

〈原著論文〉

転移・再発乳癌患者に対するエリブリン療法の有用性

小池 良和, 紅林 淳一, 菅原 汐織, 岸野 瑛美, 緒方 良平, 齋藤 互,
太田 裕介, 山下 哲正, 野村 長久, 山本 裕, 田中 克浩

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

抄録 エリブリンはタキサンとは異なる作用機序をもつ微小管阻害剤である。海外の第Ⅲ相試験では、エリブリンの転移・再発乳癌に対する延命効果が示されている。今回、エリブリンの臨床的な有用性を検討するため、2011年9月から2017年8月に当科でエリブリン療法を行った進行・再発乳癌97症例を対象として後方視的に調査した。対象患者の年齢は35 - 81歳（中央値58）、performance status は1が最多で64例、Stage IVが5例、再発が92例であった。原発腫瘍のエストロゲン受容体は陽性が64例、プロゲステロン受容体は陽性が48例、human epidermal growth factor receptor 2は陰性が78例であった。前化学療法レジメン数は0 - 9（中央値2）、臓器転移ありが69例、肝転移ありが40例、エリブリン療法の実施サイクル数は1 - 12回（中央値3.5）、観察期間は1 - 55か月（中央値10）、有害事象による中止例は10例であった。最大治療効果は、完全奏効が0例、部分奏効が1例、長期安定が27例、安定が16例、進行が42例、不明・評価不能が11例であった。臨床的有效率（奏効率＋長期安定率）は29%であった。Time-to-treatment failure (TTF) は0 - 178週間（中央値13）、治療開始後全生存期間は0 - 55か月（中央値15.5）であった。好中球減少症はグレード1が最多で61例、非血液毒性は嘔気7例、肝機能障害が6例、末梢神経障害が5例、間質性肺炎が3例などであった。良好なTTFの予測因子は、単変量解析で「臓器転移なし」（ $P = 0.0356$ ）が同定された。良好な治療開始後生存の予測因子は、多変量解析にて「臨床的有效性あり」（ $P = 0.0008$ ）と「PSが0か1」（ $P < 0.0001$ ）が同定された。エリブリン療法は、奏効率は低かったが、本療法は、約30%の症例に臨床的有效性をもたらし、生存期間の延長に寄与する可能性がある。

doi:10.11482/KMJ-J44(1)71 (平成30年3月6日受理)

キーワード：エリブリン，乳癌，治療効果，有害事象，予測因子

緒言

エリブリンは本邦において2011年4月に手術不能または再発乳癌を適応症として保険適用を取得した微小管阻害薬であり、タキサン系やビンカアルカロイド系薬とは異なる作用機序によって抗腫瘍効果を発揮する。タキサンが微小管の内側に広範に結合し微小管の脱重合阻害を

起こすのに対し、エリブリンは微小管の伸長端にのみ結合し微小管伸長を阻害する。これにより細胞分裂に必要な微小管重合を停止させ癌細胞の増殖を抑制する。また、タキサンに比べて少ない分子数で十分な微小管阻害効果が得られるため低投与量でも十分な有効性を発揮する。微小管が変化しタキサン耐性となった癌細胞に

別刷請求先

紅林 淳一

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (462) 1199

Eメール：kure@med.kawasaki-m.ac.jp

対しても、エリブリンは増殖阻害効果を示すことが報告されている。また、エリブリンは微小管の重合部位のみに結合し、タキサンのように微小管全体に結合しないため高頻度の末梢神経障害が起こりにくく、その程度も軽度であることが動物実験で検証されている¹⁾。

海外の臨床第Ⅲ相試験 (EMBRACE [Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389] 試験) では、アンスラサイクリン系及びタキサン系薬剤を含む2～5レジメンの化学療法歴のある転移・再発乳癌に対し主治医選択治療群と比べてエリブリンによる全生存期間 (overall survival, OS) の延長が認められた²⁾。国内の臨床第Ⅱ相試験である221試験では、EMBRACE 試験と比べ先行化学療法のレジメン数が少ない患者 (中央値3レジメン) を対象に行われ、エリブリンの日本人に対する有効性と安全性が確認された。さらに221試験では、化学療法治療歴が短い段階からエリブリンを使用することにより、良好な抗腫瘍効果だけでなく、quality of life (QOL) の維持や延命にも寄与する可能性が示された³⁾。また、最近の臨床第Ⅲ相試験 (301試験) では、HER2陰性乳癌患者や、いまだ有効な治療法が確立されていないトリプルネガティブ乳癌患者において、カペシタビンと比較しエリブリンの良好な延命効果が示された⁴⁾。

エリブリンの本邦における臨床導入から約6年が経過しており、当科では2011年から2017年に97症例に対しエリブリンが投与された。そこで、当科でエリブリン療法を受けた進行・再発乳癌患者における本療法の有効性、有害事象、効果・予後予測因子を検討するため後方視的調査を行った。

対象と方法

2011年9月～2017年8月に当科でエリブリン療法を行った転移・再発乳癌97例を対象に後方視的に調査した。投与法は承認されている用量・用法通り1.4mg/m²を21日サイクルの day 1, day 8に5分間で静脈内投与した。ただ

し、前治療歴が長く、使用前より骨髄抑制がみられる場合は、1.1 mg/m²または0.7 mg/m²に減量して投与開始した。抗腫瘍効果は Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) v1.1に準じて評価し、腫瘍マーカーの変動を参考とした。Time-to-treatment failure (TTF)、治療開始後全生存 (OS) はKaplan-Meier法を用いlogrank検定で解析した。背景因子別の多変量解析ではCox比例ハザードモデルを使用し、臓器転移の有無または肝転移の有無、performance status (PS)、年齢、前抗癌化学療法のレジメン数を説明変数とした。統計処理はStatView software (SAS Institute Inc., 東京) を用いた。安全性はNational Cancer Institutes Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0に基づき有害事象を評価した。本研究は川崎医科大学・附属病院の倫理審査を受け、承認を得ている (承認番号: 2403)。

結 果

患者の背景因子 (表1)

対象患者はすべて女性であり、年齢は中央値が58歳、PSは1が最多で64例 (66.0%)、病期

表1 患者の背景因子

因子	分割	症例数
年齢 (歳)	35 - 81 (中央値58)	
PS	0	7
	1	64
	2	23
	3	3
病態	再発	92
	病期Ⅳ	5
臓器転移	あり	69
	なし	28
肝転移	あり	40
	なし	57
前化学療法 (レジメン数)	0 - 9 (中央値2)	
エリブリン療法 (サイクル数)	1 - 12 (中央値3.5)	
原発腫瘍 ER	陽性	64
	陰性	32
	不明	1
PgR	陽性	48
	陰性	48
	不明	1
HER2	陽性	13
	陰性	78
	不明	6

は Stage IV が 5 例, 再発が 92 例 (94.8%) であった。原発腫瘍はエストロゲン受容体 (ER) 陽性が 64 例 (66.7%), プロゲステロン受容体 (PgR) 陽性が 48 例 (50%), human epidermal growth factor receptor (HER) 2 は陰性が 78 例 (86.7%) であった。前化学療法レジメン数の中央値は 2, 転移部位は臓器転移ありが 69 例 (71.1%), 肝転移なしが 57 例 (58.8%) であった。エリブリン療法の実施サイクル数は中央値 3.5 であった。

治療効果 (表 2)

エリブリンの最大治療効果は, 完全奏効 (complete response, CR) が 0 例 (0%), 部分奏効 (partial response, PR) が 1 例 (1.0%), 長期安定 (long stable disease, long SD [24 週以上 SD が持続]) が 27 例 (27.8%), 安定 (stable disease, SD) が 16 例 (16.5%), 進行 (progressive disease, PD) が 42 例 (43.2%), 評価不能が 11 例 (11.3%) であった。臨床的有效率 (CR + PR + long SD) は 28.9% であった。TTF は 0 - 178 週

表 2 治療効果

最大治療効果	症例数
CR	0
PR	1
long SD	27
SD	16
PD	42
評価不能	11
臨床的有效	28
TTF (週)	0 - 178 (中央値 13)
OS (月)	0 - 55 (中央値 15.5)

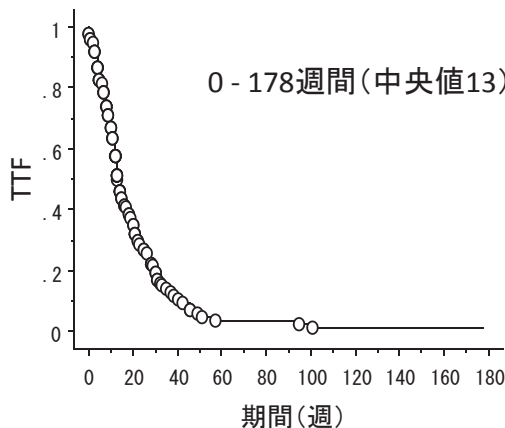


図 1 全 97 症例の TTF 曲線

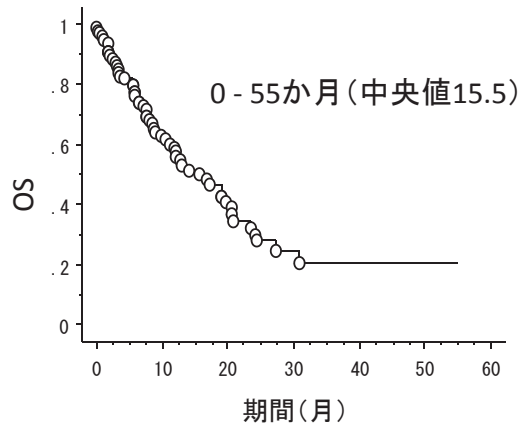


図 2 全 97 症例の OS 曲線

間 (中央値 13, 図 1), OS 期間は 0 - 55 か月 (中央値 15.5, 図 2) であった。

安全性 (表 3)

エリブリンの用量規定毒性因子である好中球減少症は, グレード 1 が最も多く 61 例 (64.2%) であった。非血液毒性は, 嘔気が 7 例, 肝機能障害が 6 例, 末梢神経障害が 5 例, 間質性肺炎が 3 例, 全身倦怠感が 1 例, 薬疹が 1 例にみられた。脱毛については, 前治療において脱毛がある症例が多く含まれているので, 判定が困難であり検討に組み込んでいない。有害事象による中止例は 10 例 (好中球減少症が 4 例, 間質性肺炎が 3 例, 肝機能障害が 2 例, 薬疹が 1 例) であった。

表 3 有害事象

事象	グレード	症例数
血液毒性 好中球減少症	0	5
	1	61
	2	16
	3	16
非血液毒性 嘔気 肝機能障害 しびれ 間質性肺炎	any	7
	any	6
	any	5
	any	3
有害事象による中止 血液毒性 間質性肺炎 肝機能障害 薬疹	3以上	6
	3以上	3
	3以上	2
	3以上	1
	3以上	1

表4 TTF 予測因子の単変量解析

因子	分割	50% TTF(週)	P 値
臓器転移	なし	19.5	0.0302
	あり	12.5	
PS	0 or 1	20.0	0.0967
	2 or 3	12.5	
年齢	50歳以上	14.0	0.1011
	49歳以下	12.0	
肝転移	なし	13.5	0.2210
	あり	12.5	
前化学療法数	0 - 2	15.5	0.3129
	3 -	12.5	

TTF の予測因子の検討 (表4)

TTF は乳癌の進行に伴う治療の中止例ばかりでなく、有害事象に伴う治療中止例も含んでおり、より臨床的に有用な治療効果の指標である。エリブリン療法による良好な TTF の予測因子を解析すると単変量解析及び多変量解析ともに「臓器転移なし」(多変量解析でハザード比 = 0.608, $P = 0.0356$, 単変量解析結果は図3) が有意の予測因子として同定された。

表5 OS 予測因子の単変量解析

因子	分割	50% OS (月)	P 値
PS	0 or 1	20.5	0.0047
	2 or 3	8.5	
臨床的有効性	あり	20.6	0.0282
	なし	10.1	
前化学療法数	0 - 2	20.7	0.0373
	3 -	12.0	
肝転移	なし	19.4	0.0884
	あり	12.0	
年齢	50歳以上	17.2	0.0952
	49歳以下	8.2	

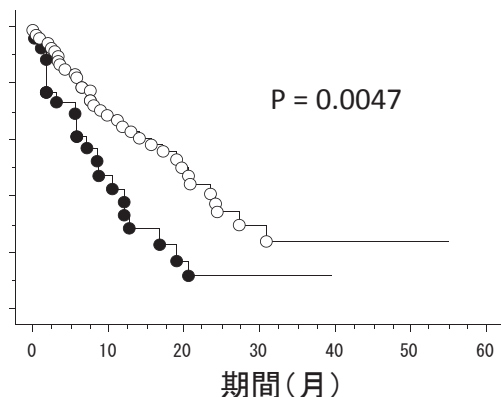


図4 PS 別の OS 曲線

○: PS 0または1, ●: PS 2または3

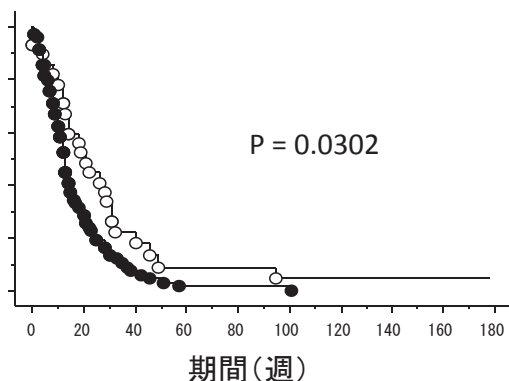


図3 臓器転移の有無別の TTF 曲線

○: 臓器転移なし, ●: 臓器転移あり

OS の予測因子の検討 (表5)

良好な治療開始後 OS の予測因子は、単変量解析では、「PS が 0 か 1」($P = 0.0047$), 「臨床的有効性あり」($P = 0.0282$), 「前化学療法数 0

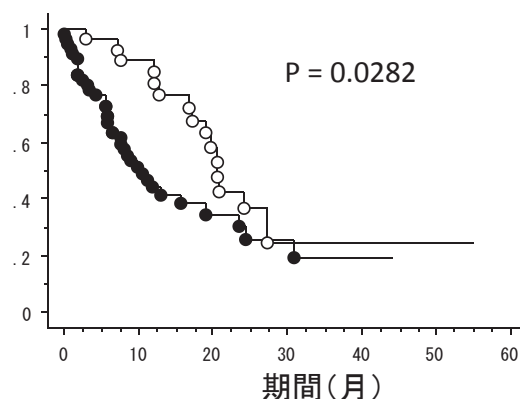


図5 臨床的有効性の有無別の OS 曲線

○: 臨床的有効性あり, ●: 臨床的有効性なし

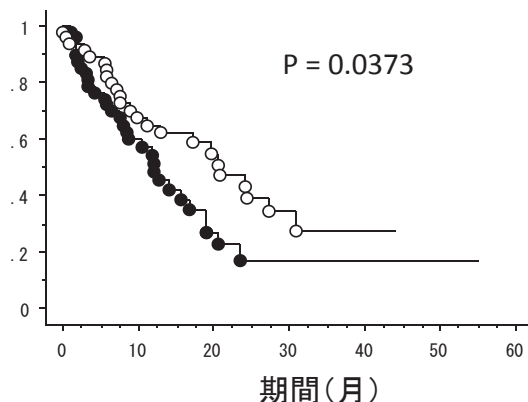


図6 前化学療法レジメン数別の OS 曲線

○: レジメン数 0 ~ 2, ●: レジメン数 3 以上

– 2」($P=0.0373$) が同定された (図 4～6)。
また, 多変量解析では「臨床的有効性あり」(ハザード比 = 0.304, $P=0.0008$) と「PS が 0 か 1」(ハザード比 = 0.262, $P<0.0001$) が独立した予測因子として同定された。

考 察

転移・再発乳癌の治療の目的は QOL 維持と延命である。転移・再発乳癌の治療方針は, 年齢, 合併症, PS, 前治療歴などの患者の状態と, 転移部位と転移個数, 生命に対する危険性や癌の生物学的特徴 (ホルモン受容体, HER2 の発現状況), 無再発期間, 前治療の効果など腫瘍の状況に応じ決定される。転移・再発乳癌に対する抗癌化学療法薬では, 1 次治療, 2 次治療としてアンストラサイクリン, タキサンの使用が推奨されているが, 3 次治療以降に推奨される薬剤に十分な有用性の根拠は得られていないのが現状である。転移・再発乳癌の治療目的を実現するためには, 早い段階から有効性が高い薬剤を選択し, 病勢を抑制することが必要となる。

エリブリンは EMBRACE 試験で, アンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤使用歴のある 3 次治療以降で主治医選択治療群と比べ OS の延長が検証されている²⁾。我々の検討では生存期間の中央値が 15.5 か月であり, EMBRACE 試験の 13.2 か月, 221 試験の 11.1 か月³⁾, 301 試験の 15.9 か月⁴⁾ と同等である。5 レジメン以上の前治療歴のある症例の割合は, EMBRACE 試験では 4.9%, 我々の研究対象では 27.8% であり, 実臨床では治療の後半で使用されているのが実情である。また, 221 試験³⁾, 301 試験⁴⁾ は先行レジメン数が少ない患者を対象としており, 我々の治療成績は妥当であると考ええる。最大治療効果についても, 我々の検討では, long SD, SD を合わせて 50.0% であり, 他の臨床試験 (EMBRACE 試験 44%, 221 試験 37.5%, 301 試験 46.5%) と同等もしくはそれ以上であった²⁻⁴⁾。

今回の検討では, TTF 中央値は 13 週間, OS 期間中央値は 15.5 か月であった。また, 良好な

TTF の予測因子は, 単変量解析及び多変量解析で「臓器転移なし」, 良好な OS の予測因子は, 多変量解析にて「臨床的有効性あり」と「PS が 0 か 1」が同定されている。従って, 臓器転移がなく, PS が良い状態での早期治療としてエリブリンを投与開始することが治療継続の長期化を可能にすると考えられる。

EMBRACE 試験では先行化学療法のレジメン数別に見たエリブリンの有効性も層別解析している。3 レジメン以下と 4 レジメン以上で OS は 13.3 か月, 11.7 か月と有意差を認めた^{5, 6)}。221 試験でもレジメン数別に層別解析をしており, 2 レジメン, 3 レジメンでの奏効率が 14.7%, 14.3% であったのに対し 1 レジメン以下では 36.0% であった。また, OS の中央値では 2 レジメン, 3 レジメンが 11.3 か月, 7.3 か月であったのに対し 1 レジメンでは 14.6 か月であった。これらの結果からもエリブリンをより早い段階で使用することにより, より良い延命効果を得られると考える³⁾。

タキサン系薬剤の治療歴を有していてもエリブリンによる奏効と OS 延長が 221 試験では確認されている³⁾。全例にタキサン治療歴を有する症例のパクリタキセル再投与の試験⁷⁾では, 奏効率 19.5%, PFS 中央値 3.7 か月, OS 中央値 9.4 か月に対し, 221 試験では全例タキサン既治療例であったにもかかわらず奏効率 21.3%, PFS 中央値 3.7 か月, OS 中央値 11.1 か月であり, タキサン系薬剤再投与に比べエリブリンの方が高い有効性が得られる可能性がある。タキサン系薬剤の再投与に関するエビデンスはまだ少ないが, タキサン耐性となった転移・再発乳癌患者に対し異なる機序の薬剤を用い, 交叉耐性による有効性低下や毒性蓄積のリスクを避けるべきである。また, エリブリンは末梢神経障害の頻度が比較的低く, タキサン系薬剤より QOL を維持できる可能性がある。また前臨床研究では, タキサン系薬剤耐性細胞株に対するエリブリンの有効性が報告されており⁸⁾, タキサン系薬剤に耐性を獲得した進行・再発乳癌におけるエリブリンの有用性が示唆されている。

今回、乳癌のサブタイプ別の解析は行っていないが、301試験における層別解析の結果、ER陰性、HER2陰性、トリプルネガティブ乳癌（ER、PgR、HER2がすべて陰性）においてカペシタビンと比べエリブリンのほうが生存期間の延長効果が優れていることが示唆された。とくに、トリプルネガティブ乳癌に対しては、カペシタビンに比べエリブリンは5か月の全生存期間の延長が認められた。今後、サブタイプ別の乳癌患者を対象とした前向き臨床試験の解析結果を待ちたい^{4, 9)}。

EMBRACE試験において、エリブリンによる有害事象では血液毒性が多く、高頻度に好中球減少が認められた。本研究では、初回からグレード2以上の好中球減少のある症例や先行する化学療法のレジメン数が多い症例に対し、エリブリンの投与量を減量して投与しており、重篤な血液毒性を示す症例は少なく、外来で治療を継続することができた。また、非血液毒性もおおむね軽度であった。エリブリンの末梢神経障害は比較的軽度であり、治療前にすでに存在した末梢神経障害をほとんど悪化させないことが報告されており^{2, 10)}、本研究においても同様であった。エリブリンは肝代謝であり、肝機能低下症例では血中濃度が上昇して毒性が増強する危険性があることから減量が推奨されている^{9, 11)}。さらに、301試験ではQOLについても検討されており、全治療期間を通じてカペシタビンに比べエリブリンで有意なQOL改善が認められた¹²⁾。

今回の研究結果は、先行する化学療法のレジメン数の多い転移・再発乳癌症例における治療成績としてはおおむね良好であり、安全性に関しても問題はなかった。

結 語

2011年以来、当科において97名の進行・再発乳癌患者に対しエリブリンが投与された。奏効率は低かったが、臨床的有效率は29%であった。TTF中央値は13週間、OS期間中央値は15.5か月であった。本療法は、約30%の症例に

臨床的有效性をもたらし、生存期間の延長に寄与する可能性がある。今後は、より早い治療ラインでの本剤の投与を考慮する必要がある。

本研究は、川崎医科大学プロジェクト研究費（27-1、28-1）の援助を受けて行われた。

利益相反

紅林淳一は、武田薬品工業株式会社から講演料等、武田薬品工業株式会社、エーザイ株式会社、中外製薬株式会社、大鵬薬品株式会社、第一三共株式会社、日本化薬株式会社から奨学寄付金を得ているが、本研究との関連性はない。その他の著者に利益相関は認められない。

引用文献

- 1) Jain S, Vahdat LT: Eribulin mesylate. Clin Cancer Res 17: 6615-6622, 2011
- 2) Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, *et al.*: Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 377: 914-923, 2011
- 3) Aogi K, Iwata H, Masuda N, Mukai H, Yoshida M, Rai Y, Taguchi K, Sasaki Y, Takashima S: A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. Ann Oncol 23: 1441-1448, 2012
- 4) Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, Olivo MS, He Y, Dutcs CE, Cortes J: Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 33(6): 594-601, 2015
- 5) Blum JL, Twelves CJ, Akerele S, *et al.*: Impact of the Number of Prior Chemotherapy Regimens on Overall Survival (OS) Among Subjects with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Treated with Eribulin Mesylate: Results from the phase III EMBRACE Study. Cancer Research 70 (Suppl 2): P6-13-01, 2010
- 6) Twelves C: Survival Prolongation in Metastatic Breast Cancer: The Role of Nontaxane Microtubule Dynamics Inhibitors. Clinical Advances in Hematology &

- Oncology 9 (Suppl 20): 9-14, 2011
- 7) Yonemori K, Katsumata N, Uno H, *et al.*: Efficacy of weekly paclitaxel in patients with docetaxel-resistant metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 89: 237-241, 2005
- 8) Kuznetsov G, TenDyke K, Yu M, *et al.*: Antiproliferative effects of halichondrin B analog eribulin mesylate (E7389) against paclitaxel-resistant human cancer cells in vitro. *Molecular Cancer Therapeutics* 6 (Suppl): C58, 2007
- 9) Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA, Awada A: Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 148: 553-561, 2014
- 10) McBride A, Butler SK: Eribulin mesylate: a novel halichondrin B analogue for the treatment of metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 69: 745-755, 2012
- 11) Swami U, Chaudhary I, Ghalib MH, *et al.*: Eribulin - a review of preclinical and clinical studies. *Crit Rev Oncol Hematol* 81: 163-184, 2012
- 12) Cortes J, Awada A, Kaufman PA, *et al.*: Quality of life (QoL) in patients (pts) with locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with anthracyclines and taxanes who received eribulin mesylate or capecitabine: A phase III, open-label, randomized study. *Journal of clinical Oncology* 31 (15 Suppl): 1050, 2013

〈Regular Article〉

Utility of eribulin therapy for patients with metastatic or recurrent breast cancer

Yoshikazu KOIKE, Junichi KUREBAYASHI, Shiori SUGAWARA, Emi KISHINO,
Ryohei OGATA, Wataru SAITOH, Yusuke OHTA, Tetsumasa YAMASHITA,
Tsunehisa NOMURA, Yutaka YAMAMOTO, Katsuhiro TANAKA

Department of Breast Thyroid Surgery, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Eribulin is an anti-microtubule agent that uses a different mechanism of action to taxanes. Phase 3 clinical trials have shown that eribulin exerts life-prolonging effects in patients with metastatic or recurrent breast cancer. In order to investigate the utility of eribulin, we conducted a retrospective and observational study on 97 patients with metastatic and recurrent breast cancer who were treated in our institute between September 2011 and August 2017. The median age of the patients was 58 years (range: 35 – 81). The performance status was 1 in 64 patients. Five patients had stage IV disease, while 92 had recurrent disease. Sixty-four patients had estrogen receptor-positive tumors, 48 had progesterone receptor-positive tumors, and 78 had human epidermal growth factor receptor 2-negative tumors. The median number of regimens of previous chemotherapies was 2 (range: 0 – 9). Sixty-nine patients had visceral metastases, while 40 had liver metastases. The median number of cycles of eribulin therapy was 3.5 (range: 1 – 12). The median follow-up period was 10 months (range: 1 – 55). The best responses to therapy were a complete response in 0 patients, a partial response in 1, long-term stable disease in 27, stable disease in 16, progressive disease in 42, and unevaluable in 11. The clinical benefit rate (objective response rate + long-term stable disease rate) was 32%. The median time-to-treatment failure (TTF) was 13 weeks (range: 0 – 178). Median overall survival (OS) after the initiation of therapy was 15.5 months (range 0 – 55). The most frequent grade of neutropenia was 1, which was observed in 61 patients. Major non-hematological toxicities were nausea in 7 patients, liver dysfunction in 6, peripheral neuropathy in 5, and interstitial pneumonitis in 3. Univariate and multivariate analyses identified “no visceral metastasis” as the only predictive factor for TTF ($P = 0.0356$ for the multivariate analysis). The multivariate analysis revealed that “the presence of a clinical benefit by the therapy” ($P = 0.0008$) and “a performance status of 0 or 1” ($P < 0.0001$) were independent predictive factors for OS. Eribulin therapy for patients with metastatic or recurrent diseases provided clinical benefits for approximately 30% of patients. These results suggest that this therapy prolongs the OS of patients.

(Accepted on March 6, 2018)

Key words : Eribulin, Breast cancer, Efficacy, Adverse event, Predictive factor

Corresponding author
Junichi Kurebayashi
Department of Breast Thyroid Surgery, Kawasaki
Medical School 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192,
Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 462 1194
E-mail : kure@med.kawasaki-m.ac.jp