health scale		2.48 (0.62, 4.33)		3.20 (1.30, 5.11)		2.78 (1.46, 4.11)
Vitality scale		3.87 (1.64, 6.10)		3.67 (1.30, 6.03)		3.71 (2.09, 5.33)
Social function scale		2.50 (0.26, 4.73)		2.77 (0.55, 5.00)		2.63 (1.05, 4.20)
Role emotional scale		1.93 (−0.17, 4.03)		1.14 (−0.93, 3.21)		1.58 (0.10, 3.06)
Mental health scale		3.80 (1.72, 5.88)		3.47 (1.17, 5.78)		3.61 (2.07, 5.15)
Physical health component		1.97 (0.37, 3.57)		2.08 (0.53, 3.64)		1.92 (0.79, 3.05)
Mental health component		3.37 (1.29, 5.46)		2.95 (0.71, 5.20)		3.17 (1.65, 4.69)
SF-36D health utility index score		0.04 (0.01, 0.06)		0.04 (0.02, 0.07)		0.04 (0.02, 0.06)

Estimates are from ANCOVA for change from Baseline with a covariate for Baseline score, and factors for study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry, Baseline corticosteroid use, Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9), treatment, visit.
Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.
Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.3.2

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，52 週時の身体的側面の QOL サマリースコアのベースラインからの改善は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に大きく，変化量の平均値（SD）はエトラシモド 2 mg 群：8.7（8.42），プラセボ群：6.4（7.91），両側 p = 0.267 であった。52 週時の精神的側面の QOL サマリースコアのベースラインからの改善は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きく，変化量の平均値（SD）はエトラシモド 2 mg 群：11.0（10.83），プラセボ群：7.6（8.29），両側 p = 0.035 であった（301 試験総括報告書 Table 14.2.27）。SF-36 に関する結果の詳細は，301 試験総括報告書 11.4.1.5.4 項に示した。

308 試験では，52 週時の身体的側面の QOL サマリースコアのベースラインからの改善［変化量の平均値（SD）］は，エトラシモド 2 mg 群（18 例）で 5.1（5.38），プラセボ群（4 例）で 1.2（8.21）であり，エトラシモド 2 mg 群で大きかった。52 週時の精神的側面の QOL サマリースコアのベースラインからの改善［変化量の平均値（SD）］は，エトラシモド 2 mg 群（18 例）で 2.0（5.39），プラセボ群（4 例）で 1.0（9.76）であり，エトラシモド 2 mg 群で大きかった（308 試験総括報告書 Table 14.2.5.2）。

3.2.3.2.3. WPAI-UC

併合解析

301 試験，302 試験および併合解析での 12 週時の WPAI-UC スコアのベースラインからの変化量をに示した。

併合解析では，12 週時のすべての WPAI-UC スコア（すなわち，健康問題により仕事を休んだ割合，労働中に生産性が低下した割合，総労働生産性の損失の割合，日常活動を妨げられた割合）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。301 試験および 302 試験での結果は，302 試験の健康問題により仕事を休んだ割合および総労働生産性の損失の割合を除き，併合解析と一致していた。302 試験では，12 週時の健康問題により仕事を休んだ割合および総労働生産性の損失の割合の改善に，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の間で差はみられなかった（群間差の 95% CI は 0 を含んでいた）（Table 18）。WPAI-UC スコアに関する結果の詳細は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.3.3 に示した。

Table 18. WPAI-UC Scores Change from Baseline At Week 12 – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

Domain	Statistic	Study APD334-301		Study APD334-302		Pooled	
		Placebo (N = 135)	Etrasimod 2 mg (N = 274)	Placebo (N = 112)	Etrasimod 2 mg (N = 222)	Placebo (N = 247)	Etrasimod 2 mg (N = 496)
Percent work time missed due to problem	n	54	115	52	102	106	217
	LS Mean Difference (95% CI)[a]		−7.73 (−13.93, −1.53)		−2.82 (−8.80, 3.16)		−5.02 (−9.32, −0.72)
Percent impairment while working due to problem	n	46	107	49	95	95	202
	LS Mean Difference (95% CI)[a]		−10.52 (−19.04, −1.99)		−10.28 (−18.61, −1.95)		−10.37 (−16.28, −4.46)
Percent overall work impairment due to problem	n	56	123	52	106	108	229
	LS Mean Difference (95% CI)[a]		−14.31 (−23.53, −5.09)		−9.58 (−19.27, 0.12)		−11.99 (−18.59, −5.40)
Percent activity impairment due to problem	n	109	224	90	178	199	402
	LS Mean Difference (95% CI)[a]		−8.75 (−14.85, −2.64)		−10.31 (−16.78, −3.83)		−9.36 (−13.79, −4.94)

a. Estimates are from ANCOVA for change from Baseline with a covariate for Baseline score, and factors for study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry, Baseline corticosteroid use, Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9), treatment, visit.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.

Source: M5.3.5.3 ISE Table 14.2.3.3

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，52 週時の WPAI-UC スコアのベースラインからの改善に，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の間で差はみられなかった。52 週時の変化量の平均値（SD）は健康問題により仕事を休んだ割合はそれぞれ–16.7%（33.54）および–20.9%（45.13），両側 p = 0.176，労働中に生産性が低下した割合は–33.1%（29.58）および–24.4%（26.32），両側 p = 0.456，総労働生産性の損失の割合は–37.4%（37.12）および–31.8%（41.34），両側 p = 0.227，日常活動を妨げられた割合は−33.3%（28.68）および–31.1%（30.03），両側 p = 0.434 であった。WPAI-UC に関する結果の詳細は，301 試験総括報告書 Table 14.2.28 に示した。

308 試験では，52 週時の WPAI-UC スコアのベースラインからの改善は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に大きかった。ただし，プラセボ群で 52 週時のデータを有していた治験参加者は 2 例（日常活動を妨げられた割合では 4 例）であった。52 週時の変化量の平均値（SD）は健康問題により仕事を休んだ割合はそれぞれ–3.0%（5.10）および 24.0%（38.54），労働中に生産性が低下した割合は–19.0%（20.79）および 10.0%（14.14），総労働生産性の損失の割合は–20.2%（21.11）および 29.4%（44.75），日常活動を妨げられた割合は−18.3%（31.11）および–5.0%（31.09）であった（308 試験総括報告書 Table 14.2.5.3）。

3.2.3.3. 主な探索的バイオマーカー

UC の原因は，免疫応答の調節不全による結腸炎症である。結腸炎症は，リンパ球が活性化され，炎症を誘発するタンパク質（例：IL-17A，TNFα，OSM）が産生されることで，局所の炎症および組織の損傷が引き起こされて発現する[5]。エトラシモドは，循環血液中のリンパ球数を減少させることにより，組織中の活性化リンパ球数を減少させ，その結果，炎症を誘発するタンパク質の産生を減少させると考えられている。便中カルプロテクチンは，消化管での活性化好中球（一部，マクロファージおよび単球）に由来するものであり，一般的に腸炎のバイオマーカーとして用いられている[6]。C 反応性タンパク質（C-reactive protein: CRP）は，炎症性サイトカインの応答により肝細胞から産生される急性期タンパク質であり，hs-CRP 分析を用いて評価され，UC 患者での臨床的活動性と相関があるとされている[7]。

本項では，炎症減少に対するエトラシモドの効果を評価し，エトラシモドが臨床的寛解および症状軽減をもたらす作用機序を更に理解するため，301 試験，302 試験および 308 試験での探索的バイオマーカーの解析結果を要約した。便中カルプロテクチンの減少はエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった。

301 試験および 302 試験で実施した探索的バイオマーカーの部分集団解析［評価項目（エピジェネティック免疫モニタリングおよび末梢血中の炎症性タンパク質）と臨床的有効性アウトカムの関係］の方法および結果は，6 項に示した。エトラシモド 2 mg 群は，循環血液中の免疫サブセット（B 細胞およびいくつかの T 細胞），UC に関連する炎症性タンパク質（例：IL-17A および OSM）および T 細胞の活性化因子（例：CD5，CD6，TNFRSF9）を減少させたが，プラセボ群では減少はみられなかった。定期的な内視鏡検査で得た腸組織の生検では，活性化リンパ球数（例：IL17A，FOXP3 および CXCR3 の活性化細胞）の減少はエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に大きかった。

これらの結果より，エトラシモドは腸での活性化リンパ球数を減少させることにより，腸炎を減少させることが裏付けられた。

3.2.3.3.1. 便中カルプロテクチン

便中カルプロテクチンは，併合解析を実施せず，データを As-observed 解析した。

301 試験

便中カルプロテクチンは，エトラシモド 2 mg 群では 2 週時に減少が始まり，4 週時にはプラセボ群と比較して大きな減少がみられた（両側 p = 0.030）（301 試験総括報告書 Figure 18 および Table 14.2.32.1）。12 週時の便中カルプロテクチン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大きかった［LSM の群間差：–1231.66（95% CI: −2296.42, −166.90），両側 p = 0.030］。

便中カルプロテクチンに関する結果の詳細は，301 試験総括報告書 11.4.1.6.3 項に示した。

302 試験

12 週時の便中カルプロテクチン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数値的に大きかった［LSM の群間差：–553.384（95% CI: −1868.748, 761.980），両側 p = 0.408］（302 試験総括報告書 Figure 12 および Table 14.2.28.1）。

便中カルプロテクチンに関する結果の詳細は，302 試験総括報告書 11.4.1.6.3 項に示した。

308 試験

12 週時（308 試験の開始時）の便中カルプロテクチンのベースライン（302 試験のベースライン）からの変化量［平均値（SD）］は，エトラシモド 2 mg 群（28 例）で 1765.063（6991.1423），プラセボ群（14 例）で 3201.789（11591.9081）であった（308 試験総括報告書 Table 14.3.5.5.1）。

3.2.3.3.2. hs-CRP

hs-CRP は，併合解析を実施せず，データを As-observed 解析した。

301 試験

hs-CRP は，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群ともにベースラインから減少し，いずれの評価時点でも差はみられなかった（301 試験総括報告書 Table 14.2.32.2）。これは，各群内でデータが歪んだ分布を示したためと考えられる。

302 試験

hs-CRP は，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群ともにベースラインから減少し，いずれの評価時点でも差はみられなかった（302 試験総括報告書 Table 14.2.28.2）。

308 試験

hs-CRP は，エトラシモド 2 mg 群ではすべての評価時点でベースラインから減少し，プラセボ群では一部の評価時点でベースラインから減少した（308 試験総括報告書 Table 14.3.5.5.3）。

3.2.4. COVID-19 パンデミックの影響

301 試験および 302 試験では，COVID-19 パンデミックに関連した治験実施計画書逸脱の数および分布は，投与群間でおおむね同様であり，結果のインテグリティに影響はなかった（301 試験および 302 試験総括報告書 10.2.1 項）。301 試験および 302 試験の COVID-19 パンデミックの影響に関する詳細は，301 試験および 302 試験総括報告書 9.8.3 項に示した。

308 試験は，COVID-19 パンデミック中に開始したが，COVID-19 パンデミックによる治験実施および解析計画の変更はなかった。エトラシモド 2 mg 群の 2 例で COVID-19 パンデミックによる治験実施計画書からの重要な逸脱が認められたが，各来院日において，COVID-19 パンデミックにより評価できなかった治験参加者は，いずれの群でもいなかった。308 試験の COVID-19 パンデミックの影響に関する詳細は，308 試験総括報告書 3.8 項に示した。

203 試験も COVID-19 パンデミック中に開始したが，COVID-19 パンデミックによる治験実施および解析計画の変更はなかった。COVID-19 パンデミックによる治験実施計画書からの重要な逸脱はいずれの群でも認められなかった。COVID-19 パンデミックにより影響があった治験参加者は，プラセボ群の 1 例（2 週）のみであった。203 試験の COVID-19 パンデミックの影響に関する詳細は，203 試験総括報告書 3.8 項に示した。

003 試験および 005 試験は，COVID-19 パンデミックの前に完了していた。

3.3. 部分集団における結果の比較

3.3.1. 内因性民族的要因

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，内因性民族的要因の性別，年齢，人種，民族および体重は，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。

主要評価項目，副次評価項目，健康関連 QOL，MMS および MMS のサブスコアの部分集団解析は，ICH E5 ガイダンス[8]に従い，内因性民族的要因の部分集団を用いて実施した。内因性民族的要因（スクリーニング時に確認）は以下のとおりであった。

- 性別（女性または男性）
- 年齢（グループ 1：中央値以下または中央値超，グループ 2：65 歳未満または 65 歳以上，グループ 3：75 歳以上，グループ 4：18 歳未満）
- 人種（Table 4 参照，eCRF の記載に従う）
- 民族（ヒスパニック/ラテン系または非ヒスパニック/ラテン系，eCRF の記載に従う）
- 体重（中央値以下または中央値超）

補足データ

母集団 PK/PD モデルを構築し，UC の有効性評価項目である 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対するエトラシモドの効果を検討した（M2.7.2.3.4.3 参照）。検討した共変量のいずれも，有効性評価項目に対するエトラシモドの効果に大きな影響は及ぼ

さないと考えられた。本モデルにより，エトラシモドの曝露と検討された有効性評価項目の関係は十分に説明された。

3.3.1.1. 性別

併合解析では，性別にかかわらず，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，エトラシモドの効果がみられた。全体として，各評価項目に関する性別の部分集団解析の結果は，併合解析全体での結果と一致していた。

性別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.6.1～Table 14.2.6.13 および Figure 14.2.6 に示した。

3.3.1.2. 年齢

併合解析では，年齢の中央値（38 歳）以下または超にかかわらず，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，エトラシモドの効果がみられた。全体として，各評価項目に関する年齢別（中央値以下または超）の部分集団解析の結果は，併合解析全体での結果と一致していた。

- 65 歳以上の集団では，12 週時の臨床的寛解率は，エトラシモド 2 mg 群で 14.3%，プラセボ群で 0%であった。ただし，この集団の治験参加者数［エトラシモド 2 mg 群：28 例（5.6%），プラセボ群：16 例（6.5%）］は限定的であった（M5.3.5.3 ISE Table 14.2.8.1）。
- 18 歳未満の集団および 75 歳以上の集団は，いずれも 3 例と少なかった（M5.3.5.3 ISE Table 14.1.2.1）。

年齢別（グループ 1：中央値以下または中央値超，グループ 2：65 歳未満または 65 歳以上，グループ 3：75 歳以上，グループ 4：18 歳未満）の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.7.1～Table 14.2.10.13 および Figure 14.2.7～Figure 14.2.10 に示した。

3.3.1.3. 人種

併合解析では，人種の内訳は，白人が 82.5%，アジア人が 13.1%，その他の人種グループが 4.4%であった（Table 4）。全体として，人種にかかわらず，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，エトラシモドの効果がみられた。全体として，各評価項目に関する人種別の部分集団解析の結果は，併合解析全体での結果と一致していた。

人種別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.11.1～Table 14.2.11.13 および Figure 14.2.11 に示した。

3.3.1.3.1. 日本人集団

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，それぞれ 51 例および 34 例を含めた（M5.3.5.3 J-pop ISE Table 14.1.1.j）。

治験参加者の年齢（同意取得時）の中央値はエトラシモド 2 mg 群で 49.0 歳（範囲：19～72 歳），プラセボ群で 42.0 歳（範囲：17～67 歳）であり，男性の割合はエトラシモド 2 mg 群で

62.7%，プラセボ群で 61.8%であった（M5.3.5.3 J-pop ISE Table 14.1.2.1.j）。UC の罹患期間の中央値はエトラシモド 2 mg 群で 3.4 年，プラセボ群で 3.9 年であった。ベースライン時の MMS が 4～6 の治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群で 62.7%（32/51 例），プラセボ群で 55.9%（19/34 例）であった（M5.3.5.3 J-pop ISE Table 14.1.2.2.j）。有効性の解析対象集団（ベースライン時の MMS が 5～9 の PAS）にはエトラシモド 2 mg 群で 47 例，プラセボ群で 28 例を含めた。

なお，203 試験で設定したエトラシモド 1 mg 群（17 例）の治験参加者の年齢（同意取得時）の中央値は 37.0 歳（範囲：22～66 歳），男性の割合は 64.7%，UC の罹患期間の中央値は 3.65 年であった。ベースライン時の MMS が 4～6 の治験参加者の割合は 52.9%（9/17 例）であった。有効性の解析対象集団（ベースライン時の MMS が 5～9 の FAS）には 15 例を含めた（203 試験総括報告書 Table 14.1.3.1 および Table 14.1.3.2）。

203 試験と 302 試験の日本人集団を対象とした 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）の結果を Table 19 に示した。

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。

Table 19. Summary of Primary and Key Secondary Endpoints at Week 12 in Japanese PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9

	Study APD334-203			Study APD334-302		Pooled	
	Placebo (N = 14)	Etrasimod 1 mg (N = 15)	Etrasimod 2 mg (N = 19)	Placebo (N = 14)	Etrasimod 2 mg (N = 28)	Placebo (N = 28)	Etrasimod 2 mg (N = 47)
Primary endpoint							
Clinical remission at Week 12							
Responders [a], n (%)	0	1 (6.7)	5 (26.3)	1 (7.1)	4 (14.3)	1 (3.6)	9 (19.1)
% Difference from Placebo (95% CI) [b]		6.7 (-5.96, 19.29)	26.32 (6.52, 46.12)		7.14 (-11.57, 25.85)		16.03 (2.35, 29.71)
Odds Ratio (95% CI) [b]		Not Calculated	Not Calculated		2.17 (0.22, 21.46)		5.88 (0.76, 45.23)
Key secondary endpoints							
Endoscopic improvement at Week 12							
Responders [c], n (%)	0	1 (6.7)	5 (26.3)	1 (7.1)	5 (17.9)	1 (3.6)	10 (21.3)
% Difference from Placebo [b]		6.7 (-5.96, 19.29)	26.32 (6.52, 46.12)		10.71 (-8.86, 30.29)		17.94 (3.97, 31.92)
Odds Ratio (95% CI) [b]		Not Calculated	Not Calculated		2.83 (0.30, 26.87)		6.70 (0.86, 52.05)
Symptomatic remission at Week 12							
Responders [d], n (%)	0	3 (20.0)	6 (31.6)	2 (14.3)	11 (39.3)	2 (7.1)	17 (36.2)
% Difference from Placebo [b]		20.0 (-0.24, 40.24)	31.58 (10.68, 52.48)		25.00 (-0.75, 50.75)		28.05 (11.17, 44.93)
Odds Ratio (95% CI) [b]		Not Calculated	Not Calculated		3.88 (0.72, 20.79)		7.03 (1.46, 33.76)
Mucosal healing at Week 12							
Responders [e], n (%)	0	1 (6.7)	1 (5.3)	0	3 (10.7)	0	4 (8.5)
% Difference from Placebo [b]		6.7 (-5.96, 19.29)	5.26 (-4.78, 15.30)		10.71 (-0.74, 22.17)		8.19 (0.28, 16.10)
Odds Ratio (95% CI) [b]		Not Calculated	Not Calculated		Not Calculated		Not Calculated

a. Responders are defined as subjects who have SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥ 1 point decrease from baseline), RB subscore = 0, and ES ≤ 1 (excluding friability).
b. Crude % difference from Placebo without adjustment by the stratified factors. Confidence interval is calculated as Wald type.
c. Responders are defined as subjects who have an ES <= 1 (excluding friability).
d. Responders are defined as subjects who have SF subscore = 0 (or = 1 with a >= 1 point decrease from baseline) and RB subscore = 0.
e. Responders are defined as subjects who have an ES <= 1 (excluding friability) with histologic remission measured by a Geboes Index score < 2.0.

Note: Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.
Subjects missing an assessment at the specified analysis visit are considered non-responders.
Source: M5.3.5.3 J-pop ISE Table 14.2.1.1.j, Table 14.2.2.1.j, Table 14.2.2.2.j, Table 14.2.2.3.j, M5.3.5.1.203 試験総括報告書 Table 7, Table 8, Table 9, Table 10

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）の結果は 4 項に示した。日本人集団においても効果の持続性が示唆された。

3.3.1.4. 民族

併合解析では，非ヒスパニック/ラテン系が全体の 94.5%を占めていたことから（Table 4），結果の解釈は示さない。

民族別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.12.1～Table 14.2.12.13 および Figure 14.2.12 に示した。

3.3.1.5. 体重

併合解析では，体重の中央値（71 kg）以下または超にかかわらず，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，エトラシモドの効果がみられた。全体として，各評価項目に関する体重別（中央値以下または超）の部分集団解析の結果は，併合解析全体での結果と一致していた。

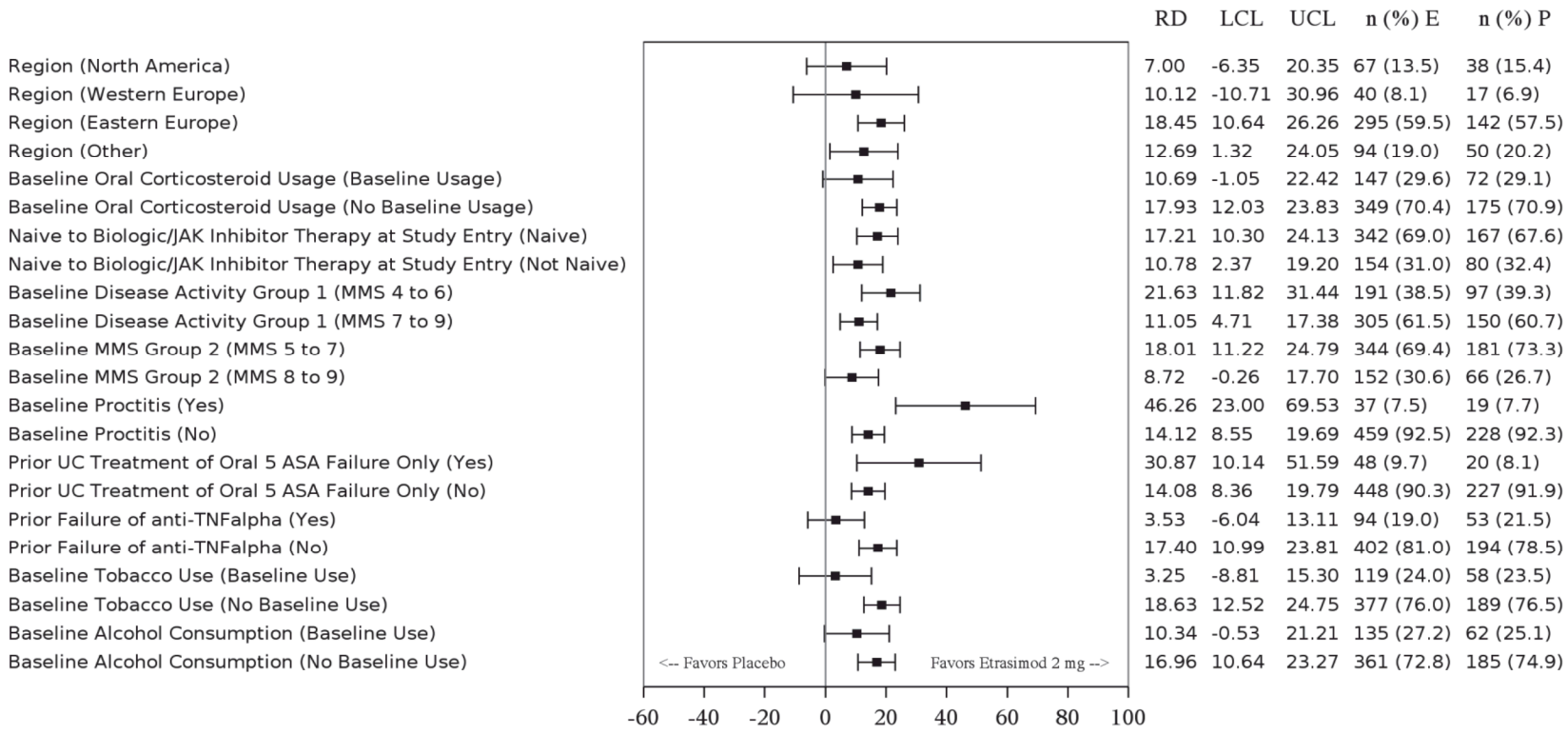
体重別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.13.1～Table 14.2.13.13 および Figure 14.2.13 に示した。

3.3.2. 主要評価項目および重要な副次評価項目の外因性民族的要因および疾患特異的因子の部分集団解析（12 週時）

併合解析での 12 週時の主要評価項目および重要な副次評価項目に関して，外因性および疾患特異的因子の部分集団解析の結果を Figure 3（臨床的寛解），Figure 4（内視鏡的改善），Figure 5（症候的寛解）および Figure 6（粘膜治癒）に示した。

併合解析では，外因性民族的要因（地域，喫煙および飲酒）およびベースラインの疾患特異的因子にかかわらず，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 群でプラセボ群と比較して高かった。群間差の点推定値は，部分集団間でおおむね一致していると考えられ，これらの重要なベースライン因子に基づく部分集団の多くで，群間差の 95% CI は 0 を含まなかったことから，主要評価項目および重要な副次評価項目の結果の頑健性が支持された。なお，部分集団が全体の 5%未満の場合，推測統計量は算出しなかった。

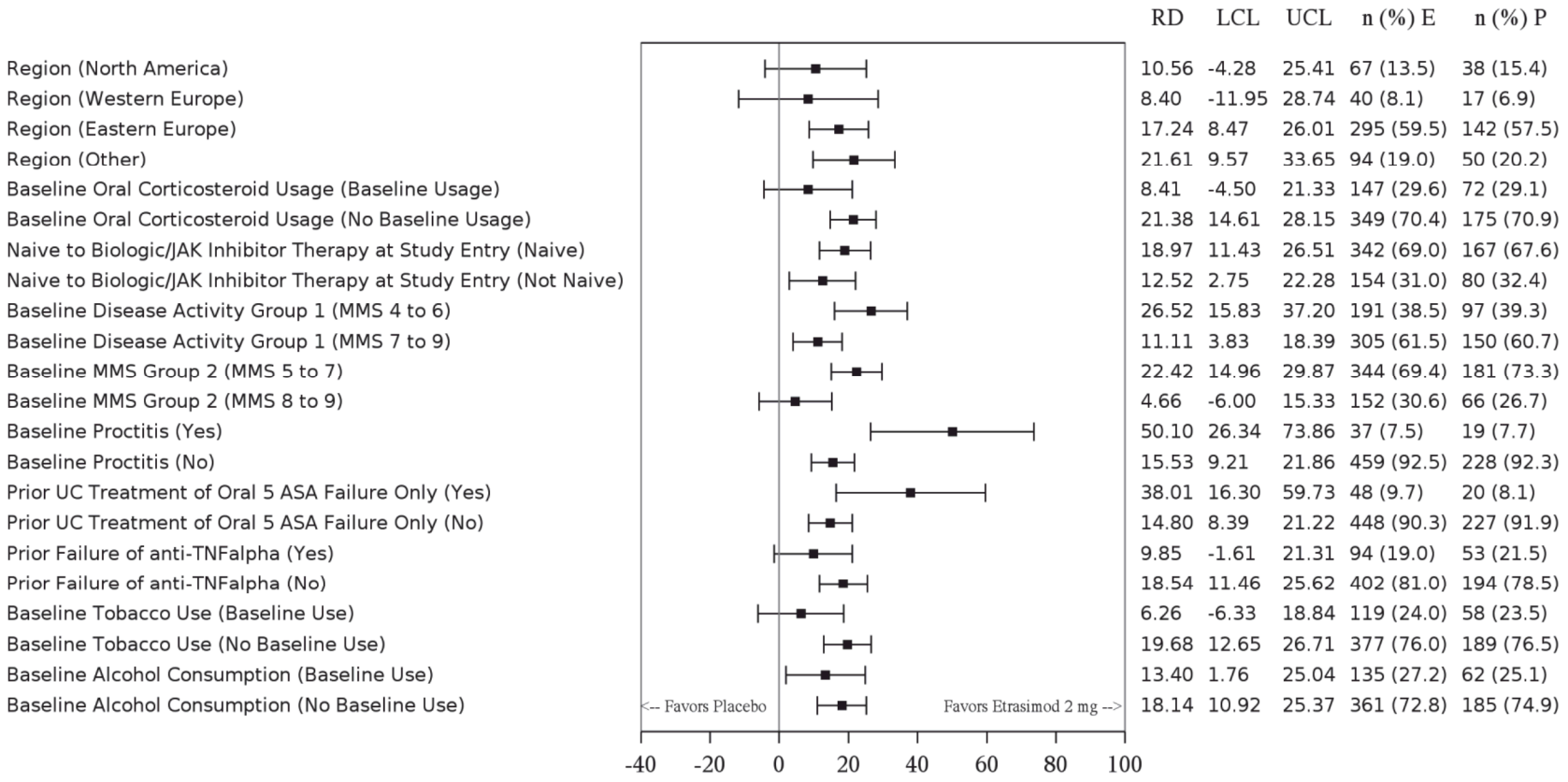
Figure 3. Clinical Remission at Week 12 by Extrinsic or Disease-Specific Baseline Subgroups for Pooled – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)



	RD	LCL	UCL	n (%) E	n (%) P
Region (North America)	7.00	-6.35	20.35	67 (13.5)	38 (15.4)
Region (Western Europe)	10.12	-10.71	30.96	40 (8.1)	17 (6.9)
Region (Eastern Europe)	18.45	10.64	26.26	295 (59.5)	142 (57.5)
Region (Other)	12.69	1.32	24.05	94 (19.0)	50 (20.2)
Baseline Oral Corticosteroid Usage (Baseline Usage)	10.69	-1.05	22.42	147 (29.6)	72 (29.1)
Baseline Oral Corticosteroid Usage (No Baseline Usage)	17.93	12.03	23.83	349 (70.4)	175 (70.9)
Naive to Biologic/JAK Inhibitor Therapy at Study Entry (Naive)	17.21	10.30	24.13	342 (69.0)	167 (67.6)
Naive to Biologic/JAK Inhibitor Therapy at Study Entry (Not Naive)	10.78	2.37	19.20	154 (31.0)	80 (32.4)
Baseline Disease Activity Group 1 (MMS 4 to 6)	21.63	11.82	31.44	191 (38.5)	97 (39.3)
Baseline Disease Activity Group 1 (MMS 7 to 9)	11.05	4.71	17.38	305 (61.5)	150 (60.7)
Baseline MMS Group 2 (MMS 5 to 7)	18.01	11.22	24.79	344 (69.4)	181 (73.3)
Baseline MMS Group 2 (MMS 8 to 9)	8.72	-0.26	17.70	152 (30.6)	66 (26.7)
Baseline Proctitis (Yes)	46.26	23.00	69.53	37 (7.5)	19 (7.7)
Baseline Proctitis (No)	14.12	8.55	19.69	459 (92.5)	228 (92.3)
Prior UC Treatment of Oral 5 ASA Failure Only (Yes)	30.87	10.14	51.59	48 (9.7)	20 (8.1)
Prior UC Treatment of Oral 5 ASA Failure Only (No)	14.08	8.36	19.79	448 (90.3)	227 (91.9)
Prior Failure of anti-TNFalpha (Yes)	3.53	-6.04	13.11	94 (19.0)	53 (21.5)
Prior Failure of anti-TNFalpha (No)	17.40	10.99	23.81	402 (81.0)	194 (78.5)
Baseline Tobacco Use (Baseline Use)	3.25	-8.81	15.30	119 (24.0)	58 (23.5)
Baseline Tobacco Use (No Baseline Use)	18.63	12.52	24.75	377 (76.0)	189 (76.5)
Baseline Alcohol Consumption (Baseline Use)	10.34	-0.53	21.21	135 (27.2)	62 (25.1)
Baseline Alcohol Consumption (No Baseline Use)	16.96	10.64	23.27	361 (72.8)	185 (74.9)

Note: Clinical remission is defined as a SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥ 1 point decrease from Baseline), RB subscore = 0, and endoscopic subscore ≤ 1 (excluding friability). Percentages are based on the number of subjects in the analysis set where n (%) E and n (%) P represents the percentage of etrasimod 2 mg or placebo subjects in the particular study/subgroup, respectively. Estimates are from a CMH test, stratified by study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry (Y/N), Baseline corticosteroid use (Y/N), and Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9). Difference (%) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weight. The study SAPs, and figure above use the term 'Baseline Proctitis' to describe 'isolated proctitis.' Subgroup analysis by Baseline proctitis (Y/N) was based on the central reader's assessment.
Source: M5.3.5.3 ISE Figure 14.2.33.1

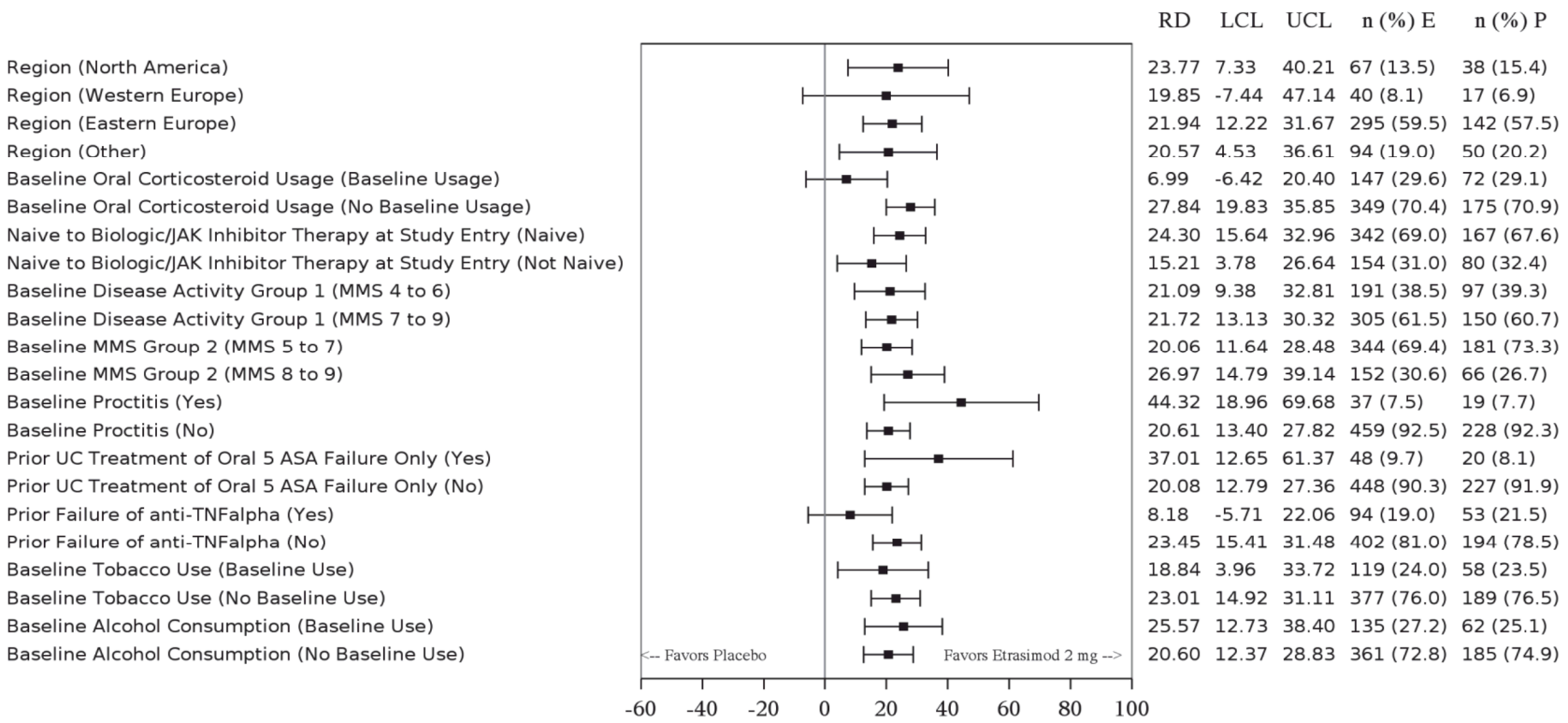
Figure 4. Endoscopic Improvement at Week 12 by Extrinsic or Disease-Specific Baseline Subgroups for Pooled – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)



Note: Endoscopic improvement is defined as an endoscopic subscore ≤ 1 (excluding friability). Percentages are based on the number of subjects in the analysis set where n (%) E and n (%) P represents the percentage of etrasimod 2 mg or placebo subjects in the particular study/subgroup, respectively. Estimates are from a CMH test, stratified by study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry (Y/N), Baseline corticosteroid use (Y/N), and Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9). Difference (%) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weight. The study SAPs, and figure above use the term 'Baseline Proctitis' to describe 'isolated proctitis.' Subgroup analysis by Baseline proctitis (Y/N) was based on the central reader's assessment.

Source: M5.3.5.3 ISE Figure 14.2.33.2

Figure 5. Symptomatic Remission at Week 12 by Extrinsic or Disease-Specific Baseline Subgroups for Pooled – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)

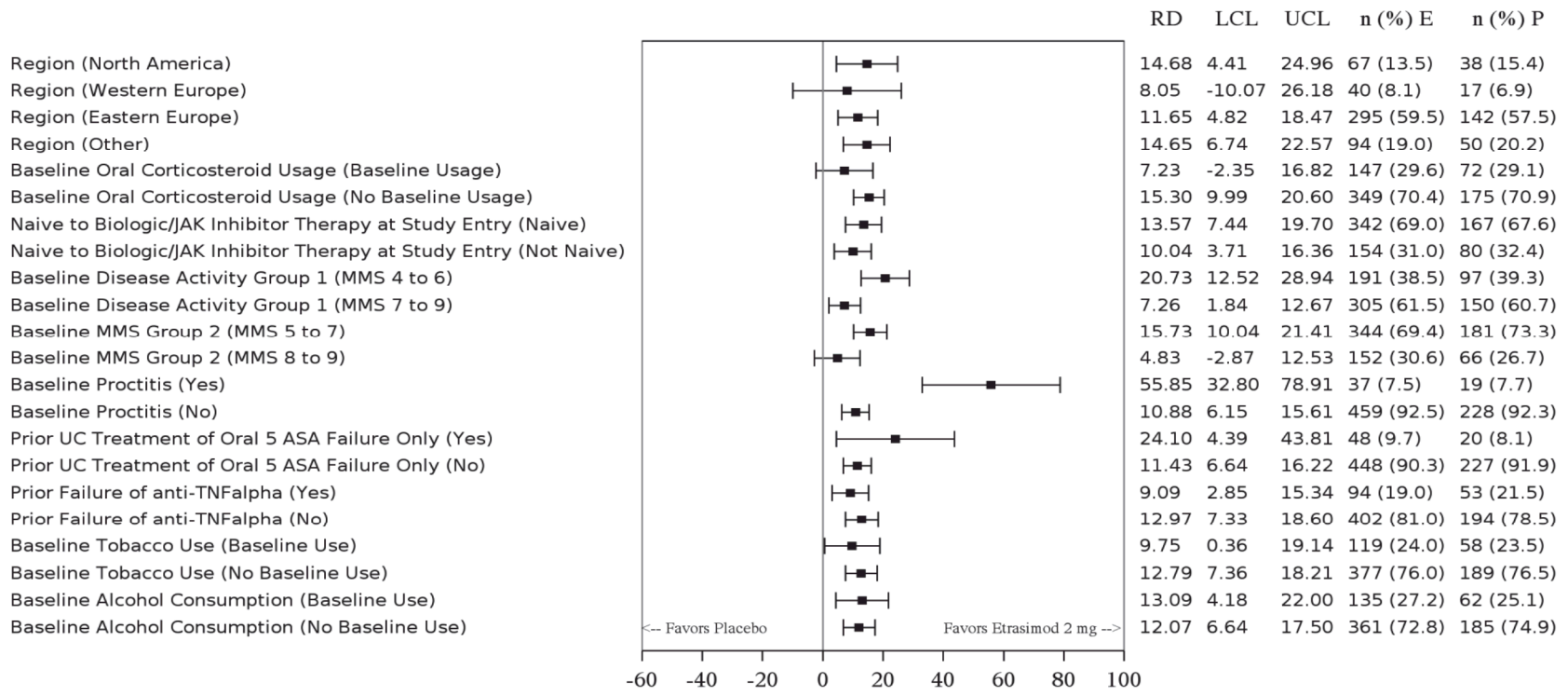


	RD	LCL	UCL	n (%) E	n (%) P
Region (North America)	23.77	7.33	40.21	67 (13.5)	38 (15.4)
Region (Western Europe)	19.85	-7.44	47.14	40 (8.1)	17 (6.9)
Region (Eastern Europe)	21.94	12.22	31.67	295 (59.5)	142 (57.5)
Region (Other)	20.57	4.53	36.61	94 (19.0)	50 (20.2)
Baseline Oral Corticosteroid Usage (Baseline Usage)	6.99	-6.42	20.40	147 (29.6)	72 (29.1)
Baseline Oral Corticosteroid Usage (No Baseline Usage)	27.84	19.83	35.85	349 (70.4)	175 (70.9)
Naive to Biologic/JAK Inhibitor Therapy at Study Entry (Naive)	24.30	15.64	32.96	342 (69.0)	167 (67.6)
Naive to Biologic/JAK Inhibitor Therapy at Study Entry (Not Naive)	15.21	3.78	26.64	154 (31.0)	80 (32.4)
Baseline Disease Activity Group 1 (MMS 4 to 6)	21.09	9.38	32.81	191 (38.5)	97 (39.3)
Baseline Disease Activity Group 1 (MMS 7 to 9)	21.72	13.13	30.32	305 (61.5)	150 (60.7)
Baseline MMS Group 2 (MMS 5 to 7)	20.06	11.64	28.48	344 (69.4)	181 (73.3)
Baseline MMS Group 2 (MMS 8 to 9)	26.97	14.79	39.14	152 (30.6)	66 (26.7)
Baseline Proctitis (Yes)	44.32	18.96	69.68	37 (7.5)	19 (7.7)
Baseline Proctitis (No)	20.61	13.40	27.82	459 (92.5)	228 (92.3)
Prior UC Treatment of Oral 5 ASA Failure Only (Yes)	37.01	12.65	61.37	48 (9.7)	20 (8.1)
Prior UC Treatment of Oral 5 ASA Failure Only (No)	20.08	12.79	27.36	448 (90.3)	227 (91.9)
Prior Failure of anti-TNFalpha (Yes)	8.18	-5.71	22.06	94 (19.0)	53 (21.5)
Prior Failure of anti-TNFalpha (No)	23.45	15.41	31.48	402 (81.0)	194 (78.5)
Baseline Tobacco Use (Baseline Use)	18.84	3.96	33.72	119 (24.0)	58 (23.5)
Baseline Tobacco Use (No Baseline Use)	23.01	14.92	31.11	377 (76.0)	189 (76.5)
Baseline Alcohol Consumption (Baseline Use)	25.57	12.73	38.40	135 (27.2)	62 (25.1)
Baseline Alcohol Consumption (No Baseline Use)	20.60	12.37	28.83	361 (72.8)	185 (74.9)

Note: Symptomatic remission is defined as a SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥ 1 point decrease from Baseline) and an RB subscore = 0. Percentages are based on the number of subjects in the analysis set where n (%) E and n (%) P represents the percentage of etrasimod 2 mg or placebo subjects in the particular study/subgroup, respectively. Estimates are from a CMH test, stratified by study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry (Y/N), Baseline corticosteroid use (Y/N), and Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9). Difference (%) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weight. The study SAPs, and figure above use the term ‘Baseline Proctitis’ to describe ‘isolated proctitis.’ Subgroup analysis by Baseline proctitis (Y/N) was based on the central reader’s assessment.

Source: M5.3.5.3 ISE Figure 14.2.33.3.

Figure 6. Mucosal Healing at Week 12 by Extrinsic or Disease-Specific Baseline Subgroups for Pooled – (PAS with Actual Baseline MMS 5 to 9)



Note: Mucosal Healing is defined as endoscopic subscore ≤ 1 (excluding friability) with histologic remission measured by a Geboes Index score < 2.0. Percentages are based on the number of subjects in the analysis set where n (%) E and n (%) P represents the percentage of etrasimod 2 mg or placebo subjects in the particular study/subgroup, respectively. Estimates are from a CMH test, stratified by study, naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry (Y/N), Baseline corticosteroid use (Y/N), and Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9). Difference (%) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weight. The study SAPs, and figure above use the term 'Baseline Proctitis' to describe 'isolated proctitis.' Subgroup analysis by Baseline proctitis (Y/N) was based on the central reader's assessment.
Source: M5.3.5.3 ISE Figure 14.2.33.4

3.3.3. 外因性民族的要因

12 週時の臨床的寛解（Figure 3），内視鏡的改善（Figure 4），症候的寛解（Figure 5）および粘膜治癒（Figure 6）に関して，外因性民族的要因の地域，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。

主要評価項目，副次評価項目，健康関連 QOL，MMS および MMS のサブスコアの部分集団解析は，ICH E5 ガイダンス [8] に従い，外因性民族的要因の部分集団を用いて実施した。外因性民族的要因は以下のとおりであった。

- 地域（北米，西ヨーロッパ，東ヨーロッパ，その他）
- 喫煙（現在または過去：あり，なし）
- 飲酒（現在または過去：あり，なし）

3.3.3.1. 地域

部分集団解析における地域の層別因子は，「北米」，「西ヨーロッパ」，「東ヨーロッパ」および「その他」とした。

併合解析では，地域にかかわらず，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，エトラシモドの効果がみられた。全体として，各評価項目に関する地域別の部分集団解析の結果は，併合解析全体での結果と一致していた。

地域別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.14.1～Table 14.2.14.13 および Figure 14.2.14 に示した。

3.3.3.2. 喫煙

併合解析では，喫煙の有無（登録時に確認）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，エトラシモドの効果がみられた。エトラシモド 2 mg 群では，喫煙の有無にかかわらず，プラセボ群と比較して良好な結果が得られたが，主要評価項目および重要な副次評価項目の達成率は，喫煙者で非喫煙者と比較しておおむね低かった。ただし，この結果には複数の交絡因子も影響している可能性がある。全体として，各評価項目に関する喫煙の有無別の部分集団解析の結果は，併合解析全体での結果と一致していた。

なお，喫煙の「なし」は現在および過去ともに喫煙歴がない治験参加者，「あり」は現在または過去のいずれかに喫煙歴がある治験参加者（喫煙量は問わない）であり，本解析には限界がある。

喫煙の有無別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.22.1～Table 14.2.22.13 および Figure 14.2.22 に示した。

3.3.3.3. 飲酒

併合解析では，飲酒の有無（登録時に確認）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，エトラシモドの効果がみられた。全体として，各評

価項目に関する飲酒の有無別の部分集団解析の結果は，併合解析全体での結果と一致していた。

なお，飲酒の「なし」は現在および過去ともに飲酒歴がない治験参加者，「あり」は現在または過去のいずれかに飲酒歴がある治験参加者（飲酒量は問わない）であり，本解析には限界がある。

飲酒の有無別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.23.1～Table 14.2.23.13 および Figure 14.2.23 に示した。

3.3.4. 疾患特異的因子

12 週時の臨床的寛解（Figure 3），内視鏡的改善（Figure 4），症候的寛解（Figure 5）および粘膜治癒（Figure 6）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数は少なかったため，この結果の解釈には限界がある。

各試験のベースライン時に収集した疾患特異的因子は以下のとおりであった。

- ベースライン時の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
- ベースライン時の MMS が 4～6 または 7～9
- ベースライン時の 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

経口コルチコステロイド併用の有無，生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療の有無およびベースライン時の MMS は，301 試験および 302 試験の無作為化時に用いられた層別因子であった。部分集団解析では，その他に，直腸炎型の有無，経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴の有無および抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴の有無を含めた。

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。また，直腸炎型で，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。

なお，本項では，有効性の経時的変化を示すため第 3 相試験の 52 週時の結果も提示した。主要および重要な副次評価項目に関する第 3 相試験の 52 週時の結果は 4 項に示した。

3.3.4.1. 経口コルチコステロイド併用の有無

301 試験および 302 試験で許容可とした経口コルチコステロイドの 1 日用量は，プレドニゾン 20 mg 以下，ブデソニド 9 mg 以下または同等量のステロイドであった。部分集団解析における経口コルチコステロイド併用の層別因子は，「あり」および「なし」とした。

併合解析では，経口コルチコステロイド併用の有無にかかわらず，12 週時の臨床的寛解（Figure 3），内視鏡的改善（Figure 4），症候的寛解（Figure 5）および粘膜治癒（Figure 6）に関して，エトラシモドの効果がみられた。主要評価項目および重要な副次評価項目の達成率は，経口コルチコステロイド併用の有無にかかわらず，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して高く，また，経口コルチコステロイド併用「なし」の部分集団の達成率が，併用「あり」の部分集団と比較して高い傾向があった。全体として，各評価項目に関する経口コルチコステロイド併用の有無別の部分集団解析の結果は，併合解析全体の結果と一致していた。

経口コルチコステロイド併用の有無別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.15.1～Table 14.2.15.13 および Figure 14.2.15 に示した。

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，経口コルチコステロイド併用の有無にかかわらず，52 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，エトラシモドの効果がみられた（301 試験総括報告書 Figure 5，Figure 7，Figure 9 および Figure 11）。52 週時の臨床的寛解率のエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の差は，経口コルチコステロイド併用「あり」の部分集団では 21.72%（95% CI: 8.82, 34.62），併用「なし」の部分集団では 26.72%（95% CI: 18.53, 34.92）であった（301 試験総括報告書 Table 14.2.1.18）。

308 試験では，経口コルチコステロイド併用「あり」の治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群で 3 例，プラセボ群で 1 例であり，52 週時に臨床的寛解，内視鏡的改善および粘膜治癒を達成した治験参加者はおらず，症候的寛解を達成した治験参加者はエトラシモド 2 mg 群の 1 例（33.3%）のみであった。経口コルチコステロイド併用「なし」の部分集団（エトラシモド 2 mg 群：25 例，プラセボ群：13 例）では，これらの達成率は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（308 試験総括報告書 Table 14.2.1.2，Table 14.2.2.1.2，Table 14.2.2.2.2 および Table 14.2.2.4.2）。経口コルチコステロイド併用「なし」の部分集団での 52 週時の臨床的寛解率は，エトラシモド 2 mg 群で 28.0%（7/25 例），プラセボ群で 7.7%（1/13 例）であり，プラセボとの差は 20.31%（95% CI: –2.49, 43.10）であった。

3.3.4.2. 生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療の有無

部分集団解析における生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療の層別因子は，「あり」および「なし」とした。

併合解析では，生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療の有無にかかわらず，12 週時の臨床的寛解（Figure 3），内視鏡的改善（Figure 4），症候的寛解（Figure 5）および粘膜治癒（Figure 6）に関して，エトラシモドの効果がみられた。

- 生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療「あり」の部分集団（エトラシモド 2 mg 群：154 例，プラセボ群：80 例）および前治療「なし」の部分集団（エトラシモド 2 mg 群：342

例，プラセボ群：167 例）のいずれでも，12 週時の臨床的寛解率は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった［前治療「あり」の部分集団での群間差：10.78%（95% CI: 2.37, 19.20），両側 p = 0.0120，前治療「なし」の部分集団での群間差：17.21%（95% CI: 10.30, 24.13），両側 p < 0.0001］（M5.3.5.3 ISE Table 14.2.16.1）。

生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療の有無別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.16.1～Table 14.2.16.13 および Figure 14.2.16 に示した。

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療の有無にかかわらず，52 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，エトラシモドの効果がみられたが（301 試験総括報告書 Figure 5，Figure 7，Figure 9 および Figure 11），これらの達成率のエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の差は，生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療が「2 剤以上」の部分集団で「1 剤」の部分集団と比較して粘膜治癒以外は低かった。52 週時の臨床的寛解率のエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の差は，生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療「あり」の部分集団では 13.86%（95% CI: 2.30, 25.41），前治療「なし」の部分集団では 28.97%（95% CI: 20.45, 37.49）であった（301 試験総括報告書 Table 14.2.1.18）。

308 試験では，生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療「あり」の部分集団（エトラシモド 2 mg 群：4 例，プラセボ群：7 例）で，52 週時に臨床的寛解，内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒を達成した治験参加者がいずれも各群 0 例または 1 例であった。生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療「なし」の部分集団（エトラシモド 2 mg 群：24 例，プラセボ群：7 例）では，これらの達成率は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（308 試験総括報告書 Table 14.2.1.2，Table 14.2.2.1.2，Table 14.2.2.2.2 および Table 14.2.2.4.2）。生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療「なし」の部分集団では，52 週時の臨床的寛解率は，エトラシモド 2 mg 群で 29.2%（7/24 例），プラセボ群で 0%（0/7 例）であり，プラセボ群との差は 29.17%（95% CI: 10.98, 47.35）であった。

3.3.4.3. 抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴の有無

部分集団解析における抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴の層別因子は，「あり」および「なし」とした。

抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴「あり」の部分集団では，12 週時の臨床的寛解（Figure 3），内視鏡的改善（Figure 4），症候的寛解（Figure 5）および粘膜治癒（Figure 6）は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴「あり」の部分集団での群間差は，UC 治療失敗歴「なし」の部分集団と比較して数値的に小さかった。

抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴の有無別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.21.1～Table 14.2.21.13 および Figure 14.2.21 に示した。

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴の有無にかかわらず，52 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，エトラシモドの効果がみられた（301 試験総括報告書 Figure 5，Figure 7，Figure 9 および Figure 11）。

308 試験では，抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴「あり」の部分集団（エトラシモド 2 mg 群：1 例，プラセボ群：5 例）で 52 週時に臨床的寛解，内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒を達成した治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群で各 0 例，プラセボ群で各 1 例であった。抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴「なし」の部分集団（エトラシモド 2 mg 群：27 例，プラセボ群：9 例）では，これらの達成率は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（308 試験総括報告書 Table 14.2.1.2，Table 14.2.2.1.2，Table 14.2.2.2.2 および Table 14.2.2.4.2）。

3.3.4.4. 経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴の有無

部分集団における経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴（登録前の UC に対する治療で経口 5-ASA による前治療のみ治療失敗）の層別因子は，「あり」および「なし」とした。

併合解析では，経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴の有無にかかわらず，12 週時の臨床的寛解（Figure 3），内視鏡的改善（Figure 4），症候的寛解（Figure 5）および粘膜治癒（Figure 6）に関して，エトラシモドの効果がみられた。全体として，各評価項目に関する経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴の有無別の部分集団解析の結果は，併合解析全体での結果と一致していた。

経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴の有無別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.20.1～Table 14.2.20.13 および Figure 14.2.20 に示した。

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴の有無にかかわらず，52 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，エトラシモドの効果がみられた（301 試験総括報告書 Figure 5，Figure 7，Figure 9 および Figure 11）。

308 試験では，経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴「あり」の治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群の 4 例のみであり，52 週時に臨床的寛解，内視鏡的改善および症候的寛解を達成した治験参加者は各 1 例（25.0%），粘膜治癒を達成した治験参加者はいなかった。経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴「なし」の部分集団（エトラシモド 2 mg 群：24 例，プラセボ群：14 例）では，これらの達成率は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（308 試験総括報告書 Table 14.2.1.2，Table 14.2.2.1.2，Table 14.2.2.2.2 および Table 14.2.2.4.2）。

3.3.4.5. ベースライン時の MMS

部分集団におけるベースライン時の MMS の層別因子は，グループ 1 では MMS が「4～6」および「7～9」，グループ 2 では MMS が「5～7」および「8～9」とした。併合解析ではベースライン時の MMS が 5～9 の治験参加者を対象としたことから，グループ 1 の併合解析では，MMS が「4～6」の部分集団には，ベースライン時の MMS が 5 または 6 の治験参加者のみが含まれた。

併合解析では，ベースライン時の MMS にかかわらず，12 週時の臨床的寛解（Figure 3），内視鏡的改善（Figure 4），症候的寛解（Figure 5）および粘膜治癒（Figure 6）に関して，エトラシモドの効果がみられた。全体として，各評価項目に関するベースライン時の MMS 別の部分集団解析の結果は，併合解析全体での結果と一致していた。

ベースライン時の MMS 別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.17.1～Table 14.2.18.13，Figure 14.2.17 および Figure 14.2.18 に示した。

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，ベースライン時の MMS にかかわらず，52 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，エトラシモドの効果がみられた（301 試験総括報告書 Figure 5，Figure 7，Figure 9 および Figure 11）。

308 試験では，グループ 1（ベースライン時の MMS が「4～6」および「7～9」）のみを検討した。ベースライン時の MMS が「4～6」の部分集団（エトラシモド 2 mg 群：18 例，プラセボ群：7 例）および MMS が「7～9」の部分集団（エトラシモド 2 mg 群：10 例，プラセボ群：7 例）のいずれでも，52 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 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（308 試験総括報告書 Table 14.2.1.2，Table 14.2.2.1.2，Table 14.2.2.2.2 および Table 14.2.2.4.2）。

3.3.4.6. 直腸炎型の有無

直腸炎型の有無は中央判定に基づいて決定した。部分集団における直腸炎型の層別因子は，「あり」および「なし」とした。

併合解析では，直腸炎型の有無（すなわち，疾患が直腸炎のみまたは広範囲）にかかわらず，12 週時の臨床的寛解（Figure 3），内視鏡的改善（Figure 4），症候的寛解（Figure 5）および粘膜治癒（Figure 6）に関して，エトラシモドの効果がみられた。全体として，各評価項目に関する直腸炎型の有無別の部分集団解析の結果は，併合解析全体での結果と一致していた。

直腸炎型の有無別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 ISE Table 14.2.19.1～Table 14.2.19.13 および Figure 14.2.19 に示した。

補足データ（第 3 相試験 52 週時データ）

301 試験では，直腸炎型「あり」の部分集団で，52 週時の臨床的寛解，内視鏡的改善および症候的寛解に関して，エトラシモドの効果がみられた。直腸炎型「あり」の部分集団では，52 週時の粘膜治癒率は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して高いという結果ではなかったが，これは直腸炎型「あり」の治験参加者が少なかったためと考えられる（登録時で全体の 8.3%）（301 試験総括報告書 Figure 5，Figure 7，Figure 9 および Figure 11）。

308 試験では，直腸炎型「あり」の治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群で 2 例，プラセボ群で 2 例であり，52 週時に臨床的寛解，内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒を達成した治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群で各 1 例であり，プラセボ群ではいなかった。直腸炎型「なし」の部分集団（エトラシモド 2 mg 群：26 例，プラセボ群：12 例）では，これらの達成率は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（308 試験総括報告書 Table 14.2.1.2，Table 14.2.2.1.2，Table 14.2.2.2.2 および Table 14.2.2.4.2）。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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・用量は，2 mg QD が妥当と判断した。

4.1. 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 PK および 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（M2.7.2.2.2.1.8.1）。

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（203 試験，302 試験および 308 試験）および外国人 UC 患者（003 試験，301 試験および 302 試験）で同程度であった（M2.7.2.3.1.4.4.2）。

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（M2.7.2.3.3.1.1.5）。

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られる。

4.2. 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（M2.7.2.3.4.1）。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（M2.7.2.3.4.2）。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（M2.5.6）。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。

4.3. 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（2.2.5 項）。海外第 2 相継続投与試験（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（2.2.5 項）。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（003 試験総括報告書 13.1.2 項および 005 試験総括報告書 13 項），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（203 試験総括報告書 6 項）。

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（3.2 項）。

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（5 項参照）。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（308 試験総括報告書 6 項）。

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（3.3.4.2 項）。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（3.3 項）。

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（M2.7.2.3.4.3，M2.7.2.3.4.4）。

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。

5. 効果の持続，耐薬性

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。また，308 試験（302 試験から移行した日本人治験参加者に 52 週時まで投与した第 3 相試験）の結果より，日本人集団においても効果の持続性が示唆された。

301 試験

301 試験は，レスポンダーを再度無作為化することなく，最長 52 週間投与する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，treat-through 試験であった。無作為化された 433 例のうち，12 週時を完了した治験参加者の割合はエトラシモド 2 mg 群で 91.7%，プラセボ群で 86.1%，52 週時を完了した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群で 57.4%，プラセボ群で 31.9%であった（301 試験総括報告書 Table 14.1.1.1 および Table 14.1.1.1.1）。

52 週時の臨床的寛解率を Co-primary endpoint の 1 つとした。重要な副次評価項目には，52 週時の臨床的寛解維持率（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，粘膜治癒率およびコルチコステロイドフリー臨床的寛解率を含めた。52 週時の主要評価

項目（臨床的寛解率）および重要な副次評価項目の達成率は，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かった（Table 20）。

52 週時のその他の副次評価項目の達成率も，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（Table 21）。症候的寛解率は 2 週時からエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して高く，52 週時まで持続した（301 試験総括報告書 Table 13 および Table 20）。

52 週時の腹痛に関する NRS（3.2.3.1.3 項），MMS（3.2.3.1.1.1 項），IBDQ スコア（3.2.3.2.1 項）および SF-36 の QOL サマリースコア（3.2.3.2.2 項）でも，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して臨床的に顕著な改善がみられ，改善が持続した。

生物学的製剤/JAK 阻害薬による前治療の有無，経口コルチコステロイド併用の有無，直腸炎型の有無（疾患が直腸炎のみまたは広範囲），抗 TNF 薬の UC 治療失敗歴の有無，ベースライン時の MMS および経口 5-ASA による前治療のみの UC 治療失敗歴の有無にかかわらず，52 週時の主要評価項目（臨床的寛解率）および重要な副次評価項目（粘膜治癒率を除く）に関して，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して臨床的に重要な改善がみられ，有効性の持続の頑健性が確認された。直腸炎型「あり」の部分集団では，52 週時の粘膜治癒率は，エトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して高いという結果ではなかったが，これは直腸炎型「あり」の治験参加者が少なかったためと考えられる（3.3.4.6 項ならびに 301 試験総括報告書 Figure 5，Figure 7，Figure 9，Figure 11，Figure 12 および Figure 13）。

その他の副次評価項目の 52 週時の結果および部分集団解析（疾患特異的因子別）の 52 週時の結果の詳細はそれぞれを 3.2.3 項および 3.3.4 項に示した。

301 試験で検討した患者集団では，プラセボと比較してエトラシモドでみられたベネフィットが 12 週時から 52 週時までに低下することはなかったことから，耐薬性は示されなかった。12 週時に臨床的寛解を達成した治験参加者 74 例（エトラシモド 2 mg 群）のうち，49 例（66.2%）が 52 週時でも臨床的寛解を達成した（Table 22）。また，12 週時に臨床的寛解を達成しなかった治験参加者 200 例（エトラシモド 2 mg 群）のうち，39 例（19.5%）が 52 週時に臨床的寛解を達成した（Table 22）。さらに，エトラシモド 2 mg 群では，52 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，12 週時の結果と比較して同様または高かった。この結果は，エトラシモド 2 mg 群でリンパ球数の減少が 52 週時まで持続したという結果と一致している（301 試験総括報告書 Figure 17）。部分集団解析（疾患特異的因子別）の 52 週時の結果は 3.3.4 項に示した。

Table 20. Study APD334-301 Week 52 Primary and Key Secondary Endpoints (Full Analysis Set with MMS 5 to 9)

Endpoint	Statistic	Placebo (N = 135)	Etrasimod 2 mg (N = 274)
Co-primary			
Clinical remission	Responders[a], n (%)	9 (6.7)	88 (32.1)
	% Difference (95% CI)[b]		25.39 (18.42, 32.36)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001
Key secondary			
Endoscopic improvement	Responders[a], n (%)	14 (10.4)	102 (37.2)
	% Difference (95% CI)[b]		26.69 (18.99, 34.39)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001
Symptomatic remission	Responders[a], n (%)	25 (18.5)	119 (43.4)
	% Difference (95% CI)[b]		24.89 (16.17, 33.60)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001
Mucosal healing	Responders[a], n (%)	11 (8.1)	73 (26.6)
	% Difference (95% CI)[b]		18.39 (11.39, 25.39)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001
Corticosteroid-free clinical remission	Responders[a], n (%)	9 (6.7)	88 (32.1)
	% Difference (95% CI)[b]		25.39 (18.42, 32.36)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001
Sustained clinical remission	Responders[a], n (%)	3 (2.2)	49 (17.9)
	% Difference (95% CI)[b]		15.84 (10.66, 21.03)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001

a. "Responder" for each endpoint is defined in Section 2.1.3.
b. Estimates are from a CMH test, stratified by naïve to biologic or JAK inhibitor therapy at study entry (Yes or No), Baseline corticosteroid use (Yes or No), and Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9). Ratio is for etrasimod over placebo. Difference (%) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weights. The 2-sided p-value is to test the hypothesis of the risk difference being 0.

Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set. Subjects missing an assessment at the specified analysis visit are considered nonresponders. Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.
Source: Study APD334-301 CSR Table 11, Table 12, Table 13, Table 14, Table 15, Table 16

Table 21. Study APD334-301 Week 52 Additional Secondary Endpoints (Full Analysis Set with MMS 5 to 9)

Endpoint	Statistic	Placebo (N = 135)	Etrasimod 2 mg (N = 274)
Clinical response	Responders [a], n (%)	31 (23.0)	132 (48.2)
	% Difference (95% CI)[b]		24.93 (15.79, 34.07)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001
Clinical response at both Week 12 and Week 52	Responders[a], n (%)	25 (18.5)	123 (44.9)
	% Difference (95% CI)[b]		26.16 (17.48, 34.84)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001
Endoscopic normalization	Responders[a], n (%)	8 (5.9)	72 (26.3)
	% Difference (95% CI)[b]		20.39 (13.79, 26.98)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001
Endoscopic normalization at both Week 12 and Week 52	Responders[a], n (%)	2 (1.5)	29 (10.6)
	% Difference (95% CI)[b]		9.16 (4.93, 13.38)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001
Mucosal healing at both Week 12 and Week 52	Responders[a], n (%)	3 (2.2)	37 (13.5)
	% Difference (95% CI)[b]		11.32 (6.49, 16.14)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001
Clinical remission at Week 52 and corticosteroid-free for ≥ 4 weeks prior to Week 52 among subjects receiving corticosteroid at Baseline	Responders[a], n (%)	3 (7.5)	27 (31.0)
	% Difference (95% CI)[b]		23.05 (10.20, 35.90)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001
Clinical remission at Week 52 and clinical response at Week 12	Responders[a], n (%)	8 (17.4)	84 (49.1)
	% Difference (95% CI)[b]		31.86 (18.45, 45.28)
	2-sided unadjusted p-value[b]		< 0.001

a. "Responder" for each endpoint is defined in Section 2.1.3.
b. Estimates are from a CMH test, stratified by naïve to biologic or JAK inhibitor therapy at study entry (Yes or No), Baseline corticosteroid use (Yes or No), and Baseline disease activity (MMS: 4 to 6 or 7 to 9). Ratio is for etrasimod over placebo. Difference (%) is for etrasimod minus placebo and is based on estimated common risk difference using the Mantel-Haenszel weights. The 2-sided p-value is to test the hypothesis of the risk difference being 0.

Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set. Subjects missing an assessment at the specified analysis visit are considered nonresponders. Only subjects with a Baseline MMS score between 5 and 9 are included.
Source: Study APD334-301 CSR Table 17, Table 18, Table 19, Table 24, Table 25

Table 22. Study APD334-301 Shift Table of Clinical Remission At Week 12 and Week 52 (Full Analysis Set with MMS 5 to 9)

		Week 12 Clinical Remission		
		Yes	No	Total
Etrasimod Week 52 Clinical Remission	Yes	49 (66.2%)	39 (19.5%)	88
	No	25 (33.8%)	161 (80.5%)	186
	Total	74	200	274

Note: % based on total subjects in Week 12 clinical remission columns (Yes or No)
Source: Study APD334-301 CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.6.1

308 試験

308 試験は，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に 302 試験で無作為化された治療内容を二重盲検下で更に 40 週間継続投与した。302 試験からの投与期間の

合計は 52 週間であった。302 試験で無作為化された治験参加者 48 例のうち，42 例（エトラシモド 2 mg 群：28 例，プラセボ群：14 例）が 12 週時の評価を完了し，308 試験に登録され，治験薬を投与した。このうち，52 週時の投与を完了した治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群で 18 例（64.3%），プラセボ群で 4 例（28.6%）であった（308 試験総括報告書 Table 6）。

308 試験の主要評価項目は 52 週時の臨床的寛解率とした。重要な副次評価項目は，52 週時の臨床的寛解維持率（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，粘膜治癒率およびコルチコステロイドフリー臨床的寛解率とした。52 週時の主要評価項目（臨床的寛解率）および重要な副次評価項目の達成率は，いずれもエトラシモド 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（Table 23）。その他の副次評価項目の 52 週時の結果は 3.2.3 項に，部分集団解析（疾患特異的因子別）の 52 週時の結果は 3.3.4 項に示した。

Table 23. Study APD334-308 Week 52 Primary and Key Secondary Endpoints (Full Analysis Set)

Endpoint	Statistic	Placebo (N = 14)	Etrasimod 2 mg (N = 28)
Primary			
Clinical remission	Responders[a], n (%)	1 (7.1)	7 (25.0)
	% Difference (95% CI)[b]		17.86 (–3.10, 38.82)
	2-sided unadjusted p-value[b]		0.233
Key secondary			
Endoscopic improvement	Responders[a], n (%)	1 (7.1)	10 (35.7)
	% Difference (95% CI)[b]		28.57 (6.28, 50.86)
	2-sided unadjusted p-value[b]		0.067
Symptomatic remission	Responders[a], n (%)	1 (7.1)	11 (39.3)
	% Difference (95% CI)[b]		32.14 (9.58, 54.71)
	2-sided unadjusted p-value[b]		0.036
Mucosal healing	Responders[a], n (%)	1 (7.1)	8 (28.6)
	% Difference (95% CI)[b]		21.43 (–0.07, 42.92)
	2-sided unadjusted p-value[b]		0.230
Corticosteroid-free clinical remission	Responders[a], n (%)	1 (7.1)	7 (25.0)
	% Difference (95% CI)[b]		17.86 (–3.10, 38.82)
	2-sided unadjusted p-value[b]		0.233
Sustained clinical remission	Responders[a], n (%)	0	2 (7.1)
	% Difference (95% CI)[b]		7.14 (–2.40, 16.68)
	2-sided unadjusted p-value[b]		0.545

a. “Responder” for each endpoint is defined in Section 2.1.3.
b. Computed using Fisher’s Exact test to compare with placebo.
Source: Study APD334-308 CSR Table 14, Table 15, Table 16, Table 17, Table 18, Table 19

6. 付録

6.1. Analysis of Selected Exploratory Biomarkers

All biomarker measurements are continuous values.

Epigenetic Immune Monitoring

Characterization of immune subsets and changes in subset frequency over time was assessed and changes in complexity over time was performed using Epiontis ID technology which uses methylation-specific PCR to assess the presence or absence of CpG methylation sites at cell type-specific regions. The following assays were run to identify the corresponding cell types: CD3 (total T cells), CD4 (CD4 T cells), GATA3 (Th2, ILC, NK), IL17A (Th17), FOXP3 (regulatory T cells), CD8B (CD8 T cells), CCR7 (lymph node homing cells), CXCR3 (activated T cells), LRP5 (B cells), and MVD (NK cells). Measurements for analysis were percent of total cells (via normalization to GAPDH, present in all cells) by visit (Baseline and Week 12) and change from Baseline at Week 12.

Peripheral Inflammatory Proteins

Measurement of the abundance of 92 inflammatory protein in plasma and changes in abundance over time were performed using proximity extension assay technology. Outputs for analysis were normalized protein expression and change from Baseline by visit (Baseline, Week 12). Due to the volume of analytes tested, pooled analyses were restricted to 9 analytes that were determined to be in the top 10 analytes for both Study APD334-301 and Study APD334-302. Measurements for analysis were normalized protein expression by visit (Baseline and Week 12) and change from Baseline at Week 12.

6.2. Subgroup Analysis of Exploratory Biomarkers

Association of individual study and pooled exploratory biomarker endpoints (epigenetic immune monitoring and peripheral inflammatory proteins) with efficacy outcomes were evaluated by assessing differences in biomarker levels between subpopulation defined by categorical efficacy outcomes across treatment groups for the following subgroups:

- Clinical response at Week 12 (Yes or No)
- Clinical remission at Week 12 (Yes or No)
- Endoscopic improvement at Week 12 (Yes or No)
- Mucosal healing at Week 12 (Yes or No)
- Histologic remission by Geboes Index at Week 12 (Yes or No)
- Naïve to biologic/JAK inhibitor therapy at study entry (Yes or No)
- Baseline oral corticosteroid usage (Yes or No)
- Baseline 5-ASA usage (Yes or No)

6.2.1. Epigenetic Immune Monitoring

Individual Studies

Summaries of the epigenetic immune monitoring for the individual APD334-301 and APD334-302 studies can be found in the exploratory biomarker reports (Study APD334-301 Exploratory Biomarker Report, Section 6.3 and 6.4, Study APD334-302 Exploratory Biomarker Report, Section 6.3 and 6.4).

Pooled Analysis

Blood

At Week 12, etrasimod induced statistically significant reductions from Baseline in CD3 (total T cells), CD4 (T helper cells), GATA3 (Th2 T cells), IL17A (Th17 T cells), FOXP3 (regulatory T cells), CCR7 (lymph node homing cells) and LRP5 (B cells) in subjects that did and did not achieve clinical remission (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.27.1), clinical response (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.26.1), endoscopic improvement (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.28.1), histologic remission (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.30.1), and mucosal healing (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.29.1). There were no notable differences in the degree of reduction in these peripheral lymphocytes between those that did or did not achieve these clinical efficacy outcomes (M5.3.5.3 ISE Figure 14.2.34.1).

Generally, placebo did not induce statistically significant reductions from Baseline in the assessed markers in clinical efficacy subgroups. The exception to this is in placebo treated subjects not achieving clinical response at Week 12 where CD3, CD4, IL17A, FOXP3, CD8B, CCR7 and LRP5 at Week 12 were statistically significantly reduced from Baseline (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.26.1). However, the number of placebo subjects achieving the clinical efficacy outcomes examined was small.

MVD (NK cells) were statistically significantly increased from Baseline in both etrasimod and placebo treated subjects that achieved the measured clinical efficacy outcomes with the exception of small number of placebo subjects (n = 6) achieving mucosal healing. Etrasimod but not placebo also increased MVD in subjects that did not achieve the measured clinical efficacy outcomes, but to a lesser degree than those that achieved these outcomes.

Prior biologic/JAK inhibitor use, Baseline corticosteroid use, and Baseline 5-ASA use had no notable impact on the effects of etrasimod or placebo on the measured immune subsets in peripheral blood (M5.3.5.3 ISE Tables 14.2.31.1, 14.2.32.1, and 14.2.33.1).

Biopsy

CXCR3, FOXP3, IL17A, LRP5 at Week 12 were statistically significantly reduced from Baseline in etrasimod subjects that achieved clinical remission (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.27.1), clinical response (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.26.1), endoscopic improvement (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.28.1), histologic remission (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.30.1), and mucosal healing (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.29.1). CD8B (cytotoxic T cells) were statistically significantly reduced in etrasimod treated subjects that achieved clinical remission, endoscopic improvement and histologic remission at Week 12. All reductions from Baseline in these biomarkers were greater in the subgroup of subjects that achieved these efficacy endpoints compared to those that did not.

In placebo treated subjects at Week 12, the sample size for those achieving clinical remission (n = 10 - 14), endoscopic improvement (n = 14 - 18), and mucosal healing (n = 5 - 7) was small and reductions were not consistently significant across the subgroups as was observed for etrasimod. FOXP3 was statistically significantly reduced in placebo treated subjects that achieved clinical response (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.26.1), and histologic remission (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.30.1). Observed reductions were greater in placebo treated subjects that achieved clinical efficacy outcomes than those who did not.

Importantly, reductions from Baseline in etrasimod treated subjects that achieved these efficacy endpoints were generally greater than those observed in placebo treated subjects that also achieved these efficacy endpoints.

Prior biologic/JAK inhibitor use, Baseline corticosteroid use, and Baseline 5-ASA use had no notable impact on the effects of etrasimod or placebo on the measured immune subsets in colon biopsies (M5.3.5.3 ISE Tables 14.2.31.1, 14.2.32.1, and 14.2.33.1).

Epigenetic immune monitoring analysis are presented in M5.3.5.3 ISE Tables 14.2.26.1 through 14.2.33.1 and M5.3.5.3 ISE Figure 14.2.34.1.

6.2.2. Peripheral Inflammatory Proteins

Individual Studies

Summaries of the peripheral inflammatory proteins for the individual Phase 3 Studies APD334-301 and APD334-302 can be found in the exploratory biomarker reports (Study APD334-301 Exploratory Biomarker Report, Section 6.5 and Study APD334-302 Exploratory Biomarker Report, Section 6.5).

Pooled Analysis

At Week 12, etrasimod, but not placebo, induced significant reductions versus Baseline in CCL28, CD5, CD6, IL-17A, MMP1, MMP10, OSM, and TNFRSF9 and an increase in fractalkine (CX3CL1) in patients that did or did not achieve clinical remission (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.27.2), endoscopic improvement (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.28.2), histologic remission (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.30.2), and mucosal healing (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.29.2). The reduction in CCL28, CD5, CD6, OSM and the increase in fractalkine observed for etrasimod treated subjects were statistically significant compared to subjects treated with placebo in those that achieved these efficacy endpoints. The reductions in IL-17A, CD6, and the increase in CX3CL1 in subjects treated with etrasimod were also statistically significant compared to subjects treated with placebo in those that did not achieve these efficacy endpoints.

In subjects that achieved clinical response at Week 12, etrasimod induced statistically significant reductions from Baseline in CCL28, CD5, CD6, IL-17A, MMP1, MMP10, OSM, and TNFRSF9 and a significant increase in CX3CL1 (M5.3.5.3 ISE Table 14.2.26.2). These proteins were also reduced in subjects treated with etrasimod that did not achieve clinical response at Week 12 except OSM and MMP1. Placebo induced a statistically significant decrease in MMP1 in subjects that achieved clinical response at Week 12.

Prior biologic/JAK inhibitor use, Baseline corticosteroid use, and Baseline 5-ASA use had no notable impact on the effects of etrasimod or placebo on the peripheral inflammatory proteins described here (M5.3.5.3 ISE Tables 14.2.31.2, 14.2.32.2, and 14.2.33.2).

Peripheral inflammatory protein analyses are presented in M5.3.5.3 ISE Tables 14.2.26.2 through 14.2.33.2 and Figure 14.2.34.2.

7. 参考文献

1 Sands BE, Cheifetz AS, Nduaka CI, et al. The impact of raising the bar for clinical trials in ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2019;13(9):1217-26.

2 D'Haens G, Feagan B, Colombel JF, et al. Challenges to the design, execution, and analysis of randomized controlled trials for inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2012;143(6):1461-9.

3 Ma C, Sedano R, Almradi A, et al. An international consensus to standardize integration of histopathology in ulcerative colitis clinical trials. Gastroenterology 2021;160(7):2291-302.

4 Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, et al. ECCO position paper: Harmonization of the approach to ulcerative colitis histopathology. J Crohns Colitis 2020;14(11):1503-11.

5 Ungaro R, Colombel JF, Lissoos T, et al. A treat-to-target update in ulcerative colitis: A systematic review. Am J Gastroenterol 2019;114(6):874-83.

6 Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, et al. Calprotectin: From biomarker to biological function. Gut 2021;70(10):1978-88.

7 Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11(8):707-12.

8 International Council for Harmonisation. Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data, E5(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. https://database.ich.org/sites/default/files/E5_R1__Guideline.pdf. Published: 1998. Accessed 24 Aug 2023.