

潰瘍性大腸炎に対するスフィンゴシン 1-リン酸(S1P) 受容体調節薬オザニモドの 臨床的意義と作用機序

久松 理一¹⁾ 江崎 幹宏²⁾平岡 佐規子³⁾ 井上 聖香⁴⁾

要約

潰瘍性大腸炎(UC)は、おもに大腸粘膜に慢性的な炎症を引き起こす炎症性腸疾患(IBD)の一つであり、再燃と寛解を繰り返す難治性疾患である。UCの治療は、「Treat to Target (T2T)」戦略のもと、粘膜治癒を含む多面的な治療目標の達成をめざす方向へと進化しているが、現行の治療法には限界があり、患者のニーズに十分に答えることができていない。近年開発されたスフィンゴシン 1-リン酸(S1P)受容体調節薬のオザニモドは、S1P₁およびS1P₅受容体に選択的に作用する経口低分子薬である。オザニモドは、リンパ球上に発現するS1P₁受容体に結合し、S1P₁受容体の内在化および分解を持続的に誘導することにより、リンパ球の末梢リンパ器官から末梢血への遊出を抑制し、炎症部位へのリンパ球集積を阻止する。日本人の中等症から重症のUC患者198例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(J-True North試験)では、オザニモド0.92 mgの1日1回投与により、寛解導入期(投与12週時)および寛解維持期(投与52週時)のいずれにおいてもプラセボを上回る臨床的改善率、臨床的寛解率、内視鏡的改善率、粘膜治癒率が得られており、安全性および忍容性も良

好であった。一方で、S1P受容体調節薬は、黄斑浮腫や徐脈、肝機能障害などの副作用リスクも報告されており、投与中はモニタリングや眼科・循環器領域との連携が必要である。本稿では、UC患者の治療ニーズ、S1P受容体調節薬の作用機序、オザニモドの臨床試験結果、安全性管理の要点などを包括的に整理し、UC治療におけるオザニモドの新たな選択肢としての可能性を展望する。

はじめに

潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis: UC)は、大腸において主として粘膜と粘膜下層を障害し、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明のびまん性、非特異性の慢性炎症性腸疾患である。通常、炎症は直腸から連続性に口側にみられ、その拡がりによって全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型、右側あるいは区域性大腸炎型に病型分類される。内視鏡的所見として、初期には粘膜の発赤、血管透見像の減少、浮腫、微細顆粒状変化を認め、重症例では潰瘍形成や自然出血を認める。組織学的には陰窩膿瘍、杯細胞の減少、腺管の不整、炎症細胞の浸潤(特に形質細胞)を特徴とする。おもな症状は、血性下痢、腹痛、便意切迫、しぶり腹(テネスマス)

Key words : 潰瘍性大腸炎, オザニモド, S1P受容体, Treat to Target, J-True North試験

¹⁾杏林大学医学部 消化器内科学
発領域 炎症性腸疾患センター

²⁾佐賀大学医学部内科学講座 消化器内科
⁴⁾ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

³⁾岡山大学学術研究院医療開

などであるが、炎症が重症化すると栄養吸収不全や貧血を合併したり、一部の患者では皮膚症状や関節症状、骨粗しょう症などの腸管外合併症、大腸癌の併発などもみられる。このため、UCの症状管理にとどまらず合併症の予防のために早期からの適切な治療が不可欠である。

UC患者は増加の一途をたどっており、2023年に実施された全国疫学調査によると、わが国における推定患者数は約31.7万人(95%信頼区間:22.4~41.0万人)で、2015年の調査結果と比較して約1.4倍の増加が認められた。人口10万人あたりの年間有病率は254.8人(男性297.5人、女性214.4人)であり、男女比は1.31であった¹⁾。UCの発症年代は小児から高齢者まで幅広いが、ピークは男性で20~24歳、女性で25~29歳であり²⁾、食事、学校・職場での生活、旅行や出張などの日々の活動に困難を伴うだけではなく、就学、就労、結婚、妊娠・出産といったライフイベントにも大きな影響を及ぼす。また、近年では、高齢のUC患者も増加しており、その診断・管理が課題となっている³⁾。

UCに対する薬物治療としては5-アミノサリチル酸(5-ASA)製剤、副腎皮質ステロイド、チオプリン製剤が用いられてきたが、抗腫瘍壊死因子(TNF)- α 抗体製剤の開発を皮切りに、近年、多くの生物学的製剤や低分子化合物が開発されており、2024年12月には、「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)」を効能または効果として、スフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体調節薬であるオザニモド(ゼポジア[®])が製造販売承認を取得した。本稿では、UCの治療ニーズ、治療ゴール、病態・病因、S1P受容体調節薬の作用機序、オザニモドの臨床成績および安全性管理について包括的に整理し、UC治療におけるオザニモドの新たな選択肢としての可能性を展望する。

I UCにおけるアンメットニーズ

UCの薬物療法は近年著しい進歩を遂げているが、それにもかかわらず、患者は日常生活・

社会生活において多岐にわたる困難を抱えている。UC患者および医師を対象にUCが生活に及ぼす影響を検討したグローバル調査「UC Narrative」⁴⁾の日本人UC患者210例の集計では、男性の76%、女性の82%が「仕事に影響があった」と回答しており、UCであることを職場に伝えていない患者が45%、UCが仕事への自信に悪影響を与えていると感じる患者が74%に達するなど、疾患による心理的負担も大きいことが示されている⁵⁾。また、「UCの管理により仕事の管理もできるようになった」とする肯定的な回答も63%にのぼり、適切な疾患管理の重要性がうかがえる一方で、残る37%の患者は、疾患が管理できていても、再燃への不安などなんらかの問題を抱えている可能性が示唆される⁵⁾。

UCは労働生産性や健康関連の生活の質(QOL)に影響を及ぼすことも明らかにされている。治療中の日本人UC患者293例を対象にWPAI [(Work Productivity and Activity Impairment) Questionnaire:仕事の生産性および活動障害に関する質問票]を用いて労働生産性を検討した調査では、治療を受けていてもWPAIが約30%低下していることが示され、患者1人あたり年間約110万円の間接費用損失が発生していた⁶⁾。労働損失の大きさは、「男性」「中等症~重症」「治療アドヒアランス不良」と関連していたことから、疾患に対する雇用者/同僚の理解、および職場の配慮などに加えて、投与回数や投与経路、服薬錠数などの面で治療アドヒアランスの改善に寄与するような薬剤の開発も重要であると考えられる⁶⁾。

治療に関しても、生物学的製剤やヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬の登場により、以前は入院が必要であった多くのUC患者が外来診療にてケアできる時代となったが、課題は残されている。経口ステロイド薬の不適切な使用は依然として多く、経口ステロイド薬の処方歴があるUC患者のうち、180日を超えて長期投与されていた患者の割合は2016年時点でも30%を超えている⁷⁾。また、5-ASA製剤不耐の症例⁸⁾や重篤

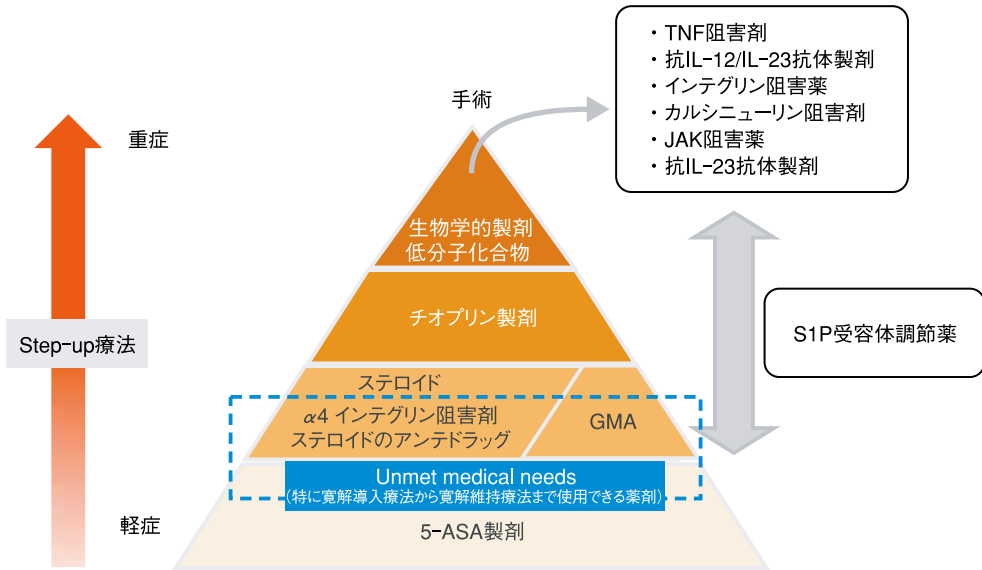


図1 UC治療におけるUnmet Medical Needs

5-ASA：5-アミノサリチル酸，GMA：顆粒球単球吸着除去療法，IL：インターロイキン，JAK：ヤヌスキナーゼ，S1P：スフィンゴシン1-リン酸，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班、鈴木康夫、「潰瘍性大腸炎の皆さんへ知っておきたい治療に必要な基礎知識」より改変。

な副作用のリスクにより免疫抑制剤が使用できない症例も存在する。とくに、UCのStep-up療法において、5-ASA製剤からステロイドに移行する間の選択肢となり、寛解導入療法から寛解維持療法まで使用できる薬剤がUnmet Medical Needs (図1)の一つと考えられ、その解消につながるような治療薬の開発が求められている。

II UCの治療ゴール

UCの治療目標は、寛解導入および寛解維持であり、現在では、具体的な治療目標の達成をモニタリングしながら治療内容を最適化していく「Treat To Target (T2T)」という治療戦略が提唱、実践されている⁹⁾。T2Tでは、長期的アウトカムを改善するために短い期間で達成できる“target”を設定し、一定期間ごとのモニタリングから、その“target”が達成されたかどうかを評価して、達成されていなければ治療強化を行い、達成されていれば治療のステップダウンを考慮する(図2)。UCの長期的アウトカ

ムとしては、外科手術の回避、発癌リスクの低減などが重要であり、これらを達成するための“target”として提唱されているのが「内視鏡的寛解(粘膜治癒)」である。実際にShahらのメタ解析では、内視鏡的寛解はUCの長期的な臨床的寛解、大腸切除術の回避、ステロイドフリー臨床的寛解と関連することが示されている¹⁰⁾。

しかし、UCにおける内視鏡的寛解の取扱いについては課題も指摘されている。内視鏡的寛解の定義として、多くの臨床試験ではMayo内視鏡サブスコア(MES)1以下(0または1)を採用しているが、MESはバリデーションされた指標ではない。また、内視鏡スコアには観察者間のバイアスが存在することや¹¹⁾、MES=1の患者にMES=0をめざした治療介入が必要かどうか不明であることも課題である。MESの観察者間バイアスを改善するために新たに開発されたUlcerative Colitis Endoscopic Index of Severity(UCEIS)は、Erosion/Ulcer, Vascular-

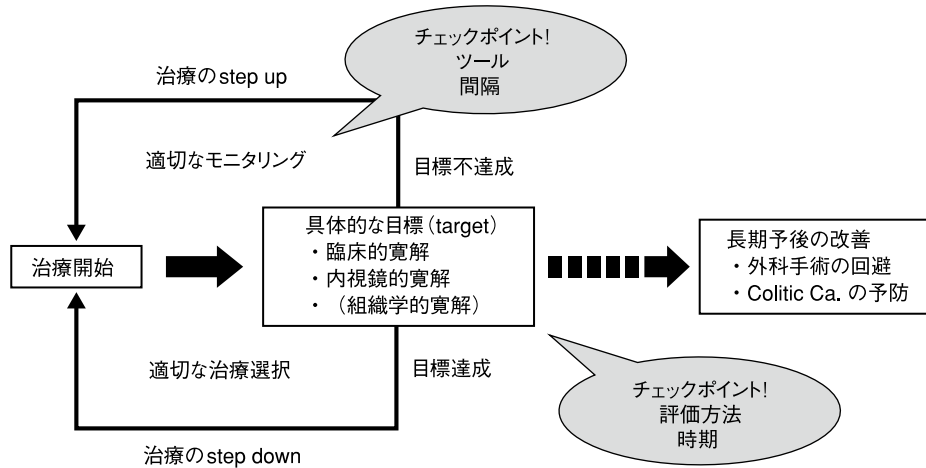


図2 UCにおけるT2T戦略

Colitic Ca.: 炎症性腸疾患に合併する癌, T2T: Treat to Target, UC: 潰瘍性大腸炎

久松理一. 炎症性腸疾患-診断と治療の最前線-. Gastroenterol Endosc 2019;61:1523-37.

ity, Bleeding の3因子から構成される指標で、バリデーションも行われており¹¹⁾、これを用いた長期予後の検討もなされている^{12,13)}。

大腸内視鏡検査は、T2Tを実践するうえでの疾患活動性および治療効果の評価におけるゴールドスタンダードであるが、患者および術者の負担、合併症のリスク、医療費の観点などから、非侵襲的で簡便なバイオマーカーの開発も進められている。その代表例である便中カルプロテクチンは、好中球由来のタンパク質であり、炎症の程度と相関することから、UCの内視鏡的寛解評価のサロゲートマーカーとして期待されている。ただし、大腸癌などUC以外の腸疾患でも陽性になりうることや、年齢、肥満、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 内服などの影響を受けること、検査法や検査キットにより活動性評価のカットオフ値が異なることなどに注意が必要である。また、大腸癌検診のスクリーニング検査として広く普及している免疫学的便潜血検査 (FIT) もUCのバイオマーカーとなる可能性がある。FITはヒトヘモグロビンに特異的な抗体を用いて便中ヘモグロビン濃度を測定する手法であり、UCの内視鏡的活動性・粘膜治療の検出や再燃予測に有用とされる^{14~18)}。FIT

は便中カルプロテクチンにくらべて検体採取が簡易で、測定時間も短く、測定コストも安価であるが、UCの病態把握を目的とした保険適用は得られていないこと、また、偽陽性 (痔核や炎症性ポリープからの出血、女性の場合は経血) や偽陰性 (右側結腸での再燃では検出感度が低下する) の問題がある点に注意が必要である。これらの便中バイオマーカーに加え、血清バイオマーカーである leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG) もUCの疾患活動性と高い相関を示すことが確認されている^{19,20)}。とくに、内視鏡的活動性はあるものの血清C反応性タンパク (CRP) が正常値を示す患者であっても、血清LRGは変動することから、より鋭敏な炎症評価が可能であると考えられる。便中カルプロテクチンおよび血清LRGはともに保険収載されており、今後のT2T戦略における重要なモニタリング指標となる可能性があるが、保険適用上、いずれか一つを3ヵ月に1回しか算定できず、また大腸内視鏡検査とは同月に算定できないことに留意されたい。

以上のように、UCにおけるT2T戦略では、臨床症状だけでなく、内視鏡所見やバイオマーカーを組み合わせた多面的な評価に基づく治療

が新たなスタンダードとなっていく可能性がある。なお、わが国の UC Narrative の集計結果では、医師－患者間において、コミュニケーションや疾患管理に関して認識の隔たりがあることが示されている⁵⁾。UC の治療選択肢が増え、T2T の概念が普及するなかにおいても、患者と十分にコミュニケーションをとり、個々の患者のニーズを把握したうえで治療ゴールを共有し、治療方針を決定していくことが重要であると考えられる⁵⁾。

III UC の発症要因

UC の病因はいまだ完全には解明されていないが、環境因子、遺伝的素因、腸内細菌叢の変化、そして免疫応答の異常が複雑に絡み合っただけで発症するとされる²¹⁾。

1 環境因子

炎症性腸疾患 (IBD) に関連する環境因子として、大気・水質汚染物質、母体喫煙、妊娠中および乳児期の抗生物質曝露、非母乳育児、食事 (赤肉、トランス不飽和脂肪酸および n-6 系脂肪酸、人工甘味料)、喫煙、虫垂切除、住環境および衛生、薬剤 (NSAIDs、経口避妊薬) などが同定されている^{21,22)}。とくに、都市化や西洋型食生活の普及が UC の有病率上昇に関連しているとされる²²⁾。これらの因子は、エピジェネティックな機構および微生物叢を介したメカニズムを通じて IBD の発症リスクに影響を及ぼすと考えられている²¹⁾。

2 遺伝的素因

一卵性双生児における UC の一致率は約 19%、一親等親族における UC 発症の相対リスクは 8 (95% 信頼区間 5.86~10.67) と報告されており、UC の発症には遺伝因子の関与が示唆される²³⁾。ゲノムワイド関連解析 (GWAS) では、*NOD2*、*OSMR*、*SMAD3*、*IL23R*、*HLA* 領域などを含む IBD に関連する 240 の遺伝子座が同定されている²³⁾。UC の疾患感受性遺伝子の多くは、腸管粘膜バリア機能、オートファジー、上皮修復、微生物防御、獲得免疫の調節など腸管免疫のさまざまな側面に関与している²²⁾。

3 腸内細菌叢の変化 (dysbiosis)

健常者の腸内細菌叢は高い多様性と安定性を保っているが、UC 患者ではこのバランスが崩れ、dysbiosis とよばれる状態に陥る。UC における dysbiosis では、*Faecalibacterium prausnitzii* などの有益菌が減少し、*Escherichia coli*、*Fusobacterium varium* などの病原菌の増加がみられる²⁴⁾。また、dysbiosis により生じた腸内細菌由来の代謝産物 (短鎖脂肪酸など) の減少は、腸管上皮細胞の栄養不全や免疫応答の亢進を引き起こし、UC の発症リスクを高めると考えられている²⁵⁾。腸内細菌叢は、治療標的としても注目されており、UC を対象にプロバイオティクス、プレバイオティクス、糞便微生物移植などの臨床試験も行われている^{24,25)}。

4 免疫応答の異常

腸管粘膜にはほぼすべての免疫細胞がそろっており、病原体などから個体を守るための免疫の活性化と、常在菌や食餌抗原に対する過剰な免疫反応を抑制する機構が絶妙なバランスで恒常性を維持している。しかし、UC ではこの恒常性が破綻し、過剰な免疫応答が持続している状態にあると考えられる。UC の病態には、粘液層や腸管上皮細胞からなる粘膜バリアの機能異常、粘膜に存在する各種免疫担当細胞からの過剰な炎症性サイトカインの産生、リンパ球のホーミングに関係する接着分子の過剰発現、腸管上皮細胞の再生異常などが関与することが明らかにになっている。

また、以前より、UC 粘膜では免疫グロブリン G (IgG) 産生形質細胞の浸潤が顕著であり、各種自己抗体が血清中に出現することが報告されていたが、近年の研究により、UC の病態形成には IgG 産生や免疫複合体が関与することがあらためて注目されるようになってきた^{26~28)}。京都大学の研究グループは、UC に高い感度、特異度をもって陽性化する血清抗インテグリン $\alpha\beta 6$ 抗体を発見した²⁹⁾。インテグリン $\alpha\beta 6$ は、フィブロネクチンなどの細胞外マトリックスタンパク質の受容体であり、その発現は上皮細胞に限局され、上皮バリア機能の維持に重要

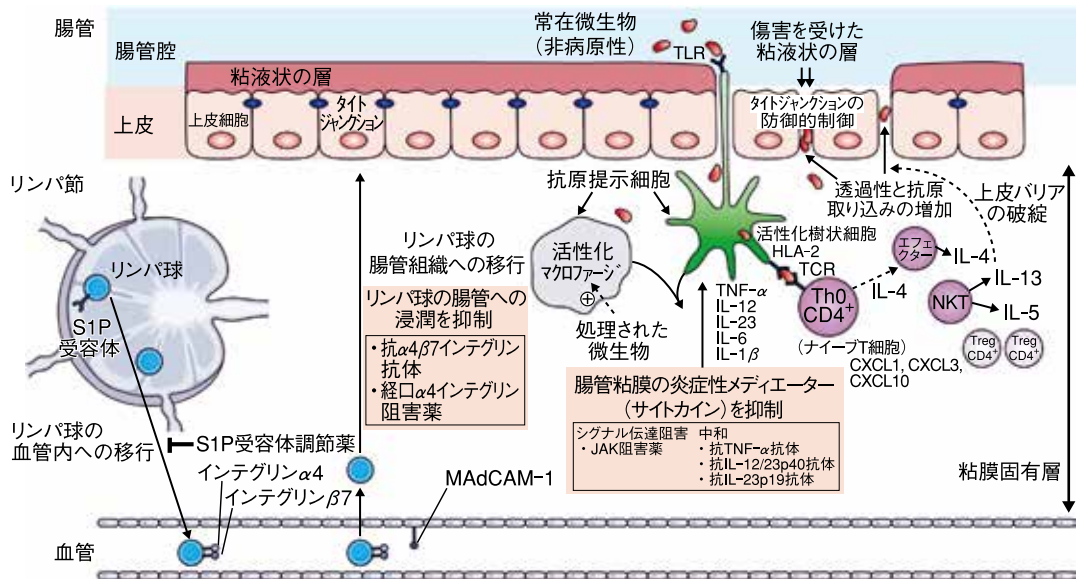


図3 UCの病態生理

CXCL: C-X-C motif chemokine ligand, HLA-2: ヒト白血球抗原-2, IL: インターロイキン, JAK: ヤマスキナーゼ, MAdCAM-1: Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1, NKT: ナチュラルキラー T細胞, S1P: スフィンゴシン 1-リン酸, TCR: T細胞受容体, Th: ヘルパー T細胞, TLR: Toll 様受容体, TNF: 腫瘍壊死因子, Treg: 制御性 T細胞, UC: 潰瘍性大腸炎

な役割を果たすと考えられている^{30,31}). 抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体は UC の発症前より血清中に出現すること, 抗体価が疾患活動性や予後と関連することなども明らかにされており, UC の早期診断・治療に応用できる可能性がある^{29,32~34}).

IV UCの病態形成メカニズム

UCの病態形成には腸管上皮バリアの破綻, 腸内細菌叢との異常な相互作用, 自然免疫および獲得免疫の異常が複雑に関与していると考えられる。UCにおいて想定される病態形成メカニズムを図3に示す³⁵).

正常な腸管では, 粘液層とタイトジャンクションが物理的バリアとして機能し, 腸内細菌と免疫細胞を隔てているが, UCではこのバリアが破綻し, 腸内の非病原性細菌や抗原が粘膜下に侵入する。これにより, マクロファージや樹状細胞が Toll 様受容体 (TLR) などのパターン認識受容体を介して活性化され, 活性化され

た細胞は NF- κ B 経路を通じて TNF- α , インターロイキン (IL)-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 などの炎症性サイトカインを産生し, 腸管組織の損傷を引き起こす。さらに, 抗原提示を受けたナイーブ CD4⁺T 細胞はエフェクター細胞へと分化する。また, 炎症により粘膜固有層で増加したナチュラルキラー T (NKT) 細胞は IL-13 を産生し, IL-13 は上皮細胞のアポトーシスやタイトジャンクションの構造変化を引き起こし, さらにバリア機能障害と炎症の増幅をもたらす。炎症部位では血管内皮に mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) が発現し, $\alpha4\beta7$ インテグリンをもつ T 細胞が接着・浸潤するほか, C-X-C motif chemokine ligand 1 (CXCL1), CXCL3, CXCL8 などのケモカインも産生され, 白血球の動員と炎症の持続が引き起こされる。これらの免疫細胞の集積と活性化により, UC の炎症は慢性化し, 粘膜障害が持続する。

このように, UC は上皮バリアの破綻を起点

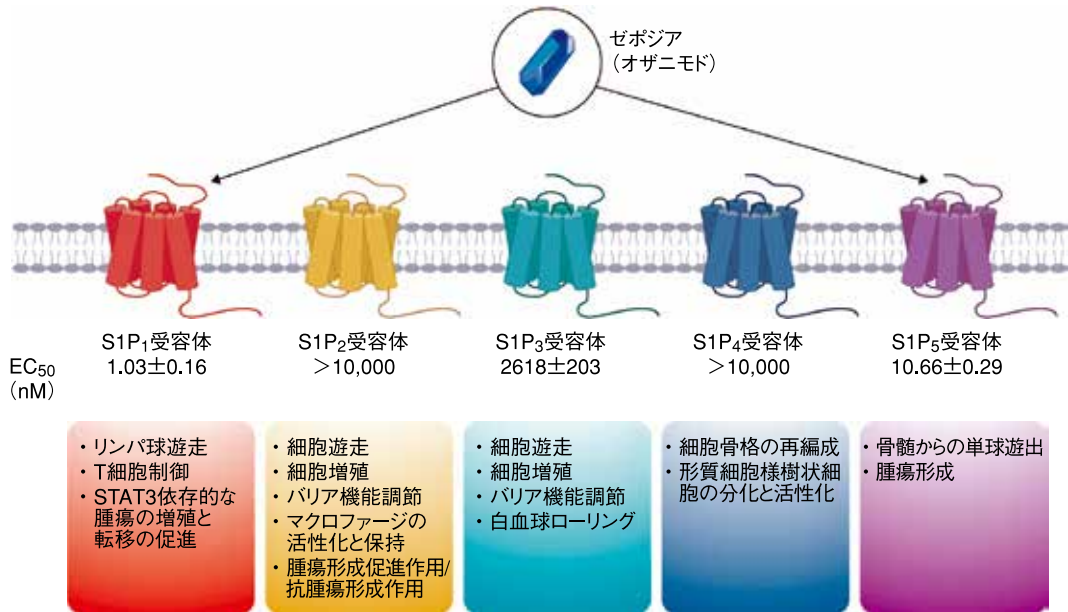


図4 各S1P受容体サブタイプの機能とオザニモドのS1P受容体選択性

EC₅₀: 50%効果濃度, S1P: スフィンゴシン1-リン酸, STAT3: Signal Transducers and Activator of Transcription 3

Bencardino S, et al. J Clin Med 2023;12:5014. より改変. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

とし、自然免疫と獲得免疫の異常が連鎖的に進行することで慢性炎症が形成される疾患と理解されている。これらの知見は、抗TNF- α 抗体、抗IL-12/23p40抗体、抗IL-23p19抗体、抗 α 4 β 7インテグリン抗体、経口 α 4インテグリン阻害薬、JAK阻害薬などのUCに対する分子標的治療の理論的基盤となっている。さらに近年の研究からは、UCの病態形成に自己抗体や免疫複合体、B細胞応答の異常などが関与する可能性も示されており^{26~29)}、その詳細な機構の解明やこれらの経路を標的とした新規治療の開発にも期待が寄せられる。

V リンパ球循環におけるS1Pの役割

近年、UC治療薬として臨床導入されたS1P受容体調節薬は、リンパ球のリンパ節からの遊出を標的としたユニークな作用機序をもつ治療薬である。

S1Pは、細胞膜の構成成分であるスフィンゴ脂質の代謝産物であり、セラミドの分解によつ

て生じたスフィンゴシンがリン酸化されることで産生される³⁶⁾。S1Pは、細胞表面に存在する5種類のGタンパク質共役型受容体(S1P₁~S1P₅受容体)を介して、細胞増殖、細胞遊走、腸管上皮バリア機能の調節、免疫機能の調節、腫瘍増殖・転移、細胞骨格の再編成などの多彩な生理機能を担っており(図4)、とくに、非選択的S1PアゴニストであるFTY720(フィンゴリモド)が著明なリンパ球減少をもたらすことが発見されてからは、リンパ球循環における重要性が認識されるようになった³⁷⁾。

骨髄や胸腺などの中枢リンパ器官で生まれたナイーブリンパ球の多くは、リンパ節、脾臓、腸管などの末梢リンパ器官に流入し、抗原提示細胞と遭遇すると活性化し、分化・増殖を経て、獲得免疫応答を引き起こすエフェクターリンパ球となる。エフェクターリンパ球や抗原提示細胞と遭遇しなかったナイーブリンパ球は、末梢リンパ器官から遊出して再び体内を循環する。ヒト体内のリンパ球のうち、末梢血中に存在す

るのは約2%、骨髄に存在するのは約12%であり、その他のリンパ球は末梢リンパ器官に広く分布している³⁸⁾。

S1Pはリンパ球が末梢リンパ器官から遊出する過程に関与している。S1Pは血液中およびリンパ液中では高濃度で存在するが、末梢リンパ器官ではS1Pリアーゼ(S1PL)などのS1P分解酵素の働きにより低濃度に保たれている^{39~41)}。S1P₁受容体を発現しているリンパ球は、このS1Pの濃度勾配を感知し、高濃度のS1Pに向かって遊走することで、末梢リンパ器官からリンパ液、血液へと遊出する^{37,42)}。また、こうした作用に加えて、S1PはS1P₁受容体を介して、T細胞の1型ヘルパーT細胞(Th1)への分化を促進してForkhead box protein 3(Foxp3)陽性制御性T細胞(Treg)の産生を抑制したり、IL-17産生ヘルパーT細胞(Th17)の分化および末梢組織へのホーミングを促進するなど、Th細胞の炎症性フェノタイプへの分化促進にも関与することが知られている⁴³⁾。したがって、S1P₁受容体の機能抑制は、リンパ球の末梢リンパ器官からの遊出、およびヘルパーT細胞(Th)の炎症性フェノタイプへの分化促進を阻害することで、炎症性免疫応答の抑制に働くと考えられる。

VI S1P受容体調節薬：オザニモド

S1P受容体調節薬には第一世代の薬剤(フィンゴリモド)と第二世代の薬剤(オザニモド、エトラシモド)があり、わが国では、フィンゴリモドが多発性硬化症治療薬、オザニモドおよびエトラシモドがUC治療薬として承認されている。第二世代のS1P受容体調節薬は、第一世代よりも高い受容体選択性を有しており、エトラシモドはS1P₁、S1P₄、S1P₅受容体、オザニモドはS1P₁およびS1P₅受容体に選択的に結合する³⁶⁾。

オザニモドはわが国でUC治療薬として承認された初のS1P受容体調節薬である。*in vitro*の評価では、リンパ球の遊出に重要な役割を果たすS1P₁受容体に対する選択性は、S1P₅受容体よ

りも約27倍高く、S1P₂、S1P₃、S1P₄受容体よりも10,000倍以上高いことが示されている(図4)⁴⁴⁾。

オザニモドがリンパ球表面に発現するS1P₁受容体に結合すると、S1P₁受容体の持続的な内在化および分解が誘導される⁴⁴⁾。S1P₁受容体を発現していないリンパ球は、リンパ組織と循環血液の間に存在するS1P濃度勾配を感知できないため、末梢リンパ器官内にとどまる。その結果、末梢リンパ器官からのリンパ球の遊出が抑制され、血中のリンパ球数が低下し^{44,45)}、炎症部位に集まるリンパ球数が抑制されると考えられる(図5)。なお、オザニモドは、単球やナチュラルキラー(NK)細胞などの自然免疫系の細胞の循環血中数には影響を及ぼさないことが確認されており^{45,46)}、免疫監視機構を維持しつつ炎症反応を制御すると考えられる。

オザニモドは経口投与後、複数の生体内変換経路を介して広範に代謝される。ヒトの主要代謝物(総薬物関連曝露量の10%以上)である3種の代謝物(CC112273、CC1084037およびRP101124)のうち、CC112273およびCC1084037はS1P₁およびS1P₅受容体に対してオザニモドと同程度の薬理活性を有しており、臨床的有効性に寄与していると考えられる⁴⁷⁾。健康成人(28例)にオザニモド1.84mg(国内未承認用量)を反復投与したときのオザニモド、CC112273およびCC1084037の循環血中の曝露量はそれぞれ活性薬物の総曝露量の6%、73%および15%であった⁴⁸⁾。また、健康成人(6例)に¹⁴C標識したオザニモド1mg(国内未承認用量)を単回経口投与したときの総放射活性の半減期は84~117時間(平均99時間)と親薬物であるオザニモドの半減期(21時間)にくらべて長く、主要活性代謝物であるCC112273(平均半減期195時間)が総放射活性の持続に寄与していることが示唆された⁴⁹⁾。

VII オザニモドの臨床成績

中等症から重症のUC患者に対するオザニモドの有効性および安全性は、海外第II相試験(202試験: TOUCHSTONE)、海外第III相試験

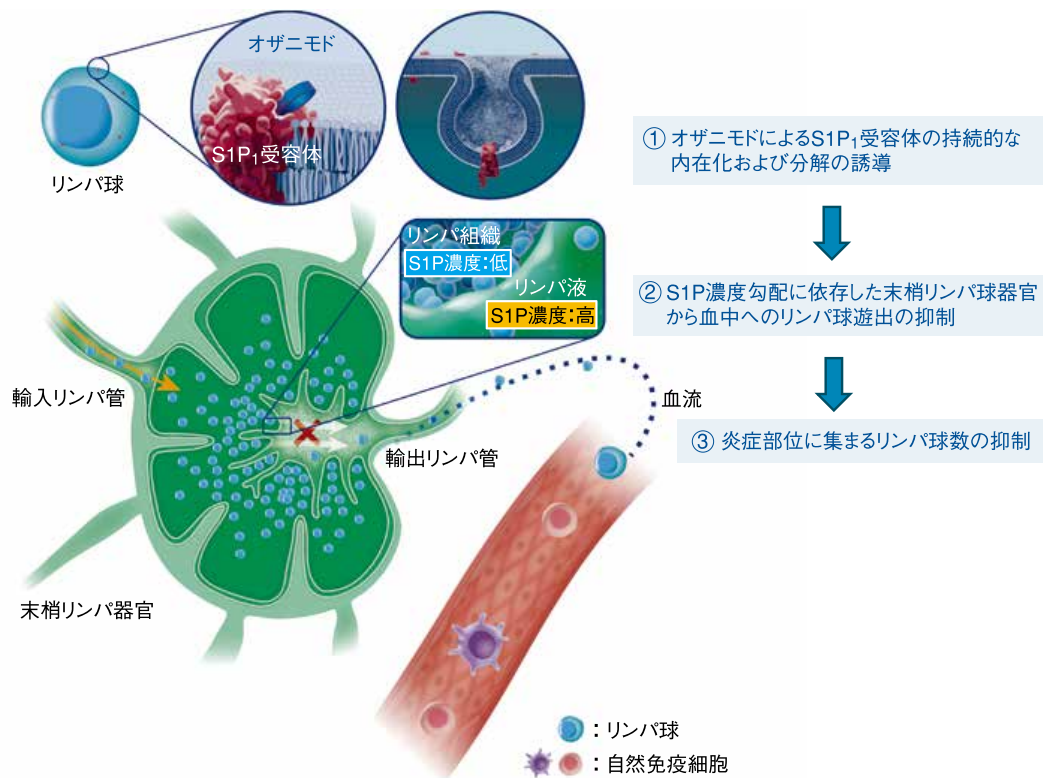


図5 オザニモドの作用機序

S1P：スフィンゴシン 1-リン酸

Rubin M, et al. Nursing: Research and Review 2024;14:15-31. より改変. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

(3101 試験：True North, 3102 試験：True North OLE) および国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (3103 試験：J-True North) で検討された。以下に、わが国での承認の根拠となった国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (J-True North 試験)^{50,51)} の概要を紹介する。

J-True North 試験では、経口 5-ASA 製剤またはステロイドの投与歴がある日本人の中等症から重症の活動性 (Mayo スコアが 6~12 ポイント, 内視鏡所見サブスコアが 2 ポイント以上, 直腸出血サブスコアが 1 ポイント以上, かつ排便回数サブスコアが 1 ポイント以上の場合と定義) UC 患者 198 例をオザニモド 0.46 mg 群 (国内未承認用量), オザニモド 0.92 mg 群, プラセボ群に 1:1:1 で割り付け, オザニモド 2 用量の用量反応性を評価するとともに, プラセボに

対する有効性と長期安全性を評価した。試験は、導入期, 維持期, オープンラベル継続投与期の 3 期で構成され, 導入期には, プラセボ群はプラセボを, オザニモド 0.46 mg 群では 1~4 日目は 0.23 mg, 以降は 0.46 mg を, オザニモド 0.92 mg 群では 1~4 日目は 0.23 mg, 5~7 日目は 0.46 mg, 以降は 0.92 mg を 1 日 1 回 12 週まで経口投与した。12 週時点のレスポナーは維持期に移行し, 導入期と同じ治療薬を 52 週まで 1 日 1 回経口投与した。有効性評価項目は, 完全 Mayo スコアに基づく臨床的改善率, 臨床的寛解率, 内視鏡的改善率, 粘膜治癒率などであった (各エンドポイントの定義については, 図 6 および図 7 の図説参照)。

主要評価項目である投与 12 週時の完全 Mayo

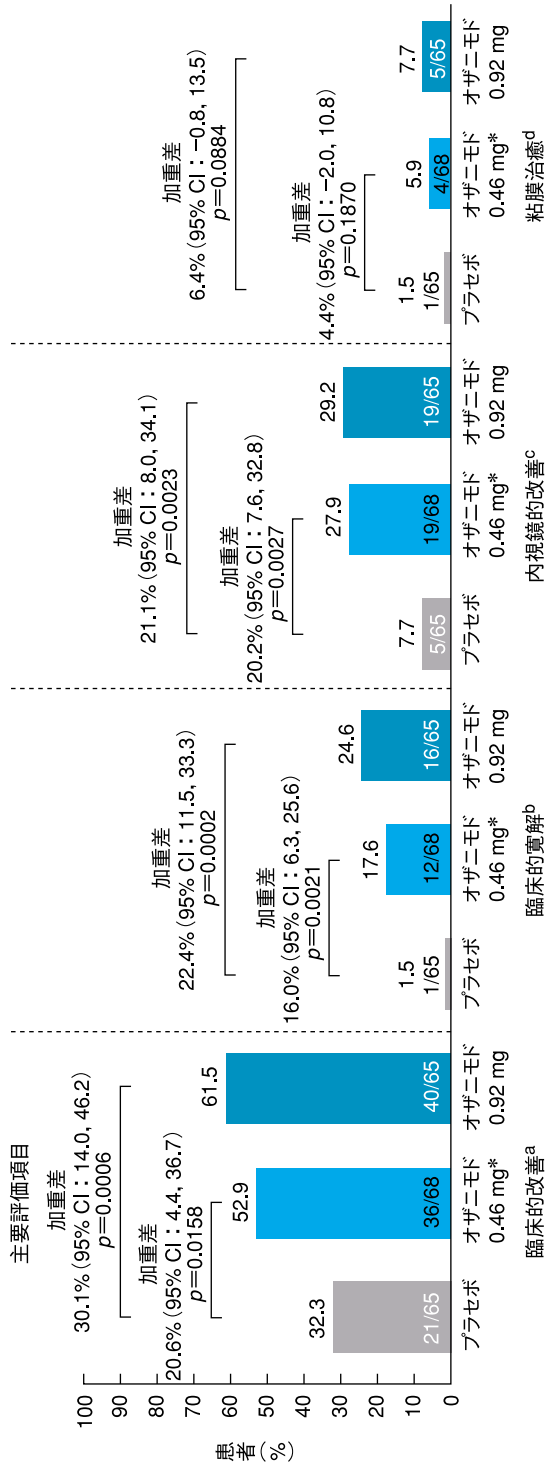


図 6 J-True North 試験：投与 12 週時の有効性

投与 12 週時点で有効性エンドポイントを達成した患者の割合。欠測データの処理には non-responder imputation 法を用いた。群間比較のための加重差、95% CI および p 値は Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づき、生物学的製剤の使用歴およびステロイドの使用歴（あり/なし）で層別化した。

a 臨床的改善：完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上低下または絶対値が 1 ポイント以下。

b 臨床的寛解：直腸出血サブスコアが 0 ポイントかつ排便回数サブスコアが 1 ポイント以下（かつベースラインの排便回数サブスコアから 1 ポイント以上低下）かつ内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下。

c 内視鏡的改善：内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下。

d 粘膜治癒：内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下かつ Geboes スコアが 2.0 未満。

CI：信頼区間，*国内未承認用量

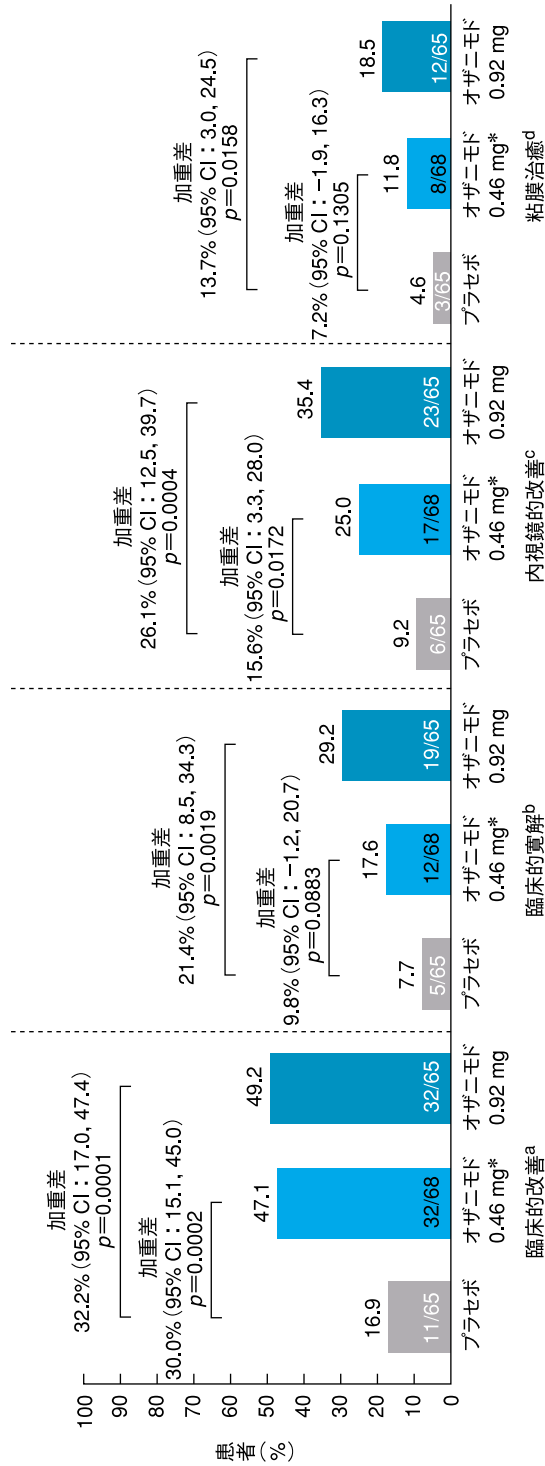


図7 J-True North 試験：投与52週時の有効性

投与52週時点で有効性エンドポイントを達成した患者の割合。欠測データの処理には non-responder imputation 法を用いた。群間比較のための加重差、95% CI および p 値は Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づき、生物学的製剤の使用歴およびステロイドの使用歴（あり/なし）で層別化した。

a 臨床的改善：完全 Mayo スコアがベースラインから3ポイント以上かつ30%以上低下、かつ直腸出血サブスコアがベースラインから1ポイント以上低下または絶対値が1ポイント以下。

b 臨床的寛解：直腸出血サブスコアが0ポイントかつ排便回数サブスコアが1ポイント以下（かつベースラインの排便回数サブスコアから1ポイント以上低下）かつ内視鏡所見サブスコアが1ポイント以下。

c 内視鏡的改善：内視鏡所見サブスコアが1ポイント以下。

d 粘膜治癒：内視鏡所見サブスコアが1ポイント以下かつ Geboes スコアが2.0未満。

CI：信頼区間，*国内未承認用量

スコアに基づく臨床的改善率は、オザニモド 0.92 mg 群で 61.5%とプラセボ群の 32.3%にくらべて統計学的に有意に高く ($p=0.0006$, 層別化 Cochran-Mantel-Haenszel [CMH] 検定), オザニモド 0.46 mg 群においても 52.9%とプラセボ群にくらべて統計学的に有意に高かった ($p=0.0158$, 層別化 CMH 検定)。また、オザニモド 0.92 mg 群および 0.46 mg 群とプラセボ群との群間差の推定値は、それぞれ 30.1%および 20.6%であり、オザニモド 0.92 mg 群のほうが 0.46 mg 群よりも大きかった (図 6)。副次評価項目である投与 12 週時の臨床的寛解率、内視鏡的改善率および粘膜治癒率の結果は、主要評価項目の結果と一致しており、オザニモド両群でプラセボ群と比較して高かった (図 6)。投与 52 週時の完全 Mayo スコアに基づく臨床的改善率、臨床的寛解率、内視鏡的改善率および粘膜治癒率もオザニモド両群でプラセボ群と比較して高く、投与 12 週時点での有効性が投与 52 週時まで維持されていることが確認された (図 7)。

安全性について、導入期および導入期+維持期に認められた発現率 2%を超える試験治療下での有害事象 (TEAE) の結果を表 1 に示す。TEAE の発現率は、プラセボ群とオザニモド 0.46 mg 群および 0.92 mg 群で同程度であり、重篤な有害事象 (SAE) や治療中止に至る事象も少数にとどまった。注目すべき有害事象として、軽度の黄斑浮腫や肝機能障害が報告されたが、Hy's law 基準を満たす症例は認められず、全体として良好な忍容性が確認された。

Ⅷ オザニモド投与中の 安全性管理・モニタリング

S1P 受容体は複数のサブタイプから構成されており、免疫系のみならず、心血管系や眼など多様な臓器に広く分布している。そのため、S1P 受容体調節薬は免疫調節作用を示す一方で、標的以外の臓器に発現する S1P 受容体にも作用し、副作用を引き起こすことがある。以下に、オザニモド投与時に注意すべき副作用について述べる。

1 感染症 (進行性多巣性白質脳症を含む)

オザニモドは、末梢リンパ組織にリンパ球を保持することにより循環血中のリンパ球数を減少させるため、感染症に対する感受性を高める可能性がある。

オザニモドの投与例では帯状疱疹および口腔ヘルペスの副作用がそれぞれ 2.8%および 0.6%の頻度で報告されている⁵²⁾。オザニモド投与前には水痘・帯状疱疹の既往やワクチン接種歴を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮することが望ましい⁵³⁾。また、S1P 受容体調節薬投与時に注意すべき副作用の一つに進行性多巣性白質脳症 (PML) がある。UC を対象としたオザニモドの国内・海外の臨床試験において PML の報告はないが、多発性硬化症 (国内未承認) を対象とした海外臨床試験で PML が 1 例報告されている^{53,54)}。

オザニモド投与中および投与中止後は患者の状態を十分に観察する。意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害、視覚障害などの PML が疑われる症状が現れた場合は、MRI による画像診断および脳脊髄液検査を行う⁵³⁾。感染症が認められた場合には、投与中止などの適切な処置を行う⁵³⁾。

2 黄斑浮腫

S1P は、細胞間結合あるいは細胞骨格と細胞外マトリックスの相互作用を調節することにより血管透過性の制御に関与している⁵⁵⁾。S1P₁受容体シグナルは、細胞間隙の透過性を抑制することから、S1P 受容体調節薬による S1P₁受容体のダウンレギュレーションは、血管透過性を亢進させ、網膜毛細血管から黄斑部への血漿成分の漏出をもたらし、黄斑浮腫を引き起こす可能性がある⁵⁵⁾。

オザニモドでは 0.6%の頻度で黄斑浮腫の副作用が報告されている⁵²⁾。黄斑浮腫の自覚症状として、初めは視力低下、進行すると変視、小視症、かすみ目、中心暗点、コントラストまたは色過敏症の低下などがみられる。黄斑浮腫の既往または糖尿病やぶどう膜炎の既往がある患者では黄斑浮腫のリスクが高まるため、投与開

表 1 J-True North 試験：発現率 2%以上の TEAE (安全性解析対象集団)

	導入期 n (%)			導入期+維持期 n (%)		
	プラセボ (n=65)	オザニモド 0.46 mg* (n=68)	オザニモド 0.92 mg (n=65)	プラセボ (n=65)	オザニモド 0.46 mg* (n=68)	オザニモド 0.92 mg (n=65)
上咽頭炎	4 (6.2)	5 (7.4)	5 (7.7)	6 (9.2)	10 (14.7)	9 (13.8)
発熱	2 (3.1)	6 (8.8)	2 (3.1)	3 (4.6)	11 (16.2)	7 (10.8)
頭痛	4 (6.2)	4 (5.9)	4 (6.2)	4 (6.2)	8 (11.8)	6 (9.2)
背部痛	5 (7.7)	2 (2.9)	3 (4.6)	5 (7.7)	5 (7.4)	6 (9.2)
COVID-19	2 (3.1)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (4.6)	4 (5.9)	5 (7.7)
潰瘍性大腸炎	1 (1.5)	4 (5.9)	4 (6.2)	1 (1.5)	4 (5.9)	4 (6.2)
関節痛	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (4.6)	2 (3.1)	4 (5.9)	4 (6.2)
腹痛	1 (1.5)	2 (2.9)	0	1 (1.5)	4 (5.9)	2 (3.1)
GGT 増加	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	5 (7.4)	2 (3.1)
齲歯	1 (1.5)	3 (4.4)	0	2 (3.1)	5 (7.4)	0
悪心	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (4.6)
ALT 増加	0	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.6)
便秘	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	3 (4.6)
不眠症	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.6)
倦怠感	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.6)
肝機能異常	1 (1.5)	0	2 (3.1)	1 (1.5)	0	3 (4.6)
回転性めまい	0	0	1 (1.5)	0	0	3 (4.6)
歯周病	0	0	1 (1.5)	0	2 (2.9)	2 (3.1)
発疹	1 (1.5)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (3.1)
創傷	0	0	2 (3.1)	0	2 (2.9)	2 (3.1)
AST 増加	0	0	2 (3.1)	0	1 (1.5)	2 (3.1)
挫傷	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (3.1)
下痢	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (3.1)
帯状疱疹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.1)
肝機能検査値上昇	0	2 (2.9)	1 (1.5)	0	2 (2.9)	2 (3.1)
SARS-CoV-2 検査陽性	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.1)
咳嗽	0	0	1 (1.5)	0	0	2 (3.1)
浮動性めまい	1 (1.5)	0	0	2 (3.1)	0	2 (3.1)
高眼圧症	0	0	1 (1.5)	0	0	2 (3.1)
末梢性浮腫	2 (3.1)	0	1 (1.5)	3 (4.6)	0	2 (3.1)
口腔咽頭不快感	0	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	2 (3.1)
上腹部痛	1 (1.5)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)	1 (1.5)
口腔咽頭痛	1 (1.5)	2 (2.9)	0	1 (1.5)	3 (4.4)	1 (1.5)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.5)
口内炎	0	2 (2.9)	0	0	3 (4.4)	0
動物咬傷	0	1 (1.5)	0	0	2 (2.9)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，TEAE：試験治療下での有害事象

*国内未承認用量

表 1 J-True North 試験：発現率 2%以上の TEAE (安全性解析対象集団) (つづき)

	導入期 n (%)			導入期+維持期 n (%)		
	プラセボ (n=65)	オザニモド 0.46 mg* (n=68)	オザニモド 0.92 mg (n=65)	プラセボ (n=65)	オザニモド 0.46 mg* (n=68)	オザニモド 0.92 mg (n=65)
膀胱炎	0	0	0	0	2 (2.9)	0
消化不良	0	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)	0
鼻出血	0	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)	0
胃腸炎	0	0	0	2 (3.1)	2 (2.9)	0
肝酵素上昇	0	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)	0
高血圧	0	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)	0
大腸ポリープ	0	1 (1.5)	0	0	2 (2.9)	0
鼻前庭炎	0	2 (2.9)	0	0	2 (2.9)	0
非心臓性胸痛	0	1 (1.5)	0	0	2 (2.9)	0
四肢痛	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (2.9)	0
麦粒腫	1 (1.5)	0	0	2 (3.1)	1 (1.5)	0
免疫反応	3 (4.6)	1 (1.5)	0	3 (4.6)	1 (1.5)	0

TEAE：試験治療下での有害事象

*国内未承認用量

始前には眼底検査を含む眼科的評価を実施し、投与中も定期的な眼科学的検査を継続する。また、患者が視覚障害を訴えた場合には速やかに眼科学的検査を行い、黄斑浮腫が確認された場合にはオザニモドの投与を中止する⁵³⁾。

3 徐脈性不整脈 (伝導障害を含む)

心筋細胞には S1P₁、S1P₂、S1P₃受容体の 3 種類の S1P 受容体が発現している。もっとも発現量が多いのは S1P₁受容体で、S1P による陰性変力作用(心筋収縮力の低下)に関与している⁵⁶⁾。また、発現量は少ないものの S1P₃受容体は S1P アゴニストによる徐脈の誘導に関与している⁵⁶⁾。S1P 受容体調節薬の投与後、一部の患者において徐脈が現れることがあるが、これは S1P 受容体調節薬が投与直後に洞房結節に発現する S1P₁受容体を一過性に刺激し、G タンパク質結合型内向き整流性 K⁺チャネル (GIRK チャネル) を活性化するためであると考えられている^{55,57)}。

オザニモド投与例では、徐脈性不整脈の副作用は 1.7%の頻度で報告されており⁵²⁾、とくに漸増期間中に発現リスクが高いとされる。漸増

投与期間は心拍数低下のリスクを軽減するために設定されている。UC 患者を対象とした海外臨床試験では、オザニモド 0.23 mg 初回投与後の最大平均低下は 0.7 bpm と軽微であり、漸増継続中も臨床的に重要な心拍数減少は認められなかった⁵⁸⁾。

オザニモド投与開始前には 12 誘導心電図を用いて心伝導異常の有無を確認する。心拍数低下、心伝導異常、不整脈などを含む心疾患(禁忌対象を除く)のリスクを有する患者、またはこれらのリスクを有する薬剤を投与中の患者においては、投与の可否を慎重に検討し、投与する場合には初回投与後 6 時間はバイタルサインを測定し、6 時間経過後に心電図検査を行う。また、漸増期間中も必要に応じて心電図とバイタルサインの継続的な測定を検討する。徐脈性不整脈に関連する徴候または症状(失神、浮動性めまい、息切れなど)が現れた場合には、オザニモドの投与を中止するなど適切な処置を行う⁵³⁾。

4 リンパ球数減少

オザニモド投与例において、リンパ球数減少

の副作用は10.2%の頻度で報告されており⁵²⁾、投与開始前および投与中は定期的に血液検査を行う必要がある。循環血中のリンパ球数が200/mm³未満となった場合には投与を中断し、感染症の徴候に注意しながら患者の状態を慎重に観察する。リンパ球数が500/mm³以上に回復した場合には、治療上の有益性と危険性を慎重に評価したうえで投与再開を検討する⁵³⁾。

多発性硬化症（国内未承認）およびUCを対象とした海外臨床試験では、オザニモド投与開始3ヵ月後に末梢血リンパ球数の平均値はベースラインから約45%低下し（約 $0.8 \times 10^9/L$ ）、治療期間を通じて維持されていた⁵⁹⁾。オザニモド0.92 mgの投与中止後、末梢血リンパ球数が基準値範囲に回復するまでの期間の中央値は約30日であり、患者の約90%が3ヵ月以内に基準値範囲内に回復した⁵⁹⁾。

5 肝機能障害

オザニモド投与例において、肝機能障害の副作用は4.5%の頻度で報告されている⁵²⁾。J-True North試験の導入期+維持期では、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇などの臨床検査に該当する有害事象の発現率は0.92 mg群13.8%、0.46 mg群14.7%、プラセボ群3.1%であったが⁵³⁾、ALTまたはASTが正常上限の3倍を超えた症例でも肝障害症状は認められず、重篤例やHy's law基準を満たす症例も認めなかった⁵⁰⁾。また、肝胆道系障害に該当する有害事象の発現率は0.92 mg群6.2%、0.46 mg群1.5%、プラセボ群1.5%であり、いずれも非重篤であった⁵³⁾。

オザニモド投与開始前および投与開始後は定期的に肝機能検査を実施し、異常が確認された際には投与中止を含む適切な処置を行う。オザニモドは、重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）を有する患者には禁忌である。また、軽度または中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類AまたはB）の患者に対しては原則として投与を避けるが、やむをえず投与する場合には用量を減量し、患者の状態を慎重に観察する⁵³⁾。

以上のように、オザニモド投与時には、黄斑浮腫、心拍数低下、感染症、リンパ球数減少、肝機能障害などの副作用に対するモニタリングが不可欠である。とくに投与開始時の漸増期間における観察、定期的な検査の実施、併用薬の管理が重要であり、患者の安全を確保するためには眼科や循環器科などとの連携が求められる。

おわりに

UCは、患者のQOLに深刻な影響を及ぼす慢性炎症性疾患であり、治療には寛解導入・維持をめざした多面的なアプローチが求められる。オザニモドは、S1P受容体を標的とし、免疫担当細胞の移動を制御する独自の作用機序を有する薬剤であり、国内外の臨床試験において有効性と安全性が確認されている。また、1日1回投与の経口薬であることから、寛解導入療法、寛解維持療法として経口治療を望む患者に有用な選択肢であり、適切なモニタリングと多職種連携による安全管理のもと、適正に使用することで、患者のニーズに応えることが期待される。

【利益相反】 久松理一はアッヴィ合同会社、第一三共株式会社、EAファーマ株式会社、株式会社JIMRO、キッセイ薬品工業株式会社、杏林製薬株式会社、田辺ファーマ株式会社、持田製薬株式会社、日本化薬株式会社、ファイザー株式会社、武田薬品工業株式会社、ゼリア新薬工業株式会社からの助成金・契約を、アッヴィ合同会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、EAファーマ株式会社、日本イーライリリー株式会社、ギリアド・サイエンシズ、田辺ファーマ株式会社、日医工株式会社、ファイザー株式会社、武田薬品工業株式会社からの顧問料を、およびアッヴィ合同会社、第一三共株式会社、EAファーマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、JIMRO株式会社、キッセイ薬品工業株式会社、杏林製薬株式会社、田辺ファーマ株式会社、持田製薬株式会社、日本化薬株式会社、ファイザー株式会社、武田薬品工業株式会社、ゼリア新薬工業株式会社より講演料・謝礼金を受領している。江崎幹宏は、アッヴィ合同会社、田辺ファーマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、EAファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社、ギリアド・サイエンシズ、持田製薬株式会社、ファイザー株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、富士フイルム株式会社、MSD株式会社、株式会社JIMRO、第一三共株式会社から講演料を、アルフレッサファーマ株

式会社から委託研究/共同研究資金を、杏林製薬株式会社から奨学金を受領している。平岡佐規子は、アッヴィ合同会社、EA ファーマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、杏林製薬株式会社、田辺ファーマ株式会社、持田製薬株式会社、武田薬品工業株式会社から支払金・謝礼（講演料）を受領している。井上聖香はプリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社の社員である。

【謝 辞】 本稿の作成にあたっては、著者の指示に基づいて、ライター西田友子、EMC株式会社 LESPEDEZA 事業部の夏目明がメディカルライティングを支援した。

本論文の作成および投稿に関する費用はプリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社が負担した。

文 献

- 1) Tsutsui A, Murakami Y, Nishiwaki Y, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, et al. Nationwide estimates of patient numbers and prevalence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2023. *J Gastroenterol* 2025;60:1513-22.
- 2) 難病情報センターホームページ：潰瘍性大腸炎（指定難病 97）。<https://www.nanbyou.or.jp/entry/62>（2026年1月13日閲覧）
- 3) Higashiyama M, Sugita A, Koganei K, Wanatabe K, Yokoyama Y, Uchino M, et al. Management of elderly ulcerative colitis in Japan. *J Gastroenterol* 2019;54:571-86.
- 4) Dubinsky MC, Watanabe K, Molander P, Peyrin-Biroulet L, Rubin M, Melmed GY, et al. Ulcerative colitis narrative global survey findings: The impact of living with ulcerative colitis—patients' and physicians' view. *Inflamm Bowel Dis* 2021;27:1747-55.
- 5) Watanabe K, Gardiner S, Arai S. Notable gaps between patients' and physicians' perspectives on communication and disease management in Japan: multifaceted ad hoc analyses of the global Ulcerative Colitis Narrative Survey for further optimal care. *Therap Adv Gastroenterol* 2022;15:17562848221095372.
- 6) Hiraoka S, Huang Z, Qin F, Arokianathan FMN, Davé K, Shah S, et al. Health-related quality of life, work productivity, and persisting challenges in treated ulcerative colitis patients: a Japanese National Health and Wellness Survey. *Intest Res* 2025;23:524-40.
- 7) Matsuoka K, Igarashi A, Sato N, Isono Y, Gouda M, Iwasaki K, et al. Trends in corticosteroid prescriptions for ulcerative colitis and factors associated with long-term corticosteroid use: Analysis using Japanese Claims Data from 2006 to 2016. *J Crohns Colitis* 2021;15:358-66.
- 8) Hiraoka S, Fujiwara A, Toyokawa T, Higashi R, Moritou Y, Takagi S, et al. Multicenter survey on mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:137-43.
- 9) Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE- II : an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160:1570-83.
- 10) Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1245-55.
- 11) Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535-42.
- 12) Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M, Kiyohara H, Takeshita K, et al. Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab. *Dig Endosc* 2016;28:665-70.
- 13) Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, et al. The ulcerative colitis endoscopic index of severity is useful to predict medium- to long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission. *J Crohns Colitis* 2016;10:1303-9.
- 14) Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Kuriyama M, Akita M, Hirakawa T, et al. Evaluation of mucosal healing of ulcerative colitis by a quantitative fecal immunochemical test. *Am J Gastroenterol* 2013;108:83-9.
- 15) Takashima S, Kato J, Hiraoka S, Nakarai A, Takei D, Inokuchi T, et al. Evaluation of mucosal healing in ulcerative colitis by fecal calprotectin vs. fecal immunochemical test. *Am J Gastroenterol* 2015;110:873-80.
- 16) Hiraoka S, Kato J, Nakarai A, Takashima S, Inokuchi T, Takei D, et al. Consecutive measurements by faecal immunochemical test in quiescent ulcerative colitis patients can detect clinical relapse. *J Crohns Colitis* 2016;10:687-94.
- 17) Nakarai A, Hiraoka S, Takahashi S, Inaba T, Higashi R, Mizuno M, et al. Simultaneous measurements of faecal calprotectin and the faecal immunochemical

- test in quiescent ulcerative colitis patients can stratify risk of relapse. *J Crohns Colitis* 2018;12:71-6.
- 18) Ishida N, Matsuura T, Asai Y, Miyazu T, Tamura S, Tani S, et al. Predicting ulcerative colitis relapse in clinical remission with fecal immunochemical occult blood test or prostaglandin e-major urinary metabolite. *Clin Transl Gastroenterol* 2022;13:e00501.
 - 19) Serada S, Fujimoto M, Terabe F, Iijima H, Shinzaki S, Matsuzaki S, et al. Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2169-79.
 - 20) Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Fujimoto M, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:84-91.
 - 21) Calvez V, Puca P, Vincenzo FD, Gaudio AD, Bartocci B, Murgiano M, et al. Novel insights into the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Biomedicines* 2025;13:305.
 - 22) Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020;49:643-54.
 - 23) Rudbaek JJ, Agrawal M, Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Jess T. Deciphering the different phases of preclinical inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2024;21:86-100.
 - 24) Foppa C, Rizkala T, Repici A, Hassan C, Spinelli A. Microbiota and IBD: current knowledge and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2024;56:911-22.
 - 25) Liang Y, Li Y, Lee C, Yu Z, Chen C, Liang C. Ulcerative colitis: molecular insights and intervention therapy. *Mol Biomed* 2024;5:42.
 - 26) Uo M, Hisamatsu T, Miyoshi J, Kaito D, Yoneno K, Kitazume MT, et al. Mucosal CXCR4⁺IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through FcγR-mediated CD14 macrophage activation. *Gut* 2013;62:1734-44.
 - 27) Castro-Dopico T, Dennison TW, Ferdinand JR, Mathews RJ, Fleming A, Clift D, et al. Anti-commensal IgG drives intestinal inflammation and type 17 immunity in ulcerative colitis. *Immunity* 2019;50:1099-114.
 - 28) Uzzan M, Martin JC, Mesin L, Livanos AE, Castro-Dopico T, Huang R, et al. Ulcerative colitis is characterized by a plasmablast-skewed humoral response associated with disease activity. *Nat Med* 2022;28:766-79.
 - 29) Kuwada T, Shiokawa M, Kodama Y, Ota S, Kakiuchi N, Nannya Y, et al. Identification of an anti-integrin αvβ6 autoantibody in patients with ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2021;160:2383-94.
 - 30) Breuss JM, Gillett N, Lu L, Sheppard D, Pytela R. Restricted distribution of integrin beta 6 mRNA in primate epithelial tissues. *J Histochem Cytochem* 1993;41:1521-7.
 - 31) Yu Y, Chen S, Lu GF, Wu Y, Mo L, Liu ZQ, et al. Alphavbeta6 is required in maintaining the intestinal epithelial barrier function. *Cell Biol Int* 2014;38:777-81.
 - 32) Muramoto Y, Nihira H, Shiokawa M, Izawa K, Hiejima E, Seno H, et al. Anti-integrin αvβ6 antibody as a diagnostic marker for pediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2022;163:1094-7.
 - 33) Livanos AE, Dunn A, Fischer J, Ungaro RC, Turpin W, Lee SH, et al. Anti-integrin αvβ6 autoantibodies are a novel biomarker that antedate ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2023;164:619-29.
 - 34) Yasuda M, Shiokawa M, Kuwada T, Nishikawa Y, Nakanishi R, Takimoto I, et al. Anti-integrin αvβ6 autoantibody in primary sclerosing cholangitis: a Japanese nationwide study. *J Gastroenterol* 2025;60:118-26.
 - 35) Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606-19.
 - 36) Pérez-Jeldres T, Alvarez-Lobos M, Rivera-Nieves J. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling in immune-mediated diseases: Beyond multiple sclerosis. *Drugs* 2021;81:985-1002.
 - 37) Kumar A, Saba JD. Regulation of immune cell migration by sphingosine-1-phosphate. *Cell Mol Biol (OMICS)* 2015;61:121.
 - 38) Pabst R. The bone marrow is not only a primary lymphoid organ: the critical role for T lymphocyte migration and housing of long-term memory plasma cells. *Eur J Immunol* 2018;48:1096-100.
 - 39) Yatomi Y, Igarashi Y, Yang L, Hisano N, Qi R, Asazuma N, et al. Sphingosine 1-phosphate, a bioactive sphingolipid abundantly stored in platelets, is a normal constituent of human plasma and serum. *J Biochem* 1997;121:969-73.
 - 40) Yang L, Yatomi Y, Miura Y, Satoh K, Ozaki Y. Metabolism and functional effects of sphingolipids in blood cells. *Br J Haematol* 1999;107:282-93.
 - 41) Liu X, Zhang QH, Yi GH. Regulation of metabolism and transport of sphingosine-1-phosphate in mammalian cells. *Mol Cell Biochem* 2012;363:21-33.
 - 42) Becher N, Swaminath A, Sultan K. A literature review of ozanimod therapy in inflammatory bowel disease: From concept to practical application. *Ther Clin Risk Manag* 2022;18:913-27.

- 43) Kitsou K, Kokkotis G, Rivera-Nieves J, Bamias G. Targeting the sphingosine-1-phosphate pathway: new opportunities in inflammatory bowel disease management. *Drugs* 2024;84:1179-97.
- 44) Scott FL, Clemons B, Brooks J, Brahmachary E, Powell R, Dedman H, et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol* 2016;173:1778-92.
- 45) Harris S, Tran JQ, Southworth H, Spencer CM, Cree BAC, Zamvil SS. Effect of the sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod on leukocyte subtypes in relapsing MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e839.
- 46) Harris S, Feagan BG, Hanauer S, Vermeire S, Ghosh S, Yan J, et al. Ozanimod differentially impacts circulating lymphocyte subsets in patients with moderately to severely active crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2024;69:2044-54.
- 47) Selkirk JV, Yan YG, Ching N, Paget K, Hargreaves R. In vitro assessment of the binding and functional responses of ozanimod and its plasma metabolites across human sphingosine 1-phosphate receptors. *Eur J Pharmacol* 2023;941:175442.
- 48) Tran JQ, Zhang P, Walker S, Ghosh A, Syto M, Wang X, et al. Multiple-Dose pharmacokinetics of ozanimod and its major active metabolites and the pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions with pseudoephedrine, a sympathomimetic agent, in healthy subjects. *Adv Ther* 2020;37:4944-58.
- 49) Surapaneni S, Yerramilli U, Bai A, Dalvie D, Brooks J, Wang X, et al. Absorption, metabolism, and excretion, in vitro pharmacology, and clinical pharmacokinetics of ozanimod, a novel sphingosine 1-phosphate receptor modulator. *Drug Metab Dispos* 2021;49:405-19.
- 50) Nakase H, Fujii T, Hisamatsu T, Suzuki Y, Watanabe M, Takahashi S, et al. Once-daily oral Ozanimod for Japanese patients with ulcerative colitis: results from the phase 2/3 J-True North Study. *Gastro Hep Advances* 2025;5:100812.
- 51) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. 社内資料:国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (RPC01-3103 試験) [J-True North 試験] (承認時評価資料).
- 52) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. ゼボジア® カプセルスターターパック/ゼボジア® カプセル 0.92 mg 電子添文. 2025年3月改訂(第2版). https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2399019M1028_1_16/(2026年1月13日閲覧).
- 53) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. ゼボジア® カプセルスターターパック/ゼボジア® カプセル 0.92 mg 適正使用ガイド. https://www.bmshealthcare.jp/assets/buildeasy/apac-commercial/bms-healthcare-jp/ja/documents/products/zeposia/ZEPOSIA_guide.pdf(2026年1月13日閲覧)
- 54) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. ゼボジアカプセルスターターパック/ゼボジアカプセル 0.92 mg に係る医薬品リスク管理計画書. <https://www.info.pmda.go.jp/go/rmp/main/76d95987-795e-4ace-b34b-963271d14d39/>(2026年1月13日閲覧)
- 55) Camm J, Hla T, Bakshi R, Brinkmann V. Cardiac and vascular effects of fingolimod: mechanistic basis and clinical implications. *Am Heart J* 2014;168:632-44.
- 56) Means CK, Brown JH. Sphingosine-1-phosphate receptor signalling in the heart. *Cardiovasc Res* 2009;82:193-200.
- 57) Constantinescu V, Haase R, Akgün K, Ziemssen T. S1P receptor modulators and the cardiovascular autonomic nervous system in multiple sclerosis: a narrative review. *Ther Adv Neurol Disord* 2022;15:1-25.
- 58) Zeposia 0.23/0.46/0.92 mg hard capsules 欧州製品概要 (SmPC). <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11906/smpc#pref> (2026年1月13日閲覧)
- 59) ZEPOSIA® (ozanimod) capsules, for oral use 米国添付文書 (USPI). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/209899s013s014lbl.pdf (2026年1月13日閲覧)

Clinical Significance and Mechanism of Action of the S1P Receptor Modulator Ozanimod in Ulcerative Colitis

Tadakazu Hisamatsu¹⁾, Motohiro Esaki²⁾, Sakiko Hiraoka³⁾ and Seika Inoue⁴⁾

¹⁾ *Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyorin University School of Medicine*

²⁾ *Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University*

³⁾ *Department of Gastroenterology and Hepatology, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University Graduate School of Medicine*

⁴⁾ *Bristol Myers Squibb, Tokyo, Japan*

Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease (IBD) that primarily causes chronic inflammation of the colonic mucosa. It is a refractory disease characterized by repeated cycles of relapse and remission. Under the treat-to-target (T2T) strategy, the treatment of UC has evolved toward achieving multifaceted therapeutic goals, including mucosal healing. However, current treatments have limitations and do not fully meet patient needs. Ozanimod, a recently developed sphingosine 1-phosphate receptor modulator (S1PRm), is an oral small-molecule drug that selectively acts on S1P₁ and S1P₅ receptors. Upon binding to the S1P₁ receptor expressed on lymphocytes, ozanimod induces sustained internalization and degradation of the receptor, inhibits lymphocyte egress from peripheral lymphoid organs into the bloodstream, and prevents lymphocyte accumulation at inflammatory sites. In a Japanese phase II / III trial (J-True North) involving 198 Japanese patients with moderate-to-severe UC, once-daily ozanimod 0.92 mg demonstrated superior rates of clinical improvement, clinical remission, endoscopic improvement, and mucosal healing compared with placebo during the induction (week 12) and maintenance (week 52) phases, along with a favorable safety and tolerability profile. However, S1PRms have been associated with increased risks of some adverse events, including macular edema, bradycardia, and liver dysfunction, meaning patient monitoring during treatment and coordination with ophthalmologists and cardiologists are needed. In this article, we comprehensively review the treatment needs of patients with UC, the mechanism of action of S1PRms, the results of clinical trials of ozanimod, and key aspects of safety management, while discussing the potential of ozanimod as a new treatment option for UC.

<2026年1月26日 受稿>