

第5回がん新薬開発合同シンポジウム

変貌を遂げるがん治療 新薬開発のこれからの展開



文部科学省科学研究費 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

文部科学省 がん支援 化学療法基盤支援活動 の成果と課題

公益財団法人がん研究会
がん化学療法センター 分子生物治療研究部

清宮 啓之



がん支援

文部科学省科学研究費新学術領域研究

化学療法基盤支援活動



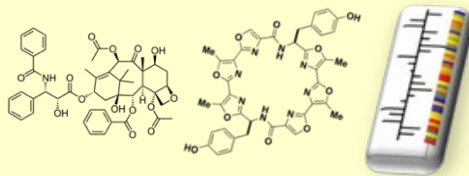
ミッション

分子・細胞レベルからin silicoまで、多彩な活性スクリーニング・分子プロファイリング基盤、化合物・関連情報を提供することにより、革新的がん治療薬の開発研究、ケミカルバイオロジーを動員したがん研究の総合的支援を行う。

支援の3本柱

化合物評価

- ・がん細胞パネル
- ・分子標的スクリーニング



化合物提供

- ・標準阻害剤キット
- ・化合物ライブラリ



情報提供

- ・バイオインフォマティクス
- ・新薬開発情報
- ・シンポジウム開催



構成メンバー



班長

- **清宮 啓之** がん研 総括、ARシグナル阻害活性の評価

班員

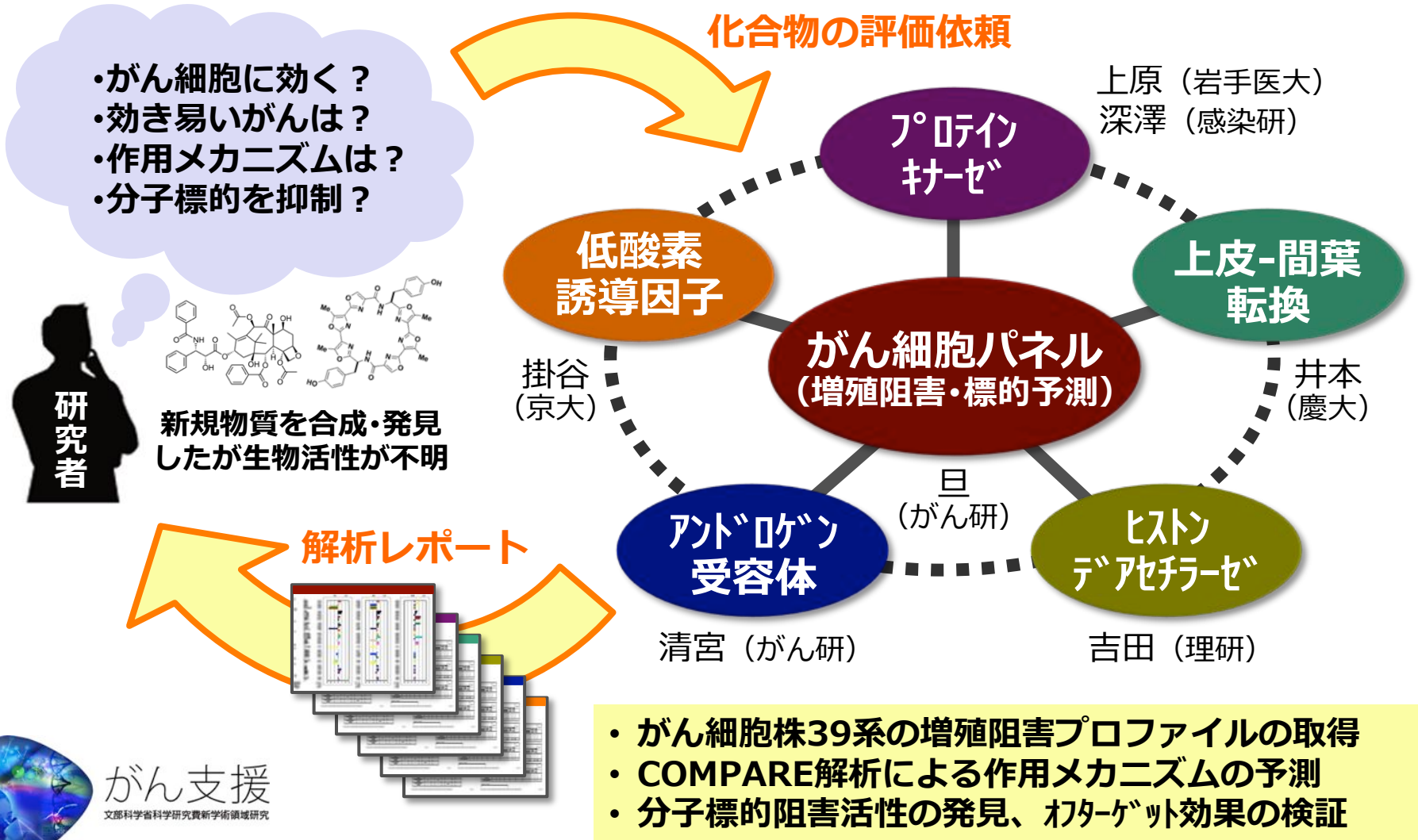
- **上原 至雅** 岩手医科大 プロテインキナーゼ阻害活性の評価
- **吉田 稔** 理研 HDAC阻害活性の評価
- **井本 正哉** 慶應義塾大 上皮-間葉転換 (EMT) 制御活性の評価
- **深澤 秀輔** 感染研 プロテインキナーゼ阻害活性の評価
- **掛谷 秀昭** 京都大 低酸素誘導因子阻害活性の評価
- **旦 慎吾** がん研 がん細胞パネル、化合物配布、化合物情報管理
- **川田 学** 微化研 標準阻害剤キットの構築、化合物の受入・管理
- **長田 裕之** 理研 化合物ライブラリーの構築
- **松浦 正明** 帝京大 包括的データベースの構築・システム管理
- **水上 民夫** 長浜バイオ大 がん分子標的薬開発状況の調査
- **馬島 哲夫** がん研 薬剤の作用と関連する遺伝子発現変化のDB化
- **牛嶋 大** がん研 システムおよびデータベースの管理

連携研究者

- **矢守 隆夫** PMDA/がん研 総括の補佐
- **富田 章弘** がん研 網羅的遺伝子発現データの解析協力

1. 化合物評価

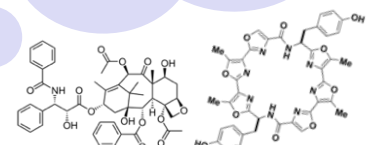
抗がん剤のシードとなる分子標的阻害物質の探索・分子プロファイリング



・がん細胞に効く？
 ・効き易いがんは？
 ・作用メカニズムは？
 ・分子標的を抑制？

研究者

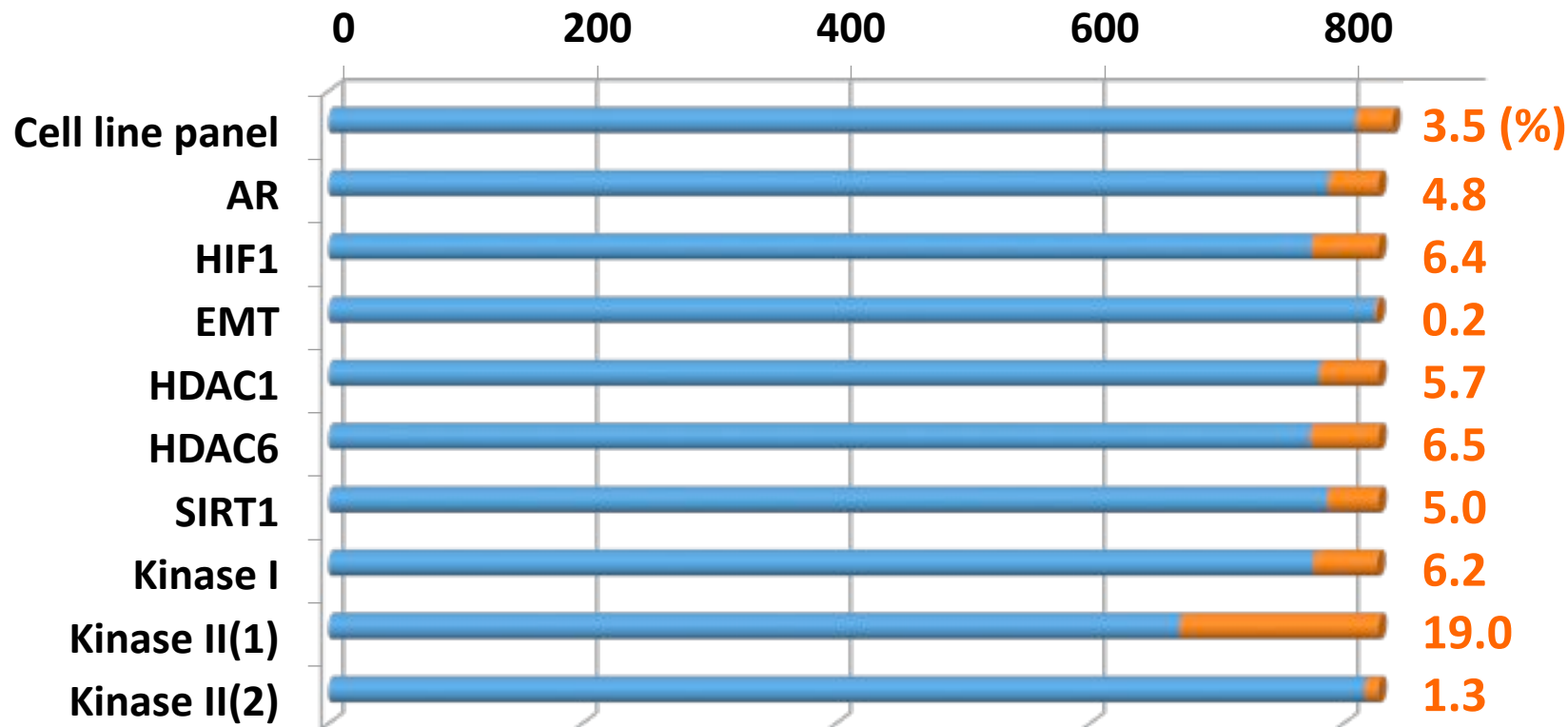
新規物質を合成・発見したが生物活性が不明



評価系別アッセイ数と陽性率



- 平成22-27年度 総アッセイ数 : 839件
- 支援された研究者数 : 80名



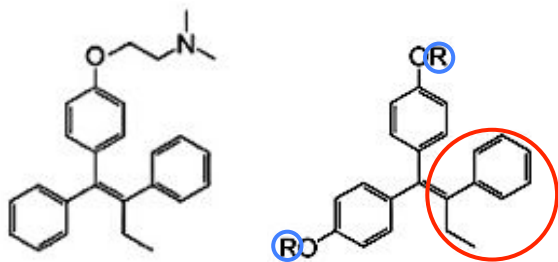
がん支援
文部科学省科学研究費新学術領域研究

評価結果を受け、一部の化合物についてさらに
詳しい機能解析・開発研究へ進展しつつある。

評価結果の例

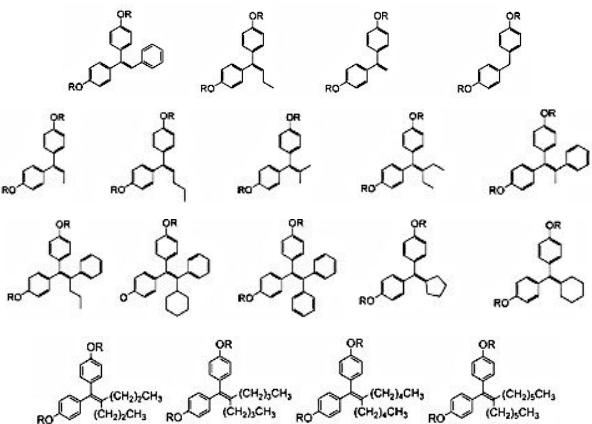
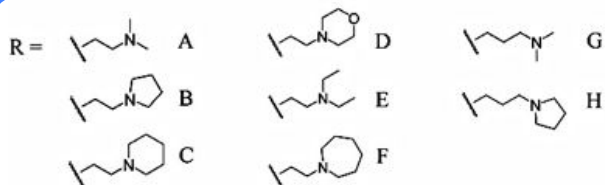


東京理科大学・椎名 勇 先生



タモキシフェン

リダイフェン (RIDs)

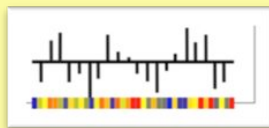


1. Shiina et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007.
2. Shiina et al, *Biochem. Pharmacol.*, 2008.

リダイフェン誘導体66種を評価

タモキシフェンより高い抗腫瘍効果

タモキシフェンと類似のフィンガープリント

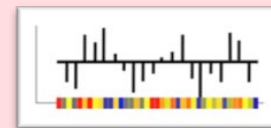


RID-B

RID-G

1. Nagahara et al, *Cancer Sci.*, 2008.
2. Anlifeire et al, *Chin. J. Cell Biol.*, 2011.
3. Tsukuda et al, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013.
4. Nagahara et al, *BBRC*, 2013.

タモキシフェンと異なるフィンガープリント



ER結合活性ナシ!

RID-SB-8

1. Guo et al, *Biol. Pharmacol. Bull.*, 2013.
2. Guo et al, *Biochem. Pharmacol.*, 2013.

椎名先生の成果：原著論文11報、特許4件

本スライドは、被支援者である椎名先生の許可を得て開示しています。

化合物の構造と活性データの公開



「癌と化学療法」誌

- 第1報 (1973~77年分) Vol. 7, Suppl. II, 1980.
- 第2報 (1978~80年分) Vol. 9, Suppl. II, 1982.
- 第3報 (1981~82年分) Vol. 11, No.9, Part II, 1984.
- 第4報 (1983~84年分) Vol. 14, No.1, Part II, 1980.
- 第5報 (1985~87年分) Vol. 18, No.5 1991.
- 第6報 (1988~91年分) Vol. 21, No.9, 1994.
- 第7報 (1992~96年分) Vol. 25, Suppl. II, 1998.
- 第8報 (1997~98年分) Vol. 27, Suppl. I, 2000.
- 第9報 (1999~2000年分) Vol. 29, Suppl. I, 2002.
- 第10報 (2001~02年分) Vol. 31, Suppl. I, 2004.
- 第11報 (2003~04年分) Vol. 34, Suppl. I, 2007.
- 第12報 (2005年分) Vol. 34, Suppl. I, 2007.
- 第13報 (2006~09年分) Vol. 37, Suppl. I, 2010.
- 第14報 (2005~2009年未発表分) Vol. 40, Suppl. I, 2013.
- 第15報 (2010~2011年分) Vol. 40, Suppl. I, 2013.



ホームページ

| JCI | 20437 | JFCR39 Panel | positive | G150 - 6.940 | Delta 1.060 | Range 2.310 | Protona | negative | Chymo (μM) IC50>10 | Topo |
|-------|-------------|--------------|----------|--------------|-------------|-------------|---------|----------|--------------------|-------|
| 物質名 | gousci-disc | PK1 | | | | | | | | Topo |
| 結核 | | PK2 | | | | | Telome | negative | >10 (μM) | Tub |
| 化学構造式 | | EMT | | | | | HDAC1 | negative | >100 (μM) | Inv |
| | | HIF | | | | | FT | negative | >10 μM (μM) | angio |
| | | AR | | | | | PK | negative | C1M1Y1 F1 | apo |
| | | HDAC1 | | | | | PK2 | | | p388 |
| | | HDAC6 | | | | | | | | |
| | | SIRT1 | | | | | | | | |

<http://scads.jfcr.or.jp>

継続的支援が重要

1973-1993

マウスp388白血病によるスクリーング
医薬品化されたもの: **Oxaliplatin**

1994-現在

がん細胞パネル&分子標的スクリーング
臨床試験中のもの:

- **Pladienolide** (Splicing factor SF3b)
- **ZSTK474** (PI3 Kinase)

2. 化合物提供



標準阻害剤キットおよび化合物ライブラリーの構築・整備と提供

川田 (微化研)
長田 (理研)

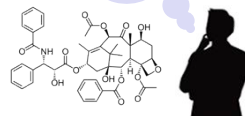
- 細胞機能の制御分子を見つけたい。
- オリジナル探索系を検証したい。



標準阻害剤キット 1-4

活性既知の種々の阻害剤 (抗がん剤・分子標的治療薬・酵素阻害剤・シグナル伝達阻害剤など、のべ361化合物) を体系的に収載

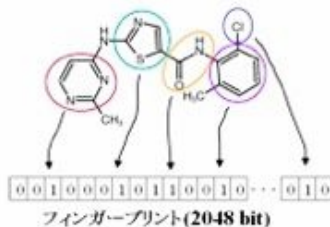
化合物の活性は？



寄託化合物ライブラリー

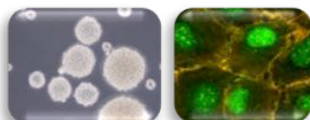
化合物の評価依頼者など全国の研究者から寄託された、多くは活性未知のオリジナル化合物を収載
(被支援者間のコラボ斡旋)

- 興味あるがん形質の機能制御因子・バイオマーカーの探索
- 独自に構築した探索系のバリデーション、パイロット試験



化学療法パイロットライブラリー

理研天然化合物バンクNPDepoから、抗がん剤とその類縁体、構造多様性に着目して選択した活性未知の化合物を収載



興味ある標的・細胞機能の制御因子が不明



標準阻害剤キットの内容・配付実績

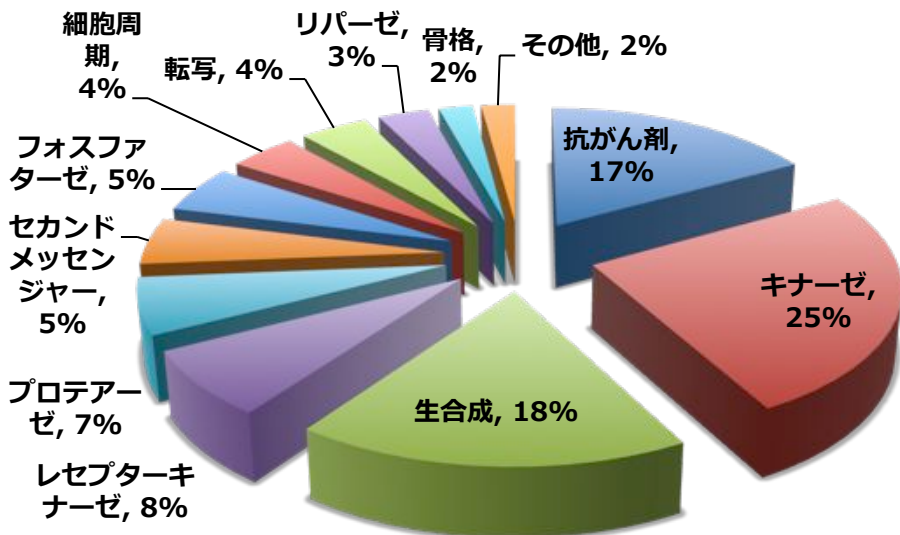


標準阻害剤キット 1

514枚



既存の**抗がん剤**と約60種の分子標的に対する**阻害剤**（計95化合物）

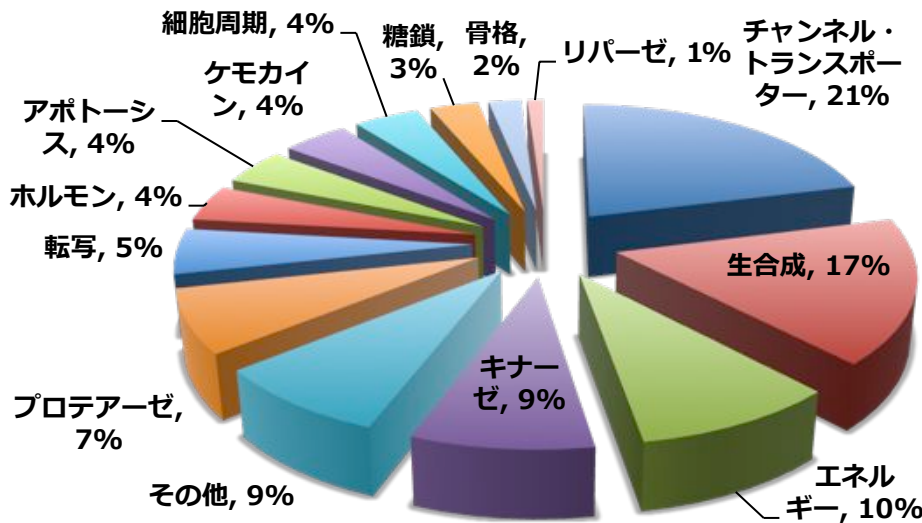


標準阻害剤キット 2

439枚



キット1とは異なる約60種の分子標的に対する**阻害剤**（計95化合物）



標準阻害剤キット 3

422枚



利用者から最もリクエストが多かった**キナーゼ阻害剤のみ**を収載。約50種類のキナーゼに対する阻害剤（計95化合物）

標準阻害剤キット 4

254枚



最新の分子標的薬と阻害剤を集めたキット
約50種の分子標的に対する阻害剤（計79化合物）

H17~H27.6
配付実績
(のべ約300人)

約400種類の阻害剤
(~600万円)

X

100名以上の
キット利用者

=

約6億円
の経済効果

キット利用者の学術成果



学術論文66報・ユーザーレポート278通 (2015年11月現在)

1. Y. Yoshii, *J Nucl Med*, 56, 1203, 2015
2. Y. Yoshii, *Biomaterials*, 51, 278-289, 2015
3. R. Katayama, *Clin Cancer Res*, 21, 166, 2015
4. K. Saeki, *The Veterinary Journal*, 205, 2288-296, 2015
5. M. Kawada, *PLoS ONE*, 10: e0119415, 2015
6. Y. Oku, *FEBS Open Bio*, 5, 542-549, 2015
7. H. Sato, *Clinical & Experimental Metastasis*, 32, 405-415, 2015
8. B. Sun, *Cellular Signalling*, 26, 1863-1869, 2014
9. S. Murakami, *PLoS ONE*, 9, e82894, 2014
10. J. Oyanagi, *Exp Cell Res*, 326, 267-279, 2014
11. E. Aomatsu, *Int J Mol Med*, 33, 565-572, 2014
12. H. Yamaguchi, *PLoS ONE*, 9, e85485, 2014
13. K. Ohashi, *Method Mol Biol*, 1174, 247-262, 2014
14. S. Uesugi, *FEMS Yeast Res*, 14, 567-574, 2014
15. N. Nishiya, *Chem Biol*, 21, 530-540, 2014
16. M. Fujita, *FEBS Lett*, 588, 3240-3250, 2014
17. K. Narita, *Int J Oncol*, 44, 1118-1130, 2014
18. K. Ohashi, *Mol Biol Cell*, 25, 828-840, 2014
19. Y. Imai, *Cell Reports* 7, 194-207, 2014
20. T. Sakamoto, *Mol Cell Biol* 34, 30-42, 2014
21. Y. Oku, *PLoS ONE* 9, e92402, 2014
22. F. Hanihara, *Int Immunol*, 25, 531-544, 2013
23. T. Fukamachi, *Int Immunopharmacol*, 17, 148-153, 2013
24. H. Uosaki, *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 6, 624-633, 2013
25. H. Yoshida, *Biochem Biophys Res Commun*, 435, 378-384, 2013
26. Y. Murakami, *Microb Infect* 15, 45-55, 2013
27. T. Murata, *PLoS ONE* 8, e63566, 2013
28. K. Hayashida, *Exp Mol Pathol*, 94, 228-238, 2013
29. S. Niino, *Biochem Biophys Res Commun* 433, 170-174, 2013
30. H. Fukazawa, *Biol Pharm Bull*, 35, 1320-1327, 2012
31. Y. Futamura, *Chem Biol*, 21, 1620-1630, 2012
32. M. Watanabe, *Oncogenesis*, 1, e21, 2012
33. H. Ohata, *Cancer Res*, 72, 1-10, 2012

34. H. Ushijima, *Advan Biol Chem*, 2, 4110415, 2012
35. H. Ushijima, *Biochem Biophys Res Commun*, 423, 679-683, 2012
36. K. Shoji, *Biochem Biophys Res Commun*, 424, 52-57, 2012
37. Y. Arima, *J Biol Chem*, 287, 7896-7906, 2012
38. S. Ueno, *Cancer Res*, 71, 6419-6427, 2011
39. K. Yano, *Int J Oncol*, 38, 365-374, 2011
40. K. Tsuda, *Biochem Biophys Res Commun* 409, 418-423, 2011
41. T. Nagumoa, *Asian J Oral Maxillofacial Surgery* 23, 167-171, 2011
42. S. Nishihira, *Cell Biol International* 35, 475-481, 2011
43. M. Funakoshi-Tago, *Cellular Signalling* 23, 363-370, 2011
44. S. Ueno, *Cancer Res*, 71, 6419-6427, 2011
45. T. Mashima, *Mol Cell Biol*, 33, 123-131, 2011
46. K. Hatsugai, *FEBS Lett*, 585, 105-110, 2011
47. M. Kobayashi, *FEBS Lett*, 585, 105-110, 2011
48. N. Aburai, *Biochem Biophys Res Commun*, 423, 679-683, 2012
49. M. Yoneda, *Exp Cell Res*, 326, 267-279, 2014
50. W. Araki, *FEBS Lett*, 585, 105-110, 2011
51. M. Watanabe, *Oncogenesis*, 1, e21, 2012
52. T. Hikita, *Genes Cells Dev*, 27, 105-110, 2011
53. T. Mashima, *Mol Cell Biol*, 33, 123-131, 2011
54. T. Mori, *J Biol Chem*, 287, 7896-7906, 2012
55. T. Fukamachi, *Int Immunopharmacol*, 17, 148-153, 2013
56. H. Zhen Song, *Biochem Biophys Res Commun*, 435, 378-384, 2013
57. I. Momose, *Biochem Biophys Res Commun*, 435, 378-384, 2013
58. K. Kawai, *Analytical Biochemistry*, 423, 679-683, 2012
59. T. Ishitani, *Jou*
60. H. Nakata, *Analytical Biochemistry*, 423, 679-683, 2012
61. Y. Murakami, *Antiviral Res* 83, 1-10, 2012
62. L. Wang, *Biochem Biophys Res Commun*, 435, 378-384, 2013
63. T. Kudo, *Mediators Inflamm*, 2012, 1-10, 2012
64. A. Tsuchiya, *Oncogene* 26, 1-10, 2012
65. E. Tashiro, *Cancer Sci* 98, 629-635, 2007
66. M. Kawada, *Cancer Res* 66, 4419-4425, 2006

標準阻害剤キット・化学療法基盤支援活動及びユーザーによる評価結果一覧

化学療法基盤支援活動及びユーザーによる評価結果

利用者によるキット評価結果をDB化し、支援活動HPにて公開 (阻害剤情報&活用術の蓄積)

| 阻害剤名 | 作用機序 | 評価結果 | 阻害剤名 | 作用機序 | 評価結果 | |
|------|---|----------|---------------|----------|-----------------------------|----------|
| 1- H | Vincristine sulfate | Negative | TOFA | Negative | ATN kinase inhibitor | Positive |
| 2- A | Paclitaxel | Negative | Amastatin | Negative | Aurora kinase inhibitor | Positive |
| 2- B | Cytoskeleton | Negative | Actinomycin | Negative | Aurora kinase inhibitor II | Negative |
| 2- C | Doxorubicin, HCl | Positive | Oligomycin | Negative | Aurora kinase inhibitor III | Negative |
| 2- D | Doxorubicin, HCl | Positive | Bathymycin A1 | Negative | AG957 | Negative |
| 2- E | Tamoxifen, citrate | Negative | HA 14-1 | Negative | LFM-A13 | Negative |
| 2- F | Actinomycin D | Positive | BH3-1 | Negative | Tenoxic acid | Negative |
| 2- G | Cisplatin | Positive | LFM-A13 | Negative | KN-93 | Negative |
| 2- H | Aclarubicin | Negative | Tenoxic acid | Negative | KN-62 | Negative |
| 2- A | Epigallocatechin gallate | Positive | E-644 | Negative | Larvastatin C | Negative |
| 3- B | Cytoskeleton D | Negative | ALL-28 | Negative | Kegonazole | Negative |
| 3- C | 2,5-bis(6-phenylindol-3-ylidene)pyrrolidine | Negative | CA-074 | Negative | parvaldant A | Negative |
| 3- D | AKT inhibitor | Negative | Peripartin A | Negative | Oltiparine | Negative |
| 3- E | NL-71-101 | Negative | Z-DEP-EMK | Positive | Atenolol | Positive |
| 3- F | AG957 | Negative | SB 122995 | Negative | Col-3 inhibitor III | Positive |
| 3- G | KN93 | Negative | SB 328437 | Negative | Col-3 inhibitor | Positive |
| 3- H | Z-VAD-FMK | Negative | SB 225002 | Negative | NU6102 | Positive |

キット利用者の学術成果



興味あるがん形質の機能制御因子の探索

Crosstalk between the Rb Pathway and AKT Signaling Forms a Quiescence-Senescence Switch

Yoshinori Imai,^{1,2} Akiko Takahashi,¹ Aki Hanyu,¹ Satoshi Hori,¹ Seidai Sato,¹ Kazuhito Naka,³ Atsushi Hirao,³ Naoko Ohtani,^{1,4} and Eiji Hara^{1,5,*}

¹Division of Cancer Biology, The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, Koto-ku, Tokyo 135-8550, Japan

²Graduate School of Biomedical Science, Tokyo Medical and Dental University, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan

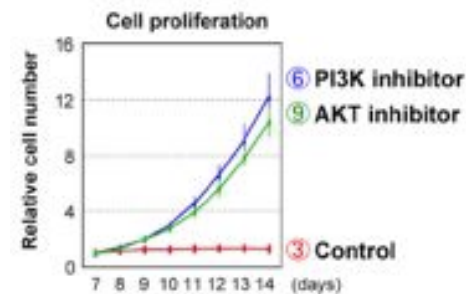
³Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa 920-1192, Japan

⁴PRESTO, Japan Science Technology Agency, Saitama 332-0012, Japan

⁵CREST, Japan Science Technology Agency, Saitama 332-0012, Japan

*Correspondence: eiji.hara@jfor.or.jp

<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.006>



Cell Reports 7, 194–207, 2014

独自に構築した探索系のパイロット試験

A Zebrafish Chemical Suppressor Screening Identifies Small Molecule Inhibitors of the Wnt/ β -catenin Pathway

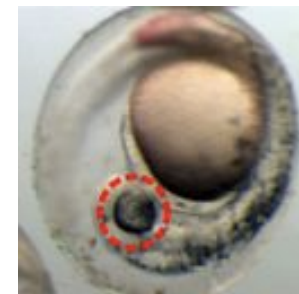
Naoyuki Nishiya,^{1,*} Yusuke Oku,¹ Yusuke Kumagai,¹ Yuki Sato,¹ Emi Yamaguchi,¹ Akari Sasaki,¹ Momoko Sioji,¹ Yukimi Ohnishi,¹ Hitoshi Okamoto,² and Yoshimasa Uehara¹

¹Department of Microbial Chemical Biology and Drug Discovery, Iwate Medical University School of Pharmacy, Yahaba, Iwate 028-3694, Japan

²Laboratory for Developmental Gene Regulation, RIKEN Brain Science Institute, Wako, Saitama 351-0198, Japan

*Correspondence: nnishiya@iwate-med.ac.jp

<http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2014.02.015>



Chemistry & Biology 21, 530–540, 2014

3. 情報提供

化療支援



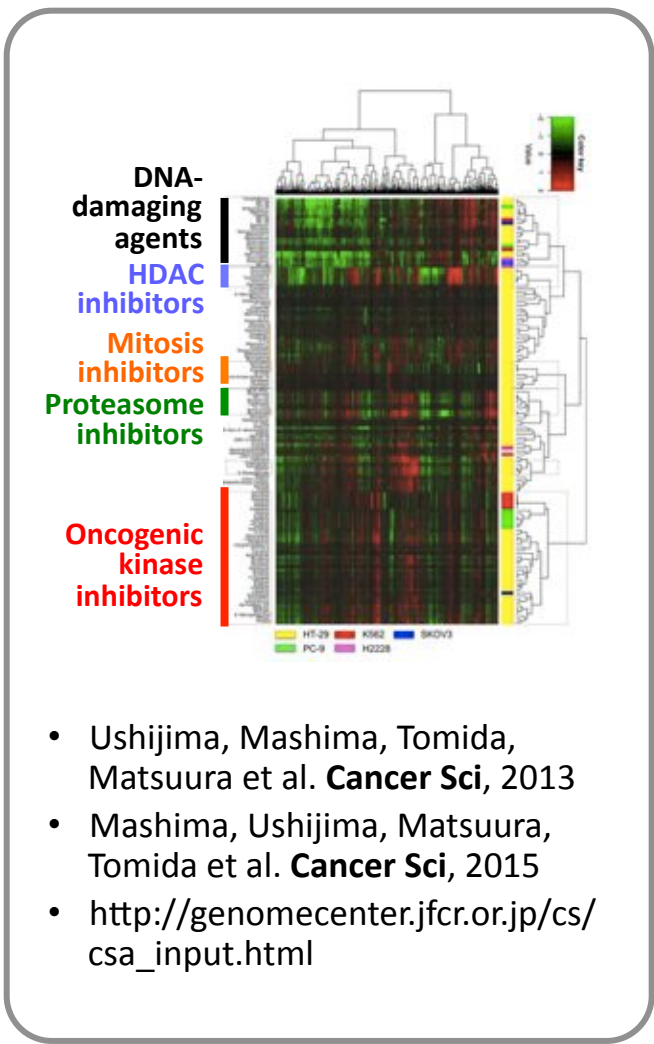
薬剤の制がん作用と関連する遺伝子発現変化のDB化 →オンライン解析ツールの提供

馬島・富田・牛嶋 (がん研)
松浦 (帝京大)

「抗がん剤ごと」・「作用機序ごと」の発現変動遺伝子リスト

| Mode of action | up-regulated | down-regulated |
|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Classical DNA damaging agents (16化合物) | DNA damage_up.csv | DNAdamage_down.csv |
| HDAC inhibitors (5) | HDAC_up.csv | |

83化合物のDB公開
(129処理サンプル)



- Ushijima, Mashima, Tomida, Matsuura et al. **Cancer Sci**, 2013
- Mashima, Ushijima, Matsuura, Tomida et al. **Cancer Sci**, 2015
- http://genomecenter.jfcr.or.jp/cs/cs_input.html

Connectivityスコア解析による作用点予測

UP

DOWN

| rank | sample_id | compound name | time | connectivity score | up_score | down_score |
|------|-----------|--------------------------|------|--------------------|----------|------------|
| 1 | C002 | Tunicamycin | 6hrs | 1 | 0.995 | -0.998 |
| 2 | C004 | A23187 | 6hrs | 0.987 | 0.987 | -0.979 |
| 3 | C001 | 2-Deoxyglucose | 6hrs | 0.955 | 0.962 | -0.941 |
| 4 | C118 | Celecoxib | 6hrs | 0.903 | 0.918 | -0.88 |
| 5 | C003 | Thapsigargin | 6hrs | 0.89 | 0.914 | -0.859 |
| 6 | C085 | AG1024 | 6hrs | 0.841 | 0.758 | -0.918 |
| 7 | C077 | Chk2 inhibitor II | 6hrs | 0.822 | 0.823 | -0.815 |
| | | ATM/ATR kinase inhibitor | 6hrs | 0.812 | 0.695 | -0.923 |
| | | Sorafenib | 6hrs | 0.799 | 0.744 | -0.849 |
| | | Rapamycin | 6hrs | 0.789 | 0.694 | -0.879 |
| | | ... VIII | 6hrs | 0.768 | 0.768 | -0.762 |
| | | ... inhibitor | 6hrs | 0.754 | 0.669 | -0.834 |
| | | Vismodegib | 6hrs | 0.751 | 0.745 | -0.751 |
| | | Bortezomib | 6hrs | 0.74 | 0.749 | -0.725 |

Input the up- and down-signatures:

up signature

down signature

作用機序が未知の抗がん化合物について、既存の抗がん剤との作用類似性・新規性を予測評価

分子標的薬の承認・開発状況調査

治療支援



承認薬 62剤 (国内・米国)

臨床開発中の化合物 629剤 (標的数116)

表1 これまでに承認された分子標的抗がん剤 (2015年6月23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 *1 | CD20 | B細胞性非ホジキンリンパ腫 MCL | 1997年 | 2001年 |
| Trastuzumab/Herceptin *1 | Her2 ** | 乳がん, 胃がん | 1998年 | 2001年 |
| Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg *2 | CD33 | 再発・難治性AML | 2000年 | 2005年 |
| Alemzumab/Campath *1 | CD52 | CLL | 2001年 | 2014年 |
| Imatinib/Gleevec | Bcr-Abl/Kit ** | CML, GIST, Ph+ALL | 2001年 | 2001年 |
| Ibrotumomab luxetan/Zevalin *3 | CD20 | B細胞性非ホジキンリンパ腫 MCL | 2002年 | 2008年 |
| Tositumomab/Bexxar *3 | CD20 | 再発・難治性非ホジキンリンパ腫 | 2003年 | 状況不明 |
| Geftinib/Iressa | EGFR ** | 非小細胞肺癌 (EGFR遺伝子変異陽性) | 2003年 | 2002年 |
| Bortezomib/Velcade | Proteasome | 多発性骨髄腫, MCL | 2003年 | 2006年 |
| Bevacizumab/Avastin *1 | VEGF | 大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん, グリオblastoma, 腎臓がん, 肺癌, 悪性神経鞘腫, 子宮頸がん | 2004年 | 2007年 |
| Cetuximab/Erbitux *1 | EGFR ** | 大腸がん, 頭頸部がん | 2004年 | 2008年 |
| | | | 2004年 | 2007年 |
| | | | 2004年 | 2011年 |
| | | | 2005年 | 2008年 |
| Sunitinib/Sutent | Multi-kinases ** | GIST, 腎臓がん, NET | 2006年 | 2008年 |
| Dasatinib/Sprycel | Bcr-Abl/Src ** | CML, Ph+ALL | 2006年 | 2009年 |
| Panitumumab/Vectibix *1 | EGFR ** | 大腸がん | 2006年 | 2010年 |

研究者支援だけでなく
マスメディアでも利用あり

雑誌「プレジデント」
がん特集記事 (2013年6月17日号)

承認が相次ぐ分子標的抗がん剤

| 一般名/商品名 | 適応がん種 | 米国承認年 | 日本承認年 |
|-------------------------|--------------|-------|------------|
| Axitinib/Inlyta | 腎細胞がん | 2012年 | 2012年 |
| Vismodegib/Erivedge | 基底細胞がん | 2012年 | 未治療 |
| Pertuzumab/Perjeta | 乳がん | 2012年 | 申請中 |
| Carfilzomib/Kyprolis | 多発性骨髄腫 | 2012年 | 第I / II相 |
| Ziv-aflibercept/Zaltrap | 大腸がん | 2012年 | 第I相 |
| Bosutinib/Bosulif | CML | 2012年 | 第II / III相 |
| Regorafenib/Stivarga | 大腸がん | 2012年 | 申請中 |
| Cabozantinib/Cometriq | 甲状腺癌様がん | 2012年 | 第I相 |
| Ponatinib/Iclusig | CML, Ph+ALL | 2012年 | 第I / II相 |
| Mogamulizumab/Poteligeo | 成人T細胞白血病リンパ腫 | | 2012年 |

*化学療法薬支援活動ウェブサイトより、2013年1月21日現在で38種が承認されている。

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 (2015年6月23日時点)

(1) テロシキナーゼ標的 (受容体型) 【化合物総数: 192】

| 標的分子 | 化合物 |
|-------------------|---|
| 1. EGFR/Her2 (32) | icotinib/BPI-2009-H, daconitinib/PF-00299804, AZI AC480/BMS-599626, varlitinib/ARRY-334543, INI CUDC-101, TAK-285, ARRY-380, AZD4769, HKI-272, canertinib/CI-1033/PD-183805, pelitinib/EKB-569, AV-412, HM61713, HM781-36B, rociletinib/CO-1686, CP-724714, AP26113, PR610, AZD9291, AEE788/NVP-AEE788, epotinib/HMPL-813, thelatinib/HMPL-309, XL647/KD019, pozotinib/HM781-36B, neratinib/PF-05208767/HKI-272/PB272, mubritinib/TAK-165, ASPR273, TAS-121, EGF816 |
| 2. IGF1R (7) | linitinib/ASP2487/QSI-906, BVT-51004/AXL1717, BMS-536924, BMS-754807, INSM-18, XL228, KW-2450 |
| 3. VEGFR (33) | linifanib/ABT-869, recentin/cediranib/AZD2171, foveatinib/GSK1363089/XL880, brivanib/BMS-582664, ltyrozani/KRN951/ASP4130, apatinib/YN-968D1, JI-101, SU-14813, INJ-26483327, QSI-930, CP-547632, famitinib, CEP-11981, polyvinil/VT050, fruquintinib/HMPL-013, telatinib/BAY57-9352, KRN-633, lucitanib/E-3810, TAK-593, TAS-115, besatinib maleate, ENMD-2076, sulfatinib/HMPL-012, vanatinib/PTK787, orantinib/SU6668/TSU-68, X-82, XL647/KD019, MGCD265, AEB788/NVP-AEE788, BMS-690514, midostaurin/PKC412, RAF265, XL820 |
| 4. PDGFR (15) | linifanib/ABT-869, crenolanib/CP-868,596, relatinib/BAY57-9352, imatinib/MN-671/ST-258, JI-101, SU-14813, X-82, QSI-930, TAK-593, famitinib, besatinib maleate, amuvastinib/MP-470/HPK-56, midostaurin/PKC412, orantinib/SU6668/TSU-68, XL820 |
| | AZD4547, NVP-BGJ398, brivanib/BMS-582664, LY2874455, lucitanib/E-3810, CP-547632, m... B-1010, nintedanib/BIBF1120, sulfatinib, ... dovitinib/TKI258/CHIR- |

水上 (長浜バ医大)
<http://scads.jfcr.or.jp>

日本がん分子標的治療学会
ニュースレターに連載



レクチャー等の
資料として引用・活用

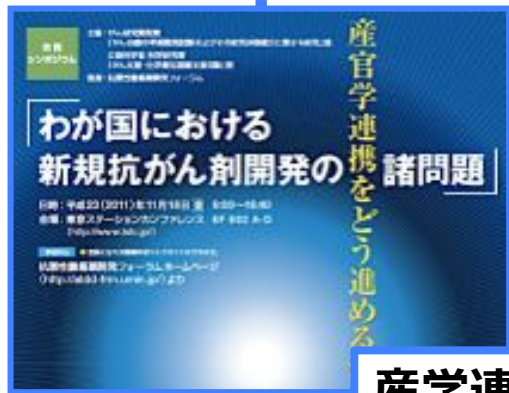
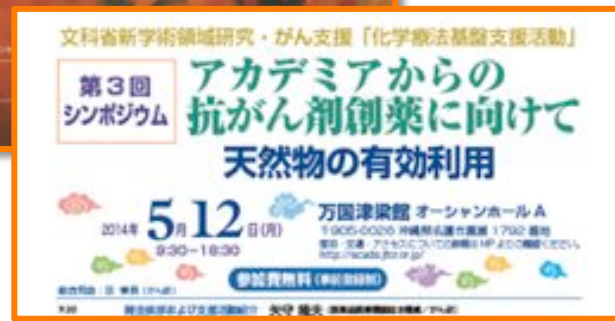


シンポジウムの開催による情報・意見交換

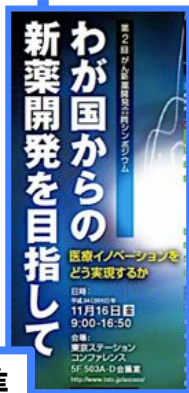


支援活動の周知

被支援者・ユーザーとの学术交流・情報交換



産学連携



医療イノベーション



化学療法基盤支援活動



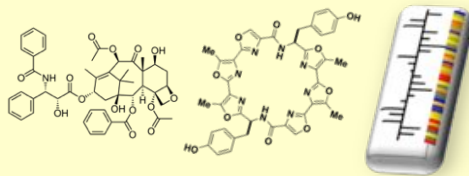
ミッション

分子・細胞レベルからin silicoまで、多彩な活性スクリーニング・分子プロファイリング基盤、化合物・関連情報を提供することにより、革新的がん治療薬の開発研究、ケミカルバイオロジーを動員したがん研究の総合的支援を行う。

支援の3本柱

化合物評価

- ・がん細胞パネル
- ・分子標的スクリーニング



化合物提供

- ・標準阻害剤キット
- ・化合物ライブラリ



情報提供

- ・バイオインフォマティクス
- ・新薬開発情報
- ・シンポジウム開催



がん支援

文部科学省科学研究費新学術領域研究

がん研究の現況にみる今後の支援展望



1) がんゲノム解析で得られたビッグデータをいかに利用するか？

- ・ パスウェイ内変異の**相互排他性**→**ドライバー**が不明瞭ながんの標的分子
- ・ **がん抑制遺伝子**の「不在性」、**non-druggable**な標的→**合成致死因子**
- ・ **著効例**からの**効果予測BM**同定→最適患者群の特定や適応拡大への突破口

→ 標的分子の働きを制御する**薬剤の探索・設計と性能検証**

2) がんの可塑性・不均一性にどのように対処するか？

- ・ 逐次俯瞰的**Liquid biopsy**→**耐性クローン進化**に対する動的治療アルゴリズム
- ・ 「OS延長」の先の「**治癒率向上**」へ：**がん免疫療法**・併用療法の拡大普及

→ **基礎研究の推進**による新たな疾患概念・創薬概念の創出

3) 創薬シーズ探索・非臨床試験の在り方、技術の活用法は？

- ・ 表現型探索、**細胞パネル**・**動物モデル**（PDX, CRISPR/Cas9）の利点と限界

→ **探索系・再現系・検出系**など**先端技術の開発と利活用の促進**