

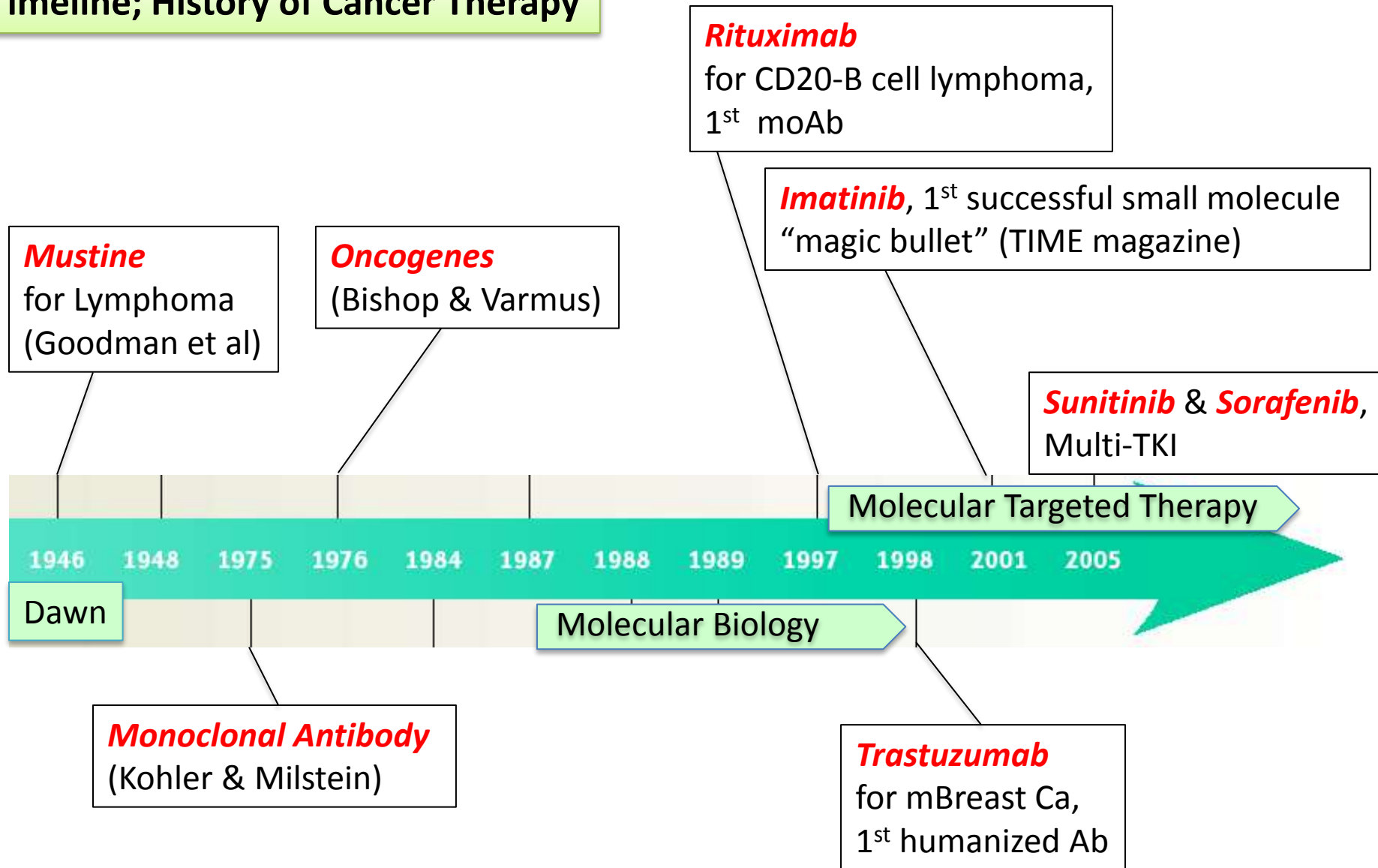
## 2)がん薬物療法の臨床

# がん薬物療法の有効性

| A群 治癒が期待できる                                                                                                                                                                   | B群 延命が期待できる                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・急性骨髄性白血病</li> <li>・急性リンパ性白血病</li> <li>・ホジキンリンパ腫</li> <li>・非ホジキンリンパ腫 (高中悪性度)</li> <li>・胚細胞腫瘍</li> <li>・絨毛がん</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・乳がん</li> <li>・小細胞肺がん</li> <li>・多発性骨髄腫</li> <li>・非ホジキンリンパ腫 (低悪性度)</li> <li>・骨肉腫</li> <li>・卵巣がん</li> <li>・大腸がん</li> <li>・膀胱がん</li> <li>・慢性骨髄性白血病</li> </ul> |
| C群 症状改善が期待できる                                                                                                                                                                 | D群 効果は期待できない                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・軟部肉腫</li> <li>・食道がん</li> <li>・非小細胞肺がん</li> <li>・腎がん</li> <li>・頭頸部がん</li> <li>・胃がん</li> <li>・膀胱がん</li> <li>・前立腺がん</li> </ul> <p>など</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・悪性黒色腫</li> <li>・肝がん</li> <li>・甲状腺がん</li> </ul> <p>青字は2003年よりランクアップ</p>                                                                                    |
| 術後補助化学療法                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・乳がん</li> <li>・大腸がん</li> <li>・胃がん</li> <li>・NSCLC</li> <li>・骨肉腫</li> <li>・膀胱がん</li> <li>など</li> </ul>                                  |                                                                                                                                                                                                   |

| 術前補助化学療法                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・乳がん</li> <li>・膀胱がん</li> <li>・頭頸部がん</li> <li>・卵巣がん</li> <li>・骨肉腫</li> <li>・子宮頸がん</li> <li>・食道がん</li> <li>・(胃がん)</li> <li>など</li> </ul> |

# Timeline; History of Cancer Therapy

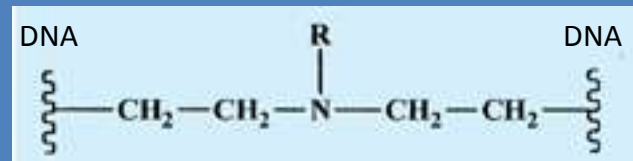
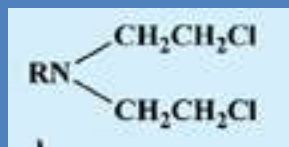


# アルキル化剤

## 機序

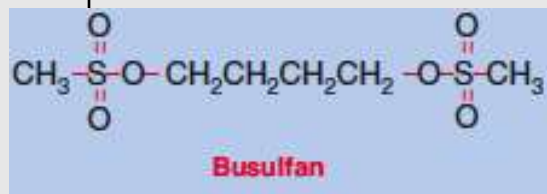
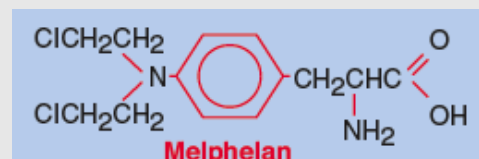
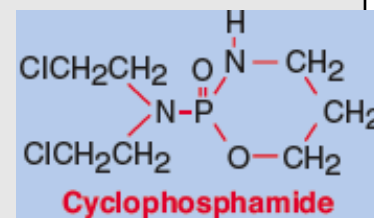
細胞内分子の求電子性部分(ex. DNAのグアニンのO<sup>6</sup>, N<sup>7</sup>など)とアルキル基が共有結合し、機能障害を起こす。特に反応基を2個有するbifunctional agentはDNAの鎖間架橋(interstrand cross-link)を引き起こす。

Nitrogen mustard

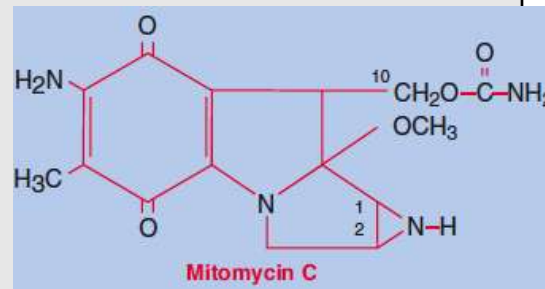
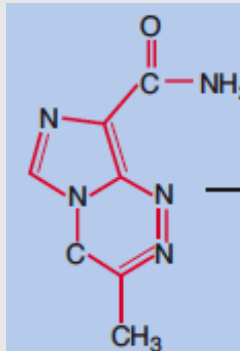


## 分類

1. ナイトロジェンマスタード類  
メルファラン、サイクロフォスファミド、イフォマイドなど
2. アルキルスルフォネート類  
ブスルファンなど
3. アジリジン類  
マイトマイシンC、チオテパなど
4. ニトロソウレア類  
塩酸ニムスチンなど
5. トリアジン類  
ダカルバジン、テモゾロミドなど



**temozolomide**



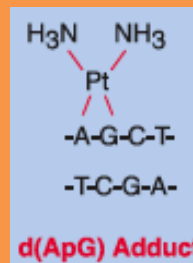
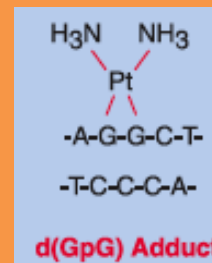
| 薬剤              | 適応                            | 用量                                              | 主な毒性                     |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|
| メルファラン          | ミエローマ                         | 16 mg/m <sup>2</sup> infusion<br>6 mg, daily PO | 骨髄抑制、悪心・嘔吐               |
| サイクロフォス<br>ファミド | 乳がん、<br>骨腫瘍 他                 | 40-50 mg/kg, divided over<br>2-5 days 他         | 骨髄抑制、悪心・嘔吐、<br>出血性膀胱炎（＊） |
| イフォマイド          | SCLC、骨肉腫、<br>子宮頸がん 他          | 1.2 g/m <sup>2</sup> /day for 1-5 days          | 同上<br>＊ mesnaによる予防       |
| ブスルファン          | CML                           | 4-8 mg, daily PO                                | 肝静脈塞栓                    |
| マイトマイシンC        | 各種がんの適応は<br>あるが、標準治療で<br>はない。 |                                                 |                          |
| チオテパ            | 膀胱がん 他                        | 3-15 mg                                         | 骨髄抑制                     |
| 塩酸ニムスチン         | 脳腫瘍 他                         | 70 mg/m <sup>2</sup><br>BBBを通過する                | 骨髄抑制、肺繊維症、<br>2次発がん      |
| ダカルバジン          | 悪性黒色腫<br>軟部肉腫 他               | DAV療法<br>CYVADIC                                | 骨髄抑制                     |
| テモゾロミド          | 脳腫瘍                           | 150 mg/m <sup>2</sup> , daily PO                | 骨髄抑制、悪心・嘔吐               |

# シスプラチンとその誘導体

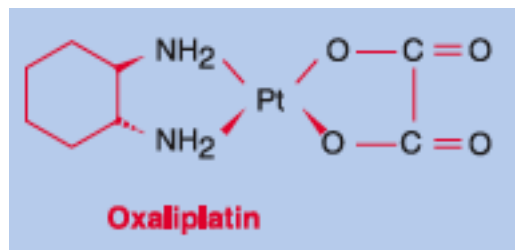
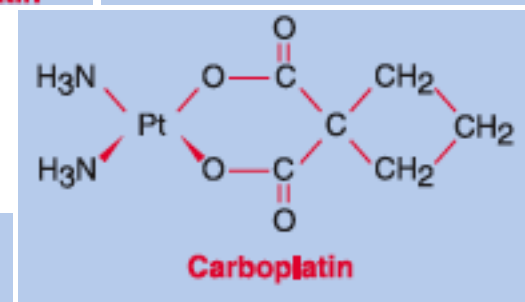
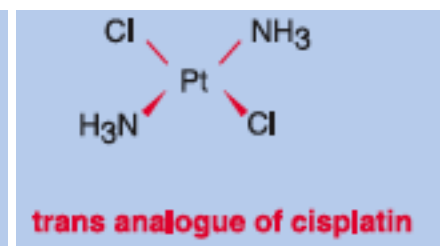
## 機序

DNAのグアニンのN<sup>7</sup>などとシスプラチンが共有結合し、一本鎖内のG-GやA-Gの付加体を形成する。まれにDNAの鎖間架橋(G-G)を引き起こす。後者はアルキル化剤と同じ殺細胞効果をもたらす。前者の機序の詳細は不明だが、DNA修復系が関与し、DNA付加体の程度によってもたらされる細胞死誘導の関与が示唆される。

(註—シスプラチン耐性と修復系酵素異常 Mismatch RepairやBase Excision Repairなど Ex. *ERCC1*)



1. シスプラチン
2. カルボプラチン
3. ネダプラチン
4. オキサリプラチン



| 薬剤               | 適応                           | 用量                        | 主な毒性                     |
|------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| シスプラチン<br>(CDDP) | 食道がん、<br>胃がん 他               | 50-75 mg/m <sup>2</sup>   | 腎毒性、悪心・嘔吐、<br>聴神経毒性など    |
| カルボプラチン          | 肺がん、<br>卵巣がん 他               | AUC 4-6 mg/ml・min         | 腎毒性はCDDPより軽<br>度、血小板減少など |
| ネダプラチン           | 食道がんなど<br>があるが、標準<br>治療ではない。 | 80 -100 mg/m <sup>2</sup> | 腎毒性、聴神経毒性<br>など          |
| オキサリプラチン         | 大腸がん                         | 85 mg/m <sup>2</sup>      | 腎毒性、神経毒性な<br>ど           |

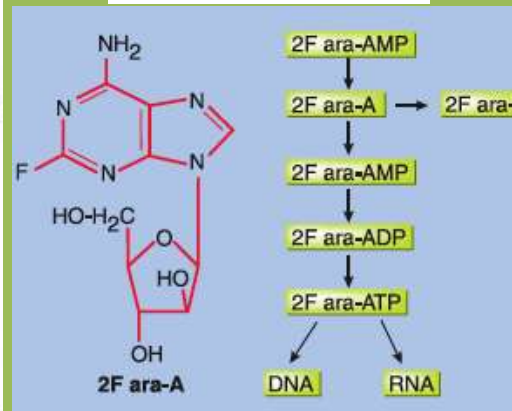
# 代謝拮抗剤

## 機序

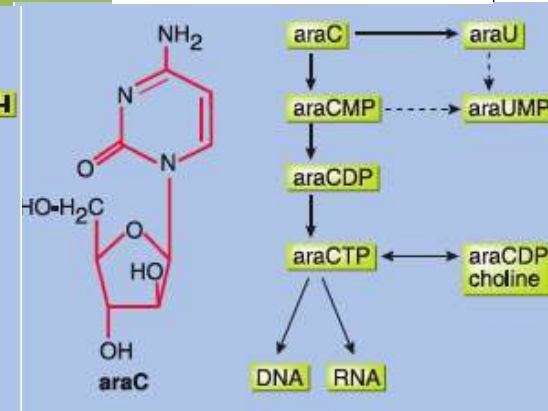
核酸代謝に関与する酵素（dihydrofolate reductase (DHFR), thymidylate synthetase (TS)など）の阻害や、中間体がDNAやRNAに直接取り込まれることで、これらの合成障害を引き起こす。



## プリン代謝拮抗薬

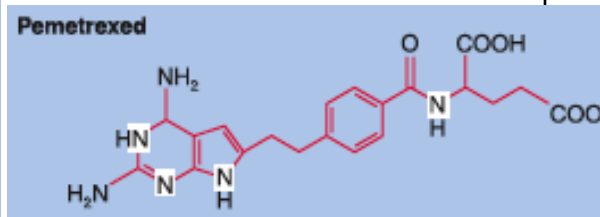
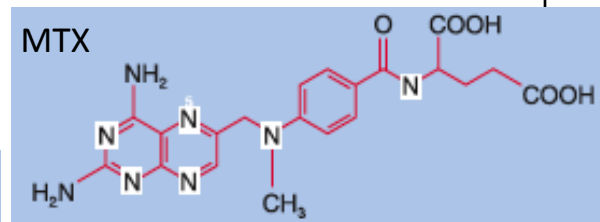
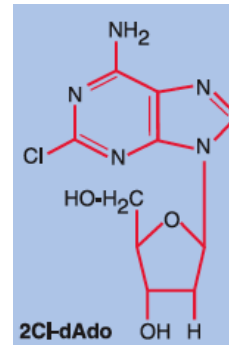


## ピリミジン代謝拮抗薬



## 分類

1. 葉酸代謝拮抗薬  
メトトレキサート (MTX)  
ペメトレキセド
2. プリン代謝拮抗薬  
6-メルカトルプリン (6-MP)  
フルダラビン (F-ara-A)  
クラドリビン (2Cl-dAdo)  
(アロプリノール; 高尿酸血症  
6-MPとの併用注意)
3. ピリミジン代謝拮抗薬  
5-FU  
5-FU誘導体  
シタラビン (ara-C)

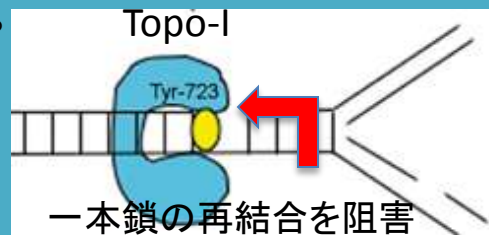


| 薬剤                              | 適応                    | 用量                                                                    | 主な毒性                 |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|
| メトトレキサート<br>(MTX)               | 乳がん、尿路上皮がん、骨肉腫、絨毛がん 他 | 大量療法(500-12,000 mg/m <sup>2</sup> )も行われる。ロイコボリン救援。<br>バイオケミカルモジュレーション | 骨髄抑制、腎障害、悪心・嘔吐       |
| ペメトレキセド                         | 悪性胸膜中皮腫、NSCLC         | 500 mg/m <sup>2</sup> , div (CDDPと併用)<br>葉酸、Vit B12をloadingする。        | 骨髄抑制、間質性肺炎、悪心・嘔吐     |
| 6-メルカトルプリン                      | 急性白血病、CML             | 2-3 mg/kg, PO                                                         | 骨髄抑制                 |
| フルダラビン<br>(F-ara-A)             | CLL                   | 20 mg/m <sup>2</sup> , div for 5 days                                 | 骨髄抑制                 |
| クラドリビン<br>(2Cl-dAdo)            | Hairy cell leukemia   | 0.09 mg/kg, div for 7 days                                            | 骨髄抑制                 |
| 5-FU                            | 胃がん、大腸がん、乳がん、他        | ワンショット、持続静注など各種投与法がある。                                                | 食欲不振、下痢              |
| UFT<br>TS-1                     | 胃がん、大腸がん、乳がん、他        | テガフル(FT)にウラシル、またはギメラシルというDPD阻害剤が配合。                                   | TS-1では骨髄抑制           |
| ドキシフルリジン<br>(5'-DFUR)<br>カペシタビン | 大腸がん、乳がん、他            | カペシタビンは3段階の酵素反応を経て、5'-DFURを経由して5-FUに変換される。                            | Hand foot Synd.、骨髄抑制 |
| シタラビン(ara-C)                    | 急性白血病、膀胱腫瘍 他          | 0.8-1.6 mg/kg/day iv for 2-3 wks (成人)、200-400mg膀胱内注入。                 | 骨髄抑制                 |

# トポイソメラーゼ阻害剤

## 機序

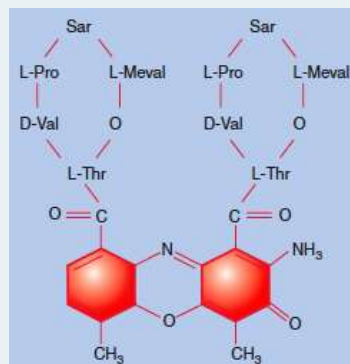
DNAの複製、転写、組換えの際に2重らせん構造を分離する際にトーションがかかる。これを緩めるのがトポイソメラーゼである。I型とII型がある。トポイソメラーゼに結合、これらの働きを阻害することで細胞死を誘導する。



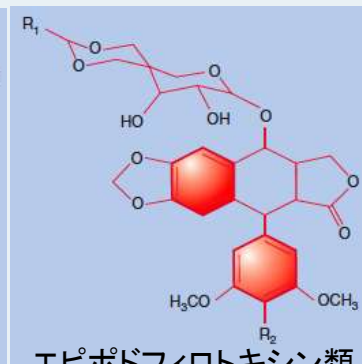
## 。分類

1. アントラサイクリン類  
ドキシソルビシン  
エピルビシン  
アムルビシン
2. アントラセンディオン類  
ミトキサントロン  
アクチノマイシンD
3. エピポドフィロトキシン類  
エトポシド
4. カンプトテシン類  
イリノテカン

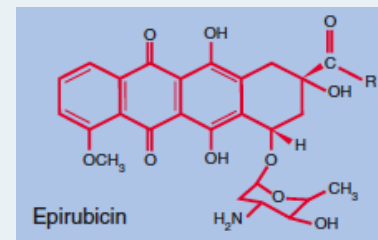
(1-3; Topo II阻害、  
4; Topo I阻害)



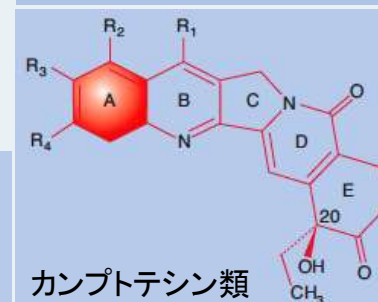
アクチノマイシンD



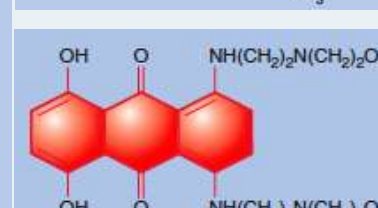
エピポドフィロトキシン類  
Epipodophyllotoxins



Epirubicin



カンプトテシン類



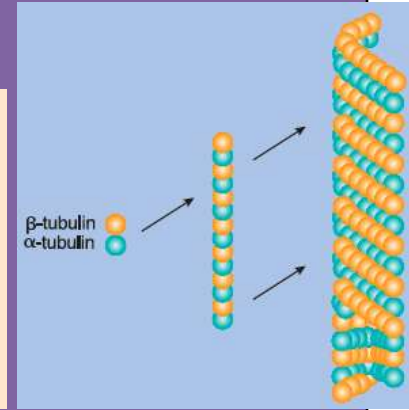
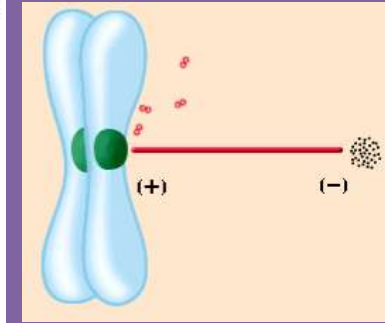
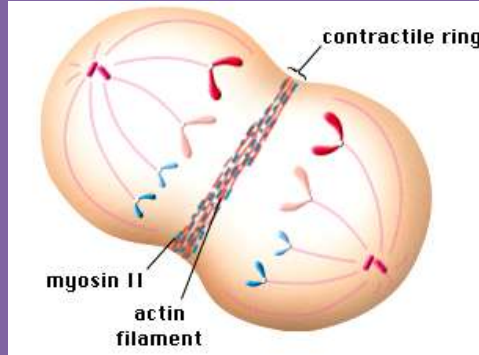
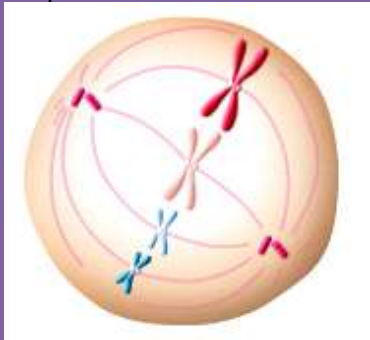
ミトキサントロン

| 薬剤        | 適応                              | 用量                                      | 主な毒性     |
|-----------|---------------------------------|-----------------------------------------|----------|
| ドキソルビシン   | HL, NHL, AML,<br>乳がん、ユーイング<br>他 | 40 – 75 mg/m <sup>2</sup> , iv q4wks    | 骨髄毒性、心毒性 |
| エピルビシン    | 乳がん                             | 100 – 120 mg/m <sup>2</sup> , iv q4wks  | 骨髄毒性、心毒性 |
| アムルビシン    | SCLC, NSCLC                     | 40-45 mg/m <sup>2</sup> , iv for 3 days | 骨髄毒性、心毒性 |
| ミトキサントロン  | 急性白血病<br>他                      | 2-5 mg/m <sup>2</sup> , iv for 5 days   | 骨髄毒性     |
| アクチノマイシンD | ウィルムス腫瘍、<br>絨毛上皮腫 他             | 0.01 mg/kg, iv for 5 days               | 骨髄毒性     |
| エトポシド     | 胚細胞瘍、SCLC<br>他                  | 100 mg/m <sup>2</sup> , iv for 5 days   | 骨髄毒性     |
| イリノテカン    | 大腸がん、胃が<br>ん、悪性リンパ腫<br>他        | 150 mg/m <sup>2</sup> , iv q2 wks       | 骨髄毒性、下痢  |

# 抗微小管剤

## 機序

細胞分裂時の染色体分配における微小管の重合、脱重合を阻害。



## 分類

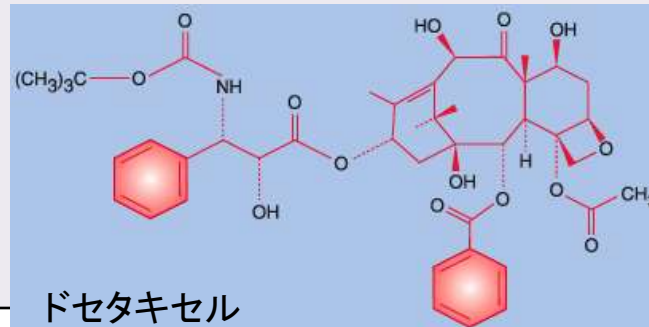
### 1. ビンカアルカロイド類(重合を阻害)

ビンクリスチン  
ビンブラスチン  
ビンデシン  
ビノレルビン

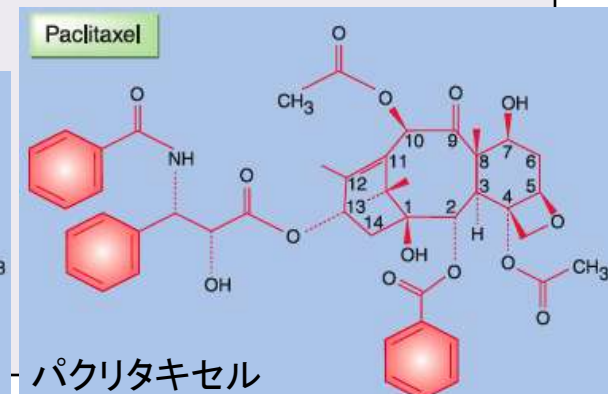
### 2. タキサン類(脱重合を阻害)

パクリタキセル  
ドセタキセル

### ビンカアルカロイド類



ドセタキセル



パクリタキセル

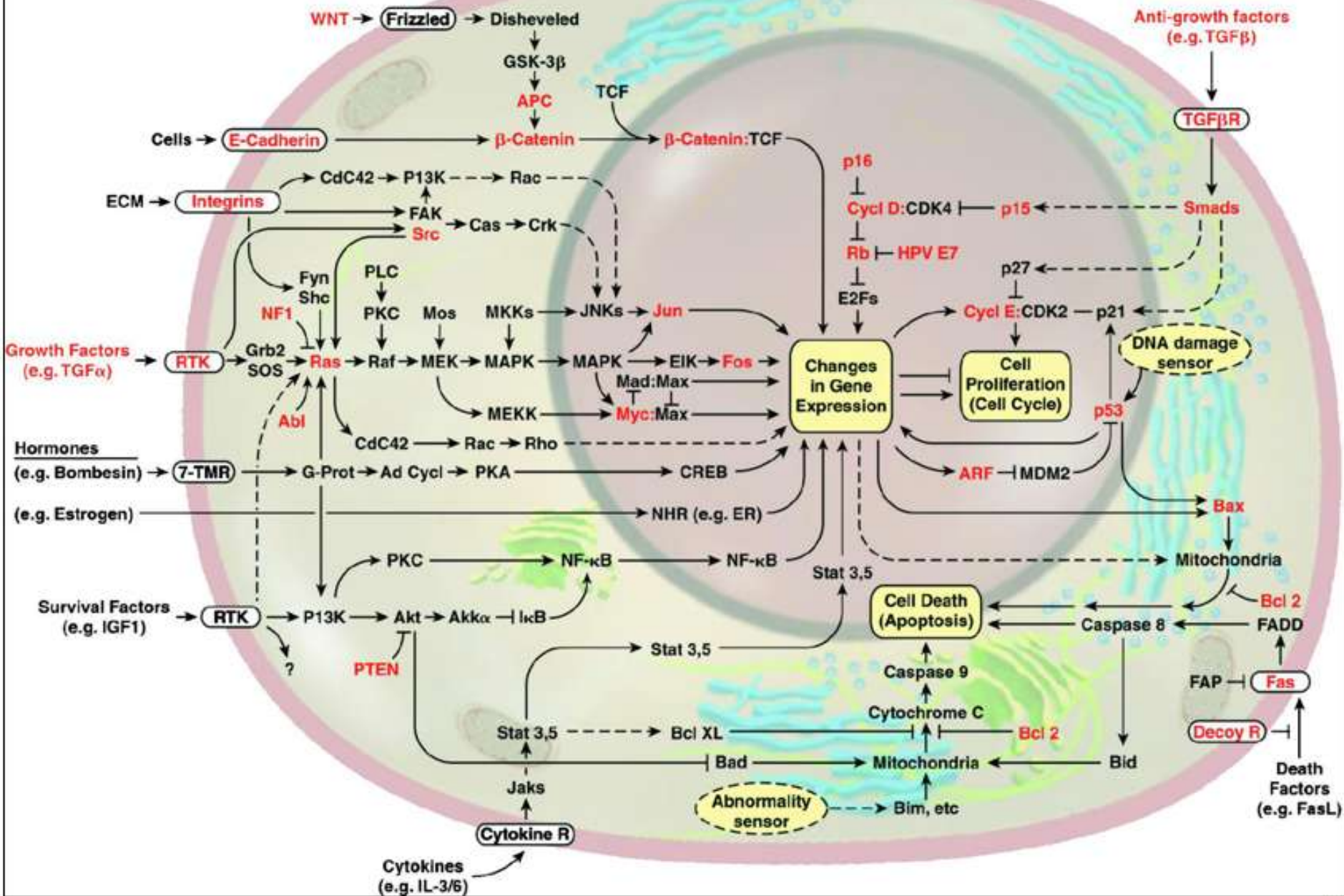
| 薬剤      | 適応                     | 用量                                 | 主な毒性                  |
|---------|------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| ビンクリスチン | 悪性リンパ腫、<br>ミエローマ 他     | 最大 2 mg/body, iv                   | 末梢神経障害、<br>骨髄抑制       |
| ビンブラスチン | HL、胚細胞腫瘍、<br>尿路上皮がん    | 0.11 mg/kg, iv twice a day         | 末梢神経障害、<br>骨髄抑制       |
| ビンデシン   | 急性白血病、<br>悪性リンパ腫 他     | 2-4 mg/m <sup>2</sup> , iv         | 末梢神経障害、<br>骨髄抑制       |
| ビノレルビン  | NSCLC、乳がん              | 25 mg/m <sup>2</sup> , iv          | 末梢神経障害、<br>骨髄抑制、静脈炎   |
| パクリタキセル | NSCLC、乳がん、<br>胃がん、卵巣がん | 80 mg/m <sup>2</sup> , div weekly  | 末梢神経障害、<br>骨髄抑制、アレルギー |
| ドセタキセル  | NSCLC、乳がん、<br>胃がん、卵巣がん | 60 mg/m <sup>2</sup> , div, q3 wks | 末梢神経障害、<br>骨髄抑制、アレルギー |

# **Strategy of Targeted Therapy**

## **Targets of Cancer Therapeutics**

- 1. Signal transduction**
- 2. Cellular differentiation**
- 3. Migration/Invasion**
- 4. Survival/Apoptosis**
- 5. Angiogenesis**
- 6. Immune Modulation**

# Cell circurity affected by cancer-causing mutations



# Targeted Molecular Abnormalities

Angiogenesis

| Molecule | Tumor Type (incidence, %)                       |
|----------|-------------------------------------------------|
| VEGF     | Melanoma (84), GIST (79), Leiomyoma (60), etc   |
| VEGFR1   | Leiomyoma (80), GIST (73), Schwannoma (67), etc |
| VEGFR2   | GIST (91), Schwannoma (67), Leiomyoma (33),     |

Signal Transduction

| Molecule | Tumor Type (incidence, %)                                                                  |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| EGFR     | Head & Neck (80-100), Renal (50-90), Breast (14-91), Lung (40-80), Colorectal (25-77), etc |
| ERBB2    | Breast (30), Esophagus (12), etc                                                           |
| K-RAS    | Pancreas (90), Papillary Thyroid (60), Colorectal (45), NSCLC (35), etc                    |
| BRAF     | Melanoma (66), Colorectal (12), Biliary tract (25), Skin (44), etc                         |
| AKT2     | Ovarian (12), Pancreas (10), etc                                                           |

Survival /Cell Death

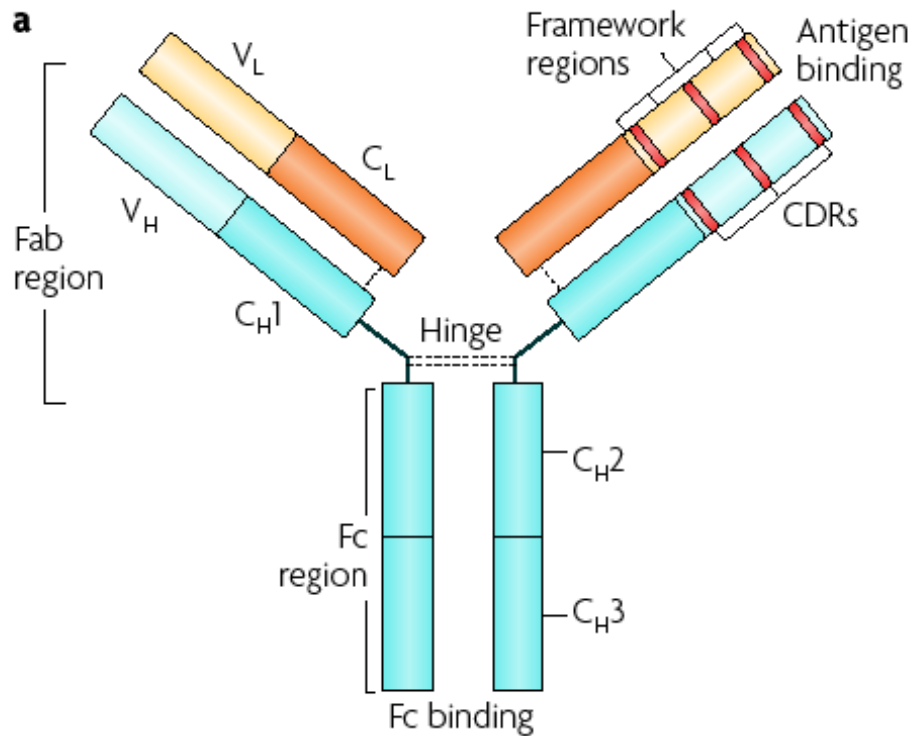
| Molecule | Tumor Type (incidence, %)                         |
|----------|---------------------------------------------------|
| BCL-2    | Breast (75), Lung (96), B cell lymphoma (80), etc |

# **Strategy of Targeted Therapy**

## **Anticancer Agents**

- 1. Monoclonal antibodies (+ deliver toxins, raionuclides, etc)**
- 2. Small molecules (MW < 1000 kDa)**
- 3. SiRNAs**
- 4. Nanoparticles (vehicle, 1-1000 nm)**

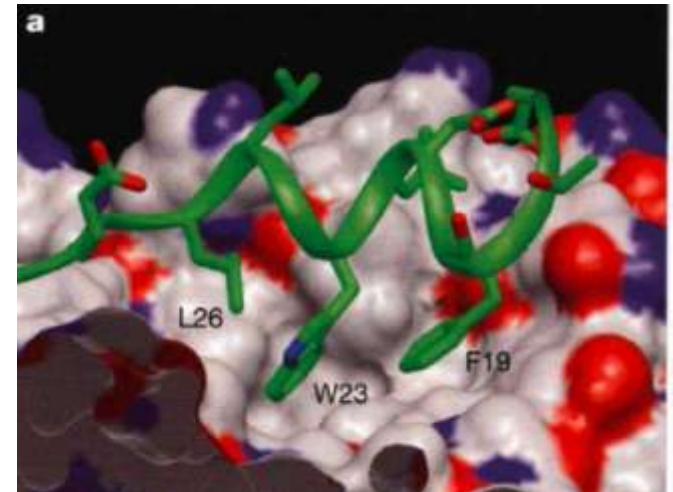
# Structure and Types of Monoclonal Antibodies



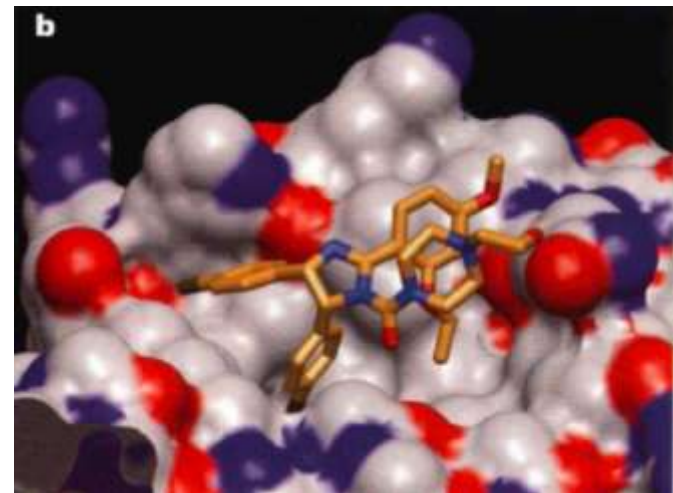
## Types of mAbs

|           |                                                      |                                               |
|-----------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Murine    | Entirely murine amino acids                          | 'o' = mouse<br>e.g. mu <u>ro</u> monab        |
| Chimeric  | Human constant (C)<br>+ murine variable (V) regions  | 'xi' = chimeric<br>e.g. ritu <u>x</u> imab    |
| Humanized | Murine complementarity<br>determining regions (CDRs) | 'zu' = humanized<br>e.g. alemtu <u>z</u> umab |
| Human     | Entirely human amino acids                           | 'u' = human<br>e.g. adalimu <u>u</u> mab      |

# Small Molecule Inhibitor



P53-Mdm2 complex



P53-Mdm2 inhibitor, Nutrin2

## Signal Transduction

| Class                       | Target    | Type    | Agent                     | Indication/c-Trial |
|-----------------------------|-----------|---------|---------------------------|--------------------|
| Receptor Tyrosine Inhibitor | EGFR      | MoAb    | Cetuximab                 | mCRC, H&N, NSCLC   |
|                             |           |         | Panitumumab               | mCRC               |
|                             |           | Small M | Gefitinib                 | NSCLC              |
|                             |           |         | Erlotinib                 | NSCLC, PC          |
|                             | HER2      | MoAb    | Trastuzumab               | mBr, Ad Br, GC,    |
|                             | EGFR/HER2 | Small M | Lapatinib                 | mBr,               |
|                             | IGFR      | MoAb    | CP-751, 871               | MM, NSCLC          |
| Others                      | mTOR      | Small M | Temsirolims               | RCC, mantle Lym    |
|                             |           |         | Everolims                 | RCC                |
|                             | RAF       | Small M | Sorafenib (VEGFR2, PDGFR) | RCC, HCC           |
|                             | BCR-ABL   | Small M | Imatinib (PDGFR, KIT)     | CML, GIST          |
|                             |           |         | Dasatinib                 | CML                |
|                             |           |         | Nilotinib                 | CML                |

mCRC; metastatic Colorectal Ca, PC; Pancreas Ca, mBR; metastatic Breast Ca, Ad; adjuvant MM; multiple myeloma, RCC; Renal Cell Ca, mantle Lym; lymphoma

## Angiogenesis

| Class                  | Target | Type    | Agent                            | Indication/c-Trial    |
|------------------------|--------|---------|----------------------------------|-----------------------|
| Angiogenesis inhibitor | VEGF   | MoAb    | Bevacizumab                      | mCRC, NSCLC, RCC, mBR |
|                        | VEGFRs | Small M | Sunitinib (2, PDGFRB, KIT, etc)  | GIST, RCC, mBr        |
|                        |        |         | Sorafenib (2, PDGFRB, KIT, etc)  | RCC, HCC              |
|                        |        |         | Vatalanib (1, 2, 3, KIT, PDGFRB) | GIST                  |
|                        |        |         | Axitinib (PDGFRB, KIT)           | Panc, RCC             |
|                        |        |         | Vandetanib (2, EGFR, RET)        | NSCLC                 |
|                        |        |         | Motesanib (1,2, PDGFRB, KIT)     | mThyroid Ca           |

1, 2, 3; VEGFR1, 2, 3

## Cell Cycle Regulator

| Class         | Target          | Type    | Agent        | Indication/c-Trial |
|---------------|-----------------|---------|--------------|--------------------|
| CDK inhibitor | CDK1, 2, 4, 6,7 | Small M | Flavopiridol |                    |
|               | CDK2            |         | UCN-01       | Ova Ca             |
|               |                 |         | Indisulam    | melanoma           |

## Anti-CD antibody

| Class      | Target | Type  | Agent                                 | Indication/c-Trial   |
|------------|--------|-------|---------------------------------------|----------------------|
| Anti-CD Ab | CD20   | Mo Ab | Rituximab                             | LG or fol Lym, DLBCL |
|            |        |       | Ibritumomab<br>Tiuxetan               | LG or fol Lym        |
|            |        |       | Tositumomab/Iodine-131<br>Tositumomab | fol Lym              |
|            | CD33   |       | Gemtuzumab<br>Ozogamicin              | AML                  |
|            | CD52   |       | Alemtuzumab                           | CLL                  |

## Others

LG or fol Lym; low grade or follicular lymphoma

| Class     | Target     | Type       | Agent      | Indication/c-Trial |
|-----------|------------|------------|------------|--------------------|
| Inhibitor | HDAC       | Small<br>M | Vorinostat | T cell Lym, DLBCL  |
|           | Proteasome |            | Bortezomib | MM                 |
|           | PARP       |            | #          |                    |
|           | HSP 90     |            | #          |                    |
| Inducer   | Apoptosis  |            |            |                    |

# Radioimmunotherapy

| Antibody                             | Product Name | Antigenic Target | Indication                                                                                                                |
|--------------------------------------|--------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <sup>90</sup> Y-Ibritumomab tiuxetan | Zevalin      | CD20             | Relapsed or refractory follicular and low-grade non-Hodgkin lymphomas in elderly patients and rituximab-resistant disease |
| <sup>131</sup> I-tositumomab         | Bexxar       | CD20             | Relapsed or refractory follicular and low-grade non-Hodgkin lymphomas in elderly patients and rituximab-resistant disease |

| Property              | <sup>90</sup> Y-Ibritumomab Tiuxetan | <sup>131</sup> I-Tositumomab   |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Product Name          | Zevalin                              | Bexxar                         |
| Antibody for labeling | Ibritumomab                          | Tositumomab                    |
| Form                  | Murine IgG1                          | Murine IgG2a                   |
| Antibody for blocking | Chimeric rituximab                   | Murine tositumomab             |
| Dose                  | 250 mg/m <sup>2</sup>                | 450 mg                         |
| Therapy radionuclide  | Yttrium-90 ( <sup>90</sup> Y)        | Iodine-131 ( <sup>131</sup> I) |
| Half-life             | 2.7 days                             | 8.1 days                       |

# In the Future

## **1. Newcomer**

**ex) PARP inhibitor, HSP90 inhibitor, etc.**

## **2. Problems**

**2-1. Target Specificity ----- Specific Target (ex. Oncogene Addiction ),  
Common Target (ex. Angiogenesis)**

**2-2. Target Validation ----- Biomarkers, Predictable Markers etc.**

**2-3. Resistance**

**2-4. Toxicities ----- off-target toxicity**

**2-5. Assessment ----- ex. Study Endpoints**

**2-6. Financial Issues**

**2-7. Others**

## 2-2. Target Validation

### Ex. EGFR-TKI, NSCLC

## Biomarkers

#### Molecular Factors Possibly or Definitely Associated with Improved Outcome on EGFR TKIs

*EGFR* mutations  
 Exon 19 deletions  
 Exon 21 L858R point mutations  
 Others?  
 High *EGFR* gene copy number  
*EGFR* amplification  
 Chromosome 7 polysomy  
*EGFR* protein expression?  
 p-AKT  
 Low if *EGFR* wild-type  
 High if *EGFR* mutation  
 PTEN expression  
 TP53 mutation  
 High *erbB2* gene copy number?  
 High *erbB3* gene copy number?  
 E-cadherin-positive

#### Molecular Factors Associated with Possible or Probable Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors

*EGFR* T790M mutations  
*erbB2* mutation?  
*KRAS* mutation  
 p-ERK?  
 Epithelial to mesenchymal transition  
 Mesenchymal phenotype  
 Epithelial membrane protein-1  
*MET* amplification

### --Pioneer study --

**“Activating mutation in EGFR underlying responsiveness of NSCLC to gefitinib”**

**(Lynch TJ, NEJM. 350. 2004)**

**Targeted Therapy  
= Personalized Therapy**

| EGFR Mutation | Response                                            |
|---------------|-----------------------------------------------------|
| Yes           | Major; improved lung lesions                        |
| Yes           | Major; improved bilateral lung lesions              |
| Yes           | Partial; improved lung lesions and soft-tissue mass |
| Yes           | Minor; improved pleural disease                     |
| Yes           | Partial; improved liver lesions                     |
| Yes           | Major; improved lung lesions                        |
| Yes           | Partial; improved liver and lung lesions            |
| Yes           | Partial; improved liver lesions                     |
| No            | Partial; improved lung nodules                      |

