

# 第137回日本医学会シンポジウム

抗体療法の新しい展開

期日 平成21年12月3日（木）

会場 日本医師会館

日本医学会

# 第137回日本医学会シンポジウム

## 抗体療法の新しい展開

日時：平成21年12月3日(木) 13:00~17:00

場所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121(代)

13:00 開会の挨拶 高久史磨 (日本医学会長)

13:05 序 論 宮坂信之 (東京医歯大・膠原病・リウマチ内科)

### I. HPVワクチン療法

(座長) 鈴木光明 (自治医大・産婦人科学)

13:15 1. HPVワクチンによる子宮頸がん予防

今野良  
(自治医大附属さいたま医療センター・産婦人科)

13:40 2. 新規HPVワクチンによる子宮頸がんの治療

川名敬 (東大・産科婦人科学)

### II. リウマチ膠原病に対する抗体療法

(座長) 宮坂信之 (東京医歯大・膠原病・リウマチ内科)

14:05 3. 関節リウマチ治療に抗TNF $\alpha$ 抗体がもたらしたもの

竹内勤 (慶應大・リウマチ内科)

14:30 4. 抗IL-6受容体抗体は抗TNF療法を超えられるか?

山中寿  
(東京女子医大・膠原病リウマチ痛風センター)

### III. がん領域の抗体療法

(座長) 畠清彦 (癌研有明病院・化学療法科・血液腫瘍科)

14:55 5. 白血病・リンパ腫に対する抗体療法

薄井紀子  
(慈恵医大第三病院・腫瘍・血液内科)

15：20 6. 固形腫瘍の抗体療法

伊 藤 良 則 (癌研有明病院・化学療法科)

15：45 休 憩

16：00 総 合 討 論

(司会) 宮 坂 信 之 (東京医歯大・膠原病・リウマチ内科)

鈴 木 光 明 (自治医大・産婦人科学)

畠 清 彦 (癌研有明病院・化学療法科・血液腫瘍科)

16：55 閉会の挨拶

岸 本 忠 三 (日本医学会副会長)

17：00 終 了

---

第137回日本医学会シンポジウム組織委員

宮 坂 信 之      鈴 木 光 明      畠 清 彦

# I. HPVワクチン療法

## 1. HPVワクチンによる子宮頸がん予防

今野 良

自治医科大学附属さいたま医療センター 産婦人科

子宮頸がんの主因がハイリスクヒトパピローマウイルス(HPV)感染であることが解明された現在、われわれは2次予防である検診に加えて、1次予防であるHPVワクチンという予防医学の二つめの鍵を手にした。とくにHPV16と18は最も一般的なハイリスクタイプであり、世界の子宮頸がんの約70%に関連している。また、子宮頸がんだけでなく、肛門がんや陰茎がん、中咽頭および口腔がんにも関与している。

HPVのL1 capsidに対するウイルス様粒子(VLP: virus-like particle)を用いて、HPV 16と18に対するワクチンが開発され、その感染予防効果、およびウイルス関連前がん病変の予防効果が証明された。その後、小児、思春期、成人を含んだ数万人におよぶ大規模試験で、安全性と免疫原性が確認された。その結果、2006年6月にアメリカで、また同年9月にEU諸国でHPVワクチンが認可された。今日まで、世界100ヶ国以上で認可され先進国の多くでは子宮頸がん予防のためのワクチン接種プログラムが

公費負担のもとで実施され、発展途上国でもGAVIなどの支援による接種が始まっている。

HPVワクチンは、sexual debut前に接種することが効率的で、推奨されるのは11歳から14歳女子である。既に性交経験のある15歳から45歳の女性に対しては、sexual debut前よりメリットは少ないものの、ワクチンを接種する意義はある。HPVワクチンは、既に異形成や子宮頸がんに至った例に対する治療効果は期待できない。

医療経済学的研究では、日本において12歳の女子に本ワクチンを接種することにより、子宮頸がんの発生率を70%以上抑制し、医療費を大幅に削減できると推計される。海外では、検診とワクチンの接種により子宮頸がんの征圧が積極的に推進されている。今後、子宮頸がん征圧のために、正しい知識の啓発と教育が医療関係者、教育関係者、行政担当者、メディア、一般市民に重要である。

## 2. 新規HPVワクチンによる子宮頸がんの治療

川名 敬

東京大学医学部 産科婦人科

子宮頸がんの大部分は、ヒトパピローマウイルス(以下HPV)によるウイルス発がんである。そこでHPVをコントロールできれば子宮頸がんの発症を食い止められると期待されている。現在普及しているHPVワクチンは感染予防ワクチンなので、その優先対象者は性交未経験の学童女子である。また、HPV全タイプをカバーしているわけではなく、子宮頸がんの約30%は依然として発症すると予想される。本研究では、現行ワクチンの問題点を改善させた2つの新規HPVワクチン療法の開発を行ってきた。①有病者や既感染者に対する治療的ワクチン療法と、②全タイプをカバーできる予防的ワクチン療法、である。いずれも基礎研究を経て、現在トランスレーショナルリサーチへと発展している。

### 1) 治療的ワクチン療法について

子宮頸部前がん病変では、HPVのウイルス癌蛋白質(E6, E7)を持続発現していることから、このウイルス蛋白質を標的にした細胞性免疫を誘導すると前がん病変が消失する可能性がある。海外で多くの治療的ワクチンの臨床試験が行われたが、未だ臨床的有効性を示したものはない。その原因は、筋注や皮下注による全身性免疫の誘導では、子宮頸部粘膜へのCTLが十分に誘導できないためであると考えられる。われわれは、腸管と子宮頸部に同じ粘膜型リンパ球が行き来することを見いだした。そこ

で安全性が高く腸管に親和性の高い乳酸菌を利用することで、腸管粘膜に直接ワクチン刺激することを考えた。E7を提示した乳酸菌E7ワクチンを作製し、マウスに経口投与したところ、これまでの筋注・皮下注ワクチンと比べて高い粘膜型E7-CTLが誘導できた。乳酸菌E7ワクチンを製剤化し、子宮頸部前がん病変に対する第I/IIa相探索的臨床試験を開始した。上皮内がんの2症例に乳酸菌E7ワクチンを内服投与した。明らかな有害事象はなく、粘膜型E7-CTLが子宮頸部粘膜に誘導されていることが確認された。今のところ、臨床効果はPRを得ている。

### 2) 予防的ワクチン療法について

ウイルス粒子蛋白質L2のうち69-135aa領域は、粒子表面に露出していることを見いだした。しかもこの領域のアミノ酸配列は多くのHPVで保存されている。そのうち、108-120aa領域は複数のタイプに対する中和抗体を誘導でき、HPVの細胞内への侵入効率を向上させる領域であることもわかった。また108-120aaに相当するペプチドワクチンをマウスに経鼻接種すると、血清中にはIgG中和抗体が、腔洗浄液中にIgA中和抗体が誘導された。そこで、このペプチドワクチンをボランティア健常成人に経鼻接種したところ、明らかな有害事象はなく、血清中にHPV16, 52型に対する中和抗体が誘導された。

本研究では、新規HPVワクチン療法と を開発中である。  
して、粘膜免疫を利用した2つのワクチン

## II. リウマチ膠原病に対する抗体療法

### 3. 関節リウマチ治療に抗TNF $\alpha$ 抗体がもたらしたもの

竹内 勤

慶應義塾大学医学部 リウマチ内科

抗TNF $\alpha$ 抗体を含めたTNFを標的とする生物学的製剤は、1998年米国で承認されて以来世界的に広く使用され、関節リウマチ治療に大変革をもたらした。日本においても、キメラ型抗TNF $\alpha$ 抗体インフリキシマブとTNFR2-IgG-Fc融合蛋白エタネルセプトが2003年以降導入され、その有効性と安全性が全例市販後調査で明らかとなった。平均罹病期間10年の晩期症例が中心であったが、半年後の臨床的有効性は80~90%に認められ、臨床的寛解も20~30%に及んだ。この成績は従来報告より高く、優れた臨床的効果が日本人RAで明らかとなった。同時に、強力な関節破壊抑制効果も示され、日常生活がほぼ正常である機能的寛解は30~40%にのぼることが報告された。2008年には完全ヒト抗TNF $\alpha$ 抗体アダリムマブが承認され、現在、完全ヒト抗TNF $\alpha$ 抗体ゴリムマブ、PEG-ヒト型抗TNF $\alpha$ -Fab'セルトリズマブ・ペゴールが開発中と、さらなる進化が期待されている。最近の治療目標となって

いる臨床的寛解、さらには構造的、機能的、薬剤フリー寛解などの高い治療目標が可能になった原動力は、メトトレキサートとこの抗TNF $\alpha$ 抗体である。

一方、その標的となったTNF $\alpha$ の生理学的役割と関連する副作用について関心が集まっていた。100万人以上、長期例では10年以上の豊富な使用経験、わが国で行なわれた全例市販後調査などの大規模研究によって、肺炎、ニューモシスティス肺炎、結核などの感染症を初めとする副作用の概要が明らかとなっている。今後、抗TNF $\alpha$ 抗体をどのようなタイミングで、どのような症例に使ったら良いか、その際の選択順位をどうするか、長期安全性はどうかなどの課題が残されている。寛解導入を目指したテーラーメイドの治療戦略を考えるうえで、抗TNF $\alpha$ 抗体の効果予測、副作用予測の必要性が叫ばれており、網羅的遺伝子発現解析などによる研究が進められている。

## 4. 抗IL-6受容体抗体は抗TNF療法を超えられるか？

山中 寿

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

関節リウマチ(RA)に対する治療は過去10年間で大きく変貌した。それは、新たなクラスの薬剤が登場し、治療戦略が大きく変化した結果である。なかでもRAの病態に深く関与しているTNF(Tumor Necrosis Factor)を特異的に制御する抗体(インフリキシマブ、アダリムマブ)や受容体蛋白(エタネルセプト)が臨床症状の改善のみならず関節破壊進行をほぼ完全に抑制することがわかり、RA患者に対しての福音となった。同様にRA病態形成に関与する分子を標的とした薬剤開発は着実に進化しており、そのひとつの結実がIL-6受容体抗体トシリズマブである。

トシリズマブは日本で開発され、2008年に世界に先駆けてRAに対しての適応が承認された。トシリズマブの有効性・安全性は1997年に開始された第1相試験からの一連の臨床研究で確認され、欧米においても多くの臨床研究が実施された。その結果、有効性ではRA患者の臨床症状を軽減する、関節破壊進行を抑制する、メトトレ

キサート製剤との併用も非併用も可能であるなどが理解された。安全性ではTNF阻害薬と同程度と考えられるが、現在進行中の全例PMS調査の結果が期待されている。

では、臨床医としても大きな関心は、トシリズマブによるIL-6阻害療法はTNF阻害療法と比較してより有効か？より安全か？第一選択の生物学的製剤となりうるか？である。有効性・安全性の比較はHead to Head試験が行われない限り不可能であるが、限られた情報の中で推測するならば、トシリズマブの有効性、安全性は先行するTNF阻害療法とほぼ同等であろう。ただし、メトトレキサート非併用の単剤投与における有効性はTNF阻害薬を上回る成績が得られており、単剤ではTNF阻害より有効かもしれない。わが国で実施中の全例PMSにより安全性が確認されれば、投与戦略に関してTNF阻害薬との差別化も図れる可能性が想定される。



### Ⅲ. がん領域の抗体療法

#### 5. 白血病・リンパ腫に対する抗体療法

薄井 紀子

東京慈恵会医科大学附属第三病院 腫瘍・血液内科

白血病やリンパ腫の治療は、腫瘍細胞に特有の分子を標的とする薬剤の開発で、大きく変貌している。白血病やリンパ腫細胞の特異抗原に対するモノクローナル抗体 (MoAb) として、わが国で臨床応用が可能な薬剤には、リツキシマブ (rituximab: RIT)、イブリツモマブ (ibritumomab: IBR)、アレムツズマブ (alemtuzumab: ALE)、そしてゲムツズマブ・オゾガマイシン (gemtuzumab ozogamicin: GO) がある。

RITは、ヒト-マウスキメラ型MoAbで、正常B細胞や腫瘍性B細胞に表出されるCD20抗原を標的とする。RITは、単独でも初回治療や維持療法で高い有効性を示すが、リンパ腫に有効な既存の薬剤-シクロフォスファミド (C)、ドキシソルビシン (H)、ビンクリスチン (O)、プレドニゾロン (P)-との併用-RCHOPやRCOP療法は優れた効果を発揮する。RITはびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (DLBCL) においては全年齢層で長期生存率を10%向上させたと言われている。

IBRは、マウス型抗CD20MoAbに放射性物質イットリウム90 (90-Yttrium) を抱合させた薬剤である。RITと同様に正常お

よび腫瘍性B細胞表面のCD20抗原を標的としている。RITを含む治療で再発・難治性となった濾胞性リンパ腫 (FL) に対して、奏効率7割と優れた成績を示した。FLのみならず再発・難治性DLBCLにおいても高い効果が期待される。

ALEは、B細胞に表出されるCD52抗原を標的とするヒト型MoAbである。主として慢性リンパ性白血病 (CLL) に対して高い有効性を示すが、T細胞にも活性を有している。

GOは、CD33抗原を標的とするヒト型抗CD33MoAbに、強力な抗腫瘍薬カリキアマイシンが結合した薬剤である。CD33抗原は、急性骨髄性白血病 (AML) の芽球の90%に発現しているが、正常の造血幹細胞、リンパ系細胞および非造血系組織には発現を認めず、選択的なAML治療薬として期待されている。再発・難治性AMLに対するGO単独療法は、2~3割の完全寛解が得られ、既存の抗白血病薬との併用療法では、さらに高い有効性が示されている。

MoAbを含む至適な治療法の開発が、白血病・リンパ腫の治療成績のさらなる向上には不可欠である。

## 6. 固型腫瘍の抗体療法

伊藤 良則

癌研究会有明病院 化学療法科

抗体治療は固型腫瘍治療の大きな柱である。固型腫瘍に対する抗体療法は化学療法と併用することによって効果を発揮する。ヒト化モノクローナル抗体が使用可能となり治療が実現化した。抗体は細胞膜受容体の細胞外ドメインに競合的に結合し、2量体形成による受容体の活性化を阻害する。その結果、細胞内下流シグナルを抑制しアポトーシスを誘導し効果を発揮する。抗体依存性細胞障害活性(ADCC)、補体依存性細胞障害活性(CDCC)の作用も有する。乳がんのHER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2, ヒト上皮細胞増殖因子受容体2型)に対するトラスツズマブ(trastuzumab)、大腸がんのEGFR(Epidermal Growth Factor Receptor, 上皮成長因子受容体)に対するセツキシマブ(cetuximab)は標準治療薬のひとつであり、遠隔転移を有する進行期において化学療法+抗体治療の有用性は証明された。

トラスツズマブはHER2陽性乳がんに対してのみ効果を発揮する。トラスツズマブはHER2陽性早期乳がんの術後再発予防治療としてもその有用性が証明され、日常診療となっている。HER2陽性転移「胃がん」

においてもトラスツズマブの有用性が報告された。

セツキシマブは野生型KRAS遺伝子の  
大腸がん  
に有効である。

VEGFR (Vascular endothelial growth factor receptor, 血管内皮成長因子受容体)に対する抗体であるベバシズマブ(bevacizumab)は大腸がんだけでなく乳がん、肺がんに対しても有用である。ベバシズマブの大腸がん、乳がんに対する再発予防効果が研究されている。抗体と抗がん剤の毒性重複は少ない。しかし、トラスツズマブの心毒性、ベバシズマブの血栓症、出血、セツキシマブの皮膚障害には十分な注意が必要である。

そのほか、大腸がん、肺がんに対してEGFRを標的としたパニツムマブ(panitumumab)、乳がんにおけるHER2のみならず、HER1, HER3, HER4すべての2量体化を阻止するペルツズマブ(pertuzumab)などが研究されている。治療効果を予測するバイオマーカーも並行して研究されている。今後も抗体治療は固型腫瘍の治療において重要な位置を占めていくだろう。

# 総 合 討 論

(司会) 宮 坂 信 之

東京医科歯科大学・膠原病・リウマチ内科

鈴 木 光 明

自治医科大学・産婦人科学

畠 清 彦

癌研有明病院 化学療法科・血液腫瘍科