

貯 法：室温保存
有効期間：3年

スフィンゴシン 1-リン酸受容体 (S1P_{1,4,5}) 調節薬
エトラシモドL-アルギニン錠

劇薬、処方箋医薬品^注

ベルスピティ[®]錠2mg
Velsipity[®] Tablets 2mg

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 30700AMX00097 |
| 販売開始 | — |

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延がみられ、特に本剤の投与初期に生じる可能性が高いことから、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で本剤の投与を開始すること。[2.3、2.4、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6参照]
- 1.3 黄斑浮腫等の眼疾患があらわれることがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。[8.5、9.1.3、11.1.1参照]
- 1.4 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勧告すること。[5.参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症のある患者 [7.1、8.3、9.1.2、10.2、11.1.2参照]
- 2.3 本剤投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度又はⅣ度の心不全を発症した患者 [1.2、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6参照]
- 2.4 モビッツⅡ型第2度房室ブロック又は第3度房室ブロック、洞不全症候群、洞房ブロックの既往又は罹患のある患者（ペースメーカー使用患者を除く） [1.2、8.1、9.1.1、10.2、11.1.6参照]
- 2.5 生ワクチンを接種しないこと [10.1参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | | | |
|------|---|--|--|
| 販売名 | ベルスピティ錠2mg | | |
| 有効成分 | 1錠中 エトラシモドとして2mg (エトラシモドL-アルギニンとして2.762mg) | | |
| 添加剤 | D-マンニトール、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ、黄色4号アルミニウムレーキ、青色1号アルミニウムレーキ | | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | 外形 (mm) | | | 識別コード | 色調等 |
|------------|---|---|---|----------|----------------|
| | 上面 | 下面 | 側面 | | |
| ベルスピティ錠2mg |  |  |  | ETR 2 | 緑色のフィルムコーティング錠 |
| | 直径：6.4mm、厚さ：3.6mm | | | | |

4. 効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはエトラシモドとして2mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 感染症のリスクが増大するおそれがあるため、本剤と免疫抑制剤（タクロリムス、アザチオプリン等）、生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害薬等との併用を避けること。本剤とこれらの薬剤を併用した臨床試験は実施していない。[2.2、8.3、9.1.2、10.2、11.1.2参照]
- 7.2 本剤の投与開始後12週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 一過性の心拍数減少、房室伝導遅延があらわれることがあるため、本剤投与開始前に、心電図検査を行い、心伝導系に異常がないか確認すること。患者又はその家族等に対し、本剤投与後に失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。特に本剤の投与初期（休薬後の投与再開時を含む）は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じる可能性が高いため、十分注意すること。[1.2、2.3、2.4、9.1.1、10.2、11.1.6参照]
- 8.2 浮動性めまいが報告されているため、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.3 感染症のリスクが増大するおそれがあるため、以下の点に注意すること。[2.2、7.1、9.1.2、10.2、11.1.2-11.1.4参照]
 - ・本剤投与開始前に、リンパ球数を含めた全血球数の検査値を確認し、本剤投与中も定期的に検査を実施すること。リンパ球数が200/mm³未満となった場合には休薬して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意すること。投与再開は、リンパ球数500/mm³超を目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。
 - ・本剤の末梢血リンパ球数減少などの薬学的な作用は、最終投与から約2週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続すること。
- 8.4 肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に、過去6ヵ月以内の肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン等）を確認し、以降も定期的に肝機能検査を実施すること。[9.3、11.1.5、16.6.2参照]
- 8.5 黄斑浮腫があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。本剤投与中に視覚の変化が認められた場合にも、眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。[1.3、9.1.3、11.1.1参照]

8.6 スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体調節薬を投与した患者において、皮膚悪性腫瘍を含む悪性腫瘍が報告されていることから、悪性腫瘍の発現には注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 徐脈性不整脈及び房室伝導遅延のリスクが高い患者

以下のような患者に本剤を投与する前に、循環器を専門とする医師へ相談し、本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。

- ・顕著なQT延長のある患者（男性：QTcF \geq 450msec、女性：QTcF \geq 470msec）
- ・Ia群又はIII群の抗不整脈薬による治療を要する不整脈のある患者
- ・不安定な虚血性心疾患、心不全、心停止の既往歴、脳血管疾患、又はコントロールされていない高血圧のある患者（過去6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類III度又はIV度の心不全を発症した患者を除く）
- ・安静時心拍数が50bpm未満の患者
- ・症候性徐脈、再発性心房性失神、又は未治療の重度睡眠時無呼吸の既往歴のある患者
- ・モピッツI型第2度房室ブロックの既往歴のある患者（ペースメーカー使用患者を除く）

本剤投与開始前に脈拍、血圧及び心電図を測定すること。初回投与後4時間は継続して脈拍及び血圧を測定し、初回投与から4時間後に心電図を測定すること。脈拍、血圧又は心電図に異常が認められた場合は、回復するまでさらに継続して脈拍、血圧及び心電図を測定すること。処置が必要な場合は、一晩測定を続け、本剤の2回目の投与時にも、初回投与時と同様に脈拍、血圧及び心電図を測定すること。なお、本剤を休業し、投与再開する場合も、同様の測定を行うこと。

また、本剤投与中は、患者の状態に応じて、脈拍、血圧及び心電図の測定を検討すること。[1.2、2.3、2.4、8.1、10.2、11.1.6参照]

9.1.2 感染症のある患者（重篤な感染症のある患者を除く）

[2.2、7.1、8.3、10.2、11.1.2参照]

9.1.3 糖尿病、ぶどう膜炎、網膜疾患のある患者又はこれらの既往歴のある患者

黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に、眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。定期的な眼科学的検査の間隔と内容は患者の状態に応じて眼科医と連携して決定すること。[1.3、8.5、11.1.1参照]

9.1.4 重度の呼吸器疾患を有する患者

重度の呼吸器疾患を有する患者には本剤を慎重に投与すること。症状が悪化するおそれがある。[15.1参照]

9.3 肝機能障害患者

患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。[8.4、11.1.5、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与を開始する前に、本剤が胎児に重篤な悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明すること。本剤投与中及び最終投与後7日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット及びウサギ）が認められている。ラットでは、外表奇形、内臓奇形及び内臓変異が、ウサギでは、内臓奇形、骨格奇形及び骨格変異がみられている¹⁾。これらの変化は、臨床用量(2mg)投与時のヒト曝露量の約5倍以上の曝露量で認められている。[2.6、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行する可能性が示唆されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

エトラシモドは主にCYP2C8、CYP2C9及びCYP3Aによって代謝される。[16.4、16.7.1-16.7.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|--|
| 生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等) [2.5参照] | 生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。生ワクチンを接種する必要がある場合、本剤投与開始4週間以上前に接種すること。また、本剤の投与中及び投与終了後最低2週間は接種を避けること。 | 本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。 |

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|----------------------------|
| CYP2C8、CYP2C9又はCYP3Aを阻害する薬剤 フルコナゾール等 [16.7.1参照] | 単剤又は複数の薬剤の組み合わせによりCYP2C8、CYP2C9又はCYP3Aのうち少なくとも2種類を阻害する薬剤を本剤と併用すると、本剤の曝露量が増加する可能性がある。このような薬剤は併用しないことが望ましい。 | 本剤の代謝が阻害され、曝露量が増加する可能性がある。 |
| CYP2C8、CYP2C9又はCYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン等 [16.7.4参照] | 単剤又は複数の薬剤の組み合わせによりCYP2C8、CYP2C9又はCYP3Aのうち少なくとも2種類を中程度以上に誘導する薬剤を本剤と併用すると、本剤の曝露量が減少し、有効性が減弱する可能性がある。このような薬剤は併用しないことが望ましい。 | 本剤の代謝が促進され、曝露量が減少する可能性がある。 |
| β 遮断薬 アテノロール プロプラノロール等 [1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、11.1.6参照] | 本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。 | 心拍数減少に付加的に作用する可能性がある。 |
| 心拍数を低下させる可能性のある薬剤 カルシウムチャンネル拮抗薬等 ベラパミル ジルチアゼム等 [1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、11.1.6参照] | 本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。 | 心拍数減少に付加的に作用する可能性がある。 |
| QT延長を起こすことが知られている薬剤 クラスIa抗不整脈剤 キノジン プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン ソタロール等 [1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、11.1.6参照] | 本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少及び房室伝導遅延があらわれる可能性がある。また、それによりQT延長及びTorsade de pointesを生じる可能性がある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。 | 心拍数減少に付加的に作用する可能性がある。 |
| 抗腫瘍薬 免疫調節剤 免疫抑制剤等 ミトキサントロン等 [2.2、7.1、8.3、9.1.2、11.1.2参照] | これらの薬剤と併用する場合、及び本剤投与中止後数週間以内にこれらの薬剤を投与する場合は注意すること。 | 免疫系へ付加的な影響を及ぼす可能性がある。 |
| 不活化ワクチン | 本剤の投与中及び投与中止2週間後までは不活化ワクチンの接種の効果が減弱する可能性がある。 | 免疫系に抑制的な作用を及ぼす可能性がある。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 黄斑浮腫 (0.1%)

異常が認められた場合には眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、本剤の投与を中止すること。[1.3、8.5、9.1.3参照]

11.1.2 感染症 (0.9%)

重篤な感染症があらわれた場合には、休業し、適切な処置を行うこと。[2.2、7.1、8.3、9.1.2、10.2参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)

本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害、視覚障害等のPMLが疑われる症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3参照]

11.1.4 リンパ球減少

リンパ球数減少(5.8%、28.0%)^{注)}及びリンパ球減少症(7.8%、10.8%)^{注)}があらわれることがある。[8.3参照]

注) 発現頻度は以下の順に記載した。

- 本剤2mgを投与された日本人を含む1037例(6試験、最長投与期間163.0週、投与期間の中央値49.57週)
- 本剤2mgを投与された日本人93例(4試験、最長投与期間203.0週、投与期間の中央値78.14週)

11.1.5 肝機能障害 (0.7%)

悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸、暗色尿等の肝機能障害が疑われる症状があらわれた場合には、肝機能検査を実施し、肝機能障害が確認された場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[8.4、9.3、16.6.2参照]

11.1.6 徐脈性不整脈(徐脈:1.5%、房室ブロック:0.6%)

本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[1.2、2.3、2.4、8.1、9.1.1、10.2参照]

11.1.7 可逆性後白質脳症症候群(頻度不明)

頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 0.3~1% | 0.3%未満 |
|------------------|--------------------|-------------------|----------------------|
| 感染症及び寄生虫症 | | | 尿路感染 |
| 血液及びリンパ系障害 | | | 好中球減少症 |
| 代謝及び栄養障害 | | 高コレステロール血症 | 高カリウム血症、食欲減退 |
| 神経系障害 | 浮動性めまい、頭痛 | 傾眠 | 頭部不快感、片頭痛 |
| 眼障害 | | | 視力障害 |
| 耳及び迷路障害 | | | 耳鳴 |
| 血管障害 | | | 高血圧 |
| 胃腸障害 | | 悪心、潰瘍性大腸炎、腹部膨満、嘔吐 | 口内炎 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | 寝汗 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | 発熱、疲労、非心臓性胸痛、無力症 |
| 臨床検査 | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | ALT増加、肝酵素上昇、AST増加 | 血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少 |

国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相試験、国際共同第Ⅲ相試験、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の結果(673例)から算出した。

13. 過量投与

本剤を過量投与した場合は、徐脈の徴候及び症状の観察を行い、入院下での経過観察も考慮すること。経過観察中は、心拍数、血圧及び心電図を定期的に測定すること。なお、本剤に特異的な解毒薬はない。本剤による心拍数の減少に対しては、アトロピン硫酸塩水物の静注投与により回復する可能性がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与により努力性肺活量や1秒努力呼気量の低下があらわれることがある。[9.1.4参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 2年間のマウスがん原性試験において、血管腫及び血管肉腫の発現率増加が認められた。これらの変化に関する無影響量は2mg/kg/日であり、そのときの曝露量は臨床用量(2mg)投与時のヒト曝露量の約19倍である²⁾。

15.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験において、評価を行った最低用量である1mg/kg/日から心臓左室の動脈壁の肥大や過形成が認められた³⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人(30例)に本剤0.1mg(6例)、0.35mg(6例)、1mg(6例)、3mg(6例)、5mg(6例)を単回経口投与したとき^{注)}、エトラスモドのC_{max}及びAUC_{inf}は概ね用量に比例して増加した⁴⁾(外国人データ)。

本剤0.1、0.35、1、3、5mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC _{inf} (ng・hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|--------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| 0.1mg | 1.73±0.61 | 6.0(4.0-12.0) | 79.8±21.3 | 37.4±5.6 |
| 0.35mg | 6.28±0.36 | 7.0(1.5-24.0) | 268±31 | 30.7±2.7 |
| 1mg | 17.2±5.5 | 6.0(2.0-8.0) | 793±168 | 32.8±5.0 |
| 3mg | 60.5±11.7 | 3.5(1.5-8.0) | 2,600±840 | 35.0±5.8 |
| 5mg | 102±19 | 4.0(3.0-6.0) | 4,390±610 | 33.8±2.3 |

算術平均値±標準偏差、T_{max}:中央値(範囲)

16.1.2 反復投与

日本人健康成人(10例)に本剤2mgを1日1回7日間反復経口投与したときのエトラスモドの薬物動態パラメータは以下のとおりである⁵⁾。

本剤2mgを1日1回7日間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 測定時点 (日目) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC _{tau} (ng・hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|--------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| 1 | 45.0±6.30 | 3.0(2.0-5.0) | 687±117 | NC |
| 7 | 91.4±21.1 | 4.0(2.0-12.1) | 1,570±317 | 39.4±5.1 |

算術平均値±標準偏差、T_{max}:中央値(範囲)、NC:算出せず

エトラスモドの薬物動態は健康成人と潰瘍性大腸炎患者で同様であった。

16.2 吸収

エトラスモドは透過性が高く⁶⁾(*in vitro*)、健康成人(8例)に¹⁴C標識エトラスモド2mgを単回経口投与したとき^{注)}、投与240時間後までに糞中に排泄された未変化体は少量(投与した総放射能の11.2%)であったことから、エトラスモドの吸収率は高い⁷⁾(外国人データ)。

16.2.1 食事の影響

健康成人(18例)に高脂肪食摂取後に本剤2mgを単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してT_{max}は2時間(中央値)遅延したが、C_{max}及びAUCに食事の影響は認められなかった⁸⁾(外国人データ)。

16.3 分布

健康成人(10例)に本剤2mgを1日1回反復経口投与したときのV_Z/Fの平均値は66Lであった⁹⁾(外国人データ)。エトラスモドのヒト血漿蛋白結合率は97.9%であった¹⁰⁾(*in vitro*)。

16.4 代謝

エトラスモドは主に肝代謝により消失し、CYP2C8 (38%)、CYP2C9 (37%) 及びCYP3A4 (22%) によって主に水酸化体及び酸化体へと代謝され、CYP2C19及びCYP2J2によってもわずかに代謝される¹¹⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人 (8例) に¹⁴C標識エトラスモド2mgを単回経口投与したとき^{注)}、投与336時間後までに投与放射能の82%が糞中、5%が尿中に排泄された。エトラスモドの未変化体は糞中で検出されたが、尿中では検出されなかった⁷⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

重度 (eGFR 29mL/min以下: 8例) の腎機能障害者に本剤2mgを単回経口投与したとき、腎機能正常被験者 (eGFR 90mL/min以上: 8例) と比較して、エトラスモドのC_{max}及びAUCへの影響は認められなかった¹²⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害

軽度 (Child-Pugh分類A: 8例)、中等度 (Child-Pugh分類B: 8例) 及び重度 (Child-Pugh分類C: 6例) の肝機能障害者に本剤2mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者 (14例) と比較して、エトラスモドのAUCがそれぞれ13%、29%及び57%増加した¹³⁾ (外国人データ)。
[8.4、9.3、11.1.5参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルコナゾール (CYP2C9及びCYP3Aを中程度に阻害する薬剤)

健康成人 (19例) に、フルコナゾール200mgを15日間1日1回反復経口投与し (1日目は400mg投与)、5日目に本剤1mgを併用で単回経口投与したとき^{注)}、エトラスモドのAUCは84%増加した¹⁴⁾ (外国人データ)。
[10.、10.2参照]

16.7.2 gemfibrozil (CYP2C8を強く阻害する薬剤)

健康成人 (19例) に、gemfibrozil 600mgを15日間1日2回反復経口投与し、5日目に本剤1mgを併用で単回経口投与したとき^{注)}、エトラスモドのAUCは36%増加した¹⁴⁾ (外国人データ)。
[10. 参照]

16.7.3 イトラコナゾール (CYP3Aを強く阻害する薬剤)

健康成人 (19例) に、イトラコナゾール200mgを13日間1日1回反復経口投与し、5日目に本剤1mgを併用で単回経口投与したとき^{注)}、エトラスモドのAUCは32%増加した¹⁵⁾ (外国人データ)。
[10. 参照]

16.7.4 リファンピシン (CYP3Aを強く誘導する薬剤、CYP2C8及びCYP2C9を中程度に誘導する薬剤)

健康成人 (18例) に、リファンピシン600mgを15日間1日1回反復経口投与し、8日目に本剤2mgを併用で単回経口投与したとき、エトラスモドのAUCは49%減少した¹⁴⁾ (外国人データ)。
[10.、10.2参照]

注) 本剤の承認された用法及び用量は、2mgを1日1回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (APD334-302/ELEVATE UC 12: 寛解導入試験)

既存治療 (経口5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、チオプリン製剤、生物学的製剤又はヤヌスキナーゼ阻害薬のうち1剤以上) に対して効果不十分、反応消失又は不耐の中等症から重症^{注1)}の活動期潰瘍性大腸炎患者 (354例、うち日本人患者48例) を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した¹⁶⁾。
本剤2mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与した。主要評価項目である12週時のmodified Mayoスコア (MMS) に基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された (p=0.026)。
注1) MMSが4~9で、かつ内視鏡サブスコアが2以上、直腸出血サブスコアが1以上の患者

12週時のMMSに基づく臨床的寛解達成割合

| 投与群 | 評価例数 ^{a)} | 臨床的寛解 ^{b)} 達成例数 | 臨床的寛解率 | 群間差 (95%信頼区間) ^{c)} | p値 ^{d)} |
|-------------|--------------------|--------------------------|--------|-----------------------------|------------------|
| 本剤 2mg/日 | 222 | 55 | 24.8% | 9.69% (1.14、18.23) | 0.026 |
| プラセボ | 112 | 17 | 15.2% | — | — |

a) ベースラインのMMSが5~9の患者

b) 臨床的寛解は、排便回数サブスコア=0 (又は、=1でベースラインから1以上減少)、直腸出血サブスコア=0及び内視鏡サブスコア1以下 (脆弱性なし) と定義

c) Mantel-Haenszel法により層別因子 [登録時の生物学的製剤又はJAK阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の疾患活動性 (MMS: 4~6又は7~9)] を調整した臨床的寛解達成割合の差、95%信頼区間及びp値

d) 有意水準両側5%

副作用発現割合は、本剤群で12.6% (30/238例) であった。主な副作用 (本剤群で1%超で発現) は、悪心1.7% (4/238例)、洞性徐脈1.7% (4/238例)、腹部膨満1.3% (3/238例) 等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (APD334-308/ELEVATE UC 40 Japan: 日本人潰瘍性大腸炎患者における継続投与試験)

中等症から重症^{注1)}の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした本剤の寛解導入試験で12週間投与を完了した日本人患者 (42例) を対象として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。寛解導入試験から移行した被験者を寛解導入試験と同一の投与群に割り付け、本剤2mg又はプラセボを1日1回40週間経口投与とした。主要評価項目である40週時 (寛解導入試験での投与期間を含めると52週時) のMMSに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は、プラセボ群に比較して本剤群で高かった¹⁷⁾。
注1) MMSが4~9で、かつ内視鏡サブスコアが2以上、直腸出血サブスコアが1以上の患者

日本人患者における40週時のMMSに基づく臨床的寛解達成割合

| 投与群 | 評価例数 ^{a)} | 臨床的寛解 ^{b)} 達成例数 | 臨床的寛解率 | 群間差 (95%信頼区間) ^{c)} |
|-------------|--------------------|--------------------------|--------|-----------------------------|
| 本剤 2mg/日 | 28 | 7 | 25.0% | 17.86% (-3.10、38.82) |
| プラセボ | 14 | 1 | 7.1% | — |

a) 先行試験のベースラインのMMSが4~9の患者

b) 臨床的寛解は、排便回数サブスコア=0 (又は、=1でベースラインから1以上減少)、直腸出血サブスコア=0及び内視鏡サブスコア1以下 (脆弱性なし) と定義

c) 未調整の臨床的寛解達成割合の差及び95%信頼区間

副作用発現割合は、本剤群で10.7% (3/28例) であり、2例以上に発現した副作用はなかった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (APD334-301/ELEVATE UC 52: 52週間Treatment-through design試験)

既存治療 (経口5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、チオプリン製剤、生物学的製剤又はヤヌスキナーゼ阻害薬のうち1剤以上) に対して効果不十分、反応消失又は不耐の中等症から重症^{注1)}の活動期潰瘍性大腸炎患者 (433例) を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した¹⁸⁾。
本剤2mg又はプラセボを1日1回52週間経口投与した。主要評価項目 (co-primary endpoints) である12週時及び52週時のMMSに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は下表のとおりであり、両評価時点における本剤のプラセボに対する優越性が検証された (p<0.001)。
注1) MMSが4~9で、かつ内視鏡サブスコアが2以上、直腸出血サブスコアが1以上の患者

12週時及び52週時のMMSに基づく臨床的寛解達成割合

| 評価時点 | 投与群 | 評価例数 ^{a)} | 臨床的寛解 ^{b)} 達成例数 | 臨床的寛解率 | 群間差 (95%信頼区間) ^{c)} | p値 ^{d)} |
|------|-------------|--------------------|--------------------------|--------|-----------------------------|------------------|
| 12週時 | 本剤 2mg/日 | 274 | 74 | 27.0% | 19.75% (12.88、26.63) | <0.001 |
| | プラセボ | 135 | 10 | 7.4% | — | — |
| 52週時 | 本剤 2mg/日 | 274 | 88 | 32.1% | 25.39% (18.42、32.36) | <0.001 |
| | プラセボ | 135 | 9 | 6.7% | — | — |

a) ベースラインのMMSが5~9の患者

b) 臨床的寛解は、排便回数サブスコア=0 (又は、=1でベースラインから1以上減少)、直腸出血サブスコア=0及び内視鏡サブスコア1以下 (脆弱性なし) と定義

c) Mantel-Haenszel法により層別因子 [登録時の生物学的製剤又はJAK阻害薬による前治療の有無、ベースライン時の経口コルチコステロイド併用の有無、ベースライン時の疾患活動性 (MMS: 4~6又は7~9)] を調整した臨床的寛解達成割合の差、95%信頼区間及びp値

d) 有意水準両側5%

副作用発現割合は、本剤群で15.9% (46/289例) であった。主な副作用 (本剤群で1%超で発現) は、浮動性めまい2.8% (8/289例)、頭痛1.7% (5/289例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.4% (4/289例) 等であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人を対象としたQT/QTc評価試験において、エトラスシモドを1～7日目に2mg、8～12日目に3mg、13～14日目に4mg^{注)}を1日1回反復経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの変化量（プラセボ補正）の90%片側信頼区間の上限は閾値の10msecを下回り、QTc間隔の延長は認められなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は「エトラスシモドとして2mgを1日1回経口投与」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エトラスシモドは5種類のS1P受容体サブタイプのうちS1P₁、S1P₄及びS1P₅受容体に高い親和性で結合する。エトラスシモドは、S1P₁受容体に対するアゴニスト作用としてのGタンパク質の活性化とβ-アレステリン動員によるS1P₁受容体の内在化の誘導作用を有する¹⁹⁾。エトラスシモドは、S1P₁受容体に結合し内在化を誘導することでS1P₁受容体の機能的アンタゴニストとして作用し、リンパ器官からのリンパ球の移出を部分的かつ可逆的に抑制、血中のリンパ球数を減少させることで組織内の活性化リンパ球数を減少させる^{20, 21)}。

18.2 大腸炎モデル

CD4陽性CD45RB^{hi/sh} T細胞を重症複合型免疫不全マウスへ養子移入して誘発した大腸炎モデルマウスにエトラスシモドを予防的に反復経口投与したとき、結腸のリンパ球浸潤を抑制し、結腸の炎症マーカー及び病理組織学的所見並びに体重減少を改善した²⁰⁾。またMDR1aをノックアウトした自然発生性大腸炎モデルマウスにエトラスシモドを反復経口投与したとき、血中のリンパ球数を減少させ、結腸の炎症マーカー及び病理組織学的所見並びに体重増加抑制を改善した²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エトラスシモドL-アルギニン (Etrasimod L-Arginine)

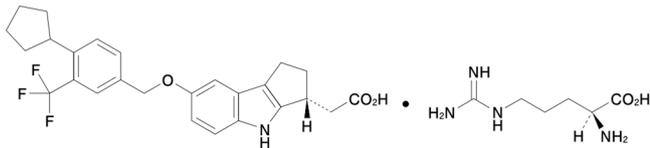
化学名：L-Argininium [(3*R*)-7-([4-cyclopentyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy)-1, 2, 3, 4-tetrahydrocyclopenta[*b*]indol-3-yl]acetate

分子式：C₂₆H₂₆F₃N₃O₃・C₆H₁₄N₄O₂

分子量：631.69

性状：白色～淡褐色の固体である。ジメチルスルホキシド及び酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水及びエタノール(99.5)に溶けにくい。

化学構造式：



分配係数 (logP)：6.8～9.0

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

28錠 [14錠 (PTP) ×2]

23. 主要文献

- 1) 生殖発生毒性試験 (2025年6月24日承認CTD2.6.6.6)
- 2) がん原性試験 (2025年6月24日承認CTD2.6.6.5)
- 3) 反復投与毒性試験 (2025年6月24日承認CTD2.6.6.3)
- 4) 単回投与用量漸増試験 (2025年6月24日承認CTD2.7.2.2.2.1.1)
- 5) 日本人と外国人のPKの比較 (2025年6月24日承認CTD2.7.2.2.2.1.8)
- 6) 吸収 (2025年6月24日承認CTD2.6.4.3)
- 7) ヒトマスバランス試験 (2025年6月24日承認CTD2.7.2.2.2.1.6)
- 8) 食事の影響 (2025年6月24日承認CTD2.7.1.2.3)
- 9) 反復投与用量漸増試験 (2025年6月24日承認CTD2.7.2.2.2.1.2)
- 10) 分布 *In vitro* (2025年6月24日承認CTD2.6.4.4.1)
- 11) 代謝 (2025年6月24日承認CTD2.6.4.5)

- 12) 腎機能障害の影響 (2025年6月24日承認CTD2.7.2.2.2.1.11)
- 13) 肝機能障害の影響 (2025年6月24日承認CTD2.7.2.2.2.1.7)
- 14) フルコナゾール, gemfibrozil又はリファンピシンの薬物相互作用 (2025年6月24日承認CTD2.7.2.2.2.1.5)
- 15) イトラコナゾールとの薬物相互作用 (2025年6月24日承認CTD2.7.2.2.2.1.14)
- 16) 社内資料：有効性及び安全性に関する試験 APD334-302試験 治験総括報告書 (2025年6月24日承認CTD2.7.6.18)
- 17) 有効性及び安全性に関する試験 APD334-308試験 (2025年6月24日承認CTD2.7.2.19)
- 18) 社内資料：有効性及び安全性に関する試験 APD334-301試験 治験総括報告書 (2025年6月24日承認CTD2.7.2.17)
- 19) 効力を裏付ける試験 *In vitro* (2025年6月24日承認CTD2.6.2.2.1)
- 20) 効力を裏付ける試験 *In vivo* (2025年6月24日承認CTD2.6.2.2.2)
- 21) 薬理学 (2025年6月24日承認CTD2.7.2.3.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社

Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

TEL 0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7