

**Completed Therapy**  
 Adjuvant: 117(70.5%)... N0 38症例含む  
 Neoadjuvant: 145(88.4%)  
 \*(?)差があり過ぎるのでは

**脱疫理由**  
 Adjuvant: 増悪2例、有害事象11例、死亡1例、その他22例  
 Neoadjuvant: 増悪0例、有害事象2例、死亡0例、その他7例

**Chemotherapy Toxicities (G3以上):**  
 好中球減少・口内炎でややadjuvant群が高い(5.3/2.5%, 8.2/2.5%)  
 Surgery: adjuvant 反回神経麻痺25例、腎障害4例、治療関連死1例  
 neoadjuvant 反回神経麻痺35例、腎障害9例、治療関連死1例

**対象) MRC OEO2**  
 手術単独(S)  
 402症例 年齢中央値62歳  
 SCC:31% adeno:66%

**Neoadjuvant併用(CS)**  
 400症例 年齢中央値63歳  
 \*FP: CDDP 80mg/m2 day1  
 5FU 1000mg/m2 day1-4  
 × 2Cy(3wq)  
 SCC:31% adeno:67%

\*(?)staging unclear

OS(2years)  
S:34% CS:43%

OS(5years)  
S:17% CS23% (P=0.03)  
\*adeno S:17% CS 24%  
SCC S:18% CS 23% (P=0.81)

OE02 update

Overall survival (from randomisation)

HR (95% CI) = 0.84 (0.72, 0.98)  
p=0.03

OE02 update

Adenocarcinoma HR (95% CI) = 0.86 (0.71, 1.03) p=0.11  
Squamous carcinoma HR (95% CI) = 0.81 (0.61, 1.07) p=0.14  
Test for heterogeneity p = 0.81

手術関連死:両群とも10% ←(\*)?高い

RO resection	N+	
S:47%	CS:54%	S:68% CS:58%
R1	Tumor<4cm	
S:18%	CS:18%	S:36% CS:62%
R2		
S:13%	CS:9%	

\*US ではこの結果はまだ受け入れられない。  
これを否定する過去のmeta-analysisがある。  
術前放射線化学療法や  
EGJunctionには術後補助化学療法を  
有用とする報告はある。

⇒結果  
Europe・Asiaでは術前化学療法は有効である。

## Cetuximab ver.1

癌研有明病院 化学療法科  
篠崎 英司



## 講義内容

- Cetuximabの基礎
- 臨床試験
- 投与の実際
- 有害事象
- 今後の展開:K-rasについて

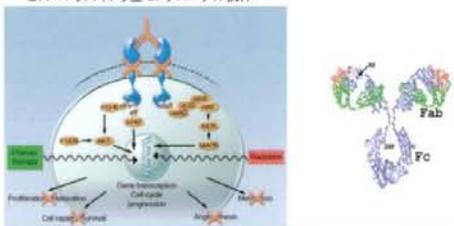


## Cetuximabの基礎

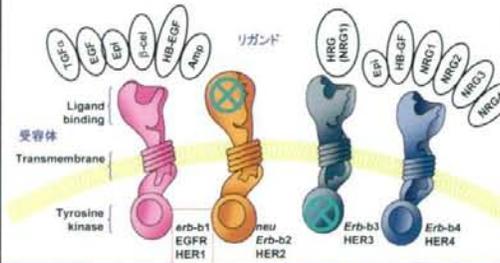


## ERBITUXとは?

■ **cetuximab**  
ヒト上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)と特異的に結合するIgG1クラスのヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体

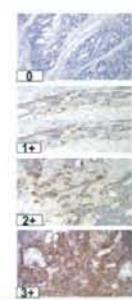



## EGFR: 癌細胞上に多く存在

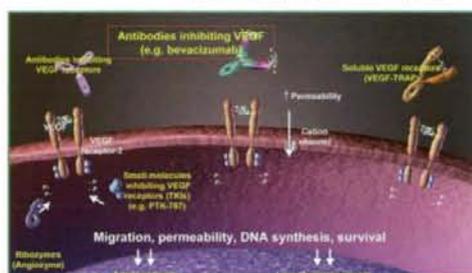



## 各腫瘍系における EGFR 発現頻度 (免疫染色)

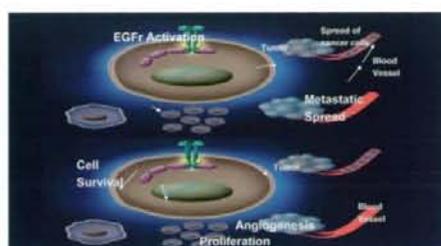
● Head & neck	80-100%
● Renal cell	50-90%
● NSCLC	40-80%
● Glioma	40-50%
● Ovarian	35-70%
● Pancreatic	30-50%
● Colorectal	25-77%
● Breast	14-91%
● Gastric	40%




## VEGFR: 血管内皮細胞上に存在



## シグナル伝達



## 作用機序

EGFRへのリガンドの結合を競合的に拮抗し、結合する。

EGFRの二量体形成の阻害、自己リン酸化の阻害

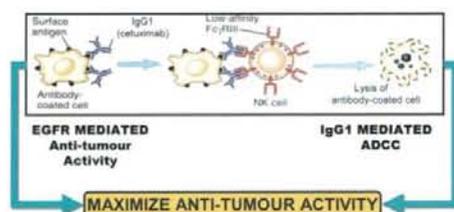
EGFRの内在化、分解が促進

細胞表面のEGFRの減少

シグナル伝達のblock

細胞分化、血管新生、転移、増殖を抑制、アポトーシスを促進

## Cetuximab: IgG1-Induced Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity (ADCC)

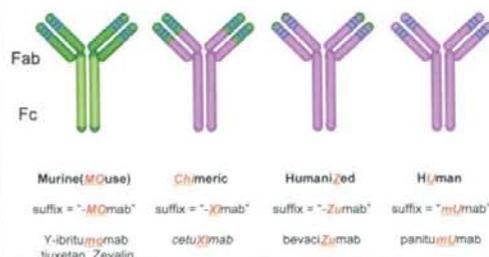


## 癌治療の標的としての上皮成長因子受容体 (EGFR) の重要性

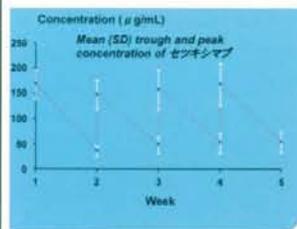
- EGFR は固型腫瘍において高頻度で発現
- EGFR の作用として、次のような点が挙げられる:
  - 腫瘍細胞の増殖
  - 化学療法や放射線療法による腫瘍細胞のダメージからの修復
  - 腫瘍の血管新生
  - 浸潤と転移
- EGFR 発現は、予後不良のひとつの指標であり、転移の可能性は増加し、生存への期待は減少するといわれている。

Baselga. Eur J Cancer 2001;37 Suppl 4:516-522.

## 抗体のネーミング



## 反復投与時のピークとトラフの 血中濃度



ERBITUXの消失半減期は  
70 ~ 100 時間  
薬物動態試験等から以下の用量  
でのスケジュールが推奨された

第1週、第1日目に最初の  
400 mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて  
投与

2週目の第1日に 250  
mg/m<sup>2</sup>を1時間かけて投  
与し、

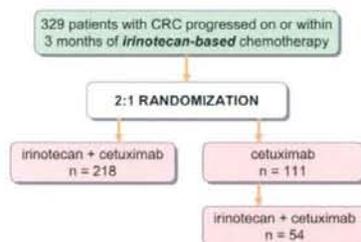
1週間間隔で繰り返し投与

## 臨床試験

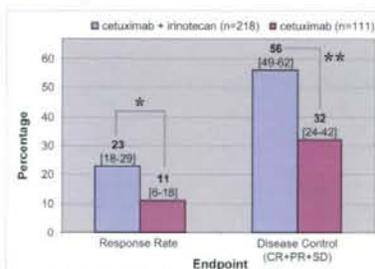
## Cetuximab (Erbix™) in combination with irinotecan or as single agent in patients with EGFR-expressing, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (Study EMR 62202-007 'BOND')

E. Van Cutsem, P. Gascón Vilaplana, J.F. Seitz,  
J.L. van Laethem, J.Ma Tabernero Caturia,  
F. Grossi, A.R. Bianco, S. Dueland, D. Bets,  
M. Mueser, D. Cunningham

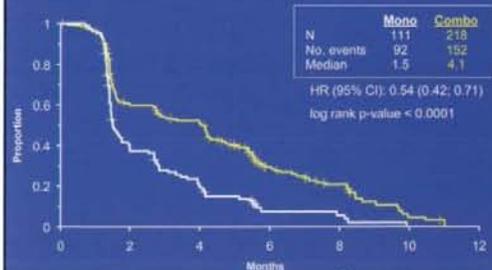
## Study Design (1 of 2)



## Response Rate (IRC-ITT cohort)



## Time to Progression (IRC-ITT cohort)



## BOND試験

FDAの承認申請に用いられたBOND試験はCPT-11耐性でEGFR発現陽性例を対象とした試験で cetuximab + CPT-11 vs cetuximabの2:1無作為化比較第II相試験である。結果は 併用群がRRで優位であり、TTPを有意に延長した。それぞれ22.9%、10.8%、4.1ヶ月、1.5ヶ月と併用群の優位性が証明された。CPT-11耐性例においてcetuximabを併用することで再度CPT-11の感受性が戻ることを示唆した試験で現在の治療方針に大きな影響を与えている。TTPの差が大きい割りにOSで差が無く、salvage治療におけるcetuximabの有用性を示した。

## Randomized Phase III Trial of Cetuximab + Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Pre-treated Metastatic EGFR-Positive Colorectal Cancer (NCIC CTG CO.17)

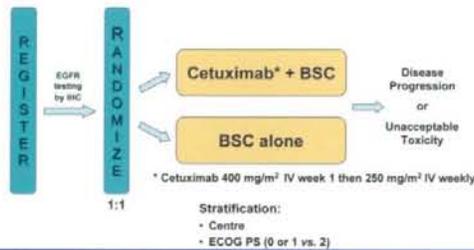
A trial of the

National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG)

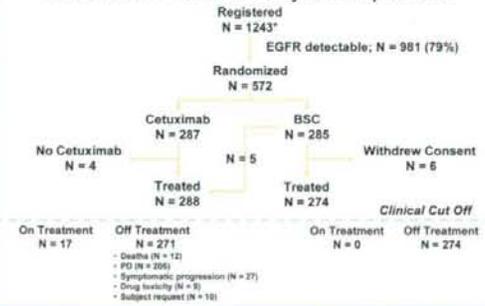
and the

Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG)

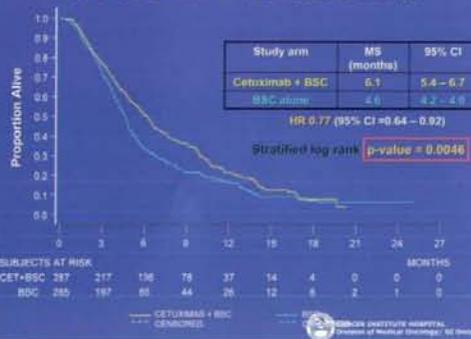
### NCIC CTG CO.17: Randomized Phase III Trial in mCRC Failed or intolerant to all recommended therapies



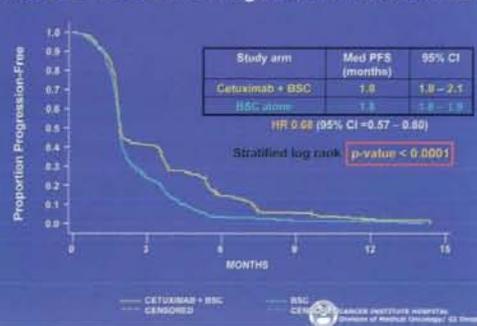
### NCIC CTG CO.17: Subject Disposition



### NCIC CTG CO.17: Overall Survival



### NCIC CTG CO.17: Progression Free Survival



### NCIC CTG CO17試験

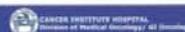
標準治療耐性例におけるNCIC CTGとAGITGの共同試験でcetuximab単剤とBSCの比較第III相試験。N=572、PFS、OSはそれぞれ1.9ヶ月、1.8ヶ月、6.1ヶ月、4.6ヶ月で共に有意に延長した。抗がん剤の併用のIII相試験はなくcetuximabに対する上乗せ効果は正確には検証されていない。しかしながら、BOND試験などのII相のデータからCPT-11の併用が一般的に標準療法として認知されている。



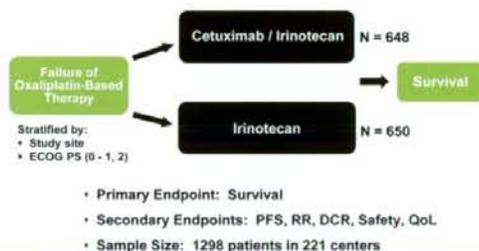
### Randomized Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan vs Irinotecan Alone for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) after Failing Prior Oxaliplatin-based Therapy: The EPIC Trial

Alberto F. Sobrero<sup>1</sup>, Louis Fehrenbacher<sup>2</sup>, Fernando Rivera<sup>3</sup>, Ernst-Ulrich Steinhilber<sup>4</sup>, Jana Prausova<sup>5</sup>, Christophe Borg<sup>6</sup>, Yousif Abubakr<sup>7</sup>, Angela Zube<sup>8</sup>, Christiane Langer<sup>9</sup>, Howard Burris III<sup>10</sup>

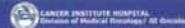
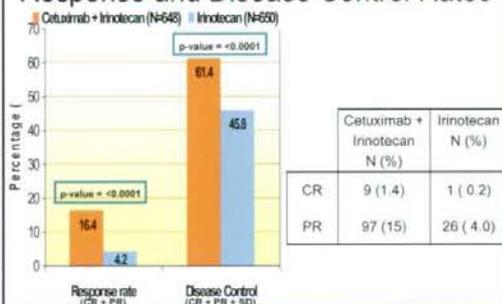
<sup>1</sup>Depedale San Martino, Genova, Italy; <sup>2</sup>Kaiser Permanente Medical Center, Vallejo, CA; <sup>3</sup>Hospital Universitario Marques de Valencuela, Santander, Spain; <sup>4</sup>Charité-Klinikum, Berlin, Germany; <sup>5</sup>Stánský University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>6</sup>CHU Beaumont, Besancon, France; <sup>7</sup>Florida Oncology Associates, Jacksonville, FL; <sup>8</sup>Merck KGaA, Darmstadt, Germany; <sup>9</sup>Bitolol Myers-Squibb, Wallingford, CT; <sup>10</sup>The Sarah Cannon Cancer Center, Nashville, TN



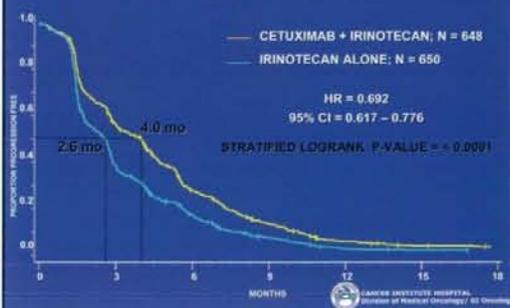
### EPIC Study Design



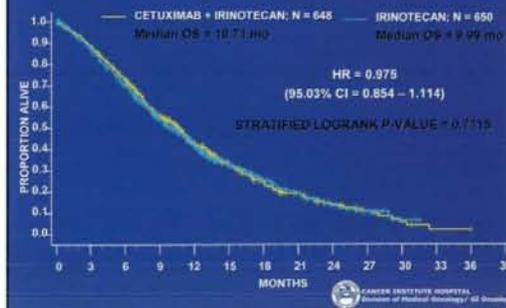
### Response and Disease Control Rates



### Progression Free Survival



### Overall Survival

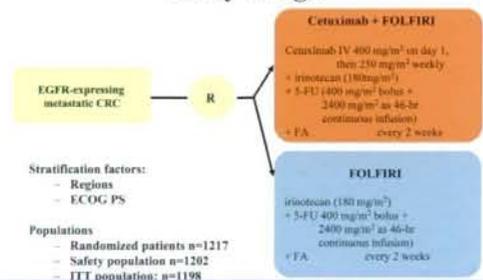


## EPIC試験

オキサリプラチン耐性でセカンドラインでのCPT11+cetuximabとCPT-11単剤の比較第III相試験。N=1298、RR、PFS、OSはそれぞれ16.4%、4.2%、4.0ヶ月、2.6ヶ月、10.7ヶ月、9.9ヶ月とRR、PFSは併用群で優位であったもののOSは後治療でcetuximabが約50% crossoverしたため有意差は認めなかった。セカンドラインでの有用性が示された形。この試験の解釈で本剤をセカンドラインに持ってくるかセカンドラインに置くかが変わる。現在のところセカンドラインでの使用が優勢だが、K-ras変異の有無を調べられるようになるとセカンドラインに適用することが一般的になる可能性もある。

## The CRYSTAL trial: Efficacy and safety of irinotecan and 5-FU/FA with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer

## CRYSTAL trial: Study design

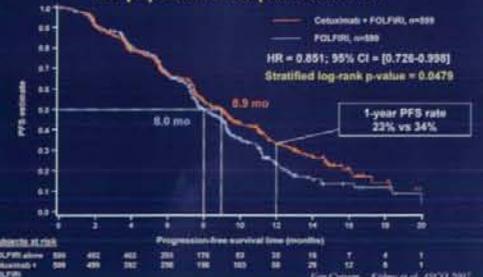


## CRYSTAL trial: Independent assessment of response



\*Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test. \*\*DCR: disease control rate

## CRYSTAL trial: Primary endpoint PFS ITT population independent review



## CRYSTAL試験

1次治療のFOLFIRI+cetuximabとFOLFIRIの比較第III相試験。N=1198、RR、PFSはそれぞれ46.9%、38.7%、8.9ヶ月、8.0ヶ月とRR、PFSは併用群で優位であった。プライマリーエンドポイントはPFS。



## CPT-11+アービタックス



※ 点滴速度は、点滴量に応じて、必要に応じて変更を行います。

## FOLFIRI+アービタックス



※ 点滴速度は、点滴量に応じて、必要に応じて変更を行います。

## 病棟投与時の看護基準

- ECG、SpO2モニタリング
- チェック 0、15、45、120、180分(ATCは30分ごと)
- チェック項目 SpO2、PR、症状観察  
必要に応じてBP
- 点滴速度:総量によって異なるが2時間で投与
- IRRの判断に迷ったときは2人で確認する  
医師に報告

## 有害事象

## 主な有害反応

- Infusion Reaction
- 皮膚障害
- 間質性肺炎
- 心毒性(うっ血性心不全)
- 消化管障害
- 血栓・塞栓症
- 創傷治癒遅延
- 眼障害(角膜炎等)

## Infusion related reaction の特徴

- Erbituxに関わるIRRは25%程度と考えられる
- その内グレード3/4 は2-3%
- 初回投与時に90%が出現
- ただしグレード3/4の3割は2回目以降に生じる
- グレード4の反応は初回投与後数分で生じるとされている
- アナフィラキシーと Galactose- $\alpha$ -1,3-Galactoseに対する特異的 IgEの関係が示唆されている

## IRRの症状とグレード

- ・グレード1/2: 軽～中等症  
インフルエンザ様症状: 悪寒、発熱、呼吸困難  
皮疹、蕁麻疹、紅潮
- ・グレード3/4: 重症  
急速な気道閉塞症状(気管痙攣、喘鳴、嘔声)  
蕁麻疹、血圧低下、心停止、  
アナフィラキシー(意識障害、蕁麻疹、気道浮腫)

グレード	Definition	1	2	3	4
1-2 (軽～中等症)	インフルエンザ様症状: 悪寒、発熱、呼吸困難 皮疹、蕁麻疹、紅潮	悪寒、発熱、呼吸困難 皮疹、蕁麻疹、紅潮	悪寒、発熱、呼吸困難 皮疹、蕁麻疹、紅潮	悪寒、発熱、呼吸困難 皮疹、蕁麻疹、紅潮	悪寒、発熱、呼吸困難 皮疹、蕁麻疹、紅潮
3-4 (重症)	急速な気道閉塞症状(気管痙攣、喘鳴、嘔声) 蕁麻疹、血圧低下、心停止、 アナフィラキシー(意識障害、蕁麻疹、気道浮腫)	急速な気道閉塞症状(気管痙攣、喘鳴、嘔声) 蕁麻疹、血圧低下、心停止、 アナフィラキシー(意識障害、蕁麻疹、気道浮腫)	急速な気道閉塞症状(気管痙攣、喘鳴、嘔声) 蕁麻疹、血圧低下、心停止、 アナフィラキシー(意識障害、蕁麻疹、気道浮腫)	急速な気道閉塞症状(気管痙攣、喘鳴、嘔声) 蕁麻疹、血圧低下、心停止、 アナフィラキシー(意識障害、蕁麻疹、気道浮腫)	急速な気道閉塞症状(気管痙攣、喘鳴、嘔声) 蕁麻疹、血圧低下、心停止、 アナフィラキシー(意識障害、蕁麻疹、気道浮腫)

## 軽～中等症のIRRの対応

- ・発熱、悪寒、発疹、呼吸苦のみ出現
- ・一時投与中止
- ・バイタルの確認 BP/PR/SpO2
- ・緊急セットの準備
- ・ソルコーテフ100mgを投与
- ・症状消退後、点滴速度を半減し再開
- ・次回よりデカロン8mgを前投薬
- ・半減速度で再導入し継続

ステロイド副作用強いときは省略、再燃時治療中止

## 帰宅の目安

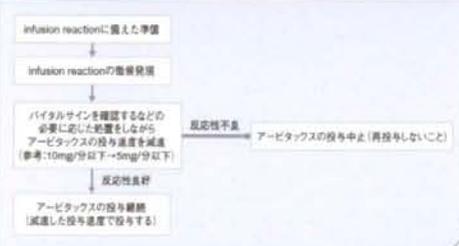
- ・1時間経過観察
- ・平常時収縮期血圧±20mmHg  
>100mmHg 目安
- ・酸素吸入なしSpO2>95%目安
- ・粘膜・気道浮腫なし
- ・呼吸音清明
- ・帰宅後悪化時に備えて

レスタミン5Tとブレドニン20mg処方と緊急時の説明

## 重症IRRの対応

- ・急速な気道障害の発症(気管支痙攣、喘鳴、嘔声、発熱困難)、蕁麻疹、低血圧の併発
- ・投与中止
- ・バイタル確認と共にドクターコール
- ・緊急セット・緊急カート準備
- ・酸素投与開始、必要に応じABC施行
- ・生理食塩水500mlでライン確保
- ・ドクターの指示に従い緊急処置
- ・呼吸・循環動態がある程度安定後、入院
- ・治療は継続中止

### 軽度～中等度(Grade 1-2)のinfusion reaction発現時の対応



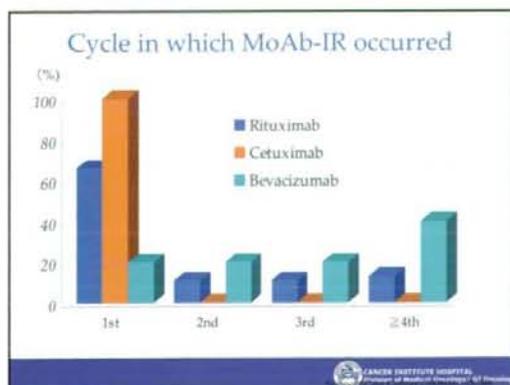
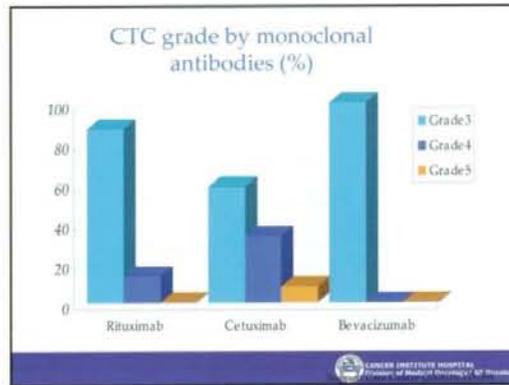
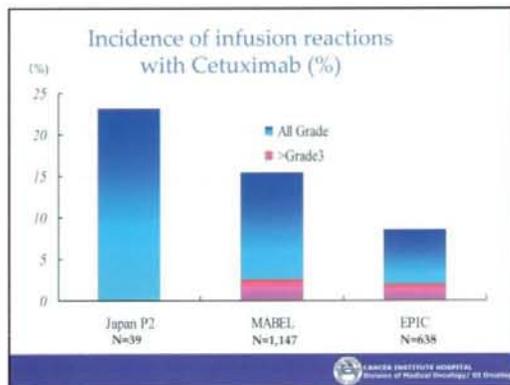
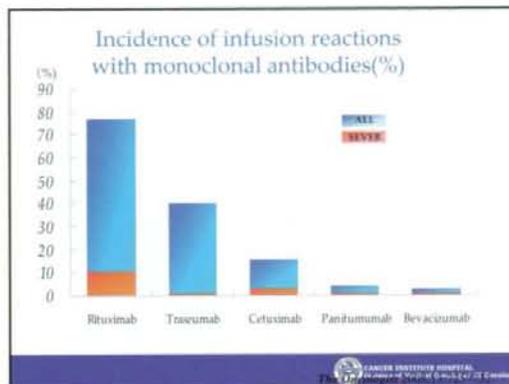
### ✓【軽度～中等度(Grade 1-2)のinfusion reaction】

- ✓ 投与速度を減速(参考:10mg/分以下→5mg/分以下)して下さい。
- ✓ 症状に応じてNSAIDs、副腎皮質ホルモン剤、気管支拡張薬の投与や酸素吸入を行って下さい。
- ✓ 投与速度を減速し、反応性が不良な場合はアービタックスの投与を中止して下さい。一方、反応性が良好な場合は、減速した投与速度で、投与を継続して下さい。
- ✓ 投与速度を減速し、投与を再開した後、再度infusion reactionが発現した場合は、アービタックスの投与を中止して下さい。

### Monoclonal Antibody-Induced Infusion Reactions

#### Common signs and symptoms of infusion reaction

Common signs and symptoms	Common toxicity criteria
Cytokine release syndrome/acute infusion reactions Allergic/hypersensitivity reactions, arthralgia/myalgia, bronchospasm, cough, dizziness, drug fever, dyspnea, fatigue (asthenia, lethargy, malaise), headache, hypertension/hypotension, nausea/vomiting, pruritus/itching, rash/dermatitis, rigors/chills, sweating, tachycardia, onset or exacerbation of tumor pain, urticaria	Grade 1: Mild reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated Grade 2: Requires therapy or infusion interruption but responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, steroids, i.e. fluids); prophylactic medications indicated for 24 hours Grade 3: Prolonged (i.e., not rapidly responsive to symptomatic medications and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for other clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates) Grade 4: Life threatening; pressor or ventilator support indicated Grade 5: Death



#### 抗ヒスタミン剤一覧<国内第Ⅱ相臨床試験>

薬剤名*	n=39 (%)
塩酸ジフェンヒドラミン	33 (84.6)
メキタジン	5 (12.8)
マレイン酸クロルフェニラミン	2 (5.1)
ジフェンヒドラミン	1 (2.6)
マレイン酸クロルフェニラミン+塩酸ジフェンヒドラミン	1 (2.6)

\*:1回剤に複数存在する場合は重複集計 (n=39)





### 毛髪などの変化

- 投与して大体100日以降の変化
- 5%くらいは頭髪・体毛がカールして脱毛
- 20%くらいは顔面多毛・睫毛が長くなる

Loe et al. 2006



Figure 5. Metastases after 7 to 8 cycles of treatment with EGFR inhibitors. Patients with metastases to the hair may be related to anti-epidermal hair growth and keratinocyte cell apoptosis.

### ざ瘡様皮疹



Lynch, T. J. et al. Oncologist 2007;12:619-621



Lucchiani et al. J Support Oncol 2005



A:アービタックス投与後1週間。 B:ステロイド軟こう塗布後

From Moes JE, Burtless B. Cetuximab-associated acneiform eruption. N Engl J Med. 2005;353:e17



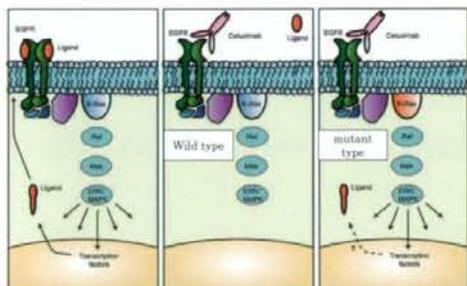


### 減量規定

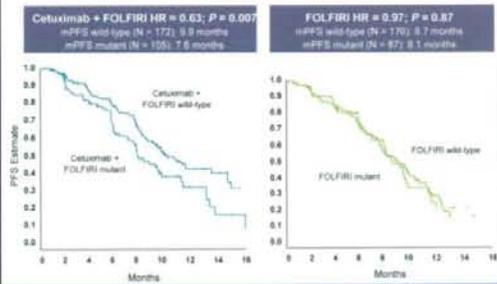
≥Grade3 副作用様相	対応	結果	用量調整
初回	1~2週後に延期	改善 改善なし	250mg/m <sup>2</sup> で継続 投与中止
2回目	1~2週後に延期	改善 改善なし	200mg/m <sup>2</sup> に減量 投与中止
3回目	1~2週後に延期	改善 改善なし	150mg/m <sup>2</sup> に減量 投与中止
4回目	中止		

### Kras 変異

### Kras status



### Relating KRAS Status to Efficacy Progression Free Survival



## FOLFOX4+アバスタチンの投与

入院から外来治療センターへの流れ

癌研有明病院 化学療法科  
末永 光邦

## 研修目的

1. FOLFOX4+アバスタチン療法導入
2. 外来治療への流れ
3. チームの貢献



## FOLFOX/FOLFIRI+アバスタチン療法の必須事項

(持続静脈投与)

- 静脈ポート挿入済み術
- インフューザーポンプ使用
- 自己注射の患者教育

(その他)

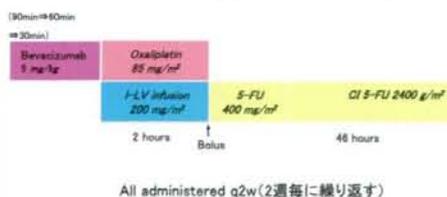
- 有害事象説明
- SAEの対応
- アバスタチンマニュアル/チームミーティング



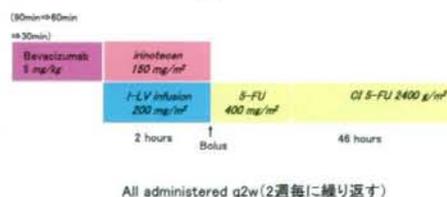
## FOLFOX4療法+bevacizumab

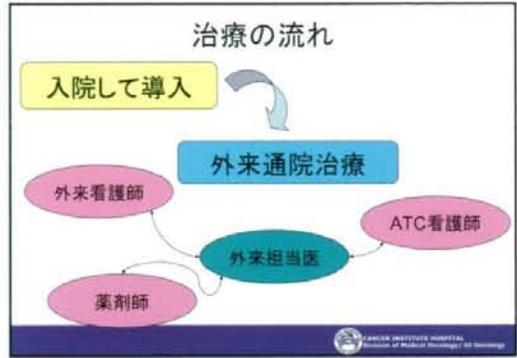


## mFOLFOX6療法+bevacizumab



## FOLFIRI療法+bevacizumab

原注はirinotecan 180mg/m<sup>2</sup> FCF, 国内承認用量は150mg/m<sup>2</sup>



### 導入療法

- 担当放射線科医による静脈ポート留置
- ナースよりポート、ポンプ自己管理教育
- 医師より治療全体の説明
- 薬剤師による副作用教育

一職種間での重複があるが、患者の理解における 相乗効果を期待

CANCER INSTITUTE HOSPITAL  
Division of Medical Oncology, 4th Oncology





- ### 説明のポイント
- 病状説明（病名、経過、ステージなど）  
 治療方針（全身化学療法との選択、外科的治療・放射線療法との連携など）  
 大腸癌の標準療法（パンフレット用いる、効果、予後）  
 FOLFOX/アバスチン療法の説明（パンフレット用いる、スケジュール、治療成績（効果、予後）、副作用、代替療法について）
- ・ スケジュール：2週に2日間通院である、また通院可能な確認。
  - ・ 効果：1st line, 2nd-lineでの効果の相違。
  - ・ 代替療法：現在FOLFIRI。
  - ・ 予後：臨床試験による平均的数値であり、個人差があることを説明。
  - ・ 副作用：神経毒性は用量制限毒性であり、蓄積性に増悪し、休薬が必要になること、休薬後の増悪、さらに増悪により月以上増悪することの説明、アレスキュー薬は必ず準備し、増悪が重篤な場合も必要に応じて増悪リスクが低まり、15%程度のみ、重症化リスクを減らさうことを説明、骨髄抑制、消化器毒性は増悪が最もGrade3以上は発症率である。
  - ・ アバスチンに関連するSAEの説明、Merit&dementia、しかし標準療法であることの説明。

