

総 説

分子標的治療薬の現状の課題と将来展望

服部裕一

Molecular-targeting therapeutic agents: current issues and promising vista

Yuichi HATTORI

要 旨

抗がん剤を用いてがん細胞を殺傷する化学療法は、がん細胞だけでなく、正常な細胞にも影響が及びやすく、不都合な副作用が一定程度発生することは不可避である。長年の研究の進歩により、標的とすべき遺伝子やタンパク質が分子レベルでわかるようになった結果、分子標的治療薬が登場した。すなわち、分子標的治療薬は、がん細胞に多く見られたり、がんの増殖に関係したりする分子に標的を定めて開発された薬物群であり、正常な細胞への影響が少ないとされているが、薬剤ごとに特徴的な副作用が知られているので、注意が必要である。分子標的治療薬の中には、がん細胞に直接作用するだけでなく、がん栄養を送る血管の新生を阻害する作用を持つものもあり、また、発症したがんでは、がん細胞が免疫機能にブレーキをかけて本来の力を発揮できないようにしていると考えられているが、免疫チェックポイント阻害薬のように、がん細胞が免疫にかけているブレーキを外す作用を持ち、免疫が本来持っている機能を回復させ、がんを抑えようとする治療薬も含まれる。分子標的治療薬による薬物療法は、時に治療期間が長くなり、そのため身体的な副作用以外に高額な費用負担という経済的副作用があり、臨床医の治療選択にも影響する。本稿は、現在の多様な分子標的治療薬の中から、その歴史的意義のある、あるいは存在意義を高めたいいくつかを紹介しながら、今後のがん治療の化学療法概念を大きく変えていくであろうその果たす役割について考察する。

Abstract

Traditional chemotherapy has been the hallmark of cancer treatment, but chemotherapeutic agents not only kill cancer cells but also affect some of healthy cells in the body. Over the last two decades, a new generation of cancer treatment has come to the forefront, *i.e.*, molecular-targeted cancer therapies using monoclonal antibodies and small-molecule inhibitors. Molecular-targeting therapeutic agents block specific proteins or genes that help cancers grow and spread. Since they focus on specific molecular changes which are unique to a particular cancer, molecular-targeted cancer therapies may be more specifically beneficial for many cancer types, including lung, breast, colorectal, leukemia, and lymphoma. Moreover, recent advances have made it possible to analyze and to tailor treatment to an individual patient's tumor. For some types of cancer, molecular-targeted cancer therapies may work better than other treatments such as traditional chemotherapy. However, despite highly successful improvements of survival rates, limitations due to tumor heterogeneity, primary and acquired therapy resistance, immune evasion, and economical considerations will need to be overcome. This review article provides an overview of the up-to-date knowledge regarding molecular-targeted cancer therapies.

Key words: cancer therapy, molecular-targeting therapeutic agents, monoclonal antibodies, small-molecule inhibitors

■はじめに

従来の化学療法として悪性腫瘍に使用される抗がん剤は、ちょうど畑の雑草を駆除するためにヘリコプターで薬を散布するような方法であり、それによって広い範囲を全面的に雑草を駆除することはできるが、雑草ではない正常な部分にも悪い影響を及ぼしてしまうことで、重

大な有害事象を引き起こすリスクを有する。問題となる雑草だけをピンポイントでやっつけようとするのが分子標的治療薬であり¹⁾、特定の分子構造のみを標的にして作用するように作られた新種の抗がん剤、がん細胞の特異抗原に結びつくモノクローナル抗体を使うミサイル療

(受稿2019.9.27 / 受理2019.10.4)

富山大学名誉教授

北海道医療大学がん予防研究所客員教授

法、がんの成長に必要な仕組みを攻撃するシグナル伝達阻害薬や血管新生阻害薬など様々な分子標的治療薬が登場しつつある。すなわち、従来の抗がん剤とは異なり、がん細胞の発生や増殖にとって、アキレス腱ともいえるような分子を標的として、それに作用するように設計された薬物群であり、剤形から、主に注射薬である抗体製剤と、主に内服薬であってがん細胞に特異的なシグナル分子を阻害する小分子化合物に分けられる。近年、抗悪性腫瘍薬として開発されている薬剤の多くが分子標的治療薬であり、2019年1月の時点で、68種もの分子標的治療薬が、本邦で製造販売承認されている²⁾。がん細胞に特異的な分子を標的とするため、従来の抗がん剤に比べて、骨髄抑制が生じにくいなど、副作用が著しく少ないことが期待されるが、それでも100%安全というわけではなく、間質性肺炎や動脈血栓症など重篤な有害事象が生じたりすることもある。

本稿は、現在の多様な分子標的治療薬の中から、その歴史的意義のある、あるいは存在的意義を高めたいいくつかを紹介しながら、医師・医療従事者の方々にも役立つような最新で有用な分子標的治療薬の知識を提供できるような形で総説としてまとめたものであり、今後のがん治療の化学療法概念を大きく変えていくであろうその果たす役割について考察していきたい。

■「夢の新薬」として登場したゲフィチニブ

ゲフィチニブ (gefitinib, イレッサ[®]) は、がん細胞の表面に過剰発現しているEGFR (上皮増殖因子受容体) チロシンキナーゼを選択的に阻害する小分子化合物として開発された。EGFRは、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内チロシンキナーゼドメインからなり、EGFRにEGFが結合すると、EGFRは二量体を形成し、チロシンキナーゼが活性化される。その結果、受容体の自己リン酸化が起きて、情報伝達カスケードが作動し、がん細胞の増殖、アポトーシス阻害、血管新生を引き起こす。ゲフィチニブは、EGFRの細胞内チロシンキナーゼドメインへの結合をATPと競合することによって、受容体の自己リン酸化を阻害する (図1)。

ゲフィチニブは、ほかに抗がん剤の治療効果がなく、手術不能または再発の非小細胞肺癌を適応として、その承認前から、「副作用の少ない抗がん剤」とか「通院治療で使用できる」などの宣伝が先行し、「夢の新薬」として医療現場や患者の期待を集める中で、承認申請から異例の5ヶ月余りの早さで審査が行われ、2002年7月22日に世界に先駆けて日本で製造承認され、8月30日には保険適応となった。その背景には、それまで医薬品の審査を担当していた国の組織である審査センターの独法化に伴い、新薬の承認のための審査を迅速に進めることにしたので、ゲフィチニブはその先駆けとされたといわ

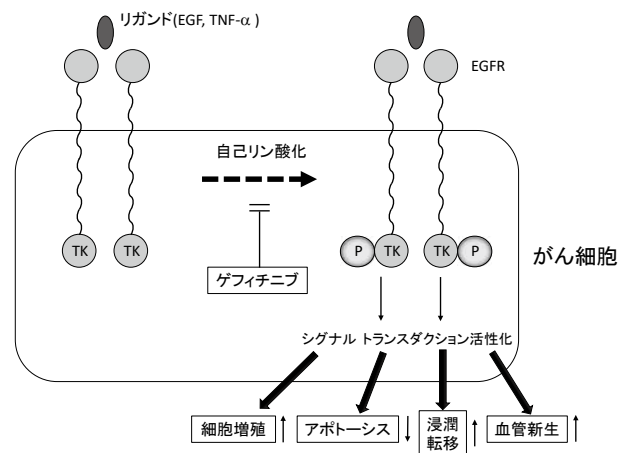


図1. EGFRにEGF, TGF- α などのリガンドが結合すると、EGFRは二量体化し自己リン酸化を起こして、さらに細胞内のシグナル伝達を活性化して核内にシグナルを伝達し、その結果、細胞増殖、アポトーシス抵抗性、血管新生、浸潤・転移などが起こる。ゲフィチニブは、EGFRのリン酸化を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。

れる。

しかしながら、2005年に発表されたPhase III trailsであるISEL (IRESSA Survival Evaluation in Lung cancer) スタディの解析結果では、ゲフィチニブは、全症例を対象とした解析および腺がん症例を対象とした解析においてプラセボに比較し生存期間を有意に延長しないことが示された³⁾。この報告もあって、米国ではゲフィチニブは2003年にFDAで承認されたものの、2005年6月には本剤の新規使用を原則禁止とした。また、アストラゼネカは欧州医薬品局 (EMA) への承認申請を取り下げている。にもかかわらず、342例の東洋人のサブセット解析では、ゲフィチニブ群で生存期間が改善することが示唆され、また、374例の非喫煙者を対象としたサブセット解析でも同結果が得られた。さらに、2004年に米国からEGFRの遺伝子変異がゲフィチニブの感受性予測因子である報告がなされ、遺伝子変異を有する症例の背景因子がゲフィチニブの奏功予測因子であり、非喫煙者、腺がん、女性、日本人と相関することが示されている⁴⁾。すなわち、EGFRに変異がある患者は、受容体の形がゲフィチニブと結合しやすい形になっているので、効果が高まると考えられ、日本や韓国など東アジアの人種で、女性、腺がん、喫煙歴がない患者は、変異が比較的多く、ゲフィチニブの効果が期待できる。

ところが、ゲフィチニブをめぐっては、2002年7月の承認・販売直後から、投与患者が呼吸困難などの症状が出る間質性肺炎で死亡する例が続出した。投与後4週間以内に発症しやすく、日本において、ゲフィチニブ投与後8週間以内の急性肺傷害・間質性肺炎の発症率は約5.8% (193例/3322例)、死亡率は2.3% (75例/3322例)であり、国内服用患者4000人以上での追跡調査では、発症

者は約4%、死亡者は約1.6%であった。また体力低下を示すPerformance Status (PS) 2以上、喫煙歴のある人、すでに間質性肺炎を合併している人、化学療法を受けたことのある人では肺傷害が起こりやすいことが示唆された。また、ゲフィチニブ投与12週以内の肺傷害の発症率は、化学療法による肺傷害の発症率の1.9倍(4.0%対2.1%)、背景因子を調整すると3.2倍の高さであり、通常の化学療法に比べても肺傷害が起こりやすいことが明らかとなった⁵⁾。ただし、欧米では肺傷害はほとんど問題になっておらず、ISEL試験では、ゲフィチニブ投与群で3%、プラセボ投与群で4%の発症率であり、ゲフィチニブにより肺傷害のリスクは増えていない³⁾。ゲフィチニブによる肺傷害には民族差がある可能性がある。

ゲフィチニブは使用しているうちに効き目が弱くなり、この耐性が起きると肺がんの病状は再び進むことになる。がん細胞は酵素で核にシグナルを送ることで増殖するが、耐性が起こるのは、ある酵素の働きを分子標的薬で止めても、時間経過とともに他の酵素により増殖のシグナルを送る仕組みを確立してしまうためであると考えられている。名古屋大学医学部・高橋教授のグループは、がん細胞の増殖を助ける遺伝子ROR1に着目し、ROR1が細胞膜に作ったくぼみに耐性に関わる酵素が複数集まり、がん細胞の増殖を支えていることを発見した。肺腺がん患者の細胞を使った実験により、ROR1の活動を抑えようとくぼみができず、耐性が起こった細胞でもROR1の活動を抑えたとその後の増殖が約8割抑えられることが確認された⁶⁾。

■トラスツズマブによるエビデンスの創出

通常乳がんの進行はとても遅く、直径1センチになるのに10年くらいかかるとされるが、「HER2 (ヒト上皮増殖因子受容体2型) タンパク」という受容体を持っていると増殖が早い。乳がん患者の25~30%はHER2が過剰に存在している。トラスツズマブ (trastuzumab, ハーセプチン[®]) は、HER2に結合し増殖を阻害する(図2)。

H0648g試験は、HER2陽性転移性乳がんのファーストクラス化学療法に抗HER2モノクローナル抗体であるトラスツズマブを併用することの有効性を示した分子標的治療薬時代の幕開けを象徴する臨床試験である⁷⁾。この試験では、HER2陽性転移性乳がんに対して、トラスツズマブ+AC (ドキソルビシン+シクロホスファミド)、トラスツズマブ+パクリタキセルは、トラスツズマブを併用しないものより、腫瘍縮小効果が有意に認められ、生存期間中央値は、化学療法のみで20.3ヶ月、トラスツズマブ併用で25.1ヶ月に延長した。この試験が論文で報告された2001年以降、次々と分子標的治療薬が登場し、数多くの臨床試験が実施され、さまざまながんの標準治療が書き換えられる契機となった。HER2陽

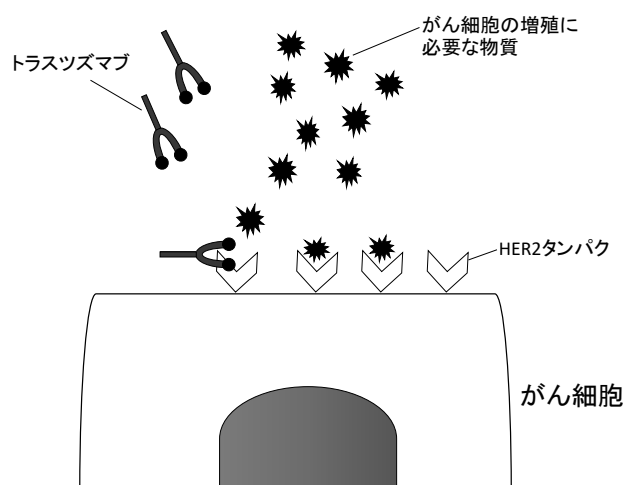


図2. トラスツズマブの作用と仕組み。トラスツズマブはがん細胞表面上にあるHER2タンパクに結合し、がん細胞の増殖に必要な物質を取り込めないようにする。

性転移性乳がんのファーストライン治療としては、2012年に、CLEOPATRA (Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab) 試験の結果が報告され⁸⁾、化学療法+トラスツズマブに、別の抗HER2モノクローナル抗体であるHER2の二量体化を阻害するペルツズマブ (pertuzumab, パージェタ[®]) を併用することの有効性が証明され、新たな標準治療として確立された。この試験では、化学療法に2つの抗HER2モノクローナル抗体であるトラスツズマブとペルツズマブを併用することで、生存期間中央値は56.5ヶ月まで延長した。

トラスツズマブは、転移性乳がんではHER2陽性が適応となるほか、また術後化学療法でも再発を半減すると報告されている。治療切除不能な進行・再発のHER2陽性胃がんでもトラスツズマブは有効とされる。

トラスツズマブの副作用として、最も現れやすいのは、発熱と悪寒で、3人に1人の割合で発症する。重篤なものとして、重度のinfusion reaction (アナフィラキシーや肺障害など) や、心機能の低下が知られている⁹⁾。トラスツズマブは、導入当初からアントラサイクリン系薬剤との併用にて有意にNYHA分類III-IV度の重症の心不全が16%も出現したという報告がある。トラスツズマブを含む治療を受けた約5%の患者で収縮機能障害が、1%の症候性心不全が発生するとされる。トラスツズマブによる心機能障害は数週間から数か月以内で発現し、左室収縮機能障害の症状は軽度から中等度であり、通常トラスツズマブ治療終了から約6週で、適切な心不全の治療にて改善がみられ、症状が改善すれば、再投与も通常可能である。トラスツズマブによる心毒性は、アントラサイクリン系のそれとは違い、心筋細胞の傷害をきたすわけではなく、一般に可逆性であるとされ、投与量依存性はない。心毒性の機序はわかっていないが、ミトコ

ンドリアのアポトーシス経路の活性化などが考えられている。HER2経路ががん細胞だけでなく心筋細胞の生存経路として発現しており、アントラサイクリン系薬剤の投与などを受けた際、この経路が活性化して心筋細胞の生存を促進するところに、トラスツズマブが投与された場合にその経路を遮断してしまうことが機序として推定されている。トラスツズマブの心毒性のリスク因子は、心血管疾患の併存、高血圧・糖尿病・高脂血症・肥満、高齢、以前の心毒性のある治療の既往（縦隔への放射線照射）などである。現状では、ほとんどの患者が以前アントラサイクリン系薬剤を投与されていることが多く、トラスツズマブの心毒性はアントラサイクリン系薬剤関連による心毒性の悪化を含んでいる可能性がある。

次世代抗体医薬として、ADC(antibody-drug conjugate；抗体-薬物複合体)の研究開発が進んでいる。ADCは、がん細胞に高発現している抗原に対して高い親和性を持つ抗体に殺細胞効果のある低分子薬物を結合させたもので、この抗原に対する高い親和性によりがん組織へ運ばれたADCの薬物は、がん組織に到達した後、徐々に放出されるように化学修飾されている。そのため、薬物は抗体に結合している間は毒性を示さず、放出されたときにのみ毒性を示すので、正常組織を壊しにくく、副作用を低減させる効果もある。T-DM1(カドサイラ[®])は、トラスツズマブとエムタンシンを結合させたADCで、エムタンシンは細胞内に入りチューブリンに結合し重合を阻害することで細胞毒性を発揮するが、トラスツズマブが乳がん細胞に過剰に発現しているHER2をターゲットとするため、エムタンシンは腫瘍細胞に選択的に送達される。EMILIA試験は第III相無作為化比較臨床試験であり、トラスツズマブとタキサンで既治療の991名の切除不能な局所進行性または転移性HER2陽性乳がん患者がトラスツズマブエムタンシン群とカペシタピンおよびラパチニブ併用療法群に割り付けられた。その結果、トラスツズマブエムタンシン群では無増悪生存期間および全生存期間が有意に延長し、その安全性も確認された¹⁰⁾。

トラスツズマブは、特許が切れた医薬品であることから、そのバイオシミラーが最近国内で承認された。バイオシミラーとは、ジェネリック医薬品に相当するバイオ医薬品のことであるが、後発医薬品の規制要件とは異なり、先行バイオ医薬品と同等・同質の品質、安全性かつ有効性を有することが条件とされ、ジェネリック医薬品では必要とされない治験を行って、先行バイオ医薬品と同等・同質の安全性および有効性が証明されなければならない。このような条件から、承認までのハードルは決して低くないため、ジェネリック医薬品では一般に先行医薬品の60%以下に設定される薬価も、バイオシミラーでは原則として70%ほどの薬価になるまでのことが多い²⁾。

■慢性骨髄性白血球病治療成績を一変させたBCR/ABL阻害薬

慢性骨髄性白血球病(CML)は、成人白血球の約20%を占め、わが国では、毎年、10万人に1人程度の頻度で発症している¹¹⁾。CMLの場合には、白血球ががん化して白血球細胞となっても、正常の白血球とほぼ同じ働きをする上にゆっくりと進行するため、初期の段階ではほとんど症状がない。慢性期では、血球が必要以上に作られることにエネルギーが費やされ、体重減少や微熱を呈したり、脾臓が腫大し、腹部膨満感や胃部不快感を訴えることがあるが、多くは自覚症状に乏しく、そのため健康診断などで白血球数の増加を指摘され、偶然見つかる場合が半数以上を占める。しかし、治療せずにいると、慢性期はやがて急性期に移行する。急性期では細胞の増殖だけではなく分化にも障害が起こり、未熟な芽球が増加する。急性期に進行すると、未熟な細胞が増加し正常な血球が減少し、その結果、貧血・感染症・出血など急性白血球と同様の症状が起こり、発熱・骨の痛み・肝臓や脾臓の腫脹なども認められることがある。急性期に移行したCMLは予後が極めて不良とされる。慢性期の治療は、以前は、大量の抗がん剤や全身への放射線照射によって、体内のCML細胞を正常造血幹細胞と一緒に殺してしまい、その後、他人から新しい造血幹細胞を移植するという同種造血幹細胞移植が標準的に行われていた。

CML患者の95%以上でフィラデルフィア染色体と呼ばれる特殊な遺伝子が見つかり、CMLの原因となる遺伝子はこの遺伝子の上にある。ヒトには46本の染色体があるが、フィラデルフィア染色体はこのうち9番目の染色体と22番目の染色体が途中から切れて入れ替わってつながったものである。2つの染色体がつながる時、それぞれの染色体の切り口にあった、BCRという遺伝子とABLという遺伝子が1つになってBCR-ABL遺伝子という新しい遺伝子ができる。これがCMLの原因となる特殊な遺伝子である。フィラデルフィア染色体上に形成されたBCR-ABL融合遺伝子からつくられるタンパク質は、高いチロシンキナーゼ活性を有し、血液細胞を過剰に増殖させる働きがあるため、CMLを発症させる(図3)。すなわち、この遺伝子によって作られる蛋白は、「白血球細胞を作れ」という指令を絶え間なく出し続け、そのため、体内では白血球細胞がどんどん作られてしまう。

イマチニブ(imatinib, グリベック[®])は、ABLチロシンキナーゼ阻害剤であり、CMLを高率に寛解導入できる。イマチニブの登場により、それまで発症から4~5年経つと約半数が急性転化して死亡していたのが一変して、5年経過しても90%が、良好な状態を保てるようになった。

イマチニブはまた急性リンパ性白血球病(フィラデルフィア染色体陽性)にも効果がある。さらに、PDGF受

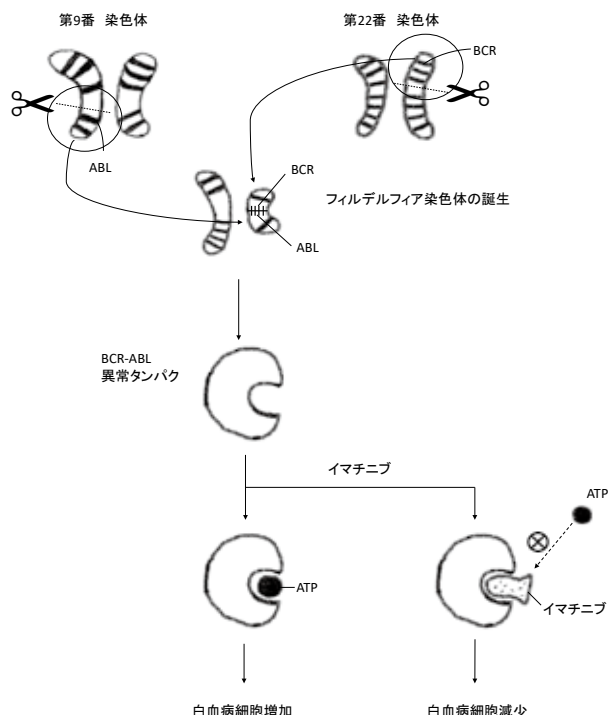


図3. CMLにおける白血球細胞の発生・増殖機構とイマチニブの作用点。

容体や*c-kit*のチロシンキナーゼ活性も抑制し、GIST（消化管間質腫瘍）は、*c-kit*、PDGFR α 遺伝子の変異をもつものがあり、イマチニブは進行再発GISTの標準治療薬になっている。

初発CML症例に対するこれまでの標準治療法はイマチニブであったが、第二世代ABLチロシンキナーゼ阻害薬であるニロチニブ（nilotinib, タシグナ[®]）、ダサチニブ（dasatinib, スプリセル[®]）がそれぞれの第III相臨床試験においてイマチニブより高い効果を示し¹²、現時点ではイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブの3種類がNCCN（National Comprehensive Cancer Network）の治療ガイドラインにて第一選択薬として推奨されている¹³。ABLチロシンキナーゼ阻害薬としての構造を比較するとニロチニブはイマチニブと構造上の類似性が認められるが、ダサチニブはまったく異なった化学構造を有しており、この化学構造の相違が標的分子の違いとなる（図4）。ニロチニブはイマチニブよりもさらにABLに対して選択的に阻害する薬剤として登場した。一方、ダサチニブは多数のキナーゼをoff-targetとして阻害する。標的となるキナーゼの違いが副作用のプロファイルの違いになる。第二世代チロシンキナーゼ阻害薬の長期毒性はイマチニブよりも重篤なものが多く、副作用管理が重要であり、長期的な安全性はイマチニブのほうが高い。ニロチニブの代表的な副作用としては、肝機能障害、ビリルビン値の上昇、QTc時間の延長、高リパーゼ血症、高血糖が挙げられる。さらに近年、PAOD（末梢動脈血

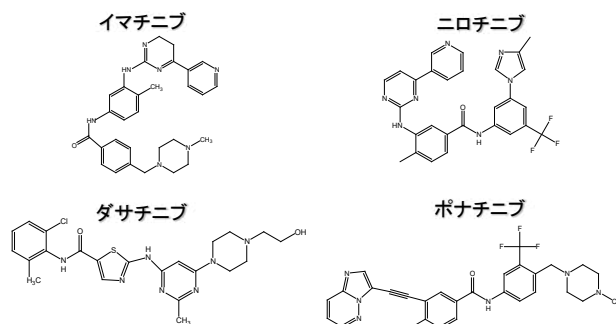


図4. BCR/ABL阻害薬の化学構造。

管閉塞症）が報告され、ハイリスク症例では注意喚起が必要である。ダサチニブの代表的な副作用には、胸水貯留をはじめとして、出血傾向、肺高血圧と、生命予後に重篤なものがあり、長期投与例では厳重な管理が必要である。

BCR-ABL融合遺伝子に「T315I」という変異がある場合、第一世代、第二世代いずれの薬を使っても効果はないが、2016年11月、この「T315I」変異に対しても効果があるとされる第三世代ポナチニブ（ponatinib, アイクルシグ[®]）という薬が登場し¹⁴、保険承認された。ただし、ポナチニブも効果が強力な一方で、心血管系の有害事象には注意が必要で、使う量や期間によっては、心筋梗塞や脳梗塞といった血管閉塞性の合併症を発症する危険性を有している。

■抗VEGF薬の臨床応用

血管新生は、もともとFolkmanらが提唱し始めた腫瘍発育における栄養血管の新生に関する研究という形で学問が進歩してきたが¹⁵、その後、複数のグループによってVEGF（血管内皮細胞増殖因子）が発見・同定された¹⁶。VEGFは、血管形成の一連の過程で血管内皮細胞に特異的に作用する重要な増殖因子であり、また、血管透過性亢進因子の2つの性質をもつ物質である¹⁷。さらにVEGFは、管腔形成の促進や内皮細胞の遊走などの作用のほか、腫瘍血管における病的血管新生に重要な役割を果たす。このことから、米国Genentech社でモノクローナル抗VEGF抗体であるベバシズマブ（bevacizumab, アバスチン[®]）が開発され、進行性大腸がん患者を対象とした第III相臨床試験が行われた結果、著しい延命効果をもつことが明らかとなり¹⁸、2004年2月に米国で新規がん薬として認可された。

わが国では、ベバシズマブは、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん、扁平上皮がんを除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌のほか、手術不能または再発乳がん、悪性神経膠腫、卵巣がん、進行または再発の子宮頸がんが適応とされる。進行・再発の大腸がんに対して、最初に選択される第一治療はFOLFOX療法

(5-FU持続注入+レポポリナート+オキサリプラチン)あるいはFOLFIRI療法(5-FU持続注入+レポポリナート+イリノテカン)であるが、これにベバシズマブを上乗せして使われている。また、進行・再発の非小細胞肺がんで、パクリタキセル+カルボプラチンにベバシズマブを併用すると増悪・死亡のリスクが39%減少するが、扁平上皮がんでは肺喀血のリスクが高いため使われない。有害事象として、出血、高血圧、蛋白尿、血栓症などに注意が必要である。

アフリベルセプトベータ (afibercept beta, ザルトラップ[®]) は、VEGF受容体のVEGF結合領域とヒトIgG1Fc領域を結合させた蛋白で、VEGFに結合してその働きを抑えることにより、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんに適応される。VEGF受容体は、これまでにVEGF受容体-1 (Flt-1), VEGF受容体-2 (KDR/Flk-1), VEGF受容体-3 (Flt-4)が報告されており、VEGF受容体-1と-2は脈管形成、血管新生や病的血管新生に中心的役割を果たし、VEGF受容体-3はおもにリンパ管新生を制御している¹⁹⁾。VEGF-2に対する特異的なモノクローナル抗体であるラムシルマブ (ramucirumab, サイラムザ[®]) は、VEGF受容体-2活性化を抑制することで腫瘍血管新生を阻害する。胃がん、肺がん、大腸がんなどで効果が認められており、治癒切除不能な進行・再発のケースに使用されている。アキシチニブ (axitinib, インライタ[®]) は、VEGF受容体-1, -2, -3の阻害薬で、転移性の腎細胞がんにも用いられている。

加齢黄斑変性は、網膜の中心部に異常がおきるため、新生血管からの出血や水のもれが原因で網膜が傷み、視力低下が進行する眼科領域の疾患である^{20), 21)}。新生血管の成長を抑えることができればさらなる視力低下を防ぐことができるため、わが国では、2004年に登場したPDT(光線力学的療法)に続く新しい治療法として、2008年11月と2009年4月に2種類の抗VEGF抗体ベガブタニブ (pegaptanib, マクジェン[®]) とラニビズマブ (ranibizumab, ルセンチス[®]) が認可され、抗VEGF抗体の注射薬による治療が可能になった。現在は加齢黄斑変性に対して、PDTと抗血管新生薬療法の2つの治療法をさまざまに組み合わせて治療を行なうようになっている。現在、抗VEGF抗体の注射薬として、ベガブタニブとラニビズマブに加え、2012年に承認認可されたアフリベルセプト (afibercept, アイリーア[®]) が、滲出型加齢黄斑変性や本邦で頻度の高いポリープ状脈絡膜血管症の視力良好例では、その単独療法が第一選択となっている。一方で、医師の裁量のもと、大腸がんに対する治療薬である抗VEGF抗体ベバシズマブが、滲出型加齢黄斑変性以外の血管新生黄斑症、網膜静脈閉塞症、糖尿病網膜症、血管新生緑内障、未熟児網膜症など、VEGFが病態に関与する眼疾患に対して頻用されている。ベバ

シズマブは、二量体であることを除けばラニビズマブと同じ特異性を持つモノクローナル抗体で、滲出型加齢黄斑変性に対しても同等の効果を持つことがCATTStudyで示されている²²⁾。他の抗VEGF薬に比べて薬価が低いことが大きな利点で、経済的な理由から治療継続を断念せざるを得ないようなケースを救済でき、実際、米国ではベバシズマブが医療保険でカバーされている。

■免疫チェックポイント阻害薬によるがん免疫療法

1960年代後半から始まったがん免疫療法とは、がんを攻撃する体内の免疫細胞を使って治療を行っていく療法で、現在に至るまで様々な形で進化してきた。第3世代までの免疫療法は、患者自身の免疫力の底上げをする非特異的免疫療法で、第1世代は細菌・キノコ由来の免疫療法剤、第2世代はサイトカイン療法、第3世代はNK細胞など活性化リンパ球療法であった。第4世代である樹状細胞ワクチン療法は、特異的免疫療法といわれ、がん細胞に絞って集中的に攻撃する治療法であったが、いずれの世代の免疫療法も治療効果の面では必ずしも順風満帆なものではなかった。

がん細胞は、細胞の構成成分を抗原として細胞表面に提示している。T細胞は細胞表面に提示されたこれらの抗原を認識することによって、攻撃するかどうかを決定している。がん細胞が提示している抗原には、自己に由来する分子と、がん細胞の遺伝子不安定性によって生じた遺伝子変異に由来する分子がある。遺伝子変異によって生じた分子は、免疫系がこれまで出会ったことがない分子であるため、がん細胞に特異的な新たな抗原 (neo-antigens), すなわち異物として認識され、強いT細胞応答が誘導されるため、これらの抗原を多く発現している場合は、免疫チェックポイント抗体治療が効果を発揮しやすい。一方、免疫編集によってこのような免疫原性が高い異物として認識されるような抗原を脱落させたがん細胞も存在し、このような場合は免疫チェックポイント抗体治療が効果を発揮しにくい。すなわち、がん細胞は、neo-antigenを多く発現し、T細胞がready-to-goの状態であるにも関わらず、制御性T細胞や免疫チェックポイント分子などの免疫抑制機構を活用して増殖しているようながん細胞と、がん細胞自身が免疫系に認識されないように免疫原性の高い抗原を脱落させ、自己もどきとなることで免疫系から逃避しているがん細胞の二つに大別できる²³⁾。

T細胞に発現する免疫チェックポイント受容体であるPD-1 (programmed death-1) は、抗原提示細胞表面のリガンドおよびがん細胞表面のリガンド (PD-L1またはPD-L2) と相互作用し、T細胞の活性化を抑制する(図5)、そのPD-1に対するヒト型モノクローナル抗体がニボルマブ (nivolumab, オブジーボ[®]) である²⁴⁾。1992年にこのPD-1を発見し、ニボルマブの開発

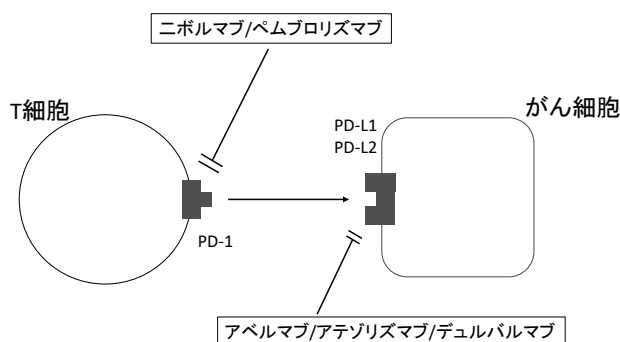


図5. T細胞に発現するPD-1はがん細胞表面のPDL-1またはPDL-2と相互作用しT細胞の活性化を抑制するが、免疫チェックポイント阻害薬によりT細胞に対するブレーキが外れる。

につなげた京都大学の本庶佑博士は、この免疫を抑える働きを阻害してがんを治療する画期的な免疫療法を確立し、がん治療に新たな道を開いた功績が評価され、2018年にノーベル医学生理学賞を受賞している。ニボルマブは、2014年7月4日に製造販売承認された当初は、悪性黒色腫（メラノーマmelanoma）に適応が限定されていたが、現在は、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能または転移性の腎細胞がん、再発または難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発または遠隔転移を有する頭頸部がん、治療切除不能な進行・再発の胃癌、そして悪性胸膜中皮腫にも使えるようになっている。ペムブロリズマブ（pembrolizumab, キイトルーダ[®]）は、同じ抗PD-1抗体薬であるが、ニボルマブは改変IgG4抗体であるのに対し、ペムブロリズマブはヒト化IgG4抗体である。親和性に関しては、ニボルマブが2.6 nM/K₂、ペムブロリズマブが29 pM/K₂と、ペムブロリズマブの方が親和性が高いが、親和性の高いことが必ずしも効果が上回るというわけではない。ニボルマブの副作用には、T細胞のブレーキ解除による免疫過剰反応と関係して、間質性肺炎、肝機能障害、甲状腺障害等がある。

アテゾリズマブ（atezolizumab, テセントリク[®]）は、がん細胞を死滅させるT細胞の攻撃を逃れるためにT細胞にブレーキをかけるがん細胞の表面のリガンドであるPD-L1に対する抗体である。BIRCH試験は、多施設共同非盲検シングルアームの第II相国際共同試験であり、PD-L1の発現が認められた局所進行または転移性の非小細胞肺癌患者667名を対象としてアテゾリズマブの有効性及び安全性を検証した試験であるが、本試験において、開発中のアテゾリズマブが、PD-L1陽性の局所進行または転移性の非小細胞肺癌患者の腫瘍を縮小し、患者のPD-L1発現量と抗腫瘍効果に、相関性があることを示された²⁵⁾。国内では、非小細胞肺癌を対象とした第II相国際共同試験および第III相国際共同試験、

膀胱がんを対象とした第III相国際共同試験、腎細胞がんを対象とした第III相国際共同試験に参加しているが、現在、アテゾリズマブは切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に適用されている。他に抗PD-L1抗体として、アベルマブ（avelumab, パベンチオ[®]）と、デュルバルマブ（durvalumab, イミフィンジ[®]）があるが、前者は根治切除不能なメラノーマがん、後者は切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法維持療法に用いられる。

イピリムマブ（ipilimumab, ヤーボイ[®]）は、Tリンパ球の細胞膜上にあり、リンパ球の活性化を抑えるCTLA-4という分子に対する抗体医薬として開発された。米国では2011年に承認されたが、本邦でも2015年になって根治切除不能な悪性黒色腫に、そして最近、根治切除不能または転移性の腎細胞がんにも適用となった。

ニボルマブは、承認当初の効能・効果が根治切除不可能な悪性黒色腫のみで、薬価算定には原価計算形式を用いたため、年470人程度の患者で採算がとれるように価格が高めに設定され、100 mgあたり約73万円という高額な薬価が定められたことから、患者1人で年間3,800万円ほどかかる計算になってしまう。2015年12月に肺がんにも使えるようになり、対象患者が約15,000人に拡大して販売額が急増し、2年に1度の薬価改定を待たずに特例市場拡大再算定によって、2017年から緊急的に半額に引き下げられた。さらに試行的に導入された費用対効果評価制度などにより、2018年11月からは約17万円に引き下げられたものの、高額薬剤としての課題を残していることには変わらない²⁾。

■ その他の分子標的治療薬とその臨床応用

上述した分子標的治療薬のほかに、がん細胞の生存、増殖、浸潤などに関わるシグナル分子を標的とした抗体医薬や小分子化合物が次々と開発され、臨床現場で用いられるようになっている。そのうちのいくつかを簡単に紹介する。

抗CD20抗体であるリツキシマブ（rituximab, リツキサン[®]）、オフアツムマブ（ofatumumab, アーゼラ[®]）、そしてオビヌツズマブ（obinutuzumab, ガザイバ[®]）は、それぞれCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、濾胞性リンパ腫に適応がある。アレムツズマブ（alemtuzumab, マブキャンパス[®]）は、リンパ球に発現するCD52に対する抗体で、慢性リンパ性白血病の腫瘍細胞にもCD52が発現しているため治療薬として利用されるが、正常T細胞も高度に減少するため日和見感染症への対策が必要となる。ダラツムマブ（daratumumab, ダラザレックス[®]）は、抗CD38ヒト型モノクローナル抗体で、直接抗腫瘍効果に加え免疫系活性を介して抗腫瘍効果を示し、再発または難治性の多発性骨髄腫に用いる。ブリナツモマブ（blinatumomab,

ビーリンサイト®)は、再発または難治性のB細胞性急性リンパ性白血病に対する治療薬で、CD19とCD3に二重特異性を示すT細胞誘導抗体で、白血病細胞に発現するCD19とT細胞に発現するCD3に結合し、免疫系が活性化される。

マルチキナーゼ阻害薬には、ソラフェニブ (sorafenib, ネクサバル®), スニチニブ (sunitinib, スーテント®), パゾパニブ (pazopanib, ヴォトリエン®), レゴラフェニブ (regorafenib, スチバーガ®), バンデタニブ (vandetanib, カプレルサ®), レンバチニブ (lenvatinib, レンビマ®)と数々が知られており、VEGFR, PDGFR, KIT, Raf, RETなど複数のキナーゼを阻害する。阻害されるキナーゼの種類によって効果も副作用も多様であるが、根治切除不能または転移性の腎細胞がんや、肝細胞がん、甲状腺がんなどに適用される。

ボルテゾミブ (bortezomib, ベルケイド®), カルフィルゾミブ (carfilzomib, カイプロリス®), イキサゾミブ (ixazomib, ニンラーロ®)は、プロテアソームを阻害することで、がん細胞の複数の細胞内シグナル伝達系に作用して抗腫瘍効果を発揮するが、NF- κ B経路の抑制作用が重要であると推測されている。プロテアゼ阻害薬は、主に多発性骨髄腫が治療対象となるが、ボルテゾミブは末梢神経障害や肺障害に注意が必要であり、カルフィルゾミブはボルテゾミブより末梢神経障害が少ないと報告されている。

JAKファミリーは、サイトカインおよび増殖因子がそれらの特異的受容体を活性化したときのシグナル伝達に重要な役割を果たしている。ルキシロチニブ (ruxolitinib, ジャカビ®)は、JAK1およびJAK2を選択的に阻害するチロシンキナーゼ阻害薬であり、JAK-STAT経路のシグナル伝達を抑制する。骨髄線維症と真性多血症が適応となるが、骨髄線維症では脾腫や全身症状の改善が期待できる。重大な副作用として骨髄抑制があり、急な中止により離脱症状を起こすことがある。

抗生物質ラパマイシンの標的分子として発見されたmTOR (mammalian target of rapamycin)は、グルコースやアミノ酸などの栄養源を感知し、細胞の増殖や代謝、生存における調節因子の役割を果たすセリン/スレオニン・キナーゼである。mTORはがん細胞の増殖につながる細胞内のシグナル伝達に働き、これが活性化することでがん細胞の増殖が亢進することから、エベロリムス (everolimus, アフィニトール®)とシロリムス (sirolimus, ラパリムス®)は経口mTOR阻害薬として、テムシロリムス (temsirolimus, トーリセル®)は点滴用mTOR阻害薬として、根治切除不能または転移性の腎細胞がんなどに用いられる。

■おわりに

1990年代の後半から導入された分子標的治療薬は、がん治療の新しい薬物療法として注目を集めるようになった。分子標的治療薬は、従来の抗がん剤ががん細胞だけではなく正常細胞も破壊してしまうのに対し、がん細胞の増殖に関わる特定の分子を狙いを定めて攻撃したり増殖を抑えたりすることで、抗がん剤と比べ副作用が少ない「夢の新薬」ともはやされた時期もあった。分子標的治療薬の多くは、事前に効果予測バイオマーカーの有無を調べることで、効果が期待できるかどうかを判定することが可能である。手術や生検で採取した組織を用いて、遺伝子変異や特定のたんぱく質の発現の有無を、白血病や悪性リンパ腫などの血液がんの場合には、採血や検査で採取したリンパ節などの組織を使い効果予測バイオマーカーの有無を調べることができる。一方、副作用に関しては、一般的な抗がん剤とは違った有害事象が出ることがわかってきており、中には嚴重な注意が必要なものもあることから、それぞれの分子標的治療薬の特徴的な有害事象を理解し、適切に対応することが求められる。さらに、分子標的治療薬の中には、高い薬価であることが世界的に問題となっている。わが国では、承認された分子標的治療薬の薬剤費は、国民皆保険制度のもとで保険償還されており、また、高額療養費制度があることから患者本人の支払額は所得や年齢に応じて上限がされていて、先進的ながん治療をより多くの患者に届けるべき仕組みが出来上がっている。しかしながら、今後、さらに次々と登場するであろう治療の選択肢を広げる新しい分子標的治療薬の薬価の高額化は、逼迫する公的医療保険制度の持続可能性という点では大きな課題となる。

■著者の利益相反 (Conflict of Interest: COI)

本論文発表にあたり開示すべき利益相反状態関係にある企業などはない。

■謝辞

富山大学医学部分子薬理学講座教授定年退官を記念して、寄稿の機会を与えてくださいました富山大学医学会誌編集委員長の奥寺敬教授に厚く感謝申し上げます。本総説の執筆にあたり、丁寧なご助言をいただきました北海道医療大学がん予防研究所副所長である小林正伸教授に心より御礼申し上げます。また、本稿の作成にあたり、執筆サポートに関与していただいた西谷千鶴さんと武田真衣さんに感謝の意を表させていただきます。

■文献

- 1) 西尾和人, 西條長宏: がんの分子標的と治療薬事典 羊土社 2010.

- 2) 浦部晶夫, 島田和幸, 河合眞一: 今日の治療薬 解説と便覧 2019 南江堂 2019.
- 3) Thatcher N., Chang A., Parikh P., et al: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* **366**: 1527-1537, 2005.
- 4) Pao W., Miller V., Zakowski M., et al: EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 13306-13311, 2004.
- 5) 工藤翔二, 吉村明修: 抗癌剤による肺障害 —その現状と問題点— 癌と化学療法 **33**: 881-886, 2006.
- 6) Yamaguchi T., Yanagisawa, K., Sugiyama, R., et al: NKX2-1/TITF1/TTF-1-induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell* **21**: 348-361, 2012.
- 7) Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **344**: 783-792, 2001.
- 8) Baselga J., Cortes J., Kim S.B., et al: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* **366**: 109-119, 2012.
- 9) Nemeth B.T., Vaga Z.V., Wu W.J., et al: Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br J Pharmacol* **174**: 3727-3748, 2017.
- 10) Verma S., Miles D., Gianni L., et al: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* **367**: 1783-91, 2012.
- 11) Tamaki T., Dong Y., Ohno Y., et al: The burden of rare cancer in Japan: application of the RARECARE definition. *Cancer Epidemiol* **38**: 490-495, 2014.
- 12) Kujak C., Kolesar J.M.: Treatment of chronic myelogenous leukemia. *Am J Health Sys Pharm* **73**: 113-123, 2016.
- 13) O'Brien S., Radich J.P., Abboud C.N., et al: Chronic myelogenous leukemia, Version 1, 2014. *J Natl Compr Canc Netw* **11**: 1327-1340, 2013.
- 14) Wehrle J., van Bubnoff N.: Ponatinib: A third-generation inhibitor for the treatment of CML. *Recent Results Cancer Res* **212**: 109-118, 2018.
- 15) Folkman J.: Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* **19**: 331-358, 1974.
- 16) Ferrara N., Houck K., Jakeman L., et al: Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* **13**: 18-32, 1992.
- 17) 新谷理, 室原豊明: 血管新生因子 VEGF *J Jpn Coll Angiol* **46**: 289-295, 2006.
- 18) Sparano J.A., Gray R., Giantonio B., et al: Evaluating antiangiogenesis agents in the clinic: the Eastern Cooperative Oncology Portfolio of Clinical Trials. *Clin Cancer Res* **10**: 1206-1211, 2004.
- 19) Claesson-Welsh E.: VEGF receptor signal transduction -A brief update. *Vascul Pharmacol* **86**: 14-17, 2016.
- 20) 森隆三郎: 高齢者と加齢黄斑変性 *日老医誌* **51**: 330-335, 2014.
- 21) 小椋祐一郎, 高橋寛二, 飯田知弘: 黄斑疾患に対する硝子体注射ガイドライン *日眼会誌* **120**: 87-90, 2016.
- 22) Ying G.S., Huang J., Maguire, M.G., et al: Baseline predicts for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **120**: 122-129, 2013.
- 23) 竹内美子, 西川博嘉: がん免疫療法における制御性T細胞の意義 *腫瘍内科* **16**: 360-366, 2015.
- 24) Alsaab H.O., Sau S., Alzhrani R., et al: PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front Pharmacol* **8**: 561, 2017.
- 25) Peters S., Gettinger S, Johnson M.L., et al: Phase II trial atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). *J Clin Oncol* **35**: 2781-2789, 2017.