

Theme ● 新しいチロシンキナーゼ阻害薬

多標的チロシンキナーゼ阻害薬

Multi-target tyrosine kinase inhibitor, Multi-TKI

高橋 俊二

Shunji Takahashi

公益財団法人がん研究会有明病院総合腫瘍科部長

KEY WORDS

◆multi-TKI

multi-TKI

◆血管新生

angiogenesis

◆ドライバー変異

driver mutation

◆VEGFR

VEGFR

◆c-met

c-met

SUMMARY

分子標的薬のうち、小分子のチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の多くは複数のキナーゼを阻害し、multi-TKIと呼ばれる。血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)の阻害薬として開発されたイマチニブが現在c-abl、c-kit抑制効果により慢性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍に用いられるのをはじめとして、さまざまながん腫に対して種々のmulti-TKIが用いられている。レンバチニブは血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)、PDGFRに加えて線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)を阻

害することにより著明な血管新生阻害効果をもち、甲状腺がん、腎細胞がん(RCC)で効果が認められた。バンデタニブはVEGFR、RET、上皮成長因子受容体(EGFR)を阻害し、甲状腺髄様がんへの有効性が認められている。またcabozantinibはVEGFR、RET、c-metを阻害し、甲状腺髄様がん、RCCに対する有効性が確認された。一般に血管新生阻害薬としてはmulti-TKI、ドライバー変異の標的薬としてはsingle-TKIの有効性が高いが、薬剤の特性や腫瘍の生物学的変異により異なると考えられる。

Among molecular-targeted drugs, most small molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs) inhibit multiple kinases and are called “multi-TKIs.” Imatinib was developed as a PDGFR inhibitor, but is used as c-abl and c-kit inhibitor in CML and GIST. At present, various multi-TKIs are used in various cancers. Lenvatinib inhibits FGFRs in addition to VEGFRs and PDGFRs, is a very potent inhibitor of angiogenesis, and demonstrates efficacy in thyroid cancer and renal cell carcinoma. Vandetanib inhibits VEGFRs, RET, and EGFR, and demonstrates efficacy in medullary thyroid cancer. Cabozantinib inhibits VEGFRs, RET, and c-met, and demonstrates efficacy in medullary thyroid cancer and renal cell carcinoma. In general, multi-TKIs are more effective for angiogenesis, and single-TKIs are more effective for driver mutations; however, the efficacy of each drug depends on the characteristics of the drug and the biological properties of each tumor.

はじめに

分子標的薬は、従来の細胞傷害性(cytotoxic)化学療法薬が*in vitro*のがん細胞株に対する細胞傷害性に基づいてスクリーニングされてきたのに比して、分子生物学の発展により明らかになってきた発がん/がん進行に関わる遺伝子/蛋白を標的にして開発された薬剤であり、しばしば「魔法の弾丸(magic bullet)」と呼ばれ、がん細胞で働いている分子のみを抑制し副作用が少ないと考えられている。しかし、特に小分子のチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)は単一の標的分子のみに働くものは少なく、複数のキナーゼを阻害することからmulti-TKIと呼ばれ、予想されていなかった有害事象が発生することが

明らかになってきている。一方、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)の阻害薬として開発されたイマチニブが現在c-abl、c-kit抑制効果により慢性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍に用いられているように、あるいはc-met阻害薬として開発されたクリゾチニブがALK転座肺がん用いられているように、予想されていなかった標的に使用されている薬剤も多い¹⁾。

本稿では、多くのmulti-TKIのなかで最近甲状腺がんなどで開発が進んでいる薬剤に絞って述べる。

Multi-TKI : どれくらいmultiか?

現在使用されているTKIの多くはイマチニブをはじめとしてキナーゼ

のATP結合ポケットに結合して阻害するものであり、どうしても選択性の低さが発生しやすい。

例として、血管新生阻害薬として使用されている、あるいは開発されているTKIのキナーゼ阻害能について表1に示す²⁾。血管新生阻害の主な標的分子とされる血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)、PDGFRのみを抑制する薬剤はなく、c-kitをはじめとして種々の分子を抑制する。そのなかでも典型的なmulti-TKIであるスニチニブの対象分子は幅広く、100以上の分子が報告されている(図1)^{3,4)}。そのため、広範ながん種で効果が報告されているが、一方では非常に広範な有害事象が報告されている(図2)。