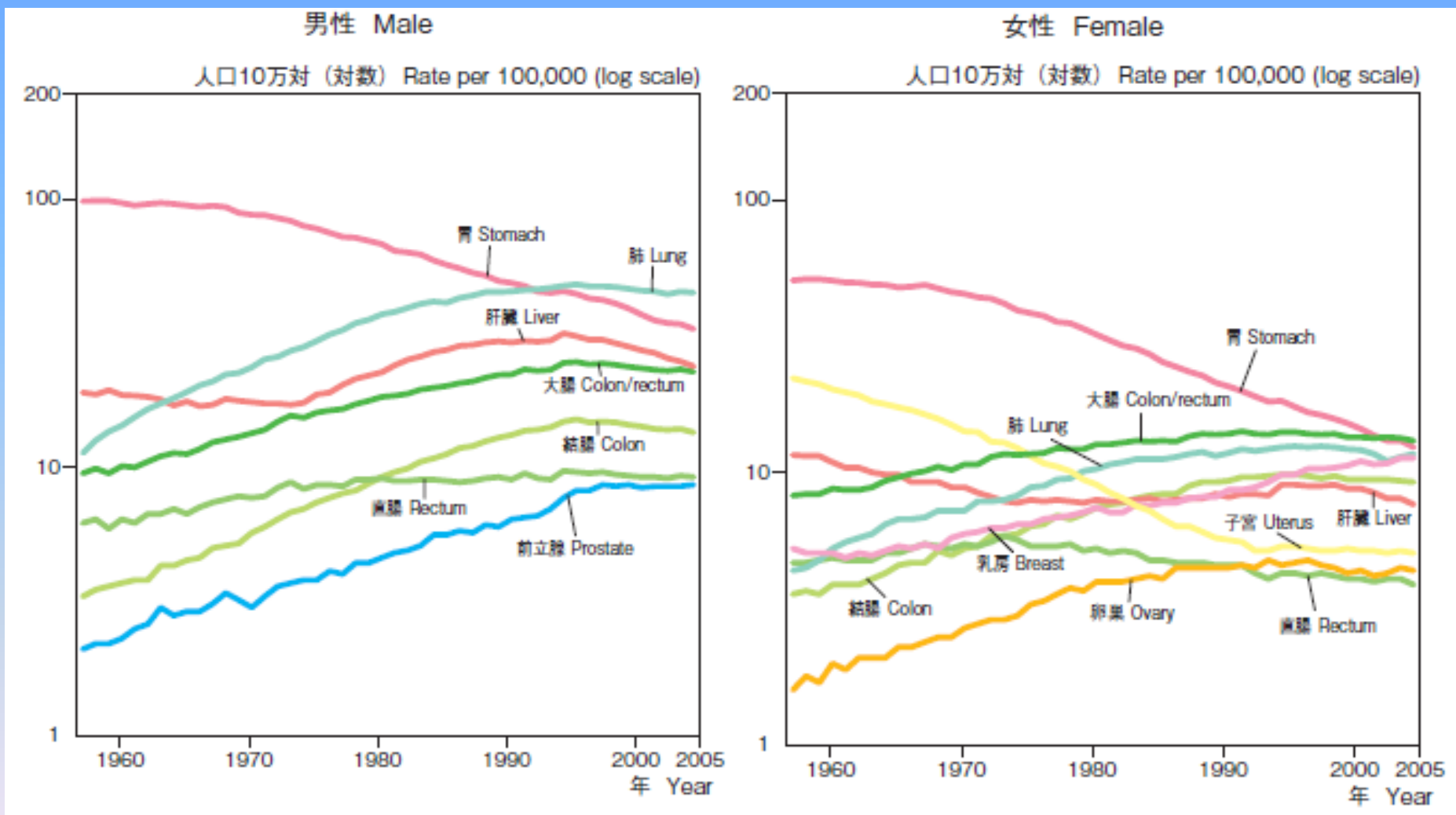


大腸癌薬物療法の進歩

広島市立広島市民病院 腫瘍内科

岩本 康男

部位別がん年齢調整死亡率の推移 (1958～2005年)



大腸癌薬物療法の目的

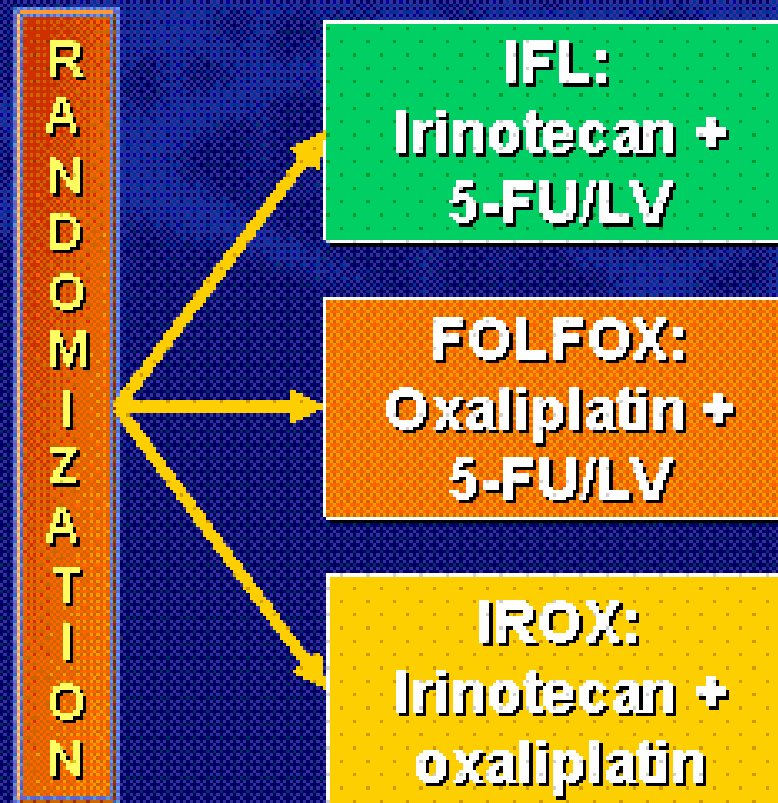
- 治癒
- 延命, 再発抑制
- 症状緩和、QOL向上

薬物療法の目的は・・・

- **進行再発がん (=切除不能がん) への投与**
 - 「手術で取りきれないがん」への投与
 - 「治癒」の可能性は低い。
 - 延命、症状改善、QOL向上
- **術後補助化学療法としての投与**
 - 「手術で取りきれた」がん患者さんに、手術後半年～1年間、抗がん剤を投与
 - 手術後の再発防止のために投与

N9741: Oxaliplatin in First Line (US)

■ 795 stage IV patients



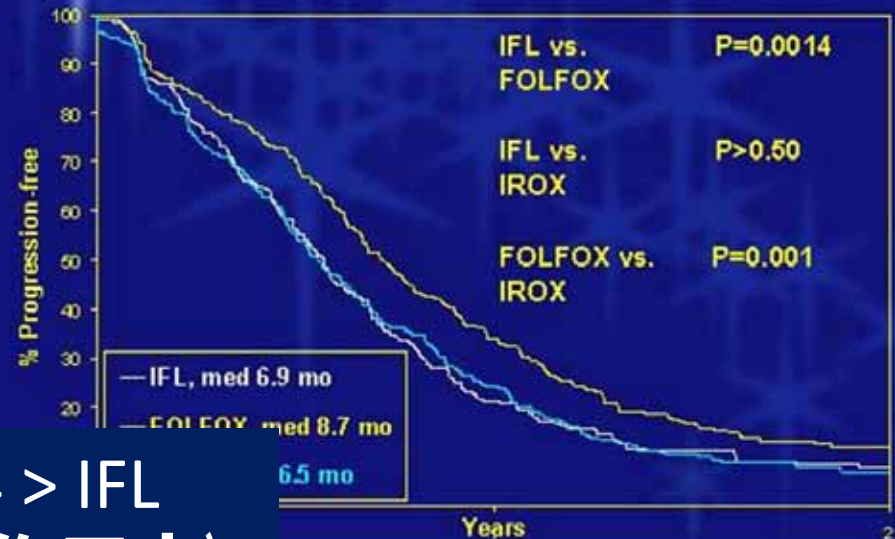
IR 200 mg/m²
OX 85 mg/m²
every 3 weeks

Efficacy

Overall Survival



Time to Progression
(Protocol Definition)



FOLFOX4 > IFL
(IROXは副作用大)

IFL

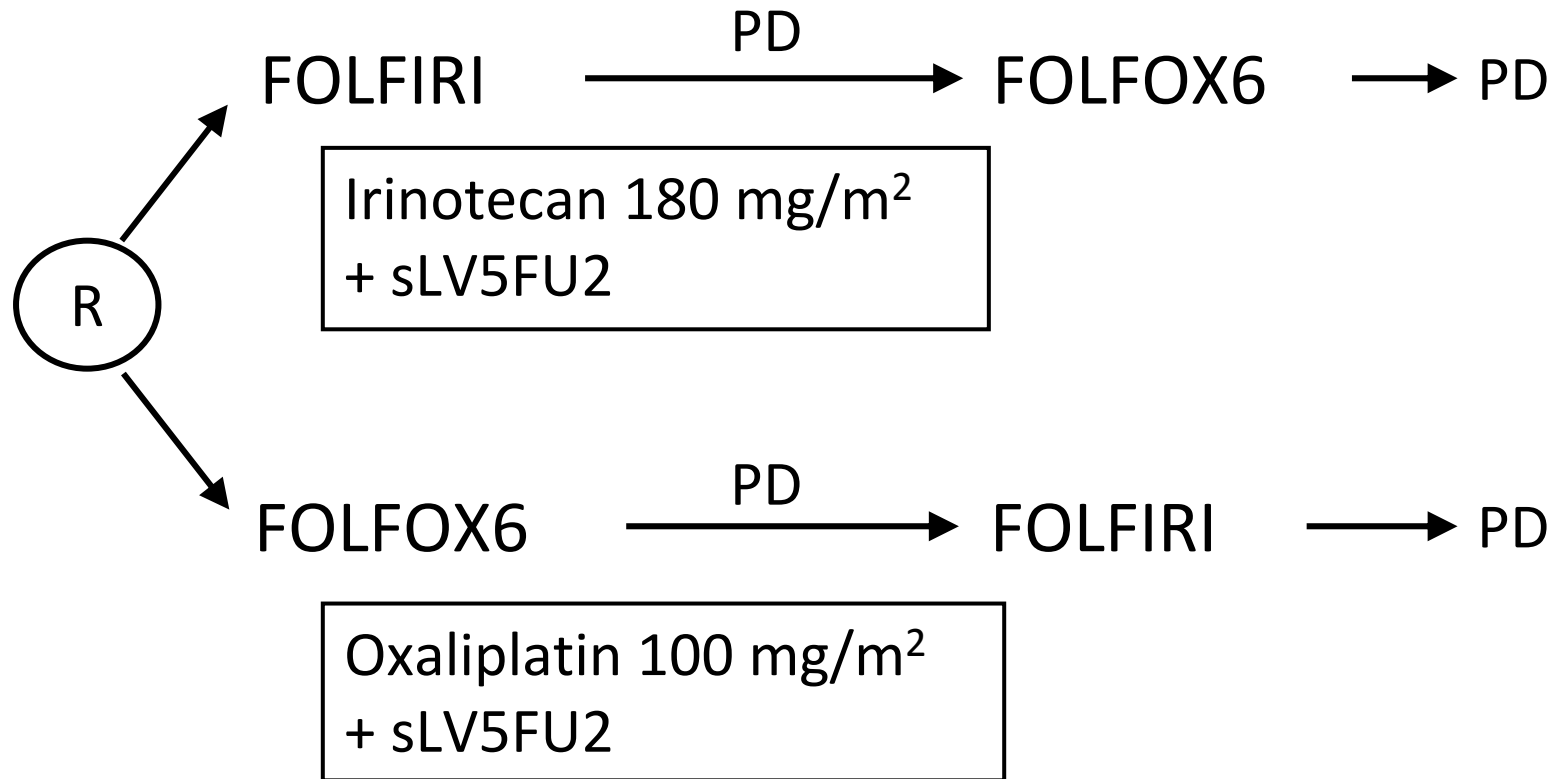
FOLFOX4

IROX

OS	15.0 mo	← $P=0.0001$ →	19.5 mo	← $P=0.09$ →	17.4 mo
TTP	6.9 mo	← $P=0.0014$ →	8.7 mo	← $P=0.001$ →	6.5 mo
RR	31 %	← $P=0.002$ →	45 %	← $P=0.03$ →	35 %

V308: FOLFIRI and FOLFOX

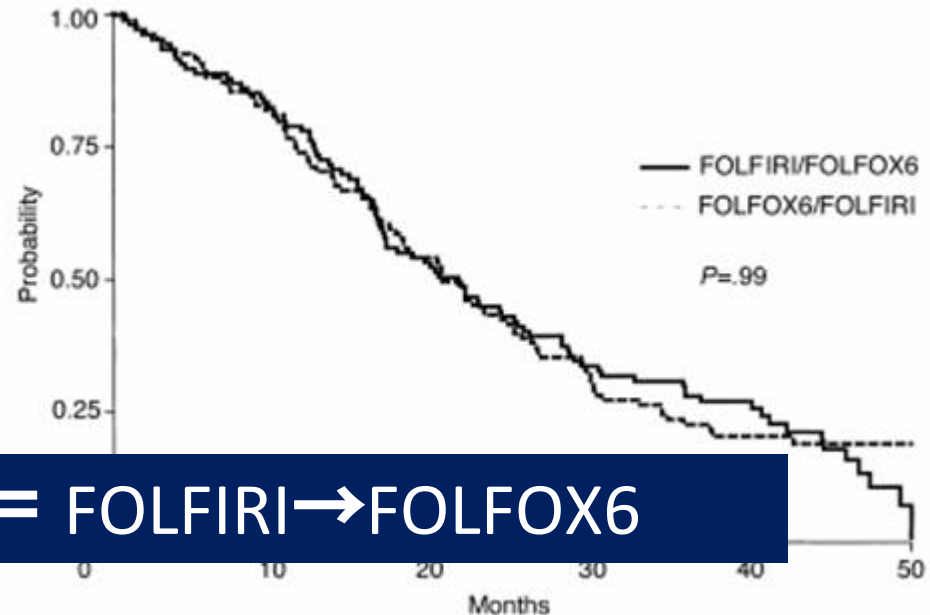
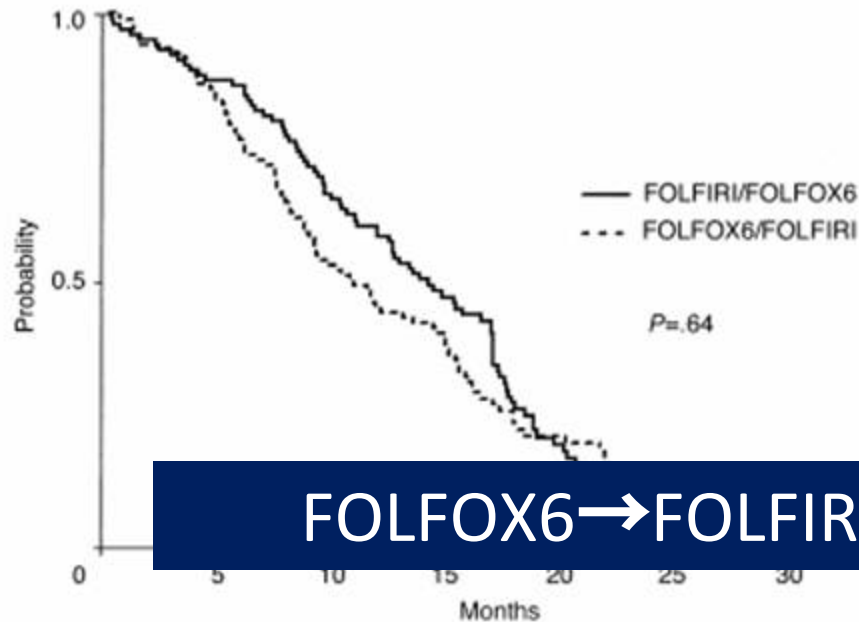
■ 220 patients



Efficacy

Time to Second Progression

Overall Survival

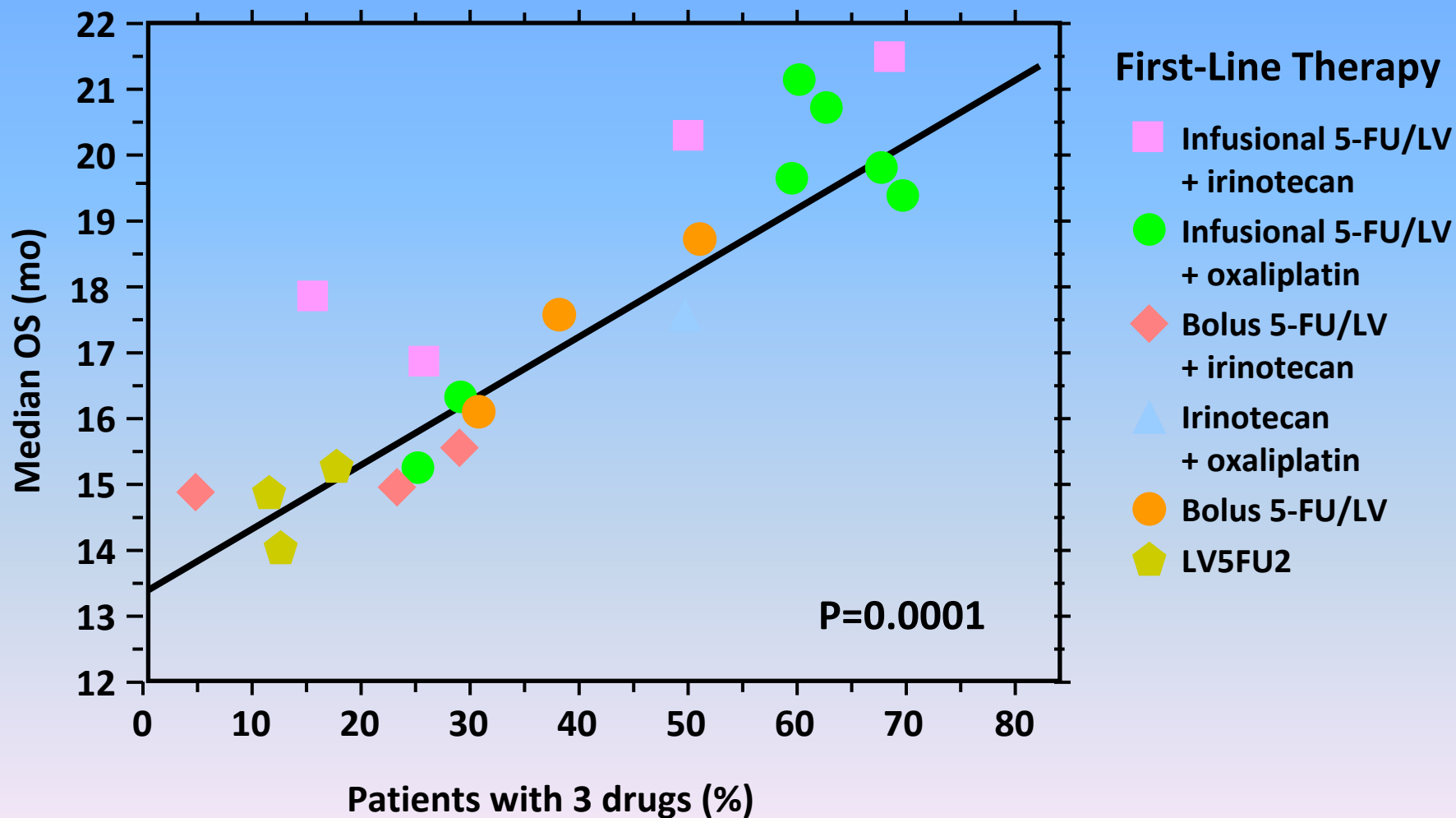


FOLFOX6 → FOLFIRI = FOLFIRI → FOLFOX6

	median second PFS	median OS
FOLFIRI → FOLFOX6	14.2 mo	21.5 mo
FOLFOX6 → FOLFIRI	10.9 mo	20.6 mo
	$P = 0.64$	$P = 0.99$

Concept of “All-3-Drugs

11 Phase III Trials, 5768 Patients



分子標的治療薬の分類

大きく分けて

- ① 抗体医薬品
- ② 非抗体低分子医薬品

分子標的治療薬の分類

① 抗体医薬品

② 非抗体低分子医薬品

抗体医薬品の分類

① 抗体の種類による分類

- ① マウス
- ② キメラ : リツキシマブ, セツキシマブ
- ③ ヒト化 : トラツツマブ, ベバシツマブ, Alemtuzumab
- ④ ヒト : Panitumumab

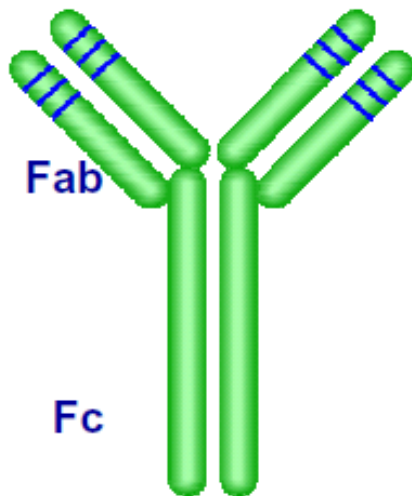
② 標的とする抗原別による分類

- ① CD20 : リツキシマブ
- ② CD52 : Alemtuzumab
- ③ Her2/neu : トラツツマブ
- ④ EGF-R : セツキシマブ, Panitumumab
- ⑤ VEGF : ベバシツマブ

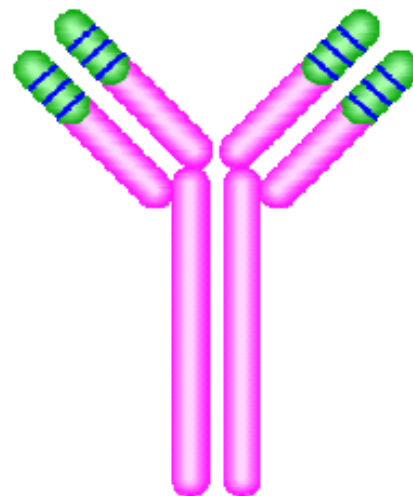
③ 作用機序による分類

- ① ターゲッティング : リツキシマブ, トラツツマブ, Alemtuzumab
- ② ブロッキング : トラツツマブ, セツキシマブ
- ③ シグナリング : ベバシツマブ, Panitumumab

モノクローナル抗体の種類

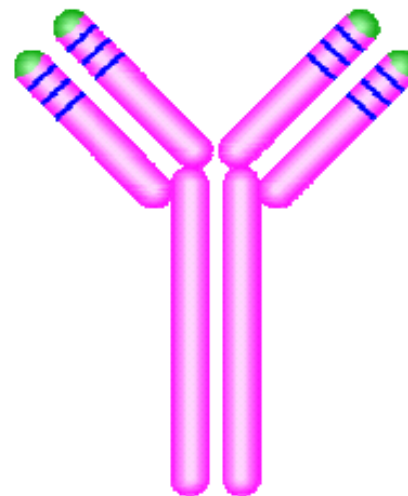


マウス抗体
(語尾 = **o**mab)



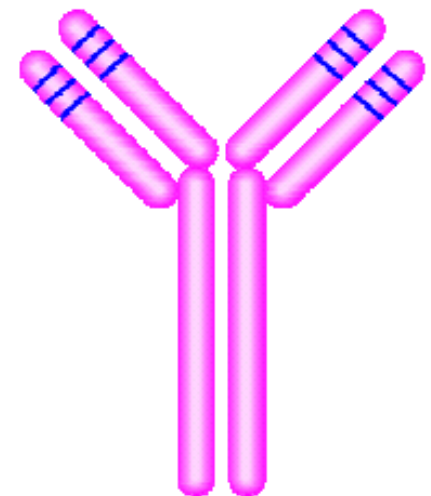
キメラ抗体
(語尾 = **x**imab)

Rituximab (Rituxan®)
Cetuximab (Erbix®)



ヒト化抗体
(語尾 = **z**umab)

Trastuzumab (Herceptin®)
Bevacizumab (Avastin®)



ヒト抗体
(語尾 = **u**mab)

モノクロナール抗体

monoclonal **a**ntib**o**dy = **mab**

- o-mab : マウス

- xi-mab : キメラ

可変領域はマウス由来であるが、その他の定常領域をヒト由来の免疫グロブリンに置換したもの

- Rituximab (リツキサン®)
- Cetuximab (アービタックス®)

- zu-mab : ヒト化

可変領域のうち、相補性決定領域がマウス由来で、その他の領域をヒト由来としたもの。免疫原性はキメラ抗体よりもさらに低減する

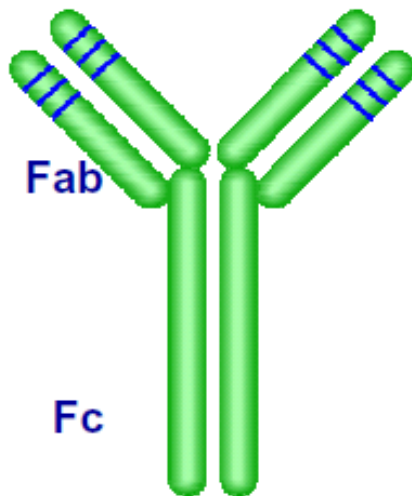
- Trastuzumab (ハーセプチン®)
- Bevacizumab (アバスチン®)
- Alemtuzumab (Campath)

- u-mab : ヒト

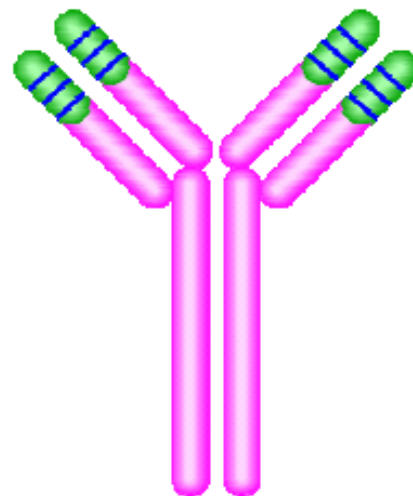
ヒト抗体遺伝子を導入したトランスゲニックマウスを用いて、完全なヒト型抗体としたもの

- Panitumumab (Vectibix)

モノクローナル抗体の種類

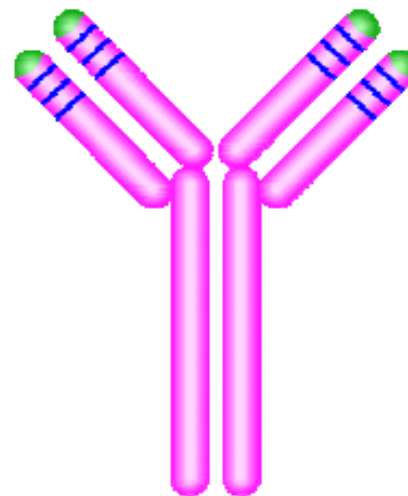


マウス抗体
(語尾 = **o**mab)



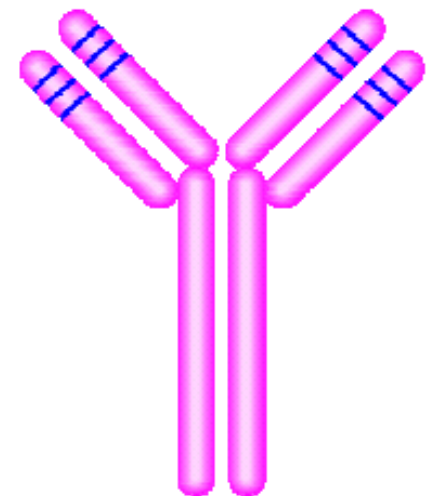
キメラ抗体
(語尾 = **x**imab)

Rituximab (Rituxan®)
Cetuximab (Erbix®)



ヒト化抗体
(語尾 = **z**umab)

Trastuzumab (Herceptin®)
Bevacizumab (Avastin®)

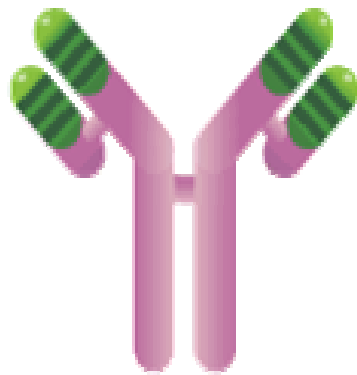


ヒト抗体
(語尾 = **u**mab)

モノクローナル抗体は、次の4種類に分けられます

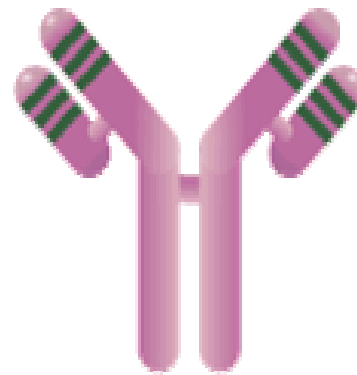


マウス抗体



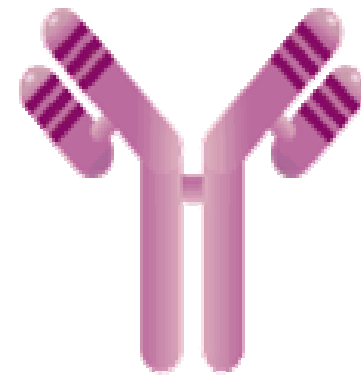
キメラ抗体
(66%がヒト抗体)

xi-mab :キメラ



ヒト化抗体
(90%がヒト抗体)

zu-mab :ヒト化



完全ヒト抗体
100%ヒト抗体

u-mab :ヒト

ヒト抗体の割合が多い

ピンク色の部分が多いほどヒト抗体の割合が多くなっています
ヒト抗体の割合が多いほど、より安全性が高いのです



大腸癌

ベバシツマブ (アバスチン®)

セツキシマブ (アービタックス®)

大腸癌治療における治療薬

欧米

1957	5-FU/レボホリナート
1996	イリノテカン (カンプト, トポテシン)
2001	カペシタビン (ゼローダ)
2002	オキサリプラチン (エルプラット)
2004	セツキシマブ (アービタックス)
2004	ベバシズマブ (アバスチン)
2006	パニツムマブ (ベクティビックス)

日本

承認済み
承認済み
承認済み*
承認済み
2008年 7月
2007年4月
未承認

*: 補助療法のみ

大腸癌

ベバシツマブ (アバスチン®)

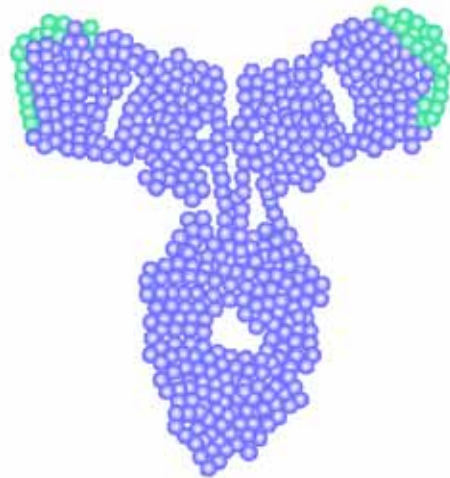
セツキシマブ (アービタックス®)

ベバチズマブ (アバスチン)

癌への血管新生に関する
血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を抑える薬
抗VEGF抗体

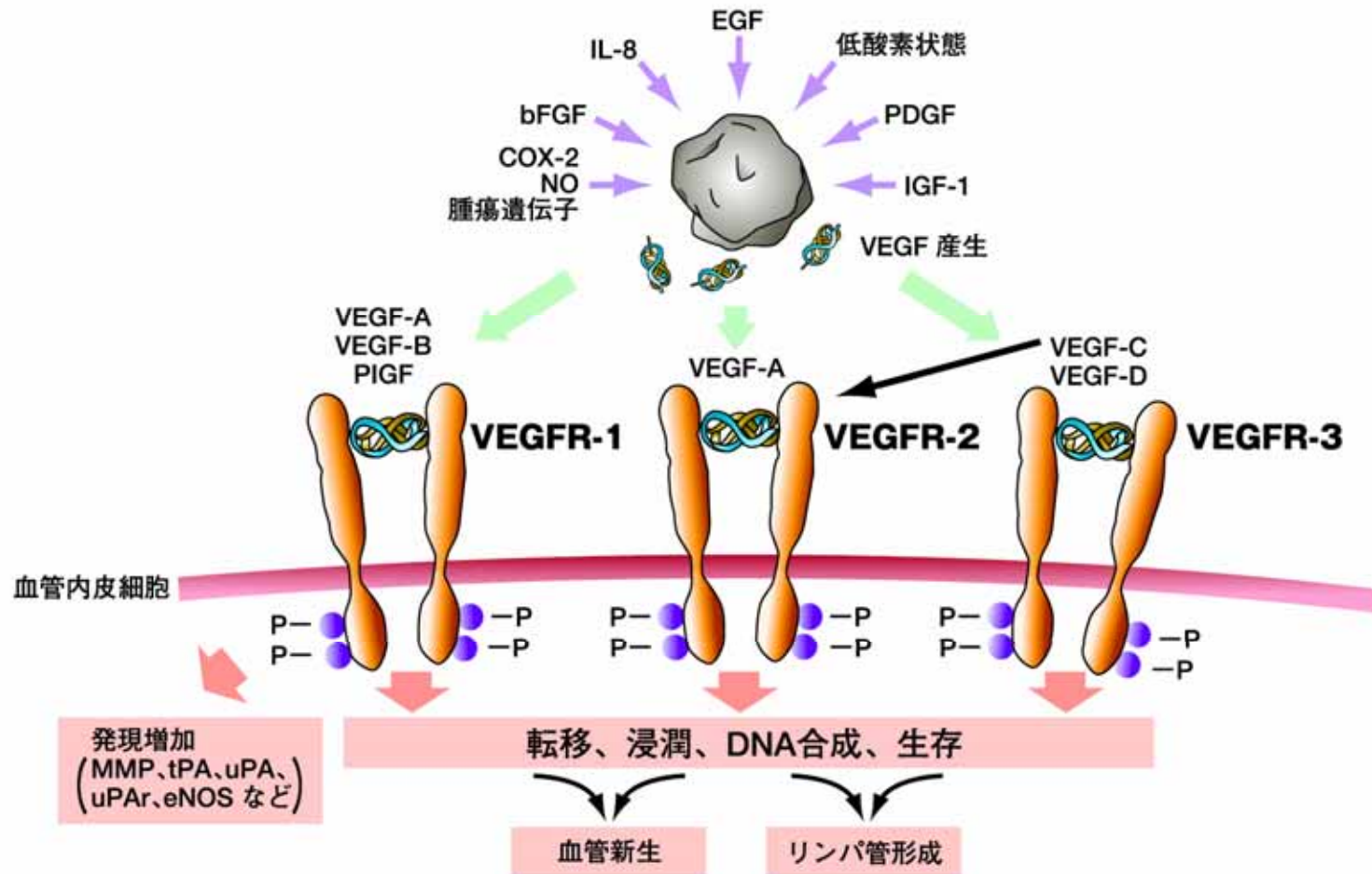


癌の成長と体内への転移に不可欠な血液供給を抑える



ベバチズマブ (アバスチン)
抗VEGF モノクローナル抗体

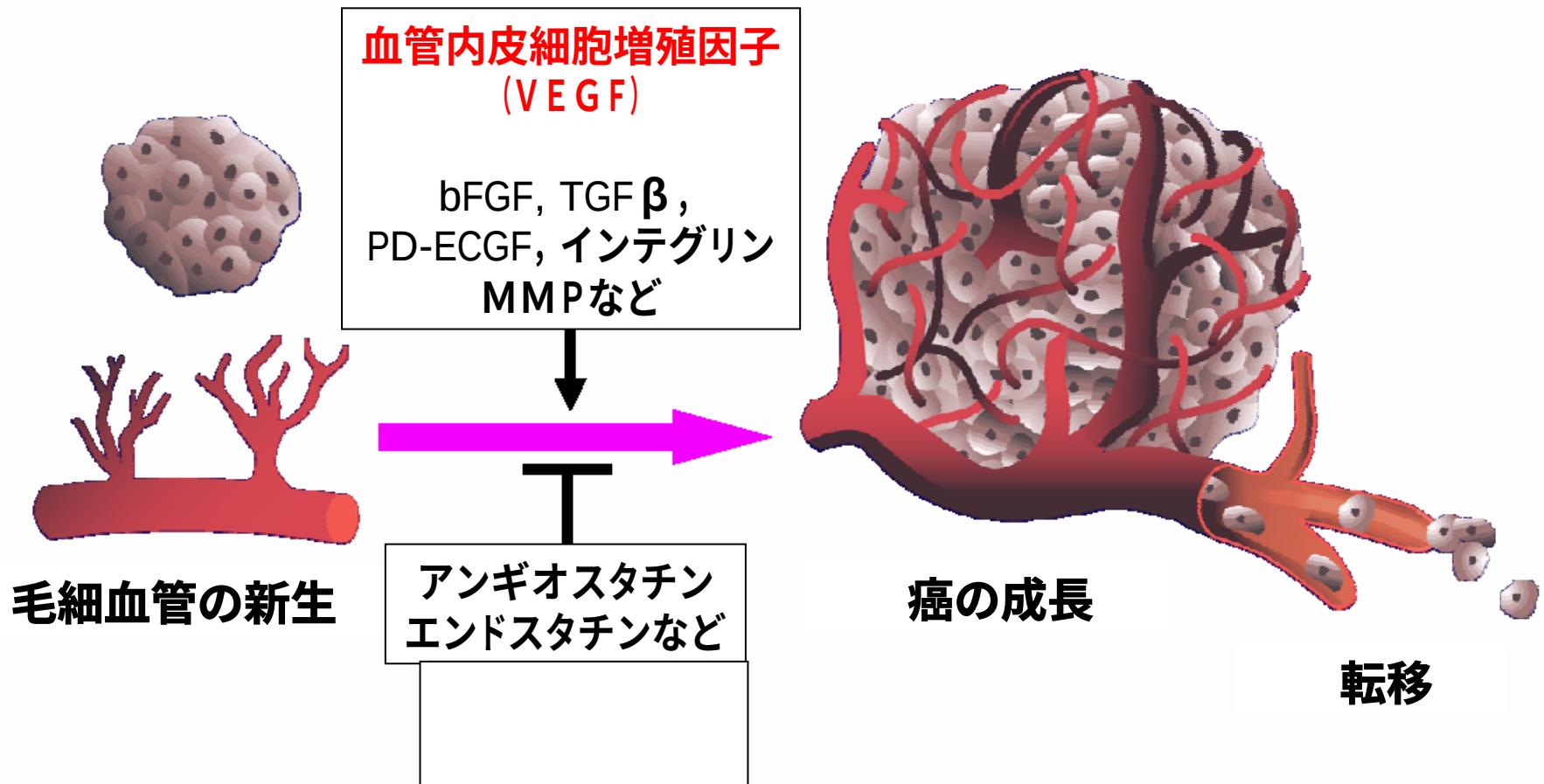
VEGFによる血管新生



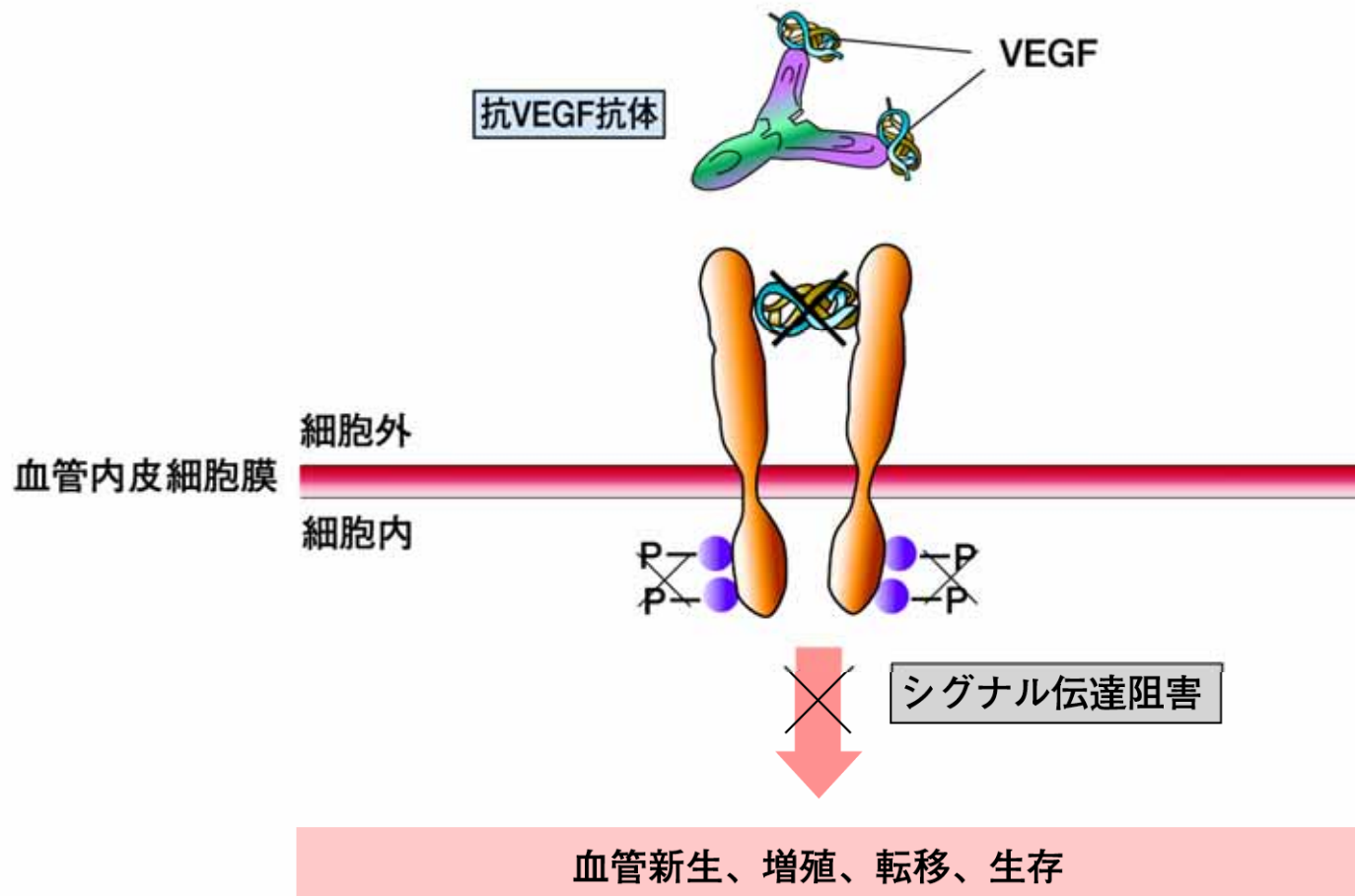
Ferra N: *Nat Med*; 669-676, 2003

IGF = insulin-like growth factor (インスリン様増殖因子), PDGF = platelet-derived growth factor (血小板由来増殖因子)

腫瘍の血管新生は腫瘍の増殖に必須



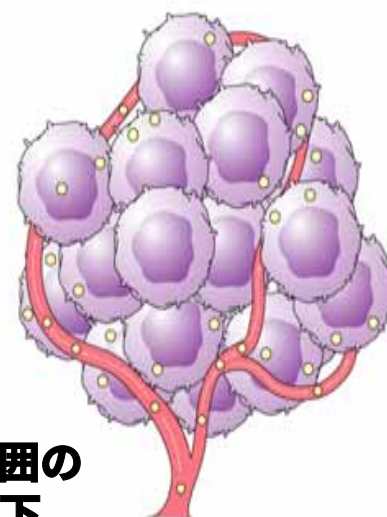
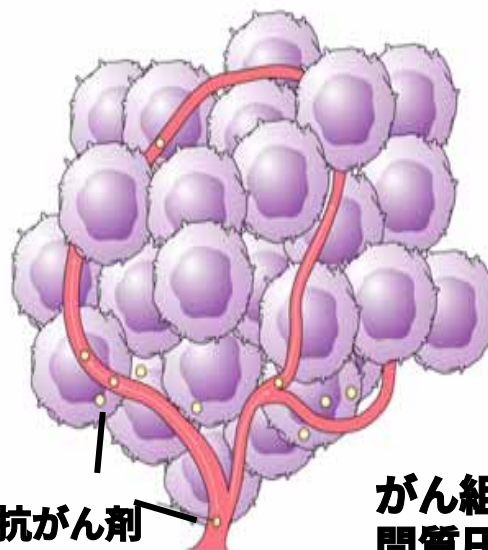
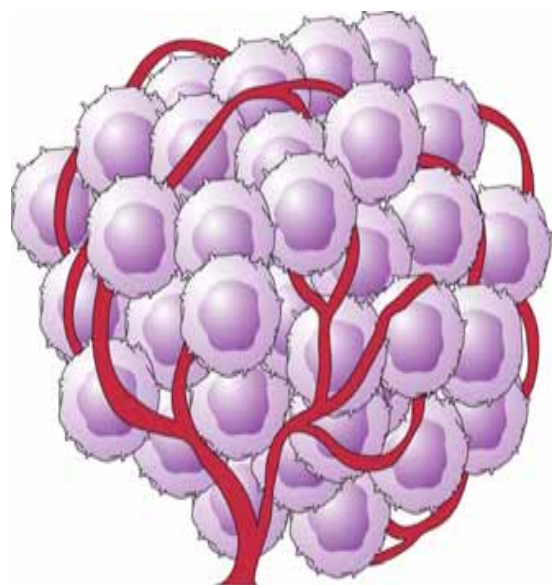
ベバシツマブ (アバスチン®) の作用メカニズム



血管新生阻害薬による腫瘍血管の退縮と正常化

がん組織の縮小

がん組織が縮小



がん組織周囲の
間質圧の低下

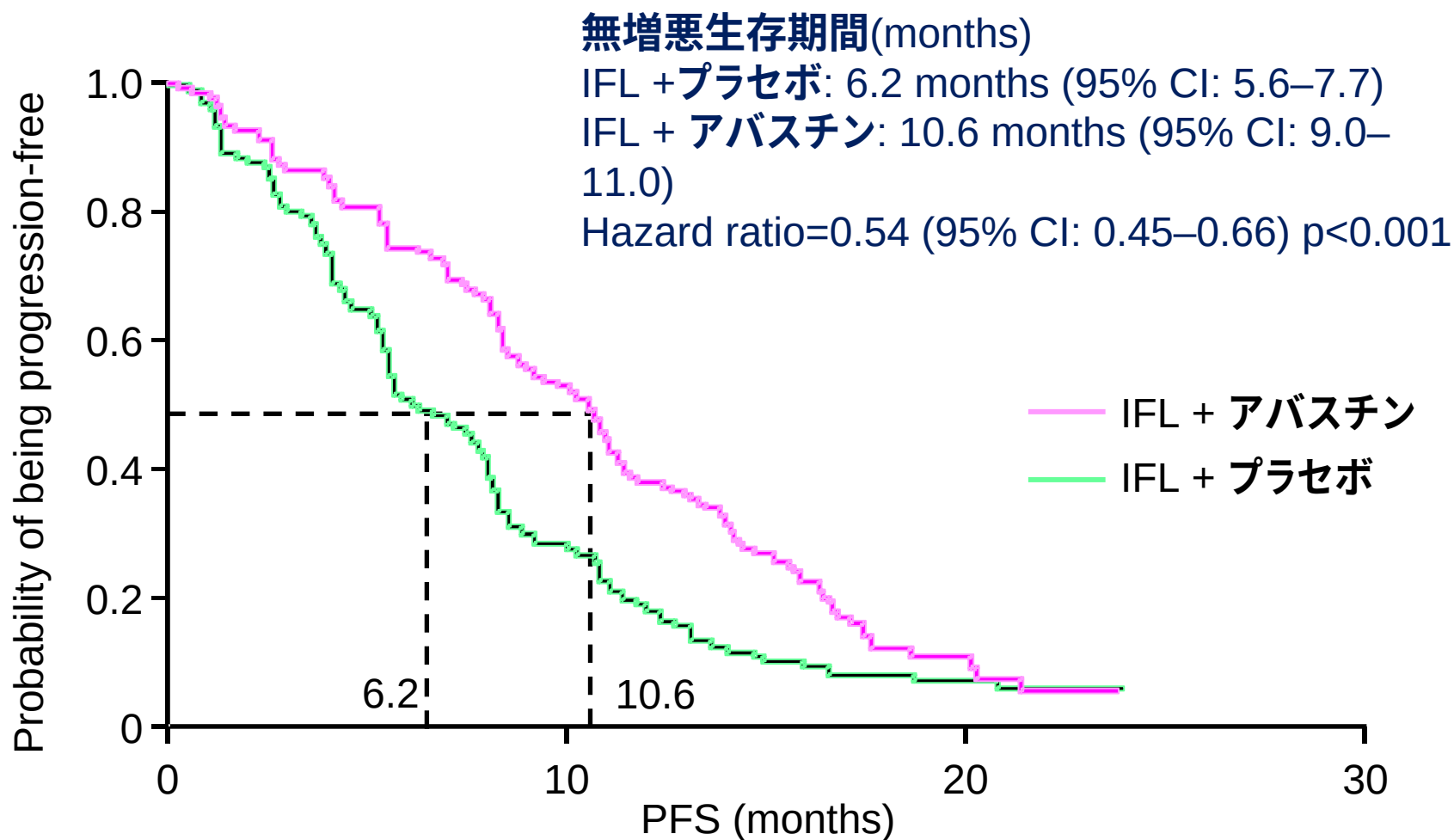
がん組織に張り
めぐらされた“がん”の血管

がんの血管の
退縮と正常化

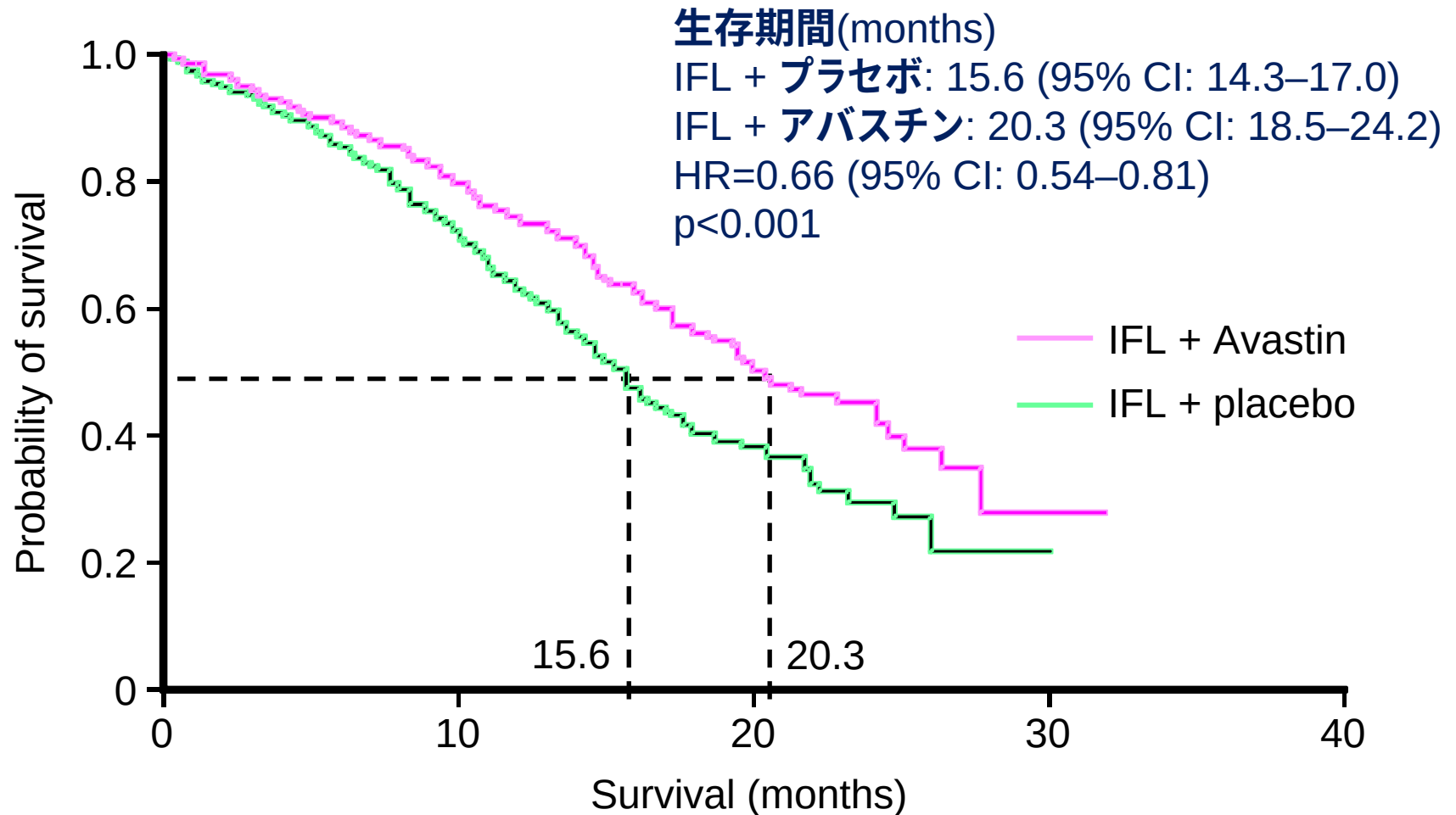
正常に近づいた
残りの血管を通して、
抗がん剤ががん組織に届く

血管新生阻害薬と
抗がん剤の投与

IFL ± アバスチン試験: 無増悪生存期間



IFL ± アバスチン試験: 全生存期間

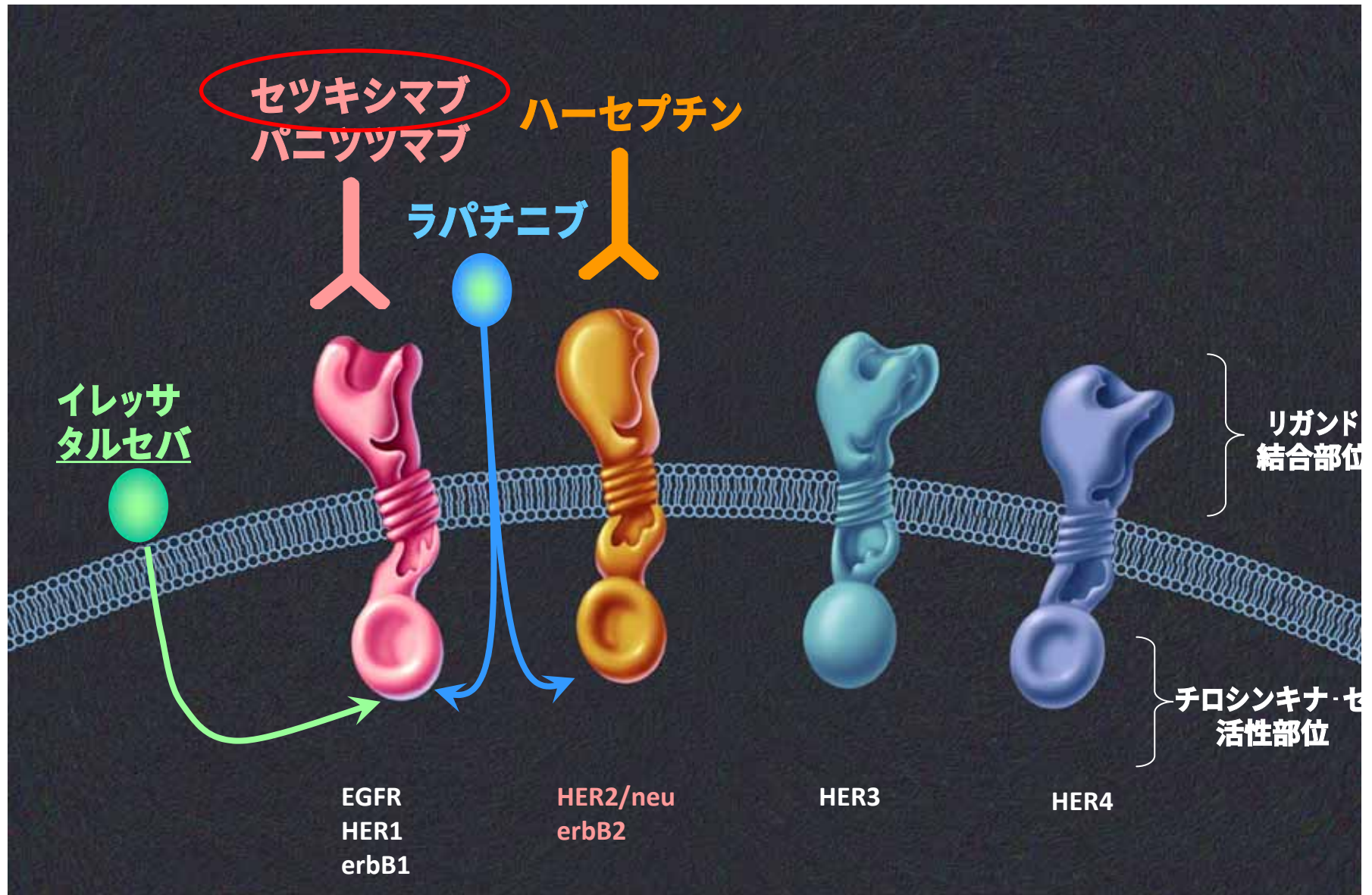


大腸癌

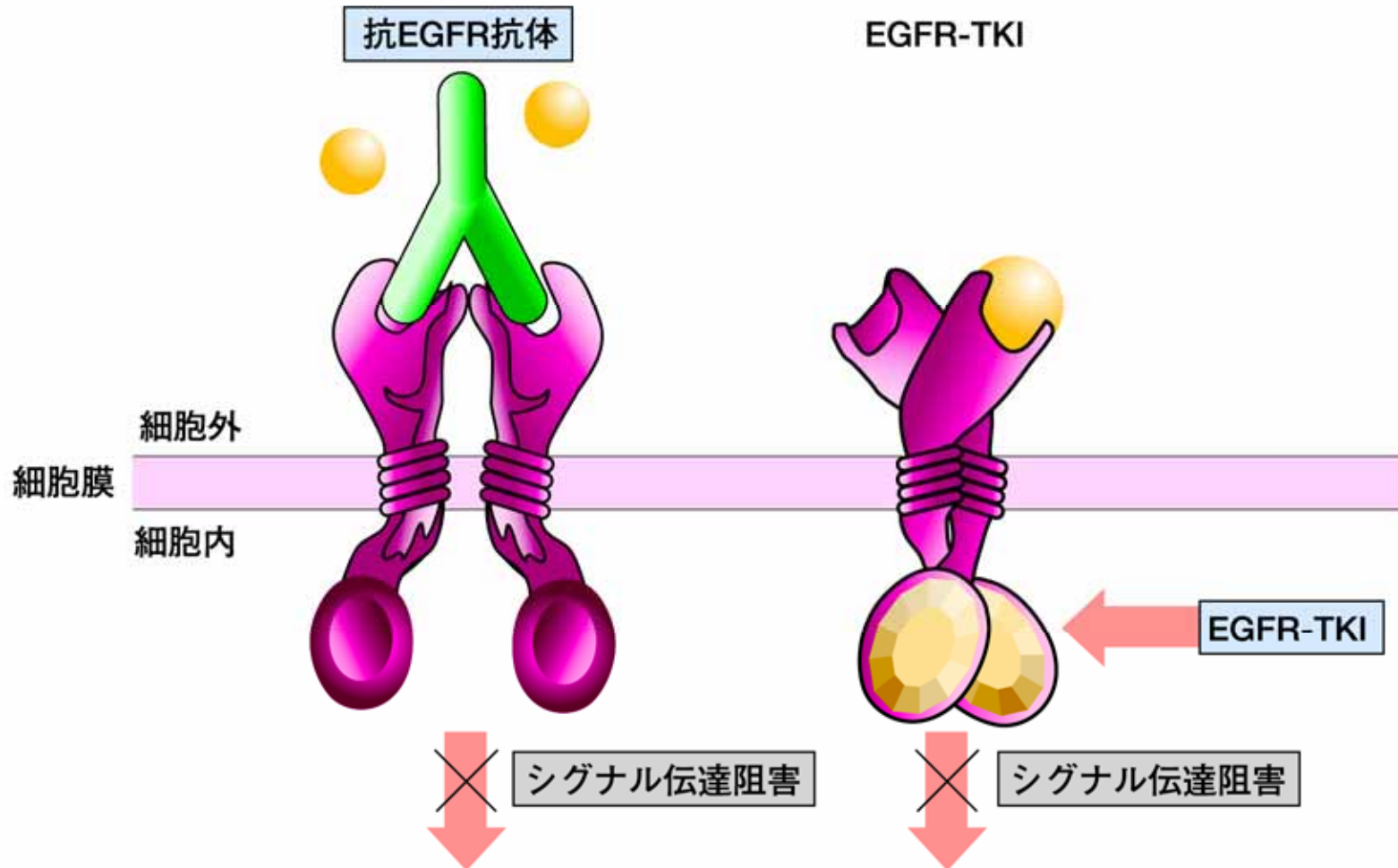
ベバシツマブ (アバスチン®)

セツキシマブ (アービタックス®)

EGFR/HERファミリーと分子標的治療薬

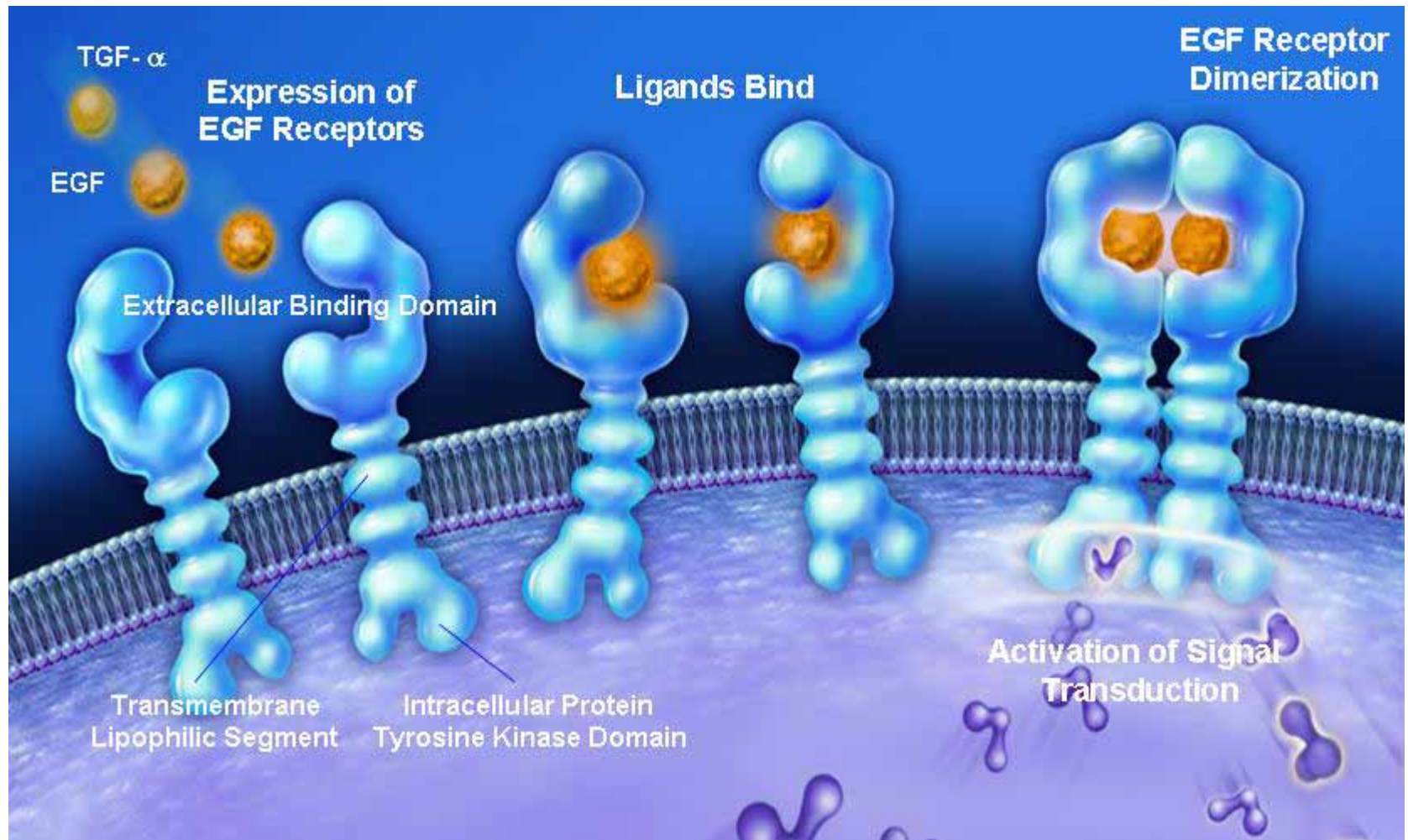


抗EGFR抗体とEGFR阻害薬との作用メカニズムの違い



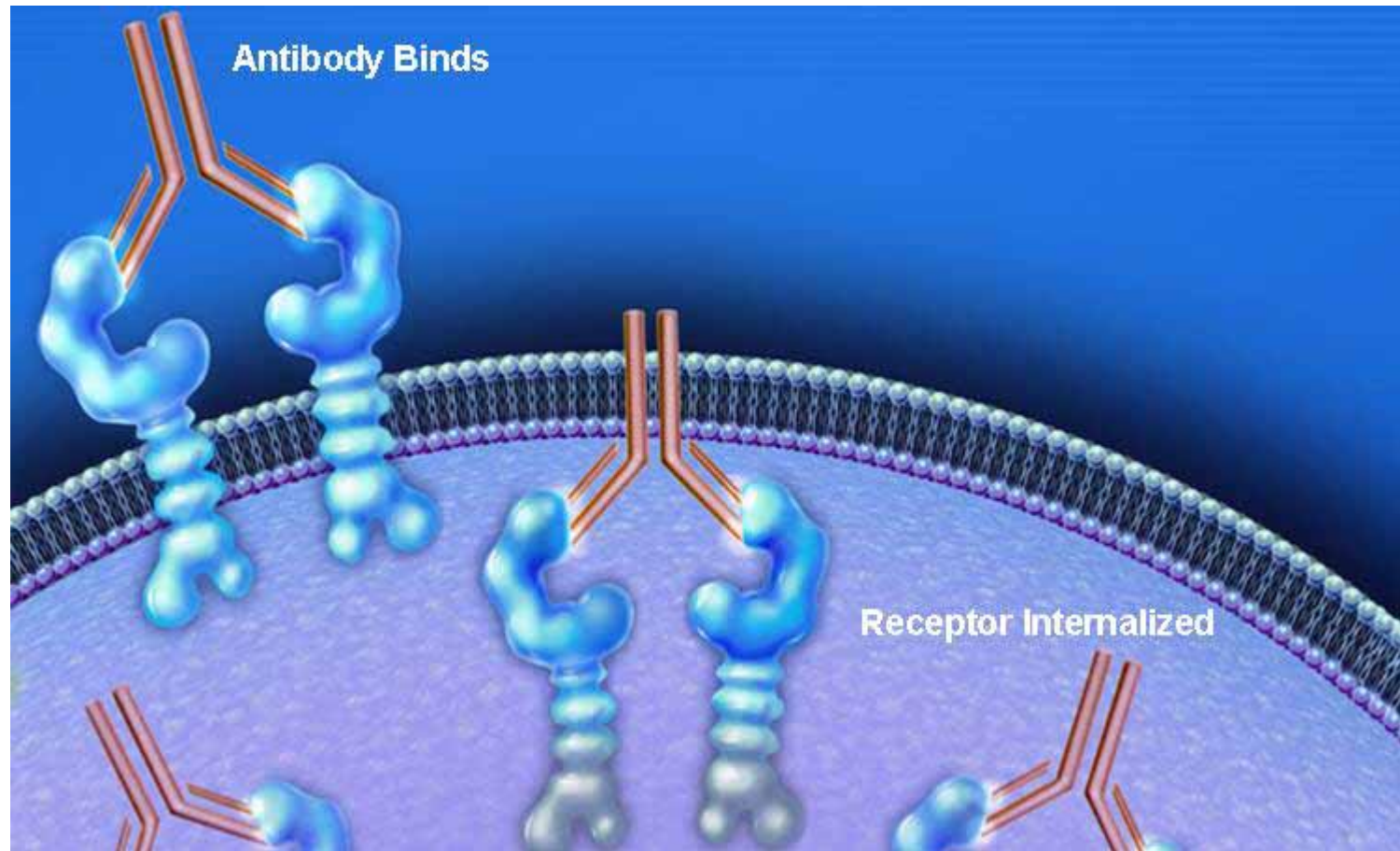
ERBITUX (Cetuximab) Mechanism of Action

The EGF Receptor: An Important Target
for Cancer Therapy

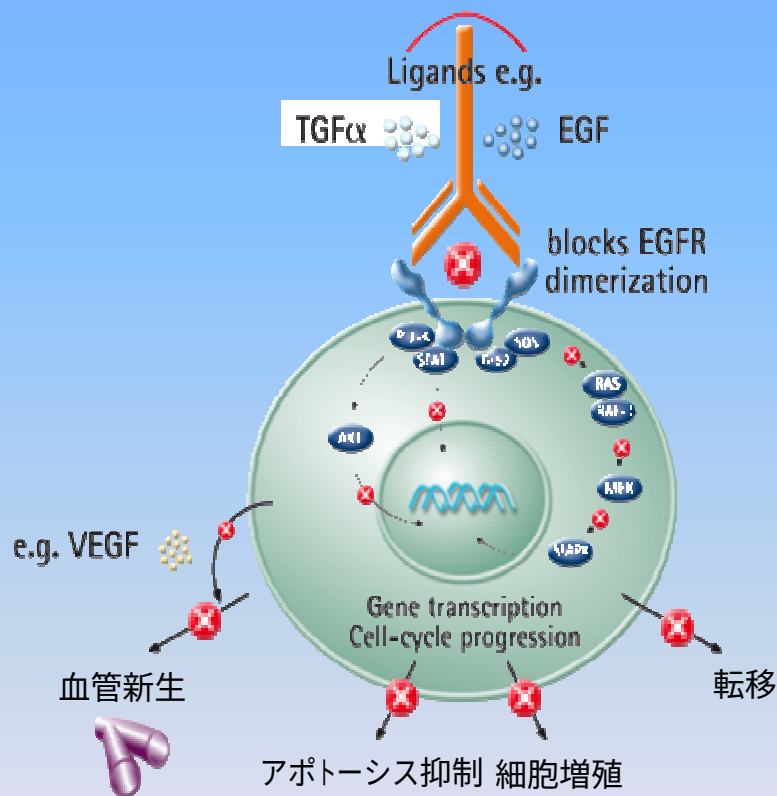


ERBITUX (Cetuximab) Mechanism of Action

ERBITUX Inhibits Binding of EGF and Other Ligands



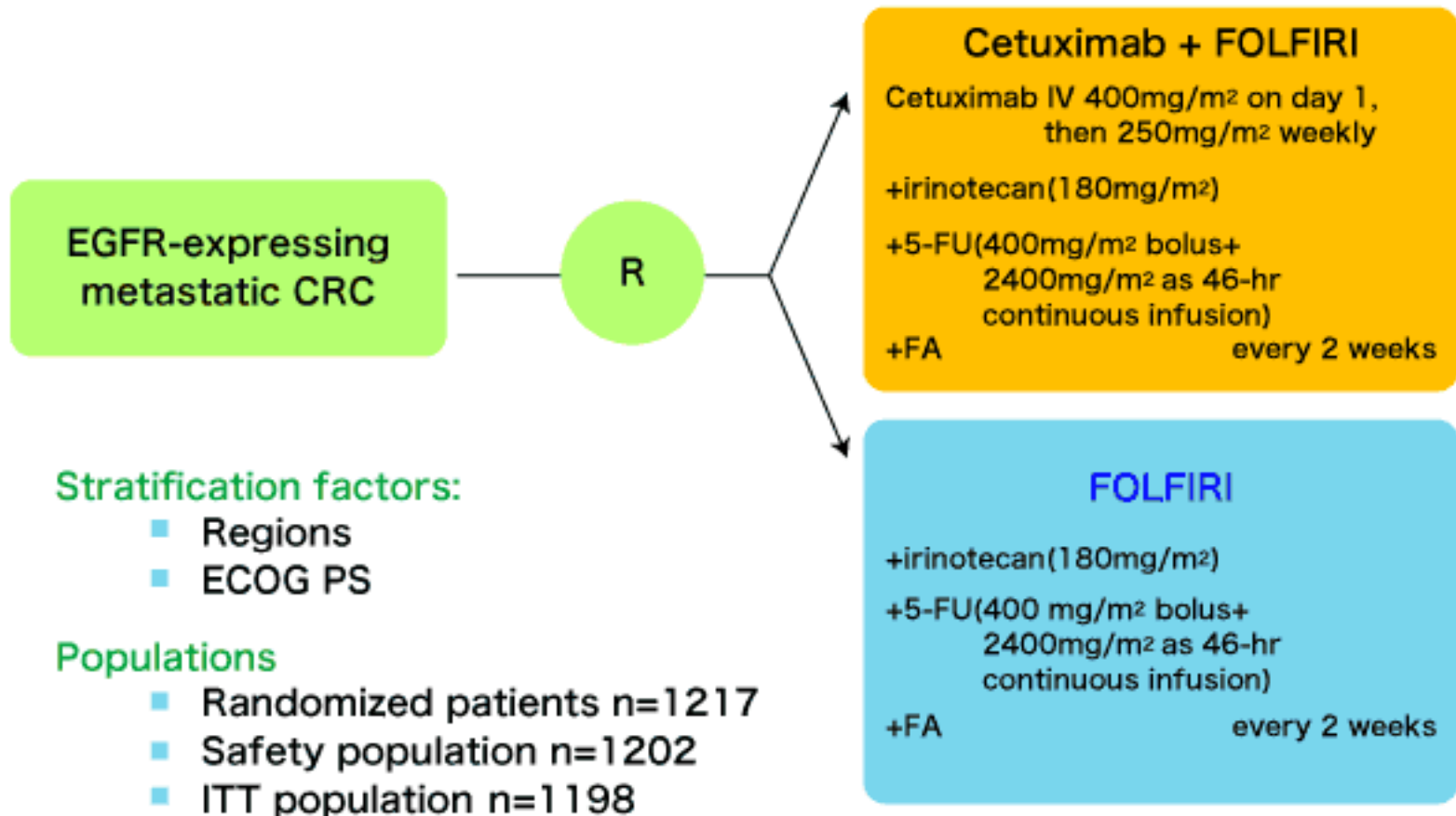
セツキシマブの作用機序



CRYSTAL trial

—First-line FOLFIRI+ Cetuximab—

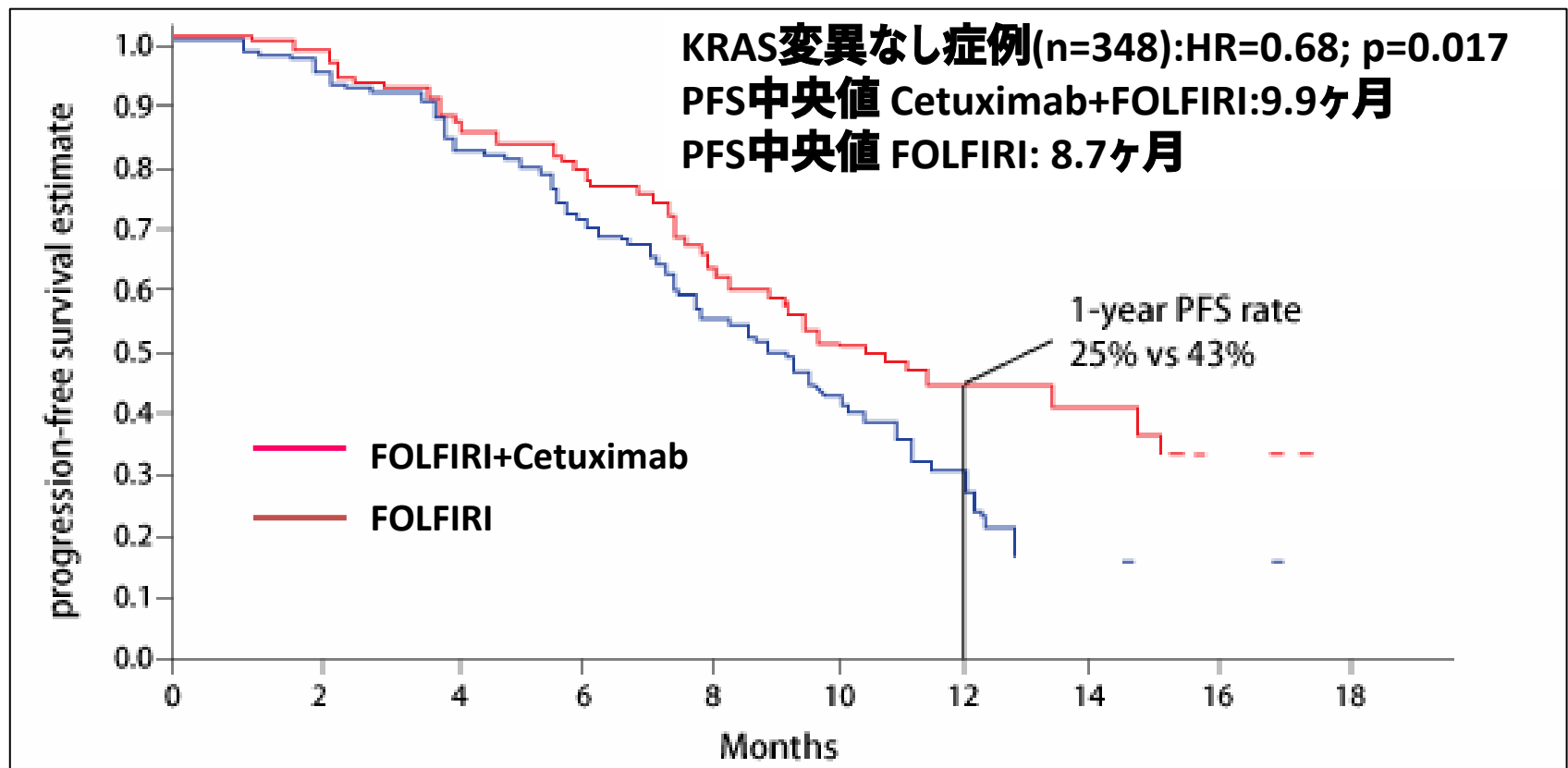
- CRYSTAL trial: **試験デザイン**



CRYSTAL trial
–First-line FOLFIRI+ Cetuximab–

- KRAS遺伝子変異と効果の関連

主要評価項目: PFS – KRAS遺伝子変異なし

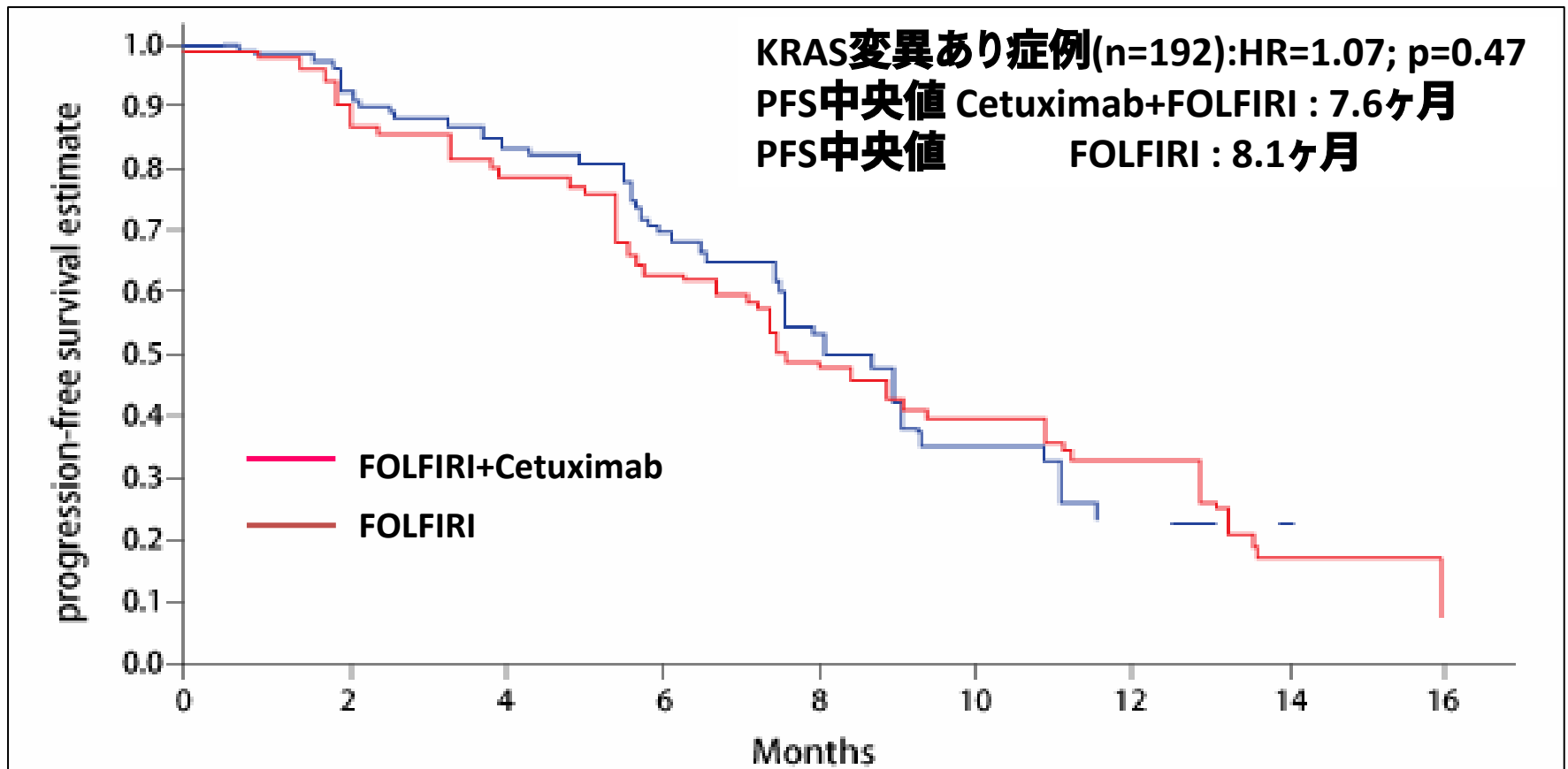


CRYSTAL trial

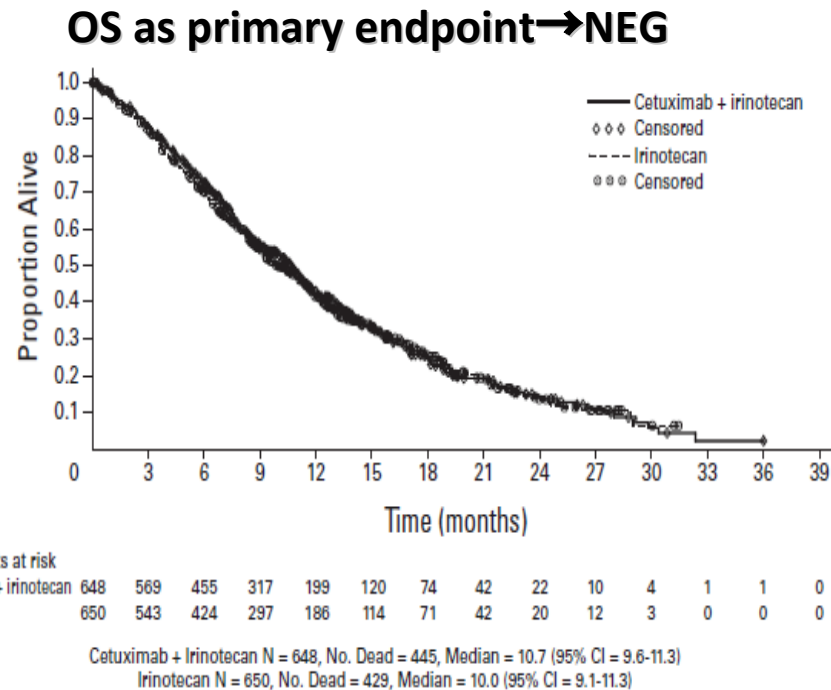
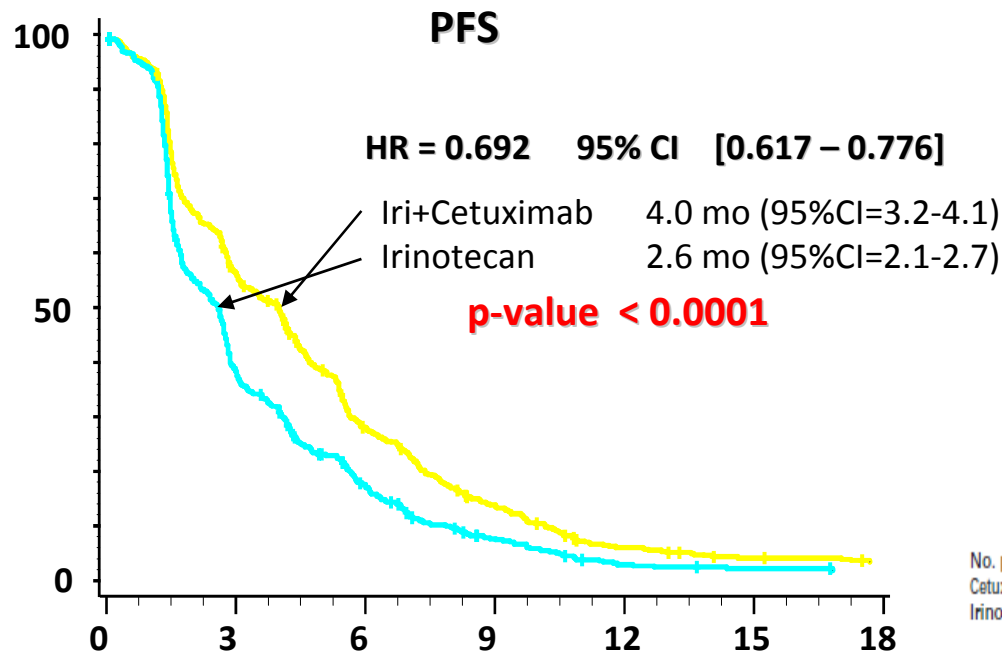
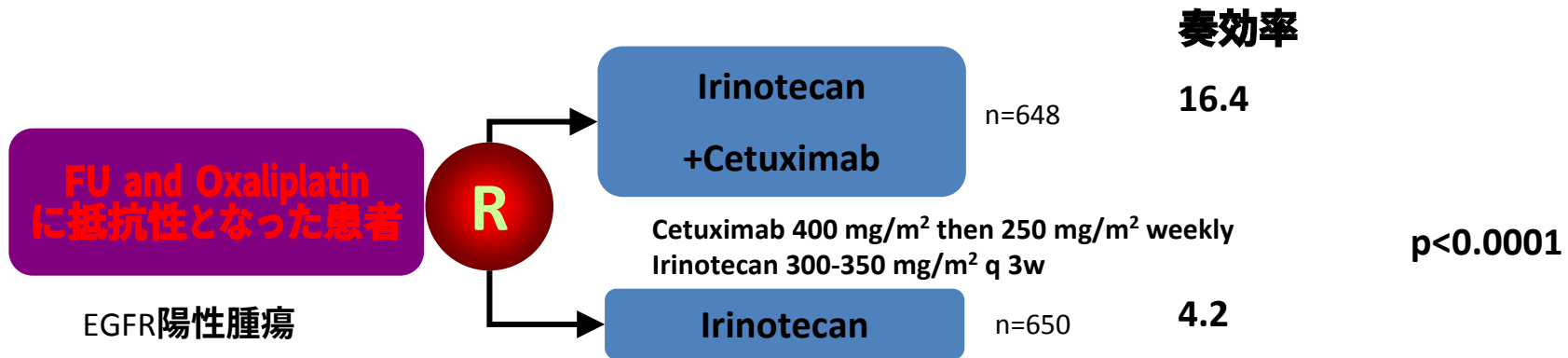
—First-line FOLFIRI+ Cetuximab—

- KRAS遺伝子変異と効果の関連

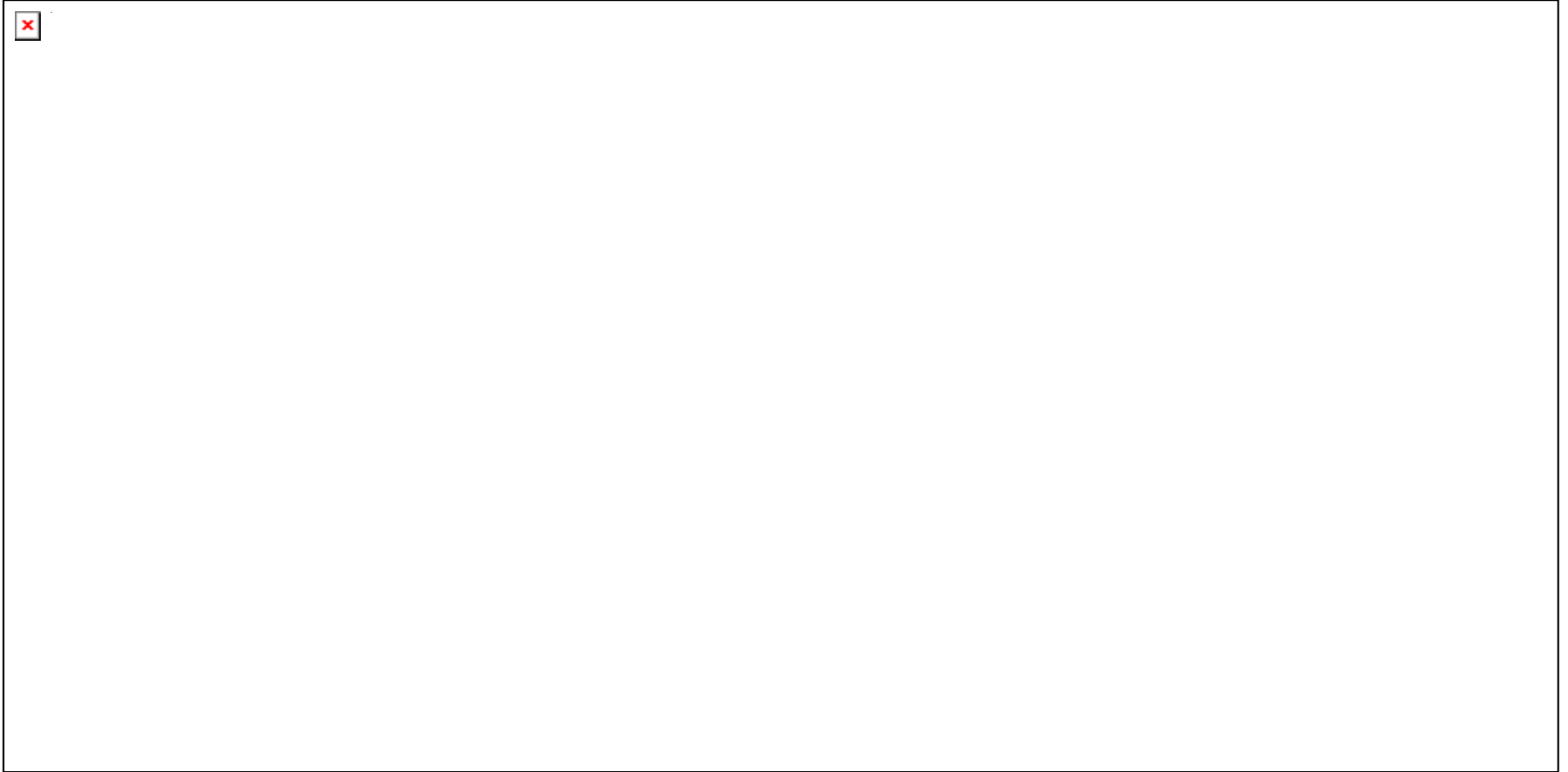
主要評価項目: PFS — KRAS遺伝子変異あり



EPIC (2nd line)



EMR 62202-007 'BOND': Cetuximab in Irinotecan-refractory

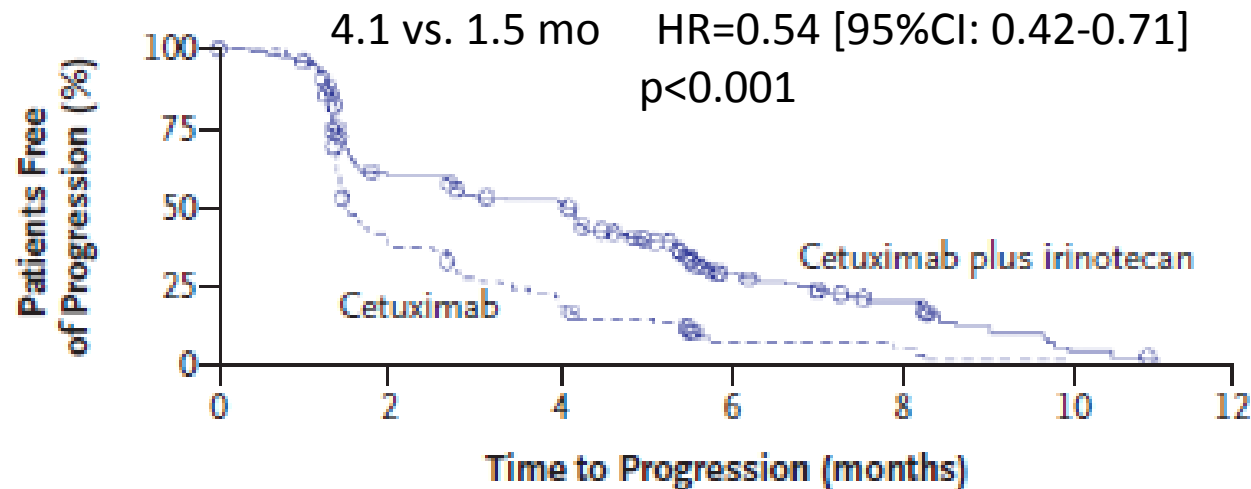


BOND study – 治療効果

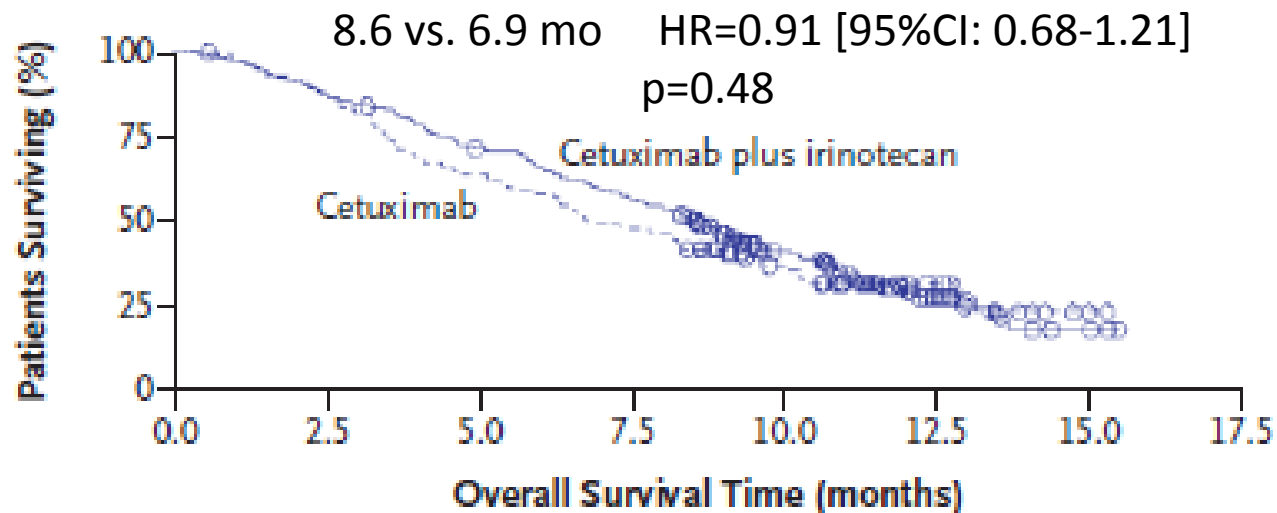
セツキシマブ+CPT-11 (n = 218)		セツキシマブ単剤 (n = 111)
奏効率(RR)	23%	11%
病状の安定	56%	32%
奏効期間	4.1月	1.5 月

Cunningham et al. New Engl J Med 2004; 351:337-345 .

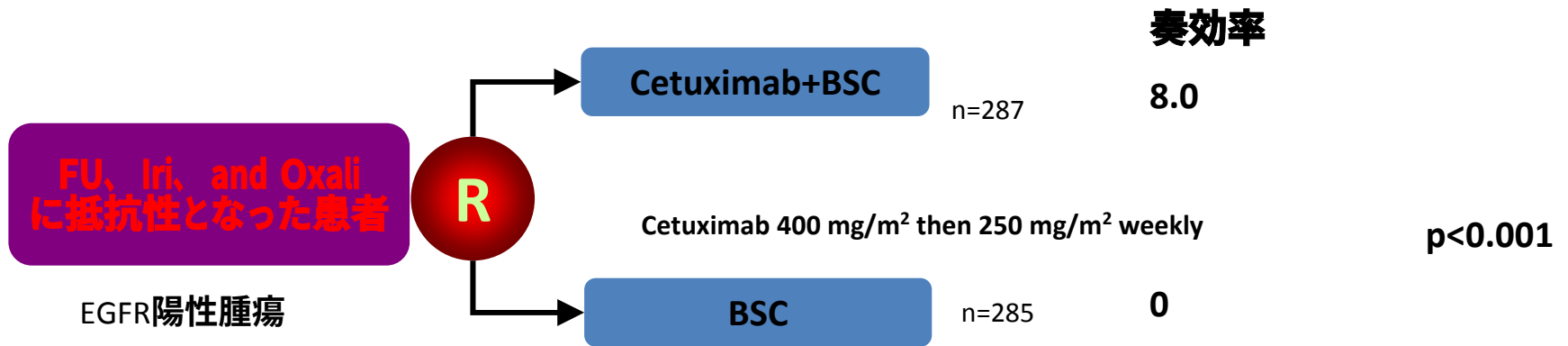
Time to Tumor Progression



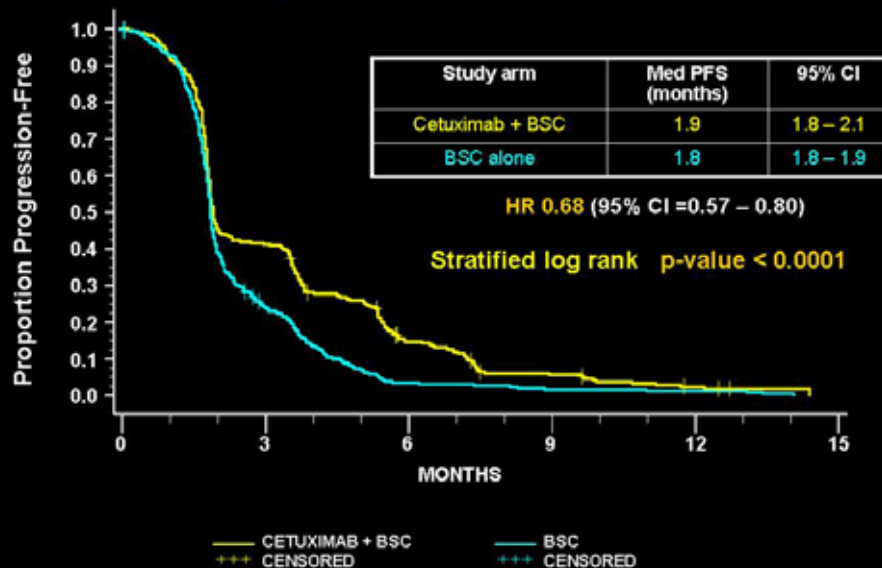
Overall Survival



NCIC CTG CO.17 (3rd line)



**NCIC CTG CO.17: Cetuximab vs BSC
Progression Free Survival**



NCIC CTG CO.17: Overall Survival

