TABLE OF CONTENTS

1. 略号および用語の定義一覧 2
2. 緒言 3
3. 参考文献 3

1. 略号および用語の定義一覧

略語・用語	省略していない表現または用語の定義
S1P	sphingosine 1-phosphate：スフィンゴシン 1 リン酸
$S1P_1$	sphingosine 1-phosphate receptor 1：スフィンゴシン 1 リン酸受容体 1
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎

2. 緒言

エトラシモド L-アルギニン（以降，本薬と表記）は，S1P 受容体 1，4 および 5 を選択的に調節する低分子薬である。S1P 受容体調節薬は，S1P を介したリンパ球のリンパ組織から末梢血中への遊走調節を介して，免疫介在性炎症性疾患に対する治療選択肢の 1 つとなり得る[1]。S1P 受容体調節薬が $S1P_1$ に結合すると，$S1P_1$ の内在化を誘導し，これを持続させることにより機能的拮抗薬として作用する。B 細胞および T 細胞などのリンパ球細胞表面に発現した $S1P_1$ の内在化により，S1P 勾配に沿ったリンパ球の遊走が妨げられ，リンパ球がリンパ組織内に滞まるため，炎症部位に動員される血中リンパ球数が減少する[1]。血中のリンパ球数が減少することにより，炎症部位における炎症性サイトカインの放出が抑制され，組織損傷が軽減される可能性がある[2,3]。この仮説と合致し，これまでに数種の S1P 受容体調節薬で複数の T 細胞介在性疾患に対する臨床的有効性が確認され，複数の国／地域で承認されている[4,5,6]。

今般，中等症から重症の成人 UC 患者を対象とした第 3 相試験 3 試験（APD334-301 試験，APD334-302 試験および APD334-308 試験）において，エトラシモド 2 mg を 1 日 1 回投与した際の有効性および安全性が確認されたことから，以下の「効能又は効果」（案）および「用法及び用量」（案）にて製造販売承認申請を行うこととした。なお，本薬は，2024 年 5 月時点において，欧米等で UC に対する治療薬として承認を取得している。

効能又は効果（案）： 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） 用量及び用量（案）： 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。

3. 参考文献

[1] Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): Discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. Nat Rev Drug Discov 2010;9(11):883-97.

[2] Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol 2014;14(5):329-42.

[3] Danese S, Furfaro F, Vetrano S. Targeting S1P in inflammatory bowel disease: New avenues for modulating intestinal leukocyte migration. J Crohns Colitis 2018;12(suppl_2):S678-S86.

[4] Vaclavkova A, Chimenti S, Arenberger P, et al. Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet 2014;384(9959):2036-45.

[5] Choi D, Stewart AP, Bhat S. Ozanimod: A first-in-class sphingosine 1-phosphate receptor modulator for the treatment of ulcerative colitis. Ann Pharmacother 2021:In press.

[6] McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. Lancet 2021.