

スーパーバイザー's アドバイス

# 抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤に続くもの

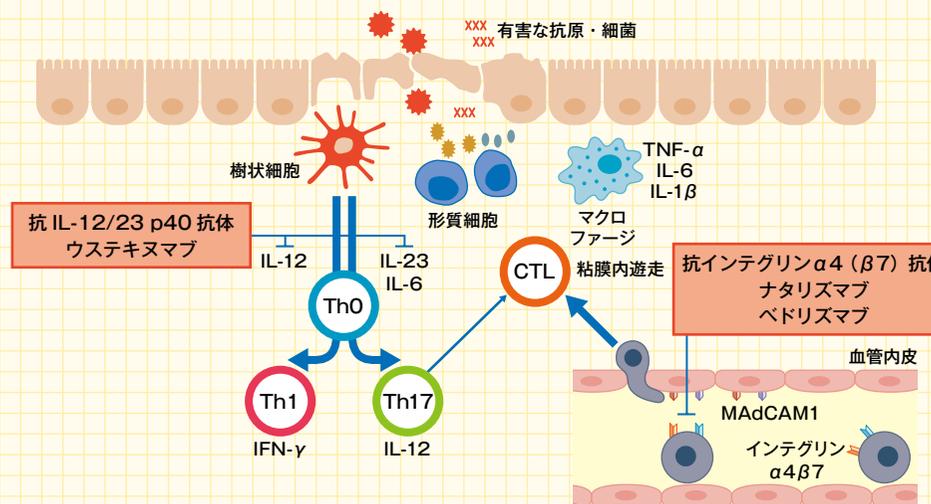


図 S-6 抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤に続く抗体製剤と作用機序  
CTL：細胞障害性T細胞，IFN：インターフェロン，IL：インターロイキン，MAdCAM：mucosal addressin cell adhesion molecule，Th：ヘルパーT細胞，TNF：tumor necrosis factor

## はじめに

抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤は、IBDに対し高い有効性を示し、IBDの治療ストラテジーを大きく変えた。しかし、抗TNF- $\alpha$ 製剤の無効症例や効果減弱例が存在するため、それらに続く薬剤が待望されている。抗TNF- $\alpha$ 製剤に続く抗体製剤、低分子化合物のうち代表的なものを以下に示す。

## ウステキヌマブ

ウステキヌマブは、IL-12、IL-23共通のp40サブユニットに対するヒト型モノクローナル抗体で、IL-12、IL-23およびその下流の炎症誘導性サイトカインであるIFN- $\gamma$ 、IL-17の阻害により、抗炎症性効果を発揮すると考えられている(図S-6)。クローン病患者に対する第II相臨床試験で、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤の効果が不十分な患者に対する臨床の有効性が示されている<sup>1)</sup>。

## ナタリズマブ、ベドリズマブ

腸管炎症の際の白血球の粘膜内遊走には、活性化白血球上に発現する $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと腸管粘膜内の血管内皮細胞に発現するICAM (intercellular adhesion molecule) -1やMAdCAM (mucosal addressin cell adhesion molecule) -1への結合が関与していると考えられている(図S-6)。ナタリズマブは $\alpha 4$ インテグリンに対するヒト型モノクローナル抗体で、クローン病患者の寛解導入および効果が示されている<sup>2)</sup>。ナタリズマブによる免疫抑制下にはJCウイルスの活性化による進行性多巣性白質脳症の発症が報告されている。 $\alpha 4\beta 7$ インテグリンに対するヒト型モノクローナル抗体であるベドリズマブ<sup>3)</sup>については、潰瘍性大腸炎およびクローン病に対する第III相臨床試験が終了しており、効果・安全性の両面で抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤に続く生物学的製剤として期待されている。

## トファシチニブ

JAK (Janus-activated kinase) 1およびJAK3に対する低分子化合物であるトファシチニブは、リンパ球の生存、活性化、分化、アポトーシスに関わるサイトカインシグナルを制御し、炎症を抑制すると考えられている。潰瘍性大腸炎患者を対象とした第II相臨床試験で有効性が示されている<sup>4)</sup>。

## 今後の展望

代表的な抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤に続く薬剤を示したが、これら以外にもIL-6、IL-17、IL-18、IL-21などに対する抗体製剤や、プロテインキナーゼCやNF- $\kappa$ Bに対する低分子化合物の開発が進められており<sup>5)</sup>、今後の臨床応用が期待される。

## 参考・引用文献

- 1) Sandborn WJ et al., *N Engl J Med*. 2012; 367: 1519-28.
- 2) Sandborn WJ et al., *N Engl J Med*. 2005; 353: 1912-25.
- 3) Parikh A et al., *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 1470-9.
- 4) Sandborn WJ et al., *N Engl J Med*. 2012; 367: 616-24.
- 5) Löwenberg M et al., *Curr Gastroenterol Rep*. 2013; 15: 311.

(飯島英樹)