

承認された分子標的抗がん剤一覧 2011

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。1997年以降、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の開発は大きな成功を収め、現在世界で30に近い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主要な分子標的抗がん剤の開発状況に関する情報を提供します。

表には、日米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（2011年9月16日時点）。本表にある27剤の内訳は、19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。

それらの標的分子としては、TrastuzumabとLapatinibの標的であるHer2、またGefitinib、Erlotinib、Cetuximab、PanitumumabおよびLapatinibの標的であるEpidermal growth factor receptor (EGFR)、Imatinibの標的であるBcr-Abl、さらには2011年8月に米国で承認されたCrizotinibの標的であるALKといったチロシンキナーゼ活性を有するがん遺伝子産物が多くを占めています。最近では、単一標的に対して作用する、いわゆる“ピュア”な作用をもつ薬剤に続いて、多種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が登場し、それらの優れた臨床成績から、複数標的に対する“マルチターゲット”作用薬の開発に期待がかけられています。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、また最近では、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。

なお上記の17種のキナーゼ阻害剤カテゴリー以外の薬剤としては、エピジェネティクス作用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種の薬剤が承認されています。その他のカテゴリーとして、プロテアソーム阻害剤であるBortezomibが承認されています。

またモノクローナル抗体医薬品としては、上記のTrastuzumab、Cetuximab、Panitumumab以外では、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、CTLA-4を抗原とするIpilimumabが承認されている他、最近、骨吸収や骨代謝調整において重要な役割を果たしているRANKLを抗原とするDenosumabが、固形腫瘍で骨転移を有する患者の骨関連事象 (SRE)の予防を適応として承認されました。

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（2011年9月16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/Erbix * *	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	申請中
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	申請準備中
Romidepsin/Istodax	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫	2009	未治験
Denosumab/Xgeva *	RANKL	固形腫瘍骨転移患者骨関連事象予防	2010	申請中
Iplimumab/Yervoy *	CTLA-4	メラノーマ	2011	Phase I
Vandetanib(Zactima)	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2011	Phase III
Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ	2011	未治験
Crizotinib/Xalkori	ALK **	非小細胞肺癌	2011	申請中

* 抗体医薬

** キナーゼ標的