

REPORT

レポート◎新機序の抗体医薬とJAK阻害薬が腸管免疫を抑制

潰瘍性大腸炎に新薬続々、使い分けのヒントは

2018/12/11

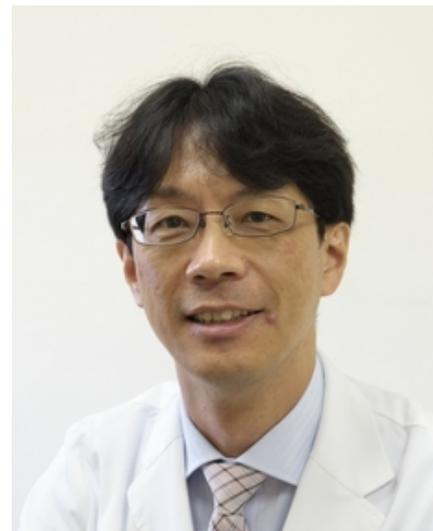
[江本 哲朗=日経メディカル](#)

潰瘍性大腸炎の治療が大幅に進歩している。2018年には従来の抗腫瘍壊死因子(TNF) α 抗体薬と異なる機序で自己免疫を抑制する薬剤が2種類登場。中等症以上の潰瘍性大腸炎における治療の選択肢がさらに増えた。一方、これらの薬剤は寛解維持期も基本的に継続投与が必要。薬剤費が高いだけに課題も見えてきた。

2018年11月7日、潰瘍性大腸炎に対する抗 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体薬の**ベドリズマブ** (商品名**エンタイビオ**) が発売された。メモリーTリンパ球の表面に発現する $\alpha_4\beta_7$ インテグリンをブロックするという新たな機序で腸管の自己免疫を抑制する。 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンは、主に腸管内膜の血管内皮細胞に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子(MAdCAM)-1に特異的に接着し、リンパ球の腸管粘膜への浸潤を媒介する働きを持つため、ベドリズマブによって腸管選択的にリンパ球の浸潤を防ぐことができる。

ベドリズマブは2014年から欧米で潰瘍性大腸炎を含めた炎症性腸疾患に使用されており、海外での使用経験は豊富にある。「腸管選択的に働くためか、感染症などの副作用が比較的少ないというデータが出てきており、海外では抗体医薬の1番手として使用することを検討する医師もいる。ただ、日本国内での使用経験は乏しく、機序も新しいものであるため、最初は慎重に使いたい」と東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座教授の松岡克善氏は話す。

2018年5月には、ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬の**トファシチニブ** (ゼルヤンツ) が潰瘍性大腸炎に対する適応を取得。こちらはインターロイキン(IL)-2、IL-4などリンパ球の活性化、増殖、



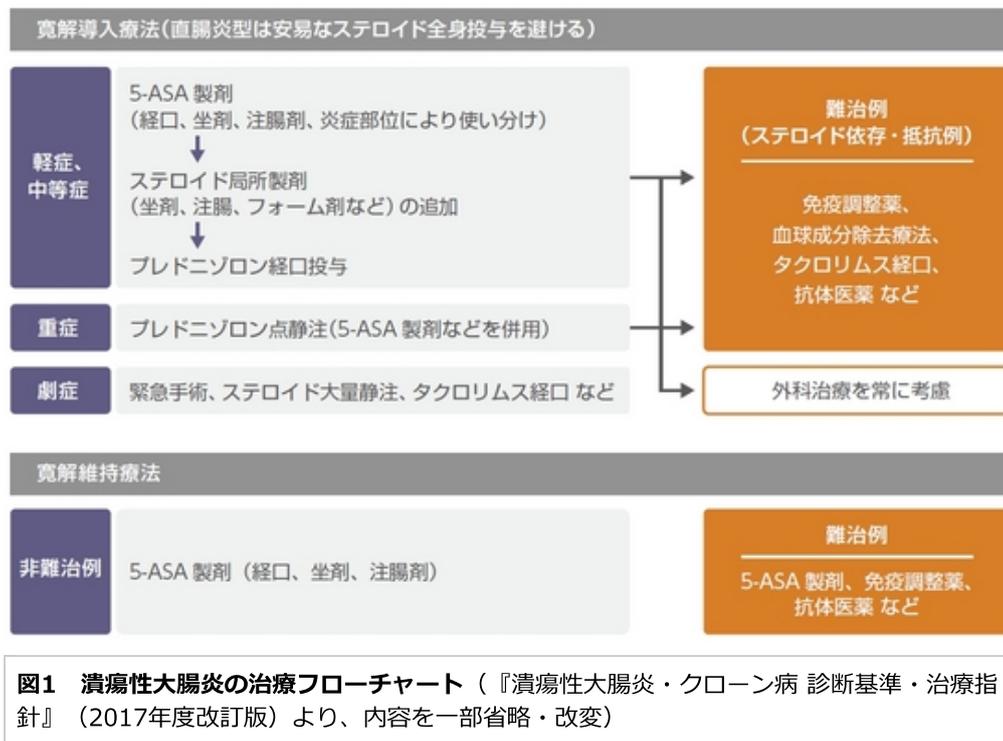
「患者背景や製剤的な特徴、副作用のリスクなどから抗体医薬やJAK阻害薬などの薬剤を選択するのが現時点の考え方だ」と話す、東邦大学佐倉病院の松岡克善氏。

機能発現にかかわるサイトカインやIL-6などの炎症性サイトカインを介したシグナル伝達を抑えることで、自己免疫を抑制する。抗体医薬ではなく**経口の低分子製剤**で、国内でも2013年から関節リウマチの治療薬として発売されている。既に20人ほどの潰瘍性大腸炎患者にトファシチニブを投与している松岡氏は、「抗TNFα抗体薬が無効の患者でも半数程度、効果が認められた」と使用経験を語る。

トファチニブについては、関節リウマチに対する承認時に、悪性腫瘍の発生リスクを上昇させる可能性が指摘されていたが、市販後の全例調査では今のところ臨床試験で報告された発生リスクを大きく超えるようなネガティブなデータは出ていない。一方、副作用として注意したいのは帯状疱疹。特に東アジア人に多く発現する。全例調査では、関節リウマチに対する治療を1年間100人に行うと7人程度に発現する可能性があることが示されている。また、潰瘍性大腸炎に対する適応拡大は世界でほぼ同時に行われているため、実臨床の使用経験は海外を含めて少ない。

「潰瘍性大腸炎の寛解導入の際は、トファチニブを関節リウマチ治療の2倍量投与する。有害事象のモニタリングを念入りに行いながら投与することが重要になる」と松岡氏は言う。

潰瘍性大腸炎の治療では、まず5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤やステロイドを使用する。それでも寛解導入に至らない場合、免疫調整薬、血球成分除去療法などとともに抗体医薬の使用が検討される（**図1**）。従来、抗体医薬としては2010年に登場した**インフリキシマブ**（レミケード他）、2013年の**アダリムマブ**（ヒュミラ）、2017年の**ゴリムマブ**（シンポニー）の3種類が販売されていたが、いずれも炎症性サイトカインの腫瘍壊死因子（TNF）αを抑制する**抗TNFα抗体薬**だ。「抗TNFα抗体薬は潰瘍性大腸炎で手術に至る割合を確実に減らした一方で、中には薬が全く効かなかったり徐々に効かなくなる患者がいる。機序の異なる薬剤の登場で治療の選択肢が増えたのは非常に歓迎すべきだ」と松岡氏は話す。



新たに登場した2剤は、添付文書でも中等症から重症の潰瘍性大腸炎を対象とし、ステロイドや免疫抑制剤などの既存治療で効果不十分な場合に限り使用できると定められている。つまり、従来の抗体医薬と同列の位置づけになるとみられる。

5剤の特徴と使い分けは

では、新たに登場した2剤と既存の抗TNF α 抗体薬3剤はどのように使い分けられることになるのか。

現時点で、これらの薬剤同士で効果を比較した試験はない。「効果の判定基準によって正確な数字は変わるが、イメージとして抗体医薬やJAK阻害薬はどれも50～60%の患者に効果があって、残りの患者には効かないという薬剤。治療効果の優劣は付けられない」と松岡氏。また、患者によって効く薬、効かない薬が異なる上、どの薬が効くのか予測するマーカーも見つかっていない。こうした理由から、「効果に基づいた明確な使い分けはなく、患者背景や製剤的な特徴、副作用のリスクなどから治療薬を選択するのが現時点の考え方だ」と続ける。

投与方法や製剤的な特徴などをまとめたのが表1だ。例えばインフリキシマブは寛解期に8週間隔の点滴静注が必要だが、アダリムマブは2週に1回、皮下に自己注射を、ゴリムマブは4週に1回、医療機関で皮下注射を行うなど投与間隔や投与方法が異なる。こうした特徴を患者に説明して本人の好みを聞き、判断の参考にする。その

点、トファシチニブは点滴静注や皮下注射が必要な抗体医薬と異なり、経口薬であるため患者に受け入れられやすいという。

一般名(商品名)	種類	投与方法	特徴
インフリキシマブ (レミケード他)	抗TNF α 抗体薬	点滴静注	寛解時は8週間隔の投与。点滴静注で炎症性サイトカインを直接抑える機序のため、重症患者など早く炎症を抑えたい場合に用いる考え方もある。潰瘍性大腸炎への使用経験が多い
アダリムマブ (ヒュミラ)	抗TNF α 抗体薬	皮下注射 (自己注射可)	寛解時は2週に1回、皮下に自己注射を行う。自己注射に抵抗のない患者に向く。潰瘍性大腸炎への使用経験が多い
ゴリムマブ (シンボニー)	抗TNF α 抗体薬	皮下注射 (医療機関)	寛解時は4週に1回、医療機関で皮下注射を行う。自己注射に抵抗がある患者に向く。潰瘍性大腸炎への使用経験が多い
トファシチニブ (ゼルヤンツ)	JAK阻害薬	経口 (1日2回)	サイトカインを介したシグナル伝達を抑制する。抗体医薬ではなく低分子の製剤。経口薬はメリットになり得る。関節リウマチの治療薬としての使用経験はあるが、海外も含めて潰瘍性大腸炎での使用経験は少ない
ベドリズマブ (エンティビオ)	抗 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体薬	点滴静注	寛解時は8週間隔の投与。腸管へのT細胞の遊走を抑制する。米国では2014年から潰瘍性大腸炎に使用されており安全性が比較的高いとされているが、国内では使用経験が少ない

表1 潰瘍性大腸炎に適応がある抗体医薬とJAK阻害薬の特徴（発売日または適応拡大日順。オレンジ色が2018年に登場した2剤。取材を基に編集部まとめ）

また、ベドリズマブは点滴静注で投与する薬剤だが、基本的に2時間かけて静注するインフリキシマブと異なり、30分間で投与が完了する。さらにベドリズマブは体重に応じた用量調節や投与時反応を減らすための前投薬が基本的に必要ないなど、医療機関にとっても負担が少ない。このほか、「重症患者など一刻も早く炎症を抑えたい場合には、点滴静注で素早く腸管に到達し、炎症性サイトカインを直接抑えるインフリキシマブを用いる」（松岡氏）といった考え方もある。

さらに潰瘍性大腸炎の治療薬には、初めのうちは効果があっても次第に効果が減弱する「二次無効」の問題がある。当初は、抗体医薬に対する自己抗体の体内での産生が二次無効につながると思われていたが、それだけでは説明できない症例があることが分かってきた。現在は、潰瘍性大腸炎は様々な要因で炎症が引き起こされるため、「1つの経路を抑えても時間経過によって他の経路を通じた新たな炎症が引き起こされるのが二次無効の一因である」という解釈が一般的だ。そのため、抗TNF α 抗体薬、JAK阻害薬、抗 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体薬のどれか1つが無効になった場合に、機序の異なる薬を使うという治療の流れも今後、確立されていだろう。

薬剤の「費用対効果」は今後の検討課題

潰瘍性大腸炎の診療環境は大きく変わりつつあるが、抗体医薬やJAK阻害薬に関連した新たな課題も出てきている。その1つは、適正使用の問題だ。「あくまで潰瘍性

大腸炎の治療の基本は5-ASAやステロイドといった従来治療で抗体医薬やJAK阻害薬を用いるべき症例は少数派。厳しく見積もれば10%くらいだが、実態はそれ以上の患者に使われている」と松岡氏は話す。新薬は経口薬だったり、短時間で静注可能であるなど使いやすくなっており、必要以上に使用のハードルが下がる可能性もある。

JCHO東京山手メディカルセンター（東京都新宿区）副院長で炎症性腸疾患センター長の高添正和氏も、「治療の選択肢が増えた弊害として、薬剤が効かなくなった際に『何で効かなくなったのか』を考えずに機械的に次の治療に移ってしまう症例が増えることを懸念している」と話す。潰瘍性大腸炎は、精神的なダメージやストレス、アルコールの多飲、食生活の変化、亜鉛不足など、様々な要因で悪化し得る。これらの要因に目を向けずに薬剤だけを変えても、寛解を維持するのは難しくなる。

医療経済的な問題もある。抗体医薬やJAK阻害薬はほぼ同じ薬価が設定されており、寛解維持期の1日薬価は4000～8500円（投与量でも変化）と高額だ。2015年に施行された新たな**難病医療費助成制度**により、軽症者（寛解導入によって軽症になった患者も含む）は助成の対象外とされているが、月ごとの医療費総額が3万3330円を超える月が年3回以上あれば特例で助成を受けられるため、患者が経済的な観点で治療法を選ぶことはほぼないのが現状だという。「潰瘍性大腸炎の患者は増加し続けている。高価な薬を安易に使う症例が増え過ぎると、国によって助成制度が見直され、本当に必要な人に薬が行き届かなくなる恐れも出てくる」と高添氏は不安を口にする。



「潰瘍性大腸炎は精神的なダメージや飲酒量の変化、亜鉛不足など、様々な要因で悪化し得るので、そのフォローも忘れてはならない」と話す、JCHO東京山手メディカルセンターの高添正和氏。

今のところ、潰瘍性大腸炎に用いる抗体医薬やJAK阻害薬は、寛解導入の際に効果があった場合、寛解が維持されている間もずっと使用し続けることが基本とされている。寛解時に抗体医薬などを休止し、5-ASA製剤だけで寛解を維持する**ドラッグフリー**の状態に持ち込める患者の条件を検証する研究も行われているが、芳しい成果は得られていない。

ただ、こうした費用対効果を追究する研究は今後も積極的に行われるだろう。「例えば、JAK阻害薬は低分子製剤であるため、抗体医薬を期間を空けて再投与した際に起きやすいアレルギーなどの投与時反応がほぼないことが予想される。この特

性を生かし、JAK阻害薬をステロイドのように寛解導入のタイミングだけに使うような方法も今後、研究されるのではないか」と松岡氏は話している。

© 2006-2018 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.