

炎症性腸疾患（IBD）に使用される生物学的抗体製剤と最近の話題

炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel disease：IBD）は潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）とクローン病（Crohn's disease：CD）に代表される腸管の炎症性疾患の総称で、比較的若年で発症し再燃と寛解を繰り返しながら慢性的に持続する難治性疾患です。IBDの原因は解明されていませんが、遺伝的な素因と食事やストレス、喫煙などの環境因子を背景に、腸管免疫や腸内細菌叢の異常をきたして過剰な免疫応答により発症すると考えられています。近年における免疫学的研究の進歩は目覚ましく、IBDにおいても病態の解明が進みその成果に基づいた治療薬が開発されています。

IBDを発症した腸粘膜では、免疫細胞、特にリンパ球が集積し、腸管における過剰な免疫応答により大量の炎症性サイトカインの産生が認められており、その中の一つであるTNF（Tumor Necrosis Factor：腫瘍壊死因子）はIBDの病態に大きな影響を及ぼしています。このTNFを阻害する抗TNF抗体製剤には、ヒト由来（75%）とマウス由来（25%）を結合したキメラ型抗体のレミケード®（インフリキシマブ）と完全ヒト化抗体であるヒュミラ®（アダリムマブ）、シンポニー®（ゴリムマブ）があります。また、TNFと並び代表的な炎症性サイトカインであるIL-12とIL-23（Interleukin：IL）を阻害するステララ®（ウステキヌマブ）や、リンパ球のCD25に特異的に結合してリンパ球の過剰な組織浸潤を抑制するエンタイビオ®（ベドリズマブ）も生物学的抗体製剤として保険承認されました。さらには、白血球内においてヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）というサイトカイン産生に重要な酵素の働きを抑制することでサイトカイン産生を抑えるゼルヤンツ®（トファシチニブ）は、経口の分子標的治療薬として2018年5月に潰瘍性大腸炎に対する適応が承認されました。

以下に生物学的抗体製剤および分子標的治療薬の作用機序の詳細と分類についてまとめました。

抗TNFモノクローナル抗体製剤（レミケード®注、ヒュミラ®注、シンポニー®注）

TNFには可溶型と膜結合型があり、抗TNF抗体製剤は可溶型TNFに結合してTNF受容体への結合を阻害することで、TNFによって誘導される炎症性サイトカインの分泌を抑制する。また、TNF受容体に結合しているTNFの解離を促進し、さらには膜結合型TNFに結合することでTNF産生細胞を障害する働きもあり、IBDにおける治療効果を発揮する。

IL-12/23p40モノクローナル抗体（ステララ®注）

IBDの病態には多数のサイトカインが関連しており、活性化されたヘルパーT細胞の中のTh1が産生するIFN- γ （Interferon：IFN）は炎症の亢進、Th17が産生するIL17は線維化の進展に中心的な役割を担う。T細胞により分化・増殖するTh1の誘導にはIL-12、Th17の誘導にはIL-23が関与している。ステララ®はIL-12、IL-23に共通するサブユニットp40と特異的に結合することでそれらの活性を阻害し、Th1およびTh17の分化活性化を抑制して作用を發揮する。

4.7 インテグリンモノクローナル抗体 (エンタイビオ®注)

IBDを発症した腸粘膜組織の血管には、血管内皮細胞にあるMAdCAM1という腸管の特異的な接着分子が多く発現している。一方、血液を巡回するリンパ球にはインテグリン^{4.7}が発現しており、この^{4.7}と腸管粘膜のMAdCAM1との結合を介してリンパ球は腸粘膜組織に浸潤し炎症反応を引き起こす要因となる。エンタイビオ®はリンパ球の^{4.7}に特異的に結合してMAdCAM1との結合を阻害することで、リンパ球の過剰な組織浸潤を抑制し効果を発揮する。

JAK阻害薬 (ゼルヤンツ®錠)

炎症性サイトカインは受容体に結合し、細胞核へシグナルを送ることで更なるサイトカインの産生を促している。サイトカインがシグナル伝達に利用する経路は数種類あり、IBDにおける炎症反応に関与する複数のサイトカインに利用されているのがJAK経路である。ゼルヤンツ®は細胞膜を通過し免疫細胞内にあるこのJAK経路を阻害することで、サイトカインの産生を促すシグナルを抑制し治療効果を発揮する。

[生物学的抗体製剤および分子標的治療薬の分類]

商品名	レミケード®	ヒュミラ®	シンポニー®	ステラーラ®	エンタイビオ®	ゼルヤンツ®
一般名	インフリキシマブ	アダリムマブ	ゴリムマブ	ウステキヌマブ	ベドリズマブ	トファシチニブ
製薬メーカー	田辺三菱 Janssen Biotech	エーザイ アッヴィ合同会社	ヤンセンファーマ 田辺三菱	ヤンセンファーマ 田辺三菱	武田	ファイザー
標的分子	TNF	TNF	TNF	IL-12/23p40	α ₄ β ₇ インテグリン	JAK
抗体構造	キメラ型	完全ヒト型	完全ヒト型	完全ヒト型	ヒト型	-
投与方法	点滴静注	皮下注 (自己注射可)	皮下注	点滴静注 皮下注射	点滴静注	経口 (内服)
IBDの適応 (承認年月)	クローン病 (2002年4月) 潰瘍性大腸炎 (2010年6月)	クローン病 (2010年10月) 潰瘍性大腸炎 (2013年6月)	潰瘍性大腸炎 (2017年3月)	クローン病 (2017年5月)	潰瘍性大腸炎 (2018年7月) クローン病 (2019年5月)	潰瘍性大腸炎 (2018年5月)
IBD以外の適応	関節リウマチ 尋常性/関節症 性/嚢胞性乾癬、 乾癬性紅皮症 腸 管/神経型/血管型 ベーチェット病 強直性脊椎炎 など	関節リウマチ 化膿性汗腺炎 尋常性/関節症 性/嚢胞性乾癬 強直性脊椎炎 腸 管型ベーチェット 病 など	関節リウマチ	尋常性乾癬・ 関節症性乾癬 (皮下注のみの適応)	-	関節リウマチ

参考文献：各社メーカー資料

(鹿児島市医師会病院薬剤部 桐野 玲子)