

承認された分子標的抗がん剤一覧 2013

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40を超える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（2013年8月15日時点）。本表にある47剤を化学的特性で分類すると、30剤が低分子医薬品、17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、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47剤の60%に相当する28剤がキナーゼを標的とします。28剤のうち、5剤はモノクローナル抗体医薬品であり、Trastuzumab、Trastuzumab emtansineとPertuzumabはHer2を、CetuximabとPanitumumabは上皮成長因子受容体（EGFR）を抗原とします。残りの23剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。23剤のうち、7剤（Sorafenib、Sunitinib、Pazopanib、Vandetanib、Axitinib、Regorafenib、Cabozantinib）は複数のプロテイン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16剤のうち、11剤（Imatinib、Dasatinib、Nilotinib、Bosutinib、Ponatinib、Gefitinib、Erlotinib、Lapatinib、Afatinib、Crizotinib、Ruxolitinib）はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、JAK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5剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、2剤（Temozolimumab、Everolimus）はmTORを、2剤（Vemurafenib、Dabrafenib）はBRAF（V600E変異）を、1剤（Trametinib）はMEKを標的とします。

全47剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り40%に相当する19剤の内訳を見ると、11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、Ibritumomab tiuxetan、Tositumomab、Ofatumumabの4剤はCD20を、Brentuximab vedotinはCD30を、Gemtuzumab ozogamicinはCD33を、AlemtuzumabはCD52を、BevacizumabはVEGFを、DenosumabはRANKLを、IpilimumabはCTLA-4を、MogamulizumabはCCR4を抗原とします。また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であり、残りの7剤は低分子医薬品です。7剤のうち、4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、Decitabineとヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤のVorinostat、Romidepsinです。その他の3剤は、プロテアソーム阻害剤であるBortezomibとCarfilzomib、Hedgehogシグナル伝達経路の阻害剤であるVismodegibです。

なお前回のNews Letter（No.17-1）のご報告以降、Trastuzumab emtansine、Dabrafenib、Trametinib、Afatinibの4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（2013年8月15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
Rituximab/Rituxan ^{*1}	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	1997	2001
Trastuzumab/Herceptin ^{*1}	Her2 ^{**}	乳がん, 胃がん	1998	2001
Gemtuzumab ozogamicin/Myelotarg ^{*2}	CD33	再発・難治性 AML	2000	2005
Alemtuzumab/Campath ^{*1}	CD52	慢性リンパ性白血病	2001	Phase 1
Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit ^{**}	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
Ibritumomab tiuxetan/Zevalin ^{*3}	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	2002	2008
Tositumomab/Bexxar ^{*3}	CD20	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2003	未治験
Gefitinib/Iressa	EGFR ^{**}	非小細胞肺がん (EGFR 遺伝子変異陽性)	2003	2002
Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
Bevacizumab/Avastin ^{*1}	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺がん, 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	2004	2007
Cetuximab/Erbix ^{*1}	EGFR ^{**}	大腸がん, 頭頸部がん	2004	2008
Erlotinib/Tarceva	EGFR ^{**}	非小細胞肺がん, 膵がん	2004	2007
Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群	2004	2011
Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases ^{**}	腎細胞がん, 肝細胞がん	2005	2008
Sunitinib/Sutent	Multi-kinases ^{**}	GIST, 腎細胞がん, NET	2006	2008
Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src ^{**}	CML, Ph+ALL	2006	2009
Panitumumab/Vectibix ^{*1}	EGFR ^{**}	大腸がん	2006	2010
Vorinostat/Zolinza	HDAC	皮膚 T 細胞性リンパ腫	2006	2011
Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006	Phase 1/2
Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 ^{**}	乳がん	2007	2009
Temsirolimus/Torisel	mTOR ^{**}	腎細胞がん	2007	2010
Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl ^{**}	CML	2007	2009
Everolimus/Afinitor	mTOR ^{**}	腎細胞がん, SEGA, NET, 乳がん, 腎血管筋脂肪腫	2009	2010
Pazopanib/Votrient	Multi-kinases ^{**}	腎細胞がん, 悪性軟部腫瘍	2009	2012
Ofatumumab/Arzerra ^{*1}	CD20	慢性リンパ性白血病	2009	2013
Romidepsin/Istodax	HDAC	皮膚 T 細胞性リンパ腫	2009	Phase 1/2
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
Ipilimumab/Yervoy ^{*1}	CTLA-4	メラノーマ	2011	Phase 3
Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases ^{**}	甲状腺髄様がん	2011	Phase 3
Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) ^{**}	メラノーマ (BRAF/V600E)	2011	Phase 1/2
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	申請中
Crizotinib/Xalkori	ALK ^{**}	非小細胞肺がん	2011	2012
Ruxolitinib /Jakafi	JAK ^{**}	骨髄線維症	2011	2011
Axitinib/Inlyta	Multi-kinases ^{**}	腎細胞がん	2012	2012
Vismodegib/Erivedge	Hh signaling	基底細胞がん	2012	未治験
Mogamulizumab/Poteligeo ^{*1}	CCR4	成人 T 細胞白血病リンパ腫	Phase 3	2012
Pertuzumab/Perjeta ^{*1}	Her2 ^{**}	乳がん	2012	2013
Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	Phase 1/2
Ziv-aflibercept/Zaltrap ^{*4}	VEGF	大腸がん	2012	Phase 1
Bosutinib/Bosulif	Bcr-Abl/Src ^{**}	CML	2012	Phase 3
Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases ^{**}	大腸がん, GIST	2012	2013
Cabozantinib/Cometriq	Multi-kinases ^{**}	甲状腺髄様がん	2012	Phase 1
Ponatinib/Iclusig	Bcr-Abl(T315I) ^{**}	CML, Ph+ALL	2012	Phase 1/2
Trastuzumab emtansine/ Kadcyla ^{*2}	Her2 ^{**}	乳がん	2013	申請中
Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) ^{**}	メラノーマ (BRAF/V600E)	2013	未治験
Trametinib/Mekinist	MEK ^{**}	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2013	未治験
Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2 ^{**}	非小細胞肺がん (EGFR/exon19del, L858R)	2013	申請中

*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

** キナーゼ標的

下線：日本発の分子標的抗がん剤を示す