

悪性リンパ腫 完治への道！

ホーム > 基礎編 >

① ×

経験豊富な
サービス
サポート

最先端
サオ
できる
たちの

分子標的薬剤の名前

分子標的薬剤といえば、リツキシマブだのトラスツズマブだの、カタカナでとっつきにくい名前が多いです。名前の付け方にはルールがあるようで、それをまとめてみました。

(参考資料：

[International Nonproprietary Names \(INN\) for biological and biotechnological substances](#))



名前の最後につく文字

- ・-mab：モノクローナル抗体
- ・-mib：インヒビター（阻害薬）、小分子

モノクローナル抗体の基本ルール

- ・「接頭辞 + A + B + 接尾辞」の順につける
- ・接頭辞はランダムにつけてよく、区別しやすい名前にする。
- ・モノクローナル抗体の接尾辞は「-mab」



Bの位置にくる語

Bの位置には、モノクローナル抗体が何の動物由来か、についての情報が入る。

表記	動物種
a	rat ラット
axo (pre-sub-stem)	rat/mouse ラット/マウス *1
e	hamster ハムスター
i	primate 霊長類
o	mouse マウス
u	human ヒト
xi	chimeric キメラ
-xizu-	chimeric-humanized (under discussion) *2 ヒト化キメラ（審議中）
zu	humanized ヒト化

*1：-axo- はラット、マウス両方の鎖を持つ抗体に対して使う。

*2：-xizu- はキメラ、ヒト化両方の鎖を持つ抗体に対して使う



Aの位置にくる語

① ×

Aの位置には、抗体の標的に関する情報（分子、細胞、器官）が入る。

最新の 医療情報 をお届け しました

まもな
なくな
情報
あり

表記	標的
-b(a)-	bacterial 細菌
-c(i)-	cardiovascular 循環器
-f(u)-	fungal 菌類
-k(i)-	interleukin インターロイキン
-l(i)-	immunomodulating 免疫調節
-n(e)-	neural(under discussion) 神経 (審議中)
-s(o)-	bone 骨
-tox(a)	toxin 毒素
t(u)	tumor 腫瘍
-v(i)-	viral ウイルス

モノクローナル抗体の例

●リツキシマブ

ri tu xi mab
tumor chimeric monoclonal antibody

●セツキシマブ

Cetuximab

海外販売名：Erbix

対象疾患：EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

ce tu xi mab
tumor chimeric monoclonal antibody

●トラスツズマブ

Trastuzumab

製造・販売元：中外製薬

商品名：ハーセプチン(Herceptin)

ヒト癌遺伝子HER2/neu (c-erbB-2) の遺伝子産物であるHER2蛋白に特異的に結合

tras tu zu mab
tumor humanized monoclonal antibody

●ベバシズマブ

商品名：アバスタチン (Avastin)

抗VEGF ヒト化モノクローナル抗体

対象疾患：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

beva ci zu mab
cardiovascular humanized monoclonal antibody

●イットリウム (90Y) イブリツモマブ チウキセタン

yttrium Y 90 ibritumomab tiuxetan

商品名：ゼヴァリン (Zevalin)

対象疾患：CD20陽性の再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫およびマントル細胞リンパ腫

ibri tum o mab
tumor mouse monoclonal antibody

●パニツムマブ



Panitumumab
抗EGF完全ヒト化抗体

商品名：ベクチビックス（Vectibix） 製造・販売元：武田薬品
対象疾患：KRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

pani tum u mab
tumor human monoclonal antibody

経験豊富な
サービス
サポート

イルミナの
信頼できる
サービス
サポート
チーム[±]

新しい
お手伝
います

イルミ
会社

開く

[ホームに戻る](#)

Copyright(C) 悪性リンパ腫 完治への道！ All rights reserved.

分子標的治療

出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』

分子標的治療（ぶんしひょうてきちりょう、英: molecularly-targeted therapy）とは、ある特定の分子を標的として、その機能を制御することにより治療する療法。

正常な体と病気の体の違いあるいは癌細胞と正常細胞の違いをゲノムレベル・分子レベルで解明し、がんの増殖や転移に必要な分子を特異的に抑えたり関節リウマチなどの炎症性疾患で炎症に関わる分子を特異的に抑えたりすることで治療する。従来の多くの薬剤もその作用機序を探ると何らかの標的分子を持つが、分子標的治療は創薬や治療法設計の段階から分子レベルの標的を定めている点で異なる。また、この分子標的治療に使用する医薬品を**分子標的治療薬**と呼ぶ。

以下本項目では、分子標的薬の多くががん治療薬であることから、狭義の分子標的治療であるがん治療への分子標的治療薬を中心に記述する(自己免疫疾患についても触れる)。

目次

- 1 歴史
- 2 特徴
- 3 種類
- 4 低分子医薬品
 - 4.1 チロシンキナーゼ阻害剤
 - 4.2 Rafキナーゼ阻害薬
 - 4.3 CDK阻害薬
 - 4.4 MEK阻害薬
 - 4.5 プロテアソーム阻害剤
- 5 抗体医薬品
 - 5.1 モノクローナル抗体
 - 5.1.1 マウス抗体 (語尾が~omabと表記)
 - 5.1.2 キメラ抗体 (語尾が~ximabと表記)
 - 5.1.3 ヒト化抗体 (語尾が~zumabと表記)
 - 5.1.4 ヒト型抗体 (語尾が~(m)umabと表記)
- 6 第三世代抗体薬
- 7 広義の分子標的薬
 - 7.1 mTOR阻害剤
 - 7.2 自己免疫疾患治療薬
 - 7.2.1 TNF阻害薬
 - 7.2.2 インターロイキン(IL)阻害薬
 - 7.2.3 T細胞阻害薬
 - 7.3 抗RANKL抗体
 - 7.4 ヤヌスキナーゼ阻害薬
- 8 脚注
- 9 関連項目

分子標的薬の命名法

[名前の最後につく文字]

- マブ (mab) =モノクローナル抗体
 - 例: トラスツズマブ, ベバシズマブ
- イブ (ib) =インヒビター (阻害薬), 小分子薬
 - 例: ゲフィチニブ

[マブ (mab) の前につく文字]

- mo=マウスの抗体の意
- xi=異なった遺伝子型が混在するキメラ抗体の意
 - 例: リツキシマブ, セツキシマブ
- zu=ヒト化抗体の意
 - 例: トラスツズマブ, ベバシズマブ
- nu=完全ヒト型抗体
 - 例: パニツムマブ
- tu (m) =腫瘍を標的にしている薬に付く
 - 例: トラスツズマブ

歴史

がん(その他、自己免疫疾患、臓器移植など)治療で、特有あるいは過剰に発現している、特定の標的(分子)を狙い撃ちにしてその機能を抑える薬剤により治療する方法が、いわゆる「分子標的治療」である。

この呼称はモノクローナル抗体の開発が始まった1980年代初頭より使用され始めた。1980年代にCEAなどの腫瘍関連抗原に対する抗体療法がマウスモノクローナル抗体で試みられたが成功しなかった。そこで、マウス抗体の定常領域をヒト由来のものに置き換えたキメラ抗体が開発され、1997年にリツキシマブとして、抗体医薬品が初めて承認された。しかし、その後ヒト抗キメラ抗体の出現や重篤なアレルギー反応が報告されたため、あらたにヒト化抗体が開発された。その後1990年代後半には完全ヒト化抗体が作成された。

「分子標的治療」が一般的に使われ出したのは、メシル酸イマチニブやゲフィチニブなどの低分子化合物が臨床使用され始めた1990年代末からとされる。特に2001年に承認されイマチニブは、慢性骨髄性白血病(CML)にたいして大きな効果を発揮し、分子標的薬の評価を飛躍的に高めた。また創薬期間は、イマチニブでは標的分子発見後40年を経て薬剤が承認されたが、BRAF阻害薬では標的分子発見が約10年で承認され、クリゾチニブでは承認までの時間が4年など、コンピューターとゲノム医学の進歩により標的分子発見後の創薬期間が短縮化される傾向にある。

なお、分子標的薬はその効果を高めるため、抗体に細胞毒性物質のみならず放射性同位元素などを結合させた融合抗体(抱合薬)なども登場しており、その形を広げつつある。病態形成の本質たる原因分子標的が明らかになることによって、今後目覚ましい治療効果が得られる^[1]とされる。

分子標的治療 *(molecularly-targeted therapy)*

出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』

目次

歴史

特徴

種類

低分子医薬品

ib = inhibitor

チロシンキナーゼ阻害剤

FLTチロシンキナーゼ阻害薬

未分化リンパ腫キナーゼ (ALK、別名: 退形成性リンパ腫キナーゼ) 阻害薬

ヤヌスキナーゼ阻害薬

PARP阻害剤

Rafキナーゼ阻害薬

MEK阻害薬

CDK阻害薬

プロテアソーム阻害剤

抗体医薬品

mab = monoclonal antibody

モノクローナル抗体

マウス抗体 (語尾が~omabと表記)

キメラ抗体 (語尾が~ximabと表記)

ヒト化抗体 (語尾が~zumabと表記)

ヒト型抗体 (語尾が~ (m) umabと表記)

第三世代抗体薬

核酸医薬

その他の高分子医薬品

TNF阻害薬

インターロイキン (IL) 阻害薬

T細胞阻害薬

その他

mTOR阻害剤

ラパマイシン誘導体静注薬

カルシニューリン阻害薬



自己免疫疾患、臓器移植については、細胞間シグナル伝達や細胞内シグナル伝達を阻害することにより、炎症シグナル伝達を途絶させ、免疫反応・症状を軽減させることができる。細胞間シグナルとしてはTNF- α やインターロイキン-6、細胞内シグナルとしてはヤヌスキナーゼやmTORなどを標的とした薬剤が実用化されている。

種類

分子標的治療薬には以下の2つがある

- 低分子薬（低分子医薬品…主に低分子化合物）
- 抗体薬（抗体医薬品…主にモノクローナル抗体）

低分子医薬品

低分子医薬品には以下の種類がある。主な特徴として以下がある。

分子量300から500と小さく、血液脳関門も通ることができ、さらに細胞膜の中や核にまで入り込むことができる。標的となるタンパク質に結合して働きを止めることで薬の効果が発揮される。

チロシンキナーゼ阻害剤

ゲフィチニブ（Gefitinib、イレッサ）

上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）であり、非小細胞肺癌の治療に使用される。

エルロチニブ（Erlotinib、タルセバ）

ゲフィチニブと同様EGFR-TKIであり、非小細胞肺癌の治療に使用される。

オシメルチニブ（Osimertinib、タグリソ）

EGFR T790M 変異陽性（EGFR-TKI耐性）の非小細胞肺癌に有効なEGFR-TKIである。

アフアチニブ（Afatinib、ジオトリフ）

上記のEGFR-TKIと同様の作用機序であるが、EGFRのチロシンキナーゼドメインのATP結合部位に共有結合して不可逆的に阻害する。

ダコミチニブ（Vizimpro、ビジンプロ）

ダコミチニブは、上皮細胞増殖因子受容体（EGFR, HER 1, ErbB 1）、ヒト上皮細胞増殖因子受容体HER 2（ErbB 2）およびHER 4（ErbB 4）のチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害するチロシンキナーゼ阻害剤である。ErbB受容体ファミリー（EGFR、HER 2、HER 3ならびにHER 4）が形成するホモおよびヘテロダイマーによるシグナル伝達を不可逆的に阻害する。HERファミリーのATP結合部位においてATP結合ポケットのシステイン残基と共有結合する。HER 3はキナーゼ活性を持たずダコミチニブは結合しないが、他のファミリーと形成したヘテロダイマーに作用する。

イマチニブ（Imatinib、グリベック）

Bcr-AblチロシンキナーゼおよびKITチロシンキナーゼ阻害剤であり、慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）、消化管間質腫瘍（GIST）の治療に使用される。

ダサチニブ（Dasatinib、スプリセル）

Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤でありイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病、再発または難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）の治療に使用される。

ポナチニブ (Ponatinib、アイクルシグ)

Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤であるが、t315i変異による薬剤耐性があっても有効に設計されている。

ボスチニブ (Bosutinib、ボシュリフ)

Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤であるが、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブとは異なる構造状態のチロシンキナーゼを阻害するために、他剤耐性の慢性骨髄性白血病に奏効する可能性がある。前治療薬に抵抗性または不耐容の慢性骨髄性白血病の治療に使用される。

バンデタニブ (Vandetanib、ZD6474、カプレルサ)

血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR)、上皮成長因子受容体 (EGFR)、RETチロシンキナーゼを阻害する。非小細胞肺癌に対し、臨床試験が進行中である。

スニチニブ (Sunitinib、SU11248、スーテント)

血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) キナーゼ、血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) キナーゼ、KITキナーゼを阻害する。GIST、腎細胞癌、腓神経内分泌腫瘍の治療に使用される。

アキシチニブ (Axitinib、インライタ)

VEGFR1、2、3、PDGFR、c-KITを阻害する。腎細胞癌の治療に用いられる。

パゾパニブ (Pazopanib、ヴォトリエント)

VEGFR1、2、3、PDGFR- α 、 β 、c-Kitに対して阻害作用を示す経口のマルチキナーゼ阻害薬である。腎細胞癌と悪性軟部腫瘍（軟部肉腫）に用いられる。

レンバチニブ (Lenvatinib、E7080、レンビマ)

VEGFR、FGFR、PDGFR α 、KIT、RET等のチロシンキナーゼ阻害薬で、甲状腺癌に対して承認されているほか、肝細胞癌に対して第III相臨床試験が実施されている。また、悪性黒色腫での開発が進められている。

ラパチニブ (Lapatinib、GW572016、タイケルブ)

上皮成長因子受容体 (EGFR) とHer2/neuの双方を阻害する二重チロシンキナーゼ阻害剤であり、HER2過剰発現乳癌に対し使用される。

ニンテダニブ (Nintedanib、オフェブ)

VEGFR、FGFR、PDGFRに作用する。特発性肺線維症の治療に用いられる。

ニロチニブ (Nilotinib、タシグナ)

Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤でありイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病 (CML) の治療に使用される。

イブルチニブ (Ibrutinib)

ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬で、慢性リンパ性白血病および小リンパ球性リンパ腫に用いられる。

FLTチロシンキナーゼ阻害薬

ギリテルチニブ (Gilteritinib、ゾスパタ)

FLT3チロシンキナーゼ阻害薬で、FLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病 (AML) に用いられる^[2]。

未分化リンパ腫キナーゼ (ALK、別名：退形成性リンパ腫キナーゼ) 阻害薬

クリゾチニブ (Crizotinib、ザーコリ)

リンパ腫や肺がんの非小細胞癌に効く可能性が示唆されている。特にALKの転座を持ったものに著効し、第二のグリベックとも呼ばれる。

セリチニブ (Ceritinib、ジカディア)

クリゾチニブよりも強い抗腫瘍効果を示す。

アレクチニブ (Alectinib、アレセンサ)

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に用いられる。

ロルラチニブ (Lorlatinib、ローブレナ)

「ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性または不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を適応とする。

ヤヌスキナーゼ阻害薬

トファシチニブ (Tofacitinib、ゼルヤンツ) [3]

炎症性サイトカインの細胞内へのシグナル伝達を担う細胞膜上にあるヤヌスキナーゼ (JAK) を阻害し、関節リウマチ・潰瘍性大腸炎の治療に用いられる。クローン病に対する治験も進んでいる[4]。

バリシチニブ (Baricitinib、オルミエント)

選択的JAK1/JAK2阻害薬。関節リウマチ治療薬として2017年より用いられている。

ルキソリチニブ (Ruxolitinib、ジャカビ)

骨髄増殖性腫瘍 (真性赤血球増加症・本態性血小板血症・原発性骨髄線維症) に対して用いられる。

フィルゴチニブ (Filgotinib、ジセレカ)

JAK1阻害薬。関節リウマチ治療薬。

デルゴシチニブ (Delgocitinib、コレクチム軟膏)

JAK1/2/3, TYK2阻害薬。アトピー性皮膚炎治療の外用薬。

PARP阻害剤

詳細は「BRCA1#DNA修復酵素阻害薬」を参照

オラパリブ (Olaparib、リムパーザ)

DNA修復に関与するポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 酵素を阻害する、PARP阻害剤である。欧米では卵巣癌に承認されており、日本では卵巣癌・BRCA遺伝子変異陽性乳癌に適応を取得している[5]。米国では1週間分が約\$3,000で販売されている[6]。オラパリブはアメリカ食品医薬品局 (FDA) から画期的新薬に指定された。

ニラパリブ (Niraparib、ゼジューラ)

第二のPARP阻害剤である。再発卵巣癌に承認されており、BRCA遺伝子変異の有無に関わらず使用出来る。

「en:Iniparib」、 「en:Veliparib」、 および 「en:Rucaparib」 も参照

Rafキナーゼ阻害薬

ソラフェニブ (Sorafenib、ネクサバル)

Rafキナーゼ、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) キナーゼ、血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) キナーゼ、KITキナーゼを阻害する。複数のキナーゼを阻害するためマルチキナーゼ阻害薬とも呼ばれる。腎細胞癌や肝細胞癌に対し保険適応があり、乳癌に対しても臨床試験中。

ベムラフェニブ (Vemurafenib、ゼルボラフ)

B-Raf酵素阻害剤であり、悪性黒色腫の治療に用いられる。

ダブラフェニブ (Dabrafenib)

B-Raf酵素阻害剤であり、悪性黒色腫の治療に用いられる。

MEK阻害薬

トラメチニブ (Trametinib メキニスト)

分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) をリン酸化する分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ (MEK) を阻害する。2013年5月に米国で承認された他、EUでも承認されている。日本では2015年4月に承認申請され、悪性黒色腫と非小細胞肺癌に適応を持つ。

CDK阻害薬

パルボシクリブ (palbociclib、イブランス)

サイクリン依存性キナーゼ (Cyclin-Dependent Kinase ; CDK) を阻害する。2015年2月に米国で乳癌に対して承認された^[7]。

アベマシクリブ (abemaciclib)

サイクリン依存性キナーゼ4/6に対して、選択的な阻害作用を有する分子標的薬。日本で2018年8月にホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌に対し承認された^[8]。

プロテアソーム阻害剤

ボルテゾミブ (Bortezomib、ベルケイド)

選択的かつ可逆的なプロテアソーム阻害剤であり、多発性骨髄腫の治療に使用される。

カルフィルゾミブ (Carfilzomib、カイクプロリス)

選択的不可逆的プロテアソーム阻害剤であり、米国では多発性骨髄腫への使用が認められている。

イクキサゾミブ (Ixazomib、ニンラーロ)

抗体医薬品

血清療法（1901年にベーリングらがウサギから取り出した破傷風菌の抗体の発見から、感染症の治療に抗毒素を含む血清を用いることを提唱した＝血清療法）に起源をもち、その後抗体医薬とよばれる血清中から抗体のみ分離した免疫グロブリン製剤（第一世代抗体医薬品）が開発された。この製剤は免疫学的なメカニズムでがんを治療するところは血清療法と同じで、抗体の結合数が少ないと効果が薄かった。

その後に、ハイブリドーマ技術の開発によりモノクローナル抗体を血清を使わずに簡単に製造が可能となり（第二世代抗体医薬品）ようやく、抗体にアイソトープを結合させてがんの治療効果を高めることに成功したが、副作用が重く、しかも製薬のコスト面にも大きな問題がある^[9]。

分子量50万から70万のタンパク質であり細胞膜表面の受容体の細胞外に出ている突起などに作用する（細胞内には入れない）。ADCC活性（抗原抗体反応＋NK細胞で標的化）、CDC活性（抗原抗体反応＋補体の活性化でがん細胞のアポトーシスを促す）。ほとんどが、生体防御に寄与するタンパク質の免疫グロブリンによるADCCの活性化^[10]。

モノクローナル抗体

詳細は「モノクローナル抗体」を参照

「モノクローナル抗体の命名法」も参照

免疫グロブリン製剤で、抗原抗体反応を利用して特定の分子の機能を阻害する。また、ADCC（抗体依存性細胞介在性障害作用）やCDC（補体依存性細胞障害作用）が治療効果に参与しているものもある。

マウス抗体（語尾が～omabと表記）

1980年代に臨床試験が行われたが、Fc部分がマウス由来であるため効果が不十分であり、また免疫原性があるためショック症状を引き起こすなどの副作用があるためほとんど使用されなくなった。

イブリツモマブ チウキセタン (Ibritumomab tiuxetan ゼヴァリン)

抗ヒトCD20抗体であるイブリツモマブと、キレート剤であるチウキセタンが結合している製剤で、イットリウム90またはインジウム111がチウキセタンにキレートされている。低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫およびマントル細胞リンパ腫の治療に用いられる。

キメラ抗体（語尾が～ximabと表記）

可変領域はマウス由来であるが、その他の定常領域をヒト由来の免疫グロブリンに置換したものの。

リツキシマブ (Rituximab リツキサン)

抗CD20抗体であり、B細胞性非ホジキンリンパ腫、B細胞性慢性リンパ性白血病やB細胞前リンパ球性白血病、関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症などの自己免疫疾患の治療やABO血液型不適合腎移植・肝移植に対して使用される。

セツキシマブ (Cetuximab アービタックス)

抗上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体であり、大腸癌、頭頸部癌に使用される。

インフリキシマブ (Infliximab レミケード)

抗TNF- α 抗体であり、強直性脊椎炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、尋常性乾癬の治療に用いられる。

バシリキシマブ (Basiliximab シムレクト)

抗IL-2レセプター α 鎖 (CD25) 抗体であり、IL-2とIL-2レセプターの結合を阻害し、腎移植において急性拒絶反応抑制効果を示す。

ブレンツキシマブ ベドチン (Brentuximab vedotin アドセトリス)

抗CD30抗体と微小管阻害作用を持つ低分子薬剤（モノメチルアウリスタチンE）とを結合させた抗体薬物複合体。悪性リンパ腫の治療に用いられる。

ヒト化抗体（語尾が～zumabと表記）

詳細は「ヒト化抗体」を参照

可変領域のうち相補性決定領域 (CDR) がマウス由来で、その他のフレームワーク領域 (framework region: FR) をヒト由来としたもの。免疫原性はキメラ抗体よりもさらに低減する。

トシリズマブ (Tocilizumab アクテムラ)

抗ヒトIL-6受容体抗体製剤で関節リウマチ、キャッスルマン病に用いられる。

トラスツズマブ (Trastuzumab ハーセプチン)

抗HER2抗体であり、乳癌・胃癌の治療に使用される。

ベバシズマブ (Bevacizumab アバスチン)

抗血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 抗体であり、大腸癌、非小細胞肺癌、乳癌の治療に使用される。

新生血管を阻害するため加齢黄斑変性への応用が期待されている。

オマリズマブ (Omalizumab ソレア)

ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、既存の治療でコントロール困難な気管支喘息の治療に使用される。

メポリズマブ (Mepolizumab ヌーカラ)

抗IL-5モノクローナル抗体で、好酸球増加性疾患 (重症気管支喘息、特発性好酸球増加症候群等) の治療に用いられる。

ゲムツズマブ オゾガマイシン (Gemtuzumab ozogamicin マイロターグ)

抗CD33抗体であり、CD33陽性急性骨髄性白血病の治療に使用される。

モノクローナル抗体ゲムツズマブに抗腫瘍抗生物質カリケアマイシン誘導体のオゾガマイシンが結合している。

パリビズマブ (Palivizumab シナジス)

抗RSウイルス抗体であり、新生児や乳児でのRSウイルス感染の予防に使用される。

ラニビズマブ (Ranibizumab ルセンティス)

抗血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 抗体であり、加齢黄斑変性の治療に使用される。

セルトリズマブ ペゴル (Certolizumab pegol シムジア)

PEG化 抗ヒトTNF- α 抗体であり、関節リウマチ・クローン病の治療に用いられる。

オクレリズマブ (Ocrelizumab)

ヒト化抗CD20受容体抗体で、関節リウマチの治療薬として開発されたが中断となった。

モガムリズマブ (Mogamulizumab ポテリジオ)

抗CCR4抗体であり、成人T細胞白血病治療薬として用いられる。

エクリズマブ (Eculizumab ソリリス)

ヒト化抗C5抗体で発作性夜間血色素尿症の治療に使用される。

ペルツズマブ (Pertuzumab パージェタ)

抗HER2抗体であり、HER2陽性の手術不能または再発乳癌に用いられる。

アレムツズマブ (Alemtuzumab マブキャンパス)

抗CD52抗体で、慢性リンパ性白血病の治療に用いられる。

イノツズマブ オゾガマイシン (Inotuzumab ozogamicin)

抗CD22抗体で、慢性リンパ性白血病の治療に用いられる。

ペムブロリズマブ (Pembrolizumab キイトルーダ)

抗PD-1抗体で、悪性黒色腫・非小細胞肺癌・ホジキンリンパ腫・尿路上皮悪性腫瘍に用いられる。

ベドリズマブ (vedolizumab エンタイビオ)

抗ヒト $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体で、潰瘍性大腸炎に用いられる。

エロツズマブ (elotuzumab エンプリオシティ)

抗SLAMF7抗体で、多発性骨髄腫に用いられる。

ロモソズマブ (romosozumab イベニティ)

抗スクレロスチン抗体製剤で骨粗鬆症に用いられる。

ベンラリズマブ (benralizumab ファセンラ)

抗IL-5受容体 α 抗体であり気管支喘息治療に用いられる。

ヒト型抗体（語尾が～(m) umabと表記）

ヒト抗体遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを用いて、完全なヒト化/型モノクローナル抗体の産生が試みられている。

パニツムマブ（Panitumumab ベクティビックス）

抗上皮成長因子受容体（EGFR）モノクローナル抗体で、大腸癌・直腸癌の治療に用いられる。

オフアツムマブ（Ofatumumab アーゼラ）

抗CD20抗体で、B細胞性慢性リンパ性白血病の治療に用いられる。

ゴリムマブ（Golimumab シンボニー）

抗TNF- α 抗体で、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎の治療に用いられる。

イピリムマブ（Ipilimumab ヤーボイ）

抗CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4、CD152）抗体で、悪性黒色腫の治療に用いられる。

アダリムマブ（Adalimumab ヒュミラ）

抗TNF α モノクローナル抗体で、関節リウマチ、尋常性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病等の治療に用いられる。

ウステキヌマブ（Ustekinumab ステララ）

抗IL12/23p40モノクローナル抗体で、乾癬、クローン病治療に用いられる。

ラムシルマブ（Ramucirumab サイラムザ）

抗VEGFR2 IgG1抗体であり、胃癌の治療に用いられる。

ニボルマブ（Nivolumab オプジーボ）

抗PD-1抗体で、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌の治療に用いられる。

ペムブロリズマブ（Pembrolizumab キイトルーダ; Keytruda）

抗PD-1抗体で、悪性黒色腫、PD-L1陽性非小細胞肺癌の治療に用いられる。

デノスマブ（Denosumab プラリア ランマーク）

抗RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) 抗体で、骨粗鬆症や多発性骨髄腫、関節リウマチの治療薬として用いられる。

エボロクマブ（Evolocumab レパーサ）

抗前駆蛋白変換酵素サブチリシン/ケキシン9 (PCSK9) 抗体で、高コレステロール血症の治療に用いられる。

アリロクマブ（Alirocumab プラルエント）

抗PCSK9抗体で、高コレステロール血症の治療に用いられる。

グセルクマブ（Guselkumab トレムフィア）

抗IL-23抗体で乾癬に用いられる。掌蹠膿疱症については審査中である。

セクキヌマブ（Secukinumab コセンティクス; Cosentyx）

抗IL-17Aモノクローナル抗体で、尋常性乾癬（じんじょうせいかんせん）、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）（かんせつしょうせいかんせん [かんせんせいかんせつえん]）、膿疱性乾癬（のうほうせいかんせん）の治療に用いられる。

第三世代抗体薬

強い効果、少ない副作用、開発製造コストの大幅削減を主眼にして現在開発が進む抗体薬とされるが、大規模な抗体改変産物を設計して製剤化する困難がある。現在、抗体改変で有望視されるものの一つにscFv (single chain Fv) がある^[11]。

核酸医薬

核酸医薬とは天然型ヌクレオチドまたは化学修飾型ヌクレオチドを基本骨格とする薬物であり、遺伝子発現を介さずに直接生体に作用し、化学合成により製造されることを特徴とする。代表的な核酸医薬にはアンチセンス法、RNAi、アプタマー、デコイなどがあげられる。核酸医薬は化学合成により製造された核酸が遺伝子発現を介さずに直接生体に作用するのに対して、遺伝子治療薬は特定のDNA遺伝子から遺伝子発現させ、何らかの機能をもつ蛋白質を産出させる点が異なる。核酸医薬は高い特異性に加えてmRNAやnon-coding RNAなど従来の医薬品では狙えない細胞内の標的分子を創薬ターゲットにすることが可能であり、一度プラットフォームが完成すれば比較的短時間で規格化しやすいという特徴がある。そのため核酸医薬は低分子医薬、抗体医薬に次ぐ次世代医薬であり癌や遺伝性疾患に対する革新的医薬品としての発展が期待されている。

ホミビルセン

Fomivirsenは1998年にFDAで承認された核酸医薬である。AIDS患者のCMV性網膜炎に対する硝子体内局注するアンチセンス核酸である。サイトメガロウイルス遺伝子のIE2のmRNAを標的としている。

ミポメルセン

Mipomersenは2013年にFDAで承認された核酸医薬であり、全身投与可能な核酸医薬としては初めてである。皮下注射で投与する。ホモ接合型家族性高コレステロール血症の治療薬である。ApoB100 mRNAを標的としており2'-MOE修飾がされている。

ヌシネルセン

ヌシネルセンは2016年にFDAで承認された核酸医薬であり髄液中に投与する。脊髄性筋萎縮症の治療薬である。18塩基のアンチセンスオリゴヌクレオチドである。すべての核酸がホスホチオエート化され、2'-MOEの修飾がされたRNA誘導体になっている。このためRNase H依存性のmRNAの分解は起こらない。イントロンに結合することでスプライシング機構を阻害しエクソンインクルージョンを行う。脳脊髄液内の濃度が4 - 5か月保たれるため投与開始時は2か月で4回投与するが、その後は4か月毎の投与になる。

ペガプタニブ

ペガプタニブ（商品名マクジェン）は2004年にFDAで承認され、2008年からは日本でも承認された核酸医薬である。加齢性黄斑変性症に対する硝子体内局注するアプタマーである。VEGFと結合することで血管新生を抑制する核酸医薬である。プリンあるいはピリミジンのリボースの2'位のOH基がそれぞれフッ素基あるいはO-Me基に置換し、さらにPEG鎖を結合している。

エテプリルセン

Eteplirsen（商品名 Exondys 51）はデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する治療薬であり2016年にFDAに承認された。モルフォリノオリゴを用いたジストロフィン遺伝子のエクソン51を標的としたものである。エクソンスキップ法である。

パチシラン

パチシランはアルナイラム社が開発した脂質ナノ粒子に封入されたRNAiの静脈注射剤であり2017年にFDAに申請された。トランスサイレチン型の家族性アミロイドポリニューロパチーの治療薬である。

その他の高分子医薬品

その他の高分子医薬品の分子標的薬としてサイトカイン受容体の模倣薬等がある。

TNF阻害薬

エタネルセプト (Etanercept エンブレル) TNF受容体-Fc融合蛋白

可溶性TNF- α 受容体であり、関節リウマチなどの自己免疫疾患の治療に使用される。薬剤に対する抗体を生成しないため、インフリキシマブと異なり、メソトレキセートの服用を必須としない。

インターロイキン (IL) 阻害薬

アナキンラ (Anakinra キネレット)

IL-1受容体阻害薬で、関節リウマチの治療に使用される。感音性難聴の改善に資するとの研究^[12]がある。

T細胞阻害薬

アバタセプト (Abatacept オレンシア)

CTLA-4 (細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4、CD152) の細胞外領域とIgGのFc領域の融合蛋白で、抗原提示細胞上の共刺激分子 (CD80/86) に結合する。T細胞上のCD28とCD80/86との結合を競合的に阻害することでT細胞活性を抑制する。関節リウマチやSLEの治療に用いられる。

その他

広義には以下も分子標的治療薬に含まれる。

mTOR阻害剤

エベロリムス (免疫抑制剤: サーティカン 乳癌・腎臓癌治療薬アフィニトール)

シロリムス (ラパマイシン ラパミューン)

肺リンパ脈管筋腫症治療薬

ラパマイシン誘導体静注薬

テムシロリムス (トーリセル)

腎細胞癌治療薬

カルシニューリン阻害薬

タクロリムス

免疫抑制剤

シクロスポリン

免疫抑制剤、乾癬治療薬

出典

1. ^ 『免疫・アレルギー疾患の分子標的と治療薬事典』 田中良哉、羊土社、2013年、14頁。
ISBN 978-4-7581-2041-8。



忙しい人のニーズに応えた資産運用。
最大1,600p進呈

[詳細を確認する](#)

[Top](#)

[知識](#)

[クイズ](#)

[臨床・疾患](#)

[服薬指導](#)

[業界](#)

[バックナンバー](#)

[お気に入り](#)

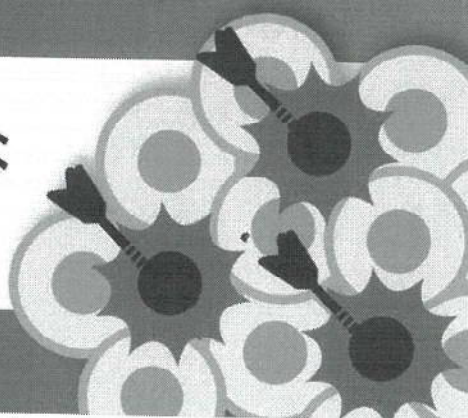
特集

がん薬物療法「分子標的薬と殺細胞性抗がん薬の違いと作用機序」

2022年1月号



分子標的薬はシンプルな イメージから理解する



近年のがんの薬物療法では、多くの分子標的薬が使用されています。がん領域で開発される薬剤でも分子標的薬の割合がとて多くなってきています。しかし、似たような薬剤名や複雑な作用機序をイメージして苦手意識を持たれる方も多いのではないのでしょうか。今回は、分子標的薬を理解する上で役立つイメージや、注目される薬剤の作用機序などについて、北陸大学薬学部薬学科 教授 石川 和宏 氏に解説してもらいます。

[目次] 非表示

1. 分子標的薬と他の抗がん薬の違い ターゲットに特異的に作用する
2. 高分子型の抗体薬と低分子型の小分子薬 抗体薬は細胞外、小分子薬は細胞内で作用
3. ターゲットはがん細胞だけではない 血管内皮細胞に作用し、栄養や酸素の供給を絶つ
4. 増殖因子と受容体の結合を阻害する抗体薬 血液がんでは膜上分化抗原を標的としている
5. 小分子薬は細胞内でシグナル伝達を阻害 多くの種類が開発されている
6. チロシンキナーゼ阻害薬
7. セリン・スレオニンキナーゼ阻害薬
8. プロテアソーム阻害薬
9. 核内分子標的薬
10. 分子標的薬をより理解するためには 自分なりにイメージを組み立てる

① 分子標的薬と他の抗がん薬の違い ターゲットに特異的に作用する

がん薬物療法においては、はじめに殺細胞性の抗がん薬が臨床に登場し、長い歴史のなかで多くの薬剤が開発されてきました。殺細胞性の抗がん薬は、細胞の核内でDNA合成や細胞増殖にかかわる分子に作用し、細胞の分裂や増殖を阻害することで効果を発揮します。しかしながら、活発に増殖、分裂する正常細胞に対しても毒性を示すことから、副作用などによる患者さんへの身体的負担も高いものでした。

その後、分子標的薬が開発されました。分子標的薬の殺細胞性抗がん薬との大きな違いは作用の仕方です。分子標的薬は、がん細胞の増殖に関与する増殖因子や、増殖因子の受容体、細胞内シグナル伝達物質など、固有の標的分子に対して特異的に作用します。そのため、正常細胞への影響が小さく副作用の軽減が期待される薬剤です。

さらに、分子標的薬により治療成績も向上するたくさんの報告があり、安全性だけでなく有効性の面でもがん治療に大きく貢献しています。

② 高分子型の抗体薬と低分子型の小分子薬 抗体薬は細胞外、小分子薬は細胞内で作用

分子標的薬は「抗体薬」と「小分子薬」の2つに大別されます。抗体薬と小分子薬は、分子量の大きさ、標的の場所がそれぞれ異なります。分子標的薬は似たような名称が多いですが、識別する上で語尾の「ニブ」か「マブ」が大きな違いとなります（表1）。

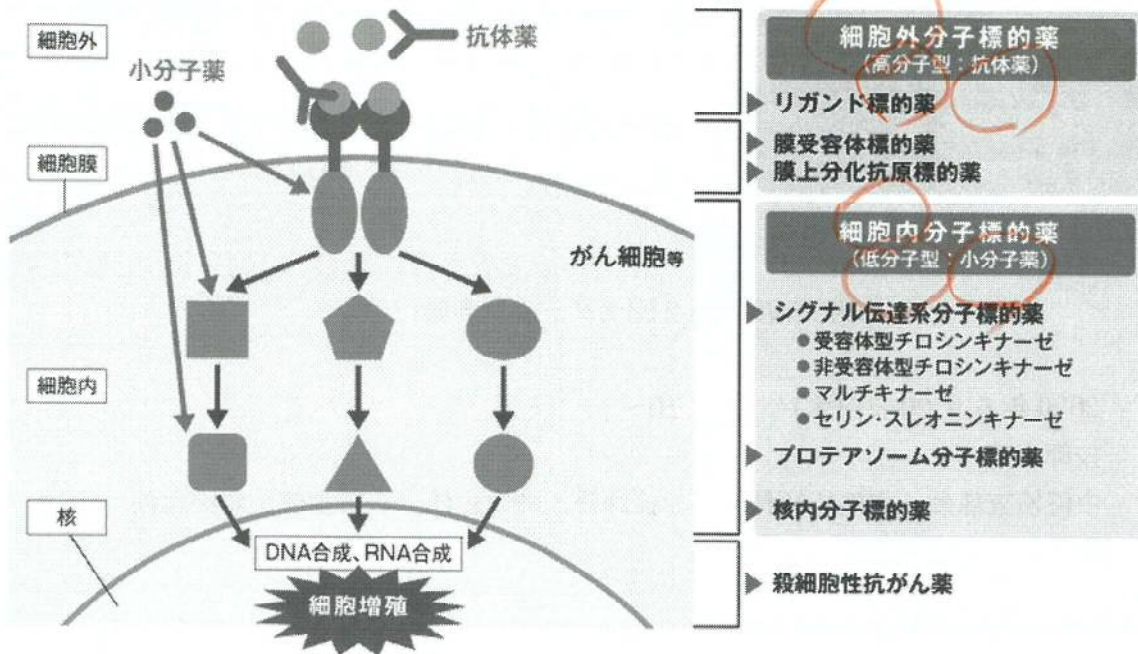
表1 抗体薬と小分子薬

	抗体薬	小分子薬
分子の大きさ	大きい（高分子型）	小さい（低分子型）
標的の場所	細胞外：リガンド 膜受容体 膜上分化抗原	細胞内：シグナル伝達分子 プロテアーゼ分子 核内分子
名称	mab（～マブ） マウス抗体：～omab（～モマブ） キメラ抗体：～ximab（～シマブ） ヒト化抗体：～zumab（～ズマブ） ヒト抗体：～umab（～ムマブなど）	～nib（～ニブ）

石川氏の話をもとに作成

図1は私が作成した分子標的薬の分類についてのイメージ図です。分子標的薬を理解し活用していくために、まずは、このような視覚的なイメージを頭に入れることが非常に重要です。

図1 分子標的薬の分類と作用する場所



石川和宏氏ご提供

薬剤師向けe-ラーニング

乳癌薬物療法最前線

3 ターゲットはがん細胞だけではない
血管内皮細胞に作用し、栄養や酸素の供給を絶つ

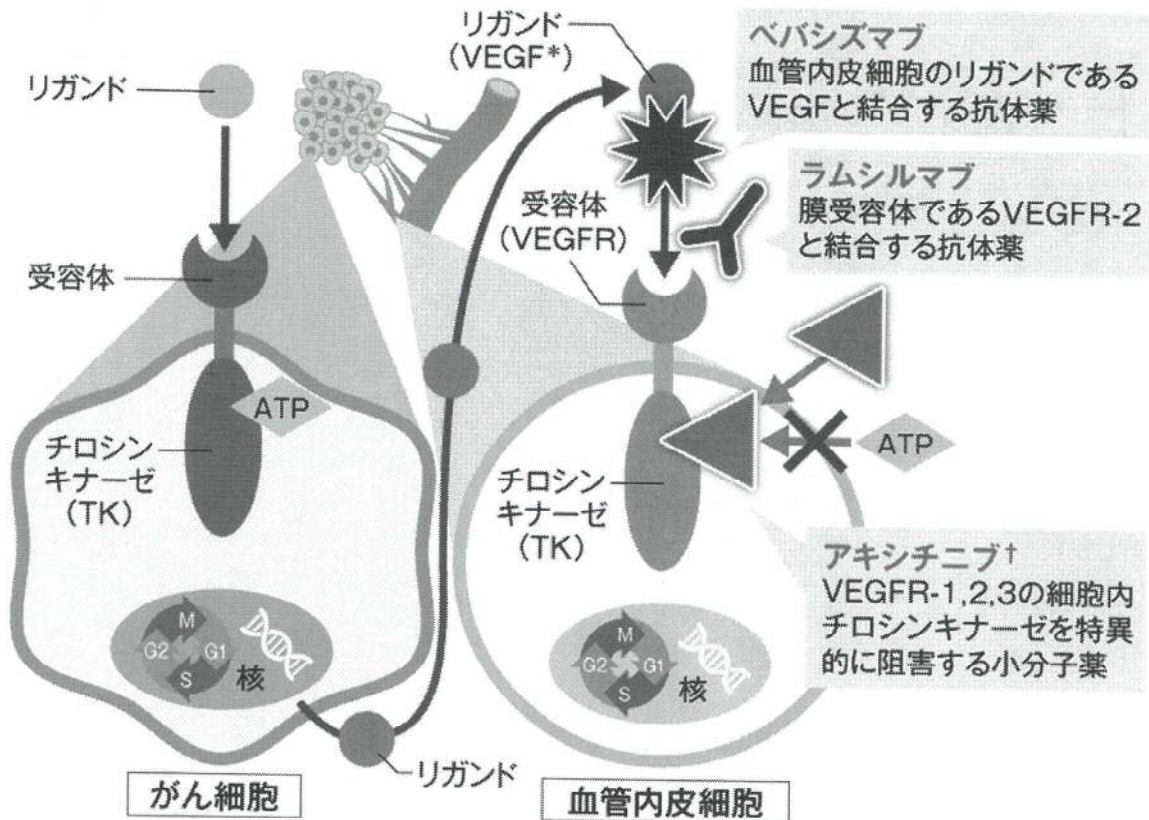
分子標的薬の中には、がん細胞に作用してその増殖を抑制するものだけでなく、血管内皮細胞に作用して血管新生を抑制するものもあります。

がん細胞というのは、活発に増殖すべく、たくさんの栄養や酸素を得るための血管を新しく作り始めます。この血管新生の過程を分子標的薬で阻害することにより、血管からがん細胞への栄養供給機能を低下させます。

血管新生阻害薬は、直接的にがん細胞を攻撃する薬ではないため、患者さんからは「冗談を言っているのか」と思われることもあります。血管新生阻害薬のイメージとして、敵の城を攻略するために食糧などの補給経路を絶つ「兵糧攻め」に例えられることがあります。

がん細胞に作用する薬剤と同様に、血管内皮細胞に作用する血管新生阻害薬にも、抗体薬（リガンドや膜受容体を阻害）と小分子薬（細胞内でのシグナル伝達経路を阻害）があります（図2）。

図2 血管新生阻害薬



*vascular endothelial growth factor: 血管内皮細胞増殖因子

†血管新生阻害作用をもつ小分子薬には、アキシチニブのほかにマルチキナーゼ阻害薬がある(p.10-11表参照)

石川和宏氏ご提供資料をもとに作成

④ 増殖因子と受容体の結合を阻害する抗体薬 血液がんでは膜上分化抗原を標的としている

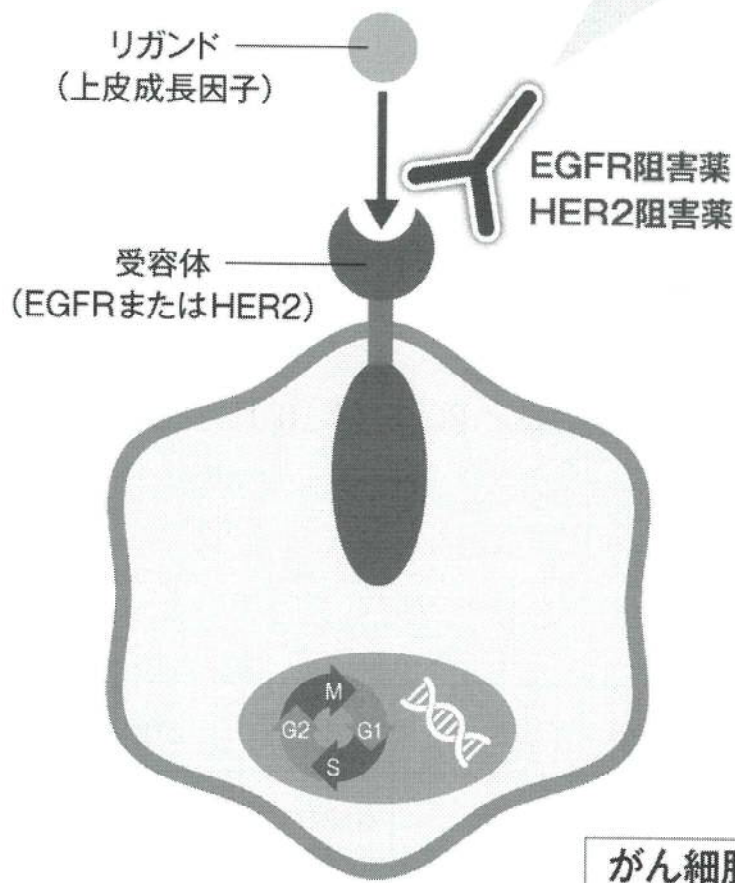
抗体薬は、細胞外でがん細胞の増殖にかかわるリガンドや受容体に結合して抗腫瘍効果を示します。また、血液がんでは特異的に発現する膜上分化抗原を標的として作用するものもあります。

抗EGFR抗体

抗EGFR抗体は、細胞外の上皮成長因子受容体 (EGFR) と結合することで、上皮成長因子 (EGF) と受容体の結合を阻害します (図3)。EGFRから細胞内への増殖シグナルの伝達を抑制することにより抗腫瘍効果を示します。

図3 抗EGFR抗体薬、抗HER2抗体薬

EGFR阻害薬(セツキシマブ、パニツムマブ)
 上皮成長因子受容体(EGFR)と結合することで、
 上皮成長因子(EGF)と受容体の結合を阻害する
 HER2阻害薬(トラスツズマブなど)
 ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)に特異的に
 結合する



石川和宏氏ご提供資料をもとに作成

抗EGFR抗体薬を使用する際、RAS遺伝子やKRAS遺伝子の変異型では効果が消失するため、投与前には遺伝子検査を実施します。セツキシマブはRAS遺伝子野生型の大腸癌と頭頸部癌、パニツムマブはKRAS遺伝子野生型の大腸癌が適応となっています。インフュージョンリアクションや発疹などが生じることがあります。

抗HER2抗体

抗HER2抗体は、ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)に特異的に結合する抗体で(図3)、HER2陽性の乳癌、胃癌などに適応があります。可逆性ではあるものの心毒性があるため、アントラサイクリン系薬剤との併用は注意が必要です。

トラスツズマブはHER2受容体に結合しますが、結合した抗体薬に対して免疫細胞が集まり抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)が起こることによって抗腫瘍効果を示します。

ペルツズマブはHER2受容体に結合することにより、受容体の活性化に必要なダイマー形成を阻害します。トラスツズマブと同様に、ADCCによる効果もあります。

抗HER2抗体に殺細胞性の薬剤を結合させた抗体薬物複合体(ADC)も開発されています。トラスツズマブにエムタンシンを結合させたトラスツズマブ エムタンシンは、トラスツズマブと同様の機序による抗腫瘍効果

とともに、エムタンシンの殺細胞作用による効果もあります。このほか、トラスツズマブにトポイソメラーゼ I 阻害剤を結合したトラスツズマブ デルクステカンもあります。

膜上分化抗原に対する抗体薬

血液がんなどで特徴的ですが、がん細胞の表面に特異的に発現する分子（抗原）のことを「膜上分化抗原」といいます。抗体薬の標的分子となる抗原として、「CD●●（番号）」のように表記されるいくつかの抗原や「CCR4」などがあります。

これらの標的分子に抗体薬が結合すると、補体や免疫細胞によって補体依存性細胞傷害作用（CDC）やADCCが引き起こされます。膜上分化抗原に対する抗体薬のなかには、殺細胞性の薬剤を結合させたものや、放射性同位元素を結合させたものもあります。

薬剤師向けe-ラーニング

大腸がんの基礎知識と最新の医療現場

5 小分子薬は細胞内でシグナル伝達を阻害 多くの種類が開発されている

小分子薬としてまずチロシンキナーゼ阻害薬が登場しましたが、遺伝子変異などにより薬剤耐性が出てくることもあり、細胞内シグナル伝達のより下流を標的とした薬剤が段階的に開発されてきています。最近では、セリン・スレオニンキナーゼ阻害薬や、核内分子を標的としたCDK4/6阻害薬、PARP阻害薬なども注目されています。

6 チロシンキナーゼ阻害薬

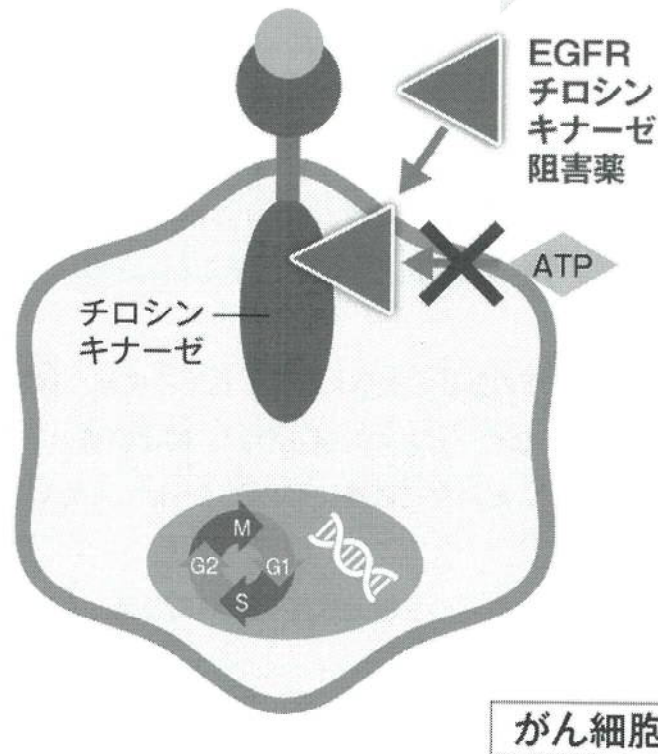
チロシンキナーゼ阻害薬は、細胞内チロシンキナーゼ（TK）を特異的に阻害し、細胞内シグナル伝達を抑制することで抗腫瘍効果を示します。がん細胞の受容体型チロシンキナーゼを標的としたものにEGFRチロシンキナーゼ阻害薬やEGFR/HER2阻害薬などがあります。チロシンキナーゼはがん細胞だけでなく血管内皮細胞にもあり、それに作用するチロシンキナーゼ阻害薬もあります。先述のアキシチニブは血管内皮細胞のチロシンキナーゼ阻害薬です。

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬は、EGFRの細胞内チロシンキナーゼのATP結合部位でATP結合阻害を引き起こし、チロシンキナーゼの活性化を抑制します（図4）。EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌などに対するゲフィチニブやエルロチニブなどがあります。また、オシメルチニブはEGFRの薬剤耐性変異に対してチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害します。

図4 チロシンキナーゼ阻害薬

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬
 (ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ)
 EGFRの細胞内チロシンキナーゼのATP結合部
 位でATP結合阻害を引き起こし、チロシンキナーゼ
 の活性化を抑制する



石川和宏氏ご提供資料をもとに作成

EGFR/HER2チロシンキナーゼ阻害薬

EGFR/HER2チロシンキナーゼ阻害薬は、EGFRおよびHER2などの細胞内チロシンキナーゼを阻害します。アファチニブはゲフィチニブやエルロチニブ同様にEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対して高い有効性があります。このほか、HER2過剰発現が確認された乳癌に対するラパチニブもあります。

薬剤師向けe-ラーニング

一歩ずつ始める 薬剤師が語る基礎からのがん治療

⑦ セリン・スレオニンキナーゼ阻害薬

セリン・スレオニンキナーゼ阻害薬は、細胞内でのシグナル伝達に關与するmTOR、変異型BRAF、MEKなどを阻害し、がんの増殖などにかかわるシグナル伝達を阻害します。最近では、BRAF阻害薬とMEK阻害薬の併用による効果が注目されています。

mTOR阻害薬

mTORはPI3K/AKT経路の下流にあり、増殖因子による刺激などに反応し、タンパク質を合成して細胞増殖などを制御しています。mTORシグナルはがん細胞の増殖だけでなく、血管新生にも関与しています。

mTOR阻害薬は、細胞内でmTORセリン・スレオニンキナーゼ活性を阻害し、PI3K/AKT-mTOR経路を抑制することで効果を示します。VEGFやVEGF受容体を標的とした薬剤とは機序が異なる新たな血管新生阻害薬として期待されています。

mTOR阻害薬のうち、エベロリムス、テムシロリムスはmTORセリン・スレオニンキナーゼを阻害、シロリムスは活性化mTORを特異的に阻害します。

BRAF阻害薬

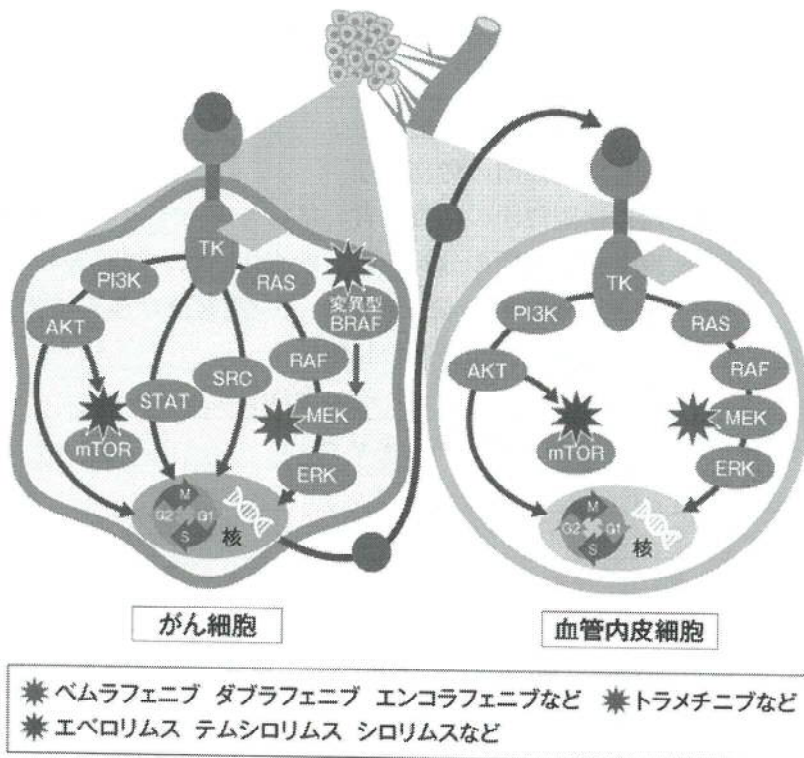
BRAF阻害薬はBRAF遺伝子の変異によって増殖が促進されているがん細胞において、BRAFを特異的に阻害して細胞内での増殖シグナル伝達を抑制することにより効果を示します。ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブなどがあり、BRAF遺伝子変異の多い悪性黒色腫などが適応となっています。

MEK阻害薬

MEK阻害薬は、細胞内のシグナル伝達経路においてBRAFの下流に存在するMEKを阻害します（図5）。

BRAF遺伝子変異のある悪性黒色腫に対し、トラメチニブはBRAF阻害薬のダブラフェニブとの併用、ピニメチニブはBRAF阻害薬のエンコラフェニブとの併用で効果が認められています。BRAF遺伝子変異のある非小細胞肺癌に対しても、トラメチニブとBRAF阻害薬のダブラフェニブとの併用療法が施行されます。

図5 セリン・スレオニンキナーゼ阻害薬



石川和宏氏ご提供資料をもとに作成

細胞内でタンパク質が分解処理される過程にはユビキチン-プロテアソーム系（UPP系）が関与しており、UPP系はタンパク質の分解処理によって細胞増殖などを制御しています。UPP系はがん治療の標的としても注目されており、プロテアソーム阻害薬によってタンパク質分解を担うプロテアソームの活性を阻害することで効果を発揮します。多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、経口薬のイキサゾミブなどがあります

薬剤師向けe-ラーニング

乳癌薬物療法最前線

9 核内分子標的薬

最近では、細胞核内に存在する細胞増殖やDNA修復に関与する分子を標的とした新たな分子標的薬として、CDK4/6阻害薬やPARP阻害薬の開発も注目されています。

CDK4/6阻害薬

がん細胞では、細胞増殖にかかわるサイクリン依存性キナーゼ4/6（CDK4/6）が過剰に発現し、細胞増殖が過剰に行われていることがあります。ホルモン受容体陽性の乳癌でこのような傾向がみられます。CDK4/6阻害薬はCDK4/6を選択的に阻害して機能を停止させることにより、細胞増殖を抑える作用を示します。経口薬のバルボシクリブ、アベマシクリブが使用可能で、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の乳癌に対し、ホルモン剤との併用で使用します。

PARP阻害薬

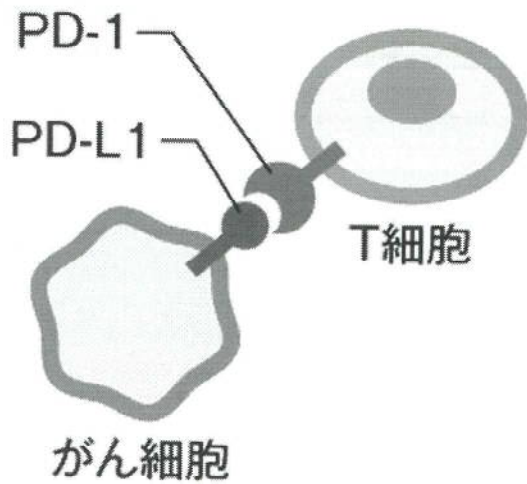
DNAの修復に関係するPARP（ポリADP-リボースポリメラーゼ）という酵素を標的として作用し、DNA修復機能を抑制します。BRCA遺伝子に変異があるときにPARP阻害薬が有効と考えられています。オラパリブ、ニラパリブなどが開発されており、プラチナ製剤感受性やBRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌、化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の乳癌などに適応があります。

column

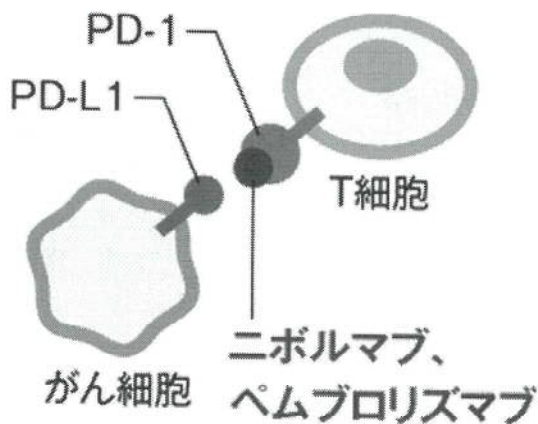
免疫チェックポイント阻害薬

近年最も話題性の高いがんの薬剤といえば、免疫チェックポイント阻害薬。

がん細胞は、細胞膜の表面上に抑制シグナル分子であるPD-L1を発現しています。がん細胞を攻撃する活性化T細胞上にあるPD-1とがん細胞上のPD-L1が結合すると、抑制シグナルによって活性化T細胞のはたらきが抑制され、がん細胞はT細胞の攻撃を回避してしまいます。



T細胞のPD-1とがん細胞のPD-L1が結合すると、抑制シグナルによってT細胞のはたらきが抑制され、がん細胞はT細胞の攻撃を回避してしまう



ニボルマブやペムブロリズマブはPD-1に結合することで、PD-1とPD-L1の結合を阻害する。そしてT細胞が再び活性化される

このような、T細胞の活性化や抑制を制御する機構を「免疫チェックポイント」といいますが、がん細胞が有利になるような免疫チェックポイントにおいて阻害作用を示す薬剤として、免疫チェックポイント阻害薬が開発されました。がん細胞が免疫細胞（T細胞）の攻撃反応に対してかけようとしているストッパーから、ガードするような薬とイメージしていただいてもいいでしょう。

ニボルマブやペムブロリズマブは、PD-1に対する抗体薬で、T細胞上のPD-1と結合することによって、PD-1とPD-L1の結合を阻害します。これにより、がん抗原に対して特異的に作用するT細胞が再び活性化され、抗腫瘍効果を示します。

10

分子標的薬をより理解するためには 自分なりにイメージを組み立てる

現在、がんの薬物治療においては従来の抗がん薬に加え、多くの分子標的薬が使用されています。また、経口剤の登場によって在宅での療養も可能となり、患者さんががんと共存する場面もより増えていくでしょう。

分子標的薬について理解する上では、細胞外で作用する抗体薬か細胞内で作用する小分子薬か、リガンド、受容体、細胞内シグナル伝達分子などどこを標的としているのか、また、がん細胞、血管内皮細胞、免疫細胞（免疫チェックポイント）のどれに作用して効果を示すものなのか、といった大枠を理解しておくことが非常に大切です。

学習の初期には既存の資料をご覧になることが多いかもしれませんが、次のステップとしてはご自身でイメー

ジ図を描いて全体像を把握し、既存の薬剤や新規の薬剤はそのイメージのどの部分に作用する薬剤なのか、といったことを順にあてはめていけば、多くの薬剤についてやみくもに覚えようとするよりも、ご自身でも驚くほどスムーズに理解が進むことでしょう。

薬剤師という専門職としてサイエンスとアートを融合し、より理解しやすいオリジナルな資料を作成することが楽しみとなるような努力に加え、パイオニア気質をもって研鑽を積んでいただき、次世代の方々の育成にもつなげていただければ私としては至極の喜びです。

薬剤師向けe-ラーニング

大腸がんの基礎知識と最新の医療現場

関連記事

主な分子標的薬一覧 付録表

監修 石川 和宏氏

北陸大学 薬学部薬学科 教授

1985年 名城大学薬学部卒業、1987年 同大学院薬学研究科修士課程修了、医学博士（腫瘍分子遺伝学）。

製薬会社、藤田保健衛生大学（現藤田医科大学）総合医科学研究所にてがん遺伝子に関する基礎研究に従事。

2000年 名古屋大学医学部附属病院薬剤部、2003年 米国ミシシッピ大学薬学部及び同メディカルセンターに公費留学。2007年 名城大学大学院薬学研究科がんプロフェッショナル養成プログラム特任助教、2010年 名古屋大学医学部附属病院 副薬剤部長を経て、2016年4月より北陸大学薬学部教授、現在に至る。



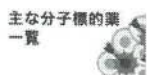
m3.com「ファーマスタイル」は、株式会社日本アルトマークが発行している『ファーマスタイル』の記事を掲載しています。

掲載内容は、『ファーマスタイル』が発行された当時のものであり、現時点における最新情報ではない可能性があります。ご利用の際は、必ず最新の添付情報をご確認ください。

掲載されている情報を自らの責任を持って利用するものとし、(株)日本アルトマークおよびエムスリー(株)は、一切の責任を負いません。

理解しやすい！「特集・分子標的薬表」

2022年1月号



< 前の記事

疾患別に考察「対人業務の充実に向けた薬業連携の課題」

2022年2月号



> 次の記事

この記事の関連キーワード

臨床・疾患 > 特集 >

#がん

#薬物療法