

# がんの分子標的薬

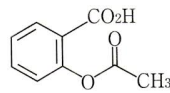
滋賀県立成人病センター研究所  
専門研究員  
木下和生

# 分子標的薬とは？

- 薬の設計方法についての分類（効き方の分類ではない）
- 従来の医薬品
  - 効果をたよりに薬を探索して見つけた薬
- 分子標的薬
  - 分子（タンパク）に作用する薬をまず探索し、次に薬効の有無を調べる。

従来薬

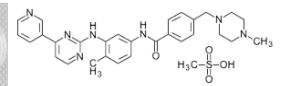
## アスピリン



- ヤナギの鎮痛作用（ヒポクラテスの時代）
- ヤナギからサリチル酸を分離（19世紀）
- アセチルサリチル酸に改良（1897年、バイエル社）
- 作用機序の解明（1971年、ペイン[ノーベル賞]）
  - シクロオキシナーゼ阻害 > プロスタグランジン合成抑制

分子標的薬

## イマチニブ



- 慢性骨髄性白血病のフィラデルフィア染色体（1960年、ノーヴェル）
- BCR-ABL遺伝子融合（1973年、ローリー）
- BCR-ABLを阻害するイマチニブ登場（1992年）
- 臨床治験（1998年、ノバルティス社）
- 承認（米国2001年、日本2001年）

分子標的薬

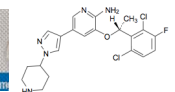
## ニボルマブ



- PD-1の発見（1992年、石田・本庶ら）
- PD-1の免疫抑制機能（1999年、西村・本庶ら）
- PD-1抗体の腫瘍抑制効果（2002年、岩井・本庶ら）
- 臨床試験（2011年、小野製薬・ブリストルマイヤース社）
- メラノーマに対して承認（日本2014年、米国2014年）

分子標的薬

## クリゾチニブ



- 50歳以下の肺癌の3割に存在する EML4-ALK 融合遺伝子の発見（2007年、間野ら）
- ALK阻害剤クリゾチニブの臨床試験（2009年、ファイザー社）
- 肺癌に対して承認（米国2011年、日本2012年）

## コンパニオン検査 companion diagnostic test

7

## companion

〔com(一緒に)panion(パン)を食べる人〕

名詞 複〜s/-z/C

1 仲間, 連れ (!《コーパス》 friendより一緒に行動する点に重点をおく言い方); (旅行などの)同行者; (苦楽を分かち合う)相手, 道連れ; 《比喩的に》「…の」お供 *for*; 頭から離れないもの

2 (対をなす物の)一方, 「…の」姉妹版[編, 品] *to*; 〔形容詞的に〕対をなす書籍などの姉妹編[姉妹品]

3 〔通例C-〕「…(へ)の」手引き(書), 案内(書), 必携 *to* (!特に解説書の書名の一部として用いられる)

4 付添い人 〔年配者の世話のために雇われる; 特に女性〕 (!パーティなどでてもてなす女性は*hostess*; 展示会場での案内係は*guide*).

5 《英》〔C-〕最下級勳爵士.

6 〔天〕伴星 〔連星系で暗い方の星〕.

7 《英》(旅行用などの)簡易道具[小物]セット.

ウィズダム英和辞典

8

## コンパニオン検査

分子標的薬	検査	疾患
イマチニブ	BCR-ABL	慢性骨髄性白血病
ゲフィチニブ	EGFR	肺癌
クリゾチニブ	EML4-ALK	肺癌
セツキシマブ	KRAS	大腸癌
リツキシマブ	CD20	B細胞リンパ腫
トラツズマブ	HER2	乳癌

9

## バイオマーカー(生物学的指標)

- 体の状態を客観的に判定する指標。治療効果、予後の予測にかかわる指標も含まれる。
  - 血算・生化学検査・尿検査・生理検査
  - 心電図・レントゲン・エコー・CT・MRI・PET
  - 内視鏡検査・病理組織検査
  - 遺伝子検査

要するに、あらゆる臨床検査が含まれる。そもそもこんな用語いるの? やや混乱気味

10

## ニブとマブ

- WHOの取り決めに従って命名
- ニブ -nib
  - リン酸化酵素(kinase)の阻害薬(inhibitor)
- マブ -mab
  - モノクローナル(monoclonal)抗体(antibody)

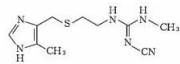
11

## 低分子化合物の設計

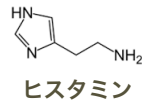
- 既知の化合物の改良
- 化合物ライブラリーのスクリーニング
- コンピュータを用いた立体構造計算

12

## シメチジンも分子標的薬！

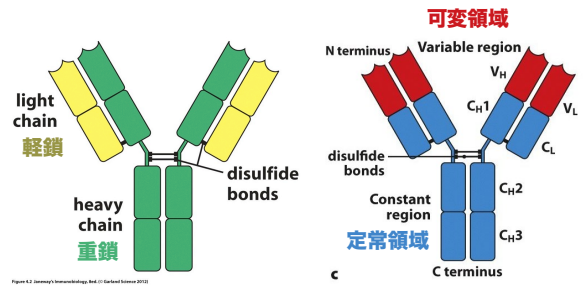


- ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬
- ヒスタミンを出発点として、H<sub>1</sub>受容体は阻害せず、H<sub>2</sub>受容体のみ阻害する化合物を開発。



13

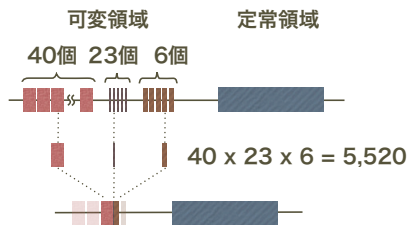
## 抗体



Janeway's Immunobiology, 8th ed.

14

## 可変領域(抗原認識)の多様化



利根川 進 1987年ノーベル賞

15

## 組換えのつなぎ目をも多様化に利用するという巧妙さ

完成した可変領域遺伝子



「つなぎめ」が3つ目のループに当たる



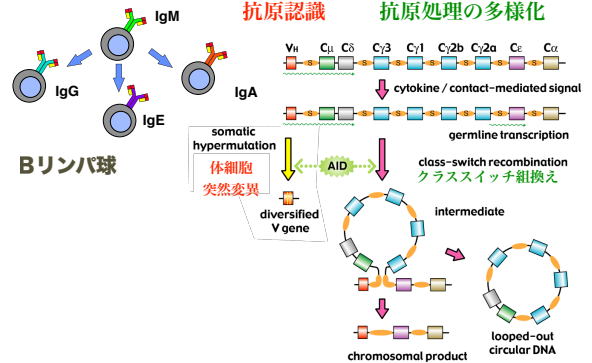
16

## 抗原認識の多様化

- 重鎖の多様性は組換え機構により6,000通り
- 軽鎖も同様の組換え機構により300通り
- 重鎖と軽鎖を組み合わせると 6,000 x 300 = 1,800,000 通り
- その後さらに多様化される = 体細胞突然変異

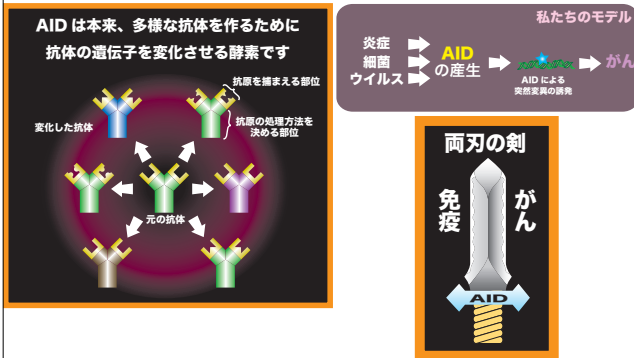
17

## 抗体のクラススイッチ



18

## AIDによる発がん



19

## 抗体

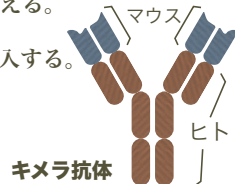
- ヒトの抗体が望ましい。マウスの抗体は異物であり、2回目投与できない。
- ヒトでモノクローナル抗体を作るのは難しい。そもそも、ヒトのタンパクは自己として認識されるので抗体ができない。
- どうやって作るの??

20

## 抗体の作り方

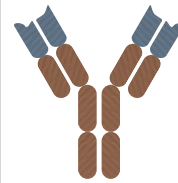


- マウスに抗原を注射して抗体産生細胞を作る。
- マウス抗体産生細胞から抗体遺伝子を取り出す。
- 定常領域をヒトの遺伝子で置き換える。
- 培養細胞にキメラ抗体遺伝子を導入する。
- 培養液から抗体だけを取り出す。

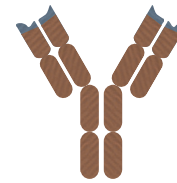


21

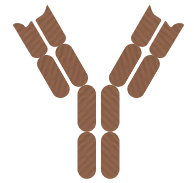
## さらにヒト化を進める



-ximab



-zumab



-umab

22

## 分子標的薬の特徴

1. 薬価が高い
2. 歴史が浅い
3. 効く人と効かない人が予測できる
4. 独特の副作用
5. がんの場合、耐性が生じる

23

## 薬価

	円
イマチニブ	1万/日
ゲフィチニブ	7,000/日
リツキシマブ	30万/回 x8
ニボルマブ	100万/回 x17
シメチジン	100/日

24

## イレッサ訴訟

- 副作用が少ない「魔法の薬」としてデビュー。2002年、世界に先駆け日本で承認。
- 医師・患者の間で間質性肺炎による死亡率（40%）の高さに対する認識が甘かった。
- 2002年10月 緊急安全性情報「警告」欄への記載を含む改訂。
- 2006年3月まで643人が死亡。
- 2004年遺族らがアストラゼネカ社と国を相手に起訴。
- 2013年遺族ら敗訴確定。

ウィキペディアより

25

## 分子標的薬の副作用

分子標的薬	副作用
ゲフィチニブ	発疹・下痢・皮膚乾燥・間質性肺炎
ソラフェニブ	剥離性皮膚炎・脱毛・高血圧・出血
セツキシマブ	infusion reaction・発疹・下痢・皮膚乾燥
ペバシズマブ	白血球減少・出血・高血圧
ニボルマブ	甲状腺機能低下・肝炎・間質性肺炎

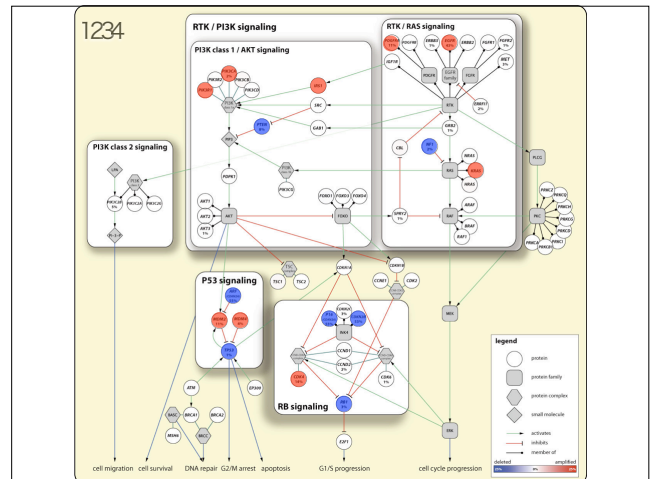
26

## がん細胞でいくつの遺伝子が壊れているのか？

**100個**前後

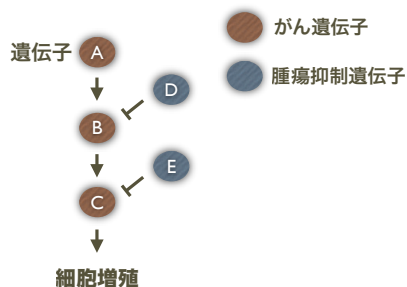
(40~200個)

27



28

## 遺伝子パスウェイ（経路）



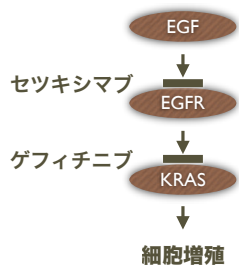
29

## 抗がん剤感受性と遺伝子変異

- KRAS**
  - 大腸癌でコドン12,13の変異があれば抗EGFR抗体薬セツキシマブ（アービタックス®）が無効。
- EGFR**
  - 肺非小細胞癌でエクソン18~21のチロシinkinナーゼ活性化変異があればゲフィチニブ（イレッサ®）、エルロチニブ（タルセバ®）が有効。但し、エクソン20 T790Mは治療抵抗を示す。

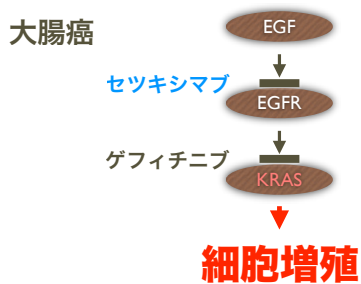
30

## 遺伝子パスウェイ（経路）



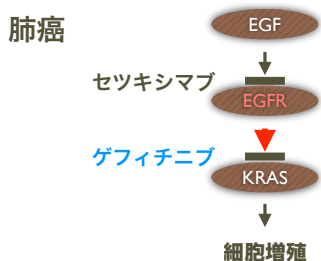
31

## 遺伝子パスウェイ（経路）



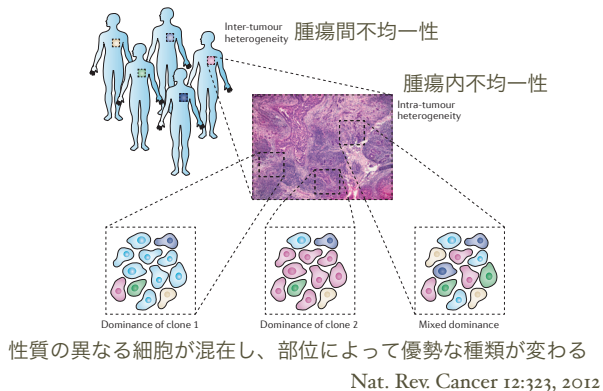
32

## 遺伝子パスウェイ（経路）



33

## 腫瘍内不均一性



34

## 進化する相手を抑えるには

- 分子標的薬を複数組み合わせることが必要
- 感染症治療では常識
  - 結核 3剤、4剤併用療法
  - HCV 2剤（治験中）
  - HIV HAART療法（3～4種類）
- 免疫寛容解除療法（CTLA-4抗体、PD-1抗体）

35

## Take Home Message

- 分子標的薬は高価である（高価であっても許される）。輸入超過を憂う声も。
- 分子標的薬の多くは患者の適応を判断するためのコンパニオン検査とセットになっている。
- 遺伝子をパスウェイとして理解することが大切。
- 進化する「がん」と戦うには複数の分子標的薬を組み合わせ、免疫療法も行うことが必要だろう。

36