

特集

分子標的薬と眼

序 論

飯島裕幸

分子標的薬には抗体医薬と核酸医薬がある。眼科臨床に用いられる抗 VEGF 剤や TNF α 阻害剤の多くは抗体医薬であり、核酸医薬に属するものとしては核酸アプタマーであるペガブタニブがある。核酸医薬は細胞内外で作用し、標的特異性は非常に高く、薬剤耐性を生じる危険性が低く、開発コストも安いというメリットがある。

分子標的薬のうち滲出型 AMD に対する抗 VEGF 剤として、現在本邦で保険適用されて使用可能なものは3種類ある。1本鎖 RNA アプタマーの核酸医薬であるペガブタニブは、他の2剤が使用できないような全身状態の患者に対して使用される。抗体医薬に属するラニビズマブは脈絡膜が薄い RAP や強度近視眼に対して好んで用いられる。一方、網膜色素上皮下病変である PCV に対してはアフリベルセプトを使用することが多い。

投与方法に関しては reactive 投与である必要時 (*pro re nata*: PRN) 投与と proactive 投与である treat and extend (TAE) 法が広く行われているが、後者では過剰投与が問題となる。その解決策として考えられた関西医大の modified TAE 法では、導入治療後に経過観察期間を設けて、その情報を利用して TAE 法の受診間隔を決める。また TAE 法では安定期と判断すれば、治療をいっ

たん中断するが、その方法については種々のプロトコールが考案されている。

抗 VEGF 剤は BRVO と CRVO に伴う黄斑浮腫に対しても有効な治療法であることが、多くの大規模臨床試験で証明されてきた。ただし、虚血型 CRVO による血管新生緑内障に対してはその発症を遅らせるだけで累積発症率を低下させることはないとされている。

糖尿病黄斑浮腫に対しても抗 VEGF 剤の有効性を示す大規模臨床試験は多く報告されてきた。それらのなかで、黄斑部視細胞障害が抗 VEGF 治療後に修復されるとの報告や、糖尿病網膜症自体の進行も抑制されることなどが新しい知見として報告されてきている。

未熟児網膜症では新生血管や増殖膜発生に引き続く牽引性網膜剥離によって失明する危険性がある。ベバシズマブやラニビズマブなどの抗 VEGF 剤がその予防を目的としてオフラベルで使用されてきて、その治療効果が認識されてきている。ただし、発達期の血中の VEGF 濃度低下による眼以外の臓器発達への影響が未解決の問題である。

現在開発中の抗 VEGF 薬としては、分子量の小さいヒト化1本鎖抗 VEGF 抗体フラグメント

であるブrolシズマブがあり、認可されれば3か月ごとの維持投与が可能になる可能性がある。さらに以下の新薬が開発中である。

- ・ Abicipar pegol (PEG 化した合成蛋白製剤)
- ・ Conbercept [VEGF 受容体 1 (Flt 1) の細胞外ドメイン 2 と VEGF 受容体 2 (KDR) の細胞外ドメイン 3 および 4 をヒト IgG の Fc 部分に結合させたアフリベルセプトに類似する融合蛋白]
- ・ Faricimab [VEGF-A とアンジオポエチン-2 (Ang-2) の 2 つを阻害する抗体である bispecific antibody, Ang-1 と Ang-2 はともに血管内皮細胞に発現する Tie-2 受容体のリガンドだが, Ang-2 を阻害することで血管の安定化や血管透過性完進の抑制が得られ, 少ない投与回数での治療が期待される]
- ・ rAAV.sFLT-1 (網膜下に注入することにより網膜色素細胞や視細胞に sFLT-1 が発現して, VEGF のおとり受容体を発現させ, 抗新生血管作用を発揮する)
- ・ AAV2.sFLT01 (同様の効果が硝子体注入で可能になる)
- ・ RGX-314 (AAV ベクターを用いて, 導入され

た細胞から可溶性抗 VEGF 抗体を産生させて, 抗新生血管作用を発揮する)

- ・ ADVM-022 (AAV ベクターを使用して, アフリベルセプトを眼内で産生させる)

難治性ぶどう膜炎に対する分子標的薬として腫瘍壊死因子 $\text{TNF } \alpha$ 阻害薬であるインフリキシマブとアダリムマブがある。両者はともに可溶性 $\text{TNF } \alpha$ への結合と中和, $\text{TNF } \alpha$ と標的細胞の受容体との結合の解離, $\text{TNF } \alpha$ 産生細胞の破壊の 3 つの作用がある。

インフリキシマブは点滴注射製剤であり, 既存治療で効果不十分な, Behçet 病による難治性網膜ぶどう膜炎に対してのみ適応である。一方, アダリムマブは皮下注射製剤で, 既存治療で効果不十分な非感染性の中間部, 後部, 汎ぶどう膜炎が適応になる。使用にあたっては結核を含む感染性ぶどう膜炎や眼内リンパ腫などを十分に鑑別しておく必要がある。加えて, 日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会による使用指針および安全対策マニュアルを遵守する必要がある。

*

*