

免疫チェックポイント阻害薬

富山医科薬科大学(現、富山大学)病院薬剤部在籍時から身分は文部技官ですが非常勤講師として薬剤師の何名かが4年生の薬学生の講義担当をしていました。当時の薬学部は4年制で病院薬剤部に配属された4年生も私の講義を受講していました。当時の講義名は新薬論で年によって各自テーマを代えて私は抗がん薬、降圧薬、高脂血症治療薬を担当した記憶があります。中でも抗がん薬は複数年担当しました。私の金沢大学修士課程の研究が細胞核内のDNAに結合しているH1ヒストンに関するもので、がん細胞はDNAの分裂異常や修復異常により発生するという認識があったせいもあり抗がん薬は大学院時代から興味がありました。そのため講義には熱が入りすぎて学生達にとってはかなり分かりにくかったようで、かつ当時は板書だったのと講義時間も限定されていたので書いては消すという作業も加わり最初の講義はかなりの酷評でした。なぜそれが分かったかと言うと講義を終わって薬剤部に戻ると早速、薬剤部所属の学生達が私のところへ来て「先生の話は早い上に難しくて全く分かりませんでした！黒板も直ぐに消すし…」という苦情が来たからです。それ以来、内容を絞りできるだけゆっくりとした話し方に変更した覚えがあります。今年で薬剤部の非常勤講師としての仕事も終わりますが、最近ではパワーポイントの利用や私のホームページで講義内容も公開して多少早い話し方でも学生達はついてきてくれているようです。時代に応じて講義のやり方も変わってくるのだなと思返しています。それは当時講義していた抗がん薬にしても同じで急速な進歩を遂げています。

1) 抗がん薬の種類

私が学生達に講義をしていた当時は細胞傷害性抗がん薬が主体でしたが、最近では大きな分類として次のような**5つ**があります(「処方分かる医療薬理学 2024-2025」より)。**1. 細胞傷害性抗がん薬、2. 分子標的薬、3. 免疫療法薬、4. ホルモン薬、5. その他**。さらにそれぞれの分類の中にも小分類があり合計で**25分類**になります。さらに小分類の中に個々の成分がありますから覚えるだけでも大苦勞です。

7年前の薬剤師国家試験対策の青本を何故か持っているのですが、そこに3.はありませんでした。かつて現場では免疫療法としてクレスチン内服やピシバニール注などがありましたが、現在の免疫療法薬は当時の薬剤を遙かに凌駕するものになっていると思われれます。国試対策と実際の講義は別ですから今の優秀な薬学生達は教科書レベルの薬の知識を持って薬局の実務実習に来ていると考えても良さそうです。今回取り上げるのは**3. 免疫療法**の中の**免疫チェックポイント阻害薬**になります。取り上げる理由は私自身が深く追求してこなかった分野だからです。十分知っている方はここまでにご覧ください。

2) 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) とは

①免疫チェックポイントとは

がん細胞を異物として認識して攻撃する傷害性T細胞の細胞膜上には免疫応答を**活性化**する分子と過剰な免疫応答を**抑制**する分子が存在しています。この両者のバランスで免疫系の暴走を抑えている訳ですが、このうち抑制系の仕組みを**免疫チェックポイント**と呼びます。この抑制系が優勢になるとT細胞の活性が低下して、がん細胞を攻撃できずがん細胞が増殖してしまいます。一方のがん細胞にはT細胞の抑制系を活性化する分子を細胞表面に発現させています。これがT細胞に結合するとT細胞のがん細胞攻撃力が無力化されて、がん細胞の増殖につながっていきます。

②免疫チェックポイントに関わる分子

1. PD-1

T細胞表面に存在する分子でT細胞活性の抑制に作用する分子ですが、これにがん細胞表面にあるPD-L1が結合すると抑制に拍車がかかりT細胞のがん細胞攻撃にブレーキがかかります。

2. CTLA-4

これもT細胞表面に存在する分子ですが、他の免疫細胞表面のリガンドと結合してT細胞の抑制系を増強する分子になります。本来ならば免疫系のバランスを保っている分子とも言えます。

③免疫チェックポイント阻害薬(ICI)

上記の分子を阻害してT細胞の機能を増強してがん細胞への攻撃を強化する薬です。

1. PD-1抗体薬 (オプジーボ[®]、キトルダ[®]、リブタ[®])

PD-1に結合してがん細胞のPD-L1との結合を阻害しT細胞のがん細胞攻撃力を上げる方向に働く。

2. PD-L1抗体薬 (イフィジ[®]、ハベジ[®])

がん細胞がもつPD-L1と結合してPD-1を刺激させないためT細胞の攻撃性を強化する。

3. CTLA-4抗体薬 (ヤホイ[®]、イジト[®])

T細胞の抑制系を抑制してT細胞の免疫機能を強化する。なお、実際にはPD-1抗体薬やPD-L1抗体薬との併用療法となる。

☛以上のいずれの薬も注射薬になるため保険薬局での取り扱いはありません。しかし免疫チェックポイント薬による副作用は保険薬局でも遭遇すると思われれます。

3) 免疫チェックポイント阻害薬による副作用の特徴

ICIは免疫抑制の抑制作用ですから、免疫能が増強されます。つまり免疫調整機能が破綻して**自己免疫疾患**と同様の症状が副作用として現われてきます。これを「**免疫関連有害事象(irAE)**」と呼んでいます。免疫反応のため**あらゆる臓器**に起こりえる、**いつ発症するか分からない**、という予測できない副作用であるという特徴があります。重大な副作用には**神経障害、眼障害、皮膚障害、代謝・内分泌障害、呼吸器障害、筋肉障害、血液障害、肝障害、腎機能障害、消化器障害**と大分類だけでも多数あります。菅野彊氏による副作用分類「薬物過敏症型」では「ごく少量で、**あらゆる臓器**に起こりうる」とありましたがまさにその典型といえます。一方でICIによるirAEは「薬物過敏症型」副作用なのですが薬理作用からみると「薬理作用型」副作用でもあるわけです。

また菅野彊氏講演では過敏型副作用はほとんどが**半年以内**に起こるとありました。「日経DIPプレミアム版2024/6版35P」ではオプジーボ[®]の15種類のirAEの発症時期(中央値)が紹介されていますが、その内**13種類の中央値が半年以内**に位置しています。中央値で表現されているためそのバラツキは大きく、1日目から発症している例から678日後つまり約2年後に発症する例もあります。しかし「薬物過敏型」副作用は**大多数が半年以内に発症**しやすいと考えてもよさそうです。

一例を示すと1型糖尿病があります。膵臓のβ細胞関連蛋白質に対して自己免疫反応を起こしたと考えられます。中央値は99日後で下限値は64日、上限値は197日となっています。最近急に血糖値が上昇しインスリン注射が処方された患者さんがいたらひょっとしたらICIによる治療を受けている患者さんかもしれないと思う必要がありそうです。

4) まとめ

がん治療の支持療法や本来の患者さん自身のもつ疾患治療薬の処方箋をもって保険薬局を訪れる患者さん達もいると思われれますが、新たな症状の訴え、検査値の異常値がでた際は過去にICI治療を受けたかの確認をしてみる必要も今後はずいぶん増えてきそうです。(終わり)