

DI 委員会トピックス

潰瘍性大腸炎治療薬 スフィンゴシン 1 - リン酸 (S1P) 受容体調節薬 ゼボジア®カプセル

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis : UC) は免疫介在性の炎症性腸疾患のひとつであり、主に大腸粘膜を直腸から連続性に侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成するびまん性非特異性炎症である。国内の患者数は増加傾向にあり、難治化する症例も多く、長期的な寛解維持を目指した治療戦略の最適化が求められている。

治療には 5 - アミノサリチル酸 (5 - ASA) 製剤、ステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤、JAK 阻害薬などが使用されているが、近年は治療指針に記載されているとおり、5 - ASA 製剤不耐例や難治例 (ステロイド抵抗例・依存例) の存在を念頭に置いた治療が行われるようになってきている。また、長期予後改善の観点から、粘膜治癒、さらには組織学的寛解を目指す treat to target (T2T) 戦略が提唱されている。

ゼボジア® (一般名 : オザニモド塩酸塩) は、スフィンゴシン 1 - リン酸 (S1P) 受容体調節薬である。S1P は、細胞増殖、分化、免疫などを調節する脂質メディエーターであり、5 種の S1P 受容体サブタイプのうち、リンパ球表面に高発現する S1P1 受容体は、リンパ球がリンパ節などの二次リンパ組織から移出する過程で重要な役割を果たすことが知られている。

ゼボジア®は、S1P1 と S1P5 受容体に選択性を有する (図 1)。特に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を誘導する。

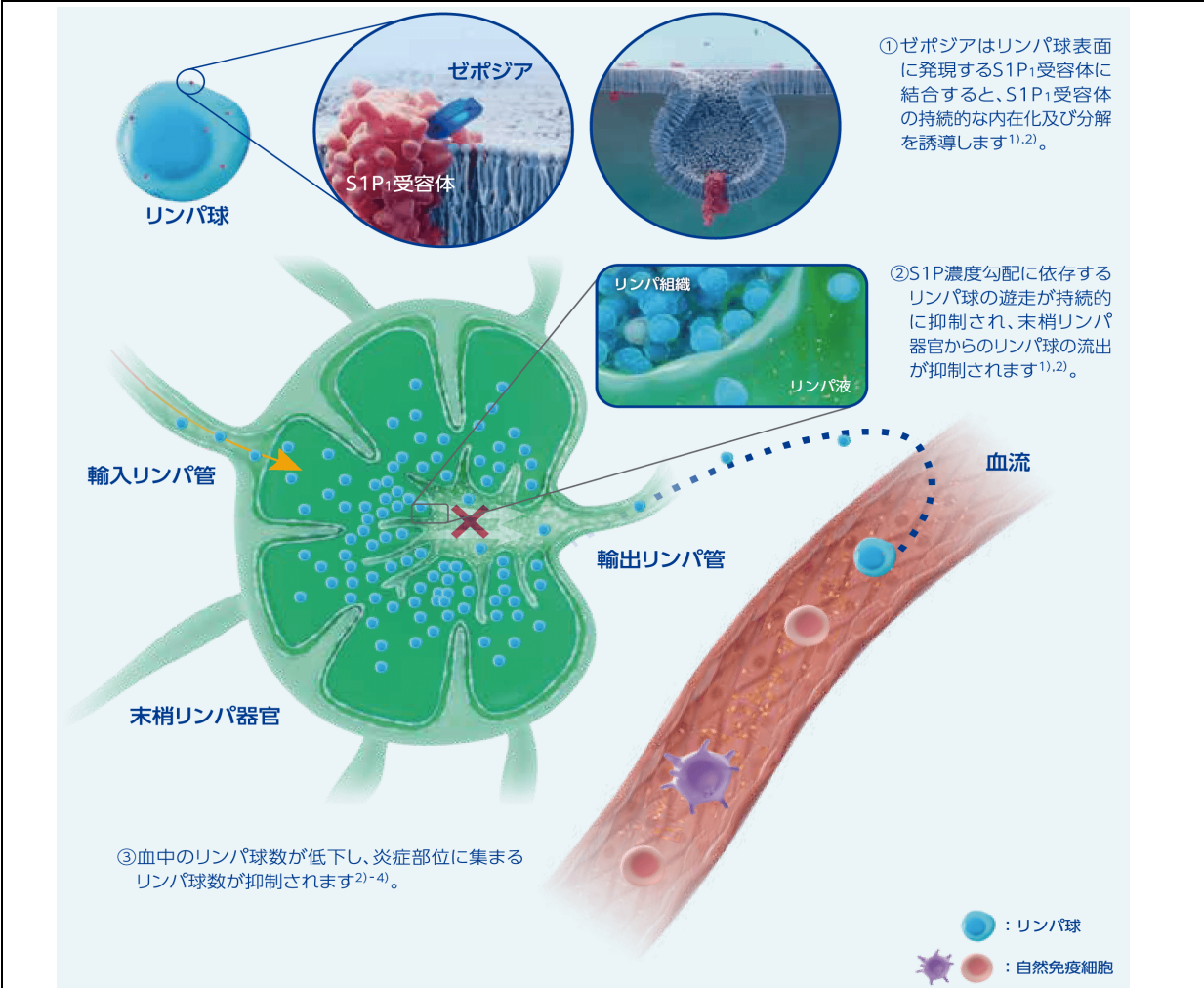
これにより、S1P 濃度勾配に依存するリンパ球の遊走が持続的に抑制され、末梢リンパ器官からのリンパ球の流出が抑制される。その結果、血中のリンパ球数が低下し、炎症部位に集まるリンパ球数が抑制されると考えられている (図 2)。

一方で、免疫監視機構に関連する重要なサブセットである単球およびナチュラルキラー細胞数は減少させないと考えられている。

ゼボジア®は、既存治療で効果が不十分な中等症～重症 UC 患者に対し、新たな治療選択肢になると考えられる。



図 1 ゼボジア®の S1P 受容体各サブタイプに対する選択性 (*In vitro*)



1) 社内資料：In vitro 薬理試験（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.1）
2) Scott FL, et al. : Br J Pharmacol. 2016 ; 173 : 1778-1792
3) Harris S, et al. : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 ; 7 : e839
4) 社内資料：外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（RPCS001 試験）（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.2.1）

図 2 ゼボジア®の作用機序

一般名	オザニモド塩酸塩
商品名	ゼボジア®カプセル
化学名	5-（3-（（1 <i>S</i> ）-1-〔（2-ヒドロキシエチル）アミノ〕-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-4-イル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）-2-〔（プロパン-2-イル）オキシ〕ベンズニトリル 一塩酸塩
分子式	$C_{23}H_{24}N_4O_3 \cdot HCl$
分子量	440.92
構造式	
効能・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）

規格	ゼボジア®カプセルスターターパック (0.23mg×4 カプセル、0.46mg×3 カプセル) ゼボジア®カプセル 0.92mg
吸収	該当資料なし ＜参考＞ 雌性 Sprague Dawley ラットにオザニモドを 0.2mg/kg で経口投与し、オザニモドの絶対的バイオアベイラビリティを評価したところ、絶対的バイオアベイラビリティは 40～60%であった。
分布	オザニモドの見かけの分布容積 (V _z /F) は 5590L であり、組織に広範囲に分布することが示された (外国人データ)。オザニモド (500～1,000nmol/L) のヒト血漿蛋白結合率は 97.8～98.7%であった。主要活性代謝物 CC112273 及び活性代謝物 CC1084037 (いずれも 500nmol/L) のヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 99.1%及び 99.3%であった。
代謝	オザニモドはアルデヒドデヒドロゲナーゼ (ALDH) /アルコールデヒドロゲナーゼ (ADH) 及び CYP3A4 による一次代謝によりそれぞれ C-酸化体及び N-脱アルキル化体へと代謝され、N-脱アルキル化体は N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) -2 により N-アセチル化体が生成するか、MAO-B により脱アミノ化されて主要活性代謝物 CC112273 が生成する。CC112273 はカルボニルレダクターゼ (CBR) により還元されて活性代謝物 CC1084037 が生成するか、CYP2C8 による酸化を受け C-酸化体が生成する。CC1084037 はアルド・ケトレダクターゼ (AKR) 1C1/1C2 及び/又は 3β-及び 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) により速やかに酸化されて CC112273 となる。CC112273 と CC1084037 は酸化還元反応により相互変換される。さらに、オキサジアゾール環の嫌気性還元代謝による多くの不活性代謝物の形成に腸内細菌叢が関与する。 健康成人 (28 例) にオザニモド 1.84mg を反復投与したとき、オザニモド、CC112273 及び 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%及び 15%であり、オザニモド、CC112273 及び CC1084037 を合わせると循環血中の活性薬物の総曝露量の約 94%を占めた (外国人データ)
排泄	健康成人 6 例に [¹⁴ C] 標識したオザニモド 0.92mg を単回経口投与したとき、投与放射能の平均回収率は 63%であり、投与放射能の約 26%及び 37%がそれぞれ尿及び糞中に主に不活性代謝物として排泄された。オザニモド、CC112273 及び RP101075 の尿中濃度はごくわずかであったことから、オザニモド及び活性代謝物の主要な排泄経路は腎クリアランスでないことが示された。 (外国人データ)。
用法・用量	通常、成人にはオザニモドとして 1～4 日目は 0.23mg、5～7 日目は 0.46mg、8 日目以降は 0.92mg を 1 日 1 回経口投与する。
用法・用量に関連する注意	1. 本剤投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、心拍数の低下が生じる可能性が高くなることから、用法・用量を遵守すること。 2. 本剤の休薬期間が以下に該当する場合は、休薬前と同一の用量で投与再開した場合に一過性の心拍数低下が生じる可能性があるため、0.23mg から投与を再開し、

	用法・用量のとおり漸増すること。 ・投与開始後 14 日以内に 1 日以上の休薬 ・投与開始後 15～28 日の間に 7 日間を超えて連続して休薬 ・投与開始後 28 日を経過した後に 14 日間を超えて連続して休薬 3. 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 又は B）のある患者へは投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には、1～4 日目は 0.23mg、5～7 日目は 0.46mg を 1 日 1 回、8 日目以降は 1 回 0.92mg を 2 日に 1 回経口投与すること。 4. 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。 5. 感染症のリスクが増加する可能性があるため、本剤とステロイドを除く免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン等）、生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤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。また、投与中止後の本剤の消失には 3 ヶ月を要することがあるため、本剤投与終了から 3 ヶ月以内にこれらの薬剤を投与する場合は、患者の状態をより慎重に観察し、感染症等の副作用の発現に十分注意すること。 6. スターターパックに含まれるカプセル(0.23mg 及び 0.46mg カプセル)と 0.92mg カプセルの生物学的同等性は示されていないため、1～7 日目はスターターパック、8 日目以降は 0.92mg カプセルを使用し、互換使用を行わないこと。
臨床成績	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（J-True North 試験） 【対象・方法】経口 5-アミノサリチル酸製剤又はステロイドの投与歴がある中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験。オザニモド 0.92mg あるいはプラセボを 1 日 1 回経口投与。 主要評価項目：投与 12 週時点の臨床的改善率（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 ポイント以上低下又は絶対値が 1 ポイント以下となった患者割合） 【有効性】投与 12 週時点の臨床的改善率はプラセボ群 32.3%、オザニモド群 61.5%（$p=0.0006$）であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。 【安全性】投与 12 週までの副作用発現割合は、オザニモド群で 23.1%（15/65 例）、プラセボ群で 13.8%（9/65 例）であった。オザニモド群の主な副作用は、ALT 増加 3.1%（2/65 例）、AST 増加 3.1%（2/65 例）及び肝機能異常 3.1%（2/65 例）。 投与 52 週までの副作用発現割合は、オザニモド群で 32.3%（21/65 例）及びプラセボ群で 13.8%（9/65 例）であった。オザニモド群の主な副作用は、ALT 増加 4.6%（3/65 例）、帯状疱疹 3.1%（2/65 例）、回転性めまい 3.1%（2/65 例）、肝機能異常 3.1%（2/65 例）、γ-GTP 増加 3.1%（2/65 例）、AST 増加 3.1%（2/65 例）及び肝機能検査値上昇 3.1%（2/65 例）であった。
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 活動性の感染症を有する患者 3. 本剤の投与開始前 6 ヶ月以内に心筋梗塞、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 4. モビッツⅡ型第2度房室ブロック、第3度房室ブロック又は洞不全症候群の既往歴又は合併症のある患者（ペースメーカー使用患者を除く） 5. 重度かつ未治療の睡眠時無呼吸のある患者 6. 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 7. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 8. 生ワクチンを接種しないこと
副作用	1. 重大な副作用 感染症（带状疱疹（2.8%）、口腔ヘルペス（0.6%）等）、進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）、黄斑浮腫（0.6%）、肝機能障害（4.5%）、徐脈性不整脈（1.7%）、リンパ球減少（10.2%）、可逆性後白質脳症症候群（頻度不明） 2. その他の副作用 頭痛、高血圧、γ-GTP 増加、ALT 増加、過敏症 等
食事の影響	健康成人（24 例）にオザニモド 0.92mg を高脂肪食又は低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してオザニモドの C_{max} 及び AUC に食事の影響は認められなかった（外国人データ）。
参考資料 ・ ゼポジア®カプセル 添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド ・ ブリストル・マイヤーズ スクイブ ゼポジア®製品 WEB サイト ・ 令和 6 年度潰瘍性大腸炎治療指針	