

新規抗 EGFR 抗体医薬 Cetuximab (Erbix[®])

後藤 新¹・董 瑞平¹

要旨 — Cetuximab はマウスとヒト IgG1 のキメラ型モノクローナル抗体であり、ヒト上皮増殖因子受容体 (EGFR) を標的としている。Cetuximab はヒト EGFR の細胞外領域に結合し、リガンド結合を競合的に阻害する。多くの EGFR 陽性腫瘍における異常増殖の惹起や制御には EGFR を介したシグナル伝達系が関与している。本剤によりその経路を遮断することで腫瘍増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することが可能である。種々の *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床試験において、本剤単独あるいは化学療法剤との併用投与で cetuximab の抗腫瘍活性が認められている。これまでに世界中で cetuximab を用いた多くの臨床試験が本剤単独あるいは化学療法や放射線療法との併用で実施されており、結腸直腸癌、頭頸部癌、肺癌、膵臓癌、腎癌患者において抗腫瘍効果と安全性が確認されている。Cetuximab 投与に関連して最も高頻度で認められる副作用は座瘡様皮疹である。これは臨床の有効性を示す重要なマーカーと考えられ、生存期間延長との間に相関性がみられる。(肺癌, 2006;46:267-275)

索引用語 — Cetuximab, Erbix[®], 上皮増殖因子受容体 (EGFR), モノクローナル抗体, 癌

A Novel Anti-EGFR Monoclonal Antibody, Cetuximab (Erbix[®])

Arata Goto¹; RuiPing Dong¹

ABSTRACT — Cetuximab is a chimeric mouse/human monoclonal antibody of the IgG1 subclass that targets the human epidermal growth factor receptor (EGFR). Cetuximab binds to the extracellular region of the human EGFR and competitively inhibits ligand binding. It can be used to block the EGFR signaling network that is involved in triggering and regulating the malignant growth of many EGFR-positive epithelial tumors. The blockade of EGFR results in the inhibition of tumor cell growth, leading to cell apoptosis. In *in vitro* and *in vivo* preclinical studies, cetuximab has shown anti-tumor activities both in monotherapy and in combination with cytotoxic antitumor agents. Many clinical trials with cetuximab have been conducted worldwide, as a single agent or in combination with standard chemotherapy and/or radiation therapy and its anti-tumor activity and safety have been demonstrated in patients with colorectal, head and neck, lung, pancreatic, and renal carcinomas. The most common adverse event related to cetuximab consists of acneiform skin rash. A relationship between the severity of skin rash and prolonged survival with cetuximab has been observed, indicating that skin rash may be an important clinical indicator of efficacy. (*JJLC*, 2006;46:267-275)

KEY WORDS — Cetuximab, Erbix[®], Epidermal growth factor receptor (EGFR), Monoclonal antibody, Cancer

はじめに一癌の疫学と抗腫瘍剤

全世界において、2002年に新規発症した癌患者は1086.2万人、癌による死亡は672.4万人、診断後5年以内の癌患者(有病患者)は2457万人と推定され、このうち

日本人は、新規発症した癌患者の4.8%、癌死患者の4.6%、有病患者の6.3%を占めている。また、日本人における主な癌の年齢調整発症率は10万人あたり肺癌50.4人、乳癌32.7人、結腸直腸癌75.8人、胃癌88.2人であり、日本人では特に結腸直腸癌や胃癌の発症率が欧米に比べ

¹ Bristol-Myers Squibb 株式会社 研究開発本部

別刷請求先: 後藤 新, Bristol-Myers Squibb 株式会社 研究開発本部, 〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6-5-1 新宿アイランドタワー

¹R&D, Bristol-Myers K.K., Japan.

Reprints: Arata Goto, R&D, Bristol-Myers K. K., Shinjuku i-Land Tower, 6-5-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 163-1328, Japan.
© 2006 The Japan Lung Cancer Society

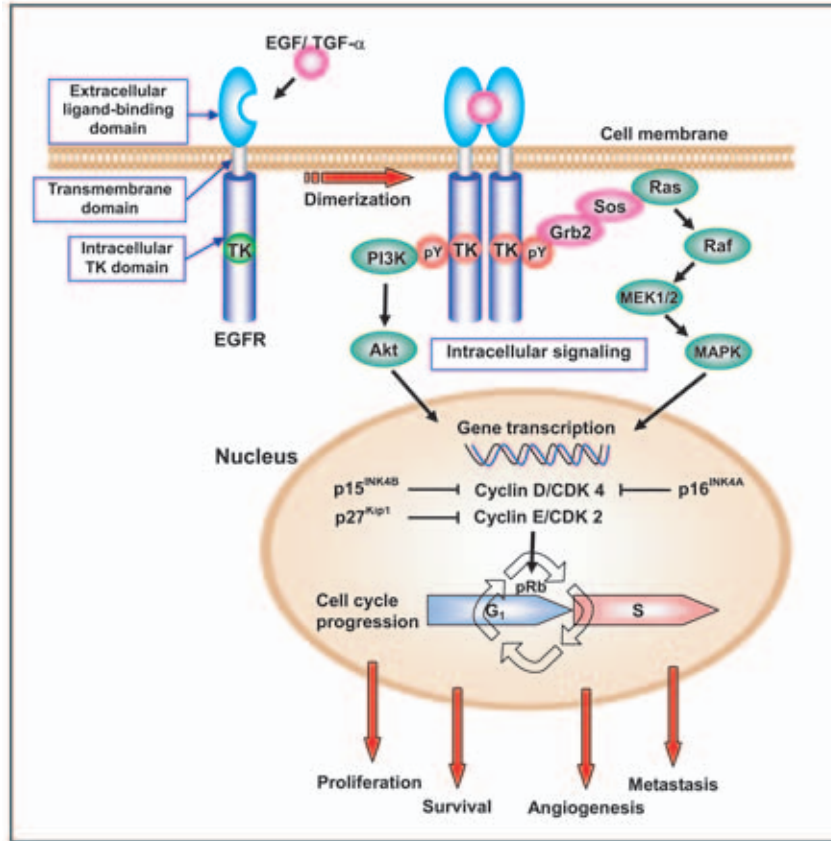


Figure 1. Mechanism of EGF receptor activation and growth factor-regulated signaling pathways.

て高いことが報告されている。¹

これまで固形腫瘍を有する患者の治療のために種々の新薬が開発されてきた。しかしながら、従来の化学療法剤は腫瘍細胞と宿主細胞との選択性が低く、また細胞分裂が活発な腫瘍細胞に対する有効性に比べ、固形腫瘍に対する効果は限られている。そのため、これまでの治療法に対してより高い効果と安全性を有する薬剤の開発が望まれてきた。近年、腫瘍細胞の増殖やアポトーシスに関与する分子機構が明らかにされるにつれ、関連する特異的分子を標的とした新しい腫瘍治療法に関心が集まっている。現在、腫瘍細胞内外のシグナル伝達分子を対象としたいくつかの薬剤が臨床開発段階にあり、その中の1つとしてシグナル伝達分子に対するリガンド、細胞内のチロシンキナーゼ (TK) あるいはその下流のシグナル伝達系に作用する化合物の開発が進んでいる。

EGFR シグナル伝達系と腫瘍増殖

上皮増殖因子受容体 (EGFR) は細胞膜受容体型 TK であり、その過剰発現や変異が多くの悪性固形腫瘍の増殖に重要な役割を担っていることから、EGFR シグナル

Table 1. Tumor type and percentage of tumors overexpressing EGFR

Tumor type	Percentage of tumors
Bladder	31-48
Breast	14-91
Cervix/uterus	90
Colon	25-77
Esophageal	43-89
Gastric	4-33
Glioma	40-63
Head and neck	80-100
Non-small-cell lung	40-80
Ovarian	35-70
Pancreatic	30-89
Prostate	40-80
Renal cell	50-90

伝達系は抗腫瘍剤の標的の1つになりうると考えられている。

EGFR は ErbB ファミリーに属し、この ErbB ファミリーには非常に類似した4種の細胞膜受容体 EGFR

Table 2. Drugs designed to target the HER family

Agent	Characteristic	Target	Global Stage
Monoclonal antibodies			
Cetuximab	chimeric	HER-1	Marketed
ABX-EGF	human	HER-1	Phase III
EMD-7200	humanized	HER-1	Phase II
h-R3	humanized	HER-1	Phase II
Pertuzumab	humanized	HER-2	Phase II
Trastuzumab	humanized	HER-2	Marketed
Tyrosine kinase inhibitors			
Gefitinib	reversible	HER-1	Marketed
Erlotinib	reversible	HER-1	Marketed
Lapatinib	reversible	HER-1/2	Phase III
CI-1033	irreversible	Pan HER	Phase II
BMS-599626	reversible	HER-1/2	Phase I
AEE788	reversible	HER-1/2 Anti-VEGFR	Phase I/II

As of June 2005

(HER1/ErbB1), ErbB2 (HER2/Neu), ErbB3 (HER3) 及び ErbB4 (HER4) が含まれる。² EGFR は膜貫通型の糖タンパクであり、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン及び TK 活性を有する細胞内ドメインで構成されている (Figure 1)。

EGFR の細胞外ドメインに上皮増殖因子 (EGF) やトランスフォーミング増殖因子- α (TGF- α) 等の特異的リガンドが結合すると受容体は二量体化し、ホモダイマーあるいは他の ErbB ファミリー受容体との間で種々のヘテロダイマーを形成する。この二量体化パターンの違いにより、下流に向かうシグナル伝達経路はより多様性を示すことになる。

EGFR が二量体化すると各々の受容体の細胞内キナーゼドメインが活性化され、受容体の自己リン酸化が引き起こされる。このリン酸化によって、その下流にある複雑なシグナル伝達系が細胞内で順次活性化されていく。主要なシグナル伝達系には ras-raf-MAPK や PI3K-Akt を介する経路が知られている。これらは核内遺伝子の転写活性化を介して、アポトーシス、細胞増殖等の種々の過程を制御しており、正常な細胞機能の維持に重要な役割を果たしている。³ 一方、腫瘍細胞では、EGFR シグナル伝達系の脱制御が認められ、EGFR の活性化が腫瘍細胞の増殖、血管新生、浸潤・転移、アポトーシスの抑制などを引き起こす。EGFR の発現と臨床における疾患の進展、生存率低下、治療抵抗性には関連があり、種々の腫瘍で EGFR の過剰発現が認められている (Table 1)。⁴ 現在、EGFR シグナル伝達分子に着目し、EGFR に対するリガンド、細胞外リガンド結合ドメイン、細胞内 TK ドメイン、EGFR 生合成等を標的とした抗腫瘍剤が開発されており、その中でも EGFR 抗体及び EGFR-TK に対す

る低分子阻害薬の開発が最も進んでいる (Table 2)。

前者には抗 EGFR 抗体 cetuximab (Erbbitux®, ImClone), 後者には gefitinib (Iressa®, AstraZeneca), erlotinib (Tarceva®, OSI Pharmaceuticals) 等が含まれる。本稿では、固形腫瘍の治療戦略の1つとして2004年2月にirinotecan不応の結腸直腸癌の適応でFDAにより承認されたcetuximabに関し、これまでに得られている成績について報告する。現在、国内でcetuximabのphase II試験が進行中である。

Cetuximab の作用機序及び抗腫瘍効果

Cetuximab はヒト IgG1 の定常領域とマウス抗体 (mAb 225) の可変領域を結合させたキメラ型モノクローナル抗体であり、EGFR の細胞外リガンド結合ドメインに特異的、競合的に結合 (Kd=0.39 nM) する。⁵

EGFR は cetuximab との結合により二量体化し、抗体-EGFR 複合体を形成して細胞内に取り込まれて (internalization), ライソゾームにより分解される。その結果、細胞膜表面の EGFR 数は減少する (down-regulation)。⁶ この作用は低分子 TK 阻害薬とは異なり、cetuximab の細胞増殖阻害効果にとって重要な機序の1つであると考えられている (Figure 2)。

Cetuximab によりリガンド結合が阻害された EGFR においては EGFR-TK の自己リン酸化が抑制され、細胞内へのシグナル伝達が遮断される。その結果、その細胞の細胞周期は G1 期で停止する。大腸癌由来 DiFi 細胞や頭頸部癌由来の扁平上皮細胞では、cetuximab による EGFR 阻害によって G1 期で停止した細胞の集積と同時にそれらの細胞におけるサイクリン依存性キナーゼ-2 (CDK-2) の阻害と CDK 阻害因子 p27^{Kip1} レベルの上昇

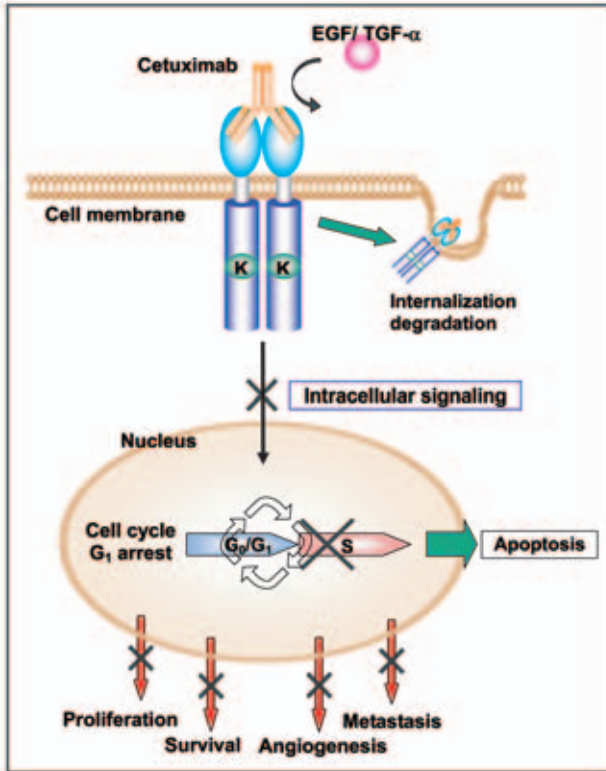


Figure 2. Site of action of cetuximab and inhibition of cell growth.

が報告されており,^{7,8} 本剤による細胞増殖の抑制には細胞周期進展に関連する調節因子の制御が関与していると考えられている。また, cetuximab により G₁ 期で停止した腫瘍細胞ではアポトーシスの誘導が認められており,⁹ この作用には Bax, caspase-3, caspase-8 及び caspase-9 等のプロアポトーシスタンパクの発現増加, あるいは Bcl-2 のような抗アポトーシスタンパクの不活化が関与している。^{8,10} さらに, ヒト移行上皮癌細胞を用いた *in vitro* 試験では, cetuximab が血管内皮増殖因子 VEGF, インターロイキン-8, 塩基性線維芽細胞増殖因子 bFGF の産生を抑え, 血管新生を抑制する効果も報告されている。¹¹

Cetuximab の抗腫瘍活性は扁平上皮, 前立腺, 結腸, 腎細胞癌等の *in vivo* ヒト腫瘍移植モデルを用いて確認されている。本剤によりこれら腫瘍細胞の増殖が抑制され, 担癌マウスの生存期間が延長する。さらに, cetuximab は既存の化学療法剤や放射線療法との併用で相乗的抗腫瘍効果も示す。 *In vitro* では doxorubicin, cisplatin, paclitaxel, gemcitabine, あるいは topotecan 等との併用により, また *in vivo* では gemcitabine, topotecan あるいは paclitaxel との併用で, 腫瘍増殖の抑制や腫瘍の退縮が確認されている。¹²⁻¹⁵ ヒトの膵臓癌や膀胱移行

上皮癌を移植したヌードマウスでは cetuximab の血管新生抑制による内皮細胞及び腫瘍細胞のアポトーシスや腫瘍退縮効果が gemcitabine や paclitaxel との併用で増強されることが示されている。¹³⁻¹⁵ さらにヒト扁平上皮癌, 頭頸部癌, 結腸癌移植モデルでは, 放射線に対する腫瘍の感受性を cetuximab が増強すると報告されている。この機序に関しては cetuximab により放射線に対する感受性が高い細胞周期 (G₁ 期, G₂-M 期) の腫瘍細胞が蓄積すること, 放射線で傷害された DNA の修復が遮断されることが示唆されている。^{8,16,17} Cetuximab のこれらの作用機序を Table 3 にまとめた。

近年, 非小細胞肺癌患者において EGFR 遺伝子変異が EGFR-TK 阻害薬の感受性規定因子であり, 非喫煙者に多い特異的変異の存在が TK 阻害薬の奏功率を上昇させると報告されたが,¹ 一方では, 別の EGFR 変異が TK 阻害薬に対する耐性を引き起こすとの報告もある。¹⁸ 喫煙者で EGFR 変異を示さない多くの肺癌患者に対する有効な治療法の開発が今後の重要な課題である。Cetuximab の作用点は TK 阻害薬とは異なっており, これら EGFR 変異は cetuximab に対する腫瘍の反応性に重要とは考えられていない。したがって, 本剤による治療法は新たな治療戦略の 1 つとして期待できるものと思われる。

Cetuximab の臨床試験成績 (海外)

Phase I 試験において, 固形腫瘍を有する患者へ cetuximab を 50, 100, 250, 400, 500 mg/m² の用量で静脈内単回投与した場合, 100 mg/m² 以下の用量では cetuximab は体内から速やかに消失し, 250~400 mg/m² における半減期は 75~91 時間であった (Table 4)。また, Cetuximab 投与前後で実施されたバイオプシーでは腫瘍内及び皮膚における EGFR シグナル伝達に対する阻害効果が確認されている。¹⁹ また, EGFR 過剰発現が認められる癌患者を用いて多施設で行なわれたオープンラベル用量漸増 phase I 試験では, cetuximab が⁵ 20, 50, 100 mg/m² の用量で静脈内 (infusion) 投与され, 単回投与, 週 1 回反復投与, cisplatin (60 または 100 mg/m², 4 週 1 回) 併用による週 1 回反復投与時の PK 及び安全性が評価された。²⁰ また, cisplatin 併用試験では頭頸部癌及び非小細胞肺癌の患者に限り cetuximab が⁶ 200 及び 400 mg/m² まで増量された。本試験において cetuximab の PK は用量依存性を示したが, 200 mg/m² 以上では本剤の全身クリアランスに飽和が認められている。Cetuximab の PK は cisplatin の影響を受けなかった。Cetuximab に対する中和抗体は 52 例の患者中 1 例のみで検出された。Cetuximab 投与に関連する主な皮膚

Table 3. Mechanisms of action of cetuximab

Inhibition of autophosphorylation of EGFR
Competitive inhibition of ligand binding to EGFR (K _b = 0.39 nM)
Receptor down-regulation
Receptor internalization and degradation
Inhibition of cell-cycle progression (G1 phase arrest)
Inhibition of CDK2/cyclin E
Elevation of expression of p27 ^{KIP1}
Induction of apoptosis
Increase of pro-apoptotic protein (ex. Bax, Caspase-3, -8, -9)
Inactivation of anti-apoptotic protein (ex. Bcl-2)
Inhibition of angiogenesis
Inhibition of pro-angiogenic factor production (ex. VEGF, IL-8, bFGF)
Blockade of repair mechanisms in injured DNA

Table 4. Single-dose pharmacokinetic properties of cetuximab from phase I trial data

Cetuximab dose (mg/m ²)	50	100	250	400	500
C _{max} (mg/mL)	21.8	49.7	149	221	230
AUC (mg/mL.h)	748	2909	13072	23217	23029
Half-life (h)	24.9	41.2	74.6	90.6	94.7
Clearance (L/h)	0.127	0.08	0.038	0.039	0.05

* Data from seven patients with colorectal cancer treated with cetuximab, loading dose 400 mg/m² week 1, then maintenance dose 250 mg/m² weekly for 3 weeks, given by intravenous infusion.

反応として紅潮，座瘡様皮疹が認められたが，本剤の忍容性は良好であった．これら試験での用量は最大耐量 (MTD) には到達しておらず，一方 200 mg/m² 以上では EGFR が 50% 以上飽和していることから，本試験の投与スケジュールにおいて cetuximab は MTD 以下の用量でも受容体の十分な遮断が可能であると考えられる．本試験結果から，phase II 試験の推奨用量は 250 mg/m² とされた．

Cetuximab の忍容性を検討するために，従来の化学療法剤との併用で以下のようないくつかの phase I あるいは phase I/II 試験，すなわち再発性または転移性の頭頸部扁平上皮癌 (SCCHN) を有する患者における cisplatin + 5FU または carboplatin + 5FU との併用試験，化学療法未治療でステージ IV の進行性非小細胞肺癌患者における gemcitabine + carboplatin との併用試験及び paclitaxel + carboplatin との併用試験等が実施された．Cetuximab 単独あるいは既存の治療法との併用で実施された主な臨床試験を Table 5 に示す.^{4,21}

Cetuximab の有効性は以下の試験で確認されている．

欧州では大規模な phase II 試験 (BOND 試験) が実施され，EGFR 陽性で irinotecan 不応の転移性結腸直腸癌患者において，cetuximab + irinotecan 併用投与群 (218 例) が cetuximab 単独投与群 (111 例) と比較された.²²

本試験における RR は irinotecan との併用投与群が 22.9%，cetuximab 単独投与群が 10.8%，また TTP (中央値) は併用投与群で 4.1 ヶ月，cetuximab 単独投与群で 1.5 ヶ月であり，いずれも有意な改善が認められた．生存期間 (中央値) には統計学的有意差はなかったものの，併用投与群が 8.6 ヶ月で単独投与群の 6.9 ヶ月に比べてより長かった．本試験の患者の 63% は oxaliplatin に対する無効例であった．

欧州では他に 2 つの phase II 試験が実施中である．1 つは EGFR 陽性での進行性 (ステージ IIIb/IV) の非小細胞肺癌患者において cetuximab + cisplatin + vinorelbine 併用群 (A 群) と vinorelbine + cisplatin 併用群 (B 群) を比較したオープンラベル試験 (LUCAS 試験) である.²³ LUCAS 試験ではスクリーニング時において 89% の患者に EGFR の発現が認められた．2003 年時点で評価可能な 35 例中，RR が A 群 (18 例) で 50%，B 群 (17 例) で 29% に認められており，cetuximab に関連する重篤な有害事象は 2 例のみと報告されている．もう 1 つの試験は転移性の結腸直腸癌患者における cetuximab + FOLFIRI (irinotecan/5FU/leucovorin) の併用試験であり，5FU の投与量によって低用量群と高用量群が設定されている.²⁴ 本試験においてもスクリーニング時に 85% の患者に EGFR の発現が確認された．2003 年時点の報告

Table 5. Cetuximab clinical trials

Cancer type	No. subjects	Regimen	ORR (%)	TTP	OS	Remarks	Reference
H&N or NSCLC	52	Monotherapy	—	—	—	3×Phase I	Baselga et al. (2000)
SCCHN	15	Monotherapy	—	—	—	Phase I	Robert et al. (2001)
SCCHN	22	+ Cisplatin	—	—	—	Phase IB	Shin et al. (2001)
Pancreatic	41	+ Gemcitabine	12	4 months	—	Gemcitabine TTP = 9 weeks	Abbruzzese et al. (2001)
SCCHN	96	+ Cisplatin/ carboplatin	14.6	66 days	6 months	responders: OS = 269 days	Baselga et al. (2002)
SCCHN	44	± Cisplatin	13.7	—	7 months	—	Burtneess et al. (2002)
NSCLC	61	± Cisplatin/ vinorelbine	53	—	—	Chemotherapy only ORR = 32%	Gatzemeier et al. (2003)
SCCHN	79	+ Cisplatin	11.5	—	—	Skin rash + ve: ORR = 15.1%	Kies et al. (2002)
CRC	121	+ Irinotecan	17	—	—	Irinotecan/ 5FU refractory	Saltz et al. (2001)
CRC	57	Monotherapy	10.5	1.4 month	6.4 months	Irinotecan refractory	Saltz et al. (2003)
CRC	25	+ Irinotecan; 5FU; LV	44	—	—	untreated, metastatic	Rosenberg et al. (2002)
CRC	18	+ Irinotecan; FA	—	—	—	Metastatic	Schoffski et al. (2002)
Nasopharyngeal	53	Monotherapy	17.0	—	—	Metastatic; failed platinum therapy	Chan et al. (2003)
NSCLC	31	+ Paclitaxel; carboplatin	29	4.5 months	16 months	Stage IV; phase I/II study	Kelly et al. (2003)
NSCLC	47	+ Docetaxel	28	89 days	—	—	Kim et al. (2002)
NSCLC	35	+ Gemcitabine/ carboplatin	28.6	5.5 months	10 months	Stage IV; phase IB/IIA	Robert et al. (2003)
CRC	329	± Irinotecan	23/11	4/1.5 months	9/7 months	Irinotecan refractory	Cunningham et al. (2003)
H&N	424	+ Radiation	—	—	54 months	Positive phase III trial	Bonner et al. (2004)

ORR, overall response rate; TTP, time to progression; OS, overall survival; H&N, head and neck; NSCLC, non-small-cell lung cancer; SCCHN, squamous cell carcinoma of the head and neck; CRC, colorectal cancer.

5FU, 5-fluorouracil; LV, leucovorin; FA, folic acid

では18例中PRが67%, SDが22%に認められている。

現在、米国においては2つのphase III試験が実施されている。1つはEGFR陽性の転移性結腸直腸癌患者におけるセカンドライン療法として、cetuximab + irinotecan 併用群とirinotecan単独群を比較する試験 (EPIC試験: 1300例) であり、²⁵ 他の1つはEGFR陽性の転移性結腸直腸癌患者においてcetuximab + FOLFOX4 (5FU/leucovorin/oxaliplatin) 併用群とFOLFOX4単独群とを比較する試験 (EXPLORE試験: 1100例) である。²⁶ いずれの試験においても現時点で症例のエントリーが続いているが、安全性に関しては初期的評価が実施されており、いずれの試験においてもcetuximabと他の化学療法の併用による有害事象の増加は認められていない。

2004年6月に424例の局所進行性の頭頸部癌患者において、放射線療法のみ(213例)とcetuximab + 放射線併用療法(211例)を比較する国際無作為化phase III試験の結果が報告された。本試験では生存期間(中央値)が放射線単独療法で28ヶ月であったのに対し、cetuxi-

mab + 放射線併用療法では54ヶ月と有意に ($p < 0.02$) 延長し、また併用群では2年生存率に7%、3年生存率に13%の改善が認められた。²⁷

Cetuximabの安全性

Cetuximabでは免疫原性はほとんど認められることはなく、cetuximab (Erbix®) の米国医薬品便覧PDR (2005年7月現在)によれば、cetuximabが投与された患者530例中28例(5%)において抗cetuximab抗体が出現している。静脈内投与による重篤な過敏反応は3%に出現し、その90%は初回投与時に認められる。臨床試験では通常の治療に伴って発現するアレルギー反応の場合、抗ヒスタミン療法やcetuximabの注入時間を延長することによって再発が予防された。ただし、グレード3/4のアレルギーまたはアナフィラキシー反応が出現した場合は、cetuximab投与の継続は推奨されていない。致死性の有害反応は0.1%未満である。Cetuximabに関連して最も高頻度で認められる副作用は座瘡様皮疹であ

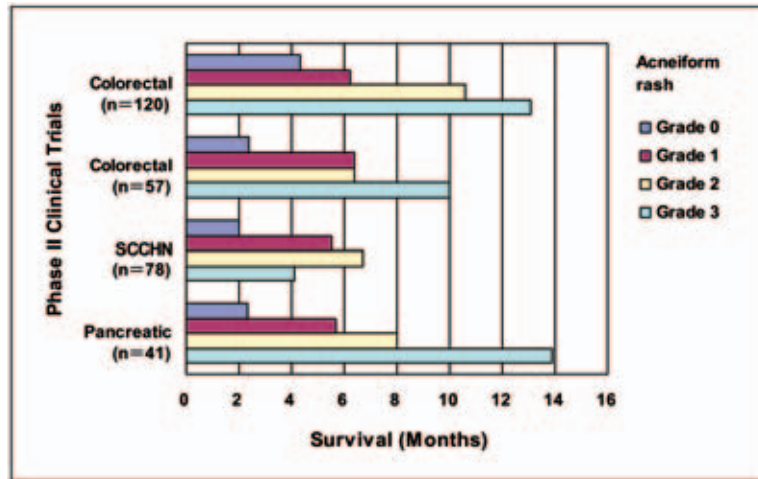


Figure 3. Relationship between severity of acneiform rash and survival in cetuximab-treated patients in four phase II clinical studies. CRC, colorectal cancer ; SCCHN, squamous cell carcinoma of the head and neck.

る。Cetuximab が投与された結腸直腸癌患者 774 例中、686 例 (89%) に座瘡様皮疹が報告され、84 例 (11%) はグレード 3/4 であった。現在、この座瘡様皮疹は cetuximab が投与された患者に EGFR が発現していたことを示す証拠として考えられており、DLT としてはみなされず投与中止とともに完全に消失する。²⁸ Cetuximab によるグレード 3/4 の有害事象は投与部位反応 (3%)、皮膚毒性 (1%)、間質性肺炎 (ILD) (0.4%)、発熱 (5%)、敗血症 (3%)、腎不全 (2%)、肺塞栓 (1%)、脱水 (cetuximab 単独 0.2%、irinotecan 併用 5%)、下痢 (cetuximab 単独 0.2%、irinotecan 併用 6%) である。ILD は 774 例中 3 例に認められたが、そのうちの 1 例は非心原性肺浮腫を伴う間質性肺炎で死亡した。他の 2 例は肺線維症の既往を有していた。Cetuximab による間質性肺炎は頭頸部扁平上皮癌でも 1 例が報告されている。

結腸直腸癌、頭頸部扁平上皮癌及び膵臓癌の患者において cetuximab を投与した 4 本の phase II 試験成績を分析した結果、座瘡様皮疹が出現した患者では、出現しなかった患者に比べて生存期間の有意な延長が認められ、皮疹が強いほどより生存期間が延長していた。²⁹ これは皮膚の皮疹が臨床的な有効性を示す重要なマーカーとなることを示している (Figure 3)。

Cetuximab の臨床試験成績 (国内)

国内では 1~5 種類 (中央値 3) の化学療法不応で EGFR 陽性の進行性固形腫瘍を有する日本人患者 30 例 (結腸直腸癌 29 例、非小細胞肺癌 1 例) において cetuximab 単独投与時の安全性及び薬物動態が検討され、中間解析の結果が報告されている。³⁰ これら患者には、

cetuximab が 100、250、400 または 500 mg/m² の初回投与後に 100 または 250 mg/m² が週 1 回で投与された。評価可能な 24 例中に DLT は認められなかった。高頻度で発現した有害事象は皮疹 (71%)、座瘡 (58%)、食欲不振 (50%)、下痢 (46%)、疲労感 (46%)、発熱 (38%) である。いずれもグレード 1/2 で、忍容性は良好であった。また、初回 100 mg/m² 投与後に 100 mg/m² を週 1 回投与した群の薬物動態が検討されており、実質的には白人と同等であったと報告されている。また、解析可能な 18 例の患者のうち、結腸直腸癌患者 2 例に PR、10 例に SD が認められている。

おわりに

Cetuximab は大規模な多施設無作為化 phase II 試験において、化学療法不応の結腸直腸癌患者に対して irinotecan との併用療法で有効性が認められ、欧米で承認を取得している。Cetuximab の海外における推奨用法・用量は 400 mg/m² で初回投与後、250 mg/m² での週 1 回投与である。Cetuximab の phase II 及び III 試験では結腸直腸癌、非小細胞肺癌、膵臓癌の治療のために標準的な化学療法との併用、あるいは頭頸部扁平上皮癌患者に対する放射線療法あるいは化学療法との併用で有効性が示されており、併用による重篤な副作用の発現増加は認められていない。現在、海外においてより大規模な無作為化 phase III 試験が実施されており、これらの癌患者に対する cetuximab と他の治療法併用時の有効性と安全性が確認されつつある。

REFERENCES

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2:127-137.
- Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:2787-2799.
- Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:689-708.
- Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, et al. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res*. 1995;1:1311-1318.
- Fan Z, Lu Y, Wu X, et al. Antibody-induced epidermal growth factor receptor dimerization mediates inhibition of autocrine proliferation of A431 squamous carcinoma cells. *J Biol Chem*. 1994;269:27595-27602.
- Wu X, Rubin M, Fan Z, et al. Involvement of p27^{KIP1} in G1 arrest mediated by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. *Oncogene*. 1996;12:1397-1403.
- Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res*. 1999;59:1935-1940.
- Wu X, Fan Z, Masui H, et al. Apoptosis induced by an anti-epidermal growth factor monoclonal antibody in a human colorectal carcinoma cell line and its delay by insulin. *J Clin Invest*. 1995;95:1897-1905.
- Liu B, Fang M, Schmidt M, et al. Induction of apoptosis and activation of the caspase cascade by anti-EGF receptor monoclonal antibodies in DiFi human colon cancer cells do not involve the *c-jun* N-terminal kinase activity. *Br J Cancer*. 2000;82:1991-1999.
- Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res*. 1999;5:257-265.
- Mendelsohn J. Blockade of receptors for growth factors: An anticancer therapy—The Fourth Annual Joseph H. Burchenal American Association for Cancer Research Clinical Research Award Lecture. *Clin Cancer Res*. 2000;6:747-753.
- Ciardello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antitumor activity of sequential treatment with topotecan and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225. *Clin Cancer Res*. 1999;5:909-916.
- Bruns CJ, Harbison MT, Davis DW, et al. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 plus gemcitabine results in regression of human pancreatic carcinoma growing orthotopically in nude mice by antiangiogenic mechanisms. *Clin Cancer Res*. 2000;6:1936-1948.
- Inoue K, Slaton JW, Perrotte P, et al. Paclitaxel enhances the effects of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody ImClone C225 in mice with metastatic human bladder transitional cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2000;6:4874-4884.
- Milas L, Mason K, Hunter N, et al. *In vivo* enhancement of tumor radioresponse by C225 antiepidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res*. 2000;6:701-708.
- Huang SM, Harari P. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: Inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res*. 2000;6:2166-2174.
- Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*. 2005;2:e73.
- Fracasso PM, Garrett C, Burris HA, et al. A study to assess the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of a single infusion of cetuximab (IMC-C225). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:196 Abstract 787.
- Baselga J, Pfister D, Cooper MR, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol*. 2000;18:904-914.
- Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that express epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;20:3a Abstract 7.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:337-345.
- Gatzemeier U, Rosell R, Ramlau G, et al. Cetuximab (C225) in combination with cisplatin/vinorelbine vs. cisplatin/vinorelbine alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:642 Abstract 2582.
- Van Laethem JL, Raoul JL, Mitry E, et al. Cetuximab (C225) in combination with bi-weekly irinotecan (CPT-11), infusional 5-fluorouracil (5-FU) and folic acid (FA) in patients (pts) with metastatic colorectal (CRC) expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR). Preliminary safety and efficacy results. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:264 Abstract 1058.
- Sobrero A, Scheithauer W, Maurel J, et al. Cetuximab plus irinotecan for metastatic colorectal cancer (mCRC): Safety analysis of the first 400 patients in a randomized phase III trial (EPIC). *Am Soc Clin Oncol Annual Meeting*. 2005:Abstract 3580.
- Badarinath S, Mitchell EP, Jennis A, et al. Cetuximab plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE): Preliminary safety analysis of a randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;22:252s Abstract 3531.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;22:489s Abstract 5507.

28. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy—focus on cetuximab. *Eur J Cancer*. 2001;37:S16-S22.
29. Saltz L, Kies M, Abbruzzesse JL, et al. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:204 Abstract 817.
30. Yasui H, Shirao K, Yamamoto N, et al. A phase I study of the chimeric monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody cetuximab as a single agent in subjects from Japan with advanced solid tumors: Safety, pharmacokinetics (PK). *Am Soc Clin Oncol Annual Meeting*. 2005:Abstract 3209.