

第2回 新薬開発合同シンポジウム
「わが国からの新薬開発を目指して」
～医療イノベーションをどう実現するか？

2012年11月16日

東京ステーションコンファレンス

II. ポストゲノム時代の新薬開発を考える

世界における抗がん剤開発の現状

長浜バイオ大学／がん支援・化学療法基盤支援活動班

水上 民夫

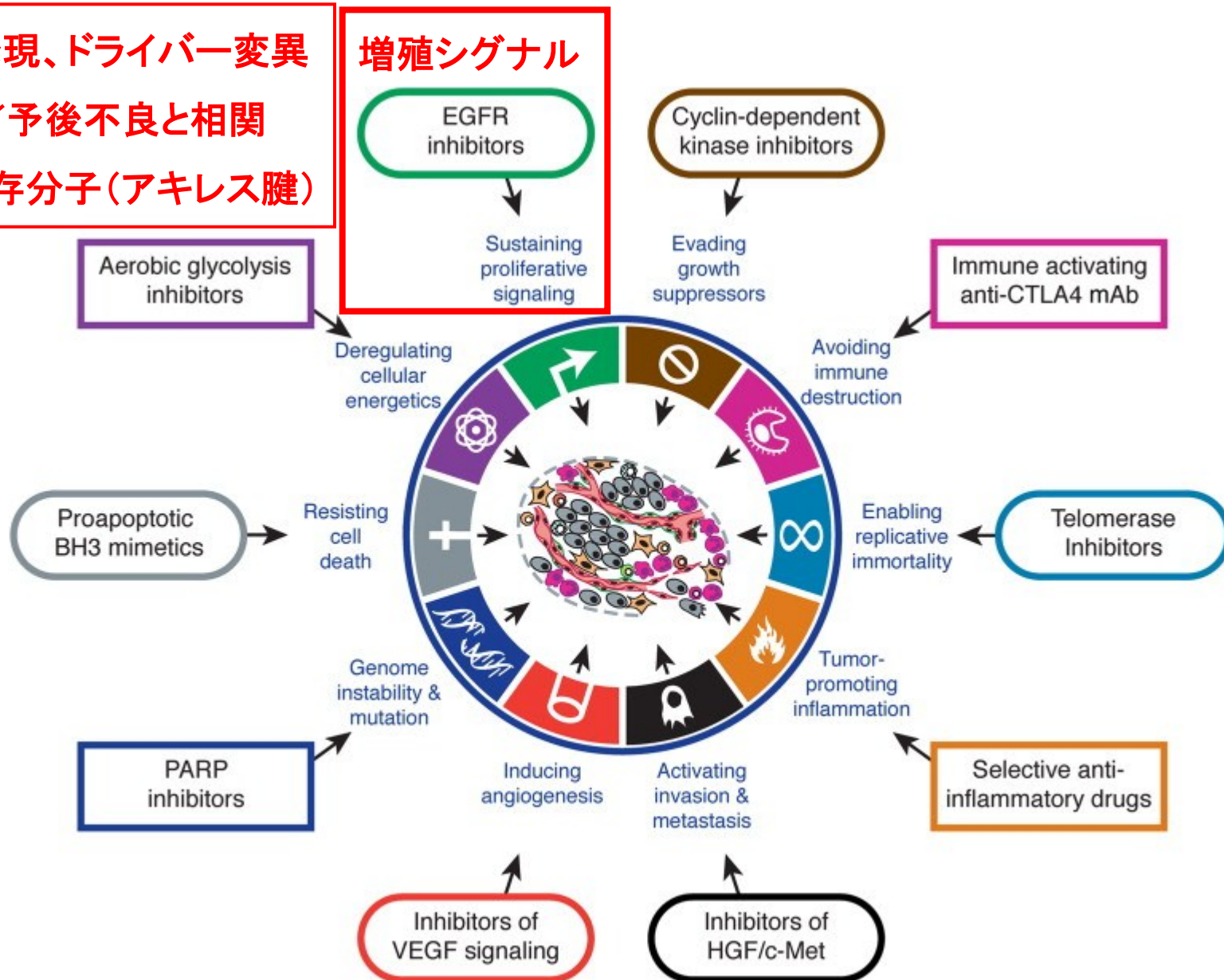


抗がん剤開発：過去15年間の変遷

- ◆ がん遺伝子産物をメインターゲットとする分子標的抗がん剤が30種以上登場、抗体医薬が牽引
- ◆ ヒトゲノム解読、がん生物学の革新的な知見により、次世代創薬標的候補が多数出現
- ◆ 創薬基盤技術の進展：標的候補のバリデーション、HTS、ドラッグデザイン、薬効評価モデル系など
- ◆ 研究開発費の増大が、必ずしも開発の成功確率の上昇には繋がらず
- ◆ クリティカルパス克服のためのTR/POC/PG・バイオマーカー研究の実施、個別化医療の実現へ

標的分子に求められる要件

- ・がん組織で高発現、ドライバー変異
- ・がんの悪性度／予後不良と相関
- ・がんの原因・依存分子(アキレス腱)



がん分子標的薬開発状況に関する情報 (2012年11月12日現在)

化学療法基盤支援活動班

<http://scads.jfcr.or.jp/db/table.html>

(表1) これまでに承認された分子標的抗がん剤(36品目)

(表2) 臨床試験ステージにある低分子性分子標的抗がん剤
(延べ437化合物)とその標的分子(90種)

(情報ソース)

- ◆ 国内外のがん関連学会、学術雑誌で発表される臨床試験情報
- ◆ 抗がん剤開発企業よりリリースされる開発品パイプライン情報
- ◆ NCI やFDA、国立がん研究センター、PMDAによりリリースされる抗がん剤の臨床試験や承認に関する情報

(表1)これまでに承認された分子標的抗がん剤(2012年11月)

一般名 / 商品名	標的分子	適応がん種	承認年:米国/日本
<i>Rituximab / Rituxan</i>	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	1997 / 2001
<i>Trastuzumab / Herceptin</i>	Her2	乳がん, 胃がん	1998 / 2001
<i>Alemtuzumab / Campath</i>	CD52	慢性リンパ性白血病	2001 / Phase 1
<i>Imatinib / Gleevec</i>	Bcr-Abl/Kit	CML, GIST, Ph ⁺ ALL	2001 / 2001
<i>Gefitinib / Iressa</i>	EGFR	非小細胞肺がん	2003 / 2002
<i>Bortezomib / Velcade</i>	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003 / 2006
<i>Bevacizumab / Avastin</i>	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺がん他	2004 / 2007
<i>Cetuximab / Erbitux</i>	EGFR	大腸がん, 頭頸部がん	2004 / 2008
<i>Erlotinib / Tarceva</i>	EGFR	非小細胞肺がん, 膵がん	2004 / 2007
<i>Azacitidine / Vidaza</i>	DNMT	骨髄異形成症候群	2004 / 2011
<i>Sorafenib / Nexavar</i>	Multi-kinases	腎細胞がん, 肝細胞がん	2005 / 2008
<i>Sunitinib / Sutent</i>	Multi-kinases	GIST, 腎細胞がん, NET	2006 / 2008
<i>Dasatinib / Sprycel</i>	Bcr-Abl/Src	CML, Ph ⁺ ALL	2006 / 2009
<i>Panitumumab / Vectibix</i>	EGFR	大腸がん	2006 / 2010
<i>Vorinostat / Zolinza</i>	HDAC	皮膚T細胞リンパ腫	2006 / 2011
<i>Decitabine / Dacogen</i>	DNMT	骨髄異形成症候群	2006 / Phase 1/2
<i>Lapatinib / Tykerb</i>	EGFR/Her2	乳がん	2007 / 2009
<i>Temsirolimus / Torisel</i>	mTOR	腎細胞がん	2007 / 2010
<i>Nilotinib / Tasigna</i>	Bcr-Abl	CML	2007 / 2009
<i>Everolimus / Afinitor</i>	mTOR	腎細胞がん, SEGA, NET, 乳がん	2009 / 2010
<i>Pazopanib / Votrient</i>	Multi-kinases	腎細胞がん, 軟部腫瘍	2009 / 2012
<i>Romidepsin / Istodax</i>	HDAC	皮膚T細胞リンパ腫	2009 / 未治験
<i>Denosumab / Ranmark</i>	RANKL	多発性骨髄腫による骨病変他	2010 / 2012
<i>Ipilimumab / Yervoy</i>	CTLA-4	メラノーマ	2011 / Phase 2
<i>Vandetanib / Caprelsa</i>	Multi-kinases	甲状腺髄様がん	2011 / Phase 3
<i>Vemurafenib / Zelboraf</i>	BRAF(V600E)	メラノーマ	2011 / Phase 1
<i>Crizotinib / Xalkori</i>	ALK	非小細胞肺がん	2011 / 2012
<i>Ruxolitinib / Jakafi</i>	JAK	骨髄線維症	2011 / 2011
<i>Axitinib / Inlyta</i>	Multi-kinases	腎細胞がん	2012 / 2012
<i>Vismodegib / Erivedge</i>	Hh signaling	基底細胞がん	2012 / 未治験
<i>Mogamulizumab / Poteligeo</i>	CCR4	成人T細胞白血病リンパ腫	Phase 2 / 2012
<i>Pertuzumab / Perjeta</i>	Her2	乳がん	2012 / 申請中
<i>Carfilzomib / Kyprolis</i>	Proteasome	多発性骨髄腫	2012 / Phase 1/2
<i>Ziv-aflibercept / Zaltrap</i>	VEGF	大腸がん	2012 / Phase 1
<i>Bosutinib / Bosulif</i>	Bcr-Abl/Src	CML	2012 / Phase 2/3
<i>Regorafenib / Stivarga</i>	Multi-kinases	大腸がん	2012 / 申請中

がん分子標的薬開発状況に関する情報

(2012年11月12日現在)

化学療法基盤支援活動班

<http://scads.jfcr.or.jp/db/table.html>

(表1) これまでに承認された分子標的抗がん剤 (36品目)

(表2) 臨床試験ステージにある低分子性分子標的抗がん剤
(延べ437化合物) とその標的分子 (90種)

(1) キナーゼ標的薬: [化合物数:290] [標的数:42]

(2) キナーゼ以外の標的薬: [化合物数:147] [標的数:48]

臨床試験ステージにある分子標的抗がん剤 (延べ437化合物)とその標的分子(90種)(2012年11月)

(0) マルチキナーゼ

〔化合物数:27〕

(1) チロシンキナーゼ:〔化合物数:116〕〔標的数:20〕

◆ 受容体型:〔化合物数:85〕〔標的数:13〕

◆ 非受容体型:〔化合物数:29〕〔標的数:7〕

(2) セリン・スレオニンキナーゼ:〔化合物数:149〕〔標的数:22〕

◆ MAPK経路:〔化合物数:28〕〔標的数:3〕

◆ PI3K/Akt/mTOR経路:〔化合物数:58〕〔標的数:3〕

◆ 細胞周期関連:〔化合物数:49〕〔標的数:6〕

◆ その他:〔化合物数:14〕〔標的数:10〕

臨床試験ステージにある分子標的抗がん剤 (延べ437化合物)とその標的分子(90種)(2012年11月)

(3) キナーゼ以外の標的: [化合物数:147] [標的数:48]

◆ エピジェネティクス、テロメア制御、遺伝子発現
[化合物数:36] [標的数:12]

◆ タンパク質翻訳後修飾・分解・フォールディング、
分子モーター、核外輸送
[化合物数:56] [標的数:9]

◆ アポトーシス、オートファジー
[化合物数:18] [標的数:16]

◆ Hedgehog/Notch/ Wnt経路、がん幹細胞経路
[化合物数:15] [標的数:4]

◆ その他
[化合物数:22] [標的数:17]

臨床試験ステージにある分子標的抗がん剤 (延べ437化合物)とその標的分子(90種)(2012年11月)

5剤以上の薬剤が臨床試験ステージにある標的分子

(1) チロシンキナーゼ: [化合物数:116] [標的数:20]

EGFR/Her2[21], *c-Met*[17], *VEGFR*[13], *JAK*[9], *IGF1R*[6],
FLT3[6], *FGFR*[5], *Aik*[5], *Bcr-Abl*[5]

(2) セリン・スレオニンキナーゼ: [化合物数:149] [標的数:22]

Phosphoinositide 3-kinase[28], *mTOR*[18], *MAPK/ERK kinase*
[17], *Cyclin dependent kinase*[16], *Aurora kinase*[13], *Akt*[12],
Checkpoint kinase 1/2[9], *Raf*[8], *Polo-like kinase*[8]

(3) キナーゼ以外の標的: [化合物数:147] [標的数:48]

Histone deacetylases[23], *Hsp90*[18], *Poly (ADP-ribose)*
polymerase[12], *Farnesyltransferase/Ras signaling*[8],
Hedgehog signaling pathway[7], *Inhibitor of apoptosis protein*
[6], *p53 activation*[5]

本日のテイク・ホーム・メッセージ①

- ◆ 過去15年間、がん遺伝子産物を主標的とする分子標的抗がん剤が台頭し、クラシカルな薬剤を凌駕
- ◆ ヒトゲノム解読、がん生物学の革新的な知見により、次世代創薬標的候補が多数出現
- ◆ 創薬基盤技術の進展：標的候補のバリデーション、HTS、ドラッグデザイン、薬効評価モデル系など
- ◆ クリティカルパス克服のために、POC/バイオマーカー研究の実施が必要、個別化医療の実現へ
- ◆ 理想的な標的分子とは：(1)がん組織で高発現、ドライバー変異、(2)がんの悪性度／予後不良と相関、(3)がんの原因・依存分子(アキレス腱)

本日のテイク・ホーム・メッセージ②

- ◆ 過去15年間、36剤の分子標的抗がん剤が承認：うち25剤が低分子医薬品、10剤がモノクローナル抗体医薬品（標識抗体除く）、1剤が受容体／IgG抗体Fc融合タンパク質
- ◆ 承認された分子標的薬の内訳：3分の2はプロテインキナーゼ標的薬であり、エピゲノム薬が続く
- ◆ 延べ437化合物の低分子性分子標的抗がん剤が90種の標的に対して開発され、臨床試験ステージにあり
- ◆ 標的トップ12：PI3K[28]、HDAC[23]、EGFR/Her2[21]、mTOR[18]、Hsp90[18]、c-Met[17]、MEK[17]、CDK[16]、VEGFR[13]、Aurora kinase[13]、Akt[12]、PARP[12]
- ◆ がん幹細胞阻害剤など、がん先端研究より生まれる新規標的に対する薬剤が臨床試験ステージに到達しつつある