

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います。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30を超えるがん分子標的治療薬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2月15日時点）。本表にある38剤を化学的特性で分類すると、27剤が低分子医薬品、10剤がモノクローナル抗体医薬品、1剤が受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質医薬品となります。なお本表には、毒素や放射性物質で標識した抗体医薬品、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38剤の63%に相当する24剤がプロテインキナーゼを標的とします。24剤のうち、4剤はモノクローナル抗体医薬品であり、Trastuzumab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20剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。20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13剤のうち、10剤（Imatinib、Dasatinib、Nilotinib、Bosutinib、Ponatinib、Gefitinib、Erlotinib、Lapatinib、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3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、1剤（Vemurafenib）はBRAF（V600E変異）を標的とします。

全38剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り37%に相当する14剤の内訳を見ると、6剤はモノクローナル抗体医薬品であり、RituximabはCD20を、AlemtuzumabはCD52を、Bevacizumabは血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を、DenosumabはRANKLを、IpilimumabはCTLA-4を、MogamulizumabはCCR4を抗原とします。また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.16-2）のご報告以降、Bosutinib、Regorafenib、Cabozantinib、Ponatinib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2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 *	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	1997	2001
Trastuzumab/Herceptin *	Her2 **	乳がん, 胃がん	1998	2001
Alemtuzumab/Campath *	CD52	慢性リンパ性白血病	2001	Phase 1
Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
Gefitinib/Iressa	EGFR **	非小細胞肺がん	2003	2002
Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
Bevacizumab/Avastin *	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	2004	2007
Cetuximab/Erbitux *	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 *	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
<u>Romidepsin/Istodax</u>	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫	2009	未治験
Denosumab/Ranmark *	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	2010	2012
Ipilimumab/Yervoy *	CTLA-4	メラノーマ	2011	Phase 2
Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2011	Phase 3
Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ	2011	Phase 1/2
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
<u>Mogamulizumab/Poteligeo</u> *CCR4		成人T細胞白血病リンパ腫	Phase 3	2012
Pertuzumab/Perjeta *	Her2 **	乳がん	2012	申請中
Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	Phase 1/2
Ziv-aflibercept/Zaltrap *1	VEGF	大腸がん	2012	Phase 1
Bosutinib/Bosulif	Bcr-Abl/Src **	CML	2012	Phase 2/3
Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases **	大腸がん	2012	申請中
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*

* 抗体医薬品 (*1 VEGF受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質医薬品) ** キナーゼ標的
下線：日本発の分子標的抗がん剤