

シンポジウム

3. 分子標的薬が変える内科学

司会 産業医科大学第1内科学講座 田中 良哉

司会 慶應義塾大学リウマチ膠原病内科 竹内 勤

司会者のことば

近年、癌や免疫難病等の多くの内科疾患では、病態形成過程に中心的に介在する細胞表面抗原、サイトカイン、受容体、シグナル伝達分子等が解明され、ゲノムワイド関連解析により疾患関連遺伝子が同定され、治療標的とすべき分子が明確になってきた。さらに、分子標的薬を用いた治療により、副腎皮質ステロイド、抗癌薬、免疫抑制薬等の非特異的治療では到達できなかった高い治療目標を達成することが可能となった。

1975年にモノクローナル抗体技術を発表したKöhlerとMilsteinは、1984年にはノーベル医学生理学賞に輝いた。当時からモノクローナル抗体の癌、移植、難病等への治療応用が期待され、20世紀末から悪性腫瘍に対して、続いて自己免疫疾患、移植拒絶反応、さらには臓器特異的疾患、アレルギー疾患等に臨床応用が始まった。

また、生物学的製剤は点滴、注射で投与されるが、慢性骨髄性白血病におけるbcr-abl阻害薬の開発に引き続き、関節リウマチにおけるJAK (Janus kinase) 阻害薬等、内服可能な低分子化合物によるチロシンキナーゼ阻害薬等の分子標的治療の開発がこれらの分野でも進行し、多様な内科疾患の治療に新たなパラダイムシフトを齎しつつある。

本シンポジウムでは、造血器腫瘍領域、リウマチ性疾患、炎症性腸疾患、呼吸器領域、神経疾患、膠原病等の多彩な内科疾患を中心に、病態形成メカニズムの解明に基づいた分子標的薬がもたらした治療開発、治療戦略の進歩、その課題、さらに、将来展望等について最近の知見を紹介していただく予定である。

1) 造血器腫瘍領域の分子標的薬

九州大学大学院医学研究院・病態修復内科（第一内科） 赤司 浩一

分子標的薬は、病態の解析結果を基に設計段階から分子レベルで標的を定め創薬された薬剤である。血液学領域は、分子標的治療の先駆けとも言える分野であり、早くから細胞遺伝学的検査や分子遺伝学的検査が診療に取り入れられ、最初の分子標的薬とも言える前骨髄性白血病に対するATRA (all-trans retinoic acid) やPh陽性の慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ等、その治療体系を大きく変える薬剤が採用されて20年以上を経ている。造血は、造血幹細胞が自己再生しながら全ての血液細胞へ分化することでホメオスタシスが保たれているため、造血幹細胞レベルでの遺伝子異常の集積を背景として、造血器悪性腫瘍が発症する。したがって網羅的

遺伝子解析によって得られたゲノム・エピゲノム異常、シグナル異常、代謝異常がどのようにがん幹細胞化に関わっているか、そのメカニズムを解明しそれに基づいて治療薬が開発されている。分子標的候補には、がん幹細胞の自己再生に関わる機能分子、増殖に関わる分子、生存に関わる分子、それらの下流シグナル等が含まれるが、実臨床においては、それぞれの治療薬の位置づけや有害事象への対処等、さまざまな問題点を考慮してその使用を決定していく必要がある。本講演では、白血病、リンパ腫、骨髄腫等における最新の分子標的候補と標的薬開発の現状、さらに今後の方向性について概説する。

2) リウマチ性疾患治療の発展と今後の課題

北里大学膠原病・感染内科学 山岡 邦宏

リウマチ性疾患は関節リウマチを中心にサイトカインまたは細胞表面分子を阻害標的とした生物学的製剤によりこの20年でその治療アルゴリズムは大きく変化した。生物学的製剤に続く形でサイトカインが生物学的活性を發揮するのに必須である細胞内分子を標的とした低分子化合物 (JAK (Janus kinase) 阻害薬) が新たな分子標的療法として相次いで近年承認され、強直性脊椎炎や乾癬性脊椎炎等の脊椎関節炎を含めた他のリウマチ性疾患での有効性も示されている。これらの分子標的薬を用いた寛解を目指す治療が多くのリウマチ性疾患で推奨されており、

機能障害と日常生活への影響は最小限に抑制することが可能な時代となった。関節リウマチではTNF (tumor necrosis factor) とIL (interleukin)-6が、脊椎関節炎ではIL-17またはIL-23が病態の主座を担っていることが明らかとなってきた。JAK阻害薬は経口内服薬で阻害特異性は低く、多様なサイトカインを阻害する能力を持つ等生物学的製剤とさまざまな面で大きく異なるが、その治療効果は極めて高く、生物学的製剤を凌ぐ結果も報告されている。これらの高い有効性を有する薬剤をもってしても、リウマチ性疾患の治療を目指すには至っておらず、適切な治療を適切な患者に届ける試みも未だ達成されておらず今後の重要な課題である。また、

各演者の略歴は145～146頁に記載

分子標的薬はその性質上、感染症や悪性腫瘍等の有害事象とは常に表裏一体である。各薬剤の作用メカニズムにより副作用の特性も把握され、現在では多くの有害事象を予防することが可能

となってきたが、新たな課題も生まれている。本講演では、関節リウマチと脊椎関節炎を中心としたリウマチ性疾患に対する分子標的薬から見えてきた未来像と課題について議論する。

3) 分子標的治療薬登場による炎症性腸疾患診療のパラダイムシフト

杏林大学消化器内科学 久松 理一

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は Crohn 病と潰瘍性大腸炎からなる原因不明の慢性炎症性疾患であり、持続する腹痛や下痢等の症状により患者 QOL (quality of life) は著しく障害される。20~30 歳台での発症が多いため、就学、就労、結婚、妊娠・出産等さまざまなライフイベントが影響を受ける。IBD 治療への分子標的治療薬の導入はキメラ型抗 TNF (tumor necrosis factor)- α 抗体インフリキシマブが最初である。続いてアダリムマブ (ヒト型抗 TNF- α 抗体)、ゴリムマブ (完全ヒト型抗 TNF- α 抗体) が承認され、さらに二次無効例に対する増量や期間短縮投与が認められた。抗 TNF- α 抗体の成功は、複雑な腸管免疫機構の破綻によって生じる IBD がたった一つの分子を制御することで治療可能であることを証明した。そして、新たな作用機序を有する抗体製剤 (抗 IL (interleukin)-12/23p40 抗体 ; ウステキヌマブ, 抗 $\alpha\beta 7$ インテグリン抗体 ; ベドリズマブ) や低分子化合物や

ヌスキナーゼ阻害薬 (トファシチニブ) も続々と承認された。このような分子標的治療の進歩は IBD 治療のパラダイムシフトを引き起こした。患者の症状のみでなく、将来の手術や発癌リスクの抑制等長期的視点に立った診療がより重要視されるようになり、IBD の自然史そのものを改善しようとする機運が高まった。Treat to Target と称される目標を定めた治療戦略が提唱され内視鏡的寛解達成がより重要視されるようになり、内視鏡所見と相関性の高い便カルプロテクチンや血清ロイシンリッチ $\alpha 2$ グリコプロテイン等の新しいバイオマーカーも開発された。このような総合的な診療体系の変化を反映して、IBD の手術率は 2000 年を境に大きく改善された。現在も多くの分子標的治療薬が開発され続けており、今後は多くの選択肢の中から適切な薬剤を選ぶための薬剤選択バイオマーカーや臨床像による層別化が重要な課題となる。

4) 呼吸器領域における分子標的薬の現状

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野 (第二内科) 迎 寛

気管支・肺は直接外界と接し、有害な粉塵や病原体を含む外気に常にさらされるため、生体防御としての免疫機構が発達している。それゆえ、感染症、免疫・アレルギー疾患、腫瘍性疾

患等さまざまな疾患が生じるが、いずれの分野でも分子標的薬が使用可能となっている。

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) に対しては、JAK (Janus

kinase)阻害薬バリシチニブが保険承認を得た。また、重症例ではサイトカインストームが病態の主体で、IL (interleukin)-6 受容体抗体トシリズマブの有効性が示唆されている。ウイルス中和抗体製剤 (カシリビマブ/イムデビマブ) も重症化抑制効果が示され、重症化リスク因子を有する早期例での使用が開始された。

びまん性肺疾患では、特発性肺線維症、進行性線維化を伴う間質性肺疾患に対してPDGFR (platelet-derived growth factor receptor) ・ FGFR (fibroblast growth factor receptor) ・ VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor)阻害薬であるニンテダニブが保険適用となり、他にも分子標的薬の治験が行われている。また、リンパ脈管筋腫症に対するmTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬シロリムスも実臨床で使用されている。

気管支喘息の管理は吸入ステロイドの普及により改善したが、約5~10%の難治性/重症例が

問題であった。現在では、バイオマーカー (血中好酸球数, FeNO (fractional exhaled nitric oxide), 血清総IgE (immunoglobulin E) 値等) を用いた、生物学的製剤オマリズマブ (抗IgE抗体), メボリズマブ (抗IL-5抗体) またはベンラリズマブ (抗IL-5受容体 α 鎖抗体), デュピルマブ (抗IL-4受容体 α 鎖抗体) の選択が可能となった。

腫瘍領域では2002年のEGFR (epidermal growth factor receptor) 阻害薬ゲフィチニブの臨床応用に端を発したドライバー遺伝子の発見によって進行肺癌の予後が大きく改善している。現在、EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, NTRK及びRETと7種類のドライバーに対する分子標的薬が使用可能となっており、今後も増加が見込まれている。

いずれの領域でも、今後さらなる進歩が期待されるが、患者選択を含む適正使用や有害事象管理等、課題も含めて概説する。

5) 神経筋疾患の分子標的薬

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 神田 隆

従来根本的な手段が極めて少ないとされてきた神経筋疾患の治療は、分子標的薬の急速な進歩とともに大きく様変わりした。現時点で分子標的薬の恩恵を最も顕著に受けているのは免疫性神経疾患である。多発性硬化症に対する抗体製剤であるナタリズマブとオファツムマブは、進行抑制効果の高い薬剤としての地位を築いている。また、視神経脊髄炎では現在3種類の抗体製剤 (エクリズマブ, サトラリズマブ, イネビリズマブ) が再発防止に顕著な効果を示している。この他、難治性重症筋無力症に対するエクリズマブ、自己免疫性ニューロパチーに対するリツキシマブ等が次々と実用化されており、Guillain-Barré症候群でのエクリズマブも国内第

3相試験が進行中である。これら神経免疫疾患領域での分子標的薬の勝利には、膠原病領域をはじめとする他の内科分野での経験が大きく役立っている。一方、神経変性疾患の治療にも分子標的薬は大きな地位を占めつつある。神経変性疾患の多くは異常タンパク質の脳内凝集によって惹起されることが近年明らかになり、個々の原因タンパク質を標的とした薬剤の開発が急ピッチで進められている。Alzheimer病発症の引き金になると考えられている β アミロイドに対する抗体製剤であるアデュカヌマブがFDA (Food and Drug Administration) で承認されたというニュースは世界を驚かせたが、さらに改良を重ねた抗 β アミロイド抗体製剤は次々に市場に登場しよう

としている。また、Parkinson病の原因タンパク質である α シヌクレインに対する抗体製剤も治験第2相に入っている。この他、Duchenne型筋ジストロフィーに対するエクソンスキッピング治療を可能にするアンチセンス製剤が2020年に上

市され、脊髄性筋萎縮症、遺伝性ATTRアミロイドーシス等、分子標的薬によって完治への道が開けた神経筋疾患も続々と増加している。分子標的薬は、“治らない”神経疾患という過去の常識を大きく変えようとしている。

6) 膠原病における分子標的薬

京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 森信 暁雄

膠原病領域の治療の中心は副腎皮質ステロイドホルモン (GC (glucocorticoid)) と免疫抑制薬であったが、近年分子標的薬が使用されるようになった。本シンポジウムでは現状を報告する。

SLE (systemic lupus erythematosus) で初めて承認された分子標的薬であるbelimumabはBAFF (B-cell activating factor) を標的とする生物学的製剤であり、SLEに続きループス腎炎での有効性が示された。より有効なB細胞除去を達成するためにbelimumabとrituximabとの併用が試みられている。また、type I interferonの受容体を阻害するanifrolumabがSLEに対して有効であることが示された。低分子標的薬としてはBruton型tyrosine kinase阻害薬やJAK (Janus kinase) 阻害薬が開発中である。その他、新規calcineurin阻害薬voclosporinのループス腎炎に対する有効性も示された。

強皮症の進行性線維化抑制にはMMF (mycophenolate mofetil) 等が使用されてきたが、近年VEGFR (vascular endothelial growth factor re-

ceptor), FGFR (fibroblast growth factor receptor), PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) からのシグナルを抑制するtyrosine kinase阻害薬であるnintedanibが強皮症の肺線維症の進行抑制に承認された。IL (interleukin)-6受容体を標的とするtocilizumabやrituximabも線維化抑制に対する有効性が証明されている。

ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎における生物学的製剤ではrituximabが使用されてきたが、近年補体 (C5a) 受容体阻害薬avacopanの有用性が示されており、GCの使用を大きく減らせる可能性が示された。

分子標的療法は難治性病態の治療選択肢を増やし、GC使用量の低下に貢献できる可能性がある。個々の病態が異なる膠原病では個別化医療のための薬剤選択の幅がさらに広がることを期待する。一方で、臨床試験における効果判定は煩雑で感度の低いものであるため今後の改善が必要である。分子標的療法のさらなる発展を期待する。