

潰瘍性大腸炎に新薬が相次ぎ登場

⌚ 2019年04月18日 06:10

⌚ [1コメント](#)

潰瘍性大腸炎の薬物治療の進歩が目覚しい。特に、中等症・重症患者では、高い効果が期待できる生物学的製剤(抗TNF α 抗体)の使用が広がったことで、重症例でも手術を回避できる例が増えている。昨年(2018年)には抗TNF α 抗体とは異なる作用機序の抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体ベドリズマブとJAK阻害薬トファシチニブが登場。これまで治療の手立てのなかつた難治例に対し、炎症を長く抑え、内視鏡的寛解といわれる“粘膜治癒”に導く薬剤として期待が集まっている。潰瘍性大腸炎の最新の治療動向について、東邦大学医療センター佐倉病院消化器センター教授の松岡克善氏に聞いた。(関連記事:[【潰瘍性大腸炎治療薬】ベドリズマブ](#))



松岡 克善氏

完治しなくとも粘膜治癒が可能に

潰瘍性大腸炎は、大腸の粘膜に慢性的な炎症が生じる原因不明の疾患だ。安倍晋三総理大臣が罹患したことでも知られる。

20～60歳代の幅広い年齢で発症するが、働き盛りの30歳代にピークがある。国内で患者が急増しており、全国的な疫学調査によると推計患者数は22万人。

大腸の粘膜に炎症が生じ、ただれると激しい下痢が起こり、血便が出るようになる。腹痛、発熱などを繰り返し、QOLが低下する。若年層に多く、進学や就職、結婚、出産などの人生の大きな節目と重なるため、生活に大きな支障を来す疾患である。

国が定めた指定難病に認定されており、現時点では根治療法はない。症状が治まっている「寛解期」と、炎症がぶり返す「活動期」があり、これを交互に繰り返すのが特徴だ。発症後、炎症の範囲が広がったり、長期間経過するとがん化のリスクが高まるため注意が必要だ。早期に寛解を目指し、できるだけ再燃のない状態を長く維持することが重要となる。

松岡氏は「完治が難しい病気だが、近年の薬物治療の急速な進歩により、大腸内視鏡による観察で、健常者と区別が付かないほど炎症が消失するケースもある。かつては症状を消失させることが治療の目標だったが、今は大腸粘膜の炎症が完全に消失したと判断される“粘膜治癒”を目指せるようになっている」と説明する。

6割程度は5-ASA製剤で寛解に

治療では、疾患の重症度と炎症の範囲に応じて薬剤が選択され、寛解導入後も再燃を予防するため寛解維持療法が行われる。

国内の患者の内訳は、50%が軽症、35%が中等症、15%が重症・劇症とされる。軽症・中等症患者が多いため、患者の6割程度は基本薬である5-アミノサリチル酸製剤(5-ASA製剤)のみの治療で寛解に導くことができる。松岡氏は「残る30～40%の患者はステロイド剤の併用が必要になり、ステロイド依存性(ステロイドが効くが、減らすと悪化する)またはステロイド抵抗性の人には、免疫調節薬や血球成分除去療法が検討される他、最近ではより効果が強力な生物学的製剤を使用する機会が増えている」と話す。

生物学的製剤の現在の主流は抗TNF α 抗体。いずれも既存治療で効果不十分な中等症・重症患者が対象の薬剤である。2010年のインフリキシマブの潰瘍性大腸炎の適応拡大を皮切りに、アダリムマブ、ゴリムマブ、インフリキシマブ・バイオシミラーが上市され、治療に変革をもたらした。

生物学的製剤の登場で約半数が粘膜治癒を達成

松岡氏は、生物学的製剤がもたらしたインパクトをこう解説する。「生物学的製剤で治療を受けた患者の40～50%が粘膜治癒に至るようになった。粘膜治癒の達成は、再発を予防する上で大変重要であり、再発リスクをかなり低下させる。長期予後も非常に良好で、治療の最終手段である大腸摘出手術に至る患者の割合は明らかに減っている」と評価する。

一方で課題もある。同氏は「潰瘍性大腸炎の病態は多様なため、生物学的製剤の効果はいずれも50～60%程度と横並び。100%効く薬はなく、薬剤を変更しても、粘膜治癒を達成できない患者がいまだ1～2割存在しており、それら難治例の治療をどうするかが残された問題」と指摘する。

そうした中、昨年に潰瘍性大腸炎では国内初となる抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体ベドリズマブ、JAK阻害薬トファシチニブが相次いで登場し、中等症・重症患者の治療選択肢が拡大した。

両剤への期待について、同氏は「2剤とも既存の抗TNF α 抗体とは作用機序が異なるのが特徴。粘膜治癒率の向上に寄与する可能性がある」と期待を寄せる。

ベドリズマブの寛解率は60週目(維持期)で56%

ベドリズマブは、Tリンパ球の表面にある $\alpha 4\beta 7$ インテグリンという物質に作用し、Tリンパ球が血管外に遊走するのを抑えるという新たな作用機序で、腸管の自己免疫を抑制する次世代の抗体医薬だ。欧米では2014年から潰瘍性大腸炎やクローバン病の治療薬として使用されており、有効性や安全性のデータが豊富だ。

既存治療(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF α 抗体のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症・重症患者が対象のプラセボ対照国内第Ⅲ相臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験で、症状が悪化している導入期(活動期)と症状が落ち着いている維持期(寛解期)における有効性と安全性が検討された。導入期である10週目の改善率は、プラセボ群との比較で統計学的に有意な差は認められなかったものの、維持期の60週目寛解率ではプラセボ群の31.0%に対し、ベドリズマブ群では56.1%と有意な改善が認められている(表1)。

表1. ベドリズマブの国内第Ⅲ相臨床試験(維持療法)の結果

		投与後60週時点の寛解率	
		ベドリズマブ群	プラセボ群
全体		56.1%	31.0%
部分集団	抗TNF α 治療歴なし	54.2%	35.7%
	抗TNF α 治療歴あり	58.8%	21.4%

感染症や悪性腫瘍のリスク上昇の報告なし

松岡氏は「ベドリズマブは効果がゆっくり現れる薬剤で、効果判定は投与から3カ月後とされている。当院で患者に使用を始めたのは今年1月のため、評価するには時期尚早」と話す。ただ、臨床試験で得られた有効性などを見る限り、「中等症の患者の中でも軽症例の治療に適した薬剤ではないか」と同氏は見る。

一方で、「ベドリズマブは安全性の高い薬剤」と評価する。抗TNF α 抗体では感染症、特に結核に注意が必要だ。また、トファシチニブは帯状疱疹の他、最近、海外で同薬の治療を受けた関節リウマチ患者で肺塞栓症の発症が報告されているという。

これに対し、ベドリズマブは2014年から海外で使用されているが、同氏によると「悪性腫瘍や結核をはじめとする感染症のリスクが高まるという報告は現時点ではない。投与時反応の頻度も低く、安全性が高い薬剤といえる」と語る。

ところで、ベドリズマブと似た作用を持つナタリズマブで副作用として進行性多巣性白質脳症(PML)が報告された。これを受け、ベドリズマブの添付文書の「重大な副作用の欄」にはPMLの記載があるが、同氏は「海外では現在までにPMLの発症の報告はなく、リスクは極めて低いと考えてよい」とコメントした。

使い分けのポイントは？

では、臨床現場でベドリズマブとトファシチニブ、既存の抗TNF α 抗体4剤(バイオシミラーを含む)を使い分ける際のポイントはなんなのか。

この点について「薬剤選択の指標になる効果を予測するバイオマーカーもなく、明確な基準はない」と松岡氏。その上で、「抗TNF α 抗体、ベドリズマブ、トファシチニブはいずれも50~60%の患者を寛解に導くが、どの患者にどの製剤が効くかは投与してみないと分からぬ。したがって現時点では、剤形や投与方法、投与間隔などの製剤の特徴、副作用、コストなどを患者に十分に説明し、患者のライフスタイルや好みを聞いた上で、薬剤選択の判断材料にしている。これは、患者も一緒に治療方針を決めるという新たな概念、『Shared Decision Making; SDM』の流れに基づくもの」と説明する。

各製剤の使用方法の違いを見てみよう(表2)。まず、抗TNF α 抗体のインフリキシマブは点滴静注製剤で、症状が落ち着いている寛解期は8週間隔で投与する。一方、アダリムマブは2週間隔で投与する皮下注製剤で、自己注射も可能。ゴリムマブは4週間隔で投与する皮下注製剤(自己注製剤はない)。

表2. 中等症・重症の潰瘍性大腸炎で使用される生物学的製剤とJAK阻害薬(先発品)

一般名(商品名)	作用機序	投与方法	投与間隔
インフリキシマブ (レミケード)	抗TNF α 抗体	点滴静注	初回投与後、2週、6週に投与し、以降は8週間の間隔で投与
アダリムマブ (ヒュミラ)	抗TNF α 抗体	皮下注射(自己注射可)	初回、2週に投与し、4週目以降は2週間の間隔で投与
ゴリムマブ (シンボニー)	抗TNF α 抗体	皮下注射	初回投与後、2週に投与し、6週目以降は4週間の間隔で投与
トファシチニブ (セルヤンツ)	JAK阻害薬	経口	1日2回投与
ベドリズマブ (エンタイビオ)	抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体	点滴静注	初回、2週、6週に投与し、以降は8週間の間隔で投与

※バイオ後続品は除く

(各薬剤の添付文書などを基に編集部作成)

ベドリズマブは点滴静注製剤であり、8週間隔で投与するが、同じ点滴静注製剤のインフリキシマブとの違いは点滴に要する時間だ。インフリキシマブが1~2時間要するのに対し、ベドリズマブは30分と短時間で済むため、病院、患者双方にとってメリットは大きい。さらにベドリズマブは固定用量のため、インフリキシマブのように体重に応じた用量調節の手間が省け、医療者側の負担が少ないのも特徴だ。一方、経口薬のトファシチニブは1日2回の服薬が必要だが、治療の簡便性の面から患者は受け入れやすいようだ。

抗TNF α 抗体未使用例でよく効く可能性も

松岡氏は各製剤を処方した印象についてこう話す。

「重症患者で炎症を早期に抑えたい場合には、即効性があり、切れ味も鋭いインフリキシマブを使う。トファシチニブは効果が強力で、抗TNF α 抗体不応例でもよく効いている。有効性の面では強力な薬剤だと考えるが、安全面ではやや注意が必要な印象がある。一方、ベドリズマブについては、導入期における国内臨床試験の結果から、抗TNF α 抗体不応例(改善率27.1%)と比べ、抗TNF α 抗体未使用患者で高い有効性(改善率53.2%)が示されたことで、抗TNF α 抗体の未使用患者で最大限効果を引き出せる可能性があるという考え方も出てきている」

生物学的製剤などの適正使用が課題に

着実に進歩を続ける潰瘍性大腸炎の薬物治療だが、皮肉にも薬剤の選択肢が増えたことで、新たな問題が浮上している。それは薬剤の適正使用の問題だ。松岡氏はこの点に関し、「生物学的製剤が安易に使われている傾向がある。そのため適正使用を徹底する必要がある」と指摘する。

例えば、潰瘍性大腸炎の治療に慣れていない医師の中には、治療早期から生物学的製剤を投与するケースがあるという。この点について同氏は「作用が強力な生物学的製剤の適応となる難治例は非常に限られており、厳しく見積もって全体の10%、多くても20～30%にすぎない。7～8割の患者には必要がないにもかかわらず、実際にはそれ以上に多用され、かえって難治化させている事例があるのではないか」と危惧する。

また、最初に投与した生物学的製剤が効かなくなったりした場合、その原因を詳細に分析せずに、2番目、3番目の生物学的製剤へと安易に切り替えてしまうケースも見られるという。そのため、同氏は「病診連携が重要になる。軽症患者は一般医の先生方で診ていただき、症状が悪化し、生物学的製剤などの治療が必要になった中等症以上の患者は、専門医に紹介していただくなど役割分担が必要だ」と訴える。

安価な基本薬を使いこなす

生物学的製剤やJAK阻害薬は薬物治療の最終手段となるため、投与の大前提として、既存治療薬をしっかり使いこなす必要がある。

松岡氏は「新薬の選択肢が増えても、患者の治療が長期にわたることを踏まえると、長年の使用実績があり安全性が確立された安価な既存薬(5-ASA製剤、免疫調節薬、ステロイド薬)を使いこなすことが治療の基本である(表3)。しかし、ステロイド薬を十分量使わなかつたために悪化したり、免疫調節薬を使わずにステップを飛び越えて生物学的製剤を使うなどのケースが多い」と問題視する。

表3. 潰瘍性大腸炎の主な治療法

薬物療法	アミノサリチル酸製剤(5-ASA製剤)
	ステロイド薬
	免疫調節薬
	免疫抑制薬
	JAK阻害薬
	生物学的製剤(抗TNF α 抗体、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体)
血球成分除去療法	
外科手術	

生物学的製剤やJAK阻害薬は、そもそもステロイド薬や免疫調節薬などを用いても改善しない患者への切り札であることを忘れてはならない。さらに、薬剤費が高額であるため、不適切に使用されないとすれば医療財政面でも問題だ。治療の選択肢が増え、きめ細かな治療が可能になったからこそ、それぞれの薬剤の特徴や副作用などを熟知した上で、個々の患者で最大限の効果を引き出せるような工夫が求められているといえる。

(小沼紀子)

関連タグ

消化器内科 ◆その他希少疾患 ◆新薬 ◆臨床試験