

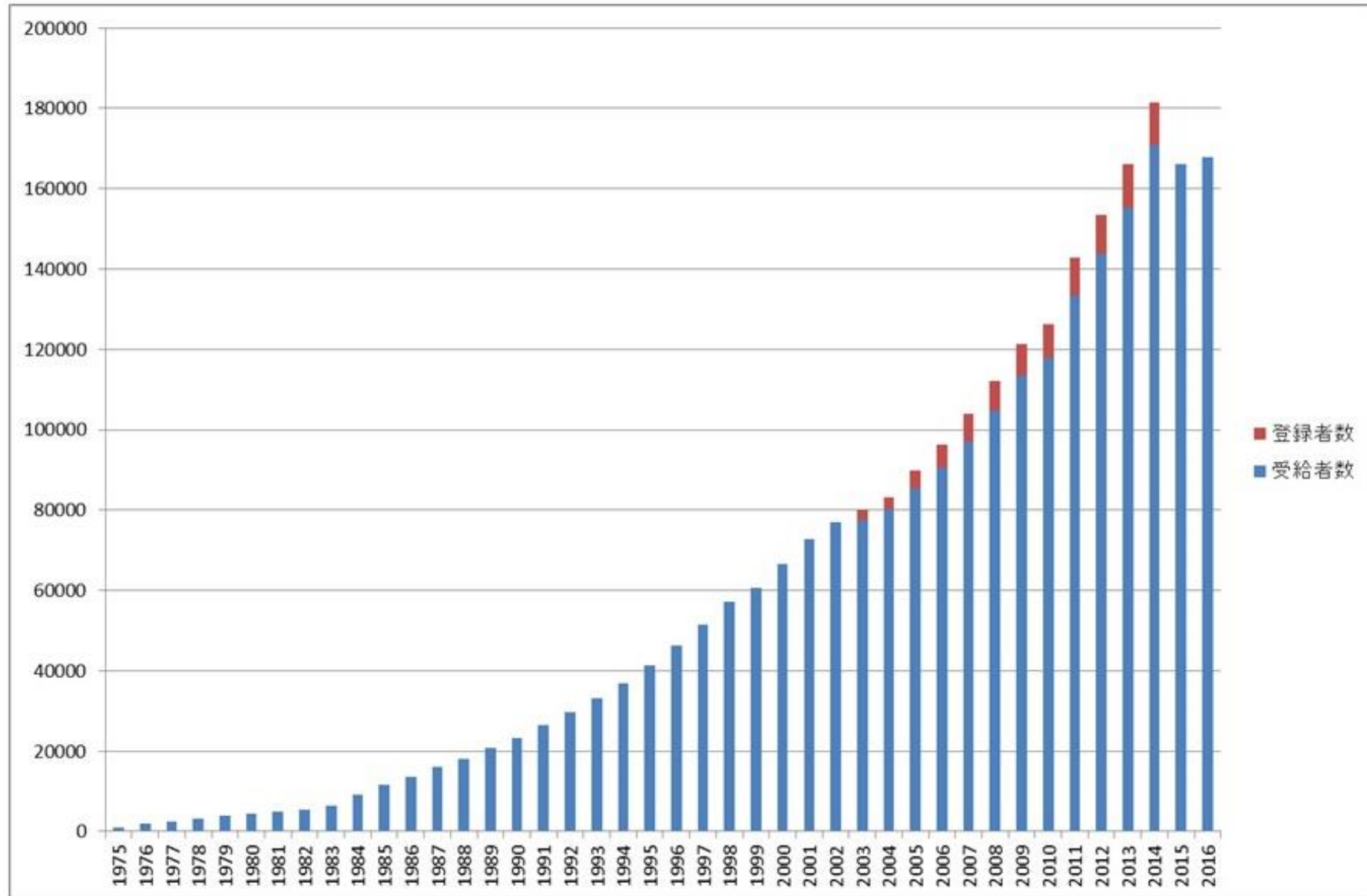
第4回近隣薬局薬剤師 IBD勉強会

生物学的製剤について

札幌医科大学附属病院 薬剤部

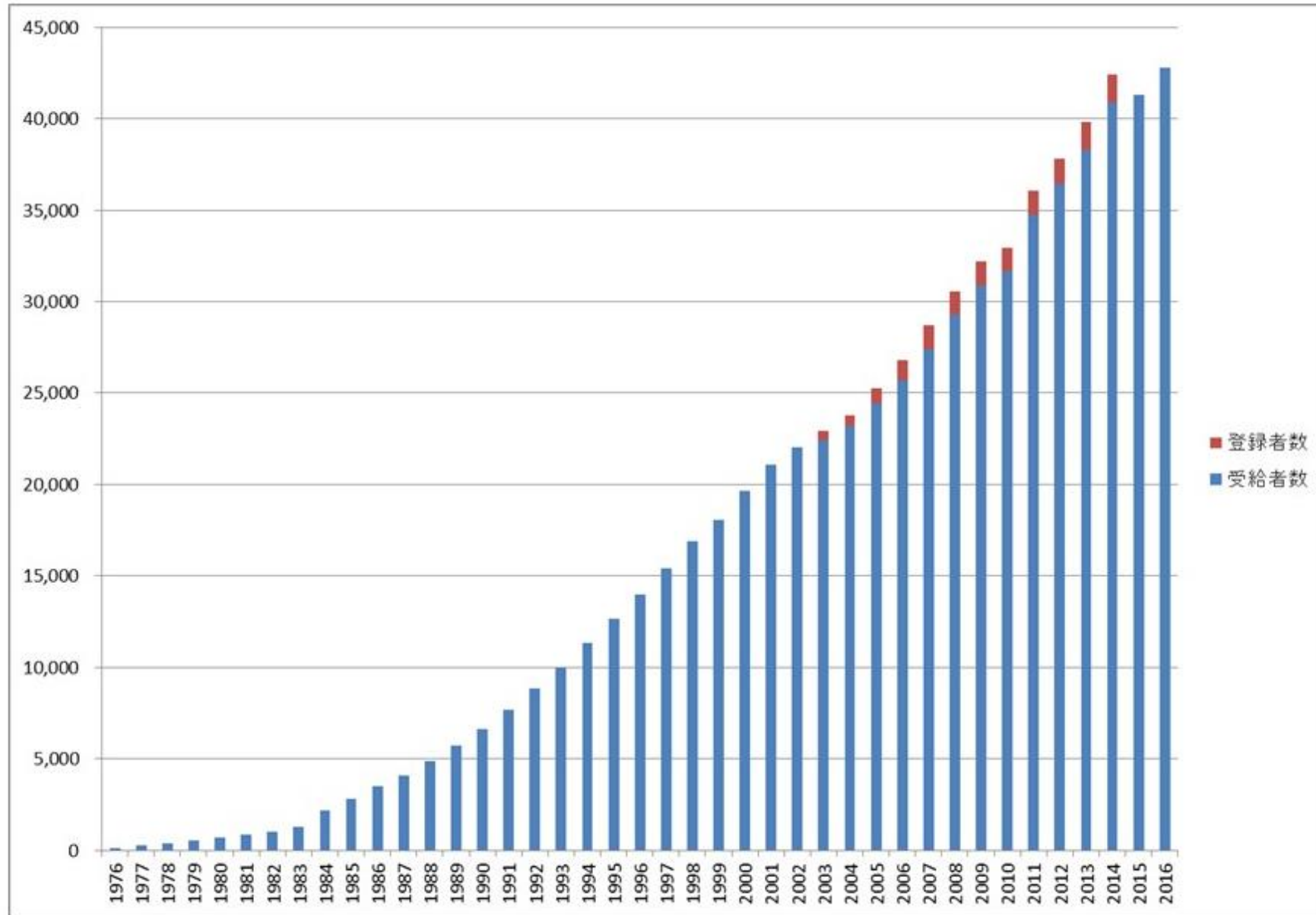
中野 敬太

潰瘍性大腸炎医療受給者証交付件数の推移



難病情報センターホームページより

クローン病医療受給者証交付件数の推移



IBD治療薬

生物学的製剤

インフリキシマブ
(レミケード®)

アダリムマブ
(ヒュミラ®)

ベドリズマブ
(エンタイビオ®)
ウステキヌマブ
(ステラーラ®)
ミリキズマブ
(オンボー®)
ゴリムマブ
(シンポニー®)
リサンキズマブ
(スキリージ®)

内服薬

サラゾスルファピリジン
(サラゾピリン®)
プレドニゾン
(プレドニン®)

メサラジン
(ペンタサ®)

アザチオプリン
(イムラン®)

メサラジン
(アサコール®)

タクロリムス
(プロGRAF®)

ブデソニド
(ゼンタコート®)

メサラジン
(リアルダ®)

ウパダシチニブ
(リンヴォック®)

フィルゴチニブ
(ジセレカ®)

カロテグラストメチル
(カログラ®)

トファシチニブ
(ゼルヤンツ®)
ブデソニド
(コレチメント®)

局所製剤

サラゾスルファピリジン坐剤
(サラゾピリン®坐剤)

ベタメタゾン坐剤
(リンデロン®坐剤)

メサラジン注腸
(ペンタサ®注腸)

プレドニゾン注腸
(プレドネマ®注腸)

ベタメタゾン注腸
(ステロネマ®注腸)

ブデソニド注腸
(レクタブル®注腸)

1960

2000

2010

2024

IBD治療薬

生物学的製剤

インフリキシマブ
(レミケード®)

アダリムマブ
(ヒュミラ®)

ベドリスマブ
(エンタイビオ®)

ウステキヌマブ (ステラーラ®) ミリキシマブ (オンボー®)

ゴリムマブ (シンポニー®) リサンキシマブ (スキリージ®)

内服薬

サラゾスルファピリジン
(サラゾピリン®)

プレドニゾン
(プレドニン®)

メサラジン
(ペンタサ®)

アザチオプリン
(イムラン®)

メサラジン
(アサコール®)

タクロリムス
(プロGRAF®)

ブデソニド
(ゼンタコート®)

メサラジン
(リアルダ®)

ウパダシチニブ
(リンヴォック®)

フィルゴチニブ
(ジセレカ®)

カロテグラストメチル
(カログラ®)

トファシチニブ (ゼルヤンツ®) ブデソニド (コレチメント®)

局所製剤

サラゾスルファピリジン坐剤
(サラゾピリン®坐剤)

ベタメタゾン坐剤
(リンデロン®坐剤)

メサラジン注腸
(ペンタサ®注腸)

プレドニゾン注腸
(プレドネマ®注腸)

ベタメタゾン注腸
(ステロネマ®注腸)

ブデソニド注腸
(レクタブル®注腸)

1960

2000

2010

2024

IBDの病態

寛解と再燃を繰り返す

再燃



寛解



IBDの治療目標

寛解の達成とその維持

再燃



寛解導入治療



寛解



寛解維持治療



潰瘍性大腸炎

クローン病

	寛解導入	寛解維持	寛解導入	寛解維持
5-ASA製剤	○	○	○	○
免疫調節薬（チオプリン製剤）	－	○	－	○
副腎皮質ステロイド	○	－	○	－
カルシニューリン阻害薬	○	－	－	－
生物学的製剤	○	○	○	○
低分子化合物	○	○	－	－
経腸成分栄養剤	－	－	○	○

潰瘍性大腸炎

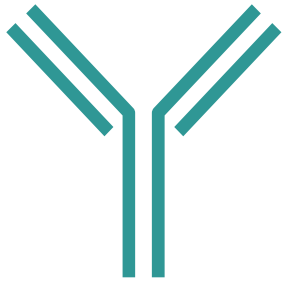
クローン病

	寛解導入	寛解維持	寛解導入	寛解維持
5-ASA製剤	○	○	○	○
免疫調節薬（チオプリン製剤）	－	○	－	○
副腎皮質ステロイド	○	－	○	－
カルシニューリン阻害薬	○	－	－	－
生物学的製剤	○	○	○	○
低分子化合物	○	○	－	－
経腸成分栄養剤	－	－	○	○

IBDにおける生物学的製剤と低分子化合物

生物学的製剤 生物から産生される物質を応用して作られた薬

IBD治療薬は**抗体製剤**



分子量大きい

半減期長い

数週間に1回投与

注射

低分子化合物

分子量小さい

半減期短い

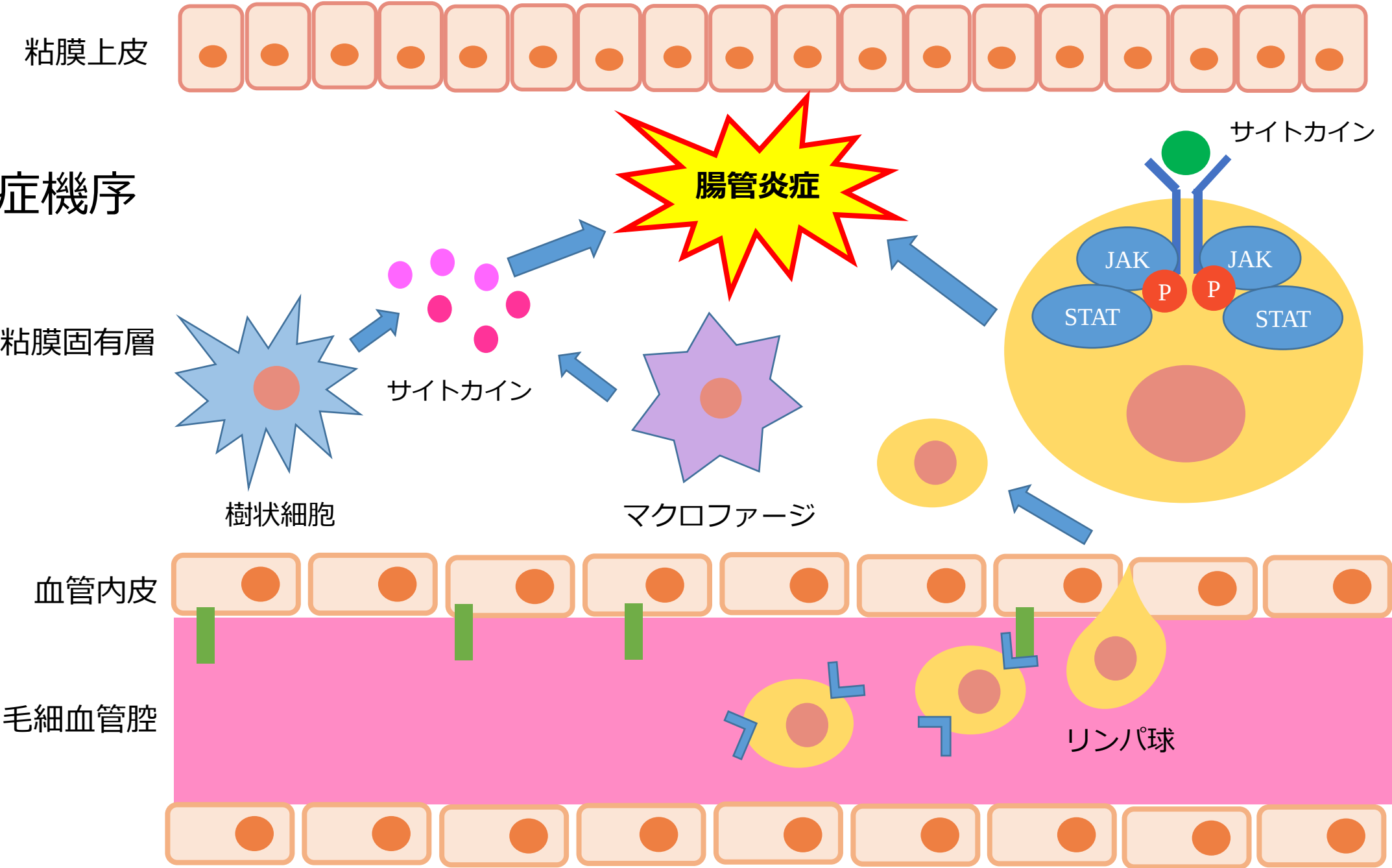
連日投与

内服

IBDにおける生物学的製剤

	分類	潰瘍性大腸炎	クローン病
生物学的製剤	抗TNF α 抗体製剤	○	○
	抗IL-12/IL-23p40抗体製剤	○	○
	抗IL-23p19抗体製剤	○	○
	抗 α 4 β 7インテグリン抗体製剤	○	○

IBDの炎症機序



IBDにおける生物学的製剤

	分類	潰瘍性大腸炎	クローン病
生物学的製剤	抗TNF α 抗体製剤	○	○
	抗IL-12/IL-23p40抗体製剤	○	○
	抗IL-23p19抗体製剤	○	○
	抗 α 4 β 7インテグリン抗体製剤	○	○

腫瘍壊死因子 α (TNF α)

炎症、免疫反応において役割を果たすサイトカイン

TNF α の過剰発現は様々な炎症性疾患を引き起こす

抗TNF α 抗体製剤



インフリキシマブ
レミケード®

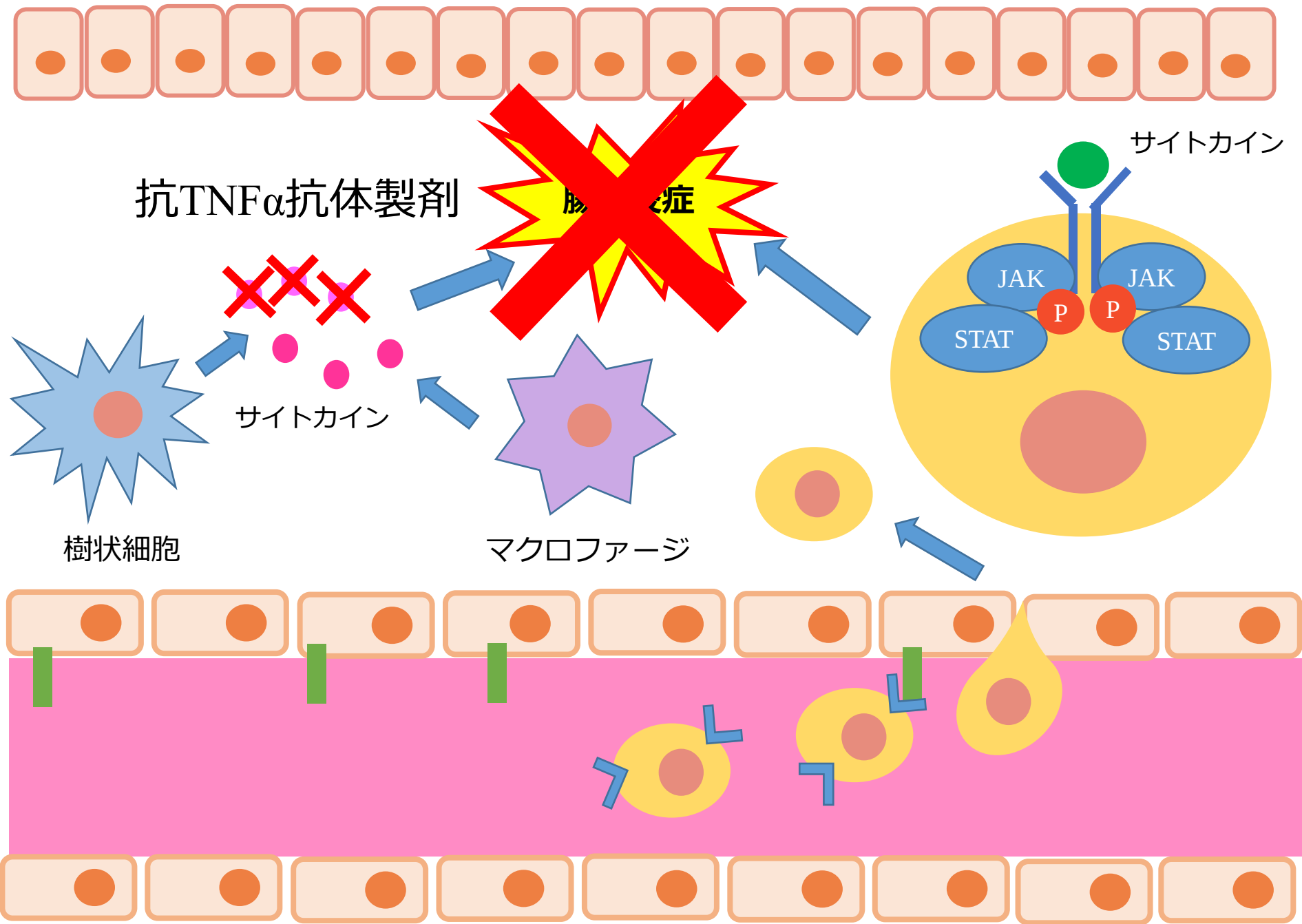


アダリムマブ
ヒュミラ®

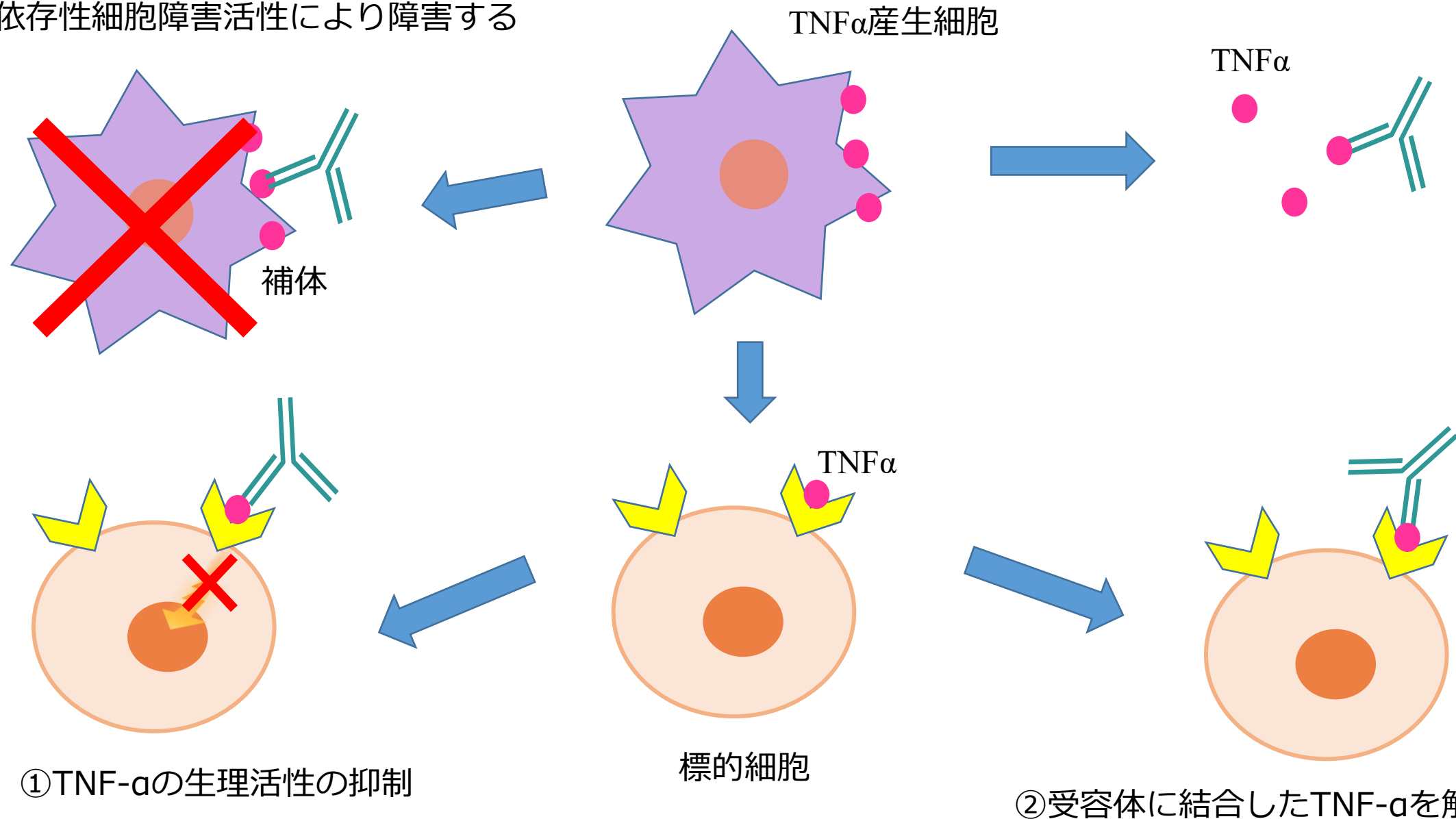


ゴリムマブ
シンボニー®

抗TNF α 抗体製剤
作用機序

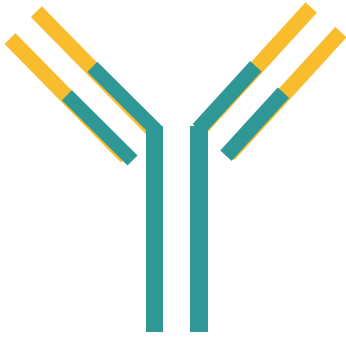


③膜結合型TNF- α 発現細胞を補体依存性細胞障害、
抗体依存性細胞障害活性により障害する



抗TNF α 抗体製剤

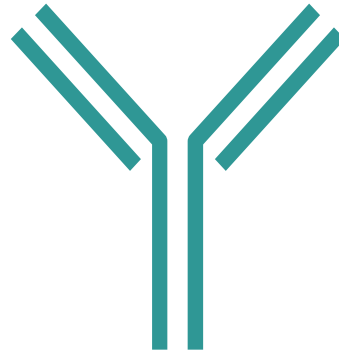
インフリキシマブ



— ヒト型 (75%)
— マウス型 (25%)

キメラ型抗体

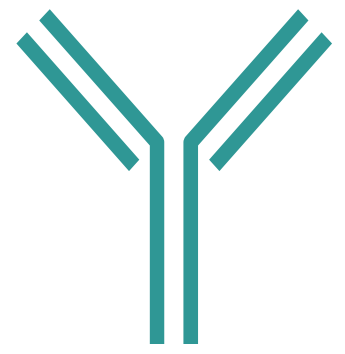
アダリムマブ



— ヒト型 (100%)

完全ヒト型抗体

ゴリムマブ



— ヒト型 (100%)

完全ヒト型抗体

適応

	インフリキシマブ	アダリムマブ	ゴリムマブ
潰瘍性大腸炎	○	○	○
クローン病	○	○	×

潰瘍性大腸炎

ステロイド依存例やステロイド抵抗例などの難治例

クローン病

中等症～重症のクローン病患者

ステロイド、栄養療法が無効・不耐な症例

投与方法・スケジュール

インフリキシマブ	アダリムマブ	ゴリムマブ
 点滴静注	 皮下注 (自己注射可)	 皮下注 (自己注射可)
0,2,6,以後8週毎	0,2,以後2週毎	0,2,6,以後4週毎
5mg/kg	160mg→80mg→40mg→...	200mg→100mg→...

効果減弱時

インフリキシマブ：クローン病での倍量投与、通常用量（5mg/kg）での4週間隔までの投与期間短縮が認められている

アダリムマブ：クローン病で効果が減弱した場合1回40mgから80mgに増量できる

潰瘍性大腸炎の寛解維持では40mg毎週または80mg隔週投与が可能

抗TNF α 抗体製剤の二次無効について

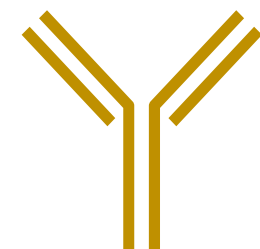
二次無効

抗TNF α 抗体製剤で寛解導入時には有効性を認めたものの、寛解維持療法中に有効性が減弱、消失すること

一次無効：初めから効果が得られない

原因： 血中濃度の低下

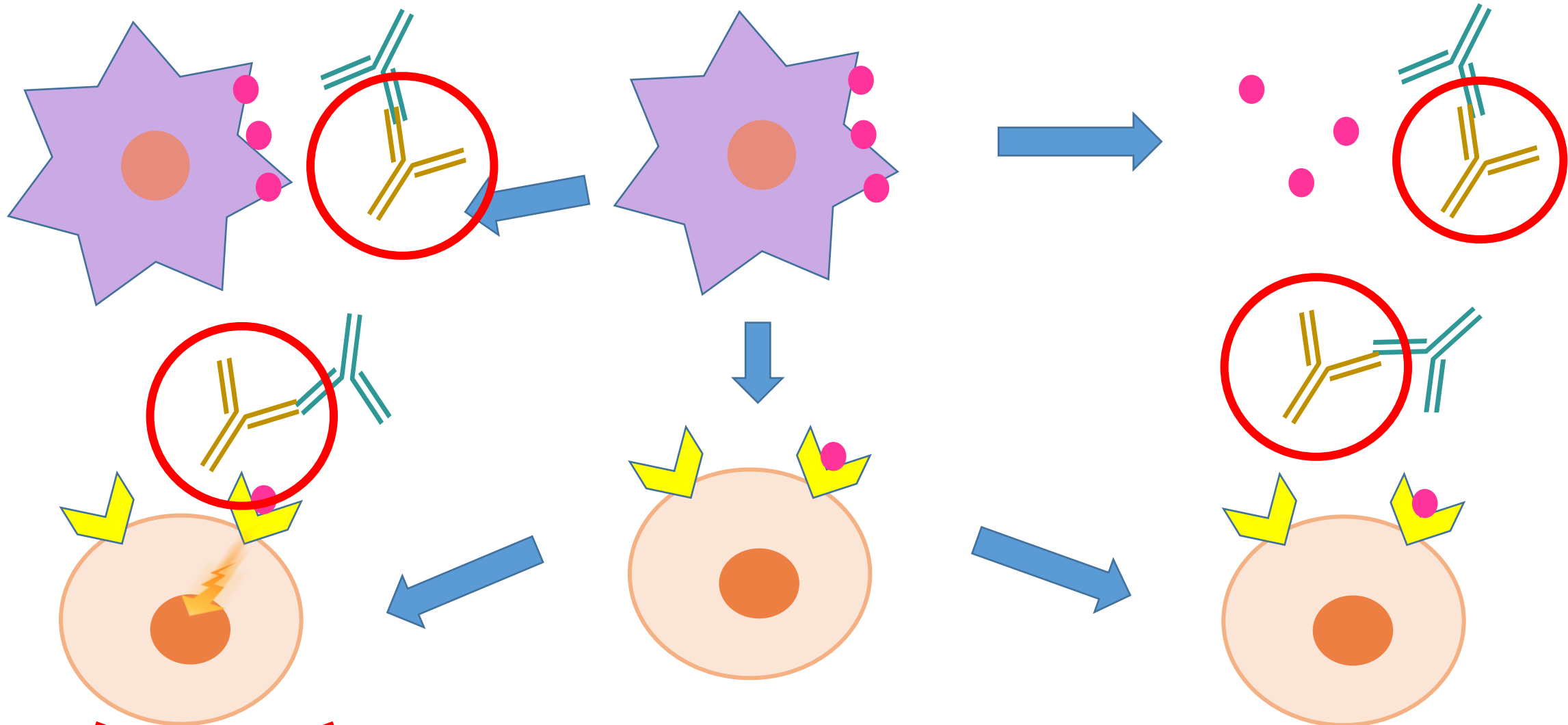
抗TNF α 抗体製剤に対する中和抗体の発現



中和抗体

③膜結合型TNF-α発現細胞を補体依存性細胞障害、
抗体依存性細胞障害活性により障害する

TNFα産生細胞



①可溶性TNF-αを中和する

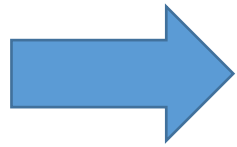
標的細胞

②受容体に結合したTNF-αを解離する

二次無効について

原因： 血中濃度の低下

抗TNF α 抗体製剤に対する中和抗体の発現



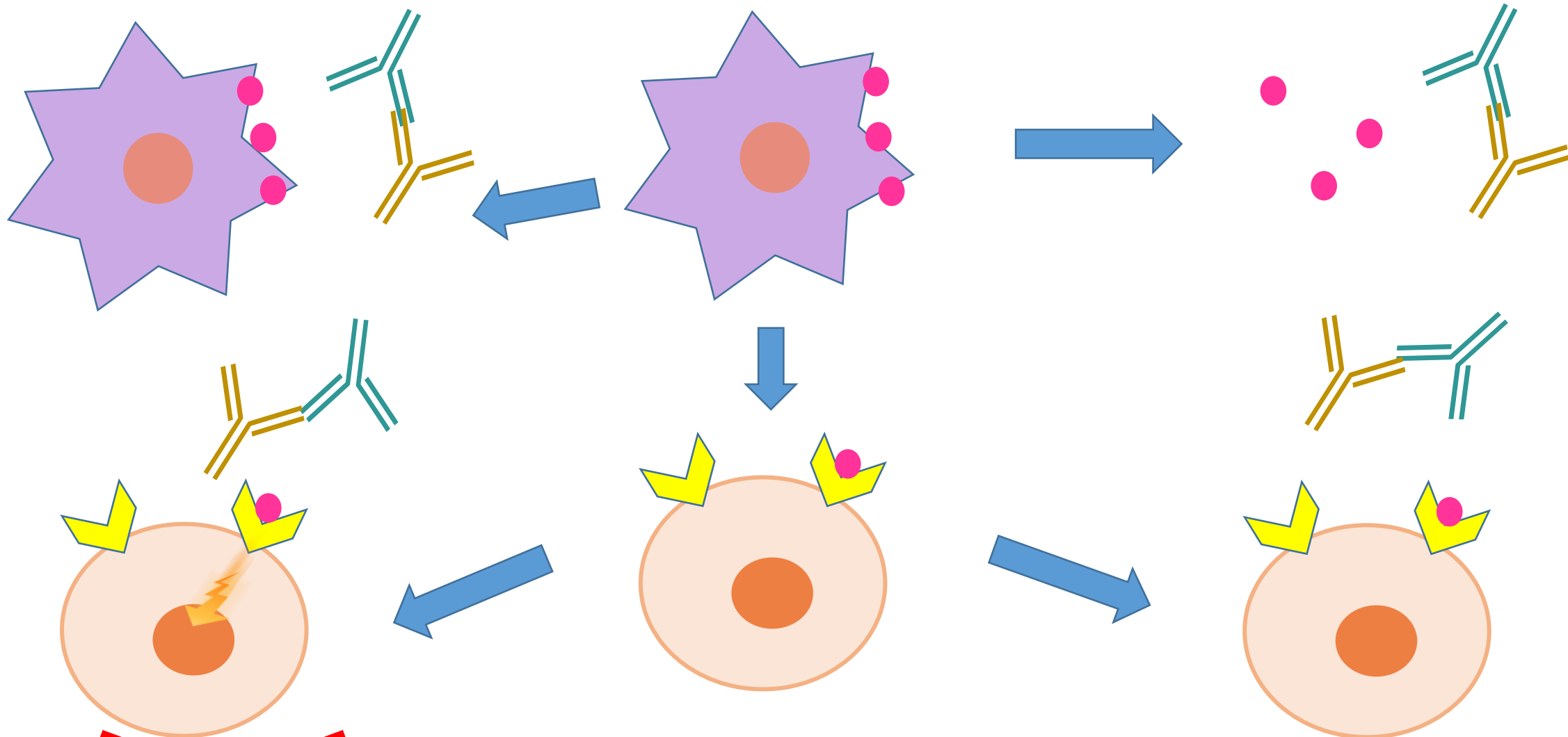
①免疫調節薬（AZA・6-MP）の併用

②投与量の増量・投与間隔の短縮

③他の抗TNF α 抗体製剤への変更

③膜結合型TNF- α 発現細胞を補体依存性細胞障害、
抗体依存性細胞障害活性により障害する

TNF α 産生細胞



①可溶性TNF- α を中和する

標的細胞

②受容体に結合したTNF- α を解離する

免疫調節薬（AZA・6-MP）の併用

潰瘍性大腸炎

インフリキシマブ：免疫調節薬併用で寛解率が有意に上昇
（レミケード®）

Panaccion R, et al. Gastroenterology.2014; 146: 392-400.

※ アダリムマブ（ヒュミラ®）、ゴリムマブ（シンポニー®）
に関する免疫調節薬併用の意義は明確ではない

免疫調節薬（AZA・6-MP）の併用 クローン病

インフリキシマブ（レミケード®）

免疫調節薬併用で寛解率が有意に上昇

Colombel JF, et al. N Engl J Med. 2010; 362:1383-1395.

アダリムマブ（ヒュミラ®）

寛解率：免疫調節薬併用と単独投与で有意差は認めなかった

Matsumoto T, et al. J Crohns Colitis. 2016; 10: 1259-66.

内視鏡改善率：免疫調節薬併用で有意に上昇

Watanabe K et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018; 16: 542-9

免疫調節薬の副作用等を考慮した上で併用を検討

抗TNF α 抗体製剤

副作用

インフュージョンリアクション

易感染

B型肝炎ウイルスの再活性化

脱髄疾患、間質性肺炎、肝機能障害、
血球減少、ループス様症候群、悪性腫瘍

インフュージョンリアクション

生物学的製剤共通の副作用

症状：悪寒、発熱、かゆみ、発疹、アナフィラキシー

薬剤投与中、投与開始から24時間以内に多い

➡ 体調に異変があればすぐに報告するよう説明



特にインフリキシマブは注意!!

マウス由来タンパクを含むため!!

インフュージョンリアクション

対応

- ・投与の中止
- ・抗ヒスタミン薬・ステロイド投与
- ・投与再開時は低速で再開

IBD診療ビジュアルテキスト 羊土社

予防薬の前投与（抗ヒスタミン薬、ステロイドなど）



キメラ型抗体
— マウス型（25%）
— ヒト型（75%）

（インフリキシマブ投与時）

抗TNF α 抗体製剤

副作用

インフュージョンリアクション

易感染

B型肝炎ウイルスの再活性化

脱髄疾患、間質性肺炎、肝機能障害、
血球減少、ループス様症候群、**悪性腫瘍**

生物学的製剤と悪性腫瘍との関係

発がん率に影響はないとの報告も上がっているが、
現時点では明確になってはいない

肝脾T細胞リンパ腫（HSTL）

抗TNF α 抗体製剤とチオプリン製剤の併用例での報告あり

Parakkal D, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011; 23: 1150-6

ただし・・・

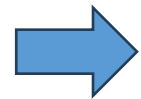
IBD患者全体におけるHSTLの合併は非常に稀であるの
でいたずらに恐怖心を与えないように注意

インフリキシマブ	アダリムマブ	ゴリムマブ
 点滴静注	 皮下注 (自己注射可)	 皮下注 (自己注射可)
0,2,6,以後8週毎	0,2,以後2週毎	0,2,6,以後4週毎
5mg/kg	160mg→80mg→40mg→...	200mg→100mg→...

現時点で抗TNF α 抗体製剤の薬剤選択における 明確な基準はない

① 投与経路、投与間隔、アドヒアランス等を考慮して選択

② 疾患活動性が高い場合



インフリキシマブの投与を考慮

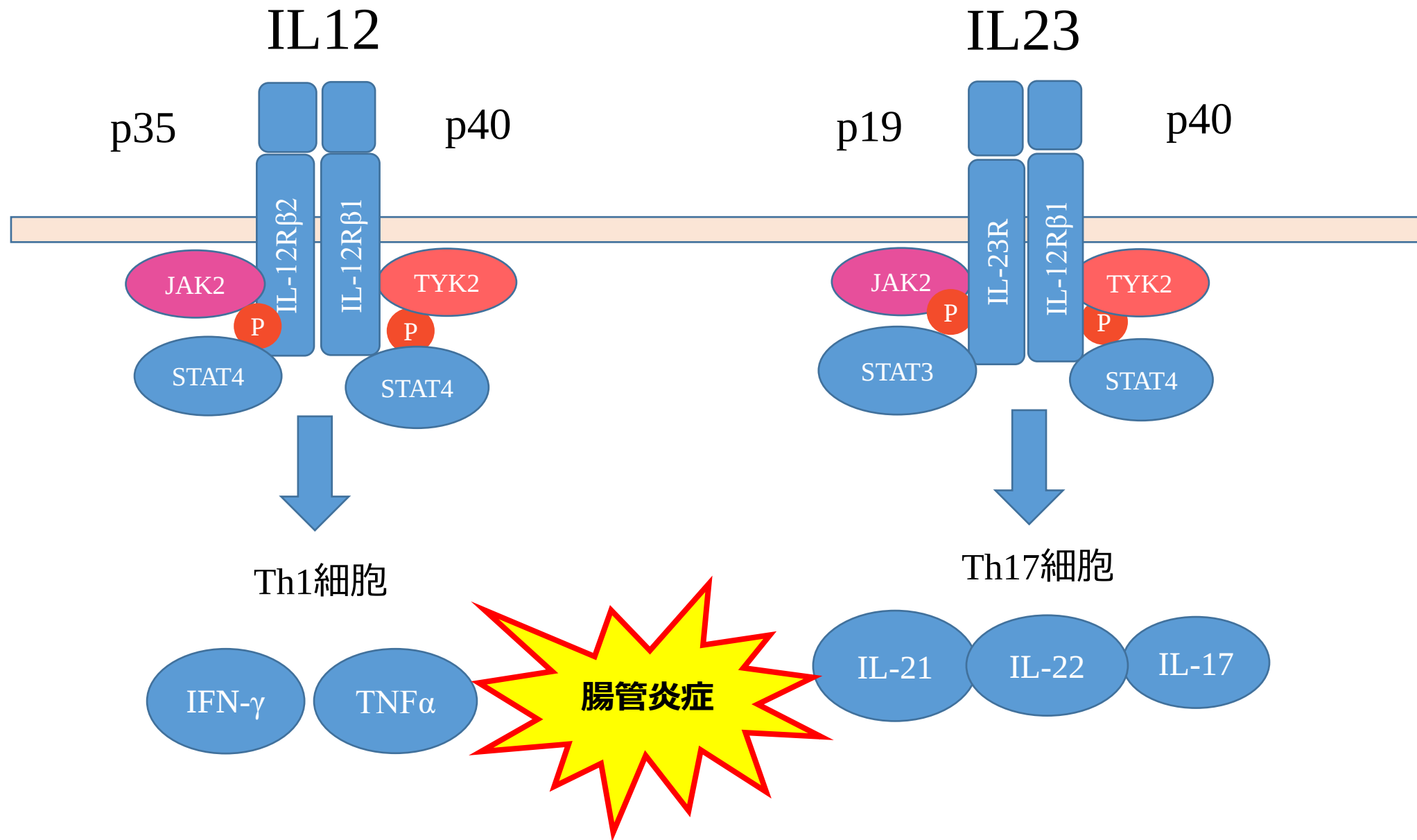
静注、体重で投与量を調整

IBDにおける生物学的製剤

	分類	潰瘍性大腸炎	クローン病
生物学的製剤	抗TNF α 抗体製剤	○	○
	抗IL-12/IL-23p40抗体製剤	○	○
	抗IL-23p19抗体製剤	○	○
	抗 α 4 β 7インテグリン抗体製剤	○	○

炎症機序

マクロファージ、樹状細胞から分泌されたIL-12、IL-23により、ナイーブT細胞がTh1細胞、Th17細胞へ分化しサイトカインの産生を誘導

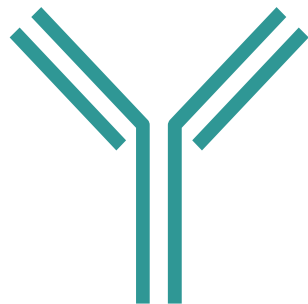


抗IL-12/IL-23p40抗体製剤

ウステキヌマブ（ステラーラ[®]）

作用機序

IL-12及びIL-23に共通する構成タンパクであるp40に結合することで、炎症カスケードを抑制

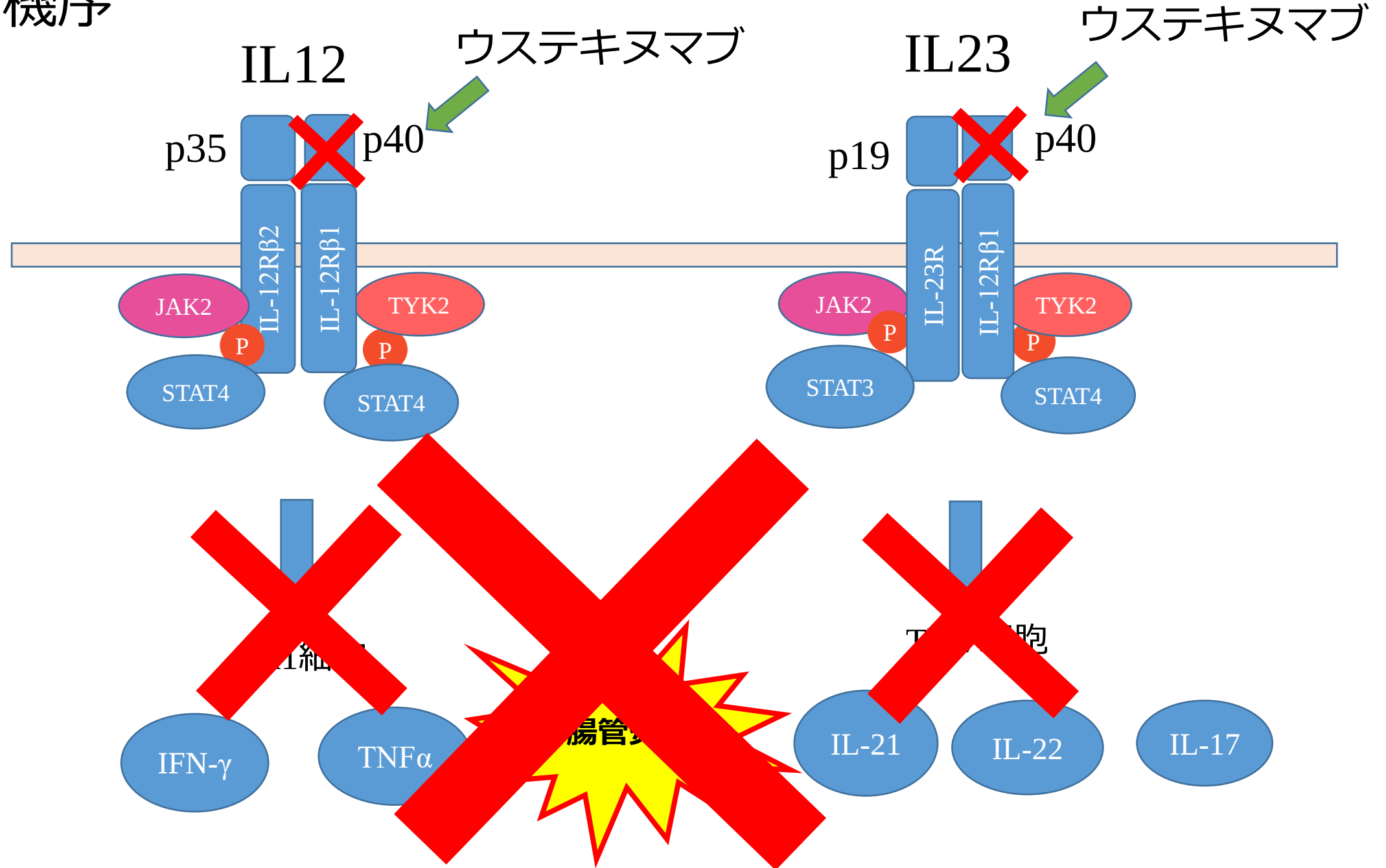


— ヒト型（100%）

完全ヒト型抗体



作用機序



ウステキヌマブ（ステラーラ®）

適応

潰瘍性大腸炎
クローン病

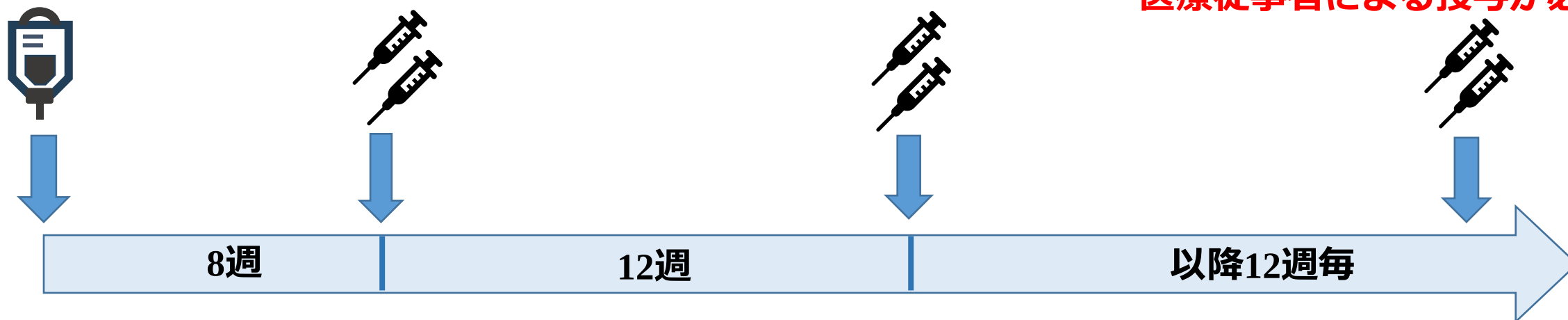
中等症から重症の治療および維持療法
（既存治療で効果不十分な場合に限る）

初回：点滴静注

体重 $\leq$ 55kg	55kg < 体重 $\leq$ 85kg	85kg < 体重
260mg	390mg	520mg

2回目以降：8週後90mg皮下注、以後12週ごとに90mg皮下注

医療従事者による投与が必要



効果減弱の場合は投与間隔を8週ごとに短縮できる

ウステキヌマブ（ステララーラ®）

●注意を要する副作用

インフュージョンリアクション（頻度不明）

易感染（1～5%未満）

間質性肺炎（頻度不明）

その他

皮膚症状、胃腸障害、頭痛など

●免疫調節薬（AZA・6-MP）の併用

併用に関する有用性のエビデンスはない

IBDにおける生物学的製剤

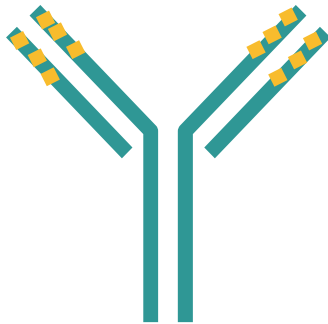
	分類	潰瘍性大腸炎	クローン病
生物学的製剤	抗TNF α 抗体製剤	○	○
	抗IL-12/IL-23p40抗体製剤	○	○
	抗IL-23p19抗体製剤	○	○
	抗 α 4 β 7インテグリン抗体製剤	○	○

抗IL-23p19抗体製剤

リサンキズマブ（スキリージ®）



ミリキズマブ（オンボー®）

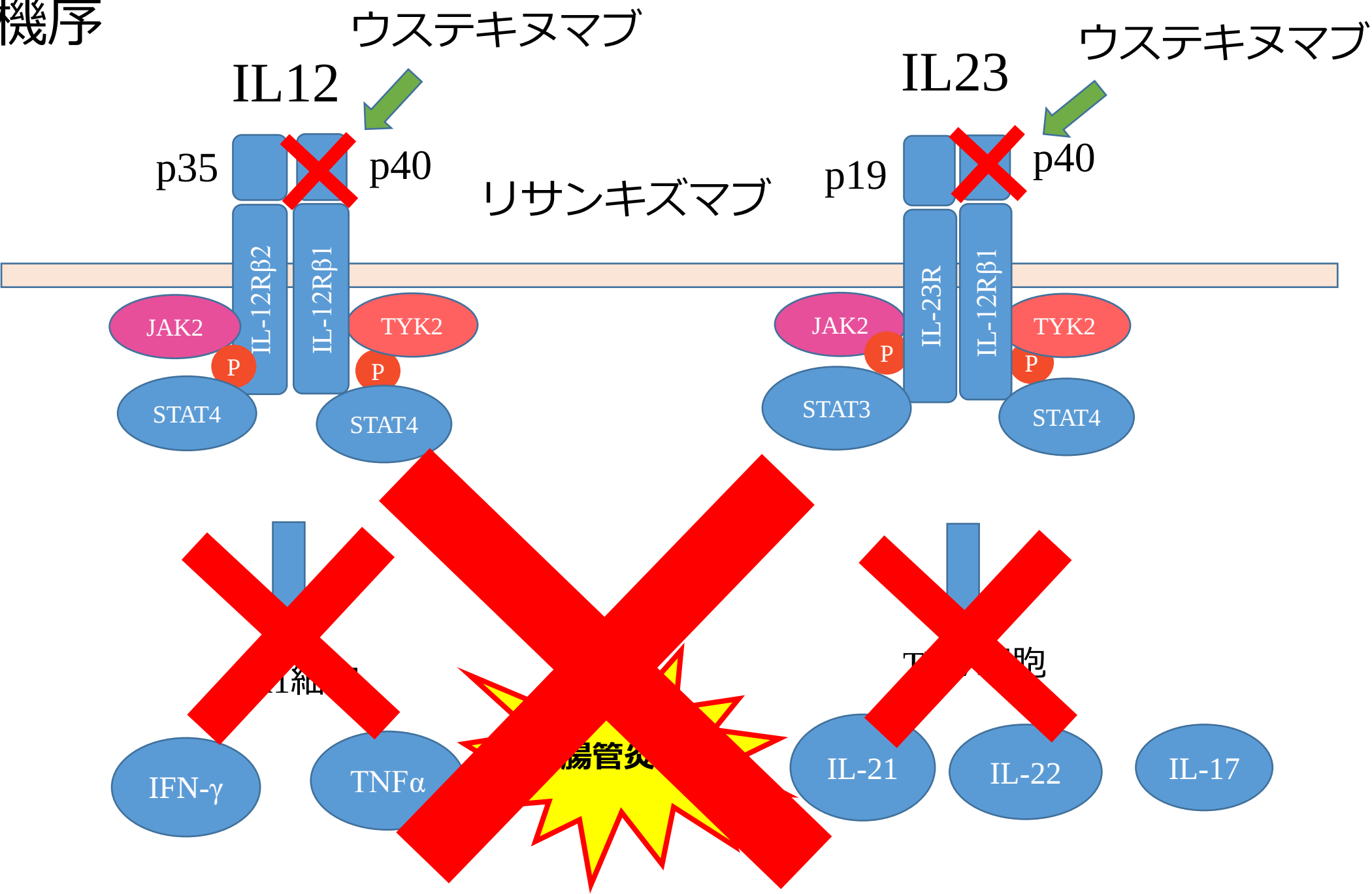


- ヒト型（90%）
 - マウス型（10%）
- ヒト化抗体

作用機序

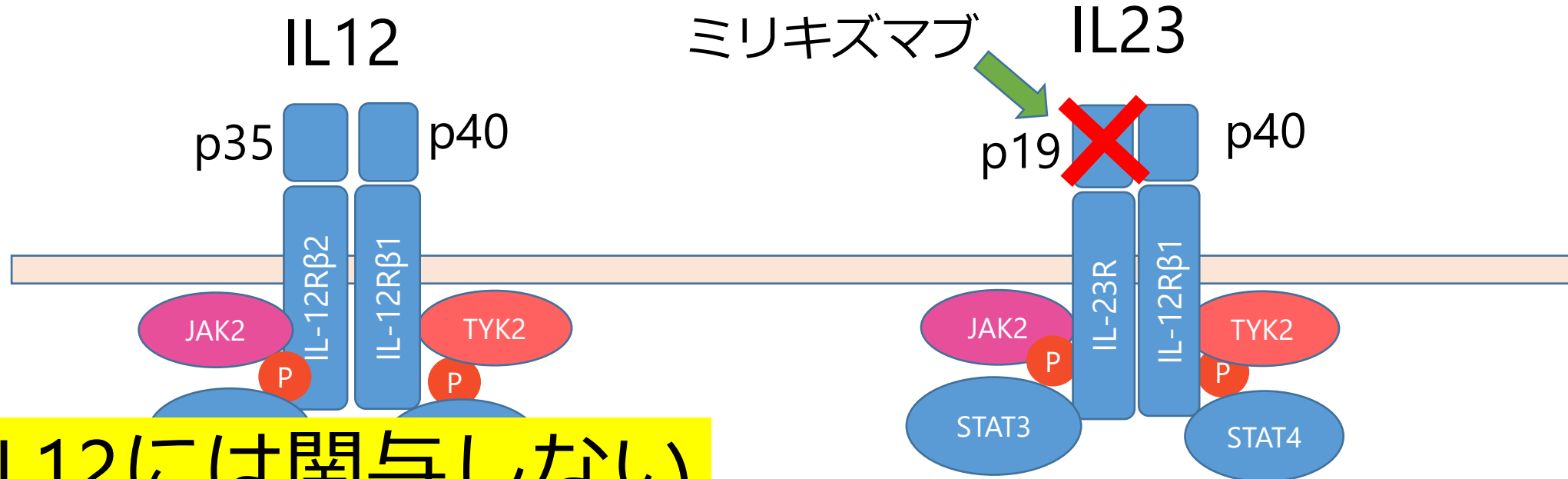
IL-23のサブユニットであるp19に結合することで、
炎症カスケードを抑制

作用機序



作用機序

リサンキズマブ
ミリキズマブ



IL12には関与しない

効果減弱???

Th1細胞

IFN- γ

TNF α

腸管炎症

IL-21

IL-22

IL-17

ORIGINAL ARTICLE

Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease

L. Peyrin-Biroulet, J.C. Chapman, J.-F. Colombel, F. Caprioli, G. D'Haens, M. Ferrante, S. Schreiber, R. Atreya, S. Danese, J.O. Lindsay, P. Bossuyt, B. Siegmund, P.M. Irving, R. Panaccione, Q. Cao, E. Neimark, K. Wallace, T. Anschutz, K. Kligys, W.R. Duan, V. Pivorunas, X. Huang, S. Berg, L. Shu, and M. Dubinsky, for the SEQUENCE Study Group*

中等症～重症のクローン病に対するリサンキズマブと ウステキヌマブとの比較

結論

リサンキズマブは、ウステキヌマブに対して24 週の時点での臨床的寛解に関して非劣性を示し、**48 週の時点での内視鏡的寛解に関して優越性**を示した。

抗IL-23p19抗体製剤

	リサンキズマブ (スキリージ®)	ミリキズマブ (オンボー®)
潰瘍性大腸炎	○	○
クローン病	○	×

潰瘍性大腸炎

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入、維持

クローン病

中等症から重症の活動期クローン病寛解導入、維持

抗IL-23p19抗体製剤

	リサンキズマブ (スキリージ®)	ミリキズマブ (オンボー®)
投与方法	点滴静注(導入) 皮下注(維持)	点滴静注(導入) 皮下注(維持)
在宅自己注射	×	○

リサンキズマブ皮下注



オートドージャー

医療施設で投与する必要あり

ミリキズマブ皮下注



ペン

シリンジ

自宅での投与が可能

リサンキズマブ
(スキリージ®)

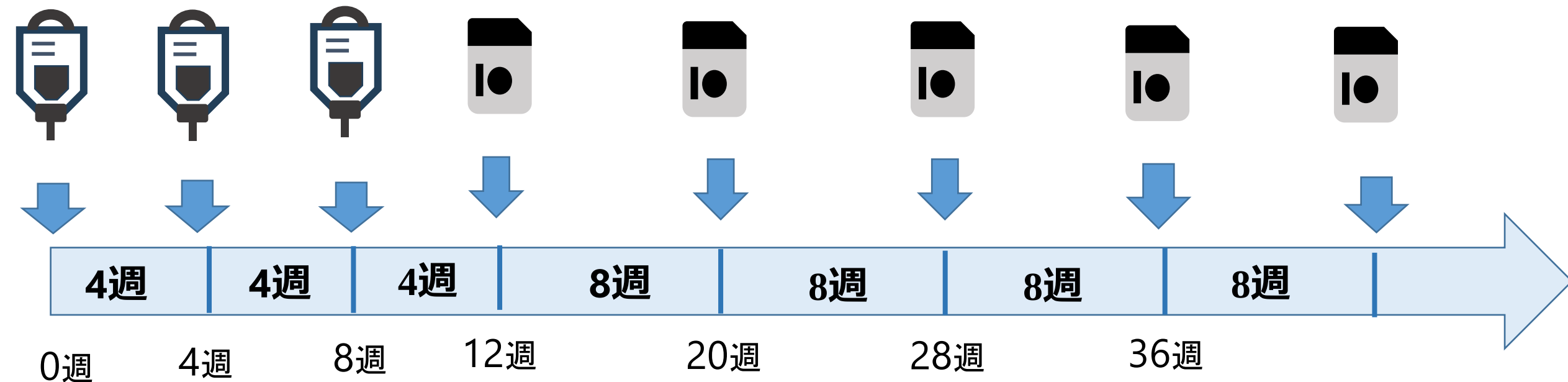
潰瘍性大腸炎

導入療法

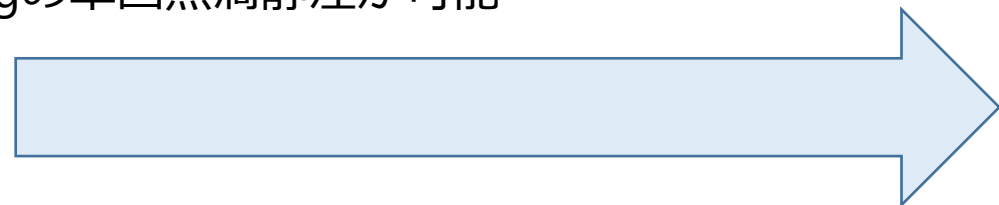
1200mg点滴静注

維持療法

180mg皮下投与、患者の状態に応じて360mgの皮下投与も可能



効果減弱時は維持療法の投与16週以降に1200mgの単回点滴静注が可能



リサンキズマブ
(スキリージ®)

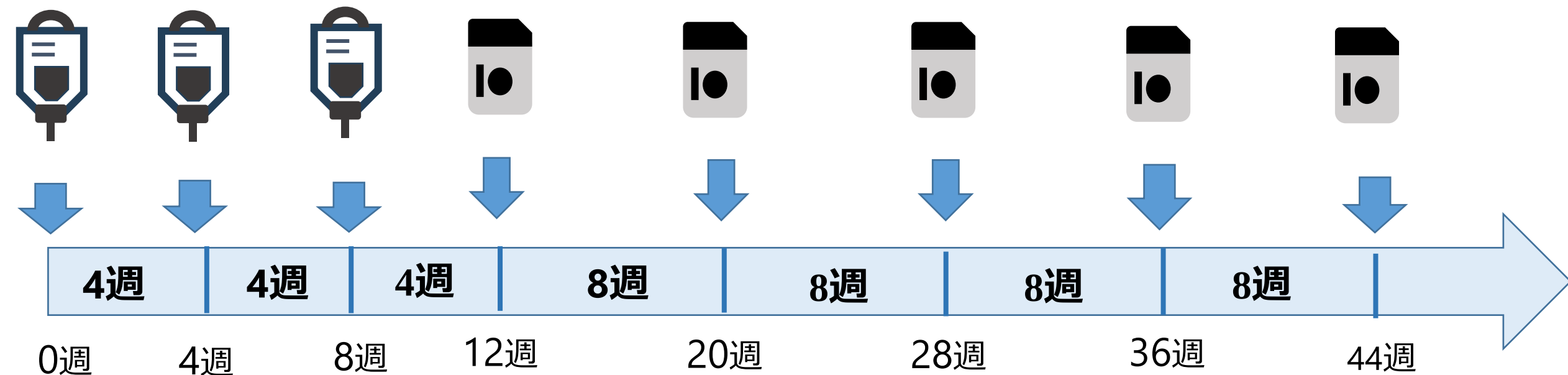
クローン病

導入療法

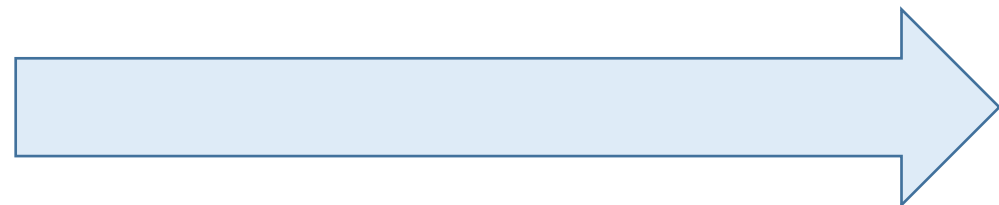
600mg点滴静注

維持療法

360mg皮下投与



効果減弱時は維持療法の投与16週以降に1200mgの単回点滴静注が可能



ミリキズマブ
(オンボー®)

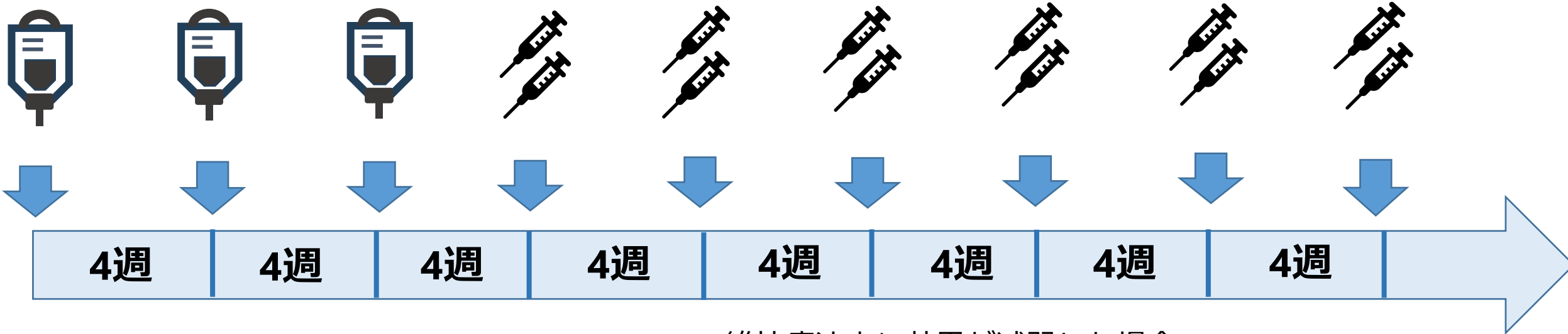
潰瘍性大腸炎

導入療法

300mg点滴静注

維持療法

200mg皮下投与



維持療法中に効果が減弱した場合、
点滴静注1回300mgを4週間隔で3回再導入可能

効果が得られた場合維持療法（皮下注製剤）を再開

ミリキズマブ
(オンボー®)

潰瘍性大腸炎

効果不十分の場合

導入療法

300mg点滴静注

維持療法

200mg皮下投与



4週

4週

4週

4週

4週

4週

4週

4週

12週時に効果不十分な場合はさらに1回300mgを4週間隔
で3回（12週、16週、20週）投与することができる

リサンキズマブ（スキリージ®） ミリキズマブ（オンボー®）

●注意を要する副作用

易感染

インフュージョンリアクション（過敏症）

肝機能障害

心血管系事象（因果関係は明確ではない）

悪性腫瘍（因果関係は明確ではない）

●免疫調節薬（AZA・6-MP）の併用

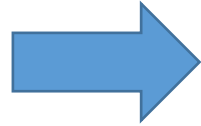
併用に関する有用性のエビデンスはない

IBDにおける分子標的薬

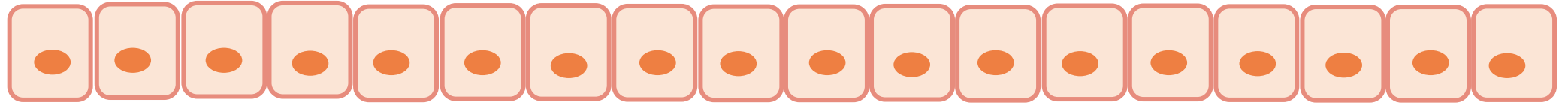
	分類	潰瘍性大腸炎	クローン病
生物学的製剤	抗TNF α 抗体製剤	○	○
	抗IL-12/IL-23p40抗体製剤	○	○
	抗IL-23p19抗体製剤	○	○
	抗 α 4 β 7インテグリン抗体製剤	○	○

腸管炎症の機序

Tリンパ球上の $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンが消化管粘膜の血管内皮細胞にある細胞接着分子（MAdCAM-1）に接着



腸管組織内にリンパ球が浸潤し腸管炎症を起こす



粘膜固有層



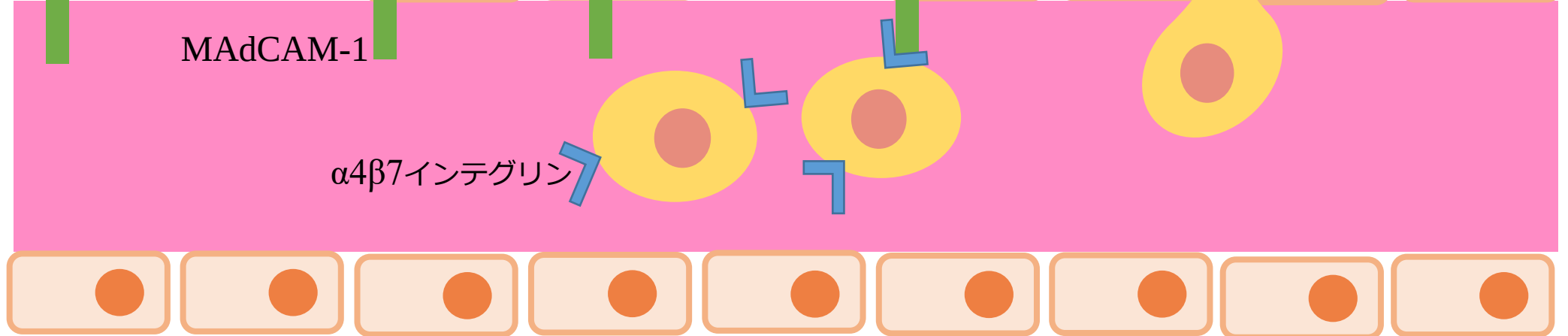
血管内皮



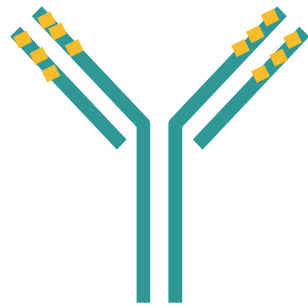
MAdCAM-1

毛細血管腔

$\alpha 4 \beta 7$ インテグリン



抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤 ベドリズマブ（エンタイビオ®）



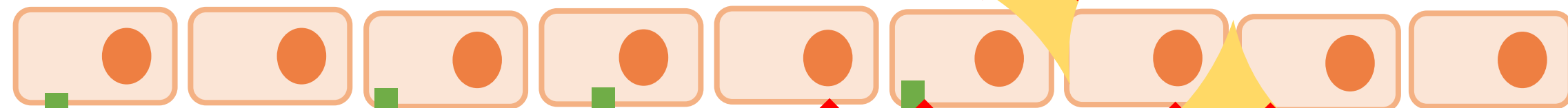
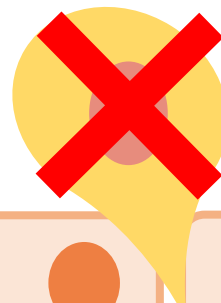
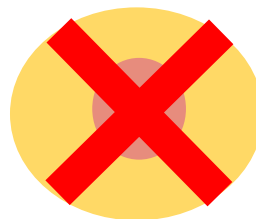
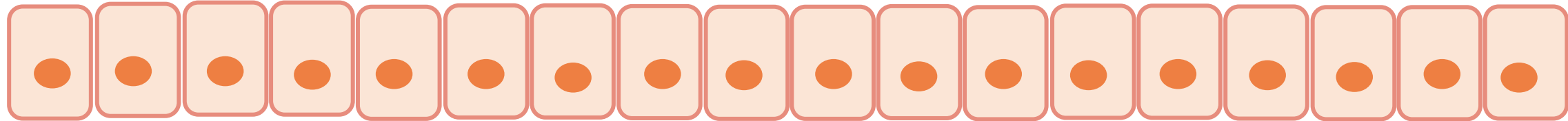
- ヒト型（90%）
 - マウス型（10%）
- ヒト化抗体



$\alpha 4\beta 7$ インテグリンに特異的に結合



MAdCAM-1への結合を阻害することによりTリンパ球の
消化管組織への浸潤を阻害し、抗炎症作用を発揮



MAdCAM-1



$\alpha 4 \beta 7$ インテグリン

ベドリスマブ



粘膜固有層

血管内皮

毛細血管腔

ベドリズマブ（エンタイビオ®）

適応

潰瘍性大腸炎、クローン病

中等症から重症の治療および維持療法
（既存治療で効果不十分な場合に限る）

 点滴静注

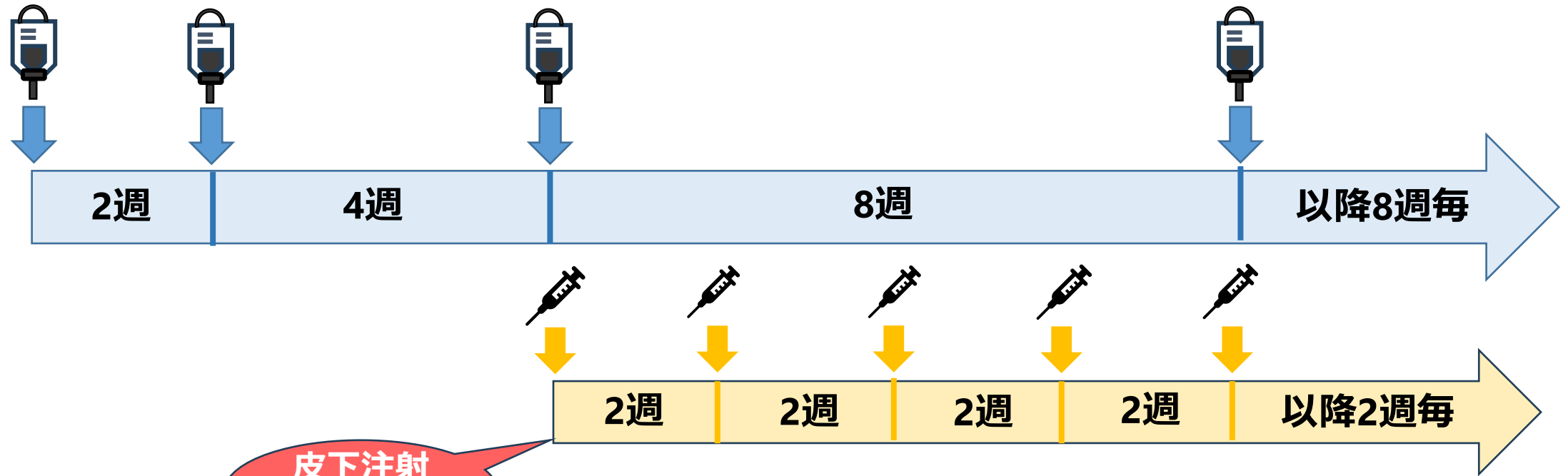
初回投与後、2週、6週に投与。以降8週間隔で投与



ベドリズマブ（エンタイビオ®）

 皮下注射 **在宅自己注射が可能**

- 2週間の間隔で皮下注射
- 点滴製剤を2回以上投与し、効果を認めた場合に皮下注製剤に切り替え可能



皮下注射
投与可能

※皮下注から点滴への変更も可能

ベドリズマブ（エンタイビオ®）

●注意を要する副作用

インフュージョンリアクション（3.6%）

易感染（1.4%）

●免疫調節薬（AZA・6-MP）の併用

潰瘍性大腸炎、クローン病とともに免疫調節薬併用
で治療失敗の割合が有意に低かった

Naganuma M,et al.J Gastroenterol Hepatol 2021

Kirchgesner J,et al.Gut 2022

生物学的製剤

服薬指導のポイント

- 感染予防の敢行を指導
- 投与中に体調に異変を感じたときはすぐに伝えるよう指導（インフュージョンリアクション）
- 遅発性過敏症（関節痛、筋肉痛、発熱、発疹等）が出現した際は、医療機関へ報告することを説明
- アドヒアランスの低下により効果が減弱するため、スケジュールを遵守するよう指導

生物学的製剤

まとめ

- 寛解導入、寛解維持の両方に使用
- 各薬剤における副作用は共通しており、服薬指導上の注意点も共通している
- 作用機序が異なるため、生物学的製剤間の薬剤変更で効果が得られる可能性