総 説

炎症性腸疾患治療における生物製剤の現状

久松 理一, 日比 紀文

Biologics in Current Therapy for Inflammatory Bowel Disease

Tadakazu HISAMATSU, M.D., Ph.D. and Toshifumi HIBI, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

(Received April 6, 2009)

summary

Recent advance of molecular biology and immunology contributes to the development biologics such as anti-TNF α agent in the treatment for inflammatory bowel disease (IBD). Although therapeutic strategy of IBD has not been changed for a long time, success of Infliximab, first anti-TNF α agent, now changes therapeutic strategy of IBD dramatically. Top-down strategy has been considered to improve patients' natural history in the therapy for Crohn's disease as well as in rheumatoid arthritis. Infliximab also has been expected as a promising medicine for pediatric Crohn's disease. Furthermore, Infliximab has been approved for the therapy of ulcerative colitis. These tremendous successes of Infliximab have encouraged us to develop other anti-TNF agents and other biologics. In this review, we describe current topics of biologics in IBD treatment and discuss future direction.

Key words——inflammatory bowel disease; biologics; TNF α

抄 録

炎症性腸疾患の病態については遺伝分子生物学・免疫学の進歩による解明が進み、機能分子の同定とそれを標的とする治療法の開発が進んでいる。その最たる成功例がヒトマウスキメラ型抗 TNF α 抗体である Infliximab である。Infliximab の登場はクローン病治療体系に革命をもたらし、Top-down therapy としての早期からの使用や潰瘍性大腸炎への適応の検討も始まっている。また、Infliximab に追随するようにさまざまな TNF 阻害剤や新たな分子を標的とした生物製剤が開発され臨床応用されつつある。

I. はじめに

炎症性腸疾患は原因不明の非特異的慢性炎症を消化管に生じる病気で狭義にはクローン病と潰瘍性大腸炎に区別される。両疾患とも厚生労働省難病特定疾患に指定されている。欧米での有病率が極めて高く、一昔前では日本では稀な疾患であると考えられてきたが、しかしながら、本邦での患者数も年々増加傾向にあり、クローン病で現在約 25000 人、潰瘍性大腸炎で 90000 人をこえ、炎症性腸疾患 10 万人時代を迎えつつある (図 1)。また難治例の増加、20 代を中心とした若年での発症が多いことより、就学や就労への障害あるいは経済的負担など多くの社会問題を生み出している。

炎症性腸疾患は疾患関連遺伝子に代表される遺伝

的因子、食事などの環境因子、免疫学的異常が複雑に絡み合った多因子疾患と考えられている。特に腸内細菌との免疫学的調和の破綻が病因として注目されてきている (図 2)。疫学的には我が国の炎症性腸疾患の増加は食事の欧米化、とくに肉類の摂取量や脂肪の摂取量の増加と関連しているとされる。

クローン病は、口から肛門までの全消化管を侵し発熱・腹痛・下痢・肛門病変などを主訴とし、再燃と緩解を繰り返す原因不明の炎症性腸疾患である。標的臓器としては小腸、大腸が好発部位であり、病変が不連続に多発し (skip lesion)、縦走潰瘍や匐石状配列といった特徴的な内視鏡像や X 線像を呈する潰瘍病変や瘻孔の形成が特徴的である。潰瘍性大腸炎は主に大腸が侵される疾患で直腸からの連続性、びまん性の病変分布が典型的である。両疾患ともに腸管外合併症として虹彩炎、関節症状、結節性紅斑や壊疽性膿皮症などの皮膚病変を合併すること

図1 炎症性腸疾患の患者数推移

図2 炎症性腸疾患の病因

がある（表1）（図3A, B）。

II. 我が国の炎症性腸疾患治療の変遷

図4に示すように我が国の炎症性腸疾患の治療のスタートは1970年代に始まった。はじめは薬物療法としてはスルファサラゾピリジン、副腎皮質ステロイド剤が中心で、加えてクローン病では成分栄養剤を用いた経腸栄養療法が用いられた。AZAや6-MPといった免疫調節剤は慶應義塾大学をはじめとする一部施設ではすでに1970年代から用いられてきたが普及したのは1990年代後半になってからである。これには後述するように infliximab（商品名：Remicade）の承認にともない免疫調節剤の併用を行なう症例が増えたことも関係していると思われる。欧米ではすでに複数のTNF阻害剤がクロー

ン病のみならず潰瘍性大腸炎でも承認されている。さらに $\alpha 4$ インテグリン抗体である Natalizumab（商品名：TYSABRI）もクローン病に対して条件付ながら承認された。日本ではクローン病に対して2002年に infliximab の緩解導入療法、2007年に緩解維持療法が承認されている。その後 Adalimumab（商品名：Humira）、Certolizumab pegol（商品名：CIMZIA）の臨床試験が行なわれ、また現在 $\alpha 4$ インテグリン阻害剤の AJM300 の臨床試験がスタートしている。潰瘍性大腸炎に対しては infliximab の臨床試験が終了し承認が期待されている。さらに Adalimumab や Golimumab といった改良型のTNF阻害剤の臨床試験もスタートした。

炎症性腸疾患の治療では長い間完治に向けた治療法あるいはQOLを改善する治療法の開発が切望されてきた。この膠着状態を大きく打破したのが炎症性サイトカインを標的とした分子標的薬、抗TNF α 抗体製剤の出現である。Infliximabの出現は炎症性腸疾患治療戦略を根本から大きく変えつつある。

III. クローン病治療における infliximab（商品名：Remicade）の導入の経緯

クローン病の原因に関してはいまだ不明であるが、遺伝的素因などを背景として食餌抗原や腸内細菌などの腸管腔内の抗原に対する免疫異常が生じた多因子疾患であるという考えが現在の主流である。

表1 クロウン病と潰瘍性大腸炎の鑑別

	クローン病	潰瘍性大腸炎
発症年齢分布のピーク	男子 20～24 歳, 女子 15～19 歳	20～24 歳
主訴	下痢, 腹痛, 体重減少, 成長障害 発熱, 難治性痔瘻など	持続する下痢, 粘血便, 腹痛
罹患臓器	口から肛門まで全消化管	大腸
X 線検査および内視鏡像の特徴	skip lesion 敷石状配列 (cobblestone appearance) 縦走潰瘍 瘻孔 狭窄 上部消化管病変	びまん性病変 直腸からの連続性病変 鉛管現象 (lead pipe phenomenon)
肛門病変	肛門周囲膿瘍 難治性痔瘻	肛門周囲膿瘍
病理学的所見	全層性炎症 非乾酪性肉芽腫	粘膜主体の炎症 杯細胞の減少 crypt abscess (ただし特異的ではない)

A. 潰瘍性大腸炎

B. クロウン病

図3 炎症性腸疾患の内視鏡像

クローン病では種々のサイトカインの産生異常が認められ, その結果, 病変局所では複雑なサイトカインネットワークを形成している. これらのサイトカインを標的とした各種のモノクローナル抗体や阻害剤の開発が行われているが, 中でも既に実用化され劇的な有効性で注目を集めているのが抗 $\text{TNF}\alpha$ 抗体, Infliximab (商品名: Remicade) である. Infliximab は 75% がヒト, 25% がマウス由来のキメラ型抗 $\text{TNF}\alpha$ モノクローナル抗体である.

$\text{TNF}\alpha$ はさまざまな炎症性サイトカインやケモカイン, 接着因子などの発現を誘導する. これらの因子は炎症部位への白血球の遊走, 白血球の活性化, および急性期蛋白の産生に関与している. 以前よりクローン病患者では血清中・糞便中・病変部粘膜中での $\text{TNF}\alpha$ の産生亢進が報告されていた. 1993 年に病態における免疫異常にクローン病との共通点を有する関節リウマチに対する抗 $\text{TNF}\alpha$ 抗体の有用性が報告された¹⁾. クローン病では, 1995 年に初の臨床治験の結果がオランダより報告され, 単回投与を受けた 10 例の活動期クローン病患者中 8 例で 4 週後に緩解導入に成功したことが報告された²⁾. 1997 年には Targan らが活動期クローン病患者 108 例を対象とした多施設二重盲検比較試験を行ない, Infliximab 5 mg/kg 投与群では投与 4 週間後に 81% の有効率が得られ注目された³⁾. Infliximab の高い治療効果は内視鏡所見および組織学的所見によっても裏付けられ⁴⁾, Infliximab は治療抵抗性のクローン病に対する緩解導入のための特効薬として位置づけられるようになった. また Present らによって行

図4 炎症性腸疾患治療の推移

われた瘻孔治療効果に対する無作為二重盲検比較試験では、Infliximab 5 mg/kg または 10 mg/kg を 0, 2, 6 週に投与したところプラセボ投与例に比し有効率が有意に高い (68% および 56% vs 26%) が示された⁵⁾。本邦でもようやく 2002 年 5 月に緩解導入療法としての使用に保険適応が認められ、中等度～重度の活動性クローン病を有し、従来の治療法が無効であった患者、ならびに瘻孔性の疾患を有する患者に対して Infliximab の使用が合計 3 回 (0, 2, 6 週) に限り可能となった。

このように単回投与における緩解導入を含めた劇的な効果が多数報告されてきた一方、長期的な経過では再燃が避けられないことがわかってきた。Infliximab の一回投与により得られる血中濃度を測定すると、検出可能なのは約 8 週までである。そこで Rutgeerts らは Infliximab を 8 週ごとに 4 回反復投与したところ、緩解維持率は Infliximab 群で有意に優れていたことを報告した⁶⁾。これをもとに 2001 年に大規模臨床試験 (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen I: ACCENT I) が行われ、中等度～重度のクローン病患者に対し維持療法として Infliximab を反復投与すると、有効期間および緩解期間が延長することが示された⁷⁾。

瘻孔治療効果においても長期連続投与の有用性が報告されている。大規模臨床試験 ACCENT II にお

いて Sands らは外瘻を有するクローン病患者 306 人に対し、8 週に 1 回の連続投与群と初回 3 回＋プラセボ投与群に分け、瘻孔閉鎖率を比較した。その結果、54 週後の外瘻完全閉鎖率は Infliximab 長期連続投与群で有意に高値 (36% vs 19%) を示した⁸⁾。

さらに維持療法の有効性を示した試験である ACCENT I の患者を対象にした追加報告では再燃時の episodic 投与よりも定期的に投与を決めておく scheduled 投与の成績が上回ったことから欧米では初回投与が有効であった症例にはその後 8 週ごとの維持投与が推奨されるようになった⁹⁾。我が国でも 2007 年 11 月に維持療法の効能追加が認められた。

Infliximab の作用機序に関しては、当初、速やかに可溶性 TNF α に対する中和する作用、ならびに受容体に結合した TNF α を解離させる作用により、クローン病患者の腸管粘膜における TNF α 活性を抑制し、抗炎症効果を発揮しているものと考えられていた。現在では Infliximab は膜結合型 TNF α にも結合し、CDC (complement-dependent cytotoxicity) 活性および ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) 活性を介して膜型 TNF α 陽性細胞のアポトーシスを誘導することも知られており^{10,11)}、他の TNF α 阻害剤と比較しユニークな点である。さらにマウスモデルの検討で腸管上皮細胞に発現した TNFR-1 を介した腸管上皮細胞のアポトーシスが腸炎発症に関わっている可能性が示唆さ

れている¹²⁻¹⁴⁾。Infliximab がその中和作用で上皮細胞障害を防いでいるという仮説は Infliximab で認められる速やかな腸管粘膜修復作用 (mucosal healing) にも合致しており興味深い。実際、Zeissig らは Infliximab 使用後で腸管上皮細胞のアポトーシスが減少していることを報告している¹⁵⁾。

IV. 次々に開発導入される TNF α 阻害剤

Infliximab の劇的な有効性が明らかとなつて以来、さまざまな TNF α 阻害剤が開発されつつあり、慢性炎症疾患 (関節リウマチや炎症性腸疾患) 治療薬において最も注目されている領域となっている。

1. Adalimumab (商品名: Humira)

Infliximab はマウスとのキメラ抗体であるため Infliximab 自体に対する抗体産生が起こることがある。これに対し完全ヒト型の TNF α 抗体として開発されたのが Adalimumab である。Infliximab に副作用を認めた 7 例の Crohn 病に対する adalimumab の pilot study の結果が報告され¹⁶⁾、その後 3 つの大規模臨床試験、CLASSIC I, Clinical assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as Induction therapy in Crohn's disease¹⁷⁾; CHARM, Crohn's Trial of the fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance¹⁸⁾; GAIN, Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders¹⁹⁾ が行われた。CLASSIC I 臨床試験では TNF 阻害剤の使用経験のない中等症から重症のクローン病患者 299 例を対象に第 0 週、2 週の投与による緩解導入効果が検討された。低用量 (40 mg/20 mg)、中等量 (80 mg/40 mg)、高用量 (160 mg/80 mg)、プラセボからなる 4 群の比較において第 4 週の緩解導入率はプラセボ群の 12% に対しそれぞれ 18% ($p=0.36$)、24% ($p=0.06$)、36% ($p=0.001$) であった。CHARM 試験では 56 週間の緩解維持効果に関する検討が行われ、第 0 週に 80 mg、第 2 週に 40 mg が投与され第 4 週時点で有効であった 499 例を対象に 40 mg 隔週投与群、40 mg 毎週投与群、プラセボ投与群で比較された。第 26 週の時点での緩解率はそれぞれ 40%、47%、17% で第 56 週においては 36%、41%、12% であり実薬群での緩解維持効果が明らかとなった。GAIN 試験では Infliximab 無効例あるいは副作用により Infliximab が投与できない症例に対する緩解導入効果に

関する検討がなされ、Adalimumab は Infliximab 無効例や副作用で使用できない症例にも有効であることが示された。現在わが国でも緩解導入効果と維持効果に関する臨床試験が進行中である。

2. Certolizumab pegol (商品名: CIMZIA)

Schreiber らは certolizumab pegol のクローン病に対するランダム化プラセボ比較試験の結果を報告している²⁰⁾。certolizumab pegol は PEG 化された抗 TNF α 抗体の Fab fragment である。本臨床試験は 292 名の中等度から重症のクローン病患者を対象に行なわれ、12 週の時点で容量依存性に有効性が確認された。しかしながら本臨床試験では primary end point を有効率に設定しており緩解率としていないことや、CRP 高値例に限った場合でのみ有効性に差が認められたなどの課題が残された。このため引き続いて二つの大規模臨床試験 PRECISE 1; Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy²¹⁾、PRECISE 2; Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy²²⁾ が行われた。PRECISE 1 試験において Certolizumab pegol は 662 例の中等症から重症のクローン病患者を対象にプラセボ群との二重盲検比較が行われた。実薬投与群 (Certolizumab pegol 400 mg を第 0, 2, 4, 週に皮下注射し以後 4 週毎に維持投与) で第 6 週、第 26 週の時点でプラセボ群に比較して有効率で有意差を認めたが、それぞれの時点での緩解率には有意差は認められなかった。PRECISE 2 試験は緩解導入療法が有効であった症例に対して実薬群とプラセボ群の維持投与効果を比較したもので、その結果、緩解導入療法が有効であった患者においては第 26 週時点での緩解率は実薬投与群が上回っていた。

これらの報告を見る限り Certolizumab pegol の緩解導入効果は決して十分なものとは言えないが他の抗 TNF 阻害剤が使用できない症例に試みる価値はあろう。わが国でも現在臨床試験が進んでいる。現在使用されている Infliximab の作用機序の一つとして先に述べたように膜型 TNF α 発現細胞に対するアポトーシス誘導効果が考えられているが、Fab fragment である Certolizumab pegol ではこの機序が働かないことが上記のような臨床試験の結果を反映しているのかもしれない。

3. Etanercept (商品名: Enbrel)

可溶性 TNF α 受容体である Etanercept は関節リウマチでの有効性が示されていたのにもかかわらずクローン病に対する治療効果は Infliximab ほど期待されたものではなかった²³⁾。興味深いことに Etanercept はクローン病の腸管病変には明らかな有効性が確認されなかったが関節症状には有効であったとする報告もある²⁴⁾。この両薬剤の有効性の違いについての詳細はいまだ解明されていないが、先に述べた粘膜固有層局所の免疫細胞に対するアポトーシス誘導作用の有無の違いが考えられる。クローン病における Infliximab の作用機序は soluble TNF α の中和だけでなく Fc 部分を介した腸管局所に存在する膜型 TNF α 産生細胞に対する積極的なアポトーシス誘導作用が関与しているものというものである¹⁰⁾。

4. Golimumab

Centcore 社の開発した Golimumab は完全ヒト化型抗 TNF α 抗体で、Infliximab の 2-4 倍の可溶性 TNF α に対する中和作用を有する。投与経路は皮下注射で用いられる。現在、我が国を含めて潰瘍性大腸炎に対する国際共同治験が行なわれている。

V. TNF 阻害剤は免疫調節剤と併用すべきか？

TNF 阻害剤の出現以前では緩解維持療法として有効であるというエビデンスが得られていたのは潰瘍性大腸炎では 5-ASA 製剤と AZA や 6-MP などの免疫調節剤、クローン病では免疫抑制剤と我が国のデータが主体であるが成分栄養剤による在宅経腸栄養療法であった。図 4 に示したように免疫調節剤は我々をはじめとする一部の施設では 1970 年代から用いられてはいたが、標準治療として使用されるようになったのは最近のことである。我が国で免疫調節剤が広く使用されようになった理由のひとつとして Infliximab の episodic な使用法が導入されたとき Infliximab に対する抗体出現を抑えるために免疫調節剤の併用が推奨されたことも大きい²⁵⁾。しかし、その後 Infliximab の scheduled maintenance 治療が確立し、同治療法では抗体出現率が低下することが分かり、免疫調節剤の併用の必要性が議論になっている。2008 年 12 月にフロリダで行われた Crohn's & Colitis Foundation of America (CCFA) のミーティングにおいても topics として扱われた。小児クローン病の分野では免疫調節剤は併用せ

ず Infliximab などの TNF 阻害剤の monotherapy を行うという意見が多かったが、これは免疫調節剤併用時の悪性リンパ腫、特に hepato-splenic T cell lymphoma のリスクを考慮したものであると考えられる。一方、現在進行中の SONIC 試験 (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) の途中経過では Infliximab 単独投与群と比較して Infliximab と azathiopurine 併用群で緩解率が高いという結果が報告されている。このため当初は併用療法で緩解導入し、その後 Infliximab 単独による維持療法に切り替えるという意見もある。TNF 阻害剤と免疫調節剤との併用の是非については SONIC 試験の最終結果を含め今後の臨床研究の結果が待たれるところである。

VI. TNF 阻害剤はクローン病の予後を変えうるか？

臨床応用され始めた当時は、生物製剤ということもあり Infliximab は通常の治療に抵抗性の難治例に対する最終兵器的印象を持たれていた。しかしその有効性が明らかになるにつれてより早期から Infliximab 治療を導入すべきではないかという考え方が出てくるのは必然である²⁶⁾。この Top-down therapy という治療戦略は関節リウマチで先行している。関節リウマチにおける不可逆的な骨破壊や関節変形を防ぐためより早期から強力な治療介入をすべきであるというものである。2005 年に早期関節リウマチに対するさまざまな治療介入による長期的な骨破壊の予後の検討 (the BeSt Study) の結果が報告された。この検討で infliximab を早期から使用した群で 1 年後の X 線による骨破壊像が有意に少なかった²⁷⁾。このような結果を踏まえ、クローン病においても瘻孔などの治療に難渋する合併症を生じる前に積極的に Infliximab で治療介入していくことで患者の将来的な QOL が改善できるのではないかと考える方がなされるようになりつつある。D'Haens らは最初から Infliximab とアザチオプリンを投与した Top-down グループでは従来型のステロイド治療からはじまる Step-up 治療に比較して治療成績が優れていたと報告している²⁸⁾。この試験は open ラベルであり、Infliximab の投与も計画的維持投与がなされていないなど Top-down therapy と従来からの Step-up therapy を厳密に比較した臨床試験としては不十分な点もあるが、いったん瘻孔や狭窄を生じたクローン病は治療に難渋し患者の

QOL は著しく低下することが多いことから早期からの **Infliximab** による治療介入はクローン病の治療体系を考えていく上で極めて重要な課題であると思われる。Top-down therapy に対する臨床医の懸念の多くは開始時期と適応症例をどう決めるのか、長期継続使用に伴う副作用の問題、医療コストなどにあると思われ、治療効果のみならずこれらの点についても検討が必要である。

VII. 小児クローンに対する **Infliximab** 治療

臨床試験の結果は小児クローン病に対する **Infliximab** 治療の高い有効性を報告している。中等症から重症の小児クローン病患者を対象に行われた REACH 試験において **Infliximab** 5 mg/kg の第 0, 2, 6, 週投与による緩解導入療法に反応した症例に対して 8 ないし 12 週ごとの維持投与が行われた。第 10 週の時点で 88.4% の患者に有効性が認められ 58.9% の患者が緩解導入に至った。第 54 週の時点では 8 週毎の維持投与群で有効率 63.5%, 緩解率は 55.8% であった²⁹⁾。この結果は成人に対する成績と比較しても同等以上のものであり、小児クローンが **Infliximab** 治療のよい適応であることを示唆している。小児クローン、言い換えれば病歴が浅い時期のほうが **Infliximab** の効果が大きいのではないかという考え方も成り立ち、先に述べた Top down therapy を支持する根拠にもなっている。小児クローンの場合ステロイド剤や栄養不良による成長障害が問題になることが多く、この点からも **Infliximab** 治療は期待が大きい。

VIII. 潰瘍性大腸炎に対する TNF 阻害剤

中等症から重症潰瘍性大腸炎に対する **Infliximab** 治療のランダム化プラセボ比較試験の結果も報告され、3 ヶ月後の手術移行率を primary end point とした場合、**Infliximab** 群では 24 例中 7 例、placebo 群では 21 例中 14 例と **Infliximab** 群で有意差をもって手術回避が可能であり、“rescue therapy” としての有効性が示された³⁰⁾。

さらに Rutgeerts らにより活動性潰瘍性大腸炎に対する **Infliximab** 治療のランダム化プラセボ比較二重盲検試験 (the Active Ulcerative Colitis Trials 1 and 2: ACT1 and ACT2) の結果が報告された³¹⁾。ACT1 および ACT2 両試験ともに中等度から重症の活動性を有する潰瘍性大腸炎 364 名を対象に行われた。Placebo と 5 mg/kg または 10 mg/kg の

Infliximab を 0, 2, 6 週およびその後 8 週ごとの連続投与を行い、ACT1 では 54 週、ACT2 では 30 週の経過観察後に評価がなされた。ACT1 では 8 週後の時点で 5 mg/kg の投与を受けた患者の 69%, 10 mg/kg 投与群では 61% に有効で (placebo 群 37%), 54 週の時点での緩解率は 5 mg/kg, 10 mg/kg 投与群の両方で 42% (placebo 群 20%) であった。ACT2 でも 8 週後の有効率は 5 mg/kg 投与群で 64%, 10 mg/kg 投与群で 69% と placebo 群の 29% よりも有意に高かった。維持効果についても ACT1 において 5 mg/kg, 10 mg/kg の維持投与群では緩解が維持できた症例はそれぞれ 19.8%, 20.5% と placebo 群の 6.6% よりも有意差をもって確認された。

以上の結果より、急性期の緩解導入療法としてはシクロスポリンの持続静注療法とほぼ同等程度の有効性を持ち、かつ維持効果を有する **Infliximab** の scheduled therapy は中等症から重症の潰瘍性大腸炎治療の主役となる可能性を秘めている。我が国でも **Infliximab** の臨床試験が終了している。さらに **Adalimumab** の臨床試験や **Infliximab** よりも強力な TNF α 中和能を有する **Golimumab** の臨床試験も開始されている。特に **Adalimumab** と **Golimumab** の両者は皮下注射で投与することができ外来通院治療に大きなメリットがあると思われる。このように潰瘍性大腸炎の治療体系が TNF 阻害剤の導入により大きく変わろうとしている。

IX. 他の分子標的薬

1. ヒト化抗 IL-6 受容体抗体 (**Tocilizumab** 商品名: **ACTEMRA**)

ヒト化抗 IL-6 受容体抗体 (**Tocilizumab**) はすでに国産初の抗体医薬品としてキャスルマン病に対する治療薬として承認されている。さらに 2008 年 4 月、既存治療に効果不十分な関節リウマチならびに若年性特発性関節炎に対して適応追加がなされた。クローン病に対しては国内でパイロット試験が行われその有効性が示されている³²⁾。活動性クローン病患者 36 例を実薬 8 mg/kg を 2 週ごと、4 週ごと点滴投与する群とプラセボ群の 3 群比較において 12 週目の有効率が実薬群で有意差をもって高かった。また、抗核抗体や抗 DNA 抗体の出現は認めず安全性も高いと考えられた。クローン病に対する大規模臨床試験はまだ始まっていないが適応拡大が期待されている製剤のひとつである。

2. 抗 IL-12p40 抗体 (ABT-874/J695)

クローン病の病態には局所の IFN- γ 産生亢進に代表される Th-1 免疫応答へのシフトが中心的な役割を果たしていると考えられるが、その Th-1 免疫応答を誘導するサイトカインである IL-12 に対するヒト化モノクローナル抗体 ABT-874/J695 の有効性が報告された³³⁾。IL-12 は p35 と p40 のヘテロダイマーよりなり ABT-874/J695 は p40 に対する抗体である。79 名のクローン病患者を対象にプラセボとの二重盲検試験が行われ、3 mg/kg/週の 7 週連続投与において有意差をもって有効性が示された。しかし、その後の基礎研究から各炎症性疾患において IL-23 および Th-17 免疫応答の関与が議論されるようになり炎症性腸疾患、特にクローン病においても注目されるようになった。IL-23 は p40 と p19 のヘテロダイマーからなり、p40 という IL-12 と共通のサブユニットを有する。したがって ABT-874/J695 が IL-12 あるいは IL-23 のいずれか、もしくは両者を抑制しているのかが明らかではない。また各炎症性疾患における IL-12 と IL-23 の関与についても相乗作用を持つのか、あるいは拮抗するのかについて意見がまとまっていない。また多くの研究はマウスを用いられているがヒトにおける IL-23 の働きがマウスと異なる可能性も指摘されておりさらなる大規模試験においてこの抗体がクローン病に有効なのか、そのメカニズムは何かが明らかになることが期待される。

3. 抗 IFN- γ 抗体 (Fontlizumab 商品名: HuZAF)

これまでの基礎的研究からクローン病の腸管局所での免疫応答は Th-1 型へシフトしていることが明らかとなっている。Th-1 型免疫応答の中心となるサイトカイン、IFN- γ が病態の中心的役割を担っていると考えられてきたことから^{34,35)}、IFN- γ を標的とした治療が試みられている。Fontlizumab はヒト化された抗 IFN- γ 抗体で、中等症から重症 (Crohn's disease activity index ; CDAI=250-450) のクローン病患者 133 名を対象にプラセボ群、実薬 4 mg/kg 群、10 mg/kg 群の 3 群比較試験が行われた。42 名は単回投与、91 名には第 0 日と第 28 日の 2 回投与が行われた。単回投与における第 28 日時点での有効率にプラセボ群と実薬群で差は認められなかったが、2 回投与群において第 56 日時点での有効率はプラセボ群 32% に対し 4 mg/kg 群、10 mg

/kg 群でそれぞれ 69%、67% であった³⁶⁾。安全性と忍容性についても 45 名の CDAI = 250-450 のクローン病患者において検討が行われ報告された。この中で Fontolizumab 自体への抗体産生は 1 例で確認されたのみであった³⁷⁾。

4. ヒト化抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体

(Natalizumab 商品名: TYSABRI)

脳をはじめとするさまざまな臓器は VCAM-1 を発現しており接着分子 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンを発現するリンパ球のホーミングに関与する。一方、腸管へホーミングするリンパ球は接着分子として $\alpha 4 \beta 7$ を発現しており、そのリガンドは血管内皮細胞に発現する MAdCAM-1 である。Natalizumab は $\alpha 4$ インテグリンに対するヒト化 IgG4 抗体で 2004 年に米国で多発性硬化症の治療薬として承認された。それに引き続きクローン病に対する臨床試験が行われていたが³⁸⁾、途中 JC ウィルス再活性化による脱髄性疾患である進行性多病巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy ; PML) で死亡例が報告され試験が中断された³⁹⁾。その後、医療従事者への教育プログラムや使用患者のモニタリングの徹底化が行われ 2008 年 6 月、米国食品衛生局は治療抵抗性の中等度ないし重症のクローン病患者に対して Natalizumab を承認した。クローン病に対する Natalizumab の大規模臨床試験は ENACT-1 (Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy)³⁸⁾、ENACT-2 (Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy)⁴⁰⁾、ENCORE (Efficacy of Natalizumab in Crohn's disease Response and Remission)⁴¹⁾ がある。ENACT-1 試験では 905 例の中等症から重症のクローン病患者に対して Natalizumab 300 mg もしくはプラセボが第 0, 4, 8 週に投与された。第 10 週での評価では有効率も緩解率も二群間で差を認めなかった。しかし、CRP 陽性の患者に限定したサブ解析では有効率、緩解率ともに有意差が得られた。ENACT-2 試験では ENACT-1 試験で Natalizumab が有効であった 339 例の患者に対して 300 mg の実薬もしくはプラセボが 4 週ごと第 56 週まで投与された。この試験で第 36 週での有効性維持率と緩解率に有意差が認められた。ENCORE 試験は CRP 陽性の中等症から重症のクローン病患者 509 例に限定してプラセボとの比較試験が行われ第 8 週~12 週までの有効性維持率と緩解率に有意差が認められた。また、第 4, 8,

12 週時点での有効率, 緩解率はともに実薬群が上回っていた。

5. ヒト化抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体 (MLN02)

先に述べたように $\alpha 4$ インテグリンはさまざまな臓器へホーミングするリンパ球に共通のインテグリンである。より腸管特異的にリンパ球のリクルートを阻害するために $\alpha 4\beta 7$ 特異的なヒト化抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体 (MLN02) が開発され, 活動性潰瘍性大腸炎に対する臨床試験が行われた⁴²⁾。

6. AJM-300

我が国で開発された $\alpha 4$ インテグリンを阻害する低分子化合物である。すでにクローン病に対する第 2 相臨床試験が終了している。この試験では Crohn Disease Activity Index (CDAI) > 150 の活動性クローン病を対象にプラセボ, 40 mg, 120 mg, 240 mg 投与群の 4 群比較で行われた。特に CDAI ≥ 200 の患者群の部分解析において 240 mg 投与群で臨床的有效性, CRP の低下などが証明された。これを受けて, 用量を変更し (プラセボ, 240 mg, 480 mg 投与群の 3 群), CDAI > 220 の活動性クローン病を対象とした緩解導入療法の第 2, 3 相臨床試験が実施される予定である。Natalizumab などの抗体製剤と異なり経口投与による分子標的薬であること, 半減期が短く副作用にも対応しやすいことなどから期待されている。

X. おわりに

炎症性腸疾患の病態については遺伝子分子生物学, 免疫学の進歩による解明が進み, 機能分子の同定とそれを標的とする治療法の開発が進んでおり, その最たる成功例が抗 TNF α 抗体である Infliximab である。すでに Infliximab はステロイド抵抗性や瘻孔合併クローン病患者において劇的な効果を示しており患者の QOL の向上に大きく寄与している。しかし, クローン病全体では Infliximab による緩解導入率は約 40% 程度であり, また継続投与に伴う治療効果の減弱など解決されるべき問題は多い。いっぽう Top-down therapy の考え方はこれまで成し得なかったクローン病の自然史の改善, すなわち “care” から “cure” を目指した治療への可能性を秘めている。今後は安全性や医療コスト, その導入基準や時期などが検討されるべき課題であろう。また潰瘍性大腸炎への Infliximab の臨床応用も期待さ

れている。特に維持投与により再燃を抑えることができればシクロスポリンなどの強力な急性期治療をもってしてもこれまで解決されなかった緩解維持という点からも極めて有望である。さらに TNF 阻害剤に引き続いて多くの生物製剤が開発され臨床応用されようとしている。生物製剤の開発により炎症性腸疾患の治療体系は今後大きく改変されていくことは疑う余地が無い。いっぽうで決して濫用することなく科学的根拠に基づいた適正使用や適応症例の確立が我々に課せられた使命であろう。

文 献

- 1) Maini RN, Brennan FM, Williams R, Chu CQ, Cope AP, Gibbons D, Elliott M, Feldmann M.: TNF- α in rheumatoid arthritis and prospects of anti-TNF therapy. *Clin Exp Rheumatol* **11** (Suppl 8) : S173-175, 1993.
- 2) van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. : Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* **109** : 129-135, 1995.
- 3) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. : A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* **337** : 1029-1035, 1997.
- 4) D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogeand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeerts P. : Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease : A European multicenter trial. *Gastroenterology* **116** : 1029-1034, 1999.
- 5) Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogeand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. : Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* **340** : 1398-1405, 1999.
- 6) Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasilias E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogeand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ. : Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remis-

- sion in Crohn's disease. *Gastroenterology* **117** : 761–769, 1999.
- 7) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. : Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomised trial. *Lancet* **359** : 1541–1549, 2002.
 - 8) Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. : Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease : response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2** : 912–920, 2004.
 - 9) Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. : Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* **126** : 402–413, 2004.
 - 10) van Deventer SJ. : Transmembrane TNF- α , induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology* **121** : 1242–1246, 2001.
 - 11) Luger A, Schmidt M, Luger N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. : Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* **121** : 1145–1157, 2001.
 - 12) Garrett WS, Lord GM, Punit S, Lugo-Villarino G, Mazmanian SK, Ito S, Glickman JN, Glimcher LH. : Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. *Cell* **131** : 33–45, 2007.
 - 13) Nenci A, Becker C, Wullaert A, Gareus R, van Loo G, Danese S, Huth M, Nikolaev A, Neufert C, Madison B, Gumucio D, Neurath MF, Pasparakis M. : Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* **446** : 557–561, 2007.
 - 14) Zaph C, Troy AE, Taylor BC, Berman-Booty LD, Guild KJ, Du Y, Yost EA, Gruber AD, May MJ, Greten FR, Eckmann L, Karin M, Artis D. : Epithelial-cell-intrinsic IKK- β expression regulates intestinal immune homeostasis. *Nature* **446** : 552–556, 2007.
 - 15) Zeissig S, Bojarski C, Buegel N, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. : Downregulation of epithelial apoptosis and barrier repair in active Crohn's disease by tumour necrosis factor alpha antibody treatment. *Gut* **53** : 1295–1302, 2004.
 - 16) Youdim A, Vasilias EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Lechago J, Paavola J, Loane J, Lee SK, Gaiennie J, Smith K, Do J, Abreu MT. : A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* **10** : 333–338, 2004.
 - 17) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. : Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease : the CLAS-SIC-I trial. *Gastroenterology* **130** : 323–333, 2006.
 - 18) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. : Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease : the CHARM trial. *Gastroenterology* **132** : 52–65, 2007.
 - 19) Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. : Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab : a randomized trial. *Ann Intern Med* **146** : 829–838, 2007.
 - 20) Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, Bernstein CN, Staun M, Thomsen OO, Innes A. : A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* **129** : 807–818, 2005.
 - 21) Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. : Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* **357** : 228–238, 2007.
 - 22) Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. : Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* **357** : 239–250, 2007.
 - 23) Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, Tremaine WJ, Johnson T, Diehl NN, Zinsmeister AR. : Etanercept for active Crohn's disease : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*

- gy **121** : 1088–1094, 2001.
- 24) Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. : Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* **62** : 74–76, 2003.
- 25) Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, Rutgeerts P. : Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* **348** : 601–608, 2003.
- 26) Hanauer SB. : Top-down versus step-up approaches to chronic inflammatory bowel disease : presumed innocent or presumed guilty. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* **2** : 493, 2005.
- 27) Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Runday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendaal JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA. : Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study) : a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* **52** : 3381–3390, 2005.
- 28) D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkuhn T, van Bodegraven AA, Van Hootegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D. : Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease : an open randomised trial. *Lancet* **371** : 660–667, 2008.
- 29) Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R. : Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* **132** : 863–873, 2007.
- 30) Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, Vilien M, Strom M, Danielsson A, Verbaan H, Hellstrom PM, Magnuson A, Curman B. : Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis : a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* **128** : 1805–1811, 2005.
- 31) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. : Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* **353** : 2462–2476, 2005.
- 32) Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusunagi K, Andoh A, Matsumoto T, Yamamura T, Azuma J, Nishimoto N, Yoshizaki K, Shimoyama T, Kishimoto T. : A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* **126** : 989–996, 2004.
- 33) Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, Dolin B, Goodman N, Groden C, Hornung RL, Quezado M, Yang Z, Neurath MF, Salfeld J, Veldman GM, Schwertschlag U, Strober W. : Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* **351** : 2069–2079, 2004.
- 34) Matsuoka K, Inoue N, Sato T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kishi Y, Sakuraba A, Hitotsumatsu O, Ogata H, Koganei K, Fukushima T, Kanai T, Watanabe M, Ishii H, Hibi T. : T-bet upregulation and subsequent interleukin 12 stimulation are essential for induction of Th1 mediated immunopathology in Crohn's disease. *Gut* **53** : 1303–1308, 2004.
- 35) Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, Sakuraba A, Kitazume MT, Sugita A, Koganei K, Akagawa KS, Hibi T. : Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN- γ axis. *J Clin Invest* **118** : 2269–2280, 2008.
- 36) Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, Stimac D, Vucelic B, Lonovics J, Zakuciova M, D'Haens G, Van Assche G, Ba S, Lee S, Pearce T. : Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* **55** : 1131–1137, 2006.
- 37) Reinisch W, Hommes DW, Van Assche G, Colombel JF, Gendre JP, Oldenburg B, Teml A, Geboes K, Ding H, Zhang L, Tang M, Cheng M, van Deventer SJ, Rutgeerts P, Pearce T. : A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanised

- anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* **55** : 1138–1144, 2006.
- 38) Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hogge GS, Rutgeerts P. : Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* **353** : 1912–1925, 2005.
- 39) Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, Verbeeck J, Geboes K, Robberecht W, Rutgeerts P. : Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* **353** : 362–368, 2005.
- 40) Feagan BG, Sandborn WJ, Hass S, Niecko T, White J. : Health-related quality of life during natalizumab maintenance therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* **102** : 2737–2746, 2007.
- 41) Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ. : Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease : results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* **132** : 1672–1683, 2007.
- 42) D'Haens G, Daperno M. : Advances in biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* **8** : 506–512, 2006.