

# 分子標的薬剤治療における 免疫組織染色の役割

(株)ニチレイバイオサイエンス  
長嶋 健二

# 今日の内容

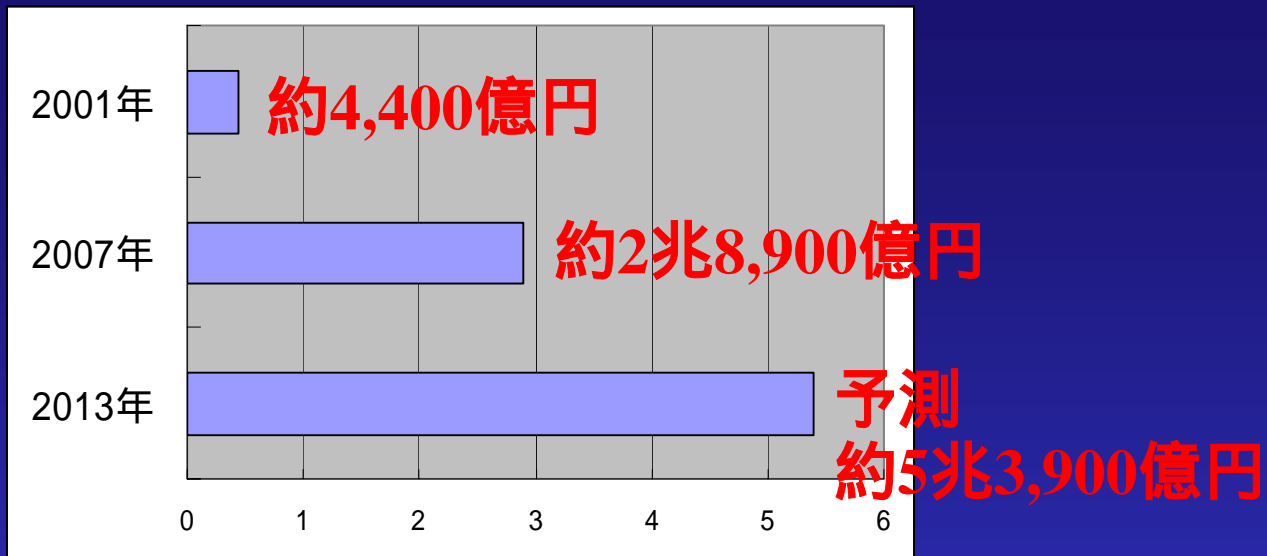
## 抗体医薬の現状と動向について

### 抗体医薬による治療と病理検査の関係

- Trastuzumab(ハーセプチン)
- Rituximab(リツキサン)
- Cetuximab(セツキシマブ)

# 抗体医薬の市場動向

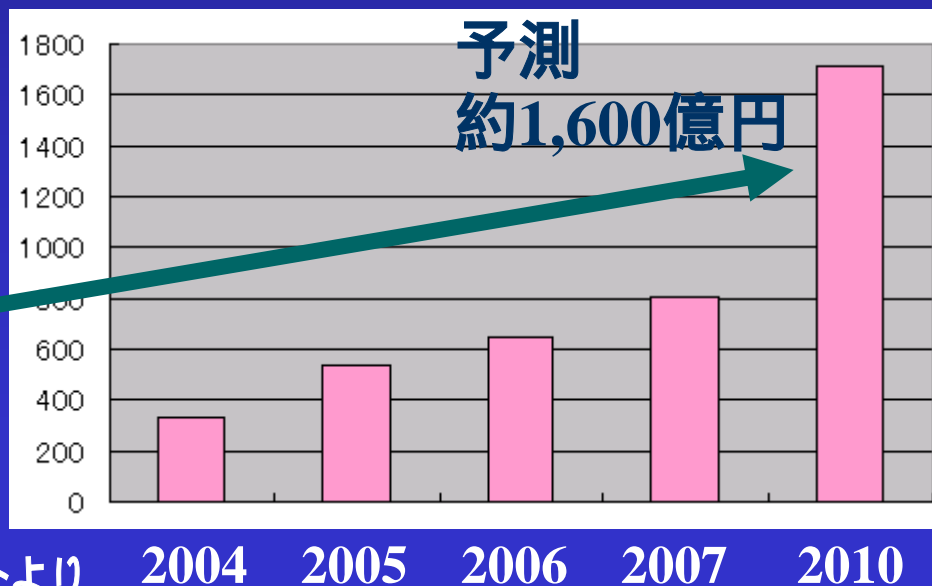
## 世界の市場規模



## 日本の市場規模

医療用医薬品市場  
2007年 約7兆円

抗体医薬市場  
810億円(約1%)



SEED PLANNING 市場調査レポートより

# 抗体医薬市場の主な製薬企業

## 海外製薬企業

**Roche**

2009.3 Genentech買収 約4兆5千億円

**Novartis**

**Pfizer**

2009.1 Wyeth買収 約6兆1千億円

**GlaxoSmithkline**

**Bristol-Myers Squibb**

**Merck(Scherig-Plough)**

**Eli Lilly**

**Boehringer Ingelheim**

## 日本製薬企業

**中外製薬**(Rocheグループ)

(2005年6月 アクテムラ発売)

**協和発酵キリン**

(2008年10月合併)

**武田薬品工業**

Millennium約7500億で 買収

Amgenと提携

**第一三共**

U3 Pharma 約245億円で買収

**アステラス製薬**

Agencys 約430億円で買収

**エーザイ**

Morphotek 約325億円で買収

# 分子標的治療薬

## 大分子分子標的薬剤

### 例)抗体医薬

Trastuzumab(ハーセプチン)、 Rituximab(リツキサン)

標的分子に対して特異性がある。

## 小分子分子標的薬剤

### 例)チロシンキナーゼ阻害剤

Imatinib(グリベック、 Gefitinib(イレッサ)

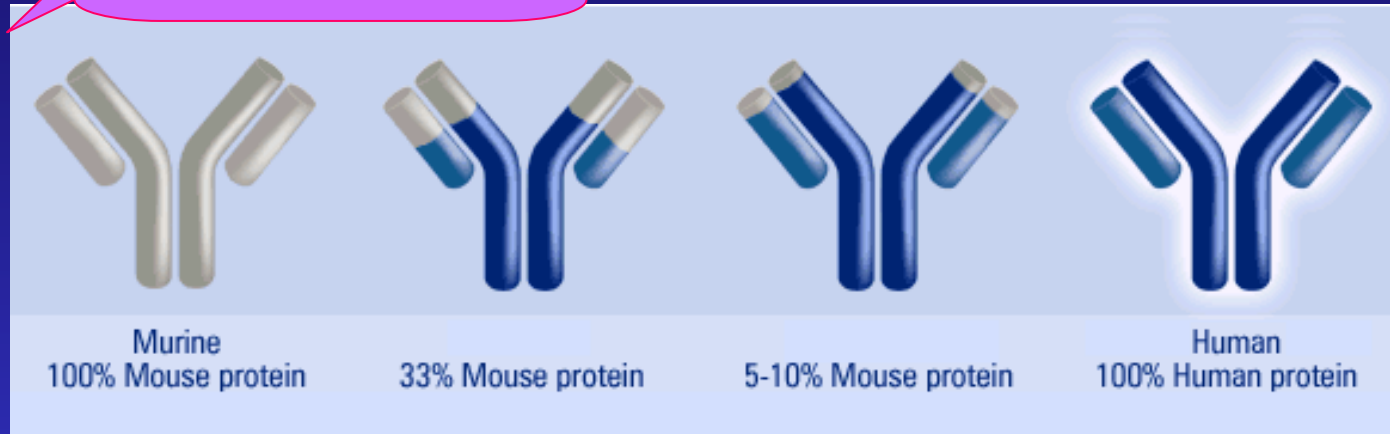
標的分子に対し、選択性はあるが特異性を示すことはできない。 -nib = チロシンキナーゼ阻害剤

	抗体医薬	低分子化合物
半減期	Long	Short
血液-脳関門通過	-	+

# ヒト抗体技術

TCマウス(全てのアイソタイプのヒト抗体を産生)

ワンポイント



www.medarex.com

マウス抗体

(- **o**mab)

Ibritum**o**mab

キメラ抗体

(- **x**imab)

Ritux**x**imab  
Cetux**x**imab

ヒト化抗体

(- **z**umab)

Trastuz**z**umab  
Bevaciz**z**umab

ヒト抗体

(- **u**mab)

Panitum**u**mab

-mab = モノクローナル抗体

ヒト抗体の割合



青い部分の割合が多いほど、ヒト抗体の割合が多い。

# 1990年代後半から抗癌剤として 承認された分子標的治療薬

	海外承認	日本承認	一般名	製品名	標的分子	適応
抗体	1997	2001	Rituximab	リツキサン	CD20	NHL
	1998	2001	Trastuzumab	ハーセプチン	HER2(EGFR2)	乳癌
	2001	2005	Gemtuzumab	マイロターグ	CD33	AML
	2001	未承認	Alemtuzumab	Campath	CD52	(CLL)
	2002	2008	Ibritumomab	ゼヴァリン	CD20	NHL
	2004	未承認	Tositumomab	Bexxar	CD20	(NHL)
	2004	2008	Cetuximab	アービタックス	EGFR1	大腸癌
	2004	2007	Bevacizumab	アバスチン	VEGF	大腸癌(NSCLC,乳癌,腎癌)
	2006	未承認	Panitumumab	Vectivix	EGFR	(大腸癌)
	低分子	2001	2001	Imatinib	グリベック	Bcr-Abl/TK
2003		2002	Gefitinib	イレッサ	EGFR1/TK	NSCLC
2003		2006	Bortezomib	ベルケイド	Proteasome	MM
2004		2007	Erlotinib	タルセバ	EGFR1/TK	NSCLC(肺癌)
2005		2008	Sorafenib	ネクサバール	VEGFR/TK,etc	腎癌(肝癌)
2006		未承認	Dasatinib	Sprycel	Bcr-Abl/TK,etc	(CML,ALL)
2006		2008	Sunitinib	スーテント	VEGFR/TK	腎癌,GIST
2006		未承認	Vorinostat	Zolinza	HDAC	(CTCL)
2006		未承認	Temsirolimus	Torisel	mTOR	(腎癌)
2007		未承認	Nilotinib	Tasigna	Bcr-Abl/TK	(CML)
2007		2009	Lapatinib	Tykerb	EGFR・HER2/TK	(乳癌)

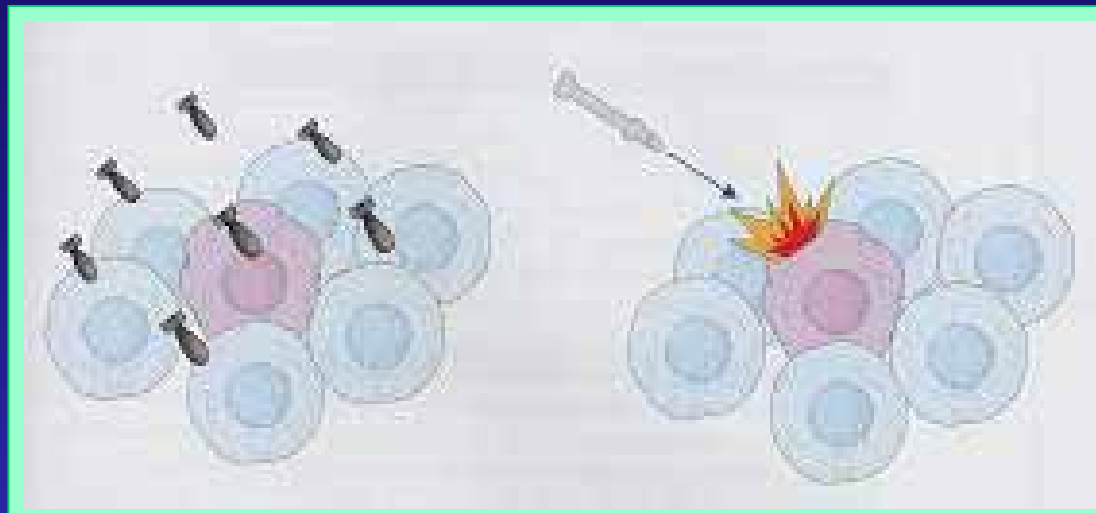
# 開発中の分子標的治療薬(フェーズII以上)

一般名	対象	申請時期	開発企業名
panitumumab	進行・再発の結腸直腸癌	2008年6月	武田薬品
sorafenib	肝細胞癌	2007年9月	バイエル薬品
dasatinib	慢性骨髄性白血病	2007年8月	プリストル・マイヤース
nilotinib	イマチニブに耐性もしくは投与できない慢性骨髄性白血病	2007年6月	ハルティスファーマ
lapatinib	乳癌	2007年3月	グラクソ・スミスクライン
motesanib	進行性非小細胞肺癌	フェーズIII(米、欧、日)	武田薬品
sorafenib	肝細胞癌TACE後	フェーズIII	バイエル薬品
nilotinib	初発の慢性骨髄性白血病	フェーズIII	ハルティスファーマ
trastuzumab	胃癌	フェーズIII	中外製薬
bevacizumab	結腸癌(アジュバント)、胃癌	フェーズIII	中外製薬
panitumumab	頭頸部癌	フェーズIII	武田薬品
denosumab	進行性乳癌患者の骨転移	フェーズIII	第一三共
lapatinib	HER2陽性転移性胃癌	フェーズIII	グラクソ・スミスクライン
lapatinib	乳癌術後補助療法	フェーズIII	グラクソ・スミスクライン
vandetanib	非小細胞肺癌	フェーズIII	アストラゼネカ
sunitinib	胃癌、乳癌、肝細胞癌	フェーズII/III	ファイザー
bostunib	慢性骨髄性白血病	フェーズII/III	ワイス
axitinib	膵癌、腎細胞癌	フェーズII/III	ファイザー
MORAb-009	膵癌	フェーズII(米国)	イーザイ
MORAb-003	卵巣癌	フェーズII(米国)	イーザイ
トシリズマブ	多発性骨髄腫	フェーズII(海外)	中外製薬
erlotinib	膵癌	フェーズII	中外製薬
bevacizumab	非小細胞肺癌、乳癌	フェーズII	中外製薬

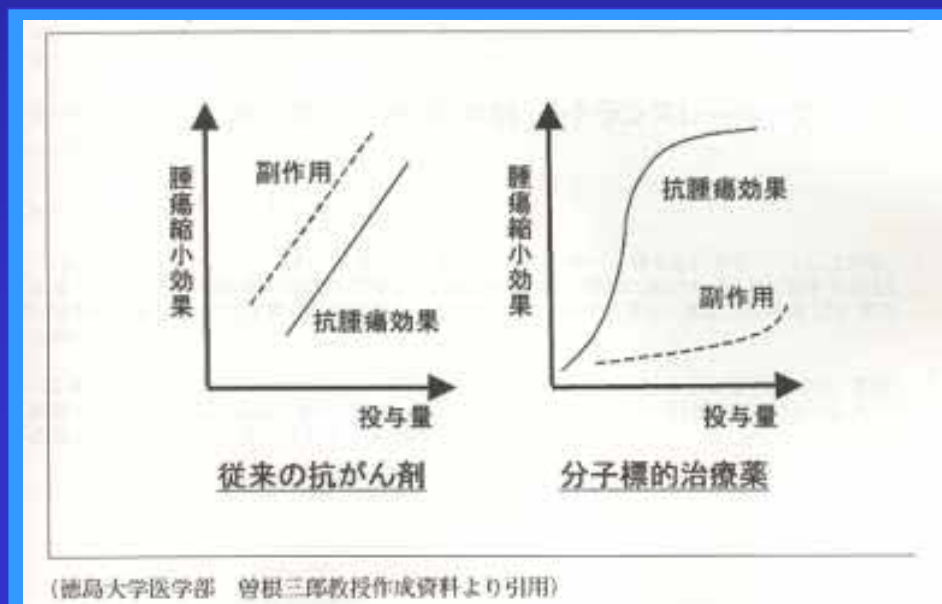
日経メディカルオンラインより 2008/08/29



# 絨毯爆撃とピンポイント攻撃(ミサイル療法)



Mebio Oncology 2004Vol.1No.1



## オーダーメイド医療(テーラーメイド医療)

患者の体質や病状に適した治療を行う。

EBM(Evidence Based Medicine)

## ファーマコゲノミクス(薬理遺伝子学)

薬物に対する反応や代謝にかかわる患者の遺伝子を調べ、  
効き具合や副作用の発生を予測しようとする概念

# 抗体医薬のメリット

高い効果、少ない副作用

標的に対する高い親和性と特異性

標的以外には作用しない

多様なターゲット

標的分子(抗原)の多様性

作用メカニズムの多様性

# 抗体医薬による抗腫瘍作用

標識毒素、RI等により癌細胞の殺傷する。

癌細胞が増殖するシグナルを阻害する。

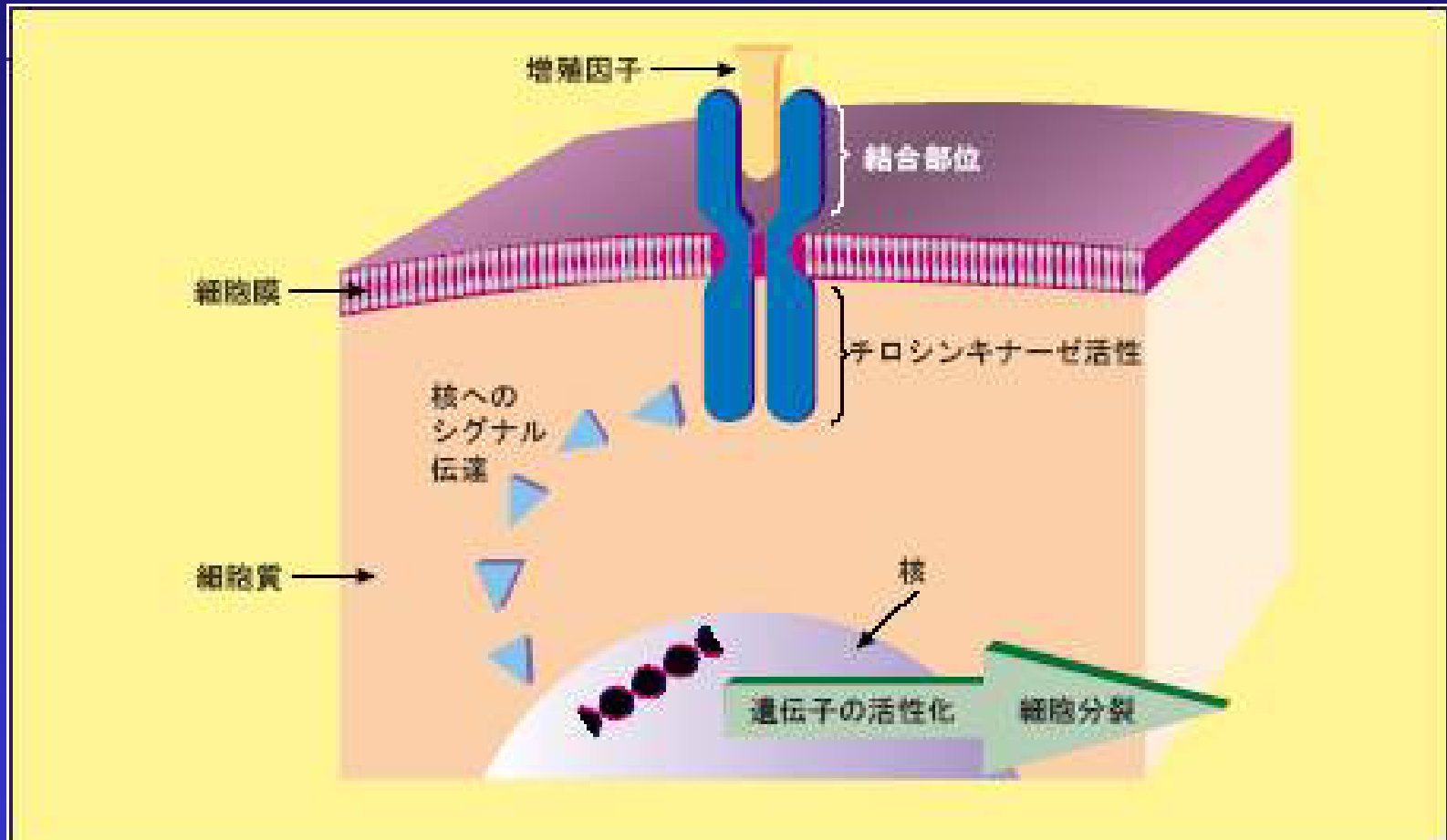
ADCC(Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)  
抗体依存性細胞障害活性

CDC(Complement-dependent cytotoxicity)  
補体依存性細胞障害活性

Apoptosisを誘導して癌細胞を殺傷する。

血管新生を抑制する。

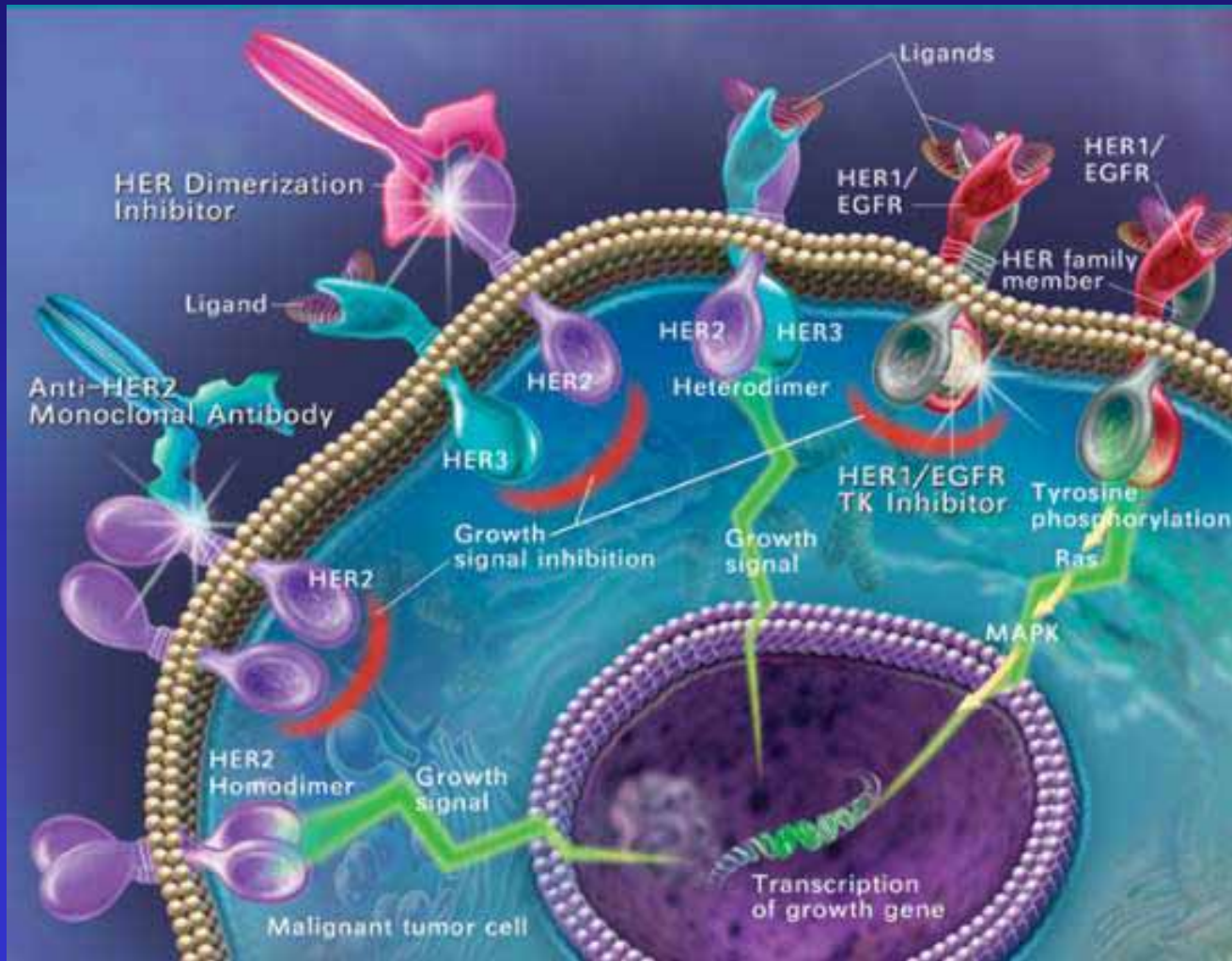
# 増殖シグナル伝達



Her2 NET より

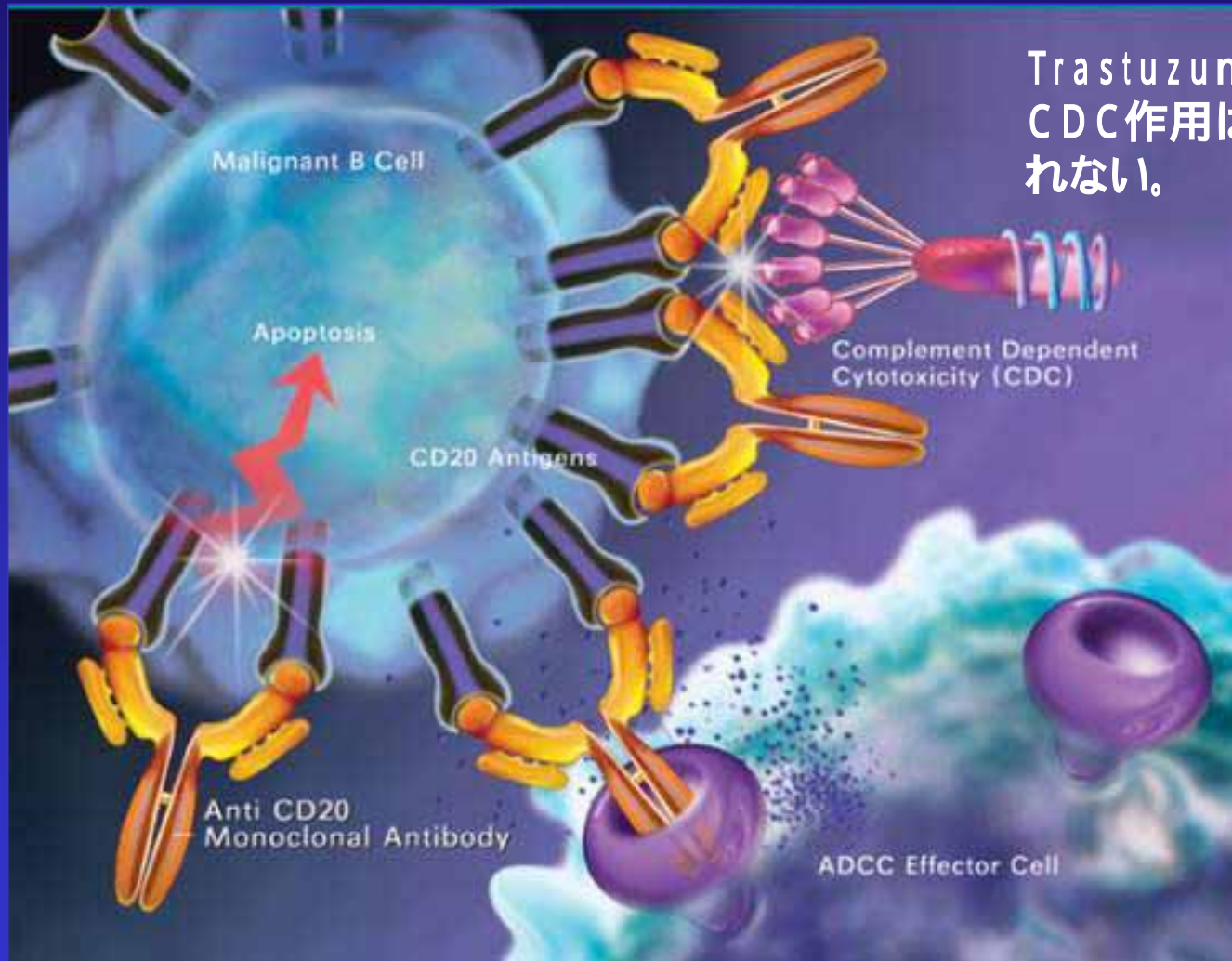
# 抗体医薬による抗腫瘍作用 増殖シグナル伝達阻害

Trastuzumab(ハーセプチン)、Cetuximab(アービタックス)、(Panitumumab)



Genentech : <http://www.biooncology.com/bioonc/anatct.jsp>

# 抗体医薬による抗腫瘍作用 ADCC



Trastuzumabは、  
CDC作用は見ら  
れない。

Genentech : <http://www.biooncology.com/bioonc/anatct.jsp>

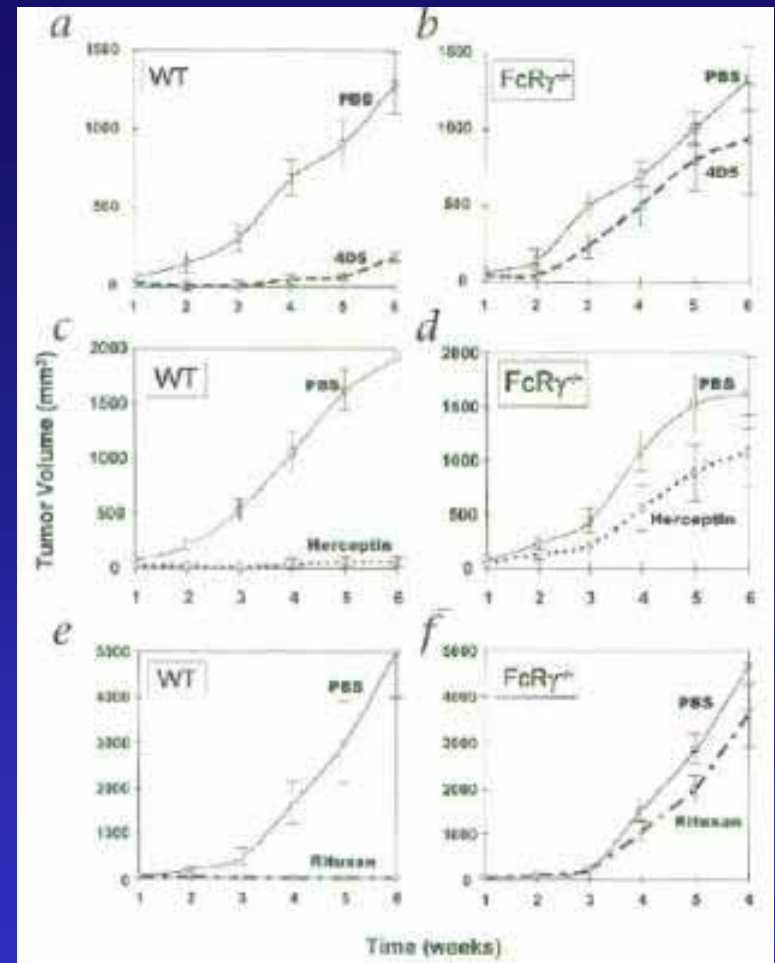


# ADCC(Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)

## 抗体医薬による抗腫瘍作用



癌細胞の細胞表面にターゲット分子が存在し、抗体医薬が結合できることが必要です。



RA. Clynes et al, Nature Medicine 2000;6(4),443-46

Herceptin: NK細胞、リンパ球を増加させる。

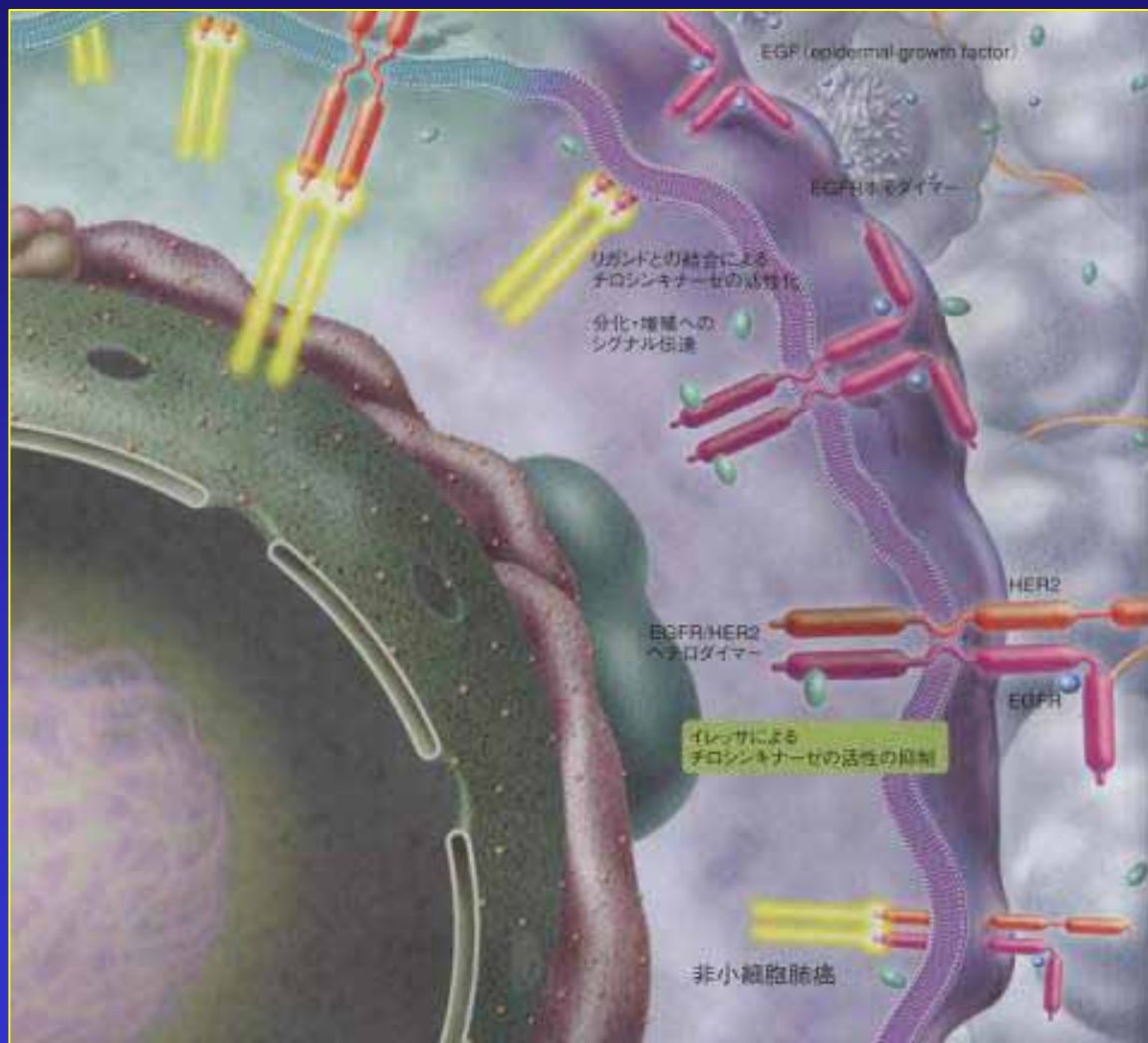
Taxane(Docetaxel): NK細胞の活性を高めるいくつかのサイトカインの血清濃度を増加させる。

Arnould L et al: Br J Cancer. 2006 Jan 30;94(2):259-267



# チロシンキナーゼ阻害剤による抗腫瘍作用

Gefitinib(イレッサ)



その他  
チロシンキナーゼ阻害剤

腫瘍細胞増殖抑制

Imatinib(グリベック)

Erlotinib(タルセバ)

Lapatinib(タイケルブ)

# 病理検査の情報が必要となる抗体医薬

日本承認	一般名	製品名	標的分子	診断方法
2001	Rituximab	リツキサン	CD20	免疫組織染色法又は フローサイトメトリー法等
2001	Trastuzumab	ハーセプチン	HER2(EGFR2)	免疫組織染色法、FISH法
2005	Gemtuzumab	マイロターグ	CD33	フローサイトメトリー法
2007	Bevacizumab	アバスチン	VEGF	-
2008	Ibritumomab	ゼヴァリン	CD20	<sup>111</sup> In静注用セットによる体内分布
2008	Cetuximab	アービタックス	EGFR1	免疫組織染色法

Trastuzumab (ハーセプチン)

2001年6月販売開始  
(薬価収載2001年6月)

【効能・効果】 HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

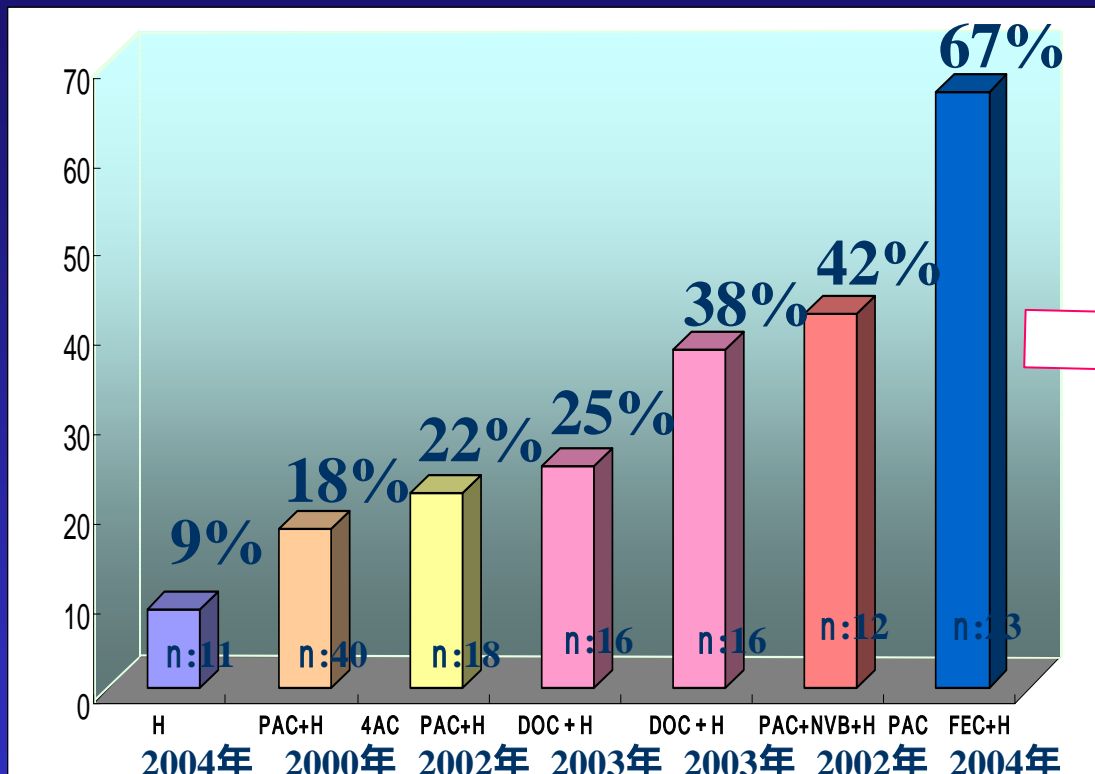
2008年2月 効能追加

HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法

効能・効果に関する使用上の注意事項

本剤による術前補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。

# 原発乳癌における術前 Herceptin療法の検討



MD Anderson NAC Trial



pCR : Pathological Complete Response  
(病理学的完全奏効)

Buzdar AU et al: J Clin Oncol, 2005, 23(16)

:3676-3685

病理学的完全奏効(pathological complete response ; pCR)

## ■ NSABP B-18試験

「浸潤巣が完全に消失したものであり、  
乳管内成分の有無については問わない」

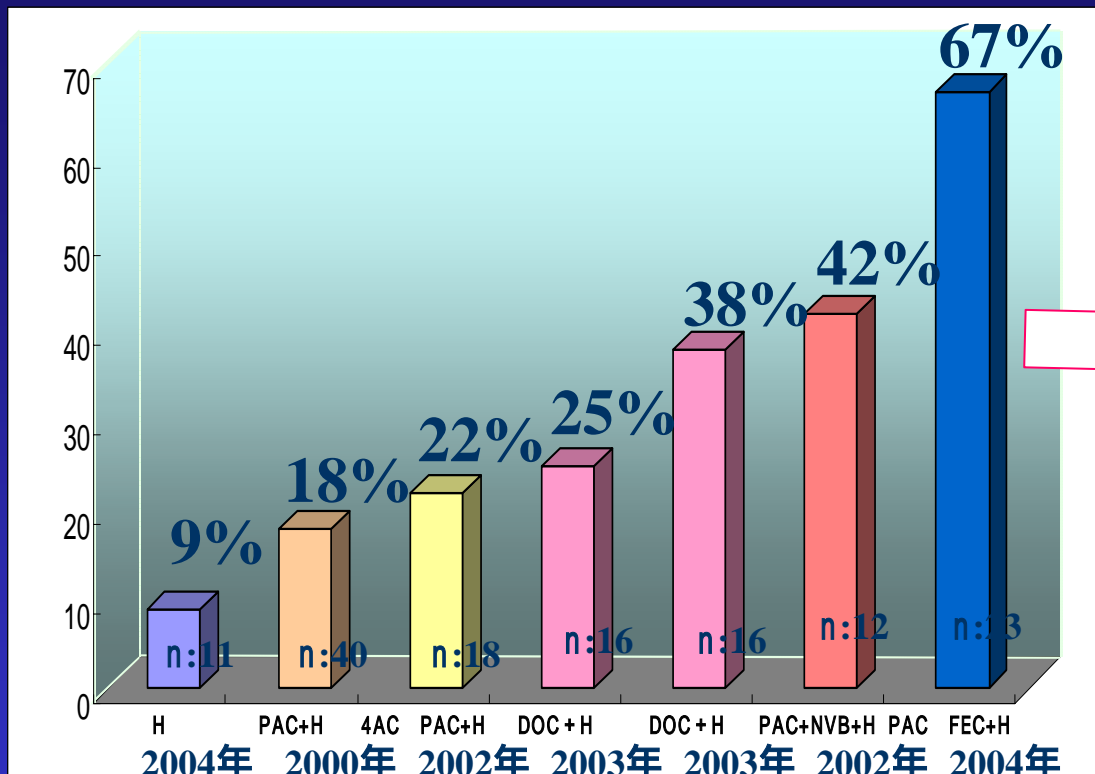
## ■ 乳癌取り扱い規約 2008年9月【第16版】

最近では、

「乳管内成分」、さらに「リンパ節転移巣」の完全消失まで含むべき

pCRの評価については個々の臨床試験で決めた基準に従う  
ことが望ましい。

# 原発乳癌における術前 Herceptin療法の検討



MD Anderson NAC Trial



pCR : Pathological Complete Response  
(病理学的完全奏効)

Buzdar AU et al: J Clin Oncol, 2005, 23(16)

:3676-3685

# 針生検標本と手術材料における判定結果の一致率

## HER2

**A**

CNB	surgical excision	
	Positive	Negative
Positive	4	0
Negative	3	74

**Concordance : 96.3%**

**B**

CNB	surgical excision	
	Positive	Negative
Positive	9	3
Negative	4	44

**Concordance : 88.3%**

A : CN. Burge et al, The Breast 2005

B : S. Usami et al, 2007;37(4),250-55

# 乳癌の標準治療を検討する国際的会議

## St.Gallen Consensus Meeting





# 治療のアルゴリズム 2009年

## 治療のしきい値<sup>a</sup>

治療手段	適応	コメント
内分泌療法	ER染色が少しでも陽性なら <sup>b</sup>	ER陰性,PgR陽性はおそらく人為的 結果である
抗HER2療法	ASCO/CAPガイドラインに準ずる <sup>b</sup>  ・IHC: 強く全周性の染色陽性細胞が 30%以上 または  ・FISH: 2.2x以上	臨床試験で使用された陽性の定義 を使用してもよい
化学療法		
a. HER2陽性疾患 (抗HER療法を併用)	臨床試験エビデンスはトラスツズマブ使用は化学 療法と同時または順次併用に限定 <sup>b</sup>	ER強陽性、HER2陽性で化学療法非 併用は、理屈が分かる根拠がない
b. in triple negative disease	ほとんどの患者 <sup>b,c</sup>	他に検証された選択肢なし  リスクの高い患者では特に必要
c. ER陽性、HER2陰性 +内分泌療法	リスクに応じて様々 <sup>b</sup>	次表 を参照

ER:エストロゲン受容体, PgR:プロゲステロン受容体, ASCO:米国臨床腫瘍学会, CAP:米国病理医学会

- 大部分の因子は連続変数であるが、どこかで区切って「あり・なし」あるいは「はい・いいえ」を決定する必要がある。
- 腫瘍浸潤径1cm未満で腋窩リンパ節転移のない患者で、他の高転移性を表す因子(例: 脈管侵襲)を伴わない場合には、必ずしも術後薬物療法は必要ないかもしれない。しかも、もし内分泌反応性陽性ならば内分泌療法を考慮すべきである。
- 髄様癌、アポクリン癌、および腺様のう胞癌は本来低リスクのため、トリプルネガティブであっても術後化学療法は必要としない(もちろん、全ての状況に当てはまることだが、腋窩リンパ節転移が陰性であること、他の高転移性を表す因子を伴っていないことが条件である)。

# 治療のアルゴリズム 2009年

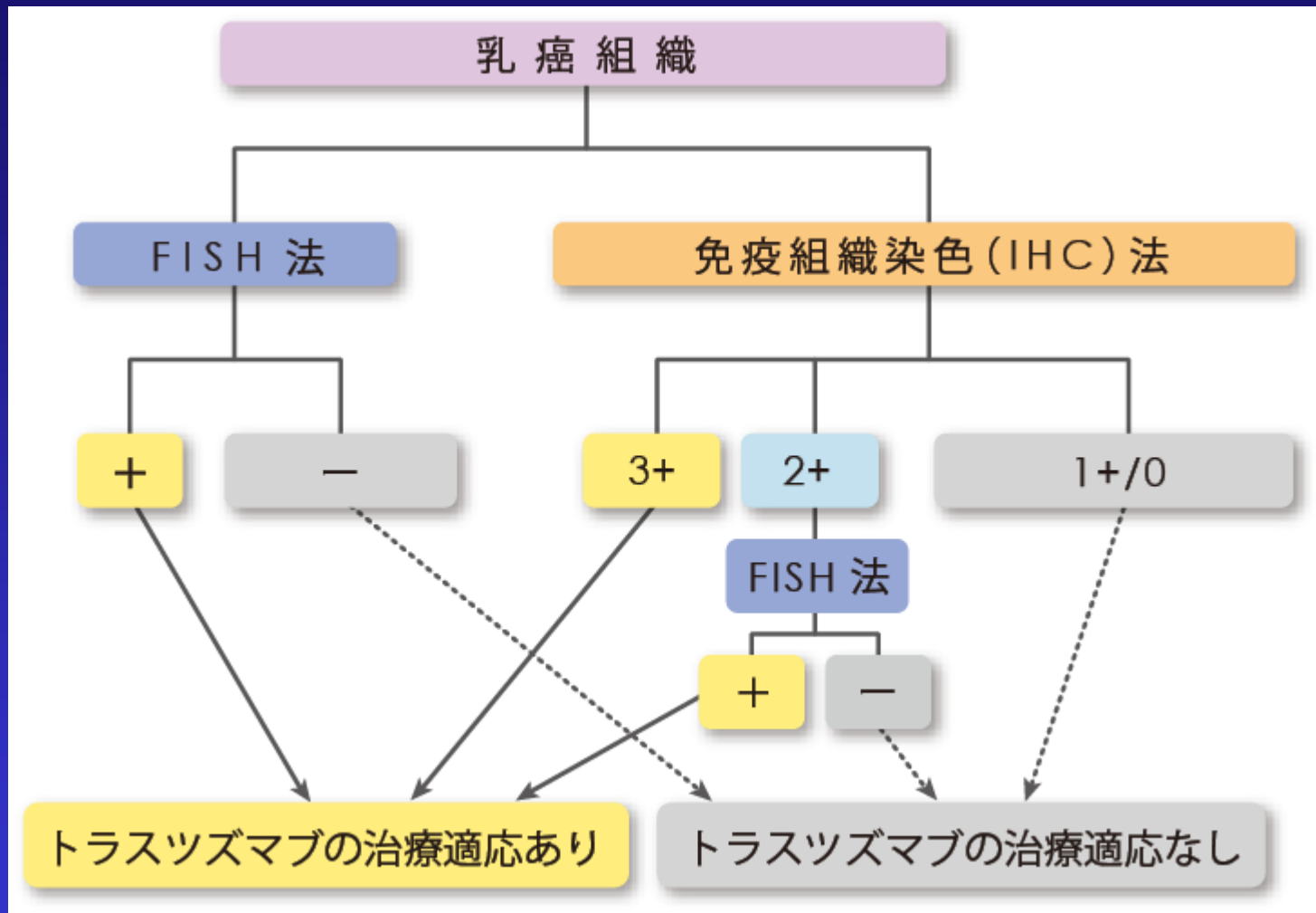
## 表

	化学・内分泌療法の相対的 適応	決定には役立たない 因子	内分泌療法単独の相対的 適応
ERとPgR	より低いERとPgRレベル		より高いERとPgRレベル
組織学的グレード	グレード3	グレード2	グレード1
増殖	高い <sup>a</sup>	中間 <sup>a</sup>	低い <sup>a</sup>
腋窩リンパ節転移	4個以上	1 - 3個	陰性
腫瘍周囲の脈管浸潤(PVI)	広汎なPVIがある		広汎なPVIがない
病理学的腫瘍径(pT)	>5 cm	2.1 - 5 cm	2 cm
患者の選好	使用可能な全ての治療を希望		副作用は避けたい
多遺伝子発現分析			
遺伝子シグニチャ <sup>b</sup>	高得点		低得点

ER:エストロゲン受容体, PgR:プロゲステロン受容体, pT:病理学的腫瘍径(つまり浸潤部分の大きさ)

- a. 増殖を評価する従来から行われている方法には、Ki67ラベリングインデックス(低:1-15%,中間:16-30%,高:30%以上)、核分裂頻度の病理学的評価などがある。これらの検討方法の信頼性は、地理的状况により異なる。第一世代の遺伝子発現解析対象には、ER、PgR、HER2、および増殖経路に関係する遺伝子が含まれている{Paik,2004#1177;van de Vijver, 2002#1253}。メタアナリシスの結果によれば、これらの遺伝子発現分析法の予後情報は、大部分、増殖経路に係わる遺伝子の発現に帰来するものである。しかし、現時点ではこれらの検査の結果は合計得点で評価され、それが抗がん剤治療の追加の適否を決定する相対的根拠となっている。
- b. パネルは、もし、利用可能ならば、十分に評価された多遺伝子発現分析は、従来の臨床・病理学的検査を行っても不確実性がある場合、化学療法の追加を決定するための一助になると合意した。

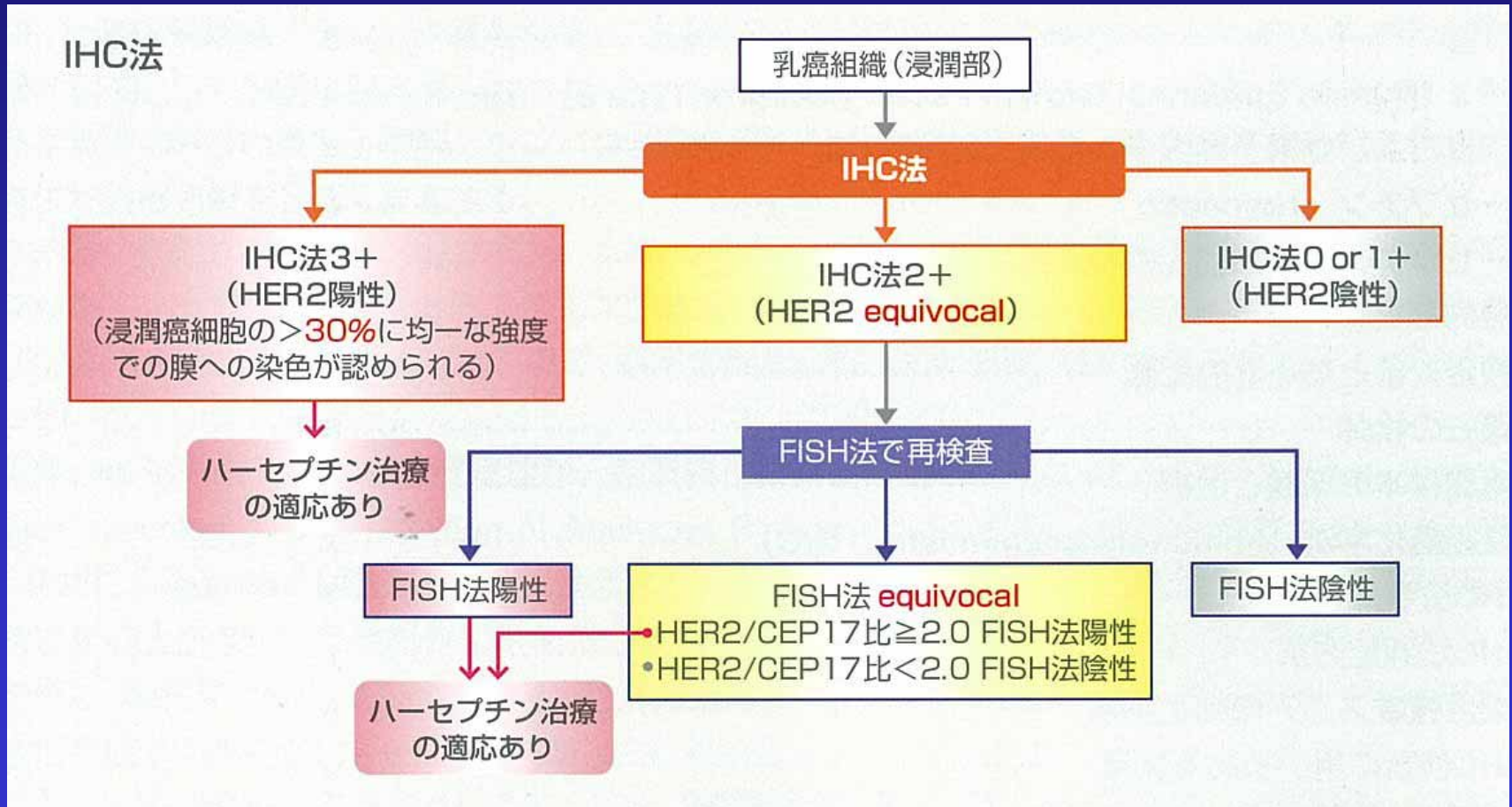
# HER2判定のアルゴリズム



HER2 KIT MONO ATLAS NICHIREI BIOSCIENCES INCより

# 2007年ASCO/CAP推奨HER2判定アルゴリズム

ASCO(American Society of Clinical Oncology:米国臨床腫瘍学会)  
CAP(College of American Pathologist)



HER2 検査ガイド第三版より

# IHC法：体外診断薬用医薬品

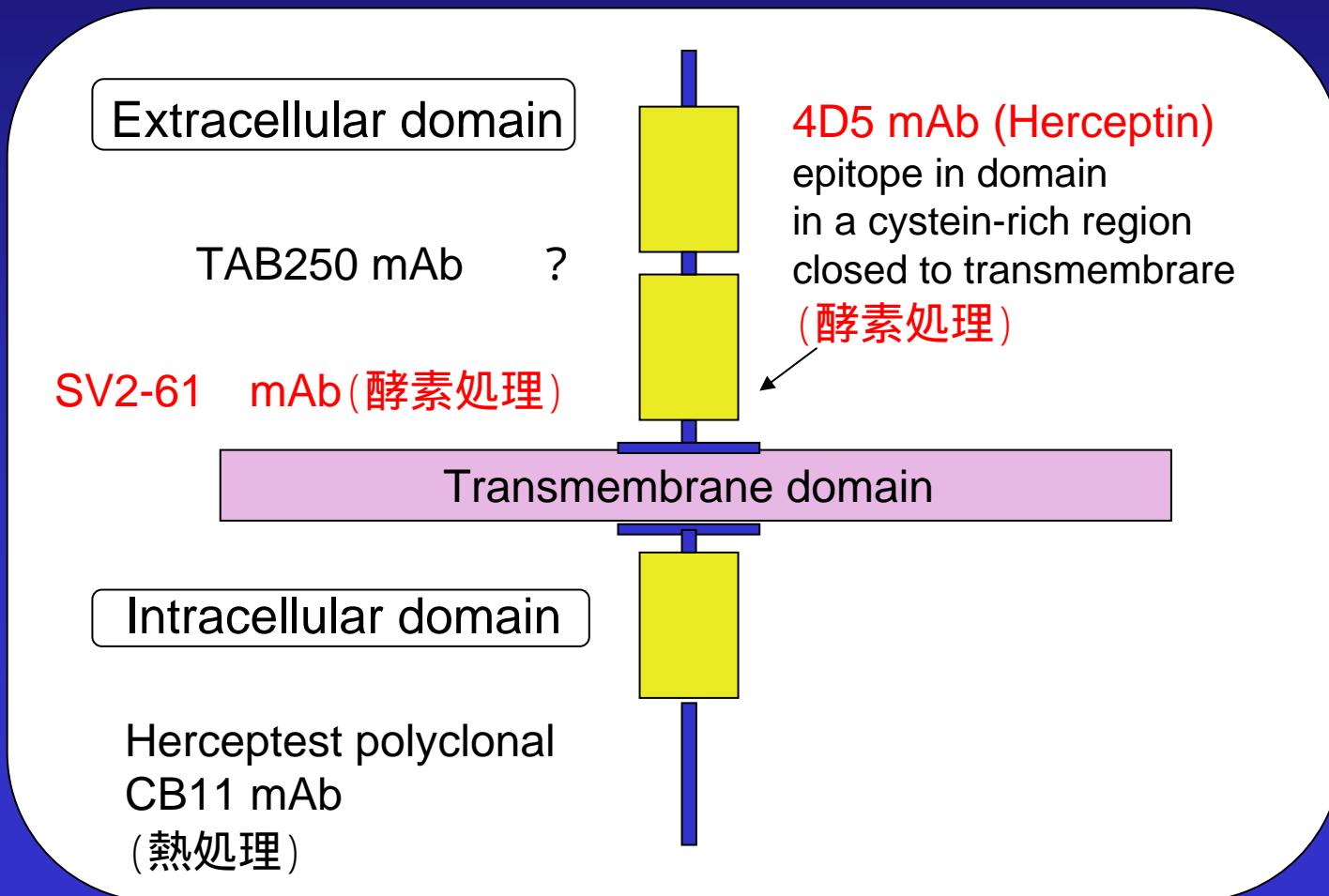
製造元/販売会社	商品名	クローン	認識部位
ダコ・ジャパン社	ダコ HercepTest	Polyclonal	細胞内
ニチレイバイオサイエンス	ヒストファインHER2キット(POLY)	Polyclonal	細胞内
ニチレイバイオサイエンス	ヒストファインHER2キット(MONO)	SV2-61	<b>細胞外</b>
ロシュ・ダイアグノスティックス社	ベントナI-VIEWパスウェーHER2(CB11)	CB11	細胞内
ロシュ・ダイアグノスティックス社	ベントナI-VIEWパスウェーHER2(4B5)	4B5	細胞内
バイオジェネックス/協和キリン社	協和ステインHER2/neu(M)	CB11	細胞内

# SV2-61 の抗原認識部位

細胞外ドメイン

ハーセプチン結合部位の近傍

EIAによる阻害試験  
ニチレイバイオサイエンス  
内部データより



# SV2-61 を用いた免疫組織染色の判定と FISH法との整合性

染色スコア	0	1+	2+	3+	合計
症例数(%)	25 (50)	13 (26)	2 (4)	10 (20)	50
FISH陽性(%)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	10 (100)	11

Kitano Y. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007, 15: 389-393 改変

染色結果		FISH法	
		陰性	陽性
陰性	スコア0	38	0
	スコア1+		
陽性	スコア2+	1	11
	スコア3+		
統計		感度 1.00	陽性反応的中度 0.92
		特異度 0.97	陰性反応的中度 1.00
		FISHとの相関性 0.98	

Kitano Y. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007, 15: 389-393 改変  
HER2 KIT MONO ATLAS NICHIREI BIOSCIENCES INC.

# SV2-61 を用いた免疫組織染色の判定と FISH法との整合性

	0	1+	2+	3+
nichirei	3/71	0/8	5/6	19/20
	4.2%	0%	83.3%	95.0%
A社	1/12	1/32	7/40	19/21
	8.3%	3.1%	17.5%	90.5%
B社	1/17	1/23	0/26	22/25
	5.9%	4.3%	0%	88.0%

注) 症例は連続性に選択されたものではないため、染色スコアごとの症例数分布にはバイアスがかかっている。

日本乳癌学会2006 森谷 卓也, 他

0-240 HER2過剰発現に対する免疫組織学的検査方法：抗体の種類による特性の検討

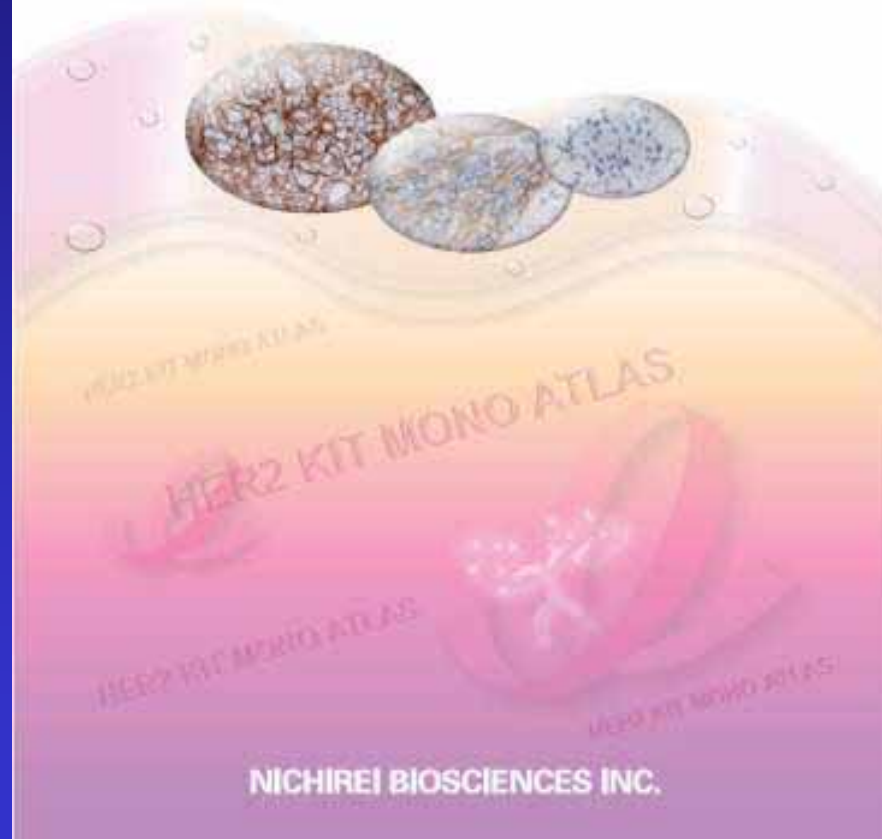




# HER2 KIT MONO ATLAS

乳癌に対するHER2タンパク過剰発現：免疫組織学的検索

川崎医科大学 病理学2 森谷卓也



## ER positive tumors

- Luminal type A : ER and/or PgR + , HER2 -
- Luminal type B : ER and/or PgR + , HER2 +

## ER negative tumors

- HER2 + /ER - : ER - , PgR - , HER2 +
- Basal-like type : ER - , PgR - , HER2 - ,  
CK5/6 + and/or HER1 +
- Normal-like tumors : ER - , PgR - , HER2 - ,  
CK5/6 - and/or HER1 -

# 乳癌のサブタイプ

サブタイプ	ER	PgR	HER2	日本(%) 1)	Non-African American(%) 2)	African American(%) 2)
No. of Pts.				793	300	196
Luminal A	+ / -	+ / -	-	63.3	54.0	47.4
Luminal B	+ / -	+ / -	+	19.5	17.3	12.8
HER2+/ER-	-	-	+	6.9	5.7	8.2
Basal-like	-	-	-	8.4	16.0	26.5
Unclassified	-	-	-	1.8	7.0	5.1

**Basal-like: Cytokeratin5/6 (+) and/or EGFR(HER1) (+)**

1) Breast. 2007 Dec;16 Suppl 2:S72-7. Epub 2007 Aug 21. 東北大 + 川崎医大のデータ

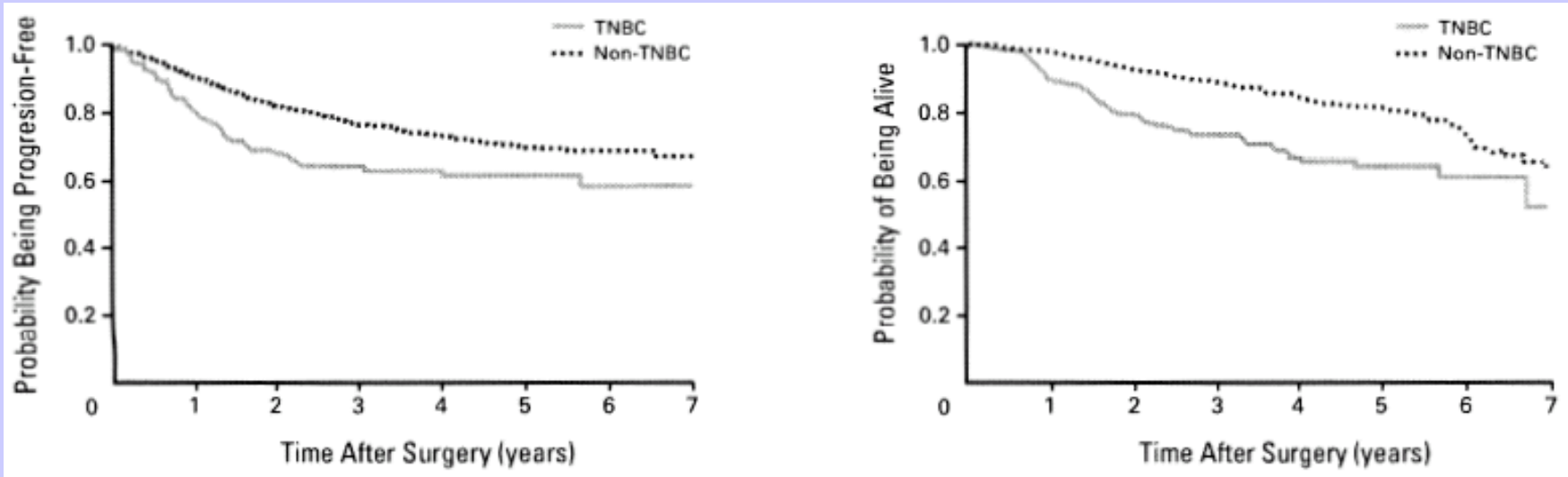
2) JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2492-502

## 日本乳癌学会 トリプルネガティブ(TN)がん研究班

「TN乳がんの生物学的特徴と治療法に関する研究」の中間報告2008

TN乳がん: 約15%

# Triple-Negative Breast Cancerの予後 - 1



C. Liedtke et al, J Clin Oncology 2008;26(8),1275-81

- ・TNBCはNon-TNBCよりも再発までの期間が短い
  - ・再発ピークは最初の3年で、その間の死亡率は高い
  - ・Non-TNBCのピークは4～6年
- ・その後は、Non-TNBCと同等
- ・再発は概ね5年以内に発生し、その後の発生は稀

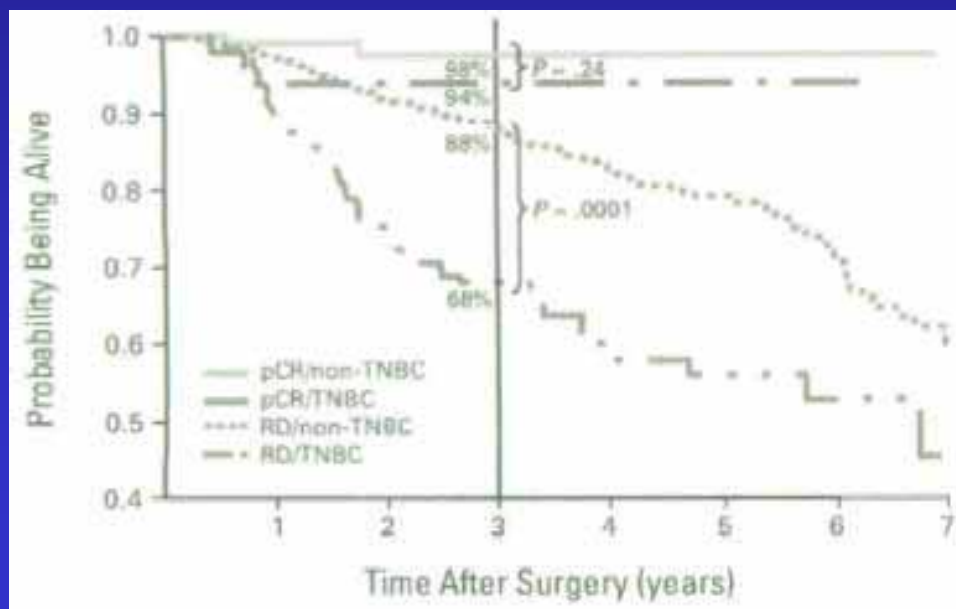
## Triple-Negative Breast Cancerの予後 - 2

Disease progression stage	中央値(月)	
	ER,PgR, or HER2 positive	TNBC
Diagnosis to distant metastases	24	15
Diagnosis metastases to brain metastases	11	3
Brain metastases to death	7	7
Diagnosis to death	49	26

SL.Hines et al,Annals Oncology 2008;19,1561-65

# Triple-Negative Breast Cancer pCR症例と予後の関係

Regimens	All Patients		TNBC		Non-TNBC	
	No.	%	No.	%	No.	%
FAC/FEC/AC	25	8	14	20	11	5
TFAC/TFEC	112	19	35	28	77	17
Single-agent taxane	3	5	2	12	1	2
Other	15	9	6	14	9	7
Total	163	15	57	22	98	11



化学療法剤略語説明他一部省略

C. Liedtke et al, J Clin Oncology 2008;26(8), 1275-81

# Basal-likeの治療に関して

## AC(doxorubicin + cyclophosphamide)の奏効率

Clinical response	Basal-like (Triple negative) (n=34)	HER2(+) (n=11)	Luminal B (n=26)	Luminal A (n=36)
CR	10(29%)	1(10%)	2(8%)	2(8%)
PR	19(56%)	6(60%)	13(50%)	12(33%)
SD	5(15%)	3(30%)	11(42%)	21(58%)
PD	0	0	0	1(3%)
CR+PR	29(89%)	7(70%)	15(58%)	14(39%)

Carey LA et al, Clin Cancer Res 13:2329-2334, 2007

## EGFRの陽性率

	Non-Basal-like	Basal-like
ER(+)	78%	14%
HER2(+)	26%	0%
CK 5/6(+)	14%	62%
EGFR(+)	8%	57%
p53変異(+)	13%	82%

白金製剤(シスプラチン、カルボプラチン)

イクサベピロン + カペシタピン

Cleator S et al. Lancet Oncol 8:235-244  
2007改変

術後の乳癌患者さんの治療方針を決定するには、

HER2、ER、PgRの検査が必須です。



# Rituximab (リツキサン)

2001年9月販売開始  
(薬価収載2001年8月)

## 【効能・効果】 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

2001年9月-低悪性度

2003年9月-中・高悪性度

### 効能・効果に関する使用上の注意事項

CD20抗原は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

### 2008年1月 効能追加

インジウム(<sup>111</sup>In) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及び  
イットリウム(<sup>90</sup>Y) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の  
前投与

# 悪性リンパ腫

ホジキンリンパ腫

非ホジキンリンパ腫

B細胞性

前駆型

分化型

T細胞性

(分化型はNK細胞を含む)

前駆型

分化型

## 非ホジキンリンパ腫の悪性度による分類

悪性度	B細胞性	T細胞性 (NK細胞性を含む)
低悪性度 (年単位)	慢性リンパ性白血病 / 小リンパ球リンパ腫 (CLL/SLL) B細胞前リンパ球白血病 (B-PLL) リンパ形質細胞リンパ腫 (LPL) 脾辺縁帯B細胞リンパ腫 (SMZL) ヘアリー細胞白血病 (HCL) MALT関連節外性辺縁帯B細胞リンパ腫 (MALT) 節性辺縁帯B細胞リンパ腫 (NMZL) 濾胞性リンパ腫 (grade 1,2,3a) (FL)	T細胞前リンパ球白血病 (T-PLL) T細胞大顆粒リンパ球白血病 (LGL) 菌状息肉腫 (MF) セザリー症候群 (SS)
中悪性度 (月単位)	マンテル細胞リンパ腫 (MCL) びまん性大B細胞リンパ腫 (DLBCL) 形質細胞腫瘍 濾胞性リンパ腫 (grade 3b) (FL)	原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 (Cutaneous ALCL) 節外性NK/T細胞リンパ腫 / 鼻型 (Nasal NK) 血管免疫芽球T細胞リンパ腫 (AILT) 末梢T細胞リンパ腫、非特異 (PTCL-U) 未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)
高悪性度 (週単位)	前駆Bリンパ芽球白血病 / リンパ腫 (B-LBL) バーキットリンパ腫 / 白血病 (BL)	前駆Tリンパ芽球白血病 / リンパ腫 (T-LBL) 攻撃性NK細胞白血病 (NK leukemia) 成人T細胞白血病 / リンパ腫 (ATLL) 腸症型T細胞リンパ腫 肝脾T細胞リンパ腫 皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫

### 【悪性度】

- 低悪性度 : 年単位で病気が進行  
 中悪性度 : 月単位で病気が進行  
 高悪性度 : 週単位で病気が進行

久留米大学医学部病理 大島孝一先生より

# 非ホジキンリンパ腫(B細胞性;分化型)

## 化学療法

## CHOP療法

- C : エンドキサン(一般名;シクロフォスファミド)
- H : アドリアシン(一般名;ドキソルビシン)
- O : オンコビン(一般名;ビンクリスチン)
- P : プレドニン(一般名;プレドニゾロン)

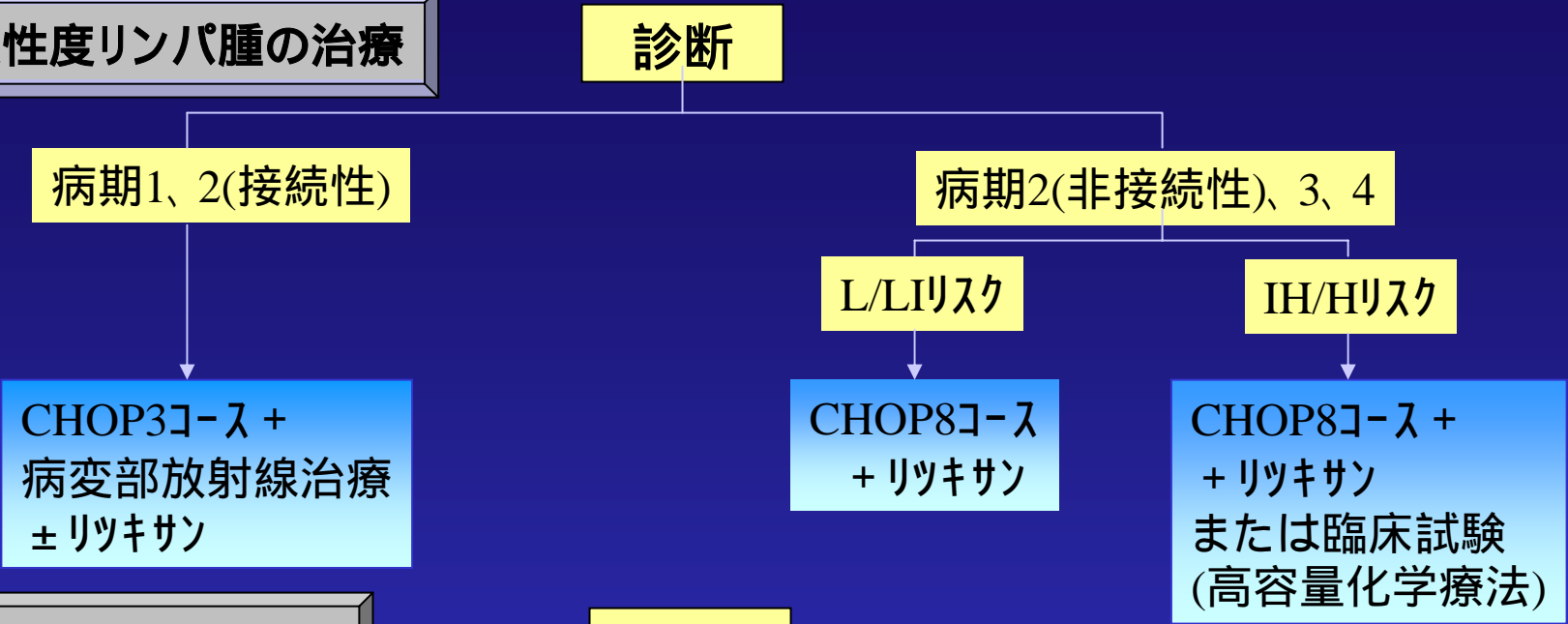
+

リツキサン(一般名;リツキシマブ)

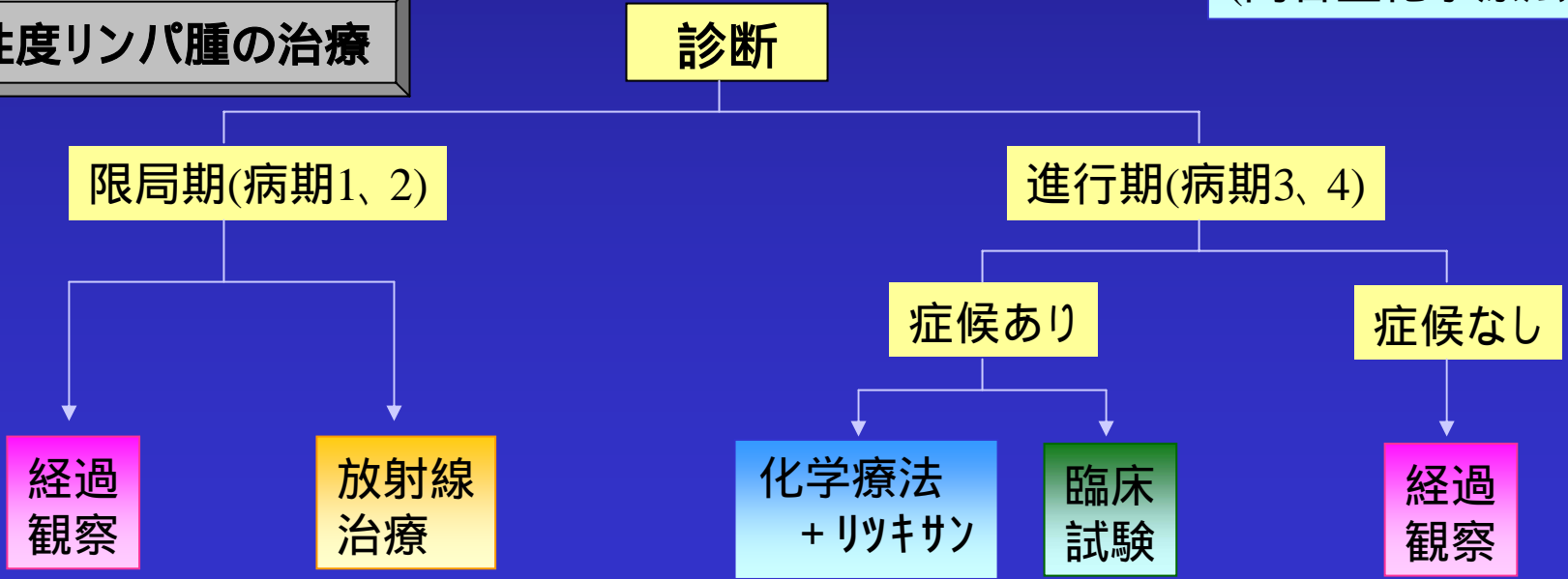


R - CHOP療法

# 中・高悪性度リンパ腫の治療



# 低悪性度リンパ腫の治療



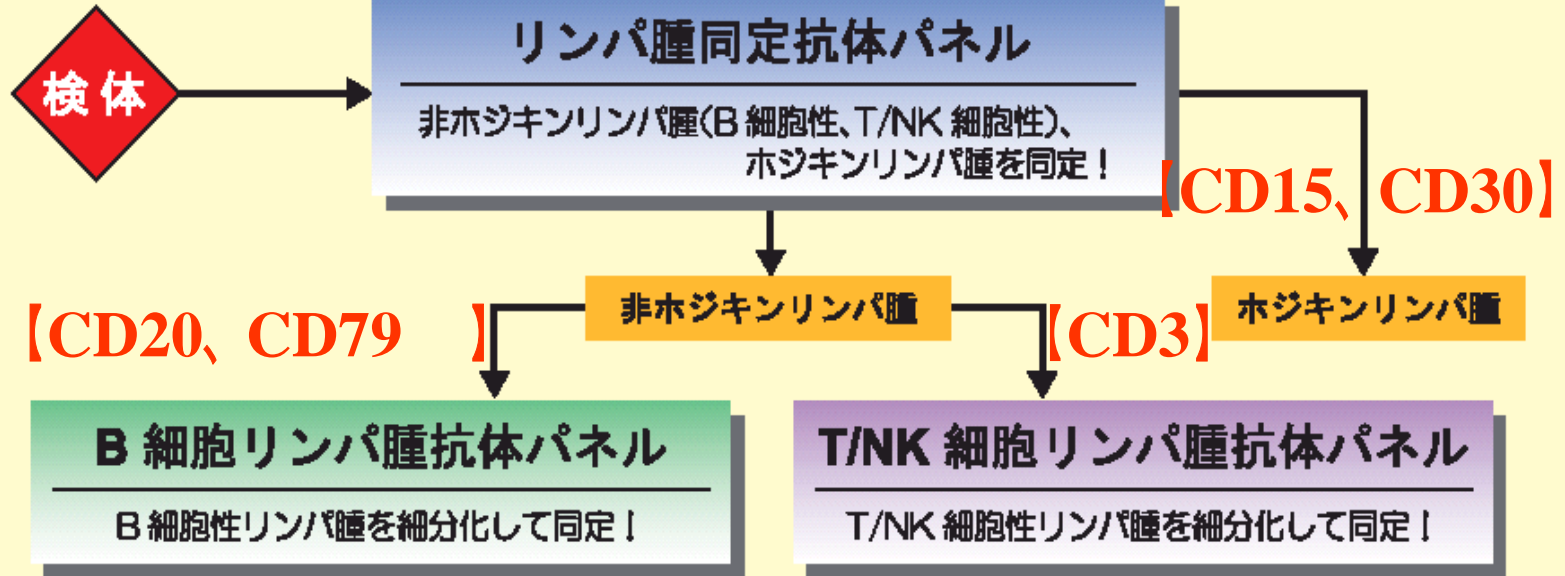
**B細胞性非ホジキンリンパ腫で、**

**CD20陽性とIHC検査で確認できると、**

**Rituximab(リツキサン)の投与が可能となります。**

品名	コード	包装	価格(円)
リンパ腫同定抗体パネル 【WHO分類リンパ腫分類・同定キット】	413971	20テスト(各2mL×1本 全5本)	¥70,000
構成成分	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CD3ウサギモノクローナル抗体(SP7)(動物種:ウサギ)</li> <li>■ CD30モノクローナル抗体(1G12)(動物種:マウス)</li> <li>■ CD15モノクローナル抗体(MCS-1)(動物種:マウス)</li> <li>■ CD79<math>\alpha</math>ウサギモノクローナル抗体(SP18)(動物種:ウサギ)</li> <li>■ CD20モノクローナル抗体(L26)(動物種:マウス)</li> </ul>		
B細胞リンパ腫抗体パネル 【WHO分類リンパ腫分類・同定キット】	413981	20テスト(各2mL×1本 全5本)	¥85,000
構成成分	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CD10モノクローナル抗体(56C6)(動物種:マウス)</li> <li>■ CD5モノクローナル抗体(4C7)(動物種:マウス)</li> <li>■ 抗サイクリンD1ウサギモノクローナル抗体(SP4)(動物種:ウサギ)</li> <li>■ 抗ヒト<i>bcl-2</i>遺伝子産物モノクローナル抗体(動物種:マウス)</li> <li>■ 抗TdTモノクローナル抗体(SEN28)(動物種:マウス)</li> </ul>		
T/NK細胞リンパ腫抗体パネル 【WHO分類リンパ腫分類・同定キット】	413991	20テスト(各2mL×1本 全6本)	¥85,000
構成成分	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CD4モノクローナル抗体(動物種:マウス)</li> <li>■ CD8モノクローナル抗体(動物種:マウス)</li> <li>■ CD56モノクローナル抗体(1B6)(動物種:マウス)</li> <li>■ 抗ALKモノクローナル抗体(5A4)(動物種:マウス)</li> <li>■ 抗グランザイムBモノクローナル抗体(GrB-7)(動物種:マウス)</li> <li>■ 抗TdTモノクローナル抗体(SEN28)(動物種:マウス)</li> </ul>		

# 抗体パネルによる悪性リンパ腫の分類・同定



前駆型  
TdT

分化型  
CD5  
CD10  
サイクリンD1  
bcl-2

前駆型  
TdT

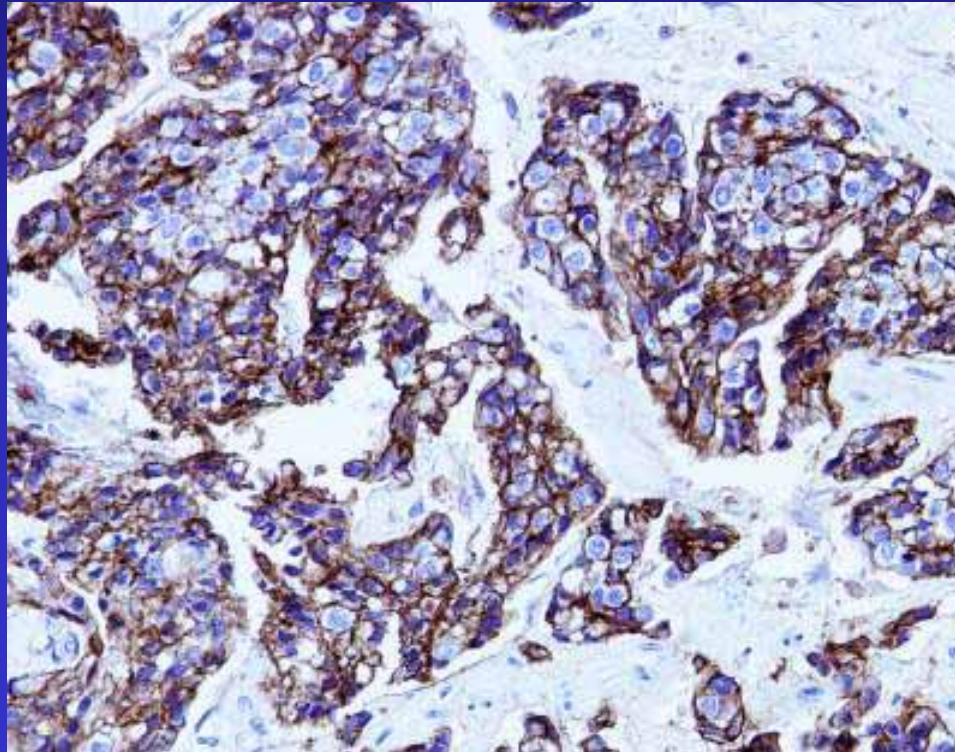
分化型  
グランザイムB  
CD4、CD8  
CD56、ALK



**Cetuximab (アービタックス)**

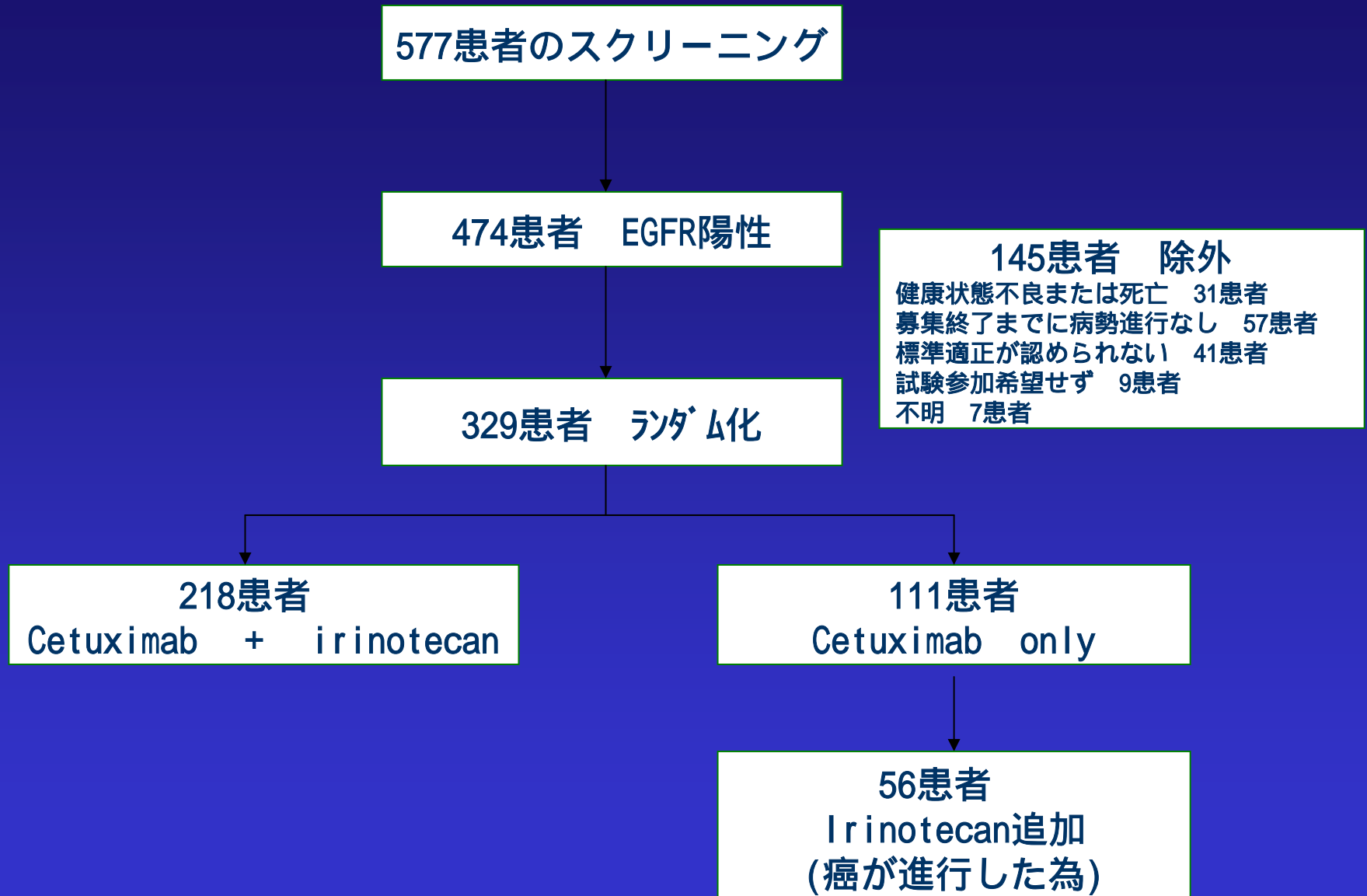
2008年9月販売開始  
(薬価収載2008年9月)

**【効能・効果】 EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発  
の結腸・直腸癌**



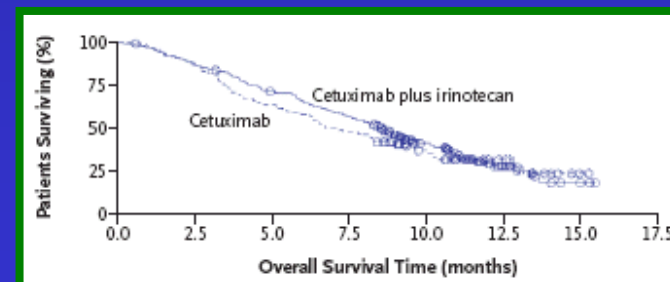
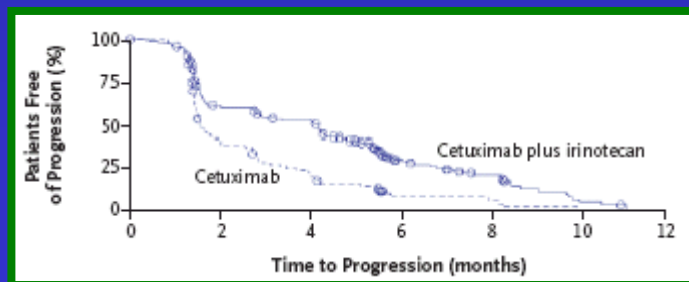
抗EGFRモノクローナル抗体(Clone:31G7)  
CODE:413701 ヒストステイナー36A使用

# 海外第II相試験(EMR 62202-007:BOND試験)



# 海外第II相試験(EMR 62202-007:BOND試験) の治療成績(ヨーロッパ11カ国が参加)

	Cetuximab + Irinotecan (n=218)	Cetuximab (n=111)
Response no.(%)		
Complete response(CR)	0	0
Partial response(PR)	50(22.9%)	12(10.8%)
Stable disease(SD)	71(32.6%)	24(21.6%)
Progressive disease(PD)	68(31.2%)	59(53.2%)
Overall response(CR+PR)	50(22.9%)	12(10.8%)
Time to progression(median) 【無増悪生存期間 (月)】	4.1	1.5
Overall survival time(median) 【全生存期間 (月)】	8.6	6.9



Cunningham D et al, N Engl J Med. 2004 Jul 22;351(4):337-45

# EGFRの発現とCetuximabの奏効率

	EGFR expressing cells	Response rate	
		Irinotecan + Cetuximab (N=218)	Cetuximab alone (N=111)
Cunningham et al. (BOND study)	10%	25/109(22.9%)	4/56(7.1%)
	> 10% to 20%	4/20(20.0%)	5/16(31.3%)
	> 20% to 35%	6/27(22.2%)	0/7(0%)
	> 35%	15/62(24.2%)	3/32(9.4%)
	EGFR staining intensity		
	faint	11/53(20.8%)	1/21(4.8%)
	weak/moderate	22/89(24.7%)	7/55(12.7%)
	strong	17/75(22.7%)	4/34(11.8%)
Saltz et al.	EGFR status		
	1 +		1/17(6%)
	2 +		4/30(13%)
	3 +		0/10(0%)

Cunningham D et al, N Engl J Med. 2004 Jul 22;351(4):337-45

Saltz LB et al, J Clin Oncol 2004 22:1201-8

# EGFR (HER1)とHER2の相違点

相違点	HER2	EGFR
検査手段	IHC、FISH	IHC
蛋白発現 判定の基準	膜全周性に染色されるかどうか	膜の染色が一部に確認できるか
蛋白発現と効果治療との関係	あり	一定ではない
遺伝子変異と治療効果	なし	あり

# 海外第II相試験(EMR 62202-007:BOND試験)

577患者のスクリーニング

EGFR陽性率:82.1%  
(474/577)

474患者 EGFR陽性

82.1% x 22.9% = 18.8%

329患者 ランダム化

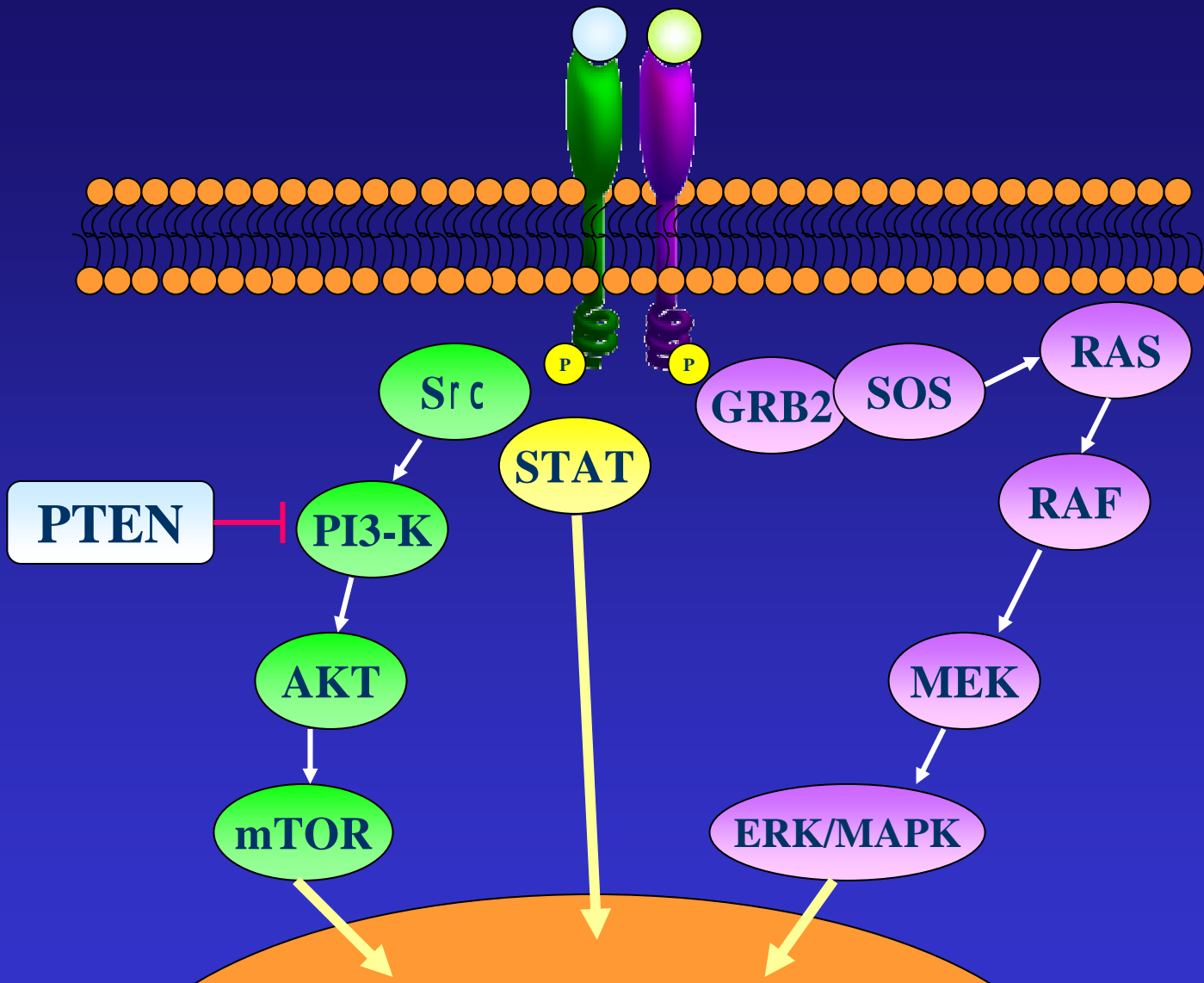
145患者 除外

健康状態不良または死亡 31患者  
募集終了までに病勢進行なし 57患者  
標準適正が認められない 41患者  
試験参加希望せず 9患者  
不明 7患者

218患者  
Cetuximab +

	Cetuximab + Irinotecan (n=218)	Cetuximab (n=111)
Response no.(%)		
Complete response(CR)	0	0
Partial response(PR)	50(22.9%)	12(10.8%)
Stable disease(SD)	71(32.6%)	24(21.6%)
Progressive disease(PD)	68(31.2%)	59(53.2%)
Overall response(CR+PR)	50(22.9%)	12(10.8%)

(癌が進行した例)



細胞増殖、アポトーシス抑制、  
血管新生、浸潤・転移

# K-ras遺伝子変異と治療効果

Reference	Treatment (cetuximab or panitumumab)	No of patients (WT: MT)	mutation %	Response(CR+PR) %(N)	
				WT	MT
A. Liever et al	cmab + irinotecan or FOLFIRI (1例: cmab only)	30 (17: 13)	43.3%	64.7% (11/17)	0% (0/13)
S. Benvenuti et al	pmab or cmab cmab + irinotecan	48 (32: 16)	33.3%	31.3% 10/32	6.3% 1/16
F. Di Fiore et al	cmab + irinotecan or oxaliplatin	59 (43: 16)	27.1%	27.9% (12/43)	0% 0/16
S. Khambata-Ford et al	cmab only	80 (50: 30)	37.5%	10.0% (5/50)	0% (0/30)
M. Frattini et al	cmab + irinotecan or oxaliplatin	27 (17: 10)	37.0%	52.90% (9/17)	10.0% (1/10)
F. Perrone et al	cmab + irinotecan	29 (22: 7)	24.1%	45.5% (10/22)	0% (0/7)

WT:wild type MT:mutant type

A. Liever et al, Cancer Res 2006;66(8), 3992-95

S. Benvenuti et al, Cancer Res 2007;67(6), 2643-48

F. Di Fiore et al, British J Cancer 2007;96, 1166-69

S. Khambata-Ford et al, J Cancer Oncology 2007;25(22), 3230-37

M. Frattini et al, British J Cancer 2007;97, 1139-45

F. Perrone et al, Annals Oncology, July 31, 2008



## 米国

ASCO 2008

K-ras変異型の患者では、効果が無いばかりでなく  
セツキシマブによる副作用も加わるため、投与すべきでない

NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン  
抗EGFR抗体薬投与をK-RAS遺伝子野生型のみに限定する

## 欧州

EGFR陽性でK-ras**野生型**の切除不能な大腸癌  
に対する化学療法との併用(1stライン)

## 日本臨床腫瘍学会

2008年7月下旬 K-ras遺伝子変異を調べる検査に保険点数を  
適用することも求めた要望書を厚生労働省に提出

2009年2月 先進医療専門家会議にて先進医療として承認された

# EGFRの発現

癌腫	発現頻度(%)
大腸癌	25-77
大腸癌(再発)	72
頭頸部癌	95-100
膵臓癌	30-95
非小細胞癌	40-80
非小細胞癌(再発)	88
腎臓癌	50-90
乳癌	14-90
卵巣癌	35-70
グリオーマ	40-63
膀胱癌	31-48

Cunningham D et al, N Engl J Med. 2004 Jul 22;351(4):337-45

Rubin Grandis J et al, Cancer. 1996 Sep 15;78(6):1284-92

Salomon et al, Crit Rev Oncol Hematol. 1995 Jul;19(3):183-232.

Walker RA, Dearing SJ. Breast Cancer Res Treat. 1999 Jan;53(2):167-76.

Folprecht G et al, ASCO2004

# 開発中の分子標的治療薬(フェーズII以上)

一般名	対象	申請時期	開発企業名
panitumumab	進行・再発の結腸直腸癌	2008年6月	武田薬品
sorafenib	肝細胞癌	2007年9月	バイエル薬品
dasatinib	慢性骨髄性白血病	2007年8月	プリストル・マイヤース
nilotinib	イマチニブに耐性もしくは投与できない慢性骨髄性白血病	2007年6月	ハルティスファーマ
lapatinib	乳癌	2007年3月	グラクソ・スミスクライン
motesanib	進行性非小細胞肺癌	フェーズIII(米、欧、日)	武田薬品
sorafenib	肝細胞癌TACE後	フェーズIII	バイエル薬品
nilotinib	初発の慢性骨髄性白血病	フェーズIII	ハルティスファーマ
trastuzumab	胃癌	フェーズIII	中外製薬
bevacizumab	結腸癌(アジュバント)、胃癌	フェーズIII	中外製薬
panitumumab	頭頸部癌	フェーズIII	武田薬品
denosumab	進行性乳癌患者の骨転移	フェーズIII	第一三共
lapatinib	HER2陽性転移性胃癌	フェーズIII	グラクソ・スミスクライン
lapatinib	乳癌術後補助療法	フェーズIII	グラクソ・スミスクライン
vandetanib	非小細胞肺癌	フェーズIII	アストラゼネカ
sunitinib	胃癌、乳癌、肝細胞癌	フェーズII/III	ファイザー
bostunib	慢性骨髄性白血病	フェーズII/III	ワイス
axitinib	膵癌、腎細胞癌	フェーズII/III	ファイザー
MORAb-009	膵癌	フェーズII(米国)	イーザイ
MORAb-003	卵巣癌	フェーズII(米国)	イーザイ
トシリズマブ	多発性骨髄腫	フェーズII(海外)	中外製薬
erlotinib	膵癌	フェーズII	中外製薬
bevacizumab	非小細胞肺癌、乳癌	フェーズII	中外製薬

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌で、免疫組織染色で癌細胞の細胞膜にEGFRが陽性であるならば、その陽性細胞数、染色強度にかかわらず、セツキシマブによる治療効果が期待されます。しかし、K-rasの遺伝子変異の確認により、投与症例を絞り込むことが望まれています。

## まとめ

抗体医薬を用いた治療を行うにあたって、治療効果が期待できる患者さんの確認、治療方針の選択には、免疫染色が貴重な指標になってきております。

抗体医薬の種類、使用機会は更に増えていく方向性にありますので、治療に直結した検査としての重要性は、ますます高くなっていくものと思います。

# 免疫染色玉手箱

ご清聴をどうもありがとうございました。

<http://www.nichirei.co.jp/bio/>

zoom in

クリック

製品だけでなく、有益な情報をご提供することも心がけております。

クリック