

序 説

藤井 俊光, 渡辺 守

Toshimitsu Fujii Mamoru Watanabe

(東京医科歯科大学消化器内科, 潰瘍性大腸炎・クローン病先端治療センター)

1. 抗 TNF- α 抗体製剤の登場とそれ以後の動向

炎症性腸疾患 (IBD) は本邦において増加の一途をたどり, すでに潰瘍性大腸炎 (UC), クローン病 (CD) の両疾患で 25 万人程度と推定されており, とくに UC は 20 万人を超え米国に次ぎ世界第 2 位となって久しい. そのなかで, IBD の治療も大きく変貌を遂げた. そのきっかけは 1993 年にオランダでの少女の CD 症例に対する抗 tumor necrosis factor (TNF)- α 抗体製剤の著効例の報告¹⁾からであった. その後同製剤は大規模臨床試験を経て, CD²⁾, UC³⁾をはじめ関節リウマチや強直性脊椎炎, ベーチェット病, 乾癬, 最近では川崎病へと適応を拡大している. 抗 TNF- α 抗体製剤の功績は CD での劇的な有効性にとどまらない. それまで IBD の治療目標は臨床的寛解であったわけであるが, 炎症そのものをコントロールできるようになったことで, 少なくとも症例で粘膜治癒が得られるようになった. そして, それをきっかけに IBD の疾患概念そのものが変化してきたのである. とくに CD においては臨床的に寛解であっても炎症が持続することで腸管の狭窄を生じ, それが瘻孔形成, さらに膿瘍形成に至る. 腸管合併症に対しては外科的な腸管切除が必要になるが, 術後も活動性のコントロールが十分でなければさらなる腸管切除を要し, 機能障害に陥る. このように臨床症状は再燃寛解をくり返すように見えても, 疾患自体は器質的障害から機能障害につながる慢性進行性の疾患であるという概念⁴⁾が

定着したのである. また, UC 長期経過例で問題となる colitis associated colorectal cancer は炎症の持続により発生する炎症性発癌であり, その意味では UC も進行性疾患と捉えることができる. 疾患の進行を抑制するためには適切な時期での適切な治療介入が必須となる. 治療の最適化のためには疾患活動性を正確に評価する必要がある. MRE や腸管エコー, カプセル内視鏡など新たなモダリティーが数多く開発されてきた. このように, この 15 年は抗 TNF- α 抗体製剤の登場とともに, 疾患概念の変化, 治療目標の高度化, そのための画像モダリティーの開発と, IBD 診療は激変を経たのである.

2. 新規治療法の開発

しかし, その抗 TNF- α 抗体製剤も有効性は限られ, 不応例, 効果減弱例, 副作用の発生といった問題が残され, 新たな治療選択肢の登場が求められていた. このたった一つの分子を標的にする治療が予想を超える成功を収めたことにより, さまざまな分子をターゲットとする分子標的薬が多数開発されるようになった. こういった新規治療の開発も, 抗 TNF- α 抗体製剤の成功がきっかけとなっているといっても過言ではない. 現在, 炎症性サイトカインや免疫担当細胞の動態制御などをターゲットとした抗体製剤, 低分子化合物, 核酸医薬といった分子標的薬や, 疾患動態に多大な影響を及ぼしていることが間違いない腸内細菌の

制御を目的とした方法など、多くの治療法が開発されている。一部の薬剤は開発途中で中断に至っているが、少なくない新薬が成功を収めつつあるのは驚くべきことである。

1) 抗 TNF- α 抗体

分子標的薬の創薬は大きく注射剤の抗体製剤と経口剤の低分子化合物に分かれるが、次世代の創薬である核酸医薬も開発中である。炎症性サイトカインをターゲットとした戦略としての先発は抗 TNF- α 抗体製剤である。IBD における第3の抗 TNF- α 抗体製剤である golimumab は完全ヒト型の皮下注射製剤であるが、海外では UC において有効性が示され^{5), 6)}、2013 年に認可されていたが、本邦でも 2017 年に承認され、抗 TNF- α 抗体製剤の効果減弱例も含め新たな選択肢となっている。

2) 抗 IL-12/23 p40 抗体、抗 IL-23 p19 抗体

抗 IL-12/23 p40 抗体は CD4 陽性ナイーブ T 細胞の Th1 および Th17 の分化を抑制し、炎症作用を発揮する。すでに乾癬で承認されていたが、日本も参加した国際大規模臨床試験において CD に対し ustekinumab の有効性が証明された⁷⁾。日本においてもドラッグラグなく 2017 年 3 月に承認され、UC においても臨床試験中である。機序の面から抗 TNF- α 抗体に比較し効果発現にやや時間がかかる可能性が示唆されている。抗 IL-23 p19 抗体は Th17 への分化を抑制するが、risankizumab、mirikizumab および MEDI2070 が大規模臨床試験中であり、一部はすでに有望な結果を示している^{8), 9)}。

3) 核酸医薬：SMAD7 アンチセンス核酸

核酸医薬である SMAD7 アンチセンス核酸の mongersen は、TGF β のシグナルの伝達抑制を阻害することで細胞の増殖・分化を抑制する。CD における第Ⅱ相試験ではドラッグデリバリーの問題でかなりエントリー基準を絞ってはいるが、投与後たった 2 週で寛解率 65% とすさまじい有効性を示し、投与終了後も長期に寛解を維持した¹⁰⁾のは驚くべきことである。しかし、それを

もって行われた第Ⅲ相試験は現在中断されており、今後は UC において開発が予定されている。核酸医薬の最大の問題は標的組織への直接的なドラッグデリバリーが必要であるという点であり、その克服なしには開発に大きな困難を伴うのは避けられない。

4) JAK 阻害薬

シグナル伝達分子をターゲットとした経口 JAK 阻害薬は tofacitinib¹¹⁾ や JAK1 選択性を高めた filgotinib¹²⁾、upadacitinib が開発されている。関節リウマチで承認されている tofacitinib は UC での大規模臨床試験が終了し有効性が示され、各国で承認申請中である。本邦でも早ければ 2018 年半ばに適応追加になる可能性があるが、低分子化合物である JAK 阻害薬は抗体製剤と異なり、抗薬物抗体の産生による効果減弱の懸念はなく、また生産は大幅にコストダウンできる。しかし残念ながら tofacitinib の薬価は抗 TNF- α 抗体製剤と月額医療費は変わらないか、UC での用量では少なくとも導入量では大幅に高額になる可能性もある。

5) インテグリン阻害薬

免疫担当細胞の動態制御をターゲットとした分子標的薬として、インテグリン阻害薬がある。抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン抗体は、おもに消化管の血管内皮細胞に発現している MAdCAM に結合する $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンに対する抗体で、それを発現する腸管指向性のリンパ球などの免疫担当細胞が腸管へマイグレーションすることを阻害する。海外ではすでに UC および CD で有効性が示され^{13), 14)}承認されているが、本邦でも UC での臨床試験が終了し承認申請中であり、2018 年中にも承認される可能性がある。効果発現機序として消化管選択性が高いため、全身性の免疫抑制効果は低く易感染性は少ないと考えられ、長期の維持療法における安全性の点でも期待される。抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体である natalizumab も海外で CD で承認されているが、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンのリガンドである VCAM は中枢神経も含めて

全身に広く発現しており、JC ウイルスの再活性化による進行性多巣性白質脳症の発生が報告され、使用は限定的である。AJM300 は経口低分子化合物の $\alpha 4$ インテグリン阻害薬で、日本発で開発されているが¹⁵⁾、半減期がより短いため使用法によっては前述の合併症発現も回避できる可能性が期待されている。また、抗 MAdCAM 抗体製剤も UC で臨床試験が進んでいる。

6) S1P 受容体アゴニスト

冬虫夏草から発見された物質をリード化合物として日本で開発が始まった S1P 受容体アゴニストも経口低分子化合物である。リン脂質である S1P およびリンパ球上に発現する S1P 受容体はリンパ球の動態制御に必須の分子であり、これを阻害することでリンパ球のリンパ節からの移出を阻害し、免疫抑制作用を発揮するが、薬剤が先にありその開発の途上でこのシステムが解明されたという興味深い経緯をもつ。第 1 世代の fingolimod は多発性硬化症で承認され発売 2 年目でブロックバスターとなった。第 2 世代である S1P1 受容体選択性を高めた ozanimod が UC での有効性を示し¹⁶⁾、amiselimod や KRP203 も開発されている。

7) budesonide

また、すでに海外では以前より使用されている budesonide の経口および注腸フォーム剤がようやく日本でもそれぞれ CD および UC で承認され、ステロイドによる副作用の軽減が期待される。さらに、UC における糞便微生物移植や CD の難治性痔瘻に対する同種脂肪由来間葉系幹細胞移植などさまざまな治療戦略が検討されている。

3. IBD の治療—将来の展望

IBD 領域では今後続々と新薬が登場し、その多くが国際共同大規模臨床試験を経て各国でほぼ同時に承認されることになるだろう。承認段階ではおもに治験データしかなく、それは非常に限られた患者を対象とした試験であり、目の前の患者でそのデータが当てはまるかよく考慮して適応を

判断しなければならない。どのような症例に選択するのが最適なのか、どのような組み合わせが可能なのか、効果を最大化できるのか、今後膨大な検討が必要である。また IBD は慢性疾患であり治療は長期間にわたるため、有効性のみならず長期の安全性についても見極めていかなければならない。そして、とくに難病を対象とした分子標的薬は一般に高額な薬価が算定される傾向にあるが、日本の医療制度を維持するためには、医療経済学的な側面についても考えなければならない。新薬が続々と登場することは、とくに難治例の患者において福音であるのは異論を差し挟む余地はない。しかし、その適応は医師であるわれわれがよく判断していかなければならない。

最後に、こういった新規治療の開発の基盤には、IBD の病態解明に向けた腸管免疫をはじめとした基礎研究者の不断の努力とめざましい成果があつてこそであり、今後の基礎研究のさらなる発展を望んでやまない。

文 献

- 1) Derkx B, Taminiau J, Radema S, et al : Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993 ; 342 : 173-174
- 2) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al : Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1541-1549
- 3) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al : Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2462-2476
- 4) Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al : Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 1415-1422
- 5) Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al : Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 85-95
- 6) Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al :

Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 96-109.e1

- 7) Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al : Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1946-1960
- 8) Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, et al : Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017 ; 389 : 1699-1709
- 9) Sands BE, Chen J, Feagan BG, et al : Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease : a phase 2a study. *Gastroenterology* 2017 ; 153 : 77-86
- 10) Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, et al : Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1104-1113
- 11) Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al : Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1723-1736
- 12) Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al : Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study) : results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 266-275
- 13) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al : Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 699-710
- 14) Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al : Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014 ; 147 : 618-627.e3
- 15) Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, et al : Safety and efficacy of AJM300, an oral antagonist of $\alpha 4$ integrin, in induction therapy for patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015 ; 149 : 1775-1783
- 16) Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al : Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1754-1762

* * * * *

Department of Gastroenterology and Hepatology, Advanced Clinical Center for Inflammatory Bowel Diseases, Tokyo Medical and Dental University