

承認されたがん分子標的治療薬一覧 2018

1980年代のヒトがん遺伝子やがん抑制遺伝子の発見により、がんが遺伝子疾患であることが証明され、これらの遺伝子の産物を標的とした抗がん剤の創薬が活発に進められてきました。1997年以降、その成果として、がん遺伝子産物などをターゲットとする分子標的治療薬が多数登場し、現在世界で88種の薬剤が承認されています。今や分子標的薬剤のファミリーは、抗がん剤の世界において、DNA作用薬、チューブリン作用薬、代謝拮抗剤などのクラシカルな化学療法剤ファミリーをはるかに凌ぐまでに成長しました。

次ページの表には、これまでに世界で承認されている主要ながん分子標的治療薬をまとめました(2018年2月16日時点)。本表にある88剤を化学的特性で分類すると、55剤が低分子医薬品、31剤が抗体医薬品(1剤の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質を含む)、2剤がCAR-T細胞療法薬となります。なお本表には、抗体以外のタンパク質医薬品、腫瘍溶解性ウイルス療法、内分泌療法剤、全トランス型レチノイン酸(ATRA)などのビタミンA誘導体、サリドマイド系薬剤は含まれていません。またバイオシミラーも含まれていません。

標的別に見ると、全88剤の53%に相当する47剤がキナーゼ活性を持つタンパク質を標的とします。この47剤のうち、8剤はモノクローナル抗体医薬品であり、Trastuzumab(2;表中の抗がん剤の番号を示す。以下同様。)、Trastuzumab emtansine(44)とPertuzumab(37)はHer2を、Cetuximab(11)とPanitumumab(17)、Necitumumab(68)は上皮成長因子受容体(EGFR)を、Ramucirumab(50)はVEGF受容体2を、Olaratumab(73)はPDGF受容体 α を抗原とします。残りの39剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。39剤のうち、10剤(Sorafenib(14)、Sunitinib(15)、Pazopanib(24)、Vandetanib(29)、Axitinib(34)、Regorafenib(41)、Cabozantinib(42)、Nintedanib(57)、Lenvatinib(61)、Midostaurin(78))は複数のキナーゼに対して阻害作用をもつ“マルチターゲット”型阻害剤です。残りの29剤のうち、18剤(Imatinib(5)、Dasatinib(16)、Nilotinib(22)、Bosutinib(40)、Ponatinib(43)、Gefitinib(8)、Erlotinib(12)、Osimertinib(66)、Lapatinib(20)、Afatinib(47)、Neratinib(81)、Crizotinib(32)、Ceritinib(51)、Alectinib(54)、Brigatinib(79)、Ruxolitinib(33)、Ibrutinib(49)、Acalabrutinib(88))はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、JAK、Btkなどのチロシンキナーゼ活性を持つがん遺伝子産物を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤です。残る11剤のうち、9剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、Temozolimumab(21)、Everolimus(23)はmTORを、Vemurafenib(30)、Dabrafenib(45)はBRAF(V600E変異)を、Trametinib(46)、Cobimetinib(65)はMEKを、Palbociclib(60)、Ribociclib(75)、Abemaciclib(86)はCDK4/6を標的とします。残る2剤のIdelalisib(55)とCopanlisib(85)はリン脂質キナーゼであるPhosphoinositide 3-kinase(PI3K)を標的とします。

全88剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り47%に相当する41剤のうち、22剤はモノクローナル抗体医薬品です。それらの抗原を見てみると、Rituximab(1)、Ibritumomab tiuxetan(6)、Tositumomab(7)、Ofatumumab(25)、Obinutuzumab(48)の5剤はCD20を、Inotuzumab ozogamicin(83)はCD22を、Brentuximab vedotin(31)はCD30を、Gemtuzumab ozogamicin(3)はCD33を、Daratumumab(67)はCD38を、Alemtuzumab(4)はCD52を、Bevacizumab(10)はVEGFを、Denosumab(27)はRANKLを、Ipilimumab(28)はCTLA-4を、Mogamulizumab(36)はCCR4を、Nivolumab(53)とPembrolizumab(56)はPD-1を、Atezolizumab(72)、Avelumab(76)、Durvalumab(80)はPD-L1を、Dinutuximab(63)はGD2を、Elotuzumab(69)はSLAMF7を、Blinatumomab(58)はCD19/CD3(二重特異性)を抗原とします。また残りの19剤のうち1剤はVEGF受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質医薬品であるZiv-aflibercept(39)であり、16剤は低分子医薬品です。16剤の低分子医薬品のうち、7剤はエピゲノム薬であり、DNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)阻害剤のAzacitidine(13)、Decitabine(19)、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤のVorinostat(18)、Romidepsin(26)、Belinostat(52)、Panobinostat(62)、IDH2阻害剤のEnasidenib(82)です。その他の9剤は、プロテアソーム阻害剤のBortezomib(9)、Carfilzomib(38)、Ixazomib(70)、Hedgehogシグナル伝達経路の阻害剤のVismodegib(35)とSonidegib(64)、poly(ADP-ribose) polymerase(PARP)阻害剤のOlaparib(59)、Rucaparib(74)、Niraparib(77)、Bcl-2阻害剤のVenetoclax(71)

です。残る2剤は2017年に初めて承認となったCAR-T細胞療法薬のTisagenlecleucel (84)、Axicabtagene ciloleucel (87)であり、いずれもCD19を抗原とします。

なお前回のNews Letter (No.21-2)のご報告以降、Neratinib (81)、Enasidenib (82)、Inotuzumab ozogamicin (83)、Tisagenlecleucel (84)、Copanlisib (85)、Abemaciclib (86)、Axicabtagene ciloleucel (87)、Acalabrutinib (88)の8剤が新たに承認されています。

報告者：長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部
水上民夫 (本学会評議員)

これまでに承認された主要ながん分子標的治療薬 (2018年2月16日時点)

一般名 / 商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
1 Rituximab/Rituxan *1	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	1997	2001
2 Trastuzumab/Herceptin *1	Her2 **	Her2陽性乳がん, 胃がん	1998	2001
3 Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg *2	CD33	再発・難治性AML	2000	2005
4 Alemtuzumab/Campath *1	CD52	CLL	2001	2014
5 Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
6 Ibrutinomab tiuxetan/Zevalin *3	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	2002	2008
7 Tositumomab/Bexxar *3	CD20	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2003	未開発
8 Gefitinib/Iressa	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR遺伝子変異陽性)	2003	2002
9 Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
10 Bevacizumab/Avastin *1	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん, グリオブラストーマ, 腎細胞がん, 卵巣がん, 悪性神経膠腫, 子宮頸がん	2004	2007
11 Cetuximab/Erbitux *1	EGFR **	大腸がん, 頭頸部がん	2004	2008
12 Erlotinib/Tarceva	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R), 膵がん	2004	2007
13 Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群	2004	2011
14 Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases **	腎細胞がん, 肝細胞がん, 甲状腺がん	2005	2008
15 Sunitinib/Sutent	Multi-kinases **	GIST, 腎細胞がん, NET	2006	2008
16 Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src **	CML, Ph+ALL	2006	2009
17 Panitumumab/Vectibix *1	EGFR **	大腸がん	2006	2010
18 Vorinostat/Zolinza	HDAC	CTCL	2006	2011
19 Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006	開発中止
20 Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 **	Her2陽性乳がん	2007	2009
21 Temsirolimus/Torisel	mTOR **	腎細胞がん	2007	2010
22 Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl **	CML	2007	2009
23 Everolimus/Afinitor	mTOR **	腎細胞がん, SEGA, NET, 乳がん, 腎血管筋脂肪腫	2009	2010
24 Pazopanib/Votrient	Multi-kinases **	腎細胞がん, 悪性軟部腫瘍	2009	2012
25 Ofatumumab/Arzerra *1	CD20	CLL	2009	2013
26 Romidepsin/Istodax	HDAC	CTCL, PTCL	2009	2017
27 Denosumab/Ranmark *1	RANKL	多発性骨髄腫による骨病変及び固形がん骨転移による骨病変, 骨巨細胞腫	2010	2012
28 Ipilimumab/Yervoy *1	CTLA-4	メラノーマ	2011	2015
29 Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2011	2015
30 Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E), ECD	2011	2014
31 Brentuximab vedotin/Adcetris *2	CD30	再発・難治性ホジキンリンパ腫, 未分化大細胞リンパ腫	2011	2014
32 Crizotinib/Xalkori	ALK/ROS1 **	非小細胞肺癌 (ALK/ROS1)	2011	2012
33 Ruxolitinib/Jakafi	JAK **	骨髄線維症	2011	2014
34 Axitinib/Inlyta	Multi-kinases **	腎細胞がん	2012	2012
35 Vismodegib/Erivedge	Hh signaling	基底細胞がん	2012	未開発
36 Mogamulizumab/Poteligeo *1	CCR4	ATL, PTCL, CTCL	申請中	2012
37 Pertuzumab/Perjeta *1	Her2 **	Her2陽性乳がん	2012	2013
38 Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	2016
39 Ziv-aflibercept/Zaltrap *4	VEGF	大腸がん	2012	2017
40 Bosutinib/Bosulif	Bcr-Abl/Src **	CML	2012	2014

一般名 / 商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
41 Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases **	大腸がん, GIST, 肝細胞がん	2012	2013
42 Cabozantinib/Cometriq	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん, 腎細胞がん	2012	Phase 2a
43 Ponatinib/Iclusig	Bcr-Abl(T315I) **	CML, Ph+ALL	2012	2016
44 Trastuzumab emtansine/ Kadcyla *2	Her2 **	Her2 陽性乳がん	2013	2013
45 Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E)	2013	2016
46 Trametinib/Mekinist	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K) 非小細胞肺がん	2013	2016
47 Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2 **	非小細胞肺がん (EGFR /exon19del, L858R)	2013	2014
48 Obinutuzumab/Gazyva *1	CD20	CLL, FL	2013	申請中
49 Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	MCL, CLL, WM	2013	2016
50 Ramucirumab/Cyramza *1	VEGFR2 **	胃腺がん及び胃食道接合部腺がん, 非小細胞肺がん, 大腸がん	2014	2015
51 Ceritinib/Zykadia	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2014	2016
52 Belinostat/Beleodaq	HDAC	PTCL	2014	未開発
53 Nivolumab/Opdivo *1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺がん, 腎細胞がん, 古典的ホジキンリンパ腫, 頭頸部がん, 尿路上皮がん, 大腸がん (MSI-H/dMMR), 胃がん, 肝臓がん	2014	2014
54 Alectinib/Alecensa	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2015	2014
55 Idelalisib/Zydelig	PI3K **	CLL, FL, SLL	2014	Phase 1
56 Pembrolizumab/Keytruda*1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺がん, 頭頸部がん, 古典的ホジキンリンパ腫, MSI-H/dMMR 固形がん, 尿路上皮がん, 胃がん	2014	2016
57 Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺がん	2014****	2015
58 Blinatumomab/Blinicyto *5	CD19/CD3	Ph-ALL	2014	申請中
59 Olaparib/Lynparza	PARP	卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2014	2018
60 Palbociclib/Ibrance	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2015	2017
61 Lenvatinib/Lenvima	Multi-kinases **	甲状腺がん, 腎細胞がん	2015	2015
62 Panobinostat/Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015
63 Dinutuximab/Unituxin *1	GD2	神経芽腫	2015	Phase 1
64 Sonidegib/Odomzo	Hh signaling	基底細胞がん	2015	未開発
65 Cobimetinib/Cotellic	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2015	Phase 1
66 Osimertinib/Tagrisso	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR/ T790M)	2015	2016
67 Daratumumab/Darzalex *1	CD38	多発性骨髄腫	2015	2017
68 Necitumumab/Portrazza *1	EGFR **	非小細胞肺がん	2015	Phase 2
69 Elotuzumab/Empliciti *1	SLAMF7	多発性骨髄腫	2015	2016
70 Ixazomib/Ninlaro	Proteasome	多発性骨髄腫	2015	2017
71 Venetoclax/Venclexta	Bcl-2(BH3 mimetic)	CLL (17p 欠失染色体異常)	2016	Phase 3
72 Atezolizumab/Tecentriq *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺がん	2016	2018
73 Olaratumab/Lartruvo *1	PDGFR- α **	軟部組織肉腫	2016	Phase 3
74 Rucaparib/Rubraca *1	PARP	卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2016	未開発
75 Ribociclib/Kisqali	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2017	開発中止
76 Avelumab/Bavencio *1	PD-L1	メルケル細胞がん, 尿路上皮がん	2017	2017
77 Niraparib/Zejula *1	PARP	卵巣がん, 卵管がん, 腹膜原がん	2017	未開発
78 Midostaurin/Rydapt	FLT3 **	AML, 全身性肥満細胞症 (FLT3 遺伝子変異陽性)	2017	未開発
79 Brigatinib/Alunbrig	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2017	Phase 2
80 Durvalumab/Imfinzi *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺癌	2017	申請中
81 Neratinib/Nerlynx	Her2 **	Her2 高発現及び増幅乳がん	2017	状況不明
82 Enasidenib/Idhifa	IDH2	AML (IDH2 遺伝子変異陽性)	2017	未開発
83 Inotuzumab ozogamicin/Besponsa *2	CD22	再発・難治性 ALL	2017	2018
84 Tisagenlecleucel/Kymriah***	CD19/TCR	ALL	2017	申請準備中
85 Copanlisib/Aliqopa	PI3K **	FL	2017	Phase 3
86 Abemaciclib/Verzenio	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2017	申請中
87 Axicabtagene ciloleucel/Yescarta ***	CD19/TCR	大細胞型 B 細胞性リンパ腫	2017	未開発
88 Acalabrutinib/Calquence	Btk **	MCL	2017	Phase 1

*1 非修飾抗体、*2 抗体薬物複合体、*3 放射性物質標識抗体、*4 VEGF 受容体 / IgG 抗体 Fc 融合タンパク質、*5 二重特異性を有する T 細胞誘導抗体、** キナーゼ標的、*** キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法薬 (CAR-T)、**** 欧承認年、太字：日本発のがん分子標的治療薬を示す