

## 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70種も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2月9日時点)。本表にある70剤を化学的特性で分類すると、44剤が低分子医薬品、26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70剤の56%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(Idealisib(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70剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り44%に相当する31剤のうち、18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)、Ibrutinib(49)、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、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13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 であり、12剤は低分子医薬品です。12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6剤は、プロテアソーム阻害剤である Bortezomib(9)、Carfilzomib(38)、Ixazomib(70)、Hedgehog シグナル伝達経路の阻害剤である Vismodegib(35)と Sonidegib(64)、poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤の Olaparib(59)です。

なお前回の News Letter (No.19-2) のご報告以降、Dinutuximab(63)、Sonidegib(64)、Cobimetinib(65)、Osimertinib(66)、Daratumumab(67)、Necitumumab(68)、Elotuzumab(69)、Ixazomib(70)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分子標的抗がん剤 (2016年2月9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	状況不明
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	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, 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	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 **	非小細胞肺癌 (ALK fusion gene)	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	申請中
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	2012	Phase 1
43 Ponatinib/Inclusig	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	2013	Phase 3
49 Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	MCL, CLL, WM	2013	申請中
50 Ramucirumab/Cyramza *1	VEGFR2 **	胃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	Phase 3
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	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 3
56 Pembrolizumab/Keytruda *1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺癌	2014	Phase 3
57 Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺癌	2014***	2015
58 Blinatumomab/Blinicyto *5	CD19/CD3	Ph-ALL	2014	状況不明
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	2015	2015
62 Panobinostat/Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015
63 Dinutuximab/Unituxin *1	GD2	神経芽腫	2015	未開発
64 Sonidegib/Odomzo	Hh signaling	基底細胞がん	2015	状況不明
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	申請中
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 3
69 Elotuzumab/Empliciti *1	SLAMF7	多発性骨髄腫	2015	Phase 3
70 Ixazomib/Ninlaro	Proteasome	多発性骨髄腫	2015	Phase 3

\*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