

承認された分子標的抗がん剤一覧 2012

1980年代に成し遂げられた多数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、それ以来、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。その成果として、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。ここでは、これまでに承認された分子標的抗がん剤に関する情報を提供します。

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（2012年8月10日時点）。本表にある34剤の内訳は、23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です。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、全トランス型レチノイン酸（ATRA）などの分化誘導薬剤、サリドマイド系薬剤は含まれていません。

本表の抗がん剤34剤の内20剤はプロテインキナーゼを標的としています。すなわち、Trastuzumab、PertuzumabとLapatinibはHer2を、またGefitinib、Erlotinib、Cetuximab、PanitumumabおよびLapatinibはEpidermal growth factor receptor（EGFR）を、ImatinibはBcr-Ablとc-Kitチロシンキナーゼを標的としています。さらにはCrizotinibとRuxolitinibはそれぞれALKとJAKチロシンキナーゼを標的としています。最近では、単一標的に対して作用する、いわゆる“ピュアー”な作用をもつ薬剤に続いて、複数のプロテインキナーゼに対して阻害作用をもつSorafenibやSunitinib、Pazopanib、Vandetanib、Axitinibといった“マルチターゲット”作用薬が登場しています。また、Imatinib耐性の慢性骨髄性白血病に有効な第二世代のBcr-Ablキナーゼ阻害剤であるDasatinibとNilotinibも承認されています。一方、セリン・スレオニンキナーゼ活性をもつmTORの阻害剤であるTemsirrolimus、Everolimusが腎細胞がんを適応として承認されています。また同じくセリン・スレオニンキナーゼ活性をもつBRAF（V600E変異）の阻害剤であるVemurafenibがメラノーマを適応として承認されています。

なおプロテインキナーゼ標的以外の薬剤としては、エピジェネティクス標的薬のカテゴリーに属するDNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤のAzacitidine、Decitabine、またヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤のVorinostat、Romidepsinの合計4剤が承認されています。

プロテインキナーゼ標的薬、エピジェネティクス標的薬以外の承認薬としては、モノクローナル抗体医薬品として、CD20を抗原とするRituximab、CD52を抗原とするAlemtuzumab、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を抗原とするBevacizumab、RANKLを抗原とするDenosumab、CTLA-4を抗原とするIpilimumab、CCR4を抗原とするMogamulizumabが承認されています。またVEGF受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質医薬品であるZiv-afliberceptがBevacizumabに続く血管新生阻害薬として2012年8月に承認されています。さらに低分子医薬品としては、プロテアソーム阻害剤であるBortezomibとCarfilzomibが承認されている他、Hedgehog（Hh）シグナル伝達経路の阻害剤であるVismodegibが承認されています。

なお前回のNews Letter（No.16-1）のご報告以降、Mogamulizumab、Pertuzumab、Carfilzomib、Ziv-aflibercept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 (2012年8月10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細胞性腫瘍	1997	2001
Trastuzumab/Herceptin *	Her2 **	乳がん	1998	2001
Alemtuzumab/Campath *	CD52	慢性リンパ性白血病	2001	治験中
Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
Gefitinib/Iressa	EGFR **	非小細胞肺癌	2003	2002
Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
Bevacizumab/Avastin *	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん グリオブラストーマ, 腎細胞がん	2004	2007
Cetuximab/Erbitux *	EGFR **	大腸がん, 頭頸部がん	2004	2008
Erlotinib/Tarceva	EGFR **	非小細胞肺癌, 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	2009	2010
Pazopanib/Votrient	Multi-kinases **	腎細胞がん, 軟部腫瘍	2009	申請中
Romidepsin/Istodax	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 1
Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2011	Phase 3
Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ	2011	治験準備中
Crizotinib/Xalkori	ALK **	非小細胞肺癌	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 1/2a	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

* 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