

目 次

2.2 緒言	3
--------------	---

略号一覧

略号	内容
5-ASA	5-アミノサリチル酸
AJM300	カロテグラストメチル
HCA2969	AJM300 の活性代謝物
HSTCL	肝脾 T 細胞リンパ腫
IBD	炎症性腸疾患
IL	インターロイキン
MAdCAM-1	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1

2.2 緒言

AJM300（一般名：カロテグラストメチル。以下、本剤）は低分子 $\alpha 4$ インテグリン阻害剤のエステル型プロドラッグとして EA ファーマ株式会社によって見出された新規化合物であり、経口投与可能な錠剤である点で他の同クラス薬剤とは一線を画す。

クローン病と潰瘍性大腸炎に大別される炎症性腸疾患（Inflammatory bowel disease; IBD）では、患者の消化管粘膜の病変部位で接着因子である Vascular Cell Adhesion Molecule-1（VCAM-1）と Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1（MAdCAM-1）の発現が亢進し、炎症性細胞の組織への浸潤が認められる。近年、このような細胞接着分子を標的とする薬剤が炎症性疾患や自己免疫疾患の治療において有望視されており、ヒト化抗 $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体製剤（ナタリズマブ）が多発性硬化症及びクローン病に対して、またヒト化抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリンモノクローナル抗体製剤（ベドリズマブ）が潰瘍性大腸炎及びクローン病に対しての治療薬として臨床使用されている^{1), 2), 3)}。しかし、経口投与可能な $\alpha 4$ インテグリン阻害剤として臨床使用可能なものは国内外ともに存在しない。

本剤は、経口吸収性の向上を目的として設計されたエステル型プロドラッグである。生体内で代謝されて生成される活性代謝物 HCA2969 は、リンパ球などの炎症性細胞の表面上に発現する $\alpha 4\beta 1$ インテグリンと血管内皮細胞上に発現する接着分子 VCAM-1 との結合、及び $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと接着分子 MAdCAM-1 との結合を特異的に阻害することにより⁴⁾、炎症性細胞の血管外遊走、腸管組織への定着を抑制する。

潰瘍性大腸炎は主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症であり、本邦では指定難病の対象とされている。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因が考えられている。代表的な自覚症状は、血便、粘血便、下痢、又は血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。病態分類として、病変の拡がりによる病型分類（全大腸炎・左側大腸炎・直腸炎・右側又は区域性大腸炎）、臨床的重症度による分類（重症・中等症・軽症）、病期の分類（活動期・寛解期）と臨床経過による分類（再燃寛解型・慢性持続型・急性劇症型・初回発作型）などがあり、多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。

本疾患の治療としては、薬物療法を主体として病変範囲と重症度に応じた薬剤・用法が選択されるが、重症例や薬物療法に対する無効例については手術も考慮される。また、寛解導入後も再燃を予防するために寛解維持治療が行われる。本邦では、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班による潰瘍性大腸炎治療指針が作成され、これに則って治療が行われている⁵⁾。

活動期の寛解導入治療にて、軽症から中等症の患者には経口 5-ASA 製剤が第一選択薬として広く使用されている。中等症では、経口 5-ASA 製剤の単独又は局所製剤との併用が基本治療となるが、効果不十分となった場合は経口副腎皮質ホルモン製剤治療にて寛解導入が行われる。さらに副腎皮質ホルモン製剤治療に対する抵抗性や依存性が認められた患者は難治例とされ、血球成分除去療法やタクロリムス経口投与、抗 TNF 抗体製剤、さらにはトファシチニブ経口投与やベドリズマブ点滴静注、ウステキヌマブ点滴静注等が選択される。しかしながら、副腎皮質ホルモン製剤では、感染症の副作用に加え、高血糖、副腎機能抑制、骨粗鬆症等の多様な副作用が知られて

おり⁶⁾、その副作用の懸念から副腎皮質ホルモン製剤の使用を回避するあまり、難治例と判断される前段階から、以下に述べる強力かつリスクの高い薬剤や、投与や管理が煩雑な薬剤や治療法を選択するケースが増えている。血球成分除去療法は体外循環法であるため患者の身体的負担や時間的拘束が大きい。タクロリムス経口投与は、腎機能障害や膵機能障害といった深刻な副作用が報告されており⁷⁾、入院やそれに準じた管理下での煩雑なトラフ値管理が必要となるため、経口剤でありながら患者や医療スタッフの負担が大きいのが難点である。ヤヌスキナーゼ阻害剤であるトファシチニブはサイトカインのシグナル伝達を広く阻害することから、強い免疫抑制作用を持つ。結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、トファシチニブとの関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている⁸⁾。そのため、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用する必要がある。タクロリムスもトファシチニブも経口剤でありながら患者や医療スタッフの負担が大きいのが難点である。抗TNF抗体製剤投与は、悪性腫瘍の一種であるHSTCLといった致死性の副作用に加え、Infusion reactionや遅発性過敏症が発現する事が知られている。また、投与した患者の最大約70%で効果の消失が認められるとの報告があり、その要因の一つである二次無効は大きな問題となっている^{9), 10), 11)}。抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤であるベドリズマブでは高い安全性が報告されているが、上記の生物学的製剤特有の課題は残したままである¹²⁾。IL-12/23p40モノクローナル抗体製剤であるウステキヌマブでは感染のリスクを増大させ、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性が報告されており、ウステキヌマブとの関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている¹³⁾。このように、経口5-ASA製剤の次の治療選択肢として、現行治療薬では強い副作用、投与や管理の煩雑性、二次無効による将来の治療選択肢の枯渇を伴う場合が散見され、満足度の高い薬剤や治療法は存在していない。5-ASA製剤で効果不十分又は不耐となった場合に、これまでのものとは異なる新規作用機序を有する薬剤かつ経口低分子薬に対する臨床現場からの要望は強く、本剤は、5-ASA製剤と抗体製剤の間に存在する治療空白区域を埋めることができる寛解導入薬として期待されている。

今回、潰瘍性大腸炎の寛解導入治療における有効性及び安全性が確認されたため、潰瘍性大腸炎治療薬として本剤の製造販売承認申請を行う。

2.2.1 参考文献

- 1) Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2005; 353:1912-25.
- 2) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369:699-710.
- 3) Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. 2013; 369:711-21.
- 4) Sugiura T, Kageyama S, Andou A, Miyazawa T, Ejima C, Nakayama A, et al. Oral treatment with a novel small molecule $\alpha 4$ integrin antagonist, AJM300, prevents the development of experimental colitis in mice. *J Crohns Colitis*. 2013; 7:e533-42.

- 5) 潰瘍性大腸炎治療指針（2021 年 3 月改訂）厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和 2 年度分担研究報告書 別冊. 2021: p5-16.
- 6) Manz M, Michetti P, Seibold F, Rogler G, Beglinger C. Treatment algorithm for moderate to severe ulcerative colitis. *Swiss Med Wkly*. 2011; 141:w13235.
- 7) プログラフカプセル 0.5mg/1mg 添付文書 アステラス製薬株式会社 2020 年 4 月改訂（第 2 版）.
- 8) ゼルヤンツ錠 5mg 添付文書 ファイザー株式会社 2019 年 9 月改訂（第 3 版）.
- 9) Rostholder E, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. Outcomes after escalation of infliximab therapy in ambulatory patients with moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35:562-7.
- 10) Gisbert JP, Panés J. Loss of Response and Requirement of Infliximab Dose Intensification in Crohn's Disease: A Review. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:760-7.
- 11) Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab Dose Intensification in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13:1093-9.
- 12) Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17:838-46.
- 13) ステラーラ皮下注 45mg シリンジ 添付文書 ヤンセンファーマ株式会社 2020 年 3 月改訂（第 2 版）