

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2月3日時点）。本表にある30剤の内訳は、22剤が低分子医薬品、8剤がモノクローナル抗体医薬品です。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30剤の内19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2011年に承認された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Temsirolimus、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2011年に承認されています。

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が承認されています。また低分子医薬品としては、プロテアソーム阻害剤であるBortezomibが承認している他、2012年1月には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.15-2）のご報告以降、Ruxolitinib、Axitinib、Vismodegibの3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2月3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 I/II |
| 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, 上衣下巨細胞性星細胞腫, NET | 2009 | 2010 |
| Pazopanib/Votrient | Multi-kinases ** | 腎細胞がん | 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 固形癌、骨転移による骨病変 | 2010 | 2012 |
| Iplimumab/Yervoy * | CTLA-4 | メラノーマ | 2011 | Phase I |
| Vandetanib/Caprelsa | Multi-kinases ** | 甲状腺髄様がん | 2011 | Phase III |
| Vemurafenib/Zelboraf | BRAF(V600E) ** | メラノーマ | 2011 | 申請中 |
| Crizotinib/Xalkori | ALK ** | 非小細胞肺癌 | 2011 | 申請中 |
| Ruxolitinib /Jakafi | JAK ** | 骨髄線維症 | 2011 | 2011 |
| Axitinib/Inlyta | Multi-kinases ** | 腎細胞がん | 2012 | 申請中 |
| Vismodegib/Erivedge | Hh signaling | 基底細胞がん | 2012 | 未治験 |

* 抗体医薬

** キナーゼ標的