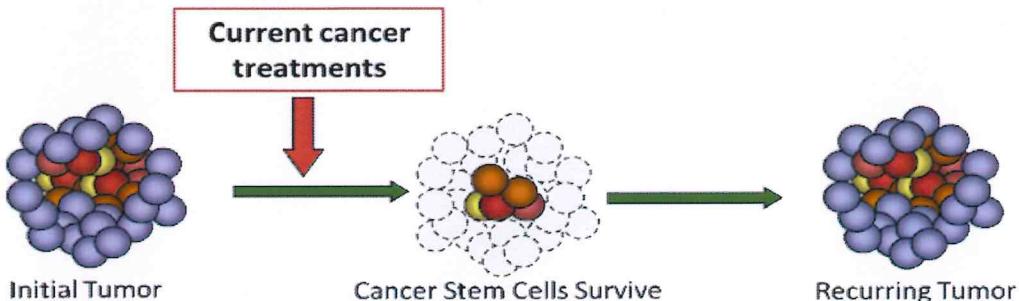


先月の「AntiCancer Letter18」発送後に九州大学生体防御医学研究所の中山敬一教授らは分裂を活発に繰り返す「増殖期」のがん細胞に抗がん剤が効くのに、がん幹細胞(CSC)が冬眠状態にある「静止期」には効かないことを見出した。この休眠にはFbw7というタンパク質が関わっていることが判り、このタンパク質を壊しがん幹細胞が「静止期」から追い出され、がん細胞と同様に抗がん剤が効くことを見つけました。この壊す薬剤は将来のがん幹細胞に対する治療薬候補になると期待されます (Cancer cell3月18日)。

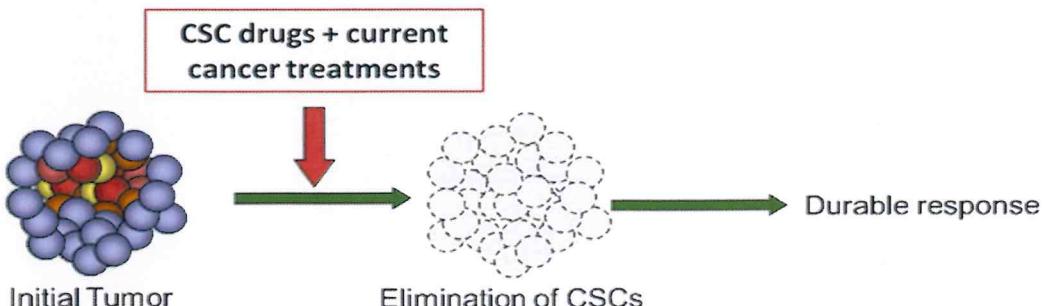
また、この記事の作成中に Verastem, Inc. (米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) が4月6-10日にワシントンDCで開催される AACR (米国がん学会) にてがん幹細胞に作用する3薬剤の前臨床試験を発表することが明らかになりました (1)。内2剤は focal adhesion kinase を阻害(FAK; VS-6063 と VS-4718)し、もう一つは PI3K/mTOR 阻害剤(VS-5584)です。VS-6063 は次ページで紹介致します「がん分子標的薬開発状況に関する情報」(3)にも紹介されています (VS-6063/PF-4554878)。

一方、エーザイ (株) は Verastem, Inc. とがん幹細胞を標的とする Wnt シグナルの創出に向けた共同研究契約を締結しています (2)。この契約に基づき、VS-507 (一般名: サリノマイシン) の類縁体の合成展開を行い、新規 Wnt シグナル阻害剤の創出を目指しています。

一般的ながん治療の概念図（がん幹細胞が生き残り、再発が認められる）



がん幹細胞治療の概念図(がん幹細胞が除去され、再発が認められない)



(Verastem, Inc.ホームページから引用)

「AntiCancer Letter18」の準備中に興味ある情報を得ましたので、紹介させて頂きます。文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」化学療法基盤支援活動—がん分子標的薬開発状況に関する情報（3）（更新日：2013年1月21日、長浜バイオ大学教授の水上民夫先生が纏めておられます）には更新日時点での「承認された分子標的抗がん剤」（合計38薬剤、27薬剤が低分子医薬品、10薬剤がモノクローナル抗体）と「臨床開発ステージにある低分子性分子標的抗がん剤」（合計435化合物）がリストされています（次ページ）。両リストの共通点として60%以上の薬剤がキナーゼ阻害剤です。現在は、いくつかの薬剤が承認されていることを確認していますが、先生の纏められた資料を基に、掲載させて頂きます。多数の薬剤がリストされていますが、開発ステージの薬剤の分類はそのまま利用させて頂きました。開発薬剤名から日本オリジナル或いは日本が関係している薬剤を列記し、開発されている企業名を付け加えました。

「AntiCancer Letter18」でも紹介致しましたFierceBiotechによる「Top 10 Late-Stage Cancer Drugs-2012」の開発後期の薬剤で、大きな販売が見込まれるトップ10のリストから追記して（4）、二つのリストを一つに纏めました。

今回は長くなりますが、承認済みおよび開発中の2リストを掲載させて頂きます。

引用資料

- (1) <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=250749&p=irol-newsArticle&ID=1802830&highlight=>
- (2) <http://www.eisai.co.jp/news/news201246.html>
- (3) <http://scads.jfcr.or.jp/db/table.html>
- (4) <http://www.fiercebiotech.com/special-reports/10-promising-late-stage-cancer-drugs-2012/10-promising-late-stage-cancer-drugs-2012>

（文責：三須）

承認された分子標的抗がん剤

(2013年1月21日現在)

一般名・商品名	標的分子	適応がん種	抗体医薬品		キナーゼ標的	米国承認	日本承認	日本発
Rituximab/Rituxan	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫、MCL				1997年	2001年	
Trastuzumab/Herceptin	Her2	乳がん、胃がん	Yes	Yes		1998年	2001年	
Alemtuzumab/Campath	CD52	慢性リバパ性白血病	Yes			2001年	Phase I	
Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit	CML、GIST、Ph+ALL		Yes		2001年	2001年	
Gefitinib/Iressa	EGFR	非小細胞肺がん		Yes		2003年	2002年	
Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫、MCL				2003年	2006年	
Bevacizumab/Avastin	VEGF	大腸がん、非小細胞性肺がん、乳がん、 グリオblastoma、腎細胞がん、卵巣がん	Yes			2004年	2007年	
Cetuximab/Erlitux	EGFR	大腸がん、頭頸部がん	Yes	Yes		2004年	2008年	
Erlotinib/Tarceva	EGFR	非小細胞肺がん、肺がん		Yes		2004年	2007年	
Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髓異形成症候群				2004年	2011年	
Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases	腎細胞がん、肝細胞がん		Yes		2005年	2008年	
Sunitinib/Sutent	Multi-kinases	GIST、腎細胞がん、NET		Yes		2006年	2008年	
Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src	CML、Ph+ALL		Yes		2006年	2009年	
Panitumumab/Vectibix	EGFR	大腸がん	Yes	Yes		2006年	2010年	
Vorinostat/Zolinza	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫				2006年	2010年	
Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髓異形成症候群				2006年	PhaseI/II	
Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2	乳がん		Yes		2007年	2009年	
Temsirolimus/Torisel	mTOR	腎細胞がん		Yes		2007年	2010年	
Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl	CML		Yes		2007年	2009年	
Everolimus/Afinitor	mTOR	腎細胞がん、SEGA、NET、乳がん		Yes		2009年	2010年	
Pazopanib/Votrient	Multi-kinases	腎細胞がん、軟部腫瘍		Yes		2009年	2012年	
Romidepsin/Istodax	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫				2009年	未治療？	
Denosumab/Ranmark	RANKL	骨病変(多発性骨髄腫、固形がん骨転移)	Yes			2010年	2012年	
Ipilimumab/Yervoy	CTLA-4	メラノーマ	Yes			2011年	PhaseII	
Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases	甲状腺腫瘍がん		Yes		2011年	PhaseIII	
Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E)	メラノーマ		Yes		2011年	PhaseI	
Crizitinib/Xalkori	ALK	非小細胞肺がん		Yes		2011年	2012年	
Ruxolitinib/Jakafi	JAK	骨髄線維症		Yes		2011年	2011年	
Axitinib/Inlyta	Multi-kinases	腎細胞がん		Yes		2012年	2012年	
Vismodegib/Erdedge	Hh signaling	基底細胞がん				2012年	未治療	
Mogamulizumab/Poteligeo	CCR4	成人T細胞白血病リンパ腫	Yes			PhaseIII	2012年 (協和発酵キリン)	
Pertuzumab/Perjeta	Her2	乳がん	Yes	Yes		2012年	申請中	
⑩Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫				2012年	PhaseI/II Bayer/Onyxis	
Ziv-aflibercept/Zaltrap	VEGF	大腸がん	Yes			2012年	PhaseI	
Bosutinib/Bosifl	Bcr-Abl/Src	CML		Yes		2012年	PhaseII/III	
⑩Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases	大腸がん		Yes		2012年	申請中 Bayer	
⑩Cabozantinib/Cometriq	Multi-kinases	甲状腺腫瘍がん		Yes		2012年	PhaseI Exelixis	
⑩Ponatinib/Iclusig	Bcr-Abl(T315I)	CML、Ph+ALL		Yes		2012年	PhaseI/II ARIAD	

⑩ : Top 10 Late-Stage Cancer Drugs

(出展: 化学療法基盤支援活動—がん分子標的薬開発状況に関する情報)

(注: fiercebiotech の 2012 年トップ 10 の発表時には、表下部の Carfilzomib/Kyprolis 等は発売されていません。有望な薬剤が昨年の後期に承認・発売されたことを示します)

臨床開発ステージにある低分子性分子標的抗がん剤

(2013年1月21日現在)

分類[化合物数]	日本発或いは関連の有る会社	開発会社(国内)
(1)マルチキナーゼ標的 [26]		
	orantinib/SU6668/TSU-68 lestaurtinib/CEP-701 KRN-633 OSI-930 TAK-593	大鵬薬品 テバエーピーアイ 協和発酵キリン アステラス製薬 武田薬品
(2)チロシンキナーゼ標的 (受容体型) [84]		
1. EGFR/Her2[21]	TAK-285	武田薬品
2. IGF1R[6]	linsitinib/ASP7487/OSI-906 KW-2450	アステラス製薬 協和発酵キリン
3. VEGFR[12]	tivozanib/KRN951/ASP4130 golvatinib/E7050 lenvatinib/E7080 E-3810 TAS-115	⑩アステラス(旧協和キリン) エーザイ エーザイ エーザイ 大鵬薬品
4. PDGFR[3]	tandutinib/MLN0518/CT53518	武田薬品
5. FGFR[5]	E-3810	エーザイ
6. CSF1R[2]	PLX3397	第一三共
7. c-Kit[4]	tandutinib/MLN0518/CT53518 PLX3397	武田薬品 第一三共
8. c-Met[17]	golvatinib/E7050 TAS-115	エーザイ 大鵬薬品
9. FLT3[6]	tandutinib/MLN0518/CT53518 KW-2449 PLX3397	武田薬品 協和発酵キリン 第一三共
10. Trk[1]		
11. Tie2[1]		
12. Alk[5]	AF802/CH5424802 ASP3026	中外製薬 アステラス製薬
13. Ret[1]		
(3)チロシンキナーゼ標的 (非受容体型) [29]		
1. Src[4]		
2. Lyn[2]	bafetinib/INNO-406/NS-187	日本新薬
3. Bcr-Abl[5]	bafetinib/INNO-406/NS-187 KW-2449	日本新薬 協和発酵キリン
4. Btk[3]	ONO-4059	小野薬品
5. Syk[2]		
6. FAK[4]		
7. JAK[9]		
(4)セリン・スレオニン標的 (MAPK 経路) [28]		
1. MAPK/ERK kinase(MEK) [17]	trametinib/GSK1120212/JTP-74057 GDC-0973/RG7420 GDC-0623/RG7421/XL518 CIF(RG7167) CKI27(RG7304) E6201 TAK-733 RO5126766/CH5126766 RO4987655	日本たばこ産業 中外製薬 中外製薬 中外製薬 中外製薬 エーザイ 武田薬品 中外製薬 中外製薬
2. Raf[8]	RO5126766/CH5126766(BRAF) CKI27(RG7304) MLN2480 RG7256(BRAF)	中外製薬 中外製薬 武田薬品 第一三共
3. p38MAPK[3]		
(5)セリン・スレオニンキナーゼ標的 (P13K/Akt/mTOR経路) [58]		
1. Phosphoinositide3-kinase (PI3K) [28]	CDC-0941/RG7321 GDC-0980/RG7422 ZSTK474 DS-7423 PA799 MLN1117 CH5132799 GDC-0032/RG7604 GDC-0084/RG7666	中外製薬 中外製薬 全薬工業 第一三共 中外製薬 武田薬品 中外製薬 中外製薬 中外製薬

2. Akt [12]	UCN-01 GDC-0068/RG7440	協和発酵キリン 中外製薬
3. mTOR [18]	OSI-027 MLN-0128 GDC-0980/7422 DS-7423 DS-3078	アステラス製薬 武田薬品 中外製薬 第一三共 第一三共
(6)セリン・スレオニンキナーゼ標的（細胞周期関連）[49]		
1. Cyclin dependent kinase (CDK) [16]	UCN-01	協和発酵キリン
2. Wee1 kinase [1]		
3. CDC7 [2]		
4. Checkpoint kinase (Chk) 1/2 [9]	UCN-01 CBP501 GDC-0425/RG7602 GDC-0575/RG7741	協和発酵キリン 武田薬品(キャンバス) 中外製薬 中外製薬
5. Aurora kinase [13]	alisertib/MLN8237	武田薬品
6. Polo-like kinase (PLK) [13]	TAK-960	武田薬品
(7)セリン・スレオニンキナーゼ標的(その他) [14]		
1. Protein kinase C [4]	UCN-01	協和発酵キリン
2. Casein kinase II(CK2) [1]		
3. PDK1 [1]		
4. DNA-PK [1]		
5. PIM [2]		
6. TGF β R1 kinase [1]		
7. p21 protein(Cdc42/Rac)-activated kinase 4(PAK4) [1]		
(8)キナーゼ以外の標的(エピジェネチックス、テロメア制御、遺伝子発現) [36]		
1. Histon deacetylases(HDAC) [23]	entinostat/SNDX-275/MS-275	バイエル薬品
2. BET(Bromodomain and Extra Terminal) family [1]		
3. Telomerase [2]		
4. Splicing Factor (SF) 3b [1]	E7107; Spliceostatin A(前臨床)	エーザイ
5. Nuclear factor Kappa B(NFKB) [1]		
6. human metal-regulatory transcription factor 1(MTF-1) [1]		
7. VEGF expression [1]		
8. HIF-1 alfa expression [1]		
9. Integrin alfa2 expression [1]		
10. ICAM-1 expression [1]		
11. STAT3 phosphorylation [2]	OPB-31121 OPB-51602	大塚製薬 大塚製薬
12. SH2 domain-containing tyrosine phosphatases-1 and -2(SHP-1 and SHP-2) [1]		
(9)キナーゼ以外の標的(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、核輸送) [56]		
1. Poly(ADP-ribose) polymerase(PARP) [12]	E7016 E7449	エーザイ エーザイ
2. Farnesyltransferase(FTPase)/Ras signaling [8]	LNK-754/OSI-754/CP-609754 salirasib/farnesyl thiosalicylic acid/ONO-7056	アステラス製薬 小野薬品
3. Proteasome [4]	ixazomib/MLN9708 ONO-7058/oprozomib/ONX-0912/PR-047	武田薬品 小野薬品
4. Nedd 8 Activating Enzyme [1]	MLN4924	武田薬品
5. Hsp90 [18]	KW-2478 DS-2248	協和発酵キリン 第一三共
6. GRP78 [1]		
7. ER stress induction [1]		
8. Mitotic kinesin [9]	litronesib/LY2523355	協和発酵キリン
9. CRM1/XPO1 [2]		
(10)キナーゼ以外の標的(アポトーシス、オートファジー) [18]		
1. p53 activation [5]	RG7112/RO5045337 RO5503781	中外製薬 中外製薬
2. Bcl-2(BH3 mimetic) [4]	ABT-199/GDC-0199/RG7601	中外製薬
3. Inhibitor of apoptosis protein(IAP) [4]		
4. Survivin expression [1]	YM155	アステラス製薬
5. Mitochondrial function [1]		
6. Autophagy [1]		

(11) キナーゼ以外の標的(Hedgehog/Notch/Wnt経路、がん幹細胞経路)		[15]
1. Hedgehog signaling pathway [7]	TAK-441	武田薬品
2. Notch signaling pathway [4]	R4733/RO4929097	中外製薬
3. Wnt signaling pathway [2]	PRI-724	エーザイ(ブリズム)
4. Cancer stem cell pathway [2]	BBI608 BBI503	⑩大日本住友製薬 大日本住友製薬
(12) キナーゼ以外の標的(その他)		[22]
1. NADH-Ubiquinone Oxidoreductase [1]		
2. Tumor-specific NADH oxidase [1]		
3. Nicotinamide phosphoribosyltransferase [2]		
4. Gamma-glutamylcysteine synthetase [1]		
5. s-adenosyl-L-methionine decarboxylase (SAMD) [1]		
6. Cyclooxygenase-2(COX-2) [3]		
7. Cyclic guanosine monophosphate-phosphodiesterase (cGMP-PDE) [1]		
8. Cathepsin K [1]		
9. Endothelin A receptor antagonist [1]		
10. Integrin receptor antagonist [1]		
11. Chemokine receptor 2(CCR2) antagonist [1]		
12. CXCR4 antagonist [2]		
13. PPAR gamma agonist [1]	efatutazone/CS-7017	第一三共
14. Toll-like receptor (TLR) agonist [2]		
15. Angiopoietin [1]		
16. Sam68 [1]		
17. TRPV6 calcium channel [1]		

⑩ : Top 10 Late-Stage Cancer Drugs

(出展: 化学療法基盤支援活動ーがん分子標的薬開発状況に関する情報)

(注: 開発中の低分子性分子標的抗がん剤の数は全世界で開発中の数字です。日本企業が関係している開発中の抗がん剤には開発名・企業名を掲載いたしました。他国・他の企業が開発した薬剤名は省略しています)

(以上)