TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 5
LIST OF FIGURES 8
略号および用語の定義一覧 9
1. 医薬品への曝露 12
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 12
1.1.1. 本資料の併合方針 12
1.1.2. 安全性解析対象集団および安全性評価項目の解析方法の記述 15
1.1.2.1. 解析対象集団 15
1.1.2.2. 統計解析方法 16
1.1.2.3. SDEI の特定 19
1.1.2.4. 安全性を比較するための文献データ 20
1.1.3. COVID-19 の世界的大流行 20
1.1.4. 独立 DMC 20
1.2. 全般的な曝露状況 21
1.2.1. 曝露状況 21
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 27
1.3.1. 人口統計学的特性およびベースライン時の特性 28
2. 有害事象 35
2.1. 有害事象の解析 35
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 37
2.1.2. 死亡 45
2.1.3. その他の重篤な有害事象 45
2.1.4. その他の重要な有害事象 50
2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 50
2.1.4.2. 治験薬の投与中断に至った TEAE 54
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 58
2.1.5.1. 心血管障害 60
2.1.5.2. 眼障害 68
2.1.5.3. 呼吸器，胸郭および縦隔障害 71
2.1.5.4. 感染症および寄生虫症 74
2.1.5.5. 肝胆道系障害 80

2.1.5.6. 神経系障害 86
2.1.5.7. 良性，悪性および詳細不明の新生物 91
2.2. 個別有害事象の文章による説明 96
3. 臨床検査値の評価 96
3.1. 生化学的検査 96
3.2. 血液学的検査 109
3.3. TBNK 細胞 113
3.4. 凝固検査 115
3.5. 尿検査 115
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 117
4.1. バイタルサイン 117
4.1.1. 心拍数 120
4.1.1.1. 初回投与時の心拍数の変化 120
4.1.1.2. 心拍数の変化量の推移 126
4.1.2. 血圧 127
4.1.2.1. 初回投与時の血圧の変化 127
4.1.2.2. 血圧の変化量の推移 130
4.1.3. 呼吸数，体温および体重 131
4.2. 心電図 131
4.2.1. Pool 別の 12 誘導心電図の第 1 日の変化および推移 132
4.2.2. ホルター心電図および連続心電図テレメトリー 136
4.2.2.1. 003 試験（第 2 相試験）および 005 試験（003 試験の第 2 相非盲検継続試験）で測定したホルター心電図の解析 136
4.3. 検眼鏡検査および OCT 139
4.4. 肺機能検査 141
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 146
5.1. 内因性要因 146
5.1.1. 性別 146
5.1.1.1. 性別ごとの曝露状況 147
5.1.1.2. 性別ごとの主な TEAE 147
5.1.1.3. 性別ごとの重篤な有害事象 148
5.1.1.4. 性別ごとの治験薬の投与中止に至った TEAE 148

5.1.1.5. 性別ごとの SDEI 148
5.1.2. 年齢 148
5.1.2.1. 年齢ごとの曝露状況 149
5.1.2.2. 年齢ごとの主な TEAE 149
5.1.2.3. 年齢ごとの重篤な有害事象 150
5.1.2.4. 年齢ごとの治験薬の投与中止に至った TEAE 151
5.1.2.5. 年齢ごとの SDEI 151
5.1.3. 人種 152
5.1.3.1. 人種ごとの曝露状況 152
5.1.3.2. 日本人集団の安全性 152
5.1.4. 民族 170
5.1.4.1. 民族ごとの曝露状況 170
5.1.5. 病型 171
5.1.5.1. 病型ごとの主な TEAE 171
5.1.5.2. 病型ごとの SDEI 172
5.1.6. ベースライン時の MMS 172
5.1.6.1. ベースライン時の MMS ごとの主な TEAE 172
5.1.6.2. ベースライン時の MMS ごとの SDEI 173
5.2. 外因性要因 173
5.2.1. 曝露期間 173
5.2.1.1. 曝露期間ごとの主な TEAE 174
5.2.1.2. 曝露期間ごとの SDEI 174
5.2.2. 地域 175
5.2.2.1. 地域ごとの主な TEAE 175
5.2.2.2. 地域ごとの重篤な有害事象 176
5.2.2.3. 地域ごとの治験薬の投与中止に至った TEAE 176
5.2.2.4. 地域ごとの SDEI 177
5.2.3. ベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無 177
5.2.3.1. 経口 5-ASA の併用の有無ごとの主な TEAE 177
5.2.3.2. 経口 5-ASA の併用の有無ごとの SDEI 178
5.2.4. ベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無 178
5.2.4.1. 経口コルチコステロイドの併用の有無ごとの主な TEAE 179

5.2.4.2. 経口コルチコステロイドの併用の有無ごとの SDEI 179
5.3. 薬物相互作用，肝障害，腎障害および食事の影響 180
5.4. 妊娠および授乳時の使用 183
5.4.1. 妊娠 183
5.4.2. 授乳 185
5.4.3. 生殖能 185
5.5. 過量投与 185
5.6. 薬物乱用 185
5.7. 離脱症状および反跳現象 186
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 186
6. 市販後データ 186
7. 付録 188
7.1. Phase 1 Studies Safety Information 188
7.2. Sponsor-Designated Events of Interest Identification Process, Related Safety Precautions and Monitoring, and Determination Criteria 197
7.2.1. Identification Process: Sponsor-Designated Events of Interest 197
7.2.2. Cardiovascular SDEI 198
7.2.3. Macular Edema SDEI 208
7.2.4. Pulmonary Disorders SDEI 209
7.2.5. Infections SDEI 210
7.2.6. Liver Injury SDEI 212
7.2.7. PRES SDEI 214
7.2.8. Malignancies SDEI 214
7.3. Listing of Subject Narratives by Study 220
7.4. Brief Descriptions of Select Events 222
7.4.1. Cardiovascular Disorders 222
7.4.1.1. SOC 222
7.4.1.2. Bradycardia Subcategory SDEI 224
7.4.2. Vascular Disorders 224
7.4.2.1. SOC 224
7.4.3. Eye Disorders 224
7.4.3.1. SOC 224

7.4.4. Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders 225
7.4.4.1. SOC 225
7.4.4.2. SDEI 225
7.4.5. Infections and Infestations 225
7.4.5.1. SOC 225
7.4.6. Hepatobiliary Disorders and Liver-Related Investigations 227
7.4.6.1. SOC 227
7.4.7. Nervous System Disorders 228
7.4.7.1. SOC 228
7.4.8. Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified 229
7.4.8.1. SOC 229
7.4.9. TEAEs of Subjects < 18 years 229
7.5. Summary of Literature (Observational studies and Clinical Trial Data) Supporting Risk Contextualization for Selected Risks 230
7.5.1. Contextualization of Risk for Select Adverse Events of Interest 230
7.5.1.1. Bradycardia and Atrioventricular Block 230
7.5.1.2. Macular Oedema 231
7.5.1.3. Pulmonary Disorders 231
7.5.1.4. Infections 232
7.5.1.5. Liver Injury 232
7.5.1.6. Malignancies 233
8. 参考文献 236

LIST OF TABLES

Table 1. Pools for Integrated Safety Analyses in the Etrasimod UC Application (Global) 13
Table 2. Pools for Integrated Safety Analyses in the Etrasimod UC Application (Japan) 14
Table 3. Listing of the Primary and Secondary Safety Pools by SCS Section 15
Table 4. Extent of Exposure to Study Treatment (Placebo-Controlled UC Pool) 22
Table 5. Study Treatment Exposure for the Studies Included in the Placebo-Controlled UC Pool by Study 23
Table 6. Subject Disposition (Placebo-Controlled UC Pool) 25
Table 7. Extent of Exposure to Study Treatment (Pivotal UC Pool) 26
Table 8. Extent of Exposure to Study Treatment (All UC Pool) 27

Table 9. Demographics and Baseline Characteristics (Placebo-Controlled UC Pool) 31
Table 10. Baseline Characteristics Related to UC (Placebo-Controlled UC Pool) 33
Table 11. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Placebo-Controlled UC Pool) 37
Table 12. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 1% of Etrasimod 2 mg Group Subjects by Preferred Term (Placebo-Controlled UC Pool) 39
Table 13. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All UC Pool) 44
Table 14. Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo-Controlled UC Pool) 47
Table 15. Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation by SOC and PT (Placebo-Controlled UC Pool) 52
Table 16. Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Temporary Study Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term (Placebo-Controlled UC Pool) 56
Table 17. Cardiovascular Category Sponsor-Designated Events of Interest (Pivotal UC Pool) 62
Table 18. Cardiac Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term (Pivotal UC Pool) 64
Table 19. Cardiac Treatment-Emergent Adverse Events on Day 1 by Preferred Term (Pivotal UC Pool) 65
Table 20. Cardiac Treatment-Emergent Adverse Events from Day 2 to Day 14 by Preferred Term (Pivotal UC Pool) 65
Table 21. Vascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term (Pivotal UC Pool) 67
Table 22. Treatment-Emergent Adverse Events in the Eye Disorders System Organ Class by Preferred Term (Pivotal UC Pool) 70
Table 23. Treatment-Emergent Adverse Events in the Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders SOC by Preferred Term (Pivotal UC Pool) 73
Table 24. Infections Category Sponsor-Designated Events of Interest (Pivotal UC Pool) 76
Table 25. Treatment-Emergent Adverse Events in the Infections and Infestations SOC by Preferred Term (Pivotal UC Pool) 78
Table 26. Liver-Injury Category Sponsor-Designated Events of Interest (Pivotal UC Pool) 82
Table 27. Treatment-Emergent Adverse Events in the Hepatobiliary Disorders System Organ Class by Preferred Term (Pivotal UC Pool) 83
Table 28. Liver-Related Treatment-Emergent Adverse Events in the Investigations System Organ Class by Preferred Term (Pivotal UC Pool) 84
Table 29. Treatment-Emergent Adverse Events in the Hepatobiliary Disorders System Organ Class by Preferred Term (All UC Pool) 85

Table 30. Treatment-Emergent Adverse Events in the Nervous System Disorders System Organ Class by Preferred Term (Pivotal UC Pool) 87
Table 31. Treatment-Emergent Adverse Events in the Nervous System Disorders System Organ Class by Preferred Term (All UC Pool) 89
Table 32. Treatment-Emergent Adverse Events in the Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps) System Organ Class by Preferred Term (Pivotal UC Pool) 92
Table 33. Treatment-Emergent Adverse Events in the Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps) System Organ Class by Preferred Term (All UC Pool) 93
Table 34. Case Descriptions of Participants Reporting Haemangioma-related TEAEs 95
Table 35. Change from Baseline at Week 12 and Week 52 Visit in ALT, AST, GGT, and Bilirubin (Pivotal UC Pool) 100
Table 36. Incidence of Hepatic Enzyme Elevations Anytime Post-Baseline (Pivotal UC Pool) 103
Table 37. On-Treatment Hepatic Enzyme Shift from > 3 × ULN Elevation (Pivotal UC Pool) 104
Table 38. Cholesterol (mmol/L; Non-Fasted) Laboratory Results and Change from Baseline by Analysis Visit (Placebo-Controlled UC Pool) 107
Table 39. Heart Rate (beats/min) and Change from Predose on Day 1 by Timepoint During the Standard 4-Hour In-Clinic Monitoring Period (Pivotal UC Pool) 121
Table 40. Summary of Cardiac Effects on Heart Rate on Day 1 (Pivotal UC Pool) 123
Table 41. Systolic and Diastolic Blood Pressure and Change from Predose on Day 1 by Timepoint (Pivotal UC Pool) 128
Table 42. Summary of Cardiac Effects on ECG Parameters Postdose (Pivotal UC Pool) 134
Table 43. Pulmonary Function Tests Results and Change from Baseline by Analysis Visit (Pivotal UC Pool) 144
Table 44. Pharmacokinetic Results Across Various Intrinsic and Extrinsic Factors 181
Table 45. Overview of Safety from Etrasimod Phase 1 Studies 188
Table 46. Overview of Cardiac Monitoring in Etrasimod Phase 2 and 3 Global Ulcerative Colitis Studies 202
Table 47. Listing of Preferred Terms Used to Identify Targeted Medical Events 215
Table 48. Listing of Subject Narratives and Listings of Deaths and Serious Adverse Events by Study 220
Table 49. Incidence and prevalence of hemangioma (liver, bone, overall) among patients with UC[a] 235

LIST OF FIGURES

Figure 1. Pooling Strategy for Integrated Analyses of Safety in the Etrasimod UC Submission 12

Figure 2. eDISH Plot of Maximum Aspartate Aminotransferase Versus Same-Day Total Bilirubin (Pivotal UC Pool) 105

Figure 3. eDISH Plot of Maximum Alanine Aminotransferase Versus Same-Day Total Bilirubin (Pivotal UC Pool) 106

Figure 4. Study APD334-003: Mean Change from Predose Baseline in hHR (ΔhHR_{PD}) by Hour on Day 1 - Comparison of Study Treatments (HR set) 138

Figure 5. Study APD334-005: Mean Change from Predose Baseline in hHR (ΔhHR_{PD}) by Hour on Day 1 - Comparison of Treatments Received During Parent Study APD334-003 (HR set) 139

Figure 6. eDISH Plot of Maximum Aspartate Aminotransferase (AST) vs Same-Day Total Bilirubin (Japanese Placebo-Controlled UC Pool) 162

Figure 7. eDISH Plot of Maximum Alanine Aminotransferase (ALT) vs Same-Day Total Bilirubin (Japanese Placebo-Controlled UC Pool) 163

Figure 8. eDISH Plot of Maximum Aspartate Aminotransferase (AST) vs Same-Day Total Bilirubin (Japanese All UC Pool) 164

Figure 9. eDISH Plot of Maximum Alanine Aminotransferase (ALT) vs Same-Day Total Bilirubin (Japanese All UC Pool) 165

Figure 10. Change from Baseline in Lymphocytes by Analysis Visit (Japanese Placebo-Controlled UC Pool) 166

Figure 11. Change from Baseline in Neutrophils by Analysis Visit (Japanese Placebo-Controlled UC Pool) 167

Figure 12. Change from Baseline in Lymphocytes and Neutrophils by Analysis Visit (Japanese All UC Pool) 168

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
ΔhHR_{PD}	mean change from predose baseline hourly heart rate：1 時間あたりの心拍数の投与前のベースラインからの平均変化量
5-ASA	5-aminosalicylic acid：5-アミノサリチル酸
AA	alopecia areata：円形脱毛症
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
AE	adverse event：有害事象
AESI	adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
ALC	absolute lymphocyte count：リンパ球絶対数
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification：解剖治療化学分類法
AUC	area under the time-concentration curve：濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve at infinity：0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the concentration-time curve over the dosing interval (tau)：投与間隔における濃度－時間曲線下面積
AV	atrioventricular：房室
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BID	twice daily
BMI	body mass index：肥満指数
BP	blood pressure：血圧
CD#	cluster of differentiation # (eg, CD3, CD4, CD6, CD8)：表面抗原分類番号（例：CD3，CD4，CD6，CD8）
CFT	central foveal thickness：中心窩厚
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum concentration：最高血中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CR	controlled-release：徐放性
CRF	case report form：症例報告書
CRP	C-reactive protein：C 反応性タンパク
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DLCO	diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide：肺の一酸化炭素拡散能
DMC	Data Monitoring Committee：データモニタリング委員会
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
EAIR	exposure-adjusted incidence rate：曝露量で調整した発現率
ECG	electrocardiogram：心電図
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity
eNOS	endothelial nitric oxide synthase：内皮型一酸化窒素合成酵素
ES	endoscopic score：内視鏡スコア
ET	early termination：早期中止
EU	European Union：欧州連合

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second：1 秒間の努力呼気量
FVC	forced vital capacity：努力肺活量
GGT	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GIRK	G protein-coupled inwardly rectifying potassium：G タンパク依存性内向き整流性カリウム
HBsAg	hepatitis B surface antigen：B 型肝炎表面抗原
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
hHR	hourly heart rate：1 時間あたりの心拍数
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
Hr	hour：時間
HR	heart rate：心拍数
IBD	inflammatory bowel disease：炎症性腸疾患
IFN	interferon：インターフェロン
IR	immediate-release：即放性
ISS	Integrated Summary of Safety
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
L	lumbar：腰部の
LS	least square：最小二乗
Max	maximum：最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
Min	minimum：最小値
MMS	modified Mayo score：modified Mayo スコア
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像
MS	multiple sclerosis：多発性硬化症
MXF	moxifloxacin：モキシフロキサシン
NA	not applicable
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NEC	not elsewhere classified：他に分類されない
NMSC	nonmelanoma skin cancer：悪性黒色腫以外の皮膚癌
NO	nitric oxide：一酸化窒素
OC	oral contraceptive：経口避妊薬
OCT	optical coherence tomography：光干渉断層撮影
OLE	open-label extension：非盲検継続
PBO	placebo：プラセボ
PD	pharmacodynamic：薬力学
PGA	Physician’s Global Assessment：医師による全般評価
Ph	phase：相
PID	Participant Identification Number：治験参加者番号
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy：進行性多巣性白質脳症
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome：可逆性後白質脳症症候群
PT	Preferred Term：基本語
QTc	QT interval corrected：補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia’s formula：Fridericia 補正法により補正した QT 間隔

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
RB	rectal bleeding：直腸出血
RNA	ribonucleic acid：リボ核酸
S1P	sphingosine 1-phosphate：スフィンゴシン 1 リン酸
$S1P_{1-5}$	sphingosine 1-phosphate receptors 1, 2, 3, 4, and 5：スフィンゴシン 1 リン酸受容体 1，2，3，4，5
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SCS	Summary of Clinical Safety：臨床的安全性
SD	standard deviation：標準偏差
SDEI	Sponsor-designated event of interest：治験依頼者指定の注目すべき事象
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SF	stool frequency：排便回数
SMQ	Standardised MedDRA Queries：MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class：器官別大分類
SU	safety update
TB	tuberculosis：結核
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
TEAE	treatment-emergent adverse event：試験治療下で発現した有害事象
TESDEI	treatment-emergent Sponsor-designated event of interest：試験治療下で発現した治験依頼者指定の注目すべき事象
TH	thoracic：胸郭の
TME	targeted-medical event
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
UK	United Kingdom：英国
ULN	upper limit of normal：基準値上限
US	United States：米国
WBC	white blood cell：白血球
WHO	World Health Organization：世界保健機関
Wk	week：週

1. 医薬品への曝露

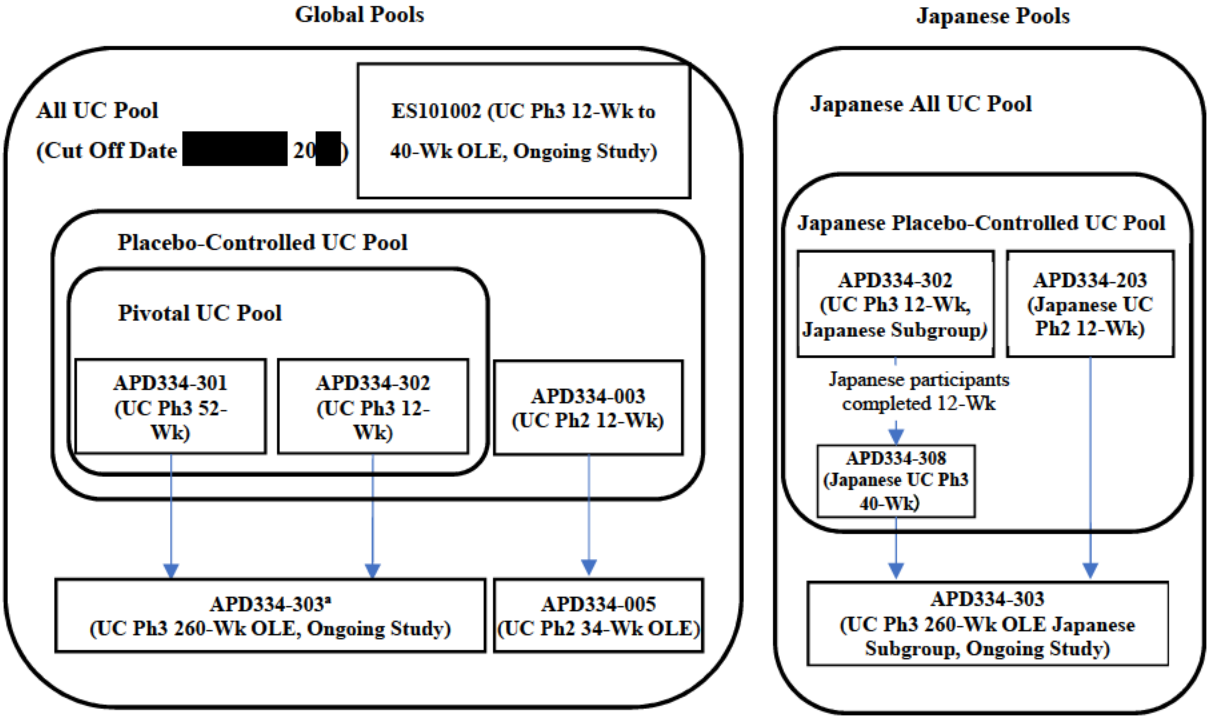
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. 本資料の併合方針

併合の方針および Pool を Figure 1 に示した。

データカットオフ時点で実施中の試験については非盲検試験のデータ（303 試験）または非盲検期間のデータ（ES101002 試験）のみを併合解析に含めた。Global All UC Pool のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。Japanese All UC Pool のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった（5.1.3.2）。

Figure 1. Pooling Strategy for Integrated Analyses of Safety in the Etrasimod UC Submission



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

本資料の安全性併合解析で用いた Pool および Pool 間の主な違いを Table 1（Global）および Table 2（日本人集団）に示した。本資料の各項に示した主要 Pool および副次 Pool を Table 3 に示した。

本資料では，エトラシモドの特別な患者集団および状況下における安全性（5 項）の結果も示した。

エトラシモドの第 1 相臨床試験の一覧および安全性の結果の概要を 7.1 項に示した。

Table 1. Pools for Integrated Safety Analyses in the Etrasimod UC Application (Global)

Pool Name	Pool Description	Study Numbers	Pool Purpose, Key Comparisons, and Limitations
Pivotal UC Pool Total subjects: 787 subjects Etrasimod 2 mg: 527 subjects Placebo: 260 subjects	Controlled pivotal UC studies	APD334-301: Phase 3 UC 52-week study; randomized, double-blind, PBO-controlled APD334-302: Phase 3 UC 12-week study; randomized, double-blind, PBO-controlled	• Evaluate the short- (12 weeks) and longer-term (52 weeks) safety profile of etrasimod 2 mg compared to placebo • Evaluate laboratory data, vital signs, pulmonary function tests, OCT, ECGs and ophthalmoscopy for etrasimod 2 mg compared to placebo in the pool with studies using harmonized safety monitoring procedures and consistent study eligibility criteria • Evaluate Day 1 safety of etrasimod 2 mg compared to placebo, including vital signs and ECG in the pool with studies using harmonized first dose monitoring procedures and discharge criteria • Ascertain incidence of SDEI in the etrasimod 2 mg group relative to the placebo group
Placebo-Controlled UC Pool Total subjects: 943 subjects Etrasimod 2 mg: 577 subjects Etrasimod < 2 mg: 52 subjects Etrasimod any dose: 629 subjects Placebo: 314 subjects	Controlled UC studies	APD334-003: Phase 2 UC study; randomized, double-blind, PBO-controlled APD334-301 and APD334-302: as above	• Evaluate frequencies and severities of frequently reported TEAEs, defined Common TEAEs[a], TEAEs leading to permanent study treatment discontinuation or study treatment interruption (ie, study treatment interruption), treatment-related TEAEs, and SAEs in etrasimod 2 mg relative to placebo • Evaluate the short- (12 weeks) and longer-term (52 weeks) safety profile of etrasimod 2 mg compared to placebo • Ascertain incidence of TEAEs of interest in etrasimod 2 mg and 1 mg groups relative to placebo • Evaluate the potential dose-response relationship of short-term safety for etrasimod 2 mg compared to etrasimod 1 mg and to placebo

Table 1. Pools for Integrated Safety Analyses in the Etrasimod UC Application (Global)

Pool Name	Pool Description	Study Numbers	Pool Purpose, Key Comparisons, and Limitations
All UC Pool Total subjects: 1051 subjects [b] Etrasimod 2 mg: 1037 subjects Etrasimod < 2 mg: 52 subjects Etrasimod any dose: 1051 subjects Placebo: 322 subjects	Controlled and uncontrolled UC studies	APD334-003, APD334-301, APD334-302: as above APD334-005: Phase 2 UC OLE study for APD334-003 APD334-303: Phase 3 UC OLE study ES101002 open-label period: Phase 3 UC study in East Asian subjects	• Evaluate the safety profile of etrasimod in the entire etrasimod UC program, particularly the safety profile in subjects with > 52 weeks of exposure • Examine TEAEs with low frequency and potential longer latency • Evaluate laboratory data and laboratory abnormalities, vital signs, and ECG over time

a. Common AEs were defined as those TEAEs reported in > 1% of subjects and with higher incidence rate in any of the etrasimod treatment groups than in the placebo group.
b. In the All UC Pool, some subjects may have received study treatment as a part of more than 1 treatment group. The total number of subjects in each pool is thus not equivalent to the sum of the subjects in each treatment group.

Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.1.1, ISS Table 14.1.1.1, 120-Day SU Table 14.1.6.3.SU

Table 2. Pools for Integrated Safety Analyses in the Etrasimod UC Application (Japan)

Pool Name	Pool Description	Study Numbers
Japanese Placebo-Controlled UC Pool Total subjects: 102 subjects Etrasimod 2 mg: 51 subjects Etrasimod 1 mg: 17 subjects Etrasimod any dose: 68 subjects Placebo: 34 subjects	Japanese subjects in controlled UC studies	APD334-203, APD334-302, APD334-308
Japanese All UC Pool Total subjects: 102 subjects Etrasimod 2 mg: 93 subjects Etrasimod 1 mg: 17 subjects Etrasimod any dose: 96 subjects Placebo: 34 subjects	Japanese subjects in controlled and uncontrolled UC studies	APD334-203, APD334-302, APD334-308, APD334-303

Table 3. Listing of the Primary and Secondary Safety Pools by SCS Section

SCS Section Number/ Scope	Key Safety Pools
Section 2.1.1: 比較的よく見られる有害事象 Section 2.1.3: その他の重篤な有害事象 Section 2.1.4: その他の重要な有害事象	Primary Pool: Placebo-Controlled UC Pool Secondary Pool: All UC Pool and Pivotal UC Pool
Section 2.1.5: 器官別または症候群別有害事象の解析	Primary Pool: Pivotal UC Pool Secondary Pool: All UC Pool
Section 4.1.1.1: 初回投与時の心拍数の変化 Section 4.1.2.1: 初回投与時の血圧の変化	Primary Pool: Pivotal UC Pool Secondary Pool: Placebo-Controlled UC Pool and All UC Pool
Section 3: 臨床検査値の評価 Section 4.1.1.2: 心拍数の変化量の推移 Section 4.1.2.2: 血圧の変化量の推移 Section 4.3: 検眼鏡検査および OCT Section 4.4: 肺機能検査	Primary Pool: Pivotal UC Pool Secondary Pool: Placebo-Controlled UC Pool (TBNK cells を除く) and All UC Pool (TBNK cells を除く)
Section 4.2.1: Pool 別の 12 誘導心電図の第 1 日の変化および推移	Primary Pool: Pivotal UC Pool Secondary Pools: Placebo-Controlled UC Pool and All UC Pool
Section 5.1: 内因性要因	Primary Pool: Pivotal UC Pool Secondary Pool: All UC Pool Japanese population Pool (人種) Primary Pool: Japanese Placebo-controlled UC pool Secondary Pool: Japanese All UC pool
Section 5.2: 外因性要因	Primary Pool: Pivotal UC Pool Secondary Pool: All UC Pool

1.1.2. 安全性解析対象集団および安全性評価項目の解析方法の記述

1.1.2.1. 解析対象集団

安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者とし，Table 1 および Table 2 に示した第 2 相および第 3 相臨床試験ならびに 7.1 項に示した臨床薬理試験の治験参加者を含めた。本資料のすべての要約は実際に投与された治験薬に基づいて実施した。

本申請の UC 患者を対象としたエトラシモドの安全性評価を補足するため，第 1 相試験の健康な治験参加者および腎障害または肝障害を有する治験参加者のデータを 7.1 項に示した。また，本資料では，追加の情報を提供するため，必要に応じて個々の試験でみられた安全性の結果も示した。

1.1.2.2. 統計解析方法

1.1.2.2.1. 全体集団

全般

特に記載がない限り，解析はすべての Global Pool を対象に実施した。

安全性の併合データの解析では，臨床開発で使用したさまざまなエトラシモドの用法・用量を 1 日の総用量に基づいてグループ化した。特に記載がない限り，複数の投与群で治験薬の投与を受けた治験参加者または複数のエトラシモドの用量の投与を受けた治験参加者は，該当する各投与群にそれぞれ集計した。

投与日：

- 治験薬の初回投与日（または初回投与日と省略）は，エトラシモドの UC を対象とした開発プログラムにおいて，エトラシモドまたはプラセボのいずれかの治験薬を初めて投与した日を指す。各治験参加者の初回投与日は，1 日のみである。
- 投与群の開始日は，各投与群（エトラシモド 2 mg 群，エトラシモド 2 mg 未満群，エトラシモド群またはプラセボ群）での治験薬の初回投与日を指す。複数の投与群で治験薬の投与を受けた治験参加者は，投与群ごとに投与群の開始日が 1 日存在する（例：継続試験または同一試験内の継続期間）。
- エトラシモドの初回投与日は，複数の投与群（例：継続試験または同一試験内の継続期間）でエトラシモドの投与を 1 回以上受けた治験参加者でのエトラシモドの初回投与日を指す。

ベースラインの全般的な定義：

- 投与群の開始日以前の投与群別の直近の欠測でない測定値。この定義では，複数の投与群で治験薬の投与を受けた治験参加者には，ベースラインが投与群ごとに存在する。

有害事象の分類

TEAE は，投与群の開始日（当該投与群での初回投与日）後に発現した有害事象と定義した。先行試験の治験薬投与時から持続している有害事象は，継続試験の治験薬投与時の TEAE として集計しなかった。当該投与群の開始日後に発現したかどうか明確に分類できない有害事象は，TEAE として集計した。先行試験でみられた有害事象について，継続試験の投与群の開始日以降に重症度が悪化した場合は，継続試験における新たな有害事象として報告した。

併合解析に含めた試験の有害事象は，試験ごとに異なる MedDRA version を用いてコード化していたが，承認申請のための併合解析では，評価の一貫性を保つため各試験の有害事象を MedDRA version 24.1 を用いて再コード化した。日本語訳には MedDRA version 25.1 を用いた。

有害事象は，投与群別の発現割合および適宜 EAIR を算出した。

- 発現割合は，有害事象の発現例数（n）を解析対象例数（N）で割った値（n/N，%）と定義した。

- EAIR は，有害事象の発現例数を総リスク人年［各治験参加者の有害事象の初回発現までの期間（有害事象の発現がない治験参加者では全試験期間）の合計］で割った値と定義した。EAIR は 1 人年あたりの推定値を表示した。

重症度は，ほとんどの試験では CTCAE v5.0 を用いてグレード 1：軽度，グレード 2：中等度，グレード 3：重度，グレード 4：生命を脅かす，グレード 5：有害事象による死亡に分類したが，第 2 相試験である APD334-003 試験（以降，003 試験）および APD334-005 試験（以降，005 試験）ならびに第 1 相試験である APD334-001 試験（以降，001 試験），APD334-002 試験（以降，002 試験）および APD334-007 試験（以降，007 試験）では CTCAE v4.03 を使用した。併合解析では，重症度の再分類は実施しなかった。

ほとんどのエトラシモドの試験では，治験薬との因果関係は，治験担当医師が「関連なし（not related），「おそらく関連なし（unlikely related）」，「おそらく関連あり（probably related）」または「関連あり（related）」に分類した。

- 一部の試験では，上記に加えて「関連があるかもしれない（possibly related）」という分類も使用した。

- 要約表では，「関連なし（not related）」および「おそらく関連なし（unlikely related）」を併合して「関連なし（not related）」の 1 分類として集計し，「関連があるかもしれない（possibly related）」，「おそらく関連あり（probably related）」および「関連あり（related）」を併合して「関連あり（related）」の 1 分類として集計した。

- 治験薬との因果関係が欠測の TEAE は，要約表では「関連あり（related）」として集計した。

本資料で規定した主な TEAE は，発現割合が 1%超で，いずれかのエトラシモド群で認められた発現割合がプラセボ群と比較して高かった TEAE と定義した。

肝臓関連の有害事象は，SOC の肝胆道系障害または SOC の臨床検査の PT であるアラニンアミノトランスフェラーゼ異常，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝酵素異常，肝酵素上昇，肝機能検査異常，肝機能検査値上昇，トランスアミナーゼ異常もしくはトランスアミナーゼ上昇と定義した。治験薬の投与中止に至った肝臓関連の TEAE の発現件数が少なかったため，いずれの Pool でもこれらの事象の発現までの期間の要約は実施しなかった。

心臓関連の有害事象は，SOC の心臓障害と定義した。

薬物乱用の可能性のある有害事象は，SMQ の薬物乱用，依存（広域または狭域）と定義した。

内因性および外因性要因の解析

人口統計学的要因，疾患重症度および薬物関連の要因で定義した以下の部分集団の影響を探索的に評価した。各 Pool について，安全性解析対象集団に占める割合が 5%未満または 95%超の部分集団では，解析を実施しなかった。

- 性別（男性，女性）

- 年齢（中央値以下，中央値超，65 歳未満，65 歳以上，75 歳以上，18 歳未満）
- 人種（症例報告書の記載に基づく）
- 民族（ヒスパニック／ラテン系，非ヒスパニック／ラテン系）
- 地域（北米，西欧，東欧，その他）
- 病変の広がりによる病型分類（以下，病型）［全大腸炎，左側大腸炎／直腸 S 状結腸炎（以下，左側大腸炎），直腸炎］
- ベースライン時の疾患活動性（MMS：4～6/7～9 および 5～7/8～9）
- 治験薬の曝露期間（12 週未満，12 週以上 26 週未満，26 週以上）
- ベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無（あり，なし）
- ベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無（あり，なし）

臨床検査値

臨床検査（血液学的検査，生化学的検査，凝固検査および尿検査）の測定値およびベースラインからの変化量を要約した。これらのデータの中心傾向の評価では，中央値を主要な指標として用いた。

要約表では，治験薬投与後に 50 例以上の結果が得られた臨床検査値のみ表示した。

バイタルサインおよび心電図

投与群別および来院別にバイタルサインおよび心電図データを要約した。

定量的心電図パラメータ（RR 間隔を除く）は，003 試験および 005 試験では single beat ECG，その他の試験では aggregate ECG により測定した。同一の心電図パラメータについて，single beat ECG と aggregate ECG に基づく結果を併合して要約した。

初回投与時の心臓モニタリング

初回投与時の心臓モニタリングの解析は Pivotal UC Pool および Placebo-Controlled UC Pool のみを対象に実施した。All UC Pool は以前にエトラシモド（用量を問わない）の投与を受けた可能性がある継続試験の治験参加者を含むため，この解析から除外した。

その他の安全性評価

併合解析には第 2 相試験である 003 試験および 005 試験で実施した OCT および肺機能検査のデータは含めていない。これらの UC 患者を対象とした第 2 相試験では，いずれも肺機能検査を実施したものの，原資料では検査の実施の有無のみが記録され，これらの安全性評価の結果は記録しなかった。したがって，Placebo-Controlled UC Pool では肺機能検査のデータの要約を実施しなかった。

1.1.2.2.2. 日本人集団

安全性の日本人集団の併合データの統計解析方法は，全体集団の解析方法と同様とした。有害事象（MedDRA version 25.1）の投与群別の発現割合および EAIR，臨床検査値（血液学的検査，生化学的検査）の測定値およびベースラインからの変化量，リンパ球および好中球ならびに肝酵素異常の発現割合，心電図異常の発現割合，初回投与時の心臓モニタリングの要約を行った。Japanese Placebo-Controlled Pool の有害事象は MedDRA version 25.1 を用いてコード化し，日本語訳には MedDRA version 25.1 を用いた。Japanese All UC Pool の有害事象は MedDRA version 27.0 を用いてコード化し，日本語訳には MedDRA version 27.0 を用いた。

1.1.2.3. SDEI の特定

医薬品の安全性プロファイルの継続的な理解に基づき，特に注目すべき有害事象の概念を拡張し，複数の試験の併合解析のための標準化されたデータベースを構築するため，プログラムによるルールと医学的評価を併用し，実施中および完了したエトラシモドの第 2/3 相試験から，注目すべき事象を盲検下で体系的に後向きに特定した。この後向きの評価で特定した事象を SDEI と定義した。

SDEI の基準は，エトラシモドの作用機序，同様の作用機序を有する他の薬剤の過去の経験および疾患固有の臨床的判断に基づいた。SDEI の判定基準を 7.2 項に記載した。SDEI の分類および小分類を以下に示した。

- 心血管系事象
  - 徐脈
  - 房室伝導遅延
  - 高血圧
- 黄斑浮腫
- 肺障害
  - 気流閉塞（FEV_1，FVC）
  - ガス交換減少
- 感染症
  - 重症感染症
  - 日和見感染症［SMQ（狭域），PML を含む］
  - 単純ヘルペスおよび帯状疱疹
- 肝障害
  - 肝トランスアミナーゼ上昇

– ビリルビン上昇

- PRES
- 悪性腫瘍

SDEI の解析（結果を 2.1.5 項に示した）は，Pivotal UC Pool のみを対象に実施した。特に記載がない限り，SDEI はいずれも治験薬投与後に発現した事象を提示した。

1.1.2.4. 安全性を比較するための文献データ

UC 患者を対象としたエトラシモドの臨床開発で注目すべき有害事象のリスクを比較するための文献データ（観察研究および介入試験）を 7.5 項に示した。

1.1.3. COVID-19 の世界的大流行

COVID-19 の世界的大流行の結果，実施中のエトラシモドの臨床試験の実施手順が変更されることがあった。これらの変更は，治験参加者および治験実施医療機関の職員の安全性を保護した上で試験の継続を可能とさせるための規制ガイダンス[1, 2]に従って実施した。

WHO は 2020 年 3 月 11 日に COVID-19 の世界的大流行を宣言した。申請資料に含めた以下のエトラシモドの臨床試験は，試験の全体または一部が COVID-19 の世界的大流行中に実施された：

- 第 3 相試験：APD334-301 試験（以降，301 試験），APD334-302 試験（以降，302 試験），APD334-303 試験（以降，303 試験），ES101002 試験（以降，1002 試験），APD334-308 試験（以降，308 試験）
- 第 2 相試験：APD334-203 試験（以降，203 試験）
- 第 1 相試験：APD334-111 試験（以降，111 試験），APD334-112 試験（以降，112 試験），APD334-114 試験，APD334-115 試験（以降，115 試験），APD334-116 試験（以降，116 試験）

実施された措置の詳細，影響を受けた治験参加者の一覧（例：COVID-19 固有の一覧，治験実施計画書からの逸脱の一覧および／またはその他の関連する一覧）ならびに不測の事態への対策が安全性および有効性の結果に及ぼす影響の解析を必要に応じてそれぞれの総括報告書に記載した。主要な第 3 相試験である 301 試験は総括報告書の 9.8.3 項，302 試験は総括報告書の 9.8.3 項参照。

1.1.4. 独立 DMC

エトラシモドの臨床開発プログラムに含まれる試験［301 試験，302 試験，303 試験，1002 試験，APD334-210 試験（中等症の UC 患者を対象とした第 2 相試験）および 308 試験（日本人 UC 患者を対象とした第 3 相非盲検継続試験）を含む］では，治験参加者の安全性，科学的な完全性および信頼性をモニタリングするため，外部の独立 DMC を設置した。独立 DMC の役割および責務の詳細は，各試験の DMC チャーターに記載した。

PML 判定委員会

第 2 相および第 3 相試験（301 試験，302 試験，308 試験，303 試験，203 試験および 1002 試験）では，PML の専門知識を有する神経学および神経放射線学の専門家で構成される独立した PML 判定委員会を設置した。PML 判定委員会の役割および責務には，エトラシモドの臨床試験中に報告された PML が疑われる症例を PML と確定できるかどうかを評価し，その後，治験担当医師に対して治験薬に対する措置を勧告することが含まれた。

治験実施計画書に記載した PML 症例の評価アルゴリズム（例：301 試験実施計画書 Appendix 5 Figure 2）では，PML が疑われる症例の評価手順および担当者の概要を示した。

1.2. 全般的な曝露状況

本項では，エトラシモド（用量を問わない）またはプラセボの投与を 1 回以上受けた治験参加者の曝露状況および内訳を要約した。部分集団別の曝露状況は 5.1 項（内因性要因）および 5.2 項（外因性要因）に示した。

治験薬の曝露状況は投与群別に要約した。All UC Pool では，複数のピリオド（盲検期／非盲検期）を有する試験や先行試験とその継続試験の両方が含まれており，各ピリオドの間または先行試験と継続試験の間で異なる治験薬の投与を受けた治験参加者には，投与群の開始日が投与群ごとに存在する。

複数の試験または複数のピリオドを有する試験で投与群の変更があった治験参加者では，投与群ごとに最終的な実施状況（完了，中止または継続中）を集計した。

治験参加者の内訳について，治験参加者別の情報の一覧を M5.3.5.3 ISS Listing 16.1.1 に示した。治験薬の曝露状況の治験参加者別の一覧を M5.3.5.3 ISS Listing 16.1.5 に示した。

全般的な曝露状況および治験参加者の内訳を以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Analysis Pools (Safety Set: cut-off date [redacted] 20[redacted])	ISS Table 14.1.1
Enumeration of Subjects for the Etrasimod Development Program (Safety Set: cut-off date [redacted] 20[redacted])	ISS Table 14.1.6
Subject Disposition	ISS Tables 14.1.2.1 to 14.1.2.2 120-Day SU Table 14.1.2.3 SU
Extent of Exposure to Study Treatment	ISS Tables 14.1.6.1 to 14.1.6.2 120-Day SU Table 14.1.6.3 SU

1.2.1. 曝露状況

Placebo-Controlled UC Pool

- 治験薬の総曝露期間の平均値は，エトラシモド 2 mg 群（25.02 週）でエトラシモド 2 mg 未満群（11.45 週）およびプラセボ群（19.12 週）と比較して長かった（Table 4）。

– Placebo-Controlled UC Pool に含まれる 3 試験のうち，301 試験では治験薬の予定投与期間（52 週）が他の試験（12 週）よりも長いデザインであったことを反映して，エトラシモド 2 mg 群ではエトラシモド 2 mg 未満群およびプラセボ群と比較して治験薬の総曝露期間の平均値が長く，治験薬の総曝露期間が 26 週以上および 52 週以上の治験参加者の割合が高かった（Table 5）。

– 本 Pool 内の試験のうち，2 mg 未満のエトラシモドの投与を計画した試験は 003 試験のみであった（Table 5）。

- 12 週間の治験薬の投与を完了した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群，エトラシモド 2 mg 未満群（003 試験のみ）およびプラセボ群で同様であった（Table 5）。

- 主な治験薬の投与中止理由（いずれかの投与群で 2%以上）は，原疾患の悪化，治験参加者による中止および有害事象であった（Table 6）。

Table 4. Extent of Exposure to Study Treatment (Placebo-Controlled UC Pool)

	Etrasimod 2 mg/day (N=577)	Etrasimod < 2 mg/day (N=52)	Etrasimod Any Dose (N=629)	Placebo (N=314)
Total Amount (mg) of Etrasimod Received				
n	577	52	629	314
Mean (SD)	350.3 (265.09)	80.2 (21.24)	328.0 (264.64)	0.0 (0.00)
Median	192.0	84.5	186.0	0.0
Min, Max	2, 822	10, 124	2, 822	0, 0
Total Exposure to Study Treatment (Weeks)				
n	577	52	629	314
Mean (SD)	25.02 (18.935)	11.45 (3.035)	23.90 (18.536)	19.12 (15.075)
Median	13.71	12.07	13.29	13.00
Min, Max	0.1, 58.7	1.4, 17.7	0.1, 58.7	0.1, 58.0
Total Exposure to Study Treatment Category[a], n				
Subjects With ≥ 12 Weeks Exposure, n	507	42	549	267
Subjects With ≥ 26 Weeks Exposure, n	185	0	185	56
Subjects With ≥ 52 Weeks Exposure, n	132	0	132	40
Subjects With ≥ 104 Weeks Exposure, n	0	0	0	0
Total Subject-Years of Exposure	276.7	11.4	288.1	115.1

a. Etrasimod < 2 mg was studied in the 12-week UC Study APD334-003 only. Subjects contributing to exposure ≥ 26 Weeks or ≥ 52 Weeks originate from 52-week study APD334-301 only; subjects in 12-week studies APD334-302 and APD334-003 do not contribute to exposure ≥ 26 Weeks or ≥ 52 Weeks.
n represents the number of subjects with exposure in the given exposure Category.

Total amount of study treatment is calculated as planned daily dose multiplied by the number of exposure days for etrasimod and 0 for Placebo.
Total Subject-Years of Exposure is calculated by summing the years of exposure for a subject in each treatment group.
Subjects are counted in all applicable total exposure to study treatment categories.
Subjects who received more than 1 study treatment or etrasimod dose level are summarized in all applicable treatment groups.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.1.6.2

Table 5. Study Treatment Exposure for the Studies Included in the Placebo-Controlled UC Pool by Study

	Study APD334-301		Study APD334-302		Study APD334-003		
	Etrasimod 2 mg (N=289)	Placebo (N=144)	Etrasimod 2 mg (N=238)	Placebo (N=116)	Etrasimod 1 mg (N=52)	Etrasimod 2 mg (N=50)	Placebo (N=54)
12-Week Treatment Period							
Study treatment exposure (weeks)[a] n (%)	289 (100.0)	144 (100.0)	238 (100.0)	116 (100.0)	52 (100.0)	50 (100.0)	54 (100.0)
Mean (SD)	11.7 (2.28)	11.5 (2.14)	12.1 (3.01)	12.2 (2.77)	11.45 (3.035)	11.53 (2.569)	11.63 (2.273)
Median (Min, Max)	12.0 (0, 19)	12.0 (2, 15)	12.6 (0, 19)	12.9 (0, 16)	12.07 (1.4, 17.7)	12.14 (0.3, 14.1)	12.14 (0.9, 13.6)
Total subject-years of exposure[b]	64.61	31.73	55.16	27.13	11.4	11.1	12.1
≥ 12 weeks study treatment exposure, n (%)	205 (70.9)	106 (73.6)	203 (85.3)	98 (84.5)	42 (80.8)	37 (74.0)	41 (75.9)
Subjects completing 12-Week Treatment Period, n (%)	265 (91.7)	124 (86.1)	214 (89.9)	105 (90.5)	47 (90.4)	44 (88.0)	50 (92.6)
Subjects discontinuing 12-Week Treatment Period, n (%)	24 (8.3)	20 (13.9)	24 (10.1)	11 (9.5)	5 (9.6)	6 (12.0)	4 (7.4)
52-Week Treatment Period[c]							
Study treatment exposure (weeks)[d] n (%)	289 (100.0)	144 (100.0)	–	–	–	–	–
Mean (SD)	38.0 (19.26)	27.5 (18.94)	–	–	–	–	–
Median (Min, Max)	51.4 (0, 59)	15.0 (2, 58)	–	–	–	–	–
Total subject-years of exposure[b]	210.41	75.89	–	–	–	–	–

Table 5. Study Treatment Exposure for the Studies Included in the Placebo-Controlled UC Pool by Study

	Study APD334-301		Study APD334-302		Study APD334-003		
	Etrasimod 2 mg (N=289)	Placebo (N=144)	Etrasimod 2 mg (N=238)	Placebo (N=116)	Etrasimod 1 mg (N=52)	Etrasimod 2 mg (N=50)	Placebo (N=54)
Study Treatment exposure Category, n (%)							
< 4 weeks	10 (3.5)	3 (2.1)	–	–	–	–	–
4 to < 8 weeks	6 (2.1)	7 (4.9)	–	–	–	–	–
8 to < 12 weeks	7 (2.4)	6 (4.2)	–	–	–	–	–
12 to < 26 weeks	81 (28.0)	72 (50.0)	–	–	–	–	–
26 to < 39 weeks	6 (2.1)	8 (5.6)	–	–	–	–	–
39 to < 52 weeks	47 (16.3)	8 (5.6)	–	–	–	–	–
≥ 52 weeks	132 (45.7)	40 (27.8)	–	–	–	–	–
Subjects completing 52-Week Treatment Period, n (%)	161 (55.7)	46 (31.9)	–	–	–	–	–
Subjects discontinuing 52-Week Treatment Period, n (%)	128 (44.3)	98 (68.1)	–	–	–	–	–

a. Exposure (weeks) for the 12-Week treatment period is calculated as (1 day before the Week 12 dispense date – start date of study treatment + 1)/7. If the Week 12 dispense date is missing, the Week 12 visit date is used.
b. Total subject-years of exposure is calculated as the sum of duration of treatment exposure across all subjects divided by 365.25. For Study APD334-003, this was calculated as the difference between total subject-years of exposure in ISS Table 14.1.6.2 and ISS Table 14.1.6.1 for the etrasimod 2 mg and etrasimod < 2 mg groups, respectively.
c. Applicable to Study APD334-301 only.
d. Exposure for the 52-week treatment period is calculated as (end date of study treatment - start date of study treatment + 1)/7.

Source: Study APD334-301 CSR Table 14.1.6, Table 14.1.1.1, and Table 14.1.1.1.1; Study APD334-302 CSR Table 14.1.6 and Table 14.1.1.1; Study APD334-003 CSR Table 14.3.1 and Table 14.1.1.1; M5.3.5.3 ISS Table 14.1.6.1 and Table 14.1.6.2

Table 6. Subject Disposition (Placebo-Controlled UC Pool)

	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%)	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%)	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%)	Placebo (N=314) n (%)
Completed study	420 (72.8)	47 (90.4)	467 (74.2)	197 (62.7)
Early discontinuation	157 (27.2)	5 (9.6)	162 (25.8)	117 (37.3)
Reason for early discontinuation				
Progressive disease	79 (13.7)	0	79 (12.6)	73 (23.2)
Withdrawal by subject	30 (5.2)	0	30 (4.8)	18 (5.7)
Adverse event	22 (3.8)	4 (7.7)	26 (4.1)	5 (1.6)
Lack of efficacy	11 (1.9)	0	11 (1.7)	4 (1.3)
Physician decision	6 (1.0)	1 (1.9)	7 (1.1)	4 (1.3)
Other	3 (0.5)	0	3 (0.5)	3 (1.0)
Pregnancy	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0
Protocol deviation	2 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (0.3)
Lost to follow-up	1 (0.2)	0	1 (0.2)	3 (1.0)
Withdrawal of consent	1 (0.2)	0	1 (0.2)	5 (1.6)
Death	0	0	0	0
Sponsor request	0	0	0	1 (0.3)
Study termination by sponsor	0	0	0	0

Subjects who received more than one study treatment or etrasimod dose level are summarized in all applicable treatment groups.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis pool.
Percentages for reason for early discontinuation are sorted by descending frequency in the etrasimod 2 mg/day treatment group.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.1.2.2

Pivotal UC Pool

- エトラシモド 2 mg 群（26.29 週）およびプラセボ群（20.68 週）の治験薬の総曝露期間の平均値（Table 7）は，それぞれ Placebo-Controlled UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群（Table 4）と同様であった。

- Pivotal UC Pool では，治験薬の投与を完了した治験参加者の割合はエトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より高かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.2.1）。

- Pivotal UC Pool の主な治験薬の投与中止理由は原疾患の悪化，治験参加者による中止，有害事象および有効性の欠如であり（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.2.1），Placebo-Controlled UC Pool のエトラシモド 2 mg 群（Table 6）とおおむね同様であった。

Table 7. Extent of Exposure to Study Treatment (Pivotal UC Pool)

	Etrasimod 2 mg/day (N=527)	Placebo (N=260)
Total Amount (mg) of Etrasimod Received		
n	527	260
Mean (SD)	368.1 (270.57)	0.0 (0.00)
Median	194.0	0.0
Min, Max	2, 822	0, 0
Total Exposure to Study Treatment (Weeks)		
n	527	260
Mean (SD)	26.29 (19.326)	20.68 (16.109)
Median	13.86	13.29
Min, Max	0.1, 58.7	0.1, 58.0
Total Exposure to Study Treatment Category[a], n		
Subjects With ≥ 12 Weeks Exposure, n	469	226
Subjects With ≥ 26 Weeks Exposure, n	185	56
Subjects With ≥ 52 Weeks Exposure, n	132	40
Subjects With ≥ 104 Weeks Exposure, n	0	0
Total Subject-Years of Exposure	265.6	103.0

a. Subjects contributing to exposure ≥ 26 Weeks or ≥ 52 Weeks originate from 52-week study APD334-301 only; subjects in 12-week Study APD334-302 do not contribute to exposure ≥ 26 Weeks or ≥ 52 Weeks.
n represents the number of subjects with exposure in the given exposure Category.

Total amount of study treatment is calculated as planned daily dose multiplied by the number of exposure days for etrasimod and 0 for Placebo.
Total Subject-Years of Exposure is calculated by summing the years of exposure for a subject in each treatment group.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.1.6.1

All UC Pool

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群の総曝露人年は 1094.6 人年であった。All UC Pool のその他の特性を以下に示した（Table 8 および Table 1）。
  - エトラシモド 2 mg の投与を 1 回以上受けた治験参加者の数は All UC Pool が最も多かった（1037 例）。
  - 個々の治験参加者のエトラシモド 2 mg の曝露期間は All UC Pool が最も長く，曝露期間が 52 週以上の治験参加者は 502 例，104 週以上の治験参加者は 117 例であり，総曝露期間の平均値は 55.08 週であった。
  - いずれの試験でも， 2 mg を超える投与量のエトラシモドの投与を受けた治験参加者はいなかった。
- All UC Pool では他の Pool と異なり実施中の試験の治験参加者が含まれているため（Figure 1， M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.1.2.3.SU），エトラシモド 2 mg 群の試験を完了した治験参加者の割合は Placebo-Controlled UC Pool（Table 6）および Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.2.1）より低かった。

Table 8. Extent of Exposure to Study Treatment (All UC Pool)

	Etrasimod 2 mg/day (N=1037)	Etrasimod < 2 mg/day (N=52)	Etrasimod Any Dose (N=1051)	Placebo (N=322)
Total Amount (mg) of Etrasimod Received				
n	1037	52	1051	322
Mean (SD)	771.1 (507.83)	80.2 (21.24)	764.8 (509.32)	0.0 (0.00)
Median	694.0	84.5	684.0	0.0
Min, Max	2, 2282	10, 124	2, 2282	0, 0
Total Exposure to Study Treatment (Weeks)				
n	1037	52	1051	322
Mean (SD)	55.08 (36.273)	11.45 (3.035)	54.91 (36.225)	19.73 (15.284)
Median	49.57	12.07	49.86	13.14
Min, Max	0.1, 163.0	1.4, 17.7	0.1, 163.0	0.1, 58.0
Total Exposure to Study Treatment Category, n				
Subjects With ≥ 12 Weeks Exposure, n	914	42	923	275
Subjects With ≥ 26 Weeks Exposure, n	785	0	788	65
Subjects With ≥ 52 Weeks Exposure, n	502	0	510	41
Subjects With ≥ 104 Weeks Exposure, n	117	0	117	0
Total Subject-Years of Exposure	1094.6	11.4	1106.0	121.7

Total amount of study treatment is calculated as planned daily dose multiplied by the number of exposure days for etrasimod and 0 for Placebo.
Total Subject-Years of Exposure is calculated by summing the years of exposure for a subject in each treatment group.
Subjects are counted in all applicable total exposure to study treatment categories.
The last dose date for ongoing subjects is set to the date of data snapshot i.e [redacted].
Subjects who received more than one study treatment or etrasimod dose level are summarized in all applicable treatment groups.
Exposure in the Etrasimod Any Dose column is calculated as the sum of the individual exposure from all etrasimod dose groups in which the subject participated.
Abbreviations: SD, Standard Deviation.
Source: M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.1.6.3 SU

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

試験別の人口統計学的特性およびベースライン時の特性は，各試験の総括報告書に示した。

Pool 別の人口統計学的特性，ベースライン時の特性，ベースライン時の疾患特性，併用薬および前治療を以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Demographics and Baseline Characteristics	ISS Tables 120-Day SU Table	14.1.3.1 to 14.1.3.2 14.1.3.3 SU
Baseline Characteristics Related to UC (Pivotal UC Pool)	ISS Table	14.1.3.1.1
Baseline Characteristics Related to UC (Placebo-Controlled UC Pool)	ISS Table	14.1.3.2.1

Baseline Characteristics Related to UC (All UC Pool)	120-Day SU Table	14.1.3.3.1 SU
Concomitant Medications	ISS Tables 120-Day SU Table	14.1.4.1 to 14.1.4.2 14.1.4.3 SU
Concomitant Medications for UC (Pivotal UC Pool)	ISS Table	14.1.4.1.1
Concomitant Medications for UC (Placebo-Controlled UC Pool)	ISS Table	14.1.4.2.1
Concomitant Medications for UC (All UC Pool)	120-Day SU Table	14.1.4.3.1.SU
Medical History	ISS Tables 120-Day SU Table	14.1.5.1 to 14.1.5.2 14.1.5.3 SU

1.3.1. 人口統計学的特性およびベースライン時の特性

Placebo-Controlled UC Pool

人口統計学的特性およびベースライン時の特性（ベースライン時の疾患特性を含む）は，Placebo-Controlled UC Pool に含まれる 3 試験でおおむね同様であり（301 試験総括報告書 Table 6 および Table 7，302 試験総括報告書 Table 6 および Table 7 ならびに 003 試験総括報告書 Table 5 および Table 6），投与群間でおおむね均衡がとれていた（Table 9 および Table 10）。

- ベースライン時の疾患特性（ベースライン時の MMS の平均値および中央値ならびにベースライン時の RB サブスコア，SF サブスコアおよび ES サブスコア）は投与群間で均衡がとれており，中等症から重症の活動性 UC の患者集団を代表するものであった（Table 10）。
- 年齢の中央値はエトラシモド 2 mg 群で 39 歳，エトラシモド 2 mg 未満群で 44 歳，プラセボ群で 38 歳であった（Table 9）。
  - いずれの投与群でも，18 歳未満の治験参加者の割合は 1%未満であった。
  - 65 歳以上の治験参加者の割合はエトラシモド 2 mg 群で 5.5%，プラセボ群で 7%であった。エトラシモド 2 mg 未満群では 65 歳以上の治験参加者はいなかった。
- 投与群別の男性の割合は 54.4～61.5%，投与群別の白人の割合は 83.4～90.4%であり，民族および地域は投与群間でおおむね均衡がとれていた（Table 9）。
- UC の罹病期間の中央値はエトラシモド 2 mg 群で 4.7 年，エトラシモド 2 mg 未満群で 5.6 年，プラセボ群で 4.9 年であった（Table 10）。
- ベースライン時の MMS の平均値および中央値ならびにベースライン時の MMS の分布（例：MMS が 4～6，7～9 の治験参加者の割合）は投与群間でおおむね同様であったが，ベースライン時の MMS が 5～7 の治験参加者の割合はエトラシモド 2 mg 未満群がエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群より高く，ベースライン時の MMS が 8～9 の治験参加者の割合はエトラシモド 2 mg 未満群でエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群より低かった（Table 10）。

- いずれの投与群でも，最も多かったベースライン時の RB サブスコアは 2，SF サブスコアは 3，ES サブスコアは 3 であった（Table 10）。

前治療

Placebo-Controlled UC Pool の治験参加者は，003 試験，301 試験および 302 試験の選択基準にて，いずれも治験参加前に承認済みの UC 治療を 1 回以上受けていた。UC に対する前治療は，エトラシモド 2 mg 群またはエトラシモド 2 mg 未満群とプラセボ群でおおむね同様であった（Table 10）。

- 301 試験および 302 試験では，主な前治療はいずれの投与群でもコルチコステロイド，経口 5-ASA およびチオプリン製剤であった（301 試験総括報告書 Table 14.1.3.4 および 302 試験総括報告書 Table 14.1.3.4）。
  - 301 試験および 302 試験では，コルチコステロイドによる前治療を受けていた治験参加者の割合はいずれの投与群でも 70%以上であった。
  - 301 試験では，経口 5-ASA による前治療を受けていた治験参加者の割合はいずれの投与群でも 65%以上であった。302 試験では，経口 5-ASA による前治療を受けていた治験参加者の割合は 62.6%（エトラシモド 2 mg 群）～73.3%（プラセボ群）であった。
  - チオプリン製剤による前治療を受けていた治験参加者の割合は，301 試験および 302 試験のエトラシモド群ではいずれも 37.4%であり，プラセボ群ではそれぞれ 34.0%および 42.2%であった。
- 003 試験では，主な前治療は経口 5-ASA（エトラシモド 2 mg 群：92.0%，エトラシモド 2 mg 未満群：94.2%，プラセボ群：98.1%）および免疫抑制薬（エトラシモド 2 mg 群：52.0%，エトラシモド 2 mg 未満群：32.7%，プラセボ群：61.1%）であった（003 試験総括報告書 Table 8）。抗 TNF 薬による前治療を受けていた治験参加者はエトラシモド 2 mg 群で 16 例（32.0%），エトラシモド 2 mg 未満群で 15 例（28.8%），プラセボ群で 17 例（31.5%）であった（003 試験総括報告書 Table 7）。

併用薬

- UC に対する併用薬の投与を 1 回以上受けた治験参加者の割合は，いずれの投与群でも 85%超であり，エトラシモド 2 mg 群，エトラシモド 2 mg 未満群およびプラセボ群でおおむね均衡がとれていた（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.4.2.1）。
- いずれの投与群でも，併用薬として最も多く報告された薬剤（ATC 2 の治療分類）は，大腸内視鏡検査に関連する薬剤（便秘薬，麻酔薬および精神抑制薬）および UC または機能性胃腸障害の治療薬（止痢薬および全身用副腎皮質ステロイド）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.4.2）。
- その他の主な併用薬（いずれかの投与群で 15%以上）は，抗貧血製剤，鎮痛薬，胃酸関連疾患用薬およびビタミンであった（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.4.2）。

- 3 試験ではいずれも経口コルチコステロイド（例：プレドニゾン／プレドニゾロン，ブデソニド）の併用を用量が安定していることを条件として許可したが，301 試験では 12 週より後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 試験総括報告書 9.4.7.2 項）。ベースライン時にコルチコステロイドを併用していた治験参加者の割合は，いずれの投与群でも約 30%であった（Table 10）。

- UC の治療のための経口 5-ASA の併用は，ベースライン時に併用しており，試験期間を通して用量を一定とすることを条件として許可した（301 試験総括報告書 9.4.7.1 項，302 試験総括報告書 9.4.7.1 項，003 試験総括報告書 9.5.7.2 項）。ベースライン時に経口 5-ASA を併用していた治験参加者の割合はエトラシモド 2 mg 群で 80.2%，エトラシモド 2 mg 未満群で 88.5%，プラセボ群で 78.0%であった（Table 10）。

Table 9. Demographics and Baseline Characteristics (Placebo-Controlled UC Pool)

	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%)	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%)	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%)	Placebo (N=314) n (%)
Age at treatment start (years)				
N	577	52	629	314
Mean (SD)	41.3 (13.62)	43.2 (12.22)	41.4 (13.51)	40.9 (14.01)
Median	39.0	44.0	39.0	38.0
Min, Max	16, 78	21, 64	16, 78	17, 78
<18, n (%)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.6)
≥18 and ≤64, n (%)	544 (94.3)	52 (100.0)	596 (94.8)	290 (92.4)
≥65, n (%)	32 (5.5)	0	32 (5.1)	22 (7.0)
≥75, n (%)	3 (0.5)	0	3 (0.5)	1 (0.3)
Sex, n (%)				
Male	314 (54.4)	30 (57.7)	344 (54.7)	193 (61.5)
Female	263 (45.6)	22 (42.3)	285 (45.3)	121 (38.5)
Race, n (%)				
White	481 (83.4)	47 (90.4)	528 (83.9)	268 (85.4)
Black or African American	8 (1.4)	0	8 (1.3)	6 (1.9)
Asian	70 (12.1)	2 (3.8)	72 (11.4)	36 (11.5)
American Indian or Alaska Native	7 (1.2)	1 (1.9)	8 (1.3)	4 (1.3)
Other	0	1 (1.9)	1 (0.2)	0
Multiple	1 (0.2)	1 (1.9)	2 (0.3)	0
Not Reported	10 (1.7)	0	10 (1.6)	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	23 (4.0)	3 (5.8)	26 (4.1)	19 (6.1)
Not Hispanic or Latino	550 (95.3)	49 (94.2)	599 (95.2)	294 (93.6)
Not Reported	2 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (0.3)
Unknown	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0
Region, n (%)				
North America	78 (13.5)	17 (32.7)	95 (15.1)	53 (16.9)
Western Europe	56 (9.7)	4 (7.7)	60 (9.5)	26 (8.3)
Eastern Europe	338 (58.6)	30 (57.7)	368 (58.5)	180 (57.3)
Other	105 (18.2)	1 (1.9)	106 (16.9)	55 (17.5)

Table 9. Demographics and Baseline Characteristics (Placebo-Controlled UC Pool)

	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%)	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%)	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%)	Placebo (N=314) n (%)
BMI (kg/m²)				
N	577	52	629	314
Mean (SD)	24.81 (5.263)	24.89 (3.610)	24.82 (5.144)	25.32 (4.890)
Median	23.99	24.21	24.09	24.87
Min, Max	13.0, 51.1	17.9, 32.2	13.0, 51.1	15.4, 49.7
Tobacco Use[a], n (%)				
Yes	139 (24.1)	9 (17.3)	148 (23.5)	76 (24.2)
No	438 (75.9)	43 (82.7)	481 (76.5)	238 (75.8)
Alcohol Consumption, n (%)				
Yes	152 (26.3)	11 (21.2)	163 (25.9)	81 (25.8)
No	425 (73.7)	41 (78.8)	466 (74.1)	233 (74.2)

a. Includes prior use
n represents the number of subjects with data in the given Category. N represents the total number of subjects in that treatment group for this pool.
Baseline is defined, by study treatment group received, as the last nonmissing measurement taken on or prior to the study treatment group start date.
If a subject has missing value for a categorical variable, they are summarized under the 'Not Reported' Category.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.1.3.2

Table 10. Baseline Characteristics Related to UC (Placebo-Controlled UC Pool)

	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%)	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%)	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%)	Placebo (N=314) n (%)
Extent of Disease (CRF), n (%)				
Left sided colitis/Proctosigmoiditis	339 (58.8)	23 (44.2)	362 (57.6)	179 (57.0)
Pancolitis	184 (31.9)	20 (38.5)	204 (32.4)	111 (35.4)
Proctitis	37 (6.4)	0	37 (5.9)	18 (5.7)
Proctitis (Central Read)	42 (7.3)	0	42 (6.7)	22 (7.0)
Baseline MMS				
N	577	52	629	313
Mean (SD)	6.6 (1.21)	6.5 (1.23)	6.6 (1.21)	6.6 (1.24)
Median	7.0	7.0	7.0	7.0
Min, Max	4, 9	4, 9	4, 9	2, 9
Baseline MMS Group - Actual, n (%)[a]				
4 to 6	242 (41.9)	21 (40.4)	263 (41.8)	131 (41.7)
7 to 9	335 (58.1)	31 (59.6)	366 (58.2)	180 (57.3)
5 to 7	379 (65.7)	38 (73.1)	417 (66.3)	214 (68.2)
8 to 9	165 (28.6)	9 (17.3)	174 (27.7)	81 (25.8)
Baseline RB subscore, n (%)				
0	0	0	0	2 (0.6)
1	224 (38.8)	23 (44.2)	247 (39.3)	117 (37.3)
2	321 (55.6)	24 (46.2)	345 (54.8)	179 (57.0)
3	32 (5.5)	5 (9.6)	37 (5.9)	15 (4.8)
Baseline SF subscore, n (%)				
0	8 (1.4)	4 (7.7)	12 (1.9)	7 (2.2)
1	67 (11.6)	6 (11.5)	73 (11.6)	35 (11.1)
2	177 (30.7)	13 (25.0)	190 (30.2)	103 (32.8)
3	325 (56.3)	29 (55.8)	354 (56.3)	168 (53.5)
Baseline ES, n (%)				
2	255 (44.2)	24 (46.2)	279 (44.4)	132 (42.0)
3	322 (55.8)	28 (53.8)	350 (55.6)	182 (58.0)
Baseline PGA, n (%)				
0	6 (1.0)	0	6 (1.0)	3 (1.0)
1	22 (3.8)	0	22 (3.5)	9 (2.9)
2	371 (64.3)	37 (71.2)	408 (64.9)	198 (63.1)
3	170 (29.5)	15 (28.8)	185 (29.4)	95 (30.3)

Table 10. Baseline Characteristics Related to UC (Placebo-Controlled UC Pool)

	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%)	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%)	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%)	Placebo (N=314) n (%)
Baseline Total Mayo Clinic score				
n	569	52	621	304
Mean (SD)	8.9 (1.51)	8.8 (1.42)	8.9 (1.50)	8.9 (1.53)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0
Min, Max	4, 12	6, 12	4, 12	4, 12
Duration of UC (years)				
n	577	52	629	313
Mean (SD)	7.3 (7.21)	7.1 (6.20)	7.3 (7.12)	7.1 (6.61)
Median	4.7	5.6	4.8	4.9
Min, Max	0, 38	1, 23	0, 38	0, 35
Naive to biologic/JAK inhibitor therapy - Actual, n (%)[a]				
Yes	415 (71.9)	52 (100.0)	467 (74.2)	231 (73.6)
No	162 (28.1)	0	162 (25.8)	83 (26.4)
Baseline corticosteroid use - Actual, n (%)[a]				
Yes	176 (30.5)	13 (25.0)	189 (30. 0)	94 (29.9)
No	401 (69.5)	39 (75.0)	440 (70.0)	220 (70.1)
Baseline oral 5-ASA use - Actual, n (%)[a]				
Yes	463 (80.2)	46 (88.5)	509 (80.9)	245 (78.0)
No	114 (19.8)	6 (11.5)	120 (19.1)	69 (22.0)
Thiopurine use during screening - Actual, n (%)[b]				
Yes	39 (6.8)	6 (11.5)	45 (7.2)	31 (9.9)
No	538 (93.2)	46 (88.5)	584 (92.8)	283 (90.1)

a. Actual stratum is derived from relevant Case Report Form (CRF) pages.
b. Defined by thiopurines with stop date after informed consent and before first dose.
Subjects who received more than one treatment regimen are summarized in all applicable treatment groups.
Baseline is defined, by study treatment group received, as the last nonmissing measurement taken on or prior to the study treatment group start date.
Proctitis (central) was only assessed in studies APD334-301 and APD334-302, so it was set to null in all other studies.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.1.3.2.1

Pivotal UC Pool

Pivotal UC Pool では，人口統計学的特性およびベースライン時の特性（ベースライン時の疾患特性を含む）は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群でおおむね均衡がとれていた（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.3.1 および Table 14.1.3.1.1）。人口統計学的特性およびベースライン時の特性は，Pivotal UC Pool に含まれる 2 試験でおおむね一貫しており（301 試験総括報告書 Table 6 および Table 7 ならびに 302 試験総括報告書 Table 6 および Table 7），Placebo-Controlled UC Pool（Pivotal UC Pool を部分集団として含む，Figure 1）とおおむね一貫していた（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.3.2）。

UC に対する前治療は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で均衡がとれており，Placebo-Controlled UC Pool（Pivotal UC Pool を部分集団として含む）と同様であった（301 試験総括報告書 Table 14.1.3.4 および 302 試験総括報告書 Table 14.1.3.4）。Pivotal UC Pool の治験参加者は，301 試験および 302 試験の選択基準にて，いずれも治験参加前に承認済みの UC 治療を 1 回以上受けていた。

Pivotal UC Pool では，生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療を受けていなかった治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群で 69.3%，プラセボ群で 68.1%であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.3.1.1）。

All UC Pool

All UC Pool に含まれるが，その他の Pool には含まれない試験は，主に Placebo-Controlled UC Pool に含まれる試験の継続試験であったため，人口統計学的特性およびベースライン時の特性（ベースライン時の疾患特性を含む）は All UC Pool（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.1.3.3.SU および Table 14.1.3.3.1.SU）と Placebo-Controlled UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.3.2 および Table 14.1.3.2.1）でおおむね一貫していた。

- 病型は治験参加者が最初に登録された先行試験で収集し，継続試験では収集しなかったため（例：301 試験では収集したが，303 試験では収集しなかった），継続試験の各投与群では先行試験のベースラインデータを用いた。
- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群のベースライン時の UC 関連の特性については，先行試験でエトラシモド（1 または 2 mg）の投与を受けた治験参加者とエトラシモドの投与を受けなかった治験参加者を併合して要約した。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

本項では，治験薬の初回投与後に発現した有害事象を記載した。特に記載がない限り，有害事象はいずれも治験薬との因果関係を問わない事象を示した。

比較的よく見られる有害事象（2.1.1 項），重篤な有害事象（2.1.3 項）および治験薬の投与中止または投与中断（投与一時中止と同じ意味）に至った有害事象（2.1.4 項）の評価では，Placebo-Controlled UC Pool を主要 Pool とした（Table 3）。これらの項では，All UC Pool のデータも記載し，発現割合が低い事象（All UC Pool は最も大規模な Pool であるため）および潜伏期間が長

い可能性がある事象（All UC Pool は曝露期間が 52 週を超える治験参加者を含むため）に関するエトラシモド 2 mg の安全性を評価した。

Placebo-Controlled UC Pool および Pivotal UC Pool（最長 52 週間：導入療法期間および維持療法期間）および All UC Pool（治験薬の曝露期間が先行試験での曝露期間も含めて 104 週以上の非対照試験が含まれる）では，UC 患者を対象としたエトラシモド 2 mg の忍容性はおおむね良好であった。

TEAE を以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.1.1.1 to 14.3.1.1.2 14.3.1.1.3.SU
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.1.2.1 to 14.3.1.2.2 14.3.1.2.3.SU
Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.1.12.1 to 14.3.1.12.2 14.3.1.12.3.SU
Time to First Onset of Common Treatment-Emergent Adverse Event by Preferred Terms	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.7.1 to 14.3.7.2 14.3.7.3.SU
Duration of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Study Treatment Exposure Subgroup and Preferred Term (< 12 Weeks)	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.8.1 to 14.3.8.2 14.3.8.3.SU
Duration of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Study Treatment Exposure Subgroup and Preferred Term (≥ 12 Weeks to < 26 Weeks)	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.9.1 to 14.3.9.2 14.3.9.3.SU
Duration of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Study Treatment Exposure Subgroup and Preferred Term (≥ 26 Weeks)	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.10.1 to 14.3.10.2 14.3.10.3.SU
Common Treatment-Emergent Adverse Events by Study, System Organ Class, and Preferred Term	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.11.11.1 to 14.3.11.11.2 14.3.11.11.3.SU
Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.1.3.1 to 14.3.1.3.2 14.3.1.3.3.SU
Related Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.1.13.1 to 14.3.1.13.2 14.3.1.13.3.SU
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Relationship to Study Treatment	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.1.10.1 to 14.3.1.10.2 14.3.1.10.3.SU
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.1.11.1 to 14.3.1.11.2 14.3.1.11.3.SU
Comparative Analyses of Specified AE Categories	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.1.15.1 to 14.3.1.15.2 14.3.1.15.3.SU

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

Placebo-Controlled UC Pool

- TEAE の発現割合はエトラシモド 2 mg 群とエトラシモド 2 mg 未満群で同様であり，プラセボ群より高かった。エトラシモドの投与群間で TEAE の発現割合の用量依存的な傾向は認められなかったが，エトラシモド 2 mg 未満群の治験参加者数（52 例）が少ないため，結果の解釈には限界がある（Table 11）。
- 重篤な有害事象の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群，エトラシモド 2 mg 未満群およびプラセボ群で同様であった（Table 11）。
- ほとんどの TEAE はグレード 1 または 2 であり，グレード 3 以上の TEAE の発現割合はエトラシモド群で約 5%（エトラシモド 2 mg 群：5.4%，エトラシモド 2 mg 未満群：3.8%），プラセボ群で 6.1%であった（Table 11）。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群およびエトラシモド 2 mg 未満群でプラセボ群より高かった（Table 11）。
- いずれの投与群でも，死亡に至った TEAE は認められなかった（Table 11）。

Table 11. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Placebo-Controlled UC Pool)

Subjects With at Least 1	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%) [EAIR]	Placebo (N=314) n (%) [EAIR]
TEAE	346 (60.0) [2.34]	31 (59.6) [4.06]	377 (59.9) [2.43]	162 (51.6) [2.24]
Any Grade 3 or Higher TEAE	31 (5.4) [0.11]	2 (3.8) [0.17]	33 (5.2) [0.11]	19 (6.1) [0.17]
SAE	26 (4.5) [0.09]	3 (5.8) [0.25]	29 (4.6) [0.10]	17 (5.4) [0.15]
TEAE Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation	29 (5.0) [0.10]	3 (5.8) [0.25]	32 (5.1) [0.11]	8 (2.5) [0.07]
TEAE Leading to Study Treatment Interruption	25 (4.3) [0.09]	0	25 (4.0) [0.09]	8 (2.5) [0.07]
TEAE Leading to Death	0	0	0	0

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. AE that continued from previous study treatment is not counted as TEAE in subsequent study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.1.2

発現割合が高かった TEAE

- 発現割合が高かった TEAE の SOC（いずれかのエトラシモド群で 10%以上）を以下に示した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.2）。
  - 感染症および寄生虫症（エトラシモド 2 mg 群：19.1%，EAIR 0.44，エトラシモド 2 mg 未満群：23.1%，EAIR 1.15，プラセボ群：16.6%，EAIR 0.52）
  - 胃腸障害（エトラシモド 2 mg 群：18.9%，EAIR 0.44，エトラシモド 2 mg 未満群：15.4%，EAIR 0.73，プラセボ群：19.4%，EAIR 0.59）
  - 臨床検査（エトラシモド 2 mg 群：12.8%，EAIR 0.28，エトラシモド 2 mg 未満群：15.4%，EAIR 0.74，プラセボ群：8.9%，EAIR 0.25）
  - 神経系障害（エトラシモド 2 mg 群：12.1%，EAIR 0.27，エトラシモド 2 mg 未満群：7.7%，EAIR 0.35，プラセボ群：6.7%，EAIR 0.19）
- エトラシモド 2 mg 群で発現割合が 1%以上で，プラセボ群と比較して発現割合が 1%以上高かった TEAE の PT は，頭痛，発熱，悪心，浮動性めまい，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，高血圧，尿路感染，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，嘔吐，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，下痢，高コレステロール血症および徐脈であった（Table 12）。
- エトラシモド群では，ほとんどの TEAE の発現割合に用量依存性は認められなかったが，第 2 相および第 3 相試験のデザインの違いにより，エトラシモド 2 mg 群とエトラシモド 2 mg 未満群で治験参加者数が異なるため，結果の解釈には限界がある（Table 12）。

Table 12. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 1% of Etrasimod 2 mg Group Subjects by Preferred Term (Placebo-Controlled UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%) [EAIR]	Placebo (N=314) n (%) [EAIR]
Subject with at Least 1 TEAE	346 (60.0) [2.34]	31 (59.6) [4.06]	377 (59.9) [2.43]	162 (51.6) [2.24]
Anaemia	41 (7.1) [0.15]	2 (3.8) [0.17]	43 (6.8) [0.15]	24 (7.6) [0.21]
Headache	38 (6.6) [0.14]	0	38 (6.0) [0.13]	10 (3.2) [0.09]
Colitis ulcerative	33 (5.7) [0.12]	5 (9.6) [0.43]	38 (6.0) [0.13]	18 (5.7) [0.16]
Pyrexia	24 (4.2) [0.09]	0	24 (3.8) [0.08]	10 (3.2) [0.09]
COVID-19[a]	23 (4.0) [0.08]	0	23 (3.7) [0.08]	12 (3.8) [0.11]
Nausea	20 (3.5) [0.07]	1 (1.9) [0.08]	21 (3.3) [0.07]	6 (1.9) [0.05]
Arthralgia	19 (3.3) [0.07]	1 (1.9) [0.08]	20 (3.2) [0.07]	8 (2.5) [0.07]
Dizziness	18 (3.1) [0.06]	1 (1.9) [0.08]	19 (3.0) [0.07]	2 (0.6) [0.02]
Abdominal pain	14 (2.4) [0.05]	2 (3.8) [0.17]	16 (2.5) [0.05]	10 (3.2) [0.09]
Gamma-glutamyltransferase increased	12 (2.1) [0.04]	1 (1.9) [0.08]	13 (2.1) [0.04]	2 (0.6) [0.02]
Hypertension	12 (2.1) [0.04]	1 (1.9) [0.08]	13 (2.1) [0.04]	3 (1.0) [0.03]
Urinary tract infection	12 (2.1) [0.04]	2 (3.8) [0.17]	14 (2.2) [0.05]	3 (1.0) [0.03]
Alanine aminotransferase increased	11 (1.9) [0.04]	0	11 (1.7) [0.04]	2 (0.6) [0.02]
Back pain	11 (1.9) [0.04]	1 (1.9) [0.08]	12 (1.9) [0.04]	3 (1.0) [0.03]
Vomiting	11 (1.9) [0.04]	0	11 (1.7) [0.04]	2 (0.6) [0.02]
Blood creatine phosphokinase increased	10 (1.7) [0.04]	1 (1.9) [0.08]	11 (1.7) [0.04]	2 (0.6) [0.02]
Abdominal distension	9 (1.6) [0.03]	0	9 (1.4) [0.03]	3 (1.0) [0.03]
Diarrhoea	9 (1.6) [0.03]	0	9 (1.4) [0.03]	1 (0.3) [< 0.01]
Fatigue	9 (1.6) [0.03]	1 (1.9) [0.08]	10 (1.6) [0.03]	3 (1.0) [0.03]
Flatulence	9 (1.6) [0.03]	0	9 (1.4) [0.03]	2 (0.6) [0.02]
Hypercholesterolaemia	8 (1.4) [0.03]	0	8 (1.3) [0.03]	0
Rash	8 (1.4) [0.03]	0	8 (1.3) [0.03]	4 (1.3) [0.03]
Asthenia	7 (1.2) [0.02]	0	7 (1.1) [0.02]	3 (1.0) [0.03]
Haemorrhoids	7 (1.2) [0.02]	0	7 (1.1) [0.02]	2 (0.6) [0.02]
Nasopharyngitis	7 (1.2) [0.02]	2 (3.8) [0.17]	9 (1.4) [0.03]	10 (3.2) [0.09]
Upper respiratory tract infection	7 (1.2) [0.02]	4 (7.7) [0.36]	11 (1.7) [0.04]	5 (1.6) [0.04]
Bradycardia	6 (1.0) [0.02]	0	6 (1.0) [0.02]	0
Respiratory tract infection viral	6 (1.0) [0.02]	0	6 (1.0) [0.02]	2 (0.6) [0.02]

Table 12. Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 1% of Etrasimod 2 mg Group Subjects by Preferred Term (Placebo-Controlled UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%) [EAIR]	Placebo (N=314) n (%) [EAIR]

a. Study APD334-003, which is the only UC study that administered an etrasimod dose < 2 mg, was completed in 2018, prior to the start of the COVID-19 pandemic. No subjects at the etrasimod < 2 mg dose level are therefore expected to have experienced TEAEs of COVID-19.

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v 24.1.

EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.

Adverse events are sorted by decreasing frequency of preferred term, in the etrasimod 2 mg/day treatment group.

Percentages are based on the number of subjects in the pool.

Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.

Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.12.2

すべての TEAE の重症度

- いずれの投与群でも，ほとんどの TEAE はグレード 1 または 2 であった。グレード 3 の TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群およびエトラシモド 2 mg 未満群では 5%以下であったが，プラセボ群では 5.4%であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.2）。

- いずれの投与群でも，グレード 5 の TEAE は認められなかった。

- グレード 4 の TEAE はエトラシモド 2 mg 群で 2 例（リンパ球減少症，冠動脈疾患），プラセボ群で 2 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，穿孔性十二指腸潰瘍）に認められたが，エトラシモド 2 mg 未満群では認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.2）。

- 発現割合が高かったグレード 3 の TEAE の SOC（いずれかの投与群で 1%超）は，「胃腸障害」，「血液およびリンパ系障害」および「感染症および寄生虫症」であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.2）。

  – グレード 3 の TEAE を発現したエトラシモド 2 mg 群の 29 例のうち，胃腸障害（SOC）は 15 例に認められ（エトラシモド 2 mg 群：2.6%，エトラシモド 2 mg 未満群：3.8%，プラセボ群：1.9%），エトラシモド 2 mg 群でみられた PT は潰瘍性大腸炎（すなわち UC の悪化または再燃），悪心，腹痛，嘔吐，粘膜脱症候群および直腸炎であった。

  – グレード 3 の TEAE を発現したエトラシモド 2 mg 群の 29 例のうち，血液およびリンパ系障害（SOC）は 5 例に認められ（エトラシモド 2 mg 群：0.9%，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：1.3%），エトラシモド 2 mg 群でみられた PT は貧血および鉄欠乏性貧血であった。

  – グレード 3 の TEAE を発現したエトラシモド 2 mg 群の 29 例のうち，感染症および寄生虫症（SOC）は 3 例に認められ（エトラシモド 2 mg 群：0.5%，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：1.6%），エトラシモド 2 mg 群でみとめられた PT は COVID-19，COVID-19 肺炎および細菌性肺炎であった。

治験薬と関連のある TEAE

- 治験薬と関連のある TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（81 例，14%，EAIR 0.32）がエトラシモド 2 mg 未満群（4 例，7.7%，EAIR 0.35）およびプラセボ群（24 例，7.6%，EAIR 0.22）より高かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.2）。

- 発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE の SOC（いずれかの投与群で 2%以上）は，「神経系障害」，「臨床検査」および「胃腸障害」であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.2）。

- 発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE の PT（エトラシモド 2 mg 群またはプラセボ群で 1%以上）は，浮動性めまい（エトラシモド 2 mg 群：1.7%，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：0.3%），頭痛（エトラシモド 2 mg 群：1.0%，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：0.3%）および悪心（エトラシモド 2 mg 群：1.0%，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：0.3%）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.2）。

「本資料で規定した主な TEAE」

「本資料で規定した主な TEAE」は，発現割合が 1%超で，いずれかのエトラシモド投与群に認められた発現割合がプラセボ群より高かった TEAE と定義した。「本資料で規定した主な TEAE」は，いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の TEAE（Table 12）の一部である。

- 「本資料で規定した主な TEAE」の PT の約半数では，初回発現までの期間の中央値は 14～56 日（2～8 週）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.7.2）。
  - エトラシモド 2 mg 群では，初回発現までの期間の中央値が 28 日以下であった主な TEAE（PT）は，浮動性めまい（5 日），無力症（9 日），頭痛（14 日），腹部膨満（16 日）および上気道感染（23 日）であった。
  - 「本資料で規定した主な TEAE」の PT の発現例数が少なかったため（エトラシモド 2 mg 群で 7～38 例），これらの要約統計量の解釈には限界がある。
- 個々の「本資料で規定した主な TEAE」の PT の発現例数が少なかったため，エトラシモド 2 mg の曝露期間の長さが主な TEAE の持続期間に及ぼす影響や影響を示唆する傾向は特定されなかった［M5.3.5.3 ISS Table 14.3.8.2（12 週未満），Table 14.3.9.2（12 週以上 26 週未満），Table 14.3.10.2（26 週以上）］。

Pivotal UC Pool

Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で認められた TEAE の発現割合，重症度および治験担当医師の評価による治験薬との因果関係は，それぞれ Placebo-Controlled UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群と同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.1.1，Table 14.3.1.1.2，Table 14.3.1.11.1）。

- エトラシモド 2 mg 群で認められた重度の TEAE，治験薬と関連のある重度の TEAE，重篤な有害事象，治験薬と関連のある重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Pivotal UC Pool と Placebo-Controlled UC Pool でおおむね同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.1.1 および Table 14.3.1.1.2）。
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で認められた TEAE の SOC 別および PT 別の発現割合（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.12.1 および Table 14.3.1.2.1）は，それぞれ Placebo-Controlled UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群（Table 12 および M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.2）と同様であった。
- 「本資料で規定した主な TEAE」の曝露量の部分集団別の初回発現までの期間および持続期間は，Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.7.1，Table 14.3.8.1，Table 14.3.9.1，Table 14.3.10.1）と Placebo-Controlled UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.7.2，Table 14.3.8.2，Table 14.3.9.2，Table 14.3.10.2）でおおむね同様であった。

All UC Pool

- All UC Pool では，TEAE のプロファイルは Placebo-Controlled UC Pool とおおむね同様であったが，TEAE の発現割合はエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で Placebo-Controlled UC

Pool より高かった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.7.3.SU および M5.3.5.3 ISS Table 14.3.7.2）。曝露期間が 52 週超の All UC Pool に認められたエトラシモド 2 mg の忍容性はおおむね良好であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.11.3.SU，Table 14.3.1.3.3.SU，Table 14.3.1.2.3.SU）。

- All UC Pool に認められた TEAE のリンパ球減少症，リンパ球数減少，白血球減少症，T リンパ球数減少，好中球減少症および白血球数減少の発現割合は，プラセボ対照試験のみが含まれる Placebo-Controlled UC Pool および Pivotal UC Pool より高かった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU および M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1，Table 14.3.1.2.2）。エトラシモドの対照試験では，無作為化後に総白血球数，好中球数，リンパ球数および TBNK 細胞数は，治験担当医師および治験担当者に対して盲検化された。これらのデータは非対照試験では治験担当医師に対して盲検化されず，All UC Pool とその他の Pool の間の発現割合の差に影響した可能性がある。

- グレード 5（死亡）の TEAE がエトラシモド 2 mg 群で 1 例に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.14.SU および Table 13，2.1.2 項参照）。

- エトラシモド 2 mg 群に認められたグレード 3 以上の TEAE，重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は，All UC Pool（Table 13）で Placebo-Controlled UC Pool（Table 11）より高かった。

  – Placebo-Controlled UC Pool と同様に，All UC Pool で発現割合が高かったグレード 3 の TEAE の SOC（いずれかの投与群で 1%超）は，「胃腸障害」，「血液およびリンパ系障害」および「感染症および寄生虫症」であった。また，All UC Pool では，エトラシモド 2 mg 群で「臨床検査」もグレード 3 の TEAE の発現割合が高かった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.11.3.SU）。

- All UC Pool で発現割合が高かった PT（以下参照）は，リンパ球数減少およびリンパ球数減少以外は Placebo-Controlled UC Pool とおおむね同様であった（Table 12 および M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.12.3.SU）：

  – 潰瘍性大腸炎
  （エトラシモド 2 mg 群：14.6%，EAIR 0.14，エトラシモド 2 mg 未満群：9.6%，EAIR 0.43，プラセボ群：6.8%，EAIR 0.18）

  – COVID−19
  （エトラシモド 2 mg 群：12.1%，EAIR 0.12，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：3.7%，EAIR 0.10）

  – リンパ球減少症
  （エトラシモド 2 mg 群：9.0%，EAIR 0.09，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：0%）

– 貧血
（エトラシモド 2 mg 群：6.6%，EAIR 0.06，エトラシモド 2 mg 未満群：3.8%，EAIR 0.17，プラセボ群：7.8%，EAIR 0.21）

– リンパ球数減少
（エトラシモド 2 mg 群：6.3%，EAIR 0.06，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：0%）

– 頭痛
（エトラシモド 2 mg 群：6.1%，EAIR 0.06，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：3.4%，EAIR 0.09）

– 発熱
（エトラシモド 2 mg 群：4.2%，EAIR 0.04，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：3.1%，EAIR 0.08）

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，リンパ球数減少と関連のある「本資料で規定した主な TEAE」の初回発現までの期間の中央値は 169～182 日であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.7.3.SU）。

Table 13. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All UC Pool)

Subjects With at Least 1	Etrasimod 2 mg/day (N=1037) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=1051) n (%) [EAIR]	Placebo (N=322) n (%) [EAIR]
TEAE	744 (71.7) [1.66]	31 (59.6) [4.09]	758 (72.1) [1.69]	172 (53.4) [2.27]
Any Grade 3 or Higher TEAE	118 (11.4) [0.11]	2 (3.8) [0.17]	120 (11.4) [0.11]	19 (5.9) [0.15]
SAE	94 (9.1) [0.09]	3 (5.8) [0.25]	97 (9.2) [0.09]	17 (5.3) [0.14]
TEAE Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation	87 (8.4) [0.08]	3 (5.8) [0.25]	90 (8.6) [0.08]	9 (2.8) [0.07]
TEAE Leading to Study Treatment Interruption	87 (8.4) [0.08]	0	87 (8.3) [0.08]	8 (2.5) [0.06]
TEAE Leading to Death	1 (<0.1) [< 0.01]	0	1 (<0.1) [< 0.01]	0

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. AE that continued from previous study treatment is not counted as TEAE in subsequent study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA version 24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Source: M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.1.3.SU

2.1.2. 死亡

エトラシモドの UC に対する臨床開発プログラムでは，死亡に至った有害事象は 1 例（第 3 相非盲検継続試験である 303 試験の治験参加者）に認められた。本治験参加者の概要を以下に記載する。

治験参加者 301-[redacted] は 30 歳代で，301 試験の第 97 日までプラセボの投与を受けた後，303 試験（非盲検継続試験）で 303 試験の第 170 日までエトラシモド 2 mg の投与を受けた（有効性の欠如のため投与中止）。

301 試験への参加中に重篤な有害事象の右下肢全体の蜂巣炎（グレード 3）が発現した（第 44 日）。本事象の発現の前，非重篤な有害事象の右足指の皮膚炎（第 39 日）および口のアフタ性病変（第 40 日）が発現していた（M5.3.5.3 ISS Listing 16.2.1）。第 45 日に本事象のため治験薬（プラセボ）の投与が中断された。第 55 日に重篤な有害事象の蜂巣炎は回復した。治験担当医師は，蜂巣炎は治験薬とおそらく関連ありと判断した。その後，本治験参加者は 301 試験を完了し，303 試験に移行した。

303 試験では，303 試験の第 151 日に重篤な有害事象の潰瘍性大腸炎（グレード 3，潰瘍性大腸炎の悪化と報告）が報告された。本事象による治験薬に対する措置はなく，治験担当医師は，本事象は治験薬とおそらく関連なしと判断した。第 157 日に重篤な有害事象の「潰瘍性大腸炎」は回復した。第 170 日に有効性の欠如のため治験薬の投与が中止された。

第 196 日に重篤な有害事象の神経内分泌腫瘍が発現した。組織学的検査により，原発巣不明の低分化型神経内分泌癌と確認された。第 212 日に当該治験参加者は死亡し，死因は神経内分泌腫瘍とされた。治験担当医師および治験依頼者は，神経内分泌腫瘍は治験薬とおそらく関連なしと判断した。

治験参加者別の死亡に関する情報を M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.14 に示した。

詳細な叙述は 303 試験総括報告書 14.3.3 項に示した。

死亡に至った有害事象を SOC 別および PT 別に以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.1.6.1 to 14.3.1.6.2 14.3.1.6.3.SU

2.1.3. その他の重篤な有害事象

本項では，重篤な TEAE（以降，重篤な有害事象と表記するが，特に記載がない限り，治験薬投与後に発現した事象を示す）について記載する。重篤な有害事象についても，治験薬との因果関係を問わない事象を示した。各試験の重篤な有害事象の叙述および一覧表は主に各試験の総括報告書に記載した（詳細は 7.3 項参照）。

重篤な有害事象を SOC 別および PT 別に以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.1.4.1 to 14.3.1.4.2 14.3.1.4.3.SU

Placebo-Controlled UC Pool

エトラシモド 2 mg 群の重篤な有害事象は，いずれも Pivotal UC Pool に含まれる試験で認められた。Placebo-Controlled UC Pool で Pivotal UC Pool から追加された重篤な有害事象は，エトラシモド 2 mg 未満群（3 例）およびプラセボ群（6 例）であった（Table 14 および M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1）。

- Placebo-Controlled UC Pool の安全性解析対象集団全体では，重篤な有害事象は 46 例に認められた。ほとんどの重篤な有害事象の PT は，各投与群で 1 例のみに認められた（Table 14）。
- 重篤な有害事象の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（26 例，4.5%，EAIR 0.09）がエトラシモド 2 mg 未満群（3 例，5.8%，EAIR 0.25）およびプラセボ群（17 例，5.4%，EAIR 0.15）より低かった（Table 14）。
- いずれの投与群でも，最も多く認められた重篤な有害事象の SOC は胃腸障害であり，最も多く認められた重篤な有害事象の PT は潰瘍性大腸炎（エトラシモド 2 mg 群：12 例，2.1%，EAIR 0.04，エトラシモド 2 mg 未満群：2 例，3.8%，EAIR 0.17，プラセボ群：10 例，3.2%，EAIR 0.09）であった（Table 14）。
- 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，エトラシモド 2 mg 群で 3 例（PT：潰瘍性大腸炎），エトラシモド 2 mg 未満群で 3 例（PT：潰瘍性大腸炎，肛門膿瘍），プラセボ群で 2 例（PT：大腸穿孔，上腹部痛）に認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.16）。
- 発現割合が高かった重篤な有害事象の PT（いずれかの投与群で 2 例以上）は，潰瘍性大腸炎，片頭痛および貧血（プラセボ群では片頭痛の発現なし）であった（Table 14）。
- 感染症および寄生虫症（SOC）に分類される重篤な有害事象の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（3 例，0.5%，EAIR 0.01）がエトラシモド 2 mg 未満群（1 例，1.9%，EAIR 0.08）およびプラセボ群（5 例，1.6%，EAIR 0.04）より低かった（Table 14）。

Table 14. Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo-Controlled UC Pool)

System Organ Class Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%) [EAIR]	Placebo (N=314) n (%) [EAIR]
Subjects with at Least 1 Serious TEAE	26 (4.5) [0.09]	3 (5.8) [0.25]	29 (4.6) [0.10]	17 (5.4) [0.15]
Gastrointestinal Disorders	12 (2.1) [0.04]	2 (3.8) [0.17]	14 (2.2) [0.05]	10 (3.2) [0.09]
Colitis ulcerative	9 (1.6) [0.03]	2 (3.8) [0.17]	11 (1.7) [0.04]	6 (1.9) [0.05]
Abdominal pain	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.3) [< 0.01]
Mucosal prolapse syndrome	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Proctitis	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Abdominal pain upper	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Duodenal ulcer perforation	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Large intestine perforation	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Infections and Infestations	3 (0.5) [0.01]	1 (1.9) [0.08]	4 (0.6) [0.01]	5 (1.6) [0.04]
COVID-19	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.3) [< 0.01]
COVID-19 pneumonia	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.3) [< 0.01]
Pneumonia bacterial	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Anal abscess	0	1 (1.9) [0.08]	1 (0.2) [< 0.01]	0
Campylobacter infection	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Cellulitis	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Peritonitis	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Nervous System Disorders	3 (0.5) [0.01]	0	3 (0.5) [0.01]	0
Migraine	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	0
Intracranial pressure increased	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Blood and Lymphatic System Disorders	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	2 (0.6) [0.02]
Anaemia	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	2 (0.6) [0.02]
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	0
Arthralgia	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Musculoskeletal chest pain	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Cardiac Disorders	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Coronary artery disease	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Immune System Disorders	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Allergy to arthropod bite	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Injury, Poisoning and Procedural Complications	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Hepatobiliary Procedural Complication	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0

Table 14. Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Placebo-Controlled UC Pool)

System Organ Class Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%) [EAIR]	Placebo (N=314) n (%) [EAIR]
Investigations	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Hepatic enzyme increased	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Pregnancy, Puerperium and Perinatal Conditions	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Anembryonic gestation	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Surgical and Medical Procedures	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Breast conserving surgery	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Hepatobiliary Disorders	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Jaundice	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Renal and Urinary Disorders	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Hydronephrosis	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.2

Pivotal UC Pool

- Pivotal UC Pool の安全性解析対象集団全体では，重篤な有害事象は 37 例に認められた。ほとんどの重篤な有害事象の PT は，各投与群で 1 例のみに認められた。すべての重篤な有害事象は，上記の Placebo-Controlled UC Pool で記載した事象であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1）。

- 重篤な有害事象の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（4.9%，EAIR 0.10）とプラセボ群（4.2%，EAIR 0.11）で同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1）。

- いずれの投与群でも，最も多く認められた重篤な有害事象の SOC は胃腸障害（エトラシモド 2 mg 群：12 例，2.3%，EAIR 0.04，プラセボ群：5 例，1.9%，EAIR 0.05）であり，最も多く認められた重篤な有害事象の PT は潰瘍性大腸炎（エトラシモド 2 mg 群：9 例，1.7%，EAIR 0.03，プラセボ群：3 例，1.2%，EAIR 0.03）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1）。

All UC Pool

- 重篤な有害事象の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群が 9.1%（EAIR 0.09），プラセボ群は 5.3%（EAIR 0.14）であった。エトラシモド 2 mg 群に認められた重篤な有害事象の EAIR は，Placebo-Controlled UC Pool，Pivotal UC Pool および All UC Pool で一貫していた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU および M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1, Table 14.3.1.4.2）。

  – All UC Pool では，重篤な有害事象は計 114 例（エトラシモド群 97 例およびプラセボ群 17 例）に認められ，ほとんどの重篤な有害事象の PT は 1 例のみに認められた。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した重篤な有害事象は，COVID-19，貧血および鉄欠乏性貧血であった。

  – 最も多く認められた重篤な有害事象の SOC は胃腸障害（エトラシモド 2 mg 群：45 例，4.3%，EAIR 0.04，エトラシモド 2 mg 未満群：2 例，3.8%，EAIR 0.17，プラセボ群：10 例，3.1%，EAIR 0.08）であり，最も多く認められた重篤な有害事象の PT は潰瘍性大腸炎（エトラシモド 2 mg 群：34 例，3.3%，EAIR 0.03，エトラシモド 2 mg 未満群：2 例，3.8%，EAIR 0.17，プラセボ群：6 例，1.9%，EAIR 0.05）であった。

- 感染症および寄生虫症（SOC）に分類される重篤な有害事象の発現割合および EAIR は低く，投与群間で同様であり（エトラシモド 2 mg 群：22 例，2.1%，EAIR 0.02，エトラシモド 2 mg 未満群：1 例，1.9%，EAIR 0.08，プラセボ群：5 例，1.6%，EAIR 0.04），最も多く認められた PT は COVID-19（エトラシモド 2 mg 群：6 例，0.6%，EAIR < 0.01，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：1 例，0.3%，EAIR < 0.01）であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU）。

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE を SOC 別および PT 別に以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term	ISS Tables 14.3.1.5.1 to 14.3.1.5.2 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU
Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation by Preferred Term	ISS Tables 14.3.1.14.1 to 14.3.1.14.2 120-Day SU Table 14.3.1.14.3.SU

Placebo-Controlled UC Pool

- エトラシモド 2 mg 群およびエトラシモド 2 mg 未満群に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く，同様であり，用量依存性は示唆されなかった（エトラシモド 2 mg 群：5.0%，EAIR 0.10，エトラシモド 2 mg 未満群：5.8%，EAIR 0.25）。プラセボ群では，治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はより低かった（2.5%，EAIR 0.07）（Table 15）。

- エトラシモド 2 mg 群で発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC は，胃腸障害および心臓障害であった（Table 15）。

- エトラシモド 2 mg 群で発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った TEAE の PT（2 例以上）は，潰瘍性大腸炎（2.1%，EAIR 0.04），徐脈（0.3%，EAIR < 0.01）および洞性徐脈（0.3%，EAIR < 0.01）であった（Table 15）。

  – エトラシモド 2 mg 群で 1 例（0.2%）以上に発現し，プラセボ群では発現しなかった治験薬の投与中止に至った TEAE は，徐脈，洞性徐脈，第一度房室ブロック，第二度（モービッツ 1 型）房室ブロック，血中アルカリホスファターゼ増加，COVID-19，クロストリジウム・ディフィシレ感染，下痢，心電図異常 T 波，肝機能検査異常，黄斑浮腫，神経学的症状，発熱および体重減少であった。

- Placebo-Controlled UC Pool 全体で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は潰瘍性大腸炎であり，発現割合はエトラシモド 2 mg 群（2.1%）がプラセボ群（0.6%）より高かったが（Table 15），これは事象の報告および投与中止理由の記録のための指示を治験担当医師がどのように解釈したかということに関連している可能性がある。

  – 治験担当医師が記録した有効性と関連のある治験薬（エトラシモド 2 mg またはプラセボ）の投与中止理由は，原疾患の悪化（エトラシモド 2 mg 群：13.7%，プラセボ群：23.2%），有効性の欠如（エトラシモド 2 mg 群：1.9%，プラセボ群：1.3%）または TEAE の潰瘍性大腸炎（エトラシモド 2 mg 群：2.1%，プラセボ群：0.6%）であった（Table 6，Table 15）。

  – 有効性と関連のある理由（原疾患の悪化，有効性の欠如および TEAE の潰瘍性大腸炎の合計）による治験薬の投与中止の累積発現率は，エトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より低く，UC 患者の全体的な臨床的有効性の結果と一貫していた。

- エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群に認められた治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE の EAIR は低かった（エトラシモド 2 mg 群：2.8%，EAIR 0.06，プラセボ群：0.6%，EAIR 0.02）。エトラシモド 2 mg 未満群では，エトラシモド 2 mg 群より治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（1.9%）は低かったが，EAIR（0.08）は同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.1.2）。

- 治験薬の投与中止に至った心臓関連の TEAE（エトラシモド 2 mg 群：6 例，1.0%，EAIR 0.02，プラセボ群：0%）および投与中止に至った肝臓関連の TEAE（エトラシモド 2 mg 群：2 例，0.3%，EAIR < 0.01，プラセボ群：1 例，0.3%，EAIR < 0.01）の発現割合は低かった。エトラシモド 2 mg 未満群では，治験薬の投与中止に至った心臓関連の TEAE または肝臓関連の TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.1.2）。

Table 15. Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation by SOC and PT (Placebo-Controlled UC Pool)

System Organ Class Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N = 577) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N = 52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N = 629) n (%) [EAIR]	Placebo (N = 314) n (%) [EAIR]
Subjects with at Least 1 TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	29 (5.0) [0.10]	3 (5.8) [0.25]	32 (5.1) [0.11]	8 (2.5) [0.07]
Gastrointestinal disorders	13 (2.3) [0.05]	2 (3.8) [0.17]	15 (2.4) [0.05]	4 (1.3) [0.03]
Colitis ulcerative	12 (2.1) [0.04]	2 (3.8) [0.17]	14 (2.2) [0.05]	2 (0.6) [0.02]
Diarrhoea	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Abdominal pain upper	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Large intestine perforation	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Cardiac disorders	6 (1.0) [0.02]	0	6 (1.0) [0.02]	0
Bradycardia	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	0
Sinus bradycardia	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	0
Atrioventricular block first degree	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Atrioventricular block second degree[a]	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Investigations	5 (0.9) [0.02]	0	5 (0.8) [0.02]	1 (0.3) [< 0.01]
Alanine aminotransferase increased	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.3) [< 0.01]
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Electrocardiogram T wave abnormal	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Liver function test abnormal	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Weight decreased	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Infections and infestations	2 (0.3) [< 0.01]	1 (1.9) [0.08]	3 (0.5) [0.01]	1 (0.3) [< 0.01]
COVID-19	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Clostridium difficile infection	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Anal abscess	0	1 (1.9) [0.08]	1 (0.2) [< 0.01]	0
Tuberculosis	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Eye disorders	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Macular oedema	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.3) [< 0.01]
Pyrexia	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Malaise	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Nervous system disorders	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Neurological symptom	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0

Table 15. Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation by SOC and PT (Placebo-Controlled UC Pool)

System Organ Class Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N = 577) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N = 52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N = 629) n (%) [EAIR]	Placebo (N = 314) n (%) [EAIR]
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Anaemia	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (1.9) [0.08]	1 (0.2) [< 0.01]	0
Dehydration	0	1 (1.9) [0.08]	1 (0.2) [< 0.01]	0
Hypokalaemia	0	1 (1.9) [0.08]	1 (0.2) [< 0.01]	0

a. Atrioventricular block second-degree Mobitz Type I

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.

EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.

Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the etrasimod 2 mg/day treatment group.

Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.

Percentages are based on the number of subjects in the pool.

Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.2

Pivotal UC Pool

- 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はエトラシモド 2 mg 群（4.7%，EAIR 0.09）とプラセボ群（3.1%，EAIR 0.08）で同様であった。ほとんどの治験薬の投与中止に至った TEAE の PT は，各投与群で 1 例のみに認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.1）。

All UC Pool

- 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（8.4%，EAIR 0.08）がエトラシモド 2 mg 未満群（5.8%，EAIR 0.25）およびプラセボ群（2.8%，EAIR 0.07）より高かった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU）。
  - エトラシモド 2 mg 群に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の EAIR は，All UC Pool が Placebo-Controlled UC Pool より低く，曝露期間の延長に伴う治験薬の投与中止に至った TEAE の増加は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.2）。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE は計 99 例に認められ，ほとんどの治験薬の投与中止に至った TEAE の PT は 1 例のみに認められた。
  - 最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC は胃腸障害であった。
  - エトラシモド 2 mg 群で 3 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は，潰瘍性大腸炎，リンパ球減少症，大腸炎およびリンパ球数減少であった。
- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群に認められた治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE の発現割合（3.5%，EAIR 0.03）（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.1.3.SU）は，Placebo-Controlled UC Pool と同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.1.2）。
- 治験薬の投与中止に至った心臓関連の TEAE（エトラシモド 2 mg 群：9 例，0.9%，EAIR ＜0.01，プラセボ群：0%）および治験薬の投与中止に至った肝臓関連の TEAE（エトラシモド 2 mg 群：2 例，0.2%，EAIR ＜0.01，プラセボ群：1 例，0.3%，EAIR ＜0.01）の発現割合は低かった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.1.3.SU）。

2.1.4.2. 治験薬の投与中断に至った TEAE

本資料では「治験薬の投与一時中止（temporary study treatment discontinuation）」という表現は，「治験薬の投与中断（study treatment interruption）」と同じ意味で用いている。

治験薬の投与中断に至った TEAE を SOC 別および PT 別に以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Temporary Study Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term	ISS Tables 14.3.1.16.1 to 14.3.1.16.2 120-Day SU Table 14.3.1.16.3.SU

Placebo-Controlled UC Pool

- 治験薬の投与中断に至った TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（25 例，4.3%，EAIR 0.09）がエトラシモド 2 mg 未満群（0%）またはプラセボ群（8 例，2.5%，EAIR 0.07）より高かった（Table 16）。

- 治験薬と関連のある投与中断に至った TEAE はエトラシモド 2 mg 群で 9 例（1.6%，EAIR 0.03），プラセボ群で 1 例（0.3%，EAIR < 0.01）に認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.1.2）。エトラシモド 2 mg 未満群では，治験薬と関連のある治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった。

- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った TEAE の PT は，COVID-19，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，SARS-CoV-2 検査陽性および片頭痛であった（Table 16）。

  – いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った TEAE の PT は，いずれもエトラシモド 2 mg 群で認められた。COVID-19 のパンデミック前にエトラシモド 2 mg 未満群が含まれる 003 試験は完了していたため，エトラシモド 2 mg 未満群では COVID-19 の TEAE は報告されなかった。

Pivotal UC Pool

- 治験薬の投与中断に至った TEAE は計 30 例に認められた（エトラシモド 2 mg 群：23 例，4.4%，EAIR 0.09，プラセボ群：7 例，2.7%，EAIR 0.07）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.16.1）。

- Placebo Controlled UC Pool のエトラシモド 2 mg 群の 2 例（PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加，徐脈）およびプラセボ群の 1 例（PT：穿孔性十二指腸潰瘍）を除き，治験薬の投与中断に至った TEAE が認められた治験参加者は Pivotal UC Pool と Placebo Controlled UC Pool とで同一であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.16.1 および Table 14.3.1.16.2)。

- COVID-19，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，SARS-CoV-2 検査陽性、片頭痛を除き，治験薬の投与中断に至った TEAE の PT は 1 例のみに認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.16.1）。

Table 16. Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Temporary Study Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term (Placebo-Controlled UC Pool)

System Organ Class Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%) [EAIR]	Placebo (N=314) n (%) [EAIR]
Subjects with ≥ 1 TEAE Leading to Temporary Study Treatment Discontinuation	25 (4.3) [0.09]	0	25 (4.0) [0.09]	8 (2.5) [0.07]
Infections and infestations	9 (1.6) [0.03]	0	9 (1.4) [0.03]	4 (1.3) [0.03]
COVID-19	4 (0.7) [0.01]	0	4 (0.6) [0.01]	1 (0.3) [< 0.01]
COVID-19 pneumonia	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Liver abscess	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Respiratory tract infection viral	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Upper respiratory tract infection	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Cellulitis	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Herpes zoster	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Pneumonia	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Investigations	6 (1.0) [0.02]	0	6 (1.0) [0.02]	0
Aspartate aminotransferase increased	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	0
SARS-CoV-2 test positive	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	0
Alanine aminotransferase increased	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Lymphocyte count decreased	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Nervous system disorders	4 (0.7) [0.01]	0	4 (0.6) [0.01]	0
Migraine	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	0
Dizziness	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Intracranial pressure increased	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Eye disorders	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	1 (0.3) [< 0.01]
Papilloedema	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Vision blurred	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Chorioretinopathy	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Gastrointestinal disorders	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	1 (0.3) [< 0.01]
Abdominal pain	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Haematochezia	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Vomiting	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Duodenal ulcer perforation	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]

Table 16. Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Temporary Study Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term (Placebo-Controlled UC Pool)

System Organ Class Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=577) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=629) n (%) [EAIR]	Placebo (N=314) n (%) [EAIR]
General disorders and administration site conditions	2 (0.3) [< 0.01]	0	2 (0.3) [< 0.01]	0
Non-cardiac chest pain	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Pyrexia	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.3) [< 0.01]
Lymphopenia	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Anaemia	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]
Cardiac disorders	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Bradycardia	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.3) [< 0.01]
Cutaneous vasculitis	1 (0.2) [< 0.01]	0	1 (0.2) [< 0.01]	0
Rash pruritic	0	0	0	1 (0.3) [< 0.01]

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.16.2

All UC Pool

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群に認められた治験薬の投与中断に至った TEAE の発現割合（87 例，8.4%，EAIR 0.08）は，エトラシモド 2 mg 未満群（0%）またはプラセボ群（8 例，2.5%，EAIR 0.07）（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.16.3.SU）より高かったが，Placebo-Controlled UC Pool のエトラシモド 2 mg 群の EAIR（Table 16）とは同様であった。
  - エトラシモド 2 mg 群に認められた治験薬と関連のある投与中断に至った TEAE の発現割合は，All UC Pool（8.4%，EAIR 0.08）（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.1.3.SU）が Placebo-Controlled UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.1.2）より高かった。
- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中断に至った TEAE の PT（以下参照）は，エトラシモド 2 mg 群のみで認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.16.3.SU）。
  - COVID-19（26 例，2.5%，EAIR 0.02）
  - リンパ球数減少（15 例，1.4%，EAIR 0.01）
  - リンパ球減少症（13 例，1.3%，EAIR 0.01）
  - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4 例，0.4%，EAIR < 0.01）
  - 潰瘍性大腸炎（4 例，0.4%，EAIR < 0.01）
  - 気道感染（3 例，0.3%，EAIR < 0.01）
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例，0.3%，EAIR < 0.01）
  - γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 例，0.3%，EAIR < 0.01）
  - 片頭痛（3 例，0.3%，EAIR < 0.01）
  - 上気道感染（2 例，0.2%，EAIR < 0.01）
  - 単球数減少（2 例，0.2%，EAIR < 0.01）
  - SARS-CoV-2 検査陽性（2 例，0.2%，EAIR < 0.01）
  - 記憶障害（2 例，0.2%，EAIR < 0.01）
  - 視神経乳頭浮腫（2 例，0.2%，EAIR < 0.01）

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

本項では，Pivotal UC Pool および All UC Pool に認められた器官別または症候群別の TEAE（SDEI を含む）を評価した。SDEI の説明を 1.1.2.3 項に，判定基準を 7.2 項に示した。

本項では，最初に簡潔な背景を示し，UC 患者を対象とした第 3 相試験のモニタリング方法または関連する適格性基準を必要に応じて記載した。

結果は，SDEI については Pivotal UC Pool，SDEI が分類される SOC に認められた TEAE については Pivotal UC Pool および All UC Pool にて提示した。

注目すべき TEAE の治験参加者別の簡潔な叙述を 7.4 項に記載した。

以下の理由により，器官別または症候群別有害事象についての解析の主要 Pool を Pivotal UC Pool，副次 Pool を All UC Pool とした（Table 3）：

- Pivotal UC Pool は，試験方法および試験デザインの共通するプラセボ対照試験 2 試験で構成され，SDEI の発現割合の投与群間の比較が可能であるため。
- All UC Pool は，エトラシモド 2 mg への曝露期間が最も長い UC 患者を含む最も大規模な Pool であり，潜伏期間が長い事象および発現割合が低い事象を特定できる可能性があるため。

Pivotal UC Pool の SDEI に関する表を以下（M5.3.5.3）に要約した。

Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, and Preferred Term	ISS Table	14.3.1.7.1
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest in Cardiovascular Events by Category, Subcategory, Preferred Term and Day of Onset	ISS Table	14.3.1.7.3
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest in Severe or Opportunistic Infections by Category, Subcategory, Preferred Term, and Grade 4 Lymphopenia Status	ISS Table	14.3.1.7.4
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest of Pulmonary Disorders by Subcategory and Preferred Term in Patients Who had COPD or Asthma	ISS Table	14.3.1.7.6
Time to First Onset of Treatment Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, and Preferred Terms	ISS Table	14.3.2.1
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, and Preferred Term Using Cox Regression	ISS Table	14.3.2.1.1
Duration of Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Study Treatment Exposure Subgroup and Preferred Term	ISS Table	14.3.3.1
Duration of Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Study Treatment Exposure Subgroup and Preferred Term	ISS Table	14.3.4.1
Duration of Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Study Treatment Exposure Subgroup and Preferred Term	ISS Table	14.3.5.1
Listing of Sponsor-Designated Events of Interest (Safety Set)	ISS Table	14.3.11.17

2.1.5.1. 心血管障害

背景

Pivotal UC Pool に含まれる試験の適格性基準では，心血管機能に影響を及ぼすことが知られている医学的状態または治療状況にある治験参加者を除外した（7.2 項）。治験薬の投与開始時（初回投与時／第 1 日および必要に応じて第 2 日）に治験実施医療機関で治験参加者を 4 時間以上心臓モニタリングを実施し，治験薬の投与再開時も投与開始時と同様の手順で実施した（Table 46）。治験実施医療機関で 4 時間のモニタリング終了時に治験実施計画書で規定した退院基準を満たさなかった治験参加者では，第 1 日のモニタリングを延長し，第 2 日の 2 回目の投与時のモニタリングを実施することとした。

SDEI 分類の心血管系事象には，3 つの小分類（徐脈，房室伝導遅延および高血圧）を含めた。

心血管障害のクラスエフェクトに関するその他の背景（SDEI の判定基準を含む）を 7.2 項に示した。

2.1.5.1.1. 心血管系事象（SDEI 分類）

心臓関連の TEAE を Pool 別に以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Cardiac Treatment-Emergent Adverse Events on Day 1 by Preferred Term	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.1.8.1 14.3.1.8.3.SU
Cardiac Treatment-Emergent Adverse Events Between Day 2 and Day 14 by Preferred Term	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.1.9.1 14.3.1.9.3.SU
Cardiac Treatment-Emergent Adverse Events Between Day 2 and Day 14 by Preferred Term, Among Subjects with First Nadir Vital Sign Heart Rate Attained at Their Last Day 1 Timepoint	ISS Table	14.3.1.9.7

徐脈（SDEI 小分類）

Pivotal UC Pool：徐脈（SDEI 小分類）

徐脈（SDEI 小分類）はいずれもエトラシモド 2 mg 群（4 例，0.8%，EAIR 0.01）で認められた（Table 17）。

- 徐脈（SDEI 小分類）はいずれも第 1 日または第 2 日に発現した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。
  - 洞性徐脈が第 1 日に 2 例に認められた。
  - 徐脈が第 2 日に 1 例，第 1 日および第 2 日に 1 例（事象の再発，302 試験の治験参加者 302-[redacted]）に認められた。

- 徐脈（SDEI 小分類）の持続期間は，1 日が 2 例（302 試験の治験参加者 302-[redacted] および 302-[redacted]），3 日が 2 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]，302 試験の治験参加者 302-[redacted]）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。

- 徐脈（SDEI 小分類）が認められた 4 例はいずれも治験薬の投与を中止し，後遺症なく回復した。洞性徐脈が認められた 2 例は第 1 日，徐脈が認められた 2 例は第 2 日に治験担当医師の判断で治験薬の投与を中止した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17 および Listing 16.1.1）。

- 徐脈（SDEI 小分類）が認められた治験参加者では，いずれも血圧低下の併発はなく（血行動態は安定），低血圧または起立性低血圧は認められなかった。徐脈（SDEI 小分類）はいずれもグレード 1 または 2 で，非重篤であり，薬物治療を必要としなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17，Listing 16.1.4 および Listing 16.2.1）。

- 徐脈（SDEI 小分類）が認められた 2 例は症状を伴っていた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17 および Listing 16.2.1）。

  – 第 1 日および第 2 日に TEAE の徐脈が認められた 1 例（302 試験の治験参加者 302-[redacted]）では，第 2 日に浮動性めまいおよび動悸が認められた。

  – 第 2 日に徐脈が認められた 1 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]）では，第 2 日に浮動性めまいが認められた。

  – いずれの治験参加者でも，臨床的に重要な事象（例：失神または意識消失）は認められなかった。

- 徐脈（SDEI 小分類）は，いずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。

- 発現例数が少なかったため，エトラシモド 2 mg の曝露期間の長さが徐脈（SDEI 小分類）の持続期間に及ぼす影響や影響を示唆する傾向は特定されなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.3.1，Table 14.3.4.1 および Table 14.3.5.1）。

Table 17. Cardiovascular Category Sponsor-Designated Events of Interest (Pivotal UC Pool)

Subcategory Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
Subjects with at least 1 treatment-emergent Cardiovascular Events Category SDEI	20 (3.8) [0.07]	2 (0.8) [0.02]
Hypertension	**13 (2.5) [0.05]**	**2 (0.8) [0.02]**
Hypertension	11 (2.1) [0.04]	1 (0.4) [< 0.01]
Blood pressure increased	1 (0.2) [< 0.01]	0
Hypertensive crisis	1 (0.2) [< 0.01]	0
Essential hypertension	0	1 (0.4) [< 0.01]
Bradycardia	**4 (0.8) [0.01]**	**0**
Bradycardia	2 (0.4) [< 0.01]	0
Sinus bradycardia	2 (0.4) [< 0.01]	0
AV conduction delay	**3 (0.6) [0.01]**	**0**
Atrioventricular block first degree	2 (0.4) [< 0.01]	0
Atrioventricular block second degree[a]	1 (0.2) [< 0.01]	0

a. Atrioventricular block second-degree Mobitz Type I
TESDEI is defined as Sponsor-Designated Events of Interest that started after the first dose of study treatment. AE that continued from previous study treatment is not counted as TEAE in subsequent study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of Category in the etrasimod 2 mg/day treatment group, within each Category, by decreasing frequency of Subcategory, and within each Subcategory, by decreasing frequency of Subcategory.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.7.1

房室伝導遅延（SDEI 小分類）

Pivotal UC Pool

- 房室伝導遅延（SDEI 小分類）はいずれもエトラシモド 2 mg 群（3 例，0.6%，EAIR 0.01）で認められた（Table 17）。内訳は第一度房室ブロックが 2 例（1 例は治験薬の投与を中止し，1 例は治験薬の投与を継続した），治験薬の投与中止に至った第二度（モービッツ 1 型）房室ブロックが 1 例であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。

- 房室伝導遅延（SDEI 小分類）はいずれも第 1 日に発現し，グレード 1 または 2 で，非重篤であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。

- 発現例数が少なかったため，エトラシモド 2 mg の曝露期間の長さが房室伝導遅延（SDEI 小分類）の持続期間に及ぼす影響や影響を示唆する傾向は特定されなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.3.1，Table 14.3.4.1 および Table 14.3.5.1）。

高血圧（SDEI 小分類）

Pivotal UC Pool

- 高血圧（SDEI 小分類）の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（13 例，2.5%，EAIR 0.05）がプラセボ群（2 例，0.8%，EAIR 0.02）より高かった（Table 17）。

- 最も多く認められた高血圧（SDEI 小分類）の PT は高血圧（エトラシモド 2 mg 群：11 例，2.1%，EAIR 0.04，プラセボ群：1 例，0.4%，EAIR < 0.01）であり，その他の PT は 1 例のみに認められた（Table 17）。

- グレード 3 の高血圧（SDEI 小分類）がエトラシモド 2 mg 群で 1 例に認められ，その他の事象（投与群を問わない）はグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。

- 高血圧（SDEI 小分類）を発現した治験参加者はエトラシモド 2 mg 群の 4 例以外は回復または軽快した。最終報告時点で治験薬に対する措置の情報が入手できなかった 1 例を除き，本事象により投与を中止した治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。

- 重篤な高血圧（SDEI 小分類）は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。

- 高血圧（SDEI 小分類）に分類される PT の高血圧の初回発現までの期間の中央値は，エトラシモド 2 mg 群（11 例）で 56 日（範囲：12～234 日），プラセボ群（1 例）で 15 日であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.1）。

- 発現例数が少なかったため，エトラシモド 2 mg の曝露期間の長さが高血圧（SDEI 小分類）の持続期間に及ぼす影響や影響を示唆する傾向は特定されなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.3.1，Table 14.3.4.1 および Table 14.3.5.1）。

2.1.5.1.2. 心臓障害（SOC）

Pivotal UC Pool

- 心臓障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合はエトラシモド 2 mg 群（21 例，4.0%，EAIR 0.08）がプラセボ群（4 例，1.5%，EAIR 0.04）より高かったが，エトラシモド 2 mg 群で発現割合が 1%以上の PT は認められなかった（Table 18）。

- エトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に発現した心臓障害（SOC）に分類される TEAE は，徐脈，洞性徐脈，頻脈，第一度房室ブロックおよび動悸であった。

  – エトラシモド 2 mg 群で第 14 日以降に発現した房室伝導遅延の TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Listing 16.2.1）。

  – エトラシモド 2 mg 群で TEAE の徐脈は第 2 日に 2 例に認められた。いずれの治験参加者も徐脈に対する治療を受けなかった。1 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]）は徐脈のため治験薬の投与を中止した（Table 20 および M5.3.5.3 ISS Listing 16.2.1）。

- エトラシモド 2 mg 群で心臓モニタリングの最終測定時点（延長した心臓モニタリングの最終測定を含む）に最初の最低心拍数（バイタルサインの測定による）に達した 112 例では，第 2～14 日の間に心臓障害（SOC）に分類される TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.9.7）。なお， Pivotal UC Pool に含まれる試験では下記の基準があった。

  – 第 1 日の投与後（投与後 4 時間）に以下の退院基準を満たした治験参加者は治験実施医療機関から退院可能とした：a）心拍数の測定値が 50 bpm 以上または治験薬投与前

（ベースライン）からの変化量が 10 bpm 以下，b）第二度以上の房室ブロックの証拠がない，c）心臓の症状（例：胸痛，浮動性めまい，動悸，頭部ふらふら感，息切れまたは失神）がない。上記基準に該当しない場合は，心臓モニタリングを延長した。

- いずれの投与群でも，心臓障害（SOC）に分類される TEAE は 1 例を除いてグレード 1 または 2 であった。グレード 4 の冠動脈疾患がエトラシモド 2 mg 群で 1 例（302 試験の治験参加者 302-[redacted]）に認められ，本事象は唯一の重篤な心臓障害（SOC）に分類される TEAE（エトラシモド 2 mg 群：0.2%，EAIR < 0.01，プラセボ群：0%）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.1，Table 14.3.1.4.1 および Listing 16.2.1）。

- 治験薬の投与中止に至った心臓障害（SOC）に分類される TEAE はエトラシモド 2 mg 群のみで認められた（エトラシモド 2 mg 群：6 例，1.1%，EAIR 0.02，プラセボ群：0 例，0%）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.1）。

  – 治験薬の投与中止に至った徐脈が 2 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted] および 302 試験の治験参加者 302-[redacted]），洞性徐脈が 2 例（302 試験の治験参加者 302-[redacted] および 302-[redacted]）に認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。

  – 治験薬の投与中止に至った第一度房室ブロックが 1 例（302 試験の治験参加者 302-[redacted]），第二度（モービッツ 1 型）房室ブロックが 1 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]）に認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。

Table 18. Cardiac Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
Subject with at Least 1 Cardiac TEAE	21 (4.0) [0.08]	4 (1.5) [0.04]
Bradycardia	5 (0.9) [0.02]	0
Sinus bradycardia	4 (0.8) [0.01]	0
Tachycardia	4 (0.8) [0.01]	3 (1.2) [0.03]
Atrioventricular block first degree	2 (0.4) [< 0.01]	0
Palpitations	2 (0.4) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Atrial fibrillation	1 (0.2) [< 0.01]	0
Atrioventricular block second degree[a]	1 (0.2) [< 0.01]	0
Cardiac failure chronic	1 (0.2) [< 0.01]	0
Coronary artery disease	1 (0.2) [< 0.01]	0
Sinus arrhythmia	1 (0.2) [< 0.01]	0
Sinus tachycardia	1 (0.2) [< 0.01]	0
Ventricular extrasystoles	1 (0.2) [< 0.01]	0

a. Atrioventricular block second-degree Mobitz Type I
TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1

Table 19. Cardiac Treatment-Emergent Adverse Events on Day 1 by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
Subjects with Cardiac TEAEs on Day 1	11 (2.1) [0.04]	1 (0.4) [< 0.01]
Bradycardia	4 (0.8) [0.01]	0
Sinus bradycardia	4 (0.8) [0.01]	0
Atrioventricular block first degree	2 (0.4) [< 0.01]	0
Atrioventricular block second degree[a]	1 (0.2) [< 0.01]	0
Sinus arrhythmia	1 (0.2) [< 0.01]	0
Tachycardia	0	1 (0.4) [< 0.01]

a. Atrioventricular block second-degree Mobitz Type I
Cardiac TEAEs are defined by system organ class = cardiac disorders.
TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of preferred term, in the etrasimod 2 mg/day treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.8.1

Table 20. Cardiac Treatment-Emergent Adverse Events from Day 2 to Day 14 by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
Subjects with Cardiac TEAEs from Day 2 to Day 14	2 (0.4) [<0.01]	2 (0.8) [0.02]
Bradycardia	2 (0.4) [<0.01]	0
Palpitations	1 (0.2) [<0.01]	1 (0.4) [<0.01]
Tachycardia	0	1 (0.4) [<0.01]

Cardiac TEAEs are defined by system organ class = cardiac disorders.
TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of preferred term, in the etrasimod 2 mg/day treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.9.1

All UC Pool

Pivotal UC Pool と同様に，心臓障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合はエトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より高く（エトラシモド 2 mg 群：41 例，4.0%，EAIR 0.04，エトラシモド 2 mg 未満群：1 例，1.9%，EAIR 0.08，プラセボ群：4 例，1.2%，EAIR 0.03），エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群に認められた発現割合は Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群とそれぞれ同様であった（Table 18 および M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）。

- エトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に発現した心臓障害（SOC）に分類される TEAE の PT は，洞性徐脈，徐脈，第一度房室ブロック，頻脈，心室性期外収縮，不整脈，第二度房室ブロック，心房細動および動悸であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）。

- 心臓障害（SOC）に分類される重篤な有害事象は，エトラシモド 2 mg 群で 4 例に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU）。

- 治験薬の投与中止に至った心臓障害（SOC）に分類される TEAE は，エトラシモド 2 mg 群で 9 例に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU）。

2.1.5.1.3. 心臓障害（SOC）に分類される重要な事象の簡潔な叙述

エトラシモドの投与を 1 回以上受けた治験参加者に認められた心臓障害（SOC）に分類される重篤な有害事象（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.15.1.SU および Table 14.3.11.15.2.SU），治験薬の投与中止に至った TEAE（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.16.SU）および Pivotal UC Pool で認められた心血管系事象（SDEI 分類）のうち特記すべき事象についての簡潔な叙述を 7.4.1 項に記載した。心血管系事象（SDEI 分類）の SDEI の一覧（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.17.SU に示した。

2.1.5.1.4. 血管障害（SOC）

Pivotal UC Pool

血管障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合はエトラシモド 2 mg 群（17 例，3.2%，EAIR 0.06）がプラセボ群（4 例，1.5%，EAIR 0.04）より高く，これは主に PT の高血圧（エトラシモド 2 mg 群の 17 例中 11 例）によるものであった（Table 21）。

- いずれの投与群でも，血管障害（SOC）に分類される TEAE はエトラシモド 2 mg 群の 1 例（グレード 3 の高血圧）を除いてグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.1）。

- エトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に発現した血管障害（SOC）に分類される TEAE の PT は，高血圧および静脈瘤であった（Table 21）。

- いずれの投与群でも，血管障害（SOC）に分類される重篤な有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1）。

- いずれの投与群でも，治験薬の投与中止に至った血管障害（SOC）に分類される TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.1）。

Table 21. Vascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
Subject with at Least 1 Vascular Disorders TEAE	17 (3.2) [0.06]	4 (1.5) [0.04]
Hypertension	11 (2.1) [0.04]	2 (0.8) [0.02]
Varicose vein	2 (0.4) [< 0.01]	0
Flushing	1 (0.2) [< 0.01]	0
Hot flush	1 (0.2) [< 0.01]	0
Hypertensive crisis[a]	1 (0.2) [< 0.01]	0
Peripheral arterial occlusive disease	1 (0.2) [< 0.01]	0
Venous thrombosis	1 (0.2) [< 0.01]	0
Deep vein thrombosis	0	1 (0.4) [< 0.01]
Essential hypertension	0	1 (0.4) [< 0.01]

a. One Grade 2 TEAE of PT Hypertensive crisis was reported for 1 subject in the etrasimod 2 mg group on Study Day 218. The subject's vital signs before and after this episode were all normal. This event was confirmed by the Investigator as not being a "hypertensive crisis" event based on the objective BP measurements and accepted diagnostic definitions.

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1

All UC Pool

エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群に認められた血管障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合（エトラシモド 2 mg 群：42 例，4.1%，EAIR 0.04，エトラシモド 2 mg 未満群：1 例，1.9%，EAIR 0.08，プラセボ群：7 例，2.2%，EAIR 0.06）は，Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群とそれぞれ同様であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）。

- エトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に発現した血管障害（SOC）に分類される TEAE は，高血圧，ほてりおよび静脈瘤であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）。
- 血管障害（SOC）に分類される重篤な有害事象は，エトラシモド 2 mg 群で 2 例に認められた［PT：血液量減少性ショック（頻繁な水様便による脱水が原因）および深部静脈血栓症］（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU）。
- いずれの投与群でも，治験薬の投与中止に至った血管障害（SOC）に分類される TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU）。

2.1.5.1.5. 血管障害（SOC）に分類される重要な事象の簡潔な叙述

エトラシモドの投与を 1 回以上受けた治験参加者に認められた血管障害（SOC）に分類される重篤な有害事象（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.15.1.SU および Table 14.3.11.15.2.SU）および

治験薬の投与中止に至った TEAE（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.16.SU）の簡潔な叙述を 7.4.2 項に記載した。

2.1.5.2. 眼障害

背景

第 3 相試験では，規定の治験来院時および眼の症状または TEAE の発現時に検眼鏡検査および OCT 検査を含む完全な眼科検査により治験参加者をモニタリングした。第 3 相試験では，黄斑浮腫または網膜症の病歴を有する治験参加者を除外し，TEAE として臨床的に重要な黄斑浮腫が認められた治験参加者は治験薬の投与を中止することとした。

SDEI の判定：黄斑浮腫（SDEI 分類）は，黄斑浮腫（PT）のうち，CFT の 40 µm 超の増加または関連する症状もしくは臨床的に重要な他覚的異常所見によって確認された事象と定義した。

眼障害のクラスエフェクトに関するその他の背景を 7.2 項に示した。

2.1.5.2.1. 黄斑浮腫（SDEI 分類）

Pivotal UC Pool

黄斑浮腫（SDEI 分類）はエトラシモド 2 mg 群で 1 例（0.2%，EAIR < 0.01，PT：黄斑浮腫）に認められ，プラセボ群では認められなかった。本事象は非重篤で治験薬の投与を中止し，回復した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.7.1 および 7.4.3.1 項）。

2.1.5.2.2. 眼障害（SOC）

Pivotal UC Pool

- 眼障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（26 例，4.9%，EAIR 0.10）がプラセボ群（9 例，3.5%，EAIR 0.09）より高かった（Table 22）。
- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した眼障害（SOC）に分類される TEAE の PT は，霧視，白内障，眼瞼炎，黄斑浮腫，近視，視神経乳頭浮腫，ぶどう膜炎および視力障害であった。プラセボ群では，霧視，眼瞼炎，近視，視神経乳頭浮腫または視力障害は認められなかった（Table 22）。
  - いずれの投与群でも，発現割合が 1%以上の眼障害（SOC）に分類される TEAE の PT は認められなかった。
- 眼障害（SOC）に分類される TEAE は，いずれもグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.1）。
- いずれの投与群でも，眼障害（SOC）に分類される重篤な有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1）。
- 治験薬の投与中止に至った眼障害（SOC）に分類される TEAE はエトラシモド 2 mg 群で 1 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]）に認められ［PT：黄斑浮腫，SDEI と判定

（2.1.5.2.1 項）］，プラセボ群では認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.1, Table 14.3.11.17）。

- TEAE の霧視はエトラシモド 2 mg 群で 4 例（0.8%，EAIR 0.01）に認められ，プラセボ群では認められなかった（Table 22）。これらの事象は一過性であり，視力の低下または臨床的に重要な所見を伴わず，いずれも回復した（M5.3.5.3 ISS Listing 16.2.1）。

- TEAE の黄斑浮腫の発現割合は，投与群間で同様であった（Table 22）。

  – TEAE の黄斑浮腫が認められた 3 例（エトラシモド 2 mg 群：2 例，プラセボ群：1 例）のうち，2 例（各投与群で 1 例）は SDEI と判定されなかった（2.1.5.2.1 項）。SDEI と判定されたエトラシモド 2 mg 群の 1 例については 7.4.3.1 項に記載した。

Table 22. Treatment-Emergent Adverse Events in the Eye Disorders System Organ Class by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
At least 1 TEAE in Eye Disorders SOC	26 (4.9) [0.10]	9 (3.5) [0.09]
Vision blurred	4 (0.8) [0.01]	0
Cataract	3 (0.6) [0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Blepharitis	2 (0.4) [< 0.01]	0
Macular oedema	2 (0.4) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Myopia	2 (0.4) [< 0.01]	0
Papilloedema	2 (0.4) [< 0.01]	0
Uveitis	2 (0.4) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Visual impairment	2 (0.4) [< 0.01]	0
Amblyopia	1 (0.2) [< 0.01]	0
Astigmatism	1 (0.2) [< 0.01]	0
Conjunctival haemorrhage	1 (0.2) [< 0.01]	0
Conjunctivitis allergic	1 (0.2) [< 0.01]	0
Dry eye	1 (0.2) [< 0.01]	0
Eye pain	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Eye swelling	1 (0.2) [< 0.01]	0
Eyelid cyst	1 (0.2) [< 0.01]	0
Eyelid margin crusting	1 (0.2) [< 0.01]	0
Eyelid pain	1 (0.2) [< 0.01]	0
Glaucoma	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Keratitis	1 (0.2) [< 0.01]	0
Macular hole	1 (0.2) [< 0.01]	0
Meibomian gland dysfunction	1 (0.2) [< 0.01]	0
Metamorphopsia	1 (0.2) [< 0.01]	0
Pigment dispersion syndrome	1 (0.2) [< 0.01]	0
Visual snow syndrome	1 (0.2) [< 0.01]	0
Chorioretinopathy	0	1 (0.4) [< 0.01]
Exudative retinopathy	0	1 (0.4) [< 0.01]
Maculopathy	0	1 (0.4) [< 0.01]
Ocular hypertension	0	1 (0.4) [< 0.01]
Retinal haemorrhage	0	1 (0.4) [< 0.01]
Visual acuity reduced	0	1 (0.4) [< 0.01]

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v 24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the Etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1

All UC Pool

- エトラシモド 2 mg 群に認められた眼障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，All UC Pool（エトラシモド 2 mg 群：75 例，7.2%，EAIR 0.07，プラセボ群：10 例，3.1%，

EAIR 0.08）（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）と Pivotal UC Pool（Table 22）でおおむね同様であった。

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で発現割合が高かった眼障害（SOC）に分類される TEAE の PT は，白内障，霧視，ドライアイ，近視，眼瞼炎，緑内障，ぶどう膜炎，結膜出血，視神経乳頭浮腫および視力障害であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）。

- いずれの投与群でも，眼障害（SOC）に分類される重篤な有害事象は認められず，眼障害（SOC）に分類される TEAE はいずれもグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU および Table 14.3.1.11.3.SU）。

- 治験薬の投与中止に至った眼障害（SOC）に分類される TEAE は，エトラシモド 2 mg 群で 2 例に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU）。

2.1.5.2.3. 眼障害（SOC）に分類される重要な事象の簡潔な叙述

エトラシモドの投与を 1 回以上受けた治験参加者に認められた眼障害（SOC）に分類される重篤な有害事象（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.15.1.SU および Table 14.3.11.15.2.SU）および治験薬の投与中止に至った TEAE（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.16.SU）の簡潔な叙述を 7.4.3 項に記載した。黄斑浮腫（SDEI 分類，Pivotal UC Pool）の SDEI の一覧（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.17.SU に示した。

2.1.5.3. 呼吸器，胸郭および縦隔障害

背景

Pivotal UC Pool に含まれる試験では，肺活量測定（FEV_1，FVC および FEV_1/FVC 比）および DLCO 測定（可能な場合）を試験開始時および治験実施計画書で規定したベースライン後の時点［例： 12 週時， 52 週時（301 試験のみ）もしくは試験中止時または臨床的に必要な場合］で実施した。スクリーニング時の FEV_1 または FVC が予測値の 70%未満および FEV_1/FVC 比が 0.70 未満の治験参加者は除外した。FEV_1 および／または FVC が予測値の 50%未満に低下した治験参加者は，治験薬の投与を中止し，追跡調査来院を実施することとした。

301 試験では，軽度の肺疾患（例：喘息，慢性閉塞性肺疾患）の病歴を有する治験参加者を対象に 32 週時も肺機能検査を実施した。

肺障害のクラスエフェクトに関するその他の背景を 7.2 項に示した。

SDEI の判定：SDEI 分類の肺障害には，事前に規定した以下の項目に基づく 2 つの小分類が含まれた。

- ガス交換減少（DLCO）

- 気流閉塞（FEV_1，FVC）

TEAE の気流閉塞またはガス交換異常のカテゴリー（Table 47）のうち，FEV_1 もしくは FVC のベースラインからの減少量が 25%超またはヘモグロビンで補正した DLCO のベースラインからの減少量が 25%超の場合または関連する症状を伴う場合に SDEI と判定した[3]。

2.1.5.3.1. 肺障害（SDEI 分類）

Pivotal UC Poo

肺障害（SDEI 分類）は各投与群で 1 例に認められた［エトラシモド 2 mg 群：1 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]，SOC：臨床検査，PT：努力呼気量減少），0.2%，EAIR < 0.01，プラセボ群：1 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]，SOC：臨床検査，PT：FEV_1/FVC 比減少），0.4%，EAIR < 0.01］。いずれも非重篤で本事象による投与中止はなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.7.1，Table 14.3.11.17）。

エトラシモド 2 mg 群の 1 例で認められた肺障害（SDEI 分類）については，7.4.4.2 項に記載した。

2.1.5.3.2. 呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）

Pivotal UC Pool

呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合および EAIR は，エトラシモド 2 mg 群（17 例，3.2%，EAIR 0.06）とプラセボ群（10 例，3.8%，EAIR 0.10）で同様であった。いずれの投与群でも，発現割合が 1%以上の呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される TEAE の PT は認められず，エトラシモド 2 mg 群ではすべての PT の EAIR が 0.01 以下であった（Table 23）。

- 2 例以上に発現した呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される TEAE の PT は，呼吸困難，鼻漏，咳嗽，労作性呼吸困難，鼻閉およびアレルギー性鼻炎であった（Table 23）。
  - TEAE の呼吸困難または労作性呼吸困難は，いずれも臨床的に意義のある肺機能検査値の減少を伴わなかった。TEAE の COVID-19 を併発した 1 例を除き，すべての事象は軽度であり，治療を必要としなかった（M5.3.5.3 ISS Listing 16.2.1）。
  - 中等度の TEAE の呼吸困難が認められた 1 例（302 試験の治験参加者 302-[redacted]）では，同日に TEAE の COVID-19 が認められた。サルブタモールの吸入が実施され，呼吸困難の回復後に COVID-19 は回復した（M5.3.5.3 ISS Listing 16.2.1）。
- 呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される TEAE は，いずれもグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.1）。
- いずれの投与群でも，呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1 および Table 14.3.1.5.1）。

Table 23. Treatment-Emergent Adverse Events in the Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders SOC by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
At least 1 TEAE in Respiratory, thoracic and mediastinal disorders SOC	17 (3.2) [0.06]	10 (3.8) [0.10]
Dyspnoea	4 (0.8) [0.01]	0
Rhinorrhoea	4 (0.8) [0.01]	0
Cough	3 (0.6) [0.01]	2 (0.8) [0.02]
Dyspnoea exertional	2 (0.4) [< 0.01]	0
Nasal congestion	2 (0.4) [< 0.01]	0
Rhinitis allergic	2 (0.4) [< 0.01]	0
Obstructive airways disorder	1 (0.2) [< 0.01]	0
Oropharyngeal pain	1 (0.2) [< 0.01]	2 (0.8) [0.02]
Pulmonary mass	1 (0.2) [< 0.01]	0
Asthma	0	1 (0.4) [< 0.01]
Bronchial obstruction	0	1 (0.4) [< 0.01]
Dry throat	0	1 (0.4) [< 0.01]
Epistaxis	0	1 (0.4) [< 0.01]
Painful respiration	0	1 (0.4) [< 0.01]
Sinus congestion	0	1 (0.4) [< 0.01]
Sneezing	0	1 (0.4) [< 0.01]
Wheezing	0	1 (0.4) [< 0.01]

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the Etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1

All UC Pool

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群に認められた呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合（エトラシモド 2 mg 群：55 例，5.3%，EAIR 0.05，エトラシモド 2 mg 未満群：0%，プラセボ群：12 例，3.7%，EAIR 0.10）（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）は，Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群（Table 23）とそれぞれ同様であった。

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で発現割合が高かった呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される TEAE の PT（4 例以上）は，咳嗽，呼吸困難，口腔咽頭痛，鼻閉，喘息，鼻出血，アレルギー性鼻炎および鼻漏であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）。

- 呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される TEAE は，いずれもグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.11.3.SU）。

- いずれの投与群でも，呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される重篤な有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU）。

- 治験薬の投与中止に至った呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される TEAE は，エトラシモド 2 mg 群で 1 例［1002 試験の治験参加者 [redacted]（PT：拘束性肺疾患）］に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU および Listing 16.2.1.SU）。

2.1.5.3.3. 呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される重要な事象の簡潔な叙述

エトラシモドの投与を 1 回以上受けた治験参加者に認められた呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される重篤な有害事象（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.15.1.SU および Table 14.3.11.15.2.SU），治験薬の投与中止に至った TEAE（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.16.SU）および肺障害（SDEI 分類，Pivotal UC Pool）のうち特記すべき事象についての簡潔な叙述を 7.4.4 項に記載した。肺障害（SDEI 分類）の SDEI の一覧（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.17.SU に示した。

2.1.5.4. 感染症および寄生虫症

背景

Pivotal UC Pool に含まれる試験の選択基準では，治験参加者は十分な血液機能（白血球数が 3.5×10^9 cells/L 以上，好中球絶対数が 1.5×10^9 cells/L 以上，リンパ球絶対数が 0.8×10^9 cells/L 以上，血小板数が 100×10^9 cells/L 以上およびヘモグロビンが 8 g/dL 以上）を有することを必須とした。また，重症感染症または日和見感染症のリスク増加に関連する状態にある治験参加者は除外した（7.2 項）。

エトラシモドの臨床開発プログラムでは，治験参加者の感染症の徴候および症状を評価するため，感染症（PML を含む）特有の臨床モニタリングと一連の臨床検査を併用した。エトラシモドの臨床試験の治験実施計画書では，PML 症例の評価アルゴリズムとして，PML が疑われる症例の評価手順および担当者（独立した PML 判定委員会を含む）を規定した（1.1.4 項）。

感染症のクラスエフェクトに関するその他の背景を 7.2 項に示した。

SDEI の判定：SDEI 分類の感染症には，事前に規定した以下の項目に基づく 3 つの小分類が含まれた。

- 単純ヘルペスおよび帯状疱疹

- 重症感染症

  – 重症感染症の SDEI は非経口抗生物質および／または侵襲的介入を必要とする可能性があるグレード 3 以上の感染症であり，治験担当医師が非重篤と判断した TEAE も評価対象とした。

- 日和見感染症［SMQ（狭域），PML を含む，PT が進行性多巣性白質脳症の TEAE は SDEI と判定した］

2.1.5.4.1. 感染症（SDEI 分類）

Pivotal UC Pool

- 感染症（SDEI 分類）の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（10 例，1.9%，EAIR 0.04）がプラセボ群（9 例，3.5%，EAIR 0.09）より低かった（Table 24）。
- Pivotal UC Pool に認められた感染症の 3 つの SDEI 小分類の発現割合を以下に示した（Table 24）。
  - 単純ヘルペスおよび帯状疱疹：エトラシモド 2 mg 群：6 例，1.1%，EAIR 0.02，プラセボ群：3 例，1.2%，EAIR 0.03
  - 重症感染症（グレード 3 以上）：エトラシモド 2 mg 群：3 例，0.6%，EAIR 0.01，プラセボ群：5 例，1.9%，EAIR 0.05
  - 日和見感染症［SMQ（狭域），PML を含む］：エトラシモド 2 mg 群：SDEI のサイトメガロウイルス感染が 1 例（0.2%，EAIR < 0.01），プラセボ群：SDEI の結核が 1 例（0.4%，EAIR < 0.01）
- エトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に発現した感染症（SDEI 分類）の PT は口腔ヘルペスおよび帯状疱疹であり，感染症（SDEI 分類）の PT の発現割合はいずれも 1%未満であった（Table 24）。
- エトラシモド 2 mg 群で認められた単純ヘルペスおよび帯状疱疹（SDEI 小分類）は，いずれも非重篤で，グレード 1 または 2 であり，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され，1 例を除いて治験薬の投与を変更することなく回復した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。
- Pivotal UC Pool のリンパ球絶対数が 0.2×10^9 cells/L 未満であった治験参加者で，その後に重症感染症（SDEI 小分類）または日和見感染症（SDEI 小分類）は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.7.4）。
- いずれの投与群でも，PML の TEAE は認められなかった。
- 感染症（SDEI 分類）の重篤例は，エトラシモド 2 mg 群で 2 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted] に COVID-19 および 301 試験の治験参加者 301-[redacted] に細菌性肺炎），プラセボ群で 5 例に認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。
- 発現例数が少なかったため（各投与群で 10 例以下），感染症（SDEI 分類）の初回発現までの期間の中央値または持続期間の傾向は特定されなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.1, Table 14.3.3.1，Table 14.3.4.1 および Table 14.3.5.1）。

Table 24. Infections Category Sponsor-Designated Events of Interest (Pivotal UC Pool)

Subcategory Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
At least 1 Infections SDEI	10 (1.9) [0.04]	9 (3.5) [0.09]
Herpes simplex and herpes zoster	6 (1.1) [0.02]	3 (1.2) [0.03]
Oral herpes	3 (0.6) [0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Herpes zoster	2 (0.4) [< 0.01]	2 (0.8) [0.02]
Herpes simplex	1 (0.2) [< 0.01]	0
Severe infections	3 (0.6) [0.01]	5 (1.9) [0.05]
COVID-19	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
COVID-19 pneumonia	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Pneumonia bacterial	1 (0.2) [< 0.01]	0
Pneumonia viral	1 (0.2) [< 0.01]	0
Campylobacter infection	0	1 (0.4) [< 0.01]
Cellulitis	0	1 (0.4) [< 0.01]
Peritonitis	0	1 (0.4) [< 0.01]
Opportunistic infections (Narrow)	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Cytomegalovirus infection	1 (0.2) [< 0.01]	0
Tuberculosis	0	1 (0.4) [< 0.01]

Treatment-emergent SDEI is defined as Sponsor-Designated Events of Interest that started after the first dose of study treatment. AE that continued from previous study treatment is not counted as TEAE in subsequent study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of Category in the etrasimod 2 mg/day treatment group, within each Category, by decreasing frequency of Subcategory, and within each Subcategory, by decreasing frequency of Subcategory.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.7.1

2.1.5.4.2. 感染症および寄生虫症（SOC）

Pivotal UC Pool

- 感染症および寄生虫症（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（99 例，18.8%，EAIR 0.41）とプラセボ群（46 例，17.7%，EAIR 0.52）で同様であった（Table 25）。

- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した感染症および寄生虫症（SOC）に分類される TEAE の PT は，COVID-19，尿路感染，上咽頭炎，ウイルス性気道感染，COVID-19 肺炎，膀胱炎，上気道感染，肛門膿瘍，気管支炎，麦粒腫，口腔ヘルペス，咽頭炎，副鼻腔炎，カンジダ感染，クロストリジウム・ディフィシレ感染，結膜炎，帯状疱疹，膿疱，鼻炎および歯感染（歯感染はプラセボ群のみ）であった（Table 25）。

- 感染症および寄生虫症（SOC）に分類されるグレード 3 の TEAE はエトラシモド 2 mg 群で 3 例（0.6%，EAIR 0.01），プラセボ群で 5 例（1.9%，EAIR 0.05）に認められ，その他の事象はいずれもグレード 1 または 2 であり，グレード 4 以上の事象は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.1）。

– エトラシモド 2 mg 群で認められた感染症および寄生虫症（SOC）に分類されるグレード 3 の TEAE は，COVID-19（301 試験の治験参加者 301-[redacted]），COVID-19 肺炎（301 試験の治験参加者 301-[redacted]），ウイルス性肺炎（301 試験の治験参加者 301-[redacted]）および細菌性肺炎（301 試験の治験参加者 301-[redacted]）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.1，Table 14.3.11.17）。

– エトラシモド 2 mg 群で認められた感染症および寄生虫症（SOC）に分類されるグレード 3 の TEAE のうち，重篤な有害事象と判断された事象は COVID-19 および細菌性肺炎であった。

– エトラシモド 2 mg 群で認められた感染症および寄生虫症（SOC）に分類されるグレード 3 の TEAE のうち，SDEI と判断された事象は COVID-19 およびウイルス性肺炎（同一の治験参加者に発現）であった。

- 感染症および寄生虫症（SOC）に分類される重篤な有害事象はエトラシモド 2 mg 群で 3 例（0.6%，EAIR 0.01），プラセボ群で 5 例（1.9%，EAIR 0.05）に認められ，エトラシモド 2 mg 群で認められた事象はグレード 2 の COVID-19 肺炎が 1 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]）およびグレード 3 の COVID-19 および細菌性肺炎が各 1 例であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1 および Listing 16.2.1）。

- 治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）に分類される TEAE の発現割合はいずれの投与群でも 0.4%であり，各 TEAE の PT は 1 例のみに認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.1）。

  – エトラシモド 2 mg 群では，治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）に分類される TEAE は 2 例［301 試験の治験参加者 301-[redacted]（PT：クロストリジウム・ディフィシレ感染）および 301-[redacted]（PT：COVID-19）］に認められた（M5.3.5.3 ISS Listing 16.2.1）。

  – プラセボ群では，治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）に分類される TEAE は 1 例［301 試験の治験参加者 301-[redacted]（PT：結核）］に認められた（M5.3.5.3 ISS Listing 16.2.1）。

Table 25. Treatment-Emergent Adverse Events in the Infections and Infestations SOC by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
At least 1 TEAE in Infections and infestations SOC	99 (18.8) [0.41]	46 (17.7) [0.52]
COVID-19	23 (4.4) [0.09]	12 (4.6) [0.12]
Urinary tract infection	10 (1.9) [0.04]	3 (1.2) [0.03]
Nasopharyngitis	6 (1.1) [0.02]	6 (2.3) [0.06]
Respiratory tract infection viral	6 (1.1) [0.02]	2 (0.8) [0.02]
COVID-19 pneumonia	5 (0.9) [0.02]	2 (0.8) [0.02]
Cystitis	5 (0.9) [0.02]	0
Upper respiratory tract infection	5 (0.9) [0.02]	3 (1.2) [0.03]
Anal abscess	3 (0.6) [0.01]	0
Bronchitis	3 (0.6) [0.01]	0
Hordeolum	3 (0.6) [0.01]	0
Oral herpes	3 (0.6) [0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Pharyngitis	3 (0.6) [0.01]	0
Sinusitis	3 (0.6) [0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Candida infection	2 (0.4) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Clostridium difficile infection	2 (0.4) [< 0.01]	0
Conjunctivitis	2 (0.4) [< 0.01]	4 (1.5) [0.04]
Herpes zoster	2 (0.4) [< 0.01]	2 (0.8) [0.02]
Pustule	2 (0.4) [< 0.01]	0
Rhinitis	2 (0.4) [< 0.01]	0
Abscess limb	1 (0.2) [< 0.01]	0
Acne pustular	1 (0.2) [< 0.01]	0
Campylobacter infection	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Clostridium difficile colitis	1 (0.2) [< 0.01]	0
Cytomegalovirus infection	1 (0.2) [< 0.01]	0
Gastroenteritis	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Genitourinary tract infection	1 (0.2) [< 0.01]	0
Helicobacter infection	1 (0.2) [< 0.01]	0
Helminthic infection	1 (0.2) [< 0.01]	0
Herpes simplex	1 (0.2) [< 0.01]	0
Infected dermal cyst	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Influenza	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Liver abscess	1 (0.2) [< 0.01]	0
Localised infection	1 (0.2) [< 0.01]	0
Otitis externa	1 (0.2) [< 0.01]	0
Pneumonia bacterial	1 (0.2) [< 0.01]	0
Pneumonia viral	1 (0.2) [< 0.01]	0
Pulpitis dental	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Respiratory tract infection	1 (0.2) [< 0.01]	0
Tinea infection	1 (0.2) [< 0.01]	0
Tonsillitis	1 (0.2) [< 0.01]	0
Tracheitis	1 (0.2) [< 0.01]	0
Vaginal infection	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Viral upper respiratory tract infection	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Vulval abscess	1 (0.2) [< 0.01]	0
Cellulitis	0	1 (0.4) [< 0.01]
Ear infection staphylococcal	0	1 (0.4) [< 0.01]
Enterocolitis bacterial	0	1 (0.4) [< 0.01]

Table 25. Treatment-Emergent Adverse Events in the Infections and Infestations SOC by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
Gastroenteritis viral	0	1 (0.4) [< 0.01]
Laryngitis	0	1 (0.4) [< 0.01]
Peritonitis	0	1 (0.4) [< 0.01]
Pneumonia	0	1 (0.4) [< 0.01]
Rash pustular	0	1 (0.4) [< 0.01]
Skin infection	0	1 (0.4) [< 0.01]
Tooth abscess	0	1 (0.4) [< 0.01]
Tooth infection	0	2 (0.8) [0.02]
Tuberculosis	0	1 (0.4) [< 0.01]
Viral infection	0	1 (0.4) [< 0.01]
Vulvovaginal mycotic infection	0	1 (0.4) [< 0.01]

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the Etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1

All UC Pool

- エトラシモド 2 mg 群に認められた感染症および寄生虫症（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，All UC Pool（322 例，31.1%，EAIR 0.37）（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）が Pivotal UC Pool（99 例，18.8%，EAIR 0.41）（Table 25）より高かった。

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で発現割合が高かった感染症および寄生虫症（SOC）に分類される TEAE の PT（5 例以上）は，COVID-19，上気道感染，上咽頭炎，尿路感染，気管支炎，副鼻腔炎，胃腸炎，気道感染，帯状疱疹，COVID-19 肺炎，インフルエンザ，ウイルス性気道感染，結膜炎，膀胱炎，麦粒腫，咽頭炎および肺炎であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）。

- 感染症および寄生虫症（SOC）に分類されるグレード 3 の TEAE はエトラシモド 2 mg 群で 15 例に認められ，グレード 4 以上の事象は認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.11.3.SU）。

- 感染症および寄生虫症（SOC）に分類される重篤な有害事象はエトラシモド 2 mg 群で 22 例，エトラシモド 2 mg 未満群で 1 例，プラセボ群で 5 例に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU）。

  - All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に発現した感染症および寄生虫症（SOC）に分類される重篤な有害事象の PT は，COVID-19，COVID-19 肺炎および胃腸炎であり，その他の事象の PT はいずれも 1 例のみに認められた。

- 治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）に分類される TEAE はエトラシモド 2 mg 群で 5 例，エトラシモド 2 mg 未満群で 1 例，プラセボ群で 1 例に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU）。これらの事象の PT を以下に示した。

  - エトラシモド 2 mg 群：COVID-19，クロストリジウム・ディフィシレ感染，単純ヘルペス髄膜炎，潜伏結核，ウイルス性肺炎が各 1 例

  - エトラシモド 2 mg 未満群：肛門膿瘍が 1 例

  - プラセボ群：結核が 1 例

2.1.5.4.3. 感染症および寄生虫症（SOC）に分類される重要な事象の簡潔な叙述

エトラシモドの投与を 1 回以上受けた治験参加者に認められた感染症および寄生虫症（SOC）に分類される重篤な有害事象（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.15.1.SU および Table 14.3.11.15.2.SU）および治験薬の投与中止に至った TEAE（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.16.SU）の簡潔な叙述を 7.4.5 項に記載した。感染症（SDEI 分類）の SDEI の一覧（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.17.SU に示した。

2.1.5.5. 肝胆道系障害

背景

Pivotal UC Pool に含まれる試験では，ベースライン時に肝機能検査値（アミノトランスフェラーゼおよびビリルビンを含む）の顕著な上昇が認められた治験参加者は除外した。FDA の企業向けガイダンス[4]で規定された薬物性肝障害の可能性がある徴候をモニタリングするため，臨床試験中に一連の肝酵素の検査を実施した。

肝障害のクラスエフェクトに関するその他の背景を 7.2 項に示した。

肝臓関連の TEAE は，SOC の肝胆道系障害または SOC の臨床検査の PT であるアラニンアミノトランスフェラーゼ異常，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝酵素異常，肝酵素上昇，肝機能検査異常，肝機能検査値上昇，トランスアミナーゼ異常もしくはトランスアミナーゼ上昇と定義した。

SDEI の判定：SDEI 分類の肝障害には，事前に規定した以下の項目に基づく 2 つの小分類が含まれた。

- 肝トランスアミナーゼ上昇

- ビリルビン上昇

注目すべき TEAE の PT（Table 47）に加えて，いずれかのトランスアミナーゼの ULN の 5 倍超の上昇または持続的な ULN の 3 倍超の上昇および／またはジルベール症候群を伴わないビリルビンの ULN の 2 倍超の上昇が認められた場合，肝障害の SDEI と判定した。

2.1.5.5.1. 肝障害（SDEI 分類）

Pivotal UC Pool

- 肝障害（SDEI 分類）の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（7 例，1.3%，EAIR 0.03）とプラセボ群（2 例，0.8%，EAIR 0.02）で同様であった（Table 26）。
- 発現割合が高かった肝障害（SDEI 分類）の PT（いずれかの投与群で 2 例以上）は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり，発現割合が 1%以上の肝障害（SDEI 分類）の PT は認められなかった（Table 26）。
  - 肝障害（SDEI 分類）が認められたエトラシモド 2 mg 群の 7 例では，肝トランスアミナーゼ上昇（SDEI 小分類）（6 例，1.1%，EAIR 0.02）がビリルビン上昇（SDEI 小分類）（1 例，0.2%，EAIR < 0.01）より多かった。
  - エトラシモド 2 mg 群で 1 例のみに認められた肝障害（SDEI 分類）の PT は，トランスアミナーゼ上昇および肝機能検査異常のみであった。
  - 肝障害（SDEI 分類）が認められたエトラシモド 2 mg 群の 7 例のうち，2 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted] および 301-[redacted]）は治験薬の投与を変更することなく回復または軽快し，2 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted] および 302 試験の治験参加者 302-[redacted]）は治験薬の投与中断または投与中止後に回復した。その他の 3 例（Study 301 試験の治験参加者 301-[redacted]，302 試験の治験参加者 302-[redacted] および 302-[redacted]）に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加はいずれも未回復であったが，治験薬の投与は変更されなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。
- 肝障害（SDEI 分類）はいずれの投与群でも非重篤であり，エトラシモド 2 mg 群ではグレード 3 以上の肝障害（SDEI 分類）は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.17）。
- 発現例数が少なかったため（エトラシモド 2 mg 群：7 例，プラセボ群：2 例），肝障害（SDEI 分類）の初回発現までの期間の中央値または持続期間の傾向は特定されなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.1，Table 14.3.3.1，Table 14.3.4.1 および Table 14.3.5.1）。

Table 26. Liver-Injury Category Sponsor-Designated Events of Interest (Pivotal UC Pool)

Subcategory Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
At least 1 Liver injury SDEI	7 (1.3) [0.03]	2 (0.8) [0.02]
Liver transaminases elevation	6 (1.1) [0.02]	2 (0.8) [0.02]
Alanine aminotransferase increased	5 (0.9) [0.02]	2 (0.8) [0.02]
Aspartate aminotransferase increased	4 (0.8) [0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Transaminases increased	1 (0.2) [< 0.01]	0
Bilirubin elevation / Liver transaminases elevation	1 (0.2) [< 0.01]	0
Liver function test abnormal	1 (0.2) [< 0.01]	0

Treatment-emergent SDEI is defined as Sponsor-Designated Events of Interest that started after the first dose of study treatment. AE that continued from previous study treatment is not counted as TEAE in subsequent study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of Category in the etrasimod 2 mg/day treatment group, within each Category, by decreasing frequency of Subcategory, and within each Subcategory, by decreasing frequency of Subcategory.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.7.1

2.1.5.5.2. 肝胆道系障害（SOC）および臨床検査（SOC）に分類される肝臓関連の TEAE

Pivotal UC Pool

- 肝胆道系障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（11 例，2.1%，EAIR 0.04）がプラセボ群（1 例，0.4%，EAIR < 0.01）より高かった（Table 27）。
- 臨床検査（SOC）に分類される肝臓関連の TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（66 例，12.5%，EAIR 0.26）がプラセボ群（23 例，8.8%，EAIR 0.23）より高かった（Table 28）。
- いずれの投与群でも，発現割合が 1%以上の肝胆道系障害（SOC）に分類される TEAE の PT は認められなかった（Table 27）。
- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した肝胆道系障害（SOC）に分類される TEAE の PT は，肝障害，胆汁うっ滞および脂肪肝であり，これらの事象はエトラシモド 2 mg 群のみで認められた（Table 27）。
- エトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に発現した臨床検査（SOC）に分類される肝臓関連の TEAE の PT は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇およびトランスアミナーゼ上昇であった（Table 28）。

- エトラシモド 2 mg 群で認められた肝胆道系障害（SOC）に分類される TEAE および臨床検査（SOC）に分類される肝臓関連の TEAE は，いずれもグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.1）。
- いずれの投与群でも，肝胆道系障害（SOC）に分類される重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った肝胆道系障害（SOC）に分類される TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1 および Table 14.3.1.5.1）。
- 臨床検査（SOC）に分類される肝臓関連の重篤な有害事象はエトラシモド 2 mg 群で 1 例［301 試験の治験参加者 301-[redacted]（PT：肝酵素上昇）］に認められ，プラセボ群では認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1，Table 14.3.11.15.1）。
- 治験薬の投与中止に至った臨床検査（SOC）に分類される肝臓関連の TEAE はエトラシモド 2 mg 群で 2 例，プラセボ群で 1 例に認められた。エトラシモド 2 mg 群で認められた PT は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（第 45 日に発現）1 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]），肝機能検査異常（第 16 日に発現）1 例（302 試験の治験参加者 302-[redacted]）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.18）。

Table 27. Treatment-Emergent Adverse Events in the Hepatobiliary Disorders System Organ Class by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
At least 1 TEAE in Hepatobiliary Disorders SOC	11 (2.1) [0.04]	1 (0.4) [< 0.01]
Liver disorder	3 (0.6) [0.01]	0
Cholestasis	2 (0.4) [< 0.01]	0
Hepatic steatosis	2 (0.4) [< 0.01]	0
Hepatic cytolysis	1 (0.2) [< 0.01]	0
Hepatic function abnormal	1 (0.2) [< 0.01]	0
Hyperbilirubinaemia	1 (0.2) [< 0.01]	0
Primary biliary cholangitis	1 (0.2) [< 0.01]	0
Cholangitis sclerosing	0	1 (0.4) [< 0.01]

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the Etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1

Table 28. Liver-Related Treatment-Emergent Adverse Events in the Investigations System Organ Class by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
At least 1 TEAE in Investigations SOC	66 (12.5) [0.26]	23 (8.8) [0.23]
Alanine aminotransferase increased	11 (2.1) [0.04]	2 (0.8) [0.02]
Aspartate aminotransferase increased	5 (0.9) [0.02]	3 (1.2) [0.03]
Hepatic enzyme increased	4 (0.8) [0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Transaminases increased	4 (0.8) [0.01]	0
Liver function test abnormal	1 (0.2) [< 0.01]	0
Liver function test increased	0	1 (0.4) [< 0.01]

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the Etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1

All UC Pool

- エトラシモド 2 mg 群に認められた肝胆道系障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，All UC Pool（エトラシモド 2 mg 群：36 例，3.5%，EAIR 0.03，プラセボ群：3 例，0.9%，EAIR 0.02）（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）と Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1）で同様であった。

- いずれの投与群でも，発現割合が 1%以上の肝胆道系障害（SOC）に分類される TEAE の PT は認められず，すべての PT の EAIR は 0.01 未満であった（Table 29）。

- 肝胆道系障害（SOC）に分類されるグレード 3 以上の TEAE は，エトラシモド 2 mg 群で 1 例（PT：肝障害），プラセボ群で 1 例（PT：黄疸）に認められ，その他の事象はいずれもグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.11.3.SU）。

- 肝胆道系障害（SOC）に分類される重篤な有害事象は，エトラシモド 2 mg 群で 1 例［301 試験の治験参加者 301-[redacted]（PT：胆石症）］，プラセボ群で 1 例［003 試験の治験参加者 [redacted]（PT：黄疸）］に認められた。臨床検査（SOC）に分類される肝臓関連の重篤な有害事象は，エトラシモド 2 mg 群で 1 例［301 試験の治験参加者 301-[redacted]（PT：肝酵素上昇）］に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU, Table 14.3.11.15.1.SU）。

- 治験薬の投与中止に至った臨床検査（SOC）に分類される肝臓関連の TEAE は，いずれも上記の Pivotal UC Pool で記載した事象であった。治験薬の投与中止に至った肝胆道系障害（SOC）に分類される有害事象はいずれの投与群でも，認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU）。

Table 29. Treatment-Emergent Adverse Events in the Hepatobiliary Disorders System Organ Class by Preferred Term (All UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=1037) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=1051) n (%) [EAIR]	Placebo (N=322) n (%) [EAIR]
At least 1 TEAE in Hepatobiliary Disorders SOC	36 (3.5) [0.03]	0	36 (3.4) [0.03]	3 (0.9) [0.02]
Hepatic function abnormal	9 (0.9) [<0.01]	0	9 (0.9) [<0.01]	0
Liver disorder	6 (0.6) [<0.01]	0	6 (0.6) [<0.01]	0
Hepatic steatosis	4 (0.4) [<0.01]	0	4 (0.4) [<0.01]	0
Cholestasis	3 (0.3) [<0.01]	0	3 (0.3) [<0.01]	0
Cholangitis sclerosing	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	2 (0.6) [0.02]
Hepatic cyst	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Hypertransaminasaemia	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Liver injury	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Biliary dyskinesia	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Cholecystitis chronic	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Cholelithiasis	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Hepatic cytolysis	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Hepatitis alcoholic	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Hepatomegaly	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Hyperbilirubinaemia	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Non-alcoholic steatohepatitis	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Nonalcoholic fatty liver disease	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Ocular icterus	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Primary biliary cholangitis	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Jaundice	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA version 24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU

2.1.5.5.3. 肝胆道系障害（SOC）に分類される重要な事象および臨床検査（SOC）に分類される肝臓関連の重要な事象の簡潔な叙述

エトラシモドの投与を 1 回以上受けた治験参加者に認められた肝臓関連の重篤な有害事象（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.15.1.SU および Table 14.3.11.15.2.SU）および治験薬の投与中止に至った TEAE（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.16.SU）の簡潔な叙述を 7.4.6 項に記載した。肝障害（SDEI 分類）の SDEI の一覧（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.17.SU に示した。

2.1.5.6. 神経系障害

背景

SDEI の判定：PT の可逆性後白質脳症症候群は，いずれも SDEI と判定することとした。PT の白質脳症，中毒性白質脳症，自己免疫性脳症および免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群についても，PRES に該当する可能性を確認するための評価を実施した（Table 47）。

PRES のクラスエフェクトに関するその他の背景を 7.2 項に示した。

2.1.5.6.1. PRES（SDEI 分類）

エトラシモドの臨床試験では，PRES（SDEI 分類）は認められなかった（ISS Table 14.3.11.17）。

2.1.5.6.2. 神経系障害（SOC）

Pivotal UC Pool

- 神経系障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（64 例，12.1%，EAIR 0.26）がプラセボ群（19 例，7.3%，EAIR 0.19）より高かった（Table 30）。
- エトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に発現した神経系障害（SOC）に分類される TEAE の PT は，頭痛，浮動性めまい，片頭痛，傾眠および頭部不快感であった。片頭痛を除き，これらの事象の発現割合はエトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より高かった（Table 30）。
- 神経系障害（SOC）に分類されるグレード 3 の TEAE は，エトラシモド 2 mg 群のみで 2 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]，302 試験の治験参加者 302-[redacted]）に認められ（PT はいずれも片頭痛），いずれも重篤な有害事象と判断された。その他の神経系障害（SOC）に分類される TEAE は，いずれもグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.1 および Listing 16.2.1）。
- 神経系障害（SOC）に分類される重篤な有害事象は，エトラシモド 2 mg 群のみで 3 例（0.6%，EAIR 0.01）に認められた［PT：片頭痛（301 試験の治験参加者 301-[redacted]，302 試験の治験参加者 302-[redacted]），頭蓋内圧上昇（301 試験の治験参加者 301-[redacted]）］（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1 および Listing 16.2.1）。
- いずれの投与群でも，治験薬の投与中止に至った神経系障害（SOC）に分類される TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.1）。

Table 30. Treatment-Emergent Adverse Events in the Nervous System Disorders System Organ Class by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
At least 1 TEAE in Nervous system disorders SOC	64 (12.1) [0.26]	19 (7.3) [0.19]
Headache	35 (6.6) [0.14]	9 (3.5) [0.09]
Dizziness	18 (3.4) [0.07]	1 (0.4) [< 0.01]
Migraine	5 (0.9) [0.02]	4 (1.5) [0.04]
Somnolence	4 (0.8) [0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Head discomfort	2 (0.4) [< 0.01]	0
Asterixis	1 (0.2) [< 0.01]	0
Carotid arteriosclerosis	1 (0.2) [< 0.01]	0
Dizziness postural	1 (0.2) [< 0.01]	1 (0.4) [< 0.01]
Drug withdrawal headache	1 (0.2) [< 0.01]	0
Intracranial pressure increased	1 (0.2) [< 0.01]	0
Parkinson's disease	1 (0.2) [< 0.01]	0
Post herpetic neuralgia	1 (0.2) [< 0.01]	0
Presyncope	1 (0.2) [< 0.01]	0
Sciatica	1 (0.2) [< 0.01]	0
Sinus headache	1 (0.2) [< 0.01]	0
Tension headache	1 (0.2) [< 0.01]	0
Dizziness exertional	0	1 (0.4) [< 0.01]
Hypoaesthesia	0	1 (0.4) [< 0.01]
Syncope	0	1 (0.4) [< 0.01]

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the Etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1

All UC Pool

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群（133 例，12.8%，EAIR 0.13）およびプラセボ群（24 例，7.5%，EAIR 0.20）に認められた神経系障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合（Table 31）は，Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群（Table 30）とそれぞれ同様であった。

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で 3 例以上に発現した神経系障害（SOC）に分類される TEAE の PT は，頭痛，浮動性めまい，片頭痛，傾眠，感覚鈍麻，錯感覚および坐骨神経痛であった（Table 31）。

- 神経系障害（SOC）に分類されるグレード 3 の TEAE は，エトラシモド 2 mg 群で 3 例（PT：片頭痛 2 例，脱髄 1 例）に認められ，その他の事象はいずれもグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.11.3.SU）。

- 神経系障害（SOC）に分類される重篤な有害事象は，エトラシモド 2 mg 群のみで 7 例（PT：片頭痛および一過性脳虚血発作が各 2 例，脱髄，微細運動機能障害および頭蓋内圧上昇が各 1 例）に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU）。

- 治験薬の投与中止に至った神経系障害（SOC）に分類される TEAE は，エトラシモド 2 mg 群のみで 3 例（PT：頭痛，神経学的症状および一過性脳虚血発作が各 1 例）に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU）。

Table 31. Treatment-Emergent Adverse Events in the Nervous System Disorders System Organ Class by Preferred Term (All UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=1037) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=1051) n (%) [EAIR]	Placebo (N=322) n (%) [EAIR]
At least 1 TEAE in Nervous system disorders SOC	133 (12.8) [0.13]	4 (7.7) [0.35]	137 (13.0) [0.13]	24 (7.5) [0.20]
Headache	63 (6.1) [0.06]	0	63 (6.0) [0.06]	11 (3.4) [0.09]
Dizziness	33 (3.2) [0.03]	1 (1.9) [0.08]	34 (3.2) [0.03]	2 (0.6) [0.02]
Migraine	11 (1.1) [<0.01]	1 (1.9) [0.08]	12 (1.1) [0.01]	4 (1.2) [0.03]
Somnolence	6 (0.6) [<0.01]	0	6 (0.6) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
Hypoaesthesia	3 (0.3) [<0.01]	1 (1.9) [0.08]	4 (0.4) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
Paraesthesia	3 (0.3) [<0.01]	0	3 (0.3) [<0.01]	0
Sciatica	3 (0.3) [<0.01]	0	3 (0.3) [<0.01]	0
Autonomic nervous system imbalance	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Demyelination	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Dizziness postural	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	2 (0.6) [0.02]
Head discomfort	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Hypersomnia	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Intercostal neuralgia	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Memory impairment	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Presyncope	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Taste disorder	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Tension headache	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Transient ischaemic attack	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Altered state of consciousness	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Asterixis	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Basal ganglia haematoma	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Carotid arteriosclerosis	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Carpal tunnel syndrome	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
Cerebral small vessel ischaemic disease	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Drug withdrawal headache	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Fine motor skill dysfunction	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Intracranial pressure increased	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Neuralgia	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Neurological symptom	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Parkinson's disease	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Parosmia	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0

Table 31. Treatment-Emergent Adverse Events in the Nervous System Disorders System Organ Class by Preferred Term (All UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=1037) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=1051) n (%) [EAIR]	Placebo (N=322) n (%) [EAIR]
Peripheral sensory neuropathy	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Post herpetic neuralgia	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Restless legs syndrome	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Sinus headache	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Speech disorder	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Syncope	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	1 (0.3) [<0.01]
Tremor	1 (<0.1) [<0.01]	1 (1.9) [0.08]	2 (0.2) [<0.01]	0
Trigeminal neuralgia	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Vascular encephalopathy	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Dizziness exertional	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA version 24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU

2.1.5.6.3. 神経系障害（SOC）に分類される重要な事象の簡潔な叙述

エトラシモドの投与を 1 回以上受けた治験参加者に認められた神経系障害（SOC）に分類される重篤な有害事象（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.15.1.SU および Table 14.3.11.15.2.SU）および治験薬の投与中止に至った TEAE（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.16.SU）の簡潔な叙述を 7.4.7 項に記載した。PRES（SDEI 分類）の SDEI の一覧（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.17.SU に示した。

2.1.5.7. 良性，悪性および詳細不明の新生物

背景

エトラシモドの臨床試験の治験参加者では，定期的に悪性腫瘍の徴候および症状を含む TEAE のモニタリングを実施した。第 3 相試験では，悪性腫瘍のリスクが高い治験参加者は除外した。

SDEI の判定：SDEI 分類の悪性腫瘍では，Table 47 で規定した高位グループ語のいずれかに分類される PT の TEAE を特定し，特定した事象が SDEI に該当するかどうかを医学的評価により判定した。

悪性腫瘍のクラスエフェクトに関するその他の背景を 7.2 項に示した。

2.1.5.7.1. 悪性腫瘍（SDEI 分類）

Pivotal UC Pool

Pivotal UC Pool に含まれる試験（301 試験および 302 試験）では，悪性腫瘍（SDEI 分類）は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.7.1）。

その他の試験で認められた悪性腫瘍（SDEI 分類）について，7.4.8 項に記載した。

2.1.5.7.2. 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）

Pivotal UC Pool

良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される TEAE は，エトラシモド 2 mg 群で 2 例［0.4%，EAIR < 0.01，PT：大腸腺腫および乳頭腫（報告用語：眼瞼乳頭腫）］に認められ，いずれも良性の事象であった（Table 32 および M5.3.5.3 ISS Listing 16.2.1）。

いずれの投与群でも，良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1 および Table 14.3.1.5.1）。

Table 32. Treatment-Emergent Adverse Events in the Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps) System Organ Class by Preferred Term (Pivotal UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%) [EAIR]	Placebo (N=260) n (%) [EAIR]
At least 1 TEAE in Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) SOC	2 (0.4) [< 0.01]	0
Colon adenoma	1 (0.2) [< 0.01]	0
Papilloma	1 (0.2) [< 0.01]	0

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA v24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the Etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1

All UC Pool

- 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される TEAE は，エトラシモド 2 mg 群で 17 例（1.6%，EAIR 0.02），プラセボ群で 1 例（0.3%，EAIR < 0.01）に認められた（Table 33）。
- エトラシモド 2 mg 未満群では，良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される TEAE は認められなかった（Table 33）。
- 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類されるグレード 5 の死亡に至った重篤な有害事象がエトラシモド 2 mg 群で 1 例（PT：神経内分泌腫瘍，2.1.2 項に記載した）に認められ，グレード 4 の重篤な有害事象がエトラシモド 2 mg 群で 1 例（PT：急性単球性白血病）に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU）。その他の良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される TEAE は，いずれもグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.11.3.SU）。
- エトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に発現した良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される TEAE は，大腸腺腫（4 例），肝臓血管腫（2 例）および脂漏性角化症（2 例）であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU）。
- 治験薬の投与中止に至った良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される TEAE は，エトラシモド 2 mg 群で 1 例（PT：急性単球性白血病）に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU）。

Table 33. Treatment-Emergent Adverse Events in the Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps) System Organ Class by Preferred Term (All UC Pool)

Preferred Term	Etrasimod 2 mg/day (N=1037) n (%) [EAIR]	Etrasimod < 2 mg/day (N=52) n (%) [EAIR]	Etrasimod Any Dose (N=1051) n (%) [EAIR]	Placebo (N=322) n (%) [EAIR]
At least 1 TEAE in Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	17 (1.6) [0.02]	0	17 (1.6) [0.02]	1 (0.3) [<0.01]
Colon adenoma	4 (0.4) [<0.01]	0	4 (0.4) [<0.01]	0
Haemangioma of liver	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Seborrhoeic keratosis	2 (0.2) [<0.01]	0	2 (0.2) [<0.01]	0
Acute monocytic leukaemia	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Benign lung neoplasm	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Benign neoplasm of choroid	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Blepharal papilloma	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Haemangioma of bone	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Melanocytic naevus	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Neuroendocrine tumour	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Papilloma	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Pituitary tumour benign	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Skin papilloma	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Squamous cell carcinoma	1 (<0.1) [<0.01]	0	1 (<0.1) [<0.01]	0
Hair follicle tumour benign	0	0	0	1 (0.3) [<0.01]

TEAE is defined as AE that started after the first dose of study treatment. TEAE is associated with the treatment most recently received by the subject at the time of onset. Terms are coded using MedDRA version 24.1.
EAIR is defined as the number of subjects with AE divided by the total subject-years at risk for AE (sum of individual time to first episode of AE, or time in the study if subject was event-free). EAIR is presented per 1 subject-years.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the etrasimod 2 mg/day treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Source: M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.2.3.SU

2.1.5.7.3. 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される重要な事象の簡潔な叙述

エトラシモドの投与を 1 回以上受けた治験参加者に認められた良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される重篤な有害事象（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.15.1.SU および Table 14.3.11.15.2.SU）および治験薬の投与中止に至った TEAE（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.16.SU）の簡潔な叙述を 7.4.8 項に記載した。悪性腫瘍（SDEI 分類）の SDEI の一覧（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.17.SU に示した。

2.1.5.7.4. エトラシモドの臨床開発プログラムで認められた血管腫

UC 患者を対象とした非盲検試験（005 試験，303 試験）および 1002 試験の非盲検期間において，エトラシモド 2 mg 群で 3 例に血管腫［肝臓血管腫：2 例（0.2%，EAIR < 0.01），骨血管腫：1 例（0.1%，EAIR < 0.01）］が認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.3）。いずれの事象もグレード 1（軽度）であり，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され，治験薬の投与は変更されなかった。報告時点で 1 例は回復していたが，2 例は未回復であった。血管腫の個々の症例の要約を Table 34 に示した。エトラシモドの臨床開発プログラムのいずれの試験でも，プラセボ群では血管腫は認められなかった。また，いずれの試験でも血管肉腫は認められなかった。

Table 34. Case Descriptions of Participants Reporting Haemangioma-related TEAEs

Study PID Gender/Age/Race PT Onset/End Study Day	Medical History (Ongoing)	Relevant Additional AEs/ Onset-End Study Day/ Severity/ Causality /Action Taken/ Outcome	Concomitant Medications/ Duration of treatment (Study Days)/ Indication	Causality	Severity Action Taken Outcome
Etrasimod 2 mg					
APD334-005 [redacted] Male/ 2[redacted]/ Asian Hemangioma of the liver 29/281	Retinal degeneration	Retinal degeneration/ 45-70/ Grade 2/ Not related/ Dose not changed/ Resolved	Mesalazine/ Ongoing/ UC Levofloxacin eye drops/ 55-70/ Prophylactic eyes inflammation	Not related	Grade 1/ Dose not changed/ Resolved
ES101002/Group 1B (open label period) [redacted] Male/ 3[redacted]/ Asian Hemangioma of liver 70/Ongoing	None	Small airways disease / 304-Ongoing/ Grade 1/ Related/ Not applicable/ Not resolved	Mesalazine/ Ongoing/ UC	Not related	Grade 1/ Dose not changed/ Not resolved
APD334-303 302-[redacted] Male/ 5[redacted]/ White Hemangioma of bone 65/Ongoing	Myopia Peripheral retinal degeneration Iron deficiency anaemia	Spinal pain/ 57-Ongoing/ Grade 1/ Not related/ Dose not changed/ Not resolved Back pain/ 57-Ongoing/ Grade 1/ Not related/ Dose not changed/ Not resolved Osteochondrosis/ 57-Ongoing /Grade 1/ Not related/ Dose not changed/ Not resolved Intervertebral disc protrusion (reported as nodes of Schmorl TH12, L1, L4, L5)/ 65-Ongoing/ Grade 1/ Not related/ Dose not changed/ Not resolved Spinal compression fracture (reported as compression fracture of the L1 vertebral body)/ 135-Ongoing/ Grade 2/ Not related/ Dose not changed/ Not resolved Osteoporosis/ 142-Ongoing/ Grade 2/ not related/ dose not changed/ not resolved	Mesalazine/ -325 – Ongoing/ UC Methylprednisolone/ -237 – ongoing/ UC	Not related	Grade 1/ Dose not changed/ Not resolved

Abbreviations: AE = adverse event; L = lumbar; PID = Participant Identification Number; PT = Preferred Term; TH = thoracic; UC = Ulcerative Colitis.
Sources: Module 5.3.5.3 ISS Listing 16.1.2; 16.2.1; Module 5.3.5.3 120 SU Listing 16.2.1.SU; 16.1.4.SU; Module 5.3.5.1 APD334-302 Listing 16.2.4.4; 16.2.4.5; Module 5.3.5.2 APD334-005 Listing 16.2.4.6; 16.2.4.7

2.2. 個別有害事象の文章による説明

すべての死亡に至った TEAE，その他の重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った TEAE および妊娠（パートナーの妊娠を含む）について，個々の治験参加者の叙述を各試験の総括報告書（7.3 項参照）に記載した。

また，完了したまたは実施中の第 2 相および第 3 相試験に認められた SDEI についても，個々の治験参加者の叙述を作成した（M5.3.5.3 submission-level narratives または完了した試験の総括報告書）。各試験の SDEI の叙述は 7.2 項に示した SDEI の基準に該当した事象を対象に作成した。

3. 臨床検査値の評価

本項では，エトラシモドの臨床開発プログラムで認められた重要な臨床検査所見および臨床検査に関連する有害事象を評価した。

Pivotal UC Pool は，客観的な安全性データの収集方法を一致させた試験で構成されているため，本項の主要 Pool とした。次に，エトラシモド 2 mg の投与例数および投与期間を拡大させた All UC Pool の安全性データを示した。各項の主要 Pool および副次 Pool の一覧については，Table 3 を参照のこと。

中心傾向の評価では，中央値を主要な指標として用いた。

3.1. 生化学的検査

生化学的検査の結果を以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Chemistry Laboratory Results and Change from Baseline by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.1.2.1 to 14.3.12.1.2.2 14.3.12.1.2.3.SU
Chemistry Laboratory Results Shift from Baseline by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.2.3.1 to 14.3.12.2.3.2 14.3.12.2.3.3.SU
Incidence of Hepatic Enzyme Elevations	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.2.4.1 to 14.3.12.2.4.2 14.3.12.2.4.3.SU
On-Treatment Hepatic Enzyme Shift from > 3 × ULN Elevation	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.3.1 to 14.3.12.3.2 14.3.12.3.3.SU
eDISH Plot of Maximum Aspartate Aminotransferase (AST) versus Same-Day Total Bilirubin	ISS Figures 120-Day SU Figure	14.3.18.1.1 to 14.3.18.1.2 14.3.18.1.3.SU
eDISH Plot of Maximum Alanine Aminotransferase (ALT) versus Same-Day Total Bilirubin	ISS Figures 120-Day SU Figure	14.3.18.2.1 to 14.3.18.2.2 14.3.18.2.3.SU
eDISH Plot of Maximum Alkaline Phosphatase (ALP) versus Same-Day Total Bilirubin	ISS Figures 120-Day SU Figure	14.3.18.3.1 to 14.3.18.3.2 14.3.18.3.3.SU

Pivotal UC Pool：生化学的検査

生化学的検査では，散発的で一過性の正常範囲外の値が認められたものの，ほとんどの検査項目（アルブミン，重炭酸塩，カルシウム，クロール，クレアチニン，クレアチンキナーゼ，グルコース，乳酸脱水素酵素，リン酸，ナトリウム，甲状腺刺激ホルモン，チロキシン，トリヨードチロニン，総タンパク質，トリグリセリド，尿酸塩を含む）では臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

CRP

CRP のベースラインからの変化量の 12 週時の中央値は，エトラシモド 2 mg 群［−0.3050 mg/L（範囲：−96.310～239.410 mg/L）］がプラセボ群［−0.2800 mg/L（範囲：−64.840～175.510 mg/L）］より減少し，52 週もその傾向は続いた：エトラシモド 2 mg 群［−0.4900 mg/L（範囲：−45.990～39.900 mg/L）］，プラセボ群［−0.0250 mg/L（範囲：−27.930～23.330 mg/L）］（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.2.1）。

治験薬の投与中止後に 2 週間の追跡調査来院を実施したエトラシモド 2 mg 群の 38 例およびプラセボ群の 6 例（試験を中止した治験参加者および治験薬の投与を完了したがその後の継続試験に参加しなかった治験参加者を含む）では，ベースラインからの変化量の中央値はエトラシモド 2 mg 群で−0.4050 mg/L（範囲：−46.840～31.760 mg/L），プラセボ群で−10.4400 mg/L（範囲：−28.050～−0.310 mg/L）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.2.1）。

脂質

- エトラシモド 2 mg 群では，治験薬投与期間中に総コレステロール（非空腹時）の中央値のベースラインからの増加（ 2～52 週の間で徐々に増加）が認められた。エトラシモド 2 mg 群のベースラインからの変化量の中央値は， 52 週時が 2 週時より大きかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.2.1）。
  - 2 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 0.230 mmol/L（範囲：−3.09～2.20 mmol/L），プラセボ群で 0.110 mmol/L（範囲：−2.02～2.25 mmol/L）であった。
  - 52 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 0.490 mmol/L（範囲：−2.26～3.26 mmol/L），プラセボ群で 0.115 mmol/L（範囲：−2.31～2.31 mmol/L）であった。
  - 2 週間の追跡調査来院時にみられたベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 0.260 mmol/L（範囲：−1.12～1.84 mmol/L），プラセボ群で 0.515 mmol/L（範囲：−2.25～2.34 mmol/L）であった。2 週間の追跡調査来院時のデータを有する治験参加者の数が少ないため［エトラシモド 2 mg 群：39 例（7.5%未満），プラセボ群：6 例（2.5%未満）］，治験薬の投与中止後の変化量の評価には限界がある。
  - 血中コレステロール増加の TEAE（PT）はエトラシモド 2 mg 群で 4 例（0.8%，EAIR 0.01），プラセボ群で 1 例（0.4%，EAIR < 0.01）に認められた（M5.3.5.3 ISS

Table 14.3.1.2.1）。これらの TEAE により治験薬の投与中止には至らなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.1）

- 血清トリグリセリドのベースラインからの変化量の中央値は，52 週時までエトラシモド 2 mg 群［−0.015 mmol/L（範囲：−2.47～4.07 mmol/L）］とプラセボ群［−0.030 mmol/L（範囲：−1.95～2.63 mmol/L）］で同様であった。治験薬の最終投与時のベースラインからの変化量の中央値も，エトラシモド 2 mg 群［0.020 mmol/L（範囲：−3.71～4.07 mmol/L）］とプラセボ群［0.015 mmol/L（範囲：−1.95～1.82 mmol/L）］で同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.2.1）。

  – エトラシモド 2 mg 群では，血中トリグリセリド異常の TEAE（PT）が 1 例（0.2%，EAIR < 0.01），血中トリグリセリド増加の TEAE（PT）が 4 例（0.8%，EAIR 0.01）に認められたが，いずれの事象もプラセボ群では認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1）。これらの TEAE により治験薬の投与中止には至らなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.1）。

肝機能検査値

試験の適格性基準：Pivotal UC Pool に含まれる試験では，十分な肝機能（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下，AST および ALT が ULN の 2.0 倍以下）を有する治験参加者のみ参加可能とした。ジルベール症候群と診断された治験参加者も，AST および ALT が正常で（総ビリルビンの値は問わない），他の適格性基準を満たす場合に参加可能とした。

治験薬投与期間中の肝機能検査値の変化

- 12 週時および 52 週時の AST，ALT，GGT およびビリルビンのベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より大きかった（Table 35）。

  – AST： 12 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 4.00 U/L，プラセボ群で 1.00 U/L であった。 52 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 6.00 U/L，プラセボ群で 2.00 U/L であった。

  – ALT： 12 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 6.00 U/L，プラセボ群で 1.00 U/L であった。 52 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 8.00 U/L，プラセボ群で 1.00 U/L であった。

  – GGT： 12 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 7.00 U/L，プラセボ群で 0.00 U/L であった。52 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 12.50 U/L，プラセボ群で 0.00 U/L であった。

  – ビリルビン： 12 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 2.0000 µmol/L，プラセボ群で 1.0000 µmol/L であった。52 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 2.0000 µmol/L，プラセボ群で 1.0000 µmol/L であった。

  - 52 週時では，ALT，AST，GGT およびビリルビンの中央値は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群のいずれでも正常範囲内であった（ALT：エトラシモド 2 mg 群 23.50 U/L，プラセボ群 15.00 U/L，AST：エトラシモド 2 mg 群 22.00 U/L，プラセボ群 18.00 U/L，GGT：エトラシモド 2 mg 群 29.00 U/L，プラセボ群 15.50 U/L，ビリルビン：エトラシモド 2 mg 群 8.0000 µmol/L，プラセボ群 7.0000 µmol/L）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.2.1）。

- ALP のベースラインからの変化量の中央値は， 52 週時までエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で同様であった。52 週時の ALP のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 4.00 U/L（範囲：−66.0～122.0 U/L），プラセボ群で 6.50 U/L（範囲：−39.0～59.0 U/L）であり，エトラシモド 2 mg 群の値は治験薬の最終投与時のベースラインからの変化量の中央値［3.00 U/L（範囲：243.0～173.0 U/L）］と同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.2.1）。

- ベースラインが正常値（試験ごとに定義した正常範囲に基づく）であった治験参加者が治験薬の最終投与時に高値に変化した頻度は ALT（エトラシモド 2 mg 群で 75 例，14.6%およびプラセボ群で 11 例，4.4%，以下同順），AST（48 例，9.3%および 6 例，2.4%），GGT（73 例，14.2%および 7 例，2.8%）およびビリルビン（20 例，3.9%および 4 例，1.6%）であり，エトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より高かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.3.1）。

Table 35. Change from Baseline at Week 12 and Week 52 Visit in ALT, AST, GGT, and Bilirubin (Pivotal UC Pool)

Parameter Analysis Visit Statistic	Etrasimod 2 mg (N=527)	Placebo (N=260)
Aspartate Aminotransferase (U/L)		
Change from Baseline to Week 12, n	462	223
Mean (SD)	5.99 (11.176)	0.63 (6.387)
Median (Min, Max)	4.00 (−29.0, 113.0)	1.00 (−32.0, 21.0)
Change from Baseline to Week 52 (1 Year), n	158	43
Mean (SD)	8.17 (13.878)	1.98 (7.676)
Median (Min, Max)	6.00 (−25.0, 96.0)	2.00 (−23.0, 26.0)
Alanine Aminotransferase (U/L)		
Change from Baseline to Week 12, n	466	225
Mean (SD)	9.86 (17.602)	0.30 (11.823)
Median (Min, Max)	6.00 (−33.0, 153.0)	1.00 (−66.0, 71.0)
Change from Baseline to Week 52 (1 Year), n	160	44
Mean (SD)	15.02 (23.323)	1.50 (13.304)
Median (Min, Max)	8.00 (−37.0, 135.0)	1.00 (−50.0, 51.0)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)		
Change from Baseline to Week 12, n	470	227
Mean (SD)	15.55 (36.583)	−0.92 (18.923)
Median (Min, Max)	7.00 (−314.0, 294.0)	0.00 (−245.0, 59.0)
Change from Baseline to Week 52 (1 Year), n	160	44
Mean (SD)	28.78 (54.360)	0.93 (17.071)
Median (Min, Max)	12.50 (−127.0, 420.0)	0.00 (−38.0, 93.0)
Bilirubin (µmol/L)		
Change from Baseline to Week 12, n	467	224
Mean (SD)	3.1349 (5.86517)	1.4710 (3.97106)
Median (Min, Max)	2.0000 (−6.000, 53.000)	1.0000 (−12.000, 15.000)
Change from Baseline to Week 52 (1 Year), n	161	44
Mean (SD)	3.5404 (5.90444)	2.0682 (5.09171)
Median (Min, Max)	2.0000 (−15.000, 28.000)	1.0000 (−9.000, 20.000)

Baseline is defined, by study treatment group received, as the last nonmissing measurement taken on or prior to the study treatment group start date.
Laboratory test will be presented in the summary tables only if its result was available in at least 50 subjects postdose.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.2.1

肝機能検査値上昇の発現割合

エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群では，肝機能検査値異常の発現割合の臨床的に意義のある差は認められなかった。エトラシモド 2 mg 群でみられた肝酵素の上昇は散発的かつ一過性で，ほとんどが軽度から中等度であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.4.1）。

- ALT または AST の ULN の 3 倍超の上昇が連続 2 回の来院でみられた発現割合は 1%未満であり，エトラシモド 2 mg 群のみで認められた［ALT：4 例（0.8%），AST：1 例（0.2%）］（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.4.1）。

- Hy's Law の基準 [4] に該当した治験参加者はいなかった。

- ベースライン後のいずれかの時点に認められた ALT または AST の ULN の 5 倍超または 10 倍超の上昇の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群でおおむね同様であったが，ALT または AST の ULN の 3 倍超の上昇の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より高かった。エトラシモド 2 mg 群では，ALT または AST の ULN の 20 倍超の上昇は認められなかった。ベースライン後のいずれかの時点でみられた ALT または AST 上昇の発現割合を以下に示した（Table 36）：
  - ULN の 3 倍超：エトラシモド 2 mg 群：23 例，4.4%，プラセボ群：4 例，1.5%
  - ULN の 5 倍超：エトラシモド 2 mg 群：5 例，0.9%，プラセボ群：2 例，0.8%
  - ULN の 10 倍超：エトラシモド 2 mg 群：1 例，0.2%，プラセボ群：1 例，0.4%
  - ULN の 20 倍超：エトラシモド 2 mg 群：なし，プラセボ群：1 例，0.4%
- Pivotal UC Pool に含まれる試験では，ベースライン後に ALT または AST の ULN の 3 倍超の上昇が認められ，治験薬の最終投与時に ULN の 3 倍以下に回復した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群（それぞれ 11 例，55.0%および 5 例，62.5%）とプラセボ群（それぞれ 2 例，66.7%および 2 例，66.7%）で同様であった（Table 37）。
  - ALT または AST の ULN の 3 倍超の上昇後に治験薬投与中の評価を行わなかった治験参加者が存在するため［ALT：エトラシモド 2 mg 群 5 例（25%），プラセボ群 1 例（33.3%），AST：エトラシモド 2 mg 群 1 例（12.5%），プラセボ群 1 例（33.3%）］，この評価には限界がある（Table 37）。
- GGT の ULN の 3 倍超（エトラシモド 2 mg 群：8.0%，プラセボ群：1.5%），ULN の 5 倍超（エトラシモド 2 mg 群：3.6%，プラセボ群：0.8%）および ULN の 8 倍超（エトラシモド 2 mg 群：1.2%，プラセボ群：0%）の上昇の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より高かった（Table 36）。
- Pivotal UC Pool の AST と総ビリルビンの eDISH プロットを Figure 2 に，ALT と総ビリルビンの eDISH プロットを Figure 3 に示した。

*エトラシモド*2 mg *群に認められた重要な肝機能検査値異常の説明*

- 301 試験の治験参加者 301-[redacted] では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の SDEI として報告された AST および ALT の上昇が認められた。詳細は 7.4.6 項参照。
- 301 試験の治験参加者 301-[redacted] は，飲酒歴を有していたが肝疾患の病歴はなく，第 371 日に AST の ULN の 2.9 倍の上昇，ALT の ULN の 3.6 倍の上昇，総ビリルビンの ULN の 2.0 倍の上昇を発現した。301 試験の第 378 日である最終来院時点では，肝機能検査値は低下した（AST：ULN の 1.4 倍，ALT：ULN の 2.3 倍，ビリルビン：ULN の 1.1 倍）。第 84 日にビリルビンの ULN の 2.1 倍の上昇を伴う胆汁うっ滞の TEAE が認められたが，トランスアミナーゼまたはビリルビンに臨床的に意義のある異常は認められず，症状を伴わなかった。最新の報告時点では，本事象は軽快していた。

- 悪心，嘔吐，食欲不振，腹痛または疲労との時間的関連性（上昇の発現日の前後 14 日と定義）がある ALT または AST の ULN の 3 倍超の上昇が各投与群で 1 例に認められた（Table 36）。エトラシモド 2 mg 群では，軽度の悪心を伴う ALT および AST の上昇が認められた。

  – エトラシモド 2 mg 群では，本事象は 301 試験の治験参加者 301-[redacted] に，第 196 日に肝酵素上昇の重篤な有害事象として報告された。治験参加者は同日，腹痛の重篤な有害事象を発現した。いずれの事象も治験薬の投与を変更することなく回復し，簡潔な叙述を 7.4.6 項に記載した。

肝機能検査に関連する TEAE

- 肝臓関連の TEAE は，肝胆道系障害（SOC）の TEAE（エトラシモド 2 mg 群：11 例，2.1%，EAIR 0.04，プラセボ群：1 例，0.4%，EAIR < 0.01）と臨床検査（SOC）の TEAE（エトラシモド 2 mg 群：66 例，12.5%，EAIR 0.26，プラセボ群：23 例，8.8%，EAIR 0.23）のいずれも，エトラシモド 2 mg 群の発現割合がプラセボ群より高かった（Table 27 および Table 28）。

- エトラシモド 2 mg 群で TEAE として報告された肝酵素の上昇は，いずれもグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.11.1）。

- 治験薬の投与中止に至った肝臓関連の TEAE の発現割合はエトラシモド 2 mg 群で 2 例およびプラセボ群で 1 例認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.18），肝酵素上昇の重篤な有害事象がエトラシモド 2 mg 群に 1 例認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1）。重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った TEAE の簡潔な叙述を 7.4.6 項に記載した。

Table 36. Incidence of Hepatic Enzyme Elevations Anytime Post-Baseline (Pivotal UC Pool)

Parameter Event	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%)	Placebo (N=260) n (%)
ALT		
> 1 × ULN	191 (36.2)	40 (15.4)
> 2 × ULN	52 (9.9)	8 (3.1)
> 3 × ULN	21 (4.0)	3 (1.2)
> 3 × ULN at 2 Consecutive Visits	4 (0.8)	0
> 5 × ULN	5 (0.9)	2 (0.8)
> 8 × ULN	1 (0.2)	1 (0.4)
> 10 × ULN	0	1 (0.4)
> 20 × ULN	0	1 (0.4)
AST		
> 1 × ULN	137 (26.0)	27 (10.4)
> 2 × ULN	24 (4.6)	4 (1.5)
> 3 × ULN	8 (1.5)	3 (1.2)
> 3 × ULN at 2 Consecutive Visits	1 (0.2)	0
> 5 × ULN	1 (0.2)	1 (0.4)
> 8 × ULN	1 (0.2)	1 (0.4)
> 10 × ULN	1 (0.2)	1 (0.4)
> 20 × ULN	0	0
ALT or AST		
> 3 × ULN	23 (4.4)	4 (1.5)
> 5 × ULN	5 (0.9)	2 (0.8)
> 10 × ULN	1 (0.2)	1 (0.4)
> 20 × ULN	0	1 (0.4)
Total Bilirubin		
> 1 × ULN	48 (9.1)	11 (4.2)
> 1.5 × ULN	15 (2.8)	3 (1.2)
> 2 × ULN	5 (0.9)	1 (0.4)
> 3 × ULN	3 (0.6)	0
ALP		
> 1 × ULN	100 (19.0)	34 (13.1)
> 1.5 × ULN	31 (5.9)	2 (0.8)
> 2 × ULN	15 (2.8)	0
> 3 × ULN	3 (0.6)	0
> 5 × ULN	2 (0.4)	0
> 8 × ULN	0	0
GGT		
> 1 × ULN	156 (29.6)	28 (10.8)
> 2 × ULN	68 (12.9)	7 (2.7)
> 3 × ULN	42 (8.0)	4 (1.5)
> 5 × ULN	19 (3.6)	2 (0.8)
> 8 × ULN	7 (1.3)	0
> 3 × ULN in either ALT or AST and > 1.5 × ULN in Total Bilirubin	1 (0.2)	0
> 3 × ULN in either ALT or AST and > 2 × ULN in Total Bilirubin	0	0
> 3 × ULN in either ALT or AST and > 1.5 × ULN in ALP	7 (1.3)	0
Symptomatic Elevation of > 3 × ULN in ALT or AST[a]	1 (0.2)	1 (0.4)

Table 36. Incidence of Hepatic Enzyme Elevations Anytime Post-Baseline (Pivotal UC Pool)

Parameter Event	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%)	Placebo (N=260) n (%)

a. Defined as > 3 × ULN ALT or AST in temporal association with treatment-emergent nausea, vomiting, anorexia, abdominal pain, or fatigue. Temporal association is defined as onset of symptom within +/- 14 days of the elevation.

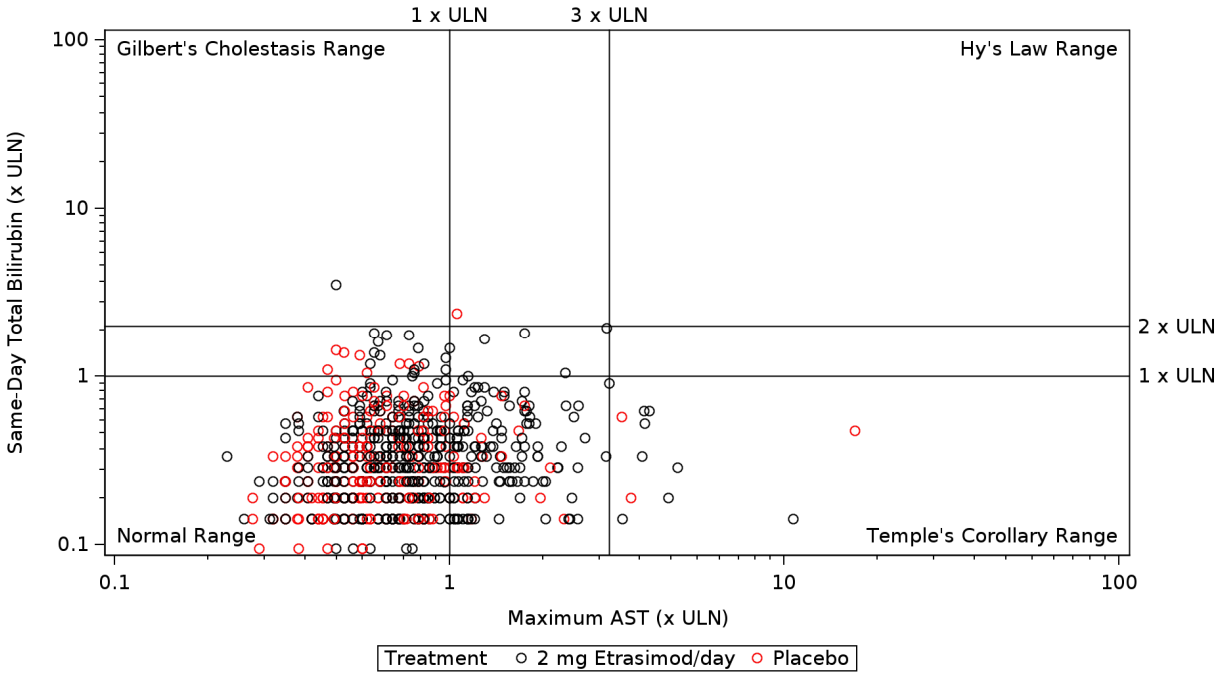
Percentages are based on the number of subjects in the pool.
Subjects are counted only once per summarization level per treatment group.
Consecutive visits are defined as two visits mapped to two different analysis visits.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.4.1

Table 37. On-Treatment Hepatic Enzyme Shift from > 3 × ULN Elevation (Pivotal UC Pool)

Parameter Category Shift Category Shift Subcategory	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%)	Placebo (N=260) n (%)
Alanine aminotransferase (U/L)		
> 3 × ULN at anytime while on-treatment, N1	20	3
> 3 × ULN at the last on-treatment assessment, n (%)	9 (45.0)	1 (33.3)
≤ 3 × ULN at the last on-treatment assessment, n (%)	11 (55.0)	2 (66.7)
≤ ULN at the last on-treatment assessment, n (%)	1 (5.0)	2 (66.7)
No subsequent on-treatment assessment, n (%)	5 (25.0)	1 (33.3)
Aspartate aminotransferase (U/L)		
> 3 × ULN at anytime while on-treatment, N1	8	3
> 3 × ULN at the last on-treatment assessment, n (%)	3 (37.5)	1 (33.3)
≤ 3 × ULN at the last on-treatment assessment, n (%)	5 (62.5)	2 (66.7)
≤ ULN at the last on-treatment assessment, n (%)	3 (37.5)	2 (66.7)
No subsequent on-treatment assessment, n (%)	1 (12.5)	1 (33.3)

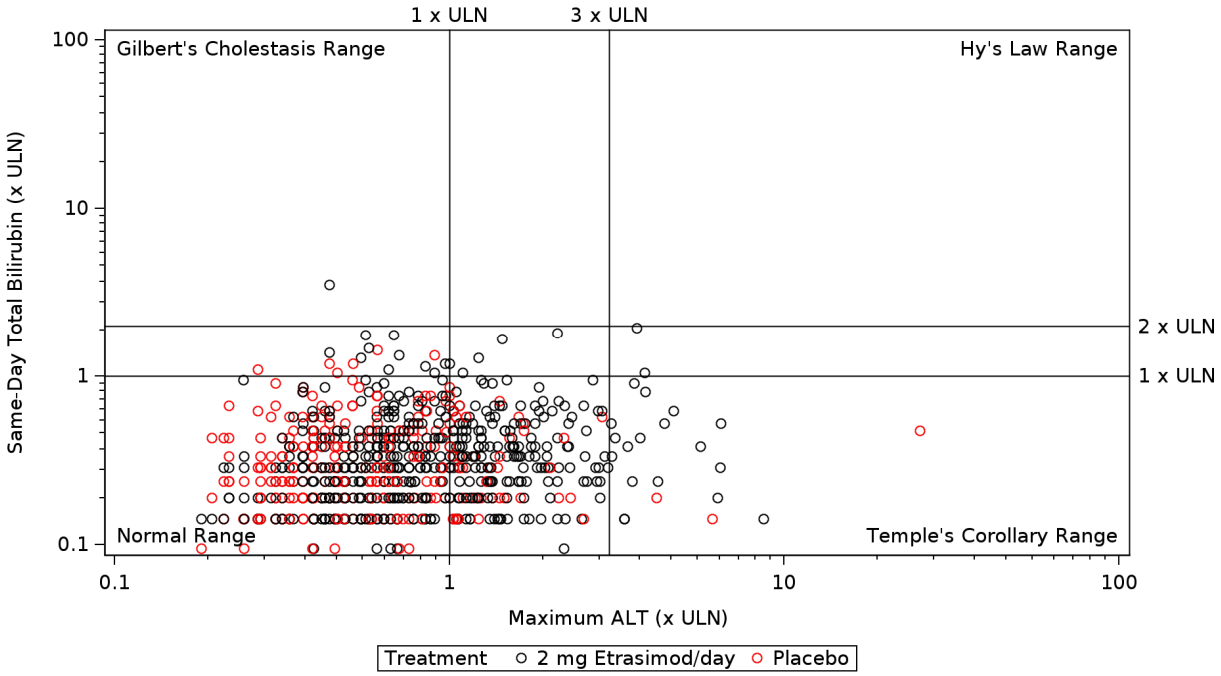
Only on-treatment assessments are included in this table. Subjects whose first > 3 × ULN elevation was observed at their last on-treatment assessment of the parameter are counted in the shift Category of "No subsequent on-treatment assessment". % = n / N1 × 100.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.3.1

Figure 2. eDISH Plot of Maximum Aspartate Aminotransferase Versus Same-Day Total Bilirubin (Pivotal UC Pool)



Maximum AST from the subject is displayed and the color of the symbol indicates the associated treatment group the maximum value is observed under.
Source: M5.3.5.3 ISS Figure 14.3.18.1.1

Figure 3. eDISH Plot of Maximum Alanine Aminotransferase Versus Same-Day Total Bilirubin (Pivotal UC Pool)



Maximum ALT from the subject is displayed and the color of the symbol indicates the associated treatment group the maximum value is observed under.
Source: M5.3.5.3 ISS Figure 14.3.18.2.1

Placebo-Controlled UC Pool：生化学的検査

エトラシモド 2 mg 群の来院別の肝機能検査値，血清トリグリセリド，総コレステロール（非空腹時）および CRP の結果は，Placebo-Controlled UC Pool と Pivotal UC Pool で同様であり，12 週時までの結果はエトラシモド 2 mg 群とエトラシモド 2 mg 未満群でおおむね同様であった（12 週を超えるエトラシモド 2 mg 未満の投与は実施しなかった）。

- エトラシモド 2 mg 未満群では，投与後のいずれの時点でも，ALP の ULN の 2 倍超の上昇は認められなかった。ALT，AST の ULN の 2 倍超の上昇はそれぞれ 2 例，総ビリルビンの ULN の 2 倍超の上昇は 1 例に認められた。Placebo-Controlled UC Pool のプラセボ群では，Pivotal UC Pool に含まれていない ALT，AST および ALP の ULN の 3 倍超の上昇が認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.4.2）。

  – Placebo-Controlled UC Pool では，Pivotal UC Pool に含まれていない ALT または AST の ULN の 3 倍超の上昇は，エトラシモド 2 mg 群では認められなかったが，プラセボ群では 1 例に認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.4.2）。

  – GGT の ULN の 1 倍超，2 倍超および 3 倍超の上昇の発現割合は，エトラシモド 2 mg 未満群（それぞれ 15.4%，7.7%および 3.8%）がエトラシモド 2 mg 群（それぞれ 28.6%，

12.1%および 7.5%）より低かった。エトラシモド 2 mg 未満群では，GGT の ULN の 5 倍超の上昇は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.4.2）。

– 各来院時の総コレステロールのベースラインからの変化量の中央値は，おおむねエトラシモド群がプラセボより大きく，12 週時ではエトラシモド 2 mg 群（0.340 mmol/L）およびエトラシモド 2 mg 未満群（0.240 mmol/L）がプラセボ群（0.130 mmol/L）より大きかった。来院別の 12 週時までの総コレステロール（非空腹時）のベースラインからの変化量の中央値を Table 38 に示した。エトラシモド 2 mg 未満群は計 52 例と少数例であり，来院ごとのばらつきが大きく，この評価には限界がある。

Table 38. Cholesterol (mmol/L; Non-Fasted) Laboratory Results and Change from Baseline by Analysis Visit (Placebo-Controlled UC Pool)

Analysis Visit Statistic	Etrasimod 2 mg (N=577)	Etrasimod < 2 mg/day (N=52)	Placebo (N=314)
Baseline, n	577	52	314
Mean (SD)	4.602 (1.0102)	4.557 (0.9527)	4.528 (0.9173)
Median (Min, Max)	4.560 (2.10, 10.02)	4.500 (2.51, 6.59)	4.450 (2.05, 7.28)
Week 2, n	556	52	297
Mean (SD)	4.835 (1.0153)	4.738 (1.0391)	4.656 (0.9564)
Median (Min, Max)	4.770 (2.10, 8.65)	4.695 (2.53, 7.15)	4.530 (2.23, 8.08)
Change from Baseline to Week 2, n	556	52	297
Mean (SD)	0.223 (0.5606)	0.181 (0.5273)	0.122 (0.5698)
Median (Min, Max)	0.220 (−3.09, 2.20)	0.200 (−0.98, 1.55)	0.110 (−2.02, 2.25)
Week 4, n	543	50	294
Mean (SD)	4.867 (1.0131)	4.827 (0.9080)	4.669 (0.9467)
Median (Min, Max)	4.790 (2.12, 8.57)	4.655 (3.03, 6.82)	4.610 (2.28, 7.80)
Change from Baseline to Week 4, n	543	50	294
Mean (SD)	0.253 (0.6501)	0.248 (0.6797)	0.119 (0.6212)
Median (Min, Max)	0.260 (−4.48, 3.19)	0.270 (−1.80, 2.13)	0.080 (−1.81, 3.29)
Week 8, n	531	46	289
Mean (SD)	4.934 (1.0527)	4.921 (0.8383)	4.727 (0.9890)
Median (Min, Max)	4.820 (2.33, 8.70)	4.910 (2.87, 6.76)	4.710 (2.36, 8.05)
Change from Baseline to Week 8, n	531	46	289
Mean (SD)	0.323 (0.6921)	0.347 (0.6222)	0.171 (0.7539)
Median (Min, Max)	0.280 (−4.43, 2.66)	0.455 (−1.61, 1.72)	0.150 (−2.41, 3.37)
Week 12, n	514	47	275
Mean (SD)	4.968 (1.0583)	4.829 (0.9076)	4.704 (1.0093)
Median (Min, Max)	4.910 (2.25, 9.19)	4.780 (2.77, 7.05)	4.640 (1.99, 7.46)
Change from Baseline to Week 12, n	514	47	275
Mean (SD)	0.359 (0.6940)	0.253 (0.6903)	0.153 (0.7349)
Median (Min, Max)	0.340 (−2.38, 2.93)	0.240 (−1.75, 2.01)	0.130 (−2.13, 2.88)

Baseline is defined, by study treatment group received, as the last nonmissing measurement taken on or prior to the study treatment group start date.
Laboratory test will be presented in the summary tables only if its result was available in at least 50 subjects postdose.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.2.2

All UC Pool：生化学的検査

エトラシモド 2 mg 群の 52 週時までの生化学的検査の結果は他の Pool と同様であり，All UC Pool のより長期の安全性評価でもエトラシモド 2 mg 群で 52 週時までの評価と同様の結果が得られた。

- エトラシモド 2 mg 群の 78 週時，104 週時，130 週時の ALT，AST，GGT およびビリルビンのベースラインからの変化量の中央値は，12 週時および 52 週時と同様であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.1.2.3.SU）。

- エトラシモド 2 mg 群では，ベースラインが正常値であった治験参加者が治験薬の最終投与時に高値に変化した割合は ALT で 165 例（17.0%），AST で 88 例（9.1%），GGT で 188 例（19.4%），ビリルビンで 25 例（2.7%）に認められ（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.2.3.3.SU），いずれも Pivotal UC Pool の治験薬の最終投与時（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.3.1）より高かった。

- All UC Pool では，Hy's Law の基準に該当する肝機能検査値異常は認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.2.4.3.SU）。

<u>肝機能検査に関連する TEAE</u>

- いずれの投与群でも，肝酵素上昇，肝酵素異常，肝機能検査値上昇，肝機能検査異常およびトランスアミナーゼ上昇の TEAE はいずれもグレード 1 または 2 であった。エトラシモド 2 mg 群では，以下の肝機能検査値に関連するグレード 3 の事象が認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.11.3.SU）：

  – TEAE のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例（0.3%，EAIR < 0.01）

  – TEAE のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例（< 0.1%，EAIR < 0.01）

- 肝胆道系障害（SOC）に分類される重篤な有害事象はエトラシモド 2 mg 群で Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.1）に含まれない事象が 1 例（PT：胆石症）に認められた。臨床検査（SOC）に分類される重篤な有害事象は，Pivotal UC Pool にも含まれる事象で，エトラシモド 2 mg 群の 1 例（PT：肝酵素上昇）であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU）。

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.1）に含まれていない治験薬の投与中止に至った肝胆道系障害（SOC）または臨床検査（SOC）に分類される肝機能検査値に関連する TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU）。

重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った TEAE の簡潔な叙述を 7.4.6 項に記載した。

3.2. 血液学的検査

エトラシモドの投与後の末梢リンパ球数の減少は，エトラシモドの UC に対する治療効果の作用機序に関連する薬力学的効果と考えられる。エトラシモドの薬力学的効果としてのリンパ球数の変化に関する試験別の概要を M2.7.2.2.2 に記載した。

完了した試験については，血液学的検査の結果の治験参加者別の一覧を各試験の総括報告書に示した。実施中であった 303 試験および 1002 試験の非盲検期間については，血液学的検査の結果の治験参加者別の一覧を M5.3.5.3 ISS Listing 16.3.2.1 に示した。

血液学的検査の結果を以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Hematology Laboratory Results and Change from Baseline by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.1.1.1 to 14.3.12.1.1.2 14.3.12.1.1.3.SU
Hematology Laboratory Results Shift from Baseline by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.2.1.1 to 14.3.12.2.1.2 14.3.12.2.1.3.SU
Incidence of Markedly Abnormal Lymphocytes, Neutrophils and CD4	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.2.2.1 to 14.3.12.2.2.2 14.3.12.2.2.3.SU

Pivotal UC Pool：血液学的検査

- S1P 受容体調整薬の既知の薬力学的効果と一致して，エトラシモドは末梢リンパ球数の可逆的な用量依存性の減少を引き起こす。末梢リンパ球数の減少は，エトラシモド 2 mg の 1 日 1 回投与開始後 2 週間以内の治験薬投与中の最初の試験来院時に認められた。
  - エトラシモド 2 mg 群では，リンパ球数の減少は 2 週時までに認められた。 2 週時のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は-0.840×10^9 cells/L（-4.75×10^9～2.77×10^9 cells/L）であったが，その後は安定し，曝露期間の延長に伴うリンパ球数のさらなる減少は認められなかった。52 週時のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，-0.930×10^9 cells/L（-3.73×10^9～0.82×10^9 cells/L）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.1.1）。
  - Pivotal UC Pool では，リンパ球数が 0.2×10^9 cells/L 未満であった治験参加者は，治験薬の最終投与時で 6 例（1.2%），ベースライン後のいずれかの時点で 18 例（3.5%）認められた。リンパ球数が 0.5×10^9 cells/L 未満であった治験参加者は，治験薬の最終投与時で 117 例（22.9%），ベースライン後のいずれかの時点で 206 例（39.7%）認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.2.1）。
  - エトラシモドの投与を中止し（理由は問わない），治験薬の投与中止後の追跡調査のために来院した治験参加者では，治験薬の投与中止後 2 週間以内のリンパ球数が正常範囲内であった治験参加者の割合は 83.3%であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.1.1）。

- エトラシモド 2 mg 群では，好中球数の減少も 2 週時までに認められ，16 週時までに安定し，曝露期間の延長に伴う好中球数のさらなる減少は認められなかった。好中球数の減少は治験薬の投与中止により回復した。

  – エトラシモド 2 mg 群では，好中球数の減少は 2 週時までに認められた。2 週時のベースラインからの変化量の中央値は，-0.595×10^9 cells/L（範囲：-10.98×10^9～9.13×10^9 cells/L）であった。52 週時のベースラインからの変化量の中央値は，-0.870×10^9 cells/L（範囲：-11.36×10^9～4.34×10^9 cells/L）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.1.1）。

  – 2 週間の追跡調査来院時の好中球数のベースラインからの変化量の中央値は，-0.480×10^9 cells/L（範囲：-8.88×10^9～12.71×10^9 cells/L）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.1.1）。

  – 治験薬投与中の好中球数の平均値はおおむね正常範囲内であり，ベースライン後の最小値が正常範囲内であった治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群で 74.2%，プラセボ群で 83.2%であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.1.1）。

  – Pivotal UC Pool では，ベースライン後のいずれかの時点で好中球数が 0.5×10^9 cells/L 未満であった治験参加者は 1 例（0.2%），好中球数が 1×10^9 cells/L 未満であった治験参加者は 9 例（1.7%）認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.2.1）。

- 白血球数の経時的な減少は，リンパ球数および好中球数の減少によるものであると考えられる。Pivotal UC Pool では，白血球数のベースラインからの変化量の中央値は 2 週時で -1.600×10^9 cells/L（範囲：-12.10×10^9～7.70×10^9 cells/L），52 週時で-2.000×10^9 cells/L（範囲：-11.50×10^9～3.90×10^9 cells/L）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.1.1）。

- エトラシモド 2 mg 群では，血小板数の可逆的な減少が 2 週時までに認められ，16 週時までに安定した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.1.1）。

  – エトラシモド 2 mg 群では，血小板数の減少が 2 週時までに認められた。 2 週時のベースラインからの変化量の中央値は，-2.00×10^9 cells/L（範囲：-247.0×10^9～282.0×10^9 cells/L）であった。52 週時のベースラインからの変化量の中央値は，-22.00×10^9 cells/L（範囲：-289.0×10^9～281.0×10^9 cells/L）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.1.1）。

  – エトラシモド投与中の血小板数の平均値はおおむね正常範囲内であった。治験薬投与中の血小板数の正常から正常下限未満への変化の発現割合は 2%未満であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.1.1）。

- エトラシモド 2 mg 群では，ヘマトクリット，ヘモグロビン，赤血球数，好塩基球数，好酸球数および単球数に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

  – 血液学的検査値のベースラインからの変化を M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.1.1 に示した。ヘマトクリット，ヘモグロビン，赤血球数，好塩基球数，好酸球数および単球数はおおむね正常範囲内であり，正常範囲外の値に一貫した傾向は認められなかった。

血液学的検査に関連する TEAE

エトラシモドの対照試験では無作為化の後，総白血球数，好中球数，リンパ球数および TBNK 細胞数は治験担当医師および治験担当者に対して盲検化された。治験担当医師は，非盲検の医学専門家から，リンパ球数の 0.2×10^9 cells/L 未満の減少が最初に認められた時点で治験薬の投与を中断し，治験薬の投与再開時にリンパ球数が 0.2×10^9 cells/L 未満であることが確認された場合には治験薬の投与を中止することを指示された（301 試験実施計画書 9.8.4 項および 302 試験実施計画書 9.8.4 項）。

感染症のリスクを比較するための文献データを 7.5.1.4 項に示した。

- Pivotal UC Pool では，治験薬の投与中断に至った血液およびリンパ系障害（SOC）に分類される TEAE が 2 例（各投与群で 1 例）に認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.19）。
  - 301 試験の治験参加者 301-[redacted]（エトラシモド 2 mg 群）は 50 歳代で，第 30 日に TEAE のリンパ球減少症（グレード 4，関連あり，治験薬の投与中断，回復）を発現した。
  - 302 試験の治験参加者 302-[redacted]（プラセボ群）は 20 歳代で，第 18 日に TEAE の貧血（グレード 2，おそらく関連なし，治験薬の投与中断，回復）を発現した。
- エトラシモド 2 mg 群では，血液およびリンパ系障害（SOC）に分類される治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.16）。
- Pivotal UC Pool のリンパ球絶対数が 0.2×10^9 cells/L 未満であった治験参加者では，その後に重症感染症（SDEI 小分類）または日和見感染症（SDEI 小分類）は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.7.4）。
- グレード 1 または 2 の血小板減少症の TEAE が 2 例で認められた（M5.3.5.3 ISS Listing 16.2.1）。

Placebo-Controlled UC Pool：血液学的検査

- Pivotal UC Pool で認められたリンパ球数，好中球数，血小板数，ヘマトクリット，ヘモグロビン，赤血球数，好塩基球数，好酸球数および単球数の傾向は，いずれも Placebo-Controlled UC Pool でも同様に認められた。

All UC Pool：血液学的検査

All UC Pool では治験参加者数が拡大され，エトラシモド 2 mg を 52 週間超投与された治験参加者が含まれていたが，後半の時点の血液学的検査データは少数であった。Pivotal UC Pool および Placebo-Controlled UC Pool で認められたすべての傾向は，All UC Pool でも一貫していた。

- エトラシモド 2 mg 群では，リンパ球数の減少は 2 週時までに認められた。2 週時のベースラインからの変化の中央値（範囲）は-0.800×10^9 cells/L（-4.75×10^9～2.77×10^9 cells/L）であったが，その後安定し，曝露期間の延長に伴うリンパ球数のさらなる減少は認められな

かった。52 週時のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，−0.945 × 10^9 cells/L（−3.73 × 10^9〜0.82 × 10^9 cells/L）であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.1.1.3.SU）。

- エトラシモド 2 mg 群では，好中球数の減少も 2 週時までに認められた。エトラシモド 2 mg のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，2 週時で−0.540 × 10^9 cells/L（−10.98 × 10^9〜9.13 × 10^9 cells/L），52 週時で−0.890 × 10^9 cells/L（−11.36 × 10^9〜4.34 × 10^9 cells/L）であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.1.1.3.SU）。

- エトラシモド 2 mg 群では，血小板数の可逆的な減少が 2 週時までに認められ， 16 週時までに安定した。ベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，Week 2 で−0.50 × 10^9 cells/L（−326.0 × 10^9〜282.0 × 10^9 cells/L）， 52 週時で−21.00 × 10^9 cells/L（−594.0 × 10^9〜281.0 × 10^9 cells/L）であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.1.1.3.SU）。

- エトラシモド 2 mg 群またはエトラシモド 2 mg 未満群では，ヘマトクリット，ヘモグロビン，赤血球数，好塩基球数，好酸球数および単球数に臨床的に意義のある変化は認められなかった。血液学的検査値のベースラインからの変化を M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.2.1.3.SU に示した。

<u>血液学的検査に関連する TEAE</u>

エトラシモドの対照試験では無作為化の後，総白血球数，好中球数，リンパ球数および TBNK 細胞数は治験担当医師および治験担当者に対して盲検化された。UC 患者を対象とした非対照試験では，これらのデータは治験担当医師に対して盲検化されておらず，All UC Pool と他の 2 つのプラセボ対照の Pool でリンパ球減少症，リンパ球数減少，白血球減少症，T リンパ球数減少，好中球減少症および白血球数減少の TEAE の発現割合の差に影響している可能性がある（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.12.3.SU）。なお，実施中であった先行試験を保護するために転送データが盲検化されていたため，303 試験および 1002 試験の非盲検継続期間での血液学的検査の結果は臨床検査値の要約表には含めなかった。

- 治験薬の投与中止に至った血液およびリンパ系障害（SOC）に分類される TEAE は，エトラシモド 2 mg 群で 6 例（PT：リンパ球減少症 5 例，白血球減少症 1 例）に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU）。

- エトラシモド 2 mg 群では，治験薬の投与中止または投与中断に至った貧血の TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.5.3.SU および Table 14.3.1.16.3.SU）。

- 血液およびリンパ系障害（SOC）に分類される重篤な有害事象は，エトラシモド 2 mg 群で 6 例（PT：鉄欠乏性貧血 3 例，貧血 3 例），プラセボ群で 2 例（PT：貧血）に認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.1.4.3.SU）。

3.3. TBNK 細胞

試験間の収集方法の違いのため，TBNK 細胞のデータの併合解析は Pivotal UC Pool のみで実施した。Pivotal UC Pool の TBNK 細胞の結果を以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

TBNK Panel Results and Change from Baseline by Analysis Visit	ISS Table	14.3.12.1.5.1
TBNK Panel Results Shift from Baseline by Analysis Visit	ISS Table	14.3.12.2.7.1
Incidence of Markedly Abnormal Lymphocytes, Neutrophils and CD4	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.2.2.1 to 14.3.12.2.2.2 14.3.12.2.2.3.SU

Pivotal UC Pool：TBNK 細胞

ベースライン時の CD4+ T 細胞絶対数の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 717.0 cell/μL（範囲：96～2630 cell/μL），プラセボ群で 695 cells/μL（範囲：163～2049 cell/μL）であったが，2 週時の変化量の中央値はエトラシモド 2 mg 群では−490.0 cells/μL（範囲：−2180～347 cell/μL）でベースラインに比べて減少し，プラセボ群では 17.0 cells/μL（範囲：−975～1599 cell/μL）増加した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.5.1）。

- エトラシモド 2 mg 群のベースラインからの変化量の中央値は，20 週時［−569.0 cells/μL（範囲：−1682～27 cells/μL）］が最大であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.5.1）。
- 52 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で−556.0 cells/μL（範囲：−2384～227 cells/μL），プラセボ群で−19.0 cells/μL（範囲：−1060～767 cells/μL）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.5.1）。
- 2 週間および 4 週間の追跡調査来院では，どちらの群でも CD4+ T 細胞数はベースライン時の値に回復した。
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，ベースライン後のいずれかの時点にグレード 4 の CD3+CD4+ T 細胞数（$< 0.05 \times 10^9$ cells/L）が 80 例（15.4%）に認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.2.1）。

ベースライン時の CD8+ T 細胞絶対数の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 435.0 cells/μL（範囲：28～3055 cells/μL），プラセボ群で 448.0 cells/μL（範囲：76～2041 cells/μL）であったが，2 週時の変化量の中央値はエトラシモド 2 mg 群では−150.0 cells/μL（範囲：−1662～732 cells/μL）でベースラインに比べて減少し，プラセボ群では 24.0 cells/μL（範囲：−1116～1226 cells/μL）増加した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.5.1）。

- 52 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で−214.0 cells/μL（範囲：−2100～436 cells/μL），プラセボ群で 1.5 cells/μL（範囲：−603～726 cells/μL）であった。エトラシモド 2 mg 群のベースラインからの変化量の中央値は，52 週時が最大であった。

- エトラシモド 2 mg 群では，2 週間および 4 週間の追跡調査来院では，CD8+ T 細胞数はベースライン時の値に回復した。

- CD8+ T 細胞数の減少量は，CD4+ T 細胞数よりも小さかった。

- エトラシモド 2 mg 群では，CD8+ T 細胞の相対発現量は 2～52 週の間で増加し，2 週間の追跡調査来院までに正常に回復した。

ベースライン時の CD19+ B 細胞絶対数の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 172.0 cells/μL（範囲：16～1903 cells/μL），プラセボ群で 170.0 cells/μL（範囲：34～1226 cells/μL）であったが，Week 2 の変化量の中央値はエトラシモド 2 mg 群では−130.0 cells/μL（範囲：−1377～746 cells/μL），プラセボ群では−1.0 cells/μL（範囲：−955～388 cells/μL）でベースラインに比べて減少した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.5.1）。

- エトラシモド 2 mg 群のベースラインからの変化量の中央値は，16 週時および 24 週時が最大であった。

- 52 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で−130.0 cells/μL（範囲：−726～100 cells/μL），プラセボ群で 16.0 cells/μL（範囲：−456～216 cells/μL）であった。

- いずれの群も 2 週間および 4 週間の追跡調査来院では，CD19+ B 細胞数はベースライン時の値にほぼ回復した。

ベースライン時の CD56+CD16+ナチュラルキラー細胞絶対数の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 166.0 cells/μL（範囲：6～1055 cells/μL），プラセボ群で 156.0 cells/μL（範囲：15～947 cells/μL）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.5.1）。

- いずれの投与群でも，52 週時のベースラインからの変化量の中央値は小さかった［エトラシモド 2 mg 群：21.0 cells/μL（範囲：−582～618 cells/μL），プラセボ群：25.5 cells/μL（範囲：−252～413 cells/μL）］。

- エトラシモド 2 mg 群では，CD56+CD16+ナチュラルキラー細胞の相対発現量は 2～52 週の間で増加し，2 週間の追跡調査来院までに正常に回復した。

ベースライン時の CD14+単球絶対数の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 483.0 cells/μL（範囲：42～2146 cells/μL），プラセボ群で 462.0 cells/μL（範囲：94～1737 cells/μL）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.5.1）。

- いずれの投与群でも，2 週時のベースラインからの変化量の中央値は小さかった［エトラシモド 2 mg 群：−16.0 cells/μL（範囲：−1718～770 cells/μL），プラセボ群：6.5 cells/μL（範囲：−956～756 cells/μL）］。

- 52 週時では，ベースラインからの変化量の中央値はいずれの投与群でも 2 週時より大きく減少していたが［エトラシモド 2 mg 群：−65.0 cells/μL（範囲：−826～603 cells/μL），プラ

セボ群：−30.0 cells/μL（範囲：−524～688 cells/μL）］，臨床的に意義のある減少ではなかった。

- エトラシモド 2 mg 群では，CD14+単球の相対発現量は 2～52 週の間で増加し，2 週間の追跡調査来院までに正常に回復した。

3.4. 凝固検査

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間およびプロトロンビン時間国際標準比の推移に意味のある変化は認められなかった。
  - プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間および国際標準比の値は，エトラシモド 2 mg の投与後も一貫していた。治験薬投与中の各時点のベースラインからの変化量の平均値および中央値は約 0 であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.3.1）。
  - エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群でベースラインからの変化量の中央値の意味のある差は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.3.1）。
  - エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群の平均値の推移は，おおむね正常範囲内であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.5.1）。
- これらの傾向は，Placebo-Controlled UC Pool および All UC Pool でも一貫していた。

完了した試験については，凝固検査の結果の治験参加者別の一覧を各試験の総括報告書に示した。実施中であった 303 試験および 1002 試験の非盲検期間については，凝固検査の結果の治験参加者別の一覧を M5.3.5.3 ISS Listing 16.3.2.2 に示した。

凝固検査の結果を以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Coagulation Laboratory Results and Change from Baseline by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.1.3.1 to 14.3.12.1.3.2 14.3.12.1.3.3.SU
Coagulation Laboratory Results Shift from Baseline by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.2.5.1 to 14.3.12.2.5.2 14.3.12.2.5.3.SU

3.5. 尿検査

完了した試験については，尿検査の結果の治験参加者別の一覧を各試験の総括報告書に示した。実施中であった 303 試験および 1002 試験の非盲検期間については，尿検査の結果の治験参加者別の一覧を M5.3.5.3 ISS Listing 16.3.2.4 に示した。

尿検査の結果を以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Urinalysis Laboratory Results and Change from Baseline by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.1.4.1 to 14.3.12.1.4.2 14.3.12.1.4.3.SU

Categorical Urinalysis Laboratory Tests by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.2.6.6 to 14.3.12.2.6.7 14.3.12.2.6.8.SU
Urinalysis Laboratory Results Shift from Baseline by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.12.2.6.1 to 14.3.12.2.6.2 14.3.12.2.6.3.SU

Pivotal UC Pool：尿検査

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，尿 pH および尿比重の推移に意味のある変化は認められなかった。
  - エトラシモド 2 mg 群では，投与後のすべての時点（～52 週時），治験薬の最終投与時ならびに 2 週間および 4 週間の追跡調査来院時では，尿 pH および尿比重の中央値の変化は認められなかった。各時点の尿 pH および尿比重のベースラインからの変化量の中央値は約 0 であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.4.1）。エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群のいずれでも，各時点の尿 pH および尿比重はほとんどの治験参加者（90%超）で正常範囲内であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.6.1）。
- 以下の尿検査項目について，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で意味のある差は認められなかった：検体の外観，色調，ケトン体，尿沈渣検査（鏡検法），亜硝酸塩，タンパク質およびグルコース（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.6.6）。
- 尿中ビリルビンはエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群でほぼ均衡がとれていたが，1+以上の結果の 16 週時（エトラシモド 2 mg 群：5.9%，プラセボ群：2.9%），24 週時（エトラシモド 2 mg 群：4.3%，プラセボ群：1.8%），40 週時（エトラシモド 2 mg 群：4.0%，プラセボ群：2.1%）および 52 週時（エトラシモド 2 mg 群：5.9%，プラセボ群：2.3%）の発現割合にわずかな不均衡が認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.6.6）。
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，ウロビリノーゲンの 1+以上の結果の発現割合は低く（4 週時で 2 例，0.4%），8 週時より後では認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.6.6）。

Placebo-Controlled UC Pool：尿検査

- エトラシモド 2 mg 群では，Pivotal UC Pool と同様に，Placebo-Controlled UC Pool では尿 pH および尿比重に意味のある変化は認められなかった。投与後および追跡調査来院のいずれの時点でも，尿 pH および尿比重のベースラインからの変化量の中央値は約 0 であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.1.4.2）。エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群のいずれでも，各時点の尿 pH および尿比重はほとんどの治験参加者（90%以上）で正常範囲内であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.6.2）。
- 以下の尿検査項目について，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で意味のある差は認められなかった：検体の外観，色調，ケトン体，尿沈渣検査（鏡検法），亜硝酸塩，タンパク質，グルコースおよび潜血反応（潜血反応の検査は 003 試験で実施した）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.6.7）。

- 尿中ビリルビンはエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群でおおむね均衡がとれていた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.6.7）。

- ウロビリノーゲンの結果は，Pivotal UC Pool と一貫していた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.12.2.6.6 および Table 14.3.12.2.6.7）。

All UC Pool：尿検査

- 尿 pH および尿比重の傾向は，Pivotal UC Pool および Placebo-Controlled UC Pool と一貫していた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.1.4.3.SU）。エトラシモド群とプラセボ群のいずれでも，各時点の尿 pH および尿比重はほとんどの治験参加者（90%超）で正常範囲内であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.2.6.3.SU）。

- Pivotal UC Pool および Placebo-Controlled UC Pool と同様に，検体の外観，色調，ケトン体，尿沈渣検査（鏡検法），亜硝酸塩，タンパク質およびグルコースについて，エトラシモド 2 mg 群，エトラシモド 2 mg 未満群およびプラセボ群で意味のある差は認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.2.6.8.SU）。

- エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で尿ビリルビンの臨床的に意義のある差は認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.2.6.8.SU）。

- ウロビリノーゲンの結果は，Pivotal UC Pool および Placebo-Controlled UC Pool と一貫していた。エトラシモド 2 mg 群では，投与後の 1+以上の発現割合はいずれの時点でも 0.5%以下であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.12.2.6.8.SU）。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

本項では，バイタルサイン［心拍数および血圧（収縮期および拡張期）の第 1 日の値および推移を主に評価］，心電図，検眼鏡検査および肺機能検査の解析結果を示した。

本項では，エトラシモドの臨床開発プログラムの重要な安全性の所見を評価する。中心傾向の評価では，平均値を主要な指標として用いた。

Pivotal UC Pool は，客観的な安全性データの収集方法を一致させた試験で構成されているため，本項の主要 Pool とした。次に，エトラシモド 2 mg の投与例数および投与期間を拡大させた All UC Pool の安全性データを示した。各項の主要 Pool および副次 Pool の一覧については，Table 3 を参照のこと。

4.1. バイタルサイン

他の Pool と異なり，Pivotal UC Pool に含まれる第 3 相試験では，治験実施計画書で標準化した収集方法および評価基準を採用したため，Pivotal UC Pool ではバイタルサインの第 1 日および第 2 日の変化を主に評価した（Table 46）。

- 第 2 相試験と第 3 相試験の間の試験対象集団および手順の違いを以下に示した。

  – 除外基準の心臓の病歴

- 併用する心臓の治療薬ならびにベースライン時の心拍数および心電図異常に関連する治験実施計画書の適格性基準
- 初回投与時の心臓モニタリング手順（心電図の評価方法，モニタリング期時間間，モニタリング後の退院基準）。第 3 相試験では 4 時間，第 2 相試験では 6 時間および 8 時間のモニタリングを実施した。
- 第 2 相試験では，第 2 日または治験薬の投与中断後の投与再開時に治験実施医療機関へのモニタリングは必要ではなかった。

- 先行試験でエトラシモドの投与を受けた治験参加者は，継続試験でエトラシモドの用量を維持または増量したため，All UC Pool には初回用量と継続用量（継続試験の第 1 日）の両方の心臓モニタリングデータ（バイタルサイン，心電図，TEAE）が含まれている。

- Pivotal UC Pool に含まれる試験では，治験薬の投与開始時（初回投与時／第 1 日および必要に応じて第 2 日）に治験実施医療機関で治験参加者を 4 時間以上モニタリングし，治験薬の投与中断後の投与再開時も投与開始時と同様の手順で治験参加者をモニタリングした（Table 46）。治験実施医療機関で実施した 4 時間のモニタリング期間の終了時に治験実施計画書で規定した退院基準を満たさなかった治験参加者では，第 1 日のモニタリングを延長し，第 2 日の 2 回目の投与時のモニタリングを実施することとした。エトラシモドの臨床試験で実施した心血管評価に関するその他の情報を 7.2 項に示した。

特に記載がない限り，第 1 日とは，標準的な投与後 4 時間のモニタリング期間（003 試験および 005 試験では投与後 6 または 8 時間）（Table 46）と，第 1 日の 4 時間超の延長した心臓モニタリングの両方を指す。心拍数，収縮期血圧および拡張期血圧は，座位で測定した。

その他のデータ

- エトラシモドの初回投与時の心拍数および高血圧に対する影響に関連する有害事象については，2.1.5.1 項で考察した。
- 徐脈および房室ブロックのリスクを比較するための文献データを 7.5.1.1 項に示した。

バイタルサインの結果を以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Vital Signs Results and Change from Baseline by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.13.1.1 to 14.3.13.1.2 14.3.13.1.3.SU
Vital Signs Results Shift from Baseline in Categorical Findings	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.13.3.1 to 14.3.13.3.2 14.3.13.3.3.SU
Incidence of Vital Signs Markedly Abnormal Values by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.13.5.1 to 14.3.13.5.2 14.3.13.5.3.SU
Shift summary of Elevated Blood Pressures by Analysis Visit in Subjects at Risk for Hypertension (Pivotal UC Pool)	ISS Table	14.3.13.5.6

Vital Signs in Subjects Who Met Any Markedly Abnormal Criteria (Safety Set)	ISS Listing 120-Day SU Listing	16.3.3.1 16.3.3.1.SU
Vital Signs Heart Rate in Subjects Who Started Beta Blocker During Treatment Period (Pivotal UC Pool)	ISS Listing	16.3.3.2
Day 1		
Vital Signs and Change from Predose on Day 1 by Timepoint	ISS Tables	14.3.14.1.1 to 14.3.14.1.2
Vital Signs Heart Rate and Change from Predose on Day 1 by Timepoint and Use of Beta Blockers (in Subjects Receiving Etrasimod)	ISS Tables	14.3.14.2.1 to 14.3.14.2.2
Vital Signs Heart Rate and Change from Predose on Day 1 by Timepoint and Use of Heart Rate Lowering Antiarrhythmics (in Subjects Receiving Etrasimod)	ISS Tables	14.3.14.2.2.1 to 14.3.14.2.2.2
Incidence of Minimum Vital Signs Heart Rate on Day 1 by Postdose Timepoint	ISS Tables	14.3.14.3.1 to 14.3.14.3.2
Time to Minimum Vital Signs Heart Rate on Day 1	ISS Tables	14.3.14.4.1 to 14.3.14.4.2
Incidence of Vital Signs Markedly Abnormal Values on Day 1 by Postdose Timepoint	ISS Tables	14.3.14.5.1 to 14.3.14.5.2
Incidence of Subjects Who Did not Meet the Discharge Criteria at 4 Hours Postdose on Day 1	ISS Tables	14.3.14.6.1 to 14.3.14.6.2
Vital Signs Heart Rate and Change from Predose on Day 1 in the First 4 Hours by Timepoint – MMRM (Pivotal UC Pool)	ISS Table	14.3.14.7.1
Vital Signs Heart Rate and Change from Predose on Day 1 in the First 4 Hours by Timepoint – MMRM (Study APD334-301)	ISS Table	14.3.14.7.2
Vital Signs Heart Rate and Change from Predose on Day 1 in the First 4 Hours by Timepoints – MMRM (Study APD334-302)	ISS Table	14.3.14.7.3
Day 2		
Vital Signs and Change from Predose on Day 2 by Timepoint (Pivotal UC Pool)	ISS Table	14.3.14.11.1
Treatment Re-initiation		
Vital Signs and Change from Predose at Treatment Reinitiation Visit by Timepoint	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.15.1.1 to 14.3.15.1.2 14.3.15.1.3.SU
Incidence of Minimum Vital Signs Heart Rate at Treatment Reinitiation Visit by Timepoint	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.15.2.1 to 14.3.15.2.2 14.3.15.2.3.SU
Time to Minimum Vital Signs Heart Rate at Treatment Reinitiation Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.15.3.1 to 14.3.15.3.2 14.3.15.3.3.SU

Incidence of Vital Signs Markedly Abnormal Values at Treatment Reinitiation Visit by Timepoint	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.15.4.1 to 14.3.15.4.2 14.3.15.4.3.SU

4.1.1. 心拍数

Pivotal UC Pool では，バタルサインの第 1 日の変化を主に評価した（Table 1 および 4.1 項）。

4.1.1.1. 初回投与時の心拍数の変化

Pivotal UC Pool：初回投与時の心拍数の変化

第 1 日：投与前からの変化量の平均値

- 初回投与後 4 時間のモニタリング期間で認められた時点別の心拍数の投与前からの変化量の平均値（SD）は，エトラシモド 2 mg 群では投与後 3 時間［−7.2 bpm（8.98 bpm）］が最大であり，プラセボ群では投与後 3 時間の心拍数の投与前からの変化量の平均値（SD）は 0.4 bpm（7.93 bpm）であった（Table 39）。

- 時点別の心拍数の投与前からの変化量の平均値（SD）は，投与後 4 時間［エトラシモド 2 mg 群：−6.7 bpm（8.58 bpm），プラセボ群：0.2 bpm（7.85 bpm）］が投与後 3 時間より小さかった（Table 39）。

- エトラシモド 2 mg 群では，第 1 日の心拍数の平均値は 4 時間のモニタリング期間の各時点で 65 bpm 以上であり，第 1 日の最低心拍数の平均値（SD）は 63.7 bpm（9.42 bpm）であった。プラセボ群では，第 1 日の心拍数の平均値は各時点で 75 bpm 以上であり，第 1 日の最低心拍数の平均値（SD）は 71.5 bpm（9.73 bpm）であった（Table 39 および M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.1.1）。

- エトラシモド 2 mg 群では，第 1 日の心拍数の変化量は，心拍数を低下させる抗不整脈薬またはベータ遮断薬を併用した治験参加者と併用しなかった治験参加者で同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.2.2.1 および Table 14.3.14.2.1）。Pivotal UC Pool に含まれる試験で抗不整脈薬（エトラシモド 2 mg 群：29 例）またはベータ遮断薬（エトラシモド 2 mg 群：28 例）を併用した治験参加者数が少ないため，これらの解析には限界がある。

Table 39. Heart Rate (beats/min) and Change from Predose on Day 1 by Timepoint During the Standard 4-Hour In-Clinic Monitoring Period (Pivotal UC Pool)

Timepoint Statistic	Etrasimod 2 mg (N=527)	Placebo (N=260)
Baseline (Predose)		
n	526	260
Mean (SD)	74.1 (10.90)	75.5 (10.23)
Median	72.0	75.0
Min, Max	50, 115	50, 108
1 Hour Postdose		
n	525	260
Mean (SD)	69.4 (10.59)	75.3 (10.96)
Median	69.0	74.0
Min, Max	43, 115	51, 112
Change from Predose to 1 Hour Postdose		
n	524	260
Mean (SD)	-4.8 (8.99)	-0.2 (7.11)
Median	-3.0	0.0
Min, Max	-51, 28	-19, 23
2 Hours Postdose		
n	525	258
Mean (SD)	67.0 (10.28)	75.8 (11.12)
Median	66.0	74.0
Min, Max	44, 111	50, 115
Change from Predose to 2 Hours Postdose		
n	524	258
Mean (SD)	-7.2 (9.40)	0.3 (7.43)
Median	-6.0	0.0
Min, Max	-50, 22	-25, 23
3 Hours Postdose		
n	524	258
Mean (SD)	67.0 (10.23)	76.0 (11.13)
Median	66.0	74.0
Min, Max	42, 103	52, 120
Change from Predose to 3 Hours Postdose		
n	523	258
Mean (SD)	-7.2 (8.98)	0.4 (7.93)
Median	-6.0	0.0
Min, Max	-50, 23	-20, 47
4 Hours Postdose		
n	526	259
Mean (SD)	67.3 (9.95)	75.8 (10.24)
Median	67.0	75.0
Min, Max	44, 103	52, 110
Change from Predose to 4 Hours Postdose		
n	525	259
Mean (SD)	-6.7 (8.58)	0.2 (7.85)
Median	-6.0	0.0
Min, Max	-53, 27	-24, 37

Baseline is defined, by study treatment group received, as the last nonmissing measurement taken on or prior to the study treatment group start date.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.1.1

第 1 日：最低心拍数

- 投与後 3 時間までに最低心拍数に到達した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群で 75%以上，プラセボ群で 80%以上であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.4.1）。

- エトラシモド 2 mg 群では，最低心拍数が 50 bpm 以上であった治験参加者の割合は 95%以上であった。第 1 日の最低心拍数が 55 bpm 未満であった治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群（98 例，18.6%）がプラセボ群（9 例，3.5%）より高かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.3.1）。

- 心臓モニタリングの最終測定時点（心臓モニタリングを延長した治験参加者の最終測定を含む）で初めて最低心拍数に到達したエトラシモド 2 mg 群の 112 例では，第 2～14 日の間に心臓の TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.9.7，2.1.5.1.2 項）。

- いずれの投与群でも，第 1 日の投与後の心拍数が 40 bpm 未満であった治験参加者は認められなかった（Table 40）。

- Pivotal UC Pool の第 1 日の心拍数の最小値は 42 bpm（301 試験の治験参加者 301-[redacted]）であり，この値は投与後 3 時間で認められ，投与後 4 時間の値は 70 bpm に回復した。治験参加者は症状を伴わず，血行動態が安定していた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.1.1 および 301 試験総括報告書 Table 14.3.5.2.6）。治験参加者には，第 1 日に心臓障害（SOC）に分類される TEAE は認められなかった。

Table 40. Summary of Cardiac Effects on Heart Rate on Day 1 (Pivotal UC Pool)

	Result in Pivotal UC Pool	
Parameter Measured on Day 1	**Etrasimod 2 mg**	**Placebo**
Time to Day 1 nadir HR following dose (hours)		
n	526	260
Mean (SD)	2.49 (1.113)	2.18 (1.137)
Median (Min, Max)	2.08 (0.8, 9.9)	2.00 (0.8, 4.3)
Nominal hourly postdose timepoint with minimum HR observed, n (%)		
Hour 1	107 (20.3)	100 (38.5)
Hour 2	178 (33.8)	54 (20.8)
Hour 3	118 (22.4)	59 (22.7)
Hour 4	121 (23.0)	47 (18.1)
Incidence of subject's Day 1 nadir on Day 1 [n (%)][a]		
≥ 65 bpm	223 (42.3)	199 (76.5)
60 to 64 bpm	131 (24.9)	35 (13.5)
55 to 59 bpm	75 (14.2)	17 (6.5)
50 to 54 bpm	85 (16.1)	9 (3.5)
45 to 49 bpm	9 (1.7)	0
40 to 44 bpm	4 (0.8)	0
< 40 bpm	0	0
Subjects not meeting discharge criteria at Hour 4 postdose on Day 1 as determined by Investigator [n (%)]	21 (4.0)	1 (0.4)
Incidence of HR (beats/min) Markedly Abnormal Values on Day 1 by Postdose Timepoint, n (%)		
Predose	526	260
< 40	0	0
< 50	0	0
>100	5 (1.0)	4 (1.5)
1 Hour Postdose	525	260
< 50 and decrease from predose of > 10[b]	3 (0.6)	0
< 40	0	0
< 50	3 (0.6)	0
>100	2 (0.4)	5 (1.9)
2 Hours Postdose	525	258
< 50 and decrease from predose of > 10[b]	5 (1.0)	0
< 40	0	0
< 50	5 (1.0)	0
>100	1 (0.2)	6 (2.3)
3 Hours Postdose	524	258
< 50 and decrease from predose of > 10[b]	5 (1.0)	0
< 40	0	0
< 50	7 (1.3)	0
>100	3 (0.6)	7 (2.7)
4 Hours Postdose	526	259
< 50 and decrease from predose of > 10[b]	2 (0.4)	0
< 40	0	0
< 50	3 (0.6)	0
>100	1 (0.2)	1 (0.4)

a. If minimum heart rate is attained at multiple postdose timepoints, only the earliest timepoint is counted.
b. < 50 bpm and decrease from predose (Baseline) of > 10 bpm postdose on Day 1.
Percentages are based on the number of subjects in the pool unless specified otherwise.
Source: M5.3.5.3 ISS Tables 14.3.14.1.1, 14.3.14.3.1, 14.3.14.4.1, 14.3.14.5.1, and 14.3.14.6.1

第 1 日：50 bpm 以下の心拍数

- エトラシモド 2 mg 群では，第 1 日のベースライン後の心拍数が 50 bpm 未満であった治験参加者は 13 例（2.5%）認められたが，いずれも 40 bpm 未満ではなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.3.1）。これらの 13 例のうち，第 1 日に心臓の TEAE が 4 例（302 試験の治験参加者 302-[redacted]，302-[redacted]，302-[redacted] および 302-[redacted]）に認められ，いずれも SDEI と判定された。これらの TEAE の簡潔な叙述を 7.4.1 項に記載した。

第 1 日：心臓モニタリングの延長

- エトラシモド 2 mg 群では，21 例が第 1 日の投与後 4 時間より後にモニタリングを受けた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.6.1）。
  - 第 1 日のモニタリングを延長した 21 例のうち，4 例（302 試験の治験参加者 302-[redacted]，302-[redacted] および 302-[redacted] ならびに 301 試験の治験参加者 301 [redacted]）は心臓障害（SOC）に分類される TEAE のため治験薬の投与を中止した。これらの事象の簡潔な叙述を 7.4.1 項に記載した。
  - このうち 1 例（302 試験の治験参加者 302-[redacted]）は，投与前の心拍数が 66 bpm であり，投与後 5，6 および 7 時間の心拍数が 50 bpm 未満に減少（投与前からの 10 bpm 超の減少）し，投与後 8 時間の心拍数は 60 bpm に回復した。
  - 臨床的に意義のある血圧の変化または臨床的に重要な事象は認められなかった。
- 第 1 日の投与後 7 時間より後にモニタリングを受けた治験参加者では，心拍数の顕著な異常は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.5.1）。

第 2 日

第 2 日の心拍数の評価を受けた治験参加者（エトラシモド 2 mg 群の 13 例）では，第 1 日と同様に，第 2 日の心拍数の平均値の減少が認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.11.1）。エトラシモド 2 mg 群に認められた第 2 日の各時点の心拍数の平均値（範囲：56.1～58.8 bpm）は，第 1 日の対応する時点より小さかったが，投与前からの減少量の平均値および中央値は，第 2 日が第 1 日より小さかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.11.1 および Table 14.3.14.1.1）。

Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群の 1 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]）は，第 2 日の心拍数の測定値が 50 bpm 未満であり，同日に徐脈（SDEI 分類）の TEAE として報告された。この TEAE の簡潔な叙述を 7.4.1 項に記載した。

治験薬の投与再開

Pivotal UC Pool では，治験薬の投与再開後の心拍数に対するエトラシモド 2 mg の影響について，第 1 日とおおむね同様の傾向が認められたが，心拍数の変化量は第 1 日より小さかった。ただし，対象とした治験参加者数が少ないため（エトラシモド 2 mg 群：9 例，プラセボ群：なし），この評価には限界がある。

- 治験薬の投与再開時の来院では，投与前からの変化量の最大値（投与後 3 時間：−2.4 bpm）は第 1 日より小さかったが（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.15.1.1 および Table 14.3.14.1.1），最低心拍数までの時間の平均値および中央値は，治験薬の投与再開時と第 1 日で同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.15.3.1 および Table 14.3.14.4.1）。

- エトラシモド 2 mg 群の 9 例では，最低心拍数は 7 例で 65 bpm 以上，2 例で 55〜64 bpm であり（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.15.2.1），治験薬の投与再開時の来院では，いずれの時点でも心拍数が 50 bpm 未満または 100 bpm 超であった治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.15.4.1）。

Placebo-Controlled UC Pool：初回投与時の心拍数の変化

第 2 相試験である 003 試験では，治験薬の投与再開来院時の心臓モニタリングおよび第 2 日のモニタリングの延長は必要ではなかった。本項では Pivotal UC Pool が主要 Pool，All UC Pool が副次 Pool であるため，Placebo-Controlled UC Pool については治験薬の投与再開時および第 2 日の心拍数の変化の解析は示さなかった（Table 3）。

第 2 相試験である 003 試験では，初回投与時のモニタリング期間は投与後 6 または 8 時間であり，治験実施医療機関からの退院基準も Pivotal UC Pool に含まれる第 3 相試験とは異なっていた（Table 46）。

<u>第 1 日</u>

- エトラシモド 2 mg 群の初回投与時の心拍数の変化量（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.1.2 および Table 14.3.14.1.1），最低心拍数（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.3.2 および Table 14.3.14.3.1）および心拍数の推移（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.3.2 および Table 14.3.14.3.1）の結果は，Placebo-Controlled UC Pool と Pivotal UC Pool で同様であった。

- Placebo-Controlled UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で認められた心拍数が 40 bpm 未満であった 1 例を除き，エトラシモド 2 mg 群で心拍数が 50 bpm 未満であった治験参加者の割合は，Placebo-Controlled UC Pool と Pivotal UC Pool で同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.5.2 および Table 14.3.14.5.1）。

  – 心拍数が 40 bpm 未満であった 1 例（003 試験の治験参加者 [redacted]）の説明は 7.4.1 項に記載した。

All UC Pool：初回投与時の心拍数の変化

All UC Pool では，第 1 日または第 2 日の心拍数に対するエトラシモドの影響は評価しなかった。All UC Pool では，第 1 日の治験参加者の評価が，エトラシモドの以前の用量を問わず，エトラシモド 2 mg 群に併合して要約されるため，エトラシモド 2 mg 群には先行試験でエトラシモド 2 mg 未満の用量やプラセボを投与された治験参加者も併合されている。したがって，心拍数に対するエトラシモドの影響について，エトラシモドを増量した治験参加者とエトラシモドへの曝露歴がない治験参加者で区別することができない。

治験薬の投与再開

All UC Pool で認められた治験薬の投与再開後の結果（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.15.1.3.SU および Table 14.3.15.3.3.SU）は，Pivotal UC Pool で認められた第 1 日の心拍数の投与前からの減少量の大きさおよび最低心拍数までの時間（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.1.1 および Table 14.3.14.4.1）とおおむね同様であった。

エトラシモド 2 mg 群に認められた時点別の心拍数の平均値および心拍数が 50 bpm 未満であった治験参加者の割合について， All UC Pool の治験薬の投与再開時の来院と Pivotal UC Pool の第 1 日の来院とでは違いが認められた。

- 1 時間ごとの投与後の時点のいずれでも，エトラシモド 2 mg 群の時点別の心拍数の平均値は，All UC Pool の治験薬の投与再開時の来院（平均値の範囲：65.0～71.3 bpm，M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.15.1.3.SU）が Pivotal UC Pool の第 1 日（平均値の範囲：50～69.4 bpm，M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.1.1）より大きかった。
- 投与後の心拍数が 50 bpm 未満であったエトラシモド 2 mg 群の治験参加者は，All UC Pool の治験薬の投与再開時の来院では認められなかったが（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.15.2.3.SU），Pivotal UC Pool の第 1 日では 13 例（2.5%）認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.3.1）。

4.1.1.2. 心拍数の変化量の推移

Pivotal UC Pool：心拍数の変化量の推移

第 1 日の治験薬の投与開始後に認められた心拍数の減少は，最長 52 週間のエトラシモド 2 mg の 1 日 1 回投与後および治験薬の投与中止後では持続しなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.1.1）。心拍数は，投与開始から 2 週間以内に投与前の値に回復した［2 週時のベースラインからの変化量の平均値（SD）：−0.3 bpm（9.63 bpm）］。2 週時は，投与開始後の最初の試験来院であった。2 週時から治験薬の最終投与時および投与中止後の来院まで，心拍数の平均値はエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群でほぼ同様であった。

Pivotal UC Pool では，心拍数が 50 bpm 未満であった治験参加者の割合はエトラシモド 2 mg 群（14 例，2.7%）がプラセボ群（2 例，0.8%）より高かったが，この割合の差は第 1 日のみで認められた。第 1 日の後では，心拍数が 50 bpm 未満であった治験参加者は第 2 日の投与 4 時間後で 1 例，2 週時で 1 例認められた。Pivotal UC Pool に含まれる試験では，いずれの時点でも心拍数が 40 bpm 未満であった治験参加者は認められなかった。心拍数が 100 bpm 超であった治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群（25 例，4.7%）がプラセボ群（27 例，10.4%）より低かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.5.1）。

Placebo-Controlled UC Pool：心拍数の変化量の推移

各投与群で観察した心拍数の推移の傾向は，Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.1.1）と Placebo-Controlled UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.1.2）で同様であった。例外として，投与前からの変化量の平均値は， 2 週時ではエトラシモド 2 mg 未満群（−3.5 bpm）がエトラシモド 2 mg 群（−0.5 bpm）より大きかったが，その後の時点では差は認められなかった。

All UC Pool：心拍数の変化量の推移

All UC Pool では，心拍数の投与前からの変化量の平均値は， 78 週時（1.5 年）で−0.1 bpm（N = 304）， 104 週時（2 年）で 1.3 bpm（N = 121）であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.13.1.3.SU）。

4.1.2. 血圧

4.1.2.1. 初回投与時の血圧の変化

Pivotal UC Pool では，バイタルサインの第 1 日の変化を主に評価した（Table 1 および 4.1 項）。

Pivotal UC Pool：初回投与時の血圧の変化

第 1 日に収縮期血圧および拡張期血圧のわずかな変化が認められたが，臨床的に意義のある変化ではなかった。

- 投与後の最初の 4 時間では，収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値の範囲は，エトラシモド 2 mg 群では−0.5〜−2.2 mmHg であった（プラセボ群では−0.6〜−2.1 mmHg）。エトラシモド 2 mg 群では，投与後の最初の 4 時間に認められた収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は，投与後 2 時間が最大で，投与後 4 時間が最小であった（Table 41）。

- 4 時間のモニタリング期間では，拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値の範囲は，エトラシモド 2 mg 群では−2.5〜−3.9 mmHg であった（プラセボ群では−0.5〜−1.6 mmHg）。エトラシモド 2 mg 群では，投与後の最初の 4 時間で観察した拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は，投与後 2 時間が最大で，投与後 1 時間が最小であった。投与後 4 時間の拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値は，エトラシモド 2 mg 群（−2.7 mmHg）がプラセボ群（−0.5 mmHg）より大きかった（Table 41）。

- 4 時間のモニタリング期間では，収縮期血圧が 90 mmHg 以下，160 mmHg 超または 180 mmHg 超であった治験参加者の割合に一貫した傾向は認められず，エトラシモド 2 mg 群で散発的に認められた収縮期血圧が 90 mmHg 以下，160 mmHg 超または 180 mmHg 超であった治験参加者の割合はいずれも 1.1%以下であった。同様に，拡張期血圧が 50 mmHg 以下，100 mmHg 超または 120 mmHg 超であった治験参加者の割合にも一貫した傾向は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.5.1）。

- Pivotal UC Pool の高血圧の病歴を有する治験参加者またはベースライン時の血圧が 140/90 mmHg 超であった治験参加者では，治験薬の最終投与時にベースライン時の正常値からベースライン後の異常値への変化は各投与群で 1 例に認められた。エトラシモド 2 mg 群の 1 例では，ベースライン時の 140 mmHg 以下の値からベースライン後の 160 mmHg 超の値への変化が認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.5.6）。

Table 41. Systolic and Diastolic Blood Pressure and Change from Predose on Day 1 by Timepoint (Pivotal UC Pool)

Timepoint Statistic	Etrasimod 2 mg (N=527)	Placebo (N=260)
Systolic Blood Pressure (mmHg)		
Predose, n	526	260
Mean (SD)	120.7 (12.51)	121.3 (13.08)
Median (Min, Max)	120.0 (90, 158)	120.0 (90, 174)
1 Hour Postdose, n	525	260
Mean (SD)	119.3 (12.81)	119.2 (12.95)
Median (Min, Max)	119.0 (75, 160)	118.0 (90, 160)
Change from Predose to 1 Hour Postdose, n	524	260
Mean (SD)	-1.4 (9.19)	-2.1 (8.92)
Median (Min, Max)	-1.0 (-42, 28)	-1.0 (-32, 22)
2 Hours Postdose, n	525	258
Mean (SD)	118.5 (12.92)	120.7 (12.76)
Median (Min, Max)	118.0 (80, 163)	120.0 (90, 159)
Change from Predose to 2 Hours Postdose, n	524	258
Mean (SD)	-2.2 (10.00)	-0.6 (9.79)
Median (Min, Max)	-1.0 (-38, 31)	0.0 (-40, 34)
3 Hours Postdose n	525	258
Mean (SD)	119.0 (12.76)	119.7 (13.02)
Median (Min, Max)	119.0 (85, 156)	120.0 (86, 174)
Change from Predose to 3 Hours Postdose, n	524	258
Mean (SD)	-1.7 (9.92)	-1.6 (10.15)
Median (Min, Max)	-1.0 (-35, 35)	-1.0 (-44, 47)
4 Hours Postdose n	526	259
Mean (SD)	120.2 (12.73)	120.6 (12.24)
Median (Min, Max)	120.0 (87, 160)	120.0 (94, 156)
Change from Predose to 4 Hours Postdose, n	525	259
Mean (SD)	-0.5 (9.23)	-0.7 (8.76)
Median (Min, Max)	0.0 (-30, 31)	0.0 (-26, 32)

Table 41. Systolic and Diastolic Blood Pressure and Change from Predose on Day 1 by Timepoint (Pivotal UC Pool)

Timepoint Statistic	Etrasimod 2 mg (N=527)	Placebo (N=260)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)		
Predose, n	526	260
Mean (SD)	75.8 (8.54)	77.2 (9.56)
Median (Min, Max)	75.0 (55, 109)	77.0 (57, 119)
1 Hour Postdose, n	525	260
Mean (SD)	73.3 (8.82)	75.7 (9.18)
Median (Min, Max)	74.0 (45, 98)	75.0 (48, 104)
Change from Predose to 1 Hour Postdose, n	524	260
Mean (SD)	-2.5 (7.03)	-1.5 (6.66)
Median (Min, Max)	-2.0 (-29, 22)	0.0 (-30, 28)
2 Hours Postdose, n	525	258
Mean (SD)	71.8 (8.88)	75.8 (9.04)
Median (Min, Max)	71.0 (45, 104)	76.0 (51, 101)
Change from Predose to 2 Hours Postdose, n	524	258
Mean (SD)	-3.9 (8.04)	-1.4 (7.62)
Median (Min, Max)	-3.0 (-32, 28)	-1.0 (-33, 25)
3 Hours Postdose, n	525	258
Mean (SD)	72.4 (8.91)	75.6 (8.96)
Median	72.0 (42, 109)	76.0 (53, 104)
Change from Predose to 3 Hours Postdose, n	524	258
Mean (SD)	-3.4 (7.99)	-1.6 (7.32)
Median (Min, Max)	-3.0 (-43, 28)	-1.0 (-32, 20)
4 Hours Postdose, n	526	259
Mean (SD)	73.1 (8.32)	76.7 (8.74)
Median (Min, Max)	73.0 (52, 97)	77.0 (53, 100)
Change from Predose to 4 Hours Postdose, n	525	259
Mean (SD)	-2.7 (7.28)	-0.5 (7.13)
Median (Min, Max)	-2.0 (-30, 35)	0.0 (-30, 23)

Predose is defined, by study treatment group received, as the last nonmissing measurement taken on or prior to the study treatment group start date.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.1.1

Placebo-Controlled UC Pool：初回投与時の血圧の変化

- エトラシモド 2 mg 群に認められた初回投与時の収縮期血圧および拡張期血圧に対する影響について，Placebo-Controlled UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.1.2）と Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.1.1）で同様の結果が認められた。これらの影響は臨床的に意義がある変化は認められなかった。

- エトラシモド 2 mg 群に認められた収縮期血圧が 90 mmHg 以下，160 mmHg 超もしくは 180 mmHg 超または拡張期血圧が 50 mmHg 以下，100 mmHg 超もしくは 120 mmHg 超であった治験参加者の割合は，Placebo-Controlled UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.5.2）と Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.5.1）で同様であった。

- 第 1 日の収縮期血圧または拡張期血圧に対するエトラシモドの用量依存的な影響は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.1.2）。

4.1.2.2. 血圧の変化量の推移

Pivotal UC Pool：血圧の変化量の推移

エトラシモド 2 mg 群では，最長 52 週間の投与時の収縮期血圧または拡張期血圧について，プラセボ群と比較して臨床的に意義のある変化は認められなかった。

- エトラシモド 2 mg 群では，プラセボ群と比較して収縮期血圧のわずかな上昇が認められた。エトラシモド 2 mg 群では，プラセボ群との差は約 1～2 mmHg で，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は 40 週時が最大［3.6 mmHg（11.59 mmHg）］であった。プラセボ群では 40 週時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は 1.4 mmHg（10.64 mmHg）であった。これらの収縮期血圧のベースラインからの上昇は， 2 週時から認められたが，2 週間および 4 週間の追跡調査来院では認められなかった（各追跡調査来院のエトラシモド 2 mg 群の治験参加数は 40 例未満，プラセボ群は 10 例以下であるため，結果の解釈には限界がある）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.1.1）。

- いずれの投与群でも，拡張期血圧の推移に臨床的に意義のある変化は認められず，拡張期血圧の変化量はエトラシモド 2 mg 群で約 1～2 mmHg，プラセボ群で 1 mmHg 未満であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.1.1）。

- 血圧の顕著な異常は，収縮期血圧が 90 mmHg 以下，160 mmHg 超もしくは 180 mmHg 超または拡張期血圧が 50 mmHg 以下，100 mmHg 超もしくは 120 mmHg 超と定義した。ベースライン後のいずれかの時点で認められた収縮期血圧および拡張期血圧の顕著な異常の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.5.1）。

  – エトラシモド 2 mg 群では，収縮期血圧が 90 mmHg 以下の治験参加者は 12 例（2.3%），160 mmHg 超の治験参加者は 16 例（3.0%），180 mmHg 超の治験参加者は 1 例（0.2%）認められた。プラセボ群では，収縮期血圧が 90 mmHg 以下の治験参加者は 7 例（2.7%），160 mmHg 超の治験参加者は 3 例（1.2%）認められ，180 mmHg 超の治験参加者は認められなかった。

  – エトラシモド 2 mg 群では，拡張期血圧が 50 mmHg 以下の治験参加者は 9 例（1.7%），100 mmHg 超の治験参加者は 12 例（2.3%）認められ，120 mmHg 超の治験参加者は認められなかった。プラセボ群では，拡張期血圧が 50 mmHg 以下の治験参加者は 4 例（1.5%），100 mmHg 超の治験参加者は 5 例（1.9%）認められ，120 mmHg 超の治験参加者は認められなかった。

  – エトラシモド 2 mg 群では，血圧の顕著な異常の発現割合は各来院時で同様（いずれも 2%未満）であったため，血圧の顕著な異常の発現割合は時間的に分散していると考えられた。

  – いずれの投与群でも，4 週間の追跡調査来院時に血圧の顕著な異常値は認められなかった。2 週間の追跡調査来院では，収縮期血圧値が 90 mmHg 以下であった治験参加者がエトラシモド 2 mg 群で 1 例認められた。

Placebo-Controlled UC Pool：血圧の変化量の推移

エトラシモド 2 mg 群の収縮期血圧および拡張期血圧の結果は，Placebo-Controlled UC Pool と Pivotal UC Pool で同様であった。最長 12 週間のエトラシモド 2 mg または 2 mg 未満の投与により，収縮期血圧または拡張期血圧に対するエトラシモドの用量依存的な影響は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.1.2）。

All UC Pool：血圧の変化量の推移

All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，最長 2.5 年間（42 例）の収縮期血圧または拡張期血圧の推移または治験薬の投与中止後の血圧値に臨床的に意義のある変化は認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.13.1.3.SU）。

4.1.3. 呼吸数，体温および体重

Pivotal UC Pool，Placebo-Controlled UC Pool および All UC Pool では，呼吸数，体温および体重のベースラインからの変化量にエトラシモド群とプラセボ群で臨床的に意義のある差は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.1.1 および Table 14.3.13.1.2 ならびに M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.13.1.3.SU）。 2 週時から治験薬の最終投与時までに呼吸数，体温および体重のベースラインからのわずかな変化がエトラシモド群とプラセボ群の両方で認められたが，いずれも臨床的に意義のある変化とは考えられなかった。

4.2. 心電図

12 誘導心電図の結果を以下の要約表および一覧表（M5.3.5.3）に示した。

12-Lead ECG Results and Change from Baseline by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.13.2.1 to 14.3.13.2.2 14.3.13.2.3.SU
12-Lead ECG Overall Interpretation Shift from Baseline (Pivotal UC Pool)	ISS Tables	14.3.13.4.1.1 to 14.3.13.4.1.2
12-Lead ECG Overall Interpretation Shift from Baseline (Placebo-Controlled UC Pool)	ISS Tables	14.3.13.4.2.1 to 14.3.13.4.2.2
12-Lead ECG Overall Interpretation Shift from Baseline (All UC Pool)	120-Day SU Tables	14.3.13.4.3.1.SU to 14.3.13.4.3.2.SU
Incidence of 12-Lead ECG Markedly Abnormal or Potentially Important Values by Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.13.6.1 to 14.3.13.6.2 14.3.13.6.3.SU
Incidence of Overall 12-Lead ECG Interpretation Values by Evaluator and Analysis Visit	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.13.7.1 to 14.3.13.7.2 14.3.13.7.3.SU
12-Lead ECG Interpretation and Morphological Findings in Subjects Who Had Abnormal Interpretation During Treatment Period (All Indications Pool)	ISS Listing 120-Day SU Listing	16.3.4.1 16.3.4.1.SU

12-Lead ECG Intervals in Subjects Who Met Any Markedly Abnormal or Potentially Important Criteria (All Indications Pool)	ISS Listing 120-Day SU Listing	16.3.4.2 16.3.4.2.SU
Day 1 12-Lead ECG and Change from Predose on Day 1 in the First 4 Hours by Timepoint	ISS Tables	14.3.14.8.1 to 14.3.14.8.2
Incidence of Morphological Findings on Day 1 in the First 4 Hours by Timepoint	ISS Tables	14.3.14.9.1 to 14.3.14.9.2
Day 2 12-Lead ECG and Change from Predose on Day 2 by Timepoint	ISS Tables	14.3.14.12.1 to 14.3.14.12.2
Treatment Re-initiation 12-Lead ECG and Change from Predose on Day 1 in the First 4 Hours by Timepoint	ISS Tables	14.3.14.8.1 to 14.3.14.8.2
12-Lead ECG and Change from Predose at Treatment Reinitiation Visit by Timepoint	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.15.5.1 to 14.3.15.5.2 14.3.15.5.3.SU
Incidence of Morphological Findings on Treatment Reinitiation Visit by Timepoint	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.15.6.1 to 14.3.15.6.2 14.3.15.6.3.SU

4.2.1. Pool 別の 12 誘導心電図の第 1 日の変化および推移

Pivotal UC Pool：心電図の第 1 日の変化および推移

PR 間隔，QRS または QTcF の第 1 日の値または推移にベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.2.1）

- 最も多く認められた房室伝導異常は，第一度房室ブロックであった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.6.1）
  - エトラシモド 2 mg 群に認められた第 1 日の投与後の第一度房室ブロックの発現割合（38 例，7.5%）は，投与前（22 例，4.2%）およびプラセボ群（8 例，3.2%）より高かった。
  - PR 間隔の延長は持続せず， 12 週時および 52 週時に認められた第一度房室ブロックの発現割合はエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で同様であった。
- 第二度（モービッツ 2 型）以上の房室ブロックは認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.6.1）
- エトラシモド 2 mg 群に認められた投与後の PR 間隔が 200 ms 超または 230 ms 超であった治験参加者の割合は，プラセボ群よりいずれも約 2 倍高かったが，この不均衡は 12 週時または 52 週時まで持続しなかった。PR 間隔が 300 ms 超であった治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.6.1）。第 2 日の投与後のいずれかの時点では，PR 間隔が 200 ms 超であった治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.12.1）。

- QTcF が 450 ms 以上（男性）または 470 ms 以上（女性）であった治験参加者の割合は，第 1 日ではエトラシモド 2 mg 群で 1.6%（8 例），プラセボ群で 0.4%（1 例）であり， 52 週時ではエトラシモド 2 mg 群で 1.3%（2 例）であったが，プラセボ群では認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.6.1）。

- 第 1 日では，QTcF が 480 ms 超であった治験参加者が各投与群で 1 例（エトラシモド 2 mg 群では 0.2%）認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.6.1）。この治験参加者については以下に詳細を記載した。

  – 301 試験の治験参加者 301-[redacted] は 40 歳代で，エトラシモド 2 mg の投与を受けた。第 1 日の投与 4 時間後では，QTcF は 493 ms（QT 間隔：510 ms），心電図の心拍数は 54 bpm であった（301 試験総括報告書 Table 14.3.5.1.5 および M5.3.5.3 ISS Listing 16.3.4.2）。第 1 日の投与前では，QT 間隔は 446 ms（QTcF：470 ms），心電図の心拍数は 70 bpm であった。関連する症状は認められず，治験薬の投与は変更されなかった。治験参加者は，QT 間隔とは関係のない理由のため，2 週時の来院後に試験を中止した（301 試験総括報告書 Listing 16.2.1.2 および Listing 16.2.5.4）。試験中止時の来院の QT 間隔は 450 ms（QTcF：470 ms），心電図の心拍数は 68 bpm であった。

- QTcF のベースラインからの 60 ms 超の延長は認められず，第 1 日， 12 週時および 52 週時の QTcF のベースラインからの 30 ms 超の延長の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群でおおむね同様であった（Table 42）。

Table 42. Summary of Cardiac Effects on ECG Parameters Postdose (Pivotal UC Pool)

Analysis Visit Markedly Abnormal Criterion	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%)	Placebo (N=260) n (%)
PR (ms)		
Baseline	518	256
> 200 ms	22 (4.2)	13 (5.1)
> 230 ms	2 (0.4)	3 (1.2)
> 300 ms	0	1 (0.4)
Week 0 Day 1 - Anytime	506	252
> 200 ms	38 (7.5)	9 (3.6)
> 230 ms	12 (2.4)	2 (0.8)
> 300 ms	0	0
Week 0 Day 2 - Anytime	17	1
> 200 ms	1 (5.9)	0
> 230 ms	0	0
> 300 ms	0	0
Week 12	494	232
> 200 ms	20 (4.0)	12 (5.2)
> 230 ms	2 (0.4)	2 (0.9)
> 300 ms	0	0
Week 52 (1 Year)	150	39
> 200 ms	11 (7.3)	3 (7.7)
> 230 ms	0	0
> 300 ms	0	0
QTcF (ms)		
Baseline	518	256
>= 450 (Males) or >= 470 (Females)	5 (1.0)	2 (0.8)
> 480 ms	1 (0.2)	0
Week 0 Day 1 - Anytime	502	250
>= 450 (Males) or >= 470 (Females)	8 (1.6)	1 (0.4)
> 480 ms	1 (0.2)	1 (0.4)
> 30 ms increase from baseline	19 (3.8)	6 (2.4)
> 60 ms increase from baseline	0	0
Week 0 Day 2 - Anytime	17	1
>= 450 (Males) or >= 470 (Females)	0	0
> 480 ms	0	0
> 30 ms increase from baseline	0	1 (100.0)
> 60 ms increase from baseline	0	0
Week 12	491	229
>= 450 (Males) or >= 470 (Females)	3 (0.6)	1 (0.4)
> 480 ms	0	0
> 30 ms increase from baseline	29 (5.9)	14 (6.1)
> 60 ms increase from baseline	0	0
Week 52 (1 Year)	150	38
>= 450 (Males) or >= 470 (Females)	2 (1.3)	0
> 480 ms	0	0
> 30 ms increase from baseline	10 (6.7)	2 (5.3)
> 60 ms increase from baseline	0	0

Table 42. Summary of Cardiac Effects on ECG Parameters Postdose (Pivotal UC Pool)

Analysis Visit Markedly Abnormal Criterion	Etrasimod 2 mg/day (N=527) n (%)	Placebo (N=260) n (%)
AV conduction abnormality		
Baseline	521	257
First-degree AV block	22 (4.2)	12 (4.7)
Second-degree AV block, Mobitz type 1	0	1 (0.4)
Second-degree AV block, Mobitz type 2	0	0
Third-degree AV block or complete AV block	0	0
Week 0 Day 1 - Anytime	510	251
First-degree AV block	38 (7.5)	8 (3.2)
Second-degree AV block, Mobitz type 1	1 (0.2)	1 (0.4)
Second-degree AV block, Mobitz type 2	0	0
Third-degree AV block or complete AV block	0	0
Week 0 Day 2 - Anytime	16	1
First-degree AV block	1 (6.3)	0
Second-degree AV block, Mobitz type 1	0	0
Second-degree AV block, Mobitz type 2	0	0
Third-degree AV block or complete AV block	0	0
Week 12	494	229
First-degree AV block	19 (3.8)	12 (5.2)
Second-degree AV block, Mobitz type 1	0	1 (0.4)
Second-degree AV block, Mobitz type 2	0	0
Third-degree AV block or complete AV block	0	0
Week 52 (1 Year)	152	40
First-degree AV block	11 (7.2)	3 (7.5)
Second-degree AV block, Mobitz type 1	0	0
Second-degree AV block, Mobitz type 2	0	0
Third-degree AV block or complete AV block	0	0

Baseline is defined, by study treatment group received, as the last nonmissing measurement taken on or prior to the study treatment group start date.
Week 0 Day 2 visit includes subjects requiring extended first dose monitoring.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set with data for the specified parameter at the analysis visit by treatment.
If subjects satisfied more than one markedly abnormal criterion per parameter per analysis visit, they were counted once in each criterion.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.6.1

Placebo-Controlled UC Pool：心電図の第 1 日の変化および推移

エトラシモド 2 mg 群に認められた 12 誘導心電図の結果［第 1 日の投与後 4 時間の心電図パラメータのベースラインからの変化および顕著な形態学的異常の発現割合（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.14.9.1 および Table 14.3.14.9.2）］は，Placebo-Controlled UC Pool と Pivotal UC Pool で同様であった。最長 12 週間のエトラシモド 2 mg または 2 mg 未満の投与による用量依存的な影響は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.13.2.2，Table 14.3.13.6.2 および Table 14.3.13.7.2）。

All UC Pool：心電図の推移

エトラシモド 2 mg 群に認められた 12 誘導心電図の結果は，他の Pool と同様であった。いずれの投与群でも，第二度（モービッツ 2 型）以上の房室ブロックは認められなかった。いずれの投与群でも，投与後 52 週間の推移または最長 104 週間（2 年間）の長期投与時の推移に臨床的

に意義のある変化は認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.13.2.3.SU, Table 14.3.13.6.3.SU および Table 14.3.13.7.3.SU）。

4.2.2. ホルター心電図および連続心電図テレメトリー

本項では，治験総括報告書を補足する 003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report の主要な結果（003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report）を示した。

UC 患者を対象とした実施中の第 3 相試験 1 試験，UC 患者を対象とした第 2 相試験 2 試験および健康な治験参加者を対象とした第 1 相試験 8 試験ではホルター心電図または連続心電図テレメトリーのデータの併合解析は実施しなかった。以下に示すとおり，試験別の結果を治験総括報告書に示した。

- 連続テレメトリー：001 試験（第 1 相），002 試験（第 1 相），007 試験（第 1 相）および 008 試験（第 1 相，連続テレメトリーおよびホルター心電図）
- ホルター心電図：003 試験（第 2 相），005 試験（第 2 相），008 試験（第 1 相，連続テレメトリーおよびホルター心電図），110 試験（第 1 相），111 試験（第 1 相），112 試験（第 1 相），115 試験（第 1 相）および 303 試験（第 3 相）

4.2.2.1. 003 試験（第 2 相試験）および 005 試験（003 試験の第 2 相非盲検継続試験）で測定したホルター心電図の解析

本項では，003 試験のエトラシモドへの曝露歴がない治験参加者に認められたエトラシモド 1 mg および 2 mg の初回投与時の心拍数に対する影響と，非盲検継続試験 005 試験のエトラシモド 1 mg または 2 mg の 12 週間の曝露歴がある治験参加者に認められたエトラシモド 2 mg の初回投与時の心拍数に対する影響をプラセボと比較した（003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report）。

いずれの試験でも，治験参加者は投与 24 時間前から投与 24 時間後まで連続 12 誘導ホルター心電計を装着した（モニタリング手順は Table 46 に記載）。ホルター心電図の記録は，試験の詳細および治験薬の割付けを盲検化された中央検査機関が解析した。この評価の主な解析は，12 誘導の連続記録から得られた hHR に基づいていた。

概要

いずれの試験でも，エトラシモド 2 mg の初回投与後に hHR の中程度の減少が認められた。005 試験では，心拍数の変化量は先行試験である 003 試験で投与された治験薬と相関しており，減少量は 003 試験でエトラシモド 2 mg を投与された 005 試験の治験参加者で最小であり，003 試験でプラセボを投与された 005 試験の治験参加者で最大であった。

- 003 試験では，エトラシモドの初回投与後 6 時間の hHR の変化量の平均値は，いずれも投与後 4 時間が最大であり，エトラシモド 2 mg 群で−13.8 bpm，エトラシモド 1 mg 群で −10.4 bpm，プラセボ群で 4.2 bpm であった（Figure 4，003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report Table 14.1.2.2.1）。いずれの投与群でも，投与後 4 時間の hHR の平均値は正常範囲内であった（エトラシモド 2 mg 群：64.9 bpm，エトラシモド 1 mg 群：68.8 bpm，プラセボ群：77.4 bpm）（003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report Table 14.1.1.1）。

- 003 試験に認められた夜間（投与後 12～22 時間）の hHR は，エトラシモド 2 mg 群では投与後 17 および 18 時間（−20.7 bpm），エトラシモド 1 mg 群では投与後 17 時間（−17.9 bpm），プラセボ群では投与後 17 時間（−8.3 bpm）が最大であった（Figure 4，003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report Table 14.1.2.2.1）。いずれの投与群でも，これらの時点の hHR の中央値は正常範囲内であった（エトラシモド 2 mg 群：57.5 bpm，エトラシモド 1 mg 群：58.5 bpm，プラセボ群：69.8 bpm）（003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report Table 14.1.1.1）。

- 005 試験では，心拍数の変化量は先行試験である 003 試験で投与された治験薬と相関しており，初回投与後 6 時間および夜間の hHR の変化量の平均値は，003 試験でプラセボを投与された治験参加者で最大であり，003 試験でエトラシモド 2 mg を投与された治験参加者で最小であった（Figure 5）：

  – 005 試験に認められた初回投与後 6 時間の hHR の変化量の平均値は，003 試験でエトラシモド 2 mg を投与された治験参加者では投与後 5 時間（−4.2 bpm），003 試験でエトラシモド 1 mg を投与された治験参加者では投与後 2 時間（−5.0 bpm），プラセボを投与された治験参加者では投与後 3 時間（−8.6 bpm）が最大であった（Figure 5，003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report Table 14.1.2.2.2）。いずれの投与群でも，これらの時点の hHR の平均値は正常範囲内であった（エトラシモド 2 mg 群：73.7 bpm，エトラシモド 1 mg 群：73.2 bpm，プラセボ群：67.7 bpm）（003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report Table 14.1.1.2）。

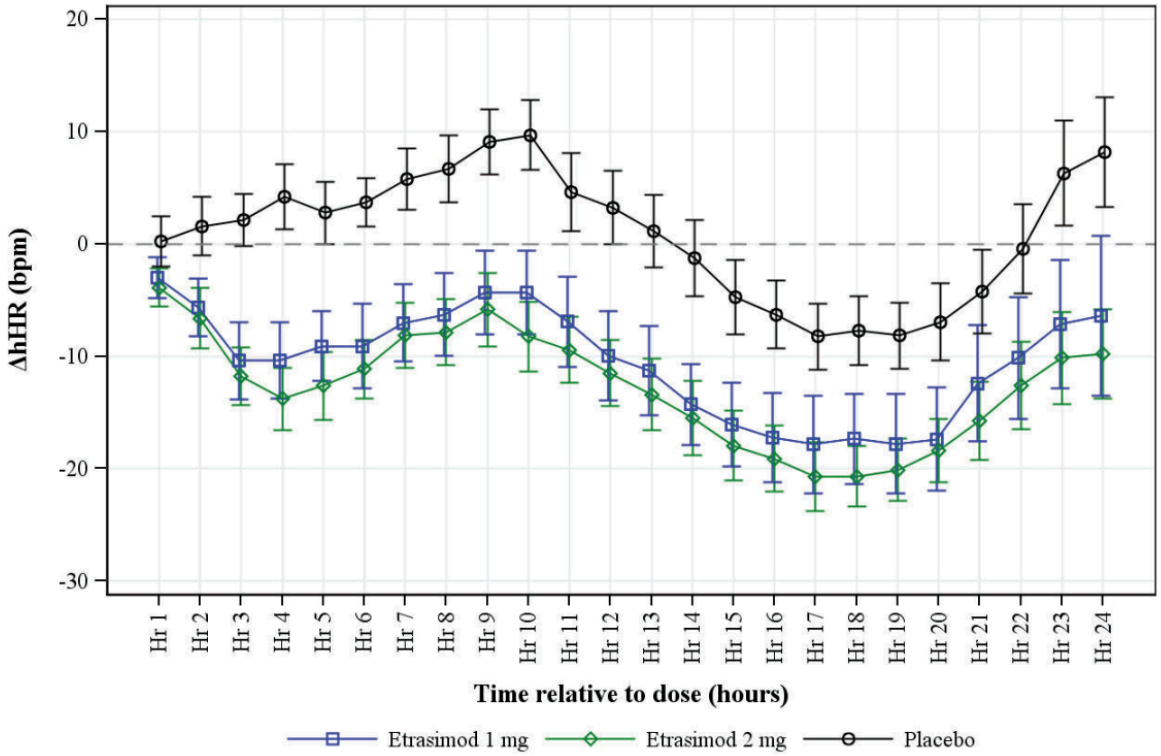
  – 005 試験に認められた夜間の hHR の変化量の平均値は，003 試験でエトラシモド 2 mg を投与された治験参加者では投与後 20 時間（−10.8 bpm），エトラシモド 1 mg を投与された治験参加者では投与後 18 時間（−15.2 bpm），プラセボを投与された治験参加者では投与後 19 時間（−18.6 bpm）が最大であった（Figure 5，003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report Table 14.1.2.2.2）。いずれの投与群でも，これらの時点の hHR の平均値は正常範囲内であった（エトラシモド 2 mg 群：66.5 bpm，エトラシモド 1 mg 群：64.2 bpm，プラセボ群：60.7 bpm）（003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report Table 14.1.1.2）。

  – hHR の全体的な傾向は，1 日の概日リズム[5, 6, 7]と一貫していた。

- 第二度（モービッツ 1 型または 2 型）以上の房室ブロックは認められなかった（003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report Table 14.1.10.2.1）。

- 003 試験のエトラシモド 2 mg 群の 1 例では，一過性の 40 bpm 未満の hHR が認められた（003 試験および 005 試験の Cardiac Safety Report Table 14.1.9.1.1）。この治験参加者（003 試験の治験参加者 [redacted]）については 7.4.1 項に記載した。

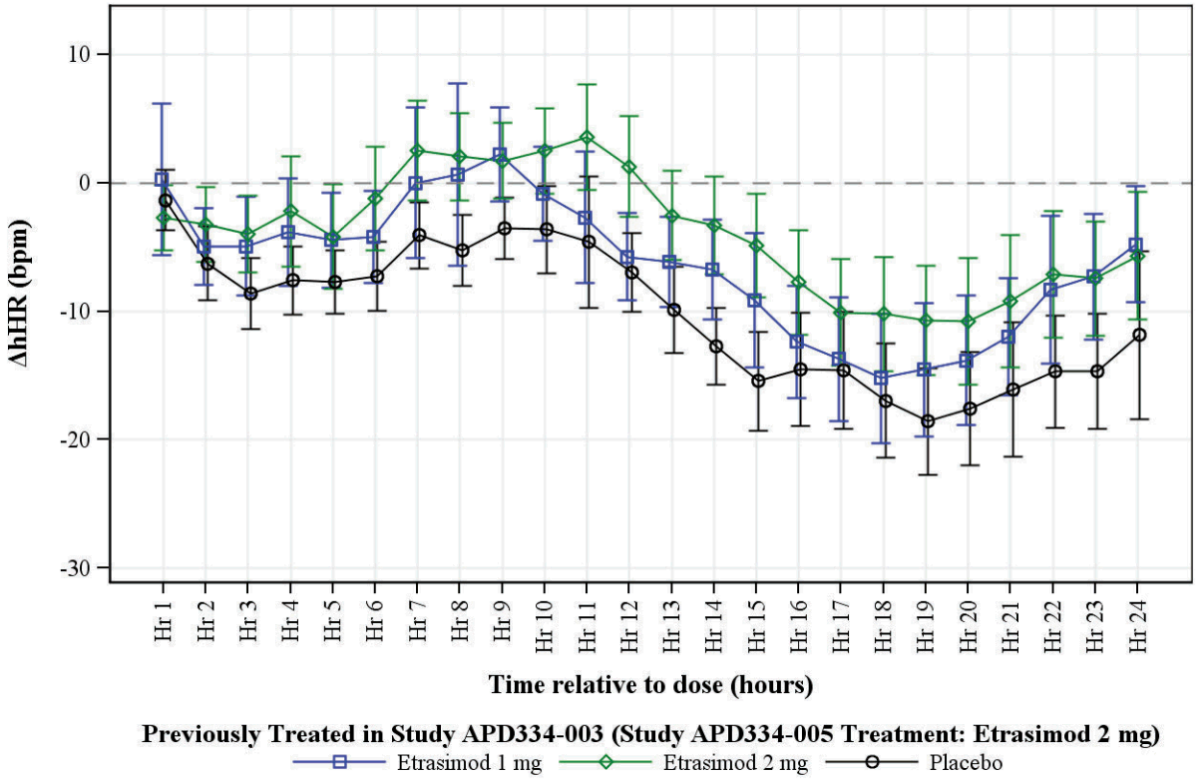
Figure 4. Study APD334-003: Mean Change from Predose Baseline in hHR (ΔhHR_{PD}) by Hour on Day 1 - Comparison of Study Treatments (HR set)



Error bars are 90% CI
Hr, hour. Hr 12 to Hr 22 indicates nighttime

Source: Cardiac Safety Report for Study APD334-003 and Study APD334-005 Figure 14.1.2.2.1

Figure 5. Study APD334-005: Mean Change from Predose Baseline in hHR (ΔhHR_{PD}) by Hour on Day 1 - Comparison of Treatments Received During Parent Study APD334-003 (HR set)



Error bars are 90% CI
Hr, hour. Hr 12 to Hr 22 indicates nighttime

Source: Cardiac Safety Report for Study APD334-003 and Study APD334-005 Figure 14.1.2.2.2

4.3. 検眼鏡検査および OCT

1.1.2.2 項に記載したとおり，併合解析には第 2 相試験（003 試験および 005 試験）の OCT のデータは含まれていないため，Placebo-Controlled UC Pool では要約されていない。

検眼鏡検査および OCT の症例報告書に 2 通りの版が存在したため，本資料の OCT の結果の分類には，「Thickness, Categorical」と「Optical Coherence Tomography」の 2 通りの項目が存在する。本資料の All UC Pool では，これらの項目を 1 項目に併合した。また，ベースライン時とベースライン後で異なる版の症例報告書を使用した治験参加者は欠測データとして扱い，解析から除外した。なお，CFT の増加値がどの程度であれば黄斑浮腫に影響するかについて臨床的に認められた閾値がなく変化の傾向の臨床上の意味は不明であること，また併合解析には解析後に発生した 301 試験の CFT について追記された総括報告書の正誤表の情報は含まれていないことを考慮し，本資料では CFT の評価は実施しなかった。個々の試験で得られた CFT の情報は総括報告書に記載した。

検眼鏡検査および OCT の結果を以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Central Foveal Thickness and Eye Pressure Results and Change from Baseline by Analysis Visit	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.16.1.1 14.3.16.1.3.SU
Ophthalmoscopy Categorical Results Shift from Baseline by Analysis Visit	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.16.2.1 14.3.16.2.3.SU
Optical Coherence Tomography Results Shift from Baseline by Analysis Visit	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.16.3.1 14.3.16.3.3.SU

Pivotal UC Pool：検眼鏡検査および OCT の結果

- エトラシモド 2 mg 群では，52 週時に左右の眼圧のベースラインからの上昇が認められたが，プラセボ群では認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.16.1.1）。
  - 左眼圧：変化量の平均値（SD）はエトラシモド 2 mg 群で 0.3 mmHg（2.65 mmHg），プラセボ群で−1.1 mmHg（3.05 mmHg）であった。
  - 右眼圧：変化量の平均値（SD）はエトラシモド 2 mg 群で 0.2 mmHg（2.46 mmHg），プラセボ群で−1.2 mmHg（3.64 mmHg）であった。
- 検眼鏡検査による黄斑の分類がベースライン時は正常で，12 週時に異常に変化した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群（1.5%）とプラセボ群（1.3%）で同様であった。いずれの投与群でも，ベースライン時は正常で，52 週時に異常に変化した治験参加者は認められなかった。黄斑の所見については，臨床上の意味は評価されなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.16.2.1）。
- OCT の「Thickness, Categorical」の分類がベースライン時は正常で，12 週時に臨床的に意義のある異常および臨床的に意義のない異常に変化した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群（それぞれ 0.3%および 1.4%）とプラセボ群（それぞれ 0.6%および 1.7%）で同様であった。ベースライン時は正常で，52 週時に臨床的に意義のある異常に変化した治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群で 1 例（1.1%）認められ，プラセボ群では認められなかった。52 週時では，利用可能なデータを有する治験参加者がエトラシモド 2 mg 群で 83 例，プラセボ群で 23 例であるため，この評価には限界がある。いずれの投与群でも，ベースライン時は正常で，52 週時に臨床的に意義のない異常に変化した治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.16.3.1）。
- OCT の「Optical Coherence Tomography」の分類がベースライン時は正常で，12 週時に臨床的に意義のある異常に変化した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群で 1.9%であり，プラセボ群では認められなかった。ベースライン時は正常で，12 週時に臨床的に意義のない異常に変化した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群では 3.8%であり，プラセボ群では認められなかった。ベースライン時は正常で，52 週時に臨床的に意義のある異常または臨床的に意義のない異常に変化した治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.16.3.1）。

All UC Pool：検眼鏡検査および OCT の結果

検眼鏡検査および OCT の結果は，Pivotal UC Pool と All UC Pool で同様であった。

- 52 週時では，左右の眼圧のベースラインから変化量の平均値（SD）にエトラシモド 2 mg 群で増加が認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.16.1.3.SU）。
  - 左眼圧：エトラシモド 2 mg 群 0.1 mmHg（3.24 mmHg），プラセボ群−1.1 mmHg（3.05 mmHg）
  - 右眼圧：エトラシモド 2 mg 群 0.4 mmHg（3.61 mmHg），プラセボ群−1.2 mmHg（3.64 mmHg）
- エトラシモド 2 mg 群の検眼鏡検査による黄斑の分類および OCT の分類の結果は，All UC Pool（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.16.2.3.SU および Table 14.3.16.3.3.SU）と Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.16.2.1 および Table 14.3.16.3.1）で同様であった。
  - All UC Pool では，検眼鏡検査による黄斑の分類がベースライン時は正常で，12 週時に異常に変化した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群（1.0%）とプラセボ群（1.3%）で同様であった。ベースライン時は正常で，52 週時に異常に変化した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群で 0.6%であり，プラセボ群では認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.16.2.3.SU）。
  - All UC Pool では，OCT の分類がベースライン時は正常で，12 週時に臨床的に意義のある異常および臨床的に意義のない異常に変化した治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群（それぞれ 0.4%および 2.2%）とプラセボ群（それぞれ 0.5%および 1.8%）で同様であった。ベースライン時は正常で，52 週時に臨床的に意義のある異常に変化した治験参加者は，エトラシモド群で 2 例（0.6%）認められ，プラセボ群では認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.16.3.3.SU）。

4.4. 肺機能検査

Pivotal UC Pool に含まれる試験では，肺活量測定（FEV_1，FVC および FEV_1/FVC 比）および DLCO 測定（可能な場合）を試験開始時および治験実施計画書で規定したベースライン後の時点［例： 12 週時， 52 週時（301 試験のみ）もしくは試験中止時または臨床的に必要な場合］で実施した。Pivotal UC Pool に含まれる第 3 相試験では，スクリーニング時の FEV_1 または FVC が予測値の 70%未満および FEV_1/FVC 比が 0.70 未満の治験参加者は除外した。FEV_1 および／または FVC が予測値の 50%未満に低下した治験参加者は，治験薬の投与を中止し，追跡調査来院を実施することとした。

Pivotal UC Pool に含まれる 301 試験では，軽度の肺疾患（例：喘息，慢性閉塞性肺疾患）の病歴を有する治験参加者を対象に 32 週時も肺機能検査を実施した。これらのデータは，Pivotal UC Pool および Placebo-Controlled UC Pool に含まれている。12 週時から 52 週時の間の試験間で異なる肺機能検査の実施時点を一致させるため，32 週時の肺機能検査の結果を 26 週時に再配置した。All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群の 26 週時の結果には，肺疾患の病歴を問わない治験参加者を対象に第 135 日から第 274 日までに実施された肺機能検査の結果が含まれている。

可能な場合，DLCO 測定は肺活量測定（FVC，FEV_1）と同時に実施した。DLCO 測定は，エトラシモドの臨床開発プログラムすべての治験実施医療機関で実施可能というわけではなかったため，肺活量測定よりも少ない治験参加者で実施された。

1.1.2.2 項に記載したとおり，併合解析には第 2 相試験（003 試験および 005 試験）の肺機能検査のデータは含まれていないため，Placebo-Controlled UC Pool では要約されていない。

規定の肺機能検査の異常が認められた治験参加者を対象とした肺機能検査結果の治験参加者別の一覧を M5.3.5.3 ISS Listing 16.3.6 に示した。

制限事項

これらの解析の制限事項は，COVID-19 の世界的大流行中には，スクリーニング時に実施する肺機能検査の代わりに治験担当医師による肺活量測定の結果を用いたことから，測定法の違いを反映した外れ値がデータに含まれていることである（301 試験総括報告書 9.8.3 項および 302 試験総括報告書 9.8.3 項）。

また，胃腸出血患者の重要な要因であるヘモグロビンによる DLCO の補正のための予測式は，治験実施医療機関の間で基準が異なっていた。

平均値と中央値はおおむね同様であった。肺機能検査の中心傾向の評価では，平均値を主要な指標として用いた。

肺機能検査の結果を以下の表（M5.3.5.3）に要約した。

Pulmonary Function Tests Results and Change from Baseline by Analysis Visit	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.17.1.1 14.3.17.1.3.SU
Incidence of Markedly Abnormal or Potentially Important Pulmonary Function Test Results by Analysis Visit	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.17.2.1 14.3.17.2.3.SU
Incidence of Markedly Abnormal or Potentially Important Pulmonary Function Test Results by Smoking Status and Analysis Visit	ISS Table	14.3.17.3.1

Pivotal UC Pool：肺機能検査の結果

Pivotal UC Pool では，来院別の肺機能検査値のベースラインからの変化量の平均値に臨床的に意義のある変化は認められず，肺活量測定値がベースラインから 20%超減少した治験参加者は認められなかった。この評価の制限事項は，COVID-19 の世界的大流行への対応に関連する可能性のある技術的問題を反映する外れ値がわずかに存在することである。一部の治験参加者を除き，平均値と中央値はおおむね同様であった。

- 12 週時の FEV_1 および FVC のベースラインからの変化量の平均値（SD）について，エトラシモド 2 mg 群［FEV_1：−0.049 L（0.3635 L），FVC：−0.012 L（0.4675 L）］がプラセボ群［FEV_1：−0.019 L（0.3494 L），FVC：−0.005 L（0.4825 L）］より減少した。FEV_1 は，52 週時までにエトラシモド 2 mg 群［FEV_1：−0.068 L（0.4135 L），FVC：−0.039 L

（0.6413 L）］がプラセボ群［FEV_1：−0.108 L（0.4528 L），FVC：0.008 L（0.5858 L）］と比較してさらなる減少は認められなかった。いずれの投与群でも，臨床的に意義のある変化は認められなかった（Table 43）。

- 12 週時の FEV_1/FVC 比のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，投与群間で同様であった［エトラシモド 2 mg 群：0.026 L（0.7447 L），プラセボ群：0.024 L（0.8670 L）］。52 週時では，プラセボと比較してさらなる減少は認められなかった［エトラシモド 2 mg 群：0.016 L（0.6426 L），プラセボ群：−0.062 L（0.2194 L）］（Table 43）。

- 301 試験では，軽度の肺疾患（例：喘息，慢性閉塞性肺疾患）の病歴を有する治験参加者を対象に追加の肺機能検査を実施した。併合解析ではこれらの肺機能検査の結果を 26 週に再配置した。

  – 26 週時で FEV_1，FVC および FEV_1/FVC 比の評価を受けた軽度の肺疾患を有する治験参加者は最大でエトラシモド 2 mg 群で 25 例，プラセボ群で 16 例であり，これらの評価には限界がある（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.17.1.1）。

- DLCO 評価を受けた治験参加者では，DLCO の 12 週時のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群（153 例）では−0.570 mL/min/mmHg（範囲：−65.50～12.36），プラセボ群（66 例）では 0.130 mL/min/mmHg（範囲：−17.90～6.51）であった。52 週時に認められた DLCO のベースラインからの変化量の中央値は，エトラシモド 2 mg 群（47 例）では−0.170 mL/min/mmHg（範囲：−13.14～6.78），プラセボ群（6 例）では −2.840 mL/min/mmHg（範囲：−16.65～1.23）であった。各投与群の治験参加者数が少ないため， 52 週時の評価には限界がある（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.17.1.1）。

- FEV_1，FVC，または DLCO がベースラインから 20%を超える低下を示した治験参加者の割合は，時間の経過とともに増加せず，対応する時点でプラセボと比較して投与群間で同様か，エトラシモド群の方が低かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.17.2.1）。

  – エトラシモド 2 mg 群の 1 例（301 試験の治験参加者 301-[redacted]）は，12 週時の来院時に治験薬の投与中の FEV_1 が予測値の 50%未満であったが，治験担当医師の印象では，この時点で治験参加者は肺活量測定に協力的でなかった。本事象は SDEI とみなされ，7.4.4 項で説明されている。この治験参加者には，COVID-19 の制限のため，ベースライン時の評価がなかった。呼吸器症状は報告されていない。

Table 43. Pulmonary Function Tests Results and Change from Baseline by Analysis Visit (Pivotal UC Pool)

Analysis Visit Statistics	Etrasimod 2 mg/day (N=527)	Placebo (N=260)
Forced Expiratory Volume in 1 Second (L)		
Baseline, n	522	256
Mean (SD)	3.514 (0.8976)	3.624 (0.9053)
Median (Min, Max)	3.480 (1.55, 7.30)	3.510 (1.71, 6.33)
Week 12, n	463	223
Mean (SD)	3.440 (0.9001)	3.649 (0.8946)
Median (Min, Max)	3.360 (1.52, 8.00)	3.600 (1.53, 6.09)
Change from Baseline to Week 12, n	459	220
Mean (SD)	−0.049 (0.3635)	−0.019 (0.3494)
Median (Min, Max)	−0.050 (−2.28, 3.30)	−0.010 (−1.41, 1.19)
Week 52 (1 Year), n	159	41
Mean (SD)	3.301 (0.9554)	3.521 (0.9343)
Median (Min, Max)	3.170 (1.50, 6.35)	3.450 (2.07, 5.49)
Change from Baseline to Week 52 (1 Year), n	156	40
Mean (SD)	−0.068 (0.4135)	−0.108 (0.4528)
Median (Min, Max)	−0.080 (−2.64, 1.45)	−0.100 (−1.16, 0.96)
Forced Vital Capacity (L)		
Baseline, n	522	256
Mean (SD)	4.281 (1.1019)	4.382 (1.1432)
Median (Min, Max)	4.190 (1.93, 10.30)	4.250 (0.41, 7.53)
Week 12, n	463	223
Mean (SD)	4.245 (1.0959)	4.440 (1.0734)
Median (Min, Max)	4.120 (2.02, 9.30)	4.330 (1.92, 7.13)
Change from Baseline to Week 12, n	459	220
Mean (SD)	−0.012 (0.4675)	−0.005 (0.4825)
Median (Min, Max)	−0.030 (−2.85, 3.06)	0.000 (−2.26, 2.21)
Week 52 (1 Year), n	159	41
Mean (SD)	4.063 (1.1121)	4.395 (1.0812)
Median (Min, Max)	4.030 (1.89, 7.39)	4.520 (2.72, 6.82)
Change from Baseline to Week 52 (1 Year), n	156	40
Mean (SD)	−0.039 (0.6413)	0.008 (0.5858)
Median (Min, Max)	−0.040 (−5.21, 1.52)	0.045 (−1.13, 2.01)
FEV_1/FVC (L/L)		
Baseline, n	520	255
Mean (SD)	0.852 (0.4477)	0.892 (0.6918)
Median (Min, Max)	0.820 (0.52, 8.90)	0.830 (0.50, 9.00)
Week 12, n	461	222
Mean (SD)	0.885 (0.6906)	0.887 (0.6720)
Median (Min, Max)	0.810 (0.56, 9.80)	0.830 (0.52, 8.30)
Change from Baseline to Week 12, n	457	219
Mean (SD)	0.026 (0.7447)	0.024 (0.8670)
Median (Min, Max)	−0.010 (−8.02, 8.80)	0.000 (−8.03, 7.39)
Week 52 (1 Year), n	158	40
Mean (SD)	0.861 (0.5848)	0.805 (0.1010)
Median (Min, Max)	0.815 (0.64, 8.10)	0.825 (0.50, 1.00)
Change from Baseline to Week 52 (1 Year), n	155	39
Mean (SD)	0.016 (0.6426)	−0.062 (0.2194)
Median (Min, Max)	−0.010 (−3.16, 7.27)	−0.010 (−1.30, 0.13)

Table 43. Pulmonary Function Tests Results and Change from Baseline by Analysis Visit (Pivotal UC Pool)

Analysis Visit Statistics	Etrasimod 2 mg/day (N=527)	Placebo (N=260)
Forced Expiratory Flow 25-75 (L/sec)		
Baseline, n	398	205
Mean (SD)	3.699 (1.3611)	3.864 (1.3944)
Median (Min, Max)	3.570 (0.45, 8.00)	3.750 (0.69, 8.24)
Week 12, n	368	177
Mean (SD)	3.381 (1.4126)	3.817 (1.4428)
Median (Min, Max)	3.280 (0.00, 9.40)	3.800 (0.66, 7.57)
Change from Baseline to Week 12, n	339	171
Mean (SD)	−0.235 (0.9083)	−0.064 (0.9071)
Median (Min, Max)	−0.190 (−4.34, 6.70)	−0.040 (−3.00, 6.88)
Week 52 (1 Year), n	130	31
Mean (SD)	3.343 (1.5036)	3.591 (1.3501)
Median (Min, Max)	3.225 (0.00, 9.22)	3.590 (1.02, 6.53)
Change from Baseline to Week 52 (1 Year), n	108	27
Mean (SD)	−0.267 (0.9718)	−0.394 (0.6923)
Median (Min, Max)	−0.215 (−4.31, 2.91)	−0.320 (−2.00, 1.07)

Baseline is defined, by study treatment group received, as the last nonmissing measurement taken on or prior to the study treatment group start date.
Post-baseline data is presented as collected, even if the subject has no baseline assessment.
Source: M5.3.5.3 ISS Table 14.3.17.1.1

All UC Pool：肺機能検査の結果

Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.17.1.1 および Table 14.3.17.2.1）と比較して治験参加者数が多く，エトラシモド 2 mg への曝露期間が全体的に長い All UC Pool（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.17.1.3.SU および Table 14.3.17.2.3.SU）の肺活量測定の結果は，エトラシモドによる肺機能に対する臨床的に意義のある変化がないことを裏付けていた。

- いずれの投与群でも，12 週時および 52 週時における肺活量測定値（FEV_1，FVC，FEV_1/FVC 比または DLCO）のベースラインからの変化量の平均値は，All UC Pool（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.17.1.3.SU）と Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.17.1.1）で同様であった。

- エトラシモド 2 mg 群の肺活量測定値のベースラインからの変化量の平均値は，78 週時（1.5 年）（FEV_1：−0.157 L，FVC：−0.118 L，FEV_1/FVC 比：−0.011，DLCO：0.667 mL/min/mmHg）および 104 週時（2 年）（FEV_1：−0.172 L，FVC：−0.085 L，FEV_1/FVC 比：0.170，DLCO：−1.536 mL/min/mmHg）で，52 週時（FEV_1：−0.053 L，FVC：0.071 L，FEV_1/FVC 比：0.021，DLCO：−0.586 mL/min/mmHg）と同様であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.17.1.3.SU）。

- 肺活量測定値がベースラインから 20%超減少した治験参加者の発現割合は All UC Pool（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.17.2.3.SU）と Pivotal UC Pool（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.17.2.1）の間で同様であり，12 週時の FEV_1（All UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 2.5%，プラセボ群 4.1%，Pivotal UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 1.7%，プラセボ群

4.1%），FVC（All UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 2.4%，プラセボ群 3.6%，Pivotal UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 1.5%，プラセボ群 3.6%）または DLCO（All UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 7.5%，プラセボ群 6.1%，Pivotal UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 9.2%，プラセボ群 6.1%）および 52 週時の FEV_1（All UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 3.3%，プラセボ群 10.0%，Pivotal UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 2.6%，プラセボ群 10.0%），FVC（All UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 2.0%，プラセボ群 5.0%，Pivotal UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 2.6%，プラセボ群 5.0%）または DLCO（All UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 7.0%，プラセボ群 16.7%，Pivotal UC Pool：エトラシモド 2 mg 群 4.3%，プラセボ群 16.7%）であった。

- 用量依存的な影響の評価は実施しなかった。なお，第 2 相試験である 003 試験（エトラシモド 2 mg 未満の用量を評価した唯一の試験）での肺機能検査のデータは含まれていない。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

本項では，安全性データ（主な TEAE，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った TEAE，SDEI を含む）を内因性［性別，年齢，人種，民族，病変の広がりによる病型分類（以下，病型），ベースライン時の MMS］および外因性（曝露期間，地域，ベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無およびベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無）要因による部分集団ごとに要約した。

Pivotal UC Pool は，内因性および外因性要因（疾患固有の要因を除く）の解析を考察する主要 Pool である。301 試験と 302 試験は適格性基準が同じであったため，Pivotal UC Pool の投与群では，ベースライン時の要因ごとの治験参加者数がより厳密に均衡がとれている。

各 Pool の安全性解析対象集団に占める割合が 5%未満または 95%超の部分集団では，推定値（CI など）は算出しなかった。

本項では，Pool（Pivotal UC Pool または All UC Pool）別に結果を提示した。提示する結果は，各部分集団の PT 別の主な TEAE，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った TEAE および SDEI の評価とした。ベースライン時の 65 歳以上の高齢者など，特定の人口統計学的特性は治験参加者数が少ないため，一部の内因性および外因性要因による部分集団解析の解釈には限界がある。

5.1. 内因性要因

5.1.1. 性別

主な TEAE，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った TEAE および SDEI に関する性別（男性，女性）ごとの部分集団解析では，部分集団間または各部分集団と全体集団の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

Extent of Exposure to Study Treatment by Sex	ISS Tables 120-Day SU Table	14.1.6.1.1 to 14.1.6.1.2 14.1.6.1.3.SU
Extent of Exposure to Study Treatment by Sex and Age	120-Day SU Table	14.1.6.5.3.SU

Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term, and Sex	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.11.1.1 to 14.3.11.1.2 14.3.11.1.3.SU
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Sex	ISS Table	14.3.1.4.7
Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term, and Sex	ISS Table	14.3.1.5.7
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, Preferred Term, and Sex	ISS Table	14.3.6.1.1

5.1.1.1. 性別ごとの曝露状況

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，治験薬の総曝露量［女性：395.3 mg（278.73 mg），男性：345.4 mg（261.87 mg）］および総曝露期間［女性：28.23 週（19.909 週），男性：24.67 週（18.705 週）］の平均値（SD）は男性よりも女性で大きかったが，総曝露人年（男性：135.7 人年，女性：129.9 人年）は男性で大きかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.6.1.1）。

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，治験薬の総曝露量および総曝露期間（週）の平均値は男性と女性で同様であった。All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，曝露期間が 52 週以上の治験参加者は女性が 211 例，男性が 291 例，曝露期間が 104 週以上の治験参加者は女性が 52 例，男性が 65 例であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.1.6.1.3.SU）。

5.1.1.2. 性別ごとの主な TEAE

- Pivotal UC Pool では，主な TEAE の発現割合は男性と女性で同様であった。エトラシモド 2 mg 群の主な TEAE の EAIR は，女性が男性より低かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.1.1）：

  – 男性：エトラシモド 2 mg 群 32.8%（EAIR 0.92），プラセボ群 21.7%（EAIR 0.63）

  – 女性：エトラシモド 2 mg 群 30.4%（EAIR 0.70），プラセボ群 18.2%（EAIR 0.52）

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルは男性と女性で同様であった。男性または女性に認められた個々の PT の発現割合は，いずれも 8%未満であった。男性と女性のいずれでも，発現割合が高かった主な TEAE の PT は，潰瘍性大腸炎（男性：6.3%，女性：5.4%）および頭痛（男性：5.6%，女性：7.9%）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.1.1）。

  – エトラシモド 2 mg 群では，尿路感染の TEAE の発現割合は女性（3.3%）が男性（0.7%）より高く，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE の発現割合は男性（3.1%）が女性（0.8%）より高かった。

- All UC Pool では，主な TEAE の発現割合は男性と女性で大きな違いはなかった。エトラシモド 2 mg 群の主な TEAE の EAIR は，男性（0.81）が女性（1.02）より低かった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.1.3.SU）。

5.1.1.3. 性別ごとの重篤な有害事象

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，重篤な有害事象の発現割合は男性（4.9%，EAIR 0.10）と女性（5.0%，EAIR 0.09）で同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.7）。

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，男性および女性に認められた重篤な有害事象の SOC 別および PT 別の発現割合はいずれも低かった（各 SOC の発現割合は 3%未満，EAIR は 0.05 以下）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.7）。

  – 男性と女性のいずれでも，最も多く認められた重篤な有害事象の SOC は胃腸障害（男性：2.1%，女性：2.5%）であり，胃腸障害（SOC）のうち，最も多く認められた PT は潰瘍性大腸炎（男性と女性のいずれも 1.7%）であった。

5.1.1.4. 性別ごとの治験薬の投与中止に至った TEAE

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は男性（3.8%，EAIR 0.08）と女性（5.8%，EAIR 0.11）で同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.7）。

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，男性および女性で治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC 別および PT 別の発現割合はいずれも低かった（各 SOC の発現割合は 3%未満，EAIR は 0.05 以下）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.7）。

  – 男性と女性のいずれでも，最も多く認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC は胃腸障害（それぞれ 1.7%および 2.5%），PT は潰瘍性大腸炎（それぞれ 1.7%および 2.1%）であった。

5.1.1.5. 性別ごとの SDEI

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，SDEI の発現割合は男性（7.7%，EAIR 0.16）と女性（7.1%，EAIR 0.13）で同様であった。心血管系事象，感染症および肝障害の SDEI 分類の PT は，男性と女性でおおむね均衡がとれていた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.1.1）。

5.1.2. 年齢

主な TEAE，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った TEAE および SDEI に関する年齢（中央値以下または中央値超，65 歳未満または 65 歳以上）ごとの部分集団解析では，部分集団間または各部分集団と全体集団の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

一部の部分集団では，個々の試験および Pool の治験参加者数が十分ではないため，解析結果はばらつきが大きく，他の年齢の部分集団と異なるように見える場合がある。

Extent of Exposure to Study Treatment by Age	ISS Tables	14.1.6.2.1 to 14.1.6.2.2
	120-Day SU Table	14.1.6.2.3.SU

Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term and Age	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.11.2.1 to 14.3.11.2.2 14.3.11.2.3.SU
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Age (Pivotal UC Pool and All Indications Pool)	ISS Table	14.3.1.4.8
Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term, and Age (Pivotal UC Pool and All Indications Pool)	ISS Table	14.3.1.5.8
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, Preferred Term, and Age (Pivotal UC Pool)	ISS Table	14.3.6.2.1

5.1.2.1. 年齢ごとの曝露状況

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，治験薬の総曝露量および総曝露期間（週）の平均値は年齢による部分集団の間で同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.6.2.1）。
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，治験薬の総曝露人年は年齢が中央値以下の部分集団と中央値超の部分集団の間で同様であった。治験参加者数の不均衡のため，治験薬の総曝露人年は年齢が 65 歳未満の部分集団［249.9 人年（N = 498）］が 65 歳以上の部分集団［15.7 人年（N = 29）］より大きかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.6.2.1）。
- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，治験薬の総曝露量および総曝露期間（週）の平均値は年齢による部分集団の間で同様であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.1.6.2.3.SU）。

5.1.2.2. 年齢ごとの主な TEAE

- Pivotal UC Pool の年齢が中央値（38 歳）以下および中央値超の部分集団では，主な TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群がプラセボ群より高かった。年齢が 65 歳以上の部分集団のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE の発現割合は低かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.2.1）：
  - 年齢が中央値（38 歳）以下：エトラシモド 2 mg 群 30.6%（EAIR 0.84），プラセボ群 20.8%（EAIR 0.60）
  - 年齢が中央値（38 歳）超：エトラシモド 2 mg 群 32.8%（EAIR 0.77），プラセボ群 19.8%（EAIR 0.57）
  - 65 歳未満：エトラシモド 2 mg 群 32.3%（EAIR 0.82），プラセボ群 20.2%（EAIR 0.57）
  - 65 歳以上：エトラシモド 2 mg 群 22.6%（EAIR 0.59），プラセボ群 23.5%（EAIR 0.99）
- Pivotal UC Pool では，主な TEAE のプロファイルは年齢による部分集団の間で同様であった。年齢別部分集団の個々の PT の発現割合は，いずれも 12%未満であった。各部分集団

（年齢が中央値以下の部分集団を除く）で最も多く認められた主な PT は頭痛であり，心臓，肝臓関連または感染症の PT の発現割合に部分集団間で顕著な差は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.2.1）。

  - 年齢が 65 歳以上の部分集団では，65 歳未満の部分集団と比較して，頭痛（65 歳以上：3 例，9.7%，EAIR 0.21，65 歳未満：32 例，6.5%，EAIR 0.13）および無力症（65 歳以上：2 例，6.5%，EAIR 0.13，65 歳未満：5 例，1.0%，EAIR 0.02）の発現割合が高かった。

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE の発現割合は年齢による部分集団の間で同様であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.2.3.SU）。

  - 年齢が中央値（39 歳）以下：エトラシモド 2 mg 群 55.8%（EAIR 0.89），プラセボ群 33.5%（EAIR 1.09）

  - 年齢が中央値（39 歳）超：エトラシモド 2 mg 群 55.4%（EAIR 0.89），プラセボ群 30.3%（EAIR 0.99）

  - 65 歳未満：エトラシモド 2 mg 群 55.8%（EAIR 0.89），プラセボ群 33.1%（EAIR 1.08）

  - 65 歳以上：エトラシモド 2 mg 群 53.4%（EAIR 0.88），プラセボ群 17.4%（EAIR 0.60）

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルは年齢による部分集団の間で同様であった。各部分集団で多く認められた主な PT は潰瘍性大腸炎，COVID-19，リンパ球減少症および頭痛であり，心臓，肝臓関連または感染症の PT の発現割合に部分集団間で顕著な差は認められなかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.2.3.SU）。

  - 年齢が 65 歳以上の部分集団では，65 歳未満の部分集団と比較して，頭痛（65 歳以上：6 例，10.3%，EAIR 0.10，65 歳未満：57 例，5.8%，EAIR 0.06）および無力症（65 歳以上：3 例，5.2%，EAIR 0.05，65 歳未満：8 例，0.8%，EAIR < 0.01）の発現割合が高かった。

5.1.2.2.1. 18 歳未満の治験参加者に認められた TEAE

18 歳未満の治験参加者は少なく（N = 3），年齢による部分集団解析には含まれなかった。18 歳未満の治験参加者では，重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は，プラセボ群で 1 例に認められた（7.4.9 項）。

5.1.2.3. 年齢ごとの重篤な有害事象

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，重篤な有害事象の発現割合は年齢による部分集団の間で同様であった（6%未満，EAIR 0.12 以下）。年齢が 65 歳以上の部分集団では，重篤な有害事象は 1 例（SOC：感染症および寄生虫症，PT：COVID-19）のみに認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.8）。

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，重篤な有害事象の SOC 別および PT 別の発現割合は年齢による部分集団の間で同様であった（各 SOC の発現割合は 4%未満，EAIR は 0.07 以下）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.8）。

5.1.2.4. 年齢ごとの治験薬の投与中止に至った TEAE

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は年齢による各部分集団で 6%未満（EAIR 0.12 以下）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.8）。

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，年齢による各部分集団で治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC 別および PT 別の発現割合は低かった（3.2%以下，EAIR 0.06 以下）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.8）。

5.1.2.5. 年齢ごとの SDEI

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群に認められた年齢による部分集団ごとの SDEI の発現割合を以下に示した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.2.1）。

  – 年齢が中央値（38 歳）以下：エトラシモド 2 mg 群 4.2%（EAIR 0.09），プラセボ群 6.3%（EAIR 0.16）

  – 年齢が中央値（38 歳）超：エトラシモド 2 mg 群 10.7%（EAIR 0.20），プラセボ群 4.3%（EAIR 0.11）

  – 65 歳未満：エトラシモド 2 mg 群 6.9%（EAIR 0.14），プラセボ群 5.3%（EAIR 0.13）

  – 65 歳以上：エトラシモド 2 mg 群 16.1%（EAIR 0.32），プラセボ群 5.9%（EAIR 0.18）

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，SDEI の分類別および PT 別の発現割合は，年齢が中央値以下の部分集団が中央値超の部分集団より低かった。年齢が中央値超の部分集団で最も多く認められた SDEI 分類は心血管系事象（6.5%，EAIR 0.12）であり，肝障害（SDEI 分類）の発現割合は 0.8%（EAIR 0.01）のみであった。年齢が中央値以下の部分集団で最も多く認められた SDEI 分類は肝障害（1.9%，EAIR 0.04）であり，心血管系事象（SDEI 分類）の発現割合は 1.1%（EAIR 0.02）のみであった。感染症（SDEI 分類）の発現割合は，年齢が中央値超の部分集団（3.1%，EAIR 0.05）が中央値以下の部分集団（0.8%，EAIR 0.02）より高かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.2.1）。

- 年齢が 65 歳以上の部分集団では，65 歳未満の部分集団と比較して，感染症（SDEI 分類）および心血管系事象（SDEI 分類）を発現した治験参加者の割合が高かった。治験参加者数は部分集団間で均衡がとれていなかった（65 歳以上：N = 31，65 歳未満：N = 496）。

  – 年齢が 65 歳以上の部分集団のエトラシモド 2 mg 群では，最も多く認められた SDEI 分類は感染症（3 例，9.7%，EAIR 0.19）であり，PT は COVID-19，COVID-19 肺炎，ウイルス性肺炎およびサイトメガロウイルス感染が各 1 例（3.2%，EAIR 0.06）であった。年齢が 65 歳未満の部分集団では，感染症（SDEI 分類）は 7 例（1.4%，EAIR 0.03）に認められた。

– 年齢が 65 歳以上の部分集団のエトラシモド 2 mg 群では，心血管系事象（SDEI 分類）は 2 例（6.5%，EAIR 0.12）に認められ，PT は洞性徐脈および高血圧が各 1 例（3.2%，EAIR 0.06）であった。年齢が 65 歳未満の部分集団では，心血管系事象（SDEI 分類）は 18 例（3.6%，EAIR 0.07）に認められた。

5.1.3. 人種

主な TEAE，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った TEAE および SDEI に関する人種（症例報告書の記載に基づく）ごとの部分集団解析では，部分集団間または各部分集団と全体集団の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。部分集団間で治験参加者数および曝露状況が異なり，解釈には限界がある。

Extent of Exposure to Study Treatment by Race	ISS Tables 120-Day SU Table	14.1.6.3.1 to 14.1.6.3.2 14.1.6.3.3.SU
Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term, and Race	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.11.3.1 to 14.3.11.3.2 14.3.11.3.3.SU
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Race	ISS Table	14.3.1.4.9
Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term, and Race	ISS Table	14.3.1.5.9
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, Preferred Term, and Race	ISS Table	14.3.6.3.1

5.1.3.1. 人種ごとの曝露状況

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，治験薬の総曝露期間の平均値（白人：27.64 週，アジア人：20.21 週），総曝露量の平均値（SD）［白人：387.0 mg（272.65 mg），アジア人：283.0 mg（236.86 mg）］および総曝露人年（白人：228.9 人年，アジア人：26.7 人年）は，白人でアジア人よりも大きかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.6.3.1）。

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，治験薬の総曝露期間の平均値（白人：61.83 週，アジア人：42.90 週），総曝露量の平均値（SD）［白人：865.6 mg（515.75 mg），アジア人：600.6 mg（399.41 mg）］および総曝露人年（白人：872.1 人年，アジア人：173.5 人年）は，白人でアジア人よりも大きかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.1.6.3.3.SU）。

5.1.3.2. 日本人集団の安全性

日本人集団の安全性は，主に Japanese Placebo-Controlled UC Pool（302 試験の日本人集団，203 試験および 308 試験）の結果を用いて要約する。

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

5.1.3.2.1. 医薬品の曝露

5.1.3.2.1.1. 全般的な曝露状況

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

治験薬の総曝露期間の平均値は，エトラシモド 2 mg 群［51 例，27.87 週（SD：19.476）］でエトラシモド 1 mg 群［17 例，12.05 週（SD：1.235）］およびプラセボ群［34 例，17.34 週（SD：13.581）］と比較して長かった。エトラシモド 2 mg 群の総曝露人年は 27.2 人年であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.1.6.2.b.j）。

- Japanese Placebo-Controlled UC Pool に含まれる 3 試験のうち，308 試験では治験薬の予定投与期間（先行試験から通算して 52 週）が他の試験（12 週）よりも長いデザインであったことを反映して，エトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群では，治験薬の総曝露期間が 26 週以上および 52 週以上の治験参加者が含まれた。

- 本 Pool 内の試験のうち，2 mg 未満のエトラシモドの投与を計画した試験は 203 試験のみで投与量は 1 mg であった。

Japanese All UC Pool

エトラシモド 2 mg 群（93 例）の治験薬の総曝露期間の平均値は 90.56 週（SD：61.396）であり，Japanese Placebo-Controlled UC Pool のエトラシモド 2 mg 群と比較して長かった。エトラシモド 2 mg 群の総曝露人年は 161.4 人年であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.1.6.3.j）。

- 303 試験は治験参加者全員がエトラシモド 2 mg の投与を受けるデザインであったことを反映して，エトラシモド 1 mg 群［17 例，12.05 週（SD：1.235）］およびプラセボ群［34 例，17.34 週（SD：13.581）］の総曝露期間は Japanese Placebo-Controlled UC Pool と一致していた。

5.1.3.2.1.2. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

年齢の中央値はエトラシモド 2 mg 群で 50 歳，エトラシモド 1 mg 群で 38 歳，プラセボ群で 43 歳であった。18 歳未満の治験参加者はプラセボ群の 1 例のみであった。65 歳以上の治験参加者はエトラシモド 2 mg 群で 4 例（7.8%），エトラシモド 1 mg 群で 1 例（5.9%）およびプラセボ群で 1 例（2.9%）であった。投与群別の男性の割合は平均値で 61.8%～64.7%であり，人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.1.3.2.j）。

ベースライン時の疾患特性（ベースライン時の MMS の平均値および中央値ならびにベースライン時の RB サブスコア，SF サブスコアおよび ES サブスコア）は投与群間で均衡がとれており，中等症から重症の活動性 UC の患者集団を代表するものであった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.1.3.2.1.j）

Japanese All UC Pool

Japanese All UC Pool を構成する治験参加者は Japanese Placebo-Controlled UC Pool を構成する先行試験の治験参加者であるため，Japanese All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群の人口統計学的特性およびその他の特性は Japanese Placebo-Controlled UC Pool とおおむね一致していた。エトラシモド 1 mg 群およびプラセボ群では Japanese Placebo-Controlled UC Pool と一致していた。

5.1.3.2.2. 比較的よく見られる有害事象

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

TEAE の発現割合はエトラシモド 2 mg 群が 78.4%（40 例）であり，エトラシモド 1 mg 群 52.9%（9 例）およびプラセボ群 58.8%（20 例）より高かった。いずれの投与群でも，死亡に至った TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.1.2.j）。

発現割合が高かった TEAE の SOC（いずれかのエトラシモド群で 20%以上）は，一般・全身障害および投与部位の状態（エトラシモド 2 mg 群 29.4%，エトラシモド 1 mg 群 5.9%），胃腸障害（エトラシモド 2 mg 群 19.6%，エトラシモド 1 mg 群 23.5%）および，感染症および寄生虫症（エトラシモド 2 mg 群 25.5%，エトラシモド 1 mg 群 0%）であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.2.j）。エトラシモド 2 mg 群で発現割合が 5%（3 例）以上で，プラセボ群と比較して発現割合が 5%以上高かった TEAE の PT は，倦怠感および肝機能異常であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.12.2.j）。

TEAE の重症度はプラセボ群の 1 例（PT：潰瘍性大腸炎，グレード 3）以外はグレード 1 または 2 であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Listing 16.2.1.j）。

Japanese All UC Pool

エトラシモド 2 mg 群の TEAE の発現割合は 95.7%（89 例）であり，Placebo-Controlled UC Pool より高かった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.1.3.j）。

発現割合が高かった TEAE の SOC（いずれかのエトラシモド群で 20%以上）は，感染症および寄生虫症（エトラシモド 2 mg 群 65.6%，エトラシモド 1 mg 群 0%），胃腸障害（エトラシモド 2 mg 群 54.8%，エトラシモド 1 mg 群 23.5%），臨床検査（エトラシモド 2 mg 群 47.3%，エトラシモド 1 mg 群 0%），一般・全身障害および投与部位の状態（エトラシモド 2 mg 群 30.1%，エトラシモド 1 mg 群 5.9%），血液およびリンパ系障害（エトラシモド 2 mg 群 25.8%，エトラシモド 1 mg 群 5.9%），神経系障害（エトラシモド 2 mg 群 22.6%，エトラシモド 1 mg 群 0%）および，筋骨格系および結合組織障害（エトラシモド 2 mg 群 21.5%，エトラシモド 1 mg 群 11.8%）であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.3.j）。

TEAE の重症度が最大でグレード 4 だった治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群で 7 例（7.5%）であった。TEAE の重症度が最大でグレード 3 だった治験参加者は，Japanese Placebo-Controlled UC Pool のプラセボ群の 1 例に加えて，エトラシモド 2 mg 群で 27 例（29.0%）であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.11.3.j）。

- グレート 4 の TEAE はリンパ球数減少（6 例）およびリンパ球減少症（1 例）であった。
- 2 例以上に認められたグレード 3 の TEAE はリンパ球数減少（13 例），潰瘍性大腸炎（6 例），リンパ球減少症（4 例），白血球数減少（2 例）および白血球減少症（2 例）であった。

5.1.3.2.3. 重篤な有害事象

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

TEAE の重篤な有害事象は 308 試験で 2 例認められた（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.11.15.1.j）。これらの重篤な有害事象について，簡潔な叙述を以下に示した。

治験参加者番号 302-[redacted]：プラセボ群の日本人女性（4[redacted] 歳）で，第 127 日に潰瘍性大腸炎（報告用語：潰瘍性大腸炎の悪化）のため入院した。前日の第 126 日に非重篤な有害事象である潰瘍性大腸炎により治験薬の投与を中止していた。本事象は第 140 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（308 試験総括報告書 14.3.3 項，Table 14.3.2.2，Listing 16.2.7.1）。

治験参加者番号 302-[redacted]：エトラシモド 2 mg 群の日本人男性（1[redacted] 歳）で，第 67 日に COVID-19 のため入院した。本事象に対して治験薬の投与が中断された。COVID-19 は第 74 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬とおそらく関連ありと判断された（308 試験総括報告書 14.3.3 項，Table 14.3.2.2）。

Japanese All UC Pool

エトラシモド 2 mg 群の重篤な有害事象の発現割合は 12.9%（EAIR 0.08）であり，Japanese Placebo-Controlled UC Pool の 1 例に加えて，303 試験で 11 例に認められた（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.1.3.j）。これら 11 例の重篤な有害事象について，簡潔な叙述を以下に示した（M5.3.5.3 J-pop ISS Listing 14.3.11.15.1.3.j，Listing 14.3.11.15.2.3.j）。

治験参加者番号 203-[redacted]：203 試験でプラセボに割り付けられ，303 試験に移行した日本人女性（3[redacted] 歳）が，エトラシモド 2 mg の投与開始から第 645 日に潰瘍性大腸炎（報告用語：潰瘍性大腸炎の増悪）のため入院した。本事象に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われなかった。本事象は第 666 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験参加者番号 203-[redacted]：203 試験でエトラシモド 2 mg に割り付けられ，303 試験に移行した日本人女性（5[redacted] 歳）が，エトラシモド 2 mg 投与開始から第 134 日（303 試験での投与開始から第 48 日）に潰瘍性大腸炎（報告用語：潰瘍性大腸炎の悪化）のため入院した。重篤な有害事象である本事象は第 144 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。なお，本症例は第 87 日（303 試験での投与開始から第 1 日）に発現した非重篤な有害事象であるリンパ球減少症により治験薬の投与を中止していた。

治験参加者番号 203-[redacted]：203 試験でエトラシモド 1 mg に割り付けられ，303 試験に移行した日本人男性（3[redacted] 歳）が，エトラシモド 2 mg 投与開始から第 96 日に潰瘍性大腸炎（報告用語：潰瘍性大腸炎の悪化）のため入院した。重篤な有害事象である本事象の転帰は軽快であった。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。なお，第 58 日に発現した非重篤な有害事象である潰瘍性大腸炎（報告用語：潰瘍性大腸炎の悪化）により治験薬の投与を中止していた。

治験参加者番号 203-[redacted]：203 試験でエトラシモド 2 mg に割り付けられ，303 試験に移行した日本人女性（4[redacted] 歳）が，エトラシモド 2 mg 投与開始から第 195 日（303 試験での投与開始から第 104 日）に潰瘍性大腸炎（報告用語：潰瘍性大腸炎の悪化）のため入院した。本事象の転帰は軽快であった。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。なお，第 146 日（303 試験での投与開始から第 55 日）から認められた非重篤な有害事象であるリンパ球数減少により治験薬の投与を中断していた。

治験参加者番号 302-[redacted]：302 試験でエトラシモド 2 mg に割り付けられ，303 試験に移行した日本人女性（2[redacted] 歳）が，エトラシモド 2 mg 投与開始から第 271 日（303 試験での投与開始から第 166 日）に潰瘍性大腸炎（報告用語：潰瘍性大腸炎の悪化）のため入院した。本事象に対して治験薬の投与が中止された。本事象の転帰は軽快であった。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験参加者番号 203-[redacted]：203 試験でプラセボに割り付けられ，303 試験に移行した日本人男性（2[redacted] 歳）が，エトラシモド 2 mg 投与開始から第 157 日に肛門膿瘍のため入院した。本事象に対して治験薬の投与が中止された。肛門膿瘍は第 182 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験参加者番号 203-[redacted]：203 試験でエトラシモド 1 mg に割り付けられ，303 試験に移行した日本人女性（4[redacted] 歳）が，エトラシモド 2 mg 投与開始から第 45 日に統合失調症のため入院した。本事象に対して治験薬の投与が中止された。統合失調症は第 51 日に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬とおそらく関連なしと判断された。

治験参加者番号 302-[redacted]：302 試験でエトラシモド 2 mg に割り付けられ，303 試験に移行した日本人女性（5[redacted]歳）が，エトラシモド 2 mg 投与開始から第 965 日（303 試験での投与開始から第 866 日）に大腿骨骨折のため入院した。本事象に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われず，転帰は未回復であった。エトラシモド 2 mg 投与開始から第 1007 日（303 試験での投与開始から第 908 日）に発現した血中電解質異常およびその翌日に発現した小脳性運動失調のため入院した。小脳性運動失調に対して治験薬の投与が中断された。血中電解質異常は第 1044 日に回復した。小脳性運動失調の転帰は軽快であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験参加者番号 302-[redacted]：302 試験でエトラシモド 2 mg に割り付けられ，303 試験に移行した日本人男性（3[redacted] 歳）が，エトラシモド 2 mg 投与開始から第 1190 日（303 試験での投与開始から第 815 日）に癒着［報告用語：近位指骨骨折（左薬指）外科手術後の腱癒着］のため入院した。本事象に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われなかった。本事象は第 1192

日（303 試験での投与開始から第 817 日）に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験参加者番号 302-[redacted]：302 試験でエトラシモド 2 mg に割り付けられ，303 試験に移行した日本人女性（5[redacted] 歳）で，エトラシモド 2 mg 投与開始から第 901 日（303 試験での投与開始から第 531 日）に乳管内増殖性病変が発現した。本事象に対して治験薬の投与が中止された。本事象の転帰は軽快であった。本事象は治験担当医師により治験薬とおそらく関連なしと判断された。

治験参加者番号 302-[redacted]：302 試験でエトラシモド 2 mg に割り付けられ，303 試験に移行した日本人女性（6[redacted]歳）が，エトラシモド 2 mg 投与開始から第 545 日（303 試験での投与開始から第 179 日）に末梢性ニューロパチーのため入院した。本事象の転帰は軽快であった。エトラシモド 2 mg 投与開始から第 815 日（303 試験での投与開始から第 449 日）に脱水のため入院し，本事象は第 827 日に回復した。いずれの事象に対しても治験薬の投与中止または用量変更は行われず，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

5.1.3.2.4. 治験薬の中止に至った有害事象

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

治験薬の投与中止に至った TEAE は，エトラシモド 2 mg 群の 1 例およびプラセボ群の 3 例に認められ，いずれも非重篤で PT は潰瘍性大腸炎であった。重症度は 1 例がグレード 3（プラセボ群）で，他はグレード 2 であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.11.16.3.j）。

Japanese All UC Pool

エトラシモド 2 mg 群の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 15.1%（EAIR 0.09）であり，Japanese Placebo-Controlled UC Pool の 1 例に加えて，13 例に認められた。TEAE の最大の重症度はグレード 4 が 1 例，グレード 3 が 6 例で，他はグレード 2 であった。PT は潰瘍性大腸炎（7 例），リンパ球数減少（2 例），びらん性胃炎，好中球数減少，T リンパ球数減少，白血球数減少，リンパ球減少症，肛門膿瘍，乳管内増殖性病変および統合失調症（各 1 例）であった。（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.11.16.3.j）。

5.1.3.2.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

SDEI（SDEI の説明：1.1.2.3 項，判定基準：7.2 項）は Japanese Placebo-Controlled UC Pool，SDEI が分類される SOC に認められた TEAE は Japanese Placebo-Controlled UC Pool および Japanese All UC Pool について提示した。

5.1.3.2.5.1. 心血管系

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

SDEI に該当した TEAE はエトラシモド 2 mg 群の徐脈（SDEI 小分類および PT ともに徐脈）1 例のみであった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.7.1.j および Table 14.3.11.17.j）。

心臓障害（SOC）に分類される TEAE はエトラシモド 2 mg 群（3 例，5.9%，EAIR 0.08）にのみ，徐脈，洞性不整脈および洞性徐脈が各 1 例に認められた（M5.3.5.3 J-pop ISS Table

14.3.1.2.2.j）。いずれの TEAE も第 1 日に発現した（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.8.2.j および Table 14.3.1.9.2.j）。

血管障害（SOC）に分類される TEAE はいずれの投与群でも認められなかった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.2.j）。

Japanese All UC Pool

心臓障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群で 5.4%（EAIR 0.03）であり，Japanese Placebo-Controlled UC Pool で報告された 3 例に加えて，第一度房室ブロックおよび洞性頻脈が各 1 例に認められた（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.3.j）。第一度房室ブロックはエトラシモド 2 mg 投与開始から第 1 日に，洞性頻脈はエトラシモド 2 mg 投与開始から第 725 日（303 試験での投与開始から第 626 日）に発現した（M5.3.5.3 J-pop ISS Listing 16.2.1.3.j）。

血管障害（SOC）に分類される TEAE は，エトラシモド 2 mg 群で 3 例（3.2%，EAIR 0.02，PT：高血圧）に認められた（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.3.j）。

5.1.3.2.5.2. 眼障害

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

黄斑浮腫（SDEI 分類）に該当した有害事象はいずれの投与群でも認められなかった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.7.1.j）。

眼障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（5 例，9.8%，EAIR 0.13）がエトラシモド 1 mg 群（1 例，5.9%，EAIR 0.23）およびプラセボ群（1 例，2.9%，EAIR 0.09）より高かった。各投与群で 2 例以上に認められた PT はなかった（M5.3.5.3 J-pop Table ISS 14.3.1.2.2.j）。

なお，上記の有害事象以外に，データベースに含まれていない有害事象（報告用語：ドライアイ）が 203 試験のデータベースロック後に 1 例で 1 件報告された。重症度はグレード 2 で治験薬と関連なしと判断された（203 試験総括報告書 errata）。

Japanese All UC Pool

眼障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群で 18.3%（EAIR 0.12）であり，Japanese Placebo-Controlled UC Pool の 5 例に加えて，12 例に認められた。Japanese All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に認められた PT は，ドライアイ（6 例），アレルギー性結膜炎（4 例）およびぶどう膜炎（2 例）であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.3.j）。

Japanese Placebo-Controlled UC Pool のエトラシモド 2 mg 群の 1 例（治験参加者番号：302-[redacted]）に認められた非重篤の黄斑浮腫（グレード 1，治験薬と関連なし，回復）に加え，同じ治験参加者で 2 回目の黄斑浮腫（グレード 1，治験薬と関連なし，回復）が認められた。いずれの黄斑浮腫も，発現時に非重篤のぶどう膜炎（グレード 2，治験薬と関連なし，回

復）を併発していた。黄斑浮腫およびぶどう膜炎に対して治験薬の投与中止または用量変更は行われなかった。

なお，Japanese Placebo-Controlled UC Pool と同様に，203 試験のデータベースロック後にエトラシモド 2 mg 群の 1 例に 1 件報告された有害事象（報告用語：ドライアイ）は Japanese All UC Pool のデータベースに含まれていない（203 試験総括報告書 errata）。

5.1.3.2.5.3. 呼吸器，胸郭および縦隔障害

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

肺障害（SDEI 分類）に該当した TEAE はいずれの投与群でも認められなかったが，308 試験では有害事象を伴わない SDEI として DLCO 減少が 3 例に認められた（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.7.1.j，308 試験総括報告書 14.3.3 項）。

呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（1 例，2.0%，EAIR 0.02，PT：鼻出血）とプラセボ群（1 例，2.9%，EAIR 0.09，PT：口腔咽頭不快感）で同様であった。エトラシモド 1 mg 群では該当する有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 J-pop Table ISS 14.3.1.2.2.j）。

Japanese All UC Pool

呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群で 14.0%，EAIR 0.08 であり，Japanese Placebo-Controlled UC Pool の 1 例に加えて，12 例に認められた。Japanese All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に認められた PT は，口腔咽頭痛（5 例）および咳嗽（2 例）であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.3.j）。

5.1.3.2.5.4. 感染症および寄生虫症

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

感染症（SDEI 分類）に該当した TEAE はエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の各 1 例に認められた。感染症の SDEI 小分類ではエトラシモド 2 mg 群の 1 例は「日和見感染症 SMQ（狭域）」で，プラセボ群の 1 例は「単純ヘルペスおよび帯状疱疹」に該当し，PT はそれぞれサイトメガロウイルス感染および帯状疱疹であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.7.1.j および Table 14.3.11.17.j）。

感染症および寄生虫症（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（13 例，25.5%，EAIR 0.36）がプラセボ群（7 例，20.6%，EAIR 0.74）より高かった。エトラシモド 1 mg 群では該当する有害事象は認められなかった。各投与群で 2 例以上に発現した PT は上咽頭炎，COVID-19，コロナウイルス感染および胃腸炎であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.2.j）。

Japanese All UC Pool

感染症および寄生虫症（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群で 65.6%（EAIR 0.66）であり，Japanese Placebo-Controlled UC Pool の 13 例に加えて，48 例に認め

られた。Japanese All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に認められた PT は，COVID-19（24 例），上咽頭炎（22 例），コロナウイルス感染（7 例），麦粒腫，インフルエンザ（各 5 例），咽頭炎（4 例），肛門膿瘍，気管支炎，慢性副鼻腔炎，膀胱炎，サイトメガロウイルス感染，胃腸炎，帯状疱疹，口腔ヘルペス，副鼻腔炎，足部白癬および上気道感染（各 2 例）であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.3.j）。

エトラシモド 2 mg 群の感染症および寄生虫症（SOC）に分類される重篤な有害事象は，Japanese Placebo-Controlled UC Pool の 1 例（PT：COVID-19）に加えて，Japanese All UC Pool で 1 例（PT：肛門膿瘍）に認められた（5.1.3.2.3，M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.4.3.j）。

5.1.3.2.5.5. 肝胆道系障害

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

肝障害（SDEI 分類）に該当した TEAE はエトラシモド 2 mg 群の 1 例に認められた。この事象は肝障害の SDEI 小分類では「ビリルビン上昇」（PT：肝機能異常）であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.7.1.j および Table 14.3.11.17.j）。

肝胆道系障害（SOC）に分類される TEAE はエトラシモド 2 mg 群にのみ 4 例（7.8%，EAIR 0.10）認められた。PT は肝機能異常が 3 例および肝障害が 1 例であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.2.j）。

Japanese All UC Pool

肝胆道系障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群で 11.8%（EAIR 0.08）であり，Japanese Placebo-Controlled UC Pool の 4 例に加えて，7 例に認められた。Japanese All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に認められた PT は，肝機能異常（8 例）および肝障害（3 例）であった。（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.3.j）

5.1.3.2.5.6. 神経系障害

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

PRES（SDEI 分類）に該当する TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.7.1.j）。

神経系障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群（6 例，11.8%，EAIR 0.16）とプラセボ群（5 例，14.7%，EAIR 0.53）で同様であった。エトラシモド 1 mg 群では該当する有害事象は認められなかった。各投与群で 2 例以上に発現した PT は頭痛および浮動性めまいであった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.2.j）。

Japanese All UC Pool

神経系障害（SOC）に分類される TEAE の発現割合は，エトラシモド 2 mg 群で 22.6%（EAIR 0.16）であり，Japanese Placebo-Controlled UC Pool の 6 例に加えて，15 例に認められた。Japanese All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群で 2 例以上に認められた PT は，浮動性めまい

（8 例），頭痛（7 例）および感覚鈍麻（3 例）であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.3.j）。

エトラシモド 2 mg 群の神経系障害（SOC）に分類される重篤な有害事象は，2 例（PT：小脳性運動失調および末梢性ニューロパチー）に認められた（5.1.3.2.3，M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.4.3.j）。

5.1.3.2.5.7. 良性，悪性および詳細不明の新生物

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

悪性腫瘍（SDEI 分類）に該当する TEAE は認められなかった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.7.1.j）。

良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される TEAE は，いずれの投与群でも認められなかった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.2.j）。

Japanese All UC Pool

良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される TEAE の発現割合は 4.3%（EAIR 0.02）であり，エトラシモド 2 mg 群で 4 例に認められた。PT は肛門性器疣贅，肝臓血管腫，乳管内増殖性病変および皮膚乳頭腫（各 1 例）であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.2.3.j）。

良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）に分類される重篤な有害事象はエトラシモド 2 mg 群で 1 例（PT：乳管内増殖性病変）に認められた（5.1.3.2.3，M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.1.4.3.j）。

5.1.3.2.6. 臨床検査値の評価

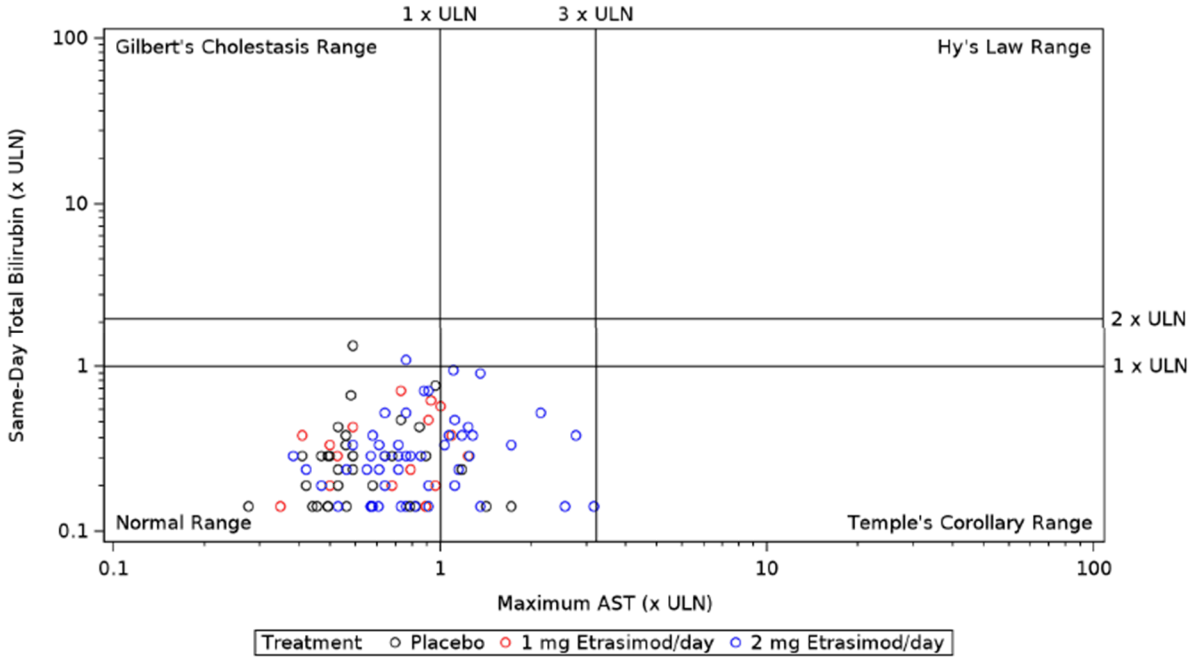
5.1.3.2.6.1. 生化学的検査

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

生化学的検査値の推移は M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.12.1.2.2.j に示した。

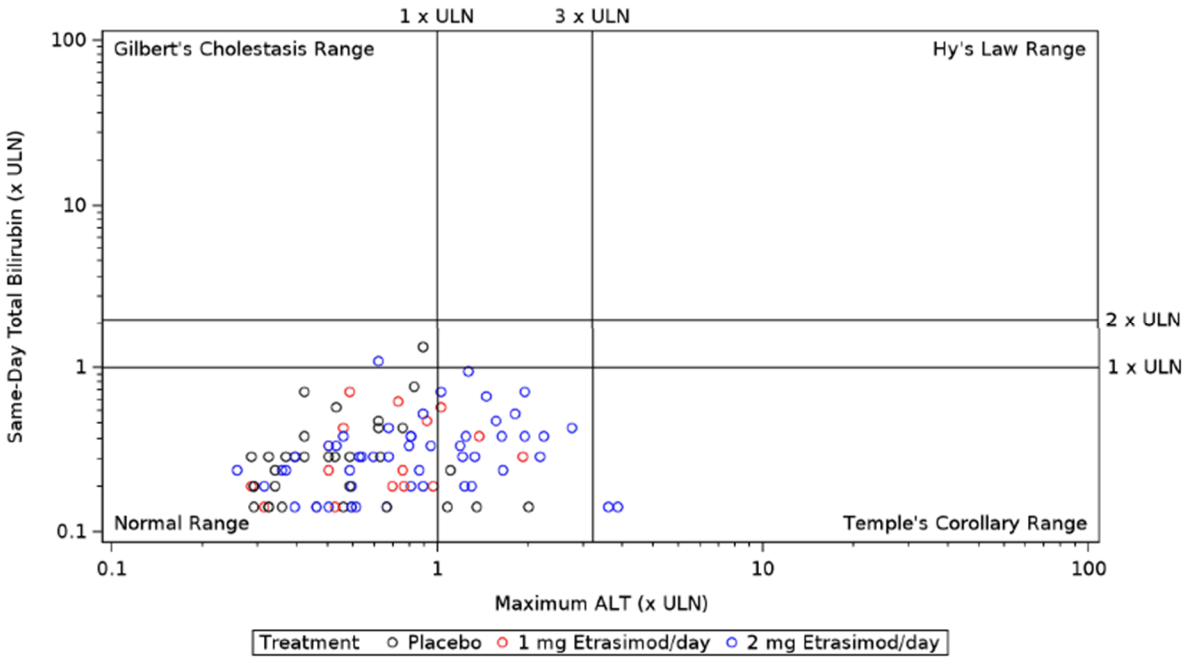
ALT が ULN の 3 倍超に上昇した治験参加者は，エトラシモド 2 mg 群で 2 例に認められた。AST が ULN の 3 倍超に上昇した治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 J-pop Table 14.3.12.3.2.j）。AST と総ビリルビンの eDISH プロットを Figure 6 に，ALT と総ビリルビンの eDISH プロットを Figure 7 に示した。

Figure 6. eDISH Plot of Maximum Aspartate Aminotransferase (AST) vs Same-Day Total Bilirubin (Japanese Placebo-Controlled UC Pool)



Maximum AST from the subject is displayed and the color of the symbol indicates the associated treatment group the maximum value is observed under.
Source: M5.3.5.3 J-pop ISS Figure 14.3.18.1.2.j

Figure 7. eDISH Plot of Maximum Alanine Aminotransferase (ALT) vs Same-Day Total Bilirubin (Japanese Placebo-Controlled UC Pool)



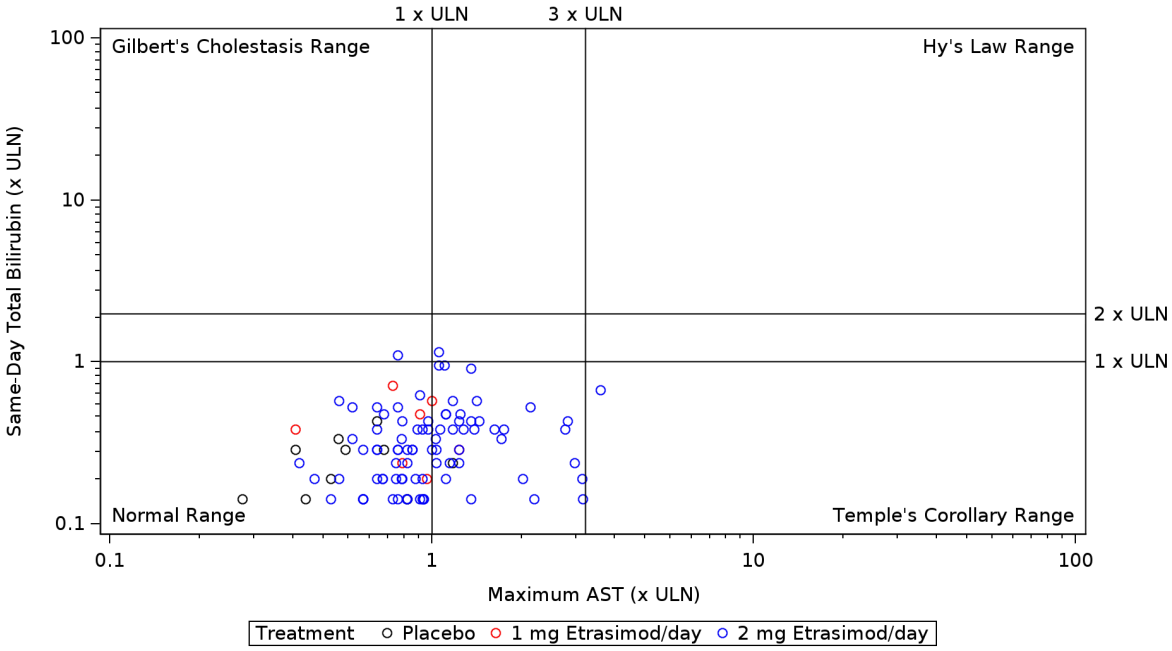
Maximum ALT from the subject is displayed and the color of the symbol indicates the associated treatment group the maximum value is observed under.
Source: M5.3.5.3 J-pop ISS Figure 14.3.18.2.2.j

Japanese All UC Pool

生化学的検査値の推移は M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.12.1.2.3.j に示した。

エトラシモド 2 mg 群で ALT が ULN の 3 倍超に上昇した治験参加者は，Japanese Placebo-Controlled UC Pool の 2 例に加えて，Japanese All UC Pool で 2 例認められた。エトラシモド 2 mg 群で AST が ULN の 3 倍超に上昇した治験参加者は Japanese All UC Pool で 1 例に認められた（M5.3.5.3 J-pop Table 14.3.12.3.3.j）。AST と総ビリルビンの eDISH プロットを Figure 8 に，ALT と総ビリルビンの eDISH プロットを Figure 9 に示した。

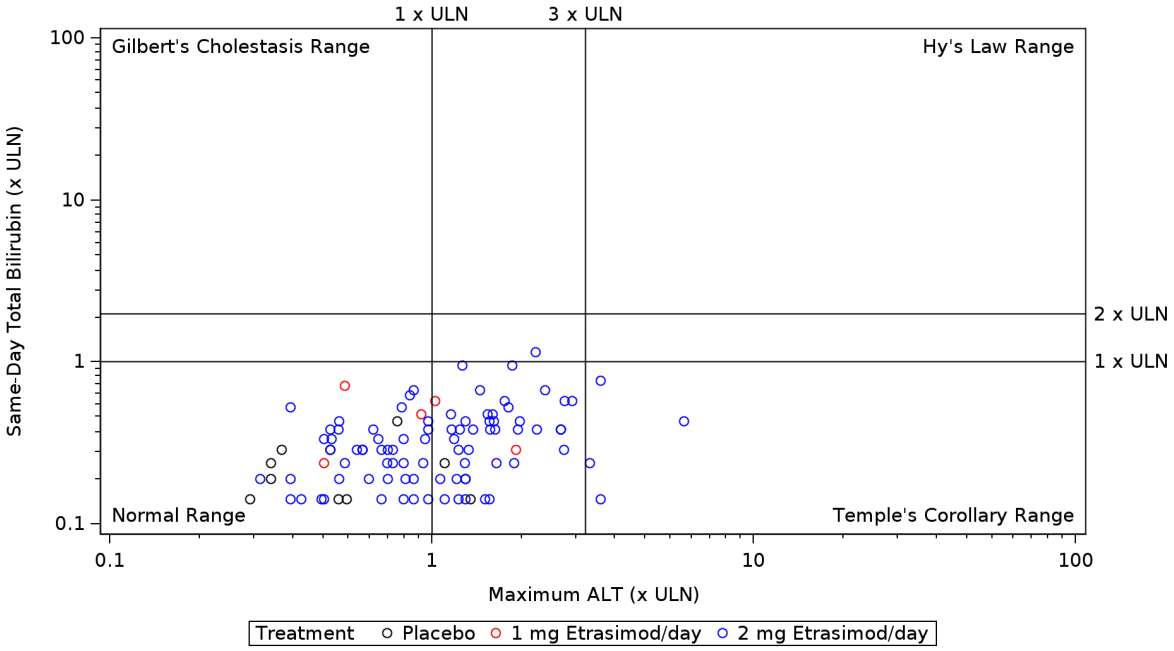
Figure 8. eDISH Plot of Maximum Aspartate Aminotransferase (AST) vs Same-Day Total Bilirubin (Japanese All UC Pool)



Maximum AST from the subject is displayed and the color of the symbol indicates the associated treatment group the maximum value is observed under.

Source: M5.3.5.3 J-pop ISS Figure 14.3.18.1.3.j

Figure 9. eDISH Plot of Maximum Alanine Aminotransferase (ALT) vs Same-Day Total Bilirubin (Japanese All UC Pool)



Maximum ALT from the subject is displayed and the color of the symbol indicates the associated treatment group the maximum value is observed under.

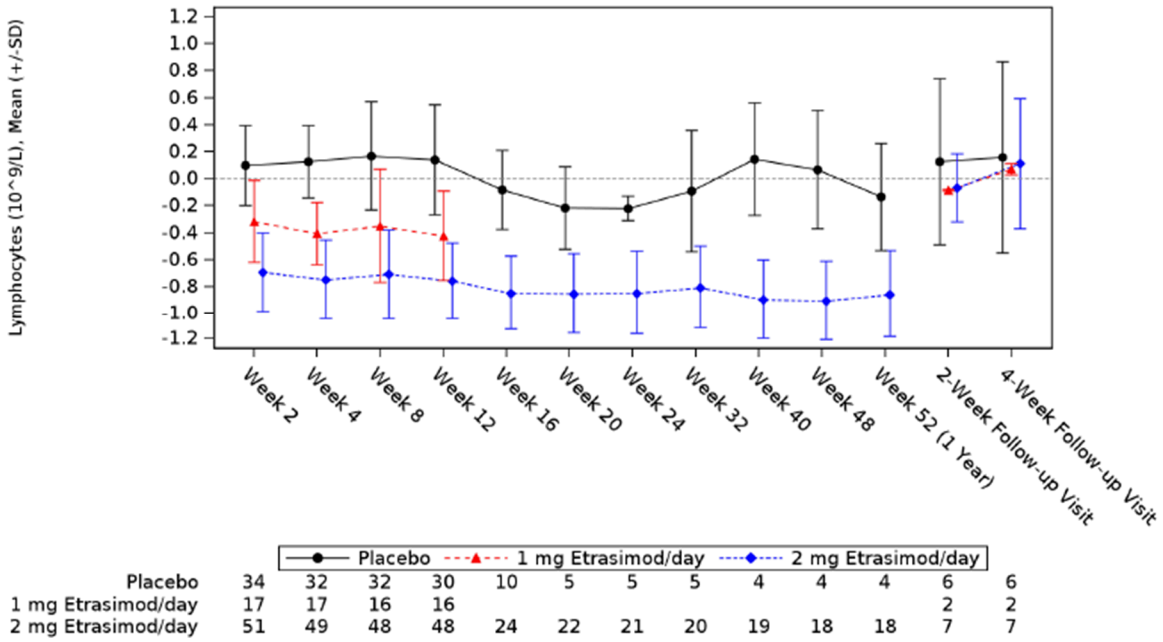
Source: M5.3.5.3 J-pop ISS Figure 14.3.18.2.3.j

5.1.3.2.6.2. 血液学的検査

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

エトラシモド 2 mg 群では，リンパ球数および好中球の減少は 2 週時までに認められた。その後は安定し，曝露期間の延長に伴うさらなる減少は認められず，投与中止後 2～4 週で回復した（Figure 10，Figure 11 および M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.12.1.1.2.j および Table 14.3.12.2.2.2.j）。

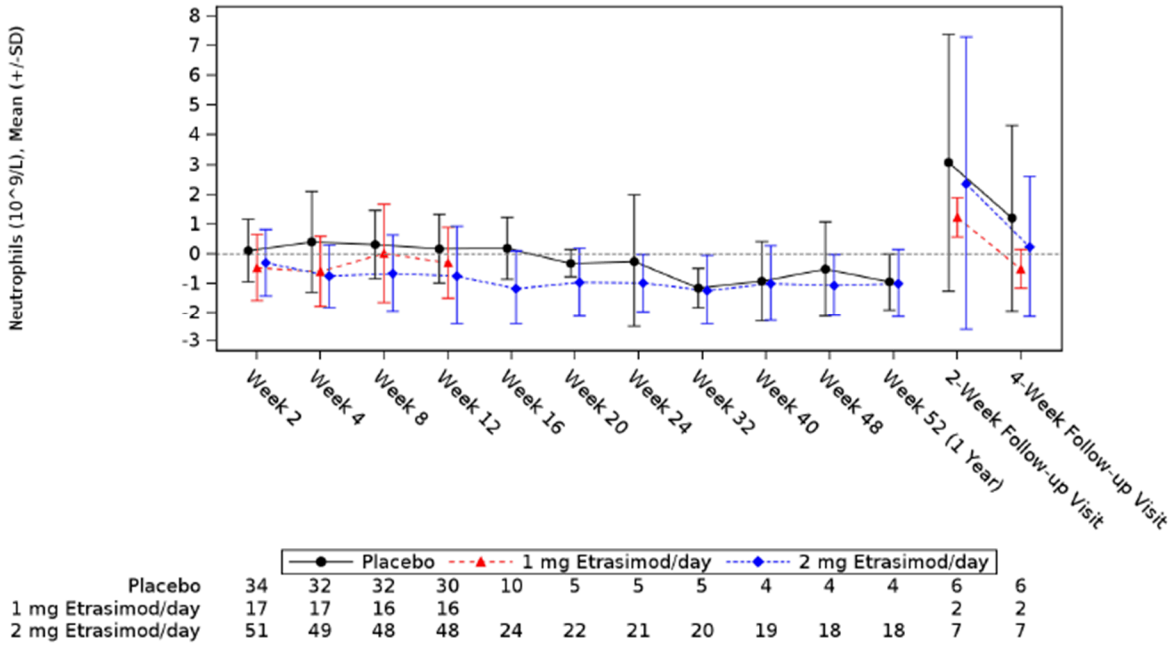
Figure 10. Change from Baseline in Lymphocytes by Analysis Visit (Japanese Placebo-Controlled UC Pool)



Placebo	34	32	32	30	10	5	5	5	4	4	4	6	6
1 mg Etrasimod/day	17	17	16	16								2	2
2 mg Etrasimod/day	51	49	48	48	24	22	21	20	19	18	18	7	7

Source: M5.3.5.3 J-pop ISS Figure 14.3.12.1.1.2.j

Figure 11. Change from Baseline in Neutrophils by Analysis Visit (Japanese Placebo-Controlled UC Pool)



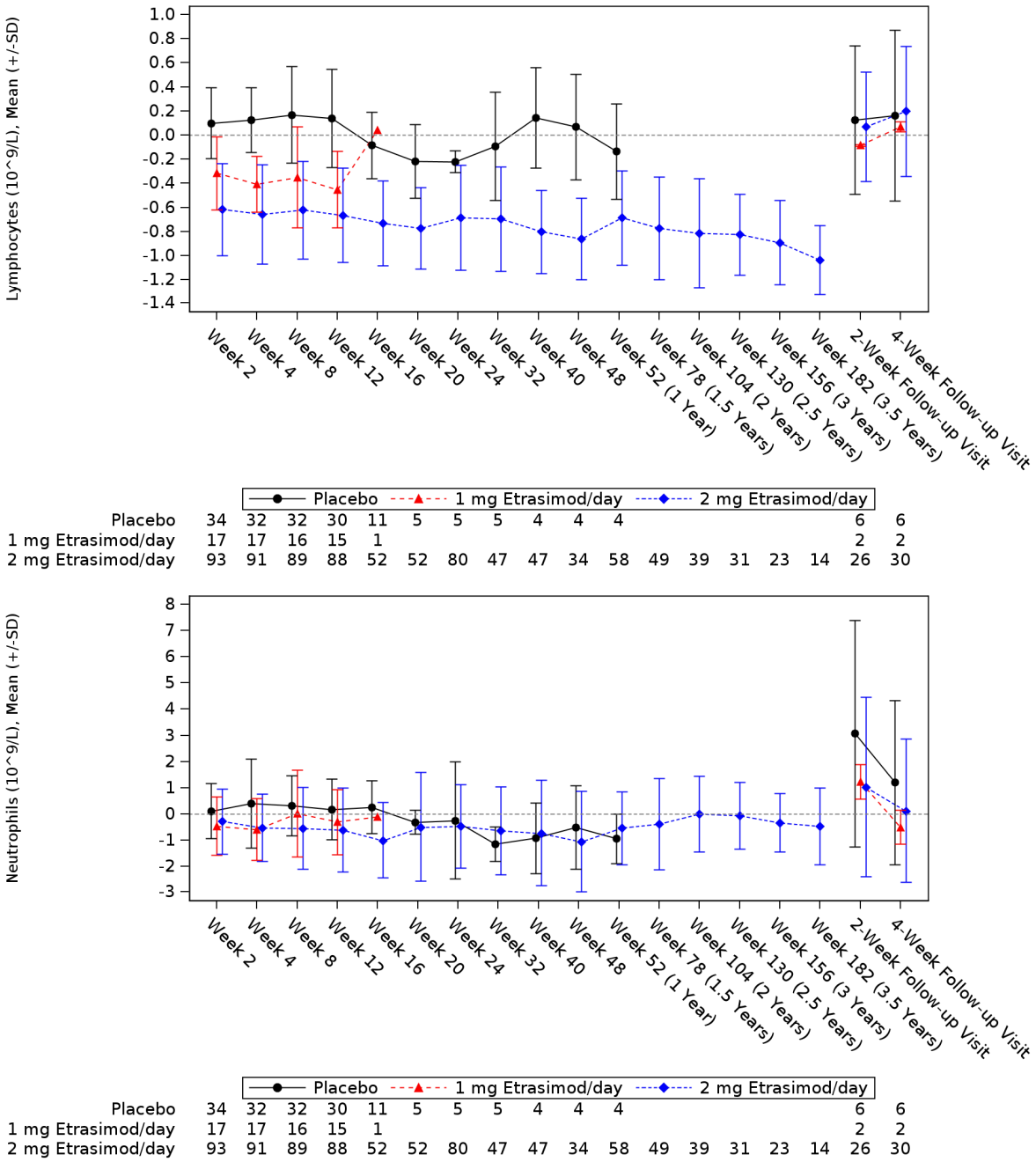
Placebo	34	32	32	30	10	5	5	5	4	4	4	6	6
1 mg Etrasimod/day	17	17	16	16								2	2
2 mg Etrasimod/day	51	49	48	48	24	22	21	20	19	18	18	7	7

Source: M5.3.5.3 J-pop ISS Figure 14.3.12.1.1.2.j

Japanese All UC Pool

エトラシモド 2 mg 群のベースラインからのリンパ球数および好中球の減少の程度および時期は，Japanese Placebo-Controlled UC Pool と同様であった（Figure 12 および M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.12.1.1.3.j）。

Figure 12. Change from Baseline in Lymphocytes and Neutrophils by Analysis Visit (Japanese All UC Pool)



Source: M5.3.5.3 J-pop ISS Figure 14.3.12.1.1.3.j

5.1.3.2.7. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

5.1.3.2.7.1. 心拍数

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

以下に初回投与時の心拍数の変化を示した。

第 1 日の最低心拍数の平均値（SD）はエトラシモド 2 mg 群が 64.7 bpm（10.31 bpm），エトラシモド 1 mg 群が 62.7 bpm（6.52 bpm）およびプラセボ群では 73.8 bpm（9.06 bpm）であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.14.1.2.j）。

第 1 日の最低心拍数が 50 bpm 以上であった治験参加者の割合はエトラシモド 2 mg 群では 95%以上，エトラシモド 1 mg 群およびプラセボ群では 100%であった。エトラシモド 2 mg 群では，第 1 日のベースライン後の心拍数が 50 bpm 未満であった治験参加者は 2 例認められたが，いずれも 40 bpm 未満ではなかった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.14.3.2.j）。

5.1.3.2.7.2. 血圧

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

以下に初回投与時の血圧の変化を示した。

エトラシモド 2 mg 群およびエトラシモド 1 mg 群では，第 1 日に収縮期血圧および拡張期血圧のわずかな変化が認められたが，臨床的に意義のある変化ではなかった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.14.1.2.j）。

5.1.3.2.7.3. 心電図

Japanese Placebo-Controlled UC Pool

治験薬投与後に認められた房室伝導異常は，第一度房室ブロックのみであった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.13.6.2.j）

エトラシモド 2 mg 群に認められた第 1 日の投与後の第一度房室ブロックの発現割合（6 例，11.8%）は，ベースライン（2 例，3.9%）およびプラセボ群（発現例なし）より高かった。12 週時に認められた第一度房室ブロックの発現割合はエトラシモド 2 mg 群およびプラセボ群で同様でそれぞれ 3 例（5.9%）および 1 例（3.1%）であった。エトラシモド 1 mg 群では投与後に第一度房室ブロックは認められなかった。

QTcF が 450 ms 以上（男性）または 470 ms 以上（女性）であった治験参加者の割合は，ベースラインでは，エトラシモド 2 mg 群で 7.8%（4 例）およびエトラシモド 1 mg 群で 11.8%（2 例），第 1 日ではエトラシモド 2 mg 群で 2.0%（1 例）およびエトラシモド 1 mg 群で 11.8%（2 例），12 週時ではエトラシモド 2 mg 群で 4.0%（2 例）およびエトラシモド 1 mg 群で 12.5%（2 例）であった。プラセボ群ではいずれの時期でも認められなかった。なお，QTcF が 480 ms 超の治験参加者はいずれの投与群でも認められなかった（M5.3.5.3 J-pop Table 14.3.13.6.2.j）。

QTcF のベースラインからの 60 ms 超の延長はいずれの投与群でも認められなかった。QTcF のベースラインからの 30 ms 超の延長は第 1 日ではエトラシモド 2 mg 群で 2 例（3.9%），12 週時

ではエトラシモド 2 mg 群で 3 例（6.0%）およびエトラシモド 1 mg 群で 1 例（6.3%）に認められた（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.13.6.2.j）。

Japanese All UC Pool

治験薬投与後に認められた房室伝導異常は，第一度房室ブロックのみであった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.13.6.3.j）。エトラシモド 2 mg 群に認められた第一度房室ブロックの発現割合は，ベースラインで 3.2%（3 例），第 1 日の投与後で 9.7%（9 例），12 週時で 5.0%（3 例），26 週時で 11.1（2 例），52 週時で 14.3%（4 例）であった。78 週時以降に第一度房室ブロックは認められなかった。

エトラシモド 2 mg 群で，QTcF が 480 ms 超であった治験参加者が 26 週時に 1 例（5.6%）認められた。QTcF が 450 ms 以上（男性）または 470 ms 以上（女性）であった治験参加者の割合は，ベースラインで 5.4%（5 例），第 1 日で 2.2%（2 例），12 週時で 3.4%（2 例），26 週時で 5.6%（1 例），52 週時で 0%，78 週時で 25.0%（1 例）であった（M5.3.5.3 J-pop ISS Table 14.3.13.6.3.j）。

5.1.4. 民族

主な TEAE，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った TEAE および SDEI に関する民族（ヒスパニック／ラテン系，非ヒスパニック／ラテン系）ごとの部分集団解析では，治験参加者数および曝露状況の部分集団間の不均衡によって解釈が制限され，部分集団間または各部分集団と全体集団の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

Extent of Exposure to Study Treatment by Ethnicity	ISS Tables 120-Day SU Table	14.1.6.4.1 to 14.1.6.4.2 14.1.6.4.3.SU
Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term, and Ethnicity	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.11.4.1 to 14.3.11.4.2 14.3.11.4.3.SU
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Ethnicity	ISS Table	14.3.1.4.10
Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term, and Ethnicity	ISS Table	14.3.1.5.10
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, Preferred Term, and Ethnicity	ISS Table	14.3.6.4.1

5.1.4.1. 民族ごとの曝露状況

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，ヒスパニック／ラテン系（N = 22）と非ヒスパニック／ラテン系（N = 501）の部分集団の間に治験参加者数の不均衡が認められた。治験薬の総曝露量，総曝露期間および総曝露人年（ヒスパニック／ラテン系：8.2 人年，非ヒス

パニック／ラテン系：255.5 人年）は，非ヒスパニック／ラテン系の部分集団がヒスパニック／ラテン系の部分集団より大きかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.1.6.4.1）。

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，ヒスパニック／ラテン系（N = 39）と非ヒスパニック／ラテン系（N = 828）の部分集団の間に治験参加者数の不均衡が認められた。治験薬の総曝露量，総曝露期間および総曝露人年（ヒスパニック／ラテン系：34.7 人年，非ヒスパニック／ラテン系：977.7 人年）は，非ヒスパニック／ラテン系の部分集団がヒスパニック／ラテン系の部分集団より大きかった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.1.6.4.3.SU）。

5.1.5. 病型

主な TEAE および SDEI に関する病型（全大腸炎，左側大腸炎，直腸炎）ごとの部分集団解析では，部分集団間または各部分集団と全体集団の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term, and Extent of Disease	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.11.6.1 14.3.11.6.3.SU
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, Preferred Term, and Extent of Disease	ISS Table	14.3.6.6.1

5.1.5.1. 病型ごとの主な TEAE

Pivotal UC Pool および All UC Pool で認められた主な TEAE を病型ごとに要約した。Pivotal UC Pool では，左側大腸炎（N = 318），全大腸炎（N = 170）および直腸炎（N = 37）の部分集団の間で治験参加者数の不均衡が認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.6.1）。

- Pivotal UC Pool では，主な TEAE の発現割合は左側大腸炎と全大腸炎の部分集団の間で同様であったが，治験参加者数の少ない直腸炎の部分集団では発現割合が低かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.6.1）：
  - 左側大腸炎：エトラシモド 2 mg 群 30.8%（EAIR 0.77），プラセボ群 18.3%（EAIR 0.52）
  - 全大腸炎：エトラシモド 2 mg 群 35.9%（EAIR 1.01），プラセボ群 25.0%（EAIR 0.74）
  - 直腸炎：エトラシモド 2 mg 群 18.9%（EAIR 0.35），プラセボ群 16.7%（EAIR 0.54）
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルは病型による 3 つの部分集団の間で同様であった。病型による各部分集団に認められた個々の PT の発現割合は，いずれも 11%未満であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.6.1）。
- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE の発現割合および EAIR は病型による部分集団の間で同様であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.6.3.SU）：
  - 左側大腸炎：エトラシモド 2 mg 群 61.1%（EAIR 0.87），プラセボ群 28.0%（EAIR 0.87）

- 全大腸炎：エトラシモド 2 mg 群 62.6%（EAIR 1.04），プラセボ群 38.1%（EAIR 1.30）
- 直腸炎：エトラシモド 2 mg 群 62.7%（EAIR 0.76），プラセボ群 27.8%（EAIR 1.00）

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルは病型による 3 つの部分集団の間で同様であった。病型別各部分集団の個々の PT の発現割合は，いずれも 18%未満であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.6.3.SU）。

5.1.5.2. 病型ごとの SDEI

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，病型別部分集団で認められた SDEI の発現割合はいずれも低かった（左側大腸炎：9.1%，EAIR 0.18，全大腸炎：5.3%，EAIR 0.11，直腸炎：2.7%，EAIR 0.04）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.6.1）。

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，病型別部分集団で認められた SDEI の分類別および PT 別の発現割合はいずれも低く，同様であった（各 SDEI 分類の発現割合は 5%未満，EAIR は 0.1 未満）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.6.1）。

5.1.6. ベースライン時の MMS

主な TEAE および SDEI に関するベースライン時の MMS（4～6，7～9，5～7，8～9）ごとの部分集団解析では，部分集団間または各部分集団と全体集団の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term, and Baseline MMS Group	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.11.7.1 14.3.11.7.3.SU
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, Preferred Term, and Baseline MMS Group	ISS Table	14.3.6.7.1

5.1.6.1. ベースライン時の MMS ごとの主な TEAE

Pivotal UC Pool および All UC Pool の主な TEAE をベースライン時の MMS による部分集団［4～6（N = 222），7～9（N = 305），5～7（N = 344），8～9（N = 152）］ごとに要約した。

- Pivotal UC Pool では，主な TEAE の発現割合はベースライン時の MMS による部分集団の間で同様であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.7.1）：
  - 4～6：エトラシモド 2 mg 群 28.8%（EAIR 0.69），プラセボ群 20.9%（EAIR 0.56）
  - 7～9：エトラシモド 2 mg 群 33.8%（EAIR 0.89），プラセボ群 20.0%（EAIR 0.62）
  - 5～7：エトラシモド 2 mg 群 32.0%（EAIR 0.81），プラセボ群 17.7%（EAIR 0.51）
  - 8～9：エトラシモド 2 mg 群 31.6%（EAIR 0.84），プラセボ群 22.7%（EAIR 0.75）

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルはベースライン時の MMS による 4 つの部分集団の間で同様であった。ベースライン時の MMS による各部分

集団の個々の PT の発現割合は，いずれも 7%未満であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.7.1）。

- All UC Pool では，主な TEAE の発現割合および EAIR はベースライン時の MMS による部分集団の間で同様であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.7.3.SU）：
  - 4～6：エトラシモド 2 mg 群 54.9%（EAIR 0.83），プラセボ群 30.6%（EAIR 0.87）
  - 7～9：エトラシモド 2 mg 群 64.9%（EAIR 0.98），プラセボ群 32.2%（EAIR 1.18）
  - 5～7：エトラシモド 2 mg 群 60.0%（EAIR 0.89），プラセボ群 29.3%（EAIR 0.94）
  - 8～9：エトラシモド 2 mg 群 65.4%（EAIR 0.97），プラセボ群 34.6%（EAIR 1.37）
- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルはベースライン時の MMS による 4 つの部分集団の間で同様であった。ベースライン時の MMS による各部分集団の個々の PT の発現割合は，いずれも 22%未満であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.7.3.SU）。

5.1.6.2. ベースライン時の MMS ごとの SDEI

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，ベースライン時の MMS による各部分集団で SDEI の発現割合は低かった（4～6：5.9%，EAIR 0.11，7～9：8.5%，EAIR 0.17，5～7：7.3%，EAIR 0.15，8～9：9.2%，EAIR 0.19）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.7.1）。
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，ベースライン時の MMS による各部分集団で SDEI の分類別および PT 別の発現割合は低く，同様であった（各 SDEI 分類の発現割合は 6%未満，EAIR は 0.11 以下）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.7.1）。

5.2. 外因性要因

5.2.1. 曝露期間

主な TEAE および SDEI を曝露期間（12 週未満，12 週以上 26 週未満，26 週以上）ごとに要約した。曝露期間による各部分集団のエトラシモド 2 mg 群の治験参加者数には不均衡があったため（Pivotal UC Pool：12 週未満：N = 58，12 週以上 26 週未満：N = 284，26 週以上：N = 185），意味のある解釈が制限される可能性がある。

Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term, and Duration of Study Treatment Exposure	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.11.8.1 14.3.11.8.3.SU
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, Preferred Term, and Duration of Study Treatment Exposure	ISS Table	14.3.6.8.1

5.2.1.1. 曝露期間ごとの主な TEAE

- Pivotal UC Pool では，曝露期間による部分集団の間で主な TEAE の発現割合にばらつきが認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.8.1）：
  - 12 週未満：エトラシモド 2 mg 群（N = 58）39.7%（EAIR 2.67），プラセボ群（N = 34）20.6%（EAIR 1.41）
  - 12 週以上 26 週未満：エトラシモド 2 mg 群（N = 284）23.2%（EAIR 1.00），プラセボ群（N = 170）14.7%，EAIR 0.60）
  - 26 週以上：エトラシモド 2 mg 群（N = 185）42.2%（EAIR 0.59），プラセボ群（N = 56）37.5%（EAIR 0.48）
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，曝露期間による部分集団の間で個々の PT の発現割合にばらつきが認められた。曝露期間が 12 週未満の部分集団では，最も多く認められた PT は潰瘍性大腸炎（15.5%，EAIR 0.86）であり，次いで浮動性めまい（8.6%，EAIR 0.45）および嘔吐（6.9%，EAIR 0.36）であった。曝露期間が 12 週以上 26 週未満および 26 週以上の部分集団では，最も多く認められた PT は頭痛（12 週以上 26 週未満：4.9%，EAIR 0.19，26 週以上：9.7%，EAIR 0.10）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.8.1）。
- All UC Pool では，曝露期間による部分集団の間で主な TEAE の発現割合は均衡がとれていたが，EAIR にはばらつきが認められた（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.8.3.SU）：
  - 12 週未満：エトラシモド 2 mg 群（N = 123）38.2%（EAIR 3.10），プラセボ群（N = 47）34.0%（EAIR 2.43）
  - 12 週以上 26 週未満：エトラシモド 2 mg 群（N = 129）44.2%（EAIR 1.62），プラセボ群（N = 210）25.7%（EAIR 1.12）
  - 26 週以上：エトラシモド 2 mg 群（N = 785）60.3%（EAIR 0.79），プラセボ群（N = 65）50.8%（EAIR 0.75）
- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルは曝露期間による 3 つの部分集団の間で同様であった。曝露期間による各部分集団の個々の PT の発現割合は，いずれも 16%未満であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.8.3.SU）。

5.2.1.2. 曝露期間ごとの SDEI

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群の曝露期間ごとの SDEI の発現割合を以下に示した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.8.1）。
  - 12 週未満：22.4%（EAIR 1.24）
  - 12 週以上 26 週未満：2.8%（EAIR 0.10）
  - 26 週以上：9.7%（EAIR 0.10）

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，曝露期間が 12 週未満の部分集団で最も多く認められた SDEI 分類は心血管系事象（7 例，12.1%，EAIR 0.63）であり，次いで感染症（3 例，5.2%，EAIR 0.26）であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.8.1）。

  – 曝露期間が 12 週未満の部分集団のエトラシモド 2 mg 群では，PT の徐脈および洞性徐脈が各 2 例（3.4%，EAIR 0.17）に認められた。曝露期間が 12 週以上の部分集団では，徐脈または洞性徐脈は認められなかった。曝露期間が 12 週未満の部分集団では，房室伝導遅延（SDEI 小分類）も 2 例［PT：第一度房室ブロックおよび第二度房室ブロックが各 1 例（1.7%，EAIR 0.09）］に認められた。曝露期間が 12 週以上 26 週未満の部分集団では，房室伝導遅延（SDEI 小分類）は認められなかった。曝露期間が 26 週以上の部分集団では，第一度房室ブロックが 1 例（0.5%，EAIR＜0.01）に認められた。Pivotal UC Pool では，房室伝導遅延（SDEI 小分類）はいずれも第 1 日に発現した（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.1 および Table 14.3.6.8.1）。

  – 曝露期間が 12 週未満の部分集団のエトラシモド 2 mg 群では，感染症（SDEI 分類）の PT として口腔ヘルペス（2 例，3.4%，EAIR 0.17）およびサイトメガロウイルス感染（1 例，1.7%，EAIR 0.09）が認められた。感染症（SDEI 分類）は，曝露期間が 12 週以上 26 週未満の部分集団では認められず，26 週以上の部分集団では 7 例（3.8%，EAIR 0.04）に認められた。

5.2.2. 地域

主な TEAE，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った TEAE および SDEI に関する地域［Pivotal UC Pool：北米（N = 69），西欧（N = 47），東欧（N = 306），その他（N = 105）］ごとの部分集団解析では，部分集団間または各部分集団と全体集団の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term, and Region	ISS Tables 120-Day SU Table	14.3.11.5.1 to 14.3.11.5.2 14.3.11.5.3.SU
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Region	ISS Table	14.3.1.4.11
Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term, and Region	ISS Table	14.3.1.5.11
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, Preferred Term, and Region	ISS Table	14.3.6.5.1

5.2.2.1. 地域ごとの主な TEAE

- Pivotal UC Pool では，地域（北米，西欧，東欧，その他）による部分集団の間で主な TEAE の発現割合にばらつきが認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.5.1）：

  – 北米：エトラシモド 2 mg 群 42.0%（EAIR 1.17），プラセボ群 30.8%（EAIR 1.21）

- 西欧：エトラシモド 2 mg 群 44.7%（EAIR 1.46），プラセボ群 52.9%（EAIR 2.41）
- 東欧：エトラシモド 2 mg 群 25.8%（EAIR 0.59），プラセボ群 13.2%（EAIR 0.32）
- その他：エトラシモド 2 mg 群 36.2%（EAIR 1.12），プラセボ群 22.6%（EAIR 0.94）

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルは地域による部分集団の間で同様であった。地域による各部分集団の個々の PT の発現割合は，いずれも 15%未満であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.5.1）。

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルは地域による部分集団の間で同様であった。地域による各部分集団の個々の PT の発現割合は，いずれも 24%未満であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.5.3.SU）。
  - 北米：エトラシモド 2 mg 群 69.7%（EAIR 1.62），プラセボ群 49.1%（EAIR 2.20）
  - 西欧：エトラシモド 2 mg 群 61.2%（EAIR 1.40），プラセボ群 60.7%（EAIR 2.66）
  - 東欧：エトラシモド 2 mg 群 54.1%（EAIR 0.71），プラセボ群 21.7%（EAIR 0.61）
  - その他：エトラシモド 2 mg 群 50.2%（EAIR 1.00），プラセボ群 34.5%（EAIR 1.37）

5.2.2.2. 地域ごとの重篤な有害事象

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，重篤な有害事象の発現割合は北米（4.3%，EAIR 0.08）で低く，他の部分集団と比較して西欧（8.5%，EAIR 0.20）で高かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.4.11）。

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，地域による各部分集団で重篤な有害事象の SOC 別および PT 別の発現割合はいずれも低かった（各 SOC の発現割合は 5%以下，EAIR は 0.1 以下）。地域による各部分集団で最も多く認められた重篤な有害事象の SOC は胃腸障害であった。

5.2.2.3. 地域ごとの治験薬の投与中止に至った TEAE

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，地域による部分集団の間で治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合にばらつきが認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.11）：
  - 北米：10.1%（EAIR 0.18）
  - 西欧：4.3%（EAIR 0.10）
  - 東欧：3.9%（EAIR 0.07）
  - その他：3.8%（EAIR 0.09）

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，地域による各部分集団で治験薬の投与中止に至った TEAE の SOC 別および PT 別の発現割合は低かった（各 SOC の発現割合は 5%未満，EAIR は 0.10 未満）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.5.11）。

5.2.2.4. 地域ごとの SDEI

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，SDEI の発現割合は東欧が他の部分集団より高かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.5.1）：
  - 北米：2.9%（EAIR 0.05）
  - 西欧：6.4%（EAIR 0.15）
  - 東欧：8.8%（EAIR 0.17）
  - その他：6.7%（EAIR 0.16）
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，地域による各部分集団で SDEI の分類別および PT 別の発現割合は低く，同様であった（各 SDEI 分類の発現割合は 5%未満，EAIR は 0.12 未満）。東欧およびその他の地域のエトラシモド 2 mg 群では，最も多く認められた SDEI 分類は心血管系事象であった。北米のエトラシモド 2 mg 群（N = 69）では，SDEI は 2 例（SDEI 分類：心血管系事象および感染症），西欧のエトラシモド 2 mg 群（N = 47）では，SDEI は 3 例（SDEI 分類：感染症および肝障害）のみに認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.5.1）。

5.2.3. ベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無

主な TEAE および SDEI に関するベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無（あり，なし）ごとの部分集団解析では，部分集団間または各部分集団と全体集団の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term, and Baseline 5-ASA use	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.11.9.1 14.3.11.9.3.SU
Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, Preferred Term, and Baseline Oral 5-ASA Use	ISS Table	14.3.6.9.1

5.2.3.1. 経口 5-ASA の併用の有無ごとの主な TEAE

Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，ベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無による部分集団（あり：N = 428，なし：N = 99）の間で治験参加者数の不均衡が認められた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.9.1）。

- Pivotal UC Pool では，主な TEAE の発現割合はベースライン時の経口 5-ASA の併用がなかった部分集団で高かった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.9.1）：
  - あり：エトラシモド 2 mg 群 29.4%（EAIR 0.73），プラセボ群 19.2%（EAIR 0.53）
  - なし：エトラシモド 2 mg 群 41.4%（EAIR 1.14），プラセボ群 24.6%（EAIR 0.83）
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルはベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無による部分集団の間で同様であった。ベースライン時の経口

5-ASA の併用の有無による各部分集団に認められた個々の PT の発現割合は，いずれも 11.5%未満であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.9.1）。

- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE の発現割合はベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無による部分集団の間で同様であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.9.3.SU）：
  - あり：エトラシモド 2 mg 群 53.3%（EAIR 0.82），プラセボ群 28.7%（EAIR 0.88）
  - なし：エトラシモド 2 mg 群 66.3%（EAIR 1.32），プラセボ群 43.7%（EAIR 1.87）
- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルはベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無による部分集団の間で同様であった。ベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無による各部分集団の個々の PT の発現割合は，いずれも 18%未満であった。ベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無による各部分集団で最も多く認められた主な PT は，潰瘍性大腸炎であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.9.3.SU）。

5.2.3.2. 経口 5-ASA の併用の有無ごとの SDEI

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，ベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無による各部分集団で SDEI の発現割合はいずれも低かった（あり：エトラシモド 2 mg 群 7.5%，EAIR 0.15，プラセボ群 5.9%，EAIR 0.15，なし：エトラシモド 2 mg 群 7.1%，EAIR 0.14，プラセボ群 3.5%，EAIR 0.10）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.9.1）。
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，ベースライン時の経口 5-ASA の併用の有無による各部分集団で SDEI の分類別および PT 別の発現割合はいずれも低く，同様であった（各 SDEI 分類の発現割合は 5.5%未満，EAIR は 0.10 以下）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.9.1）。
  - ベースライン時の経口 5-ASA の併用があった部分集団では，SDEI 分類の心血管系事象（3.5%，EAIR 0.07），感染症（2.1%，EAIR 0.04），肝障害（1.4%，EAIR 0.03），黄斑浮腫（0.2%，EAIR < 0.01）および肺障害（0.2%，EAIR < 0.01）が認められた。
  - ベースライン時の経口 5-ASA の併用がなかった部分集団では，SDEI 分類の心血管系事象（5.1%，EAIR 0.10），感染症（1.0%，EAIR 0.02）および肝障害（1.0%，EAIR 0.02）が認められた。

5.2.4. ベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無

主な TEAE および SDEI に関するベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無（あり，なし）ごとの部分集団解析では，部分集団間または各部分集団と全体集団の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term, and Baseline Oral Corticosteroid use	ISS Table 120-Day SU Table	14.3.11.10.1 14.3.11.10.3.SU

Treatment-Emergent Sponsor-Designated Events of Interest by Category, Subcategory, Preferred Term, and Baseline Oral Corticosteroid Use	ISS Table	14.3.6.10.1

5.2.4.1. 経口コルチコステロイドの併用の有無ごとの主な TEAE

- Pivotal UC Pool では，主な TEAE の発現割合はベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無による部分集団の間で同様であった。ベースライン時の経口コルチコステロイドの併用があった部分集団で TEAE のリスクの増加は示唆されず，主な TEAE の発現割合の投与群間の差はベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無による部分集団の間で一貫していた（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.10.1）：
  - あり：エトラシモド 2 mg 群 26.6%（EAIR 0.64），プラセボ群 18.4%（EAIR 0.47）
  - なし：エトラシモド 2 mg 群 33.9%（EAIR 0.88），プラセボ群 21.2%（EAIR 0.65）
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルはベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無による部分集団の間で同様であった。ベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無による各部分集団で，個々の PT の発現割合は，いずれも 7%以下であった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.11.10.1）。
- All UC Pool では，主な TEAE の発現割合はベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無による部分集団の間で同様であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.10.3.SU）：
  - あり：エトラシモド 2 mg 群 58.0%（EAIR 0.90），プラセボ群 29.0%（EAIR 0.84）
  - なし：エトラシモド 2 mg 群 54.9%（EAIR 0.89），プラセボ群 33.3%（EAIR 1.16）
- All UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，主な TEAE のプロファイルはベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無による部分集団の間で同様であった。ベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無による各部分集団に認められた個々の PT の発現割合は，いずれも 20%未満であった（M5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.10.3.SU）。

5.2.4.2. 経口コルチコステロイドの併用の有無ごとの SDEI

- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，SDEI の発現割合はベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無による部分集団の間で同様であった（あり：エトラシモド 2 mg 群 7.6%，EAIR 0.15，プラセボ群 5.3%，EAIR 0.12，なし：エトラシモド 2 mg 群 7.3%，EAIR 0.15，プラセボ群 5.4%，EAIR 0.14）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.10.1）。
- Pivotal UC Pool のエトラシモド 2 mg 群では，ベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無による各部分集団で SDEI の分類別および PT 別の発現割合はいずれも低く，同様であった（各 SDEI 分類の発現割合は 5.1%以下，EAIR は 0.10 以下）（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.6.10.1）。

– ベースライン時の経口コルチコステロイドの併用の有無による各部分集団では，感染症（SDEI 分類）の発現割合は低く（いずれも 1.9%，EAIR 0.04），最も多く認められた感染症（SDEI 分類）は単純ヘルペスおよび帯状疱疹（SDEI 小分類）であった（あり：1.9%，EAIR 0.04，なし：0.8%，EAIR 0.02）。

5.3. 薬物相互作用，肝障害，腎障害および食事の影響

エトラシモドの薬物動態は，さまざまな外因性および内因性要因の試験で評価され，その結果を Table 44 に要約した。

外因性および内因性リスク因子の試験の結果に基づく，投与時の推奨事項の案を以下に示した。

- 中等症から重症の活動性 UC 患者の治療のためのエトラシモド 2 mg の 1 日 1 回経口投与は，食事の有無を問わずに実施可能である。
- 肝障害または腎障害患者を対象とした用量調整は推奨しない。
- CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 の中程度以上の阻害作用を 2 つ以上有する薬剤（例：フルコナゾール）またはこれらの中程度以上の阻害作用を有する薬剤を 2 つ以上組み合わせてエトラシモドと併用投与すると，エトラシモドの曝露量が増加する可能性があるため，このような薬剤との併用投与は推奨しない。
- CYP2C9 の poor metabolizer である患者または疑いのある患者は，CYP2C8 または CYP3A4 の中程度以上の阻害作用を有する薬剤をエトラシモドと併用投与すると，エトラシモドの曝露量が増加する可能性があるため，このような薬剤との併用投与は推奨しない。
- CYP2C8，CYP2C9 および CYP3A4 の中程度以上の誘導作用を 2 つ以上有する薬剤（例：リファンピシン）またはこれらの中程度以上の誘導作用を有する薬剤を 2 つ以上組み合わせてエトラシモドと併用投与すると，エトラシモドの曝露量が減少する可能性があるため，このような薬剤との併用投与は推奨しない。

Table 44. Pharmacokinetic Results Across Various Intrinsic and Extrinsic Factors

Factor	Etrasimod Geometric LS Mean Ratio (%)[a]		Dose Recommendation
	AUC_{∞} or AUC_{tau} (h·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	
Effect of Intrinsic Factors[b]			
Hepatic Impairment[c]			
Mild Hepatic Impairment	112.9 (94.1, 135.5)	101.6 (88.4, 116.9)	No dose adjustment
Moderate Hepatic Impairment	128.9 (108.6, 153.0)	92.3 (80.0, 106.6)	No dose adjustment
Severe Hepatic Impairment	157.3 (122.0, 202.8)	104.3 (84.4, 128.9)	No dose adjustment
Severe Renal Impairment[d]	101.31 (67.48, 152.10)	93.31 (56.64, 153.70)	No dose adjustment
Effect of Extrinsic Factors			
Effect of high-fat meal[e] (etrasimod tablet)	109.99 (104.88. 115.35)	101.97 (95.23, 109.20)	No dose adjustment
Drug Interaction: Object			
Effect of Itraconazole[f]	132 (127, 138)	106 (102, 111)	No dose adjustment
Effect of Fluconazole[f]	184 (171, 199)	112 (109, 116)	Coadministration with fluconazole is not recommended
Effect of Gemfibrozil[f]	136 (126, 146)	112 (106, 119)	No dose adjustment
Effect of Rifampin[f]	50.7 (47, 54)	124 (82, 188)	Coadministration with rifampin is not recommended

Table 44. Pharmacokinetic Results Across Various Intrinsic and Extrinsic Factors

Factor	Etrasimod Geometric LS Mean Ratio (%)[a]		Dose Recommendation
	AUC_{∞} or AUC_{tau} (h·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	
Drug Interaction: Causative			
Levonorgestrel[g]	131.70 (126.85, 136.73)	122.16 (115.01, 129.76)	No dose adjustment
Ethinylestradiol[g]	124.05 (116.36, 132.25)	111.95 (100.94, 124.16)	

a. Unless otherwise specified, results are presented as Geometric LS Mean Ratio (%) (Test/Reference) and 90% CI.
b. No dose adjustment is needed for the intrinsic factors of sex, age, race, body weight, ethnicity, race; these covariates have been adequately characterized and showed no clinically relevant differences in exposure due to these factors as determined by the Population PK analysis.
c. The Test condition is defined as mild, moderate, or severe hepatic impairment, respectively, and the Reference condition is defined as matched normal hepatic function.
d. The Test condition is defined as severe renal impairment and the Reference condition is defined as matched normal renal function.
e. The Test condition is defined as etrasimod tablet under Fed conditions and the Reference condition is defined as etrasimod tablet under fasted conditions.
f. Results are presented as Geometric LS Mean Ratio (Etrasimod + Perpetrator) / Etrasimod alone and 90% CI and multiplied by 100.
g. The Test condition is defined as etrasimod coadministered with oral contraceptive and the Reference condition is defined as oral contraceptive administered alone.

Source: Study APD334-007 CSR Table 6; Study APD334-009 CSR Table 11, Table 14, and Table 15; Study APD334-108 CSR Table 10; Study APD334-112 CSR Table 11; Study APD334-111 CSR Table 10 and Table 12; Study APD334-116 CSR Table 11-4.

5.4. 妊娠および授乳時の使用

5.4.1. 妊娠

妊婦を対象としたエトラシモドの使用に関連する胎児の発達リスクについて，十分に管理された適切な試験は存在しない。ラットおよびウサギを用いた非臨床試験では，臨床的に意義のある曝露量のエトラシモドの妊娠中の投与により，胎児死亡および胎児奇形を含む発生毒性が認められた（M2.6.6.6）。

- 胎児死亡および胎児奇形が認められた母動物の曝露量（AUC）は，ラットではヒトの推奨用量（2 mg/日）での曝露量の約 5 倍未満，ウサギでは約 5.8 倍であった（M2.6.5.7 および M2.6.6.9.4）。

- 妊娠中および授乳期を通して雌ラットにエトラシモドを投与したとき，発達への影響が認められた（母動物に最低用量である 0.4 mg/kg/日を投与したときの AUC は，ヒトの推奨用量である 2 mg/日における曝露量の 1.1 倍であった）（M2.6.6.9.4）。

Pivotal UC Pool に含まれる試験では，妊娠可能な女性は治験薬の投与期間中および投与後 30 日間は効果の高い避妊法を使用することとした（301 試験実施計画書 4.1 項および 302 試験実施計画書 4.1 項）。Pivotal UC Pool に含まれる試験では，妊娠可能な女性パートナーがいる男性は，妊娠の有無を問わず投与期間中および投与後 30 日間はコンドームを使用することとした（301 試験実施計画書 4.1 項および 302 試験実施計画書 4.1 項）。国内試験の 308 試験や第 2 相試験でも，同様の要件が規定された（308 試験実施計画書 4.1 項，003 試験実施計画書 4.2 項，005 試験実施計画書 4.2 項および 203 試験実施計画書 4.1 項）。

治験実施計画書に従って，ホルモン／バリア／禁欲による避妊法が許可された。エトラシモドの臨床試験中に妊娠した女性は，治験薬の投与中止を必須とした。

妊娠可能な女性には，エトラシモドの投与中および最終投与後 7 日間は効果の高い避妊法を使用することを指導すべきである。

エトラシモドの臨床開発プログラムで認められた妊娠中の曝露

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

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

<u>UC 患者を対象とした臨床試験に認められた妊娠中の曝露</u>

UC 患者 6 例がエトラシモドの臨床試験に参加中に妊娠し，妊娠検査の陽性時点で全例がエトラシモド 2 mg 群に割り付けられていた。事象の概要を以下に簡単に要約する。

301 試験の治験参加者 301-[redacted] は 20 歳代で，第 113 日（エトラシモド 2 mg 投与中）の妊娠検査が陽性であった（無胎芽妊娠の重篤な有害事象，関連あり，治験薬の投与中止，回復）。治験参加者は妊娠第 1 期に急性呼吸器感染のためウミフェノビルの投与を受けた。重篤な有害事象の発現時，治験参加者は妊娠第 1 期であったと推定されている。

301 試験の治験参加者 301-[redacted] は 30 歳代で，第 254 日（エトラシモド 2 mg 投与中）の妊娠検査が陽性であった（選択的中絶，治験薬の投与中止，関連なし，回復）。治験参加者は妊娠第 1 期であったと推定されている。

303 試験の治験参加者 301-[redacted] は 20 歳代で，301 試験でエトラシモド 2 mg，303 試験でエトラシモド 2 mg の投与を受けており，第 327 日の妊娠検査が陽性（妊娠第 1 期）であった。治験参加者の希望で治験薬の最終投与は第 318 日であった。この妊娠は継続中である。

303 試験の治験参加者 301-[redacted] は 30 歳代で，301 試験でプラセボ，303 試験でエトラシモド 2 mg の投与を受けた。303 試験の第 119 日の妊娠検査が陽性で，治験参加者は妊娠第 1 期であると判定された。第 161 日の超音波スキャンにより，5 週 6 日の時点で流産の徴候が明らかになった。妊娠は選択的に中絶された。

303 試験の治験参加者 302-[redacted] は 20 歳代で，302 試験でプラセボ，303 試験でエトラシモド 2 mg の投与を受けた。非盲検継続試験（303 試験）の第 314 日に妊娠が認められ，妊娠第 1 期にエトラシモドへ曝露していた。治験参加者は早産となり，34 週で新生児を出産した（早産児の重篤な有害事象）。新生児は「新生児黄疸 2 度」「中枢神経系損傷（低酸素，虚血）」「卵円孔（心臓）循環不全」「新生児一過性頻呼吸」を併発していた。また，新生児の内臓の超音波検査では肝腫大が認められた。治験担当医師は，重篤な有害事象（早産児）は治験薬とおそらく関連なしと判断した。

303 試験の治験参加者 302-[redacted] は 30 歳代で，302 試験でエトラシモド 2 mg の投与を受け，非盲検継続試験（303 試験）の第 77 日（エトラシモド 2 mg 投与中）の妊娠検査が陽性であった（自然流産の重篤な有害事象，治験薬の投与中止，関連なし，回復）。治験参加者は妊娠第 1 期であった。

<u>パートナーの妊娠</u>

303 試験の治験参加者 302-[redacted] は 20 歳代で，302 試験でプラセボ，303 試験でエトラシモド 2 mg の投与を受けた。治験参加者のパートナーは，非盲検継続試験（303 試験）の第 124 日の妊娠検査が陽性であり，妊娠第 1 期と推定された。妊娠の結果，新生児は正期産となり，新生児黄疸が認められたが，回復した。パートナーの妊娠に伴い，治験薬に対する措置は実施されなかった。

303 試験の治験参加者 302-[redacted] は 30 歳代で，302 試験でエトラシモド 2 mg，非盲検継続試験（303 試験）でエトラシモド 2 mg の投与を受けた。治験参加者のパートナーは，303 試験の第 5 日の妊娠検査が陽性であった。パートナーの妊娠に伴い，治験薬に対する措置は実施されなかった。妊娠の結果，正期産で健康な新生児が出産された。

203 試験の治験参加者 203-[redacted] は 20 歳代で，203 試験で盲検下の治験薬（エトラシモド 1 mg），303 試験でエトラシモド 2 mg の投与を受けた。治験参加者のパートナーは，第 69 日の妊娠検査が陽性であった。受胎推定日（第 27 日）では，治験参加者は 203 試験に参加中であった。その後，治験参加者は 303 試験に移行したが，その時点ではパートナーの妊娠は継続中であった。パートナーの妊娠に伴い，治験薬に対する措置は実施されなかった。パートナーは正期産で健康な新生児を出産した（203 試験総括報告書 5.2.2.4 項）。

5.4.2. 授乳

エトラシモドのヒトにおける乳汁移行または母乳栄養児もしくは乳汁産生への影響に関するデータはない。妊娠中および授乳中の雌ラットにエトラシモドを経口投与した場合，仔の血漿中にエトラシモドが検出され，エトラシモドの乳汁移行が示唆された（M2.6.5.7）。

母乳育児の発育上および健康上のベネフィットは，母親へのエトラシモドの投与の臨床的必要性および母乳栄養児へのエトラシモドまたは母親の基礎疾患による有害作用とともに考慮すべきである。

5.4.3. 生殖能

ヒトの生殖能に対するエトラシモドの影響を評価する臨床試験は実施していない。
動物試験では，生殖能に対する有害作用は認められなかった。雄ラットの精子形成に対する影響を評価した 28 日間の試験では，いずれの用量でも，精子運動性，精巣上体または精巣の精子濃度，精子産生率あるいは精子形態に対するエトラシモドに関連する影響は認められなかった（M2.6.6.6）。

妊娠可能な女性には，エトラシモドの投与中および最終投与後 7 日間は効果の高い避妊法を使用することを指導すべきである。

5.5. 過量投与

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

健康な治験参加者では，エトラシモドの最高 3 mg の単回投与（001 試験），漸増による最高 4 mg の反復投与（008 試験）および漸増なしの最高 2 mg の反復投与（複数の試験）の忍容性は良好であった。これらの試験の試験別の安全性データを 7.1 項に示した。第 1 相用量漸増単回投与試験（001 試験）では，エトラシモド 5 mg を単回投与した 3 例（50%）で第 1 日に房室伝導遅延および徐脈が認められた。この用量はその後の臨床試験では使用されなかった。

5.6. 薬物乱用

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

Assessment of Abuse Potential of Drugs: Guidance for Industry[8]に基づく，エトラシモドの乱用可能性評価で以下の結論が得られた。

- エトラシモドの分子構造は，他の既知の乱用薬物とは無関係である。
- エトラシモドは，意味のある濃度で既知の乱用関連のオフターゲット受容体に結合しない（M2.6.2.3）。
- 非臨床試験では，臨床用量および臨床用量を超える用量のエトラシモドの投与により，中枢神経系に関連する所見は認められなかった（M2.6.2.4，M2.6.4.4 および M2.6.6.9）。
- 薬物乱用および依存に関する SMQ（広域と狭域の両方）では，薬物乱用または依存に関連する有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.1.5）。
  - エトラシモドの臨床開発プログラムでは，薬物乱用または身体的依存の可能性を示唆する薬物乱用の可能性に関連するその他のデータ（例：多幸症，情動不安定，幻覚，解離，異常思考，鎮静または傾眠に関連する TEAE など）はなかった。
- 薬剤クラスとして，S1P 受容体調整薬は乱用の可能性が低い[9]。

5.7. 離脱症状および反跳現象

多発性硬化症の治療に用いる他の S1P 受容体調整薬の有効性および安全性を評価する試験では，一部の治験参加者で治験薬の投与中止後に重度の原疾患の悪化（疾患の反跳現象を含む）が認められた[10, 11, 12, 13]。しかし，S1P 受容体調整薬の投与を受けた UC 患者では，このような影響は認められていない。エトラシモドの臨床試験では，エトラシモドの投与中止後の原疾患の悪化の可能性評価は実施しなかった。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

エトラシモドの自動車運転および機械操作に対する影響は，存在しないか，無視できる程度である。ただし，自動車運転または機械操作の際は，浮動性めまいが報告されていることを考慮すべきである。

6. 市販後データ

PSUR 第 1 報（報告期間：2023 年 10 月 12 日～2024 年 4 月 11 日）を基に，エトラシモドに関する全世界での市販後安全性情報を以下に示した。

2023 年 10 月 12 日に米国で承認されて以降，2024 年 4 月 11 日時点で，エトラシモドは 36 ヵ国で製造販売承認を取得しており，米国，EU および英国では以下の適応を有する。

- 米国：成人における中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の治療
- EU および英国：既存治療薬または生物学的製剤のいずれかで効果が不十分であるか，効果が消失した，またはそれらに不耐容の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する 16 歳以上の患者の治療

エトラシモドの臨床開発プログラムには累積で 2899 例が参加したと推定され，1973 例がエトラシモドの単独投与を受けた。エトラシモドの発売開始後からの累積曝露は約 [redacted] 人年であった。

今回の PSUR の安全性情報は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の CDS を参照した。

EU Risk Management Plan（RMP）に基づくエトラシモドのリスクは以下の通りである。

- 重要な特定されたリスク：黄斑浮腫，胚・胎児毒性
- 重要な潜在的リスク：症候性徐脈（伝導障害を含む），重篤な日和見感染，悪性腫瘍，重篤な肝障害，可逆性後白質脳症症候群または痙攣の神経学的事象
- 不足情報：65 歳以上の高齢者における安全性（特に感染症，心血管イベント，および眼疾患）

今回の報告期間でエトラシモドのリスクに影響する新たな安全性上の重要な情報は特定されなかった。CDS および追加のリスク最小化活動の変更は不要と判断された。これまでの安全性および有効性データに基づき，エトラシモドの全般的なベネフィット–リスクプロファイルは良好であると評価された。

PSUR は，M5.3.6 として本申請資料に含めた。

7. 付録

7.1. Phase 1 Studies Safety Information

Table 45. Overview of Safety from Etrasimod Phase 1 Studies

Study Number /Type/ Report Location	Study Title	Test Product(s) and Dosage Form; Route of Administration; Dosage Regimen	Number of Subjects	Summary of Safety Results See details in the M2.7.6 or CSRs
APD334-115 Comparative BA and BE **M5.3.1.2**	A Single-Dose, Open-Label, Two-Part Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Cardiodynamic Effects, and Effect of Food Following Oral Administration of Different Etrasimod Controlled-Release Tablet Formulations in Healthy Adult Subjects	Etrasimod 2 mg IR tablet and CR prototype tablet Formulation 1; oral Single dose each separated by a washout of ≥ 14 days for up to 4 regimens (A-D) • Regimen A: etrasimod 2 mg CR prototype tablet (fasted) • Regimen B: etrasimod 2 mg IR tablet (fasted) • Regimen C: etrasimod 2 mg CR prototype tablet with modified coating (fasted) • Regimen D: etrasimod 2 mg CR prototype tablet with modified coating (fed)	23 Healthy Subjects	AEs: 15/23 subjects (65.2%) SAEs: 1/23 subjects (4.4%) Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: 4/23 subjects (17.4%)
APD334-007 Comparative BA and BE **M5.3.1.2**	A Phase 1, Randomized, Open Label, Crossover Study in Healthy Subjects to Compare Relative Bioavailability of Etrasimod Tablets and Capsules	Etrasimod 2 mg IR capsules and 2 mg IR tablets; oral Single dose each separated by a 7-day washout • Group A: capsule (fasted) • Group B: tablet (fasted) • Group C: tablet (fed)	14 Healthy Subjects	AEs: 3/14 subjects (21.4%) SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none

Table 45. Overview of Safety from Etrasimod Phase 1 Studies

Study Number /Type/ Report Location	Study Title	Test Product(s) and Dosage Form; Route of Administration; Dosage Regimen	Number of Subjects	Summary of Safety Results See details in the M2.7.6 or CSRs
APD334-114 Comparative BA and BE **M5.3.1.2**	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Treatment, 3-Period Crossover Study in Healthy Subjects to Evaluate the Bioequivalence of Etrasimod 2 mg Proposed Commercial and Clinical Formulations, and to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Proposed Commercial Formulation	Etrasimod 2 mg clinical IR tablet and 2 mg commercial IR tablet; oral Single dose each separated by a 9-day washout • Group A: clinical tablet (fasted) • Group B: commercial tablet (fasted) • Group C: commercial tablet (fed)	18 Healthy Subjects	AEs: 2/16 subjects (12.5%) for Group A 4/15 subjects (26.7%) for Group B 5/16 subjects (31.3%) for Group C SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none for Group A none for Group B 1/16 subjects (6.3%) for Group C
APD334-001 PK **M5.3.3.1**	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of APD334 Administered to Healthy Adult Subjects	Etrasimod 0.1, 0.35, 1, 3, 5 mg IR capsule; oral; Single dose: 5 sequential dose groups of 8 subjects (3:1 active: PBO)	40 Healthy Subjects	AEs: 2/6 subjects (33.3%) for Etrasimod 0.1 mg 2/6 subjects (33.3%) for Etrasimod 0.35 mg 4/6 subjects (66.7%) for Etrasimod 1 mg 4/6 subjects (66.7%) for Etrasimod 3 mg 5/6 subjects (83.3%) for Etrasimod 5 mg 3/10 subjects (30.0%) for PBO SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none

Table 45. Overview of Safety from Etrasimod Phase 1 Studies

Study Number /Type/ Report Location	Study Title	Test Product(s) and Dosage Form; Route of Administration; Dosage Regimen	Number of Subjects	Summary of Safety Results See details in the M2.7.6 or CSRs
APD334-002 PK **M5.3.3.1**	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential, Ascending Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of APD334 in Healthy Adult Subjects	Etrasimod 0.7, 0.35, 0.5, 1.35, 2, 3 mg IR capsule; oral 5 sequential dose groups of 12 subjects (5:1 active: PBO) • Groups 1-3: Etrasimod 0.7, 1.35, 2 mg or PBO once daily for 21 days • Group 4: PBO once daily for 21 days or etrasimod 0.35 mg once daily for 7 days then etrasimod 2 mg for 14 days • Group 5: PBO once daily for 21 days or etrasimod 0.5 mg once daily for 7 days then etrasimod 3 mg once daily for 14 days	60 Healthy Subjects	AEs: 5/10 subjects (50.0%) for Etrasimod 0.7 mg 8/10 subjects (80.0%) for Etrasimod 1.35 mg 9/10 subjects (90.0%) for Etrasimod 2.0 mg 8/10 subjects (80.0%) for Etrasimod 0.35, 2.0 mg 10/10 subjects (100.0%) for Etrasimod 0.5, 3.0 mg 10/10 subjects (100.0%) for PBO SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none
APD334-107 PK/Human Mass Balance **M5.3.3.1**	A 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	[^{14}C] etrasimod 2 mg containing approximately 100 µCi of [^{14}C] radioactivity; Oral solution via syringe; Single dose following an overnight fast	8 Healthy Male Subjects	AEs: 4/8 subjects (50.0%) SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none

Table 45. Overview of Safety from Etrasimod Phase 1 Studies

Study Number /Type/ Report Location	Study Title	Test Product(s) and Dosage Form; Route of Administration; Dosage Regimen	Number of Subjects	Summary of Safety Results See details in the M2.7.6 or CSRs
ES101001 PK **M5.3.3.1**	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Escalation Study in Healthy Chinese Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Characteristics of Etrasimod Following Oral Single and Multiple Doses Administration	Etrasimod 1, 2 mg IR tablet; oral 3 sequential dose groups of 12 subjects (3:1, active: PBO) • Groups 1-2: Etrasimod 1 or 2 mg, single dose and once daily for 10 days (Days 8-17) after 7-day washout • Group 3: Etrasimod 2 mg once daily for 7 days followed by etrasimod 3 mg (as 1 + 2 mg IR tablet) once daily for 7 days	36 Healthy Subjects	AEs: 7/9 subjects (77.8%) for Etrasimod 1 mg 8/9 subjects (88.9%) for Etrasimod 2 mg 9/9 subjects (100.0%) for Etrasimod 2 mg/3 mg 8/9 subjects (88.9%) for PBO SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none for Etrasimod 1 mg none for Etrasimod 2 mg 1/9 subjects (11.1%) for Etrasimod 2 mg/3 mg none for PBO
APD334-108 PK (Intrinsic Factor) **M5.3.3.3**	An Open-label, Single-dose, Parallel-group Study to Assess the Pharmacokinetics of Etrasimod in Subjects with Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment Compared to Healthy Matched-control Subjects	Etrasimod 2 mg IR tablet; oral; single dose 4 groups by hepatic function • Group 1: Normal hepatic function • Group 2: Mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) • Group 3: Moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) • Group 4: Severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C)	36 subjects: 8, 8, and 6 subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively 14 with normal hepatic function	AEs: none SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none

Table 45. Overview of Safety from Etrasimod Phase 1 Studies

Study Number /Type/ Report Location	Study Title	Test Product(s) and Dosage Form; Route of Administration; Dosage Regimen	Number of Subjects	Summary of Safety Results See details in the M2.7.6 or CSRs
APD334-109 PK (Intrinsic Factor) **M5.3.3.3**	A Single Blind, Placebo-Controlled Repeat Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Etrasimod in Healthy Japanese and Caucasian Male Subjects	Etrasimod 1, 2 mg IR tablet; oral; once daily for 7 days and single dose (Day 15) following a 7-day washout (Days 8-14) 4 groups of 12 subjects (5:1 active:PBO) by dose level and descent • Group 1: Japanese with etrasimod 1 mg or PBO • Group 2: Caucasian with etrasimod 1 mg or PBO • Group 3: Japanese with etrasimod 2 mg or PBO • Group 4: Caucasian with etrasimod 2 mg or PBO	49 subjects: 24 healthy males of Japanese descent 25 healthy males of Caucasian descent	AEs: none for Group 1 3/10 subjects (30.0%) for Group 2 3/10 subjects (30.0%) for Group 3 3/10 subjects (30.0%) for Group 4 SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none
APD334-112 PK (Intrinsic Factor) **M5.3.3.3**	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Etrasimod	Etrasimod 2 mg IR tablet; oral; single dose	16 subjects: 8 renally-impaired, 8 with normal renal function	AEs: 1/8 subjects (12.5%) for normal renal function 4/8 subjects (50.0%) for severe renal impairment SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none for normal renal function none for severe renal impairment

Table 45. Overview of Safety from Etrasimod Phase 1 Studies

Study Number /Type/ Report Location	Study Title	Test Product(s) and Dosage Form; Route of Administration; Dosage Regimen	Number of Subjects	Summary of Safety Results See details in the M2.7.6 or CSRs
APD334-009 PK (Extrinsic Factor) **M5.3.3.4**	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Fixed-Sequence Study to Assess the Effect of Fluconazole, Gemfibrozil, or Rifampin on the Pharmacokinetics of Etrasimod in Healthy Subjects	Etrasimod 1, 2 mg IR tablet; oral 2 periods separated by 6-day washout *Period 1 (Day 1):* • Groups A and B: etrasimod 1 mg, single dose • Group C: etrasimod 2 mg, single dose *Period 2:* • Group A: fluconazole 400 mg, single dose (Day 8), oral and 200 mg once daily (Days 9-22), oral and etrasimod 1 mg, single dose (30 min after perpetrator on Day 12) • Group B: Gemfibrozil 600 mg bid (Days 8-22); oral and etrasimod 1 mg single dose (30 min after perpetrator on Day 12) • Group C: Rifampin 600 mg once daily (Days 8-22); oral and etrasimod 2 mg single dose (30 min after perpetrator on Day 15)	56 Healthy Subjects	AEs: 6/19 subjects (31.6%) for Group A 9/19 subjects (47.4%) for Group B 3/18 subjects (16.7%) for Group C SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: 1/19 subjects (5.3%) for Group A none for Group B none for Group C

Table 45. Overview of Safety from Etrasimod Phase 1 Studies

Study Number /Type/ Report Location	Study Title	Test Product(s) and Dosage Form; Route of Administration; Dosage Regimen	Number of Subjects	Summary of Safety Results See details in the M2.7.6 or CSRs
APD334-111 PK (Extrinsic Factor) **M5.3.3.4**	A Phase 1, Open-label, Repeat-Dose, Two-Way, Single-Sequence Study to Evaluate the Effect of Etrasimod (APD334) on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Monophasic Oral Contraceptive in Healthy Premenopausal Female Subjects	Etrasimod 2 mg IR tablet, oral *Synchronization*: 28 days OC *Period 1*: Monophasic OC once daily for 21 days, followed by a 7-day OC dose-free period (Days 22-28), and etrasimod 2 mg once daily for 6-days during OC dose-free period (Days 23-28), oral *Period 2*: Etrasimod 2 mg once daily coadministered with OC for 21 days (Days 29-49) with 7-day dose-free period (Days 50-56)	22 Healthy premenopausal females	AEs: 18/22 subjects (81.8%) SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: 3/22 subjects (13.6%)
APD334-116 PK (Extrinsic Factor) **M5.3.3.4**	A Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence, 2-Period, Crossover Study to Assess the Effect of Itraconazole on the Pharmacokinetics of Etrasimod in Healthy Subjects	Etrasimod 1 mg IR tablet 2 dosing periods separated by a washout Days 2-9 *Period 1 (Day 1)*: Etrasimod 1 mg single dose *Period 2*: Itraconazole solution (10 mg/mL), 200 mg, oral; once daily for 13 days (Days 10-22); etrasimod 1 mg single dose 60 minutes after itraconazole on Day 14 (fasted)	19 Healthy Subjects	AEs: 9/19 subjects (47.4%) SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none

Table 45. Overview of Safety from Etrasimod Phase 1 Studies

Study Number /Type/ Report Location	Study Title	Test Product(s) and Dosage Form; Route of Administration; Dosage Regimen	Number of Subjects	Summary of Safety Results See details in the M2.7.6 or CSRs
APD334-008 PK/PD (thorough ECG) **M5.3.4.1**	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive controlled, Parallel-Group Study to Investigate the QTc exposure Response, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability After Multiple Therapeutic and Supratherapeutic Dosing of Etrasimod (APD334) in Healthy Adult Subjects	Etrasimod 1, 2 mg IR tablet, oral 2 groups of 30 subjects (1:1 Group A: Group B) • Group A: Etrasimod 2 mg once daily for 7 days and PBO single dose (Day 1), etrasimod 3 mg once daily for 5 days (Days 8-12), and etrasimod 4 mg once daily for 2 days (Days 13-14), PBO single dose on Day 15 • Group B1: MXF 400 mg, and PBO single dose (Day 1), PBO once daily for 14 days (Days 2-15) • Group B2: PBO once daily for 14 days (Days 1-14), MXF 400 mg single dose on Day 15	60 Health Subjects	AEs: 28/30 subjects (93%) for Group A 20/30 subjects (67%) for Group B SAEs: none Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none for Group A 1/30 subjects (3%) for Group B

Table 45. Overview of Safety from Etrasimod Phase 1 Studies

Study Number /Type/ Report Location	Study Title	Test Product(s) and Dosage Form; Route of Administration; Dosage Regimen	Number of Subjects	Summary of Safety Results See details in the M2.7.6 or CSRs
APD334-110 PK/PD **M5.3.4.1**	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Cardiodynamic Effects of Five Different Etrasimod Dosing Regimens in Healthy Subjects	Etrasimod solution at 0.125, 0.25, 0.5, 0.75, 1.25, and 2 mg/mL, 1 mL dose; oral 5 dose groups of 19 subjects (13:6, active: PBO) • Group 1: Etrasimod 2 mg once daily for 3 days • Group 2: Etrasimod 0.25 mg once daily Days 1-2, 0.5 mg single dose (Day 3), 0.75 mg single dose (Day 4), 1.25 mg single dose (Day 5), 2 mg single dose (Day 6) Groups 3, 4, 5: Etrasimod Days 1-2 at the following timepoints and dose levels and etrasimod 2 mg single dose (Day 3) • Group 3: Etrasimod 0.125 mg at Hours 0, 2, 4, 5, 11, 12; etrasimod 0.25 mg at Hours 6, 7, 8, 9, 10 • Group 4: Etrasimod 0.125 mg at Hours 0, 1, 2, 3, 9, 10; etrasimod 0.25 mg at Hours 4, 5, 6, 7, 8 • Group 5: Etrasimod 0.25 mg at Hours 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21	90 Healthy Subjects	AEs: none for Group 1 8/13 subjects (61.5%) for Group 2 1/9 subjects (11.1%) for Group 3 1/13 subjects (7.7%) for Group 4 3/13 subjects (23.1%) for Group 5 10/29 subjects (34.5%) for PBO SAEs: none for Group 1 none for Group 2 none for Group 3 1/13 subjects (7.7%) for Group 4 none for Group 5 none for PBO Deaths: none AEs Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation: none for Group 1 2/13 subjects (15.4%) for Group 2 none for Group 3 none for Group 4 1/13 subjects (7.7%) for Group 5 1/29 subjects (3.4%) for PBO

AE = adverse event; BA = bioavailability; BE = bioequivalence; BID = twice daily; CR = controlled-release; ECG = electrocardiogram; IR = immediate-release; MXF = moxifloxacin; OC = oral contraceptive; PBO = placebo; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event.

7.2. Sponsor-Designated Events of Interest Identification Process, Related Safety Precautions and Monitoring, and Determination Criteria

7.2.1. Identification Process: Sponsor-Designated Events of Interest

At the time of protocol development for the etrasimod Phase 2/3 studies in UC, PML was the sole event of interest specified (eg, Study APD334-301 Protocol Section 9.10.8.1.4). Following continued understanding of the product's safety profile, the Sponsor has since identified other potential events of interest based on the mechanism of action of etrasimod, prior experience with other agents acting via a similar mechanism, and disease-specific clinical judgment.

To expand on the concept of AESI and to develop a standardized database for pooled inference across studies, the Sponsor conducted a systematic, blinded, retrospective and medical review to identify events of interest from both ongoing and completed etrasimod Phase 2/3 studies. Events identified from this retrospective review are termed SDEI.

The term AESI is used in the CSRs for the Phase 3 studies in UC to describe these events of interest for which appropriate monitoring was ongoing and for which the DMC conducted unblinded reviews of safety data related to AESIs. For the analyses in this SCS, all events identified at the study-level as AESI were considered SDEI because the programmatic steps employed, and the subsequent medical review and adjudication applied the same methods (described below).

The Sponsor assessed SDEI using a combination of programmatic rules and medical determination:

- The Sponsor generated both a broad list of PTs corresponding to potential SDEI, and, based on safety concerns related to the biological effects of $S1P_1$ modulation, a specific set of criteria to be used to identify which TEAEs reported are SDEI and which TEAEs do not support the SDEI attribution
- A programmatic search used this predetermined set of PTs (Table 47) to query the clinical database and identify potential SDEI, termed TMEs
- Subsequent medical review applied the $S1P_1$ event-specific criteria to each TME; TMEs meeting the established criteria were confirmed to be SDEI. For some TMEs, supporting subject-level safety data (eg, liver function tests, ECGs, vital signs, ophthalmology assessments, and pulmonary function tests) supported the medical review to confirm whether each event was an SDEI

SDEI analyses (provided in Section 2.1.5) were performed for the Pivotal UC Pool only (ie, tabular summaries of SDEI are not provided for the other 4 ISS Pools).

Categories and subcategories of SDEI include the following:

- Cardiovascular Events
  - Bradycardia
  - AV conduction delay
  - Hypertension

- Macular Edema
- Pulmonary Disorders
  - Airflow obstruction (FEV_1, FVC)
  - Decreased gas exchange (DLCO)
- Infections
  - Severe infections
  - Opportunistic infections (SMQ [Narrow]; including PML)
  - Herpes simplex and herpes zoster
- Liver injury
  - Liver transaminases elevation
  - Bilirubin elevation
- PRES
- Malignancies

7.2.2. Cardiovascular SDEI

Background: Cardiovascular Class Effect for S1P Receptor Modulators

First-Dose Effect: Change in Heart Rate or Atrioventricular Conduction

The S1P receptor modulator class of drugs is associated with transient chronotropic and dromotropic effects due to on-target agonism of $S1P_1$ expressed in the heart[14]. Agonism of $S1P_1$ expressed in the sinoatrial and AV nodes may result in activation of GIRK channels at the cell surface. GIRK channels are involved in the regulation of HR through regulating the flow of potassium out of the cell[15]. When $S1P_1$ is internalized, the receptor no longer activates GIRK channels, resulting in a desensitization of the chronotropic and dromotropic effects[14]. Sustained exposure to synthetic $S1P_1$ agonists maintains receptor internalization, and thus limits impact on HR or AV conduction to a transient, first-dose response occurring prior to receptor internalization, which may occur prior to maximum exposure[16].

Hypertension

Increase in BP has been regarded as one of the class effects of long-term use of S1P receptor agonists[17]. Clinical studies in patients with MS showed increases in both systolic and diastolic BP of 1 to 4 mmHg with fingolimod and Siponimod treatment relative to placebo[11, 13]. The differences were initially detected after approximately 1 month of treatment and persisted with sustained treatment. In ozanimod clinical studies in patients with MS, ozanimod-treated patients had an average increase of approximately 1 to 2 mmHg in systolic pressure relative to that of patients who received IFN beta-1a[18]. The difference was

first detected after approximately 3 months of treatment and persisted with sustained treatment. There was no effect on diastolic pressure. In a Phase 3 study of ozanimod in patients with moderately to severely active UC, hypertension was reported as an AESI in 1.4 to 1.9% of the subjects treated with ozanimod in different cohorts[19, 20]. In a 4-year, Phase 2 OLE study of ozanimod in patients with moderately to severely active UC, hypertension (5.9%) was the second most common TEAE, after UC (6.5%).

Although the mechanism underlying BP increase by S1P receptor agonists remains to be explored, current evidence suggests a non-cardiac vascular action. It was found that the $S1P_1$ receptor subtype is mainly expressed in endothelial cells whereas $S1P_{2,3}$ receptors are predominantly expressed in the smooth muscle of the small resistance arteries[21, 22]. Under physiological conditions, endothelial S1P–$S1P_1$ signaling promotes vascular relaxation to flow by prompting eNOS-derived NO production, and thereby offsetting vasoconstrictor responses to S1P that are mediated through the activation of $S1P_{2,3}$ signaling pathways in the vascular smooth muscle[21, 22, 23]. This fine balance contributes to the stability of peripheral resistance and the regulation of the systemic BP[24]. However, this balance could be shifted under pathologic circumstances or after drug administration. Chronic treatment with the S1P agonist fingolimod has been found to cause endothelial S1P-$S1P_1$ signaling impairment by facilitating $S1P_1$ internalization and degradation and to subsequently interfere with the downstream $S1P_1$-eNOS-NO signaling that is essential for maintaining adequate peripheral vascular tone[21].

Cardiovascular Exclusion Criteria in Etrasimod Clinical Studies

For the Phase 3 pivotal studies in UC, subjects were excluded if they had any of the following conditions or were receiving treatment that could affect cardiovascular function:

- Myocardial infarction, unstable angina, stroke or transient ischemic attack, decompensated heart failure requiring hospitalization or Class III/IV heart failure ≤ 6 months prior to or during the screening period
- History or presence of second-degree or third-degree AV block, sick sinus syndrome, or periods of asystole for > 3 seconds without a functional pacemaker
- History or presence of recurrent symptomatic bradycardia or recurrent cardiogenic syncope
- Screening or Week 0/Day 1 pre-randomization vital signs (sitting position) with a HR < 50 bpm or systolic BP < 90 mmHg or diastolic BP < 55 mmHg
- Screening or Week 0/Day 1 pre-randomization ECG with PR interval > 200 ms or QTcF ≥ 450 ms in men or ≥ 470 ms in women
- Start, stop, change, or planned change in dosage of any anti-arrhythmic drugs (Class I to IV) ≤ 1 week before screening or within 1 week before or after randomization

Similar exclusion criteria were employed in etrasimod Phase 2 studies in UC, AA, and AD.

Cardiovascular Evaluation in Etrasimod Clinical Studies

To characterize the effect of etrasimod on HR and cardiac conduction, cardiovascular evaluation in all etrasimod clinical studies included assessment of TEAEs, vital signs (HR and blood pressure), and periodic 12-lead ECG extractions; select studies included simultaneous 24-hour Holter ECG recording. An overview of cardiac monitoring (modalities used, duration of monitoring, etc.) in the etrasimod Phase 2 and 3 studies in subjects with UC is provided in Table 46.

First-dose cardiac monitoring in the 2 pivotal Phase 3 UC studies and in etrasimod clinical Studies APD334-303, and ES101002 included an in-clinic observation period of at least 4 hours after the first dose, during which ECGs were taken at Baseline (predose) and at Hour 4 after the first dose, and vital signs (HR and blood pressure) were taken at Baseline and hourly through 4 hours after the first dose. At the end of the scheduled 4-hour in-clinic monitoring period, subjects who did not meet the following protocol-defined discharge criteria were to undergo extended monitoring on Day 1 and second-dose monitoring on Day 2:

- HR ≥ 50 bpm or no more than 10 bpm lower than the predose (Baseline) value
- No evidence of second-degree AV block or higher
- No cardiac symptoms (eg, chest pain, dizziness, palpitations, lightheadedness, shortness of breath, or syncope)

Subjects were to be discontinued from treatment if they had a clinically relevant treatment-related symptomatic event (eg, chest pain, dizziness, palpitations, or syncope) associated with reduction of HR or clinically relevant 12-lead ECG changes at any time during the scheduled 4-hour in-clinic monitoring period.

The first-dose monitoring paradigm for Phase 2 studies in UC was similar to that employed in the Phase 3 program and included in-clinic monitoring for at least 6 hours where safety ECGs and vital signs were collected predose and hourly postdose. Originally, in-clinic cardiac monitoring in Studies APD334-003 and APD334-005 was conducted through Hour 8 postdose. The protocols were later amended to include in-clinic monitoring through Hour 6 postdose with extended monitoring performed only for those subjects who met the following prespecified criteria: HR at Hour 6 was the lowest since the first dose was administered or as deemed necessary by the Investigator due to a HR < 45 bpm, ECG showing new onset of second-degree or higher grade AV block, QT interval corrected ≥ 500 ms, or if a third-degree AV block occurred at any time. In addition, Holter recordings were collected from 24 hours predose through 24 hours postdose on Day 1. A summary of the analyses from Holter recordings collected in Phase 2 Studies APD334-003 and APD334-005 in subjects with UC is provided in Section 4.2.2.1.

Phase 2 Studies APD334-003 and APD334-005 did not include in-clinic cardiac monitoring for subjects that re-initiated treatment. In Phase 3 APD334-301, APD334-302, APD334-303, and ES101002 open-label period, in-clinic cardiac monitoring was required any time a subject missed study treatment as follows:

- ≥ 2 consecutive days within the first week of study treatment

- ≥ 7 consecutive days after the first week of study treatment

Of note, Holter recording was not repeated at treatment re-initiation for subjects in Study APD334-303.

Subjects enrolled in Phase 1 studies also received cardiac monitoring that, depending on the study design, included continuous monitoring (ie, Holter recording, telemetry, and ECG) for periods of several days.

Table 46. Overview of Cardiac Monitoring in Etrasimod Phase 2 and 3 Global Ulcerative Colitis Studies

Study Number/ Study Design	Treatment Arms, Dose, and Duration	Cardiac Monitoring
APD334-003 A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study to Investigate the Safety and Efficacy of Etrasimod in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Etrasimod 1, 2 mg, or placebo once daily (1:1:1) Treatment duration:12 weeks	Holter monitoring was applied from 24 hours predose through 24 hours postdose of Day 1. Safety ECG measurements were recorded at screening and Weeks 0, 1, 2, 4, 8, and 12/Exit. On Week 0/Day 1, ECG at Baseline (predose) and hourly through 6 hourspostdose; predose only at Weeks 1, 2, 4, 8, 12/Study Exit. Vital signs (including HR and blood pressure) were recorded at screening, Baseline(predose) and hourly through 6 hourspostdose on Day 1 and predose only at Weeks 1, 2, 4, 8, 12/Study Exit. The original version of the protocol contained 8 hours of in-clinic monitoring on Day 1 (ECGs and vital signs) but these were amended to 6 hours during the study. Discharge criteria from the clinic included the following: As deemed necessary by the investigator's judgment, the monitoring of the patient was to be prolonged. • If the HR at 6 hours was the lowest since the first dose was administered, monitoring was to be extended by at least 2 hours and until HR increased again. If after 6 hours the HR was < 45 bpm, an extended monitoring was to be performed until the findings had resolved. • If the ECG showed new onset of second degree or higher-grade AV block, an extended monitoring was to be performed until the findings had resolved. • If a QTc interval ≥ 500 msec was observed, extended monitoring was to be performed until the findings had resolved. • The occurrence at any time of third-degree AV block was to also lead to extended monitoring – and a withdrawal of study medication.

Table 46. Overview of Cardiac Monitoring in Etrasimod Phase 2 and 3 Global Ulcerative Colitis Studies

Study Number/ Study Design	Treatment Arms, Dose, and Duration	Cardiac Monitoring
APD334-005 An Open-Label Extension Study of Etrasimod in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Completed Study APD334-003	Etrasimod 2 mg once daily Treatment duration: 40 weeks (before Protocol Amend. 3) or 34 weeks (starting with Protocol Amend. 3)	Holter monitoring was applied from 24 hours predose through 24 hours postdose on Day 1 (Week 12, referring to the last week of the APD334-003 study). Safety ECG measurements were recorded on Day 1 (Week 12) at Baseline (predose) and hourly through 6 hours postdose; predose only at Weeks 13, 14, 16, 24, 46/end of treatment, and 48/end of study. Vital signs (including HR and blood pressure) were recorded at Baseline(predose) and hourly through 6 hours postdose on Day 1 (Week 12) and predose only at Weeks 13, 14, 16, 24, 32, 40, 46, and 48. The original version of the protocol contained 8 hours of in-clinic monitoring on Day 1 (ECGs and vital signs) but was amended to 6 hours during the study. Discharge criteria from the clinic included the following: As deemed necessary by the investigator's judgment, the monitoring of the patient was to be prolonged. • If the HR at 6 hours was the lowest since the first dose was administered, monitoring was to be extended by at least 2 hours and until HR increased again. If after 6 hours the HR was < 45 bpm, an extended monitoring was to be performed until the findings had resolved. • If the ECG showed new onset of second degree or higher grade AV block, an extended monitoring was to be performed until the findings had resolved. • If a QTc interval ≥ 500 msec was observed, extended monitoring was to be performed until the findings had resolved. • The occurrence at any time of third-degree AV block was also to lead to extended monitoring – and a withdrawal of study medication.

Table 46. Overview of Cardiac Monitoring in Etrasimod Phase 2 and 3 Global Ulcerative Colitis Studies

Study Number/ Study Design	Treatment Arms, Dose, and Duration	Cardiac Monitoring
APD334-301 A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Etrasimod 2 mg or placebo once daily (2:1) Treatment duration: 52 weeks	Vital signs (including resting HR and systolic and diastolic blood pressure) and ECGs were collected at screening to assess eligibility. On Day 1 of the 12-Week Treatment Period, ECG and vital signs were collected pre-randomization. First-dose cardiac monitoring: On Day 1, after dosing, vital signs were collected hourly for 4 hours. At 4 hours, an ECG and vitalsigns reading was taken, and discharge criteria were applied. When needed, extended cardiac monitoring was undertaken until subjects met the discharge criteria. Subjects were to be released from the clinical site after dosing on Day 1 (but no sooner than 4 hours post dose) when they fulfilled the following discharge criteria: • HR ≥ 50 bpm or no more than 10 bpm lower than the pre-dose (baseline) value • No evidence of second-degree AV block or higher • No cardiac symptoms (eg, chest pain, dizziness, palpitations, lightheadedness, shortness of breath, or syncope) ECGs were also collected at Week 12, Week 52, and early termination (as applicable). Vital signs were collected prior to dosing at each study visit. First-dose cardiac monitoring was required following treatment interruptions of prespecified lengths.

Table 46. Overview of Cardiac Monitoring in Etrasimod Phase 2 and 3 Global Ulcerative Colitis Studies

Study Number/ Study Design	Treatment Arms, Dose, and Duration	Cardiac Monitoring
APD334-302 A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Etrasimod 2 mg or placebo once daily (2:1) Treatment duration: 12 weeks	Vital signs (including resting HR and systolic and diastolic blood pressure) and ECGs were collected at screening to assess eligibility. On Day 1 of the 12-Week Treatment Period, ECG and vital signs were collected pre-randomization. First-dose cardiac monitoring: On Day 1, after dosing, vital signs were collected hourly for 4 hours. At 4 hours, an ECG and vital signs reading was taken, and discharge criteria were applied. When needed, extended cardiac monitoring was undertaken until subjects met the discharge criteria. Subjects were to be released from the clinical site after dosing on Day 1 (but no sooner than 4 hours post dose) when they fulfilled the following discharge criteria: • HR ≥ 50 bpm or no more than 10 bpm lower than the pre dose (baseline) value • No evidence of second-degree AV block or higher • No cardiac symptoms (eg, chest pain, dizziness, palpitations, lightheadedness, shortness of breath, or syncope) ECGs were also collected at Week 12 and early termination (as applicable). Vital signs were collected prior to dosing at each study visit. First-dose cardiac monitoring was required for treatment interruptions of prespecified lengths.

Table 46. Overview of Cardiac Monitoring in Etrasimod Phase 2 and 3 Global Ulcerative Colitis Studies

Study Number/ Study Design	Treatment Arms, Dose, and Duration	Cardiac Monitoring
APD334-303 An Open-Label Extension Study of Etrasimod in Subjects with Moderately toSeverely Active Ulcerative Colitis	Etrasimod: 2 mg once daily Treatment duration: Up to 260 weeks (5 years)	Vital signs (including resting HR and systolic and diastolic blood pressure) and ECGs were collected at the last "on treatment visit" of the parent study to assess eligibility. On Day 1, ECG and vital signs were collected prior to dosing. First-dose cardiac monitoring: On Day 1, after dosing, vital signs were collected hourly for 4 hours. At 4 hours, an ECG and vital signs reading was taken, and discharge criteria were applied. Extended cardiac monitoring was undertaken until subjects met the discharge criteria. Subjects were to be released from the clinical site after dosing on Day 1 (but no sooner than 4 hours post dose) when they fulfilled the following discharge criteria: • HR ≥ 50 bpm or no more than 10 bpm lower than the pre-dose (baseline) value • No evidence of second-degree AV block or higher • No cardiac symptoms (eg, chest pain, dizziness, palpitations, lightheadedness, shortness of breath, or syncope) Where available and allowed, Holter monitoring was applied from 15 minutes before until 8 hours after first administration of study treatment. Vital signs were collected prior to dosing at each study visit. ECGs are collected at Week 260/end of treatment. First-dose cardiac monitoring was required for treatment interruptions of prespecified lengths. Holter recording was not repeated at treatment re-initiation for subjects in Study APD334-303.

Table 46. Overview of Cardiac Monitoring in Etrasimod Phase 2 and 3 Global Ulcerative Colitis Studies

Study Number/ Study Design	Treatment Arms, Dose, and Duration	Cardiac Monitoring
ES101002 A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Etrasimod for Induction and Maintenance Treatment in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Etrasimod: 2 mg and/or placebo once daily Subjects randomized 2:1 (active:placebo) for the 12-week induction period, then re-randomized 1:1 for the 40-week maintenance period. At Week 12 of the induction period, non-responders could enroll in an optional open-label treatment period for up to 40 weeks to receive etrasimod 2 mg once daily	On the first dosing day of the induction period, maintenance period, and open-label period, ECG and vital signs were collected predose. Vital signs were then collected hourly for 4 hours. At 4 hours, an ECG and vital signs reading was taken, and discharge criteria were applied. Extended cardiac monitoring was undertaken until subjects met the discharge criteria. Subjects were to be released from the clinical site after dosing on Day 1 (but no sooner than 4 hours post dose) when they fulfilled the following discharge criteria: • HR ≥ 50 bpm or no more than 10 bpm lower than the pre-dose (baseline) value of each period • No evidence of second-degree AV block or higher • No cardiac symptoms (eg, chest pain, dizziness, palpitations, lightheadedness, shortness of breath, or syncope) First-dose cardiac monitoring was required for treatment interruptions of prespecified lengths. Additional ECGs were collected at the following timepoints: • Induction Period: Week 12 and early termination (as applicable) • Maintenance Period: Week 12, 24, 40, and early termination (as applicable) • Open-Label Period: Week 12, 28, last visit/Week 40

Cardiovascular Events SDEI Criteria

There were 3 subcategories of Cardiovascular Category SDEI with the following criteria:

- Bradycardia, PTs of Bradycardia or Sinus bradycardia were considered an SDEI if 1 or more of the following criteria were met:
  - HR was < 40 bpm (with or without symptoms)
  - Event was associated with clinical symptoms (eg, Lightheadedness)
  - Event led to subject withdrawal
- AV conduction delay, PTs associated with AV conduction delay were considered an SDEI if 1 or more of the following criteria were met:
  - AV block was second degree (Mobitz Type I or Type II) or higher
  - PR interval was greater than 230 ms
  - Event was associated with clinical symptoms (eg, Dizziness) considered potentially related upon medical review
- Hypertension, PTs of Hypertension were considered an SDEI if 1 or more of the following criteria were met:
  - Sustained systolic BP elevation was ≥ 160 mmHg
  - Sustained diastolic BP elevation was ≥ 100 mmHg
  - Medication was added for BP control

7.2.3. Macular Edema SDEI

Background: Ophthalmic Class Effect for S1P Receptor Modulators

Macular edema has been infrequently reported in MS patients treated with S1P receptor modulators[10, 11, 12, 13]. Macular edema is characterized by retinal thickening due to a buildup of fluid in the macula. This accumulation of fluid is caused by a breakdown of the blood-retinal barrier[25]. In addition, underlying conditions that interfere with the blood-retinal barrier, such as diabetes, diabetic retinopathy, may increase the risk of macular edema in such subjects[26].

Numerous studies have demonstrated that $S1P_1$ plays a role in regulating vascular permeability[27, 28]. Signaling through $S1P_1$ on endothelial cells maintains endothelial barrier function by maintaining tight cell-cell junctions[29, 30]. Loss of signaling through $S1P_1$ may lead to disruption of cell-cell junctions and subsequent leaky barriers. Additionally, signaling through $S1P_2$ may cause further disruption of endothelial barriers[28]. Etrasimod is a selective $S1P_{1,4,5}$ agonist with no activity at $S1P_2$. In addition, etrasimod has low distribution into ocular tissue.

Ophthalmic Exclusion Criteria in Etrasimod Clinical Studies

For the Phase 3 pivotal UC studies, subjects were excluded if they had any of the following conditions associated with a higher ophthalmic risk:

- Uncontrolled diabetes as determined by hemoglobin A1C > 9% at screening, or subjects with diabetes with significant comorbid conditions such as retinopathy
- History of macular edema or retinopathy

The exclusion criteria for conditions associated with ophthalmic risk were similar in Phase 2 etrasimod studies; these studies excluded subjects with active diabetic retinopathy, uveitis, retinitis pigmentosum, macular edema, or recent intraocular surgery within 1 year of screening.

Ophthalmic Evaluation in Etrasimod Clinical Studies

Ophthalmic safety monitoring in the pivotal etrasimod clinical studies includes (among others) ophthalmoscopy, slit lamp exam, and OCT. In addition, study subjects were monitored by consulting ophthalmologists and Investigators for macular edema, including via assessment of potential changes in central foveal thickness.

In addition to scheduled monitoring, during the pivotal UC studies, subjects experiencing unexpected ophthalmic symptoms without a known suspected etiology or subjects experiencing a relevant ophthalmic TEAE were to have additional ophthalmoscopy and OCT testing performed.

Macular Edema SDEI Criteria

Macular edema SDEI were defined as PT of Macular edema (Table 47), confirmed by an increase in CFT ≥ 40µm, and/or with associated symptoms or clinically significant abnormal findings.

7.2.4. Pulmonary Disorders SDEI

Background: Pulmonary Class Effect for S1P Receptor Modulators

S1P receptors are found on smooth muscle cells of the respiratory tract, so modulation of these receptors may be associated with respiratory effects[31]. Modest reductions in absolute FEV_1 have been observed in MS patients treated with S1P receptor modulators, warnings for which are included in the prescribing information of both selective and non-selective S1P receptor modulators[32, 33, 34].

No adverse effect on respiratory function (eg, respiratory frequency, tidal volume, and/or minute volume) was observed in a respiratory plethysmography study in male rats following acute oral administration of etrasimod at exposures above the human dose of 2 mg at any observation interval up to 24 hours postdose.

Pulmonary Function Exclusion Criteria in Etrasimod Clinical Studies

For the Phase 3 pivotal UC studies, subjects were excluded if they had FEV_1 or FVC < 70% of predicted values and FEV_1/FVC ratio < 0.70 at Screening. The pulmonary function exclusion criteria were similar for Phase 2 studies with the following exceptions:

- Studies APD334-003: Subjects were excluded if they had FEV_1 or FVC < 80% of predicted values at Screening

Pulmonary Evaluation in Etrasimod Clinical Studies

Pulmonary safety monitoring in etrasimod clinical studies included pulmonary function testing (including FVC, FEV_1 and, FEV_1/FVC) and DLCO (if available). For Phase 2 and Phase 3 studies, pulmonary function tests were performed during in-person study visits at intervals of 12 to 24 weeks, at final study visits, early termination, or when clinically indicated at follow-up visits. For the Phase 3 pivotal UC studies, subjects were discontinued from blinded study treatment if they had a decline in pulmonary function test values below 50% of the predicted values.

Pulmonary Disorders SDEI Criteria

There were 2 subcategories:

- Airflow obstruction (FEV_1, FVC)
- Decreased gas exchange (DLCO)

TEAEs of airflow obstruction or gas exchange abnormalities subcategories (Table 47) were confirmed if there was a decrease from Baseline in FEV_1 or FVC of > 25% or DLCO of > 25% when adjusted for hemoglobin or accompanied by relevant symptoms[3].

7.2.5. Infections SDEI

Background: Infection Class Effect for S1P Receptor Modulators

Consistent with the known PD effect of other S1P receptor modulators, etrasimod causes a reversible, dose-dependent reduction in peripheral lymphocyte count, which may have immunosuppressive effects and may increase the risk of infections in some subjects. Treatment with S1P receptor modulators in patients with MS is associated with an increased risk of infections, some of which are serious in nature, such as PML. Infection with Herpes simplex and reactivation of Varicella Zoster Virus infection have been reported with S1P modulators[10, 11, 12, 13].

Exclusion Criteria Related to Infection Risk in Etrasimod Clinical Studies

For the Phase 3 pivotal UC studies, subjects were excluded if they had any of the following conditions associated with a higher risk of serious or opportunistic infection:

- History of an opportunistic infection (eg, *Pneumocystis jirovecii*, cryptococcal meningitis, PML) or history of disseminated herpes simplex or disseminated herpes zoster
- History of active TB, history of untreated or inadequately treated latent TB infection, or active or latent TB at screening, with the following exceptions:
  - Subjects with latent TB who: 1) were ruled out for active TB, 2) completed an appropriate course of TB prophylaxis treatment per national/local medical guidelines or WHO guidelines, 3) had a

chest radiograph without changes suggestive for active TB infection, and 4) had not had recent close contact with a person with active TB

– Subjects diagnosed with latent TB at screening who: 1) were ruled out for active TB and 2) received at least 4 weeks of an appropriate TB prophylaxis regimen before being rescreened for enrollment

- A clinically significant active infection (eg, serious and/or atypical) ≤ 28 days prior to randomization, that required intravenous medication ≤ 14 days prior to randomization, or that might worsen (in the opinion of the Investigator) if the subject was treated with a drug having immunosuppressant effects (ie, etrasimod). Fungal infection of nail beds was allowed
- HIV/acquired immune deficiency syndrome or tested positive for HIV antibodies at screening
- Acute or chronic hepatitis B infection or tested positive for HBV at screening (detectable HBV DNA, or positive for HBsAg, or negative for HBsAg and positive for anti-hepatitis B core antibody in conjunction with detectable HBV DNA)
- Current hepatitis C infection or tested positive for HCV at screening, as defined by testing positive for hepatitis C antibody and having detectable HCV RNA
- History of or active primary or secondary immunodeficiency
- Receipt of a live vaccine ≤ 4 weeks prior to randomization
- History of lymphoproliferative disorder, lymphoma, leukemia, myeloproliferative disorder, or multiple myeloma

In addition, for inclusion in the Pivotal studies subjects were required to have adequate hematological function defined by WBC count ≥ 3.5×10^9 cells/L with absolute neutrophil count ≥ 1.5×10^9 cells/L, ALC ≥ 0.8×10^9 cells/L, platelet count ≥ 100×10^9 cells/L, and hemoglobin ≥ 8 g/dL.

Evaluation of Infection Risk in Etrasimod Clinical Studies

Investigators were instructed to practice general infection precautions (eg, close observation of patients with critically low lymphocyte and/or neutrophil count) and clinical vigilance towards the risk factors, signs, and symptoms of infections both during treatment and for a defined period of time after stopping treatment.

Serial assessments of WBC count and differential were also performed to assess the risk for serious and atypical infections due to low lymphocyte counts; results of these analyses are provided in Section 3.2. Investigators were blinded to WBC and differential counts during the treatment and follow-up periods of the Pivotal UC studies; results were assessed by an unblinded Medical Monitor. In the event of absolute neutrophil count < 1000 cells/μL or ALC < 200 cells/μL, the unblinded Medical Monitor was to notify the Investigator and provide instructions regarding additional actions the Investigator may need to take to monitor the subject for infection.

Vaccination, as clinically indicated, and exclusion of subjects with a serious active infection and/or with a compromised immune system are described in respective study protocols. Due to the theoretical risk of infection with the use of live attenuated vaccines while taking an S1P receptor modulator, in the Pivotal UC studies, use of a live vaccine was prohibited ≤ 4 weeks prior to randomization, during treatment, and within 8 weeks after the last dose of study treatment. In addition, use of concomitant immunosuppressive therapies during the Pivotal UC studies was prohibited.

During the Phase 2 studies in UC, a subjective PML checklist was administered at each site visit (except Day −1) to probe for symptoms suggestive of PML as a part of risk assessment and screening and surveillance measures. Any patients reporting signs and/or symptoms of PML were to undergo objective testing and were potentially referred to a neurologist for full evaluation and study treatment was to be withheld if PML was suspected and had to be discontinued if the condition was confirmed (Study APD334-003 Protocol Sections 6.3.2 and 6.11.1.1 and Study APD334-005 Protocol Section 6.4).

Following the PML risk assessment in the Phase 2 program, the protocols for the Pivotal UC studies provided guidance to the Investigators with respect to the signs and symptoms suspicious of PML to ensure vigilance with respect to monitoring for PML. If a subject exhibited any signs of PML-related symptoms, the Investigator was to withhold study treatment, per local standard of care, perform the appropriate diagnostic evaluation. The Medical Monitor was to be informed of any suspected cases of PML and, as clinically indicated, was to facilitate investigator/local neurologist consultation with PML medical experts on the PML Adjudication Committee (Section 1.1.4 and Studies APD334-301 Protocol Appendix 5 and APD334-302 Protocol Appendix 5).

Infections SDEI Criteria

There were 3 subcategories:

- Severe infections
- Opportunistic infections (SMQ [Narrow]; including PML)
- Herpes simplex and herpes zoster

Infections were considered SDEI if they were severe (ie, ≥ Grade 3), were Opportunistic infections identified by the SMQ of Opportunistic infections SMQ (Narrow) (Table 47), which included PML, or were Herpes zoster or Herpes simplex infections.

7.2.6. Liver Injury SDEI

Background: Hepatic Class Effect for S1P Receptor Modulators

S1P signaling can potentially affect a broad array of hepatic biologic processes in health and disease[35, 36].

Small differences in aminotransferase elevations relative to comparators have been reported in prescribing information for S1P receptor modulators[33, 37, 38, 39, 40, 41, 42]. Subjects with preexisting liver disease are at an increased risk of developing elevated liver enzymes when taking other S1P receptor

modulators[10, 11, 12, 13]. However, data from longer-term, real-world experience with an S1P receptor modulator (fingolimod) does not suggest a disproportionate risk of severe liver injury with these agents[43].

Exclusion Criteria Related to Hepatic Function in Etrasimod Clinical Studies

For the Phase 3 pivotal UC studies, subjects were included when they had adequate hepatic function defined by a total bilirubin level ≤ 1.5 × ULN range and AST and ALT levels ≤ 2.0 × ULN. Subjects with an isolated total bilirubin and normal AST and ALT diagnosed with Gilbert's syndrome may have participated. Criteria for liver enzymes were similar for the Phase 2 studies in UC.

Evaluation of Potential Liver Injury and Hepatic Function in Etrasimod Clinical Studies

Serial assessments of liver enzymes were performed in etrasimod clinical studies to assess the risk for potential drug-induced liver injury. In addition, study subjects have been closely monitored by Investigators for hepatic adverse events, including elevation of transaminases.

In the pivotal Phase 3 UC studies and in Study APD334-303, a subject's double-blind treatment was discontinued if they had suspected drug-induced liver injury as defined by the FDA Guidance for Industry[4]:

- ALT or AST > 8 × ULN
- ALT or AST > 5 × ULN for > 2 weeks
- ALT or AST > 3 × ULN and (total bilirubin > 2 × ULN or international normalized ratio > 1.5)
- ALT or AST > 3 × ULN with the appearance of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, and/or eosinophilia (> 5%)

The protocols noted that because transient fluctuations of ALT or AST are common, and progression to severe drug-induced liver injury or acute liver failure is uncommon, automatic discontinuation of study treatment upon finding a greater than 3 × ULN elevation of ALT or AST may have been unnecessary.

Such discontinuation criteria were not implemented in Phase 2 Studies APD334-003 and APD334-005.

Liver injury SDEI Criteria

There were 2 subcategories:

- Liver transaminases elevation
- Bilirubin elevation

Subjects with liver injury were identified by having a TEAE PT of interest (refer to Table 47) accompanied by any liver transaminase elevation > 5 × ULN or a sustained elevation > 3 × ULN and/or bilirubin elevation > 2 × ULN without Gilbert's syndrome.

7.2.7. PRES SDEI

Background and Evaluation of PRES Risk in Etrasimod Clinical Studies

Cases of PRES have been reported in patients receiving selective and non-selective S1P receptor modulators[44, 45, 46].

Subjects in etrasimod clinical studies were regularly monitored for TEAEs, including signs and symptoms of PRES.

PRES SDEI Criteria

Any PT of PRES was considered an SDEI. PTs of Leukoencephalopathy, Toxic leukoencephalopathy, Autoimmune encephalopathy, and Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome were also medically reviewed to confirm whether these were potential cases of PRES.

7.2.8. Malignancies SDEI

Background: Malignancies Class Effect for S1P Receptor Modulators

Malignancies were examined due to the potential effects of etrasimod as an immunomodulatory agent and have been reported in patients receiving selective and non-selective S1P receptor modulators[34, 47].

Exclusion Criteria Related to Risk of Malignancies in Etrasimod Clinical Studies

Subjects with a history of cancer within the previous 5 years, including solid tumors and hematological malignancies (except basal cell and in situ squamous cell carcinomas of the skin that had been excised and resolved) or colonic mucosal dysplasia were excluded from the pivotal Phase 3 studies in UC. In addition, subjects with a history of lymphoproliferative disorder, lymphoma, leukemia, myeloproliferative disorder, or multiple myeloma were excluded.

Evaluation Risk for Malignancies in Etrasimod Clinical Studies

Subjects in etrasimod clinical studies were regularly monitored for TEAEs, including signs and symptoms of potential malignancies.

Malignancies SDEI Criteria

All TEAEs identified as a PT within one of the High Level Group Terms specified in Table 47 was medically reviewed to confirm that whether the event was an SDEI.

Table 47. Listing of Preferred Terms Used to Identify Targeted Medical Events

System Organ Class	Preferred Term
Cardiovascular Events Category Bradycardia Subcategory	
Cardiac Disorders	Atrial escape rhythm
	Nodal arrhythmia
	Nodal rhythm
	Sinus arrest
	Bradycardia
	Bradyarrhythmia
	Central bradycardia
	Nodal arrhythmia
	Sinus bradycardia
	Arrhythmia
	Atrioventricular block
	Sinus node dysfunction
	Atrioventricular node dysfunction
	BRASH syndrome
Investigations	Pulse abnormal
	Peripheral pulse decreased
	Maximum heart rate decreased
	Electrocardiogram ambulatory abnormal
	Cardiac telemetry abnormal
Cardiovascular Events Category AV Block Subcategory	
Cardiac Disorders	Adams-Stokes syndrome
	Sinoatrial block
	Trifascicular block
	Atrial conduction time prolongation
	Atrioventricular block complete
	Atrioventricular block first degree
	Atrioventricular block second degree
	Atrial conduction time prolongation
	Atrioventricular dissociation
	Nodal arrhythmia
	Arrhythmia
	Atrioventricular block
	Sinus node dysfunction
	Conduction disorder
	Atrioventricular node dysfunction
	BRASH syndrome
Investigations	Pulse abnormal
	Peripheral pulse decreased
	Electrocardiogram ambulatory abnormal
	Cardiac telemetry abnormal
	Electrocardiogram PR prolongation
Nervous system disorders	Adams-Stokes syndrome

Table 47. Listing of Preferred Terms Used to Identify Targeted Medical Events

System Organ Class	Preferred Term
Cardiovascular Events Category **Hypertension Subcategory**	
Investigations	Blood pressure ambulatory increased
	Blood pressure diastolic increased
	Blood pressure increased
	Blood pressure systolic abnormal
	Blood pressure systolic increased
	Mean arterial pressure increased
	Blood pressure diastolic abnormal
	Blood pressure abnormal
Vascular Disorders	Essential hypertension
	Labile hypertension
	Diastolic hypertension
	Hypertension
	Secondary hypertension
	Systolic hypertension
	Accelerated hypertension
	Hypertensive crisis
	Malignant hypertension
	Hypertensive emergency
	Hypertensive urgency
	Blood pressure inadequately controlled
Macular Edema Category	
Eye Disorders	Macular cyst
	Macular hole
	Macular pseudohole
	Macular thickening
	Vitreomacular interface abnormal
	Macular oedema
	Vision blurred
	Visual acuity reduced
	Visual acuity reduced transiently
	Visual impairment
	Blindness
	Blindness unilateral
	Cystoid macular oedema
Investigations	Macular reflex abnormal

Table 47. Listing of Preferred Terms Used to Identify Targeted Medical Events

System Organ Class	Preferred Term
Pulmonary Events Category **Pulmonary-Airflow obstruction Subcategory**	
Investigations	Forced expiratory volume decreased
	Vital capacity decreased
	Forced vital capacity decreased
	FEV_1/FVC ratio decreased
	Pulmonary function test decreased
	Forced Expiratory Volume abnormal
	Spirometry abnormal
	Vital capacity abnormal
	Pulmonary function test abnormal
	Forced vital capacity abnormal
	FEV_1/FVC ratio abnormal
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea
	Dyspnoea at rest
	Dyspnoea exertional
Pulmonary Events Category **Pulmonary-Gas exchange Subcategory**	
Investigations	Lung diffusion test abnormal
	Lung diffusion test decreased
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea
	Dyspnoea at rest
	Dyspnoea exertional
	Restrictive pulmonary disease
	Respiratory gas exchange disorder
Infections Category	
MedDRA SOC: Infections and Infestations	only if Severity is ≥ NCI CTCAE v5 Grade 3
MedDRA SMQ: Opportunistic Infections (Narrow)	Infections-Opportunistic Infections (Narrow)

Table 47. Listing of Preferred Terms Used to Identify Targeted Medical Events

System Organ Class	Preferred Term
Infections and infestations	Colitis herpes
	Congenital herpes simplex infection
	Disseminated neonatal herpes simplex
	Gastritis herpes
	Genital herpes simplex
	Genital herpes zoster
	Herpes dermatitis
	Herpes simplex
	Herpes simplex cervicitis
	Herpes simplex reactivation
	Herpes simplex viraemia
	Herpes simplex virus conjunctivitis neonatal
	Herpes virus infection
	Herpes zoster
	Herpes zoster meningoradiculitis
	Herpes zoster reactivation
	Human herpesvirus 6 infection
	Human herpesvirus 7 infection
	Lower respiratory tract herpes infection
	Meningoencephalitis herpes simplex neonatal
	Nasal herpes
	Neonatal mucocutaneous herpes simplex
	Oral herpes
	Varicella zoster virus infection
Liver Injury Category **Liver Transaminase Elevations Subcategory**	
Hepatobiliary disorders	Acute hepatic failure
	Hepatic failure
	Hepatic necrosis
	Hepatitis fulminant
	Hypertransaminasaemia
	Hepatitis
	Hepatitis toxic
	Hepatocellular injury
	Hepatotoxicity
	Hepatobiliary disease
	Liver injury
	Cholestatic liver injury
	Drug-induced liver injury
	Hepatic function abnormal

Table 47. Listing of Preferred Terms Used to Identify Targeted Medical Events

System Organ Class	Preferred Term
Investigations	Alanine aminotransferase abnormal
	Alanine aminotransferase increased
	Aspartate aminotransferase abnormal
	Aspartate aminotransferase increased
	Hepatic enzyme abnormal
	Hepatic enzyme increased
	Liver function test abnormal
	Liver function test increased
	Transaminases abnormal
	Transaminases increased
Liver Injury Category **Bilirubin Elevations Subcategory**	
Hepatobiliary disorders	Hepatitis
	Hepatitis toxic
	Hepatocellular injury
	Hepatotoxicity
	Hepatobiliary disease
	Liver injury
	Cholestatic liver injury
	Drug-induced liver injury
	Hepatic function abnormal
	Hyperbilirubinaemia
Investigations	Liver function test abnormal
	Liver function test increased
	Blood bilirubin abnormal
	Blood bilirubin increased
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Category	
Nervous system disorders	Posterior reversible encephalopathy syndrome
	Leukoencephalopathy
	Toxic leukoencephalopathy
	Autoimmune encephalopathy
	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

Table 47. Listing of Preferred Terms Used to Identify Targeted Medical Events

System Organ Class	Preferred Term
Malignancies Category	
See PTs under MedDRA High Level General Terms (listed below):	
Breast neoplasms malignant and unspecified (incl nipple)	
Endocrine neoplasms malignant and unspecified	
Gastrointestinal neoplasms malignant and unspecified	
Haematopoietic neoplasms (excl leukaemias and lymphomas)	
Hepatobiliary neoplasms malignant and unspecified	
Leukaemias	
Lymphomas Hodgkin's disease	
Lymphomas NEC	
Lymphomas non-Hodgkin's B-cell	
Lymphomas non-Hodgkin's T-cell	
Lymphomas non-Hodgkin's unspecified histology	
Mesotheliomas	
Metastases	
Miscellaneous and site unspecified neoplasms malignant and unspecified	
Nervous system neoplasms malignant and unspecified NEC	
Ocular neoplasms	
Plasma cell neoplasms	
Renal and urinary tract neoplasms malignant and unspecified	
Reproductive and genitourinary neoplasms gender unspecified NEC	
Reproductive neoplasms female malignant and unspecified	
Reproductive neoplasms male malignant and unspecified	
Respiratory and mediastinal neoplasms malignant and unspecified	
Skeletal neoplasms malignant and unspecified	
Skin neoplasms malignant and unspecified	
Soft tissue neoplasms malignant and unspecified	

7.3. Listing of Subject Narratives by Study

Table 48. Listing of Subject Narratives and Listings of Deaths and Serious Adverse Events by Study

Study Identifier (Phase) Study Report Location	Related Sections in CSRs	Narrative Location(s)	SAE Listings
APD334-003 (Phase 2) 5.3.5.1	Section 12.2	CSR Section 14.3.3 Module 5.3.5.3 (Additional Special Interest)	CSR listing 16.2.7.2
APD334-301 (Phase 3) 5.3.5.1	Section 12.3	CSR Section 14.3.3	CSR Table 14.3.2.2
APD334-302 (Phase 3) 5.3.5.1	Section 12.3	CSR Section 14.3.3	CSR Table 14.3.2.2

Table 48. Listing of Subject Narratives and Listings of Deaths and Serious Adverse Events by Study

Study Identifier (Phase) Study Report Location	Related Sections in CSRs	Narrative Location(s)	SAE Listings
ES101002 (Phase 3) 5.3.5.1	Synoptic report	CSR Section 14.3.3 Module 5.3.5.3（Blinded Period, cutoff of [redacted] 20[redacted]) Module 5.3.5.3 120-Day SU (Blinded, cutoff of [redacted] 20[redacted])	CSR listing 16.2.7.2 Module 5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.15.1.SU
APD334-005 (Phase 2) 5.3.5.2	Section 12.3	CSR Section 14.3.3 Module 5.3.5.3 (Additional Special Interest)	CSR listing 16.2.7.2
APD334-308 (Phase 3) 5.3.5.1	Section 5.2.1	CSR Section 14.3.3	CSR Table 14.3.2.2
APD334-303 (Phase 3, ongoing) 5.3.5.2	Synoptic report	CSR Section 14.3.3 (cutoff of [redacted] 20[redacted]) Module 5.3.5.3 120-Day SU (cutoff of [redacted] 20[redacted]) Module 5.3.5.3 Safety Update Submission Narrative APD334-303	CSR Table 14.3.2.2 Module 5.3.5.3 120-Day SU Table 14.3.11.15.1.SU
APD334-203 (Phase 2) 5.3.5.1	Section 5.2.1	CSR Section 14.3.3	NA
APD334-210 (Phase 2) NA	NA	Module 5.3.5.3 (Blinded period, cutoff of [redacted] 20[redacted]) Module 5.3.5.3 120-Day SU (Blinded, cutoff of [redacted] 20[redacted])	NA
APD334-115 (Phase 1) 5.3.1.2	Section 12.3	CSR Section 12.3.2	CSR Table 14.3.1.7
APD334-007 (Phase 1) 5.3.1.2	Section 12.2	CSR Section 14.3.3	NA
APD334-114 (Phase 1) 5.3.1.2	Section 12.3	CSR Section 14.3.3	NA
APD334-001 (Phase 1) 5.3.3.1	Section 12.3	CSR Section 12.3.2	NA

Table 48. Listing of Subject Narratives and Listings of Deaths and Serious Adverse Events by Study

Study Identifier (Phase) Study Report Location	Related Sections in CSRs	Narrative Location(s)	SAE Listings
APD334-002 (Phase 1) 5.3.3.1	Section 12.3	NA	NA
APD334-107 (Phase 1) 5.3.3.1	Section 12.2	NA	NA
ES101001 (Phase 1) 5.3.3.1	Section 12.2	CSR Section 14.3.3	NA
APD334-108 (Phase 1) 5.3.3.3	Section 12.2	NA	NA
APD334-109 (Phase 1) 5.3.3.3	Section 12.3	NA	NA
APD334-112 (Phase 1) 5.3.3.3	Section 12.2	NA	NA
APD334-009 (Phase 1) 5.3.3.4	Section 12.3	CSR Section 14.3.3	NA
APD334-111 (Phase 1) 5.3.3.4	Section 12.3	CSR Section 14.3.3	NA
APD334-116 (Phase 1) 5.3.3.4	Section 12.3	CSR Section 12.3.2	NA
APD334-008 (Phase 1) 5.3.4.1	Section 12.2	CSR Section 12.2.1	NA
APD334-110 (Phase 1) 5.3.4.1	Section 12.2	CSR Section 14.4	CSR Table 14.3.1-9

7.4. Brief Descriptions of Select Events

7.4.1. Cardiovascular Disorders

7.4.1.1. SOC

- Study APD334-302 Subject 302-[redacted] with UC in her 60's had an **SAE** of Coronary artery disease on Study Day 15, etrasimod 2 mg group (Grade 4, not related, dose not changed, resolved)
- Study APD334-005 Subject [redacted] with UC in his 60's had an **SAE** of Atrial fibrillation on Study Day 7 that led to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 3, not related, dose withdrawn, resolved)

- Study ES101002 Subject [redacted] with UC in his 20's had an **SAE** of Atrioventricular block second-degree Mobitz Type I, which was an **SDEI** that led to **permanent study treatment discontinuation**, on Study Day 1 of Study ES101002 OLE, etrasimod 2 mg group (Grade 2, related, dose withdrawn, resolved). The subject received blinded study treatment in the double-blind parent study period of Study ES101002. The subject had concurrent symptoms of dizziness and chest tightness on Day 1

- Study APD334-302 Subject 302-[redacted] with UC in his 30's had an **SDEI** of Atrioventricular block first degree on Study Day 1 that led to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 2, not related, dose withdrawn, not resolved)

- Study APD334-301 Subject 301-[redacted] with UC in her 40's had an **SDEI** of Atrioventricular block second degree (Mobitz Type I) on Study Day 1 that led to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 2, related, dose withdrawn, resolved)

- Study APD334-301 Subject 301-[redacted] with UC in his 50s had an **SDEI** of Bradycardia on Study Day 2 that led to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 2, related, dose withdrawn, resolved); the subject had concurrent TEAEs of Dizziness on Study Day 2 (Grade 2, related, dose not changed, resolved) and Study Day 3 (Grade 1, related, dose not changed, resolved). The subject experienced HR measurements < 50 bpm on Study Day 2 that were reported as a TEAE of Bradycardia on the same day. The subject's lowest recorded HR on Day 2 was 42 bpm with a BP of 137/84 mmHg On Study Day 4, the TEAEs of Dizziness and Bradycardia resolved, at which time the subject's HR was 58 bpm.

- Study APD334-302 Subject 302-[redacted] with UC in his 20's had an **SDEI** of Bradycardia on Study Day 1 and Study Day 2 that led to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 1, related, dose withdrawn, resolved); the subject had concurrent TEAEs of Dizziness on Study Day 2 (Grade 1, related, not applicable, resolved) and Palpitations on Study Day 2 (Grade 1, related, not applicable, resolved)

- Study APD334-302 Subject 302-[redacted] with UC in her 40's had an **SDEI** of Sinus bradycardia on Study Day 1 that led to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 1, related, dose withdrawn, resolved)

- Study APD334-302 Subject 302-[redacted] with UC in her 70's had a **SDEI** of Sinus bradycardia on Study Day 1 that that led to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 2, related, dose withdrawn, resolved)

- Study ES101002 Subject [redacted] with UC in his 50's who received etrasimod 2 mg, had an **SAE** of Acute myocardial infarction on Day 27 of the open-label study period. The subject had received blinded study treatment in the double-blind period of the study. The subject had no prior medical history of thrombosis and no family history of cardiac disease; past medical history included subclinical hyperthyroidism, and social history included alcohol use and smoking. The event led to **study treatment discontinuation** (Grade 3, probably related, dose withdrawn, resolved)

7.4.1.2. Bradycardia Subcategory SDEI

- Study APD334-003 Subject [redacted] with UC in her 60's had 2 **SDEI** on Study Day 1, etrasimod 2 mg; PTs of Atrioventricular block second degree Mobitz Type I (Grade 1, related, dose not changed, recovered/resolved) and Bradycardia leading to study treatment interruption (Grade 2, related, study treatment interruption, resolved), a HR of 35 bpm was the lowest rate recorded at Hour 3 postdose on Day 1. The subject's BP predose was 101/72 with the lowest recorded (98/53) at Hour 3 postdose, but subject remained hemodynamically stable throughout. Treatment for the event of Bradycardia included one-time intravenous administration of atropine 0.5 mg. The subject was asymptomatic during both events and did not have any events of clinical consequence (eg, syncope, loss of consciousness). Both TEAEs resolved without sequelae on Day 1 and the subject completed 12 weeks of treatment without further TEAEs in the Cardiac disorders SOC.

- APD334-301 Subject 301-[redacted] with UC in the etrasimod 2 mg group had an **SDEI** of Arrhythmia that was categorized in the AV conduction delay and Bradycardia subcategories; this event was not previously included in the Pivotal UC Pool. The event started on Study Day 110, was Grade 1 in severity, was considered not related to study treatment by the Investigator, and resolved on Study Day 155 without change to study treatment.

7.4.2. Vascular Disorders

7.4.2.1. SOC

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in her 60s had an **SAE** of Deep vein thrombosis on Study Day 228, etrasimod 2 mg group (Grade 3, not related, dose not changed, not resolved)

- Study APD334-303 Subject 302-[redacted] with UC in his 50's who received etrasimod 2 mg, had an **SAE** of Hypovolaemic shock on Study Day 445. The subject had experienced frequent liquid stools (up to 10 times/day, and had lost consciousness, which was attributed to dehydration). The event was Grade 2, resolved same day with rehydration therapy and symptomatic treatment, not related, and the dose was not changed.

7.4.3. Eye Disorders

7.4.3.1. SOC

- APD334-301 Subject 301-[redacted] in her 40's, receiving etrasimod 2 mg had an **SDEI** of Macular oedema beginning on Study Day 74. The subject had no prior history of uveitis or diabetes. The event was Grade 2 in severity, not an SAE and was considered related to study treatment by the Investigator. The subject was **permanently discontinued from treatment** on Study Day 75 due to the event. Duration of the event was 66 days; the event was resolved on study Day 139.

- APD334-303 Subject 301-[redacted] in her 50s receiving etrasimod 2 mg had 2 **SDEI** of Cystoid macular oedema. The subject had no prior history of uveitis or diabetes. The subject had received placebo in Study APD334-301. During the screening period of Study APD334-301, the subject's OCT examination, an abnormal, but not clinically significant, finding (adhesion of posterior hyaloid membrane, single cyst in fovea, parafoveolar from below retinal profile is thickened) was reported for

left eye. During the last visit ophthalmic examination in Study APD334-301, a moderate AE of retinal hemorrhage was reported. During Study APD334-303, the first SDEI began on Study Day 85; was Grade 2 in severity, not an SAE, and considered not related to study treatment by the Investigator. The subject recovered from the first event on Study Day 120. The second event of Cystoid macular oedema began on Study Day 248, was Grade 2 in severity, not an SAE, and considered related to study treatment by the Investigator. **Study treatment was discontinued** due to the event with the last dose on Study Day 248. The outcome of the event was resolved.

7.4.4. Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders

7.4.4.1. SOC

- Study ES101002 Subject [redacted] with UC in his 50's who received etrasimod 2 mg, had a **TEAE** of Restrictive pulmonary disease on Study Day 285 that led to **permanent study treatment discontinuation** (Grade 1, probably related, drug withdrawn, resolved)

7.4.4.2. SDEI

- Study APD334-301 Subject 301-[redacted] in his 20's had a Grade 1 **SDEI** of Forced expiratory volume decreased on Study Day 88 after receiving etrasimod 2 mg. The subject had no Baseline pulmonary function test assessment conducted (due to restrictions implemented during the COVID-19 pandemic). The subject's first spirometry evaluation was on Study Day 88 (ie, Week 12 Visit), at which time the subject was uncooperative (per Investigator) with the spirometry test and had an FEV_1 < 50% of predicted without respiratory symptoms. The subject did not have a history of any pulmonary disease and had no other respiratory adverse events. No action was taken with study treatment, and the subject had recovered in OLE Study APD334-303.

7.4.5. Infections and Infestations

7.4.5.1. SOC

- Study APD334-303 Subject 302-[redacted] with UC in her 30's had an **SAE** of Appendicitis on Study Day 145, etrasimod 2 mg group (Grade 3, not related, dose interrupted, resolved), which was considered a **SDEI**

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in his 40's had an **SAE** of Chronic sinusitis on Study Day 169, etrasimod 2 mg group (Grade 2, not related, dose not changed, recovered/resolved)

- Study APD334-005 Subject [redacted] with UC in his 20's had 2 **SAEs** of Gastroenteritis on Study Days 271 and 275, etrasimod 2 mg (both events were Grade 2, not related, dose action not applicable, resolved)

- Study APD334-303 Subject 302-[redacted] with UC his 30's had an **SAE** of Gastroenteritis on Study Day 120, etrasimod 2 mg group (Grade 2, not related, dose not changed, resolved with sequelae)

- Study APD334-301 Subject 301-[redacted] with UC in his 50's had an **SAE** of Pneumonia bacterial on Study Day 163, etrasimod 2 mg group (Grade 3, not related, dose not changed, resolved), which was considered a **SDEI**. The same subject had a TEAE of Liver abscess on Study Day 183 that led to

study treatment interruption, etrasimod 2 mg group (Grade 2, not related, dose interrupted, resolved)

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in his 30's has an **SAE** of Pneumonia on Study Day 18, etrasimod 2 mg group (Grade 3, not related, dose not changed, resolved), which was considered a **SDEI**

- Study APD334-303 Subject 302-[redacted] with UC in his 30's had an **SAE** of Pyelonephritis acute on Study Day 302, etrasimod 2 mg group (Grade 3, not related, dose not changed, resolved), which was considered a **SDEI**

- 6 etrasimod-treated subjects (APD334-301 Subjects 301-[redacted] and 301-[redacted]; APD334-303 Subjects 301-[redacted], 301-[redacted], 301-[redacted], 301-[redacted]) had **SAE** PTs of COVID-19 or COVID-19 pneumonia. Most events were Grade 3 and all were considered not related to study treatment. All events resolved. **TEAEs leading to permanent study treatment discontinuation** included PTs COVID-19 in 1 subject with UC (APD334-301 Subject 301-[redacted])

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in his 60's had an **SAE** Herpes simplex meningitis on Study Day 12 that led to **permanent study treatment discontinuation** and was considered an **SDEI**, etrasimod 2 mg group (Grade 1, not related, dose withdrawn, recovered/resolved)

- Study APD334-003 Subject [redacted] with UC in his 40's had an **SAE** of Anal abscess on Study Day 21 that led to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod < 2 mg group (Grade 2, related, dose withdrawn, resolved with sequelae)

- Study APD334-301 Subject 301-[redacted] with UC in his 30's has a **TEAE** of Clostridium difficile infection on Study Day 5 leading to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 1, not related, dose withdrawn, resolved)

- Study Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in his 30's had a **TEAE** of Latent tuberculosis on Study Day 385 leading to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 1, not related, dose withdrawn, not resolved)

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in his 20's who received etrasimod 2 mg, experienced 3 SDEI in the safety update period while receiving etrasimod. On Study Day 793, the subject experienced an **SAE** of COVID-19 (Grade 3, unlikely related, dose not changed, resolved). The 2 other SDEI were Grade 3 Superinfection bacterial (recorded by the site as "Superimposed bacterial gastrointestinal infection") that occurred consecutively on Study Days 885 to 888 and 889 to 894, the latter of which was considered an **SAE**. Both events were considered not related to study treatment, study treatment dose was not changed, and the latter event was resolving as of the safety update cutoff date.

- Study APD334-303 Subject 302-[redacted] with UC in his 20's who received etrasimod 2 mg, experienced an **SAE** of COVID-19 on Study Day 233 (Grade 1, not related, dose not changed, resolved).

- Study ES101002 Subject [redacted] with UC in her 40's who received etrasimod 2 mg, experienced an **SAE** of Vestibular neuronitis on Study Day 4 (Grade 3, probably related, dose interrupted, resolved). This event was also an **SDEI**

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in her 70's who received etrasimod 2 mg, experienced an **SAE** of Appendicitis perforated on Study Day 853 (Grade 2, not related, dose interrupted, resolved)

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in his 50's who received etrasimod 2 mg, experienced an **SAE** of Diverticulitis on Study Day 704 (Grade not listed, not related, dose not changed, not resolved). This event was also an **SDEI**

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in his 70's who received etrasimod 2 mg, experienced an **SAE** of Anal abscess on Study Day 562 (Grade 3, not related, dose interrupted, resolved). This event was also an **SDEI**

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in her 50's who received etrasimod 2 mg, experienced an **SAE** of Colonic abscess on Study Day 723 (Grade 3, unlikely related, dose not changed, resolved). This event was also an **SDEI**

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in her 30's who received etrasimod 2 mg, experienced an **SAE** of Pneumonia viral on Study Day 850 leading to **permanent study treatment discontinuation** (Grade 3, unlikely related, dose withdrawn, resolved). This event was also an **SDEI**

7.4.6. Hepatobiliary Disorders and Liver-Related Investigations

7.4.6.1. SOC

- Study APD334-301 Subject 301-[redacted] with UC in her 30's had an **SAE** of Hepatic enzyme increased (ALT 3.51 × ULN, AST 7.88 × ULN, GGT 1.92 × ULN, 1.43 × ULN, bilirubin 1.75 × ULN) with concurrent SAE of abdominal pain on Study Day 196, etrasimod 2 mg group (both events: Grade 1, not related, dose not changed, resolved without a change in study treatment)

- Study APD334-301 Subject 301-[redacted] with UC, a 10-year history of primary sclerosing cholangitis, and elevations in ALT (1.7 × ULN) and AST (1.4 × ULN) who was ≤ 18 years of age (male) had an **SDEI** of Aspartate aminotransferase increased (3.1 × ULN) on Study Day 15 that led to study treatment interruption from Study Days 18 to 23, etrasimod 2 mg group (Grade 1, related, dose interrupted, resolved) and an SDEI of Alanine aminotransferase (3.1 × ULN) increased on Study Day 15, etrasimod 2 mg group (Grade 1, related, not applicable, resolved). ALT and AST values returned to Baseline levels on Study Day 21. Subject later had an **SDEI** of Alanine aminotransferase increased (8.7 × ULN) on Study Day 45 that led to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 2, related, dose withdrawn, resolved) in conjunction with an **SDEI** of

Aspartate aminotransferase increased (10.6 × ULN) on Study Day 45, etrasimod 2 mg group (Grade 2, related, not applicable, resolved). No symptoms were reported and no treatment was given. By Study Day 50, ALT and AST decreased to 2.1 × and 1.0 × ULN, respectively. Bilirubin was persistently normal, and throughout the study subject had elevation of ALP (1.1 to 2.1 × ULN) and GGT (1.8-4.0 × ULN)

- Study APD334-302 Subject 302-[redacted] with UC in her 30's had a **SDEI** of Liver function test abnormal (ALT 5.8 × ULN, AST 3.1 × ULN) on Study Day 16 that led to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 2, related, dose withdrawn, resolved)

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in his 30's who received etrasimod 2 mg, experienced an **SAE** of Cholelithiasis that led to **study treatment interruption** on Study Day 660 (Grade 2, not related, dose interrupted, resolved)

7.4.7. Nervous System Disorders

7.4.7.1. SOC

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in his 50's had an **SAE** of Transient ischaemic attack on Study Day 132 leading to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 2, not related, dose withdrawn, resolved)

- Study APD334-005 Subject [redacted] with UC in his 60's had an **SAE** of Transient ischaemic attack on Study Day 8, etrasimod 2 mg group (Grade 2, not related, dose not change, resolved)

- Study APD334-005 Subject [redacted] with UC in her 50's had an **SAE** of Fine motor skill dysfunction on Study Day 153, etrasimod 2 mg group (Grade 1, not related, dose not changed, resolved)

- Study APD334-301 Subject 301-[redacted] with UC in his 60's had an **SAE** of Intracranial pressure increased on Study Day 90, etrasimod 2 mg group (Grade 2, not related, dose interrupted, recovered/resolved with sequelae of ocular atrophy and partial vision loss)

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in her 50's had 2 TEAEs of Migraine leading to study treatment interruption. The first event (**SAE**) initiated on Study Day 80 of Study APD334-301 etrasimod 2 mg (Grade 3, not related, dose interrupted, resolved) and the second event occurred on Study Day 572 if Study APD334-303, etrasimod 2 mg (Grade 2, not related, dose interrupted, resolved)

- Study APD334-301 Subject 302-[redacted] with UC in her 20's had an **SAE** of Migraine that led to study treatment interruption on Study Day 9, etrasimod 2 mg (Grade 3, not related, dose interrupted, resolved)

- Study APD334-003 Subject [redacted] with UC in her 50's had a **TEAE** of Neurological symptom on Study Day 85 leading to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 2, related, dose withdrawn, recovered/resolved)

- Study APD334-005 Subject [redacted] with UC in her 40's had a **TEAE** of Headache on Study Day 1 leading to **permanent study treatment discontinuation**, etrasimod 2 mg group (Grade 1, related, dose withdrawn, resolved)

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in her 30's who received etrasimod 2 mg, had a **SAE** of Demyelination (MRI angiography showed 2 demyelination lesions, one in the right cerebellar hemisphere and one in the spinal cord at level of C7-Th 1 intervertebral disc; no evidence of an active process) on Study Day 569 (Grade 3, unlikely related, dose action not applicable as subject had previously withdrawn from treatment due to lack of efficacy on Study Day 526, resolved on Study Day 606). Prior to the reported event, the subject had an episode of altered vision and perception of her surroundings on Study Day 386 (PT Altered state of consciousness) and elevation of GGT (PT Gamma-glutamyltransferase increased) on Study Days 359-569. On Study Day 464, the subject experienced a TEAE of COVID-19 (Grade 1) and recovered on Study Day 476.

7.4.8. Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified

7.4.8.1. SOC

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] in his 30's had a fatal **SAE** of Neuroendocrine tumour beginning on Study Day 196 of Study APD334-303 (etrasimod 2 mg; subject received placebo in Study APD334-301) that was considered and **SDEI** in the Malignancies Category; this event is described in Section 2.1.2

- Study APD334-303 Subject 301-[redacted] with UC in her 30's who received etrasimod 2 mg, had an **SDEI** of Acute monocytic leukaemia on Study Day 305 (Grade 4, unlikely related, drug withdrawn, not resolved). The subject received placebo in parent Study APD334-301. The event was also a **SAE** that resulted in **study treatment discontinuation**. The subject had other Grade 2 TEAEs of Thrombocytopenia, Leukopenia, and Lymphopenia reported on Study Day 57, and Apthous stomatitis on Study Day 83.

7.4.9. TEAEs of Subjects < 18 years

- Study APD334-301 Subject 301-[redacted]: A < 18-year-old subject who received placebo had Grade 1 TEAEs of International normalized ratio increased and Prothrombin time prolonged (Investigations SOC) on Study Day 15. On Study Day 58, the subject had a Grade 1 TEAE of Urinary tract infection, a Grade 1 TEAE of renal impairment, and a Grade 1 TEAE of musculoskeletal chest pain. On Study Day 65, the subject had a Grade 4 TEAE of Alanine aminotransferase increased (~25.44 × ULN [> 20 × ULN]), a Grade 3 TEAE of Gamma-glutamyltransferase increased (~6.79 × ULN [> 5 × ULN]), a Grade 1 TEAE of Asthenia, a Grade 2 TEAE of Aspartate aminotransferase increased (~16.30 × ULN [> 10 × ULN]), and a Grade 2 TEAE of Headache. Dose was withdrawn due to the Alanine aminotransferase increased event and the subject was terminated from the study on Study Day 92.

- Study APD334-302 and APD334-303 Subject 302-[redacted] received etrasimod 2 mg and experienced Grade 1 TEAEs of Headache, Anemia, and Fever as a part of pivotal Study APD334-302

and APD334-303. As of the data cutoff date, the TEAE of Headache and Fever were resolved and Anaemia was resolving without change to study treatment.

- Study APD334-302 and APD334-303 Subject 302-[redacted] received placebo as a part of pivotal Study APD334-302 and experienced TEAEs of Headache (Grade 1), Malaise (Grade 1), and Headache (Grade 2). The subject experienced a TEAE of Stomatitis during Study APD334-303, etrasimod 2 mg (Grade 2, not related, dose not changed, not resolved).

7.5. Summary of Literature (Observational studies and Clinical Trial Data) Supporting Risk Contextualization for Selected Risks

Safety data from external data sources (specifically observational studies and interventional trials) in patients with UC are presented to contextualize safety events of interest for the etrasimod clinical program in UC, and to address the limitations of any single data source. These data sources were used to assess the rates of safety events of interest in the etrasimod clinical program compared with those from external populations of UC patients. The focus of these methods was on defining and optimizing comparability to the etrasimod UC clinical program. This descriptive, indirect comparative approach is broadly referred to as the risk contextualization methodology.

A literature review of observational studies and interventional trials from the US, UK, and select European countries indexed in the US National Library of Medicine PubMed database was conducted to determine the rates of safety events of interest in UC patients as reported in the peer-reviewed literature. The literature search yielded 94 relevant articles.

Data from multiple sources (eg, observational studies and published randomized clinical trial data when available) may differ in patient characteristics, duration of follow-up, data collection methods and reporting conventions, while the limited, controlled data from clinical trials of other treatments in UC patients have similar patient disease characteristics but limited duration of concurrent control, just as in the etrasimod UC program. The value of indirect comparisons is predicated on the similarities of data sets compared. Potential differences when comparing populations whose baseline demographic characteristics, disease course, and treatment history may vary must be considered.

Incidence rates and 95% CIs per patient-years for select safety events of interest are summarized for observational studies and clinical trial data from the literature.

7.5.1. Contextualization of Risk for Select Adverse Events of Interest

7.5.1.1. Bradycardia and Atrioventricular Block

Clinical Trial Data from Other S1P Receptor Modulators

In the ozanimod UC induction studies, (UC Study 1 and UC Study 3, randomized, double-blind placebo-controlled), bradycardia was reported on the day of treatment initiation in 1 patient (0.2%) treated with ozanimod compared to no patients who received placebo. After Day 1, bradycardia was reported in 1 patient (0.2%) treated with ozanimod[48]. In the ozanimod UC induction Study RPC01-3101, the incidence

rates for bradycardia, including findings of asymptomatic HR < 45 bpm per 100 patient-years for ozanimod and placebo groups were 56.48 (95% CI: 18.34-131.80) and 22.27 (95% CI: 0.56-124.07), respectively. The relative risk was 2.523 (95% CI: 0.072-30.998)[49].

In controlled clinical trials with fingolimod in adult patients with MS, adverse reactions of symptomatic bradycardia following the first dose were reported in 0.6% of patients receiving fingolimod 0.5 mg and in 0.1% of patients on placebo[50].

In controlled clinical trials with fingolimod in adult patients with MS, first-degree AV block after the first dose occurred in 4.7% of patients receiving fingolimod and 1.6% of patients on placebo[50].

Literature Data from Other S1P Receptor Modulators

One publication was identified concerning the incidence of AV block in patients with moderate to severe UC treated with ozanimod; in the Phase 3 ozanimod UC study, no subjects experienced AV block during either induction or maintenance periods[19].

7.5.1.2. Macular Oedema

Clinical Trial Data from Other S1P Receptor Modulators

The incidence of macular edema in UC patients treated with ozanimod was reported in 1 ozanimod clinical study. The ozanimod Phase 3 UC study reported 3 patients in total who experienced macular edema in the ozanimod arm during the induction period (0.2-0.3% of patients) and maintenance period (0.4% of patients), while no event occurred in the placebo group during the 12-month follow-up[19].

7.5.1.3. Pulmonary Disorders

Clinical Trial Data from Other S1P Receptor Modulators

In studies with ozanimod in UC patients, the mean difference in decline in absolute FEV_1 from baseline in patients treated with ozanimod compared to patients who received placebo was 22 mL (95% CI: −84, 39) at 10 weeks. The mean difference in percent predicted normal FEV_1 at 10 weeks between patients treated with ozanimod compared to those who received placebo was 0.8% (95% CI: −2.6, 1.0). The difference in reductions in FVC (absolute value and %-predicted) seen at Week 10 in UC Study 1, comparing patients who were treated with ozanimod to those who received placebo was 44 mL, 95% CI (−114, 26); 0.5%, 95% CI (−2.3, 1.2), respectively[48].

In MS clinical trials with ozanimod, the decline in absolute FEV_1 from baseline in patients treated with ozanimod compared to patients who received IFN beta-1a was 60 mL (95% CI: −100, −20) at 12 months. The mean difference in percent predicted FEV_1 at 12 months between patients treated with ozanimod and patients who received IFN beta-1a was 1.9% (95% CI: −2.9, −0.8). Dose-dependent reductions in FVC (absolute value and %-predicted) were also seen at Month 3 in pooled analyses comparing patients treated with ozanimod to patients who received IFN beta-1a (60 mL, 95% CI [−110, −10]; 1.4%, 95% CI: [−2.6, −0.2]), though significant reductions were not seen at other timepoints[48].

7.5.1.4. Infections

Literature Data

Forty publications (17 observational studies and 23 clinical trials) reported the incidence of serious or severe infections (including opportunistic infections) in UC patients; in 14 trials the incidence rate of serious or severe infections was reported between 0.95 after 13-month follow up and 8.6 per 100 patient-years[51, 52]. The frequency of patients experiencing serious infections was reported between 0.2 and 6.8%[53, 54]. In observational studies, the incidence rate ranged from 1.75 to 5.19 per 100 patient-years[55, 56], while the frequency of serious infections was 3% and 17.5% after a follow-up of 12 months and 46 months, respectively[57, 58]. Fifteen publications (4 observational studies and 11 clinical trials) specifically report on herpes zoster virus infection. Trial data incidence rate ranged from 0 to 4.2 per 100 patient-years, with all but 2 publications including all herpes zoster infections (serious and non-serious)[51, 54, 59]. The frequency of patients experiencing herpes zoster infection in clinical trials ranged from 0.5% to 5.1%[54]. In 1 observational study, the incidence rate ranged from 0.96 to 3.6 per 100 patient-years[55]. Two publications specifically reported on herpes simplex virus infection in UC and IBD patients[19, 60]. One observational study found the frequency of herpes simplex virus infection to be 6.2% in UC patients on tofacitinib[60]. A clinical trial in IBD patients reported that 1 IBD patient on ustekinumab developed oral herpes simplex virus (0.04%), while no IBD patients developed the virus in the placebo group[61]. Patients with IBD may have an increased in risk compared to non-IBD controls that may be inherent to the disease[62, 63].

Clinical Trial Data from Other S1P Receptor Modulators

In clinical studies with fingolimod in MS patients, serious infections were reported in 1.4% of adult patients treated with fingolimod, compared to 1.3% in placebo (odds ratio 1.04 [0.48; 2.29]); severe infections were reported in 3.3% of fingolimod patients compared to 3.2% of placebo patients[64]. With fingolimod, the risk of PML in the absence of prior natalizumab treatment (risk factor) was low, with an estimated risk of 0.069 per 1000 patients (95% CI: 0.039-0.114) and an estimated incidence rate of 3.12 per 100, 000 patient-years (95% CI; 1.75-5.15)[65].

In the ozanimod UC induction studies, 0.8% of patients on ozanimod treatment experienced serious infections (ie, SAEs) compared to 0.4% of patients on placebo. In the maintenance period, 0.9% of patients on ozanimod experienced serious infections compared to 1.8% in placebo[48]. For herpes zoster infection, 0.4% of patients in the induction period in ozanimod UC studies experienced infections compared to no patients on placebo; in the maintenance period, 2.2% of patients on ozanimod experienced herpes zoster infections compared to 0.4% of patients on placebo; none of the infections were serious or disseminated[19].

7.5.1.5. Liver Injury

Literature Data

Nine studies reported on severe and/or serious liver injuries in patients with ulcerative colitis/CD[53, 57, 58, 66, 67, 68, 69, 70, 71]. The incidence was 0.84 per 100 patient-years in a clinical trial on long-term effects of vedolizumab with 96 months follow-up[53]. In other clinical trials, the frequency was reported between 0 and 5.9%[68, 71]. In an observational study, the incidence rate ranged between 0.09 and 0.19 per 100 patient-

years with 46 months follow-up[58]. The frequency of hepatic events varied between 0 and 14% with a follow-up of 12 and 24 months, respectively[68, 69]. One systematic review with meta-analysis of clinical trials on methotrexate in IBD patients reported a pooled incidence rate of 0.033 per 100 patient-years[67].

Clinical Trial Data from Other S1P Receptor Modulators

In clinical trials with ozanimod (in UC patients), in the induction period, elevations of ALT to ≥ 5 × ULN occurred in 0.9% of patients treated with ozanimod and 0.5% of patients who received placebo. In the maintenance period of the ozanimod UC study, 0.9% of patients treated with ozanimod and no patients who received placebo had elevations of ALT ≥ 5 × ULN[49]. In ozanimod UC induction studies, elevations of ALT to ≥ 3 × ULN occurred in 2.6% of UC patients treated with ozanimod and 0.5% patients who received placebo; in the ozanimod UC maintenance study, elevations of ALT to ≥ 3 × ULN occurred in 2.3% of patients treated with ozanimod and no patients who received placebo[49].

7.5.1.6. Malignancies

Literature Data

Thirty-two studies, 20 observational studies and 12 clinical trials, reported on overall combined incidence of malignancies in UC patients. The incidence rates varied from 0.63 to 1.7 per 100 patient-years in the observational studies[72, 55], and reported frequencies varied from 0%[69, 73, 74] to 10.5%[75]. In clinical trials, the incidence rates varied from 0 to 1.72 per 100 patient-years[76, 77, 78]. Frequencies in the clinical trials varied from 0 to 8.6% during observation times varying from 0.7 to 30.4 months[78, 79, 80, 81, 82].

Fifteen studies reported on cancers of the intestines (colon, colorectal, rectal). In observational studies, incidence rates per 100 patient-years varied from 0.06 to 2.4[83, 84, 85]. Frequencies ranged from 0.1 to 9.4% after follow-up periods of 36 to 480 months[86, 87]. Three-year cumulative incidence varied from 0.36 to 0.41%, while 10-year cumulative incidence varied from 1.43 to 1.79% in one study[88].

One clinical trial reported a frequency of 1.3% of colorectal cancer after 6 months[89].

Clinical Trial Data from Other S1P Receptor Modulators

In UC clinical trials (controlled and uncontrolled clinical trials) with ozanimod the incidence of malignancies (any type) in the ozanimod treatment group was 1.0%, corresponding to an incidence rate of 6.3 per 1000 patient-years. In ozanimod UC trials (controlled and uncontrolled), the incidence rate per 100,000 patient-years (95% CI) for malignancies (excluding NMSC) in the ozanimod group were similar to the rate of 570.7 (569.7 to 571.7) for the comparable age range (20 to 74 years) in the general US population in 2017 based on the SEER data (which exclude NMSC)[90].

Skin cancers: The incidence rates per 100,000 patient-years of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma in the ozanimod groups in UC controlled and uncontrolled studies were 50 and 260, respectively, which were in the range of the expected incidence rates of NMSC[90].

Hemangioma (Liver, Bone, and Overall)

Two randomized controlled trials reported the incidence of hemangioma for three study groups representing 1,248 patients[78, 53]. In one study, 894 participants were treated with open-label vedolizumab in a long-term extension study[53]. The study reported one incident hemangioma and one incident hemangioma of the liver, representing 0.11 cases per 100-treated participants for each outcome. However, it could not be determined whether the hemangioma and hemangioma of liver were distinctly different events or reported with overlap. If these are distinct events, the more accurate estimate would be 0.22 cases of hemangioma per 100 persons[53]. The hemangioma incidence density was reported to be 0.03 per 100 patient-years, which was assessed over a median of 42.4 months of follow-up[53].

The second randomized controlled trials compared abrilumab with placebo over 24 weeks[78]. One case of incident hemangioma was reported among placebo-treated patients, while no cases of incident hemangioma were reported among abrilumab-treated patients.

Hemangioma incidence and prevalence is summarized in Table 49. In general, evidence to support the incidence of this outcome is sparse and suggests a low incidence (0.00 to 0.22 cases per 100 treated patients).

Table 49. Incidence and prevalence of hemangioma (liver, bone, overall) among patients with UC[a]

Author Year	Country	Study Population	Eligible N	Outcome N	Outcome Definition	Cases per 100 persons	Treatment	Total Follow-up
INCIDENCE								
Randomized Controlled Trials								
Loftus 2020 (GEMINI LTS)	Global (including US & EU5)	Moderate to severe UC	894 894	1 1	"Hemangioma" "Hemangioma of liver"	0.11 0.11	Vedolizumab (open-label)[b]	42.4 months (median)
Sandborn 2019	Global (including North America, Europe)	Moderate to severe UC	116 238	1 0	"Hemangioma"	0.86 0.00	Placebo Abrilumab	24 weeks

a. Rates of child, adult, and elderly hemangioma to be reported by age category, if available (both studies were in adults)
b. Data reflect a single open-label group of 894 patients treated with vedolizumab with two different outcomes reported

8. 参考文献

1 EMA. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic (Version 5). European Medicines Agency. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf. Published 2022. Updated February 2022. Accessed March, 2022.

2 FDA. Conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency: Guidance for industry, investigators, and institutional review boards. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry Web site. https://www.fda.gov/media/136238/download. Published 2021. Accessed March, 2022.

3 MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005;26(4):720-735.

4 FDA. Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry Web site. https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf. Published 2009. Accessed April 25, 2019.

5 Black N, D'Souza A, Wang Y, et al. Circadian rhythm of cardiac electrophysiology, arrhythmogenesis, and the underlying mechanisms. *Heart Rhythm.* 2019;16(2):298-307.

6 Massin MM, Maeyns K, Withofs N, et al. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Arch Dis Child.* 2000;83(2):179-182.

7 Schmouder R, Hariry S, David OJ. Placebo-controlled study of the effects of fingolimod on cardiac rate and rhythm and pulmonary function in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(4):355-362.

8 FDA. Assessment of abuse potential of drugs. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry Web site. https://www.fda.gov/media/116739/download. Published 2017. Accessed February 12, 2021.

9 Schoedel KA, Kolly C, Gardin A, et al. Abuse and dependence potential of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulators used in the treatment of multiple sclerosis: A review of literature and public data. *Psychopharmacology (Berl).* 2021;239(1):1-13.

10 Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): A multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. L*ancet Neurol.* 2019;18(11):1021-1033.

11 Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): A double-blind, randomised, phase 3 study. L*ancet.* 2018;391(10127):1263-1273.

[12] 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): 558-567.

[13] 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.

[14] 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):632-644.

[15] Aziz Q, Li Y, Tinker A. Potassium channels in the sinoatrial node and their role in heart rate control. *Channels.* 2018;12(1):356-366.

[16] Rey M, Hess P, Clozel M, et al. Desensitization by progressive up-titration prevents first-dose effects on the heart: Guinea pig study with ponesimod, a selective $S1P_1$ receptor modulator. *PLoS One.* 2013;8(9):e74285.

[17] Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate receptor modulator therapy for multiple sclerosis: Differential downstream receptor signalling and clinical profile effects. *Drugs.* 2021;81(2):207-231.

[18] Lamb YN. Ozanimod: First approval. *Drugs.* 2020;80(8):841-848.

[19] Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2021a;385(14):1280-1291.

[20] Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, et al. Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the open-label extension of the randomized, phase 2 TOUCHSTONE study. *J Crohns Colitis.* 2021b;15(7):1120-1129.

[21] Cantalupo A, Gargiulo A, Dautaj E, et al. S1PR1 (sphingosine-1-phosphate receptor 1) signaling regulates blood flow and pressure. *Hypertension.* 2017;70(2):426-434.

[22] Salomone S, Potts EM, Tyndall S, et al. Analysis of sphingosine 1-phosphate receptors involved in constriction of isolated cerebral arteries with receptor null mice and pharmacological tools. *Br J Pharmacol.* 2008;153(1):140-147.

[23] Hoefer J, Azam MA, Kroetsch JT, et al. Sphingosine-1-phosphate-dependent activation of p38 MAPK maintains elevated peripheral resistance in heart failure through increased myogenic vasoconstriction. *Circ Res.* 2010;107(7):923-933.

[24] Igarashi J, Michel T. Sphingosine-1-phosphate and modulation of vascular tone. *Cardiovasc Res.* 2009;82(2):212-220.

[25] Fardeau C, Champion E, Massamba N, et al. Uveitic macular edema. *Eye.* 2016;30(10):1277-1292.

[26] Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema: Incidence, detection, and management. *Neurology.* 2012;78(9):672-680.

[27] Marsolais D, Rosen H. Chemical modulators of sphingosine-1-phosphate receptors as barrier-oriented therapeutic molecules. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(4):297-307.

[28] Xiong Y, Hla T. S1P control of endothelial integrity. In: Oldstone MBA, Rosen H, eds. *Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Immunology and Infectious Diseases, Current Topics in Microbiology and Immunology.* Vol 378. Switzerland: Springer International Publishing; 2014:85-105.

[29] Lee MJ, Thangada S, Claffey KP, et al. Vascular endothelial cell adherens junction assembly and morphogenesis induced by sphingosine-1-phosphate. *Cell.* 1999;99(3):301-312.

[30] Liu F, Verin AD, Wang P, et al. Differential regulation of sphingosine-1-phosphate- and VEGF-induced endothelial cell chemotaxis. Involvement of G_{ia2}-linked Rho kinase activity. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24(6):711-719.

[31] Stafflinger E, Foster H, Mahn K, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor expression and signalling in human airway smooth muscle cells. *Eur Respir J.* 2011;38(Suppl 55):750.

[32] Choi D, Stewart AP, Bhat S. Ozanimod: A first-in-class sphingosine 1-phosphate receptor modulator for the treatment of ulcerative colitis. *Ann Pharmacother.* 2022;56(5):592-599.

[33] GILENYA. Fingolimod capsules, for oral use [Package Insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation. https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/gilenya.pdf. Published 2019. Accessed June 7, 2020.

[34] Markham A. Ponesimod: First approval. *Drugs.* 2021;81(8):957-962.

[35] Kleuser B. Divergent role of sphingosine 1-phosphate in liver health and disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3).

[36] Rohrbach T, Maceyka M, Spiegel S. Sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate in liver pathobiology. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2017;52(5):543-553.

[37] GILENYA. Hard capsules [Product Characteristics]. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf. Published 2011. Accessed March 3, 2019.

[38] MAYZENT. Siponimod tablets, for oral use [Package Insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation. https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/mayzent.pdf. Published 2019. Accessed April, 2019.

[39] MAYZENT. Film-coated tablets [Summary of Product Characteristics]. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_en.pdf. Published 2020. Accessed August 7, 2020.

[40] PONVORY. Ponesimod tablets, for oral use [Packet Insert]. Janssen Pharmaceuticals, Inc. https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/PONVORY-pi.pdf. Published 2021. Accessed April 22, 2021.

[41] ZEPOSIA. Hard capsules [Summary of Product Characteristics]. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_en.pdf. Published 2020a. Accessed August 7, 2020.

[42] ZEPOSIA. Ozanimod capsules, for oral use [Package Insert]. Celgene Corporation. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_zeposia.pdf. Published 2020b. Accessed March 30, 2020.

[43] Antonazzo IC, Poluzzi E, Forcesi E, et al. Liver injury with drugs used for multiple sclerosis: A contemporary analysis of the FDA adverse event reporting system. *Mult Scler.* 2019;25(12):1633-1640.

[44] Cohan S, Lucassen E, Smoot K, et al. Sphingosine-1-phosphate: Its pharmacological regulation and the treatment of multiple sclerosis: A review article. *Biomedicines.* 2020;8(7):1-23.

[45] Downey C, Robertson D, Casady L, et al. A rare complication of fingolimod: Case report of posterior reversible encephalopathy syndrome (p4.2-016). *Curr Treat Options Neurol.* 2019;92(15):1-3.

[46] Linda H, von Heijne A. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with gilenya® (fingolimod) treatment for multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2015;6:39.

[47] Melamed E, Lee MW. Multiple sclerosis and cancer: The ying-yang effect of disease modifying therapies. *Front Immunol.* 2019;10:2954.

[48] ZEPOSIA. Ozanimod capsules, for oral use [Package Insert]. Celgene Corporation. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_zeposia.pdf. Published 2022. Accessed September 22, 2022.

[49] ZEPOSIA. Ozanimod capsules, for oral use [Package Insert]. Celgene Corporation. Published 2021b. Accessed May, 2021.

[50] GILENYA. Fingolimod capsules, for oral use [Package Insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation. https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/gilenya.pdf. Published 2022. Accessed September 16, 2022.

[51] Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017b;66(5):839-851.

[52] Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ, et al. Long-term benefit of golimumab for patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the PURSUIT-maintenance extension. *J Crohns Colitis.* 2018;12(9):1053-1066.

[53] Loftus EV, Jr., Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1353-1365.

[54] Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-1736.

[55] Curtis JR, Regueiro M, Yun H, et al. Tofacitinib treatment safety in moderate to severe ulcerative colitis: Comparison of observational population cohort data from the IBM MarketScan® administrative claims database with tofacitinib trial data. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(9):1394-1408.

[56] Meyer A, Rudant J, Drouin J, et al. The effectiveness and safety of infliximab compared with biosimilar CT-P13, in 3112 patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(3):269-277.

[57] Cohen RD, Bhayat F, Blake A, et al. The safety profile of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease: 4 years of global post-marketing data. *J Crohns Colitis.* 2020;14(2):192-204.

[58] Wilke T, Groth A, Long GH, et al. Rate of adverse events and associated health care costs for the management of inflammatory bowel disease in Germany. *Clin Ther.* 2020;42(1):130-143 e133.

[59] Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1215-1226.

[60] Straatmijer T, Biemans VBC, Visschedijk M, et al. Superior effectiveness of tofacitinib compared to vedolizumab in anti-TNF-experienced ulcerative colitis patients: A nationwide Dutch registry study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022.

[61] Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, et al. Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: Pooled safety analysis of results from phase 2/3 studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(7):994-1007.

[62] Nugent Z, Singh H, Targownik LE, et al. Herpes zoster infection and herpes zoster vaccination in a population-based sample of persons with IBD: Is there still an unmet need? *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(3):532-540.

[63] Schmidt SAJ, Vestergaard M, Baggesen LM, et al. Prevaccination epidemiology of herpes zoster in Denmark: Quantification of occurrence and risk factors. *Vaccine.* 2017;35(42):5589-5596.

[64] GILENYA. EU safety risk management plan. Novartis;2021.

[65] Berger JR, Cree BA, Greenberg B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology.* 2018;90(20):e1815-e1821.

[66] Aloi M, D'Arcangelo G, Bramuzzo M, et al. Effect of early versus late azathioprine therapy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(7):1647-1654.

[67] Khan N, Abbas AM, Whang N, et al. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: A meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(2):359-367.

[68] Meijer B, Mulder CJJ, Bouma G, et al. Methotrexate and thioguanine rescue therapy for conventional thiopurine failing ulcerative colitis patients: A multi-center database study on tolerability and effectiveness. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(7):1558-1565.

[69] Pugliese D, Privitera G, Crispino F, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab in a matched cohort of elderly and nonelderly patients with inflammatory bowel disease: The IG-IBD LIVE study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(1):95-109.

[70] Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, et al. Azathioprine-induced acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel diseases—A prospective study on incidence and severity. *J Crohns Colitis.* 2016;10(1):61-68.

[71] Voss J, Schneider CV, Kleinjans M, et al. Hepatobiliary phenotype of individuals with chronic intestinal disorders. *Sci Rep.* 2021;11(1):19954.

[72] Loftus EV, Jr., Davis KL, Wang CC, Dastani H, Luo A. Treatment patterns, complications, and disease relapse in a real-world population of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis initiating immunomodulator therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1361-1367.

[73] Amiot A, Filippi J, Abitbol V, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with ulcerative colitis: A GETAID multicentre real-world cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(11):1039-1046.

[74] Pellet G, Stefanescu C, Carbonnel F, et al. Efficacy and safety of induction therapy with calcineurin inhibitors in combination with vedolizumab in patients with refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(3):494-501.

[75] van den Heuvel TR, Wintjens DS, Jeuring SF, et al. Inflammatory bowel disease, cancer and medication: Cancer risk in the Dutch population-based IBDSL cohort. *Int J Cancer.* 2016;139(6):1270-1280.

[76] Card T, Ungaro R, Bhayat F, et al. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):149-157.

[77] Colombel JF, Jharap B, Sandborn WJ, et al. Effects of concomitant immunomodulators on the pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who had failed conventional therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017a;45(1):50-62.

[78] Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1541-1550.

[79] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710.

[80] Hyams JS, Chan D, Adedokun OJ, et al. Subcutaneous golimumab in pediatric ulcerative colitis: Pharmacokinetics and clinical benefit. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(12):2227-2237.

[81] Loftus EV, Jr., Colombel JF, Feagan BG, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2017;11(4):400-411.

[82] Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142(2):257-265.

[83] Choi CH, Ignjatovic-Wilson A, Askari A, et al. Low-grade dysplasia in ulcerative colitis: Risk factors for developing high-grade dysplasia or colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2015a;110(10):1461-1471; quiz 1472.

[84] Choi CH, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: An updated overview. *Am J Gastroenterol.* 2015b;110(7):1022-1034.

[85] Everhov AH, Erichsen R, Järås J, et al. Colorectal cancer in elderly-onset inflammatory bowel disease: A 1969–2017 Scandinavian register-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(7):1168-1182.

[86] Axelrad JE, Olén O, Sachs MC, et al. Inflammatory bowel disease and risk of small bowel cancer: A binational population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Gut.* 2021;70(2):297-308.

[87] Rutegard M, Palmqvist R, Stenling R, et al. Efficiency of colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis: 38 years' experience in a patient cohort from a defined population area. *Scand J Surg*. 2017;106(2):133-138.

[88] Hou JK, Kramer JR, Richardson P, et al. Risk of colorectal cancer among Caucasian and African American veterans with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(6):1011-1017.

[89] Cramer H, Schäfer M, Schöls M, et al. Randomised clinical trial: Yoga vs written self-care advice for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(11):1379-1389.

[90] ZEPOSIA. EU risk management plan for Zeposia (ozanimod). Bristol-Myers Squibb Pharma. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6290f635d3bf7f037097bd9d/FOI_22-430_-1.pdf. Published 2021a. Accessed September, 2022.

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献

なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

2.7.2.6 参考文献

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

2.7.3.7 参考文献

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

2.7.4.8 参考文献

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 6
1. APD334-115 試験（5.3.1.2，参考資料） 8
2. APD334-007 試験（5.3.1.2，参考資料） 20
3. APD334-114 試験（5.3.1.2，参考資料） 31
4. APD334-001 試験（5.3.3.1，参考資料） 39
5. APD334-002 試験（5.3.3.1，参考資料） 48
6. APD334-107 試験（5.3.3.1，参考資料） 59
7. ES101001 試験（5.3.3.1，参考資料） 65
8. APD334-108 試験（5.3.3.3，参考資料） 73
9. APD334-109 試験（5.3.3.3，評価資料） 87
10. APD334-112 試験（5.3.3.3，参考資料） 99
11. APD334-009 試験（5.3.3.4，参考資料） 112
12. APD334-111 試験（5.3.3.4，参考資料） 121
13. APD334-116 試験（5.3.3.4，参考資料） 133
14. APD334-008 試験（5.3.4.1，評価資料） 143
15. APD334-110 試験（5.3.4.1，参考資料） 156
16. APD334-003 試験（5.3.5.1，評価資料） 173
17. APD334-301 試験（5.3.5.1，評価資料） 188
18. APD334-302 試験（5.3.5.1，評価資料） 213
19. APD334-308 試験（5.3.5.1，評価資料） 231
20. APD334-203 試験（5.3.5.1，評価資料） 243
21. ES101002 試験（5.3.5.1，参考資料） 258
22. APD334-005 試験（5.3.5.2，評価資料） 281
23. APD334-303 試験（5.3.5.2，評価資料） 290

LIST OF TABLES

Table 1. Objectives and Endpoints of Part 1 9
Table 2. The Regimens Investigated in the Study 11
Table 3. Investigational Products and Batch Numbers 11

Table 4. Key Geometric Mean (Geometric Coefficient of Variation) PK Parameters for Plasma Etrasimod Following Regimens A, B, and C in the Fasted State 15
Table 5. Key Geometric Mean (Geometric Coefficient of Variation) PK Parameters for Plasma Etrasimod Following Regimens C (Fasted) and D (Fed) 16
Table 6. Objectives and Endpoints 20
Table 7. Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod Summarized by Treatment 24
Table 8. Statistical Analysis Comparing Systemic Exposure of 2 mg Etrasimod Tablet Under Fasted Conditions (Treatment B; Test) to 2 mg Etrasimod Capsule Under Fasted Conditions (Treatment A; Reference) 25
Table 9. Statistical Analysis Comparing Systemic Exposure of 2 mg Etrasimod Tablet Under Fed Conditions (Treatment C; Test) and Fasted Conditions (Treatment B; Reference) 25
Table 10. Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod Summarized by Sex and Treatment 26
Table 11. Overall Summary of Adverse Events Safety Analysis Population 27
Table 12. Treatment-Emergent Adverse Events by Primary System Organ Class and Preferred Term Safety Analysis Population 28
Table 13. Objectives and Endpoints 31
Table 14. Overall Schedule Assessments 33
Table 15. Summary of Subject Disposition 36
Table 16. Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod 37
Table 17. Objectives and Endpoints 39
Table 18. Investigational Products and Lot Numbers 40
Table 19. Summary of Subject Disposition by Treatment Group 43
Table 20. Summary of Mean Plasma PK Parameters of Etrasimod by Treatment Group 44
Table 21. Summary of Nadir Lymphocyte Counts and Time to Nadir 45
Table 22. Objectives and Endpoints 49
Table 23. Investigational Products and Lot Numbers 51
Table 24. Summary of Subject Disposition by Treatment Group 53
Table 25. Summary of Mean (SD) Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod on Days 1 and 21 for Cohorts 1, 2, and 3 54
Table 26. Summary of Mean (SD) Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod on Days 1, 8, and 21 for Cohort 4 55
Table 27. Summary of Mean (SD) Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod on Days 1, 8, and 21 for Cohort 5 56
Table 28. Objectives and Endpoints 60

Table 29. Subject Disposition 62
Table 30. Objectives and Endpoints 66
Table 31. Subject Disposition – All Subjects Enrolled 69
Table 32. Objectives and Endpoints 74
Table 33. Subject Disposition 78
Table 34. Summary of Etrasimod Plasma Pharmacokinetic Parameters 79
Table 35. Statistical Parametric Analysis of the Effect of Hepatic Impairment on Etrasimod Plasma Exposure Pharmacokinetic Parameters 80
Table 36. Summary of Unbound Etrasimod Plasma Pharmacokinetic Parameters 81
Table 37. Statistical Parametric Analysis of the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetic Parameters of Unbound Etrasimod 82
Table 38. Summary of M3 (AR503641) Plasma Pharmacokinetic Parameters 83
Table 39. Summary of M6 (AR504344) Plasma Pharmacokinetic Parameters 84
Table 40. Objectives and Endpoints 88
Table 41. Disposition of Subjects by Treatment Group and Overall (Safety Set) 92
Table 42. Statistical Analysis of Dose Normalized Etrasimod Primary Pharmacokinetic Exposure Parameters to Assess Effect of Ethnicity 93
Table 43. Statistical Analysis of Dose-Body Weight Normalized Primary Pharmacokinetic Exposure Parameters to Assess Effect of Ethnicity 94
Table 44. Summary of Absolute Lymphocyte Count Assessments 95
Table 45. Summary of Calculated Lymphocyte Pharmacodynamic Parameters (Pharmacodynamic Set), Based on Observed Lymphocyte Counts 96
Table 46. Objectives and Endpoints 100
Table 47. Renal Function Criteria 101
Table 48. Summary of Subject Disposition (All Enrolled Set) 105
Table 49. Statistical Analysis of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod (Pharmacokinetic Set) 106
Table 50. Statistical Analysis of the Effect of Renal Impairment on Unbound Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod (Pharmacokinetic Set) 107
Table 51. Statistical Analysis of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetic Parameters of M3 (Pharmacokinetic Set) 108
Table 52. Statistical Analysis of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetic Parameters of M6 (Pharmacokinetic Set) 109
Table 53. Objectives and Endpoints 113

Table 54. Identity of Investigational Medicinal Products, Mode of Administration, and Batch Numbers 115
Table 55. Subject Disposition (Safety Analysis Set) 116
Table 56. Objectives and Endpoints 122
Table 57. Summary of Subject Disposition (Safety Set) 126
Table 58. Statistical Comparison of Ethinylestradiol Steady-State Plasma Exposure Pharmacokinetic Parameters on Day 49 (Etrasimod + OC; Test Treatment) versus Day 21 (OC Alone; Reference Treatment) (OC PK Set) 127
Table 59. Statistical Comparison of Levonorgestrel Steady-State Plasma Exposure Pharmacokinetic Parameters on Day 49 (Etrasimod + OC; Test Treatment) versus Day 21 (OC Alone; Reference Treatment) (OC PK Set) 128
Table 60. Summary of Steady-State Plasma Pharmacokinetic Parameters for Etrasimod on Day 49 (Period 2; Etrasimod + OC) (Etrasimod PK Set) 128
Table 61. Objectives and Endpoints 134
Table 62. Identity of Investigational Product and Interacting Therapy (Perpetrator Drug) 136
Table 63. Disposition of Subjects 137
Table 64. Summary of Statistical Analyses – Etrasimod PK Parameters in Absence and Presence of Itraconazole (Pharmacokinetic Set) 138
Table 65. Summary of Statistical Analyses – M3 PK Parameters in Absence and Presence of Itraconazole (Pharmacokinetic Set) 139
Table 66. Summary of Statistical Analyses – M6 PK Parameters in Absence and Presence of Itraconazole (Pharmacokinetic Set) 140
Table 67. Objectives and Endpoints 144
Table 68. Treatments Administered 145
Table 69. Disposition of Subjects and Analysis Data Sets 148
Table 70. Summary Statistics of Pharmacokinetic Parameters for Etrasimod in Plasma 150
Table 71. Summary Statistics of Pharmacokinetic Parameters for Moxifloxacin in Plasma (Day 1 and 15 combined) 151
Table 72. Objectives and Endpoints 157
Table 73. Summary of Subject Disposition 162
Table 74. Summary of Placebo-Corrected Nadir Change from Time-Matched Baseline (Day −1) in Hourly HR (hΔΔHR) During Treatment Period (HR and QT/QTc Population) by Cohort and Day 165
Table 75. Summary of Selected Etrasimod Post-Hoc Pharmacokinetic Parameters by Cohort and Day 169

Table 76. Objectives and Endpoints 174
Table 77. Subject Disposition (All Randomized Subjects) 178
Table 78. Baseline Disease Characteristics (Safety Population) 179
Table 79. Primary Efficacy Endpoint Results at Week 12 181
Table 80. Secondary Efficacy Endpoint Results at Week 12 Using Multiple Imputation 182
Table 81. Summary of Liver Function Test Events During Study Drug Treatment (Safety Population) 185
Table 82. Objectives and Endpoints 189
Table 83. Subject Disposition (All Randomized Set) 196
Table 84. Clinical Remission at Weeks 12 and 52 – Using Reported Randomization Strata (Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9) 198
Table 85. Overview of Key Secondary Endpoint Results at Week 12, Week 52, and Both Week 12 and Week 52 – Using Reported Randomization Strata (Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9) 199
Table 86. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set) 201
Table 87. Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥1% of Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term (Safety Set) 203
Table 88. Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥1% of Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term – Exposure Adjusted Incidence Rate (Safety Set) 205
Table 89. Objectives and Endpoints 214
Table 90. Subject Disposition - All Randomized Set 220
Table 91. Clinical Remission at Week 12 Using Reported Randomization Strata – Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9 222
Table 92. Overview of Key Secondary Endpoint Results at Week 12 – Using Reported Randomization Strata – Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9 223
Table 93. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - Safety Set 224
Table 94. Treatment-Emergent Adverse Events Reported in > 1% of Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term (Safety Set) 226
Table 95. Study Objectives and Endpoints 232
Table 96. Study Intervention(s) Administered 234
Table 97. Subject Disposition (All Randomized Set) 236
Table 98. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set) 239
Table 99. Objectives and Endpoints 244
Table 100. Study Interventions Administered 246

Table 101. Participant Disposition (Randomized Set) 249
Table 102. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set) 254
Table 103. Objectives and Endpoints 259
Table 104. Subject Disposition – Induction Period Enrolled Set 266
Table 105. Proportion of Subjects with Clinical Remission (Modified Mayo Score) at Week 12 – Full Analysis Set 269
Table 106. Overview of Key Secondary Endpoint Results at Week 12 — Full Analysis Set 269
Table 107. Proportion of Subjects with Clinical Remission (Modified Mayo Score) at Maintenance Period Week 40 – Maintenance Period Full Analysis Set 270
Table 108. Overview of Key Secondary Endpoint Results at Maintenance Period Week 40 – Maintenance Period Full Analysis Set 271
Table 109. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set) 272
Table 110. Common Treatment-Emergent Adverse Events (≥5% of Subjects in Any Treatment Group) by Preferred Term and Treatment Group – Induction Period Safety Analysis Set 273
Table 111. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events – Maintenance Period Safety Analysis Set 276
Table 112. Common Treatment-Emergent Adverse Events (≥5% of Subjects in Any Treatment Group) by Preferred Term and Treatment Group – Maintenance Period Safety Analysis Set 277
Table 113. Objectives and Endpoints 282
Table 114. Subject Disposition (All Enrolled Subjects) 286
Table 115. Objectives and Endpoints 291
Table 116. Subject Disposition (Enrolled Set) 296
Table 117. Summary of Treatment Emergent Adverse Events (Safety Set) 299
Table 118. Serious Treatment -Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Set) 301

LIST OF FIGURES

Figure 1. Mean Plasma Etrasimod Concentration-Time Profiles After Single Oral Doses of 2 mg Etrasimod Capsule, Fasted (Treatment A), 2 mg Etrasimod Tablet, Fasted (Treatment B), and 2 mg Etrasimod Tablet, Fed (Treatment C) on Linear Scale 23
Figure 2. Treatment Sequences 33
Figure 3. Study Design 102
Figure 4. Planned Study Design 192

Figure 5. Planned Study Design 216
Figure 6. Study Design 260

1. APD334-115 試験（5.3.1.2，参考資料）

治験の標題：健康成人治験参加者を対象に複数種のエトラシモド徐放錠を経口投与したときの薬物動態，心臓力学的影響および食事の影響を評価する単回投与，非盲検，2 パート試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

本治験のパート 1 の主要目的，副次目的および評価項目を Table 1 に示した。パート 2 は実施しなかったため，パート 2 に関する目的は割愛した。

Table 1. Objectives and Endpoints of Part 1

Type and Objective	Endpoint
Primary	
PK	
To assess the relative bioavailability of the test etrasimod CR prototype tablet formulations to the reference 2 mg etrasimod IR tablet in the fasted state	F_{rel} based on C_{max}, AUC_{24}, AUC_{last}, and AUC_{inf}
Secondary	
PK	
To characterize the single dose PK of the test etrasimod CR prototype tablet formulations and reference IR tablet formulation in the fasted state To characterize the single dose PK of a selected test etrasimod CR prototype tablet formulation in the fed state	T_{lag}, T_{max}, T_{last}, C_{max}, C_{last}, C_{24}, AUC_{24}, AUC_{72}, AUC_{last}, AUC_{inf}, AUC_{extrap}%, $t_{½}$, k_{el}, CL/F, and V_z/F
PD	
To characterize and compare the PD effect on lymphocytes of single doses of the etrasimod CR prototype tablet formulations to the 2 mg etrasimod IR tablet	Absolute lymphocyte count, change from baseline in absolute lymphocyte count, percent change from baseline in lymphocyte count, nadir (lowest lymphocyte count over all post-dose time points), and time to nadir (the time point at which lymphocyte nadir was observed)
Safety	
To assess the safety and tolerability of single doses of the test etrasimod CR prototype tablet formulations and the reference 2 mg etrasimod IR tablet To characterize and compare the cardiodynamic metrics (obtained from Holter monitoring and ECGs) of single doses of the test etrasimod CR prototype tablet formulations to the reference 2 mg etrasimod IR tablet	AEs, laboratory variables (hematology, clinical chemistry, and urinalysis), vital signs, ECGs (12-lead and continuous Holter monitoring to 48 h post-dose), and physical examination findings

Abbreviations: AE = adverse event; AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{72} = area under the concentration-time curve from zero to 72 hours; AUC_{extrap}% = percentage of AUC_{inf} obtained by forward extrapolation; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; C_{24} = concentration at 24 hours; C_{last} = last measurable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CR = controlled release; ECG = electrocardiogram; F_{rel} = relative bioavailability; IR = immediate release; k_{el} = rate constant for terminal phase; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{lag} = time prior to the time corresponding to the first quantifiable concentration; T_{last} = time of last measurable concentration; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

1.1.2. 治験デザイン

本治験は健康治験参加者を対象とした非盲検，2 パート試験であった。パート 1 は，パート 1a とパート 1b（必要に応じて実施）から構成された。パート 1 の目的は，適切なエトラシモド徐放錠を決定し，その食後の薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価することであった。パート 1 で適切な徐放錠が決定された場合，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 1a のデータを評価したところ，曝露量が予想より低く，本治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。

パート 1a は，健康治験参加者 20 例を対象として，食後または空腹時にエトラシモドを逐次的に最大 5 回投与する非盲検，逐次投与試験であった。評価対象集団は，1 回以上の徐放錠の投与および即放錠［対照投与（Reference）］の投与を受け，両投与において投与後 48 時間までのホルター心電図データが得られるとともに，投与後 168 時間までの PK データが得られた治験参加者とした。

入院前 28 日間以内にスクリーニングを行い，治験参加者の適格性を判断した。各投与期のデザインは同一であった。治験参加者は投与前日に治験実施医療機関に入院し，第 1 日に治験薬の投与を受け，第 8 日に退院した。各投与期の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。最終投与後 14～21 日に電話による追跡調査を行い，治験参加者の現在の健康状態を確認した。懸念すべき有害事象を報告した治験参加者は，治験実施医療機関に来院し，規定外の追跡評価を受けることとした。

第 1 投与期，第 3 投与期および第 4 投与期のエトラシモド徐放錠投与後に中間データレビューを実施し，次の投与期で使用するエトラシモド徐放錠の組成を決定した。次の投与期で評価するエトラシモド徐放錠は，安全性（投与後少なくとも 24 時間までの 12 誘導ホルター心電図データを含む）および投与後 24 時間までの PK 濃度に基づいて決定した。

本治験で評価したレジメンを Table 2 に示した。

Table 2. The Regimens Investigated in the Study

Period	Regimen	Investigational Product Dose	Prandial State
1	A	2 mg (1 × 2 mg) Etrasimod CR Prototype Tablet Formulation 1	Fasted
2	B	2 mg (1 × 2 mg) Etrasimod IR Tablet (reference)	Fasted
3	C	2 mg (1 × 2 mg) Etrasimod CR Prototype Tablet Formulation 1 (modified coating)	Fasted
4	D	2 mg (1 × 2 mg) Etrasimod CR Prototype Tablet Formulation 1 (modified coating)	Fed (high-fat/high-calorie breakfast)
5[a]	E[a]	X mg (1 × X mg) Etrasimod CR Prototype Tablet Formulation 4 or a previously dosed formulation *Or* X mg (1 × X mg) of a previously dosed formulation	Fasted *Or* Fed (high-fat/high-calorie breakfast)

Abbreviations: CR = controlled release; IR = immediate release.
a. Not conducted due to early termination of the study.

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～55 歳の健康な男女で，肥満指数（body mass index：BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 の者を本治験の組み入れに適格とした。女性の場合は，妊娠中または授乳中ではない者を対象とした。

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 3 に示した。

Table 3. Investigational Products and Batch Numbers

Regimen	Investigational Product Dose	Prandial State	Batch Numbers
A	2 mg (1 × 2 mg) Etrasimod CR Prototype Tablet Formulation 1	Fasted	[redacted]
B	2 mg (1 × 2 mg) Etrasimod IR Tablet (reference)	Fasted	[redacted]
C	2 mg (1 × 2 mg) Etrasimod CR Prototype Tablet Formulation 1 (modified coating)	Fasted	[redacted]
D	2 mg (1 × 2 mg) Etrasimod CR Prototype Tablet Formulation 1 (modified coating)	Fed (high-fat/high-calorie breakfast)	[redacted]

Abbreviations: CR = controlled release; IR = immediate release.
A total of 240 mL of water was given immediately following oral administration.

1.1.4.2. 用法および用量

Table 3 を参照。

1.1.4.3. 投与期間

エトラシモド 2 mg を空腹時に 3 回，食後に 1 回単回経口投与した。各投与期の間には 14 日間以上の休薬期間を設けた。

1.1.5. 統計解析方法

1.1.5.1. 解析対象集団[a]

PK 解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け，少なくとも 1 つのプロファイルについて下記の基準を満たすすべての治験参加者と定義した。PK 解析対象集団はレジメンごとに定義した。

- 最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）の付近などの重要な時点で欠測値および無効な投与後データがない
- PK 評価項目に関して，本治験の目的に影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱がない
- 特定の治験参加者で治験薬の全量が吸収されなかったことを示唆する，嘔吐などの重要な有害事象がない

PK 解析対象集団サブセット 1：相対的バイオアベイラビリティの統計学的評価に使用した。1 つ以上の試験投与（Test）レジメン（レジメン A もしくはレジメン C またはその両方）および対照投与（Reference）を完了したすべての治験参加者と定義した。

PK 解析対象集団サブセット 2：食事の影響の統計学的評価に使用した。レジメン D（食後）およびレジメン C（空腹時）の両方を完了したすべての治験参加者と定義した。

薬力学（pharmacodynamics：PD）解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け，少なくとも 1 つの投与期で PD パラメータ（絶対リンパ球数）を評価するのに十分な全血中データが得られたすべての治験参加者と定義した。PD 解析対象集団はレジメンごとに定義した。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。安全性解析対象集団はレジメンごとに定義した。

1.1.5.2. 統計解析

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するため，C_{max}，0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：AUC_{last}）および 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）の 3 つの PK パラメータについて統計学的検定を実施した。これらの PK パラメータを自然対数変換し，混合効果モデルを用いて解析した。

相対的バイオアベイラビリティを評価するための混合効果モデルでは，レジメンを固定効果，治験参加者を変量効果として，試験投与（Test）レジメン（レジメン A およびレジメン C）と

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

対照投与（Reference）レジメン（レジメン B）を比較した。帰無仮説は，試験投与（Test）レジメンと対照投与（Reference）レジメンに差がないこととした。

食事の影響を評価するための混合効果モデルでは，食事の有無を固定効果，治験参加者を変量効果とし，レジメン D（食後）とレジメン C（空腹時）を比較した。帰無仮説は，食後と空腹時で差がないこととした。

1.2. 試験結果

1.2.1. 治験参加者の内訳および特性[a]

23 例が本治験に組み入れられ，このうち 16 例（69.6%）が本治験を完了し，7 例（30.4%）が早期中止となった。

当初は 20 例が組み入れられ，このうち 15 例が本治験を完了した。2 例は新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）陽性となり，それぞれ第 1 投与期および第 2 投与期を終了後に本治験を中止した。1 例は腹膜炎により入院し，第 3 投与期を終了後に本治験を中止した。1 例はウイルス症候群により，第 2 投与期を終了後に本治験を中止した。1 例は第 3 投与期を終了後に治験参加への同意を撤回した。

レジメン B およびレジメン D では 3 例が別の治験参加者に置き換えられた。ただし，両投与を完了したのは，3 例のうち 1 例のみであり，他の 2 例は，第 4 投与期で高脂肪の朝食を摂取するに当たって治験参加への同意を撤回した。

組み入れられた 23 例のうち，男性は 11 例（47.8%），女性は 12 例（52.2%）であった。年齢の平均値は 36.6 歳，BMI の平均値は 26.9 kg/m^2 であった。

1.2.2. 薬物動態の結果

空腹時投与レジメン（レジメン A，レジメン B およびレジメン C）での血漿中エトラシモドの主な PK パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）を Table 4 に示した。

レジメン B の単回経口投与後，エトラシモドは速やかに吸収され，最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）の中央値は 4 時間であった。C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何平均値（幾何変動係数）は，それぞれ 44.0 ng/mL（21.7%），1440 ng.h/mL（22.3%）および 1460 ng.h/mL（24.4%）であった。消失半減期（terminal phase half-life：$t_{½}$）の幾何平均値（幾何変動係数）は 31.4 時間（15.5%）であり，25.1～42.8 時間の範囲であった。

レジメン A の単回経口投与後，エトラシモドの濃度は緩やかに上昇した。T_{max} の中央値はレジメン B では 4 時間と比較的早かったのに対し，レジメン A では 16 時間であった。このように，レジメン A では良好な T_{max} の遅延が認められたが，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} に基づく全身曝露量はレジメン B と比較して著しく低下した。このことから，レジメン A では上部消化管でのみ良好な吸収が得られることが示唆された。

[a] 総括報告書本文 10.1 項から補足

レジメン B に対するレジメン A の相対的バイオアベイラビリティについて統計学的解析を実施したところ，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比は，それぞれ 11.31［90%信頼区間（confidence interval：CI）：8.52, 15.02］，18.36（90% CI：13.89, 24.26）および 20.13（90% CI：15.42, 26.28）であった。これらの結果から，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} に基づくレジメン A の全身曝露量は，レジメン B のそれぞれ 11%，18%および 20%に相当することが示された。レジメン A とレジメン B で全身曝露量に統計学的有意差が認められた（$p<0.001$）。

レジメン C （modified coating）では，エトラシモドの吸収はレジメン B より 8 時間遅かったが，T_{max} の中央値は投与後 12 時間であり，modified coating 不使用のレジメン A と比較して 4 時間早かった。レジメン C ではレジメン A と比較して全身曝露量が増加し，C_{max} および血漿中濃度－時間曲線下面積のわずかな増加が認められた。ただし，相対的バイオアベイラビリティについて統計学的解析を実施したところ，レジメン B と比較してレジメン C では，全身曝露量が統計学的に有意に低かった（$p<0.001$）。C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比は，それぞれ 15.69（90% CI：11.69, 21.07），24.93（90% CI：18.76, 33.13）および 26.58（90% CI：20.23, 34.93）であり，各 PK パラメータに基づくレジメン C の全身曝露量は，レジメン B のそれぞれ 16%，25%および 27%に相当することが示された。

いずれの空腹時投与レジメン（レジメン A，レジメン B およびレジメン C）でも $t_{½}$は同程度であり，幾何平均値は 30.6～32.1 時間の範囲であった。

レジメン A およびレジメン C では，全身曝露量について治験参加者間のばらつきが大きく，幾何変動係数は 62.3%～128.8%の範囲であった。レジメン B では治験参加者間のばらつきは比較的小さく，幾何変動係数は 21.7%～24.4%の範囲であった。

Table 4. Key Geometric Mean (Geometric Coefficient of Variation) PK Parameters for Plasma Etrasimod Following Regimens A, B, and C in the Fasted State

	Regimen B 2 mg Etrasimod IR (N = 21)	Regimen A 2 mg Etrasimod CR F1 (N = 20)	Regimen C 2 mg Etrasimod CR F1 MC (N = 17)
T_{lag}[a] (h)	0.000 (0.00-0.00)	2.500 (1.00-10.00)	1.000 (0.00-2.50)
T_{max}[a] (h)	4.000 (2.50-10.00)	16.000 (10.00-48.00)	12.000 (8.00-48.00)
C_{max} (ng/mL)	44.0 (21.7)	4.50 (81.5)	7.09 (100.9)
AUC_{24} (h ng/mL)	693 (17.0)	56.4 (96.1)	112 (97.2)
AUC_{72} (h ng/mL)	1230 (19.4)	207 (62.9) [n = 19]	292 (79.7)
AUC_{last} (ng.h/mL)	1440 (22.3) [n = 20]	228 (128.8)	371 (81.4)
AUC_{inf} (ng h/mL)	1460 (24.4) [n = 18]	296 (62.3) [n = 17]	414 (84.2) [n = 15]
$t_{½}$ (h)	31.3788 (15.5) [n = 18]	30.5938 (21.8) [n = 17]	32.1417 (21.7) [n = 15]
V_z/F (L)	61.8 (18.1) [n = 18]	298 (55.0) [n = 17]	224 (73.7) [n = 15]
CL/F (mL/min)	22.8 (24.4) [n = 18]	113 (62.3) [n = 17]	80.4 (84.2) [n = 15]

Abbreviations: AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{72} = area under the concentration-time curve from zero to 72 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CR = controlled release; F1 = formulation 1; IR = immediate release; MC = modified coating; PK = pharmacokinetics; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{lag} = time prior to the time corresponding to the first quantifiable concentration; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.
a. Median (range)

レジメン C（空腹時）およびレジメン D（食後）での血漿中エトラシモドの主な PK パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）を Table 5 に示した。

レジメン D でエトラシモドを食後に投与したとき，レジメン B と比較して吸収率の望ましい低下が認められ，T_{max} の中央値はレジメン B の 4 時間から 8 時間に遅延した。また，modified coating 剤について，レジメン D（食後）ではレジメン C（空腹時）と比較して，統計学的に有意な全身曝露量の増加が認められた（p<0.001）。C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比は，それぞれ 297.37（90% CI：202.66, 436.36），223.11（90% CI：151.72, 328.08）および 221.02（90% CI：152.14, 321.09）であり，各 PK パラメータに基づくレジメン D（食後）の全身曝露量は，レジメン C（同一剤形，空腹時）のそれぞれ 297%，223%および 221%に相当することが示された。

食後の $t_{½}$ の幾何平均値は 29.6 時間であり，空腹時と同程度であった。

Table 5. Key Geometric Mean (Geometric Coefficient of Variation) PK Parameters for Plasma Etrasimod Following Regimens C (Fasted) and D (Fed)

	Regimen C 2 mg Etrasimod CR F1 MC Fasted (N = 17)	**Regimen D 2 mg Etrasimod CR F1 MC Fed (N = 16)**
T_{lag}[a] (h)	1.000 (0.00-2.50)	2.500 (1.00-4.00)
T_{max}[a] (h)	12.000 (8.00-48.00)	8.000 (4.00-24.00)
C_{max} (ng/mL)	7.09 (100.9)	20.7 (131.4)
AUC_{24} (h ng/mL)	112 (97.2)	303 (119.4)
AUC_{72} (h ng/mL)	292 (79.7)	670 (116.1)
AUC_{last} (ng.h/mL)	371 (81.4)	809 (119.2)
AUC_{inf} (ng h/mL)	414 (84.2) [n = 15]	777 (113.8) [n = 15]
$t_{½}$ (h)	32.1417 (21.7) [n = 15]	29.6377 (9.8) [n = 15]
V_z/F (L)	224 (73.7) [n = 15]	110 (107.3) [n = 15]
CL/F (mL/min)	80.4 (84.2) [n = 15]	42.9 (113.8) [n = 15]

Abbreviations: AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{72} = area under the concentration-time curve from zero to 72 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CR = controlled release; F1 = formulation 1; MC = modified coating; PK = pharmacokinetics; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{lag} = time prior to the time corresponding to the first quantifiable concentration; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.
a. Median (range)

1.2.3. 薬力学の結果

全血中絶対リンパ球数の平均値は，レジメン A，レジメン C およびレジメン D と比較して，レジメン B でより顕著に低下し，ベースラインからの最大平均減少量（変動係数）は投与後 6 時間の 0.64×10^9/L（-46.4%）であった。レジメン A，レジメン C およびレジメン D におけるベースラインからの最大平均減少量（変動係数）は，それぞれ投与後 48 時間の 0.22×10^9/L（-124.8%），投与後 72 時間の 0.12×10^9/L（-204.3%）および投与後 12 時間の 0.26×10^9/L（-167.4%）であった。これらの結果は，レジメン B と比較してレジメン A，レジメン C およびレジメン D で曝露量が低かったことと整合した。ベースラインからの最大平均減少率（変動係数）は，レジメン B では 31.22%（-39.2%）であったのに対し，レジメン A，レジメン C およびレジメン D では，それぞれ 8.49%（-183.4%），4.77%（-296.9%）および 12.07%（-156.8%）であった。絶対リンパ球数の最低値の平均値は，レジメン B で最も低く（1.34×10^9/L），レジ

メン A，レジメン C およびレジメン D では同程度であり，1.63×10^9/L～1.85×10^9/L の範囲であった。

1.2.4. 安全性の結果

1.2.4.1. 有害事象

エトラシモド 2 mg 即放錠および徐放錠の忍容性はおおむね良好であった。全体で 15 例（65.2%）に 26 件の有害事象が認められた。有害事象を発現した治験参加者は，レジメン A［4 例（20.0%）］，レジメン B［6 例（27.3%）］およびレジメン D［4 例（25.0%）］に比べ，レジメン C［7 例（41.2%）］でやや多かった。有害事象の大部分（26 件中 24 件）は重症度が Grade 1 であった。1 件は当初の報告時に重症度が不明であったが，同じ事象が同一治験参加者に再び発現し，悪化が認められたため，Grade 4 と判定された。この Grade 4 の有害事象は，レジメン C で認められた重篤な有害事象（腹膜炎）であり，治験薬と関連なしと判断された。

エトラシモドとおそらく関連ありと判断された有害事象（軽度の悪心，嘔吐および頭痛）が 2 例に認められ，いずれも治験終了時までに回復した。これらの有害事象は，レジメン A，レジメン C およびレジメン D に比べ曝露量が顕著に高かったレジメン B で認められた。

1.2.4.2. 死亡[a]

本治験では死亡例は認められなかった。

1.2.4.3. 重篤な有害事象

レジメン C の 1 例に腹膜炎の重篤な有害事象が認められた。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

1.2.4.4. 有害事象による投与中止

4 例が有害事象（いずれもエトラシモドと関連なし）により本治験を中止した。このうち 2 例は Grade 1 の COVID-19，1 例は Grade 1 のウイルス症候群，1 例は Grade 4 の腹膜炎により治験中止に至った。

1.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

すべての剤形で脈拍数のベースラインからの変化量の平均値の減少が認められた。脈拍数の最大平均減少量は，レジメン B では投与後 24 時間の 8.41 bpm であり，徐放錠を用いたレジメン A（2.5 bpm），レジメン C（4.41 bpm）およびレジメン D（5.00 bpm）より大きかった。これらの結果は，レジメン B と比較してレジメン A，レジメン C およびレジメン D で曝露量が低かったことと整合した。脈拍数の減少は一過性であり，投与後 72 時間までにほぼベースライン値に戻った。

[a] 総括報告書本文 12.3.1 項から補足

心電図での心室拍数の最大平均減少量もレジメン B（11.4 bpm）で大きく，レジメン A，レジメン C およびレジメン D では顕著ではなかった。ただし，レジメン A では心室拍数のわずかな減少（4.1 bpm）が投与後 24 時間に認められた。

なお，モービッツ I 型第二度房室ブロックが 2 例に認められた。そのうち 1 例は第一度房室ブロックも認められた（詳細は総括報告書 Subject Narratives for Cardiac Safety Report 参照）。本試験では 12 誘導心電図に関する有害事象は認められなかった[a]。生化学的検査値，血液学的検査値，尿検査値，バイタルサイン測定値，12 誘導心電図データおよび身体学的検査所見にその他の顕著な変化は認められなかった。

1.3. 結論

レジメン B の単回経口投与後，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。C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf} および $t_{½}$ の幾何平均値（幾何変動係数）は，それぞれ 44.0 ng/mL（21.7%），1440 ng.h/mL（22.3%），1460 ng.h/mL（24.4%）および 31.4 時間（15.5%）であった。

レジメン A およびレジメン C の単回経口投与後，エトラシモドの濃度は緩やかに上昇し，T_{max} の中央値はそれぞれ 16 時間および 12 時間であった。

エトラシモドの全身曝露量はレジメン A でレジメン B より統計学的に有意に低く，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何平均値は，レジメン B のそれぞれ 11%，18%および 20%に相当した。

エトラシモドの全身曝露量はレジメン C でレジメン B より統計学的に有意に低く，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何平均値は，レジメン B のそれぞれ 16%，25%および 27%に相当した。

レジメン A およびレジメン C では，全身曝露量について治験参加者間のばらつきが大きく，幾何変動係数は 62.3%～128.8%の範囲であった。レジメン B では治験参加者間のばらつきは比較的小さく，幾何変動係数は 21.7%～24.4%の範囲であった。

レジメン D での T_{max} の中央値は，空腹時（レジメン C）より 4 時間早い投与後 8 時間であった。

modified coating 剤について，食後（レジメン D）では統計学的に有意な全身曝露量の増加が認められ，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何平均値は，レジメン C のそれぞれ 297%，223%および 221%に相当した。

レジメン D では，全身曝露量について治験参加者間のばらつきが大きく，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何変動係数は，それぞれ 131.4%，119.2%および 113.8%であった。これらの治験参加者間のばらつきは，空腹時（レジメン C）と同程度であった。

[a] 総括報告書本文 12.5.2 項から補足

$t_{½}$の幾何平均値は，剤形や食事の有無にかかわらず同程度であり，29.6～32.1 時間の範囲であった。

レジメン B において，投与後 6 時間での絶対リンパ球数のベースラインからの平均減少量（変動係数）は 0.64×10^9/L（-46.4%）であり，平均減少率は 31.22%（-39.2%）であった。絶対リンパ球数の最低値の平均値（変動係数）は 1.34×10^9/L（27.7%）であった。絶対リンパ球数が最低値に到達するまでの時間の中央値は投与後 6 時間であり，過去の治験での結果と一致していた。

徐放錠を用いたレジメンでは，いずれの時点でも絶対リンパ球数のベースラインからの平均変化量および平均変化率において顕著な変化は認められず，レジメン A，レジメン C およびレジメン D でのベースラインからの最大平均減少率（変動係数）は，それぞれ 8.49%（-183.4%），4.77%（-296.9%）および 12.07%（-156.8%）であった。

徐放錠を用いたレジメンでの絶対リンパ球数の最低値の平均値（変動係数）は，1.63×10^9/L（35.4%）～1.85×10^9/L（23.7%）の範囲であった。

徐放錠を用いたレジメンにおいて，絶対リンパ球数が最低値に到達するまでの時間の中央値は，投与後 6.0～48.0 時間の範囲であった。

エトラシモド 2 mg 即放錠および徐放錠の忍容性はおおむね良好であった。

エトラシモドと関連なしと判断された Grade 4 の重篤な有害事象（腹膜炎）を除き，有害事象の重症度はいずれも Grade 1 であった。

エトラシモドとおそらく関連ありと判断された有害事象（軽度の悪心，嘔吐および頭痛）が 2 例に認められた。これらの有害事象はいずれもレジメン B で認められた。

4 例が有害事象（いずれもエトラシモドと関連なし）により本治験を中止した。

すべての剤形で脈拍数のベースラインからの変化量の平均値の減少が認められ，過去のエトラシモド試験での結果と一致していた。生化学的検査値，血液学的検査値，尿検査値，バイタルサイン測定値，12 誘導心電図データおよび身体学的検査所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2. APD334-007 試験（5.3.1.2，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に臨床試験用エトラシモド錠およびエトラシモドカプセルの相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー試験

2.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 6 に示した。

Table 6. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
PK	
To assess the relative bioavailability of 2 mg etrasimod tablets and 2 mg etrasimod capsules in the fasted state To assess the relative bioavailability of 2 mg etrasimod tablets in fed and fasted states	C_{max}, T_{max}, k_{el}, $t_{½}$, AUC_{last}, AUC_{120}, AUC_{inf}, AUC_{extrap}%, CL/F, V_z/F, and MRT
Secondary	
Safety	
To assess safety and tolerability of etrasimod	Physical examination, ophthalmological examination, neurological and PML examination, vital sign measurements (supine blood pressure, heart rate, temperature, and respiratory rate), clinical laboratory evaluations, ECGs, telemetry monitoring, TB screening, PFT using spirometry, and reported or observed AEs

Abbreviations: AE = adverse event; AUC_{120} = area under the concentration-time curve from zero to 120 hours; AUC_{extrap}% = percentage of AUC_{inf} obtained by forward extrapolation; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; ECG = electrocardiogram; k_{el} = rate constant for terminal phase; MRT = mean residence time; PFT = pulmonary function testing; PK = pharmacokinetics; PML = progressive multifocal leukoencephalopathy; $t_{½}$ = terminal phase half-life; TB = tuberculosis; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

2.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康成人治験参加者を対象とした無作為化，単回投与，非盲検，3 期クロスオーバー試験であった。治験参加者は下記の 3 種類の投与を受けた。

- Treatment A（空腹時）：エトラシモドカプセル 2 mg を単回投与
- Treatment B（空腹時）：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

各投与期の間には 7 日間の休薬期間を設けた。

第 1 投与期では，14 例の治験参加者を Treatment A 群または Treatment B 群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。Treatment A 群ではエトラシモドカプセル 2 mg を単回投与し，Treatment B 群では臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を単回投与した。いずれの投与も空腹時に行った。1 回目の休薬期間が終了後，これら 2 群を入れ替え，第 1 投与期で Treatment A を受けた治験参加者には第 2 投与期で Treatment B の投与を，第 1 投与期で Treatment B を受けた治験参加者には第 2 投与期で Treatment A の投与を行った。これらの投与も空腹時に行った。2 回目の休薬期間が終了後，第 3 投与期においてすべての治験参加者に Treatment C（食後に臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を単回投与）の投与を行った。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～45 歳の健康な成人の男女で，肥満指数（body mass index：BMI）が 18.5～30 kg/m^2 であり，スクリーニング時の努力肺活量および 1 秒量が予測値の 80%以上の者を本治験の組み入れに適格とした。女性の場合は，妊娠中または授乳中ではない者を対象とした。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

エトラシモド 2 mg を含有する硬カプセル剤および錠剤を使用した。ロット番号は，Treatment A では [redacted]，Treatment B および Treatment C では [redacted] であった。

2.1.4.2. 用法および用量

Treatment A ではエトラシモドカプセル 2 mg を 1 カプセル経口投与した。Treatment B および Treatment C では臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を 1 錠経口投与した。

2.1.4.3. 投与期間

3 回の単回投与を行い，各投与期の間に 7 日間の休薬期間を設けた。

2.1.5. 統計解析方法

2.1.5.1. 解析対象集団[a]

治験完了者集団：予定された治験薬の投与をすべて受けたすべての治験参加者と定義した。薬物動態（pharmacokinetics：PK）解析には本集団を用いた。

安全性解析対象集団：無作為化され，治験薬の投与を受けたすべての治験参加者と定義した。

[a] 総括報告書本文 10.3 項から補足

2.1.5.2. 統計解析

濃度－時間データは Phoenix WinNonlin バージョン 6.3（Pharsight Corporation）を用いて解析した。定量限界未満の濃度－時間データは，データ要約および記述統計量算出の際に 0 として取り扱った。PK 解析における定量限界未満の濃度データは，最初の定量可能時点までは 0 として取り扱い，また，2 つの定量可能時点の間に存在する場合は欠測値として取り扱った。

統計学的比較

剤型の違いによる影響を評価するため，0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：AUC_{last}），0 時間から投与後 120 時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to 120 hours：AUC_{120}），0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）および最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）の対数変換値に対し分散分析（analysis of variance：ANOVA）を実施した。本 ANOVA モデルでは，投与順序，Treatment（剤型）および投与期を固定効果とし，投与順序内にネストされた治験参加者を変量効果とした。投与順序の効果は，投与順序内にネストされた治験参加者を誤差項として，有意水準 10%で検定した。これらの解析では，最小二乗平均値，最小二乗平均値の差（Treatment B vs. Treatment A）およびその標準誤差を算出した。

食事の影響を評価するため，AUC_{last}，AUC_{inf}および C_{max} の対数変換値に対し ANOVA を実施した。本 ANOVA モデルでは，投与順序および Treatment（投与法）を固定効果とし，投与順序内にネストされた治験参加者を変量効果とした。投与順序の効果は，投与順序内にネストされた治験参加者を誤差項として，有意水準 10%で検定した。これらの解析では，最小二乗平均値，最小二乗平均値の差（Treatment C vs. Treatment A，Treatment C vs. Treatment B）およびその標準誤差を算出した。

対数変換した AUC_{last}，AUC_{inf}および C_{max} の最小二乗平均値を指数変換し，幾何平均値の比を算出した。これらの比は，対照投与（Reference）に対する比率として提示した。

生物学的同等性の評価に用いられる 2 つの片側検定（two one-sided test）に従い，剤型の違いによる AUC_{last}，AUC_{inf}および C_{max} の対数変換値の最小二乗平均値の差の 90%信頼区間（confidence interval：CI）を指数変換することで，幾何平均値の比の 90% CI を得た。これらの 90% CI は，対照投与（Reference）に対する比率として提示した。

ANOVA による PK パラメータの Treatment 間の統計学的な比較は，幾何平均値の比［試験投与（Test）／対照投与（Reference）］およびその 90% CI に基づいて実施した。90% CI が 80.00%～125.00%の範囲内に完全に収まる場合，有意差はないと判断した。

さらに，事後的な解析として，男性と女性でエトラシモドの曝露量に違いがあるかを評価するため，濃度－時間データおよび PK 解析結果を性別で層別化した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 治験参加者の内訳および特性

本治験に組み入れられた 14 例全例が 3 つの投与期をすべて完了し，PK 解析および統計学的解析の対象となった。第 2 投与期および第 3 投与期では，複数の治験参加者で投与前に定量可能な濃度が得られた。いずれの濃度も各治験参加者の C_{max} の 5%未満であったことから，調整は行わず，当該治験参加者をすべて PK 解析および統計学的解析の対象に含めた。したがって，PK 解析および統計学的解析には全 14 例のデータを用いた。

2.2.2. 薬物動態の結果

血漿中濃度（平均値）－時間データの結果を Figure 1 に，PK 解析および統計学的解析の結果を Table 7，Table 8 および Table 9 に，性別で層別化した PK 解析の結果を Table 10 に示した。

Figure 1. Mean Plasma Etrasimod Concentration-Time Profiles After Single Oral Doses of 2 mg Etrasimod Capsule, Fasted (Treatment A), 2 mg Etrasimod Tablet, Fasted (Treatment B), and 2 mg Etrasimod Tablet, Fed (Treatment C) on Linear Scale

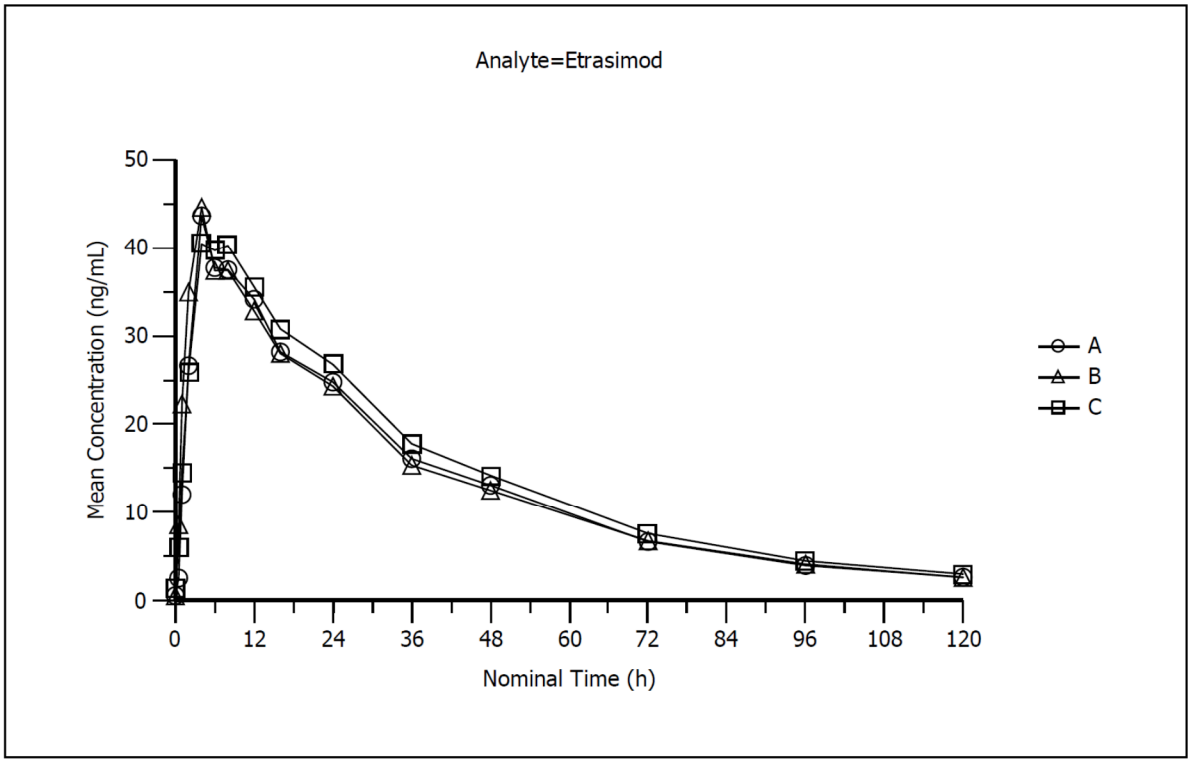


Table 7. Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod Summarized by Treatment

Parameter	Treatment A: 2 mg Etrasimod Capsule, Fasted				Treatment B: 2 mg Etrasimod Tablet, Fasted			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
T_{max} (h)*	14	4.00 (4.00, 12.1)			14	4.00 (2.00, 4.00)		
C_{max} (ng/mL)	14	45.5	11.0	24.13	14	44.7	11.0	24.53
AUC_{120} (h*ng/mL)	14	1600	335	20.91	14	1600	387	24.21
AUC_{last} (h*ng/mL)	14	1600	335	20.92	14	1600	387	24.21
AUC_{inf} (h*ng/mL)	14	1750	399	22.80	14	1710	438	25.57
AUC_{extrap}%	14	8.02	3.53	44.00	14	6.42	2.15	33.48
$t_{½}$ (h)	14	36.7	12.9	35.17	14	29.3	4.28	14.61
CL/F (L/h)	14	1.21	0.315	26.05	14	1.25	0.354	28.34
V_z/F (L)	14	61.4	18.0	29.33	14	51.8	12.0	23.09
MRT (h)	14	45.8	7.75	16.92	14	42.0	5.95	14.16

Parameter	Treatment C: 2 mg Etrasimod Tablet, Fed			
	n	Mean	SD	CV%
T_{max} (h)*	14	4.00 (4.00, 8.00)		
C_{max} (ng/mL)	14	45.0	7.50	16.69
AUC_{120} (h*ng/mL)	14	1730	384	22.20
AUC_{last} (h*ng/mL)	14	1730	384	22.18
AUC_{inf} (h*ng/mL)	14	1870	444	23.72
AUC_{extrap}%	14	7.24	2.04	28.21
$t_{½}$ (h)	14	31.5	4.90	15.58
CL/F (L/h)	14	1.13	0.266	23.66
V_z/F (L)	14	50.0	8.75	17.52
MRT (h)	14	44.5	5.19	11.65

Abbreviations: AUC_{120} = area under the concentration-time curve from zero to 120 hours; AUC_{extrap}% = percentage of AUC_{inf} obtained by forward extrapolation; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; MRT = mean residence time; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.
*Note: T_{max} is presented as median (minimum, maximum).

Table 8. Statistical Analysis Comparing Systemic Exposure of 2 mg Etrasimod Tablet Under Fasted Conditions (Treatment B; Test) to 2 mg Etrasimod Capsule Under Fasted Conditions (Treatment A; Reference)

Dependent Variable	Geometric Mean[a]		Ratio (%)[b]	90% CI[c]			ANOVA
	Test	Ref	(Test/Ref)	Lower	Upper	Power	CV%
C_{max}	43.4905	44.2645	98.25	91.42	105.59	0.9986	10.72
AUC_{120}	1551.1662	1565.9851	99.05	94.91	103.38	1.0000	6.35
AUC_{last}	1551.1786	1566.1002	99.05	94.90	103.37	1.0000	6.35
AUC_{inf}	1658.0146	1703.7840	97.31	92.82	102.02	1.0000	7.03

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{120} = area under the concentration-time curve from zero to 120 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Ref = reference.

a. Geometric Mean for 2 mg Etrasimod 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)
c. 90% CI

Table 9. Statistical Analysis Comparing Systemic Exposure of 2 mg Etrasimod Tablet Under Fed Conditions (Treatment C; Test) and Fasted Conditions (Treatment B; Reference)

Dependent Variable	Geometric Mean[a]		Ratio (%)[b]	90% CI[c]			ANOVA
	Test	Ref	(Test/Ref)	Lower	Upper	Power	CV%
C_{max}	44.3487	43.4905	101.97	95.23	109.20	0.9997	10.65
AUC_{last}	1691.1922	1551.1786	109.03	104.35	113.91	1.0000	6.80
AUC_{inf}	1823.6442	1658.0146	109.99	104.88	115.35	1.0000	7.39

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Ref = reference.

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)
c. 90% CI

Table 10. Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod Summarized by Sex and Treatment

Parameter	Treatment A, Female: 2 mg Etrasimod Capsule, Fasted				Treatment A, Male: 2 mg Etrasimod Capsule, Fasted			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
T_{max} (h)*	7	4.00 (4.00, 12.1)			7	4.00 (4.00, 6.00)		
C_{max} (ng/mL)	7	51.1	9.35	18.28	7	39.9	10.0	25.08
AUC_{120} (h*ng/mL)	7	1850	82.5	4.46	7	1350	302	22.31
AUC_{last} (h*ng/mL)	7	1850	82.7	4.47	7	1350	302	22.31
AUC_{inf} (h*ng/mL)	7	2020	117	5.80	7	1480	400	27.06
AUC_{extrap}%	7	8.32	2.41	28.94	7	7.72	4.58	59.33
$t_{½}$ (h)	7	35.5	6.62	18.64	7	37.9	17.7	46.72
CL/F (L/h)	7	0.993	0.0590	5.94	7	1.42	0.320	22.46
V_z/F (L)	7	50.5	7.93	15.70	7	72.2	19.1	26.45
MRT (h)	7	47.2	5.35	11.33	7	44.4	9.85	22.18
Parameter	Treatment B, Female: 2 mg Etrasimod Tablet, Fasted				Treatment B, Male: 2 mg Etrasimod Tablet, Fasted			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
T_{max} (h)*	7	4.00 (2.00, 4.00)			7	4.00 (4.00, 4.00)		
C_{max} (ng/mL)	7	52.8	6.58	12.45	7	36.7	8.14	22.19
AUC_{120} (h*ng/mL)	7	1860	117	6.30	7	1330	386	28.92
AUC_{last} (h*ng/mL)	7	1860	117	6.30	7	1330	386	28.92
AUC_{inf} (h*ng/mL)	7	2000	123	6.17	7	1430	459	32.16
AUC_{extrap}%	7	6.89	2.01	29.21	7	5.95	2.33	39.21
$t_{½}$ (h)	7	29.8	4.25	14.27	7	28.9	4.60	15.95
CL/F (L/h)	7	1.00	0.0576	5.74	7	1.50	0.357	23.85
V_z/F (L)	7	43.2	6.94	16.07	7	60.5	9.32	15.41
MRT (h)	7	43.3	5.96	13.77	7	40.7	6.11	15.00
Parameter	Treatment C, Female: 2 mg Etrasimod Tablet, Fed				Treatment C, Male: 2 mg Etrasimod Tablet, Fed			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
T_{max} (h)*	7	4.00 (4.00, 8.00)			7	4.00 (4.00, 8.00)		
C_{max} (ng/mL)	7	48.7	5.60	11.49	7	41.2	7.57	18.39
AUC_{120} (h*ng/mL)	7	2000	248	12.43	7	1460	300	20.52
AUC_{last} (h*ng/mL)	7	2000	248	12.43	7	1460	301	20.58
AUC_{inf} (h*ng/mL)	7	2190	304	13.89	7	1560	317	20.40
AUC_{extrap}%	7	8.56	1.68	19.68	7	5.93	1.47	24.84
$t_{½}$ (h)	7	34.5	5.17	14.98	7	28.4	2.00	7.04
CL/F (L/h)	7	0.928	0.122	13.18	7	1.32	0.218	16.47
V_z/F (L)	7	45.8	6.65	14.54	7	54.2	8.97	16.57
MRT (h)	7	47.9	4.04	8.43	7	41.1	3.87	9.42

Table 10. Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod Summarized by Sex and Treatment

Abbreviations: AUC_{120} = area under the concentration-time curve from zero to 120 hours; AUC_{extrap}% = percentage of AUC_{inf} obtained by forward extrapolation; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; MRT = mean residence time; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.
*Note: T_{max} is presented as median (minimum, maximum).

2.2.3. 安全性の結果

2.2.3.1. 有害事象

治験期間中，3 例に 8 件の有害事象が発現した。いずれの有害事象も試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）と判断され，3 件は治験薬と関連ありと判断された（Table 11 参照）。

Treatment A（エトラシモドカプセル 2 mg）の投与後では 1 例（7.1%）に 1 件，Treatment B（臨床試験用エトラシモド錠 2 mg）の投与後では 3 例（21.4%）に 3 件，Treatment C（臨床試験用エトラシモド錠 2 mg）の投与後では 1 例（7.1%）に 4 件の有害事象が発現した。

投与後に最も多く認められた有害事象は第一度房室ブロック（2 件）であった。これらは同一治験参加者で認められ，Treatment A および Treatment C の投与後に各 1 件発現した。投与後に報告されたすべての有害事象を Table 12 に示した。

Table 11. Overall Summary of Adverse Events Safety Analysis Population

	Fasted Etrasimod Capsule (A) (2 mg) (N = 14)		Fasted Etrasimod Tablet (B) (2 mg) (N = 14)		Fed Etrasimod Tablet (C) (2 mg) (N = 14)		Overall (N = 14)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any AE	1 (7.1)	1	3 (21.4)	3	1 (7.1)	4	3 (21.4)	8
Related AE	1 (7.1)	1	0	0	1 (7.1)	2	1 (7.1)	3
Serious AE	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious Related AE	0	0	0	0	0	0	0	0
AE Leading to Early Withdrawal	0	0	0	0	0	0	0	0
AE Leading to Death	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Population by treatment group and overall.
AEs are coded using MedDRA v20.0.

Table 12. Treatment-Emergent Adverse Events by Primary System Organ Class and Preferred Term Safety Analysis Population

	Fasted Etrasimod Capsule (A) (2 mg) (N = 14)		Fasted Etrasimod Tablet (B) (2 mg) (N = 14)		Fed Etrasimod Tablet (C) (2 mg) (N = 14)		Overall (N = 14)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any TEAE	1 (7.1)	1	3 (21.4)	3	1 (7.1)	4	3 (21.4)	8
Cardiac Disorders	1 (7.1)	1	0	0	1 (7.1)	2	1 (7.1)	3
Atrioventricular block first degree	1 (7.1)	1	0	0	1 (7.1)	1	1 (7.1)	2
Palpitations	0	0	0	0	1 (7.1)	1	1 (7.1)	1
General Disorders and Administration Site Conditions	0	0	1 (7.1)	1	0	0	1 (7.1)	1
Injection site erosion	0	0	1 (7.1)	1	0	0	1 (7.1)	1
Infections and Infestations	0	0	1 (7.1)	1	0	0	1 (7.1)	1
Pharyngitis	0	0	1 (7.1)	1	0	0	1 (7.1)	1
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	0	0	0	1 (7.1)	1	1 (7.1)	1
Muscle spasms	0	0	0	0	1 (7.1)	1	1 (7.1)	1
Nervous System Disorders	0	0	0	0	1 (7.1)	1	1 (7.1)	1
Headache	0	0	0	0	1 (7.1)	1	1 (7.1)	1
Psychiatric Disorders	0	0	1 (7.1)	1	0	0	1 (7.1)	1
Anxiety	0	0	1 (7.1)	1	0	0	1 (7.1)	1

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Population by treatment group and overall.
AEs are coded using MedDRA v20.0.
Subjects are counted once within a system organ class and once for each unique preferred term.

2.2.3.2. 死亡[a]

本治験では死亡例は認められなかった。

2.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

2.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

心電図データおよび身体学的検査所見に臨床的に意義のある異常は認められなかった。臨床的に意義のあるバイタルサイン測定値異常に関連した有害事象は認められなかった。

2.3. 結論

本治験の主要目的は，空腹時のエトラシモド錠 2 mg およびエトラシモドカプセル 2 mg の相対的バイオアベイラビリティと，食後および空腹時のエトラシモド錠 2 mg の相対的バイオアベイラビリティを評価することであった。副次目的は，エトラシモドの安全性および忍容性を評価することであった。

14 例（男女比 1：1）の治験参加者が本治験に参加した。治験参加者の全例が 3 つの投与期をすべて完了した。

安全性の評価項目には，臨床検査，身体学的検査，眼科的検査・神経学的検査・進行性多巣性白質脳症検査，バイタルサイン，テレメトリーモニタリング，結核スクリーニング，肺活量測定，心電図および有害事象の記録・追跡調査を含めた。

- 健康治験参加者を対象に本治験の条件でエトラシモドを投与したときの安全性に問題はなく，忍容性はおおむね良好であった。
- 本治験で報告された TEAE の重症度はいずれも Grade 1 または軽度であった。
- エトラシモドについて新たな安全性上の問題は認められず，安全性プロファイルは，健康治験参加者を対象とした過去の治験での結果と一致していた。
- 重度または重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 投与後の臨床検査値，バイタルサイン測定値，心電図データおよび身体学的検査所見に，臨床的に意義のある変化は認められなかった。

[a] 総括報告書本文 12.2 項から補足

食後または空腹時に健康治験参加者にエトラシモド 2 mg を投与したときの忍容性は良好であった。

空腹時の錠剤（Treatment B）とカプセル剤（Treatment A）の比較において，C_{max}，AUC_{120}，AUC_{last} および AUC_{inf} の対数変換値に基づく幾何平均値の比の 90% CI が許容範囲である 80%～125%の間に収まったことから，両剤型の生物学的同等性が示された。エトラシモドの錠剤とカプセル剤で曝露量に有意差は認められなかった。

食後の錠剤（Treatment C）と空腹時の錠剤（Treatment B）の比較において，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の対数変換値に基づく幾何平均値の比の 90% CI が許容範囲である 80%～125%の間に収まったことから，食事の影響はないことが示された。食後と空腹時で錠剤投与後の曝露量に有意差は認められなかった。したがって，食事の有無にかかわらずエトラシモドを投与できることが示された。

エトラシモドの血漿中濃度および曝露量の平均値は，投与の種類にかかわらず，男性より女性でやや高かったが，臨床的に意義のある差ではないと判断された。

3. APD334-114 試験（5.3.1.2，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に市販予定用エトラシモド錠 2 mg および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，市販予定用製剤の薬物動態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

3.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2021 年 2 月 8 日～2021 年 3 月 14 日

開発段階：第 1 相

3.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 13 に示した。

Table 13. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
PK	
To evaluate the bioequivalence of etrasimod 2 mg proposed commercial formulation (Test) and etrasimod 2 mg clinical formulation (Reference) in the fasted state To evaluate the effect of food on the PK of etrasimod 2 mg proposed commercial formulation	C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, T_{max}, $t_{½}$, AUC_{24}, CL/F, and V_z/F
Secondary	
Safety	
To evaluate the safety and tolerability of a single etrasimod 2 mg dose of the proposed commercial and clinical formulations in healthy subjects	AE monitoring, vital signs, 12-lead ECGs, clinical laboratory evaluations, physical examinations, and concomitant medication usage

Abbreviations: AE = adverse event; AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; ECG = electrocardiogram; PK = pharmacokinetics; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

3.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象に市販予定用エトラシモド錠 2 mg および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，市販予定用製剤の薬物動態（pharmacokinetics：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。

本治験は，スクリーニング期（投与 28 日前～投与前日），治験実施医療機関への入院日（投与前日），投与期（第 1 日～退院日の第 26 日）および電話による追跡調査期から構成された。第 1 日，第 10 日および第 19 日に 3 種類の投与を行い，各投与期の間に 9 日間の休薬期間を設けた。

いずれの投与（空腹時または食後）でも，夜間 10 時間以上の絶食を必須とした。

投与の種類は下記の通りであった。

- Treatment A：臨床試験用エトラシモド錠 2 mg を空腹時に単回投与
- Treatment B：市販予定用エトラシモド錠 2 mg を空腹時に単回投与
- Treatment C：市販予定用エトラシモド錠 2 mg を食後に単回投与

本治験の基準を満たし，適格性が確認され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（Figure 2 参照）。

空腹時の投与（Treatment A および Treatment B）では，夜間 10 時間以上の絶食後，240 mL の水とともに治験薬を投与した。投与前 1 時間から投与後 1 時間までの時間帯を除き，自由に水を摂取してよいこととした。少なくとも投与後 4 時間は食事を禁じた。治験参加者は，治験期間を通じて同時刻に標準的な食事を摂取した。

食後の投与（Treatment C）では，治験参加者は，夜間 10 時間以上の絶食後，推奨された食事（800～1000 kcal の高脂肪食）を投与開始前 30 分に食べ始め，30 分以内に食べ終わった。その後，240 mL の水とともに治験薬を投与した。投与前 1 時間から投与後 1 時間までの時間帯を除き，自由に水を摂取してよいこととした。少なくとも投与後 4 時間は食事を禁じた。

治験実施医療機関を退院後 7 日目（± 3 日）に，すべての治験参加者に対し，電話による最終追跡調査を行い，各治験参加者の現在の健康状態を確認した。

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。その他の評価が同時に予定されている時点では，PK 評価用血液検体の採取を優先した。

安全性の評価項目は，身体学的検査，心電図，バイタルサイン，標準的な臨床検査（生化学的検査，血液学的検査および尿検査），有害事象および重篤な有害事象のモニタリングとした。絶対リンパ球数については，治験参加者が治験実施医療機関を退院する前に基準範囲内に戻っていることとした。その他，追加の安全性評価を治験担当医師の裁量により行った。

Figure 2. Treatment Sequences

Sequence	Period 1			Period 2			Period 3
ABC	Treatment A	– W –		Treatment B	– W –		Treatment C
BCA	Treatment B	– W –		Treatment C	– W –		Treatment A
CAB	Treatment C	– W –		Treatment A	– W –		Treatment B
ACB	Treatment A	– W –		Treatment C	– W –		Treatment B
BAC	Treatment B	– W –		Treatment A	– W –		Treatment C
CBA	Treatment C	– W –		Treatment B	– W –		Treatment A

Abbreviation: W = washout.

Table 14. Overall Schedule Assessments

	Screening	Check-in	Period 1	Period 2	Period 3	End of Study/ Early Termination	Follow-Up Telephone Call
Day	~28	–1	1-9	10-18	19-25	26	33 ± 3
Procedure	Screening	Check-in, Baseline	Dose	Dose	Dose	Discharge or Early Termination	–
Procedure	–	–	Pharmacokinetic Sample Collection				–

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～55 歳の健康な男女で，スクリーニング時の肥満指数（body mass index：BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 の者を本治験の組み入れに適格とした。

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

臨床試験用エトラシモド錠 2 mg は，エトラシモド 2 mg を含有する即放錠であった。本剤は，青色，円形で，オパドライ II ブルーでフィルムコーティングされていた。最終製品は 40 錠入りボトルで提供された。ロット番号は [redacted] であった。

市販予定用エトラシモド錠 2 mg は，エトラシモド 2 mg を含有する即放錠であった。本剤は，緑色，円形で，オパドライ II グリーンでフィルムコーティングされていた。最終製品は 28 錠入りボトルで提供された。ロット番号は [redacted] であった。

3.1.4.2. 用法および用量

3.1.2 項を参照。

3.1.4.3. 投与期間

治験参加期間は約 61 日間（約 9 週間）であり，約 28 日間のスクリーニング期，入院日（投与前日），26 日間の投与期（第 1 投与期，第 2 投与期および第 3 投与期）および第 33 日（± 3 日）の追跡調査日から構成された。

3.1.5. 統計解析方法

3.1.5.1. 解析対象集団

PK 解析対象集団：エトラシモドの投与を 1 回以上受け，1 つ以上の PK パラメータを導出するのに十分な PK プロファイルを有し，エトラシモドの吸収，分布，代謝および排泄に影響を与え得る治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての治験参加者と定義した。本集団は，PK 濃度および PK パラメータの要約およびグラフに用いた。

安全性解析対象集団：本治験に組み入れられ，エトラシモドの投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。本集団は，人口統計学的特性，その他のベースライン特性および安全性の要約に用いた。

3.1.5.2. 統計解析

<u>薬物動態</u>

各時点の血漿中濃度および PK パラメータについて，記述統計量（非欠測値の数，平均値，標準偏差，変動係数，幾何平均値，幾何変動係数，中央値，最小値および最大値）を群別に算出した。

エトラシモドの PK パラメータは，ノンコンパートメント解析法を用いて群別に算出した。最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}），0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：AUC_{last}）および 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）について，箱ひげ図を投与の種類別に作成した。すべての PK パラメータを群別に一覧表で示した。

主解析として，C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の 3 つの PK パラメータについて下記の比較を行った。

- 空腹時の市販予定用エトラシモド錠 2 mg［Treatment B：試験投与（Test）］と空腹時の臨床試験用エトラシモド錠 2 mg［Treatment A：対照投与（Reference）］の比較

- 食後の市販予定用エトラシモド錠 2 mg［Treatment C：試験投与（Test）］と空腹時の市販予定用エトラシモド錠 2 mg［Treatment B：対照投与（Reference）］の比較

エトラシモドの PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf}）について，空腹時の臨床試験用エトラシモド錠 2 mg［Treatment A：対照投与（Reference）］に対する空腹時の市販予定用エトラシモド錠 2 mg［Treatment B：試験投与（Test）］の幾何最小二乗平均値の比およびその 90%信頼区間（confidence interval：CI）が 80.00%～125.00%の範囲内に収まった場合，両製剤の生物学的同等性が検証された。

市販予定用製剤に対する食事の影響は，空腹時［Treatment B：対照投与（Reference）］に対する食後［Treatment C：試験投与（Test）］の幾何最小二乗平均値の比およびその 90% CI に基づいて評価した。

安全性

有害事象は，器官別大分類および基本語に読み替え，治験参加者別に一覧表で示した。有害事象の重症度は，有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Event：CTCAE）バージョン 5.0 に基づいて分類した。臨床検査値，バイタルサイン測定値および心電図データは，群別に要約した。身体学的検査所見は治験参加者別に一覧表で示した。

3.2. 試験結果

3.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 15 に示した。

18 例に治験薬が投与され，14 例が本治験を完了した。治験を中止した 4 例のうち，1 例（投与順序 ABC）は，“その他の理由”（PR 間隔の平均値が 220 msec 以上であったため除外基準 2 に抵触）により早期中止となった。1 例（投与順序 BAC）は治験参加を撤回した。1 例（投与順序 CAB）は，心拍数に関する除外基準 2(d)に抵触したため，早期中止となった。1 例（投与順序 ACB）は，モービッツ I 型第二度房室ブロックの有害事象により治験を中止した。

Table 15. Summary of Subject Disposition

Disposition (Number [%] of Subjects)	Treatment Sequence						Overall (N = 18)
	ABC (N = 3)	BCA (N = 3)	CAB (N = 3)	ACB (N = 3)	BAC (N = 3)	CBA (N = 3)	
Subjects who were enrolled (signed the informed consent)							18
Subjects who were randomized	3	3	3	3	3	3	18
Subjects who were dosed	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	18 (100)
Subjects who completed study	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100)	14 (77.8)
Subjects who were discontinued from the study	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	4 (22.2)
Reason for study discontinuation:							
Adverse event	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
Withdrawal by subject	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.6)
Protocol deviation	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (5.6)
Other: Mean PR ≥ 220 msec (Exclusion #2)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)

Abbreviations: N = number; PR = interval measured from the beginning of the P wave to the beginning of the QRS complex in the heart's electrical cycle; QRS = the interval between the Q wave and the S wave in the heart's electrical cycle as measured by electrocardiogram.
Notes: Treatment A: Single dose of etrasimod 2 mg, clinical formulation, to fasted subjects. Treatment B: Single dose of etrasimod 2 mg, proposed commercial formulation, to fasted subjects. Treatment C: Single dose of etrasimod 2 mg, proposed commercial formulation, to fed subjects. Percentages were based on the number of subjects randomized.
Source: 総括報告書本文Table 5.

3.2.2. 薬物動態の結果

エトラシモドの PK パラメータについて，統計学的解析の結果を Table 16 に示した。

空腹時のエトラシモド 2 mg について，臨床試験用製剤に対する市販予定用製剤の C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は 97.83（90% CI：92.94, 102.97），AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比は 97.90（90% CI：94.75, 101.16），AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比は 98.06（90% CI：94.72, 101.52）であった。これらの結果から，市販予定用製剤と臨床試験用製剤の生物学的同等性が検証された。

市販予定用エトラシモド錠 2 mg について，空腹時に対する食後の C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は 99.33（90% CI：94.40, 104.51），AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比は 101.81（90% CI：98.56, 105.17），AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比は 101.80（90% CI：98.35, 105.37）であった。これらの結果から，市販予定用エトラシモド錠 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。

Table 16. Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod

PK Parameter (Unit)	Treatment Comparison	Test		Reference		GLSM Ratio (%) T:R	90% CI for GLSM Ratio	With-in Subject %CV
		n	GLSM	n	GLSM			
C_{max}(ng/mL)	B:A	15	41.62	16	42.54	97.83	(92.94, 102.97)	8.0
AUC_{last}(h*ng/mL)	B:A	15	1597.01	16	1631.21	97.90	(94.75, 101.16)	5.1
AUC_{inf}(h*ng/mL)	B:A	15	1662.69	16	1695.59	98.06	(94.72, 101.52)	5.4
C_{max}(ng/mL)	C:B	16	41.34	15	41.62	99.33	(94.40, 104.51)	8.0
AUC_{last}(h*ng/mL)	C:B	16	1625.98	15	1597.01	101.81	(98.56, 105.17)	5.1
AUC_{inf}(h*ng/mL)	C:B	16	1692.64	15	1662.69	101.80	(98.35, 105.37)	5.4

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; GLSM = geometric least square mean; n = number; PK = pharmacokinetic; R = Reference; T = Test.
Note: Treatment A: Single dose of etrasimod 2 mg, clinical formulation, to fasted subjects. Treatment B: Single dose of etrasimod 2 mg, proposed commercial formulation, to fasted subjects. Treatment C: Single dose of etrasimod 2 mg, proposed commercial formulation, to fed subjects.
Results based on the log-transformed PK parameters (AUC_{last}, AUC_{inf}, and C_{max}) compared using a mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, period, and sequence as fixed effects and subject nested within sequence as a random effect.

3.2.3. 安全性の結果

3.2.3.1. 有害事象

1 件を除き，有害事象の重症度はいずれも Grade 1 であった。いずれの有害事象も後遺症なく回復した。大半の有害事象は，治療を必要とせずに自然回復した。併用薬の使用を必要とした有害事象は 2 件（便秘に対するセイヨウスモモエキスおよび頭痛に対するパラセタモール）のみであった。

3.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

3.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

3.2.3.4. 有害事象による投与中止

1 例がモービッツ I 型第二度房室ブロックの有害事象により治験を中止した（詳細は総括報告書 14.3.3 項参照）。

3.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

心電図パラメータに関連する有害事象の重症度はいずれも Grade 1 であり，いずれも自然回復した。

初回投与後の心拍数の最大平均低下量は，Treatment A では-11.3 bpm（投与後 3 時間），Treatment B では-10.9 bpm（投与後 4 時間），Treatment C では-6.4 bpm（投与後 4 時間）であった。PR 間隔および Fridericia 補正法により補正した QT 間隔に明らかな初回投与の影響は認められなかった。

身体学的検査で異常は認められなかった。バイタルサイン測定値および臨床検査値に臨床的に意義のある結果は認められなかった。

3.3. 結論

- 空腹時のエトラシモド 2 mg について，臨床試験用製剤に対する市販予定用製剤の C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は 97.83（90% CI：92.94, 102.97），AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比は 97.90（90% CI：94.75, 101.16），AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比は 98.06（90% CI：94.72, 101.52）であった。これらの結果から，市販予定用製剤と臨床試験用製剤の生物学的同等性が検証された。

- 市販予定用エトラシモド錠 2 mg について，空腹時に対する食後の C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は 99.33（90% CI：94.40, 104.51），AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比は 101.81（90% CI：98.56, 105.17），AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比は 101.80（90% CI：98.35, 105.37）であった。これらの結果から，市販予定用エトラシモド錠 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。

- 健康治験参加者においてエトラシモド 2 mg の安全性および忍容性は良好であり，Grade 2 の有害事象 1 件（頭痛）を除き，有害事象の重症度はすべて Grade 1 であった。重篤な有害事象および死亡例はいずれも認められなかった。

4. APD334-001 試験（5.3.3.1，参考資料）

治験の標題：健康成人治験参加者を対象に APD334（エトラシモド）の安全性，忍容性および薬物動態を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与用量漸増試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

4.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 17 に示した。

Table 17. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
Safety	
To evaluate the safety and tolerability of etrasimod when administered as a single oral dose to healthy adult subjects	Physical examinations with ophthalmoscopy, clinical laboratory tests to include serum chemistry, coagulation, and urinalysis, peripheral blood lymphocyte immunophenotyping, CBC with differential, pulmonary function testing, vital signs, continuous telemetry (12-lead ECGs), safety ECGs, and adverse event reporting
Secondary	
PK	
To assess the PK properties of a single dose of etrasimod	C_{max}, T_{max}, k_{el}, $t_{½}$, AUC_{144}, AUC_{last}, AUC_{inf}, CL/F, MRT, and V_z/F
PD	
To assess the PD response (lymphopenia) to a single dose of etrasimod	CBC with differential, platelet count, and lymphocyte counts, and lymphocyte immunophenotyping (T cells, B cells, NK cells, and T cell subsets [naïve, central memory, effector memory, helper, and suppressor/regulatory])

Abbreviations: AUC_{144} = area under the concentration-time curve from zero to 144 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CBC = complete blood count (test); CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; ECG = electrocardiogram; k_{el} = rate constant for terminal phase; MRT = mean residence time; NK = natural killer; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

4.1.2. 治験デザイン

本治験は，最大 8 コホート（各 8 例）を用いた第 1 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。治験参加者を各コホート（プラセボ群 2 例，エトラシモド群 6 例）に割り付け，エトラシモドを盲検下で単回漸増投与した。開始用量は 0.1 mg とし，その後，0.35 mg，1 mg，3 mg，5 mg，10 mg，20 mg および 40 mg の順に用量を漸増する計画とした。次コホートへの移行は，前コホートの安全性データをレビューし，安全性に問題がないと治験担当医師および治験依頼者が判断した場合にのみ許容した。

治験参加者は，各コホートの第 1 日の投与前 21 日間以内にスクリーニングを受けた。治験参加者は，投与 2 日前（入院日）の夜から第 7 日（退院日）まで約 8 日間，治験実施医療機関に滞在した。治験薬の投与は第 1 日に行った。安全性モニタリングは，投与前から第 7 日（退院日）まで，治験期間を通じて実施した。安全性の評価項目は，有害事象，バイタルサイン，肺機能検査，臨床検査，心電図および連続テレメトリー（12 誘導心電図）等であった。

投与前 45 分間以内から投与後 144 時間までの規定の時点に薬物動態（pharmacokinetics：PK）評価用の血液検体を採取した。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プールした。

投与前 45 分間以内から投与後 144 時間までの規定の時点に採取した血液検体を用い，薬力学（pharmacodynamics：PD）の評価（末梢血リンパ球表現型解析）を行った。

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～45 歳の健康な成人の男女で，非喫煙者であり，処方薬の使用がなく，体重が 50～100 kg の者を本治験の組み入れに適格とした。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号を Table 18 に示した。

被験薬は，エトラシモドを含有する即放性硬カプセル剤であった。対照薬は，結晶セルロースを含有する硬カプセル剤（プラセボ）であった。

Table 18. Investigational Products and Lot Numbers

Placebo capsules	lot # [redacted] lot # [redacted]
Etrasimod 0.1 mg capsules	lot # [redacted]
Etrasimod 0.35, 1.0, and 5.0 mg capsules	lot # [redacted]

4.1.4.2. 用法および用量

一晩の絶食後，240 mL の水とともにエトラシモド（0.1 mg，0.35 mg，1 mg，3 mg または 5 mg）または外観上識別不能なプラセボを単回経口投与した。

4.1.4.3. 投与期間

治験期間は最長 29 日間で，最長 21 日間のスクリーニング期および約 8 日間の入院期間から構成された。第 1 日に治験薬を単回投与し，投与前後に入院下での観察および評価を行った。治験参加者は，少なくとも第 7 日（退院日）まで治験実施医療機関に滞在した。

4.1.5. 統計解析方法

4.1.5.1. 解析対象集団[a]

PK 解析対象集団：治験薬の投与を 1 回受け，PK 評価用検体が第 1 日で規定の 12 回中 8 回以上，第 2 日以降で 7 回中 3 回以上採取されたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回受けたすべての治験参加者と定義した。

4.1.5.2. 統計解析

<u>薬物動態</u>

個別の血漿中エトラシモド濃度を治験参加者および時点別に一覧表で示し，用量および時点別に要約した。個別のエトラシモドの血漿中濃度－時間プロファイルを用量別に線形および片対数グラフで示した。また，エトラシモドの血漿中濃度の平均値を用量別にグラフで示した。エトラシモドの PK パラメータは治験参加者および用量別に一覧表で示した。記述統計量として，算術平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値および最大値を提示し，最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）は中央値，最小値および最大値を用いて要約した。

各採尿時間枠の尿量を一覧表で示した。

エトラシモドの PK パラメータは，用量を因子とする分散分析モデルを用いて解析した。PK 解析には個別の検体採取経過時間を用いた。最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）および T_{max} は観測値から直接得られる PK パラメータであり，0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：AUC_{last}）および 0 時間から投与後 144 時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to 144 hours：AUC_{144}）は線形台形法を用いて算出した。

<u>薬力学</u>

PD 評価は，プラセボまたはエトラシモドを投与された治験参加者の全血検体を用いて行った。

[a] 総括報告書本文 11.1 項から補足

全血球数算定（白血球分画を含む）により測定した絶対リンパ球数を治験参加者および時点別に一覧表で示し，用量別に要約した。プラセボを投与された治験参加者については，各コホートの結果をプールした。絶対リンパ球数の経時データから下記の変数を得た。

- ベースラインの絶対リンパ球数の平均値（投与前日および第 1 日の投与前の絶対リンパ球数の平均値と定義した）
- 絶対リンパ球数の最低値（投与直後から投与後 144 時間までの絶対リンパ球数の最低値と定義した）
- 絶対リンパ球数が最低値に到達するまでの時間
- 絶対リンパ球数およびその最低値のベースラインに対する比率（絶対リンパ球数またはその最低値をベースラインの絶対リンパ球数の平均値で除し，100 を乗じた数値と定義した）

上記の変数について個別の測定結果を用量および時点別に一覧表で示し，記述統計量を用いて要約した。これらの変数のベースラインからの変化量についても記述統計量を用量別に示した。また，免疫細胞の表現型解析により識別された T 細胞，B 細胞，ナチュラルキラー（natural killer：NK）細胞および T 細胞サブセット（ナイーブ T 細胞，セントラルメモリーT 細胞，エフェクターメモリーT 細胞，ヘルパーT 細胞および抑制性／制御性 T 細胞）の絶対数，ベースラインからの変化率および割合を，特定の時点において一覧表で示すとともに結果を要約した。

安全性

安全性は，有害事象の集計および臨床検査値に基づいて評価した。個別の安全性データを用量および時点別に一覧表で示し，記述統計量を用いて要約した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 19 に示した。

Table 19. Summary of Subject Disposition by Treatment Group

	Placebo	Etrasimod 0.1 mg	Etrasimod 0.35 mg	Etrasimod 1 mg	Etrasimod 3 mg	Etrasimod 5 mg
No. of Subjects Randomized	**10**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**
No. (%) of Subjects in Safety Population[a]	10 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
No. (%) of Subjects Who Completed Study[a]	10 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
No. (%) of Subjects Withdrawn Early from Study[a]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a. Number of group subjects in each column is used as the denominator for percentage calculations.
Source: 総括報告書本文Table 2.

4.2.2. 薬物動態の結果

4.3 項を参照。

Table 20. Summary of Mean Plasma PK Parameters of Etrasimod by Treatment Group

Pharmacokinetic parameter	Etrasimod 0.1 mg (N = 6) Mean (SD)	Etrasimod 0.35 mg (N = 6) Mean (SD)	Etrasimod 1 mg (N = 6) Mean (SD)	Etrasimod 3 mg (N = 6) Mean (SD)	Etrasimod 5 mg (N = 6) Mean (SD)
C_{max} (µg/mL)	0.00173 (0.00061)	0.00628 (0.00036)	0.0172 (0.0055)	0.0605 (0.0117)	0.102 (0.019)
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)
k_{el} (1/h)	0.0189 (0.0028)	0.0227 (0.0018)	0.0215 (0.0029)	0.0203 (0.0034)	0.0206 (0.0014)
$t_{½}$ (h)	37.4 (5.6)	30.7 (2.7)	32.8 (5.0)	35.0 (5.8)	33.8 (2.3)
AUC_{144} (µg·h/mL)	0.0748 (0.0204)	0.257 (0.027)	0.753 (0.157)	2.44 (0.70)	4.17 (0.55)
AUC_{inf} (µg·h/mL)	0.0798 (0.0213)	0.268 (0.031)	0.793 (0.168)	2.60 (0.84)	4.39 (0.61)
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)

Abbreviations: AUC_{144} = area under the concentration-time curve from zero to 144 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; k_{el} = rate constant for terminal phase; MRT = mean residence time; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_Z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.
a. T_{max} = median (min-max)

4.2.3. 薬力学の結果

4.3 項を参照。

Table 21. Summary of Nadir Lymphocyte Counts and Time to Nadir

Parameter	Placebo	Etrasimod 0.1 mg	Etrasimod 0.35 mg	Etrasimod 1 mg	Etrasimod 3 mg	Etrasimod 5 mg
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)
Median	2.08	2.13	1.80	1.95	1.53	1.98
Min - Max	1.65-3.25	1.70-2.40	1.20-3.15	1.45-2.45	1.35-2.75	1.40-3.20
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)
Median	1.60	1.60	1.40	1.55	0.85	0.65
Min - Max	1.20-2.00	1.30-2.30	1.10-2.40	1.00-2.00	0.60-1.70	0.40-1.40
% Nadir over Baseline Lymphocyte Counts						
Mean (SD)	75.94 (3.26)	81.24 (4.67)	80.48 (5.24)	77.49 (3.81)	52.47 (2.80)	35.91 (3.17)
Median	76.70	79.93	76.03	80.82	52.59	37.97
Min - Max	55.38-90.91	63.83-95.83	65.12-100.00	62.50-87.80	44.44-61.82	25.00-43.75
Time to Nadir (hours)						
Mean (SD)	6.40 (9.31)	25.17 (47.31)	9.00 (11.63)	28.00 (19.27)	15.33 (9.61)	11.33 (9.93)
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

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
a. Baseline is the mean of Day -1 and Day 1 pre-dose measures.

4.2.4. 安全性の結果

4.2.4.1. 有害事象

4.3 項を参照。

4.2.4.2. 死亡[a]

本治験では死亡例は認められなかった。

4.2.4.3. 重篤な有害事象[b]

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

4.2.4.4. 有害事象による投与中止

単回投与試験のため該当せず。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.1 項から補足

[b] 総括報告書本文 12.3.1.2 項から補足

4.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

4.3 項を参照。

4.3. 結論

薬物動態

- Etrasimod の曝露量［AUC_{144} および 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）］は，0.1～5 mg の範囲で用量比例性を示した。
- T_{max} の中央値は，0.1 mg 群，0.35 mg 群および 1 mg 群で 6.0～7.0 時間，3 mg 群および 5 mg 群で 3.5～4.0 時間であり，前者で後者より大きかった。
- 消失半減期（terminal phase half-life：$t_{½}$）の平均値はいずれの用量群でも同程度であり，30.7～37.4 時間の範囲であった。
- 尿中エトラシモド濃度を分析した結果，すべての用量群で，いずれの時点でも定量可能な濃度のエトラシモドは検出されなかった。

薬力学

- エトラシモド 3 mg および 5 mg を投与したとき，末梢血中絶対リンパ球数はそれぞれベースラインの 52.5%および 35.9%に減少した。絶対リンパ球数が最低値に到達するまでの時間は，3 mg 群では約 15 時間，5 mg では約 11 時間であった。絶対リンパ球数は第 7 日（退院日）までにベースライン値に戻った。
- 3 mg 群において，絶対リンパ球数がベースラインから 30%以上減少した治験参加者は 6 例中 6 例，45%以上減少した治験参加者は 6 例中 4 例，60%以上減少した治験参加者は 6 例中 0 例であった。5 mg 群において，絶対リンパ球数がベースラインから 30%以上減少した治験参加者は 6 例中 6 例，45%以上減少した治験参加者は 6 例中 6 例，60%以上減少した治験参加者は 6 例中 4 例であった。
- エトラシモド 5 mg を投与したとき，T 細胞サブセットの割合は，ナイーブ T 細胞，ヘルパーT 細胞，抑制性 T 細胞，セントラルメモリーT 細胞の順に減少した。予想通り，エフェクターメモリーT 細胞にはほとんど影響がなかった。最も大きな影響は，5 mg 群の投与後 4～24 時間に認められた。
- エトラシモド 0.1 mg および 0.35 mg は，末梢血中絶対リンパ球数，T 細胞数，B 細胞数，NK 細胞数および T 細胞サブセット数に影響を及ぼさなかった。

安全性

- エトラシモド 0.1 mg，0.35 mg，1 mg および 3 mg の忍容性は良好であった。

- エトラシモド 5 mg 群では，1 例に第一度房室ブロックおよび徐脈を伴う第二度房室ブロックが認められ，別の 2 例に第一度房室ブロック（うち 1 例では徐脈を伴う）が認められた（詳細は総括報告書 12.3.2 項参照）。これらの事象により，以降の用量漸増が中止された。

- 用量に関連した血圧および心拍数の低下が認められたが，3.0 mg および 5.0 mg で認められた心拍数の低下のみ統計学的に有意であった。

- いずれの用量群でも，有害事象プロファイルは男性治験参加者と女性治験参加者で同様であった。

- バイタルサイン測定値，心電図データ，肺機能検査値，眼底検査値および臨床検査値に，臨床的に意義のあるその他の安全性上の懸念は認められなかった。

5. APD334-002 試験（5.3.3.1，参考資料）

治験の標題：健康成人治験参加者を対象に APD334（エトラシモド）の安全性，忍容性，薬物動態および薬力学を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，逐次漸増，反復投与用量漸増試験

5.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

5.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 22 に示した。

Table 22. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
Safety	
To assess the safety and tolerability of multiple doses of etrasimod when administered over 21 days as a single oral daily dose to healthy adult subjects (male or female)	Physical examinations with ophthalmoscopy, clinical laboratory tests to include serum chemistry, coagulation, and urinalysis, vital signs, continuous telemetry (12-lead ECGs), pulmonary function testing, SPEP and IEP, peripheral blood lymphocyte immunophenotyping, CBC with differential, safety ECGs, and adverse event reporting
Secondary	
PK[a]	
To assess the PK properties of etrasimod in plasma following both single and multiple oral doses	C_{max}, AUC_{24}, AUC_{last}, AUC_{inf}, T_{max}, k_{el}, $t_{½}$, $t_{½eff}$, T_{last}, $C_{ss,av}$, C_{trough}, CL_{ss}/F, V_z/F, MRT_{inf} and R_{ac}
PD	
To assess the PD response of multiple doses of etrasimod, as assessed by lymphocyte lowering	CBC with differential, platelet count, and lymphocyte counts, and lymphocyte immunophenotyping (T cells, B cells, NK cells, and T cell subsets [naïve, central memory, effector memory, helper, and suppressor/regulatory])

Abbreviations: AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; $AUMC_{inf}$ = area under first moment of the concentration-time curve from time zero to infinity; CBC = complete blood count (test); CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state calculated as Dose/AUC_{24}; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{ss,av}$ = average concentration at steady state; C_{trough} = concentration pre-dose during multiple dosing; ECG = electrocardiogram; IEP = immunoelectrophoresis; k_{el} = rate constant for terminal phase; MRT_{inf} = mean residence time calculated as $AUMC_{inf}/AUC_{inf}$; NK = natural killer; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); R_{ac} = accumulation ratio; SPEP = serum protein electrophoresis; $t_{½}$ = terminal phase half-life; $t_{½eff}$ = effective half-life; T_{last} = time of last measurable concentration; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

5.1.2. 治験デザイン

本治験は，18～45 歳の健康な男女の治験参加者を対象にエトラシモドの安全性，忍容性，薬物動態（pharmacokinetics：PK）および薬力学（pharmacodynamics：PD）を評価する反復投与用量漸増，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

最大 8 コホート（各 12 例）を設け，エトラシモドまたはプラセボを 1 日 1 回 21 日間投与する計画とした。各コホートにつき，2 例をプラセボ群，10 例をエトラシモド群に割り付けた。初

[a] Addendum Pharmacokinetic Report 5 項から記載

めの 3 コホートでは，治験薬を盲検下において固定用量レジメンで用量漸増した。残りのコホートは逐次漸増レジメンで同時並行的に実施した。

治験参加者は約 25 日間，治験実施医療機関に滞在し，第 1 日から第 21 日まで治験薬の投与を受けた。PK 評価および安全性モニタリングは，投与前から第 23 日（退院日）および第 28 日（追跡来院日）と治験期間を通じて実施した。次用量へ移行する前に各用量の安全性データをレビューした。前コホートの安全性および PK データをレビューし，事前に規定した安全性基準に抵触した場合は，用量漸増を中止し，治験担当医師と治験依頼者の合意の下，中間用量のコホートを追加した。

PK 評価は下記の方法で実施した。

- コホート 1～3：エトラシモドの PK 評価用の血液検体を第 1 日の投与前ならびに投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，16 および 24 時間に採取した。
- コホート 4 および 5：エトラシモドの PK 評価用の血液検体を第 1 日，第 4 日および第 8 日の投与前ならびに投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，16 および 24 時間に採取した。
- 全コホート：第 21 日の投与前ならびに投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，16，24 および 48 時間に血液検体を採取した。さらに，第 21 日の最終投与後 7 日目に相当する第 28 日（追跡来院日）に血液検体を 1 回採取した。

PD 評価では，全血球算定（白血球分画および血小板数測定を含む）のため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 1 日，第 3 日，第 5 日，第 7 日，第 9 日，第 15 日および第 21 日の投与後 4～8 時間ならびに第 23 日（退院日）に採取した。さらに，第 21 日の最終投与後 7 日目に相当する第 28 日（追跡来院日）に PD 評価用の血液検体を採取した。末梢血リンパ球の免疫細胞の表現型解析は，コホート 3（2 mg 群）における投与前日および第 21 日の血液検体を用いて行った。

安全性モニタリングは，投与開始前から治験完了まで，治験期間を通じて実施した。安全性の評価項目は，有害事象，バイタルサイン，肺機能検査，臨床検査，心電図およびテレメトリーなど（12 誘導心電図）等であった。

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～45 歳の健康な成人の男女で，非喫煙者であり，処方薬の使用がなく，体重が 50～100 kg の者を本治験の組み入れに適格とした。

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号を Table 23 に示した。

被験薬は，エトラシモド 0.1 mg，0.35 mg または 1 mg を含有する即放性硬カプセル剤であった。対照薬は硬カプセル剤（プラセボ）であった。

Table 23. Investigational Products and Lot Numbers

Placebo	Swedish orange opaque, size 2	Lot # [redacted]
Placebo	Swedish orange opaque, size 4	Lot # [redacted]
Etrasimod 0.1 mg	Swedish orange opaque, size 4	Lot # [redacted]
Etrasimod 0.35 mg	Swedish orange opaque, size 2	Lot # [redacted]
Etrasimod 1.0 mg	Swedish orange opaque, size 2	Lot # [redacted]

5.1.4.2. 用法および用量

コホート 1～3 では，3 つの固定用量（0.7 mg，1.35 mg および 2.0 mg）を漸増し，エトラシモドまたは外観上識別不能なプラセボを 1 日 1 回 21 日間経口投与した。コホート 4 および 5 では，第 8 日に 1 段階の増量を行った。コホート 4 では，開始用量 0.35 mg で 7 日間の投与を行い，その後 2.0 mg に増量して 14 日間投与を継続した。コホート 5 でも同様に，開始用量は 0.5 mg，増量後の用量は 3.0 mg とした。

5.1.4.3. 投与期間

本治験は約 21 日間のスクリーニング期と約 23 日間の入院期間から構成された。入院下で，第 1 日から第 21 日まで治験薬を投与し，第 22 日，第 23 日および第 28 日に観察および評価を行った。治験参加者は，少なくとも第 23 日（退院日）まで治験実施医療機関に滞在した。

5.1.5. 統計解析方法

5.1.5.1. 解析対象集団[a]

PK 採血完了者集団：いずれかのコホートで治験薬の投与を 1 回受け，いずれかの日に PK 評価用検体が規定の 10 回中 8 回以上採取されたすべての治験参加者と定義した。PK 解析には本集団を用いた。

安全性解析対象集団：エトラシモドまたはプラセボの投与を 1 回受けたすべての治験参加者と定義した。

5.1.5.2. 統計解析

<u>薬物動態</u>

個別の血漿中エトラシモド濃度を治験参加者および時点別に一覧表で示し，時点，用量およびコホート別に要約した。個別のエトラシモドの血漿中濃度－時間プロファイルを用量別に線形および片対数グラフで示した。また，エトラシモドの血漿中濃度の平均値を用量別にグラフで示した。エトラシモドの PK パラメータは治験参加者および用量別に一覧表で示した。記述統計量として，算術平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値および最大値を提示し，最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）は中央値，最小値および最大値を用いて要約した。

[a] 総括報告書本文 11.1 項から補足

エトラシモドの PK パラメータは，コホートを因子とする分散分析モデルを用いて解析した。PK 解析には個別の検体採取経過時間を用いた。最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）および T_{max} は観測値から直接得られる PK パラメータであり，0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：AUC_{last}）は線形台形法を用いて算出した。

薬力学

PD 評価は，プラセボまたはエトラシモドを投与された治験参加者の全血検体を用いて行った。絶対リンパ球数の経時データから下記の変数を得た。

- ベースラインの絶対リンパ球数の平均値［投与前日および 0 時間（投与前）の絶対リンパ球数の平均値と定義した］
- 絶対リンパ球数の最低値（初回投与後の絶対リンパ球数の最低値と定義した）
- 絶対リンパ球数のベースラインに対する比率（絶対リンパ球数をベースラインの絶対リンパ球数の平均値で除し，100 を乗じた数値と定義した）

上記の変数について個別の測定結果をコホートおよび時点別に一覧表で示し，記述統計量を用いて要約した。これらの変数のベースラインからの変化量についても記述統計量を用量別に示した。また，免疫細胞の表現型解析により識別された T 細胞，B 細胞，ナチュラルキラー細胞および T 細胞サブセット（ナイーブ T 細胞，セントラルメモリーT 細胞，エフェクターメモリーT 細胞，ヘルパーT 細胞および抑制性／制御性 T 細胞）の絶対数，ベースラインからの変化率および割合を，特定の時点において一覧表で示すとともに結果を要約した。

安全性

安全性は，有害事象の集計および臨床検査値に基づいて評価した。個別の安全性データをコホートおよび時点別に一覧表で示し，記述統計量を用いて要約した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 24 に示した。

Table 24. Summary of Subject Disposition by Treatment Group

	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
No. of Subjects Randomized	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
No. (%) of Subjects in Safety Population[a]	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
No. (%) of Subjects Who Completed Study[a]	10 (100.0%)	10 (100.0%)	9 (90.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
No. (%) of Subjects Withdrawn Early from Study[a]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Withdrawal of Informed Consent	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a Number of group subjects in each column is used as the denominator for percentage calculations.
Source: 総括報告書本文Table 5.

5.2.2. 薬物動態の結果

5.3 項を参照。

Table 25. Summary of Mean (SD) Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod on Days 1 and 21 for Cohorts 1, 2, and 3

Pharmacokinetic Parameter		Etrasimod		
		0.7 mg (N = 10) Mean (SD)	1.35 mg (N = 10) Mean (SD)	2.0 mg (N = 9-10) Mean (SD)
Day 1	T_{max} (h)[a]	8.0 (3.08-12.0)	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 (47.7)[b]	496 (101)	785 (177)[c]
Day 21	$t_{½}$ (h)	45.1 (9.14)	42.6 (3.71)	46.4 (7.81)
	T_{max} (h)[a]	8.0 (1.00-8.00)	8.0 (2.00-8.00)	8.0 (2.00-8.00)
	C_{max} (ng/mL)	30.8 (6.61)	63.5 (11.8)	113 (27.5)
	AUC_{last} (ng·h/mL)	1665 (597)	3092 (667)	5976 (1578)
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	1834 (754)	3326 (742)	6544 (1850)
	V_Z/F (mL)	77.3 (12.2)	70.9 (10.7)	66.2 (12.0)
	CL_{ss}/F (L/h)	1.22 (0.241)	1.16 (0.218)	0.977 (0.266)
	MRT_{inf} (h)	59.4 (15.6)	53.7 (5.43)	60.3 (0.9)
	C_{trough} (ng/mL)	20.2 (4.72)	40.3 (8.21)	71.8 (16.5)
	$C_{ss,av}$ (ng/mL)	24.8 (5.06)	49.8 (9.40)	90.1 (20.3)
	AUC_{24} (ng·h/mL)	596 (122)	1197 (226)[b]	2162 (489)
	$t_{½eff}$ (h)	35.1 (8.64)	29.7 (29.5)[b]	36.4 (7.66)[c]
Accumulation Index	C_{max} D21/D1	2.42 (0.421)	2.12 (0.284)	2.72 (0.934)
	AUC_{24} D21/D1	2.65 (0.512)	2.33 (0.214)[b]	2.73 (0.454)[b]

Abbreviations: AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; $AUMC_{inf}$ = area under first moment of the concentration-time curve from time zero to infinity; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state calculated as Dose/AUC_{24}; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{ss,av}$ = average concentration at steady state; C_{trough} = concentration pre-dose during multiple dosing; D = Day; max = maximum; min = minimum; MRT_{inf} = mean residence time calculated as $AUMC_{inf}/AUC_{inf}$; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal phase half-life; $t_{½eff}$ = effective half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_Z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

a. Median (min-max)
b. N = 9
c. N = 8

Source: Addendum Pharmacokinetic Report Table 5.1.

Table 26. Summary of Mean (SD) Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod on Days 1, 8, and 21 for Cohort 4

Pharmacokinetic Parameter	Day 1 Etrasimod 0.35 mg (N = 10) Mean (SD)	Day 8 Etrasimod 2.0 mg (N = 10) Mean (SD)	Day 21 Etrasimod 2.0 mg (N = 10) Mean (SD)
$t_{½}$ (h)	NA	NA	41.3 (4.89)
T_{max} (h)[a]	8.0 (2.00-8.07)	6.0 (2.00-8.15)	8.0 (2.00-8.03)
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 (L/h)	NA	NA	1.39 (0.318)
MRT_{inf} (h)	NA	NA	53.0 (8.27)
C_{trough} (ng/mL)	NA	6.33 (1.43)	52.0 (12.1)
$C_{ss,av}$ (ng/mL)	NA	NA	63.0 (15.0)
AUC_{24} (ng·h/mL)	109 (26.3)	NA	1513 (359)

Abbreviations: AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; $AUMC_{inf}$ = area under first moment of the concentration-time curve from time zero to infinity; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state calculated as Dose/AUC_{24}; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{ss,av}$ = average concentration at steady state; C_{trough} = concentration pre-dose during multiple dosing; max = maximum; min = minimum; MRT_{inf} = mean residence time calculated as $AUMC_{inf}/AUC_{inf}$; NA = not applicable; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_Z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

a. Median (min-max)

Source: Addendum Pharmacokinetic Report Table 5.2.

Table 27. Summary of Mean (SD) Plasma Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod on Days 1, 8, and 21 for Cohort 5

Pharmacokinetic Parameter	Day 1 Etrasimod 0.5 mg (N = 10) Mean (SD)	Day 8 Etrasimod 3.0 mg (N = 10) Mean (SD)	Day 21 Etrasimod 3.0 mg (N = 10) Mean (SD)
$t_{½}$ (h)	NA	NA	41.0 (4.75)
T_{max} (h)[a]	8.00 (3.00-8.00)	6.01 (2.00-12.1)	7.0 (2.0-12.0)
C_{max} (ng/mL)	10.1 (1.04)	73.7 (10.3)	151 (19.0)
AUC_{last} (ng·h/mL)	178 (21.4)	1296 (177)	7705 (1658)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	NA	NA	8221 (1857)
V_Z/F (mL)	NA	NA	63.2 (13.2)
CL_{ss}/F (L/h)	NA	NA	1.07 (0.164)
MRT_{inf} (h)	NA	NA	55.7 (8.57)
C_{trough} (ng/mL)	NA	12.5 (2.94)	98.2 (19.8)
$C_{ss,av}$ (ng/mL)	NA	NA	120 (15.7)
AUC_{24} (ng·h/mL)	179 (21.4)	NA	2867 (376)

Abbreviations: AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; $AUMC_{inf}$ = area under first moment of the concentration-time curve from time zero to infinity; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state calculated as Dose/AUC_{24}; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{ss,av}$ = average concentration at steady state; C_{trough} = concentration pre-dose during multiple dosing; max = maximum; min = minimum; MRT_{inf} = mean residence time calculated as $AUMC_{inf}/AUC_{inf}$; NA = not applicable; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_Z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.
a. Median (min-max)
Source: Addendum Pharmacokinetic Report Table 5.3.

5.2.3. 薬力学の結果

5.3 項を参照。

5.2.4. 安全性の結果

5.2.4.1. 有害事象

5.3 項を参照。

5.2.4.2. 死亡[a]

本治験では死亡例は認められなかった。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.1 項から補足

5.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

5.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

5.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

5.3 項を参照。

5.3. 結論

薬物動態[a]

- 用量および逐次増減にかかわらず，T_{max} の中央値の範囲は 6.0～8.0 時間であった。
- 単回経口投与後のエトラシモドの曝露量［0 時間から投与後 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to 24 hours：AUC_{24}）および C_{max} は，0.7～2.0 mg の範囲で用量比例性を示した。反復投与後の曝露量（AUC_{24} および C_{max}）は，用量比例性を上回って増加した。
- 21 日間の 0.7～2.0 mg の反復投与後のエトラシモドの累積係数は，2 倍超（2.1～2.7）であった。
- 21 日間の 0.7～2.0 mg の反復投与後の effective half-life（$t_{½eff}$）は 29.7～36.4 時間であった。
- 21 日間の投与後，$t_{½}$の平均値はいずれの投与レジメンでも同程度であり，41.0～46.4 時間の範囲であった。

薬力学

- リンパ球数減少に対する用量依存的な効果が認められ，2 mg 1 日 1 回投与でプラトーに達し，3 mg 1 日 1 回投与でリンパ球数減少の進行は認められなかった。
- すべての治験参加者で，最終投与後 7 日間以内に絶対リンパ球数が基準範囲内に戻った。
- 高用量（2 mg および 3 mg 1 日 1 回投与）では，絶対リンパ球数が投与後 21 日目に中央値で約 67%減少した。
- エトラシモドの効果は主にヘルパーT 細胞およびナイーブ T 細胞に認められ，程度は小さいがセントラルメモリーT 細胞にも効果が認められた。抑制性 T 細胞およびエフェクターメモリーT 細胞には比較的影響がなかった。これらの結果から，C−C ケモカイン受容体 7 型（C−C chemokine receptor type 7：CCR7）陽性細胞が二次リンパ組織内に留まっているという想定と整合した。

[a] Addendum Pharmacokinetic Report 5 項から記載

- 血清免疫グロブリンにわずかな用量反応性（-0.3%～-4.8%）が認められたが，これを除き，血清タンパク電気泳動および免疫電気泳動のいずれの手法でも血清タンパク質に影響は認められなかった。

<u>安全性</u>

- 本治験で用いたいずれの用量でもエトラシモドの忍容性は良好であった。
- エトラシモドのいずれかの用量群でプラセボ群より多く認められた有害事象には，接触皮膚炎および白血球減少症のほか，便秘，下痢，悪心および腹痛が含まれた。有害事象の大半は軽度で，白血球減少症を除き，用量反応性は認められなかった。
- 注目すべき安全性情報として，エトラシモド群では血圧および心拍数のわずかな無症候性低下が認められた。症候性徐脈や第 2 度または第 3 度心ブロックは報告されなかった。
    - 心拍数に対する最大の影響は第 1 日または逐次漸増日に認められ，投与後 6～8 時間（T_{max} とほぼ同時間）でピークに達した。明らかな用量反応性は認められなかった。
    - 心拍数に対する影響は次の 48 時間でプラトーに達し，その後漸減した。
    - 逐次漸増レジメンにより，心拍数に対する影響は軽減されなかった。
- 1 例に軽度の肺機能検査値異常（1 秒量が努力肺活量の 80%未満）が認められ，2 例に軽度の肝機能検査値異常（基準値上限の 1.5 倍未満のアラニンアミノトランスフェラーゼおよびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇）が認められた。これらの検査値異常はいずれも臨床的に意義のあるものではなく，有害事象を伴わなかった。
- バイタルサイン測定値，心電図データ，肺機能検査値，眼底検査値および臨床検査値に，臨床的に意義のあるその他の安全性上の懸念は認められなかった。
- 有害事象により治験を中止した治験参加者はいなかった。治験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

6. APD334-107 試験（5.3.3.1，参考資料）

治験の標題：健康男性治験参加者を対象に[^{14}C]エトラシモド（APD334）を単回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，非盲検試験

6.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

6.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 28 に示した。

Table 28. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
PK	
To determine the mass balance of total radioactivity from [^{14}C]etrasimod To determine the routes and rates of elimination of total radioactivity from [^{14}C]etrasimod To characterize the PK of etrasimod and total radioactivity following administration of [^{14}C]etrasimod to healthy male subjects	AUC_{inf}, AUC_{last}, AUC_{312}, AUC_{168}, AUC_{extrap}%, C_{max}, T_{max}, $t_{½}$, CL/F (etrasimod only), V_z/F (etrasimod only), plasma etrasimod/total radioactivity ratio for C_{max}, AUC_{last}, and AUC_{inf}, total radioactivity blood/plasma ratio for C_{max}, AUC_{last}, and AUC_{inf}, and amount, cumulative amount, percentage, and cumulative percentage excreted in urine and feces
Secondary	
PK	
To determine the metabolite profiles in plasma, urine, and, where possible, feces after administration of [^{14}C]etrasimod	Metabolic profile of etrasimod
To determine the chemical structure of metabolites in plasma, urine, and, where possible, feces after administration of [^{14}C]etrasimod	Identification of etrasimod metabolites
Safety	
To evaluate the safety and tolerability of [^{14}C]etrasimod when administered to healthy male subjects	Incidence and severity of AEs, clinical laboratory evaluations (hematology, clinical chemistry, and urinalysis), ECG parameters from 12-lead ECGs and continuous ECG recording (Holter), vital signs measurements, ophthalmology examinations with optical coherence tomography, and physical examinations

Abbreviations: AE = adverse event; AUC_{168} = area under the concentration-time curve from zero to 168 hours; AUC_{312} = area under the concentration-time curve from zero to 312 hours; AUC_{extrap}% = percentage of AUC_{inf} obtained by forward extrapolation; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; ECG = electrocardiogram; PK = pharmacokinetics; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

6.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康男性治験参加者を対象とした第 1 相，非盲検，非無作為化，単回投与試験であった。投与前 29 日以内にスクリーニングを行い，治験参加者の適格性を判断した。治験参加者は，投与 2 日前に治験実施医療機関に入院し，適格性が確認された。第 1 日に，[^{14}C]エトラシモド 2 mg（約 100 μCi の放射能を有する）を単回経口投与した。治験参加者は少なくとも第 8 日まで治験実施医療機関に滞在し，その後，下記の退院基準のいずれかを満たした場合，または遅くても第 15 日までに退院することとした。

- 投与した放射能の 90%以上が排泄物から回収された場合
- 24 時間間隔で採取した尿および糞検体の回収が，3 回連続で投与した放射能の 1%以下であった場合

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～59 歳の健康な男性で，スクリーニング時の肥満指数（body mass index：BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2 の者を本治験の組み入れに適格とした。

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

[^{14}C]エトラシモド L-アルギニン塩（ロット番号：[redacted]）およびエトラシモド L-アルギニン塩（ロット番号：[redacted]）を使用した。

6.1.4.2. 用法および用量

[^{14}C]エトラシモド 2 mg 液体製剤（約 100 µCi の放射能を有する）を絶食下でシリンジにて単回経口投与した。

6.1.4.3. 投与期間

スクリーニング日から退院日までの治験期間は約 44 日間であり，第 1 日に治験薬を単回経口投与した。

6.1.5. 統計解析方法

6.1.5.1. 解析対象集団[a]

薬物動態（pharmacokinetics：PK）解析対象集団：[^{14}C]エトラシモドの投与を受け，投与後の血漿中エトラシモド濃度または血漿中もしくは全血中放射能濃度が 1 回以上測定されたすべての治験参加者と定義した。最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）の中央値の 2 倍に相当する時点より以前に，試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）として嘔吐が認められた治験参加者は，PK の記述統計量および統計解析から除外したが，一覧表には示した。

安全性解析対象集団：[^{14}C]エトラシモドの投与を受けたすべての治験参加者と定義した。

6.1.5.2. 統計解析

PK データおよび安全性データは，適宜，記述統計量を用いて要約した。PK データおよび安全性データのいずれについても統計学的検定は実施しなかった。

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

6.2. 試験結果

6.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 29 に示した。

すべての治験参加者が組み入れ前に適格性基準を満たしていた。適格性基準により，治験参加者はすべて男性であった。年齢の平均値（標準偏差）は 31（6.6）歳であった。BMI の平均値（標準偏差）は 24.6（2.35）kg/m^2 であった。人種は，白人が 5 例，黒人またはアフリカ系アメリカ人が 2 例，アジア人が 1 例であった。

8 例が組み入れられ，治験実施計画書に従って治験薬の投与を受けた。このうち，5 例が治験を完了し，3 例は第 14 日に個人的な理由により治験を中止した。

Table 29. Subject Disposition

	[^{14}C]etrasimod N (%)
Enrolled	8
Dosed	8 (100%)
Completed Study	5 (62.5%)
Withdrawn	3 (37.5%)
Withdrawal by Subject	3 (37.5%)

Abbreviation: N = number of subjects.
Source: 総括報告書本文Table 7.

6.2.2. 薬物動態の結果

[^{14}C]エトラシモド 2 mg（約 100 μCi の放射能を有する）を単回経口投与したときの血漿中エトラシモド濃度－時間プロファイルについて，T_{max} の中央値は 4.00 時間であった。ピーク後，血漿中濃度は一相性の低下を示し，消失半減期（terminal phase half-life：$t_{½}$）の算術平均値（標準偏差）は 37.8（3.22）時間であった。

血漿中および全血中の総放射能－時間プロファイルについて，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。ピーク後，血漿中および全血中の総放射能はいずれも二相性の低下を示し，$t_{½}$の算術平均値（標準偏差）はそれぞれ 89.0（8.52）時間および 78.0（10.8）時間であった。

血漿中総放射能に対する血漿中エトラシモドの比の幾何平均値（変動係数）は，最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）について 0.832（18.4%），0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：AUC_{last}）について 0.409（11.1%），0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）について 0.397（12.5%）であった。これらのデータから，血漿中総放射能の曝露量に対するエトラシモドの代謝物の寄与が大きいことが示された。エトラシモドの $t_{½}$の算術平均値は，血漿中総放射能の $t_{½}$の約 42%であり，血漿中にエトラシモドの代謝物が持続的に存在することが示唆

された。血漿中総放射能に対する全血中総放射能の比の幾何平均値は，AUC_{last} について 0.614，AUC_{inf} について 0.612 であり，放射能の血球中への移行は低いことが示された。

投与後 336 時間までの総排泄物（尿＋糞）中の放射能回収率の算術平均値は，投与した放射能に対して 86.9%であった。

エトラシモドの主要な排泄経路は糞中排泄であり，投与した総放射能に対する糞中および尿中の放射能回収率の平均値はそれぞれ 82.0%および 4.89%であった。

エトラシモドの未変化体は血漿中および糞中からのみ検出され，エトラシモドの代謝物はさまざまな濃度で血漿中，尿中および糞中から検出された。いずれの治験参加者においても，エトラシモドの未変化体が循環血中の主要成分であり，プール血漿中の未変化体の 0 時間から投与後 168 時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to 168 hours：AUC_{168}）は，総放射能の 47%～65%を占めた。循環血中に最も多く存在するエトラシモドの代謝物は，いずれの治験参加者においても，酸化代謝物である AR503641（M3）および AR504344（M6）であり，プール血漿中の M3 および M6 の AUC_{168} は，総放射能のそれぞれ 8%～18%および 10%～14%を占めた。ただし，プール血漿中の AUC_{168} は，血漿中総放射能の曝露量［定常状態の血漿中曝露量を反映した，0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）］の 78%にしか相当しなかったため，治験参加者全例のプール血漿を用いた 0 時間から投与後 312 時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to 312 hours：AUC_{312}）に基づき，血漿中の各成分の総曝露量をより正確に決定した。

治験参加者全例のプール血漿中の AUC_{312} は，血漿中総放射能の曝露量（AUC_{inf}）の約 92%に相当した。加速器質量分析法を用いて，治験参加者全例のプール血漿中の AUC_{312} について解析したところ，循環血中の主要成分はエトラシモドの未変化体（総放射能の 49.28%）のみであり，副次成分は代謝物の M3 および M6（いずれも総放射能の 10%未満）であった。

糞中では，代謝物の M3 およびオキシ硫酸エトラシモド（M36）が平均値で投与した放射能のそれぞれ 22.1%および 18.9%を占め，エトラシモドの未変化体は投与した放射能の 11.2%を占めた。尿中からエトラシモドの未変化体は検出されず，投与した放射能に対して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。

6.2.3. 安全性の結果

6.2.3.1. 有害事象

健康男性治験参加者に[^{14}C]エトラシモド 2 mg（約 100 μCi の放射能を有する）を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。全体で 4 例（50.0%）に 5 件の TEAE が認められ，このうち 2 件（頭痛および下痢）は治験薬と関連ありと判断された。いずれの TEAE も治験終了時までに回復した。重度（Grade 3）の有害事象は認められなかった。

6.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

6.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験中止は認められなかった。

6.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値，バイタルサイン測定値，12 誘導心電図データ，身体学的検査所見，肺機能検査値，神経学的検査所見および光干渉断層計による眼科的検査所見に安全性上の懸念は認められなかった。

6.3. 結論

本治験において，[^{14}C]エトラシモドの大部分が比較的速やかに体循環に吸収され（排泄物中の未変化体の割合が比較的低かったことから），その後，緩徐ではあるが大部分が代謝された。循環血中の主要成分はエトラシモドの未変化体であった。循環血中の代謝物として，M3 および M6 が最も多く存在したが，いずれも微量であった。マスバランスの評価では，投与後 336 時間までの排泄物中の総放射能回収率の平均値は，投与した放射能に対して 86.9%であり，エトラシモドの主要な排泄経路は糞中排泄（肝胆道排泄）であった。糞中のエトラシモドの未変化体ならびに代謝物の M3 および M36 は平均値で，投与した放射能のそれぞれ 11.2%，22.1%および 18.9%を占めた。尿中からエトラシモドの未変化体は検出されず，投与した放射能に対して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。[^{14}C]エトラシモド 2 mg（約 100 μCi）を単回投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。2 件の有害事象（軽度の下痢および中等度の頭痛）が治験薬と関連ありと判断されたが，その他の安全性評価項目について臨床的に意義のある結果は認められなかった。

7. ES101001 試験（5.3.3.1，参考資料）

治験の標題：健康な中国人の成人治験参加者を対象にエトラシモドの単回経口投与および反復経口投与の安全性，忍容性，薬物動態および薬力学を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験

7.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（中国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

7.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 30 に示した。

Table 30. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
Safety	
To assess the safety and tolerability of etrasimod after single and multiple oral doses administration in healthy Chinese adult subjects	AEs, clinical laboratory evaluations, vital signs, 12-lead ECG and 24-hour dynamic ECG, physical examination, pulmonary function, and ophthalmologic assessment
Secondary	
PK	
To assess PK characteristics of etrasimod after single and multiple oral doses administration in healthy Chinese adult subjects	Single-dose PK parameters: C_{max}, T_{max}, $t_{½}$, AUC_{last}, AUC_{inf}, AUC_{extrap}%, CL/F, V_z/F, MRT, and k_{el} Multiple-dose PK parameters: $C_{ss,\ max}$, AUC_{tau}, AUC_{last}, $C_{ss,av}$, C_{trough}, T_{max}, $t_{½}$, CL_{ss}/F, V_{ss}, $MRT_{inf,ss}$, R_{ac}, k_{el}, $R_{ac,Cmax}$ (Day 17/Day 1), and PTF
PD	
To assess PD characteristics of etrasimod after single and multiple oral doses administration in healthy Chinese adult subjects	Peripheral blood lymphocyte count: including lymphocyte counts at each sampling timepoint, lymphocyte count nadir, time to lymphocyte nadir, percentage of lymphocyte counts relative to baseline, and percentage change from baseline Peripheral blood immune cell subtype analysis (only 2 mg cohort): including various lymphocyte subtypes (total CD3+ T cells, total CD19+ B cells, total CD3-/CD56 + NK cells) and their percentages relative to peripheral WBC and peripheral lymphocyte counts; various T cell subsets (including CD3+/CD4+ helper T cells, CD3+/CD8+ cytotoxic T cells, CD3+/CCR7+/CD45RA+ naive T cells, CD3+/CCR7+/CD45RA - central memory T cells, and CD3+/CCR7-/CD45RA - effect memory T cells) counts and their percentages relative to peripheral WBC and peripheral lymphocyte counts
Other	
PK	
To assess PK characteristics of etrasimod metabolites (if necessary) in healthy Chinese adult subjects	See the secondary PK endpoints

Table 30. Objectives and Endpoints

Abbreviations: AE = adverse event; AUC_{extrap}% = percentage of AUC_{inf} obtained by forward extrapolation; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over dosing interval τ; CCR7 = C-C chemokine receptor 7; CD = cluster of differentiation; CL/F = apparent clearance; CL_{ss}/F = apparent clearance at steady state; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{ss,av}$ = average concentration at steady state; $C_{ss,\ max}$ = maximum concentration at steady state; C_{trough} = concentration pre-dose during multiple dosing; ECG = electrocardiogram; k_{el} = rate constant for terminal phase; MRT = mean residence time; $MRT_{inf,ss}$ = mean residence time at steady state; NK = natural killer; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); PTF = peak:trough concentration fluctuation at steady state; $t_{½}$ = terminal phase half-life; R_{ac} = accumulation ratio based on AUC; $R_{ac,Cmax}$ = accumulation ratio based on C_{max}; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_{ss} = stady-state volume of distribution; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase; WBC = white blood cell.

7.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康な中国人の成人治験参加者を対象として，絶食下でエトラシモドを単回投与および反復投与したときの安全性，忍容性，薬物動態（pharmacokinetics：PK）および薬力学（pharmacodynamics：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。本治験では，3 つの用量コホート（1 mg，2 mg および 2 mg/3 mg）を設定した。コホート 1 ではエトラシモド 1 mg，コホート 2 ではエトラシモド 2 mg，コホート 3 ではエトラシモド 2 mg および 3 mg を投与した。コホート 1 およびコホート 2 では，第 1 日にエトラシモドまたはプラセボを単回投与し，7 日間の休薬期間を経た後，第 8 日から第 17 日までエトラシモドまたはプラセボを 1 日 1 回 10 日間投与した。コホート 3 では，第 1 日から第 7 日までエトラシモド 2 mg またはプラセボを 1 日 1 回投与し，その後，第 8 日から第 14 日までエトラシモド 3 mg またはプラセボを 1 日 1 回投与した。

7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～45 歳の健康な男女で，体重が 50 kg 以上，肥満指数（body mass index：BMI）が 19.0～24.0 kg/m^2 の者を本治験の組み入れに適格とした。

7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

7.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬として，臨床試験用エトラシモド錠 1 mg（ロット番号：[redacted]）および 2 mg（ロット番号：[redacted]）を使用した。

対照薬として，外観上識別不能なプラセボ（ロット番号：[redacted]）を使用した。

7.1.4.2. 用法および用量

エトラシモド 1 mg，2 mg もしくは 3 mg またはプラセボを絶食下で経口投与した。

7.1.4.3. 投与期間

7.1.2 項を参照。

7.1.5. 統計解析方法

7.1.5.1. 解析対象集団

PK 解析対象集団：エトラシモドの投与を 1 回以上受け，評価可能な濃度が 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。本集団を用いて，PK 濃度およびパラメータを群別に解析した。

PD 解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け，評価可能な PD データが 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。本集団を用いて，PD 評価項目を群別に解析した。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け，安全性評価が 1 回以上行われたすべての治験参加者と定義した。本集団は，安全性の評価に用いた。本集団を用いて，人口統計学的特性，ベースライン特性および安全性評価項目を群別に解析した。

7.1.5.2. 統計解析

人口統計学的特性およびベースライン特性について，群別および全体のデータを一覧表および要約表で示した。その他のベースラインの測定値は，投与後の測定値と併せて群別に要約した。治験参加者の病歴は，器官別大分類および基本語により分類し，各病歴を有する治験参加者数および割合について群別および全体のデータを一覧表および要約表で示した。治験薬の投与状況は，単回投与期と反復投与期で個別に示し，それぞれ群別に要約した。

単回投与期および反復投与期の PK パラメータは，実際の検体採取時間に基づき，Phoenix WinNonlin バージョン 8.1 以上を用いて，ノンコンパートメント解析法により算出した。実際の検体採取時間が不明の場合は，治験依頼者の許可を得たうえで，予定採取時間を PK パラメータの算出に用いた。PK 濃度データは，要約表およびグラフで示した。PK パラメータの記述統計量を算出する際，“not reported”および“not calculated”は欠測値として取り扱った。3 つ未満の濃度データから算出された濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve：AUC）は，“not calculated”として取り扱った。エトラシモドの PK パラメータは，一般的な記述統計量ならびに幾何平均値および幾何変動係数を用いて群別に要約し，単回投与期と反復投与期で個別に示した。反復投与期における用量比例性について，エトラシモドの定常状態の最高血中濃度（maximum concentration at steady state：$C_{ss,\,max}$），定常状態における平均血中濃度（average concentration at steady state：$C_{ss,av}$），0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：AUC_{last}）および投与間隔における濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve over the dosing interval τ：AUC_{tau}）を評価した。

PD パラメータは群別に解析した。規定の来院日または時点の絶対リンパ球数，ベースラインに対する比率およびベースラインからの変化率について，一般的な記述統計量を用いて群別に要約した。絶対リンパ球数のベースラインからの変化量の平均値の推移をグラフで示した。絶対リンパ球数の最低値，ベースラインから最低値までの変化量，ベースラインから最低値までの変化率および最低値に到達するまでの時間について，記述統計量を用いて群別に要約し，第 1 期（第 1 日～第 7 日）と第 2 期（第 8 日～最終日）で個別に示した。末梢血中の絶対リンパ球数について治験参加者別の一覧表を提示し，ベースラインに対する比率，ベースラインからの変化率，絶対リンパ球数の最低値および最低値に到達するまでの時間を示した。規定の時点における末梢血中の免疫細胞サブセット各種の絶対数および T 細胞に対する比率（T 細胞サブ

セットのみ）を一般的な記述統計量を用いて群別に要約するとともに，治験参加者別に一覧表で示した。

7.2. 試験結果

7.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 31 に示した。

Table 31. Subject Disposition – All Subjects Enrolled

	Etrasimod 1 mg N (%)	Etrasimod 2 mg N (%)	Etrasimod 2 mg/3 mg N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Number of subjects enrolled					143
Number of subjects randomized	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)
Number of subjects randomized and not treated	0	0	0	0	0
Number of subjects randomized and treated	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)
Number of subjects completed single-dose period/dose escalation period[a]	9 (100.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	35 (97.2)
Number of subjects discontinued single-dose period/dose escalation period	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.8)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.8)
Number of subjects entered multiple-dose period[b]	9 (100.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	35 (97.2)
Number of subjects completed multiple-dose period[b]	9 (100.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	35 (97.2)
Number of subjects discontinued multiple-dose period[b]	0	0	0	0	0

a. The dose escalation period was Day 1 - Day 7 for Cohort 3.
b. The multiple-dose period for the etrasimod 2 mg/3 mg group was the 3 mg multiple-dose period.
Note: The denominator for percentage was calculated on the number of subjects randomized in each treatment group.
Source: 総括報告書本文Table 11.

7.2.2. 薬物動態の結果

エトラシモドは速やかに吸収され，最初の時点（投与後 0.5 時間）で血漿中濃度が得られた。エトラシモド 1 mg 群および 2 mg 群における単回投与後の最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）の中央値は，それぞれ 3.5 時間および 4.0 時間であった。消失半減期（terminal phase half-life：$t_{½}$）の幾何平均値は，それぞれ 30.1 時間および 28.1 時間であった。T_{max} および $t_{½}$は，2 群間で同程度であった。平均滞留時間，終末相における見かけの分布容積，見かけのクリアランスおよび終末相消失速度定数についても，2 群間で

同程度であった。反復投与後の T_{max} の中央値は，いずれの用量（1 mg，2 mg および 3 mg）でも 3.5～4.5 時間であった。血漿中エトラシモドの $t_{½}$ の幾何平均値は 33.2～37.9 時間であった。反復投与期におけるトラフ濃度（投与前）が同程度であったことから，血漿中エトラシモド濃度は，反復投与開始後 5 日目には定常状態に達した。エトラシモド 1 mg および 2 mg の単回投与後に対する反復投与後の血漿中曝露量の累積係数は 2.13～2.70［最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）についてそれぞれ 2.13 および 2.27，AUC_{last} についてそれぞれ 2.70 および 2.62，0 時間から投与後 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to 24 hours：AUC_{24}）についてそれぞれ 2.42 および 2.48］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（$C_{ss\ max}$，$C_{ss,av}$ および AUC_{tau}）は，1 mg から 2 mg および 2 mg から 3 mg にかけて用量比例的に増加し，後者の用量範囲でより顕著であった。

7.2.3. 薬力学の結果

エトラシモド 1 mg，2 mg および 3 mg を投与したとき，定常状態での絶対リンパ球数のベースラインからの変化率の平均値は，それぞれ-41.22%，-60.70%および-70.33%であった。絶対リンパ球数の減少に用量依存的な影響が認められた。反復投与期におけるエトラシモド 1 mg 群，2 mg 群，2 mg/3 mg 群およびプラセボ群でのベースラインからの最大変化率の平均値は，それぞれ-45.68%，-65.93%，-73.01%および-13.87%であった。T 細胞サブセットの絶対数の平均値のベースラインからの減少は，ナイーブ T 細胞，ヘルパーT 細胞およびセントラルメモリーT 細胞で主に認められ，減少幅は比較的小さいが，細胞傷害性 T 細胞およびエフェクターメモリーT 細胞でも認められた。白血球，リンパ球および総 T 細胞に対するヘルパーT 細胞，ナイーブ T 細胞およびセントラルメモリーT 細胞の比率の平均値はベースラインから減少し，細胞傷害性 T 細胞およびエフェクターメモリーT 細胞の比率の平均値はベースラインから増加した。これらの結果は，C-C ケモカイン受容体 7 型（C-C chemokine receptor type 7：CCR7）陽性細胞が二次リンパ組織内に留まっているという想定と整合した。

7.2.4. 安全性の結果

7.2.4.1. 有害事象

単回投与期および反復投与期のいずれにおいても，評価したすべての用量（1～3 mg）でエトラシモドの安全性におおむね問題はなく，忍容性は良好であった。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）の重症度は，いずれも有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Event：CTCAE）の Grade 1 であり，医学的介入を必要としなかった。

7.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

7.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

7.2.4.4. 有害事象による投与中止

エトラシモド 2 mg/3 mg 群の 1 例において，第 1 日に TEAE（モービッツ I 型第二度房室ブロック）が認められ，治験薬の投与中止に至った（詳細は総括報告書本文 12.1.3.2 項参照）。

7.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

初回投与の影響として心拍数低下が認められたが，本事象は軽度かつ一過性で，発現後徐々に緩和しており，エトラシモドの過去の治験での結果と一致した。本治験では，心拍数低下に対する最大の影響は投与初日または用量漸増時に認められ，投与後約 3〜4 時間でピークに達した。用量を 2 mg から 3 mg に漸増した際，心拍数低下の程度は増大しなかった。

肝機能検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼおよびγ-グルタミルトランスフェラーゼ）の異常はいずれも軽度かつ無症候性であり，医学的介入なしに基準範囲内に戻った。

エトラシモド投与後に，用量に依存した絶対リンパ球数の平均値の減少が認められた。

肺機能検査値，眼底検査値，バイタルサイン測定値，その他の臨床検査値およびその他の心電図パラメータのベースラインからの変化量の平均値について，臨床的に意義のある結果は認められなかった。

7.3. 結論

<u>薬物動態</u>

- エトラシモドのトラフ濃度は，エトラシモド 1 mg 群および 2 mg 群では第 15 日から第 17 日にかけて，2 mg/3 mg 群では第 6 日から第 7 日（2 mg 投与時）および第 12 日から第 14 日（3 mg 投与時）にかけて同程度であったことから，それぞれの期間で血漿中濃度が定常状態に達したことが示された。

- エトラシモドの T_{max} の中央値および $t_{½}$の平均値は，用量に関係なく，3 群間で同程度であった。

- 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（$C_{ss\,max}$，$C_{ss,av}$ および AUC_{tau}）は，1 mg から 2 mg および 2 mg から 3 mg にかけて用量比例的に増加し，後者の用量範囲でより顕著であった。

<u>薬力学</u>

- 用量依存的な絶対リンパ球数の平均値の減少が認められた。

- T 細胞サブセットの絶対数の平均値のベースラインからの減少は，ナイーブ T 細胞，ヘルパーT 細胞およびセントラルメモリーT 細胞で主に認められ，減少幅は比較的小さいが，細胞傷害性 T 細胞およびエフェクターメモリーT 細胞でも認められた。これらの結果は，CCR7 陽性細胞が二次リンパ組織内に留まっているという想定と整合した。

安全性

- 健康な中国人治験参加者にエトラシモド 1 mg および 2 mg を単回投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

- 健康な中国人治験参加者にエトラシモド 1 mg，2 mg および 3 mg を反復投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

- TEAE の重症度はいずれも CTCAE の Grade 1 であり，治療なしに回復した。本治験では，重度の TEAE および重篤な有害事象はいずれも認められなかった。最も多く認められ，かつ治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された TEAE は，心拍数低下（心電図またはホルターモニターにより検出）による洞性徐脈であった。これらの事象はすべて無症候性であり，医学的介入なしに回復した。

8. APD334-108 試験（5.3.3.3，参考資料）

治験の標題：軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する治験参加者でのエトラシモドの薬物動態を，肝機能正常治験参加者と比較評価する非盲検，単回投与，並行群間試験

8.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

8.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 32 に示した。

Table 32. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
PK	
To evaluate the effect of hepatic impairment on the plasma PK of etrasimod, M3 (AR503641), and other potential major metabolite(s) of interest in adult subjects	C_{max}, T_{max}, AUC_{last}, AUC_{24}, AUC_{inf}, AUC_{extrap}%, k_{el}, $t_{½}$, CL/F (etrasimod only), V_z/F (etrasimod only), and MR_{AUC}
Secondary	
PK	
To assess etrasimod fraction unbound in a selected plasma sample from subjects with varying degrees of hepatic function	$C_{max,u}$ (calculated as C_{max} × Fu), AUC_{lastu} (calculated as AUC_{last} × Fu), $AUC_{24,u}$ (calculated as AUC_{24} × Fu), AUC_{infu} (calculated as AUC_{inf} × Fu), CLu/F (calculated as dose/AUC_{infu}), and unbound V_z/F (calculated as CLu/F/k_{el})
To potentially determine, only if deemed warranted, the urinary PK of etrasimod (and/or other designated metabolites) in subjects with varying degrees of hepatic function	The following urinary PK parameters were to be calculated, if deemed necessary: amount excreted in urine during each collection interval, cumulative amount excreted in urine, amount excreted in urine from time zero to 96 hours postdose, Fe during each collection interval, cumulative Fe, Fe from time zero to 96 hours postdose, and CL_r[a]
Safety	
To assess the safety and tolerability of a single oral administration of etrasimod 2 mg in subjects with varying degrees of hepatic function	AEs, vital signs, physical and neurological examinations, 12-lead ECG, and clinical laboratory evaluations

Abbreviations: AE = adverse event; AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; $AUC_{24,u}$ = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours (unbound); AUC_{extrap}% = percentage of AUC_{inf} obtained by forward extrapolation; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{infu} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity (unbound); AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; AUC_{lastu} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration (unbound); CL/F = apparent clearance; CL_r = renal clearance; CLu/F = apparent clearance of unbound drug; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{max,u}$ = maximum observed concentration (unbound); ECG = electrocardiogram; Fe = fraction of drug systemically available that is excreted unchanged in urine; Fu = fraction of drug unbound; k_{el} = rate constant for terminal phase; MR_{AUC} = metabolic ratio based on AUC; PK = pharmacokinetics; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

[a] 総括報告書本文 8.2.2.1 項から補足

8.1.2. 治験デザイン

本治験は，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でのエトラシモド 2 mg の薬物動態（pharmacokinetics：PK），安全性および忍容性を，肝機能正常治験参加者（健康治験参加者）と比較評価する非盲検，非無作為化，単施設，単回投与，並行群間試験であった。入院（投与前日）前の 28 日間以内（投与 29 日前～投与 2 日前）にスクリーニングを行い，治験参加者の適格性を判断した。治験依頼者が必要と判断した場合に限り，治験参加者の入れ替えを許容した。すべての治験参加者に対し，規定のスクリーニング評価を実施した。

肝機能障害を有する治験参加者が最大 24 例（軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する治験参加者各 6～8 例）および健康治験参加者が 8～16 例得られるよう募集を行い，各群 6 例以上が治験を完了することを目標とした。肝機能障害の程度は，入院日まで肝機能に変化がないと想定し，スクリーニング前の 1 ヵ月以上にわたって臨床的に安定（肝機能の悪化による急性症状なし）していることが治験担当医師および治験実施医療機関のメディカルモニターによって確認され，治験期間を通じて安定を維持できると判断された場合にのみ組み入れた。肝機能障害の程度は，スクリーニング時（治験薬の初回投与前 29 日間以内）の Child-Pugh 分類に基づき，下記の 3 種類に分類した。

- 投与群 1：肝機能正常
- 投与群 2：軽度：Child-Pugh 分類 A（Child-Pugh スコア：5 または 6）
- 投与群 3：中等度：Child-Pugh 分類 B（Child-Pugh スコア：7～9）
- 投与群 4：重度：Child-Pugh 分類 C（Child-Pugh スコア：10～14）（Child-Pugh スコアが 15 の重度肝機能障害患者は組み入れないこととした）

まず，投与群 2 および投与群 3 にそれぞれ 2 例以上組み入れ，投与後 48 時間以上追跡調査を行い，治験薬と関連があるかもしれないまたは関連がある重大な安全性シグナル（治験担当医師または治験実施医療機関のメディカルモニターが判断し，安全性レビュー会議で治験依頼者が確認）が認められない場合にのみ，重度肝機能障害を有する治験参加者（投与群 4）の組み入れを行うこととした。

健康治験参加者（投与群 1）の組み入れは，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の組み入れ後に実施し，肝機能障害を有する治験参加者と年齢（± 10 歳），肥満指数（body mass index：BMI）（± 20%）および性別をマッチさせた。健康治験参加者は，各肝機能障害群につき最大 1 例までマッチさせてよいこととした。

治験参加者は，投与前日に治験実施医療機関に入院した。夜間 10 時間以上の絶食後，第 1 日の朝にエトラシモド 2 mg の単回経口投与を行った。治験参加者は，退院日の第 8 日まで治験実施医療機関に滞在した。滞在期間を通じてエトラシモド（またはその他の指定された代謝物）の濃度測定のための PK 血液検体および尿検体を採取した。

第 8 日の朝，PK 評価用血液検体の採取後に治験参加者は退院した。その後，第 14 日（± 1 日）および第 21 日（± 1 日）の朝に，PK 評価用の血液検体の採取（夜間 10 時間の絶食後に実施）および安全性評価のため，治験実施医療機関に再来院した。

8.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～80 歳の男女で，BMI が 18.0 kg/m^2 以上の者を本治験の組み入れに適格とした。

肝機能障害の重症度分類基準および治験参加者の組み入れ手順については，8.1.2 項参照。

8.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

8.1.4.1. 治験薬およびロット番号

臨床試験用エトラシモド錠 2 mg（ロット番号：[redacted]）を使用した。

8.1.4.2. 用法および用量

夜間 10 時間以上の絶食（水は含まない）後，第 1 日にエトラシモド錠 2 mg を 1 錠経口投与した。

8.1.4.3. 投与期間

各治験参加者に単回経口投与を行った。

8.1.5. 統計解析方法

8.1.5.1. 解析対象集団[a]

PK 解析対象集団：エトラシモドの投与を 1 回以上受け，評価可能な PK データが得られたすべての治験参加者と定義した。最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）の中央値の 2 倍に相当する時点より以前に嘔吐の有害事象が認められた治験参加者は，PK の記述統計量および統計解析から除外した。

安全性解析対象集団：エトラシモドの投与を 1 回以上受け，投与後に安全性評価が 1 回以上行われたすべての治験参加者と定義した。

8.1.5.2. 統計解析

<u>薬物動態</u>

本治験の主解析では，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にエトラシモドを単回投与したときのエトラシモド，AR503641（M3），AR504344（M6）およびその他の潜在的主要代謝物の PK を，治験参加者背景をマッチさせた肝機能が正常な治験参加者と比較評価した。1：1 のマッチングに基づき，主要 PK パラメータである 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}），0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：AUC_{last}）および最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）と，非結合型の PK パラメータである非結合型の 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積［area under the concentration-time curve from time zero to infinity (unbound)：AUC_{infu}］，非結合型の 0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積［area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

(unbound)：AUC_{lastu}］および非結合型の最高血中濃度［maximum observed concentration (unbound)：$C_{max,u}$］について，共分散分析モデルを用いて肝機能正常群と各肝機能障害群を比較した。本モデルでは，性別，年齢，BMI および体重を潜在的な共変量とし，治験参加者を変量効果とした。

群間比較では，マッチさせた治験参加者のみを解析に含めた。各肝機能障害群および対応する肝機能正常群を因子として統計モデルおよび CLASS ステートメントに含め，軽度肝機能障害群＋肝機能正常群，中等度肝機能障害群＋肝機能正常群または重度肝機能障害群＋肝機能正常群のいずれかをサブグループとした。ESTIMATE または LSMEANS ステートメントを用いて，最小二乗平均値および 90%信頼区間（confidence interval：CI）を群別に算出した。また，肝機能障害群間の比較も実施し，最小二乗平均値，90% CI および p 値を提示した。

T_{max} は，ノンパラメトリック法（Wilcoxon の符号付き順位和検定）を用いて解析し，各肝機能障害群および対応する肝機能正常群を比較した。軽度，中等度または重度肝機能障害群と肝機能正常群の差の中央値およびその 90% CI を算出した。

エトラシモド，M3 および M6 の PK パラメータ［AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max} および見かけのクリアランス（apparent clearance：CL/F）（エトラシモドのみ）］と Child-Pugh 分類および Child-Pugh 分類に関連するパラメータ（投与前日の血清アルブミン，総ビリルビンおよびプロトロンビン時間）の関係について，散布図を用いて評価した。

安全性

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類および基本語に読み替え，発現件数，発現例数および発現割合を群，重症度および治験薬との関連別に要約する計画とした。バイタルサイン測定値および心電図データは，観測値およびベースラインからの変化量を群および時点別に一覧表および要約表で示した。その他の検査結果については，群別に一覧表で示した。安全性データについて統計解析は実施しなかった。

8.2. 試験結果

8.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 33 に示した。

Table 33. Subject Disposition

	Normal Hepatic Function (N = 14)	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)	Severe Hepatic Impairment (N = 6)	Overall (N = 36)
Enrolled	14	8	8	6	36
Dosed	14 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	36 (100%)
Completed Study	14 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	5 (83.3%)	35 (97.2%)
Withdrawn	---	---	---	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Lost to Follow-up	---	---	---	1 (16.7%)	1 (2.8%)

Abbreviation: N = number of subjects enrolled
Source: 総括報告書本文Table 7.

8.2.2. 薬物動態の結果

エトラシモドの血漿中濃度（平均値）ー時間プロファイルは，肝機能正常群と軽度肝機能障害群で重なり合い，中等度肝機能障害群および重度肝機能障害群でやや高かった。肝機能正常群，軽度肝機能障害群，中等度肝機能障害群および重度肝機能障害群において，エトラシモド吸収後の T_{max} の中央値は 4～8 時間であった（Table 34）。エトラシモドの $t_{½}$の算術平均値は，肝機能が低下するにつれて増加し，肝機能正常群では 43.9～59.5 時間であり，肝機能障害群では 55.7～76.5 時間であった。C_{max} の幾何平均値は，いずれの肝機能障害群でも，対応する肝機能正常群と同程度であった。AUC_{inf}の幾何平均値は，肝機能障害の程度が増大するにつれて増加し，重度肝機能障害群では肝機能正常群の約 1.6 倍にまで増加した。血漿中エトラシモドの曝露量の治験参加者間のばらつきは，いずれの群でも低度～中等度であり，幾何変動係数は，C_{max} について 15.2%～30.5%，AUC_{inf} について 20.1%～34.1%であった。

Table 34. Summary of Etrasimod Plasma Pharmacokinetic Parameters

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_{last} (h*ng/mL)	1350 (33.7)	1320 (20.5)	1710 (30.9)	1370 (21.3)	2570 (26.9)[a]	1710 (23.5)[a]
AUC_{24} (h*ng/mL)	561 (30.0)	576 (15.9)	614 (29.9)	611 (20.1)	809 (20.7)	703 (22.2)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	1390 (34.1)	1370 (20.1)	1760 (31.1)	1410 (20.3)	2730 (26.4)	1740 (20.6)
$t_{½}$ (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)
CL/F (L/h)	1.44 (34.1)	1.46 (20.1)	1.13 (31.1)	1.42 (20.3)	0.732 (26.4)	1.15 (20.6)
V_z/F (L)	102 (30.8)	88.4 (19.8)	102 (28.6)	95.4 (24.7)	79.3 (35.8)	95.9 (11.7)

Abbreviations: AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects enrolled; n = number of subjects observed; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

a. n = 5

Note: Geometric mean (geometric CV%) results are presented unless otherwise indicated.
Median (minimum-maximum) is presented for T_{max}. Arithmetic mean (SD) presented for $t_{½}$.

肝機能障害群の肝機能正常群に対する C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は 92.3%～104.3%の範囲にあった（Table 35）。一方，軽度肝機能障害群，中等度肝機能障害群および重度肝機能障害群における肝機能正常群に対する AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 113.3%，129.1%および 144.7%であり，AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 112.9%，128.9%および 157.3%であった。

Table 35. Statistical Parametric Analysis of the Effect of Hepatic Impairment on Etrasimod Plasma Exposure Pharmacokinetic Parameters

Parameter	Comparison (Test vs Ref)[e]	Test n[a]	Test Geo LS Mean (90% CI)[b]	Reference n[a]	Reference Geo LS Mean (90% CI)[b]	Geo LS Mean Ratio (Test:Ref)[c] (%)	90% CI[d] (%)	P-value
C_{max} (ng/mL)	Mild vs Normal	8	33.5 (30.5, 36.9)	8	33.0 (29.9, 36.5)	101.6	88.4, 116.9	0.8395
	Moderate vs Normal	8	31.3 (28.2, 34.8)	8	34.0 (30.6, 37.6)	92.3	80.0, 106.6	0.3415
	Severe vs Normal	6	41.7 (35.6, 48.9)	6	40.0 (34.2, 46.8)	104.3	84.4, 128.9	0.7194
AUC_{last} (h*ng/mL)	Mild vs Normal	8	1440 (1260, 1660)	8	1270 (1100, 1470)	113.3	94.9, 135.3	0.2290
	Moderate vs Normal	8	1720 (1520, 1950)	8	1330 (1180, 1510)	129.1	108.6, 153.3	0.0216
	Severe vs Normal	4	2310 (1500, 3580)	4	1600 (1040, 2470)	144.7	91.8, 228.1	0.1492
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Mild vs Normal	8	1490 (1300, 1710)	8	1320 (1140, 1530)	112.9	94.1, 135.5	0.2523
	Moderate vs Normal	8	1770 (1570, 2010)	8	1380 (1220, 1550)	128.9	108.6, 153.0	0.0216
	Severe vs Normal	6	2710 (2160, 3410)	6	1730 (1380, 2160)	157.3	122.0, 202.8	0.0164

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; Geo LS = geometric least squares; PK = pharmacokinetics; Ref = reference

a. n is the number of subjects in each group used in the model.
b. LS means for AUC_{last}, AUC_{inf}, and C_{max}, calculated by transforming the ln log means to linear scale.
c. Ratio of LS means for ln log-transformed parameters AUC_{last}, AUC_{inf}, and percent C_{max}, ln log-transformed to linear scale.
d. The 90% CI for ratio of LS means of ln log-transformed parameters AUC_{last}, AUC_{inf}, and percent C_{max}, ln log transformed to linear scale.
e. Due to potential underestimation of AUC_{last}, two severe impairment subjects (and their normal matched subjects) were excluded from the statistical comparison of severe hepatic impairment versus normal hepatic function for AUC_{last}.

Note: Log (PK parameter) = sex + bodyweight + hepatic function group + random error.

エトラシモドの血漿タンパク結合率は高かった。エトラシモドの非結合型分率の幾何平均値は，肝機能正常群では 4.17%～4.51%であり，軽度肝機能障害群，中等度肝機能障害群および重度肝機能障害群ではそれぞれ 3.42%，2.87%および 1.87%であった（Table 36）。このように，想定外ではあったが，肝機能が低下する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。対応する肝機能正常群と比較して，中等度肝機能障害群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。一方，AUC_{infu} の幾何平均値は，いずれの肝機能障害群でも，対応する肝機能正常群と同程度であった。

Table 36. Summary of Unbound Etrasimod Plasma Pharmacokinetic Parameters

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)
Fu (%)	3.42 (53.9)	4.31 (32.1)	2.87 (22.6)	4.51 (36.4)	1.87 (63.0)	4.17 (31.6)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	1.08 (74.7)	1.44 (33.8)	0.904 (31.9)	1.59 (44.1)	0.783 (58.2)	1.69 (46.5)
AUC_{lastu} (h*ng/mL)	46.1 (72.0)	57.0 (43.8)	49.0 (36.6)	61.7 (37.7)	39.3 (37.2)[a]	70.2 (48.8)[a]
$AUC_{24,u}$ (h*ng/mL)	19.2 (73.9)	24.8 (40.5)	17.6 (31.9)	27.6 (40.3)	15.1 (58.0)	29.3 (42.0)
AUC_{infu} (h*ng/mL)	47.6 (71.7)	59.0 (43.0)	50.5 (37.2)	63.6 (36.6)	51.0 (76.2)	72.4 (42.9)
CLu/F (L/h)	42.0 (71.7)	33.9 (43.0)	39.6 (37.2)	31.4 (36.6)	39.2 (76.2)	27.6 (42.9)
Vu_z/F (L)	2990 (41.5)	2050 (37.4)	3550 (25.7)	2110 (46.2)	4250 (105.4)	2300 (33.6)

Abbreviations: $AUC_{24,u}$ = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours (unbound); AUC_{infu} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity (unbound); AUC_{lastu} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration (unbound); CLu/F = apparent clearance of unbound drug; $C_{max,u}$ = maximum observed concentration (unbound); CV = coefficient of variation; Fu = fraction of drug unbound; N = number of subjects enrolled; n = number of subjects observed; Vu_z/F = unbound apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

a. n = 5

Note: Geometric mean (geometric CV%) results are presented unless otherwise indicated.

非結合型エトラシモドについて，肝機能正常群に対する中等度肝機能障害群および重度肝機能障害群の $C_{max,u}$ の幾何最小二乗平均値の比は，それぞれ 59.6%および 46.9%であった（Table 37）。肝機能正常群に対する中等度肝機能障害群および重度肝機能障害群の AUC_{lastu} の幾何最小二乗平均値の比は，それぞれ 83.3%および 52.0%であった。AUC_{infu} の幾何最小二乗平均値の比は，いずれの肝機能障害群でも 70.7%～94.7%の範囲にあった。

Table 37. Statistical Parametric Analysis of the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetic Parameters of Unbound Etrasimod

Parameter	Comparison (Test vs Ref)[e]	Test n[a]	Test Geo LS Mean (90% CI)[b]	Reference n[a]	Reference Geo LS Mean (90% CI)[b]	Geo LS Mean Ratio (Test:Ref)[c] (%)	90% CI[d] (%)	P-value
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Mild vs Normal	8	1.17 (0.839, 1.62)	8	1.36 (0.966, 1.92)	85.6	52.9, 138.7	0.5775
	Moderate vs Normal	8	0.923 (0.772, 1.10)	8	1.55 (1.30, 1.85)	59.6	46.6, 76.3	0.0028
	Severe vs Normal	6	0.846 (0.561, 1.28)	6	1.80 (1.20, 2.71)	46.9	27.1, 81.1	0.0329
AUC_{lastu} (h*ng/mL)	Mild vs Normal	8	50.1 (35.9, 70.0)	8	52.8 (37.3, 74.7)	95.0	58.3, 154.8	0.8549
	Moderate vs Normal	8	50.7 (41.9, 61.4)	8	60.9 (50.5, 73.4)	83.3	64.1, 108.3	0.2388
	Severe vs Normal	4	34.2 (19.3, 60.7)	4	65.7 (37.0, 117)	52.0	25.1, 107.8	0.1284
AUC_{infu} (h*ng/mL)	Mild vs Normal	8	51.8 (37.2, 72.1)	8	54.6 (38.7, 77.1)	94.7	58.4, 153.6	0.8445
	Moderate vs Normal	8	52.2 (43.2, 63.2)	8	62.7 (52.0, 75.7)	83.2	64.0, 108.2	0.2361
	Severe vs Normal	6	55.0 (33.5, 90.3)	6	77.8 (47.7, 127)	70.7	35.7, 139.8	0.3481

Abbreviations: AUC_{infu} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity (unbound); AUC_{lastu} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration (unbound); CI = confidence interval; $C_{max,u}$ = maximum observed concentration (unbound); Geo LS = geometric least squares; PK = pharmacokinetics; Ref = reference.

a. n = the number of subjects in each group used in the model.
b. LS means for AUC_{lastu}, AUC_{infu}, and $C_{max,u}$, calculated by transforming the natural log means back to the linear scale. (ie, geometric least squares mean).
c. Ratio of LS means for natural log-transformed parameters AUC_{lastu}, AUC_{infu}, and $C_{max,u}$ (expressed as a percent), natural log-transformed back to the linear scale.
d. The 90% CI for ratio of LS means of natural log-transformed parameters AUC_{lastu}, AUC_{infu}, and percent $C_{max,u}$ (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.
e. Due to potential underestimation of AUC_{lastu}, two severe impairment subjects (and their normal matched subjects) were excluded from the statistical comparison of severe hepatic impairment versus normal hepatic function for AUC_{lastu}.

Note: Log (PK parameter) = sex + bodyweight + hepatic function group + random error.

代謝物の M3 について，T_{max} の中央値は，肝機能正常群，軽度肝機能障害群および中等度肝機能障害群で同程度であったが，重度肝機能障害群ではその他の群に比べて長かった（Table 38）。$t_{½}$の算術平均値は，いずれの肝機能障害群でも，対応する肝機能正常群より長かった。C_{max} の幾何平均値は，軽度肝機能障害群および中等度肝機能障害群では，対応する肝機能正常群と同程度であったが，重度肝機能障害群では肝機能正常群の約 2 倍であった。重度肝機能障害群における AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何平均値は，対応する肝機能正常群のそれぞれ 3.1 倍および 3.0 倍であった。M3 の濃度－時間曲線下面積に基づく代謝比（metabolic ratio based on area under the concentration-time curve：MR_{AUC}）の幾何平均値は，いずれの肝機能障害群でも，対応する肝機能正常群より大きかった。

Table 38. Summary of M3 (AR503641) Plasma Pharmacokinetic Parameters

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)	5.43 (28.9)	4.36 (38.8)	6.71 (28.8)	5.19 (43.1)	9.81 (30.1)	4.79 (42.3)
T_{max} (h)	24.08 (24.00-47.33)	24.00 (12.00-36.00)	24.01 (23.60-48.00)	24.00 (8.00-36.00)	47.58 (24.00-48.00)	30.00 (8.00-36.00)
AUC_{last} (h*ng/mL)	472 (35.1)	333 (31.6)	779 (41.1)	401 (59.1)	1350 (52.5)[a]	435 (53.1)[a]
AUC_{24} (h*ng/mL)	85.5 (34.3)	74.3 (35.2)	99.0 (30.5)	87.6 (36.1)	131 (41.0)	81.2 (35.3)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	562 (32.5)	376 (35.6)	840 (39.2)	466 (60.0)	1330 (46.2)	441 (47.4)
$t_{½}$ (h)	64.3 (16.3)	49.0 (13.6)	72.4 (35.4)	58.5 (14.7)	67.3 (18.7)	46.2 (15.2)
MR_{AUC}	0.390 (43.1)	0.265 (36.8)	0.460 (35.3)	0.319 (49.4)	0.469 (32.8)	0.245 (46.7)

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; MR_{AUC} = metabolite ratio based on AUC; N = number of subjects enrolled; n = number of subjects observed; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}.
a. n = 5
Note: Geometric mean (geometric CV%) results are presented unless otherwise indicated.
Median (minimum-maximum) is presented for T_{max}. Arithmetic mean (SD) presented for $t_{½}$.

代謝物の M3 について，肝機能正常群に対する軽度肝機能障害群，中等度肝機能障害群および重度肝機能障害群の C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は，それぞれ 124.4%，131.5%および 204.5%であった。AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 151.8%，201.0%および 232.9%，AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 156.3%，186.0%および 299.5%であり，いずれも肝機能障害の程度が増大するにつれて増加した。

代謝物の M6 について，T_{max} の中央値は，軽度肝機能障害群では肝機能正常群と同程度であり，中等度肝機能障害群では肝機能正常群と比較してやや長く，重度肝機能障害群では肝機能正常群より大幅に長かった（42 時間 vs 18 時間）（Table 39）。$t_{½}$の算術平均値は，いずれの肝機能障害群でも，対応する肝機能正常群よりおおむね長かった。C_{max} の幾何平均値は，いずれの肝機能障害群でも，対応する肝機能正常群よりやや高かった。重度肝機能障害群における AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何平均値は，対応する肝機能正常群のそれぞれ 2.1 倍および 1.9 倍であった。M6 の MR_{AUC} の幾何平均値は，いずれの肝機能障害群でも，対応する肝機能正常群よりやや大きかった。

Table 39. Summary of M6 (AR504344) Plasma Pharmacokinetic Parameters

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)	5.00 (33.9)	3.54 (36.9)	5.23 (22.0)	4.36 (47.7)	6.04 (46.0)	4.49 (52.1)
T_{max} (h)	24.00 (12.00-36.00)	24.00 (12.00-36.00)	24.03 (23.78-47.93)	18.00 (12.00-36.00)	42.00 (24.00-48.00)	18.00 (8.00-36.00)
AUC_{last} (h*ng/mL)	472 (50.6)	266 (32.6)	565 (37.3)	331 (65.2)	777 (60.6)[a]	374 (55.4)[a]
AUC_{24} (h*ng/mL)	81.8 (38.8)	62.9 (33.7)	77.6 (27.2)	74.8 (42.8)	79.7 (52.7)	78.0 (48.1)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	520 (45.8)	290 (31.6)	605 (35.0)	358 (61.3)	762 (57.8)	392 (45.5)
$t_{½}$ (h)	82.0 (29.3)	56.8 (28.2)	79.1 (39.3)	55.2 (12.7)	62.9 (24.7)	64.5 (30.7)
MR_{AUC}	0.363 (42.8)	0.205 (30.5)	0.333 (30.4)	0.246 (47.8)	0.271 (48.9)	0.219 (38.7)

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; MR_{AUC} = metabolite ratio based on AUC; N = number of subjects enrolled; n = number of subjects observed; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}.
a. n = 5
Note: Geometric mean (geometric CV%) results are presented unless otherwise indicated.
Median (minimum-maximum) is presented for T_{max}. Arithmetic mean (SD) presented for $t_{½}$.

代謝物の M6 について，肝機能正常群に対する軽度肝機能障害群，中等度肝機能障害群および重度肝機能障害群の C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は，それぞれ 148.6%，122.2%および 134.6%であった。AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 199.8%，176.2%および 149.1%であり，AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 201.8%，174.3%および 193.4%であった。

C_{max} について，共変量である Child-Pugh スコア，総ビリルビンおよびプロトロンビン時間（国際標準比）の各パラメータとの間に弱い正の相関が認められ，血清アルブミンとの間には弱い負の相関が認められた。AUC_{last} および AUC_{inf} については，共変量である Child-Pugh スコア，総ビリルビンおよびプロトロンビン時間（国際標準比）の各パラメータとの間に中等度の正の相関が認められ，血清アルブミンとの間には中等度の負の相関が認められた。CL/F については，共変量である Child-Pugh スコア，総ビリルビンおよびプロトロンビン時間（国際標準比）の各パラメータとの間に中等度の負の相関が認められ，血清アルブミンとの間に中等度の正の相関が認められた。

8.2.3. 安全性の結果

8.2.3.1. 有害事象

肝機能が正常な治験参加者ならびに軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する治験参加者にエトラシモド 2 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。本治験で有害事象は認められなかった。

8.2.3.2. 死亡[a]

本治験では死亡例は認められなかった。

8.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

8.2.3.4. 有害事象による投与中止

単回投与試験のため該当せず。

8.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値，バイタルサイン測定値，12 誘導心電図データおよび身体学的検査所見について，臨床的に意義のある結果は認められなかった。

8.3. 結論

- エトラシモド 2 mg を単回経口投与したとき，エトラシモドの C_{max} の幾何平均値は，いずれの肝機能障害群でも，対応する肝機能正常群と同程度であった。一方，AUC_{inf} の幾何平均値は，重度肝機能障害群では肝機能正常群の約 1.6 倍に増加した。

- エトラシモドの非結合型分率は，肝機能障害群では 1.87%～3.42%であり，肝機能が低下するにつれて非結合型分率もわずかに低下した。一方，肝機能正常群の非結合型分率は 4.17%～4.51%であった。

- 肝機能正常群と比較して重度肝機能障害群での AUC_{inf} の幾何平均値の変化はわずかであった（約 60%増加）こと，さらに，いずれの肝機能障害群でも，対応する肝機能正常群と比較して AUC_{infu} に変化が認められなかったことから，肝機能障害を有する患者で用量調節は必要ないと判断された。

- いずれの肝機能障害群でも，対応する肝機能正常群と比較して，M3 および M6 の曝露量（C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf}）および MR_{AUC} の幾何平均値は増加した。

- エトラシモドの C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} について，共変量である Child-Pugh スコア，総ビリルビンおよびプロトロンビン時間（国際標準比）の各パラメータとの間に弱い～中等度の正の相関が認められ，血清アルブミンとの間には弱い～中等度の負の相関が認められた。

[a] 総括報告書本文 12.2 項から補足

- 本治験で有害事象は認められなかった。
- 軽度，中等度および重度の肝機能障害を有する治験参加者ならびに肝機能が正常な治験参加者にエトラシモド 2 mg を単回投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

9. APD334-109 試験（5.3.3.3，評価資料）

治験の標題：日本人および白人の健康男性治験参加者を対象にエトラシモドの薬物動態，薬力学，安全性および忍容性を評価する単盲検，プラセボ対照，反復投与試験

9.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

9.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 40 に示した。

Table 40. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
PK	
To evaluate the single dose and steady-state plasma PK profiles of etrasimod and its metabolites AR504344 (metabolite M6), AR503641 (metabolite M3), and any other metabolite(s) if warranted, upon repeat oral daily dose administration of etrasimod 1 and 2 mg in healthy Japanese and Caucasian male subjects	C_{max} (Days 1 and 7 [steady state]), T_{max} (Days 1 and 7 [steady state]), C_{trough} (Days 3, 5, 6, and 7), $t_{½}$ (after Day 7 [steady-state] dosing only), k_{el} (after Day 7 [steady-state] dosing only), AUC_{tau} (Days 1 and 7 [steady-state]), AUC_{last} (Days 1 and 7 [steady state]), CL/F(Day 7 [steady state] etrasimod only), V_z/F (after Day 7 [steady-state] dosing only, etrasimod only), $R_{ac,Cmax}$ (Day 7 versus Day 1), $R_{ac,AUCtau}$ (Day 7 versus Day 1), MR (calculated as AUC_{tau}[metabolite]/AUC_{tau}[parent] on Days 1 and 7), AUC and C_{max} normalized by dose-body weight, and CL/F and V_z/F normalized by body weight
Secondary	
PD	
To assess the PD response, as assessed by total lymphocyte count lowering from baseline, upon repeat oral daily dose administration of etrasimod 1 and 2 mg, or matching placebo, in healthy Japanese and Caucasian male subjects	CBC (including total lymphocyte counts), immunophenotyping (peripheral blood B cells, DCs, monocytes, macrophages, NK cells, and T cell subsets), lymphocyte PD parameters
Safety	
To evaluate safety and tolerability upon repeat oral daily dose administration (and single dose retreatment) of etrasimod 1 and 2 mg, or matching placebo, in healthy Japanese and Caucasian male subjects	TEAEs, clinical laboratory tests (hematology, clinical chemistry, and urinalysis), vital signs (supine blood pressure, pulse, oral temperature, and respiratory rate), standard 12-lead ECG (PR interval, QRS interval, RR interval, QT interval, and QTcF), physical examinations, ophthalmologic examination including optical coherence tomography, PFTs (spirometry with flow-volume loop), and reporting of concomitant medication use
To assess HR following first dose administration of etrasimod 1 and 2 mg, or matching placebo, in healthy Japanese and Caucasian male subjects	HR
To assess HR after reinitiating a single dose of etrasimod 1 and 2 mg, or matching placebo, after a 7 day treatment interruption period following repeat oral daily dose treatment administration	

Table 40. Objectives and Endpoints

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over dosing interval τ; CBC = complete blood count; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; C_{trough} = concentration pre-dose during multiple dosing; DC = dendritic cell; ECG = electrocardiogram; HR = heart rate; k_{el} = rate constant for terminal phase; MR = metabolic ratio; NK = natural killer; PD = pharmacodynamic(s); PFT = pulmonary function test; PK = pharmacokinetic(s); QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's correction formula; $R_{ac,AUCtau}$ = accumulation ratio based on AUC_{tau}; $R_{ac,Cmax}$ = accumulation ratio based on C_{max}; $t_{½}$ = terminal phase half-life; TEAE = treatment-emergent adverse event;T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

9.1.2. 治験デザイン

本治験は，単施設で実施された，単盲検（治験参加者のみ），プラセボ対照，無作為化，固定投与順序，並行群間試験であった。日本人および白人の健康男性治験参加者を対象に，被験薬であるエトラシモド 1 mg および 2 mg または外観上識別不能なプラセボを 7 日間反復投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK），薬力学（pharmacodynamics：PD），安全性および忍容性を評価した。本治験では下記の 4 つの投与群を設定した。

- 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

実薬が投与された評価可能症例として，各投与群につき少なくとも 8 例が治験を完了するよう，各投与群につき 12 例を 5：1 の比でエトラシモド群（10 例）またはプラセボ群（2 例）に無作為に割り付けた。全体で 48 例を組み入れる計画とした。

本治験は下記のとおり構成された。

- スクリーニング期（投与 28 日前～投与 2 日前）
- 投与期（投与前日に治験実施医療機関に入院し，第 15 日に退院）
- 絶対リンパ球数が第 15 日の投与前までにベースラインの 80%にまで戻らなかった場合，治験参加者に連絡し，院内追跡調査のため，治験実施医療機関への再来院を要請した。これらの治験参加者に対し，第 22 日（± 3 日）に全血球数算定を行った。また，治験担当医師の裁量で，追加の安全性評価を実施することとした。その他のすべての治験参加者に対し，治験実施医療機関を退院してから約 7 日後に電話による最終追跡調査を行い，治験参加者の現在の健康状態を確認した。

第 1 日から第 7 日の朝，夜間 8 時間以上の絶食後に治験薬を 1 日 1 回投与した。第 1 日（単回投与）および第 7 日（反復投与）の投与後に完全な PK および PD プロファイルを評価し，第 3 日，第 5 日，第 6 日および第 7 日に PK トラフ濃度を測定した。1 週間の休薬期間を経た後，第

15 日に治験薬を単回投与した。部分的な PK プロファイルを第 15 日に収集した。PD（全血球数算定）用の血液検体は，第 1 日から第 15 日まで毎日採取した。

治験終了日は，最後の治験参加者が治験実施計画書で規定された評価のため最後に来院した日（最後の治験参加者の最終来院日）と定義した。個別の治験参加者の治験終了日は，当該治験参加者の最終データが収集された日と定義した。

9.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～45 歳の健康な日本人および白人の男性で，肥満指数（body mass index：BMI）が 18.0～35.0 kg/m^2 の者を本治験の組み入れに適格とした。

9.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

9.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬として，臨床試験用エトラシモド錠 1 mg（ロット番号：[redacted]）および 2 mg（ロット番号：[redacted]）を使用した。

対照薬として，外観上識別不能なプラセボ（ロット番号：[redacted]）を使用した。

9.1.4.2. 用法および用量

エトラシモド 1 mg もしくは 2 mg またはプラセボを第 1 日～第 7 日および第 15 日の朝に 1 回経口投与した。

9.1.4.3. 投与期間

スクリーニングから治験終了までの期間は約 7 週間であった。

9.1.5. 統計解析方法

9.1.5.1. 解析対象集団

PK 解析対象集団：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた治験参加者のうち，少なくとも最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）および投与間隔における濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve over the dosing interval τ：AUC_{tau}）を正確に推定できるだけの十分な濃度データが得られ，PK データに影響を与え得る重大な治験実施計画書からの逸脱がないすべての治験参加者と定義した。

PD 解析対象集団：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた治験参加者のうち，1 種類以上の PD パラメータについて投与後のデータが得られたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。治験参加者は，民族（日本人または白人），群（エトラシモド 1 mg および 2 mg またはプラセボ）およびレジメン（単回投与または反復投与）別に解析した。

9.1.5.2. 統計解析

薬物動態

PK パラメータは，Phoenix WinNonlin バージョン 8.0 以上（Pharsight Corporation）を用いて，濃度－時間データからノンコンパートメント解析法により算出した。すべての PK パラメータを一覧表および要約表で示すとともに，群および民族別にグラフで示した。

PK に対する民族の影響は 2 段階で評価した。第 1 段階では，用量比例性について解析した。第 2 段階では，共分散分析により民族の影響を評価した。第 2 段階は，第 1 段階で用量比例性が確認された場合にのみ実施した。

薬力学

絶対リンパ球数に関する PD パラメータは，Phoenix WinNonlin バージョン 8.0 以上（Pharsight Corporation）を用いて算出した。

全血球数算定および絶対リンパ球数評価の結果（算出した絶対リンパ球数 PD パラメータを含む）ならびに免疫細胞の表現型解析データを一覧表および要約表で示した。また，用量，民族，群および用量と民族の交互作用を固定効果，治験参加者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて，算出した絶対リンパ球数 PD パラメータを民族間で比較した。

安全性および忍容性

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類および基本語に読み替えた。すべての試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）を一覧表で示すとともに，重症度および治験薬との因果関係別に集計した。臨床検査値および 12 誘導心電図データについて，観測値およびベースラインからの変化量を治験参加者別に一覧表で示すとともに，記述的に要約した。12 誘導心電図データは，正常，臨床的に意義のない異常および臨床的に意義のある異常のいずれかに分類した。

9.2. 試験結果

9.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 41 に示した。

Table 41. Disposition of Subjects by Treatment Group and Overall (Safety Set)

	Treatment Group 1	Treatment Group 2	Treatment Group 3	Treatment Group 4	Pooled Placebo		Overall	
	Japanese (1 mg) (N = 10)	Caucasian (1 mg) (N = 10)	Japanese (2 mg) (N = 10)	Caucasian (2 mg) (N = 10)	Japanese (N = 4)	Caucasian (N = 5)	Japanese (N = 24)	Caucasian (N = 25)
Subjects Dosed	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	24 (100%)	25 (100%)
Subjects completed	10 (100%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)	10 (100%)	4 (100%)	4 (80.0%)	23 (95.8%)	23 (92.0%)
Subjects withdrawn	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	1 (20.0%)	1 (4.2%)	2 (8.0%)
Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0	0	0	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	0	1 (4.2%)	1 (4.0%)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (4.0%)

N: The number of subjects in the Safety Set for each treatment group; n: The number of subjects in the specific category; XX.X%:(n/N×100).
Source: 総括報告書本文 Table 10-1.

9.2.2. 薬物動態の結果

エトラシモド 1 mg または 2 mg を 1 日 1 回，7 日間反復経口投与を受けた日本人の健康男性治験参加者 20 例および白人の健康男性治験参加者 20 例から単回投与（第 1 日）および反復投与（第 7 日）の PK データが得られた。

エトラシモド 1 mg または 2 mg 投与後の最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）は，日本人と白人で同程度であり，単回投与後および反復投与後の T_{max} の中央値は 3～5 時間であった。C_{max} 到達後，血漿中エトラシモド濃度は見かけ上一相性またはやや二相性の緩やかな低下を示し，民族にかかわらず消失半減期（terminal phase half-life：$t_{½}$）の平均値は約 36～41 時間であった。

日本人および白人における血漿中エトラシモドの C_{max} および濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve：AUC）について，いずれの用量でも治験参加者間のばらつきは低度～中等度であった。第 1 日のエトラシモドの C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値は，日本人および白人の両方でおおむね用量比例性を示し，日本人でやや高かった（用量で調整した値を Table 42 に示した）。1 日 1 回 7 日間投与後の C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値は，第 1 日の 2 倍であり，日本人および白人の両方で用量比例性を示し，日本人でやや高かった。単回投与後および反復投与後の C_{max} および AUC_{tau} を用量－体重で調整した場合，白人に対する日本人の幾何平均値の比の点推定値はおおむね 1 であった（Table 43）。したがって，日本人と白人で血漿中エトラシモドの曝露量に低度～中等度の差が認められたのは，民族による影響というよりも，主に体重の差によるものと考えられた。

代謝物 AR504344（M6）および AR503641（M3）について，代謝比の平均値は，いずれの用量でも日本人と白人で同程度であり，第 1 日では 0.15 付近，第 7 日では 0.32 付近であった。

Table 42. Statistical Analysis of Dose Normalized Etrasimod Primary Pharmacokinetic Exposure Parameters to Assess Effect of Ethnicity

Dosing Day	Parameter	Treatment	Geometric LS Mean Japanese	Geometric LS Mean Caucasian	Ratio of Means Japanese/ Caucasian	90% CI
1	C_{max} (ng/mL)/mg	1 mg Etrasimod	22.60	18.23	1.24	(1.10, 1.40)
		2 mg Etrasimod	21.99	15.03	1.46	(1.27, 1.69)
	AUC_{tau} (h × ng/mL)/mg	1 mg Etrasimod	370.22	309.02	1.20	(1.05, 1.37)
		2 mg Etrasimod	334.86	243.91	1.37	(1.18, 1.60)
	AUC_{last} (h × ng/mL)/mg	1 mg Etrasimod	366.55	306.57	1.20	(1.05, 1.36)
		2 mg Etrasimod	331.67	241.35	1.37	(1.18, 1.60)
7	C_{max} (ng/mL)/mg	1 mg Etrasimod	48.03	37.81	1.27	(1.08, 1.50)
		2 mg Etrasimod	44.36	36.73	1.21	(0.99, 1.47)
	AUC_{tau} (h × ng/mL)/mg	1 mg Etrasimod	799.44	642.15	1.24	(1.05, 1.47)
		2 mg Etrasimod	759.99	614.17	1.24	(1.02, 1.51)
	AUC_{last} (h × ng/mL)/mg	1 mg Etrasimod	1994.19	1437.26	1.39	(1.10, 1.75)
		2 mg Etrasimod	1800.79	1525.57	1.18	(0.90, 1.55)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over dosing interval τ; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; LS = least squares; PK = pharmacokinetic.
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.

Table 43. Statistical Analysis of Dose-Body Weight Normalized Primary Pharmacokinetic Exposure Parameters to Assess Effect of Ethnicity

Dosing Day	Parameter	Treatment	Geometric LS Mean Japanese	Geometric LS Mean Caucasian	Ratio of Means Japanese/ Caucasian	90% CI
1	C_{max} (ng/mL)/(mg/kg)	1 mg Etrasimod	1459.84	1310.77	1.11	(0.97, 1.28)
		2 mg Etrasimod	1420.97	1203.30	1.18	(1.03, 1.35)
	AUC_{tau} (h × ng/mL)/(mg/kg)	1 mg Etrasimod	23858.14	22235.41	1.07	(0.93, 1.24)
		2 mg Etrasimod	21596.08	19595.71	1.10	(0.96, 1.27)
	AUC_{last} (h × ng/mL)/(mg/kg)	1 mg Etrasimod	23614.95	22060.71	1.07	(0.93, 1.24)
		2 mg Etrasimod	21384.12	19399.33	1.10	(0.96, 1.27)
7	C_{max} (ng/mL)/(mg/kg)	1 mg Etrasimod	3076.42	2724.96	1.13	(0.95, 1.34)
		2 mg Etrasimod	2843.31	2982.12	0.95	(0.80, 1.14)
	AUC_{tau} (h × ng/mL)/(mg/kg)	1 mg Etrasimod	51750.83	46149.14	1.12	(0.95, 1.33)
		2 mg Etrasimod	49231.10	48964.40	1.01	(0.85, 1.19)
	AUC_{last} (h × ng/mL)/(mg/kg)	1 mg Etrasimod	128429.06	103436.96	1.24	(0.99, 1.56)
		2 mg Etrasimod	116064.38	122698.01	0.95	(0.75, 1.19)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over dosing interval τ; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; LS = least squares; PK = pharmacokinetic.
ANCOVA: PK parameters are the dependent variables and treatment, ethnicity and ethnicity-by-treatment interaction as fixed effects and subject as random effect.

9.2.3. 薬力学の結果

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，絶対リンパ球数の平均値が用量依存的かつ漸進的に低下した。絶対リンパ球数のベースラインからの最大変化率の平均値は，日本人および白人の各プラセボ群で約-24%，日本人のエトラシモド 1 mg 群で-36.07%，白人のエトラシモド 1 mg 群で-30.77%，日本人のエトラシモド 2 mg 群で-53.57%，白人のエトラシモド 2 mg 群で-54.08%であった（Table 44）。7 日間の休薬期間を経た第 15 日（投与前）における

絶対リンパ球数のベースラインからの変化率の平均値は，日本人のエトラシモド 1 mg 群で-0.18%，白人のエトラシモド 1 mg 群で-9.66%，日本人のエトラシモド 2 mg 群で-10.62%，白人のエトラシモド 2 mg 群で-15.58%であった。エトラシモド反復投与後の $R_{min(Lym)}$，$R_{max(Lym)}$および $AUEC_{Net_B(Lym)}$（各パラメータの詳細は総括報告書本文 9.5.4.1 項参照）について，日本人と白人で明らかな差（Table 45）や統計学的な有意差は認められなかった。

Table 44. Summary of Absolute Lymphocyte Count Assessments

Measurement	Etrasimod 1 mg		Etrasimod 2 mg		Placebo	
	Japanese (N = 10)	Caucasian (N = 10)	Japanese (N = 10)	Caucasian (N = 10)	Japanese (N = 4)	Caucasian (N = 4)
Baseline lymphocyte count (10^9/L), mean	1.61	1.75	1.73	1.80	2.35	1.93
Nadir lymphocyte count (10^9/L), mean	0.99	1.16	0.80	0.82	1.80	1.47
Nadir percent change from baseline lymphocyte (%), mean	-36.07	-30.77	-53.57	-54.08	-24.12	-23.74
Time to nadir (hours), median	119.675	95.667	120.667	131.700	84.183	155.867

N: the number of subjects used in the analysis.

Table 45. Summary of Calculated Lymphocyte Pharmacodynamic Parameters (Pharmacodynamic Set), Based on Observed Lymphocyte Counts

	Treatment Group 1	Treatment Group 2	Treatment Group 3	Treatment Group 4	Pooled Placebo	
Parameter	Japanese (1 mg) (N = 10)	Caucasian (1 mg) (N = 10)	Japanese (2 mg) (N = 10)	Caucasian (2 mg) (N = 10)	Japanese (N = 4)	Caucasian (N = 4)
$Baseline_{(Lym)}$ (10^9/L), mean	1.61	1.75	1.73	1.80	2.35	1.93
$R_{min(Lym)}$ (10^9/L), mean	0.990	1.14	0.780	0.820	1.80	1.48
$R_{max(Lym)}$ (10^9/L), mean	1.84	1.96	1.91	1.86	2.58	2.18
$AUEC_{Net_B(Lym)}$ (day × 10^9/L), mean	-3.49	-3.95	-7.21	-7.92	-1.79	-1.76

Abbreviations: $AUEC_{Above_B(Lym)}$ = area under the response (effect) curve that is above the $Baseline_{(Lym)}$; $AUEC_{Below_B(Lym)}$ = area that is below the $Baseline_{(Lym)}$ and above the response (effect) curve; $AUEC_{Net_B(Lym)}$ = $AUEC_{Above_B(Lym)}$ - $AUEC_{Below_B(Lym)}$; $Baseline_{(Lym)}$ = baseline response value (prior to initiation of treatment); PD = pharmacodynamic; $R_{max(Lym)}$ = maximum observed response value; $R_{min(Lym)}$ = minimum observed response value.
PD parameters were calculated from Day 1 (pre-dose) to Day 15 (pre-dose).
Baseline is pre-dose on Day 1.
N: the number of subjects used in the analysis.

エトラシモド反復投与後の免疫細胞数の変化は，日本人と白人で同様であった。エトラシモドを投与された治験参加者では，概して，総 T 細胞，総 cluster of differentiation（CD）4 陽性 T 細胞，CD4 陽性ナイーブ T 細胞，CD4 陽性セントラルメモリーT 細胞，CD4 陽性エフェクターメモリーT 細胞，2 型ヘルパーT 細胞，17 型ヘルパーT 細胞，総 CD8 陽性 T 細胞，CD8 陽性ナイーブ T 細胞，CD8 陽性セントラルメモリーT 細胞，CD8 陽性エフェクターメモリーT 細胞，総 B 細胞，ナイーブ B 細胞およびメモリーB 細胞の数が用量依存的に減少した。ナイーブ T 細胞およびセントラルメモリーT 細胞への影響は，エフェクターメモリーT 細胞への影響よりも大きかった。CD4 陽性最終分化型エフェクターメモリー細胞，1 型ヘルパーT 細胞，CD8 陽性最終分化型エフェクターメモリー細胞，ナチュラルキラー（natural killer：NK）T 細胞，単球，マクロファージ，通常型樹状細胞および CD56 弱陽性 NK 細胞に対しては，エトラシモドによる顕著な影響は認められなかった。免疫細胞サブセットへの影響は日本人と白人で同様であった。

9.2.4. 安全性の結果

9.2.4.1. 有害事象

全体的な TEAE の発現割合は，白人と比較して，エトラシモドを投与された日本人で数値的に低かった［日本人のエトラシモド 1 mg および 2 mg 群：15%（3/20 例），白人のエトラシモド 1 mg および 2 mg 群：30%（6/20 例），日本人のプラセボ群：0%（0/4 例），白人のプラセボ群：20%（1/5 例）］。日本人で認められた TEAE は，いずれもエトラシモド 2 mg 群で発現し

た。白人では，5 件の TEAE がエトラシモド 1 mg 群の 30%（3/10 例）に認められ，6 件の TEAE がエトラシモド 2 mg 群の 30%（3/10 例）に認められた。

最も多く認められた TEAE（エトラシモド群で 2 例以上に発現した TEAE）は頭痛［日本人のエトラシモド 2 mg 群で 10%（1/10 例），白人のエトラシモド 2 mg 群で 20%（2/10 例）］であった。これらのうち，日本人の治験参加者で認められた頭痛は，エトラシモドと関連ありと治験担当医師により判断された。TEAE の重症度は，白人のエトラシモド 1 mg で認められた中等度の悪夢を除き，いずれも軽度であった。

日本人および白人のいずれにおいても，エトラシモドを最長 7 日間投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

有害事象の全件表は総括報告書 Table 14.3.1.2 参照。

9.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

9.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

9.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

9.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

生化学的検査値，血液学的検査値および尿検査値について，臨床的に意義のある異常は認められなかった。いずれの民族集団においても，エトラシモドを投与された治験参加者では，可逆的かつ用量依存的な絶対リンパ球数の減少が認められたが，その減少の程度について臨床的な意義はないと判断された。

エトラシモドを投与された日本人および白人において，いずれの時点でも臨床的に意義のある心電図（PR 間隔および QT 間隔を含む）の異常は認められなかった。第 1 日の初回投与後のおおむね 4 時間以内に，用量依存的かつ無症候性の最大心拍数のわずかな低下（心拍数への初回投与の影響）が認められ，第 15 日（7 日間の休薬期間を経た単回投与後）にも，程度は小さいが同様の傾向が認められた。

9.3. 結論

- 日本人および白人の両集団において，エトラシモド単回投与後および反復投与後の曝露量（C_{max} および AUC）について用量比例性が認められた。いずれの民族集団でも，治験参加者間のエトラシモド PK パラメータのばらつきは低度～中等度であった。

- エトラシモド単回投与後および反復投与後の曝露量（C_{max} および AUC）は，白人と比較して日本人でやや高かったが，用量－体重で調整した曝露量は日本人と白人で同程度であった。したがって，上記の PK パラメータの差は，民族による影響というよりも，主に体重の差によるものと考えられた。

- 代謝物 M3 および M6 について，エトラシモド単回投与後および反復投与後の代謝比の平均値は，日本人と白人で同程度であり，いずれの民族集団でも同様の代謝活性が示された。

- 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，絶対リンパ球数の平均値が用量依存的かつ漸進的に低下し，7 日間の休薬期間を経た後，ベースライン値近くまで戻った。

- エトラシモド反復投与後のリンパ球 PD パラメータ（$R_{min(Lym)}$，$R_{max(Lym)}$および $AUEC_{Net_B(Lym)}$）について，日本人集団と白人集団の間で明らかな差や統計学的な有意差は認められなかった。

- エトラシモド反復投与後の免疫細胞数の変化は，日本人と白人の両集団で同様であった。エトラシモドを投与された治験参加者では，概して，総 T 細胞，総 CD4 陽性 T 細胞，CD4 陽性ナイーブ T 細胞，CD4 陽性セントラルメモリーT 細胞，CD4 陽性エフェクターメモリーT 細胞，2 型ヘルパーT 細胞，17 型ヘルパーT 細胞，総 CD8 陽性 T 細胞，CD8 陽性ナイーブ T 細胞，CD8 陽性セントラルメモリーT 細胞，CD8 陽性エフェクターメモリーT 細胞，総 B 細胞，ナイーブ B 細胞およびメモリーB 細胞の数が用量依存的に減少した。

- 日本人と白人の両集団において，ナイーブ T 細胞およびセントラルメモリーT 細胞への影響は，エフェクターメモリーT 細胞への影響よりも大きかった。

- エトラシモドを投与された日本人および白人の両集団において，第 1 日の初回投与後のおおむね 4 時間以内に，用量依存的かつ無症候性の最大心拍数のわずかな低下（心拍数への初回投与の影響）が認められ，第 15 日（7 日間の休薬期間を経た単回投与後）にも，程度は小さいが同様の傾向が認められた。

- 日本人および白人の両集団において，エトラシモド 1 mg および 2 mg を 1 日 1 回投与したときの安全性に問題はなく，忍容性はおおむね良好であった。

10. APD334-112 試験（5.3.3.3，参考資料）

治験の標題：エトラシモドの薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価する第 1 相，非盲検，単回投与試験

10.1. 試験概要

治験実施施設：米国（2 施設）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

10.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 46 に示した。

Table 46. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
PK	
To evaluate the plasma PK of etrasimod and its metabolites, AR503641 (M3) and AR504344 (M6), in adult subjects with varying degrees of renal impairment	C_{max}, AUC_{last}, and AUC_{inf}
Secondary	
PK	
To assess etrasimod fraction unbound in selected plasma samples from adult subjects with varying degrees of renal impairment	T_{max}, $t_{½}$, AUC_{24}, AUC_{96}, AUC_{120}, AUC_{144}, AUC_{168}, CL/F (etrasimod only), V_z/F (etrasimod only), $MRAUC_{inf}$, Fu (etrasimod only), AUC_{lastu} (etrasimod only), AUC_{infu} (etrasimod only), $AUC_{24,u}$ (etrasimod only), $AUC_{96,u}$ (etrasimod only), $AUC_{120,u}$ (etrasimod only), $AUC_{144,u}$ (etrasimod only), $AUC_{168,u}$ (etrasimod only), $C_{max,u}$ (etrasimod only), CLu/F (etrasimod only), and unbound V_z/F (etrasimod only)
Safety	
To evaluate the safety and tolerability of etrasimod 2 mg in adult subjects with varying degrees of renal impairment	AE monitoring, vital signs, 12-lead ECGs, continuous ECG recordings (Holter), clinical laboratory evaluations, physical examinations, and concomitant medication usage

Abbreviations: AE = adverse event; AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; $AUC_{24,u}$ = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours (unbound); AUC_{96} = area under the concentration-time curve from zero to 96 hours; $AUC_{96,u}$ = area under the concentration-time curve from zero to 96 hours (unbound); AUC_{120} = area under the concentration-time curve from zero to 120 hours; $AUC_{120,u}$ = area under the concentration-time curve from zero to 120 hours (unbound); AUC_{144} = area under the concentration-time curve from zero to 144 hours; $AUC_{144,u}$ = area under the concentration-time curve from zero to 144 hours (unbound); AUC_{168} = area under the concentration-time curve from zero to 168 hours; $AUC_{168,u}$ = area under the concentration-time curve from zero to 168 hours (unbound); AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{infu} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity (unbound); AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; AUC_{lastu} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration (unbound); CL/F = apparent clearance; CLu/F = apparent clearance of unbound drug; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{max,u}$ = maximum observed concentration (unbound); ECG = electrocardiogram; Fu = fraction of drug unbound; $MRAUC_{inf}$ = metabolic ratio based on AUC_{inf}; PK = pharmacokinetics; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

10.1.2. 治験デザイン

本治験は，腎機能障害を有する治験参加者でのエトラシモドの薬物動態（pharmacokinetics：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。

本治験では，まず第 1 段階として，重度の腎機能障害または末期腎不全を有する治験参加者［投与群 C：血液透析の必要性を問わず，推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration

rate：eGFR）が 29 mL/min 以下の者］と，マッチさせた腎機能正常治験参加者と比較評価した。eGFR は，Modification of Diet in Renal Disease の式を用いて算出した。この第 1 段階において，本治験の対象を中等度または軽度の腎機能障害を有する治験参加者へ拡大する正当な根拠は得られなかった。その結果として短縮された本治験のデザインを以下に示す。

投与 28 日前～投与 2 日前にスクリーニングを行い，治験参加者の適格性を判断した。

下記の腎機能の基準に基づき，腎機能障害を有する治験参加者およびマッチさせた腎機能正常治験参加者を組み入れた。

Table 47. Renal Function Criteria

Group	Renal Function (eGFR as mL/min) (alternately, 24 hour urine creatinine clearance may have been used with subjects whose eGFR was not representative of their true renal function)
Group C (N = 8):	Severe impairment and/or ESRD (eGFR ≤ 29 mL/min; either requiring hemodialysis or not)
Normal renal function group (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

Abbreviations: BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESRD = end-stage renal disease.

投与群 C に該当する治験参加者（血液透析の必要性を問わず，重度の腎機能障害または末期腎不全を有する治験参加者）およびマッチさせた腎機能正常治験参加者を組み入れた。血液透析を受けている治験参加者では，第 1 日において，約 4 時間の血液透析が完了した直後にエトラシモドを投与した。

重度の腎機能障害または末期腎不全を有する治験参加者 4 例およびマッチさせた腎機能正常治験参加者 4 例が完了した時点で，投与群 C およびマッチさせた腎機能正常群から得られている安全性および PK データについて中間解析を実施した。

投与前日に，治験参加者は治験実施医療機関に入院し，治験参加者番号が割り当てられ，追加の安全性評価が行われた。

投与期は第 1 日から第 8 日までであった。第 1 日に，治験参加者は，朝食の 4 時間後にエトラシモド 2 mg の単回経口投与を受けた。その 1 時間後，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。血液透析を受けている治験参加者では，朝食後 4 時間以内に血液透析が行われた。

エトラシモド，AR504344（M6）および AR503641（M3）の濃度測定のための血液（血漿）検体および尿検体を複数の時点で採取した。ただし，血液透析を受けている治験参加者では，尿産生が少量～ごくわずかであるため，尿検体を採取しなかった。その他の治験参加者からは尿検体を採取したが，濃度測定以外の解析は実施しなかった。

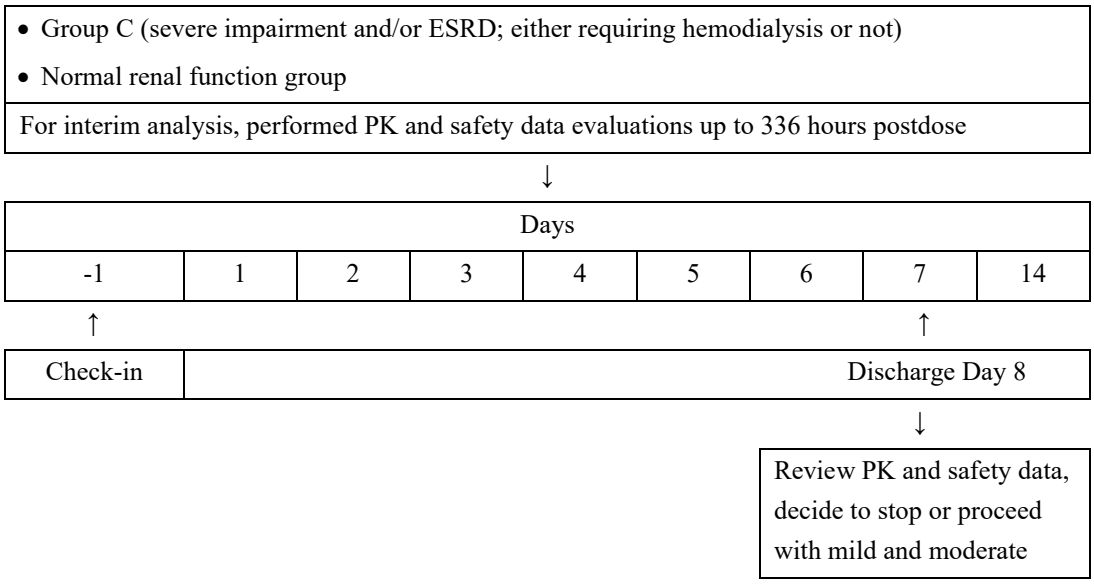
絶対リンパ球数が第 8 日までにベースラインの 80%まで戻らなかった場合は，追跡調査中に全血球数算定用の検体を追加で採取することとした。

治験参加者は第 8 日に退院した。第 14 日（± 1 日）に，院内追跡調査を実施し，PK 評価用の検体を追加で採取した。治験終了日は，最後の治験参加者の最終データが採取された日と定義した。治験参加期間は，スクリーニング期および追跡調査日を含めて約 6 週間であった。

本治験のデザインは下記の通りであった。

Figure 3. Study Design

Reduced Design: Group C (severe impairment and/or ESRD) + matched subjects with normal renal function



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								

Abbreviations: ESRD = end-stage renal disease; PK = pharmacokinetic.

10.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～80 歳の男女で，肥満指数（body mass index：BMI）が 18.0～40.0 kg/m^2 の者を本治験の組み入れに適格とした。健康治験参加者の場合，健康状態が全般的に良好であり，臨床的に意義のある医学的もしくは精神医学的症状または疾患がない者を対象とした。重度の腎機能障害また

は末期腎不全を有する治験参加者（血液透析の必要性は問わない）の場合は，腎機能障害の程度と整合する臨床検査値または心電図データが得られた者を対象とした。

10.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

10.1.4.1. 治験薬およびロット番号

臨床試験用エトラシモド錠 2 mg（ロット番号：[redacted] および [redacted]）を使用した。

10.1.4.2. 用法および用量

10.1.2 項を参照。

10.1.4.3. 投与期間

本治験は，スクリーニング期（投与 28 日前～投与 2 日前），入院日（投与前日），投与日（第 1 日）および追跡調査日［第 14 日（± 1 日）］から構成され，治験参加期間は約 6 週間であった。

10.1.5. 統計解析方法

10.1.5.1. 解析対象集団

PK 解析対象集団：安全性解析対象集団の治験参加者のうち，適切に算出された 1 つ以上の主要 PK パラメータ［最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}），0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：AUC_{last}）または 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）］を有し，エトラシモドの吸収，分布，代謝および排泄に影響を与え得る重大な治験実施計画書からの逸脱がないすべての治験参加者と定義した。最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）の中央値の 2 倍に相当する時点より以前に，有害事象として嘔吐が認められた治験参加者は，PK の記述統計量および統計解析から除外した。本集団は，PK 濃度およびパラメータの一覧表，要約表ならびに図で用いた。

安全性解析対象集団：本治験に組み入れられ，エトラシモドの投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。本集団は，人口統計学的特性，その他のベースライン特性および安全性データの要約に用いた。

10.1.5.2. 統計解析

<u>薬物動態</u>

各時点の血漿中濃度について，記述統計量（例数，平均値，標準偏差，変動係数，幾何平均値，幾何変動係数，中央値，最小値および最大値）を腎機能投与群別に算出した。エトラシモド，M3 および M6 の PK パラメータは，ノンコンパートメント解析法を用いて算出し，PK 解析対象集団を用いて腎機能投与群別に要約した。

エトラシモド，M3 および M6 の主要解析として，重度の腎機能障害または末期腎不全を有する治験参加者（血液透析の必要性は問わない）とマッチさせた腎機能正常治験参加者の C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} を比較評価した。

主要 PK パラメータである C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} について，共分散分析モデルを用いて重度の腎機能障害または末期腎不全を有する治験参加者とマッチさせた腎機能正常治験参加者を比較した。本モデルでは，自然対数変換した PK パラメータを用い，腎機能を固定効果，年齢およびベースラインの体重を潜在的な共変量とした。エトラシモド，M3 および M6 の各 PK パラメータ（C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf}）について，幾何最小二乗平均値ならびに腎機能正常群に対する腎機能障害群の幾何最小二乗平均値の比およびその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。非結合型の PK パラメータとして，非結合型の 0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積［area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration (unbound)：AUC_{lastu}］，非結合型の 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積［area under the concentration-time curve from time zero to infinity (unbound)：AUC_{infu}］および非結合型の最高血中濃度［maximum observed concentration (unbound)：$C_{max,u}$］を共分散分析モデルにより解析し，幾何最小二乗平均値ならびに腎機能正常群に対する腎機能障害群の幾何最小二乗平均値の比およびその 90% CI を算出した。

安全性

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 24.1 の器官別大分類および基本語に読み替えた。有害事象の重症度の分類には，有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Event：CTCAE）バージョン 5.0 を用いた。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）について，発現割合（例数および割合）および件数を腎機能投与群別に要約した。臨床検査値およびバイタルサイン測定値は，観測値およびベースラインからの変化量を腎機能投与群および時点別に記述統計量を用いて要約するとともに，治験参加者別に一覧表で示した。連続心電図パラメータの要約は，独立した報告書に別途記載した。心電図データは，観測値およびベースラインからの変化量を時点別に要約し，正常，臨床的に意義のない異常および臨床的に意義のある異常のいずれかに分類した。身体学的検査所見および胸部 X 線検査所見は一覧表で示した。

10.2. 試験結果

10.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 48 に示した。

Table 48. Summary of Subject Disposition (All Enrolled Set)

Disposition (Number [%] of Subjects)	Severe Renal Impairment (N = 8)	Normal Renal Function (N = 8)	Overall (N = 16)
Subjects who were enrolled[a]	8	8	16
Subjects who were dosed with etrasimod	8	8	16
Subjects who completed study	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Subjects who were discontinued from the study	0	0	0
Subjects in Safety Set	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Subjects in Pharmacokinetic Set	8 (100)	8 (100)	16 (100)

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; N = number of subjects dosed.
a. Subjects who signed informed consent, and met inclusion criteria and no exclusion criteria per protocol.
Notes: Percentages were based on the number of subjects dosed. Severe renal impairment = severe impairment and/or end-stage renal disease (eGFR ≤ 29 mL/min; either requiring hemodialysis or not).
Source: 総括報告書本文Table 6.

重度腎機能障害群において，年齢の平均値（標準偏差）は 54.6（10.06）歳，男性は 6 例（75.0%），女性は 2 例（25.0%），BMI の平均値（標準偏差）は 32.30（4.527）kg/m^2 であった。腎機能正常群では，年齢の平均値（標準偏差）は 55.1（7.02）歳，男性は 6 例（75.0%），女性は 2 例（25.0%），BMI の平均値（標準偏差）は 32.68（4.499）kg/m^2 であった。重度腎機能障害群およびマッチさせた腎機能正常群で，年齢の平均値，男女比および BMI の平均値は同程度であった。

16 例（腎機能正常群 8 例，重度腎機能障害群 8 例）に治験薬が投与され，全例が治験実施計画書およびその改訂版に従って本治験を完了した。

10.2.2. 薬物動態の結果

エトラシモド

エトラシモドの血漿中曝露量について，重度腎機能障害群の C_{max} および濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve：AUC）（AUC_{last} および AUC_{inf}）の幾何最小二乗平均値は，腎機能正常群と比較してそれぞれ 19%および 12%低い程度であった。

Table 49. Statistical Analysis of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod (Pharmacokinetic Set)

PK Parameter (Unit)	Comparison	Severe		Normal		GLSM Ratio (%) T:R	90% CI for GLSM Ratio
		n	GLSM (90% CI)	n	GLSM (90% CI)		
C_{max} (ng/mL)	Severe:Normal	8	29.06 (25.71, 32.85)	8	35.67 (31.55, 40.32)	81.49	(68.42, 97.05)
AUC_{last} (h*ng/mL)	Severe:Normal	8	1357 (1067, 1724)	8	1542 (1213, 1959)	88.00	(62.53, 123.84)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Severe:Normal	8	1409 (1111, 1787)	8	1592 (1256, 2019)	88.48	(63.06, 124.14)

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least square mean; n = number; PK = pharmacokinetic; R = reference (normal renal function); T = test (severe renal impairment = severe impairment and/or end-stage renal disease).
Note: Severe Renal Impairment = severe impairment and/or end-stage renal disease (estimated glomerular filtration rate ≤ 29 mL/min; either requiring hemodialysis or not). The log-transformed PK parameter was used for the analysis of covariance, with renal function as the fixed effect. Baseline age and weight were included as covariate in the model.

非結合型エトラシモド

エトラシモドの血漿タンパク結合率は，重度腎機能障害群と腎機能正常群で同程度であり，いずれの群でもエトラシモドの非結合型分率は 3.23%～3.69%であった。

非結合型エトラシモドの血漿中曝露量について，$C_{max,u}$，AUC_{infu} および AUC_{lastu} の幾何最小二乗平均値は，重度腎機能障害群と腎機能正常群で同程度であった。

Table 50. Statistical Analysis of the Effect of Renal Impairment on Unbound Pharmacokinetic Parameters of Etrasimod (Pharmacokinetic Set)

PK Parameter (Unit)	Comparison	Severe		Normal		GLSM Ratio (%) T:R	90% CI for GLSM Ratio
		n	GLSM (90% CI)	n	GLSM (90% CI)		
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Severe:Normal	8	0.98 (0.69, 1.38)	8	1.05 (0.74, 1.48)	93.31	(56.64, 153.70)
AUC_{lastu} (h*ng/mL)	Severe:Normal	8	45.53 (34.12, 60.75)	8	45.18 (33.86, 60.28)	100.77	(66.80, 152.01)
AUC_{infu} (h*ng/mL)	Severe:Normal	8	47.29 (35.56, 62.88)	8	46.67 (35.10, 62.07)	101.31	(67.48, 152.10)

Abbreviations: AUC_{infu} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity (unbound); AUC_{lastu} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration (unbound); CI = confidence interval; $C_{max,u}$ = maximum observed concentration (unbound); GLSM = geometric least square mean; n = number; PK = pharmacokinetic; R = reference (normal renal function); T = test (severe renal impairment = severe impairment and/or end-stage renal disease).
Note: Severe Renal Impairment = severe impairment and/or end-stage renal disease (estimated glomerular filtration rate ≤ 29 mL/min; either requiring hemodialysis or not). The log-transformed PK parameter was used for the analysis of covariance, with renal function as the fixed effect. Baseline age and weight were included as covariate in the model.

M3

M3 の血漿中曝露量について，重度腎機能障害群の C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値は，腎機能正常群と比較してそれぞれ 48%，54%および 43%低かった。また，M3 の AUC_{inf} に基づく代謝比（metabolic ratio based on AUC_{inf}：$MRAUC_{inf}$）は，腎機能正常群と比較して重度腎機能障害群で低かった。

Table 51. Statistical Analysis of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetic Parameters of M3 (Pharmacokinetic Set)

PK Parameter (Unit)	Comparison	Severe		Normal		GLSM Ratio (%) T:R	90% CI for GLSM Ratio
		n	GLSM (90% CI)	n	GLSM (90% CI)		
C_{max} (ng/mL)	Severe:Normal	8	1.90 (1.46, 2.48)	8	3.65 (2.80, 4.76)	52.15	(35.75, 76.09)
AUC_{last} (h*ng/mL)	Severe:Normal	8	167 (115, 240)	8	364 (252, 525)	45.76	(27.12, 77.22)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Severe:Normal	7	232 (160, 336)	8	407 (289, 575)	57.01	(33.88, 95.92)

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least square mean; M3 = metabolite AR503641; n = number; PK = pharmacokinetic; R = reference (normal renal function); T = test (severe renal impairment = severe impairment and/or end-stage renal disease).
Note: Severe Renal Impairment = severe impairment and/or end-stage renal disease (estimated glomerular filtration rate ≤ 29 mL/min; either requiring hemodialysis or not). The log-transformed PK parameter was used for the analysis of covariance, with renal function as the fixed effect. Baseline age and weight were included as covariate in the model.

M6

M6 の血漿中曝露量について，重度腎機能障害群の C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値は，腎機能正常群と比較してそれぞれ 30%，37%および 26%低かった。また，M6 の $MRAUC_{inf}$ は，腎機能正常群と比較して重度腎機能障害群で低かった。

Table 52. Statistical Analysis of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetic Parameters of M6 (Pharmacokinetic Set)

PK Parameter (Unit)	Comparison	Severe		Normal		GLSM Ratio (%) T:R	90% CI for GLSM Ratio
		n	GLSM (90% CI)	n	GLSM (90% CI)		
C_{max} (ng/mL)	Severe:Normal	8	2.50 (2.03, 3.08)	8	3.60 (2.92, 4.43)	69.55	(51.74, 93.49)
AUC_{last} (h*ng/mL)	Severe:Normal	8	202 (156, 262)	8	321 (248, 416)	62.88	(43.47, 90.97)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	Severe:Normal	7	265 (207, 338)	8	356 (284, 448)	74.34	(52.68, 104.90)

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least square mean; M6 = metabolite AR504344; n = number; PK = pharmacokinetic; R = reference (normal renal function); T = test (severe renal impairment = severe impairment and/or end-stage renal disease).
Note: Severe Renal Impairment = severe impairment and/or end-stage renal disease (estimated glomerular filtration rate ≤ 29 mL/min; either requiring hemodialysis or not). The log-transformed PK parameter was used for the analysis of covariance, with renal function as the fixed effect. Baseline age and weight were included as covariate in the model.

10.2.3. 安全性の結果

10.2.3.1. 有害事象

本治験では合計 10 件の TEAE が発現した。このうち，5 件はマッチさせた腎機能正常群の 1 例（12.5%）で認められ，残りの 5 件は重度腎機能障害群の 4 例（50.0%）に認められた。

TEAE の重症度は，重度腎機能障害群の 1 例に発現した 1 件の TEAE（無力症）および腎機能正常群の 1 例に発現した 1 件の TEAE（発熱）を除き，いずれも Grade 1（軽度）と治験担当医師により判断された。上記の無力症および発熱は，いずれも Grade 2 であり，エトラシモドとおそらく関連なしと判断された。Grade 3～5 の TEAE は報告されなかった。

重度腎機能障害群では，治験薬とおそらく関連ありと治験担当医師により判断された TEAE が 2 例に 3 件（1 例に下痢および悪心が各 1 件，別の 1 例に傾眠が 1 件）認められた。腎機能正常群では，治験薬とおそらく関連あり，または治験薬と関連ありと判断された TEAE は認められなかった。

全体で 1 例（6.3%）超に発現した有害事象（基本語）は認められなかった。

腎機能正常群の 1 例では，身体学的検査中に Grade 1 の TEAE として呼吸時疼痛が認められ，約 2 日間持続した。本事象は，治験薬とおそらく関連なしと判断された。関連する身体学的検査所見として，「下位肋骨右側に疼痛あり，深吸気不可」と報告された。

腎機能正常群の 1 例に認められた発熱の TEAE は，治験担当医師により当初 Grade 1 と判断されたが，治験担当医師による再評価が実施され，Grade 2 と決定された。この修正に伴って総括報

告書が更新されたが，データベースならびに出力した表，図および一覧表の内容に変更は生じなかった。Grade 2 の TEAE である発熱（39.1°C，ベースラインからの変化量：2.5°C）は，第 6 日から第 7 日にかけて 24 時間にわたって認められた。本事象は，治験薬とおそらく関連なしと判断された。

10.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

10.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

10.2.3.4. 有害事象による投与中止

単回投与試験のため該当せず。

10.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床的に意義があると治験担当医師により判断された臨床検査値異常は認められなかった。腎機能正常群および重度腎機能障害群のいずれにおいても，第 1 日の投与後 6 時間に絶対リンパ球数の平均値が低下したが，第 14 日（± 1 日）までにベースラインの水準に戻った。エトラシモドの薬理学的効果を踏まえると，これらの変化は想定内であった。

バイタルサイン測定値（体重，収縮期血圧，拡張期血圧，呼吸数および体温）の平均値およびベースラインからの変化量について，臨床的に意義のある傾向は認められなかった。腎機能正常群の 1 例に認められた発熱の TEAE については，10.2.3.1 項に要約した。

心電図に関する TEAE および臨床的に意義のある心電図データは認められなかった。

呼吸時疼痛（10.2.3.1 項参照）を除き，臨床的に意義のあるその他の身体学的検査所見は認められなかった。

10.3. 結論

- エトラシモドの血漿中曝露量について，重度腎機能障害群の C_{max} および AUC（AUC_{last} および AUC_{inf}）は，腎機能正常群と比較してそれぞれ 19%および 12%低い程度であり，臨床的に意義のある差ではないと判断された。

- エトラシモドの非結合型分率は，腎機能正常群（3.23%）と重度腎機能障害群（3.69%）で同程度であった。その結果，重度腎機能障害群の非結合型エトラシモドの血漿中曝露量は，腎機能正常群と比較して最大 7%低い程度であり，臨床的に意義ある差ではないと判断された。

- 血漿中に存在する微量な代謝物である M3 および M6 について，血漿中曝露量および $MRAUC_{inf}$ は，腎機能正常群と比較して重度腎機能障害群で低かったが，臨床的に意義のある差ではないと判断された。

- エトラシモドおよび非結合型エトラシモドの血漿中曝露量について，重度腎機能障害群と腎機能正常群でわずかな差しか認められなかったことから，腎機能障害を有する患者でエトラシモドの用量調節は必要ないと判断された。

- 本治験で重篤な有害事象は認められなかった。エトラシモドと関連ありと判断された TEAE は少なく（3 件），いずれも Grade 1（軽度）と判断され，重度腎機能障害群の 2 例にのみ認められた。

- 重度の腎機能障害を有する治験参加者およびマッチさせた腎機能正常治験参加者にエトラシモド 2 mg を単回投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

11. APD334-009 試験（5.3.3.4，参考資料）

治験の標題：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ンがエトラシモドの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相，非盲検，並行群間，固定投与順序試験

11.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

11.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 53 に示した。

Table 53. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
PK	
To evaluate the plasma PK of etrasimod 1 mg in the presence and absence of fluconazole or gemfibrozil and etrasimod 2 mg in the presence or absence of rifampin in healthy male and female subjects	Primary PK endpoints: • C_{max}, AUC_{168}, and AUC_{inf} of etrasimod 1 mg in the absence and presence of fluconazole • C_{max}, AUC_{168}, and AUC_{inf} of etrasimod 1 mg in the absence and presence of gemfibrozil • C_{max}, AUC_{168}, and AUC_{inf} of etrasimod 2 mg in the absence and presence of rifampin Secondary PK endpoints: • T_{max}, $t_{½}$, k_{el}, AUC_{24}, AUC_{last}, AUC_{extrap}%, CL/F, and V_z/F for etrasimod 1 mg in the absence and presence of fluconazole or gemfibrozil; or for etrasimod 2 mg in the absence and presence of rifampin
Secondary	
Safety	
To evaluate the safety and tolerability of etrasimod 1 mg in the presence and absence of fluconazole or gemfibrozil and etrasimod 2 mg in the presence or absence of rifampin in healthy male and female subjects	Adverse events, clinical laboratory tests (hematology, clinical chemistry, and urinalysis), vital signs (BP, HR, oral temperature, and respiratory rate) taken in the sitting position, standard 12-lead ECG (HR, PR interval, QRS interval, RR interval, QT interval, and QTcF), and reporting of concomitant medication use
Exploratory	
PK	
To assess plasma PK of metabolites M3 (AR503641) and M6 (AR504344) in the presence and absence of fluconazole, gemfibrozil, or rifampin in healthy male and female subjects	• PK parameters for M3 and M6 for etrasimod 1 mg in the absence and presence of fluconazole or gemfibrozil; or for etrasimod 2 mg in the absence and presence of rifampin • Metabolite-to-parent AUC molar ratio of M3 to etrasimod and M6 to etrasimod for etrasimod 1 mg in the absence and presence of fluconazole or gemfibrozil; or for etrasimod 2 mg in the absence and presence of rifampin

Table 53. Objectives and Endpoints

Abbreviations: AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{168} = area under the concentration-time curve from zero to 168 hours; AUC_{extrap}% = percentage of AUC_{inf} obtained by forward extrapolation; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; BP = blood pressure; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; ECG = electrocardiogram; HR = heart rate; k_{el} = rate constant for terminal phase; PK = pharmacokinetic(s); QTcF = QT-interval corrected for heart rate using Fridericia's correction; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

11.1.2. 治験デザイン

本治験は，単施設で実施された，非盲検，並行群間，2 期，固定投与順序試験であった。本治験は，健康治験参加者を対象として，フルコナゾール，ゲムフィブロジルまたはリファンピンの存在下および非存在下におけるエトラシモドの薬物動態（pharmacokinetics：PK），安全性および忍容性を評価するデザインとした。

本治験は，スクリーニング期（投与 28 日前～投与前日），治験実施医療機関への入院日（投与前日）および治療期（第 1 日～退院日の第 23 日）から構成された。治療期は 2 つの投与期から構成され，第 1 投与期と第 2 投与期の間には 6 日間の休薬期間を設けた。すべての治験参加者に対し，治験実施医療機関を退院してから 7 日後（±3 日）に電話による最終追跡調査を行い，治験参加者の現在の健康状態を確認した。

適格性基準を満たした健康な男女（56 例）を下記のいずれかの群に割り付けた。

- 投与群 A：治験参加者 19 例を対象に，第 1 投与期の第 1 日にエトラシモド 1 mg を単回経口投与した。第 2 投与期では，第 8 日にフルコナゾールを負荷用量の 400 mg で 1 日 1 回投与し，その後，第 9 日から第 22 日まで 200 mg で 1 日 1 回投与した。第 12 日には，フルコナゾールを投与してから 30 分後にエトラシモド 1 mg を単回投与した。

- 投与群 B：治験参加者 19 例を対象に，第 1 投与期の第 1 日にエトラシモド 1 mg を単回経口投与した。第 2 投与期では，第 8～11 日および第 13～22 日にゲムフィブロジル 600 mg を 1 日 2 回投与した。投与間隔は約 12 時間とし，朝食および夕食の 30 分前に投与を行った。第 12 日には，ゲムフィブロジルの 1 回目の投与を行ってから 30 分後にエトラシモド 1 mg を単回投与した。第 12 日の朝食は，エトラシモドに関する絶食条件が満たされてから提供した。第 12 日の午後のゲムフィブロジルの投与は，予定通り夕食の 30 分前に行った。

- 投与群 C：治験参加者 18 例を対象に，第 1 投与期の第 1 日にエトラシモド 2 mg を単回経口投与した。第 2 投与期では，第 8 日から第 22 日までリファンピン 600 mg を 1 日 1 回投与した。第 15 日は，リファンピンを投与してから 30 分後にエトラシモド 2 mg を単回投与した。

いずれの治験薬も約 240 mL の水とともに投与した。水分摂取は，投与前 1 時間までと投与後 1 時間以降において許容した。エトラシモドの投与後は，朝食前の 2 時間以上にわたり絶食（水以外の飲食禁止）を維持した。

11.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～55 歳の健康な男女で，肥満指数（body mass index：BMI）が 18.0～30.0 kg/m^2 の者を本治験の組み入れに適格とした。

11.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

11.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬のロット番号等の情報を Table 54 に示した。

Table 54. Identity of Investigational Medicinal Products, Mode of Administration, and Batch Numbers

Drug Name	Formulation	Strength	Lot #	Route	Drug Source
Etrasimod	Tablet	1 mg 2 mg	[redacted]	Oral	Arena Pharmaceuticals, Inc.

11.1.4.2. 用法および用量

11.1.2 項を参照。

11.1.4.3. 投与期間

11.1.2 項を参照。

11.1.5. 統計解析方法

11.1.5.1. 解析対象集団[a]

PK 解析対象集団：安全性解析対象集団の治験参加者のうち，両投与期で 1 つ以上の主要 PK パラメータ［最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}），0 時間から投与後 168 時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to 168 hours：AUC_{168}）または 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）］が適切に算出され，エトラシモドの吸収，分布，代謝および排泄に影響を与え得る重大な治験実施計画書からの逸脱がないすべての治験参加者と定義した。本集団は，PK データの要約および解析に用いた。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。治験参加者は，用量および治験薬別に解析した。本集団は，安全性データの要約および解析に用いた。

11.1.5.2. 統計解析

統計学的解析はすべて，SAS バージョン 9.3 を用いて実施した。PK 解析は Phoenix WinNonlin バージョン 8.0 を用いて実施した。対数変換した主要 PK パラメータについて，Treatment（投与

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

法）を固定効果，治験参加者を変量効果とする分散分析モデルを用いて比較を行った。エトラシモドの各 PK パラメータについて，幾何最小二乗平均値の比（相互作用薬の存在下/非存在下）およびその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を群別に算出した。基本的に，PK パラメータはすべて，記述統計量（例数，算術平均値，標準偏差，変動係数，幾何平均値，幾何変動係数，中央値，最小値および最大値）を用いて要約した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 22.1 を用いて読み替えた。

11.2. 試験結果

11.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 55 に示した。

56 例が本治験に組み入れられ，治験薬の投与を 1 回以上受けた（安全性解析対象集団）。このうち，53 例が本治験を完了し，54 例が PK 解析対象集団に採用された。

Table 55. Subject Disposition (Safety Analysis Set)

	Group A (N=19)	Group B (N=19)	Group C (N=18)	Overall (N=56)
	n (%)			
Subjects Dosed	19 (100)	19 (100)	18 (100)	56 (100)
Subjects Completed[a]	18 (94.7)	17 (89.5)	18 (100)	53 (94.6)
Subject Withdrawn	1 (5.3)	2 (10.5)	0	3 (5.4)
Adverse Event	1 (5.3)	0	0	1 (1.8)
Protocol Violation	0	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)
Death	0	0	0	0
Subject Withdrew at own Request	0	0	0	0
Other	0	1 (5.3)	0	1 (1.8)

Abbreviations: n = number of subjects in specific category; N = number of subjects in each column.
a. A subject is considered as having completed the study after completing the Day 30 (± 3 days) follow-up phone call.
% = n/N x 100.
Source: 総括報告書本文 Table 7.

11.2.2. 薬物動態の結果

フルコナゾール存在下でエトラシモドを投与したとき，エトラシモドの C_{max} はエトラシモド単独投与時と大きく変わらなかったが，AUC_{168} および AUC_{inf} は中等度に増加した。エトラシモド単独投与時に対するエトラシモド＋フルコナゾール併用投与時の血漿中エトラシモド PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は，C_{max} について 1.12（90% CI：1.09, 1.16），AUC_{168} について 1.62（90% CI：1.52, 1.72），AUC_{inf} について 1.84（90% CI：1.71, 1.99）であった。エトラシモドの消失半減期（terminal phase half-life：$t_{½}$）の幾何平均値は，エトラシモド単独投与時では 42 時間であったのに対し，フルコナゾール存在下では 87 時間に増加した。フルコナゾール存在

下において，AR503641（M3）および AR504344（M6）の血漿中ピーク曝露量（C_{max}）は中等度に低下したが，血漿中総曝露量（AUC_{168} および AUC_{inf}）は大きく変わらなかった。エトラシモド単独投与時に対するエトラシモド＋フルコナゾール併用投与時の血漿中 M3 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は，C_{max} について 0.710（90% CI：0.63, 0.79），AUC_{168} について 0.949（90% CI：0.87, 1.04），AUC_{inf} について 1.08（90% CI：0.96, 1.22）であった。エトラシモド単独投与時に対するエトラシモド＋フルコナゾール併用投与時の血漿中 M6 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は，C_{max} について 0.718（90% CI：0.66, 0.79），AUC_{168} について 0.971（90% CI：0.90, 1.04），AUC_{inf} について 1.11（90% CI：1.01, 1.22）であった。AUC_{inf} に基づく代謝比（metabolic ratio based on AUC_{inf}：$MRAUC_{inf}$）の幾何平均値は，フルコナゾール存在下で，M3 では 0.26 から 0.15 に減少し，M6 では 0.25 から 0.16 に減少した。

ゲムフィブロジル存在下でエトラシモドを投与したとき，エトラシモドの C_{max} はエトラシモド単独投与時と大きく変わらなかったが，AUC_{168} および AUC_{inf} は中等度に増加した。エトラシモド単独投与時に対するエトラシモド＋ゲムフィブロジル併用投与時の血漿中エトラシモド PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は，C_{max} について 1.12（90% CI：1.06, 1.19），AUC_{168} について 1.27（90% CI：1.20, 1.35），AUC_{inf} について 1.36（90% CI：1.26, 1.46）であった。$t_{½}$の幾何平均値は，エトラシモド単独投与時では 45 時間であったのに対し，ゲムフィブロジル存在下では 70 時間に増加した。ゲムフィブロジル存在下において，M3 および M6 の C_{max} は大きく変わらなかったが，M3 の AUC_{168} および AUC_{inf} は中等度に増加した。M6 の AUC_{168} および AUC_{inf} は変化しなかった。エトラシモド単独投与時に対するエトラシモド＋ゲムフィブロジル併用投与時の血漿中 M3 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は，C_{max} について 1.08（90% CI：0.96, 1.21），AUC_{168} について 1.24（90% CI：1.13, 1.35），AUC_{inf} について 1.33（90% CI：1.22, 1.45）であった。エトラシモド単独投与時に対するエトラシモド＋ゲムフィブロジル併用投与時の血漿中 M6 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は，C_{max} について 0.934（90% CI：0.82, 1.06），AUC_{168} について 1.13（90% CI：1.02, 1.25），AUC_{inf} について 1.14（90% CI：1.02, 1.28）であった。いずれの代謝物についても，ゲムフィブロジル存在下における $MRAUC_{inf}$ に顕著な変化は認められず，代謝物と親化合物の曝露量は同様に増加した。

リファンピン存在下でエトラシモドを投与したとき，エトラシモド単独投与時と比較して，エトラシモドの C_{max} はやや上昇し，AUC_{168} および AUC_{inf} は中等度に減少した。エトラシモド単独投与時に対するエトラシモド＋リファンピン併用投与時の血漿中エトラシモド PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は，C_{max} について 1.24（90% CI：0.82, 1.88），AUC_{168} について 0.526（90% CI：0.49, 0.56），AUC_{inf} について 0.507（90% CI：0.47, 0.54）であった。リファンピン存在下での $t_{½}$の幾何平均値は，エトラシモド単独投与時と比較して 51%減少した。リファンピン存在下において，M3 および M6 の C_{max} は中等度に上昇し，AUC_{168} および AUC_{inf} は中等度に減少した。エトラシモド単独投与時に対するエトラシモド＋リファンピン併用投与時の血漿中 M3 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は，C_{max} について 1.38（90% CI：1.24, 1.53），AUC_{168} について 0.588（90% CI：0.52, 0.66），AUC_{inf} について 0.534（90% CI：0.46, 0.62）であった。エトラシモド単独投与時に対するエトラシモド＋リファンピン併用投与時の血漿中 M6 の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は，C_{max} について 1.44（90% CI：1.29, 1.60），AUC_{168} について 0.580（90% CI：0.52, 0.65），AUC_{inf} について 0.519（90% CI：0.45, 0.60）であった。いずれの代謝物についても，リファンピン存在下における $MRAUC_{inf}$ に顕著な変化は認められず，代謝物と親化合物の曝露量は同様に減少した。

11.2.3. 安全性の結果

11.2.3.1. 有害事象

第 1 日にエトラシモド 1 mg を 1 回投与されたのみの 2 例を除き，すべての治験参加者が両投与期を完了した。上記 2 例のうち，1 例は有害事象により治験を中止した。もう 1 例は，スクリーニング来院前に存在した“非開示の頭部嚢胞”の病歴により治験を中止した。

投与群 A では，第 1 投与期において 21.1%（4/19 例）の治験参加者に 11 件の試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）が認められた。第 2 投与期のエトラシモド投与前では 5.6%（1/18 例）の治験参加者に 3 件の TEAE が認められ，第 2 投与期のエトラシモド投与後では 16.7%（3/18 例）の治験参加者に 3 件の TEAE が認められた。

投与群 B では，第 1 投与期において 15.8%（3/19 例）の治験参加者に 5 件の TEAE が認められた。第 2 投与期のエトラシモド投与前では 27.8%（5/18 例）の治験参加者に 10 件の TEAE が認められ，第 2 投与期のエトラシモド投与後では 44.4%（8/18 例）の治験参加者に 16 件の TEAE が認められた。

投与群 C では，第 1 投与期に TEAE は報告されなかった。第 2 投与期のエトラシモド投与前では 11.1%（2/18 例）の治験参加者に 2 件の TEAE が認められ，第 2 投与期のエトラシモド投与後では 5.6%（1/18 例）の治験参加者に 1 件の TEAE が認められた。

中等度の頭痛 1 件および月経困難症 1 件（投与群 B の第 2 投与期のエトラシモド投与後，各 1 例に発現）を除き，TEAE の重症度はいずれも軽度であった。

11.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

11.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

11.2.3.4. 有害事象による投与中止[a]

投与群 A の 1 例が第 1 投与期に 3 件の TEAE［第二度房室ブロック（詳細は総括報告書本文 12.2.3.1 項を参照），動悸および浮動性めまい］により治験を中止した。これらの TEAE はいずれも治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された。

11.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値（生化学的検査，血液学的検査および尿検査）および 12 誘導心電図データについて，臨床的に意義のある異常は認められなかった。

[a] 総括報告書本文 Table 19 から補足

1 例で 34 bpm の低脈拍（ベースラインから 12 bpm 低下）が認められたが，無症候性であり，血行動態不安定の徴候は認められなかった。この治験参加者では，第 1 日および第 15 日の投与前の心電図で洞性徐脈が認められていた。

身体学的検査では，1 例の頭皮に臨床的に意義のある異常（感染）が認められたが，この異常は有害事象には該当しないと治験担当医師により判断された。

11.3. 結論

薬物動態

- フルコナゾールは，エトラシモド単回投与後の血漿中ピーク曝露量（C_{max}）にほとんどまたはまったく影響を及ぼさなかったが，血漿中総曝露量（濃度－時間曲線下面積）を最大 84%増加させた。これは，フルコナゾールがシトクロム P450（cytochrome P450：CYP）2C9 および CYP3A4 を中等度に阻害し，CYP2C19 を強く阻害すること，およびエトラシモドが CYP2C9 の基質であり，程度は低いが CYP3A4 および CYP2C19 の基質でもあることと整合した。また，フルコナゾールは，エトラシモドの代謝物である M3 および M6 の血漿中ピーク曝露量を中等度に減少させたが，血漿中総曝露量には影響を及ぼさなかった。

- ゲムフィブロジルは，エトラシモド単回投与後の血漿中ピーク曝露量にほとんどまたはまったく影響を及ぼさなかったが，血漿中総曝露量を中等度に（最大 36%）増加させた。これは，ゲムフィブロジルが CYP2C8 を強く阻害すること，およびエトラシモドが CYP2C8 の基質であることと整合した。また，ゲムフィブロジルは，M3 および M6 の血漿中ピーク曝露量ならびに M6 の血漿中総曝露量にほとんどまたはまったく影響を及ぼさなかったが，M3 の血漿中総曝露量をわずかに増加させた。

- リファンピンは，エトラシモド単回投与後の血漿中ピーク曝露量をやや上昇させたが，血漿中総曝露量を中等度に（最大約 50%）減少させた。これは，リファンピンが CYP2C8 および CYP2C9 を中等度に誘導し，CYP2C19 および CYP3A4 を強く誘導すること，およびエトラシモドが CYP2C8 および CYP2C9 の基質であり，程度は低いが CYP2C19 および CYP3A4 の基質でもあることと整合した。また，リファンピンは，M3 および M6 の血漿中ピーク曝露量を中等度に上昇させ，血漿中総曝露量を中等度に減少させた。

- 本薬物相互作用試験から，評価した相互作用薬により，エトラシモドの PK が中等度に変化することが示された。これは，CYP2C9，CYP2C8，CYP3A4 および CYP2C19 がエトラシモドの動態に関与することと整合した。また，エトラシモドの消失に優勢的に関与する単一の酵素は存在しないことが示された。

安全性

- エトラシモド単回投与の安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

- 定常状態での相互作用薬の併用投与により，エトラシモド 1 mg および 2 mg の単回投与時の安全性プロファイルに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

- 投与群 A と投与群 C では，TEAE の発現割合は投与期の間で大きく異ならなかった。投与群 B では，TEAE の発現割合は第 1 投与期で最も低く，第 2 投与期のエトラシモド投与後で最も高かった。投与群 C の第 1 投与期では TEAE は認められなかった。

- Grade 3 以上の TEAE は認められず，大部分の TEAE は軽度であった。

- 投与群 A の 1 例が第 1 投与期に 3 件の TEAE により治験を中止した。これらの TEAE はいずれも治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された。

- 本治験では死亡例および重篤な有害事象はいずれも認められなかった。

- 臨床検査値（生化学的検査，血液学的検査および尿検査），バイタルサイン測定値および 12 誘導心電図データについて，臨床的に意義のある異常は認められなかった。心拍数の平均値の経時的低下および心拍数の最低値に到達するまでの時間（おおむね投与後 2 時間）への影響ついて，エトラシモドと相互作用薬の併用時とエトラシモド単独投与時で明らかな変化は認められなかった。

- 身体学的検査では，1 例の頭皮に臨床的に意義のある異常（感染）が認められたが，これは既存疾患であることから，有害事象ではなく，病歴として治験担当医師により報告された。

12. APD334-111 試験（5.3.3.4，参考資料）

治験の標題：閉経前の健康な女性治験参加者を対象にエトラシモド（APD334）が一相性経口避妊薬の薬物動態および薬力学に及ぼす影響を評価する第 1 相，非盲検，反復投与，2 方向，1 投与順序試験

12.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

12.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 56 に示した。

Table 56. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
PK	
To evaluate the PK of a monophasic oral contraceptive (30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonorgestrel) alone and when co-administered with repeated doses of etrasimod in healthy premenopausal female subjects	$C_{ss,\,max}$ and AUC_{tau} at steady state of ethinylestradiol and levonorgestrel
Secondary	
PD	
To assess the concentrations of FSH, LH, estradiol, and progesterone during and after dosing with the monophasic oral contraceptive alone and when co-administered with etrasimod in healthy premenopausal female subjects	FSH, LH, estradiol, and progesterone concentrations
To evaluate TVUS results and Hoogland scores on Days 1 and 11 ± 1 in Period 1 and Period 2 in healthy premenopausal female subjects	TVUS results and Hoogland scores
To evaluate SHBG concentrations on Days 1 and 21 in Period 1 and Period 2 in healthy premenopausal female subjects	SHBG concentrations
To assess CBC including differential, absolute lymphocyte count lowering from baseline, and platelet count upon administration of monophasic oral contraceptive alone and when co-administered with etrasimod in healthy premenopausal female subjects	CBC including differential, absolute lymphocyte count, and platelet count
PK	
To evaluate the steady-state PK of etrasimod when co-administered with the monophasic oral contraceptive in healthy premenopausal female subjects	$C_{ss,\,max}$ and AUC_{tau} at steady state of etrasimod, and $C_{ss,\,min}$, T_{max} at steady state, and CL/F at steady sate of ethinylestradiol, levonorgestrel and etrasimod
Safety	
To evaluate the safety and tolerability of etrasimod when co-administered with the monophasic oral contraceptive in healthy premenopausal female subjects	AE monitoring, orthostatic vital signs, 12-lead ECGs, continuous ECG recordings (Holter), clinical laboratory evaluations, physical examinations, chest X-ray, and concomitant medication usage

Abbreviations: AE = adverse event; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over dosing interval τ; CBC = complete blood count; CL/F = apparent clearance; $C_{ss,\,max}$ = maximum concentration at steady state; $C_{ss,\,min}$ = minimum concentration at steady state; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; LH = luteinizing hormone; PD = pharmacodynamics: PK = pharmacokinetics; SHBG = sex hormone-binding globulin; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; TVUS = transvaginal ultrasound.

12.1.2. 治験デザイン

本治験は，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薬物動態（pharmacokinetics：PK）および薬力学（pharmacodynamics：PD）に及ぼす影響を評価するとともに，一相性経口避妊薬と併用投与したときのエトラシモドの定常状態の 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。

同意文書への署名から経口避妊薬の投与開始までの約 28 日間にスクリーニングを実施し，治験参加者の適格性を判断した。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）。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。

月経周期の開始日が異なる治験参加者については，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，全例に対して同一の投与スケジュールを維持した。同期化に際して，各治験参加者へのカウンセリングを行い，各治験参加者の月経周期および予定投与日に基づいて経口避妊薬の投与を開始した。

一部の治験参加者では，適宜，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，経口避妊薬濃度を測定した。

評価可能症例として合計 21 例が治験を完了するよう，合計 24 例を第 1 期に組み入れる計画とした。

治験参加者は，投与前日に治験実施医療機関に入院した。

標準 12 誘導心電図検査を，スクリーニング時，投与前日，第 1 日，第 50 日および第 56 日に実施し，第 23 日および第 49 日においては，エトラシモド投与前，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 時間に実施した。投与前の 12 誘導心電図検査は 1 時点につき 3 回行った。投与後の 12 誘導心電図検査は 1 時点につき 1 回のみとした。6 時間後の心拍数が 45 bpm 未満であった場合，当該所見（症状を含む）が回復するまで 1 時間ごとの心電図モニタリングおよび観察を実施した。心電図検査で，第一度房室ブロックまたはモービッツ I 型第二度房室ブロックの新規発症が確定した場合，症候性で更なる治療を必要とする場合でない限り，当該所見が回復するまで 1 時間ごとの心電図モニタリングおよび観察を実施した。投与前のいずれかの時点で 220 msec 超の PR 間隔または 470 msec 超の Fridericia 補正法により補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate using Fridericia's correction formula：QTcF）が認められ，初回の測定値と 2 回の再検査の測定値の平均値からも確認された場合，当該治験参加者は治験を中止することとした。

<u>第 1 期：経口避妊薬の PK および PD の評価</u>

すべての治験参加者に対し，一相性経口避妊薬を 1 日 1 回 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。

第 1 日に，全血球数算定，卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：FSH），黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH），エストラジオール，プロゲステロン，経腟超音波検査／

Hoogland スコアおよび性ホルモン結合グロブリン（sex hormone-binding globulin：SHBG）についてベースライン値を測定し，その後，経口避妊薬の投与を行った。経腟超音波検査は，投与前日または第 1 日に行った。経口避妊薬の PK は，第 21 日および第 22 日に評価した。その他の PD 評価および安全性評価は，規定の評価スケジュールおよび手順に従って実施した。

エトラシモド 2 mg を第 23 日から第 28 日まで 1 日 1 回投与した。第 23 日のエトラシモド投与前から第 24 日までホルター心電図を装着し，24 時間連続心電図検査を実施した。

第 2 期：経口避妊薬の PK および PD ならびにエトラシモドの PK の評価

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 1 日 1 回投与し［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。第 49 日および第 50 日に，エトラシモドおよび経口避妊薬の PK を評価した。その他の PD 評価および安全性評価は，規定の評価スケジュールおよび手順に従って実施した。

第 49 日のエトラシモド投与前から第 50 日までホルター心電図を装着し，24 時間連続心電図検査を実施した。

治験参加者は第 50 日に退院した。

院内追跡調査を第 56 日（± 3 日）に行った。

12.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～40 歳の健康で妊娠可能な女性で，スクリーニング時の肥満指数（body mass index：BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 であり，経口避妊薬の使用中に月経不順および妊娠に至ったことのない者を本治験の組み入れに適格とした。

12.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

12.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬として，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg（ロット番号：[redacted]）を使用した。

相互作用薬として，エチニルエストラジオール 30 µg およびレボノルゲストレル 150 µg を含有する Portia 経口錠（ロット番号：[redacted]）を使用した。

12.1.4.2. 用法および用量

12.1.2 項および 12.1.4.1 項を参照。

12.1.4.3. 投与期間

治験参加期間は約 177 日間とし，スクリーニング期（約 28 日間），経口避妊薬を最大約 3 サイクル投与する同期化フェーズ（投与前日の入院日を含む最長 90 日間），第 1 期（28 日間），第 2 期（22 日間）および追跡調査（最長 9 日間）から構成された。新型コロナウイルス感染症パンデミックによる治験実施医療機関の閉鎖のため，実際の経口避妊薬投与期間は 1 サイクル（約 28 日間）であり，治験参加期間は 55～111 日間であった。

12.1.5. 統計解析方法

12.1.5.1. 解析対象集団

経口避妊薬 PK 解析対象集団：経口避妊薬の投与を受け，第 21 日または第 49 日にエチニルエストラジオールまたはレボノルゲストレルの評価可能な PK プロファイルが得られたすべての治験参加者と定義した。本集団は，各薬物濃度および PK パラメータの要約に用いた。

エトラシモド PK 解析対象集団：第 49 日にエトラシモドの評価可能な PK プロファイルが得られたすべての治験参加者と定義した。本集団は，エトラシモド濃度および PK パラメータの要約に用いた。

PD 解析対象集団：経口避妊薬の投与を第 1 日から第 21 日まで 21 日間受け，7 日間の休薬期間を経た後，第 29 日から第 49 日までエトラシモドと経口避妊薬の併用投与を受け，第 50 日の評価が行われたすべての治験参加者と定義した。本集団は，PD データの要約に用いた。

心拍数解析対象集団：安全性解析対象集団の治験参加者のうち，ベースラインおよび投与中の測定値が得られ，投与後の少なくとも 1 時点で有効な心拍数パラメータのベースラインからの変化量が得られたすべての治験参加者と定義した。本集団は，心拍数の時点別解析および時間平均心拍数のカテゴリカル解析に用いた。心拍数の解析には，本集団と安全性解析対象集団を用いた。

安全性解析対象集団：本治験に組み入れられ，経口避妊薬またはエトラシモドの投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。本集団は，人口統計学的特性および安全性データの要約に用いた。

12.1.5.2. 統計解析

<u>薬物動態</u>

各時点の血漿中薬物濃度および PK パラメータを，記述統計量（例数，平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値，最大値，幾何平均値および幾何変動係数）を用いて群別に要約した。2 例未満の場合は，標準偏差を”not available”とした。定常状態の最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）については，例数，最小値，中央値および最大値のみ報告した。

エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレルの定常状態の投与間隔における濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve over the dosing interval t：AUC_{tau}）および定常状態の最高血中濃度（maximum concentration at steady state：$C_{ss, max}$）の対数変換値について，混合効果モデルを用いた分散分析を実施した。本モデルでは，Treatment［投与法：試験投与（Test）である第 2 期（エトラシモド＋経口避妊薬）と対照投与（Reference）である第 1 期（経口避妊薬単独）の比較］を固定効果とし，治験参加者を変量効果とした。本解析により，まず，対数変換値に基づく最小二乗平均値，最小二乗平均値の差および 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出し，これらを逆対数変換して，幾何最小二乗平均値，幾何最小二乗平均値の比の点推定値およびその 90% CI を算出した。

薬力学

各治験参加者の PD データを群および時点別に一覧表で示した。連続変数については，観測値およびベースラインからの変化量を群および時点別に要約した。

Hoogland スコアは，各時点の例数（%）を用いて群別に要約した。

安全性

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 23.1 の器官別大分類および基本語に読み替え，治験参加者別に一覧表で示すとともに，試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）の例数，割合および件数を群別に要約した。経口避妊薬，エトラシモドまたはその両方とおそらく関連ありまたは関連ありと治験担当医師により判断された有害事象を治験薬と関連のある TEAE と定義した。臨床検査値，バイタルサイン測定値および心電図パラメータは，記述統計量を用いて群および時点別に要約した。身体学的検査所見および胸部 X 線検査所見は一覧表で示した。

12.2. 試験結果

12.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 57 に示した。

22 例が本治験に参加し，4 例が同意撤回または有害事象により早期中止に至った。

Table 57. Summary of Subject Disposition (Safety Set)

Disposition [Number (%) of Subjects]	Overall (N = 22)
Subjects who were treated (OC only)	22 (100)
Subjects who completed the treatment (OC only)	21 (95.5)
Subjects who were treated (etrasimod only)	21 (95.5)
Subjects who completed the treatment (etrasimod only)	19 (86.4)
Subjects who were treated (etrasimod + OC)	19 (86.4)
Subjects who completed the treatments (etrasimod + OC)	18 (81.8)
Subjects who completed the study	18 (81.8)
Subjects who were discontinued from the study	4 (18.2)
Reasons for study discontinuation:	
Adverse event	2 (9.1)
Withdrawal by subject	2 (9.1)

Abbreviations: N = number of subjects in the Safety Set; OC = oral contraceptive.
Note: Percentages were based on number of subjects in the Safety Set.
Source: 総括報告書本文Table 5.

12.2.2. 薬物動態の結果

エチニルエストラジオール

エチニルエストラジオールの PK パラメータの統計解析結果を Table 58 に示した。

エチニルエストラジオールの T_{max} の中央値は，対照投与（Reference：経口避妊薬単独）と試験投与（Test：エトラシモド＋経口避妊薬）で同程度であり，それぞれ 1.00 時間（範囲：1.00～5.00 時間）および 2.00 時間（範囲：1.00～5.00 時間）であった。定常状態の AUC_{tau} および $C_{ss,\,max}$ は，対照投与（Reference）と比較して，試験投与（Test）でわずかな増加が認められ，定常状態の AUC_{tau} および $C_{ss,\,max}$ の幾何最小二乗平均値はそれぞれ 24%および 12%高かった。

Table 58. Statistical Comparison of Ethinylestradiol Steady-State Plasma Exposure Pharmacokinetic Parameters on Day 49 (Etrasimod + OC; Test Treatment) versus Day 21 (OC Alone; Reference Treatment) (OC PK Set)

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

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over dosing interval τ; CI = confidence interval; $C_{ss,\,max}$ = maximum concentration at steady state; LS = least square; N = study population sample size; OC = oral contraceptive; PK = pharmacokinetic.
Note: The log-transformed PK parameters (AUC_{tau} at steady state and $C_{ss,\,max}$) were analyzed by ANOVA using a mixed effect model, with treatment as fixed effect and subject as random effect.

レボノルゲストレル

レボノルゲストレルの PK パラメータの統計解析結果を Table 59 に示した。

レボノルゲストレルの T_{max} の中央値は，対照投与（Reference：経口避妊薬単独）と試験投与（Test：エトラシモド＋経口避妊薬）で同一（1.00 時間）であった。定常状態の AUC_{tau} および $C_{ss,\,max}$ は，対照投与（Reference）と比較して，試験投与（Test）でわずかな増加が認められ，定常状態の AUC_{tau} および $C_{ss,\,max}$ の幾何最小二乗平均値はそれぞれ 32%および 22%高かった。

Table 59. Statistical Comparison of Levonorgestrel Steady-State Plasma Exposure Pharmacokinetic Parameters on Day 49 (Etrasimod + OC; Test Treatment) versus Day 21 (OC Alone; Reference Treatment) (OC PK Set)

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

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over dosing interval τ; CI = confidence interval; $C_{ss,\ max}$ = maximum concentration at steady state; LS = least square; N = study population sample size; OC = oral contraceptive; PK = pharmacokinetic.
Note: The log-transformed PK parameters (AUC_{tau} at steady state and $C_{ss,\ max}$) were analyzed by ANOVA using a mixed effect model, with treatment as fixed effect and subject as random effect.

エトラシモド

第 49 日（第 2 期：エトラシモド＋経口避妊薬）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 60 に示した。

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［$C_{ss,\ max}$，定常状態の最低血中濃度（minimum concentration at steady state：$C_{ss,\ min}$）および定常状態の AUC_{tau}］の結果は，過去の治験でエトラシモドを単独投与したときの結果（本治験で登録し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。

エトラシモドの代謝物である AR503641（M3）および AR504344（M6）の PK パラメータは算出しなかった。

Table 60. Summary of Steady-State Plasma Pharmacokinetic Parameters for Etrasimod on Day 49 (Period 2; Etrasimod + OC) (Etrasimod PK Set)

PK Parameter (unit)	Statistics	Day 49 (Etrasimod + OC) (N = 17)
T_{max} at steady state (h)	Median (Min–Max)	4.00 (2.00–5.00)
$C_{ss,\ max}$ (ng/mL)	Mean (SD)	126 (29.8)
$C_{ss,\ min}$ (ng/mL)	Mean (SD)	69.2 (18.5)
AUC_{tau} at steady state (h*ng/mL)	Mean (SD)	2141 (528)

Abbreviations: AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over dosing interval τ; $C_{ss,\ max}$ = maximum concentration at steady state; $C_{ss,\ min}$ = minimum concentration at steady state; N = study population sample size; Max = maximum; Min = minimum; OC = oral contraceptive; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}.

12.2.3. 薬力学の結果

経口避妊薬の有効性に対するエトラシモドの影響を，卵巣活動性の PD パラメータ（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）に基づいて評価した。対照投与（Reference：経口避妊薬単独）と比較して，試験投与（Test：エトラシモド＋経口避妊薬）で FSH，LH，エストラジオールおよびプロゲステロンの各濃度に臨床的に意義のある変化は認められなかった。試験投与（Test）および対照投与（Reference）のいずれにおいても，第 1 日から第 21 日にかけて SHBG が増加したが，エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレルを含有する一相性経口避妊薬では想定される変化であった。いずれの投与でも，SHBG 値は，おおむね非妊娠女性での範囲内に維持された。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，両投与で同様の傾向が認められた。Hoogland スコアが 4（活性卵胞様構造）と判定された治験参加者は第 1 日（第 1 期）にのみ認められ，いずれの投与でも以降の評価日では認められなかった。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。したがって，卵巣活動性の PD パラメータから，試験投与（Test）および対照投与（Reference）の両方において，経口避妊薬により排卵が効果的に抑制されていることが示された。

第 1 期の対照投与（Reference：経口避妊薬単独）において，絶対リンパ球数の平均値は，投与前日／第 1 日と同水準に維持されており，わずかな経時変化が認められた程度であった。一方，第 2 期の試験投与（Test：エトラシモド＋経口避妊薬）では，絶対リンパ球数の平均値は，投与前日／第 1 日または第 23 日と比較して減少した。これは，エトラシモドの薬理学的効果を踏まえると想定内の変化であった。絶対リンパ球数の第 23 日（エトラシモド初回投与の直前）からの変化率の平均値は，第 29 日および第 49 日（定常状態のエトラシモド）でそれぞれ-49.4%および-56.7%であった。絶対リンパ球数は，第 56 日（治験薬の最終投与後 7 日目）までに第 23 日の平均値の 94%以内に戻った。絶対リンパ球数以外の全血球数算定パラメータの平均値は，治験期間（第 1 期および第 2 期）を通じて，おおむね想定された正常な範囲内にあり，投与期の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。この結果は，絶対リンパ球数以外の特定の全血球数算定パラメータに対するエトラシモドの薬理学的効果は想定されていないことと整合した。

12.2.4. 安全性の結果

12.2.4.1. 有害事象

組み入れられた 22 例のうち，18 例が治験を完了した。2 例が有害事象により治験を中止し，2 例が同意撤回により治験を中止した。同意撤回 2 例のうち，1 例は，経口避妊薬およびエトラシモドの投与をそれぞれ 49 日間および 3 日間受けた後，第 26 日（第 1 期）に治験を中止した。別の 1 例は，経口避妊薬およびエトラシモドの投与をそれぞれ 62 日間および 19 日間受けた後，第 42 日（第 2 期）に治験を中止した。また，治験を完了した治験参加者のうち，1 例は第 49 日の経口避妊薬の投与を受けていなかった。

全体で 18 例（81.8%）に 76 件の TEAE が認められた。TEAE はいずれの評価期間でも認められ，経口避妊薬の単独投与中は 15 例（68.2%）に 36 件，エトラシモドの単独投与中は 9 例（42.9%）に 17 件，エトラシモドと経口避妊薬の併用投与中は 13 例（68.4%）に 23 件認められた。なお，これらの TEAE の約 40%は 3 例の治験参加者に集中して発現した。

ほとんどの TEAE は Grade 1（軽度）または Grade 2（中等度）であった。Grade 3（重度）の TEAE は 2 例に認められ，内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例に 2 件）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例に 1 件）であり，いずれも経口避妊薬と関連ありと判断された。上記の Grade 3（重度）の TEAE は，同期化フェーズまたは経口避妊薬の単独投与の開始時に発現した。エトラシモドの単独投与中およびエトラシモドと経口避妊薬の併用投与中には重度の事象は認められなかった。生命を脅かす TEAE は認められなかった。

多く認められた TEAE（全体での件数に基づく）は，頭痛［8 例（36.4%）に 11 件］，起立性頻脈症候群［6 例（27.3%）に 8 件］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［6 例（27.3%）に 7 件］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［6 例（27.3%）に 6 件］，悪心［4 例（18.2%）に 6 件］，失神寸前の状態［3 例（13.6%）に 4 件］，浮動性めまい［2 例（9.1%）に 3 件］，傾眠［3 例（13.6%）に 3 件］，皮膚刺激［3 例（13.6%）に 3 件］，収縮期血圧低下［2 例（9.1%）に 2 件］，節足動物咬傷［2 例（9.1%）に 2 件］および四肢痛［2 例（9.1%）に 2 件］であった。その他の TEAE は各 1 件であった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は全体で 11 例（50.0%）に 33 件認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE はいずれの評価期間でも認められ，経口避妊薬の単独投与中は 5 例（22.7%）に 8 件，エトラシモドの単独投与中は 6 例（28.6%）に 13 件，エトラシモドと経口避妊薬の併用投与中は 7 例（36.8%）に 12 件認められた。

いずれかの治験薬と関連あり（またはおそらく関連あり）と判断された TEAE で多く認められた事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，頭痛，悪心，浮動性めまいおよび傾眠であった。

治験薬と関連あり（またはおそらく関連あり）と判断された TEAE のうち，経口避妊薬の単独投与中に認められたものは，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，頭痛，悪心および感情不安定であった。エトラシモドの単独投与中に認められたものは，頭痛，傾眠，悪心，浮動性めまい，悪寒および安静時振戦であった。

エトラシモドの単独投与中は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のいずれも認められなかった。治験薬と関連ありと判断された TEAE のうち，エトラシモドと経口避妊薬の併用投与中に認められたものは，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，四肢痛，浮動性めまいおよび起立性低血圧であった。

妊娠が 1 例に認められた。この 1 例は，妊娠の直前（第 1 期開始前）に同期化フェーズにおける 21 日間の経口避妊薬の投与のみを完了し，その後，第 1 期および第 2 期への参加を中止した。そのため，エトラシモドの投与を 1 回も受けなかった。

12.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

12.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象はみとめられなかった。

12.2.4.4. 有害事象による投与中止

3 例（13.6%）が TEAE により治験薬の投与中止または治験中止に至った。

12.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査

アラニンアミノトランスフェラーゼおよびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの平均値がベースラインと比較して経時的にやや増加した。アルカリホスファターゼ，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，乳酸脱水素酵素，総ビリルビンおよび直接ビリルビンについては，顕著な増加は認められなかった。

バイタルサイン

血圧に関連する有害事象が 3 例に認められた。その他の臨床的に意義のある血圧測定値が 2 例で認められた。心拍数に関連する有害事象は 7 例に認められた。臨床的に意義のある収縮期血圧および拡張期血圧の異常値は，いずれの時点でも 2 例以上で認められなかった。これらの有害事象を除き，臨床的に意義のあるその他のバイタルサイン測定値は認められなかった。

身体学的検査

臨床的に意義のある身体学的検査所見は認められなかった。

12 誘導心電図

臨床的に意義のある心電図の異常は認められなかった。

連続ホルター心電図

臨床的に意義のある不整脈は認められなかった。

12.3. 結論

- 第 1 期の対照投与（Reference：経口避妊薬単独）と比較して，第 2 期の試験投与（Test：エトラシモド＋経口避妊薬）では，エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレルの定常状態の最高血中濃度および血漿中曝露量がわずかに増加したが，臨床的に意義のある変化ではないと判断された。

- 卵巣活動性の PD パラメータ（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）から，第 1 期と第 2 期で臨床的に意義のある差はないことが示され，本治験で評価した経口避妊薬の有効性に対してエトラシモドは明らかな影響を及ぼさなかった。

- 第 49 日（第 2 期：エトラシモド＋経口避妊薬）における定常状態のエトラシモドの PK パラメータ（$C_{ss,\,max}$，$C_{ss,\,min}$ および定常状態の AUC_{tau}）の結果は，過去の治験でエトラシモドを単独投与したときの結果（本治験で登録し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。

- 絶対リンパ球数の平均値は，第 1 期の対照投与（Reference：経口避妊薬単独）では比較的安定に維持されたが，第 2 期の試験投与（Test：エトラシモド＋経口避妊薬）では第 23 日と比較して最大-56.7%（第 49 日）減少した。これは，エトラシモドの薬理学的効果を踏まえると想定内の変化であった。第 49 日の治験薬の最終投与後，絶対リンパ球数の平均値は第 56 日にほぼ第 23 日の水準（第 23 日の平均値の 94%以内）に戻った。

- バイタルサイン測定および 12 誘導心電図検査において，エトラシモドの心拍数低下作用は，初回投与後（第 23 日）に特に顕著であり，反復投与終了後（第 49 日）の定常状態では減衰した。第 23 日および第 49 日のいずれの時点でも，PR 間隔および QT 間隔を含む 12 誘導心電図パラメータについて，臨床的に意義のある異常は認められなかった。

- 連続ホルター心電図検査において，エトラシモドの時間平均心拍数低下作用は，初回投与後（第 23 日）に特に顕著であり，反復投与終了後の定常状態では減衰した。臨床的に意義のある不整脈は認められなかった。

- 閉経前の女性にエトラシモドおよび経口避妊薬を単独投与または併用投与したときの安全性におおむね問題はなく，忍容性は良好であった。重篤な有害事象は認められなかった。エトラシモドの単独投与中およびエトラシモドと経口避妊薬の併用投与中に報告された有害事象の重症度は軽度または中等度であった。その他，臨床検査値，バイタルサイン測定値および身体学的検査所見について，臨床的に意義のある結果は認められなかった。

13. APD334-116 試験（5.3.3.4，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象にイトラコナゾールがエトラシモドの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相，非盲検，固定投与順序，2 期クロスオーバー試験

13.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

13.1.1. 目的，評価項目

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 61 に示した。

Table 61. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
PK	
To evaluate the plasma PK of etrasimod 1 mg in the presence and absence of itraconazole in healthy male and female subjects	Primary PK endpoints: • C_{max}, AUC_{last}, and AUC_{inf} of etrasimod 1 mg in the absence and presence of itraconazole Secondary PK endpoints: • T_{max}, k_{el}, $t_{½}$, AUC_{24}, AUC_{168}, AUC_{extrap}, AUC_{extrap}%, CL/F, and V_z/F of etrasimod 1 mg in the absence and presence of itraconazole
Secondary	
Safety	
To evaluate the safety and tolerability of etrasimod 1 mg in the presence and absence of itraconazole in healthy male and female subjects	Adverse events, clinical laboratory tests (hematology, clinical chemistry, and urinalysis), vital signs (BP, HR, tympanic temperature, and respiratory rate) taken in the sitting position, standard 12-lead ECG (HR, PR interval, QRS interval, RR interval, QT interval, and QTcF), and reporting of concomitant medication use
Exploratory	
PK	
To assess plasma PK of metabolites M3 (AR503641) and M6 (AR504344) in the presence and absence of itraconazole in healthy male and female subjects	• C_{max}, T_{max}, k_{el}, $t_{½}$, AUC_{24}, AUC_{168}, AUC_{last}, AUC_{inf}, AUC_{extrap}, AUC_{extrap}%, CL/F, and V_z/F of M3 and M6 following single dose etrasimod 1 mg administration in the absence and presence of itraconazole • Metabolite-to-parent molar ratio of M3 to etrasimod and M6 to etrasimod following single dose etrasimod 1 mg administration in the absence and presence of itraconazole

Abbreviations: AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{168} = area under the concentration-time curve from zero to 168 hours; AUC_{extrap} = area under the concentration-time curve from last quantifiable time point to infinity; AUC_{extrap}% = percentage of AUC_{inf} obtained by forward extrapolation; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; BP = blood pressure; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; ECG = electrocardiogram; HR = heart rate; k_{el} = rate constant for terminal phase; PK = pharmacokinetic(s); QTcF = QT interval corrected using the Fridericia's Correction Formula; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

13.1.2. 治験デザイン

本治験は，単施設で実施された，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。本治験は，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薬物動態（pharmacokinetics：PK），安全性および忍容性を評価するデザインとした。

本治験は，スクリーニング期（投与 28 日前～投与 2 日前），治験実施医療機関への入院日（投与前日）および治療期（第 1 日～退院日の第 23 日）から構成された。治療期は 2 つの投与期から構成され，第 1 投与期（第 1 日～）と第 2 投与期（第 10 日～）の間には 8 日間の休薬期間を設けた。

適格性基準を満たした健康な男女（計画時 18 例）を対象に，夜間 8 時間以上の絶食後，第 1 投与期の第 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 2 投与期では，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 1 日 1 回 13 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 を単回経口投与した。第 14 日の食事は，エトラシモドの投与 2 時間後に提供した。

すべての治験参加者に対し，治験実施医療機関を退院してから 7 日後（± 3 日）に電話による最終追跡調査を行い，治験参加者の健康状態を確認した。

エトラシモド，AR503641（M3）および AR504344（M6）の PK 評価用検体の採取時点は以下の通りであった。

- 第 1 投与期（第 1 日から）：投与前（エトラシモド投与前 15 分以内）ならびにエトラシモド投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，24，48，72，120，144，168 および 216 時間（第 10 日のイトラコナゾール投与前）

- 第 2 投与期（第 14 日から）：投与前（エトラシモド投与前 15 分以内）ならびにエトラシモド投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，24，48，72，120，144，168 および 216 時間

治験参加者が治験実施医療機関を退院する前に絶対リンパ球数が回復（基準範囲内）していることを必須とした。その他，必須ではないが，追加の安全性評価を治験担当医師の裁量により実施可能とした。

13.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～55 歳の健康な男女で，肥満指数（body mass index：BMI）が 18.0～30 kg/m^2 の者を本治験の組み入れに適格とした。

13.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

13.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬および相互作用薬のロット番号等の情報を Table 62 に示した。

Table 62. Identity of Investigational Product and Interacting Therapy (Perpetrator Drug)

Drug Name	Formulation	Strength	Lot #	Route	Drug Source
Etrasimod	Tablet	1 mg	[redacted]	Oral	Arena Pharmaceuticals, Inc.
Itraconazole (perpetrator drug)	Solution	10 mg/mL	Not applicable	Oral	Study site

13.1.4.2. 用法および用量

13.1.2 項を参照

13.1.4.3. 投与期間

13.1.2 項を参照

13.1.5. 統計解析方法

13.1.5.1. 解析対象集団[a]

PK 解析対象集団：安全性解析対象集団の治験参加者のうち，両投与期で 1 つ以上の主要 PK パラメータ［最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}），0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：AUC_{last}）または 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）］が算出され，エトラシモドの吸収，分布，代謝および排泄に影響を与え得る重大な治験実施計画書からの逸脱がないすべての治験参加者と定義した。本集団は，PK データの要約および解析に用いた。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。治験参加者は，用量および治験薬別に解析した。本集団は，安全性データの要約および解析に用いた。

13.1.5.2. 統計解析

統計学的解析はすべて，SAS バージョン 9.4 を用いて実施した。PK パラメータは，Phoenix WinNonlin バージョン 8.2 を用いて，ノンコンパートメント解析法により算出した。主要 PK パラメータ（イトラコナゾール存在下および非存在下での C_{max}，AUC_{last} および AUC_{inf}）および副次 PK パラメータ［0 時間から投与後 168 時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to 168 hours：AUC_{168}）］について，混合効果モデルを用いて解析した。本モデルでは，PK パラメータの対数変換値を従属変数とし，独立変数としては，Treatment（投与法）を固定効果，治験参加者を変量効果とした。各 PK パラメータについて，各群の幾何最小二乗平均値，点推定値，幾何最小二乗平均値の比（相互作用薬の存在下/非存在下）およびその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。M3 および M6 についても同様の解析を行った。

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

基本的に，PK パラメータはすべて，記述統計量（例数，算術平均値，標準偏差，変動係数，幾何平均値，幾何変動係数，中央値，最小値および最大値）を一覧表で示し，要約した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 23.1 を用いて読み替えた。

13.2. 試験結果

13.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 63 に示した。

19 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受け，安全性解析対象集団に採用された。このうち，18 例（94.7%）が PK 解析対象集団に採用された。1 例は治験を中止し，本治験を完了しなかったため，PK 解析対象集団から除外された。

Table 63. Disposition of Subjects

	Overall (N=19) n (%)
Subjects Dosed	
Period 1	19 (100)
Period 2	18 (94.7)
Subjects Completed[a]	18 (94.7)
Subject Withdrawn	1 (5.3)
Adverse Event	0
Protocol Violation	0
Lost to Follow-Up	0
Death	0
Subject Withdrew at own Request	0
Other	1 (5.3)

Abbreviations: n = number of subjects in specific category; N = number of subjects in each column.
a. A subject was considered as having completed the study after completing the Day 30 (± 3 days) follow-up phone call.
% = (n/N) x 100.
Source: 総括報告書本文Table 10-1.

13.2.2. 薬物動態の結果

エトラシモドは比較的速やかに吸収され，最初の時点（投与後 0.5 時間）で定量可能な血漿中濃度が得られた。第 2 投与期では，3 例で投与前に定量可能な血漿中濃度が検出されたが，いずれも C_{max} の 5%未満であり，無視できる濃度と判断された。

エトラシモド 1 mg 単回投与後のエトラシモドの最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）の中央値は，イトラコナゾール非存在下では 6.015 時間，イトラコナゾール存在下では 4.015 時間であった。エトラシモドの消失半減期（terminal

phase half-life：$t_{½}$）の幾何平均値は，イトラコナゾール非存在下では 37.3 時間，イトラコナゾール存在下では 43.9 時間であった。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のエトラシモドの C_{max} に大きな変化は認められなかったが，AUC_{168}，AUC_{last} および AUC_{inf} はやや増加した（Table 64）。

Table 64. Summary of Statistical Analyses – Etrasimod PK Parameters in Absence and Presence of Itraconazole (Pharmacokinetic Set)

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} (h*ng/mL)	18	18	711	(645.92 – 781.62)	18	18	917	(833.46 – 1008.55)	18	1.29	(1.24 – 1.34)
AUC_{last} (h*ng/mL)	18	18	720	(650.98 – 796.11)	18	18	946	(855.14 – 1045.79)	18	1.31	(1.26 – 1.37)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	18	18	741	(667.70 – 822.02)	18	18	981	(884.29 – 1088.67)	18	1.32	(1.27 – 1.38)

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{168} = area under the concentration-time curve from zero to 168 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; GM = geometric least squares mean; GMR = geometric least squares mean ratio; N = number of subjects per treatment; n = number of parameter values available per treatment; PK = pharmacokinetics.
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 (i.e., non-flagged, or flagged but not excluded).

投与後 0.5～2 時間で定量可能な血漿中 M3 濃度が最初に検出された。第 2 投与期では，3 例で投与前に定量可能な血漿中 M3 濃度が検出された。このうち 1 例は，第 14 日に投与を中止したため，PK 解析対象集団には採用されなかった。その他の 2 例（PK 解析対象集団に採用）では，投与前の定量可能な血漿中 M3 濃度が C_{max} の 5%を上回ったため，持ち越し効果により以降の解析から除外された。

エトラシモド 1 mg 単回投与後の M3 の T_{max} の中央値は，イトラコナゾール非存在下では 24.01 時間，イトラコナゾール存在下では 24.00 時間であった。M3 の $t_{½}$の幾何平均値は，イトラコナゾール非存在下では 49.7 時間，イトラコナゾール存在下では 49.5 時間であった。M3 の代謝比の幾何平均値は，イトラコナゾール非存在下では 0.268，イトラコナゾール存在下では 0.301 であった。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の M3 の C_{max} に大きな変化は認められなかったが，AUC_{last} および AUC_{inf} は増加した（Table 65）。

Table 65. Summary of Statistical Analyses – M3 PK Parameters in Absence and Presence of Itraconazole (Pharmacokinetic Set)

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	2.18	(1.90 – 2.50)	18	16	2.44	(2.12 – 2.81)	18	1.12	(1.01 – 1.24)
AUC_{168} (h*ng/mL)	18	18	176	(154.05 – 200.26)	18	16	252	(220.52 – 287.91)	18	1.43	(1.32 – 1.56)
AUC_{last} (h*ng/mL)	18	18	181	(158.05 – 208.00)	18	16	272	(236.17 – 312.14)	18	1.50	(1.38 – 1.63)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	18	17	201	(174.72 – 230.17)	18	15	296	(257.34 – 341.16)	18	1.48	(1.34 – 1.63)

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{168} = area under the concentration-time curve from zero to 168 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; GM = geometric least squares mean; GMR = geometric least squares mean ratio; N = number of subjects per treatment; n = number of parameter values available per treatment; PK = pharmacokinetics.
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 (i.e., non-flagged, or flagged but not excluded).

投与後 0.5～2 時間で定量可能な血漿中 M6 濃度が最初に検出された。第 2 投与期では，1 例のみで投与前に定量可能な血漿中 M6 濃度が検出された。当該治験参加者は PK 解析対象集団から除外された。

エトラシモド 1 mg 単回投与後の M6 の T_{max} の中央値は，イトラコナゾール非存在下では 24.010 時間，イトラコナゾール存在下では 23.965 時間であった。M6 の $t_{½}$の幾何平均値は，イトラコナゾール非存在下では 49.4 時間，イトラコナゾール存在下では 56.3 時間であった。M6 の代謝比の幾何平均値は，イトラコナゾール非存在下では 0.259，イトラコナゾール存在下では 0.264 であった。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の M6 の C_{max} に大きな変化は認められなかったが，AUC_{last} および AUC_{inf} はやや増加した（Table 66）。

Table 66. Summary of Statistical Analyses – M6 PK Parameters in Absence and Presence of Itraconazole (Pharmacokinetic Set)

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	2.31	(2.02 – 2.65)	18	18	2.31	(2.01 – 2.64)	18	1.00	(0.90 – 1.10)
AUC_{168} (h*ng/mL)	18	18	175	(155.92 – 197.05)	18	18	225	(200.58 – 253.51)	18	1.29	(1.20 – 1.38)
AUC_{last} (h*ng/mL)	18	18	180	(159.18 – 203.07)	18	18	242	(214.03 – 273.05)	18	1.34	(1.25 – 1.44)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	18	18	198	(175.78 – 222.84)	18	18	267	(237.16 – 300.66)	18	1.35	(1.25 – 1.45)

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{168} = area under the concentration-time curve from zero to 168 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CI = confidence interval; GM = geometric least squares mean; GMR = geometric least squares mean ratio; N = number of subjects per treatment; n = number of parameter values available per treatment; PK = pharmacokinetics.
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 (i.e., non-flagged, or flagged but not excluded).

13.2.3. 安全性の結果

13.2.3.1. 有害事象

1 例を除き，すべての治験参加者が，治験実施計画書に従って両投与期でエトラシモドの投与を受けた。この 1 例は，第 1 日にエトラシモド 1 mg の投与を 1 回のみ受け，第 10～14 日にイトラコナゾール 200 mg の投与を 5 回受けた。その後，治験実施計画書の規定により治験を中止したため，以降の投与は受けなかった。

試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）は，全体で 47.4%（9/19 例）に 21 件認められた。第 1 投与期（第 1～9 日）では，31.6%（6/19 例）に 7 件の TEAE が認められた。第 2 投与期のエトラシモド投与前（イトラコナゾールのみ，第 10～13 日）では，27.8%（5/18 例）に 7 件の TEAE が認められ，エトラシモド投与後（エトラシモド＋イトラコナゾール，第 14～23 日）では，22.2%（4/18 例）に 7 件の TEAE が認められた。有害事象の重症度はいずれも Grade 1（軽度）であった。

第 1 投与期で発現した TEAE はいずれも単発の事象であった。第 2 投与期で多く認められた TEAE は，悪心［3 例（15.8%）］および下痢［2 例（10.5%）］であり，その他の TEAE はいずれも単発の事象であった。

13.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

13.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

13.2.3.4. 有害事象による投与中止[a]

1 例が，220 msec 超の PR 間隔により，治験実施計画書で規定された早期中止基準に該当したため，治験を中止した（詳細は総括報告書本文 12.3.2 項参照）。

13.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値（生化学的検査，血液学的検査および尿検査），身体学的検査所見，バイタルサイン測定値および 12 誘導心電図データについて，臨床的に意義のある異常は認められなかった。

13.3. 結論

<u>薬物動態</u>

- シトクロム P450（cytochrome P450：CYP）3A4 の強力な阻害薬であるイトラコナゾールは，エトラシモド 1 mg を単回投与したときのピーク曝露量（C_{max}）にほとんど影響を及ぼさなかったが，血漿中総曝露量［濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve：AUC）］をやや（最大 32%）増加させた。これらの結果は，CYP3A4 が，CYP2C8 および CYP2C9 と並んで，主にエトラシモドの消失に関与する分子種の 1 つであることと整合した。

- イトラコナゾールは，エトラシモド 1 mg 単回投与後の M3 および M6 の C_{max} にほとんどまたはまったく影響を及ぼさなかったが，M3 および M6 の血漿中総曝露量（AUC）をそれぞれ最大 50%および 35%増加させた。これらの結果は，おそらく CYP3A4 を介した M3 および M6 の生成の亢進または消失の低下によるものと考えられた。

- M3 および M6 のいずれについても，イトラコナゾール非存在下に対するイトラコナゾール存在下での AUC_{inf} に基づく代謝比に意義のある変化は認められなかった。

<u>安全性</u>

- エトラシモド単回投与の安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

- イトラコナゾールの併用投与により，エトラシモド 1 mg を単回投与したときの安全性プロファイルに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

- TEAE が認められた治験参加者の割合は，第 1 投与期と第 2 投与期のエトラシモド投与前で同程度であり，第 2 投与期のエトラシモド投与後では低かった。第 1 投与期で発現した TEAE はいずれも単発の事象であった。第 2 投与期で多く認められた TEAE は，悪心［3 例

[a] 総括報告書本文 12.3.2 項から補足

（15.8%）］および下痢［2 例（10.5%）］であり，その他の TEAE はいずれも単発の事象であった。

- TEAE の重症度はいずれも Grade 1（軽度）であった。エトラシモドもしくはイトラコナゾールまたはその両方と関連ありもしくはおそらく関連ありと治験担当医師により判断された有害事象は 5 例に認められた。

- 臨床検査値（生化学的検査，血液学的検査および尿検査），身体学的検査所見，バイタルサイン測定値および 12 誘導心電図データについて，臨床的に意義のある異常は認められなかった。

- エトラシモド 1 mg 単回投与により，比較的弱い心拍数低下作用が認められたが，その最大効果の程度および最大効果がみられた時点のいずれについても，イトラコナゾール存在下と非存在下でほとんど差が認められなかった。

14. APD334-008 試験（5.3.4.1，評価資料）

治験の標題：健康成人治験参加者を対象にエトラシモド（APD334）を臨床用量および臨床用量を超える用量で反復投与したときの QTc 間隔に対する影響と曝露量の関係，薬物動態，安全性および忍容性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，陽性対照，並行群間試験

14.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（オランダ）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

14.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 67 に示した。

Table 67. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
ECG	
To define the effect of etrasimod on QT interval using Concentration Effect Modelling	ΔQTc with the selected primary correction method
Secondary	
Safety	
To evaluate the safety and tolerability of multiple doses of etrasimod To evaluate the incidence of AV blocks and pronounced bradycardia after multiple doses of etrasimod	AEs, clinical laboratory, vital signs, 12-lead ECG, telemetry, Holter monitoring, spirometry (FVC, FEV1), ophthalmologic examination, physical examination (including neurological examination)
ECG	
To evaluate the effect of etrasimod on other ECG parameters: HR (RR interval), PR interval and QRS duration, and T-wave morphology To demonstrate sensitivity of the study to detect a small QT effect using moxifloxacin as a positive control	ΔHR, QTc with the correction methods not selected as primary, PR, QRS, RR, and QT; placebo-corrected ΔHR, QTcF, QTcS, QTcI, QTcP, PR, QRS, RR, and QT Categorical outliers for QTc, HR, PR, and QRS; frequency of T-wave morphology and U-wave presence changes
PK	
To investigate the PK of multiple doses of etrasimod	Plasma etrasimod and plasma moxifloxacin concentrations Plasma PK parameters estimated using noncompartmental analysis, as appropriate: C_{max}, C_{trough}, T_{max}, k_{el}, $t_{½}$, AUC_{last}, AUC_{tau}, AUC_{inf}, AUC_{extrap}%, CL/F, V_z/F, and $R_{ac,AUCtau}$ (etrasimod 2 mg only)

Abbreviations: AE = adverse event; AUC_{extrap}% = percentage of AUC_{inf} obtained by forward extrapolation; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over dosing interval τ; AV = atrioventricular; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; C_{trough} = concentration pre-dose during multiple dosing; Δ = change-from-baseline; ECG = electrocardiogram; FEV1 = forced expiratory volume in one second; FVC = forced vital capacity; HR = heart rate; k_{el} = rate constant for terminal phase; PK = pharmacokinetics; QTc = HR-corrected QT interval; QTcF = QT interval corrected according to Fridericia's method; QTcI = optimized HR-corrected QT interval; QTcP = population HR-corrected QT interval; QTcS = individualized HR-corrected QT interval; $R_{ac,AUCtau}$ = accumulation ratio based on AUC_{tau}; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.

14.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象に，エトラシモドの反復投与が QT 間隔に及ぼす影響を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，陽性対照，並行群間，反復経口投与試験であった。評

価可能な治験参加者が各群 24 例以上得られるよう，合計 60 例（男性 57%，女性 43%）を組み入れ，盲検化された 2 つの群（Treatment A および Treatment B）に 30 例ずつ割り付けた。Treatment A では，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 では，第 1 日（Treatment B1）または第 15 日（Treatment B2）にモキシフロキサシンを単回投与した。両投与（Treatment A および Treatment B）の盲検性を維持するため，第 1 日においてダブルダミー法を用い，すべての治験参加者に対しエトラシモドおよびモキシフロキサシンのプラセボを投与した。治験参加者は，Treatment A または Treatment B のいずれかの投与を受けた。治験参加者は，下記のいずれかの群に無作為に割り付けられた。

Table 68. Treatments Administered

	Number of subjects	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

Abbreviations: MXF = moxifloxacin; Pa = placebo for etrasimod; Pm = placebo for moxifloxacin.

臨床用量を超える用量としてエトラシモド 3 mg を用いたときの臨床用量に対するマージンは限定的であるため，本治験では 4 mg に漸増投与する計画とした。4 mg の用量はこれまでに評価されていなかったため，センチネルデザインに基づく初回投与コホートを設定し，3 つのサブコホート（投与群 1a：2 例，投与群 1b：4 例，投与群 1c：10 例）で投与を行った。各サブコホートの投与開始から 2 日間以上空けて次のサブコホートでの投与を開始した。各サブコホートにおいて，治験参加者を 1：1 の比で Treatment A または Treatment B に無作為に割り付けた。まず 2 例（投与群 1a）で 4 mg への漸増投与を行い，漸増投与後の初めの 48 時間の安全性および忍容性の結果が許容できると治験担当医師により判断された場合，次の 4 例（投与群 1b）に 4 mg を投与した。この 4 例において，投与後の初めの 48 時間の安全性および忍容性の結果が許容できると治験担当医師により判断された場合，投与群 1 の残りの 10 例（投与群 1c）に投与を行った。残りの 44 例（投与群 2）は，最大 16 例のコホートで投与を行った。

下記のとおり，合計 60 例が Treatment A または Treatment B のいずれかの投与を受けた。

- 投与群 1a（2 例）：Treatment A および Treatment B 各 1 例
- 投与群 1b（4 例）：Treatment A および Treatment B 各 2 例
- 投与群 1c（10 例）：Treatment A および Treatment B 各 5 例
- 投与群 2（44 例）：Treatment A および Treatment B 各 22 例

各サブコホートにおいて，第 13 日の 4 mg への漸増投与後，第 14 日の投与開始前に，安全性，テレメトリーおよび 12 誘導心電図の結果について治験担当医師が治験依頼者と協議し，下記の項目について決定した。

1. 特定の治験参加者において，第 14 日に 4 mg で投与継続または 3 mg に漸減

2. 特定のサブコホートの残りの治験参加者において，第 14 日に 4 mg で投与継続または 3 mg に漸減

3. 以降のサブコホートにおいて，第 13 日および第 14 日に 4 mg または 3 mg を投与

本治験は，スクリーニング期［投与 42 日前～投与 2 日前（入院日）］，入院期［投与 2 日前（入院日）～第 16 日（治験薬の最終投与の約 24 時間後）］および追跡調査日［第 21 日（±2 日）（治験薬の最終投与の約 6 日後）］から構成された。

14.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～55 歳の健康な男女で，体重が 50～100 kg かつ肥満指数（body mass index：BMI）が 18.5～29.9 kg/m^2 の者を本治験の組み入れに適格とした。

14.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

14.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬として，臨床試験用エトラシモド錠 2 mg（ロット番号：[redacted]）および 1 mg（ロット番号：[redacted]）を使用した。

陽性対照薬として，アベロックス（モキシフロキサシン塩酸塩）オーバーカプセル 400 mg（ロット番号：[redacted]）を使用した。

プラセボとして，エトラシモド錠と外観上識別不能な錠剤（ロット番号：[redacted]）およびアベロックスと外観上識別不能なオーバーカプセル剤（ロット番号：該当なし）を使用した。

14.1.4.2. 用法および用量

14.1.2 項を参照。

14.1.4.3. 投与期間

14.1.2 項を参照。

14.1.5. 統計解析方法

14.1.5.1. 解析対象集団[a]

薬物動態（pharmacokinetics：PK）解析対象集団：エトラシモドまたはモキシフロキサシンの投与を 1 回以上受け，PK パラメータ推定値を適切に算出できるだけのバイオアナリシス結果が得られたすべての治験参加者と定義した。

QT/心拍数で補正した QT 間隔（heart rate-corrected QT interval：QTc）解析対象集団：安全性解析対象集団の治験参加者のうち，時間を一致させたベースライン値および投与中の測定値が得られ，投与後少なくとも 1 回の来院時に有効な QTc のベースラインからの変化量が得られたすべての治験参加者と定義した。本集団は，心電図パラメータの時点別解析およびカテゴリカル解析に用いた。

投与前解析対象集団：安全性解析対象集団の治験参加者のうち，投与前のベースライン値および投与中の測定値が得られ，投与後の少なくとも 1 時点で有効な心拍数または PR 間隔のベースラインからの変化量が得られたすべての治験参加者と定義した。

PK および QT/QTc 解析対象集団：QT/QTc 解析対象集団および PK 解析対象集団の両方に採用され，投与後の同一時点における PK データと QTc データの組み合わせが 1 ペア以上得られたすべての治験参加者と定義した。本集団は，曝露－反応解析に用いた。

安全性解析対象集団：エトラシモド，モキシフロキサシンまたはプラセボの投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。本集団は，治験参加者の内訳，安全性データ，ベースライン特性および PK 濃度の要約に用いた。

14.1.5.2. 統計解析

<u>心電図</u>

RR 間隔に基づく補正 QT 間隔の評価，曝露－反応解析（主解析），感度分析，時点別解析およびカテゴリカル解析を実施した。

<u>薬物動態</u>

関連するすべての PK パラメータについて，記述統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値，幾何平均値および変動係数）を示した。

<u>安全性</u>

記述統計量を示した。

[a] 総括報告書本文 9.7.1 項から補足

14.2. 試験結果

14.2.1. 治験参加者の内訳および特性

合計 152 例が治験実施計画書に基づいてスクリーニングされた。このうち，60 例が本治験に組み入れられ，58 例が本治験を完了した（Table 69）。1 例が第 14 日に個人的な理由により同意を撤回した。この治験参加者は，投与前日にエトラシモドのプラセボ，第 1 日にモキシフロキサシン 400 mg，第 1 日から第 13 日までエトラシモドのプラセボの投与を受けたが，最後の 2 日間の投与（エトラシモドのプラセボの投与 1 回およびモキシフロキサシンのプラセボの投与 1 回）を受けなかった。また，別の 1 例が 240 msec 超の PR 間隔延長（第一度房室ブロック）により中止基準に該当したため，第 3 日に治験を中止した。この治験参加者は，投与前日にエトラシモドのプラセボ，第 1 日にモキシフロキサシン 400 mg，第 1 日および第 2 日にエトラシモドのプラセボの投与を受けた。上記 2 例に対して治験参加者の入れ替えは行わず，いずれも安全性解析対象集団および PK 解析対象集団に含めた。

Table 69. Disposition of Subjects and Analysis Data Sets

				Total number of subjects
Screened subjects				152
Subjects receiving study drug				60
	Treatment A Etrasimod n (%)	**Treatment B1 MXF-Day 1 n (%)**	**Treatment B2 MXF-Day 15 n (%)**	**Total number of subjects n (%)**
Randomized set	30 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	60 (100%)
Pharmacokinetic set	30 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	60 (100%)
Completed subjects	30 (100%)	13 (87%)	15 (100%)	58 (97%)
Discontinued subjects	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	2 (3%)
Adverse event (stopping criteria)		1 (7%)		1 (2%)
Withdrawal by subject		1 (7%)		1 (2%)

Abbreviation: MXF = moxifloxacin.

18～50 歳で BMI が 18.5～29.5 kg/m^2 の男性 34 例および女性 26 例が本治験に参加した。人種は，白人が 44 例（73%），アジア人が 5 例（8%），アメリカ先住民またはアラスカ先住民が 5 例（8%），混血が 4 例（7%），黒人またはアフリカ系アメリカ人が 2 例（3%）であった。民族については，ヒスパニック系またはラテン系が 6 例（10 例）であった。主な人口統計学的特性は，群間でおおむね類似していた。

14.2.2. 薬物動態の結果

エトラシモド

最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）の中央値は 3.52～4.00 時間であり，第 1 日と第 7 日の間および異なる用量の間で差は認められなかった（Table 70）。

用量漸増デザインにより，第 1 日，第 7 日，第 12 日，第 13 日および第 14 日の間で，エトラシモド投与後の投与間隔における濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve over the dosing interval τ：AUC_{tau}）および最高血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）の幾何平均値が徐々に増加した。エトラシモド 2 mg を反復投与したときの C_{max} の幾何平均値は，39.0 ng/mL（第 1 日）から 80.9 ng/mL（第 7 日）まで増加した。エトラシモド 3 mg を反復投与したときの C_{max} の幾何平均値は，90.8 ng/mL（第 8 日）から 122 ng/mL（第 12 日）まで増加した。また，エトラシモド 4 mg を投与したときの C_{max} の幾何平均値も，137 ng/mL（1 回目の投与：第 13 日）から 157 ng/mL（2 回目の投与：第 14 日）まで増加した（Table 70）。

エトラシモド 2 mg の 7 日間反復投与の結果，AUC_{tau} の幾何平均値が 656 ng.h/mL から 1433 ng.h/mL まで増加した。第 1 日に対する第 7 日の AUC_{tau} に基づく累積係数（accumulation ratio based on AUC_{tau}：$R_{ac,AUCtau}$）は 2.19 であった。第 8 日では，投与後 24 時間の検体が得られなかったため，0 時間から投与後 12 時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to 12 hours：AUC_{12}）を算出した。第 8 日の AUC_{12} の幾何平均値は 948 ng.h/mL（範囲：551～1451 ng.h/mL）であった。第 12 日（エトラシモド 3 mg）の AUC_{tau} の幾何平均値は 2202 ng.h/mL（範囲：1305～3875 ng.h/mL）であった。また，エトラシモド 4 mg を投与したときの AUC_{tau} の幾何平均値も，2525 ng.h/mL（1 回目の投与：第 13 日）から 2788 ng.h/mL（2 回目の投与：第 14 日）まで増加した（Table 70）。

Table 70. Summary Statistics of Pharmacokinetic Parameters for Etrasimod in Plasma

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

Abbreviations: AUC_{12} = area under the concentration-time curve from zero to 12 hours; AUC_{tau} = area under the concentration-time curve over dosing interval τ; C_{max} = maximum observed concentration; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects exposed per dose; $R_{ac,AUCtau}$ = accumulation ratio based on AUC_{tau}; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}.
Geometric mean (min-max) is presented, except for T_{max} for which median (min-max) is presented.

モキシフロキサシン

第 1 日または第 15 日にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときの T_{max} の中央値は 1.01 時間（範囲：0.50～4.00 時間）であった。血漿中モキシフロキサシンの C_{max} の幾何平均値は 2228 ng/mL（範囲：1290～3160 ng/mL）であった。0 時間から濃度測定可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration：AUC_{last}）の幾何平均値は 21707 ng.h/mL（範囲：13897～31727 ng.h/mL）であった。0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）の幾何平均値は 27488 ng.h/mL（範囲：18104～40203 ng.h/mL）であった。血漿中モキシフロキサシンの消失半減期（terminal phase half-life：$t_{½}$）の幾何平均値は 10.5 時間（範囲：7.80～14.0 時間）であった。見かけのクリアランス（apparent clearance：CL/F）の幾何平均値は 14.6 L/h（範囲：9.95～22.1 L/h）であった。終末相における見かけの分布容積（apparent volume of distribution, estimated from terminal phase：V_z/F）の幾何平均値は 220 L（範囲：146～340 L）であった。

Table 71. Summary Statistics of Pharmacokinetic Parameters for Moxifloxacin in Plasma (Day 1 and 15 combined)

Analyte	Treatment	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng.h/mL)	AUC_{inf} (ng.h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
MXF	400 mg	2228	1.01	21707	27488	10.5	14.6	220
	(N=30)	(1290-3160)	(0.50-4.00)	(13897-31727)	(18104-40203)	(7.80-14.0)	(9.95-22.1)	(146-340)

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum observed concentration; max = maximum; min = minimum; MXF = moxifloxacin; N = number of subjects exposed per dose; $t_{½}$ = terminal phase half-life; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution, estimated from terminal phase.
Geometric mean (min-max) is presented, except for T_{max} for which median (min-max) is presented.

14.2.3. 心電図の結果

第 14 日に臨床用量を超える最高用量（4 mg）でエトラシモドを投与したとき，Fridericia 補正法により補正した QT 間隔（QT interval corrected according to Fridericia's method：QTcF）のベースラインからの変化量のプラセボとの差は，最大 6.6 msec［90%信頼区間（confidence interval：CI）：3.54, 9.71，投与後 0.5 時間］であり，規制上の懸念となる水準を下回った。QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差の 90% CI 上限は，投与後のすべての評価日・時点において，10 msec 未満であった。モキシフロキサシン陽性対照は，想定通りの効果を示した。

濃度－QTc 解析では，治療効果固有の切片を有するモデルが，観測データに対して許容可能な適合度を示した。エトラシモド濃度－QTc 関係の傾き［推定値：0.005 msec per ng/mL（90% CI：-0.0120, 0.0229）は小さく，統計学的に有意ではなかったが，切片（3.5 msec）は適度に大きく，統計学的に有意であった。このモデルに基づく QT への影響（QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差）は，エトラシモド 3 mg を投与したときの血漿中エトラシモド濃度のピーク時（幾何平均値：122 ng/mL）では 4.13 msec（90% CI：1.70, 6.56），エトラシモド 4 mg を投与したときの血漿中エトラシモド濃度のピーク時（幾何平均値：157 ng/mL）では 4.32 msec（90% CI：1.47, 7.18）と予測された。この解析から，観測された血漿中エトラシモド濃度の範囲内（約 270 ng/mL まで）において，10 msec を上回る QT への影響（QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差）は排除できることが示された。

エトラシモドによる QRS 間隔への影響は小さかった。QRS 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値は，若干の例外はあるものの，第 7 日（エトラシモド 2 mg の最終投与日）および第 12 日（エトラシモド 3 mg の最終投与日）では-2.0 msec 未満であり，エトラシモドを最高用量（4 mg）で投与した第 14 日では-0.7～0.0 msec の範囲であった。

本治験で設定した用量および漸増投与デザインでエトラシモドを投与したとき，心拍数のわずかな低下が認められ，特に第 1 日（2 mg）の初回投与時に顕著であった。心拍数のベースラインからの変化量の平均値は，第 1 日（エトラシモド 2 mg）で最も大きく（-13.3 bpm），第 2 日以降では小さかった［第 7 日（エトラシモド 2 mg 反復投与）：-8.5 bpm，第 12 日（エトラシ

モド 3 mg）：-6.9 bpm，第 14 日（エトラシモド 4 mg）：-5.9 bpm］。第 1 日にプラセボを投与したときの心拍数は，2 つの時点（投与後 3 時間および 6 時間）を除き，ベースラインに非常に近い水準に維持されていた。投与後 3 時間および 6 時間での心拍数のベースラインからの変化量の平均値は，それぞれ+1.8 bpm および+3.7 bpm であった。

本治験では投与前日をベースラインと定義したが，各投与日の投与前をベースラインとした心拍数の変化量（例えば，第 1 日においては第 1 日の投与前からの心拍数の変化量，第 7 日においては第 7 日の投与前からの心拍数の変化量）についても評価した。実臨床では同日の投与前からの変化が最も意義のある変化とみなされるため，このような評価を実施した。解析の結果，エトラシモドを投与された治験参加者での心拍数のベースライン（同日の投与前）からの最大平均減少量は，第 1 日（エトラシモド 2 mg）の投与後 3 時間における 11.3 bpm であった。第 2 日以降の心拍数のベースライン（同日の投与前）からの最大平均減少量は，第 7 日（エトラシモド 2 mg）では 4.2 bpm，第 12 日（エトラシモド 3 mg）では 4.2 bpm，第 14 日（エトラシモド 4 mg）では 3.5 bpm であった。

さらに，用量漸増日の心拍数の変化量についても，同日の投与前をベースラインとする評価を行った。第 8 日のエトラシモド 3 mg 初回投与後の心拍数のベースライン（同日の投与前）からの最大平均減少量は，投与後 0.5 時間における 0.3 bpm であった。第 13 日のエトラシモド 4 mg 初回投与後の心拍数のベースライン（同日の投与前）からの最大平均減少量は，投与後 0.5 時間における 0.5 bpm であった。

PR 間隔に対する初回投与の影響は非常に小さく，PR 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大平均値は，第 1 日（エトラシモド 2 mg）の投与後 7 時間における 6.6 msec であった。

以上より，エトラシモド投与と心拍数の平均値の低下の関連が示され，心拍数のベースライン（同日の投与前）からの最大平均減少量は，エトラシモド 2 mg 初回投与後における 11 bpm であった。反復投与後ならびに 3 mg および 4 mg への用量漸増後では，心拍数への影響は小さかった。いずれの曝露量でも，房室ブロックを発現した治験参加者は認められなかった。症候性の心拍数低下のエピソード，心拍数に関連する重篤な有害事象および房室ブロックは認められなかった。本治験で評価した用量でのエトラシモドの投与は，その他の心電図パラメータに臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。評価した血漿中エトラシモド濃度の範囲内（約 270 ng/mL まで）において，10 msec を上回る QTc への影響は排除できることが示された。

14.2.4. 安全性の結果

14.2.4.1. 有害事象

48 例（80%）に 148 件の試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse events：TEAE）が認められた。このうち，78 件はエトラシモド 2～4 mg（Treatment A）投与後の 28 例（93%）で認められ，70 件は，モキシフロキサシン 400 mg（Treatment B）投与後の 20 例（67%）で認められた。投与前の有害事象は 77 件報告された。

中等度の TEAE 1 件（モキシフロキサシンの投与を受けた 1 例での便秘）を除き，いずれの TEAE（148 件中 147 件）も重症度は軽度であった。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は，エトラシモド群の 7 例（23%）に 14 件およびモキシフロキサシン群の 1 例

（3%）に 1 件認められた。治験薬と関連ありと判断された TEAE で高頻度に認められたものは，軽度の頭痛，浮動性めまいおよびアフタ性潰瘍であった。モキシフロキサシン群の 1 例は，心電図 PR 延長を発現し，中止基準に該当した。この TEAE の重症度は軽度であり，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。いずれの TEAE も一過性であり，追跡調査日までに後遺症なしで回復した。

器官別大分類別で高頻度［5 例（8%）以上］に認められた TEAE は，発現割合の高いものから，皮膚および皮下組織障害［24 例（40%）に 29 件］，一般・全身障害および投与部位の状態［21 例（35%）に 30 件］，胃腸障害［19 例（32%）に 30 件］，神経系障害［16 例（27%）に 24 件］，傷害，中毒および処置合併症［7 例（12%）に 8 件］，筋骨格系および結合組織障害［7 例（12%）に 8 件］，呼吸器，胸郭および縦隔障害［5 例（8%）に 5 件］であった。

基本語別で高頻度［5 例（8%）以上］に認められた TEAE は，発現割合の高いものから，皮膚刺激［22 例（37%）に 26 件］，カテーテル留置部位関連反応［13 例（22%）に 13 件］，頭痛［12 例（20%）に 12 件］，下痢［8 例（13%）に 8 件］，浮動性めまい［6 例（10%）に 6 件］，疲労［5 例（8%）に 5 件］，悪心［5 例（8%）に 5 件］であった。

全体的に，TEAE の発現割合はエトラシモド群（93%）でモキシフロキサシン群（67%）より高かったが，TEAE プロファイルは両群で類似していた。

有害事象の全件表は総括報告書本文 Table 9 を参照。

14.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

14.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

14.2.4.4. 有害事象による投与中止

モキシフロキサシン群の 1 例が心電図 PR 延長の TEAE により投与中止に至った。

14.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン測定値，肺活量測定値および眼科的検査所見に臨床的に意義のある変化は認められなかった。心電図データについては，1 例で Treatment B（モキシフロキサシン）の投与後に臨床的に意義のある PR 間隔の延長（第一度房室ブロック）が発現し，中止基準に該当した（詳細は総括報告書本文 12.4.2 項参照）。

エトラシモド投与後に，エトラシモドの薬理作用に関連すると想定される絶対リンパ球数の減少が認められた。エトラシモド投与後の絶対リンパ球数のベースラインからの変化率は，第 8 日（2 mg）では-45.6 ± 9.3%，第 15 日（4 mg）では-64.6 ± 8.3%であった。白血球のわずかな減少も認められた。エトラシモド投与後の白血球数のベースラインからの変化率は，第 8 日（2 mg）では-16.5 ± 20.4%，第 15 日（4 mg）では-27.2 ± 17.7%であった。予想通り，臨床用量では絶対好中球数に明らかな変化は認められなかった。エトラシモド投与後の絶対好中球数の

ベースラインからの変化率は，第 8 日（2 mg）では-0.8 ± 32.3%，第 15 日（4 mg）では-9.2 ± 26.1%であった。

14.3. 結論

薬物動態

- エトラシモドの T_{max} の中央値は 3.52～4.00 時間であり，反復投与および漸増投与による影響は認められなかった。
- エトラシモドのピーク濃度（C_{max}）および全身曝露量（AUC_{tau}）は，反復投与および漸増投与により増加した。
- エトラシモド 2 mg を投与したときの第 1 日に対する第 7 日の $R_{ac,AUCtau}$ は 2.19 であった。
- エトラシモド 3 mg および 4 mg の投与で臨床用量を超える血漿中エトラシモド濃度が得られた。
- モキシフロキサシンの T_{max} の中央値は 1.01 時間（範囲：0.50～4.00 時間）であった。
- モキシフロキサシンの C_{max} の幾何平均値は 2228 ng/mL（範囲：1290～3160 ng/mL）であった。
- モキシフロキサシンの AUC_{inf} の幾何平均値は 27488 ng.h/mL であった。

心電図

- エトラシモドを 2 mg から 4 mg まで漸増投与したとき，臨床的に意義のない心拍数のわずかな低下が認められ，第 2 日以降と比較して初回投与日で顕著であった。
- エトラシモドは QTcF のベースラインからの変化量にわずかな影響を及ぼしたが，明らかな用量依存性は認められなかった。
- QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値は，エトラシモド投与後のすべての評価日・時点において 10 msec 以下であり，規制上の懸念となる水準を下回った。
- 心拍数に対する初回投与の影響はエトラシモド 2 mg 投与時に最も顕著であり，ベースライン（同日の投与前）からの最大平均減少量は，第 1 日の投与後 3 時間における 11.3 bpm であった。
- 第 2 日以降の心拍数のベースライン（同日の投与前）からの最大平均減少量は，第 7 日（エトラシモド 2 mg）では 4.2 bpm，第 12 日（エトラシモド 3 mg）では 4.2 bpm，第 14 日（エトラシモド 4 mg）では 3.5 bpm であった。

- PR 間隔に対する初回投与の影響は非常に小さく，PR 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大平均値は，第 1 日（エトラシモド 2 mg）の投与後 7 時間における 6.6 msec であった。

- モキシフロキサシン投与後の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値は，投与後 4 時間における 16.9 msec であった。

- 観測された血漿中エトラシモド濃度の範囲内（約 270 ng/mL まで）において，10 msec を上回る QT への影響（QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差）は排除できることが示された。

安全性

- 健康治験参加者にエトラシモドを 1 日当たり 2 mg から 4 mg の用量で漸増経口投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

- モキシフロキサシンを投与した 1 例は，心電図 PR 延長（第一度房室ブロック）を発現し，中止基準に該当したため，治験を中止した。

- エトラシモド投与後に房室ブロックは認められなかった。

- 用量漸増中止基準に該当する TEAE および臨床検査値は認められなかった。

- 臨床検査値，バイタルサイン測定値，12 誘導心電図，心エコー検査所見および身体学的検査所見について，臨床的に意義のある結果は認められなかった。

- エトラシモド投与後に，エトラシモドの薬理作用に関連すると想定される絶対リンパ球数の減少（第 8 日では-45.6 ± 9.3%，第 15 日では-64.6 ± 8.3%）および白血球の減少（第 8 日では-16.5 ± 20.4%，第 15 日では-27.2 ± 17.7%）が認められた。

15. APD334-110 試験（5.3.4.1，参考資料）

治験の標題：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無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験

15.1. 試験概要

治験実施施設：2 施設（米国）

治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 1 相

15.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 72 に示した。

Table 72. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
Cardiodynamics	
To assess the effects of 5 different etrasimod dosing regimens on HR in healthy subjects	Primary cardiodynamic endpoint: • Nadir ΔΔHR and nadir hΔΔHR using time-matched baseline (Day -1) Secondary caridodynamic endpoints: • ΔΔHR, hΔHR, and hΔΔHR using time-matched baseline (Day -1) • ΔHR, ΔΔHR, hΔHR, and hΔΔHR using pre-dose baseline • ΔQTcF, ΔQRS, and ΔPR using time-matched baseline • ΔΔQTcF, ΔΔQRS, and ΔΔPR using time-matched baseline • ΔQTcF, ΔQRS, and ΔPR using pre-dose baseline • ΔΔQTcF, ΔΔQRS, and ΔΔPR using pre-dose baseline • Categorical outliers for HR, QTcF, PR, and QRS • Frequency of treatment emergent changes of T-wave morphology and U-wave presence • Findings in the arrhythmia review
Secondary	
PK	
To assess the PK of 5 etrasimod dosing regimens in healthy subjects	Plasma concentrations of etrasimod at each specified time point for each treatment regimen
Safety	
To evaluate the safety and tolerability of 5 etrasimod dosing regimens in healthy subjects	Incidence of AEs and SAEs, incidence of laboratory abnormalities (based on hematology, clinical chemistry, and urinalysis test results), vital signs measurements, 12-lead safety ECG measurements, and physical examinations

Abbreviations: AE = adverse event; Δ = change-from-baseline; ΔΔ = placebo-corrected change-from-baseline; ECG = electrocardiogram; h (as in hΔHR and hΔΔHR) = mean hourly; HR = heart rate; PK = pharmacokinetics; QTcF = QT interval corrected for HR using Fridericia's method; SAE = serious adverse event.

15.1.2. 治験デザイン

本治験は，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無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。本治験では，急速滴定投与と緩徐滴定投与を評価した。急速滴定投与では，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）。緩徐滴定投与では，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 を 1 日 1 回 3 日間急速投与する超急速滴定投与（コホート A）を対照として比較した。

15.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～55 歳の健康な男女で，肥満指数（body mass index：BMI）が 18.0～32.0 kg/m^2 の者を本治験の組み入れに適格とした。

15.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

15.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬として，用時調製経口液剤（ロット番号：[redacted]）を使用した。

15.1.4.2. 用法および用量

エトラシモドおよびプラセボは，シリンジを用いて経口投与した。

コホート A，コホート C，コホート D およびコホート E では，1 日当たり合計 2 mg のエトラシモド（またはプラセボ）を 3 日間投与した。コホート B では，エトラシモド（またはプラセボ）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。各投与日の 1 回目の投与は，夜間 8 時間以上絶食後，朝に行った。すなわち，コホート A の治験参加者は第 1～3 日，コホート B の治験参加者は第 1～6 日の各投与前に絶食状態にあり，コホート C，コホート D およびコホート E の治験参加者は，第 1～3 日の朝の投与（0 時間）前のみ絶食状態にあった。

各コホートの用法・用量は下記の通りであった。

コホート A（超急速滴定投与 A，対照）

治験参加者を 13：6 の比で被験薬群またはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け，下記の用量で朝に 1 日 1 回投与した。

Day	**1**	**2**	**3**
Dose (mg)	2	2	2

コホート B（緩徐滴定投与 B）

治験参加者を 13：6 の比で被験薬群またはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け，下記の用量で朝に 1 日 1 回投与した。

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

コホート C（急速滴定投与 C）

治験参加者を 13：6 の比で被験薬群またはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け，第 1 日および第 2 日は，朝（0 時間）から 12 時間かけて下記の用量で投与を行った。第 3 日は，朝に 2 mg の用量で単回投与した。

Hour	0	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dose (mg)	0.125	0.125	0.125	0.125	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.125	0.125

コホート D（急速滴定投与 D）

治験参加者を 13：6 の比で被験薬群またはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け，第 1 日および第 2 日は，朝（0 時間）から 10 時間かけて下記の用量で投与を行った。第 3 日は，朝に 2 mg の用量で単回投与した。

Hour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dose (mg)	0.125	0.125	0.125	0.125	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.125	0.125

コホート E（急速滴定投与 E）

治験参加者を 13：6 の比で被験薬群またはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け，第 1 日および第 2 日は，朝（0 時間）から 21 時間かけて下記の用量で投与を行った。第 3 日は，朝に 2 mg の用量で単回投与した。

Hour	0	3	6	9	12	15	18	21
Dose (mg)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

15.1.4.3. 投与期間

- コホート A：第 1～3 日に 1 日 1 回経口投与
- コホート B：第 1～6 日に 1 日 1 回経口投与
- コホート C：第 1 日および第 2 日に合計 11 回経口投与，第 3 日に単回経口投与
- コホート D：第 1 日および第 2 日に合計 11 回経口投与，第 3 日に単回経口投与
- コホート E：第 1 日および第 2 日に合計 8 回経口投与，第 3 日に単回経口投与

15.1.5. 統計解析方法

15.1.5.1. 解析対象集団[a]

薬物動態（pharmacokinetics：PK）解析対象集団：エトラシモドの投与を 1 回以上受け，評価可能な濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。最高血中濃度到達時間（time to first occurrence of maximum observed concentration：T_{max}）の中央値の 2 倍に相当する時点より以前に嘔吐の有害事象が認められた治験参加者は，PK の記述統計量および統計解析から除外した。

心拍数（heart rate：HR）・QT/補正 QT 間隔（corrected QT interval：QTc）解析対象集団：安全性解析対象集団の治験参加者のうち，ベースライン値および投与中の測定値が得られ，投与後少なくとも 1 つの時点で有効な心電図パラメータ（HR を含む）のベースラインからの変化量が得られたすべての治験参加者と定義した。本集団は，心臓力学的心電図パラメータの HR 解析，時点別解析およびカテゴリカル解析に用いた。

PK/HR 解析対象集団：PK 解析対象集団および HR・QT/QTc 解析対象集団の両方に採用され，投与後の同一時点における PK データと HR データの組み合わせが 1 ペア以上得られたすべての治験参加者と定義した。本集団は，濃度－HR 関係の解析に用いた。

安全性解析対象集団：治験薬（エトラシモドまたはプラセボ）の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。

15.1.5.2. 統計解析

<u>心臓力学</u>

各心電図パラメータ［HR，時間平均心拍数（mean hourly heart rate：hHR），Fridericia 補正法により補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method：QTcF），PR 間隔および QRS 間隔］について，コホート A～E のそれぞれに対して個別に時点別解析を行い，記述統計量を示した。コホート A，コホート C，コホート D およびコホート E をプールしたデータに対しても同様の時点別解析を行い，記述統計量を示した。プラセボを投与された治験参加者はプールして解析した。この解析には，対応する HR・QT/QTc 解析対象集団を用いた。

記述統計量を用いた上記の解析に加え，HR および hHR について，統計モデリングによる時点別解析も行い，コホート A～E のそれぞれに対して個別に解析を行った。コホート A，コホート C，コホート D およびコホート E をプールしたデータに対しても，統計モデリングによる同様の時点別解析を行った。これらの解析には，対応する HR・QT/QTc 解析対象集団を用いた。

HR（および hHR）は，反復測定を伴う線形混合効果モデルに基づいて解析した。本モデルでは，HR（または hHR）のベースラインからの変化量を従属変数，時間（投与後の時点，カテゴリカルデータ），Treatment［投与法：各コホートのエトラシモドの用量 X およびプラセボ（または 4 つのコホートをプールした集団でのエトラシモドの 4 段階の用量およびプラセボ）］および時間と Treatment（投与法）の交互作用を固定効果，ベースラインの体重を共変量とし，さ

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

らに，投与前のベースラインを用いた場合は，ベースラインの HR（または hHR）も共変量とした。ベースライン後の時点における治験参加者内の反復測定について，無構造共分散行列を設定した。無構造共分散行列に基づくモデルが収束しない場合は，複合対称などの別の共分散行列を検討することとした。プラセボを投与された治験参加者は，4 つのコホートをプールして解析した。この解析により，各投与日の投与後の各時点におけるプラセボ群に対するエトラシモド群の最小二乗平均値の比とその両側 90%信頼区間をコホートごとに個別に算出した。

薬物動態

血漿中エトラシモド濃度を，記述統計量（例数，算術平均値，標準偏差，幾何平均値，幾何変動係数，第 1 四分位数，中央値，第 3 四分位数，最小値および最大値）を用いて群および採取時点別に要約した。また，個別の血漿中濃度－時間プロファイルおよびその平均値を片対数および線形グラフで示した。

スパースな濃度データと，他の第 1/2 相試験で構築されたエトラシモドの母集団 PK モデルを用いて，最大事後確率推定に基づく個別の事後的 PK パラメータ推定を行った。

個別の PK モデルパラメータを推定した後，これらの推定値を用いて，各治験参加者における完全な濃度－時間プロファイルをシミュレーションした。

これらのシミュレーションデータを用いて，最高血中濃度や濃度－時間曲線下面積などの曝露量の指標を算出し，コホート間の比較を行った。

PK データについて統計学的検定は実施しなかった。

安全性

安全性の結果は，適宜一覧表で示すとともに記述統計量を用いて要約した。

15.2. 試験結果

15.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 73 に示した。

Table 73. Summary of Subject Disposition

		Cohort A		Cohort B		Cohort C	
	Statistic	Etrasimod (N = 13)	Placebo (N = 6)	Etrasimod (N = 13)	Placebo (N = 6)	Etrasimod (N = 9)	Placebo (N = 5)
Received at least one dose	N	13	6	13	6	9	5
Completed Study	n (%)	13 (100%)	6 (100%)	11 (84.6%)	5 (83.3%)	9 (100%)	5 (100%)
Withdrawn	n (%)	---	---	2 (15.4%)	1 (16.7%)	---	---
Adverse Event	n (%)	---	---	2 (15.4%)	1 (16.7%)	---	---

		Cohort D		Cohort E		All Cohorts		
	Statistic	Etrasimod (N = 13)	Placebo (N = 6)	Etrasimod (N = 13)	Placebo (N = 6)	Etrasimod (N = 61)	Placebo (N = 29)	Overall (N = 90)
Received at least one dose	N	13	6	13	6	61	29	90
Completed Study	n (%)	13 (100%)	6 (100%)	12 (92.3%)	6 (100%)	58 (95.1%)	28 (96.6%)	86 (95.6%)
Withdrawn	n (%)	---	---	1 (7.7%)	---	3 (4.9%)	1 (3.4%)	4 (4.4%)
Adverse Event	n (%)	---	---	---	---	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.3%)
Lost to Follow-up	n (%)	---	---	1 (7.7%)	---	1 (1.6%)	---	1 (1.1%)

Abbreviations: N = number of subjects studied; n = number of subjects with data available; Q1H = every hour; Q2H = every 2 hours; Q3H = every 3 hours; QD = once daily.
Cohort A: 2 mg (Days 1-3 QD)
Cohort B: Day 1 (0.25 mg), Day 2 (0.25 mg), Day 3 (0.5 mg), Day 4 (0.75 mg), Day 5 (1.25 mg) and Day 6 (2 mg) QD each day
Cohort C: Day 1 and Day 2 [0.125 mg Q2H 0-4 hours; 0.125 mg Q1H 5 hour; 0.25 mg Q1H 6-10 hours; 0.125 mg Q1H 11-12 hours], Day 3 (2 mg QD)
Cohort D: Day 1 and Day 2 [0.125 mg Q1H 0-3 hours; 0.25 mg Q1H 4-8 hours; 0.125 mg Q1H 9-10 hours], Day 3 (2 mg QD)
Cohort E: Day 1 and Day 2 [0.25 mg Q3H 0-21 hours], Day 3 (2 mg QD)
One subject had study drug withdrawn due to an adverse event on Day 2, however they continued to have study assessments after the study drug was withdrawn and are recorded in the database as having completed the study.
Source: 総括報告書本文Table 5.

15.2.2. 心臓力学的評価の結果

心拍数に対する影響

プールしたプラセボ群において，時点別の HR および hHR の投与前ベースライン（第 1 日または各投与日）からの変化量について，いずれの評価日でも明らかな日内変動が認められた。HR および hHR の平均値は，投与後 4～6 時間および 10～12 時間（または 14 時間）にピークに到達し，夜間に低下した。一方，時間を一致させた投与前日のベースラインからの変化量（日内変動を考慮）は，予想通り，いずれの評価日でもやや変動はあるものの比較的フラットなパターンを示した。

第 1 日，第 2 日および第 3 日におけるエトラシモド投与時の HR の各種指標について，ベースラインからの変化量のプラセボとの差を評価したところ，これらに基づく HR に対する影響は，コホート A で最も大きく，コホート B で最も小さかった。コホート C，コホート D およびコホート E ではその中間であった。HR に対する最大の影響は，コホート A およびコホート B では，第 1 日および第 2 日の投与後の早い時間に認められ，コホート C，コホート D およびコホート E では遅い時間に認められた。一方，第 3 日では，いずれのコホートでも，投与後の早い時間において HR に対する最大の影響が認められた（第 3 日では，いずれのコホートでも分割投与が行われなかったことと整合した）。これらの HR に対する影響が認められたタイミングとおおむね一致して，血漿中エトラシモド濃度の平均値は，コホート A およびコホート B では，第 1 日および第 2 日の投与後の早い時間で最も高く，コホート C，コホート D およびコホート E では遅い時間で最も高かった。第 3 日では，いずれのコホートでも，投与後の早い時間において血漿中エトラシモド濃度の平均値が最も高かった。これらの結果は，曝露－反応解析の結果とも整合しており，いずれのコホートでも血漿中エトラシモド濃度が増加するにつれ，HR に対する影響も増大する傾向が認められた。

心臓力学の主要評価項目である，時間を一致させた投与前日のベースラインからの HR および hHR の最低値の変化量のプラセボとの差（placebo-corrected nadir HR/hHR change from time-matched Day -1 baseline：それぞれ nadir ΔΔHR および nadir hΔΔHR）について，3 日間の投与期全体における nadir ΔΔHR 到達時間および nadir hΔΔHR 到達時間の中央値は，コホート A では，初回投与後それぞれ 52 時間および 47 時間であった。ただし，nadir ΔΔHR および nadir hΔΔHR のいずれの平均値についても，第 1 日，第 2 日および第 3 日の各投与日の間の差はおおむね小さく，第 2 日および第 3 日と比較して第 1 日でやや低い（低下量が小さい）程度であった。同様の結果がコホート C，コホート D およびコホート E でもおおむね認められた。これらの HR 最低値に対する影響は，コホート A，コホート C，コホート D およびコホート E では第 1 日から第 3 日において累積した血漿中エトラシモド濃度と整合した。

コホート B では，6 日間の投与期全体における nadir ΔΔHR 到達時間および nadir hΔΔHR 到達時間の中央値は，初回投与後それぞれ 111 時間および 108 時間であった。各評価日の nadir ΔΔHR および nadir hΔΔHR の平均値は，第 1 日から第 6 日にかけて徐々に増加（低下量が増大）した。これらの HR 最低値に対する影響は，コホート B では漸増投与中において累積した血漿中エトラシモド濃度とおおむね整合した。

HR 低下作用は，コホート A の第 1 日（2 mg，初回投与日）と比較して，コホート B の第 6 日（2 mg，漸増投与最終日）で大きいか，または同程度であった。これは，コホート A の第 1 日

と比較して，コホート B の第 6 日で血漿中エトラシモド濃度の平均値が（漸増投与による血漿中エトラシモドの蓄積により）高かったこととおおむね整合した。ただし，コホート B の 6 日間の漸増投与において，エトラシモドの HR 低下作用がわずかに減衰することで，HR に対する影響が抑制されていた可能性は否定できない。

Table 74. Summary of Placebo-Corrected Nadir Change from Time-Matched Baseline (Day −1) in Hourly HR (hΔΔHR) During Treatment Period (HR and QT/QTc Population) by Cohort and Day

Visit	Statistic	Cohort A	Cohort B	Cohort C	Cohort D	Cohort E
Entire Dosing Period	N	13	13	9	13	13
	Nadir, Mean (SE)	−29.07 (2.56)	−28.47 (3.48)	−28.40 (2.93)	−26.10 (1.91)	−27.66 (2.88)
	Nadir, Median (IQR)	−27.9 (−33, −20)	−27.8 (−36, −22)	−27.9 (−37, −22)	−23.9 (−31, −21)	−23.8 (−28, −22)
	Nadir, (Min, Max)	(−46, −18)	(−54, −5)	(−38, −14)	(−35, −15)	(−58, −20)
	Nadir, 90% CI of Mean	(−33.64, −24.50)	(−34.68, −22.26)	(−33.84, −22.95)	(−29.52, −22.69)	(−32.79, −22.53)
	Hours to nadir, Mean (SD)	43.77 (18.37)	95.38 (42.02)	53.22 (5.87)	50.62 (8.74)	55.31 (12.21)
	Hours to nadir, Median (Min, Max)	47.0 (7, 70)	108.0 (0, 129)	53.0 (39, 58)	53.0 (35, 59)	58.0 (37, 71)
Day 1	N	13	13	9	13	13
	Nadir, Mean (SE)	−23.14 (2.48)	−14.31 (2.49)	−19.35 (2.29)	−16.86 (1.70)	−18.26 (1.93)
	Nadir, Median (IQR)	−22.8 (−32, −16)	−9.3 (−19, −9)	−20.9 (−24, −15)	−14.6 (−21, −12)	−15.6 (−19, −14)
	Nadir, (Min, Max)	(−39, −10)	(−33, −5)	(−28, −10)	(−28, −7)	(−37, −12)
	Nadir, 90% CI of Mean	(−27.55, −18.72)	(−18.75, −9.88)	(−23.60, −15.09)	(−19.88, −13.83)	(−21.70, −14.82)
	Hours to nadir, Mean (SD)	12.00 (7.75)	8.77 (5.57)	17.22 (5.52)	12.38 (5.30)	16.77 (5.80)
	Hours to nadir, Median (Min, Max)	7.0 (3, 23)	9.0 (0, 16)	19.0 (10, 23)	13.0 (3, 23)	15.0 (8, 23)
Day 2	N	13	13	9	13	13
	Nadir, Mean (SE)	−26.36 (2.26)	−16.63 (2.64)	−23.37 (2.65)	−20.85 (2.02)	−24.10 (3.08)
	Nadir, Median (IQR)	−26.0 (−30, −19)	−14.5 (−19, −13)	−21.2 (−32, −18)	−17.9 (−28, −15)	−20.9 (−22, −19)
	Nadir, (Min, Max)	(−46, −16)	(−31, 5)	(−33, −12)	(−34, −13)	(−56, −14)
	Nadir, 90% CI of Mean	(−30.39, −22.33)	(−21.33, −11.92)	(−28.28, −18.45)	(−24.45, −17.25)	(−29.59, −18.60)
	Hours to nadir, Mean (SD)	11.46 (8.21)	13.31 (5.72)	12.33 (5.07)	11.15 (2.27)	12.77 (5.75)
	Hours to nadir, Median (Min, Max)	7.0 (3, 23)	12.0 (5, 23)	11.0 (5, 23)	11.0 (5, 15)	14.0 (2, 23)
Day 3	N	13	13	9	13	13

Table 74. Summary of Placebo-Corrected Nadir Change from Time-Matched Baseline (Day −1) in Hourly HR (hΔΔHR) During Treatment Period (HR and QT/QTc Population) by Cohort and Day

Visit	Statistic	Cohort A	Cohort B	Cohort C	Cohort D	Cohort E
	Nadir, Mean (SE)	−27.27 (2.63)	−18.94 (3.13)	−28.19 (2.89)	−25.62 (1.98)	−27.26 (2.93)
	Nadir, Median (IQR)	−26.8 (−30, −20)	−16.0 (−26, −12)	−27.9 (−37, −22)	−23.9 (−31, −21)	−23.8 (−28, −22)
	Nadir, (Min, Max)	(−45, −14)	(−41, −3)	(−38, −14)	(−35, −12)	(−58, −18)
	Nadir, 90% CI of Mean	(−31.96, −22.57)	(−24.52, −13.36)	(−33.57, −22.81)	(−29.15, −22.10)	(−32.48, −22.04)
	Hours to nadir, Mean (SD)	10.31 (8.19)	9.92 (8.12)	6.67 (2.65)	8.15 (3.44)	12.54 (6.97)
	Hours to nadir, Median (Min, Max)	6.0 (3, 22)	7.0 (0, 23)	5.0 (4, 10)	7.0 (3, 13)	11.0 (0, 23)
Day 4	N	—	12	—	—	—
	Nadir, Mean (SE)	—	−23.35 (6.02)	—	—	—
	Nadir, Median (IQR)	—	−24.1 (−34, −21)	—	—	—
	Nadir, (Min, Max)	—	(−51, 36)	—	—	—
	Nadir, 90% CI of Mean	—	(−34.16, −12.54)	—	—	—
	Hours to nadir, Mean (SD)	—	13.50 (7.96)	—	—	—
	Hours to nadir, Median (Min, Max)	—	12.5 (0, 23)	—	—	—
Day 5	N	—	11	—	—	—
	Nadir, Mean (SE)	—	−29.75 (3.22)	—	—	—
	Nadir, Median (IQR)	—	−27.0 (−35, −20)	—	—	—
	Nadir, (Min, Max)	—	(−54, −18)	—	—	—
	Nadir, 90% CI of Mean	—	(−35.57, −23.92)	—	—	—
	Hours to nadir, Mean (SD)	—	11.45 (5.16)	—	—	—
	Hours to nadir, Median (Min, Max)	—	12.0 (2, 22)	—	—	—
Day 6	N	—	11	—	—	—

Table 74. Summary of Placebo-Corrected Nadir Change from Time-Matched Baseline (Day −1) in Hourly HR (hΔΔHR) During Treatment Period (HR and QT/QTc Population) by Cohort and Day

Visit	Statistic	Cohort A	Cohort B	Cohort C	Cohort D	Cohort E
	Nadir, Mean (SE)	—	−29.65 (2.10)	—	—	—
	Nadir, Median (IQR)	—	−27.8 (−35, −24)	—	—	—
	Nadir, (Min, Max)	—	(−43, −21)	—	—	—
	Nadir, 90% CI of Mean	—	(−33.47, −25.84)	—	—	—
	Hours to nadir, Mean (SD)	—	8.45 (5.61)	—	—	—
	Hours to nadir, Median (Min, Max)	—	7.0 (1, 22)	—	—	—

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = heart rate; IQR = interquartile range; Max = maximum; Min = minimum; QTc = corrected QT interval; SD = standard deviation; SE = standard error.

心再分極および心臓伝導

いずれのコホートにおいても，心再分極および心臓伝導測定値（QTcF，PR 間隔および QRS 間隔）について顕著または臨床的に意義のあるエトラシモドの影響は認められなかった。

すべてのコホートおよびプールしたプラセボ群を対象に心臓伝導異常について評価したところ，全体で 5 例に 1 回以上の第一度房室ブロックが認められた。ただし，このうち 4 例（プラセボ群の 2 例，コホート A のエトラシモド群の 2 例）では，投与前日に短時間の一過性のエピソードが複数回認められた。残りの 1 例（コホート C のエトラシモド群）では，第 1 日の夜に短時間の一過性のエピソードが複数回認められた。また，全体で 4 例に 1 回以上の第二度房室ブロックが認められた。ただし，このうちの 3 例［プラセボ群の 1 例，コホート A のエトラシモド群の 2 例（第一度房室ブロックが認められた 2 例と同一）］では，投与前日に各 1 回のエピソードが認められた。残りの 1 例［コホート C のエトラシモド群（第一度房室ブロックが認められた 1 例と同一）］では，第 1 日，第 2 日および第 3 日の夜に一過性のエピソードが複数回認められた。全体的に，房室ブロックを指標とした心臓伝導異常の頻度は低く，HR 最低値との因果関係は認められず，エトラシモド投与とは関連がないと考えられた（詳細は総括報告書本文 11.1.7 項参照）。

15.2.3. 薬物動態および曝露－反応解析の結果

予想通り，すべてのコホートにおいて，反復投与後の血漿中エトラシモド濃度から累積が認められた。第 1 日および第 2 日（投与開始後 0～48 時間）における血漿中エトラシモド濃度の平均値は，コホート A で最も高く，コホート B で最も低かった。コホート C，コホート D およびコホート E ではその中間であった（母集団 PK モデリングおよびシミュレーションに基づく予測もコホート A と比較して想定より顕著に低く，HR に対する影響についてコホート A とコ

ホート C，コホート D およびコホート E の差の解釈を困難にするものであった）。第 3 日（投与開始後 48～72 時間）では，コホート A，コホート C，コホート D およびコホート E（いずれも朝にエトラシモド 2 mg を単回投与）の血漿中エトラシモド濃度の平均値は同程度であった（ただし，コホート D およびコホート E ではやや低かった）。コホート B の第 6 日（投与開始後 120～144 時間，朝にエトラシモド 2 mg を投与）の血漿中エトラシモド濃度の平均値は，コホート A の第 1 日より高く，コホート B では第 6 日までの累積した血漿中エトラシモド濃度と整合した。また，コホート B の第 6 日の血漿中エトラシモド濃度の平均値は，コホート A の第 3 日よりやや低く，治験期間中のエトラシモド総投与量に違いがあること（コホート A では 6 mg に対し，コホート B では 5 mg）とおおむね整合した。

事後的 PK パラメータ推定において，第 1 日および第 2 日の T_{max} の中央値は，予想通り，コホート A（第 1 日で 4.2 時間，第 2 日で 3.4 時間，以下同順）およびコホート B（5.6 時間，4.9 時間）と比較して，コホート C（17.6 時間，17.3 時間），コホート D（17.1 時間，15.7 時間）およびコホート E（23.3 時間，22.6 時間）で長かった。血漿中エトラシモドの 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）の幾何平均値は，コホート B を除くすべてのコホートで総投与量は同じであったにもかかわらず（3 日間で 6 mg），コホート A では，コホート C，コホート D およびコホート E よりそれぞれ 18.5%，29.4%および 23.5%高かった。同様に，コホート A の AUC_{inf} の幾何平均値は，コホート B より 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。

いずれのコホートでも，血漿中エトラシモド濃度の上昇に伴い，HR のベースラインからの低下量のプラセボとの差が増大する傾向が認められた。コホート A とコホート D の間で曝露－反応関係に明らかな差は認められなかった（コホート A とコホート C の比較およびコホート A とコホート E の比較でも同様の傾向が認められた）。

Table 75. Summary of Selected Etrasimod Post-Hoc Pharmacokinetic Parameters by Cohort and Day

Exposure Metric	Day	Cohort A (n = 13)	Cohort B (n = 13)	Cohort C (n = 9)	Cohort D (n = 13)	Cohort E (n = 13)
AUC_4 (ng·hr/mL)	1	87.9 (28.8)	9.63 (28.3)	5.48 (23.8)	4.69 (43.7)	8.05 (34.1)
	2	155 (25.1)	18.6 (24.4)	85.3 (23.5)	72.1 (16.8)	95.5 (28.3)
	3	207 (19.7)	33.3 (29.3)[a]	201 (18.2)	164 (16.9)	186 (33.6)[a]
	4	—	57.1 (26.2)[b]	—	—	—
	5	—	93.5 (26.2)[b]	—	—	—
	6	—	168 (29.5)[b]	—	—	—
AUC_{12} (ng·hr/mL)	1	309 (20.7)	38.5 (24.1)	65.9 (20.6)	85.5 (25.5)	77.5 (26.4)
	2	494 (19.8)	62.4 (23.8)	276 (23.3)	267 (16.0)	312 (28.8)[a]
	3	624 (18.1)	115 (25.3)[a]	631 (17.8)	529 (16.9)	597 (30.0)[a]
	4	—	193 (22.9)[b]	—	—	—
	5	—	317 (22.8)[b]	—	—	—
	6	—	551 (25.0)[b]	—	—	—
AUC_{24} (ng·hr/mL)	1	567 (19.1)	72.3 (23.7)	322 (22.4)	305 (18.0)	297 (23.6)
	2	892 (18.9)	113 (24.0)	670 (23.8)	630 (14.0)	677 (32.3)[a]
	3	1110 (18.3)	211 (24.6)[a]	1110 (18.7)	954 (17.2)	1070 (28.7)[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]	2110 (19.2)	1890 (15.3)	2070 (26.5)[a]
AUC_{144} (ng·hr/mL)	All	3740 (19.2)	2340 (22.6)[b]	3130 (21.0)	2850 (15.9)	3050 (29.9)[a]
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	All	4360 (20.0)	3900 (23.7)[b]	3680 (23.0)	3370 (16.6)	3530 (31.6)[a]
C_{max} (ng/mL)	1	29.8 (20.0)	3.78 (23.9)	23.0 (23.9)	19.0 (17.7)	22.5 (25.7)
	2	46.0 (20.0)	5.79 (23.8)	34.4 (24.8)	31.5 (13.9)	32.7 (35.4)[a]
	3	57.8 (18.3)	10.8 (25.3)[a]	58.0 (17.2)	48.1 (17.6)	54.2 (30.9)[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]	58.0 (17.2)	48.1 (17.6)	54.2 (30.9)[a]
T_{max}[c] (hr)	1	4.2 (2.7, 7.1)	5.6 (4.1, 8.6)	17.6 (16.2, 24)	17.1 (11, 20.3)	23.3 (20.5, 24)
	2	3.4 (2.3, 7.3)	4.9 (3.6, 7.1)	17.3 (15.7, 22.6)	15.7 (12.7, 18.7)	22.55 (5.5, 24)[a]
	3	2.9 (2.5, 4.1)	5.6 (2.5, 8.7)[a]	4.3 (3.4, 5.8)	4.8 (3.6, 7.8)	5.3 (2.9, 7.9)[a]

Table 75. Summary of Selected Etrasimod Post-Hoc Pharmacokinetic Parameters by Cohort and Day

Exposure Metric	Day	Cohort A (n = 13)	Cohort B (n = 13)	Cohort C (n = 9)	Cohort D (n = 13)	Cohort E (n = 13)
	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]	52.3 (51.4, 53.8)	52.8 (51.6, 55.8)	53.3 (50.9, 55.9)[a]

Abbreviations: AUC_4 = area under the concentration-time curve from zero to 4 hours; AUC_{12} = area under the concentration-time curve from zero to 12 hours; AUC_{24} = area under the concentration-time curve from zero to 24 hours; AUC_{72} = area under the concentration-time curve from zero to 72 hours; AUC_{144} = area under the concentration-time curve from zero to 144 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; T_{max} = time to first occurrence of C_{max}.
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; 1 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 (geometric CV%), except as noted above.

15.2.4. 安全性の結果

15.2.4.1. 有害事象

5 種類の用法・用量（15.1.4.2 項参照）でのエトラシモド反復投与の忍容性は良好であった。

1 例に重度の試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse events：TEAE）として急性胆嚢炎が 2 件認められ，このうち 1 件は重篤な有害事象に該当したが，いずれもエトラシモドと関連なしと治験担当医師により判断された。

治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は，すべてのコホートで治験期間を通じて低かった。エトラシモドと関連ありと治験担当医師により判断された TEAE は，下痢，過敏症，浮動性めまい，頭痛およびそう痒症のみであった。

本治験で評価したいずれの用法・用量においても，安全性上の懸念は認められなかった。

15.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

15.2.4.3. 重篤な有害事象

1 例に 1 件の重篤な有害事象（急性胆嚢炎）が認められた。

15.2.4.4. 有害事象による投与中止

3 例が TEAE により本治験を中止した。これらの TEAE は，エトラシモドと関連なしと治験担当医師により判断された。1 例は，TEAE により治験薬の投与を中止したが，その後，本治験を完了した。なお，治験中止例 3 例のうち 1 例はウイルス感染により本治験を中止したが，当該治験参加者では第 4 日の投与前，投与後 1 時間および追跡調査来院時に，臨床的に意義のある心電図異常が認められていた（詳細は総括報告書本文 12.4.2 項参照）。

15.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

1 例で臨床的に意義のある心電図異常が認められた。別の 1 例では，臨床的に意義のない心電図異常と第二度房室ブロックが認められた（詳細は総括報告書本文 14.4 項参照）。

臨床的に意義のある心電図異常が 1 例に認められた以外は，臨床検査値，バイタルサイン測定値，身体学的検査所見および心電図データのいずれについても，臨床的に意義のある結果は認められなかった。

15.3. 結論

- 即放性製剤を模した用法・用量（コホート A）または徐放性製剤を模した用法・用量（コホート C，コホート D およびコホート E）でエトラシモドの投与（開始用量：漸増せずに 1 日 1 回 2 mg）を行った過去の臨床試験で報告されたわずかな HR 低下作用が認められた。

- 第 1 日，第 2 日および第 3 日におけるエトラシモド投与時の HR の各種指標について，ベースラインからの変化量のプラセボとの差を評価したところ，これらに基づく HR に対する影響は，コホート A で最も大きく，コホート B で最も小さかった。コホート C，コホート D およびコホート E ではその中間であった。ただし，分割投与であるコホート C，コホート D およびコホート E において，HR 最低値の低下作用の減衰を決定的に示す結果は得られなかった（これらのコホートでは，コホート A と比較して血漿中濃度が想定より低く，HR 低下作用の差の解釈を困難にした）。

- 予想通り，徐放性製剤を模した用法・用量（コホート C，コホート D およびコホート E）では，HR 低下作用が遅発し，第 1 日および第 2 日の HR 最低値到達時間はコホート A より長かった。

- 緩徐滴定投与（コホート B）では，6 日間の漸増投与期全体で評価したとき，コホート A で認められたわずかな HR 低下作用を減衰させることはできなかった（コホート A の第 1 日とコホート B の第 6 日の比較）。ただし，予想通り，第 1 日における HR に対する影響は，コホート A と比較してコホート B で低く，望ましい水準にあった。

- 本治験で認められた心臓伝導異常は，いずれのコホートでも，エトラシモド投与とは関連がないと考えられた。

- いずれのコホートにおいても，心再分極および心臓伝導測定値（QTcF，PR 間隔および QRS 間隔）について顕著または臨床的に意義のあるエトラシモドの影響は認められなかった。

- エトラシモドの蓄積性（すべてのコホート）およびコホート B の漸増投与方法と整合して，反復投与により血漿中エトラシモド濃度が上昇した。

- 事後的 PK パラメータ推定において，第 1 日および第 2 日の T_{max} の中央値は，予想通り，コホート A（第 1 日で 4.2 時間，第 2 日で 3.4 時間，以下同順）およびコホート B（5.6 時間，4.9 時間）と比較して，コホート C（17.6 時間，17.3 時間），コホート D（17.1 時間，15.7 時間）およびコホート E（23.3 時間，22.6 時間）で長かった。

- 事後的 PK パラメータ推定値に基づいた AUC_{inf} の幾何平均値は，予想外にも，コホート B を除くすべてのコホートで総投与量は同じであったにもかかわらず（3 日間で 6 mg），コホート A では，コホート C，コホート D およびコホート E よりそれぞれ 18.5%，29.4%および 23.5%高かった。同様に，コホート A の AUC_{inf} の幾何平均値は，コホート B より 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。

- いずれのコホートでも，血漿中エトラシモド濃度の上昇に伴い，HR のベースラインからの低下量のプラセボとの差が増大する傾向が認められた。漸増投与を伴わないコホート A，コホート C，コホート D およびコホート E の間で，曝露－反応関係に明らかな差は認められなかった。

- エトラシモドの反復経口投与（コホート A，コホート C，コホート D およびコホート E では 1 日当たり 2 mg を 3 日間投与，コホート B では 1 日当たり 0.25～2 mg を 6 日間かけて漸増投与）の安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

- 臨床的に意義のある心電図異常が 1 例に認められた以外は，臨床検査値，バイタルサイン測定値，身体学的検査所見および心電図データのいずれについても，臨床的に意義のある結果は認められなかった。

16. APD334-003 試験（5.3.5.1，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する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第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験

16.1. 試験概要

治験実施施設：オーストリア（1 施設），ベルギー（2 施設），ブルガリア（5 施設），カナダ（3 施設），ドイツ（3 施設），ハンガリー（5 施設），イスラエル（1 施設），ラトビア（1 施設），リトアニア（1 施設），ポーランド（8 施設），韓国（3 施設），ルーマニア（4 施設），ロシア（9 施設），スペイン（3 施設），ウクライナ（11 施設），英国（3 施設），米国（23 施設）

治験期間：2015 年 10 月 15 日～2018 年 2 月 14 日

開発段階：第 2 相

16.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 76 に示した。

Table 76. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Efficacy	
Primary	
To determine the effect of treatment with etrasimod in improving the 3-component Mayo Clinic score (score ranging from 0 to 9, including stool frequency, rectal bleeding, and endoscopy findings) at Week 12 - Referred to hereafter as the adapted Mayo Clinic score to reflect standard nomenclature	Change from baseline of the adapted Mayo Clinic score (score ranging from 0 to 9, including stool frequency, rectal bleeding, and findings on endoscopy) at Week 12
Secondary	
To determine the effect of treatment with etrasimod on endoscopic improvement at Week 12	Proportion of subjects who achieved endoscopic improvement (defined as a modified Mayo endoscopic subscore from flexible proctosigmoidoscopy of ≤1 point) at Week 12. The Mayo subscore was modified so that a score of 1 would only apply in the absence of mucosal friability
To determine the effect of etrasimod treatment on 2-component Mayo Clinic score (rectal bleeding and findings on endoscopy) at Week 12	Improvement in 2-component Mayo Clinic score (score ranging from 0 to 6, including rectal bleeding and findings on endoscopy) at Week 12
To determine the effect of etrasimod treatment on total Mayo score at Week 12	Improvement in total Mayo score (score ranging from 0 to 12, including stool frequency, rectal bleeding, findings on endoscopy, and PGA) at Week 12
Safety[a]	
To determine the safety profile and tolerability of etrasimod induction treatment	AEs, PML monitoring; clinical laboratory test results; physical, neurological, and ophthalmic examination; vital sign measurements; 12-lead ECG and Holter monitoring; pulmonary function test; tuberculosis evaluation; and review of concomitant medications/procedures

Abbreviations: AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; PGA = Physician's Global Assessment; PML = progressive multifocal leukoencephalopathy.

[a] 総括報告書本文 8.3 項から補足

16.1.2. 治験デザイン

本治験は，中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）の治験参加者を対象にエトラシモドの臨床的改善または臨床的寛解の誘導効果を評価する，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，国際共同第 2 相試験であった。本治験は，スクリーニング期（最長 28 日間），二重盲検導入療法期（12 週間）および追跡調査来院（必要に応じて最後の来院から 2 週間後）から構成された。以下に概略を示した。

- スクリーニング期（投与 28 日前～投与前日）：治験参加者が同意文書に署名した時点でスクリーニングを開始し，選択基準および除外基準に基づいて治験参加者の組み入れに関する適格性を判断した。治験参加者の適格性を評価するためのスクリーニング検査は第 1 日の 28 日前以内に実施することとした。ただし，生検を伴う軟性 S 状結腸鏡検査，治験参加者日誌の確認，スクリーニング時の total Mayo score（TMS）［Mayo Clinic score（MCS）を構成する 4 種類のサブスコアの合計点[a]］の評価ならびに有害事象および併用薬/併用処置の記録・評価は，第 1 日の無作為化前 10 日以内に実施することとした。

- 導入療法期： 0 週（第 1 日）の無作為化直後に 12 週間の二重盲検導入療法期を開始し，12 週に終了した。適格な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た。無作為化の際，経口コルチコステロイドの併用および抗 tumor necrosis factor（TNF）薬による前治療歴の有無に基づいて層別化を行った。0 週（第 1 日）の初回投与後，二重盲検導入療法期間中に 5 回（1，2，4，8 および 12 週）治験実施医療機関に来院することとした。
  治験薬の投与および 12 週時の評価を完了したすべての治験参加者（レスポンダーおよびノンレスポンダーの両方）を，適格性基準を満たす場合，34 週間の継続投与試験（APD334-005 試験）に組み入れ可能とした。

- 追跡調査来院：継続投与試験に組み入れられなかった治験参加者または本治験を早期中止した治験参加者は，最後の来院から 2 週間後に最終追跡調査来院を行うこととした。

独立したデータ安全性モニタリング委員会を設置し，特に注目すべき有害事象（心拍数低下，感染症，進行性多巣性白質脳症など）を含む本治験の安全性データを定期的にレビューし，勧告を行った。

治験依頼者は，十分な例数の治験参加者が 12 週間の治験治療を完了した時点で，非盲検下での中間解析を計画していた。この中間解析が行われる場合，独立したデータモニタリング委員会が実施者となる予定であった。しかし，本治験の開始から完了まで中間解析は行われなかった。

16.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～80 歳の男女で，スクリーニングの 6 ヵ月前までに UC と確定診断（文書で確認可能であること）され，中等症から重症の活動期にある患者を本治験の組み入れに適格とした。中等症か

[a] 総括報告書本文 9.6.1.1 項から補足

ら重症の活動性 UC は，adapted MCS[a]［MCS を構成する 4 種類のサブスコアのうち，Physician's Global Assessment（PGA）を除く 3 種類のサブスコアの合計点[b]］が 4～9 で，内視鏡スコア（endoscopic score：ES）が 2 以上かつ直腸出血（rectal bleeding：RB）サブスコアが 1 以上と定義した。また，治験参加前の 5 年間に，経口 5-アミノサリチル酸，コルチコステロイド，免疫抑制剤，抗 TNF 薬および／または抗インテグリン薬による治療歴があり，これらの薬剤のうち 1 種類以上に対し，効果不十分，効果消失または不耐のいずれかに該当する者を本治験への組み入れに適格とした。

16.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

16.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬として，エトラシモド 1 mg または 2 mg を含有する即放性硬ゼラチンカプセル剤（ロット番号：[redacted]）を使用した。

対照薬として，微結晶セルロースを含有する外観上識別不能なプラセボ（ロット番号：[redacted]）を使用した。

16.1.4.2. 用法および用量

エトラシモド 1 mg もしくは 2 mg またはプラセボを 1 日 1 回，12 週間経口投与した。前夜から約 8 時間の絶食後，約 240 mL の水とともに治験薬を投与した。投与は空腹時に行った。

16.1.4.3. 投与期間

16.1.4.2 項を参照。

16.1.5. 統計解析方法

16.1.5.1. 解析対象集団[c]

Intent to treat（ITT）集団：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。有効性の解析（割合/カテゴリカル変数）には ITT 集団を用いた。本集団の治験参加者は，実際に受けた治療にかかわらず，無作為化された群に基づいて解析した。

Modified intent to treat（MITT）集団：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースラインおよび無作為化後の測定値が得られたすべての者と定義した。本集団の治験参加者は，実際に受けた治療にかかわらず，無作為化された群に基づいて解析した。なお，評価項目ごとに本集団への採用に必要なデータが異なるため，評価項目によって異なる MITT 集団が設定される可能性があった。

治験完了者集団：MITT 集団の治験参加者のうち，本治験を完了したすべての者と定義した。治験完了者集団を用いた解析では欠測データの補完は行わなかった。ITT/MITT 集団と治験完了者

[a] 他の試験の modified Mayo score（MMS）と同義

[b] 総括報告書本文 9.6.1.1 項から補足

[c] 総括報告書本文 9.8.3 項から補足

集団で本治験の結論に本質的な相違がみられるかを評価した。本集団は，主要評価項目，副次評価項目および探索的評価項目の副次解析集団として用いた。

安全性解析対象集団：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。特に断りのない限り，すべての安全性解析に本集団を用いた。安全性解析では，欠測データの補完は行わなかった。本集団の治験参加者は，無作為化された群にかかわらず，実際に受けた治療に基づいて解析した。

16.1.5.2. 統計解析

有効性

主要評価項目，副次的評価項目および一部の探索的評価項目の主解析には ITT 集団を用い，多重代入法により欠測データを補完した。重要な有効性結果の頑健性を評価するため，感度分析を実施した。

有効性の主要評価項目は，Treatment（投与法），経口コルチコステロイドの併用の有無，抗 TNF 薬による前治療歴の有無およびベースライン値を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。各群の最小二乗平均値（least square mean：LSM）およびその 90%信頼区間（confidence interval：CI）と，LSM の群間差およびその 90% CI を算出した。同様の方法を用いて，スコアに基づく評価項目のベースラインから 12 週までの変化量を解析した。

層別因子（ベースライン時における経口コルチコステロイドの併用および抗 TNF 薬による前治療歴の有無）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて，内視鏡的改善を達成した治験参加者の割合を各群間で比較した。CMH 法に基づく層別のリスク差およびその 90% CI を算出した。同様の方法を用いて，二値データに基づく評価項目の 12 週時における割合の差を解析した。

2 コンポーネント MCS（RB サブスコアおよび ES の合計点[a]）および TMS のベースラインから 12 週までの変化量の解析には，主要評価項目と同じ解析方法を用いた。

欠測データの補完には，多重代入法および tipping point analysis を用いた。結果の頑健性を評価するため感度分析を実施した。感度分析には，割合に基づく評価項目の最悪値による補完，ベースラインおよび 12 週時でのみ観測または導出される連続変数（TMS，3 コンポーネント MCS，PGA，ES など）の補完および治験完了者集団を用いた解析（MITT 集団と異なる場合）を含めた。

安全性

安全性および忍容性は，有害事象，臨床検査，バイタルサインおよび心電図を含むすべての安全性パラメータに基づいて評価した。結果は要約表でのみ提示し，例数，平均値（または中央値），標準偏差（standard deviation：SD），変化量/変化率の平均値（または中央値）および群間差の 90% CI を示した。有害事象の結果も要約表でのみ提示した。

[a] 総括報告書本文 9.6.1.1 項から補足

16.2. 試験結果

16.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 77 に示した。

156 例が無作為化され，52 例がエトラシモド 1 mg 群，50 例がエトラシモド 2 mg 群，54 例がプラセボ群に割り付けられた。

Table 77. Subject Disposition (All Randomized Subjects)

	Etrasimod 1 mg n (%)	Etrasimod 2 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)	Any Etrasimod Dose n (%)
Total number of subjects Randomized	52 (100)	50 (100)	54 (100)	156 (100)	102 (100)
Received study treatment	52 (100)	50 (100)	54 (100)	156 (100)	102 (100)
Completed study treatment	47 (90.4)	44 (88.0)	50 (92.6)	141 (90.4)	91 (89.2)
Discontinued study treatment	5 (9.6)	6 (12.0)	4 (7.4)	15 (9.6)	11 (10.8)
AE	4 (7.7)	3 (6.0)	0	7 (4.5)	7 (6.9)
Consent withdrawn	0	1 (2.0)	3 (5.6)	4 (2.6)	1 (1.0)
Investigator decision	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)	1 (1.0)
Sponsor decision	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)	0
Other	0	2 (4.0)	0	2 (1.3)	2 (2.0)
Completed study	47 (90.4)	46 (92.0)	48 (88.9)	141 (90.4)	93 (91.2)
Discontinued study	5 (9.6)	4 (8.0)	6 (11.1)	15 (9.6)	9 (8.8)
AE	4 (7.7)	3 (6.0)	0	7 (4.5)	7 (6.9)
Consent withdrawn	0	1 (2.0)	5 (9.3)	6 (3.8)	1 (1.0)
Investigator decision	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)	1 (1.0)
Sponsor decision	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)	0

Abbreviations: AE = adverse event; n = number of subjects with observations.
Source: 総括報告書本文Table 3.

全体的な人口統計学的特性は 3 群間で同様であった。治験参加者の年齢の平均値（SD）は，エトラシモド 1 mg 群で 43.2（12.22）歳，エトラシモド 2 mg 群で 40.4（12.39）歳，プラセボ群で 44.8（14.85）歳であった。男性の割合［89 例（57.1%）］が女性の割合［67 例（42.9%）］より高かった。治験参加者の大部分は白人［148 例（94.9%）］であり，次いでアジア人［6 例（3.8%）］が多かった。治験参加者全体の肥満指数（body mass index：BMI）の平均値（SD）は 24.9（4.6）kg/m^2 であった。群別の BMI の平均値（SD）は，エトラシモド 1 mg 群で 24.9（3.6）kg/m^2，エトラシモド 2 mg 群で 24.0（5.5）kg/m^2，プラセボ群で 25.8（4.6）kg/m^2 であった。

ベースラインの疾患特性は 3 群間でおおむね同様であり，中等症から重症の活動性 UC の患者集団を反映していた。ただし，UC 治療薬の前治療歴については，群間で若干の不均衡がみられ，経口コルチコステロイドを使用中の治験参加者の割合および抗 TNF 薬による前治療歴がある治験参加者の割合は，エトラシモド 2 mg 群で高く，抗インテグリン薬による前治療歴がある治験参加者の割合は，プラセボ群で高かった（Table 78）。免疫抑制剤による前治療歴に基づく層別化は行わなかった。これらの層別化の誤差の影響を評価するため，ITT 集団における主要評価項目の解析には，音声自動応答システムに基づく層別データを用いた。

Table 78. Baseline Disease Characteristics (Safety Population)

Parameter	Etrasimod 1 mg (N=52)	Etrasimod 2 mg (N=50)	Placebo (N=54)
Duration of UC (years), n	52	50	54
Mean (SD)	7.0 (6.11)	6.2 (4.69)	8.6 (7.16)
Baseline total Mayo score, n	52	50	53
Mean (SD)	8.8 (1.43)	8.9 (1.47)	8.7 (1.72)
Baseline adapted Mayo Clinic score, n	52	50	53
Mean (SD)	6.5 (1.23)	6.6 (1.17)	6.5 (1.51)
Disease localization, n (%)			
Proctosigmoiditis	34 (65.4)	30 (60.0)	34 (63.0)
Pancolitis	20 (38.5)	14 (28.0)	23 (42.6)
Baseline lymphocyte count (GI/L), n[a]	52	49	53
Median	1.570	1.700	1.730
(min, max)	(0.36, 3.84)	(0.43, 3.44)	(0.80, 3.30)
Screening fecal calprotectin (µg/g), n	49	45	54
Median	1210.0	1449.0	1429.0
(min, max)	(30, 24190)	(71, 21559)	(67, 16226)
Baseline CRP (mg/L), n	52	49	53
Median	4.850	4.920	3.630
(min, max)	(0.21, 245.00)	(0.29, 76.90)	(0.31, 59.10)
Presence or exposure to prior UC medications, n			
Current oral corticosteroid usage, n (%)	13 (25.0)	18 (36.0)	16 (29.6)
Exposure to TNF antagonists, n (%)	15 (28.8)	17 (34.0)	18 (33.3)
Exposure to immunosuppressives, n (%)	17 (32.7)	26 (52.0)	33 (61.1)
Exposure to integrin antagonist, n (%)	4 (7.7)	7 (14.0)	12 (22.2)
Previous exposure to oral 5-aminosalicylates, n (%)	49 (94.2)	46 (92.0)	53 (98.1)

Abbreviations: CRP = C-reactive protein; n = number of subjects with observation; N = total number of subjects; SD = standard deviation; TNF = tumor necrosis factor; UC = ulcerative colitis.

a. Baseline lymphocyte count data are provided for modified intent to treat population.

16.2.2. 薬物動態の結果

- 0 週（第 1 日）のエトラシモド経口投与後，エトラシモド 1 mg および 2 mg のいずれの用量でも，血漿中エトラシモド濃度の平均値は投与後 2 時間から 6 時間にかけてやや上昇し，投与後 6 時間と投与後 8 時間の血漿中エトラシモド濃度の平均値は同程度であった。

- 反復投与時の投与前濃度（concentration pre-dose during multiple dosing：C_{trough}）から，1 週までに定常状態に到達したことが示された。エトラシモド 1 mg および 2 mg の間で 1～12 週における定常状態の平均トラフ（投与前）濃度［steady-state average trough (predose) concentrations of etrasimod across Week 1 to Week 12：$C_{ss,avg\ trough}$］に明らかな用量比例性が認められ，幾何平均値はそれぞれ 33.96 ng/mL および 65.48 ng/mL であった。

- $C_{ss,avg\ trough}$ の幾何平均値は，女性で男性より約 30%高く，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）に増加した。

  a. 治験参加者間のばらつき（幾何変動係数）はごくわずかであり，男女間およびエトラシモド 1 mg 群とエトラシモド 2 mg 群の間で同程度であった。

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

- エトラシモドの定常状態の血漿中濃度が約 0～50 ng/mL の範囲で，adapted MCS のベースラインからの減少量が最大であった。一方，約 50 ng/mL 超では，さらなる減少がみられるものの減少幅は比較的小さかった。これらの結果は，adapted MCS のベースラインからの用量依存的な変化と整合した。

- エトラシモドの定常状態の血漿中濃度が約 30～60 ng/mL の範囲で，絶対リンパ球数のベースラインからの減少率が最大であった。一方，約 30～60 ng/mL 超では，さらなる減少がみられるものの減少幅は比較的小さかった。これらの結果は，絶対リンパ球数の変化率の用量依存的な変化と整合した。

16.2.3. 有効性の結果

主要評価項目

Adapted MCS のベースラインから 12 週までの変化量の平均値は，エトラシモド 1 mg 群で-1.94，エトラシモド 2 mg 群で-2.49 であり，プラセボ群では-1.50 であった。エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の LSM の差［標準誤差（standard error：SE）］は-0.99（0.42）であり，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（$p = 0.0091$）。エトラシモド 1 mg とプラセボ群の LSM の差（SE）は-0.43（0.41）であり統計学的に有意な差は認められなかった（Table 79）。

Table 79. Primary Efficacy Endpoint Results at Week 12

Adapted Mayo Clinic Score[a,b]	Etrasimod 1 mg (N=52)	Etrasimod 2 mg (N=50)	Placebo (N=54)
Estimated LS mean (SE)[c] change from baseline	−1.94 (0.31)	−2.49 (0.31)	−1.50 (0.30)
Estimated mean difference from placebo			
LS mean (SE)[c]	−0.43 (0.41)	−0.99 (0.42)	
90% confidence interval	−1.11, 0.24	−1.68, −0.30	
1-sided p-value	0.1457	0.0091	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LS = least squares; N = total number of subjects; SE = standard error.

a. Multiple imputation model (including treatment, stratification variables, the 4 Mayo component subscores, fecal calprotectin, C-reactive protein, and lymphocytes at each available planned time point) used to impute 30 values for each missing value.
b. Rubin's method in PROC MIANALYZE used to pool estimates and SE across the 30 multiply imputed datasets.
c. Pooled ANCOVA results (LS mean and differences in LS means) on each multiply imputed dataset.

Note: ANCOVA model included current oral corticosteroid therapy at baseline and previous exposure to tumor necrosis factor alpha antagonists, baseline measure, and treatment group.

副次評価項目

12 週までに内視鏡的改善を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群（17.8%）と比較してエトラシモド 2 mg 群（41.8%）で高く，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p = 0.003）。2 コンポーネント MCS のベースラインから 12 週までの変化量について，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の LSM の差（SE）は-0.84（0.29）であり，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p = 0.002）。TMS のベースラインから 12 週までの変化量について，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群の LSM の差（SE）は-1.27（0.55）であり，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p = 0.01）。エトラシモド 1 mg 群では，3 つの副次評価項目のいずれについても，プラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（Table 80）。

探索的評価項目および感度分析の結果については総括報告書概要を参照。

Table 80. Secondary Efficacy Endpoint Results at Week 12 Using Multiple Imputation

Secondary Efficacy Measures	Etrasimod 1 mg (N=52)	Etrasimod 2 mg (N=50)	Placebo (N=54)
Endoscopic improvement			
% of subjects with endoscopic improvement	22.5	41.8	17.8
MH estimate for difference in % (SE)	4.1 (7.98)	24.4 (8.87)	
90% CI for difference from placebo	−9.1, 17.2	9.8, 39.0	
1-sided p-value	0.3059	0.0030	
2-component Mayo Clinic Score			
LS mean (SE) change from baseline	−1.30 (0.22)	−1.75 (0.22)	−0.92 (0.21)
LS mean (SE) difference from placebo	−0.39 (0.28)	−0.84 (0.29)	
90% CI for LS mean difference from placebo	−0.85, 0.08	−1.32, −0.36	
1-sided p-value	0.0858	0.0020	
Total Mayo Score			
LS mean (SE) change from baseline	−2.69 (0.41)	−3.35 (0.41)	−2.08 (0.39)
LS mean (SE) difference from placebo	−0.60 (0.53)	−1.27 (0.55)	
90% CI for LS mean difference from placebo	−1.48, 0.27	−2.17, −0.37	
1-sided p-value	0.1277	0.0100	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; MH = Mantel-Haenszel; N = total number of subjects; SE = standard error.
The difference from placebo for score measure was estimated using analysis of covariance and proportions measures was estimated using MH. Both methods were adjusted for current oral corticosteroid therapy at baseline and previous exposure to tumor necrosis factor alpha antagonists.

16.2.4. 安全性の結果

16.2.4.1. 有害事象

治験期間中，1 件以上の試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）が治験参加者の 55.1%（エトラシモド 1 mg 群 59.6%，エトラシモド 2 mg 群 56.0%，プラセボ群 50.0%）に認められた。多く認められた TEAE（いずれかの群で 3 例以上）は，潰瘍性大腸炎（悪化）［エトラシモド 1 mg 群 5 例（9.6%），エトラシモド 2 mg 群 2 例（4.0%），プラセボ群 4 例（7.4%），以下同順］，上気道感染［4 例（7.7%），2 例（4.0%），2 例（3.7%）］，上咽頭炎［2 例（3.8%），1 例（2.0%），4 例（7.4%）］，貧血［2 例（3.8%），3 例（6.0%），2 例（3.7%）］および頭痛［0 例，3 例（6.0%），1 例（1.9%）］であった。

TEAE の重症度は，有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Event：CTCAE）バージョン 4.03 を用いて治験担当医師が判定した。ほとんどの TEAE の重症度は軽度（Grade 1）または中等度（Grade 2）であった。プラセボ群の 1 例（1.9%）で生命を脅かす TEAE（穿孔性十二指腸潰瘍）が認められた。重度（Grade 3）の TEAE は全体で 9 例（5.8%）［エトラシモド 1 mg 群 2 例（3.8%），エトラシモド 2 mg 群 2 例（4.0%），プラセボ群 5 例（9.3%）］に発現した。内訳は，エトラシモド 1 mg 群では潰瘍性大腸炎（悪化）［2 例（3.8%）］，エトラシモド 2 mg 群では高リパーゼ血症［2 例（4.0%）］，プラセボ群では潰瘍

性大腸炎（悪化）［2 例（3.7%）］ならびに便中カルプロテクチン増加，貧血および黄疸［各 1 例（1.9%）］であった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は全体で 12 例（7.7%）に 18 件認められた。群別では，エトラシモド 1 mg 群 4 例（7.7%），エトラシモド 2 mg 群 5 例（10.0%），プラセボ群 3 例（5.6%）であった。最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE の器官別大分類は，エトラシモド群（1 mg 群と 2 mg 群の両方）では「神経系障害」［4 例（3.9%）］，プラセボ群では「胃腸障害」［2 例（3.7%）］であった。

有害事象の全件表は総括報告書 Table 14.3.2.2 を参照。

16.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

16.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は全体で 9 例（5.8%）に 10 件認められた。群別では，エトラシモド 1 mg 群 3 例（5.8%），エトラシモド 2 mg 群 0 例，プラセボ群 6 例（11.1%）であり，重篤な有害事象を発現した治験参加者は，プラセボ群と比較してエトラシモド群で少なかった。最も多く認められた重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（悪化）（エトラシモド 1 mg 群 3.8%，プラセボ群 5.6%）であった。

16.2.4.4. 有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った TEAE は，エトラシモド群の 7 例（4.5%）［エトラシモド 1 mg 群 3 例（5.8%），エトラシモド 2 mg 群 4 例（8.0%）］に 9 件認められ，プラセボ群では報告されなかった。最もよく認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は，潰瘍性大腸炎（悪化）（エトラシモド 1 mg 群 3.8%，エトラシモド 2 mg 群 4.0%）であった。

16.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

<u>心電図</u>

エトラシモドと同一の作用機序を有する薬剤クラス［スフィンゴシン-1-リン酸（sphingosine 1-phosphate：S1P）受容体調節薬］の初回投与に関連する特に注目すべき有害事象が全体で 3 例に報告された。エトラシモド 2 mg 群の 1 例では心拍数低下およびモービッツ I 型第二度房室ブロック（いずれも無症候性）が発現し，投与後 8 時間までに回復した。この治験参加者は，治験薬の投与を中断した後，投与を再開し，再発なく治験を完了した。エトラシモド 2 mg 群の別の 2 例では無症候性の第一度房室ブロックが発現した。このうち，1 例は有害事象として報告された。もう 1 例は心電図データに基づいて第一度房室ブロックと判定され，臨床的に意義のある事象ではないと治験担当医師により判断された。投与前の心電図データおよびホルター心電図データを精査したところ，モービッツ I 型第二度房室ブロックを発現した 1 例では，ベースラインの PR 間隔が基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 220 msec であり，房室伝導異常の既存疾患があったことが判明した。また，第一度房室ブロックを発現した 2 例では，エトラシモドの投与開始前に房室ブロックを発現していたことが判明した（詳細は総括報告書本文 12.4.4 項参照）。

3 群のいずれにおいても，ベースラインから 12 週までの心電図データの平均値に臨床的に意義のある明らかな変化は認められなかった。いずれの群でも，第 1 日では投与後 8 時間まで 10 bpm を超える心拍数の平均値の低下は認められず，第 2 日以降では 6 bpm を超える心拍数低下は認められなかった。エトラシモド群では，いずれの用量群でも 4 週までに心拍数の平均値がベースラインの水準に戻った。エトラシモド 1 mg 群およびプラセボ群の各 1 例では，ベースライン後の少なくとも 1 回の来院時に，Fridericia 補正法により補正した QT 間隔が 480 msec を超えた。

臨床検査

治験期間を通じて，エトラシモド 1 mg 群およびエトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で肝機能検査値の平均値に顕著な差は認められなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-glutamyltransferase：GGT）および総ビリルビンを含む肝機能検査値の平均値および中央値はいずれも基準範囲内であった。

エトラシモド 1 mg 群の 2 例（3.8%），エトラシモド 2 mg 群の 1 例（2.0%）およびプラセボ群の 3 例（5.7%）では，治療期に ULN の 3 倍を超える GGT が認められた。これらの基準範囲外の検査値はいずれも単発性であり，持続的な症状を示唆するものではなかった。エトラシモドの投与を受けた治験参加者で，治療期に ULN の 3 倍を超える ALT，AST および総ビリルビンが認められた者はいなかった（Table 81）。全体として，基準範囲外の検査値は治験期間を通じておおむね単発性であり，エトラシモドの各用量群およびプラセボ群で差は認められなかった。

Table 81. Summary of Liver Function Test Events During Study Drug Treatment (Safety Population)

Category	Etrasimod 1 mg n /N (%)	Etrasimod 2 mg n /N (%)	Placebo n /N (%)
ALT (U/L)			
>1.5 × ULN	3/52 (5.8)	2/49 (4.1)	3/53 (5.7)
>2.0 × ULN	2/52 (3.8)	0/49 (0.0)	1/53 (1.9)
>2.5 × ULN	0/52 (0.0)	0/49 (0.0)	1/53 (1.9)
>3.0 × ULN	0/52 (0.0)	0/49 (0.0)	1/53 (1.9)
AST (U/L)			
>1.5 × ULN	3/52 (5.8)	0/49 (0.0)	1/53 (1.9)
>2.0 × ULN	2/52 (3.8)	0/49 (0.0)	1/53 (1.9)
>2.5 × ULN	0/52 (0.0)	0/49 (0.0)	1/53 (1.9)
>3.0 × ULN	0/52 (0.0)	0/49 (0.0)	1/53 (1.9)
GGT (U/L)			
>1.5 × ULN	6/52 (11.5)	4/49 (8.2)	4/53 (7.5)
>2.0 × ULN	4/52 (7.7)	2/49 (4.1)	3/53 (5.7)
>2.5 × ULN	3/52 (5.8)	1/49 (2.0)	3/53 (5.7)
>3.0 × ULN	2/52 (3.8)	1/49 (2.0)	3/53 (5.7)
Total bilirubin (µmol/L)			
>1.5 × ULN	1/52 (1.9)	0/49 (0.0)	0/53 (0.0)
>2.0 × ULN	1/52 (1.9)	0/49 (0.0)	0/53 (0.0)
>2.5 × ULN	1/52 (1.9)	0/49 (0.0)	0/53 (0.0)
>3.0 × ULN	0/52 (0.0)	0/49 (0.0)	0/53 (0.0)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = γ-glutamyltransferase; n = number of subjects with observation; N = total number of subjects; ULN = upper limit of normal.
Subjects were counted only once for each cell.

バイタルサイン

全体として，ベースラインから 12 週までのバイタルサインの平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

16.3. 結論

- 本治験の主要目的が達成された。Adapted MCS のベースラインから 12 週までの変化量について，エトラシモド 2 mg 群とプラセボ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた。

- 副次評価項目に関して， 12 週までに内視鏡的改善を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群と比較してエトラシモド 2 mg 群で高く，統計学的に有意な差が認められた。さらに，エトラシモド 2 mg 群では， 12 週時における 2 コンポーネント MCS および TMS についても，プラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。

- 全体として，エトラシモド 2 mg 群では， 12 週時における臨床的寛解，臨床的改善およびほとんどの探索的評価項目について，プラセボ群と比較して臨床的に意義のある有効性が示された。

- 感度分析の結果から，主要評価項目，すべての副次評価項目および主要な探索的評価項目（臨床的寛解および臨床的改善）の結果の頑健性が示された。

- エトラシモドの C_{trough} は 1 週までに定常状態に達し，エトラシモド 1 mg および 2 mg の間で用量反応性が認められた。

- Adapted MCS のベースラインからの用量依存的な減少が認められ，絶対リンパ球数のベースラインからの変化率がエトラシモド 1 mg 群と比較してエトラシモド 2 mg 群で高かったことと整合した。

- 本治験で対象とした患者集団におけるエトラシモドの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

  - 重篤な有害事象はプラセボ群でエトラシモド群より多く認められた。死亡例は認められなかった。

  - ほとんどの有害事象の重症度は軽度（Grade 1）または中等度（Grade 2）であった。重度（Grade 3）の有害事象はプラセボ群で多く認められ，生命を脅かす（Grade 4）有害事象はプラセボ群でのみ認められた。

  - 治験薬の投与中止に至った TEAE は，エトラシモドの用量に依存はしないが，プラセボ群と比較してエトラシモド群で多かった。

  - S1P 受容体調節薬に関連する可能性のある安全性の結果を以下に示す。

    - エトラシモド 2 mg 群の 1 例で第 1 日に無症候性のモービッツ I 型第二度房室ブロックおよび心拍数低下が発現したが回復した。同治験参加者は治験を完了した。この 1 例では，ベースラインの PR 間隔が ULN の 220 msec であり，房室伝導異常の既存疾患があったことが判明した。

    - エトラシモド 2 mg 群の 2 例で第 1 日に無症候性の第一度房室ブロックが発現した（このうち 1 例は洞性徐脈を伴った）。投与前の心電図データおよびホルター心電図データを精査したところ，2 例ともエトラシモドの投与開始前に房室ブロックを発現していたことが判明した。

    - 感染症に関する有害事象の発現は少なかった。

    - 肝機能検査値の平均値について，エトラシモドのいずれの用量群でも，プラセボ群と比較して顕著な差または ULN の 3 倍を超える差は認められなかった。

- 今回の第 2 相，proof-of-concept 試験において，中等症から重症の活動性 UC を有する治験参加者でのエトラシモド 2 mg を用いた導入療法の有益かつ臨床的に意義のある有効性および安全性プロファイルが示された。

17. APD334-301 試験（5.3.5.1，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する治験参加者を対象にエトラシモドの有効性および安全性を評価する第 3 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，52 週間投与試験

17.1. 試験概要

治験実施施設：オーストリア，オーストラリア，ベラルーシ，ベルギー，ブルガリア，カナダ，チリ，クロアチア，チェコ，デンマーク，エストニア，フランス，ジョージア，ドイツ，ハンガリー，インド，イスラエル，イタリア，韓国，ラトビア，リトアニア，メキシコ，モルドバ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，セルビア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，タイ，トルコ，ウクライナ，英国および米国

治験期間：2019 年 6 月 13 日～2022 年 2 月 16 日

開発段階：第 3 相

17.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 82 に示した。

Table 82. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Efficacy	
Primary	
To assess the efficacy of etrasimod on clinical remission in subjects with moderately to severely active UC after 12 and 52 weeks of treatment	The proportion of subjects achieving clinical remission at Weeks 12 and 52
Secondary	
To assess the efficacy of etrasimod on clinical response, symptomatic response and remission, endoscopic changes, corticosteroid-free remission, and mucosal healing in subjects with moderately to severely active UC at timepoints up to 52 weeks of treatment	Key secondary efficacy endpoints: • The proportion of subjects achieving endoscopic improvement at Weeks 12 and 52 • The proportion of subjects achieving symptomatic remission at Weeks 12 and 52 • The proportion of subjects in clinical remission at Week 52 and who had not been receiving corticosteroids for ≥12 weeks prior to Week 52 • The proportion of subjects with mucosal healing at Weeks 12 and 52 • The proportion of subjects achieving sustained clinical remission at both Weeks 12 and 52 Other secondary efficacy endpoints: • The proportion of subjects who had not received corticosteroids for ≥4 weeks and achieved clinical remission at Week 52 among subjects receiving corticosteroids at Baseline • The proportion of subjects achieving clinical response at Weeks 12 and 52 • The proportion of subjects achieving clinical response at both Weeks 12 and 52 • The proportion of subjects with mucosal healing at both Weeks 12 and 52 • The proportion of subjects achieving endoscopic normalization at Weeks 12 and 52 • The proportion of subjects achieving endoscopic normalization at both Weeks 12 and 52 • The proportion of subjects achieving symptomatic remission at Weeks 2, 4, 8, 16, 20, 24, 32, 40, and 48 • The proportion of subjects achieving complete symptomatic remission at each study visit

Table 82. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
	(Weeks 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48, and 52) • The proportion of subjects achieving noninvasive clinical response at each study visit (Weeks 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48, and 52) • The proportion of subjects achieving symptomatic response at each study visit (Weeks 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48, and 52) • The proportion of subjects achieving clinical remission at Week 52 among subjects achieving clinical response at Week 12
Safety	
To assess the long-term safety of etrasimod after daily doses of 2 mg for up to 52 weeks in subjects with moderately to severely active UC	AEs, clinical laboratory findings, 12-lead ECGs, physical examinations, vital signs, PFT, ophthalmoscopy, and OCT
Other	
To evaluate etrasimod PK	Plasma concentrations of etrasimod, and the metabolites M3 (AR503641) and M6 (AR504344)[a]
To evaluate the effect of etrasimod on health-related subject-reported outcomes and biomarkers	HRQOLs and healthcare resource usage endpoints: • Scores and change from baseline to Weeks 12 and 52 in the following: IBDQ total score, UC-PRO/SS, SF-36 version 2 physical and mental component and domain scores, WPAI-UC, urgency NRS, and abdominal pain NRS • The proportion of subjects with UC-related hospitalizations • The proportion of subjects requiring UC-related surgeries, including colectomy Efficacy-related biomarker endpoints: • Change from baseline in level of FCP at Weeks 2, 4, 8, 12, 24, and 52 • Change from baseline in level of high-sensitivity CRP at Weeks 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48, and 52

[a] 総括報告書本文 9.5.4 項から補足

Table 82. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
	• Change and percentage change from baseline in lymphocyte counts at Weeks 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48, and 52

Abbreviations: AE = adverse event; CRP = C-reactive protein; ECG = electrocardiogram; FCP = fecal calprotectin; HRQOL = health-related quality of life; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; NRS = Numeric Rating Scale; OCT = optical coherence tomography; PFT = pulmonary function test; PK = pharmacokinetics; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey; UC = ulcerative colitis; UC-PRO/SS = Ulcerative Colitis Patient-Reported Outcomes Signs and Symptoms; WPAI-UC = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Ulcerative Colitis.

17.1.2. 治験デザイン

本治験は，中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）の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。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 1 日 1 回，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。

中等症から重症の活動性 UC と確認された治験参加者を本治験に組み入れた。中等症から重症の活動性 UC の定義は，modified Mayo score（MMS）［Mayo Clinic score（MCS）を構成する 4 種類のサブスコアのうち，Physician’s Global Assessment を除く 3 種類のサブスコアの合計点[a]］が 4～9 で，内視鏡スコア（endoscopic score：ES）が 2 以上かつ直腸出血（rectal bleeding：RB）サブスコアが 1 以上とした。

治験参加者は，1 種類以上の UC 治療薬に対し，効果不十分，効果消失または不耐のいずれかであることとした。本治験の対象集団には，下記の各カテゴリーに該当する治験参加者を約 50%ずつ含める計画とした。

1. 既存治療に対し効果不十分，効果消失または不耐であり，生物学的製剤または Janus kinase（JAK）阻害薬未治療の者

2. 生物学的製剤または JAK 阻害薬による治療に対し効果不十分，効果消失または不耐である者

無作為化時は，（a）生物学的製剤または JAK 阻害薬未治療（該当する／しない），（b）ベースライン時における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）に基づいて層別化した。

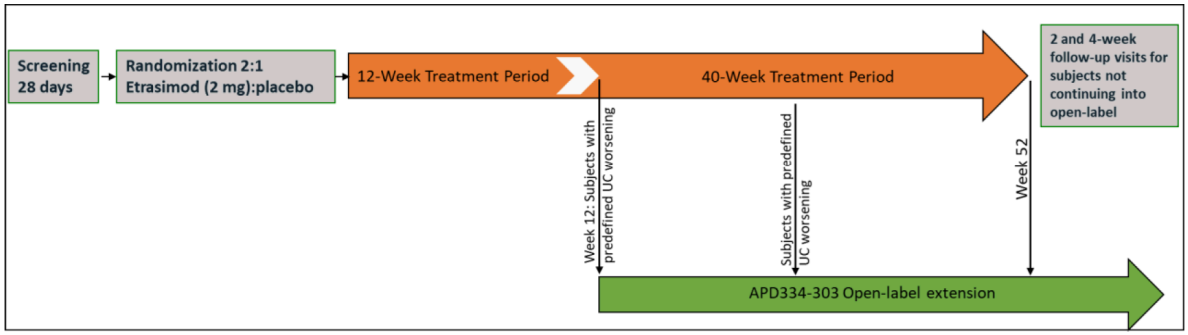
[a] 総括報告書本文 9.5.1.1.1 項から補足

治験参加者は，0 週（第 1 日）と，2，4，8，12，16，20，24，32，40，48 および 52 週に来院した。有効性の主要評価項目および重要な副次評価項目は，12 週および 52 週に評価した。安全性の評価は各来院日に実施するとともに，治験担当医師の判断で適宜行った。

12 週の来院後に疾患進行が認められた者，40 週間投与期に疾患進行が認められた者または 52 週にすべての評価を完了した者は，適格性基準を満たす場合，非盲検継続投与試験（APD334-303 試験）に組み入れ可能とした。

非盲検継続投与試験に参加しなかった者では，治験薬の最終投与から 2 週間後および 4 週間後に追跡調査来院を実施した。最終投与から 2 週間以上後に早期中止来院が行われた場合は，2 週間後の追跡調査来院を不要とした。最終投与から 4 週間以上後に早期中止来院が行われた場合は，絶対リンパ球数が基準範囲外でない限り，4 週間後の追跡調査来院を不要とした。

Figure 4. Planned Study Design



Abbreviation: UC = ulcerative colitis.

17.1.3. 診断および主な組み入れ基準

中等症から重症の活動性 UC を有する 16～80 歳の男女を本治験の組み入れに適格とした[a]。主な選択基準を以下に示す。

- スクリーニングの 3 ヵ月以上前に内視鏡検査および組織学的検査で UC と診断された者
- 内視鏡検査で，10 cm 以上の直腸病変を伴う活動性 UC と確定された者。ベースライン時にのみ直腸炎を有し，中等症から重症の疾患に該当する内視鏡所見および RB の基準を含め，その他の適格性基準を満たす者については，全組み入れ例の 15%を上限とした。
- MMS が 4～9 で，ES が 2 以上かつ RB サブスコアが 1 以上の者
- 既存治療（経口 5-アミノサリチル酸，コルチコステロイドおよびチオプリン製剤）または生物学的製剤［抗 tumor necrosis factor（TNF）薬，抗インテグリン抗体，抗インターロイキン

[a] 総括報告書本文 9.3 項から補足

12/23 抗体］もしくは JAK 阻害薬のうち 1 種類以上に対し効果不十分，効果消失または不耐の者

効果不十分，効果消失および不耐の定義は下記のとおりであった。

- 効果不十分：1 レジメンを完了後も活動性 UC の持続的な徴候・症状が認められる
- 効果消失：過去に臨床的ベネフィットが得られたが，その後の治療中に活動性 UC の症状が再発した
- 不耐：UC 治療薬の減量または投与中止に至った有害事象（注入/注射関連反応，脱髄，うっ血性心不全，感染症，その他の関連する有害事象など）が認められる

17.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

17.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬として，エトラシモド 2 mg 錠（ロット番号：[redacted]，[redacted] および [redacted]）を使用した。

対照薬として，外観上識別不能なプラセボ錠（ロット番号：[redacted] および [redacted]）を使用した。

17.1.4.2. 用法および用量

エトラシモド 2 mg またはプラセボを 1 日 1 回，経口投与した。

17.1.4.3. 投与期間

治験期間は約 60 週間とし，最長 28 日間のスクリーニング期，12 週間投与期，40 週間投与期および追跡調査来院（最終投与から 2 週間後および 4 週間後）から構成された。

17.1.5. 統計解析方法

17.1.5.1. 解析対象集団[a]

Full Analysis Set（FAS）：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。本集団の治験参加者は，実際に受けた治療にかかわらず，無作為化された群に基づいて解析した。

Per Protocol Set（PPS）： 12 週と 52 週で個別に設定した。FAS の治験参加者のうち，治験実施計画書を遵守し，それぞれ 12 週および 52 週を完了したすべての者と定義した。本集団は，主要評価項目および重要な副次評価項目の感度分析に用いた。この感度分析では，重大な治験実施計画書からの逸脱が主要な結果に及ぼす影響を評価した。本集団の治験参加者は，実際に受けた治療にかかわらず，無作為化された群に基づいて解析した。

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 から補足

Modified Full Analysis Set（mFAS）：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン値と無作為化後の測定値が 1 つ以上得られたすべての者と定義した。本集団の治験参加者は，実際に受けた治療にかかわらず，無作為化された群に基づいて解析した。なお，評価項目ごとに本集団への採用に必要なデータが異なるため，評価項目によって異なる mFAS が設定される可能性があった。

薬物動態解析対象集団：安全性解析対象集団の治験参加者のうち，定量可能な投与後のエトラシモド濃度が 1 つ以上得られ，エトラシモド濃度に影響する可能性がある治験実施計画書違反あるいは事象がないすべての者と定義した。

バイオマーカー解析対象集団：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン時の MMS が 5～9 であり，遺伝薬理学的解析について同意が得られたすべての者と定義した。

安全性解析対象集団：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。すべての安全性解析に本集団を用いた。本集団の治験参加者は，無作為化された群にかかわらず，実際に受けた治療に基づいて解析した。

17.1.5.2. 統計解析

有効性

割合に基づく有効性評価項目の主解析には，（a）生物学的製剤または JAK 阻害薬未治療（該当する／しない），（b）ベースライン時における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）を層別因子とする Cochran- Mantel-Haenszel 検定を用いた。結果は，臨床寛解を達成した治験参加者の例数，割合，割合の差，オッズ比，95%信頼区間および p 値で示した。

主要評価項目および重要な副次評価項目について，エトラシモド群とプラセボ群の比較に対する複数の帰無仮説の検定を行った。本検定では，family-wise error rate の制御を行った。

薬物動態

各治験参加者のエトラシモドおよびその代謝物の血漿中濃度を一覧表で示した。一覧表には，治験参加者番号，投与された治験薬，性別，年齢，体重，タバコの使用状況，規定時点，実際の採血日・時間，薬物濃度および直近の投与からの経過時間を含めた。また，規定時点ごとに記述統計量［例数，平均値，標準偏差（standard deviation：SD），変動係数，幾何平均値，幾何変動係数，中央値，最小値および最大値］によりデータを要約した。

すべての治験参加者において， 2 週までに血漿中濃度が定常状態に到達すると予想された。2 週から 52 週までの定常状態のトラフ濃度に基づく，平均定常状態トラフ濃度（average steady-state trough concentration based on steady-state trough concentration from Week 2 to Week 52：$C_{trough,ss,W2\text{-}W52}$）を治験参加者ごとに算出し，一覧表で示すとともに，記述統計量を用いて要約した。

安全性

安全性データはすべて，群別に一覧表および要約表で示した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 24.1 を用いて読み替え，器官別大分類（System Organ Class：SOC）および基本語（Preferred Term：PT）別に要約し，エトラシモド群で発現割合が高い順に提示した。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）について，曝露量で調整した発現率を SOC および PT 別に要約した。有害事象の重症度の分類には，有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Event：CTCAE）バージョン 5.0 を用いた。同一治験参加者で同じ SOC/PT に該当する TEAE が 2 回以上発現した場合，最悪の重症度を用いて要約表に示した。

17.2. 試験結果

17.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 83 に示した。

無作為化された 433 例（エトラシモド群 289 例，プラセボ群 144 例）のうち，389 例（エトラシモド群 265 例，プラセボ群 124 例）が 12 週を完了し，207 例（エトラシモド群 161 例，プラセボ群 46 例）が 52 週を完了した。非盲検継続投与試験（APD334-303 試験）に組み入れられた治験参加者の割合は，エトラシモド群とプラセボ群で同一であった（各 79.9%）。

Table 83. Subject Disposition (All Randomized Set)

	Placebo (N = 144) n (%)	Etrasimod 2 mg (N = 289) n (%)	Total (N = 433) n (%)
Subjects treated	144 (100.0)	289 (100.0)	433 (100.0)
Subjects who completed treatment	46 (31.9)	166 (57.4)	212 (49.0)
Subjects who discontinued treatment	98 (68.1)	123 (42.6)	221 (51.0)
Reasons for discontinuing treatment			
Adverse event	5 (3.5)	10 (3.5)	15 (3.5)
Withdrawal by subject or parent/guardian	10 (6.9)	17 (5.9)	27 (6.2)
Physician decision	2 (1.4)	3 (1.0)	5 (1.2)
Lack of efficacy	4 (2.8)	7 (2.4)	11 (2.5)
Lost to follow-up	2 (1.4)	1 (0.3)	3 (0.7)
Disease worsening	73 (50.7)	79 (27.3)	152 (35.1)
Protocol deviation	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Pregnancy	0	2 (0.7)	2 (0.5)
Other	2 (1.4)	3 (1.0)	5 (1.2)
Subjects who completed the study	46 (31.9)	161 (55.7)	207 (47.8)
Subjects who discontinued the study	98 (68.1)	128 (44.3)	226 (52.2)
Reasons for discontinuing the study			
Adverse event	5 (3.5)	10 (3.5)	15 (3.5)
Withdrawal by subject or parent/guardian	10 (6.9)	24 (8.3)	34 (7.9)
Physician decision	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
Lack of efficacy	4 (2.8)	7 (2.4)	11 (2.5)
Lost to follow-up	2 (1.4)	1 (0.3)	3 (0.7)
Disease worsening	73 (50.7)	79 (27.3)	152 (35.1)
Protocol deviation	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Pregnancy	0	2 (0.7)	2 (0.5)
Other	2 (1.4)	2 (0.7)	4 (0.9)
Subjects continued to OLE study[a]	115 (79.9)	231 (79.9)	346 (79.9)

Abbreviations: CRF = case report form; OLE = open-label extension
a. Including subjects who either complete Study APD334-301 or meet the disease worsening criteria per CRF.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.
Source: 総括報告書本文Table 3.

UC に対する前治療薬および併用薬を含め，人口統計学的特性およびその他のベースライン特性は，エトラシモド群とプラセボ群でおおむね類似していた。同意取得時の年齢の平均値（SD）は，エトラシモド群では 41.2（13.97）歳，プラセボ群では 38.9（14.04）歳であった。18 歳未満の治験参加者は 1 例（プラセボ群）であった。女性の割合は，プラセボ群（38.9%）と比較してエトラシモド群（47.4%）で高かった。

- 治験参加者の大部分は白人（エトラシモド群 88.6%，プラセボ群 89.6%）またはアジア人（エトラシモド群 7.6%，プラセボ群 6.3%）であった。

- 治験参加者の大部分は東欧［エトラシモド群 178 例（61.6%），プラセボ群 89 例（61.8%）］および北米［エトラシモド群 49 例（17.0%），プラセボ群 30 例（20.8%）］の出身者であった。

- 肥満指数（body mass index：BMI）の平均値（SD）は，エトラシモド群では 25.40（5.517）kg/m^2，プラセボ群では 25.26（5.367）kg/m^2 であった。

ベースラインの疾患特性は，中等症から重症の活動性 UC の患者集団を反映しており，群間で類似していた。生物学的製剤または JAK 阻害薬未治療の状況については，事実ベースである症例報告書（case report form：CRF）と報告ベースであるウェブ自動応答システム（interactive web response system：IWRS）で相違があり，未治療例は，CRF では 70.2%，IWRS では 62.4%であった。また，ベースライン時にコルチコステロイドを併用していた治験参加者は，CRF では 31.2%，IWRS では 32.8%であった。MMS に基づくベースライン時の疾患活動性は，CRF では 4～6 が 39.3%，7～9 が 60.7%，5～9 が 94.5%であり，IWRS では 4～6 が 40.2%，7～9 が 59.8%であった。

層別無作為化のインテグリティを維持するため，FAS における有効性評価項目の解析には，IWRS に基づく層別データを用いた。主解析の結論の頑健性を確認するため，統計解析計画書に従い，CRF に基づく層別データを用いた主要評価項目および重要な副次評価項目の主解析も行った。

CRF で報告された直腸炎型（治験担当医師判定および中央判定）の治験参加者の割合は，エトラシモド群でプラセボ群より高かったが，全体での例数は少なかった。

17.2.2. 薬物動態の結果

エトラシモドの経口投与後，血漿中エトラシモド濃度は 2 週までに定常状態に到達し，投与期を通じて維持された。$C_{trough,ss,W2\text{-}W52}$ の幾何平均値は 58.38 ng/mL であった。

$C_{trough,ss,W2\text{-}W52}$ の幾何平均値は，女性で男性より約 32%高かったが，体重の差によるものと考えられた。治験参加者間のばらつき（幾何変動係数）はごくわずかであり，男女間で同程度であった。

$C_{trough,ss,W2\text{-}W52}$ と体重の間に統計学的に有意な弱い負の相関が示され，Spearman の順位相関係数は-0.320（$p < 0.001$）であった。

$C_{trough,ss,W2\text{-}W52}$ と年齢の間には明らかな相関は認められなかった。

エトラシモドの定常状態の血漿中濃度が 50～75 ng/mL の範囲で，MMS のベースラインからの減少量が最大であった。

エトラシモドの定常状態の血漿中濃度が 50～75 ng/mL の範囲で，絶対リンパ球数のベースラインからの減少率が最大であった。

17.2.3. 有効性の結果

主要評価項目

12 週および 52 週までに臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は Table 84 のとおりであった。

主要評価項目の部分集団解析では，ほとんどの部分集団において，プラセボと比較してエトラシモドの良好な有効性が示された。

Table 84. Clinical Remission at Weeks 12 and 52 – Using Reported Randomization Strata (Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9)

Endpoint	Week	Etrasimod 2 mg % (n)	Placebo % (n)	P-value	% Difference	95% CI[c]
Clinical remission[a]	12	27.0 (74)	7.4 (10)	<0.001[b]	19.75	12.88, 26.63
	52	32.1 (88)	6.7 (9)	<0.001[b]	25.39	18.42, 32.36

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ES = endoscopic score; JAK = Janus kinase; MMS = modified Mayo score; RB = rectal bleeding; SF = stool frequency.

a. Responders are defined as subjects with a SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥1 point decrease from baseline), RB subscore = 0, and ES ≤1 (excluding friability).
b. Significantly greater than placebo.
c. Estimates are from a CMH test, stratified by naive 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.

重要な副次評価項目

12 週および 52 週までに内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒が認められた治験参加者の割合， 52 週までにステロイドフリー寛解が認められた治験参加者の割合ならびに 12 週と 52 週の両方で臨床的寛解が維持された治験参加者の割合は Table 85 のとおりであった。

重要な副次評価項目の部分集団解析の結果は，主要評価項目の部分集団解析の結果と類似していた。

その他の副次評価項目，探索的評価項目，健康関連の生活の質（quality of life：QOL）および有効性関連バイオマーカーの結果については総括報告書概要を参照。

Table 85. Overview of Key Secondary Endpoint Results at Week 12, Week 52, and Both Week 12 and Week 52 – Using Reported Randomization Strata (Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9)

Endpoint	Week	Etrasimod 2 mg % (n)	Placebo % (n)	P-value	% Difference	95% CI[g]
Endoscopic improvement[a]	12	35.0 (96)	14.1 (19)	<0.001[f]	21.18	13.03, 29.32
	52	37.2 (102)	10.4 (14)	<0.001[f]	26.69	18.99, 34.39
Symptomatic remission[b]	12	46.0 (126)	21.5 (29)	<0.001[f]	24.55	15.46, 33.63
	52	43.4 (119)	18.5 (25)	<0.001[f]	24.89	16.17, 33.60
Mucosal healing[c]	12	21.2 (58)	4.4 (6)	<0.001[f]	16.88	10.78, 22.98
	52	26.6 (73)	8.1 (11)	<0.001[f]	18.39	11.39, 25.39
Corticosteroid-free clinical remission[d]	52	32.1 (88)	6.7 (9)	<0.001[f]	25.39	18.42, 32.36
Sustained clinical remission[e]	both 12 and 52	17.9 (49)	2.2 (3)	<0.001[f]	15.84	10.66, 21.03

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ES = endoscopic score; JAK = Janus kinase; MMS = modified Mayo score; RB = rectal bleeding; SF = stool frequency.

a. Endoscopic improvement was defined in this study as an ES subscore ≤1; subjects who achieved endoscopic improvement are called responders.
b. Symptomatic remission was defined in this study as an SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥1 point decrease from baseline) and RB subscore = 0); subjects who achieved symptomatic remission are called responders.
c. Mucosal healing was defined in this study as an endoscopic score of ≤1 with histologic remission measured by a Geboes Index score <2.0); subjects who achieved mucosal healing are called responders.
d. Corticosteroid-free clinical remission was defined as subjects with a SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥1 point decrease from baseline), RB subscore = 0, ES ≤1 (excluding friability), and have not received corticosteroids for ≥12 weeks in the 40-Week Treatment Period; subjects who achieved corticosteroid-free clinical remission are called responders.
e. Sustained clinical remission was defined as subjects with a SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥1 point decrease from baseline), RB subscore = 0, and ES ≤1 (excluding friability) at both Week 12 and Week 52; subjects who achieved sustained clinical remission are called responders.
f. Significantly greater than placebo.
g. Estimates are from a CMH test, stratified by naive 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.

Note: 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.

17.2.4. 安全性の結果

17.2.4.1. 有害事象

1 件以上の治験薬との因果関係を問わない TEAE が認められた治験参加者の割合は，エトラシモド群（71.3%，曝露量で調整した発現率：2.04）がプラセボ群（56.3%，曝露量で調整した発現率：1.83）より高かった（Table 86）。

- ほとんどの TEAE の重症度は軽度（Grade 1）または中等度（Grade 2）であった。Grade 3 の TEAE を発現した治験参加者の割合は低く，群間で同程度であった［エトラシモド群 20 例（6.9%），プラセボ群 10 例（6.9%）］。Grade 4 の TEAE は全体で 2 件認められ，内訳

は，エトラシモド群で 1 件（リンパ球減少症），プラセボ群で 1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）であった（Table 86）。

- TEAE のほとんどが治験薬と関連なしと判断された。エトラシモドと関連ありと判断された TEAE は，1 件の生命を脅かす（Grade 4）TEAE（リンパ球減少症）を除き，いずれも軽度または中等度と判定された（Table 86）。

- 1 件以上の TEAE を発現した治験参加者の割合が高かった SOC は，「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」，「臨床検査」および「神経系障害」であった。「神経系障害」の発現割合が高かった主因は，PT の頭痛であった。

- PT 別で多く認められた TEAE は，貧血，頭痛，潰瘍性大腸炎（UC の進行，再燃，悪化など）および COVID-19（新型コロナウイルス感染症）であった。頭痛および浮動性めまいの発現割合は，エトラシモド群でプラセボ群より 3%超高かった。全体では，潰瘍性大腸炎または腹痛の TEAE が認められた治験参加者の割合は低かった。潰瘍性大腸炎の TEAE が認められた治験参加者の割合は，エトラシモド群でプラセボ群より低かった（Table 87）。

いずれかの群で 1%以上の治験参加者に認められた PT 別の TEAE について，曝露量で調整した発現率を Table 88 に示した。

治験薬の投与中断に至った TEAE，特に注目すべき有害事象および妊娠については総括報告書概要を参照。

有害事象の全件表は総括報告書 Table 14.3.1.2 を参照。

Table 86. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set)

Category	Placebo (N = 144) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg (N = 289) n (%) [m]
TEAEs	81 (56.3) [238]	206 (71.3) [636]
Related TEAEs[a]	12 (8.3) [19]	46 (15.9) [79]
Serious TEAEs[b]	9 (6.3) [10]	20 (6.9) [22]
Related Serious TEAEs[a,b]	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
TEAEs leading to death	0	0
Liver-related[c]	0	0
TEAEs leading to study treatment discontinuation	7 (4.9) [7]	12 (4.2) [12]
Related[d]	2 (1.4) [2]	7 (2.4) [7]
Liver-related[c]	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
TEAEs leading to study treatment interruption	4 (2.8) [4]	19 (6.6) [25]
Related[e]	1 (0.7) [1]	6 (2.1) [8]
TEAEs by maximum severity[d]		
Grade 1	40 (27.8) [163]	101 (34.9) [439]
Grade 2	30 (20.8) [60]	84 (29.1) [174]
Grade 3	10 (6.9) [14]	20 (6.9) [22]
Grade 4	1 (0.7) [1]	1 (0.3) [1]
Grade 5	0	0
Related TEAEs by maximum severity[a,d]		
Grade 1	5 (3.5) [7]	30 (10.4) [59]
Grade 2	5 (3.5) [10]	15 (5.2) [19]
Grade 3	2 (1.4) [2]	0
Grade 4	0	1 (0.3) [1]
Grade 5	0	0
TEAEs by maximum relationship to study treatment		
Not related	57 (39.6) [195]	122 (42.2) [457]
Unlikely related	12 (8.3) [24]	38 (13.1) [100]
Probably related	8 (5.6) [13]	33 (11.4) [58]
Related	4 (2.8) [6]	13 (4.5) [21]

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a. AEs classified as "probably related" or "related" are counted as related. Missing relationship is counted as related.
b. Missing seriousness is counted as serious.
c. Liver-related TEAEs are defined as SOC being hepatobiliary disorders or PT being Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Transaminases abnormal, or Transaminases increased.

Table 86. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set)

Category	Placebo (N = 144) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg (N = 289) n (%) [m]

d. Severity is classified using CTCAE, version 5.0, ie, Grade 1 for mild, Grade 2 for moderate, Grade 3 for severe, Grade 4 for life-threatening, Grade 5 for death related to AE.

Notes: TEAEs are defined as any AEs that started or worsened in severity on or after the first dose of study treatment.
Terms are coded using MedDRA version 24.1.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set; [m] is defined as the number of events.

Table 87. Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥1% of Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term (Safety Set)

Preferred Term	Placebo (N = 144) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg (N = 289) n (%) [m]
Anaemia	14 (9.7) [18]	24 (8.3) [33]
Headache	7 (4.9) [12]	24 (8.3) [36]
Colitis ulcerative	13 (9.0) [13]	22 (7.6) [24]
COVID-19	9 (6.3) [9]	20 (6.9) [20]
Dizziness	1 (0.7) [1]	15 (5.2) [17]
Pyrexia	6 (4.2) [7]	14 (4.8) [15]
Arthralgia	3 (2.1) [3]	13 (4.5) [17]
Abdominal pain	5 (3.5) [6]	11 (3.8) [14]
Nausea	2 (1.4) [2]	9 (3.1) [11]
Alanine aminotransferase increased	2 (1.4) [2]	8 (2.8) [12]
Hypertension	1 (0.7) [1]	8 (2.8) [8]
Asthenia	2 (1.4) [2]	7 (2.4) [7]
Back pain	3 (2.1) [4]	7 (2.4) [7]
Haemorrhoids	0	7 (2.4) [8]
Flatulence	0	6 (2.1) [6]
Hypercholesterolaemia	0	6 (2.1) [6]
Respiratory tract infection viral	2 (1.4) [2]	6 (2.1) [6]
Urinary tract infection	3 (2.1) [3]	6 (2.1) [8]
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.7) [1]	5 (1.7) [5]
COVID-19 pneumonia	2 (1.4) [2]	5 (1.7) [5]
Diarrhoea	1 (0.7) [1]	5 (1.7) [5]
Fatigue	2 (1.4) [3]	5 (1.7) [6]
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (1.4) [2]	5 (1.7) [5]
Muscle spasms	0	5 (1.7) [5]
Rash	3 (2.1) [4]	5 (1.7) [5]
Vomiting	0	5 (1.7) [5]
Abdominal distension	3 (2.1) [4]	4 (1.4) [5]
Bradycardia	0	4 (1.4) [4]
Constipation	1 (0.7) [1]	4 (1.4) [4]
Cystitis	0	4 (1.4) [4]
Hyperglycaemia	1 (0.7) [1]	4 (1.4) [4]
Rhinorrhoea	0	4 (1.4) [4]
Aspartate aminotransferase increased	3 (2.1) [3]	3 (1.0) [5]
Bronchitis	0	3 (1.0) [3]
Cataract	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [3]
Dyspepsia	2 (1.4) [2]	3 (1.0) [3]
Gastritis	0	3 (1.0) [3]

Table 87. Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥1% of Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term (Safety Set)

Preferred Term	Placebo (N = 144) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg (N = 289) n (%) [m]
Hepatic enzyme increased	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [3]
Migraine	0	3 (1.0) [9]
Nasopharyngitis	4 (2.8) [4]	3 (1.0) [3]
Neck pain	0	3 (1.0) [4]
Osteoarthritis	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [3]
Pharyngitis	0	3 (1.0) [4]
Pruritus	1 (0.7) [2]	3 (1.0) [3]
SARS-CoV-2 test positive	1 (0.7) [1]	3 (1.0) [3]
Stomatitis	0	3 (1.0) [3]
Transaminases increased	0	3 (1.0) [4]
Upper respiratory tract infection	2 (1.4) [3]	3 (1.0) [4]
Cough	2 (1.4) [2]	2 (0.7) [2]
Pain in extremity	2 (1.4) [2]	2 (0.7) [2]
Abdominal pain upper	3 (2.1) [3]	1 (0.3) [1]
Conjunctivitis	4 (2.8) [6]	1 (0.3) [1]
Depression	2 (1.4) [2]	1 (0.3) [1]
Dry skin	2 (1.4) [2]	1 (0.3) [1]
Non-cardiac chest pain	2 (1.4) [2]	1 (0.3) [1]
Oropharyngeal pain	2 (1.4) [2]	1 (0.3) [1]
Hypersensitivity	2 (1.4) [2]	0
Mouth ulceration	3 (2.1) [4]	0

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: TEAEs are defined as any AEs that started or worsened in severity on or after the first dose of study treatment.
Terms are coded using MedDRA version 24.1.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.
AEs are sorted by decreasing frequency of preferred term in the etrasimod treatment group.
Subjects are counted only once per summarization level; [m] is defined as the number of events.

Table 88. Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥1% of Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term – Exposure Adjusted Incidence Rate (Safety Set)

Preferred Term	Placebo (N = 144) n (EAIR)	Etrasimod 2 mg (N = 289) n (EAIR)
Anaemia	14 (0.19)	24 (0.12)
Headache	7 (0.09)	24 (0.12)
Colitis ulcerative	13 (0.17)	22 (0.11)
COVID-19	9 (0.12)	20 (0.10)
Dizziness	1 (0.01)	15 (0.07)
Pyrexia	6 (0.08)	14 (0.07)
Arthralgia	3 (0.04)	13 (0.06)
Abdominal pain	5 (0.07)	11 (0.05)
Nausea	2 (0.03)	9 (0.04)
Alanine aminotransferase increased	2 (0.03)	8 (0.04)
Hypertension	1 (0.01)	8 (0.04)
Asthenia	2 (0.03)	7 (0.03)
Back pain	3 (0.04)	7 (0.03)
Haemorrhoids	0	7 (0.03)
Flatulence	0	6 (0.03)
Hypercholesterolaemia	0	6 (0.03)
Respiratory tract infection viral	2 (0.03)	6 (0.03)
Urinary tract infection	3 (0.04)	6 (0.03)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.01)	5 (0.02)
COVID-19 pneumonia	2 (0.03)	5 (0.02)
Diarrhoea	1 (0.01)	5 (0.02)
Fatigue	2 (0.03)	5 (0.02)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.03)	5 (0.02)
Muscle spasms	0	5 (0.02)
Rash	3 (0.04)	5 (0.02)
Vomiting	0	5 (0.02)
Abdominal distension	3 (0.04)	4 (0.02)
Bradycardia	0	4 (0.02)
Constipation	1 (0.01)	4 (0.02)
Cystitis	0	4 (0.02)
Hyperglycaemia	1 (0.01)	4 (0.02)
Rhinorrhoea	0	4 (0.02)
Aspartate aminotransferase increased	3 (0.04)	3 (0.01)
Bronchitis	0	3 (0.01)
Cataract	1 (0.01)	3 (0.01)
Dyspepsia	2 (0.03)	3 (0.01)

Table 88. Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥1% of Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term – Exposure Adjusted Incidence Rate (Safety Set)

Preferred Term	Placebo (N = 144) n (EAIR)	Etrasimod 2 mg (N = 289) n (EAIR)
Gastritis	0	3 (0.01)
Hepatic enzyme increased	1 (0.01)	3 (0.01)
Migraine	0	3 (0.01)
Nasopharyngitis	4 (0.05)	3 (0.01)
Neck pain	0	3 (0.01)
Osteoarthritis	1 (0.01)	3 (0.01)
Pharyngitis	0	3 (0.01)
Pruritus	1 (0.01)	3 (0.01)
SARS-CoV-2 test positive	1 (0.01)	3 (0.01)
Stomatitis	0	3 (0.01)
Transaminases increased	0	3 (0.01)
Upper respiratory tract infection	2 (0.03)	3 (0.01)
Cough	2 (0.03)	2 (0.01)
Pain in extremity	2 (0.03)	2 (0.01)
Abdominal pain upper	3 (0.04)	1 (0.00)
Conjunctivitis	4 (0.05)	1 (0.00)
Depression	2 (0.03)	1 (0.00)
Dry skin	2 (0.03)	1 (0.00)
Non-cardiac chest pain	2 (0.03)	1 (0.00)
Oropharyngeal pain	2 (0.03)	1 (0.00)
Hypersensitivity	2 (0.03)	0
Mouth ulceration	3 (0.04)	0

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; EAIR = exposure adjusted incidence rate; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: TEAEs are defined as any AEs that started or worsened in severity on or after the first dose of study treatment.
Terms are coded using MedDRA version 24.1.
EAIR is calculated as n divided by the total exposure in subject-years.
Exposure is defined as sum of either time (year) from first dose to the onset of first such event for those who experienced this AE, or time (year) from first dose to last participation for those who did not experience this AE.
AEs are sorted by decreasing frequency of SOC in the etrasimod treatment group, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term.
Subjects are counted only once per summarization level.

17.2.4.2. 死亡

治験期間中に死亡の転帰を伴う TEAE は認められなかった（Table 86）。

17.2.4.3. 重篤な有害事象

1 件以上の治験薬との因果関係を問わない重篤な TEAE が認められた治験参加者の割合は低く，群間で同程度であった［エトラシモド群 20 例（6.9%），プラセボ群 9 例（6.3%）］（Table 86）。

PT 別で多く認められた重篤な有害事象（いずれかの群で 2 例以上）は，潰瘍性大腸炎および貧血であり，それ以外の重篤な有害事象は，いずれかの群で 1 例または各群 1 例ずつに認められた。

- 潰瘍性大腸炎の重篤な有害事象は，エトラシモド群の 6 例（2.1%）およびプラセボ群の 3 例（2.1%）に認められた（報告用語で，worsening of UC，exacerbation of UC および UC exacerbation が各 2 例，flare of UC，current UC exacerbation および UC flare with bloody stool が各 1 例）。
- 貧血の重篤な有害事象は，エトラシモド群の 2 例（0.7%）およびプラセボ群の 1 例（0.7%）に認められた。

重篤な有害事象の転帰は，回復，回復したが後遺症あり，または軽快であった。

重症度が Grade 3 の重篤な有害事象は，エトラシモド群では 14 件（潰瘍性大腸炎 4 件および貧血 2 件を含む）認められ，プラセボ群では 8 件（潰瘍性大腸炎 1 件および貧血 1 件を含む）認められた。Grade 4 の重篤な有害事象は認められなかった。

エトラシモド群では，治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象が 1 件（潰瘍性大腸炎），治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象が 2 件（片頭痛および頭蓋内圧上昇が各 1 件）認められた。プラセボ群では，治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象が 1 件（大腸穿孔），治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象が 1 件（蜂巣炎）認められた。

治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された重篤な有害事象は，各群 1 例に認められた（エトラシモド群：無胎芽妊娠，プラセボ群：蜂巣炎）。

17.2.4.4. 有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は，エトラシモド群［12 例（4.2%）］とプラセボ群［7 例（4.9%）］で同程度であった（Table 86）。

- 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は，潰瘍性大腸炎（報告用語で，worsening of UC，flare of UC，exacerbation of UC および UC disease flare）であり，エトラシモド群の 4 例（1.4%）およびプラセボ群の 2 例（1.4%）に認められた。
- エトラシモド群では，Grade 3 の治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 件（潰瘍性大腸炎）認められた。
- プラセボ群では，Grade 3 の治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 件（潰瘍性大腸炎，倦怠感および大腸穿孔が各 1 件）認められ，Grade 4 の治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）認められた。

17.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査

エトラシモド投与後，絶対リンパ球数の可逆的な減少が認められたが，大部分の治験参加者で最終投与後 2 週間以内に基準範囲内に戻った。投与期間中のいずれの時点においても，好中球数の著しい異常が認められた治験参加者の割合は低かった。

Hy's law の基準を満たす肝機能検査値異常は，いずれの群でも認められなかった。トランスアミナーゼ上昇のほとんどは一過性であり，持続的な異常を示すパターンは認められなかった。エトラシモド群とプラセボ群で，肝機能検査値異常を示した治験参加者の割合に臨床的に意義のある差は認められなかった。エトラシモド群では，症候性のアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇を発現した治験参加者は認められなかった。エトラシモド群で認められた肝酵素上昇の TEAE はいずれも Grade 1 または Grade 2 であり，ほとんどが治験薬と関連なしと判断された。

バイタルサイン

両群とも，投与後の最初の 4 時間のいずれの時点でも，心拍数の平均値は 60 bpm 以上であり，ベースライン（投与前）からの低下量の平均値は 10 bpm 以下であった。

エトラシモド群では，ほとんどの治験参加者（289 例中 151 例）で第 1 日の投与後 2 時間までに心拍数が最低値に到達し，3 例を除くすべての治験参加者で投与後 4 時間までに心拍数が最低値に到達した。

エトラシモド群では，心拍数の低下と一致して，収縮期血圧および拡張期血圧の平均値の低下がそれぞれ投与後 1 時間および 2 時間に認められた。第 1 日の投与後の最低心拍数が 50 bpm 未満であった治験参加者は，エトラシモド群では 8 例（2.8%）であり，プラセボ群では認められなかった。第 1 日の最低心拍数が 40 bpm 未満であった治験参加者は認められなかった。

心電図

治験期間中のいずれの時点においても，モービッツ II 型第二度房室ブロックおよび第三度房室ブロックは認められなかった。1 例では，第 2 日の投与前に第一度房室ブロックが認められたが，心臓関連の症状を伴わない事象であり，第 2 日の投与後では房室ブロックは報告されなかった。

エトラシモド群では，心臓関連の TEAE が 3 件（心房細動，第一度房室ブロックおよびモービッツ I 型第二度房室ブロックが各 1 件）認められ，プラセボ群では認められなかった。本治験で発現した房室ブロックは，いずれも一過性であり，臨床的に意義のある症状（胸痛，浮動性めまい，動悸，失神など）を伴わなかった（詳細は総括報告書本文 12.5.1 項参照）。

肺機能検査

肺活量測定値［1 秒量（forced expiratory volume in 1 second：FEV_1），努力肺活量（forced vital capacity：FVC），FEV_1/FVC および FVC の 25%～75%の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity：FEF_{25-75}）］のベースラインから 12 週までの変

化量の平均値は群間で同程度であり，いずれの群でも臨床的に意義のある所見は認められなかった。

FEV_1，FVC または一酸化炭素肺拡散能（diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide：DLCO）がベースラインから 52 週までに 20%超低下した治験参加者の割合は群間で同程度であり，経時的に割合が上昇する傾向は認められなかった。

17.3. 結論

中等症から重症の活動性 UC は，依然としてアンメットニーズの高い疾患であり，より安全かつ有効な治療が求められている。特に，1 種類以上の既存治療に対し効果不十分，効果消失または不耐の患者ではその必要性は高い。本治験では，中等症から重症の活動性 UC の治験参加者において，エトラシモド 2 mg の 1 日 1 回最長 52 週間投与がおおむね安全かつ有効であることが示された。

<u>有効性</u>

- 本治験の対象集団において，エトラシモドの 12 週間投与による臨床的寛解の誘導効果ならびに 40 週間の継続投与による臨床的寛解の維持および増大効果はプラセボと比較して有意に優れており，本治験の主要目的が達成された。
  - 12 週および 52 週までに臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，エトラシモド群ではそれぞれ 27.0%および 32.1%，プラセボ群ではそれぞれ 7.4%および 6.7%であった。
  - 感度分析の結果から，主要評価項目の主解析の結論が支持された。
- 重要な副次目的がすべて達成され，エトラシモドが中等症から重症の活動性 UC の徴候・症状を改善することが示された。12 週および 52 週までに下記の評価項目を達成した治験参加者の割合は，エトラシモド群でプラセボ群より有意に高かった。
  - 内視鏡的改善（12 週：エトラシモド群 35.0%，プラセボ群 14.1%， 52 週：エトラシモド群 37.2%，プラセボ群 10.4%）
  - 症候的寛解（12 週：エトラシモド群 46.0%，プラセボ群 21.5%， 52 週：エトラシモド群 43.4%，プラセボ群 18.5%）
  - 粘膜治癒（12 週：エトラシモド群 21.2%，プラセボ群 4.4%， 52 週：エトラシモド群 26.6%，プラセボ群 8.1%）
  - 52 週までのステロイドフリー寛解（エトラシモド群 32.1%，プラセボ群 6.7%）
  - 12 週および 52 週の両方での臨床的寛解維持（エトラシモド群 17.9%，プラセボ群 2.2%）
  - 感度分析の結果から，重要な副次評価項目の主解析の結論が支持された。

- 主要評価項目および重要な副次評価項目の部分集団解析から，エトラシモドのおおむね一貫した有効性が示された。
  - 広範囲の集団でプラセボに対するエトラシモドの有効性が示された。本治験には，部分集団間の差を検出する検出力はなかった。
  - 12 週および 52 週のいずれにおいても，疾患の程度，期間および重症度にかかわらず，治療効果はプラセボよりエトラシモドで大きかった。
  - エトラシモドによる治療効果は，直腸炎型の治験参加者でより顕著であり，全大腸炎型の治験参加者では目立たなかった。
  - 12 週および 52 週のいずれにおいても，ベースライン時におけるコルチコステロイド併用の有無にかかわらず，治療効果はプラセボよりエトラシモドで大きかった。
  - 生物学的製剤または JAK 阻害薬未治療に該当しない部分集団では， 12 週においてプラセボに対するエトラシモドの数値上の有効性が示され， 52 週で更なる改善が認められた。
- エトラシモドの投与により UC 症状の急速な緩和が認められた。排便回数（stool frequency：SF）サブスコアおよび症候的寛解については， 2 週までにプラセボ群との乖離が認められた。RB サブスコアおよび RB と SF の合計スコアについては， 4 週までにプラセボ群との乖離が認められ，RB が完全に消失した。
- 患者報告アウトカムの解析により，本治験の対象集団において，プラセボに対するエトラシモドの健康関連 QOL 改善効果が示された。
- エトラシモドは，末梢組織および結腸の末梢血中 T 細胞および B 細胞の可逆的な減少を誘導した。ナチュラルキラー細胞および単球の顕著な減少は認められなかった。エトラシモドの投与を受けた治験参加者では，臨床的寛解および組織学的寛解の達成に伴い，結腸内の活性化リンパ球の著しい減少が認められた。
- エトラシモドの投与により，UC に関連する炎症性タンパク質および末梢血中サイトカインの減少が認められた。

<u>安全性</u>

- 曝露量を考慮しない場合，1 件以上の TEAE が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群と比較してエトラシモド群で高かった。
- 重度の TEAE，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った TEAE（肝関連の投与中止を含む）および治験中止に至った TEAE の発現割合は，いずれの群でも低かった。
- 本治験で死亡例は認められなかった。

- 重篤な有害事象の発現割合は群間で同程度であった［エトラシモド群 20 例（6.9%），プラセボ群 9 例（6.3%）］。エトラシモド群およびプラセボ群の各 1 例が重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した。

- エトラシモドの作用機序および類似する薬剤での知見に基づき，スフィンゴシン-1-リン酸（sphingosine 1-phosphate：S1P）受容体調節薬に関連する TEAE を評価した。

  - 治験期間中，可逆性後頭葉白質脳症，進行性多巣性白質脳症および悪性腫瘍はいずれも認められなかった。

  - エトラシモドの初回投与後に認められた心臓伝導に対する効果は想定内の on-target 効果であり，過去の研究結果および本薬剤クラスの作用機序と整合した。

    - エトラシモド群では，第 1 日における心拍数（バイタルサイン）のベースライン（投与前）から最低値までの低下量の平均値は 10 bpm 以下であり，3 例を除くすべての治験参加者で投与後 4 時間までに心拍数が最低値に到達した。

    - いずれの群でも 40 bpm 未満の心拍数は認められなかった。

    - 本治験で発現した第一度房室ブロックまたはモービッツ I 型第二度房室ブロックの事象は，いずれも一過性であり，臨床的に意義のある症状を伴わなかった。

    - いずれの群でも臨床的に意義のある QT 延長のエビデンスは認められなかった。

  - 高血圧の TEAE は主にエトラシモド群で報告され（エトラシモド群 2.8%，プラセボ群 0.7%），1 例を除き，すべての治験参加者において，治験薬と関連なしまたはおそらく関連なしと判断された。特に注目すべき有害事象として，中等度の“高血圧クリーゼ”がエトラシモド群の 1 例に報告された。本事象は，客観的血圧測定および許容された診断定義に基づき，“高血圧クリーゼ”には該当しないと治験担当医師により判断された。

  - Hy’s law の基準を満たす潜在的な薬剤性肝障害の治験参加者は認められなかった。治験期間中の少なくとも 1 時点で基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇が認められた治験参加者は，エトラシモド群でプラセボ群より多かった。これらの治験参加者では，最終来院時までにトランスアミナーゼが ULN の 3 倍未満に戻った。ただし，3 例では，非盲検継続投与試験参加前の最終来院時にトランスアミナーゼが ULN の 3 倍を超えていた。

  - 重度または重篤な感染症，ヘルペス感染症および日和見感染の発現割合はいずれの群でも低かった。

  - 絶対リンパ球数の減少はおおむね可逆的であり，投与中断後 2 週間以内に回復した。

  - 絶対リンパ球数の減少と感染症（種類は問わない）の発現割合の間に明らかな相関は認められなかった。

- エトラシモド群の 1 例に黄斑浮腫が発現したが，投与中止後に回復した。

- 肺活量測定値（FEV_1，FVC，FEV_1/FVC および FEF_{25-75}）の変化は群間で同様であった。FEV_1，FVC または DLCO がベースラインから 20%超低下した治験参加者の割合は群間で同程度であり，経時的に割合が上昇する傾向は認められなかった。

18. APD334-302 試験（5.3.5.1，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する治験参加者を対象にエトラシモドの有効性および安全性を評価する第 3 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，12 週間投与試験

18.1. 試験概要

治験実施施設：アルゼンチン，オーストラリア，ベラルーシ，ベルギー，ブルガリア，カナダ，チリ，コロンビア，クロアチア，チェコ，デンマーク，エストニア，フランス，ジョージア，ドイツ，ハンガリー，インド，イスラエル，イタリア，日本，韓国，レバノン，リトアニア，メキシコ，モルドバ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，セルビア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，タイ，トルコ，ウクライナ，英国および米国

治験期間：2020 年 9 月 15 日～2021 年 12 月 7 日

開発段階：第 3 相

18.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 89 に示した。

Table 89. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Efficacy	
Primary	
To assess the efficacy of etrasimod when administered for 12 weeks on clinical remission in subjects with moderately to severely active UC	The proportion of subjects achieving clinical remission at Week 12
Secondary	
To assess the efficacy of etrasimod when administered for 12 weeks on clinical response, symptomatic response and remission, endoscopic changes, and mucosal healing in subjects with moderately to severely active UC	Key secondary efficacy endpoints: • The proportion of subjects achieving endoscopic improvement at Week 12 • The proportion of subjects achieving symptomatic remission at Week 12 • The proportion of subjects with mucosal healing at Week 12 Other secondary efficacy endpoints: • The proportion of subjects achieving clinical response at Week 12 • The proportion of subjects achieving endoscopic normalization at Week 12 • The proportion of subjects achieving symptomatic remission at Weeks 2, 4, and 8 • The proportion of subjects achieving complete symptomatic remission at each study visit (Weeks 2, 4, 8, and 12) • The proportion of subjects achieving noninvasive clinical response at each study visit (Weeks 2, 4, 8, and 12) • The proportion of subjects achieving symptomatic response at each study visit (Weeks 2, 4, 8, and 12)
Safety	
To assess the safety of etrasimod after daily doses of 2 mg for 12 weeks in subjects with moderately to severely active UC	AEs, clinical laboratory findings, 12-lead ECGs, physical examinations, vital signs, PFT, ophthalmoscopy, and OCT
Other	
To evaluate etrasimod PK	Plasma concentrations of etrasimod, and the

Table 89. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
	metabolites M3 (AR503641) and M6 (AR504344)[a] HRQoLs and healthcare resource usage endpoints:
To evaluate the effect of etrasimod on health-related subject-reported outcomes and biomarkers	• Scores and change from baseline to Week 12 in the following: IBDQ total score, UC PRO/SS, SF-36 version 2 physical and mental component and domain scores, WPAI-UC, urgency NRS, and abdominal pain NRS • The proportion of subjects with UC-related hospitalizations • The proportion of subjects requiring UC-related surgeries, including colectomy Efficacy-related biomarker endpoints: • Change from baseline in level of FCP at Weeks 2, 4, 8, and 12 • Change from baseline in level of high-sensitivity CRP at Weeks 2, 4, 8, and 12 • Change and percentage change from baseline in lymphocyte counts at Weeks 2, 4, 8, and 12

Abbreviations: AE = adverse event; CRP = C-reactive protein; ECG = electrocardiogram; FCP = fecal calprotectin; HRQoL = health-related quality of life; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; NRS = Numeric Rating Scale; OCT = optical coherence tomography; PFT = pulmonary function test; PK = pharmacokinetics; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey; UC = ulcerative colitis; UC PRO/SS = Ulcerative Colitis Patient-Reported Outcomes Signs and Symptoms; WPAI-UC = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Ulcerative Colitis.

18.1.2. 治験デザイン

本治験は，中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）の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。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 1 日 1 回 12 週間投与した。

中等症から重症の活動性 UC と確認された治験参加者を本治験に組み入れた。中等症から重症の活動性 UC の定義は，modified Mayo score（MMS）［Mayo Clinic score（MCS）を構成する 4 種類のサブスコアのうち，Physician’s Global Assessment を除く 3 種類のサブスコアの合計点[b]］

[a] 総括報告書本文 9.5.4 項から補足

[b] 総括報告書本文 9.5.1.1.1 項から補足

が 4～9 で，内視鏡スコア（endoscopic score：ES）が 2 以上かつ直腸出血（rectal bleeding：RB）サブスコアが 1 以上とした。

治験参加者は，1 種類以上の UC 治療薬に対し，効果不十分，効果消失または不耐のいずれかであることとした。本治験の対象集団には，下記の各カテゴリーに該当する治験参加者を約 50%ずつ含める計画とした。

1. 既存治療に対し効果不十分，効果消失または不耐であり，生物学的製剤または Janus kinase（JAK）阻害薬未治療の者

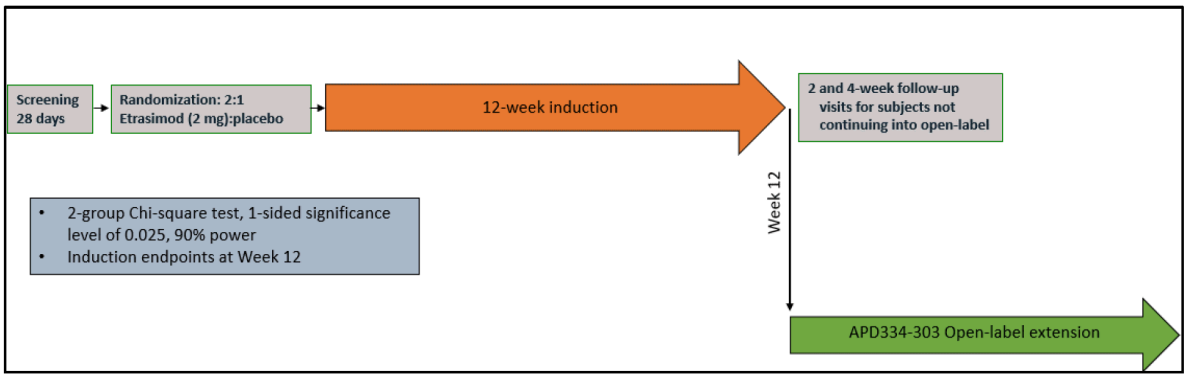
2. 生物学的製剤または JAK 阻害薬による治療に対し効果不十分，効果消失または不耐である者

無作為化時は，（a）生物学的製剤または JAK 阻害薬未治療（該当する／しない），（b）ベースライン時における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）に基づいて層別化した。

治験参加者は，0 週（第 1 日）と，2，4，8 および 12 週に来院した。有効性の主要評価項目および重要な副次評価項目は 12 週に評価した。安全性の評価は各来院日に実施するとともに，治験担当医師の判断で適宜行った。

12 週間の導入療法期を完了した治験参加者は，適格性基準を満たす場合，非盲検継続投与試験（APD334-303 試験）に組み入れ可能とした。非盲検継続投与試験に参加しなかった者では，治験薬の最終投与から 2 週間後および 4 週間後に追跡調査来院を実施した。

Figure 5. Planned Study Design



18.1.3. 診断および主な組み入れ基準

中等症から重症の活動性 UC を有する 16～80 歳の男女を本治験の組み入れに適格とした[a]。主な選択基準を以下に示す。

- スクリーニングの 3 ヵ月以上前に内視鏡検査および組織学的検査で UC と診断された者
- 内視鏡検査で，10 cm 以上の直腸病変を伴う活動性 UC と確定された者。ベースライン時にのみ直腸炎を有し，中等症から重症の疾患に該当する内視鏡所見および RB の基準を含め，その他の適格性基準を満たす者については，全組み入れ例の 15%を上限とした。
- MMS が 4～9 で，ES が 2 以上かつ RB サブスコアが 1 以上の者
- 既存治療（経口 5-アミノサリチル酸，コルチコステロイドおよびチオプリン製剤）または生物学的製剤［抗 tumor necrosis factor-α（TNF）薬，抗インテグリン抗体，抗インターロイキン 12/23 抗体もしくは JAK 阻害薬のうち 1 種類以上に対し効果不十分，効果消失または不耐の者

効果不十分，効果消失および不耐の定義は下記のとおりであった。

- 効果不十分：1 レジメンを完了後も活動性 UC の持続的な徴候・症状が認められる
- 効果消失：過去に臨床的ベネフィットが得られたが，その後の治療中に活動性 UC の症状が再燃した
- 不耐：UC 治療薬の減量または投与中止に至った有害事象（注入/注射関連反応，脱髄，うっ血性心不全，感染症，その他の関連する有害事象など）が認められる

18.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

18.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬として，エトラシモド 2 mg 錠（ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted] および [redacted]）を使用した。

対照薬として，外観上識別不能なプラセボ錠（ロット番号：[redacted]，[redacted] および [redacted]）を使用した。

18.1.4.2. 用法および用量

エトラシモド 2 mg またはプラセボを 1 日 1 回，経口投与した。

18.1.4.3. 投与期間

治験期間は約 20 週間とし，最長 28 日間のスクリーニング期，12 週間の投与期および追跡調査来院（最終投与から 2 週間後および 4 週間後）から構成された。

[a] 総括報告書本文 9.3 項から補足

18.1.5. 統計解析方法

18.1.5.1. 解析対象集団[a]

Full Analysis Set（FAS）：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。本集団の治験参加者は，実際に受けた治療にかかわらず，無作為化された群に基づいて解析した。

Per Protocol Set（PPS）：FAS の治験参加者のうち，治験実施計画書を遵守したすべての者と定義した。本集団は，主要評価項目および重要な副次評価項目の感度分析に用いた。この感度分析では，重大な治験実施計画書からの逸脱が主要な結果に及ぼす影響を評価した。

Modified Full Analysis Set（mFAS）：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン値と無作為化後の測定値が 1 つ以上得られたすべての者と定義した。本集団の治験参加者は，実際に受けた治療にかかわらず，無作為化された群に基づいて解析した。なお，評価項目ごとに本集団への採用に必要なデータが異なるため，評価項目によって異なる mFAS が設定される可能性があった。

薬物動態解析対象集団：安全性解析対象集団の治験参加者のうち，定量可能な投与後のエトラシモド濃度が 1 つ以上得られ，エトラシモド濃度に影響する可能性のある治験実施計画書違反あるいは事象がないすべての者と定義した。

バイオマーカー解析対象集団：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン時の MMS が 5～9 であり，遺伝薬理学的解析について同意が得られたすべての者と定義した。

安全性解析対象集団：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。すべての安全性解析に本集団を用いた。本集団の治験参加者は，無作為化された群にかかわらず，実際に受けた治療に基づいて解析した。

18.1.5.2. 統計解析

<u>有効性</u>

割合に基づく有効性評価項目の主解析には，（a）生物学的製剤または JAK 阻害薬未治療（該当する／しない），（b）ベースライン時における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）を層別因子とする Cochran- Mantel-Haenszel 検定を用いた。結果は，臨床寛解を達成した治験参加者の例数，割合，割合の差，オッズ比，95%信頼区間および p 値で示した。

主要評価項目および重要な副次評価項目について，エトラシモド群とプラセボ群の比較に対する複数の帰無仮説の検定を行った。本検定では，family-wise error rate の制御を行った。

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

薬物動態

各治験参加者のエトラシモドおよび（必要に応じて）その代謝物の血漿中濃度を一覧表で示した。一覧表には，治験参加者番号，投与された治験薬，性別，年齢，体重，タバコの使用状況，規定時点，実際の採血日・時間，薬物濃度および直近の投与からの経過時間を含めた。また，規定時点ごとに記述統計量［例数，平均値，標準偏差（standard deviation：SD），変動係数，幾何平均値，幾何変動係数，中央値，最小値および最大値］によりデータを要約した。

すべての治験参加者において， 2 週までに血漿中濃度が定常状態に到達すると予想された。2 週から 12 週までの定常状態のトラフ濃度に基づく，平均定常状態トラフ濃度（average steady-state trough concentration based on steady-state trough concentration from Week 2 to Week 12：$C_{trough,ss,W2\text{-}W12}$）を治験参加者ごとに算出し，一覧表で示すとともに，記述統計量を用いて要約した。

安全性

安全性データはすべて，群別に一覧表および要約表で示した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 24.1 を用いて読み替え，器官別大分類（System Organ Class：SOC）および基本語（Preferred Term：PT）別に要約し，エトラシモド群で発現割合が高い順に提示した。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）について，曝露量で調整した発現率を SOC および PT 別に要約した。有害事象の重症度の分類には，有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Event：CTCAE）バージョン 5.0 を用いた。同一治験参加者で同じ SOC/PT に該当する TEAE が 2 回以上発現した場合，最悪の重症度を用いて要約表に示した。

18.2. 試験結果

18.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 90 に示した。

無作為化された 354 例（エトラシモド群 238 例，プラセボ群 116 例）のうち，89.3%に相当する 316 例（エトラシモド群 213 例，プラセボ群 103 例）が本治験を完了した。

Table 90. Subject Disposition - All Randomized Set

	Placebo (N=116) n (%)	Etrasimod 2 mg (N=238) n (%)	Total (N=354) n (%)
Subjects treated	116 (100.0)	238 (100.0)	354 (100.0)
Subjects who completed treatment	105 (90.5)	214 (89.9)	319 (90.1)
Subjects who discontinued treatment	11 (9.5)	24 (10.1)	35 (9.9)
Reasons for discontinuing treatment			
Adverse Event	1 (0.9)	11 (4.6)	12 (3.4)
Withdrawal by subject or parent/guardian	6 (5.2)	5 (2.1)	11 (3.1)
Physician decision	2 (1.7)	3 (1.3)	5 (1.4)
Lack of efficacy	0	3 (1.3)	3 (0.8)
Lost to Follow-up	1 (0.9)	0	1 (0.3)
Protocol Deviation	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.6)
Other	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Subjects who completed the study	103 (88.8)	213 (89.5)	316 (89.3)
Subjects who discontinued the study	13 (11.2)	25 (10.5)	38 (10.7)
Reasons for discontinuing the study			
Adverse Event	0	9 (3.8)	9 (2.5)
Withdrawal by subject or parent/guardian	8 (6.9)	6 (2.5)	14 (4.0)
Physician decision	2 (1.7)	4 (1.7)	6 (1.7)
Lack of efficacy	0	4 (1.7)	4 (1.1)
Lost to Follow-up	1 (0.9)	0	1 (0.3)
Protocol Deviation	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.6)
Other	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.6)
Subjects continued to another etrasimod study[a]	102 (87.9)	208 (87.4)	310 (87.6)
APD334-303 (OLE) (Non-Japan sites)	88 (75.9)	180 (75.6)	268 (75.7)
APD334-308 (Japan sites only)	14 (12.1)	28 (11.8)	42 (11.9)

Abbreviation: OLE = open-label extension
a. Including subjects who complete Study APD334-302.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.
Source: 総括報告書本文Table 3.

UC に対する前治療薬および併用薬を含め，人口統計学特性およびその他のベースライン特性は，エトラシモド群とプラセボ群でおおむね類似していた。同意取得時の年齢の平均値（SD）は，エトラシモド群では 40.3（13.49）歳，プラセボ群では 40.4（13.28）歳であった。18 歳未満の治験参加者は 2 例（エトラシモド群およびプラセボ群で各 1 例）であった。女性の割合は群間で同程度であった（エトラシモド群 43.3%，プラセボ群 37.1%）。

- 治験参加者の大部分は白人（エトラシモド群 73.9%，プラセボ群 75.9%）またはアジア人（エトラシモド群 19.7%，プラセボ群 21.6%）であった。

- 治験参加者の大部分は東欧［エトラシモド群 128 例（53.8%），プラセボ群 62 例（53.4%）］およびその他［エトラシモド群 68 例（28.6%），プラセボ群 40 例（34.5%）］の出身者であった。

- 肥満指数（body mass index：BMI）の平均値（SD）は，エトラシモド群では 24.27（4.823）kg/m^2，プラセボ群では 25.18（4.405）kg/m^2 であった。

ベースラインの疾患特性は，中等症から重症の活動性 UC の患者集団を反映しており，群間で類似していた。生物学的製剤または JAK 阻害薬未治療の状況については，事実ベースである症例報告書（case report form：CRF）と報告ベースであるウェブ自動応答システム（interactive web response system：IWRS）で相違があり，未治療例は，CRF では 66.7%，IWRS では 62.7%であった。また，ベースライン時にコルチコステロイドを併用していた治験参加者は，CRF では 28.0%，IWRS では 32.8%であった。MMS に基づくベースライン時の疾患活動性は，CRF では 4～6 が 45.8%，7～9 が 54.2%，5～9 が 94.4%であり，IWRS では 4～6 が 45.5%，7～9 が 54.5%であった。ただし，上記のいずれの項目についても，CRF に基づく割合と IWRS に基づく割合の差は限定的であった（総じて 10%未満）。層別無作為化のインテグリティを維持するため，FAS における有効性評価項目の解析には，IWRS に基づく層別データを用いた。

直腸炎型（中央判定）の治験参加者の割合は，プラセボ群［13 例（11.2%）］でエトラシモド群［15 例（6.3%）］より高かったが，全体での例数は少なかったため，一定の結論を得ることはできなかった。

18.2.2. 薬物動態の結果

エトラシモドの経口投与後，血漿中エトラシモド濃度は 2 週までに定常状態に到達し，投与期を通じて維持された。$C_{trough,ss,W2\text{-}W12}$ の幾何平均値は 62.21 ng/mL であった。

$C_{trough,ss,W2\text{-}W12}$ の幾何平均値は，女性で男性より約 26%高かったが，体重の差によるものと考えられた。治験参加者間のばらつき（幾何変動係数）は中程度であり，男女間で同程度であった。

$C_{trough,ss,W2\text{-}W12}$ 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。

$C_{trough,ss,W2\text{-}W12}$ と年齢の間には明らかな相関は認められなかった。

エトラシモドの定常状態の血漿中濃度が上昇するにつれ，MMS のベースラインからの減少量が大きくなり，約 80 ng/mL で減少量が最大であった。一方，約 80 ng/mL 超では，さらなる減少がみられるものの減少幅は比較的小さかった。

エトラシモドの定常状態の血漿中濃度が約 30～90 ng/mL の範囲で，絶対リンパ球数のベースラインからの減少率が最大であった。一方，約 30～90 ng/mL 超では，さらなる減少がみられるものの減少幅は比較的小さかった。

18.2.3. 有効性の結果

主要評価項目

12 週までに臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は Table 91 のとおりであった。

主要評価項目の部分集団解析では，ほとんどの部分集団において，プラセボと比較してエトラシモドの良好な有効性が示された。

Table 91. Clinical Remission at Week 12 Using Reported Randomization Strata – Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9

Endpoint	Etrasimod 2 mg % (n)	Placebo % (n)	p-value	% Difference	95% CI[c]
Clinical remission[a]	24.8 (55)	15.2 (17)	0.026[b]	9.69	1.14, 18.23

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ES = endoscopic score; JAK = Janus kinase; MMS = modified Mayo score; RB = rectal bleeding; SF = stool frequency.

a. Clinical remission was defined in this study as an SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥ 1-point decrease from Baseline), RB subscore = 0, and ES ≤ 1; subjects who achieved clinical remission are called responders.
b. Significantly greater than placebo.
c. Estimates are from a CMH test, stratified by naive 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. The 2-sided Nominal p-value is to test the hypothesis of the risk difference being 0.

重要な副次評価項目

12 週までに内視鏡的改善，症候的寛解および粘膜治癒が認められた治験参加者の割合は Table 92 のとおりであった。

重要な副次評価項目の部分集団解析の結果は，主要評価項目の部分集団解析の結果と類似していた。また，部分集団解析の結果から，主解析の結論が支持された。

その他の副次評価項目，探索的評価項目，健康関連の生活の質（quality of life：QOL）および有効性関連バイオマーカーの結果については総括報告書概要を参照。

Table 92. Overview of Key Secondary Endpoint Results at Week 12 – Using Reported Randomization Strata – Full Analysis Set and Actual Baseline MMS 5 to 9

Endpoint	Etrasimod 2 mg % (n)	Placebo % (n)	p-value	% Difference	95% CI[e]
Endoscopic improvement[a]	30.6 (68)	18.8 (21)	0.009[d]	12.11	3.00, 21.23
Symptomatic remission[b]	46.8 (104)	29.5 (33)	0.001[d]	17.48	6.81, 28.15
Mucosal healing[c]	16.2 (36)	8.9 (10)	0.036[d]	7.44	0.50, 14.39

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ES = endoscopic score; JAK = Janus kinase; MMS = modified Mayo score; RB = rectal bleeding; SF = stool frequency.

a. Endoscopic improvement was defined in this study as an ES subscore ≤ 1; subjects who achieved endoscopic improvement are called responders.
b. Symptomatic remission was defined in this study as an SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥ 1 point decrease from baseline) and RB subscore = 0); subjects who achieved symptomatic remission are called responders.
c. Mucosal healing was defined in this study as an endoscopic score of ≤ 1 with histologic remission measured by a Geboes Index score < 2.0); subjects who achieved mucosal healing are called responders.
d. Significantly greater than placebo.
e. Estimates are from a CMH test, stratified by naive 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. The 2-sided Nominal p-value is to test the hypothesis of the risk difference being 0.

18.2.4. 安全性の結果

18.2.4.1. 有害事象

1 件以上の治験薬との因果関係を問わない TEAE が認められた治験参加者の割合は，エトラシモド群（47.1%）とプラセボ群（46.6%）で同程度であり，ほとんどの TEAE の重症度は軽度（Grade 1）または中等度（Grade 2）であった。Grade 3 の TEAE は，エトラシモド群の 7 例（2.9%）およびプラセボ群の 2 例（1.7%）に認められた。Grade 4 の TEAE は，エトラシモド群で 1 件（冠動脈疾患）認められ，プラセボ群では認められなかった。TEAE のほとんどが治験薬と関連なしと判断された。エトラシモドと関連ありと判断された TEAE は，いずれも軽度または中等度と判定された（Table 93）。

1 件以上の TEAE を発現した治験参加者の割合が高かった SOC は，「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」および「臨床検査」であった。エトラシモド群とプラセボ群で発現割合に 2%超の差が認められた TEAE は，頭痛，悪心および潰瘍性大腸炎であった（Table 94）。

治験薬の投与中断に至った TEAE および特に注目すべき有害事象については総括報告書概要を参照。

有害事象の全件表は総括報告書 Table 14.3.1.2 を参照。

Table 93. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - Safety Set

Category	Placebo (N=116) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg (N=238) n (%) [m]
TEAEs	54 (46.6) [107]	112 (47.1) [302]
Related TEAEs[a]	8 (6.9) [8]	30 (12.6) [52]
Serious TEAEs[b]	2 (1.7) [2]	6 (2.5) [6]
Related Serious TEAEs[a,b]	0	0
TEAEs leading to death	0	0
Liver-related[c]	0	0
TEAEs leading to study treatment discontinuation	1 (0.9) [1]	13 (5.5) [13]
Related[a]	0	7 (2.9) [7]
Liver-related[c]	0	1 (0.4) [1]
TEAEs leading to study treatment interruption	3 (2.6) [3]	4 (1.7) [4]
Related[a]	0	2 (0.8) [2]
TEAEs by maximum severity[d]		
Grade 1	31 (26.7) [79]	62 (26.1) [214]
Grade 2	21 (18.1) [26]	42 (17.6) [79]
Grade 3	2 (1.7) [2]	7 (2.9) [8]
Grade 4	0	1 (0.4) [1]
Grade 5	0	0
Related TEAEs by maximum severity[a,d]		
Grade 1	7 (6.0) [7]	21 (8.8) [38]
Grade 2	1 (0.9) [1]	9 (3.8) [14]
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
TEAEs by maximum relationship to study treatment		
Not Related	37 (31.9) [75]	61 (25.6) [210]
Unlikely Related	9 (7.8) [24]	21 (8.8) [40]
Probably Related	8 (6.9) [8]	24 (10.1) [44]
Related	0	6 (2.5) [8]

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a. Adverse events classified as "probably related" or "related" are counted as related. Missing relationship is counted as related.
b. Missing seriousness is counted as serious.
c. Liver-related TEAEs are defined as SOC being hepatobiliary disorders or PT being Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Transaminases abnormal, or Transaminases increased.
d. Severity is classified using CTCAE, version 5.0, ie, Grade 1 for mild, Grade 2 for moderate, Grade 3 for severe, Grade 4 for life-threatening, Grade 5 for death related to adverse event.

Table 93. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - Safety Set

Category	Placebo (N=116) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg (N=238) n (%) [m]

Notes: TEAEs are defined as any adverse event that started or worsened in severity on or after the first dose of study treatment. Terms are coded using MedDRA v24.1.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set; [m] is defined as the number of events.

Table 94. Treatment-Emergent Adverse Events Reported in > 1% of Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term (Safety Set)

Preferred Term	Placebo (N=116) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg (N=238) n (%) [m]
Anaemia	8 (6.9) [10]	14 (5.9) [14]
Headache	2 (1.7) [3]	11 (4.6) [21]
Nausea	2 (1.7) [2]	10 (4.2) [11]
Colitis ulcerative	1 (0.9) [1]	9 (3.8) [12]
Pyrexia	3 (2.6) [3]	8 (3.4) [8]
Abdominal distension	0	5 (2.1) [5]
Gamma-glutamyl transferase increased	0	5 (2.1) [6]
Vomiting	2 (1.7) [2]	5 (2.1) [5]
Arthralgia	3 (2.6) [3]	4 (1.7) [4]
Back pain	0	4 (1.7) [4]
Hypophosphataemia	0	4 (1.7) [4]
Sinus bradycardia	0	4 (1.7) [4]
Urinary tract infection	0	4 (1.7) [4]
Abdominal pain	3 (2.6) [4]	3 (1.3) [3]
Alanine aminotransferase increased	0	3 (1.3) [5]
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.9) [1]	3 (1.3) [4]
COVID-19	3 (2.6) [3]	3 (1.3) [3]
Diarrhoea	0	3 (1.3) [4]
Dizziness	0	3 (1.3) [3]
Fatigue	0	3 (1.3) [3]
Hypertension	1 (0.9) [1]	3 (1.3) [3]
Iron deficiency	0	3 (1.3) [3]
Iron deficiency anaemia	3 (2.6) [3]	3 (1.3) [3]
Liver disorder	0	3 (1.3) [3]
Nasopharyngitis	2 (1.7) [2]	3 (1.3) [3]
Somnolence	1 (0.9) [1]	3 (1.3) [3]
Migraine	4 (3.4) [4]	2 (0.8) [2]
Tachycardia	2 (1.7) [2]	2 (0.8) [2]
Abdominal pain upper	2 (1.7) [2]	1 (0.4) [1]
Toothache	2 (1.7) [2]	1 (0.4) [1]
Herpes zoster	2 (1.7) [2]	0

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: TEAEs are defined as any adverse event that started or worsened in severity on or after the first dose of study treatment. Terms are coded using MedDRA v24.1.
Exposure is defined as sum of either time (year) from first dose to the onset of first such event for those who experienced this adverse event, or time (year) from first dose to last participation for those who did not experience this adverse event.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set. Subjects are counted only once per summarization level; [m] is defined as events.

18.2.4.2. 死亡

治験期間中に死亡の転帰を伴う TEAE は認められなかった（Table 93）。

18.2.4.3. 重篤な有害事象

治験薬との因果関係を問わない重篤な TEAE は，エトラシモド群の 6 例（2.5%）およびプラセボ群の 2 例（1.7%）に認められた。治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された重篤な有害事象は認められなかった（Table 93）。PT 別で最も多く認められた重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎（報告用語は，worsening of ulcerative colitis が 2 例および ulcerative pancolitis in severe activity flare-up が 1 例）であり，エトラシモド群の 3 例（1.3%）に認められ，プラセボ群では認められなかった。それ以外の重篤な有害事象はいずれも 1 例にのみ認められた。Grade 1 の重篤な有害事象はエトラシモド群で 1 件（肝胆道系処置合併症），Grade 2 の重篤な有害事象はプラセボ群で 1 件（貧血）認められた。Grade 3 の重篤な有害事象は，エトラシモド群で 4 件（潰瘍性大腸炎 3 件および片頭痛 1 件），プラセボ群で 1 件（腹痛）認められた。Grade 4 の重篤な有害事象は，エトラシモド群で発現した冠動脈疾患 1 件のみであった。重篤な有害事象はいずれも回復した。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，エトラシモド群で 2 件（潰瘍性大腸炎），プラセボ群で 1 件（腹痛）認められた。治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象は，エトラシモド群で 1 件（片頭痛）認められた。

18.2.4.4. 有害事象による投与中止

2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は，潰瘍性大腸炎（報告用語は，worsening of ulcerative colitis，ulcerative pancolitis in severe activity flare-up および UC flare）［エトラシモド群 6 例（2.5%），プラセボ群 0 例］および洞性徐脈［エトラシモド群 2 例（0.8%），プラセボ群 0 例］であった。Grade 3 の治験薬の投与中止に至った TEAE はプラセボ群で 1 件（上腹部痛：報告用語は epigastric pain in severe colitis）認められた。その他の投与中止に至った TEAE の重症度は，いずれも Grade 1 または Grade 2 であった。

18.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

<u>臨床検査</u>

エトラシモド投与後，絶対リンパ球数の可逆的な減少が認められたが，最終投与後 2 週間以内に基準範囲内に戻った。投与期間中のいずれの時点においても，好中球数の著しい異常が認められた治験参加者の割合は低かった。

Hy’s law の基準を満たす肝機能検査値異常は，いずれの群でも認められなかった。肝酵素上昇の TEAE はエトラシモド群でのみ認められたが，ほとんどが Grade 1 または Grade 2 であり（Grade 3 の 2 件を除く），ほとんどが治験薬と関連なしと判断された。

<u>バイタルサイン</u>

第 1 日にみられた心拍数のベースライン（投与前）から最低値までの低下量の平均値は，エトラシモド群でプラセボ群より大きかった。両群とも，投与後の最初の 4 時間において，いずれの時点でも心拍数の平均値は 60 bpm 以上であり，ベースライン（投与前）からの低下量の平均値は 10 bpm 以下であった。

エトラシモド群では，ほとんどの治験参加者（238 例中 133 例）で投与後 2 時間までに心拍数が最低値に到達し，1 例を除くすべての治験参加者で投与後 4 時間までに心拍数が最低値に到達した。

エトラシモド群では，心拍数の低下と一致して，収縮期血圧および拡張期血圧の平均値の低下が投与後 2 時間に認められた。第 1 日の投与後の最低心拍数が 50 bpm 未満であった治験参加者は，エトラシモド群では 5 例（2.1%）であり，プラセボ群では認められなかった。第 1 日の最低心拍数が 40 bpm 未満であった治験参加者は認められなかった。

心電図

治験期間中のいずれの時点においても，第二度以上の房室ブロックは認められなかった。本治験で発現した第一度房室ブロックのほとんどは一過性であり，臨床的に意義のある症状（胸痛，浮動性めまい，動悸，失神など）を伴う事象は認められなかった（詳細は総括報告書本文 12.5.1 項参照）。

肺機能検査

肺活量測定値［1 秒量（forced expiratory volume in 1 second：FEV_1），努力肺活量（forced vital capacity：FVC），FEV_1/FVC および FVC の 25%～75%の努力呼気流量（forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity：FEF_{25-75}）］のベースラインから 12 週までの変化量の平均値は群間で同程度であり，いずれの群でも臨床的に意義のある所見は認められなかった。一酸化炭素肺拡散能（diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide：DLCO）が測定された治験参加者において，ベースラインから 12 週までの DLCO の変化量の平均値は小さかったが，エトラシモド群でプラセボ群より大きかった。DLCO 予測値に対する実測値の割合は，エトラシモド群ではベースラインから 12 週にかけて減少し，プラセボ群では増加した。最終来院時点において，FEV_1 もしくは FVC または FEV_1/FVC の実測値が予測値の 50%未満であった治験参加者はいずれの群でも認められなかった。

18.3. 結論

中等症から重症の活動性 UC の治験参加者において，エトラシモド 2 mg の 1 日 1 回最長 12 週間投与が安全かつ有効であることが示された。

有効性

- エトラシモドの投与により臨床寛解率が有意に上昇し，本治験の主要目的が達成された。
  - 12 週までに臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，エトラシモド群では 24.8%，プラセボ群では 15.2%であった。
  - 感度分析の結果から，主要評価項目の主解析の結論が支持された。
- 重要な副次目的がすべて達成され，エトラシモドが中等症から重症の活動性 UC の徴候・症状を改善し，臨床的寛解を誘導することが示された。

- 12 週において，内視鏡的改善を達成した治験参加者の割合（エトラシモド群 30.6%，プラセボ群 18.8%），症候的寛解を達成した治験参加者の割合（エトラシモド群 46.8%，プラセボ群 29.5%）および粘膜治癒を達成した治験参加者の割合（エトラシモド群 16.2%，プラセボ群 8.9%）は，いずれもエトラシモド群でプラセボ群より有意に高かった。

- 感度分析の結果から，重要な副次評価項目の主解析の結論が支持された。

- 広範囲の集団でプラセボに対するエトラシモドの有効性が示され，疾患の程度，UC に対する前治療（生物学的製剤/JAK 阻害薬，経口 5-アミノサリチル酸，抗 TNF 薬など）の有無またはコルチコステロイド併用の有無にかかわらず，有効性が維持された。

- エトラシモドの投与により UC 症状の急速な緩和が認められた。12 週までに MCS の各サブスコアおよび症候的寛解についてプラセボ群との乖離が認められ，RB が完全に消失した。

- 患者報告アウトカムの解析により，本治験の対象集団において，プラセボに対するエトラシモドの健康関連 QOL 改善効果が示された。

- エトラシモドは，末梢組織および結腸の末梢血中 T 細胞および B 細胞の可逆的な減少を誘導した。一方，ナチュラルキラー細胞および単球の減少は限定的であった。エトラシモドの投与を受けた治験参加者では，臨床的寛解および組織学的寛解の達成に伴い，結腸内の活性化リンパ球の有意な減少が認められた。

- エトラシモドの投与により，UC に関連する炎症性タンパク質および末梢血中サイトカインの低下が認められた。

<u>安全性</u>

- 1 件以上の TEAE が認められた治験参加者の割合はエトラシモド群とプラセボ群で同程度であった。

- 重度の TEAE，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った TEAE および治験中止に至った TEAE の発現割合は，いずれの群でも低かった。本治験で死亡例は認められなかった。

- エトラシモドの作用機序および類似する薬剤での知見に基づき，スフィンゴシン-1-リン酸（sphingosine 1-phosphate：S1P）受容体調節薬に関連する特に注目すべき有害事象を評価した。

  - エトラシモドの初回投与後に認められた心臓伝導に対する効果は想定内の on-target 効果であり，過去の研究結果および本薬剤クラスの作用機序と整合した。

    - エトラシモド群では， 第 1 日における心拍数（バイタルサイン）のベースライン（投与前）から最低値までの低下量の中央値は 10 bpm 以下であり，1 例を除くすべての治験参加者で投与後 4 時間までに心拍数が最低値に到達した。

    - いずれの群でも 40 bpm 未満の心拍数は認められなかった。

- 治験期間中のいずれの時点においても，第二度以上の房室ブロックは認められなかった。本治験で発現した第一度房室ブロックのほとんどは一過性であり，臨床的に意義のある症状（胸痛，浮動性めまい，動悸，失神など）を伴う事象は認められなかった。
- 心臓の S1P 受容体に対するエトラシモドの機能的拮抗作用および脱感作作用と整合して，第一度房室ブロックが認められた治験参加者の割合は，第 1 日の投与後より 12 週で低かった（投与開始前のベースラインの水準に回復）。

- 治験薬とおそらく関連ありと治験依頼者の医学的レビューにより判断された高血圧の TEAE が認められたが，本事象は主にプラセボ群で認められた。
- 基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇が認められた治験参加者は少なく，ほとんどが単発性であり，次回の測定時点では ULN の 3 倍未満に戻った。Hy's law の基準を満たす潜在的な薬剤性肝障害の治験参加者は認められなかった。
- 重度または重篤な感染症，ヘルペス感染症および日和見感染の発現割合はいずれの群でも低かった。
- 絶対リンパ球数の減少は可逆的であった。
- 絶対リンパ球数の減少と感染症（種類は問わない）の発現割合の間に明らかな相関は認められなかった。
- 関連する症状および臨床的に意義のある異常所見ならびに黄斑浮腫の TEAE を伴う中心窩網膜厚の 40 μm 超の増大は認められなかった。
- 肺活量測定値（FEV_1，FVC，FEV_1/FVC および FEF_{25-75}）および DLCO が予測値の 50%未満まで低下した治験参加者は認められなかった。肺活量測定値（FEV_1 および FVC）の変化は群間で同様であった。貧血の影響を補正した場合，DLCO の 20%超の低下（無症候性）が認められた治験参加者の割合は，エトラシモド群でプラセボ群よりやや高かった。
- 治験期間中，可逆性後頭葉白質脳症，進行性多巣性白質脳症および悪性腫瘍はいずれも認められなかった。

19. APD334-308 試験（5.3.5.1，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する日本人治験参加者を対象にエトラシモドの有効性および安全性を評価する第 3 相，二重盲検，プラセボ対照，40 週間継続投与試験

19.1. 試験概要

治験実施施設：日本（30 施設）

治験期間：2020 年 12 月 25 日～2022 年 8 月 3 日

開発段階：第 3 相

19.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 95 に示した。

Table 95. Study Objectives and Endpoints

Type	Objective	Endpoints
	Primary	
Efficacy	To 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.	• The proportion of participants achieving clinical remission at Week 52
	Secondary	
Efficacy	To assess the efficacy of etrasimod on clinical response, symptomatic response and remission, endoscopic changes, corticosteroid-free remission, and mucosal healing in Japanese participants with moderately to severely active UC at timepoints up to 52 weeks of treatment.	**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) **Other secondary efficacy endpoints:** • The proportion of participants achieving clinical response at Week 52 • The proportion of participants achieving endoscopic normalization at Week 52 • The proportion of participants achieving symptomatic remission at Weeks 16, 20, 24, 32, 40, 48 and 52 • The proportion of participants achieving complete symptomatic remission at each study visit (Weeks 16, 20, 24, 32, 40, 48, and 52) • The proportion of participants achieving noninvasive clinical response at each study visit (Weeks 16, 20, 24, 32, 40, 48, and 52)

Table 95. Study Objectives and Endpoints

Type	Objective	Endpoints
		• The proportion of participants achieving symptomatic response at each study visit (Weeks 16, 20, 24, 32, 40, 48, and 52)
Safety	To assess the long-term safety of etrasimod in Japanese participants with moderately to severely active UC after daily doses of 2 mg for up to 52 weeks.	• Incidence and severity of AEs • Incidence of laboratory abnormalities, and change from Baseline in laboratory values (including hematology, serum chemistry, coagulation, and urinalysis) • Incidence of clinically significant vital sign abnormalities and changes from Baseline

Abbreviations: AE = adverse event; UC = ulcerative colitis.

19.1.2. 治験デザイン[a]

本治験は，中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）を有する日本人治験参加者を対象にエトラシモド 2 mg 1 日 1 回投与の有効性および安全性を評価する多施設共同，二重盲検，プラセボ対照試験であり，APD334-302 試験（無作為化，二重盲検，プラセボ対照，12 週間導入療法試験）の継続試験として実施した。

APD334-302 試験で 12 週の来院を完了した日本人治験参加者を本治験の組み入れに適格とした。APD334-302 試験の 12 週を本治験の第 1 日と定義した。APD334-302 試験で治験参加者をエトラシモド 2 mg またはプラセボを 1 日 1 回投与する群のいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付け，本治験の 40 週間投与期でも同じ治療内容を盲検下で継続した。治験薬の総投与期間は最長 52 週間（APD334-302 試験 12 週間＋APD334-308 試験 40 週間）であった。

本治験の投与期間を通じて，治験担当医師が疾患進行のモニタリングを行った。疾患進行が認められた治験参加者または 52 週にすべての評価を完了した者は，適格性基準をすべて満たす場合に限り，非盲検継続投与試験（APD334-303 試験）に組み入れ可能とした。APD334-308 試験を中止し，非盲検継続投与試験に参加しなかった者では，最終投与来院または早期中止来院から 2 週間後および 4 週間後に追跡調査来院を実施した。

主要評価項目である modified Mayo score（MMS）に基づく 52 週の臨床的寛解は，標準的かつ広く用いられている指標であり，米国食品医薬品局のガイドラインに準じた指標であった。他の評価項目も広く用いられているものであり，信頼性のある有効性および安全性の指標であった。安全性評価には，有害事象，重篤な有害事象，身体学的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，肺機能検査，眼底検査，光干渉断層計，結核問診票，臨床検査および妊娠検査を含めた。

[a] 総括報告書本文 3.1 項から補足

19.1.3. 診断および主な組み入れ基準

中等症から重症の活動性 UC を有する 16～80 歳の日本人治験参加者で，APD334-302 試験で 12 週の来院を完了した者を本治験の組み入れに適格とした。

19.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

19.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 96 に示した。

Table 96. Study Intervention(s) Administered

Investigational Product Description	Vendor Lot Number
Etrasimod 2 mg	[redacted]
Etrasimod 2 mg	
Placebo	
Placebo	

19.1.4.2. 用法および用量

エトラシモド 2 mg またはプラセボを 1 日 1 回経口投与した。

19.1.4.3. 投与期間

40 週間

19.1.5. 統計解析方法

19.1.5.1. 解析対象集団[a]

無作為化集団：APD334-302 試験の開始時にエトラシモド群またはプラセボ群のいずれかに無作為化されたすべての日本人治験参加者と定義した。

Full Analysis Set（FAS）：同意文書に署名し，組み入れられた治験参加者のうち，APD334-308 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。

安全性解析対象集団：APD334-308 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。すべての安全性解析に本集団を用いた。

19.1.5.2. 統計解析

特に断りのない限り，有効性および安全性のベースラインは，APD334-302 試験の初回投与日より前に得られた最後の非欠測値（規定外の評価を含む）と定義した。時間を含む測定値については，健康関連生活の質データを除き，日付／時間を用いてベースラインを定義した。その他の場合については，日付のみをベースラインの定義に用いた。

[a] 総括報告書本文 Table 3 から補足

有効性

本治験における統計解析はいずれも記述的であり，正式な群間比較検定は行わなかった。主要評価項目および重要な副次評価項目は記述統計量［割合，割合の群間差およびその 95%信頼区間（confidence interval：CI）］を用いて要約した。

主要評価項目および重要な副次評価項目の解析には FAS を用いた。何らかの理由（効果不十分または UC に関連する有害事象による中止を含む）で欠測値を有する治験参加者または有効性評価前に下記のいずれかの介入が行われた治験参加者はノンレスポンダーとして取り扱った。

1. UC に対するレスキュー薬の投与が開始された。

2. UC に対する併用薬についてベースライン時の用量を超える増量が行われた。

3. レスキュー処置（結腸切除，回腸瘻造設，S 状結腸切除など）が行われた。

その他の副次評価項目についても，解析対象集団，介入に関するデータ処理方法および要約方法は主要評価項目と同様であった。

安全性

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 24.1 を用いて読み替えた。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）は，APD334-308 試験の初回投与時または初回投与後に発現または重症度が悪化した有害事象と定義した。APD334-302 試験の終了時に持続していた事象については，APD334-308 試験の初回投与後に悪化した場合のみ，本治験の有害事象として報告した。

19.2. 試験結果

19.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 97 に示した。

Table 97. Subject Disposition (All Randomized Set)

	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

Notes: Percentages are based on the number of randomized subjects by treatment.
Source: 総括報告書本文Table 6.

人口統計学的特性およびベースライン特性（UC 関連の特性を含む）は群間でおおむね類似していた。エトラシモド群では男性が 18 例（64.3%），女性が 10 例（35.7%），プラセボ群では男性が 7 例（50.0%），女性が 7 例（50.0%）であった。治験参加者はすべてアジア人であった。年齢の平均値［標準偏差（standard deviation：SD）］は，エトラシモド群で 43.9（14.29）歳

（範囲：19～68 歳），プラセボ群で 44.2（14.12）歳（範囲：17～67 歳）であった。治験参加者の大部分が 18～64 歳であり，エトラシモド群の 96.4%およびプラセボ群の 85.7%が該当した。肥満指数（body mass index：BMI）の中央値は，エトラシモド群で 22.36 kg/m^2（範囲：17.2～37.3 kg/m^2），プラセボ群で 23.93 kg/m^2（範囲：18.0～30.9 kg/m^2）であった。いずれの群でも治験参加者の約 1/3（35.7%）が喫煙者または元喫煙者であった。

UC の罹患期間の平均値（SD）は，エトラシモド群で 6.8（6.77）年，プラセボ群で 4.5（5.20）年であり，群間で同程度であった。生物学的製剤または Janus kinase（JAK）阻害薬未治療の治験参加者の割合は，プラセボ群（50.0%）と比較してエトラシモド群（85.7%）で高かった。抗 tumor necrosis factor（TNF）薬またはベドリズマブが過去に奏効しなかった治験参加者は，エトラシモド群で 2 例（7.1%），プラセボ群で 5 例（35.7%）であった。

UC 以外で多く認められた病歴（全体で 10%超）は，季節性アレルギー（28.6%），頭痛（16.7%），高血圧（16.7%），閉経（14.3%）および痔核（11.9%）であった。

すべての治験参加者は先行試験で UC に対する前治療薬（先行試験で治験薬投与が開始される前に投与を中止した UC 治療薬と定義）が行われていた。多く使用された UC に対する前治療薬は，経口 5-アミノサリチル酸（エトラシモド群 82.1%，プラセボ群 92.9%）およびコルチコステロイド（エトラシモド群の 75.0%およびプラセボ群の 100%で直近 12 ヵ月にわたり使用）であった。効果不十分により UC に対する前治療を中止した治験参加者の割合は，いずれの前治療薬カテゴリーについても，プラセボ群と比較してエトラシモド群で高かった。ただし，抗インターロイキン 12/23 抗体については，プラセボ群の 1 例のみが効果不十分により投与を中止した。また，抗 TNF 薬については，効果不十分により投与を中止した治験参加者は，エトラシモド群で 1 例，プラセボ群で 2 例であった。

UC に対する併用薬を 1 種類以上投与された治験参加者は，エトラシモド群で 27 例（96.4%），プラセボ群で 13 例（92.9%）であった。薬効分類別で最も多く使用された UC に対する併用薬は「止痢薬，腸内抗炎症薬・抗感染薬」であり，エトラシモド群の 26 例（92.9%）およびプラセボ群の 11 例（78.6%）で使用された。

19.2.2. 有効性の結果

主要評価項目

- 52 週までに臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群（7.1%）と比較してエトラシモド群（25.0%）で高く，群間差は 17.86%（95% CI：-3.10, 38.82）であった。
- 事前に定義した部分集団を用いて主要評価項目を解析した。ほとんどの部分集団において，52 週までに臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群と比較してエトラシモド群で高かった。

重要な副次評価項目

- 52 週までに内視鏡的改善を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群（7.1%）と比較してエトラシモド群（35.7%）で高く，群間差は 28.57%（95% CI：6.28, 50.86）であった。

- 52 週までに症候的寛解を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群（7.1%）と比較してエトラシモド群（39.3%）で高く，群間差は 32.14%（95% CI：9.58, 54.71）であった。

- 52 週までにステロイドフリー寛解を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群（7.1%）と比較してエトラシモド群（25.0%）で高く，群間差は 17.86%（95% CI：-3.10, 38.82）であった。

- 52 週までに粘膜治癒を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群（7.1%）と比較してエトラシモド群（28.6%）で高く，群間差は 21.43%（95% CI：-0.07, 42.92）であった。

- 臨床的寛解を維持していた治験参加者（12 週と 52 週の両方で臨床的寛解が認められた者）は，エトラシモド群で 2 例（7.1%）であり，プラセボ群では認められなかった。臨床的寛解を維持していた治験参加者の割合の群間差は 7.14%（95% CI：-2.40, 16.68）であった。

- 事前に定義した部分集団を用いて重要な副次評価項目を解析した。その結果，エトラシモドについて，おおむね一貫した有効性が示された。

その他の副次評価項目の結果については総括報告書概要を参照。

19.2.3. 安全性の結果

19.2.3.1. 有害事象

- TEAE は，エトラシモド群では 16 例（57.1%）に 50 件，プラセボ群では 8 例（57.1%）に 24 件認められた。このうち，治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された TEAE は，エトラシモド群の 3 例（10.7%）に 5 件認められ，プラセボ群では認められなかった（Table 98）。

- 因果関係を問わない TEAE の重症度は，プラセボ群の 1 例（7.1%）に Grade 3 の TEAE として潰瘍性大腸炎が 2 件認められた以外は，いずれも Grade 1 または Grade 2 であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の重症度はいずれも Grade 1 であった（Table 98）。

- エトラシモド群で 2 例以上に認められた因果関係を問わない TEAE は，頭痛［エトラシモド群 4 例（14.3%），プラセボ群 2 例（14.3%），以下同順］，倦怠感［3 例（10.7%），0 例］，発熱［3 例（10.7%），2 例（14.3%）］，潰瘍性大腸炎［2 例（7.1%），1 例（7.1%）］およびワクチン接種部位疼痛［2 例（7.1%），0 例］であった。

- 治験薬と関連ありと治験担当医師により判断された TEAE は，エトラシモド群の 3 例（10.7%）に 5 件認められ，内訳は，肝機能異常が 1 例に 1 件および COVID-19（新型コロナウイルス感染症）が 1 例に 2 件と，同一治験参加者に発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 件であった。これら 5 件の TEAE の重症度はいずれも Grade 1 であった。

特に注目すべき有害事象については総括報告書概要を参照。

有害事象の全件表は総括報告書 Table 27 を参照。

Table 98. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set)

Category	Placebo (N=14) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg (N=28) n (%) [m]
TEAEs	8 (57.1) [24]	16 (57.1) [50]
Related TEAEs[b]	0	3 (10.7) [5]
Serious TEAEs[c]	1 (7.1) [1]	1 (3.6) [1]
Related Serious TEAEs[b,c]	0	1 (3.6) [1]
TEAEs leading to death	0	0
Liver-related[d]	0	0
TEAEs leading to study treatment discontinuation	1 (7.1) [1]	0
Related[b]	0	0
Liver-related[d]	0	0
TEAEs leading to study treatment interruption	0	1 (3.6) [1]
Related[b]	0	1 (3.6) [1]
TEAEs by maximum severity[a]		
Grade 1	3 (21.4) [11]	10 (35.7) [40]
Grade 2	4 (28.6) [11]	6 (21.4) [10]
Grade 3	1 (7.1) [2]	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
Related TEAEs by maximum severity[a,b]		
Grade 1	0	3 (10.7) [5]
Grade 2	0	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
TEAEs by maximum relationship to study drug		
Not related	5 (35.7) [17]	11 (39.3) [41]
Unlikely related	3 (21.4) [7]	2 (7.1) [4]
Probably related	0	3 (10.7) [5]
Related	0	0

Abbreviations: % = n / N x 100; AE = adverse event; CTCAE = Control Terminology Criteria for Adverse Events; m = number of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with adverse event; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: TEAEs are defined as any adverse event that started or worsened in severity on or after the first dose of study treatment in Study APD334-308. Terms are coded using MedDRA version 24.1.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set by treatment.
a. Severity is classified using CTCAE, version 5.0.
b. AEs classified as "probably related" or "related" are counted as related. Missing relationship is counted as related.
c. Missing seriousness is counted as serious.

Table 98. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set)

Category	Placebo (N=14) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg (N=28) n (%) [m]

d. Liver-related TEAEs are defined as SOC being hepatobiliary disorders or PT being Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Transaminases abnormal, or Transaminases increased.

Source: 総括報告書本文Table 26.

19.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

19.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，エトラシモド群の 1 例（3.6%）に 1 件（Grade 1 の COVID-19）と，プラセボ群の 1 例（7.1%）に 1 件（Grade 3 の潰瘍性大腸炎）の合計 2 件認められた。

19.2.3.4. 有害事象による投与中止

エトラシモド群では治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。プラセボ群では，1 例（7.1%）が Grade 3 の非重篤な有害事象（潰瘍性大腸炎）により投与中止に至った。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

19.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン測定値，心電図データ，身体学的検査所見およびその他の安全性関連データのいずれについても，臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

- エトラシモド群の 3 例（18.8%）では，ヘモグロビン値による補正後の一酸化炭素肺拡散能がベースラインから 52 週までに 20%超低下した。
- Hy’s law の基準を満たす肝機能検査異常はいずれの群でも認められなかった。肝機能検査異常の発現割合について群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。
- エトラシモド群では絶対リンパ球数および好中球数の減少が認められた。
  - 絶対リンパ球数減少が認められた治験参加者の割合は，投与期を通じてプラセボ群と比較してエトラシモド群で高かった。エトラシモド群で絶対リンパ球数減少が認められた治験参加者の割合は投与期を通じて 90%を超え，16 週では 23 例（95.8%），20 週では 21 例（95.5%），24 週では 20 例（95.2%），32 週では 20 例（100%），40 週では 19 例（100%），48 週および 52 週では各 18 例（100%）であった。
  - エトラシモド群で好中球数減少が認められた治験参加者の割合は投与期を通じて約 30%であり，16 週では 7 例（29.2%），20 週では 7 例（31.8%），24 週では 5 例（23.8%），32 週では 5 例（25.0%），40 週では 6 例（31.6%），48 週では 4 例

（22.2%），52 週では 4 例（22.2%）であった。プラセボ群では 1 例（20.0%）で好中球数減少（24 週）が認められた。

- 好塩基球数，好酸球数，単球数，赤血球数および血小板数のいずれについても，エトラシモド群とプラセボ群で臨床的に意義のある差は認められなかった。
- 凝固検査値および尿検査値はおおむね基準範囲内であった。基準範囲外の検査値がわずかに観測されたが，一貫した傾向は認められなかった。
- 高度異常の基準を満たす心電図所見について，12 週と 52 週で顕著な変化パターンは認められなかった。52 週で認められた高度異常の心電図所見は，ベースラインから 30 msec 超の QT 間隔延長［エトラシモド群の 2 例（11.1%）］および第一度房室ブロック（エトラシモド群およびプラセボ群の各 1 例）であった。これらの第一度房室ブロックはいずれも有害事象としては報告されなかった（詳細は総括報告書本文 5.2.3.2 項参照）。治験期間中，心血管関連の TEAE は認められなかった。
- ベースライン時において臨床的に意義のある眼科的病歴を有する治験参加者は認められなかった。ベースライン時，12 週および 52 週における眼科検査パラメータについて，エトラシモド群とプラセボ群で臨床的に意義のある差は認められなかった。

19.3. 結論

<u>有効性</u>

中等症から重症の活動性 UC を有する日本人の成人治験参加者を対象にエトラシモド 2 mg の 1 日 1 回投与を行ったところ，プラセボと比較して，主要評価項目および重要な副次評価項目について臨床的に意義のある改善が認められた。

- 40 週間の継続投与終了時までに臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，エトラシモド群では 25.0%，プラセボ群では 7.1%であった。
- 重要な副次評価項目の解析から，エトラシモドが中等症から重症の活動性 UC の徴候・症状を改善することが示された。52 週までに内視鏡的改善，症候的寛解，ステロイドフリー寛解および粘膜治癒を達成した治験参加者の割合はいずれもエトラシモド群でプラセボ群より高く，52 週まで臨床的寛解を維持していた治験参加者の割合もエトラシモド群でプラセボ群より高かった。
- 部分集団解析から，主要評価項目および重要な副次評価項目についてエトラシモドのおおむね一貫した有効性が示された。

<u>安全性</u>

エトラシモド 2 mg の 1 日 1 回，最長 52 週間投与の安全性プロファイルは過去の治験と一致しており，新たな安全性上の問題は認められなかった。

- TEAE の発現割合はエトラシモド群とプラセボ群で同程度であった。重篤な有害事象および投与中止に至った TEAE の発現割合はいずれの群でも低かった。本治験では死亡例は認められなかった。

- 臨床検査値，バイタルサイン測定値および心電図パラメータについて，エトラシモドに起因する明らかに有害な傾向は認められなかった。

20. APD334-203 試験（5.3.5.1，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する日本人治験参加者を対象にエトラシモドの有効性および安全性を評価する第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，12 週間，用量設定試験

20.1. 試験概要

治験実施施設：48 施設（日本）

治験期間：2021 年 9 月 10 日～2023 年 10 月 6 日

開発段階：第 2 相

20.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 99 に示した。

Table 99. Objectives and Endpoints

Type	Objective	Endpoints
Primary		
Efficacy	To assess the efficacy of etrasimod at 2 doses (1 and 2 mg) on clinical remission in Japanese participants with moderately to severely active UC when administered for 12 weeks.	• The proportion of participants achieving clinical remission at Week 12
Secondary		
Efficacy	To assess the efficacy of etrasimod at 2 doses (1 and 2 mg) on endoscopic improvements, symptomatic remission, mucosal healing, clinical response and endoscopic normalization in Japanese participants with moderately to severely active UC when administered for 12 weeks.	• The proportion of participants achieving endoscopic improvement at Week 12 • The proportion of participants achieving symptomatic remission at Week 12 • The proportion of participants achieving 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
Other		
Safety	To assess the safety of etrasimod at 2 doses (1 and 2 mg) for 12 weeks in Japanese participants with moderately to severely active UC.	• Incidence and severity of AEs • Incidence and severity of laboratory abnormalities, and change from baseline in laboratory values (to include hematology, serum chemistry, coagulation, and urinalysis) • Incidence of clinically significant vital sign abnormalities and changes from baseline
PK	Evaluation of etrasimod PK and the effect of etrasimod on health-related patient-reported outcomes and biomarkers.	• Plasma concentrations of etrasimod were assessed from samples collected predose and 4 hours postdose (after 12-lead ECG) on Week 0/Day 1 • Plasma concentrations of etrasimod were assessed from samples collected predose (trough) at Weeks 2, 4, 8, and 12, and at 2- Week and 4-Week Follow-Up visits.

Table 99. Objectives and Endpoints

Type	Objective	Endpoints
PD		• Change from baseline in level of FCP at Weeks 2, 4, 8, and 12 • Change from baseline in level of hs-CRP at Weeks 2, 4, 8, and 12 • Change and percentage change from baseline in lymphocyte counts at Weeks 2, 4, 8, and 12

Health-related Patient-Reported Outcome		• Scores and change from baseline at Week 12 for the following:
		  • UC-PRO/SS, if available
		  • Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey, Version 2 physical and mental component and domain scores
		• The proportion of participants with UC-related hospitalizations
		• The proportion of participants requiring UC-related surgeries, including colectomy

Abbreviations: AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; FCP = fecal calprotectin; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); UC = ulcerative colitis; UC-PRO/SS = Ulcerative Colitis Patient-Reported Outcomes Signs and Symptoms.

20.1.2. 治験デザイン

本治験は，中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）の日本人治験参加者を対象にエトラシモド 1 mg および 2 mg の有効性および安全性を評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量設定試験であった。本治験は，28 日間のスクリーニング期，12 週間の導入療法期および 4 週間の追跡調査期から構成された。

12 週間の導入療法期の終了時に，12 週の有効性および安全性評価を行い，臨床的改善および臨床的寛解について評価した。12 週の評価が終了した後，治験参加者は，適格性基準をすべて満たす場合，任意で非盲検継続投与試験（APD334-303 試験）に移行できることとした。本治験を中止し，非盲検継続投与試験に参加しなかった治験参加者については，治験薬最終投与／早期中止来院から 2 週間後および 4 週間後に追跡調査来院を行った。

20.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～80 歳の日本人の男女で，スクリーニングの 3 ヵ月前までに UC と診断された，中等症から重症の活動性 UC 患者を本治験の組み入れに適格とした。中等症から重症の活動性 UC は，modified Mayo score（MMS）［Mayo Clinic score（MCS）を構成する 4 種類のサブスコアのうち，Physician’s Global Assessment（PGA）を除く 3 種類のサブスコアの合計点[a]］が 4～9 で，内

[a] 治験実施計画書本文 9.8.1 項から補足

視鏡スコア（endoscopic score：ES）が 2 以上かつ直腸出血（rectal bleeding：RB）サブスコアが 1 以上と定義した。治験参加者は，下記のいずれかのカテゴリーに該当する 1 種類以上の UC 治療薬に対し，効果不十分，効果消失または不耐であることとした。

1. 既存治療［生物学的製剤または Janus kinase（JAK）阻害薬未治療とする］

2. 生物学的製剤または JAK 阻害薬（既存治療歴の有無を問わない）

20.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

20.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 100 に示した。

被験薬として，臨床試験用エトラシモド 1 mg 錠および 2 mg 錠を使用した。

対照薬として，プラセボ錠を使用した。

Table 100. Study Interventions Administered

Investigational Product Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Strength/Potency	Dosage Form
APD334-203 Etrasimod 1 mg	N/A	[redacted]	1 mg	Tablet
APD334-203 Etrasimod 1 mg	N/A	[redacted]	1 mg	Tablet
APD334-203 Etrasimod 2 mg	N/A	[redacted]	2 mg	Tablet
APD334-203 Etrasimod 2 mg	N/A	[redacted]	2 mg	Tablet
APD334-203 Placebo	N/A	[redacted]	0 mg	Tablet
APD334-203 Placebo	N/A	[redacted]	0 mg	Tablet

Abbreviation: N/A = not applicable.

20.1.4.2. 用法および用量

エトラシモド 1 mg，2 mg またはプラセボを 1 日 1 回経口投与した。

20.1.4.3. 投与期間

12 週間

20.1.5. 統計解析方法

20.1.5.1. 解析対象集団[a]

スクリーニング集団：治験参加に関する同意文書に署名したすべての治験参加者と定義した。

[a] 統計解析計画書本文 5 項から補足

無作為化集団：いずれかの群に無作為化されたすべての治験参加者と定義した。本集団の治験参加者は，無作為化された群に基づいて解析した。

Full Analysis Set（FAS）：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。本集団の治験参加者は，実際に受けた治療にかかわらず，無作為化された群に基づいて解析した。

Per Protocol Set（PPS）：FAS の治験参加者のうち，治験実施計画書を遵守したすべての者と定義した。本集団は，主要評価項目の補足的解析に用いた。この補足的解析では，重大な治験実施計画書からの違反および逸脱が主要な結果に及ぼす影響を評価した。

Modified Full Analysis Set（mFAS）：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン値と無作為化後の測定値が 1 つ以上得られたすべての者と定義した。本集団の治験参加者は，実際に受けた治療にかかわらず，無作為化された群に基づいて解析した。なお，評価項目ごとに本集団への採用に必要なデータが異なるため，評価項目によって異なる mFAS が設定される可能性があった。

薬物動態（pharmacokinetics：PK）解析対象集団：安全性解析対象集団の治験参加者のうち，定量可能な投与後のエトラシモド濃度が 1 つ以上得られ，エトラシモド濃度に影響する可能性がある治験実施計画書違反あるいは事象がないすべての者と定義した。

安全性解析対象集団：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。本集団の治験参加者は，無作為化された群にかかわらず，実際に受けた治療に基づいて解析した。すべての安全性解析に本集団を用いた。

20.1.5.2. 統計解析

有効性

主要評価項目および副次評価項目の解析は，FAS のうちベースラインの MMS が 5～9 の治験参加者を対象とした。補足的解析として，PPS のうちベースラインの MMS が 5～9 の治験参加者を対象に主要評価項目について同様の解析を行うとともに，FAS のうちベースラインの MMS が 4～9 の治験参加者を対象に主要評価項目および副次評価項目について同様の解析を行った。有効性の結果は，各評価項目を達成した治験参加者の例数および割合，エトラシモド群とプラセボ群の割合の差およびその 95%信頼区間（confidence interval：CI）ならびにオッズ比およびその 95% CI を用いて示した。

薬物動態

血漿中濃度の実測値の記述統計量を時間および群別に示した。

安全性

安全性データはすべて一覧表に示し，群別に要約した。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 25.1 を用いて読み替え，器官別大分類（System Organ Class：SOC）および基本語（Preferred Term：PT）別に分類した。肝酵素検査値，腎機能

検査値および血液学的検査値など，関連する臨床検査値はグループ化して提示した。個別の検査結果は一覧表に示し，基準範囲外の検査値には印を付した。シフトテーブルを作成し，ベースラインからの変化量について個別の解析結果を示した。バイタルサイン測定値および 12 誘導心電図データのベースラインからの変化量を要約した。異常なバイタルサイン測定値および基準範囲外の心電図データの発現割合を集計した。

20.2. 試験結果

20.2.1. 治験参加者の内訳および特性[a]

治験参加者の内訳を Table 101 に示した。

54 例が無作為化され，治験薬の投与を受けた。このうち 51 例が治験薬の投与および治験を完了した。プラセボ群の 2 例が有害事象により治験薬の投与を中止し，エトラシモド 1 mg 群の 1 例が「その他」の理由（個人的な事情による同意撤回）により治験薬の投与を中止した。これらの 3 例はいずれも治験中止に至った。

治験薬の投与を完了した 51 例（エトラシモド 1 mg 群 16 例，エトラシモド 2 mg 群 19 例，プラセボ群 16 例）のうち，48 例が非盲検継続投与試験（APD334-303 試験）に移行した。

[a] 総括報告書本文 4.1.項から補足

Table 101. Participant Disposition (Randomized Set)

	Placebo (N = 18) n (%)	Etrasimod 1 mg (N = 17) n (%)	Etrasimod 2 mg (N = 19) n (%)	Total (N = 54) n (%)
Participants Treated	18 (100.0)	17 (100.0)	19 (100.0)	54 (100.0)
Participants Who Completed Treatment	16 (88.9)	16 (94.1)	19 (100.0)	51 (94.4)
Participants Who Discontinued Treatment	2 (11.1)	1 (5.9)	0	3 (5.6)
Reasons for Discontinuing Treatment				
Adverse Event	2 (11.1)	0	0	2 (3.7)
Withdrawal by Participant or Parent/Guardian	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0
Study Termination by Sponsor	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Participant Has Not Met the Discharge Criteria on Day 1 or Day 2	0	0	0	0
Other	0	1 (5.9)	0	1 (1.9)
Participants Who Completed the Study	16 (88.9)	16 (94.1)	19 (100.0)	51 (94.4)
Participants Who Discontinued the Study	2 (11.1)	1 (5.9)	0	3 (5.6)
Reasons for Discontinuing the Study				
Adverse Event	2 (11.1)	0	0	2 (3.7)
Withdrawal by Participant or Parent/Guardian	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0
Study Termination by Sponsor	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
Participant Has Not Met the Discharge Criteria on Day 1 or Day 2	0	0	0	0
Other	0	1 (5.9)	0	1 (1.9)

Table 101. Participant Disposition (Randomized Set)

	Placebo (N = 18) n (%)	Etrasimod 1 mg (N = 17) n (%)	Etrasimod 2 mg (N = 19) n (%)	Total (N = 54) n (%)
Participants Continued to Another Etrasimod Study[a]	16 (88.9)	14 (82.4)	18 (94.7)	48 (88.9)
APD334-303 (OLE)	16 (88.9)	14 (82.4)	18 (94.7)	48 (88.9)

Abbreviation: OLE = open-label extension.
a. Including participants who complete Study APD334-203.
Note: Percentages are based on the number of participants in the analysis set.
Source: 総括報告書本文Table 3

治験参加者はすべて日本人であった。いずれの群でも女性より男性が多く，男性治験参加者の割合は，エトラシモド 1 mg 群で 64.7%，エトラシモド 2 mg 群で 57.9%，プラセボ群で 72.2%であった。ほとんどの治験参加者は 18～64 歳であった。全体での年齢の平均値［標準偏差（standard deviation：SD）］は 43.3（12.45）歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）の中央値は 22.06 kg/m^2（範囲：17.3～36.3 kg/m^2）であった。

いずれの治験参加者もスクリーニングの 3 ヵ月前までに UC と診断されており，中等症から重症の活動性 UC（MMS が 4～9 で，ES が 2 以上かつ RB サブスコアが 1 以上）を有していた。UC に関するベースライン特性は群間でおおむね類似しており，UC の罹患期間の平均値（SD）は 6.35（6.774）年であった。MMS の平均値（SD）は，エトラシモド 1 mg 群で 6.2（1.24），エトラシモド 2 mg 群で 6.3（1.16），プラセボ群で 5.7（1.36）であった。total Mayo score（TMS：MCS を構成する 4 種類のサブスコアの合計点[a]）の平均値（SD）は，エトラシモド 1 mg 群で 8.0（1.50），エトラシモド 2 mg 群で 8.1（1.39），プラセボ群で 7.5（1.54）であった。

UC 以外で多く認められた病歴（全体で 10%超）は，高血圧（16.7%），季節性アレルギー，頭痛および高尿酸血症（各 13.0%）ならびに胃食道逆流性疾患および閉経（各 11.1%）であった。

46 例が治験参加前の直近 12 ヵ月間にコルチコステロイド薬の投与を受けていた。コルチコステロイド薬による治療を中止した 45 例において，多く認められた中止理由は，「その他」の理由［30 例（66.7%）］および効果不十分［26 例（57.8%）］であった。前治療の種類別の無効例の割合は，経口 5-アミノサリチル酸のみが 11.1%，抗 tumor necrosis factor（TNF）薬が 7.4%，抗 TNF 薬またはベドリズマブが 11.1%であり，いずれも割合は低かった。ほとんどの治験参加者［44 例（81.5%）］が生物学的製剤または JAK 阻害薬未治療であった。

[a] 治験実施計画書本文 9.8.1 項から補足

20.2.2. 有効性の結果

主要評価項目

FAS のうちベースラインの MMS が 5～9 の治験参加者において，12 週までに臨床的寛解を達成した治験参加者（レスポンダー）の割合は，プラセボ群（0 例）と比較して，エトラシモド 1 mg 群［1/15 例（6.7%）］およびエトラシモド 2 mg 群［5/19 例（26.3%）］で高く，プラセボ群との差は，エトラシモド 1 mg 群で 6.7%（95% CI：−5.96, 19.29），エトラシモド 2 mg 群で 26.3%（95% CI：6.52, 46.12）であった。

FAS のうちベースラインの MMS が 4～9 の治験参加者ならびに mFAS および PPS のうちベースラインの MMS が 5～9 の治験参加者を対象とした補足的解析でも同様の結果が得られた。

FAS のうちベースラインの MMS が 5～9 の治験参加者を対象に，事前に規定した部分集団を用いて臨床的寛解の評価を行った。いずれの部分集団でもレスポンダーの例数は，エトラシモド群でプラセボ群より 1 例以上多く，プラセボに対するエトラシモドの良好な有効性が一貫して示された。

副次評価項目

FAS のうちベースラインの MMS が 5～9 の治験参加者での副次評価項目の結果は下記のとおりであった。

- 12 週までに内視鏡的改善を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群（0 例）と比較して，エトラシモド 1 mg 群［1/15 例（6.7%）］およびエトラシモド 2 mg 群［5/19 例（26.3%）］で高く，プラセボ群との差は，エトラシモド 1 mg 群で 6.7%（95% CI：−5.96, 19.29），エトラシモド 2 mg 群で 26.3%（95% CI：6.52, 46.12）であった。

- 12 週までに症候的寛解を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群（0 例）と比較して，エトラシモド 1 mg 群［3/15 例（20.0%）］およびエトラシモド 2 mg 群［6/19 例（31.6%）］で高く，プラセボ群との差は，エトラシモド 1 mg 群で 20.0%（95% CI：−0.24, 40.24），エトラシモド 2 mg 群で 31.6%（95% CI：10.68, 52.48）であった。

- 12 週までに粘膜治癒を達成した治験参加者は，プラセボ群で 0 例に対し，エトラシモド 1 mg 群およびエトラシモド 2 mg 群では各 1 例であった。

- 12 週までに臨床的改善を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群［1/14 例（7.1%）］と比較して，エトラシモド 1 mg 群［5/15 例（33.3%）］およびエトラシモド 2 mg 群［10/19 例（52.6%）］で高く，プラセボ群との差は，エトラシモド 1 mg 群で 26.2%（95% CI：−1.22, 53.60），エトラシモド 2 mg 群で 45.5%（95% CI：19.30, 71.68）であった。

- 12 週までに内視鏡所見の正常化を達成した治験参加者は認められなかった。

20.2.3. 薬物動態の結果

エトラシモドの経口投与後，血漿中エトラシモド濃度は 2 週までに定常状態に到達し，導入療法期を通じて維持された。2 週から 12 週までの定常状態のトラフ濃度に基づく平均定常状態ト

ラフ濃度（average steady-state trough concentration based on steady-state trough concentration from Week 2 to Week 12：$C_{trough,ss,W2\text{-}W12}$）について，エトラシモド 1 mg と 2 mg の間で明らかな用量比例性が認められ，幾何平均値はエトラシモド 1 mg 群で 30.30 ng/mL，エトラシモド 2 mg 群で 71.60 ng/mL であった。$C_{trough,ss,W2\text{-}W12}$ の幾何平均値は，女性で男性より高く，体重の差によるものと考えられた。いずれの用量でも，$C_{trough,ss,W2\text{-}W12}$ と体重の間に負の相関が示された。$C_{trough,ss,W2\text{-}W12}$ と年齢の間には明らかな相関は認められなかった。

エトラシモドの定常状態の血漿中濃度が上昇するにつれ，MMS のベースラインからの減少量が大きくなり，約 80 ng/mL で減少量が最大であった。一方，約 80 ng/mL 超では，さらなる減少がみられるものの減少幅は比較的小さかった。

エトラシモドの定常状態の血漿中濃度が約 25～90 ng/mL の範囲で，絶対リンパ球数のベースラインからの減少率が最大であった。一方，約 25～90 ng/mL 超では，さらなる減少がみられるものの減少幅は比較的小さかった。

20.2.4. 薬力学の結果

エトラシモドの投与を受けた治験参加者において，絶対リンパ球数の減少が示された。エトラシモド 1 mg 群およびエトラシモド 2 mg 群における絶対リンパ球数のベースラインからの減少率の平均値（SD）は，2 週でそれぞれ 30.6%（19.8%）および 47.4%（16.2%），4 週で 39.2%（16.8%）および 53.4%（17.4%），8 週で 30.0%（40.5%）および 48.3%（22.1%），12 週で 36.6%（33.2%）および 54.8%（16.7%）であった。

便中カルプロテクチン（fecal calprotectin：FCP）および高感度 C 反応性タンパク質（high-sensitivity C-reactive protein：hs-CRP）について群間で比較したところ，導入療法期において顕著な変化は認められなかった。

20.2.5. その他の結果

健康関連の患者報告アウトカムの結果については総括報告書概要を参照。

20.2.6. 安全性の結果

20.2.6.1. 有害事象

TEAE の要約を Table 102 に示した[a]。

治験薬と「関連あり」または「おそらく関連あり」と判断された TEAE を，治験薬と関連のある TEAE とみなした。また，治験薬との因果関係が不明の TEAE も，治験薬と関連のある TEAE とみなした。

[a]本治験完了後に報告された，エトラシモド2 mg群の1例に治験中に発現したドライアイ（Grade 2，治験薬と関連なし）のTEAEは本表に含まれない（詳細は総括報告書Errataを参照）。

因果関係を問わない TEAE

- 因果関係を問わない TEAE が認められた治験参加者の割合は，群間で同程度であった。いずれの TEAE も重症度は Grade 1 または Grade 2 であった。

- SOC 別で多く認められた TEAE（エトラシモド 1 mg 群とエトラシモド 2 mg 群を合わせて 10%超）は，「胃腸障害」および「感染症および寄生虫症」［各 5/36 例（13.9%）］ならびに「一般・全身障害および投与部位の状態」および「臨床検査」［各 4/36 例（11.1%）］であった。

- エトラシモド 1 mg 群とエトラシモド 2 mg 群を合わせて 2 例以上に認められた PT 別の TEAE は，口内炎［エトラシモド 1 mg 群の 2/17 例（11.8%）］および倦怠感［エトラシモド 1 mg 群の 1/17 例（5.9%）およびエトラシモド 2 mg 群の 1/19 例（5.3%）］であった。

治験薬と関連のある TEAE

- 治験薬と関連のある TEAE は全体で 7 例に認められた。湿疹（Grade 2）を除き，いずれも重症度は Grade 1 であった。

- 治験薬と関連のある TEAE は，エトラシモド 1 mg 群の 2 例（湿疹および発疹），エトラシモド 2 mg 群の 4 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，徐脈，肝機能異常および鼻出血）およびプラセボ群の 1 例（悪心）に認められた。いずれの TEAE も 1 例ずつに認められた。

特に注目すべき有害事象については総括報告書概要を参照。

有害事象の全件表は総括報告書 Table 14.3.1.6 を参照。

Table 102. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set)

Category	Placebo (N = 18) n (%) [m]	Etrasimod 1 mg (N = 17) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg (N = 19) n (%) [m]	Etrasimod Total (N = 36) n (%) [m]
TEAEs	10 (55.6) [16]	9 (52.9) [15]	13 (68.4) [21]	22 (61.1) [36]
Related TEAEs[a]	1 (5.6) [1]	2 (11.8) [2]	4 (21.1) [5]	6 (16.7) [7]
Serious TEAEs[b]	0	0	0	0
Related Serious TEAEs[a,b]	0	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0
Liver-related[c]	0	0	0	0
TEAEs Leading to Study Treatment Discontinuation	2 (11.1) [2]	0	0	0
Related[a]	0	0	0	0
Liver-related[c]	0	0	0	0
TEAEs Leading to Study Treatment Interruption	0	0	0	0
Related[a]	0	0	0	0
TEAEs by Maximum Severity[d]				
Grade 1	5 (27.8) [11]	6 (35.3) [12]	11 (57.9) [19]	17 (47.2) [31]
Grade 2	5 (27.8) [5]	3 (17.6) [3]	2 (10.5) [2]	5 (13.9) [5]
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Related TEAEs by Maximum Severity[a,d]				
Grade 1	1 (5.6) [1]	1 (5.9) [1]	4 (21.1) [5]	5 (13.9) [6]
Grade 2	0	1 (5.9) [1]	0	1 (2.8) [1]
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
TEAEs by Maximum Relationship to Study Treatment				
Not Related	6 (33.3) [10]	6 (35.3) [10]	4 (21.1) [8]	10 (27.8) [18]
Unlikely Related	3 (16.7) [5]	1 (5.9) [3]	5 (26.3) [8]	6 (16.7) [11]
Probably Related	1 (5.6) [1]	2 (11.8) [2]	4 (21.1) [5]	6 (16.7) [7]
Related	0	0	0	0
Treatment-emergent AESI	1 (5.6) [1]	0	1 (5.3) [1]	1 (2.8) [1]

Table 102. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set)

Category	Placebo (N = 18) n (%) [m]	Etrasimod 1 mg (N = 17) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg (N = 19) n (%) [m]	Etrasimod Total (N = 36) n (%) [m]

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; m = number of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a. Adverse events classified as "probably related" or "related" are counted as related. Missing relationship is counted as related.
b. Missing seriousness is counted as serious.
c. Liver-related TEAEs are defined as SOC being hepatobiliary disorders or PT being Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Transaminases abnormal, or Transaminases increased.
d. Severity is classified using CTCAE, version 5.0, ie, Grade 1 for mild, Grade 2 for moderate, Grade 3 for severe, Grade 4 for life-threatening, Grade 5 for death related to adverse event.

Notes: TEAEs are defined as any adverse event that started or worsened in severity on or after the first dose of study treatment. Terms are coded using MedDRA version 25.1.
Percentages are based on the number of participants in the analysis set.
Source: 総括報告書本文Table 11.

20.2.6.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

20.2.6.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

20.2.6.4. 有害事象による投与中止

プラセボ群の 2 例で治験薬の投与中止に至った TEAE（いずれも潰瘍性大腸炎）が認められたが，治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった。

20.2.6.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

- プラセボ群と比較してエトラシモド群で多く認められた生化学的検査値の異常は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加および γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。Hy's law の基準を満たす潜在的な薬剤性肝障害の治験参加者は認められなかった。クレアチニン，総コレステロール，グルコース，クレアチンキナーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼおよびビリルビンの値はおおむね基準範囲内であり，群間で比較した際に，経時的な傾向（増加または減少）は認められなかった。

- ヘモグロビン，血小板，好塩基球，好酸球，赤血球，単球，好中球および凝固検査値は，治験期間を通じておおむね基準範囲内であった。エトラシモド投与後に末梢血中絶対リンパ球数の減少が認められたが，これは on-target の薬力学的効果と考えられた。

- 尿検査値はベースラインから大きく変化せず，治験期間中，尿検査値に関連する有害事象は認められなかった。

- 本治験では，バイタルサイン測定値，心電図データ，身体学的検査所見およびその他の安全性関連の評価項目について，臨床的に意義のある所見は認められなかった。想定内であったエトラシモドの初回投与の影響（心拍数および血圧の低下）を除き，評価結果は群間で類似していた。

- 肺機能検査値の異常が認められた治験参加者の割合はいずれの群でも低かった。肺機能検査値の著しい異常として，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の各 1 例で，一酸化炭素肺拡散能がベースラインから 12 週までに 20%超低下したが，臨床的に重要ではないと治験担当医師により判断された。

- 光干渉断層計による眼科的検査所見について，ベースラインと 12 週の結果を比較したところ，いずれの群でも臨床的に意義のある差は認められなかった。

- 本治験では，治験参加者に妊娠は認められなかった。エトラシモド 1 mg 群の男性治験参加者 1 例で，女性パートナーの妊娠が認められた。女性パートナーは正期産で出産し，新生児に先天性欠損は認められなかった。男性治験参加者に対する治験薬投与に関して，女性パートナーの妊娠に伴う措置は実施されなかった[a]。

20.3. 結論

中等症から重症の活動性 UC の日本人治験参加者において，エトラシモド 1 mg および 2 mg の 1 日 1 回最長 12 週間投与はおおむね安全かつ有効であった。

有効性

エトラシモド 1 mg または 2 mg の 1 日 1 回 12 週間投与により，プラセボと比較して，主要評価項目および副次評価項目の改善が認められた。

- 12 週までに臨床的寛解を達成した治験参加者は，プラセボ群で 0 例に対し，エトラシモド 1 mg 群では 1/15 例（6.7%），エトラシモド 2 mg 群では 5/19 例（26.3%）であった。

- 重要な副次評価項目の解析から，12 週までに内視鏡的改善，症候的寛解，粘膜治癒および臨床的改善を達成した治験参加者の割合はエトラシモド群で高いことが示され，エトラシモドが中等症から重症の活動性 UC の徴候・症状を改善することが示された。

- 主要評価項目および重要な副次評価項目のレスポンダーの割合は，エトラシモド 2 mg 群でエトラシモド 1 mg 群より数値的に高かった。

薬物動態

- エトラシモド 1 mg と 2 mg の間で $C_{trough,ss,W2\text{-}W12}$ について用量比例性が認められた。

[a] 総括報告書本文 5.2.2.4 項から補足

安全性

治験期間を通じて，エトラシモド 1 mg および 2 mg の忍容性はおおむね良好であった。本治験で得られたエトラシモド 1 mg および 2 mg の安全性の結果は，エトラシモドの既知の安全性プロファイルと整合した。

- TEAE の発現割合および重症度は，エトラシモド群とプラセボ群で同程度であった。いずれの TEAE も重症度は Grade 1 または Grade 2 であった。治験期間中，死亡および重篤な有害事象はいずれも認められなかった。

- エトラシモドの既知の薬力学的効果に関連する臨床検査値を除き，臨床検査値，バイタルサイン測定値および心電図データについて，エトラシモドに関連する明らかに好ましくない傾向は認められなかった。

21. ES101002 試験（5.3.5.1，参考資料）

治験の標題：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する治験参加者を対象に導入療法および維持療法としてのエトラシモドの有効性および安全性を評価する第 3 相，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，多施設共同試験

21.1. 試験概要

治験実施施設：中国，台湾，韓国

治験期間：

導入期：2019 年 9 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（主要評価終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

維持期：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～2024 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発段階：第 3 相

21.1.1. 目的[a]

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 103 に示した。

[a] 維持期，非盲検期および安全性追跡調査期については治験実施計画書第 5.0 改訂版 2.7 項，2.8 項，2.10 項，2.13 項，3.7 項，3.8 項および 3.10 項から補足

Table 103. Objectives and Endpoints

Type	Objective	Endpoint
Induction Period		
Efficacy		
Primary	To assess the efficacy of etrasimod, as compared with placebo, when administered for 12 weeks on clinical remission (MMS) in subjects with moderately to severely active UC.	The proportion of subjects with clinical remission at Week 12
Key Secondary	To assess the efficacy of etrasimod, compared with placebo, when administered for 12 weeks on endoscopic improvement and clinical response (MMS) in subjects with moderately to severely active UC.	The proportion of subjects with endoscopic improvement at Week 12 The proportion of subjects with clinical response at Week 12
Safety		
	To assess the safety profile of etrasimod induction treatment after daily doses of 2 mg for 12 weeks in subjects with moderately to severely active UC.	AEs, SAEs, vital signs, physical examinations, results of standard laboratory tests (clinical chemistry, hematology, coagulation, urinalysis, etc.), pulmonary function tests, ophthalmology assessments, and result of 12-lead ECGs.
Maintenance Period		
Efficacy		
Primary	To demonstrate the efficacy of etrasimod, as compared with placebo, on clinical remission (MMS) at maintenance period week 40 in subjects with moderately to severely active UC.	Proportion of subjects with clinical remission (MMS) at maintenance period week 40
Key Secondary	To demonstrate efficacy of etrasimod compared with placebo on endoscopic improvement at maintenance period week 40 in subjects with moderately to severely active UC.	Proportion of subjects with endoscopic improvement at maintenance period week 40
	To demonstrate the efficacy of etrasimod, as compared with placebo, on clinical response (MMS) at maintenance period week 40 in subjects with moderately to severely active UC.	Proportion of subjects with clinical response (MMS) at maintenance period week 40
Safety		
	To assess the safety profile of etrasimod maintenance period.	AEs, SAEs, vital signs, physical examinations, results of standard laboratory tests (clinical chemistry, hematology, coagulation, urinalysis, etc.), pulmonary function tests, ophthalmology assessments, and result of 12-lead ECGs.
Open-Label Period		
Safety		
	To evaluate the safety and tolerability in subjects who receive etrasimod OL treatment.	AEs, SAEs, vital signs, physical examinations, results of standard laboratory tests (clinical chemistry, hematology, coagulation, urinalysis, etc.), pulmonary function, ophthalmology assessments, and result of 12-lead ECGs

Abbreviations: AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; MMS = modified Mayo score; OL = open-label; SAE = serious adverse event; UC = ulcerative colitis

21.1.2. 治験デザイン

下記の治験デザインは治験実施計画書の最終版（第 5.0 改訂版）に基づくものであるが，第 2.0 改訂版，第 3.0 改訂版および第 4.0 改訂版に基づいて組み入れられた治験参加者も存在した。

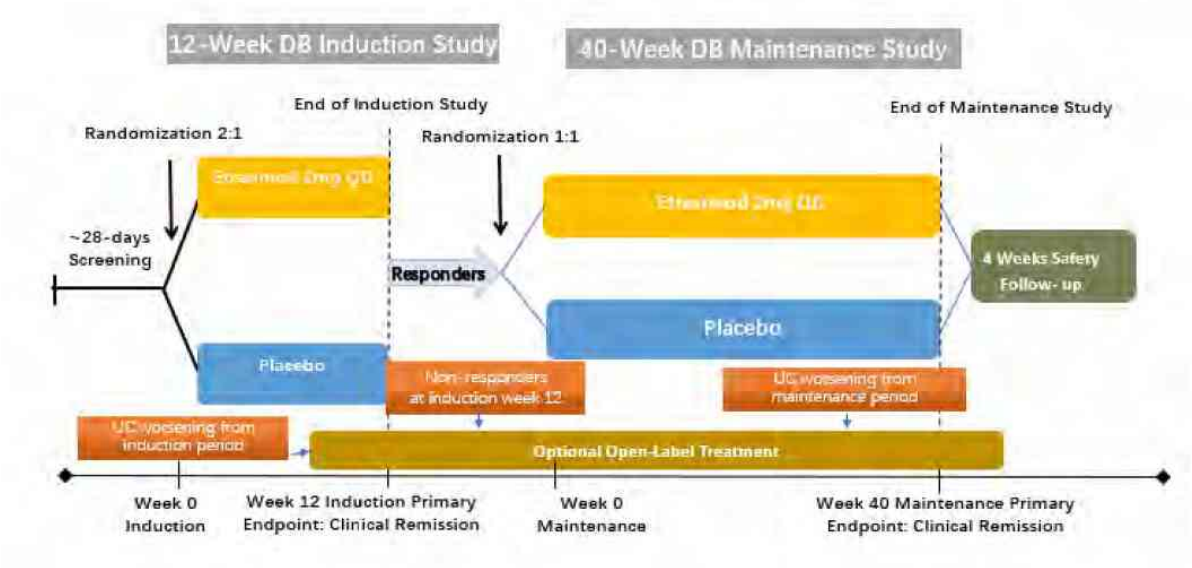
本治験は，中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）の治験参加者を対象にエトラシモド 2 mg の有効性および安全性を評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。本治験は導入期，維持期，非盲検期および安全性追跡調査期から構成された[a]。導入期では，適格な治験参加者をエトラシモド 2 mg または外観上識別不能なプラセボの 1 日 1 回最長 12 週間投与のいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付けた。導入期を完了し，12 週時にレスポンダーであった治験参加者を 40 週間の維持期に組み入れ，エトラシモド 2 mg または外観上識別不能なプラセボの 1 日 1 回最長 40 週間投与のいずれかに 1：1 の比で再度無作為に割り付けた。

導入期にノンレスポンダーであった，または投与期間中に UC 悪化（導入期の総括報告書本文 9.3.3 項参照）が認められた治験参加者は，非盲検投与期に参加する機会を得た。

すべての治験参加者は，治験薬最終投与後，4 週間の追跡調査来院を行った。

本治験のデザインは下記の通りであった。

Figure 6. Study Design



本治験への組み入れは，中等症から重症の活動性 UC の確認に基づいて行った。中等症から重症の活動性 UC の定義は，modified Mayo score（MMS）が 4～9 で，内視鏡スコア（endoscopic score：ES）が 2 以上かつ直腸出血（rectal bleeding：RB）スコアが 1 以上とした。

[a] 導入期の総括報告書本文 9.1 項から補足

治験参加者は，1 種類以上の UC 治療薬に対し，効果不十分，効果消失または不耐のいずれかであることとした（定義は 21.1.3 項参照）。

導入期の無作為化時は，（a）生物学的製剤またはヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬による前治療の有無，（b）ベースライン時における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）に基づいて層別化した。

導入期の規定の来院は，0 週（第 1 日）と，2，4，8 および 12 週に行った。主要評価項目および重要な副次評価項目は 12 週に評価した。安全性の評価は各来院日に実施するとともに，治験担当医師の判断で適宜行った。

維持期は，臨床的改善および臨床的寛解を維持するためのエトラシモドの有効性および安全性を確認するために計画され，維持療法期（0 週～40 週）および治験終了期［40 週または早期中止来院（安全性および有効性の評価）］から構成された。

維持期の無作為化時は，（a）導入期前の生物学的製剤または JAK 阻害薬による治療の有無，（b）導入期ベースライン時におけるコルチコステロイド併用の有無，（c）導入期の治療（エトラシモドまたはプラセボ）に基づいて層別化した。

維持期の規定の来院は，0，4，8，12，16，20，24，28，32，36 および 40 週／早期中止時に行った。安全性の評価は各来院日に実施するとともに，治験担当医師の判断で適宜行った。

任意の非盲検投与期は，エトラシモドの安全性データを収集するために計画された。治験参加者は，以下の 3 群のいずれかに分類された場合に，任意の非盲検投与期に参加してエトラシモド 2 mg 投与を受ける機会を得ることとした。

- 投与群 1a：導入期に UC 悪化が認められた治験参加者（40 週間の任意の非盲検エトラシモド 2 mg 投与）
- 投与群 1b：12 週間の二重盲検投与を完了したが，12 週時に臨床的改善を達成しなかった治験参加者（40 週間の任意の非盲検エトラシモド 2 mg 投与）
- 投与群 2：維持期に UC 悪化が認められた治験参加者（最短 12 週間，最長 32 週間の任意の非盲検エトラシモド 2 mg 投与）
  - 維持期の 20 週以前に UC 悪化により治験を中止した治験参加者は，任意で 32 週間エトラシモド投与を受けることとした。
  - 維持期の 20 週より後に UC 悪化により治験を中止した治験参加者は，任意で 12 週間エトラシモド投与を受けることとした。

安全性追跡調査期は，導入期，維持期または任意の非盲検投与期のいずれか遅い方の治験薬最終投与後に，すべての治験参加者に対し義務づけられた。

- 治験薬最終投与後 4 週間

21.1.3. 診断および主な組み入れ基準

中等症から重症の活動性 UC を有する 18～75 歳の男女を本治験の組み入れに適格とした[a]。主な選択基準を以下に示す。

- スクリーニングの 3 ヵ月以上前に内視鏡検査および組織学的検査で UC と診断された者
- 内視鏡検査で，10 cm 以上の直腸病変を伴う活動性 UC と確定された者。ベースライン時にのみ直腸炎を有し，中等症から重症の疾患に該当する内視鏡所見および RB の基準を含め，その他の適格性基準を満たす者については，全組み入れ例の 10%を上限とした。
- MMS が 4～9 で，ES が 2 以上かつ RB サブスコアが 1 以上の者
- 既存治療（経口 5-アミノサリチル酸，コルチコステロイドおよび免疫抑制薬）または生物学的製剤［抗 tumor necrosis factor（TNF）薬，抗インテグリン抗体，抗インターロイキン 12/23 抗体］もしくは JAK 阻害薬のうち 1 種類以上に対し効果不十分，効果消失または不耐の者

効果不十分，効果消失および不耐の定義は下記のとおりであった。

- 効果不十分：現行の添付文書または施設の標準療法による用量で導入レジメンを完了後も活動性 UC の持続的な徴候・症状が認められる
- 効果消失：過去に臨床的ベネフィットが得られたが，その後の治療中に活動性 UC の症状が再発した（臨床的ベネフィットが得られたが治療を中止した場合は不適格とした）
- 不耐：UC 治療薬の減量または投与中止に至った有害事象（注入/注射関連反応，脱髄，うっ血性心不全，感染症，その他の関連する有害事象など）が認められる

維持期の組み入れ基準は，12 週間の導入期を完了し，導入期の 12 週時に臨床的改善を達成した治験参加者とした。

21.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

21.1.4.1. 治験薬およびロット番号[b]

導入期：

被験薬として，臨床試験用エトラシモド 2 mg 錠（ロット番号：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]）を使用した。

[a] 導入期の総括報告書本文 9.3 項から補足

[b] 導入期の総括報告書 Appendix 16.1.6 から補足

対照薬として，外観上識別不能なプラセボ（ロット番号：[redacted]）を使用した。

維持期：

被験薬として，臨床試験用エトラシモド 2 mg 錠（ロット番号：[redacted]）を使用した。

対照薬として，外観上識別不能なプラセボ（ロット番号：[redacted]）を使用した。

21.1.4.2. 用法および用量

エトラシモド 2 mg 錠または外観上識別不能なプラセボを 1 日 1 回経口投与した。

21.1.4.3. 投与期間

各治験参加者について，計画された導入期の治験期間は約 16 週間であり，最長 28 日間のスクリーニング期と 12 週間の導入療法期から構成された。維持期の投与期間は 40 週間，非盲検期の投与期間は最長 40 週間とした[a]。

21.1.5. 統計解析方法

21.1.5.1. 解析対象集団（導入期）[b]

Full Analysis Set（FAS）：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。本集団の治験参加者は，実際に受けた治療にかかわらず，無作為化された群に基づいて解析した。

Per Protocol Set（PPS）：FAS の治験参加者のうち，本治験の主要目的の評価に重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められた治験参加者を除外したすべての者と定義した。

治験完了者集団：投与期を完了し，12 週時の有効性の主要評価項目の測定値を有するすべての者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。すべての安全性解析に本集団を用いた。本集団の治験参加者は，無作為化された群にかかわらず，実際に受けた治療に基づいて解析した。

[a] 治験実施計画書第 5.0 改訂版 6.1 項から補足

[b] 導入期の総括報告書本文 9.7.1 項から補足

21.1.5.2. 解析対象集団（維持期）[a]

FAS：無作為化された治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。導入期の 12 週時にノンレスポンダーであったが，維持期に参加した治験参加者は FAS から除外した。本集団の治験参加者は，実際に受けた治療にかかわらず，無作為化された群に基づいて解析した。

PPS：FAS の治験参加者のうち，本治験の主要目的の評価に重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められた治験参加者を除外したすべての者と定義した。

治験完了者集団：投与期を完了し，40 週時の有効性の主要評価項目の測定値を有するすべての者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての者と定義した。すべての安全性解析に本集団を用いた。本集団の治験参加者は，無作為化された群にかかわらず，実際に受けた治療に基づいて解析した。

21.1.5.3. 統計解析（導入期）

<u>有効性</u>

有効性の主要評価項目である導入期の 12 週時に臨床的寛解（MMS）が認められた治験参加者の割合を 95%信頼区間（confidence interval：CI）とともに群別に示した。電子症例報告書（electronic case report form：eCRF）に記載された導入期の層別因子（ベースライン時の経口コルチコステロイド併用，生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療，およびベースライン時の疾患活動性）により層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）カイ二乗検定，または層別のセル度数が小さい場合は Fisher の正確検定を用いて，臨床的寛解（MMS）率の差（エトラシモドープラセボ）およびその 95% CI を推定し，治療効果について片側有意水準$\alpha = 0.025$ で検定した。適切な場合には，CMH カイ二乗検定の p 値および相対リスクをその両側 95% CI とともに示した[b]。

主要な帰無仮説は，治験集団におけるエトラシモド群の 12 週時臨床的寛解率がプラセボ群以下であることとした。対立仮説は，エトラシモド群の 12 週時臨床的寛解率がプラセボ群を上回ることとした。主要評価項目および副次評価項目の検定では，family-wise の第 1 種の過誤確率を片側有意水準 0.025 で制御した。

<u>安全性</u>

安全性データはすべて，群別に一覧表および要約表で示した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 25.1 以上を用いて読み替え，器官別大分類（System Organ Class：SOC）および基本語（Preferred Term：PT）別に要約した。重症度の分類には，有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Event：CTCAE）バージョン 5.0，または治験実施計画書 8.3 項（導入期の総括報告書 Appendix

[a] 維持期の総括報告書本文 9.7.1 項から補足

[b] この解析は実施されなかった（詳細は導入期の総括報告書 Errata を参照）。

16.1.1）に記載された基準を用いた。試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）を同じ SOC/PT で 2 回以上発現した治験参加者については，最悪の重症度および最も関連する事象を用いて要約表に示した。有害事象，臨床検査値，心電図データ，バイタルサイン，身体的検査およびその他の安全性測定値のすべての安全性解析は，統計解析計画書 5.10 項（導入期の総括報告書 Appendix 16.1.9）に記載したように要約した。

21.1.5.4. 統計解析（維持期）

有効性

有効性の主要評価項目である維持期の 40 週時に臨床的寛解（MMS）が認められた治験参加者の割合を 95% CI とともに群別に示した。eCRF に記載された維持期の層別因子（導入期のベースライン時の経口コルチコステロイド併用，生物学的製剤または JAK 阻害薬による前治療，導入期の治療）により層別した CMH カイ二乗検定，または層別のセル度数が小さい場合は Fisher の正確検定を用いて，臨床的寛解（MMS）率の差（エトラシモドープラセボ）およびその 95% CI を推定し，治療効果について片側有意水準$\alpha = 0.025$ で検定した。

主要な帰無仮説は，治験集団におけるエトラシモド群の 40 週時臨床的寛解率がプラセボ群以下であることとした。対立仮説は，エトラシモド群の 40 週時臨床的寛解率がプラセボ群を上回ることとした。主要評価項目および副次評価項目の検定では，family-wise の第 1 種の過誤確率を片側有意水準 0.025 で制御した。

安全性

安全性データはすべて，群別に一覧表および要約表で示した。有害事象は，MedDRA バージョン 25.1 を用いて読み替え，SOC および PT 別に要約した。重症度の分類には，CTCAE バージョン 5.0，または治験実施計画書 8.3 項（維持期の総括報告書 Appendix 16.1.1）に記載された基準を用いた。TEAE を同じ SOC/PT で 2 回以上発現した治験参加者については，最悪の重症度および最も関連する事象を用いて要約表に示した。有害事象，臨床検査値，心電図データ，バイタルサイン，身体的検査およびその他の安全性測定値のすべての安全性解析は，統計解析計画書 5.10 項（維持期の総括報告書 Appendix 16.1.9）に記載したように要約した。

21.2. 試験結果

21.2.1. 治験参加者の内訳および特性

導入期

治験参加者の内訳を Table 104 に示した。

無作為化された 341 例（340 例が治験薬を投与され，1 例は無作為化されたが投与されなかった。エトラシモド群 228 例，プラセボ群 112 例）のうち，90.0%に相当する 307 例［エトラシモド群 214 例（93.5%），プラセボ群 93 例（83.0%）］が導入期を完了した。維持療法期に移行した治験参加者の割合は，エトラシモド群［128 例（55.9%）］でプラセボ群［29 例（25.9%）］と比較して高かった。非盲検投与期に移行した治験参加者の割合は，エトラシモド群［82 例（35.8%）］でプラセボ群［60 例（53.6%）］と比較して低かった。

Table 104. Subject Disposition – Induction Period Enrolled Set

Subject Disposition	Etrasimod 2 mg QD n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)
Subjects Enrolled[a,b]			606
Subject Rescreened			73 (12.0)
Subjects Completed Screening Period and Entered Induction Treatment Period[b]			
Yes			341 (56.3)
No			265 (43.7)
Primary Reason			
Screen Failure			237 (39.1)
Adverse Event			0
Withdrawal by Subject			21 (3.5)
Lost to Follow-up			0
Other			7 (1.2)
Subjects Randomized into Induction Treatment Period[b]	229	112	341 (56.3)
Subjects Randomized and Not Treated during Induction Period[c]	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Subjects Completed Induction Treatment Period[c]	214 (93.4)	93 (83.0)	307 (90.0)
Subjects Discontinued Induction Treatment Period[c]	15 (6.6)	19 (17.0)	34 (10.0)
Primary Reason for Discontinuation of Induction Treatment Period[c]			
Withdrawal by Subject	5 (2.2)	7 (6.3)	12 (3.5)
Adverse Event	3 (1.3)	4 (3.6)	7 (2.1)
UC Worsening	5 (2.2)	7 (6.3)	12 (3.5)
Entered Open-label Period	5 (2.2)	7 (6.3)	12 (3.5)
Not Entered Open-label Period	0	0	0
Noncompliance	0	1 (0.9)	1 (0.3)
Pregnancy	0	0	0
Major Protocol Deviation	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Sponsor Termination or Suspension of the Study	0	0	0
Cardiovascular Related Event	0	0	0
Decline in PFT Values	0	0	0
Clinically Significant Macular Edema Diagnosis	0	0	0
Liver Function Abnormality	0	0	0
Investigator Decision	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Other[d]	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Subjects Completed Induction Treatment Period and Achieved Clinical Response at Week 12[c]			
Yes	130 (56.8)	29 (25.9)	159 (46.6)
Subjects Entered Maintenance Period	128 (55.9)	29 (25.9)	157 (46.0)
Subjects Not to Enter Maintenance Period	2 (0.9)	0	2 (0.6)
No	84 (36.7)	64 (57.1)	148 (43.4)
Subjects Entered Optional Open-label Period	82 (35.8)	60 (53.6)	142 (41.6)
Subjects Not to Enter Optional Open-Label Period	2 (0.9)	4 (3.6)	6 (1.8)

Table 104. Subject Disposition – Induction Period Enrolled Set

Subject Disposition	Etrasimod 2 mg QD n (%)	Placebo n (%)	Overall n (%)

Abbreviations: PFT = pulmonary function test; QD = once a day; UC = ulcerative colitis.
n (%) = number and percent of subjects in the specified group
[a]All subjects who signed informed consent.
[b]Percentages were based on the number of subjects enrolled.
[c]Percentages were based on the number of subjects randomized.
[d]One subject was randomized but not treated.
Source: 導入期の総括報告書本文 Table 4

UC に対する前治療薬および併用薬を含め，人口統計学特性およびその他のベースライン特性は，エトラシモド群とプラセボ群でおおむね類似していた。同意取得時の年齢の平均値［標準偏差（standard deviation：SD）］は，エトラシモド群では 42.3（12.51）歳，プラセボ群では 40.4（13.52）歳であった。女性の割合は群間で同程度であった（エトラシモド群 38.6%，プラセボ群 39.3%）。

- 治験参加者の大部分は中国人［エトラシモド群 217 例（94.8%），プラセボ群 103 例（92.0%）］であった。
- 肥満指数（body mass index：BMI）の平均値（SD）は，エトラシモド群では 22.47（3.149）kg/m^2，プラセボ群では 22.13（3.465）kg/m^2 であった。

ベースラインの疾患特性は，中等症から重症の活動性 UC の患者集団を反映しており，群間でおおむね均衡がとれていた。無作為化の層別因子については，治験参加者全体に関して，事実ベースである症例報告書（case report form：CRF）と報告ベースであるウェブ自動応答システム（interactive web response system：IWRS）でわずかな相違があり，ベースライン時にコルチコステロイドを併用していた治験参加者は，CRF で 5.0%，IWRS で 5.9%，MMS に基づくベースライン時の疾患活動性は，CRF では 4～6 が 60.9%，7～9 が 38.8%，IWRS では 4～6 が 60.6%，7～9 が 39.4%であった。生物学的製剤または JAK 阻害薬の以前の曝露状況については，治験参加者全体で均衡がとれていたが（CRF，IWRS のいずれも 16.8%），各群内で差が認められた（エトラシモド群：CRF で 15.8%，IWRS で 16.7%，プラセボ群：CRF で 18.8%，IWRS で 17.0%）。

FAS における有効性評価項目の解析には，事実ベースの CRF の層を用いた。

維持期

UC に対する前治療薬および併用薬を含め，人口統計学特性および導入期のベースライン特性は，エトラシモド群とプラセボ群でおおむね類似していた。同意取得時の年齢の平均値（SD）は，エトラシモド群では 43.8（12.89）歳，プラセボ群では 40.7（11.92）歳であった。女性の割合は群間で同程度であった（エトラシモド群 45.5%，プラセボ群 40.0%）。

- 維持期の治験参加者の大部分は中国人［エトラシモド群 72 例（93.5%），プラセボ群 76 例（93.8%）］であった。

- BMI の平均値（SD）は，エトラシモド群では 22.64（3.085）kg/m^2，プラセボ群では 22.41（3.170）kg/m^2 であった。

導入期のベースラインの疾患特性は，中等症から重症の活動性 UC の患者集団を反映しており，群間でおおむね均衡がとれていた。無作為化の層別因子については，治験参加者全体に関して，事実ベースである CRF と報告ベースである IWRS でわずかな相違があり，導入期のベースライン時にコルチコステロイドを併用していた治験参加者は，CRF で 3.8%，IWRS で 5.1%，MMS に基づく導入期のベースライン時の疾患活動性は，CRF では 4～6 が 71.3%，7～9 が 28.7%，IWRS では 4～6 が 70.1%，7～9 が 29.9%，生物学的製剤または JAK 阻害薬の以前の曝露状況については，CRF で 17.8%，IWRS で 15.9%であった。

FAS における有効性評価項目の解析には，事実ベースの CRF の層を用いた。

無作為化された 158 例（治験薬投与例数 158：エトラシモド群 77 例，プラセボ群 81 例）の治験参加者のうち，70.3%に相当する 111 例［エトラシモド群 69 例（89.6%），プラセボ群 42 例（51.9%）］が維持期を完了した。

21.2.2. 有効性の結果（導入期）

主要評価項目

12 週時に臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は Table 105 のとおりであった。主要評価項目である 12 週間の導入療法後の臨床的寛解について，エトラシモド 2 mg 1 日 1 回投与では，プラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた［差：20.4%（95% CI: 13.4, 27.4），両側 p 値 < 0.0001］。すべての感度分析の結果から主解析の結果が支持され，補足的解析（ベースラインの MMS が 5～9 の治験参加者における臨床的寛解を含む）の結果は主解析の結果と類似していた。

主要評価項目である 12 週時の臨床的寛解の部分集団解析では，すべての部分集団において，プラセボと比較してエトラシモドの良好な有効性が示された。部分集団の割合が治験参加者全体の 10%未満の場合，症例数が少ないためその結果について意義のある解釈はできなかった[a]。

[a] 導入期の総括報告書本文 11.4.1.1.1.3 項から補足

Table 105. Proportion of Subjects with Clinical Remission (Modified Mayo Score) at Week 12 – Full Analysis Set

Endpoint	Etrasimod 2 mg QD Proportion (n) (N = 228)	Placebo Proportion (n) (N = 112)	Difference (Etrasimod - Placebo) in Proportion	95% CI of Difference	P-value
Clinical remission[a]	0.250 (57)	0.054 (6)	0.204	(0.134, 0.274)	< 0.0001

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel Haenszel; ES = endoscopic score; JAK = Janus kinase; QD = once a day; RB = rectal bleeding; SF = stool frequency.
n = number of subjects achieving specified response; N = number of subjects in the specified analysis set under each treatment group. Proportions were based on N.
[a]Clinical remission was defined as subjects with a SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥1 point decrease from baseline), RB subscore = 0, and ES ≤1(excluding friability).
Proportions were based on N.
95% CI of proportion was estimated using Clopper-Pearson method.
Difference in proportion, its 95% CI and p-value were estimated based on CMH chi-square test with stratification factors (ie, oral corticosteroid use at baseline, prior biologics therapy or JAK inhibitor, and baseline disease activity).

重要な副次評価項目

12 週時の内視鏡的改善および臨床的改善を Table 106 に示した。すべての重要な副次評価項目は，エトラシモド群でプラセボ群と比較して有意に有利であった。感度分析および補足的解析により主解析の結果が支持された。

Table 106. Overview of Key Secondary Endpoint Results at Week 12 — Full Analysis Set

Endpoint	Etrasimod 2 mg QD Proportion (n) (N = 228)	Placebo Proportion (n) (N = 112)	Difference (Etrasimod - Placebo) in Proportion	95% CI of Difference	P-value
Endoscopic improvement[a]	0.373 (85)	0.098 (11)	0.286	(0.205, 0.367)	< 0.0001
Clinical response[b]	0.583 (133)	0.277 (31)	0.320	(0.218, 0.422)	< 0.0001

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel Haenszel; ES = endoscopic score; JAK = Janus Kinase; MMS = modified Mayo Score; QD = once a day; RB = rectal bleeding.
n = number of subjects achieving specified response; N = number of subjects in the specified analysis set under each treatment group. Proportions were based on N.
95% CI of proportion was estimated using Clopper-Pearson method.
Difference in proportion, its 95% CI, and the p-value were estimated based on CMH chi-square test with stratification factors (ie, oral corticosteroid use at baseline, prior biologics therapy or JAK inhibitor, and baseline disease activity).
[a]Endoscopic improvement was defined in this study as an ES subscore ≤1.
[b]Clinical response was defined as subjects with a ≥2 point and ≥30% decrease from baseline in MMS, and a ≥1 point decrease from baseline in RB subscore or an absolute RB subscore ≤1.

21.2.3. 有効性の結果（維持期）

主要評価項目

40 週時に臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は Table 107 のとおりであった。主要評価項目である 40 週間の維持療法後の臨床的寛解について，エトラシモド 2 mg の 1 日 1 回投与では，プラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた［差：35.9%（95% CI: 22.5, 49.2），両側 p 値＜0.0001］。すべての感度分析の結果から主解析の結果が支持され，補足的解析（ベースラインの MMS が 5～9 の治験参加者における臨床的寛解を含む）の結果は主解析の結果と類似していた。

主要評価項目である 40 週時の臨床的寛解の部分集団解析では，すべての部分集団において，プラセボと比較してエトラシモド群で良好な有効性が示された。特に，導入期でエトラシモドが投与された部分集団では，プラセボ群（13.8%）と比較してエトラシモド群（54.0%）で臨床的寛解を達した治験参加者の割合が有意に高かった［差：40.2%（95% CI: 25.2, 55.3），両側 p 値＜0.0001］。部分集団の割合が治験参加者全体の 10%未満の場合，症例数が少ないためその結果について意義のある解釈はできなかった[a]。

Table 107. Proportion of Subjects with Clinical Remission (Modified Mayo Score) at Maintenance Period Week 40 – Maintenance Period Full Analysis Set

Endpoint	Etrasimod 2 mg QD Proportion (n) (N = 77)	Placebo Proportion (n) (N = 80)	Difference (Etrasimod - Placebo) in Proportion	95% CI of Difference	P-value
Clinical remission[a]	0.481 (37)	0.125 (10)	0.359	(0.225, 0.492)	< 0.0001

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel Haenszel; ES = endoscopic score; IP = induction period; JAK = Janus kinase; QD = once a day; RB = rectal bleeding; SF = stool frequency.
n = number of subjects achieving specified response; N = number of subjects in the specified analysis set under each treatment group. Proportions were based on N.
95% CI of proportion was estimated using Clopper-Pearson method.
Difference in proportion, its 95% CI, and p-value were estimated based on CMH chi-square test with stratification factors (ie, oral corticosteroid use at IP Baseline, prior biologics therapy or JAK inhibitor, and treatment in IP).
[a]Clinical remission was defined as subjects with a SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥1-point decrease from IP Baseline), RB subscore = 0, and ES ≤1 (excluding friability).

重要な副次評価項目

40 週時の内視鏡的改善および臨床的改善を Table 108 に示した。すべての重要な副次評価項目は，プラセボ群と比較してエトラシモド群で有意に有利であった。感度分析および補足的解析により主解析の結果が支持された。

[a] 維持期の総括報告書本文 11.4.1.1.1.3 項から補足

Table 108. Overview of Key Secondary Endpoint Results at Maintenance Period Week 40 – Maintenance Period Full Analysis Set

Endpoint	Etrasimod 2 mg QD Proportion (n) (N = 77)	Placebo Proportion (n) (N = 80)	Difference (Etrasimod - Placebo) in Proportion	95% CI of Difference	P-value
Endoscopic improvement[a]	0.610 (47)	0.150 (12)	0.466	(0.332, 0.601)	< 0.0001
Clinical response[b]	0.792 (61)	0.350 (28)	0.456	(0.319, 0.593)	< 0.0001

Abbreviations: CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel Haenszel; ES = endoscopic score; IP = induction period; JAK = Janus kinase; MMS = modified mayo score; QD = once a day; RB = rectal bleeding.
n = number of subjects achieving specified response; N = number of subjects in the specified analysis set under each treatment group. Proportions were based on N.
95% CI of proportion was estimated using Clopper-Pearson method.
Difference in proportion, its 95% CI, and p-value were estimated based on CMH chi-square test with stratification factors (ie, oral corticosteroid use at IP Baseline, prior biologics therapy or JAK inhibitor, and treatment in IP).
[a]Endoscopic improvement was defined in this study as an ES subscore ≤1 (excluding friability).
[b]Clinical response was defined as subjects with a ≥2-point and ≥30% decrease from IP Baseline in MMS, and a ≥1-point decrease from baseline in RB subscore or an absolute RB subscore ≤1.

その他の副次評価項目，その他の有効性評価項目については総括報告書概要を参照。

21.2.4. 安全性の結果（導入期）

21.2.4.1. 有害事象

1 件以上の治験薬との因果関係を問わない TEAE が報告された治験参加者の割合は，エトラシモド群（67.1%）でプラセボ群（54.5%）と比較して高かった。導入療法期中に Grade 4 の TEAE および死亡例は認められなかった（Table 109）。

- Grade 3 の TEAE を発現した治験参加者の割合は，エトラシモド群［10 例（4.4%）］でプラセボ群［7 例（6.3%）］と比較して低かった。
- 両群の治験参加者の大部分の TEAE は，治験薬と関連なしと判断された。
- エトラシモドと関連ありと判断された TEAE の多くは，軽度または中等度であった。Grade 1 の TEAE が 62 例（27.2%），Grade 2 の TEAE が 24 例（10.5%），Grade 3 の TEAE が 5 例（2.2%）に認められた。
- 1 件以上の TEAE を発現した治験参加者の割合が高かった SOC は，「臨床検査」，「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」であった。
- 治験参加者全体で割合が高かった PT は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［エトラシモド群 22 例（9.6%），プラセボ群 1 例（0.9%）］，上気道感染［エトラシモド群 20 例（8.8%），プラセボ群 3 例（2.7%）］，洞性徐脈［エトラシモド群 18 例（7.9%），プラセボ群 1 例（0.9%）］であった（Table 110）。

有害事象の全件表は導入期の総括報告書 Table 14.3.1.2.1 を参照。

Table 109. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set)

Category	Etrasimod 2 mg QD (N = 228) n (%)	Placebo (N = 112) n (%)
Subjects with Any TEAEs	153 (67.1)	61 (54.5)
Total Number of TEAEs	349	114
Subjects with Treatment-Related TEAEs	91 (39.9)	24 (21.4)
Subjects with Treatment-Emergent SAEs	9 (3.9)	5 (4.5)
Subjects with Treatment-Related Treatment-Emergent SAEs	2 (0.9)	0
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	5 (2.2)	4 (3.6)
Liver-Related	0	0
Subjects with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	4 (1.8)	1 (0.9)
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Interruption	11 (4.8)	4 (3.6)
Subjects with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Interruption	4 (1.8)	2 (1.8)
Subjects with TEAEs Leading to Study Discontinuation	5 (2.2)	4 (3.6)
Subjects with TEAEs Leading to Death	0	0
Subjects with Treatment-Emergent AESIs	13 (5.7)	2 (1.8)
Subjects with TEAEs by Maximum Severity		
Grade 1	82 (36.0)	33 (29.5)
Grade 2	61 (26.8)	21 (18.8)
Grade 3	10 (4.4)	7 (6.3)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
Subjects with Treatment-Related TEAEs by Maximum Severity		
Grade 1	62 (27.2)	17 (15.2)
Grade 2	24 (10.5)	7 (6.3)
Grade 3	5 (2.2)	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
Subjects with TEAEs by Relationship to Study Drug		
Related	16 (7.0)	0
Probably Related	75 (32.9)	24 (21.4)
Unlikely Related	28 (12.3)	16 (14.3)
Not Related	34 (14.9)	21 (18.8)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT = preferred term; QD = once a day; SAE = serious adverse event; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
N = number of subjects in the specified analysis set under each treatment group; n (%) = number and percent of subjects in the specified group, percent was based on N.
Liver-related TEAEs are defined as SOC being hepatobiliary disorders or PT being Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Transaminases abnormal, or Transaminases increased.
Severity was graded based on the National Cancer Institute CTCAE version 5.0.

Table 110. Common Treatment-Emergent Adverse Events (≥5% of Subjects in Any Treatment Group) by Preferred Term and Treatment Group – Induction Period Safety Analysis Set

Preferred Term	Etrasimod 2 mg QD (N = 228) n (%)	Placebo (N = 112) n (%)
Subjects with at Least 1 TEAE	153 (67.1)	61 (54.5)
Alanine aminotransferase increased	22 (9.6)	1 (0.9)
Upper respiratory tract infection	20 (8.8)	3 (2.7)
Sinus bradycardia	18 (7.9)	1 (0.9)
Aspartate aminotransferase increased	17 (7.5)	0
Hepatic function abnormal	13 (5.7)	1 (0.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	13 (5.7)	0
Proteinuria	6 (2.6)	7 (6.3)
Anaemia	4 (1.8)	7 (6.3)
Colitis ulcerative	2 (0.9)	6 (5.4)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; QD = once a day.
N = number of subjects in the specified analysis set under each treatment group; n (%) = number and percent of subjects in the specified group, percent was based on N.
MedDRA Version 25.1 was used.
Subjects who experienced multiple events within a Preferred Term (PT) were counted once for each PT.
The table was sorted by the incidence of PT for Overall in descending order (same incidence in alphabetical order).

21.2.4.2. 死亡

本治験の導入期中に死亡例は報告されなかった（Table 109）。

21.2.4.3. 重篤な有害事象

1 件以上の治験薬との因果関係を問わない重篤な TEAE が認められた治験参加者の割合は，エトラシモド群で低く［エトラシモド群 9 例（3.9%），プラセボ群 5 例（4.5%）］，いずれの群においても 2 件以上の重篤な有害事象が報告された治験参加者はいなかった。

PT 別で多く報告された重篤な有害事象（いずれの群でも 1 例以上）は潰瘍性大腸炎であり，それ以外の重篤な有害事象は，それぞれの群で 1 例に認められた。

- 潰瘍性大腸炎は，エトラシモド群で 2 例（0.9%）［報告用語で，ulcerative colitis (chronic recurrent left colon with severe activity) および ulcerative colitis is aggravated が各 1 例］ならびにプラセボ群で 5 例（4.5%）［報告用語で，UC exacerbation が 2 例，colitis ulcerative aggravated，ulcerative colitis progression および progressive disease (UC worsening) が各 1 例］に報告された。

すべての重篤な有害事象は，安全性追跡調査後に回復して eCRF に記録された 1 件（エトラシモド群の Grade 3 の潰瘍性大腸炎）を除き，回復したと判断された。

エトラシモド群では 4 件の重篤な有害事象が Grade 3 であり，その内訳は，潰瘍性大腸炎が 2 件，静脈瘤およびモービッツ I 型第二度房室ブロックが各 1 件であった。プラセボ群では 5 件の

潰瘍性大腸炎が Grade 3 であった。それ以外の重篤な有害事象は Grade 1 または Grade 2 であった。

エトラシモド群で治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎 2 件およびモービッツ I 型第二度房室ブロック 1 件であり，治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象は，急性膵炎 1 件であった。プラセボ群で治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎 2 件であり，治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象は認められなかった。

エトラシモド群の 2 件の重篤な有害事象（潰瘍性大腸炎およびモービッツ I 型第二度房室ブロック各 1 件）が，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。プラセボ群では治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。

21.2.4.4. 有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った TEAE はエトラシモド群［5 例（2.2%）］とプラセボ群［4 例（3.6%）］で類似していた。

- 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は，潰瘍性大腸炎［エトラシモド群 2 例（0.9%），プラセボ群 2 例（1.8%）］であった。
- エトラシモド群では，3 件の治験薬の投与中止に至った TEAE（潰瘍性大腸炎 2 件およびモービッツ I 型第二度房室ブロック 1 件）が Grade 3 と判断された。
- プラセボ群では，3 件の治験薬の投与中止に至った TEAE（潰瘍性大腸炎 2 件および血小板減少症 1 件）が Grade 3 と判断された。

21.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験期間中に，エトラシモド 2 mg 群に割り付けられた 1 例で妊娠が認められた。本治験参加者の叙述は導入期の総括報告書本文 14.3.3 項に示した。

エトラシモド投与後のリンパ球の可逆的な減少が想定されているが，本治験の導入期中に治験薬投与を中断した治験参加者はいなかった。

Hy's law の基準を満たす肝機能検査値異常はいずれの群でも認められず，肝関連の TEAE により治験を中止した治験参加者はいなかった。

肺活量測定値［1 秒量（forced expiratory volume in 1 second：FEV_1），努力肺活量（forced vital capacity：FVC）および FEV_1/FVC］のベースラインから 12 週までの変化量の平均値について，いずれの群でも臨床的に意義のある所見は認められなかった。

21.2.5. 安全性の結果（維持期）

21.2.5.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない TEAE が 1 件以上報告された治験参加者の割合は，エトラシモド群で 79.2%，プラセボ群で 71.6%であった。維持期中に Grade 4 の TEAE および死亡例は認められなかった（Table 111）。

- Grade 3 の TEAE を発現した治験参加者の割合は，エトラシモド群で 8 例（10.4%）であり，プラセボ群（11 例，13.6%）と比べて低かった。

- 治験薬と関連ありと判断された TEAE を発現した治験参加者の割合は，エトラシモド群で 35 例（45.5%），プラセボ群で 18 例（22.2%）であった。

- エトラシモドと関連ありと判断された TEAE の多くは，軽度または中等度であった。Grade 1 の TEAE が 28 例（36.4%），Grade 2 の TEAE が 25 例（32.5%）に認められた。

- 治験参加者群全体，エトラシモド群およびプラセボ群で 1 件以上の TEAE を発現した治験参加者の割合が高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」，「臨床検査」および「胃腸障害」であった。

- 治験参加者全体で割合が高かった PT は，上気道感染［エトラシモド群 14 例（18.2%），プラセボ群 14 例（17.3%）］，COVID-19［エトラシモド群 6 例（7.8%），プラセボ群 10 例（12.3%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［（エトラシモド群 11 例（14.3%），プラセボ群 2 例（2.5%）］であった（Table 112）。

Table 111. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events – Maintenance Period Safety Analysis Set

Category	Etrasimod 2 mg QD (N = 77) n (%)	Placebo (N = 81) n (%)	Overall (N = 158) n (%)
Subjects with Any TEAEs	61 (79.2)	58 (71.6)	119 (75.3)
Total Number of TEAEs	185	155	340
Subjects with Treatment-Related TEAEs	35 (45.5)	18 (22.2)	53 (33.5)
Subjects with Treatment-Emergent SAEs	6 (7.8)	7 (8.6)	13 (8.2)
Subjects with Treatment-Related Treatment-Emergent SAEs	2 (2.6)	0	2 (1.3)
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.3)
Liver-Related	0	0	0
Subjects with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Interruption	3 (3.9)	6 (7.4)	9 (5.7)
Subjects with Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Interruption	1 (1.3)	4 (4.9)	5 (3.2)
Subjects with TEAEs Leading to Study Discontinuation	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.3)
Subjects with TEAEs Leading to Death	0	0	0
Subjects with Treatment-Emergent AESIs	5 (6.5)	1 (1.2)	6 (3.8)
Subjects with TEAEs by Maximum Severity			
Grade 1	28 (36.4)	23 (28.4)	51 (32.3)
Grade 2	25 (32.5)	24 (29.6)	49 (31.0)
Grade 3	8 (10.4)	11 (13.6)	19 (12.0)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Subjects with Treatment-Related TEAEs by Maximum Severity			
Grade 1	25 (32.5)	10 (12.3)	35 (22.2)
Grade 2	7 (9.1)	7 (8.6)	14 (8.9)
Grade 3	3 (3.9)	1 (1.2)	4 (2.5)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Subjects with TEAEs by Relationship to Study Drug			
Related	3 (3.9)	0	3 (1.9)
Probably Related	32 (41.6)	18 (22.2)	50 (31.6)
Unlikely Related	13 (16.9)	14 (17.3)	27 (17.1)
Not Related	13 (16.9)	26 (32.1)	39 (24.7)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT = preferred term; QD = once a day; SAE= serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
N = number of subjects in the specified analysis set under each treatment group; n (%) = number and percent of subjects in the specified group, percent was based on N.
Treatment-related TEAEs were TEAEs with relationship to study drug of “probably related” or “related”. Missing relationship is counted as related.
Liver-related TEAEs are defined as SOC being hepatobiliary disorders or PT being Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Transaminases abnormal, or Transaminases increased.
Severity was graded based on the National Cancer Institute CTCAE Version 5.0.
Source: 維持期の総括報告書本文 Table 31

Table 112. Common Treatment-Emergent Adverse Events (≥5% of Subjects in Any Treatment Group) by Preferred Term and Treatment Group – Maintenance Period Safety Analysis Set

Preferred Term	Etrasimod 2 mg QD (N = 77) n (%)	Placebo (N = 81) n (%)	Overall (N = 158) n (%)
Subjects with at Least One TEAE	61 (79.2)	58 (71.6)	119 (75.3)
Upper respiratory tract infection	14 (18.2)	14 (17.3)	28 (17.7)
COVID-19	6 (7.8)	10 (12.3)	16 (10.1)
Alanine aminotransferase increased	11 (14.3)	2 (2.5)	13 (8.2)
Aspartate aminotransferase increased	7 (9.1)	4 (4.9)	11 (7.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	7 (9.1)	3 (3.7)	10 (6.3)
Anaemia	4 (5.2)	3 (3.7)	7 (4.4)
Colitis ulcerative	4 (5.2)	3 (3.7)	7 (4.4)
Activated partial thromboplastin time prolonged	4 (5.2)	1 (1.2)	5 (3.2)
Hypertension	4 (5.2)	0	4 (2.5)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; QD = once a day.
N = number of subjects in the specified analysis set under each treatment group; n (%) = number and percent of subjects in the specified group, percent was based on N.
MedDRA Version 25.1 was used.
Subjects who experienced multiple events within a Preferred Term (PT) were counted once for each PT.
The table was sorted by the incidence of PT for Overall in descending order (same incidence in alphabetical order).
Source: 維持期の総括報告書本文 Table 33

21.2.5.2. 死亡

本治験の維持期間中に死亡例は報告されなかった（Table 111）。

21.2.5.3. 重篤な有害事象

治験薬との因果関係を問わない重篤な TEAE が 1 件以上認められた治験参加者の割合は，エトラシモド群で 6 例（7.8%）であり，プラセボ群（7 例，8.6%）に比べて低かった。痔核が 2 件認められたプラセボ群の 1 例を除き，2 件以上の重篤な有害事象が認められた治験参加者はいなかった。

PT 別で最も多く認められた重篤な有害事象（いずれの群でも 1 例以上）は潰瘍性大腸炎であった。潰瘍性大腸炎および痔核（プラセボ群で 2 例）以外に 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

- 潰瘍性大腸炎は，エトラシモド群で 4 例（5.2%）［報告用語で，aggravation of ulcerative colitis が 2 例，ulcerative colitis aggravated および UC progress が各 1 例］ならびにプラセボ群で 3 例（3.7%）［報告用語で，UC aggravation，ulcerative colitis exacerbation および colitis ulcerative aggravated が各 1 例］に報告された。

すべての重篤な有害事象は，回復したと判断された。

エトラシモド群では 5 件の重篤な有害事象が Grade 3 であり，その内訳は，潰瘍性大腸炎が 4 件，肛門膿瘍が 1 件であった。プラセボ群では重篤な有害事象である 3 件の潰瘍性大腸炎と 2 件の痔核が Grade 3 であった。それ以外の重篤な有害事象は Grade 1 または Grade 2 であった。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，エトラシモド群で潰瘍性大腸炎 1 件［報告用語で，UC progress］，プラセボ群で潰瘍性大腸炎 1 件［報告用語で，colitis ulcerative aggravated］であった。治験薬の投与中断に至った重篤な有害事象は，プラセボ群で閉塞隅角緑内障 1 件であり，エトラシモド群では認められなかった。

エトラシモド群の 2 件の重篤な有害事象（潰瘍性大腸炎および肛門膿瘍が各 1 件）が，治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。プラセボ群では治験薬と関連ありまたは関連があるかもしれないと判断された重篤な有害事象は認められなかった。

21.2.5.4. 有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った TEAE はエトラシモド群で 1 例（1.3%），プラセボ群で 1 例（1.2%）であった。

- 治験薬の投与中止に至った TEAE は潰瘍性大腸炎のみであり，エトラシモド群 1 例（1.3%）［報告用語で UC progress］，プラセボ群 1 例（1.2%）［報告用語で colitis ulcerative aggravated］であり，ともに Grade 3 と判断された。

21.2.5.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験期間中に，エトラシモド 2 mg 群に割り付けられた 1 例で妊娠が認められた。本治験参加者の叙述は維持期の総括報告書本文 14.3.3 項に示した。

Hy’s law の基準を満たす治験参加者はいなかった。

治験実施計画書で事前規定した心臓モニタリングの延長の基準に合致した治験参加者はいなかった。

維持期の第 1 日の投与後の少なくとも 1 時点で，心電図データの結果が臨床的に意義のある異常と評価された治験参加者の割合は，エトラシモド群で 6 例（7.9%），プラセボ群で 3 例（3.7%）であった。エトラシモド群の 1 例で第 1 日の投与後 4 時間に第一度房室ブロックが認められ，次の規定の来院までに回復した。12 週から 40 週までに第一度房室ブロックは認められなかった。第二度または第三度房室ブロックは維持期間中のいずれの時点でも認められなかった。

肺活量測定値（FEV_1，FVC および FEV_1/FVC）の維持期ベースラインから 40 週までの変化量には，いずれの群でも臨床的に意義のある所見は認められなかった。

21.3. 結論

21.3.1. 導入期

中等症から重症の活動性 UC の治験参加者において，エトラシモド 2 mg の 1 日 1 回 12 週間投与は全体として安全かつ有効であった。エトラシモド 2 mg 投与は 12 週間の導入療法後の主要

評価項目および重要な副次評価項目に関して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。概して，エトラシモド 2 mg 投与は安全であり，忍容性は良好であった。安全性プロファイルは過去の治験と一致しており，新たな安全性上の所見は認められなかった。

有効性

- エトラシモドは多くの治験参加者において，プラセボと比較して有意に臨床的寛解をもたらし，本治験の主要目的を達成した。
  - 12 週時に臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，エトラシモド群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（エトラシモド群：25.0%，プラセボ群：5.4%）
  - 部分集団解析の結果は主要評価項目に関してエトラシモドが優れていることを示しており，おおむね一貫した有効性の結果が示された。
  - 感度分析の結果から，主解析の結論が支持された。
  - ベースラインの MMS が 5～9 の治験参加者において，12 週時に臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，主解析の結果と同様に，エトラシモド群でプラセボ群と比較して有意に高かった。
- すべての重要な副次目的が達成され，エトラシモド投与が中等症から重症の活動性 UC の徴候・症状を有意に改善することが示された。
  - 12 週において，内視鏡的改善を達成した治験参加者の割合（エトラシモド群：37.3%，プラセボ群：9.8%）および臨床的改善を達成した治験参加者の割合（エトラシモド群：58.3%，プラセボ群：27.7%）は，エトラシモド群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

安全性

- 1 件以上の TEAE が認められた治験参加者の割合は，エトラシモド群で 67.1%，プラセボ群で 54.5%であった。

  ほとんどの TEAE の重症度は軽度（CTCAE Grade 1）または中等度（CTCAE Grade 2）であった。重度（CTCAE Grade 3）の TEAE，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は，エトラシモド群でプラセボ群と比較して低かった。Grade 4 の TEAE および死亡例は治験期間中に報告されなかった。

21.3.2. 維持期

中等症から重症の活動性 UC の治験参加者において，維持期におけるエトラシモド 2 mg の 1 日 1 回 40 週間投与は全体として安全かつ有効であった。エトラシモド 2 mg 投与は 40 週間の維持療法後の主要評価項目およびすべての副次評価項目に関して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。概して，エトラシモド 2 mg 投与は安全であり，忍容性は良好であった。安全性プロファイルは過去の治験と一致しており，新たな安全性上の所見は認められなかった。

有効性

- エトラシモドは，プラセボと比較して有意に多くの治験参加者に臨床的寛解をもたらし，維持期の主要目的を達成した。

– 40 週時に臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，プラセボ群と比較してエトラシモド群で統計学的に有意に高かった（エトラシモド群：48.1%，プラセボ群：12.5%）［差：35.9%（95% CI: 22.5, 49.2），両側 p 値 < 0.0001］。

– 部分集団解析の結果は主要評価項目に関してエトラシモドが優れていることを示していた。特に，導入期でエトラシモド群であった治験参加者の部分集団において，臨床的寛解を達成した治験参加者の割合がプラセボ群と比較してエトラシモド群で統計学的に有意に高かった（エトラシモド群：54.0%，プラセボ群：13.8%）［差：40.2%（95% CI: 25.2, 55.3），両側名目 p 値 < 0.0001］。

– すべての感度分析の結果から，主解析の結論が支持された。

– 導入期のベースラインの MMS が 5～9 の治験参加者において，40 週時に臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，主解析の結果と同様に，プラセボ群と比較してエトラシモド群で有意に高かった。

- すべての副次目的が達成され，エトラシモド投与が中等症から重症の活動性 UC の徴候・症状を有意に改善することが示された。

安全性

- 1 件以上の TEAE が認められた治験参加者の割合は，エトラシモド群で 79.2%，プラセボ群で 71.6%であった。

– ほとんどの TEAE の重症度は軽度（CTCAE Grade 1）または中等度（CTCAE Grade 2）であった。

– 維持期間中，肝障害，黄斑浮腫，肺障害，可逆性後頭葉白質脳症，進行性多巣性白質脳症および悪性腫瘍はいずれの群でも報告されなかった。

- 導入期および維持期で同じ治療を受けた治験参加者において，エトラシモド 2 mg の 1 日 1 回約 52 週間投与は安全であり，忍容性は良好であった。安全性プロファイルは全体集団と一致していた。

22. APD334-005 試験（5.3.5.2，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する患者を対象とした APD334-003 試験の継続投与試験

22.1. 試験概要

治験実施施設：オーストリア（1 施設），ベルギー（2 施設），ブルガリア（3 施設），カナダ（3 施設），ドイツ（2 施設），ハンガリー（5 施設），ラトビア（1 施設），リトアニア（1 施設），ポーランド（6 施設），韓国（3 施設），ルーマニア（1 施設），ロシア（6 施設），スペイン（3 施設），ウクライナ（8 施設），英国（1 施設），米国（5 施設）

治験期間：2016 年 1 月 25 日～2018 年 11 月 1 日

開発段階：第 2 相

22.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 113 に示した。

Table 113. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint
Primary	
Safety	
To evaluate the long-term safety and tolerability of etrasimod in subjects with UC who have completed APD334-003	• Treatment-emergent AEs and treatment-emergent SAEs up to 30 days following discontinuation of the study drug • Physical and neurological examinations including ophthalmoscopy (and OCT, where available) • PML checklist • Clinical laboratory tests to include hematology, serum chemistry, coagulation, and urinalysis • Vital sign measurements • PFTs • 12-lead ECGs
Secondary	
Efficacy	
To evaluate the effect of etrasimod on achieving and maintaining clinical response and/or remission in subjects with UC after 46 weeks of treatment	• The proportion of subjects who achieved clinical response at EOT in APD334-005 • The proportion of subjects who achieved clinical response at Week 12 in APD334-003 and maintained clinical response at EOT in APD334-005 • The proportion of subjects who achieved clinical remission at EOT in APD334-005 • The proportion of subjects who achieved clinical remission at Week 12 in APD334-003 and also maintained clinical remission at EOT in APD334-005

Abbreviations: AE = adverse event; ECG = electrocardiogram; EOT = end of treatment; OCT = optical coherence tomography; PFT = pulmonary function test; PML = progressive multifocal leukoencephalopathy; SAE = serious adverse event; UC = ulcerative colitis.
Clinical response: a subject achieved clinical response if the criteria for clinical remission defined below were met, or if the criteria for clinical response were met (ie, decrease in the 3-component Mayo Clinic score of ≥2 points and at least 30% with either a decrease of rectal bleeding of ≥1 or rectal bleeding score of 0 or 1 at Week 46 compared to the APD334-003 baseline value).
Clinical remission: individual subscores of the 3-component Mayo Clinic score included an endoscopy score (using flexible proctosigmoidoscopy) of 0 or 1 (excluding friability), a rectal bleeding score of 0 or 1, and a stool frequency score of 0 or 1 with a decrease of ≥1 point at Week 46 compared to the APD334-003 baseline value.

22.1.2. 治験デザイン

下記の治験デザインは治験実施計画書の最終版（第 4 改訂版）に基づくものであるが，第 2 改訂版および第 3 改訂版に基づいて組み入れられた治験参加者も存在した。

本治験は，APD334-003 試験［第 2 相，二重盲検，プラセボ対照，用量設定（エトラシモド 1 mg，エトラシモド 2 mg およびプラセボ），12 週間導入療法試験］を完了した潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）の治験参加者を対象とする，第 2 相非盲検継続投与試験であった。APD334-003 試験を完了し，APD334-005 試験の適格性基準を満たした治験参加者を本治験の組み入れに適格とした。APD334-003 試験の 12 週評価が完了する前に，APD334-005 試験への参加についてすべての治験参加者から同意を取得し，APD334-003 試験完了後，APD334-005 試験の適格性基準を満たした治験参加者に，非盲検下でエトラシモド 2 mg を 1 日 1 回，最長 34 週間経口投与（第 2 改訂版では 40 週間経口投与）した。APD334-003 試験の 12 週に実施した一部の評価は APD334-005 試験のベースラインデータとして使用した。

APD334-005 試験に進んだ治験参加者は，初回投与の 24 時間前から投与後 24 時間までホルター心電図による心拍数および心拍リズムの測定を受け，初回投与後 6 時間以上（第 2 改訂版では 8 時間以上）治験実施医療機関に滞在した。初回投与後 6 時間（第 2 改訂版では 8 時間）まで 1 時間ごとにバイタルサインおよび心電図測定を行い，投与後 2 時間および 6 時間（第 2 改訂版では投与後 8 時間も含める）に薬物動態（pharmacokinetics：PK）評価用の血液検体を採取した。第 1 日の来院後，投与期を通じて定期的な来院を実施し，安全性モニタリングおよび有効性評価を行った。有効性の最終評価は，APD334-003 試験のベースラインから起算して 46 週（APD334-005 試験の 34 週）または早期中止時に実施した。治験薬最終投与（end of treatment：EOT）から 2 週間後に追跡調査来院を行い，安全性モニタリングを実施するとともに PK 評価用の最終検体を採取した。非盲検継続投与期間中に再燃の症状が認められた場合は，治験担当医師の判断により治験を中止できることとした。

第 2 改訂版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂）は治験デザインが異なっており，第 2 改訂版に基づいて組み入れられた治験参加者のうち，レスポンダーの場合は，プラセボまたはエトラシモド 2 mg の 1 日 1 回投与のいずれかに無作為に割り付けられ，治験薬の割り付け内容に関して盲検性が維持された。ノンレスポンダーの場合は，非盲検下でエトラシモド 2 mg が投与された。また，最終評価は 46 週ではなく，52 週に行われた。

22.1.3. 診断および主な組み入れ基準

12 週間導入療法試験である APD334-003 試験を完了した中等症から重症の活動性 UC の男女（18～80 歳）を本治験の組み入れに適格とした。

22.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

22.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬として，臨床試験用エトラシモド 2 mg 錠（ロット番号：[redacted] および [redacted]）を使用した。

対照薬として，外観上識別不能なプラセボ錠（ロット番号：[redacted]）を使用した（第 2 改訂版に基づいて組み入れられた治験参加者のみ）。

22.1.4.2. 用法および用量

エトラシモド 2 mg またはプラセボ（第 2 改訂版に基づいて組み入れられた治験参加者のみ）を 1 日 1 回経口投与した。

22.1.4.3. 投与期間

34 週間（第 2 改訂版では 40 週間）

22.1.5. 統計解析方法

22.1.5.1. 解析対象集団

Modified intent-to-treat（MITT）集団：エトラシモドまたはプラセボの投与を 1 回以上受け，評価を行う有効性評価項目についてベースラインおよび APD334-005 試験への組み入れ後の測定値が得られたすべての治験参加者と定義した。

治験完了者集団：MITT 集団の治験参加者のうち，症例報告書の治験終了の頁から APD334-005 試験を完了したことが確認できるすべての者と定義した。治験完了者集団を用いた解析では欠測データの補完は行わなかった。MITT 集団と治験完了者集団で本治験の結論に本質的な相違がみられるかを評価した。本集団は，内視鏡スコアを含む評価項目の解析に用いた。

安全性解析対象集団[a]：APD334-005 試験で治験薬の投与を受けたすべての者と定義した。

22.1.5.2. 統計解析

<u>有効性</u>

MITT 集団および治験完了者集団を用い，APD334-003 試験のベースラインと比較して EOT 時点で臨床的改善を達成または維持していた治験参加者（レスポンダー）の割合を評価し，記述統計量（治験参加者の総数，例数，割合および 90%信頼区間）を示した。

また，APD334-003 試験のベースラインと比較して EOT 時点で臨床的寛解を達成または維持していた治験参加者の割合についても，同様の記述統計量を示した[b]。

<u>安全性</u>

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 20.1 を用いて読み替え，器官別大分類（System Organ Class：SOC）および基本語（Preferred Term：PT）別に分類した。

1 件以上の有害事象が認められた治験参加者を集計し，全体的な有害事象の要約，SOC および PT 別の有害事象の要約，治験薬との因果関係別の有害事象の要約，重症度別の有害事象の要約，SOC および PT 別の重篤な有害事象の要約，SOC および PT 別の投与中止に至った有害事象の要約ならびに SOC および PT 別の Grade 3 以上の有害事象の要約を提示した。

重篤な有害事象に関しては，合計件数と，1 件以上の重篤な有害事象を発現した治験参加者の例数および割合を SOC および PT 別に要約した。

[a] 統計解析計画書本文 4.4 項から補足

[b] 統計解析計画書本文 8.3 項から補足

臨床検査値，バイタルサイン測定値，心電図データおよび絶対リンパ球数は，安全性解析対象集団を対象として，例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値および最大値を用いて要約した。各来院時の観測値およびベースライン（APD334-003 試験および APD334-005 試験のベースライン）からの変化量を提示した。

22.2. 試験結果

22.2.1. 治験参加者の内訳および特性[a]

治験参加者の内訳を Table 114 に示した。

118 例が組み入れられ，112 例がエトラシモド 2 mg 群，6 例がプラセボ群に割り付けられた。118 例中 43 例は第 2 改訂版に基づいて登録され，75 例は第 3 改訂版または第 4 改訂版に基づいて登録された。エトラシモド 2 mg 群において，APD334-003 試験でプラセボ群，エトラシモド 1 mg 群およびエトラシモド 2 mg 群であった治験参加者の割合は同程度であった。

治験参加者の大部分（エトラシモド 2 mg 群 82.1%，プラセボ群 83.3%）が治験薬の投与を完了した。投与中止の理由で最も多かったものは，有害事象［エトラシモド 2 mg 群 10 例（8.9%），プラセボ群 1 例（16.7%）］であった。治験薬の投与を中止した治験参加者の全例が本治験を中止した。APD334-003 試験でプラセボ群，エトラシモド 1 mg 群およびエトラシモド 2 mg 群であった治験参加者の間で，投与中止または治験中止に関して傾向は特に認められなかった。

[a] 総括報告書本文 10.1 項および 11.2.項から補足

Table 114. Subject Disposition (All Enrolled Subjects)

	Previously Treated in APD334-003 (APD334-005 Treatment: 2 mg Etrasimod)			APD334-005 Treatment	
	Placebo (N=42) n (%)	1 mg Etrasimod (N=38) n (%)	2 mg Etrasimod (N=32) n (%)	2 mg Etrasimod (N=112) n (%)	Placebo (N=6) n (%)
Total number of subjects					
Enrolled	42 (100)	38 (100)	32 (100)	112 (100)	6 (100)
Completed study treatment	33 (78.6)	35 (92.1)	24 (75.0)	92 (82.1)	5 (83.3)
Discontinued study treatment	9 (21.4)	3 (7.9)	8 (25.0)	20 (17.9)	1 (16.7)
Adverse event	4 (9.5)	2 (5.3)	4 (12.5)	10 (8.9)	1 (16.7)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (6.3)	4 (3.6)	0
Investigator decision	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Sponsor decision	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0
Other	4 (9.5)	0	1 (3.1)	5 (4.5)	0
Completed study	33 (78.6)	35 (92.1)	24 (75.0)	92 (82.1)	5 (83.3)
Discontinued study	9 (21.4)	3 (7.9)	8 (25.0)	20 (17.9)	1 (16.7)
Adverse event	2 (4.8)	1 (2.6)	2 (6.3)	5 (4.5)	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Consent withdrawn	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (6.3)	4 (3.6)	1 (16.7)
Investigator decision	6 (14.3)	1 (2.6)	3 (9.4)	10 (8.9)	0
Death	0	0	0	0	0
Sponsor decision	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)	0
Other	0	0	0	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 7.

治験参加者の年齢の平均値は，エトラシモド 2 mg 群で 43.7 歳，プラセボ群で 50.2 歳であった。エトラシモド 2 mg 群では，男性の割合（60.7%）が女性の割合（39.3%）より高かった。プラセボ群では，男性と女性の割合は同一であった（各 50.0%）。治験参加者の大部分（90%以上）は白人であった。肥満指数（body mass index：BMI）の平均値は，エトラシモド 2 mg 群で 24.9 kg/m^2，プラセボ群で 28.6 kg/m^2 であった。

ベースラインの疾患特性は，中等症から重症の活動性 UC の患者集団を反映していた[a]。UC の罹患期間の中央値は，エトラシモド 2 mg 群で 4.9 年，プラセボ群で 6.7 年であった。APD334-005 試験の開始時に収集した，便中カルプロテクチン，C 反応性タンパク質，Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，total Mayo Clinic score および modified Mayo score のベースライン値は，APD334-003 試験で受けた治療内容によって異なっていた。

22.2.2. 有効性の結果

治験完了者集団の評価可能コホート[b]において，臨床的改善を達成した治験参加者の割合は，12 週（APD334-005 試験のベースライン）で 42.9%，APD334-005 試験の EOT 時点で 78.6%であり，APD334-003 試験で受けた治療内容にかかわらず増加した。MITT 集団の評価可能コホートでは，上記割合は 40.4%から 70.2%まで増加した。

APD334-003 試験でエトラシモド 2 mg の投与を受け，臨床的改善を達成した治験参加者のうち，治験完了者集団の評価可能コホートでは 14 例中 13 例，MITT 集団の評価可能コホートでは 16 例中 13 例が APD334-005 試験の EOT 時点で臨床的改善を維持していた。

APD334-003 試験でエトラシモド 1 mg の投与を受けた治験参加者のうち，APD334-005 試験で臨床的改善を達成した治験参加者の割合は，治験完了者集団の評価可能コホートでは 12 週の 41.9%から APD334-005 試験の EOT 時点の 80.6%まで増加した。MITT 集団の評価可能コホートでは，上記割合は 39.4%から 75.8%まで増加した。

APD334-003 試験でプラセボの投与を受けた治験参加者のうち，APD334-005 試験で臨床的改善を達成した治験参加者の割合は，治験完了者集団の評価可能コホートでは 12 週の 29.0%から APD334-005 試験の EOT 時点の 74.2%まで増加した。MITT 集団の評価可能コホートでは，上記割合は 27.3%から 69.7%まで増加した。

治験完了者集団の評価可能コホートにおいて，APD334-005 試験のエトラシモド 2 mg 群での臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，12 週で 21.4%，APD334-005 試験の EOT 時点で 39.3%であり，APD334-003 試験で受けた治療内容にかかわらず増加した。MITT 集団の評価可能コホートでは，上記割合は 21.3%から 35.1%まで増加した。また，APD334-003 試験でエトラシモド 2 mg の投与を受けた治験参加者の 50.0%が APD334-005 試験の EOT 時点までに臨床的寛解を達成した。MITT 集団の評価可能コホートでは，39.3%が臨床的寛解を達成した。

APD334-003 試験でエトラシモド 2 mg の投与を受け，臨床的寛解を達成した治験参加者のうち，治験完了者集団の評価可能コホートでは 12 例中 9 例，MITT 集団の評価可能コホートでは 14 例中 9 例が APD334-005 試験の EOT 時点で臨床的寛解を維持していた。APD334-003 試験でエトラシモド 1 mg 群またはプラセボ群であった治験参加者のうち，APD334-005 試験の EOT 時点までに臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，治験完了者集団の評価可能コホートでは

[a] 一部のベースライン特性（UC 歴，社会歴および病歴）については，先行試験である APD334-003 試験のベースラインデータを使用した（統計解析計画書本文 6 項から補足）

[b] 評価可能コホートとは APD334-005 試験の試験期間を通じて同一の治験薬が投与された治験参加者（総括報告書本文 11.1 項から補足）

両群とも 9.7%から 35.5%まで増加した。MITT 集団の評価可能コホートでは，上記割合は両群とも 9.1%から 33.3%まで増加した。

22.2.3. 安全性の結果

22.2.3.1. 有害事象

エトラシモド 2 mg の忍容性はおおむね良好であった。有害事象はエトラシモド 2 mg 群の 67 例（59.8%）およびプラセボ群の 5 例（83.3%）に認められた。最も多く認められた有害事象について，治療内容による一貫した差は認められず，APD334-003 試験で受けた治療内容に基づく傾向も認められなかった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度または中等度であり，治験薬と関連なしと判断された。

有害事象の全件表は総括報告書 Table 14.3.2.2 を参照。

22.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

22.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は低く［エトラシモド 2 mg 群 7 例（6.3%），プラセボ群 0 例］，APD334-003 試験で受けた治療内容に基づく傾向は認められなかった。

22.2.3.4. 有害事象による投与中止

投与中止に至った有害事象の発現割合は低く［エトラシモド 2 mg 群 10 例（8.9%），プラセボ群 1 例（16.7%）］[a]，APD334-003 試験で受けた治療内容に基づく傾向は認められなかった。

22.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

肺機能検査値を含む臨床検査値について，治験薬に関連した臨床的に意義のある一貫した変化は認められなかった。治験薬と関連なしと判断された肝障害の有害事象が 1 件発現し，転帰は未回復であった。

絶対リンパ球数の減少は，スフィンゴシン-1-リン酸（sphingosine 1-phosphate：S1P）受容体 1，4 および 5 の選択的調節薬であるエトラシモドの既知の作用機序と整合した。絶対リンパ球数は，ほとんどの治験参加者で EOT 時点から 2 週間以内に回復した。

エトラシモド 2 mg は心拍数に無症候性の軽度な影響を及ぼした。第 1 日における心拍数の平均低下量は，投与後 6 時間（第 2 改訂版では投与後 8 時間）まで 10 bpm を上回らず，APD334-005 試験での初回投与後 1 週間（13 週）までにベースラインの水準付近に戻った。治験薬と関連ありと判断された第一度房室ブロックの有害事象が 1 件発現し，転帰は回復であった（詳細は総括報告書本文 12.6.1 項参照）。

[a] 総括報告書本文 Table 18 から補足

22.3. 結論

本治験の主要目的（長期投与時の安全性）が達成された。エトラシモド 2 mg の 1 日 1 回投与の忍容性はおおむね良好であり，副作用は比較的少なかった。治験参加者の大部分（エトラシモド 2 mg 群 82.1%，プラセボ群 83.3%）が治験薬の投与を完了した。臨床的改善を達成した治験参加者の割合は，12 週（APD334-005 試験のベースライン）で 42.9%，APD334-005 試験の EOT 時点（副次評価項目）で 78.6%であり，APD334-003 試験で受けた治療内容にかかわらず増加した。臨床的寛解を達成した治験参加者の割合は，12 週で 21.4%，APD334-005 試験の EOT 時点（副次評価項目）で 39.3%であり，APD334-003 試験で受けた治療内容にかかわらず増加した。

本治験では，APD334-003 試験を完了した中等症から重症の活動性 UC の治験参加者を対象に，エトラシモド 2 mg を 1 日 1 回 34 週間（第 2 改訂版では 40 週間）投与した。この非盲検継続投与試験の結果は，先行試験の APD334-003 試験の結果と一致しており，S1P 受容体 1，4 および 5 の選択的調節薬であるエトラシモドの既知の作用機序とも整合した。

23. APD334-303 試験（5.3.5.2，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する治験参加者を対象としたエトラシモドの非盲検継続投与試験

23.1. 試験概要

治験実施施設：40 ヵ国 311 施設

治験期間：2019 年 9 月 5 日～継続中（データスナップショット日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

開発段階：第 3 相

23.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 115 に示した。

Table 115. Objectives and Endpoints

Type and Objective	Endpoint[a]
Primary	
Safety	
To assess the safety of long-term administration of etrasimod in subjects with moderately to severely active UC	• Incidence of TEAEs and SAEs • Incidence and severity of laboratory abnormalities, and change from treatment baseline in laboratory values (hematology, serum chemistry, coagulation, and urinalysis) • Incidence of vital sign abnormalities and changes from treatment baseline
Secondary	
Efficacy	
To assess the long-term efficacy of etrasimod in subjects with moderately to severely active UC	• The proportion of subjects achieving clinical remission at Weeks 52 and 104 • The proportion of subjects achieving clinical remission at Weeks 52 and 104, among subjects achieving clinical remission at study entry • The proportion of subjects achieving clinical response at Weeks 52 and 104 • Change from baseline in the TMS at Weeks 52 and 104 • Change from baseline in PMS at each of the following weeks: Week 52, 104, 156, and 260 • The proportion of subjects achieving endoscopic improvement at Weeks 52 and 104

Abbreviations: ES = endoscopic score; MMS = modified Mayo score; PMS = partial Mayo score; RB = rectal bleeding; SAE = serious adverse event; SF = stool frequency; TEAE = treatment-emergent adverse event; TMS = total Mayo score; UC = ulcerative colitis.
Clinical remission: SF subscore = 0 (or = 1 with a ≥1-point decrease from parent study baseline), RB subscore = 0, and ES ≤1 (excluding friability)
Clinical response: A ≥2-point and ≥30% decrease from parent study baseline in MMS, and a ≥1-point decrease from baseline in RB subscore or an absolute RB subscore ≤1
Endoscopic improvement: ES ≤1 (excluding friability)

23.1.2. 治験デザイン

下記の治験デザインは治験実施計画書の最終版（第 3.0 改訂版）に基づくものであるが，第 1.0 改訂版，第 1.1 改訂版，第 2.0 改訂版，第 2.0 改訂版第 1.0 追加修正版（日本），第 2.1 改訂版，第 3.0 改訂版，第 3.0 改訂版第 1.0 追加修正版（日本）および第 3.1 改訂版に基づいて組み入れられた治験参加者も存在した。

[a] 治験実施計画書第3.0改訂版10.5項，10.6項および10.7項から補足

本治験では，複数地域の製造販売承認申請資料の一環として，臨床試験の安全性データを得るため，中間解析を実施した。中間解析のデータスナップショット日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

本治験は，中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）の治験参加者を対象にエトラシモド 2 mg 1 日 1 回投与の安全性および有効性を評価する継続中の，多施設共同，非盲検継続投与試験であった。治験参加者は，過去に下記のいずれかの先行試験（要件を満たした国際共同実施または国内実施の第 2 相または第 3 相，二重盲検，プラセボ対照試験）に参加し，エトラシモド 2 mg またはプラセボの投与を受けた。

- APD334-301 試験（完了）
  12 週間の二重盲検（エトラシモドまたはプラセボ）投与期を完了し，疾患進行の定義（APD334-303 試験の選択基準に記載）を満たした治験参加者または 52 週間の二重盲検投与期を完了した治験参加者を対象とした。

- APD334-302 試験（完了）
  12 週間の二重盲検（エトラシモドまたはプラセボ）投与期を完了した治験参加者を対象とした。

- APD334-308 試験（カットオフ時継続中）
  40 週間の二重盲検（エトラシモドまたはプラセボ）投与期間中に疾患進行が認められた日本人治験参加者または 40 週間の二重盲検投与期を完了した日本人治験参加者を対象とした。

- APD334-210 試験（継続中）
  12 週間の二重盲検（エトラシモドまたはプラセボ）投与期を完了し，疾患進行の定義（APD334-303 試験の選択基準に記載）を満たした治験参加者または 52 週間の二重盲検投与期を完了した治験参加者を対象とした。

- APD334-203 試験（カットオフ時継続中）
  12 週間の二重盲検（エトラシモドまたはプラセボ）投与期を完了し，APD334-303 試験の選択基準を満たした日本人治験参加者を対象とした。

本治験は，最長 260 週間（5 年間）の非盲検継続投与期と追跡調査来院（治験薬最終投与から 2 週間後および 4 週間後）から構成された。

すべての治験参加者にエトラシモド 2 mg を 1 日 1 回，最長 260 週間（5 年間）または各参加国で製造販売承認が得られるまで投与した。

治験担当医師は，非盲検継続投与期の最初の 4 週間，白血球数，好中球数，絶対リンパ球数，T 細胞数，B 細胞数およびナチュラルキラー細胞数に関して盲検化された。この間，白血球数および白血球分画の結果はメディカルモニターが非盲検下で評価した。非盲検継続投与期間中，コルチコステロイドの漸減を許容した。

23.1.3. 診断および主な組み入れ基準

先行試験（23.1.2 項参照）に参加した中等症から重症の活動性 UC の男女を本治験の組み入れに適格とした。APD334-301 試験または APD334-210 試験に参加した治験参加者は，以下のいずれかの基準を満たしていることとした。

1. 52 週の来院を完了した者，または

2. 12 週の来院を完了し，内視鏡スコア（endoscopic score）が 2 以上かつ下記のいずれかの基準に合致し，ベースライン（先行試験の 0 週/第 1 日）と比較して UC の改善が認められない，または進行したと治験担当医師により判断された者。

    - 7～14 日間離れた 2 時点において，直腸出血（rectal bleeding：RB）サブスコアが 2 以上
    - 7～14 日間離れた 2 時点において，RB サブスコアと排便回数（stool frequency：SF）サブスコアの合計が 4 以上
    - 7～14 日間離れた 2 時点において，RB サブスコアが 2 以上または RB サブスコアと SF サブスコアの合計が 4 以上（順序は問わない）

APD334-302 試験に参加した治験参加者は，12 週の来院を完了していることとした。

23.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

23.1.4.1. 治験薬およびロット番号

臨床試験用エトラシモド 2 mg 錠（ロット番号：[redacted]）を使用した。

23.1.4.2. 用法および用量

エトラシモド 2 mg を 1 日 1 回経口投与した。

23.1.4.3. 投与期間

最長 260 週間（5 年間）

23.1.5. 統計解析方法

23.1.5.1. 解析対象集団

登録者集団：本治験への参加について同意文書に署名したすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を受けたすべての治験参加者と定義した。すべての安全性解析に本集団を用いた。

23.1.5.2. 統計解析

臨床カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）またはそれ以前の来院または評価について，すべてのデータを症例報告書（case report form：CRF）に入力し，有害事象，病歴，前治療薬，併用薬などについてコード化を行った。CRF 外の必須データ（中央検査機関測定値，心電図データな

ど）については，データスナップショット日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）より前に照会事項の解決または整合性確認を行った。臨床カットオフ日からデータスナップショット日までに行われた来院または評価については，一部のデータが欠測している，コード化されていない，または完全な整合性確認が行われていない可能性があったが，データスナップショット日より前にデータ入力，コード化および照会事項の解決を行うよう合理的な努力を尽くした。また，先行試験の 1 つである APD334-203 試験では Study Data Tabulation Model のドメインが作成されておらず，一部の人口統計学的データ（身長など），先行試験のベースラインデータ［Modified Mayo score（MMS）など］および非盲検継続投与試験のベースラインデータ（MMS など）は先行試験のデータベースにのみ収集されたため，これらのデータは，関連する要約表には含まれなかった。

データスナップショット日の時点で治験継続中の治験参加者については，APD334-303 試験における曝露日数を，「データスナップショット日 − 非盲検継続投与試験の初回投与日 + 1」により算出した。

安全性

人口統計学的特性，UC に関連するベースライン特性，治験参加者の内訳，曝露状況，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象およびホルター心電図データについて要約表を作成した。治験参加者の内訳，人口統計学的特性，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象および一部のホルター心電図データについて一覧表を作成した。

特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は，エトラシモドの作用機序，同様の作用機序を有する他の薬剤でのこれまでの知見および UC に特異的な臨床判断に基づいて設定した。該当する事象を明らかにするため，事前に規定した，特に注目すべき有害事象の候補となる基本語リストを用いて臨床データベース内を検索した。これらの有害事象および関連する客観的測定値（心電図データ，肺活量測定値，トランスアミナーゼ値など）について盲検下での医学的レビューを行い，特に注目すべき有害事象に該当する事象を確定した。

23.2. 試験結果

23.2.1. 治験参加者の内訳および特性

データスナップショット日の時点で，APD334-210 試験，APD334-203 試験および APD334-308 試験での割り付け情報については盲検性が維持され，APD334-301 試験および APD334-302 試験での割り付け情報についてはデータベースロック後に盲検解除された。

治験参加者の内訳を Table 116 に示した。

本試験には 636 例が組み入れられた。このうち 157 例（24.7%）は先行試験でエトラシモド 2 mg の投与を 26 週間超受け（以下，エトラシモド>26 週間群），261 例（41.0%）はエトラシモド 2 mg の投与を最長 26 週間受けた（以下，エトラシモド≤26 週間群）。209 例（32.9%）は

先行試験でプラセボの投与を受けた（以下，プラセボ群）。9 例（1.4%）は盲検解除が行われていないため，先行試験での治療内容が不明であった（以下，盲検性維持群）。

112 例（17.6%）が治験薬の投与を中止した。投与を中止した治験参加者の割合は，エトラシモド≤26 週間群（20.7%）およびプラセボ群（21.5%）と比較して，エトラシモド>26 週間群（8.3%）で低かった。

投与中止の理由で多かったものは，効果不十分［42 例（37.5%）］，本人または親／保護者の意思［31 例（27.7%）］および有害事象［16 例（14.3%）］であった。

効果不十分および有害事象により投与中止に至った治験参加者の割合は，プラセボ群（それぞれ 42.2%および 15.6%）と比較して，先行試験で投与期間にかかわらずエトラシモド 2 mg を投与された治験参加者（以下，エトラシモド群）（それぞれ 34.3%および 13.4%）で低かった。本人または親／保護者の意思および医師の判断により投与中止に至った治験参加者の割合は，プラセボ群（それぞれ 24.4%および 8.9%）と比較して，エトラシモド群（それぞれ 29.9%および 16.4%）で高かった。

データスナップショット日までに治験薬の投与を完了した治験参加者はいなかった。1 例が本治験を完了したとして報告されたが，本治験（継続中）の生データを確認し，継続中であると治験依頼者により判断された。

Table 116. Subject Disposition (Enrolled Set)

	Parent Study Treatment Received					
	Etrasimod 2 mg					
	Etrasimod 2 mg for >26 Weeks (N=157) n (%)	Etrasimod 2 mg for ≤26 Weeks (N=261) n (%)	Any Etrasimod 2 mg (N=418) n (%)	Placebo (N=209) n (%)	Blinded (N=9) n (%)	Total (N=636) n (%)
Subjects who failed enrollment	0	2 (0.8)	2 (0.5)	0	0	2 (0.3)
Reasons for enrollment failure						
Failure to meet eligibility criteria	0	2 (100.0)	2 (100.0)	0	0	2 (100.0)
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject or parent/guardian	0	0	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Study termination by sponsor	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0
Subjects treated	156 (99.4)	258 (98.9)	414 (99.0)	209 (100.0)	9 (100.0)	632 (99.4)
Subjects who completed treatment	0	0	0	0	0	0
Subjects who discontinued treatment	13 (8.3)	54 (20.7)	67 (16.0)	45 (21.5)	0	112 (17.6)
Reasons for discontinuing treatment						
Adverse event	4 (30.8)	5 (9.3)	9 (13.4)	7 (15.6)	0	16 (14.3)
Withdrawal by subject or parent/guardian	4 (30.8)	16 (29.6)	20 (29.9)	11 (24.4)	0	31 (27.7)
Physician decision	2 (15.4)	9 (16.7)	11 (16.4)	4 (8.9)	0	15 (13.4)
Lack of efficacy	2 (15.4)	21 (38.9)	23 (34.3)	19 (42.2)	0	42 (37.5)
Lost to follow-up	0	1 (1.9)	1 (1.5)	1 (2.2)	0	2 (1.8)
Study termination by sponsor	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	1 (1.9)	1 (1.5)	1 (2.2)	0	2 (1.8)
Subject has not met the discharge criteria on Day 1 or Day 2	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.9)
Other	1 (7.7)	1 (1.9)	2 (3.0)	1 (2.2)	0	3 (2.7)
Subjects who completed the study	0	0	0	1 (0.5)[a]	0	1 (0.2)
Subjects who discontinued the study	13 (8.3)	54 (20.7)	67 (16.0)	43 (20.6)	0	110 (17.3)

Table 116. Subject Disposition (Enrolled Set)

	Parent Study Treatment Received					
	Etrasimod 2 mg					
	Etrasimod 2 mg for >26 Weeks (N=157) n (%)	Etrasimod 2 mg for ≤26 Weeks (N=261) n (%)	Any Etrasimod 2 mg (N=418) n (%)	Placebo (N=209) n (%)	Blinded (N=9) n (%)	Total (N=636) n (%)
Reasons for discontinuing the study						
Adverse event	4 (30.8)	5 (9.3)	9 (13.4)	5 (11.6)	0	14 (12.7)
Withdrawal by subject or parent/guardian	5 (38.5)	17 (31.5)	22 (32.8)	11 (25.6)	0	33 (30.0)
Physician decision	2 (15.4)	8 (14.8)	10 (14.9)	7 (16.3)	0	17 (15.5)
Lack of efficacy	2 (15.4)	22 (40.7)	24 (35.8)	18 (41.9)	0	42 (38.2)
Lost to follow-up	0	1 (1.9)	1 (1.5)	1 (2.3)	0	2 (1.8)
Study termination by sponsor	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0	0
Subject has not met the discharge criteria on Day 1 or Day 2	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (0.9)
Other	0	1 (1.9)	1 (1.5)	0	0	1 (0.9)

Notes: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.

a. One subject was reported to have completed the study, but the Sponsor considered this to be a raw data issue in this ongoing study.

治験参加者の大部分［596 例（94.3%）］が 18～64 歳であった。65 歳以上の治験参加者は 35 例（5.5%）であり，18 歳未満の治験参加者は 1 例（0.2%）であった。女性［269 例（42.6%）］と比較して男性［363 例（57.4%）］がやや多かった。治験参加者のほとんどが白人［544 例（86.1%）］であり，アジア人は 63 例（10.0%），不明が 9 例（1.4%）であった。肥満指数（body mass index：BMI）の平均値［標準偏差（standard deviation：SD）］は 25.0（5.17）kg/m^2 であった。

ベースラインの疾患特性は，中等症から重症の活動性 UC の患者集団を反映していた。非盲検継続投与試験のベースラインにおける炎症の範囲（左側大腸炎型／直腸 S 状結腸炎型，全大腸炎型および直腸炎型）は群間で類似していた。MMS の平均値（SD）に基づく UC の重症度は，先行試験のベースライン［6.7（1.19）］と比較して，非盲検継続投与試験のベースライン［4.0（2.64）］で低かった。また，非盲検継続投与試験のベースラインにおける MMS の平均値（SD）は，エトラシモド>26 週間群［2.0（2.08）］でエトラシモド≤26 週間群［4.4（2.53）］より低く，エトラシモド群［3.5（2.63）］でプラセボ群［5.0（2.38）］より低かった。

先行試験のベースラインでは，436 例（69.0%）が生物学的製剤または Janus kinase（JAK）阻害薬未治療であり，190 例（30.1%）がコルチコステロイドを併用していた。非盲検継続投与試験への登録時にコルチコステロイドを併用していた治験参加者は，エトラシモド≤26 週間群では 27.5%であったのに対し，エトラシモド>26 週間群では 1.9%のみであった。

23.2.2. 安全性の結果

23.2.2.1. 曝露状況

APD334-303 試験における曝露期間の平均値（SD）および中央値は 3 群間で同程度であり，エトラシモド>26 週間群ではそれぞれ 30.2（18.53）週間および 28.9 週間（範囲：1～80 週間），エトラシモド≤26 週間群ではそれぞれ 30.9（18.53）週間および 27.6 週間（範囲：2～102 週間），プラセボ群ではそれぞれ 35.3（23.89）週間および 29.6 週間（範囲：0～113 週間）であった。盲検性維持群では，該当する先行試験（3 試験）が APD334-301 試験および APD334-302 試験より後に開始されたため，APD334-303 試験における曝露期間は比較的短く，平均値（SD）は 6.8（8.09）週間，中央値は 5.9 週間（範囲：1～26 週間）であった。

いずれの群でも APD334-303 試験における曝露期間はほとんどの治験参加者で 52 週間未満であった。曝露期間が 52 週間未満の治験参加者の割合は 3 群間で同程度であり，エトラシモド>26 週間群では 85.3%，エトラシモド≤26 週間群では 88.8%，プラセボ群では 79.4%であった。盲検性維持群では，治験参加者の全例で APD334-303 試験における曝露期間が 52 週間未満であった。

23.2.2.2. 有害事象

試験治療下で発現した有害事象（treatmentemergent adverse event：TEAE）は 354 例（56.0%）に 999 件認められた。ほとんどの TEAE の重症度は軽度または中等度であり，Grade 1 の TEAE が 168 例（26.6%）に 630 件，Grade 2 の TEAE が 135 例（21.4%）に 286 件認められた（Table 117）。

TEAE の発現割合は，エトラシモド≤26 週間群（58.5%）と比較して，エトラシモド>26 週間群（50.0%）で低く，エトラシモド群（55.3%）とプラセボ群（59.8%）で同程度であった。

特に注目すべき有害事象については総括報告書概要を参照。

有害事象の全件表は総括報告書 Table 14.3.1.2 を参照。

Table 117. Summary of Treatment Emergent Adverse Events (Safety Set)

	Parent Study Treatment Received					
	Etrasimod 2 mg					
Category	Etrasimod 2 mg for >26 Weeks (N=156) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg for ≤26 Weeks (N=258) n (%) [m]	Any Etrasimod 2 mg (N=414) n (%) [m]	Placebo (N=209) n (%) [m]	Blinded (N=9) n (%) [m]	Total (N=632) n (%) [m]
TEAEs	78 (50.0) [194]	151 (58.5) [434]	229 (55.3) [628]	125 (59.8) [371]	0	354 (56.0) [999]
Related TEAEs[a]	25 (16.0) [48]	64 (24.8) [142]	89 (21.5) [190]	52 (24.9) [118]	0	141 (22.3) [308]
Serious TEAEs[b]	6 (3.8) [7]	16 (6.2) [17]	22 (5.3) [24]	10 (4.8) [14]	0	32 (5.1) [38]
Related Serious TEAEs[a,b]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
TEAEs leading to death	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Liver-related[c]	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to study treatment discontinuation	3 (1.9) [3]	11 (4.3) [12]	14 (3.4) [15]	7 (3.3) [16]	0	21 (3.3) [31]
Related[a]	1 (0.6) [1]	2 (0.8) [2]	3 (0.7) [3]	3 (1.4) [3]	0	6 (0.9) [6]
Liver-related[c]	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to study treatment interruption	8 (5.1) [13]	21 (8.1) [26]	29 (7.0) [39]	14 (6.7) [19]	0	43 (6.8) [58]
Related[a]	3 (1.9) [6]	11 (4.3) [15]	14 (3.4) [21]	7 (3.3) [11]	0	21 (3.3) [32]
TEAEs by maximum severity[d]						
Grade 1	45 (28.8) [125]	65 (25.2) [258]	110 (26.6) [383]	58 (27.8) [247]	0	168 (26.6) [630]
Grade 2	25 (16.0) [54]	58 (22.5) [129]	83 (20.0) [183]	52 (24.9) [103]	0	135 (21.4) [286]
Grade 3	8 (5.1) [15]	27 (10.5) [46]	35 (8.5) [61]	14 (6.7) [20]	0	49 (7.8) [81]
Grade 4	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Grade 5	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Related TEAEs by maximum severity[a,d]						
Grade 1	12 (7.7) [24]	24 (9.3) [67]	36 (8.7) [91]	25 (12.0) [72]	0	61 (9.7) [163]
Grade 2	8 (5.1) [17]	26 (10.1) [49]	34 (8.2) [66]	20 (9.6) [37]	0	54 (8.5) [103]
Grade 3	5 (3.2) [7]	13 (5.0) [25]	18 (4.3) [32]	7 (3.3) [9]	0	25 (4.0) [41]
Grade 4	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Grade 5	0	0	0	0	0	0
TEAEs by relationship to study treatment						
Not related	46 (29.5) [132]	75 (29.1) [250]	121 (29.2) [382]	57 (27.3) [220]	0	178 (28.2) [602]
Unlikely related	7 (4.5) [14]	12 (4.7) [42]	19 (4.6) [56]	16 (7.7) [33]	0	35 (5.5) [89]
Probably related	21 (13.5) [32]	47 (18.2) [101]	68 (16.4) [133]	34 (16.3) [86]	0	102 (16.1) [219]
Related	4 (2.6) [16]	17 (6.6) [41]	21 (5.1) [57]	18 (8.6) [32]	0	39 (6.2) [89]

Table 117. Summary of Treatment Emergent Adverse Events (Safety Set)

	Parent Study Treatment Received					
	Etrasimod 2 mg					
Category	Etrasimod 2 mg for >26 Weeks (N=156) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg for ≤26 Weeks (N=258) n (%) [m]	Any Etrasimod 2 mg (N=414) n (%) [m]	Placebo (N=209) n (%) [m]	Blinded (N=9) n (%) [m]	Total (N=632) n (%) [m]

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; m = number of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with adverse event; OLE = open label extension; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a. AEs classified as "probably related" or "related" are counted as related. Missing relationship is counted as related.
b. Missing seriousness is counted as serious.
c. Liver-related TEAEs are defined as SOC being hepatobiliary disorders or PT being Alanine aminotransferase abnormal, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase abnormal, Aspartate aminotransferase increased, Hepatic enzyme abnormal, Hepatic enzyme increased, Liver function test abnormal, Liver function test increased, Transaminases abnormal, or Transaminases increased.
d. Severity is classified using CTCAE, v5.0.

Notes: TEAEs are defined as any adverse event that started or worsened in severity on or after the first dose of study treatment in the OLE study. Terms are coded using MedDRA v24.1.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.

23.2.2.3. 死亡

データスナップショット日の時点で 1 例の死亡が報告された。この 1 例は，UC 罹患期間が 11 年の 30～39 歳の男性で，原発不明の神経内分泌腫瘍の重篤な有害事象により死亡した。本事象は治験薬とおそらく関連なしと判断された。死亡日は第 212 日であった。第 151 日に，重篤な有害事象として Grade 3 の潰瘍性大腸炎（悪化）が発現しており，治験薬とおそらく関連なしと判断された。第 170 日に効果不十分により治験薬の投与が中止された。先行試験の APD334-301 試験ではプラセボが投与され，APD334-303 試験ではエトラシモド 2 mg が 24.3 週間投与されていた。この 1 例の他に神経内分泌腫瘍の重篤な有害事象を発現した治験参加者は認められなかった。

23.2.2.4. 重篤な有害事象

重篤な TEAE は 32 例（5.1%）に 38 件認められた（Table 118）。重篤な TEAE の発現割合は，エトラシモド≤26 週間群（6.2%）と比較して，エトラシモド>26 週間群（3.8%）で低く，エトラシモド群（5.3%）とプラセボ群（4.8%）で同程度であった。

PT 別で多く認められた重篤な TEAE（3 例以上）は，潰瘍性大腸炎（worsening/exacerbation/flare）［12 例（1.9%）］および COVID-19（新型コロナウイルス感染症）［4 例（0.6%）］であった。潰瘍性大腸炎（悪化）を発現した 12 例中 5 例が治験薬の投与中止に至った。COVID-19 により投与中止に至った治験参加者は認められなかった。

エトラシモド≤26 週間群の 1 例で重篤な有害事象として自然流産が認められ，投与中止に至った。2 例（エトラシモド≤26 週間群およびプラセボ群の各 1 例）では，事象名不明の重篤な有害事象が認められた（Table 118）。

重篤な有害事象に関して，先行試験での治療内容に基づく傾向は認められなかった。

Table 118. Serious Treatment -Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Set)

	Parent Study Treatment Received					
	Etrasimod 2 mg					
System Organ Class/ Preferred Term	Etrasimod 2 mg for >26 Weeks (N=156) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg for ≤26 Weeks (N=258) n (%) [m]	Any Etrasimod 2 mg (N=414) n (%) [m]	Placebo (N=209) n (%) [m]	Blinded (N=9) n (%) [m]	Total (N=632) n (%) [m]
Subjects with at least 1 serious TEAE	6 (3.8) [7]	16 (6.2) [17]	22 (5.3) [24]	10 (4.8) [14]	0	32 (5.1) [38]
Gastrointestinal disorders	3 (1.9) [3]	8 (3.1) [8]	11 (2.7) [11]	5 (2.4) [5]	0	16 (2.5) [16]
Colitis ulcerative	2 (1.3) [2]	7 (2.7) [7]	9 (2.2) [9]	3 (1.4) [3]	0	12 (1.9) [12]
Colitis	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Gastrointestinal pain	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Haematochezia	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Umbilical hernia	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Infections and infestations	3 (1.9) [3]	4 (1.6) [4]	7 (1.7) [7]	3 (1.4) [3]	0	10 (1.6) [10]
COVID-19	3 (1.9) [3]	1 (0.4) [1]	4 (1.0) [4]	0	0	4 (0.6) [4]
Appendicitis	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Chronic sinusitis	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Gastroenteritis	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Herpes simplex meningitis	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Pneumonia	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Pyelonephritis acute	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (0.3) [2]
Anaemia	1 (0.6) [1]	0	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Iron deficiency anaemia	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Endocrine disorders	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Adrenal insufficiency	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
General disorders and administration site conditions	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Fatigue	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]

Table 118. Serious Treatment -Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Set)

	Parent Study Treatment Received					
	Etrasimod 2 mg					
System Organ Class/ Preferred Term	Etrasimod 2 mg for >26 Weeks (N=156) n (%) [m]	Etrasimod 2 mg for ≤26 Weeks (N=258) n (%) [m]	Any Etrasimod 2 mg (N=414) n (%) [m]	Placebo (N=209) n (%) [m]	Blinded (N=9) n (%) [m]	Total (N=632) n (%) [m]
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Accident	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Back pain	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Neuroendocrine tumour	0	0	0	1 (0.5) [1]	0	1 (0.2) [1]
Nervous system disorders	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Transient ischaemic attack	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Abortion spontaneous	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Vascular disorders	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Deep vein thrombosis	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	0	0	1 (0.2) [1]
Uncoded	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (0.3) [2]
Uncoded	0	1 (0.4) [1]	1 (0.2) [1]	1 (0.5) [1]	0	2 (0.3) [2]

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; m = number of events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with adverse event; OLE = open label extension; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: TEAEs are defined as any adverse event that started or worsened in severity on or after the first dose of study treatment in the OLE study. Terms are coded using MedDRA v24.1.
Percentages are based on the number of subjects in the analysis set.
Missing seriousness is counted as serious.
Adverse events are sorted by decreasing frequency of SOC, and within SOC, by decreasing frequency of preferred term, in the Total column.
Subjects are counted only once per summarization level.

23.2.2.5. 有害事象による投与中止

投与中止に至った TEAE は 21 例（3.3%）に 31 件認められた（Table 117）。投与中止に至った TEAE の発現割合は，エトラシモド≤26 週間群（4.3%）と比較して，エトラシモド>26 週間群（1.9%）で低く，エトラシモド群（3.4%）とプラセボ群（3.3%）で同程度であった。

治験薬と関連ありと判断された投与中止に至った TEAE は 6 例（0.9%）に認められ，内訳は，潰瘍性大腸炎（悪化）（2 例），白血球減少症（1 例），リンパ球減少症（2 例）および単球減少症（1 例）であった。

23.2.2.6. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

ホルター心電図データから，心拍数および房室伝導に対するエトラシモド 2 mg の初回投与の影響が示され，スフィンゴシン-1-リン酸（sphingosine 1-phosphate：S1P）受容体の調節薬であるエトラシモドの既知の作用機序と整合した。エトラシモド群の 1 例で特に注目すべき有害事象として徐脈が認められ，プラセボ群の 1 例で TEAE として徐脈が認められた。心拍数および房室伝導に対する影響は無症候性であった。ただし，データスナップショット日の時点では利用可能なホルター心電図データが少なかったことから，結果の解釈は限定的である。

23.3. 結論

エトラシモド 2 mg の 1 日 1 回，最長 113 週間投与の忍容性はおおむね良好であった。非盲検継続投与試験である APD334-303 試験の中間解析時において，新たな安全性シグナルおよび想定外の結果はいずれも認められなかった。

- 632 例のエトラシモドの総曝露期間は 385.49 人年であった。
- TEAE は治験参加者の 56.0%で認められた。
  - ほとんどの TEAE の重症度は軽度または中等度であった。
  - ほとんどの TEAE は治験薬と関連なしと判断された。
  - 先行試験での治療内容に基づく傾向は認められなかった。
- 先行試験でエトラシモドの曝露期間が長かった治験参加者において，TEAE，重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。
  - TEAE，重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合は，エトラシモド≤26 週間群（それぞれ 58.5%，6.2%および 4.3%）と比較して，エトラシモド>26 週間群（それぞれ 50.0%，3.8%および 1.9%）で低かった。
- 重篤な TEAE は 32 例（5.1%）に 38 件認められた。PT 別で多く認められた重篤な TEAE（3 例以上）は，潰瘍性大腸炎（worsening/exacerbation/flare）［12 例（1.9%）］および COVID-19［4 例（0.6%）］であった。
- 投与中止に至った TEAE の発現割合は低く［21 例（3.3%）］，先行試験での治療内容に基づく傾向は認められなかった。

- 本治験では 1 例の死亡が認められた。
  - 当該治験参加者は，第 212 日に原発不明の神経内分泌腫瘍の重篤な有害事象により死亡した。本事象は治験薬とおそらく関連なしと判断された。
  - 当該治験参加者は，UC 罹患期間が 11 年の 30～39 歳の白人男性で，先行試験ではプラセボ群に無作為化されていた。
- 特に注目すべき有害事象を発現した治験参加者は少なかった［23 例（3.6%）］。
  - 特に注目すべき有害事象で多く認められた事象は，高血圧［4 例（0.6%）］，COVID-19［3 例（0.5%）］，帯状疱疹［3 例（0.5%）］およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3 例（0.5%）］であった。
  - 肺障害，進行性多巣性白質脳症および可逆性後頭葉白質脳症に関する特に注目すべき有害事象はいずれも認められなかった。
  - 悪性腫瘍に関する特に注目すべき有害事象が 2 件認められた。プラセボ群の 1 例が特に注目すべき有害事象として神経内分泌腫瘍を発現し，死亡した。エトラシモド>26 週間群の 1 例では悪性黒色腫が認められたが，これは誤って読み替えられたものであり，正しくはメラノサイト性母斑であった。
- 第 1 日のホルター心電図データから，想定どおり，心拍数および房室伝導に対するエトラシモドの初回投与の影響が示され，S1P 受容体の調節薬であるエトラシモドの既知の作用機序および過去の試験結果と整合した。
  - エトラシモド群の 1 例で特に注目すべき有害事象として徐脈が認められた。
  - プラセボ群の 1 例で徐脈が認められた。
  - 心拍数および房室伝導に対する影響は無症候性であった。
  - ホルター心電図データが得られた 1 群当たりの例数が少なかったため，結論は限定的である。