

## 承認された分子標的抗がん剤一覧 2016

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抗がん剤が多数登場し、現在世界で72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分子標的抗がん剤をまとめました（2016年6月24日時点）。本表にある72剤を化学的特性で分類すると、45剤が低分子医薬品、27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）となります。なお本表には、抗体以外のタンパク質医薬品、核酸医薬品、腫瘍溶解性ウイルス療法薬、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。

標的別に見ると、全72剤の54%に相当する39剤がキナーゼを標的とします。この39剤のうち、7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を抗原とします。残りの32剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。32剤のうち、9剤（Sorafenib(14)、Sunitinib(15)、Pazopanib(24)、Vandetanib(29)、Axitinib(34)、Regorafenib(41)、Cabozantinib(42)、Nintedanib(57)、Lenvatinib(61)）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23剤のうち、15剤（Imatinib(5)、Dasatinib(16)、Nilotinib(22)、Bosutinib(40)、Ponatinib(43)、Gefitinib(8)、Erlotinib(12)、Osimertinib(66)、Lapatinib(20)、Afatinib(47)、Crizotinib(32)、Ceritinib(51)、Alectinib(54)、Ruxolitinib(33)、Ibrutinib(49)）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8剤のうち、7剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、Temsirrolimus(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)は CDK4/6 を標的とします。残る1剤（Idelalisib(55)）は、リン脂質キナーゼである Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)を標的とします。

全72剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り46%に相当する33剤のうち、19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、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)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14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、13剤は低分子医薬品です。13剤の低分子医薬品のうち、6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)と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)です。その他の7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)、Bcl-2 阻害剤の Venetoclax(71)です。

なお前回の News Letter（No.20-1）のご報告以降、Venetoclax(71)、Atezolizumab(72)の2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）

右ページ「分子標的抗がん剤一覧表」注

\*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、\*\*\* 欧承認年、**太字**：日本発の分子標的抗がん剤を示す

これまでに承認された主要な分子標的抗がん剤 (2016年6月24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 **                | 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 Ibritumomab 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, 悪性神経腫, 子宮頸がん | 2004    | 2007      |
| 11 Cetuximab/Erbix *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    | Phase 1/2 |
| 20 Lapatinib/Tykerb                  | EGFR/Her2 **           | 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, 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    | Phase 1/2 |
| 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, 骨関連事象予防, 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)                                      | 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   | Phase 3 | 2012      |
| 37 Pertuzumab/Perjeta *1             | Her2 **                | 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    | Phase 3   |
| 40 Bosutinib/Bosulif                 | Bcr-Abl/Src **         | CML   | 2012    | 2014      |
| 41 Regorafenib/Stivarga              | Multi-kinases **       | 大腸がん, GIST  | 2012    | 2013      |
| 42 Cabozantinib/Cometriq             | Multi-kinases **       | 甲状腺髄様がん, 腎細胞がん  | 2012    | Phase 1   |
| 43 Ponatinib/Iclusig                 | Bcr-Abl(T315I)**       | CML, Ph+ALL   | 2012    | 申請中       |
| 44 Trastuzumab emtansine/ Kadcyla *2 | Her2 **                | 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)                                    | 2013    | 2016      |
| 47 Afatinib/Gilotrif                 | EGFR/Her2 **           | 非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R)                          | 2013    | 2014      |
| 48 Obinutuzumab/Gazyva *1            | CD20                   | CLL, FL   | 2013    | Phase 3   |
| 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, 非小細胞肺癌, 大腸がん                           | 2014    | 2015      |
| 51 Ceritinib/Zykadia                 | ALK **                 | 非小細胞肺癌 (ALK fusion gene)                                | 2014    | 2016      |
| 52 Belinostat/Beleodaq               | HDAC                   | PTCL  | 2014    | 状況不明      |
| 53 Nivolumab/Opdivo *1               | PD-1                   | メラノーマ, 非小細胞肺癌, 腎がん, 古典的ホジキンリンパ腫                         | 2014    | 2014      |
| 54 Alectinib/Alecensa                | ALK **                 | 非小細胞肺癌 (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, 非小細胞肺癌   | 2014    | 申請中       |
| 57 Nintedanib/Vargatef               | Multi-kinases **       | 非小細胞肺癌  | 2014*** | 2015      |
| 58 Blinatumomab/Blinicyto *5         | CD19/CD3               | Ph-ALL  | 2014    | Phase 2   |
| 59 Olaparib/Lynparza                 | PARP                   | 卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性)                                     | 2014    | Phase 3   |
| 60 Palbociclib/Ibrance               | CDK4/6 **              | 乳がん   | 2015    | Phase 3   |
| 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    | 未開発       |
| 66 Osimertinib/Tagrisso              | EGFR **                | 非小細胞肺癌 (EGFR/T790M)                                     | 2015    | 2016      |
| 67 Daratumumab/Darzalex *1           | CD38                   | 多発性骨髄腫  | 2015    | Phase 3   |
| 68 Necitumumab/Portrazza *1          | EGFR **                | 非小細胞肺癌  | 2015    | Phase 2   |
| 69 Elotuzumab/Empliciti *1           | SLAMF7                 | 多発性骨髄腫  | 2015    | 申請中       |
| 70 Ixazomib/Ninlaro                  | Proteasome             | 多発性骨髄腫  | 2015    | Phase 3   |
| 71 Venetoclax/Venclexta              | Bcl-2(BH3 mimetic) CLL |   | 2016    | Phase 1/2 |
| 72 Atezolizumab/Tecentriq *1         | PD-L1                  | 尿路上皮がん  | 2016    | Phase 3   |