新薬紹介総説

新規乳がん治療薬エリブリン (ハラヴェン[®] 静注 1 mg) の抗腫瘍メカニズムと臨床効果

小山 則行, 徳永 武志, 小笠原若菜, 村上 美幸, 山下 雄次

要約: エリブリンはクロイソカイメンから発見された抗がん物質ハリコンドリンBの誘導体である。微小管阻害薬であるが従来の類薬とは異なり、微小管の重合部位に選択的に高親和性に結合し微小管を阻害する。細胞周期のG2/M期でがん細胞の増殖を停止させアポトーシスを誘導する。エリブリンの *in vitro* の検討では、様々ながん細胞の増殖を阻害し、*in vivo* における検討では、乳がん、大腸がん、黒色腫、卵巣がんのモデルにおいて、腫瘍の進展を抑制し縮小させることが確認されている。エリブリンは、国内第Ⅱ相試験において化学療法治療歴のある転移乳がん患者に対し奏効率 21.3%の有効性が確認された。有害事象で発現率が高かったのは、白血球減少症、好中球減少症、脱毛症、リンパ球減少症などであった。海外の第Ⅲ相試験 (EMBRACE 試験) では、既存の薬剤からなる主治医選択治療群との比較において、全生存期間の有意な延長が確認された。また末梢神経障害の発現が少ないという特徴も、臨床試験と基礎研究を通じて明らかになった。エリブリンの排泄は主に糞便中であり 78.6%が未変化体であった。CYP3A4 などの代謝酵素の影響を受けにくいこと、他剤との併用のリスクは少ないと思われた。エリブリン投与では、過敏症に対する抗アレルギー薬等の前投与が不要である。水溶液のバイアルにて医療機関に提供され、必要量をそのまま投与または希釈後に点滴投与が可能である。投与時間が2~5分と非常に短いこととあわせ、患者、医療従事者への負担が極めて少ない、製剤上の優れた性質を有した薬剤と言える。エリブリンは抗がん剤の前治療の少ない患者において、有効性だけでなく延命にもより貢献できることが示され、今後はより早期の乳がんに対する効果の検証が進められるであろう。

はじめに

わが国の死亡率におけるがんの割合は極めて高く、平成 21 年 (2009 年) にはがんによる死亡数は 344,105 人、死因の第一位であり全死亡者数の約 3 割を占めるに至った。このうち乳がんによる女性の死亡数は 11,918 人であり、女性のがんの死亡率としては大腸、肺、胃、膵臓について 5 番目に多いがんである (1)。日本人の女性で乳がんにかかる人は年々増加し罹患者数は年 5 万人以上であり、女性では最も発病頻度の高いがんとなっている。再発を繰り返すことが多く、現存する薬物療法では完全な治癒は困難である。患者の治療の目的は延命と生活の質 (QOL) の改善であり、有効性に優れ、患者の QOL を落とさない忍容性の高い治療法が求められている。

エリブリン (E7389, 商品名ハラヴェン[®]) は、海綿動物クロイソカイメンから発見された抗がん物質ハリコンドリンBの誘導体である。ハリコンドリンBの活性部位の合成経路が確立され、その誘導体エリブリンが創出された。2010 年 3 月 30 日に日本、アメリカ、ヨーロッパの 3 極にて「手術不能または再発乳がん」に対する治療薬として同日申請され、同年 11 月にアメリカ、2011 年 3 月にヨーロッパ、4 月に日本でも承認された。抗がん剤は海外から何年も遅れて日本で承認されることが多い (ドラッグラグ)。しかしエリブリンの場合は、欧米から大きな遅れを生じることなく、日本でも使えるようになった意義は大きい。

本稿ではまず、エリブリンが創出された経緯と作用メカニズムを紹介し、臨床研究において確認された抗腫瘍効果と有用性について解説する。

キーワード: ハリコンドリン B, 微小管重合阻害, 細胞周期, アポトーシス, 手術不能または再発乳がん
エーザイ株式会社 エーザイジャパン オンコロジー領域部 (〒112-8088 東京都文京区小石川 5-5-5)

E-mail: n2-koyama@hmc.eisai.co.jp 原稿受領日: 2011 年 8 月 22 日, 依頼原稿

Title: Anti-tumor mechanism and clinical efficacy of Eribulin (Halaven[®]), a new microtubulin inhibitor approved for treatment of metastatic breast cancer. Author: Noriyuki Koyama, Takeshi Tokunaga, Wakana Ogasawara, Miyuki Murakami, Yuji Yamashita

1. ハリコンドリン B の発見とエリブリンの創生

ハリコンドリン B は 1986 年に、三浦半島油壺の海岸にて採取された希少種の海綿動物 *Halichondria okadai* (クロイソカイメン) から平田, 上村ら (名古屋大理学部: 当時) により初めて単離され, *in vitro* 抗腫瘍作用が報告された(2). ハリコンドリン B の優れた抗腫瘍作用は注目されたが, 複雑な化学構造を持つハリコンドリン B の供給が極めて困難であり, 臨床開発は困難と思われた. しかしその後, 1992 年にハリコンドリン B の全合成が報告され, また 1992 年より岸ら (ハーバード大) および Eisai Research Institute of Boston, Inc. (ERI) によりハリコンドリン B 誘導体合成による新規抗がん剤開発へのアプローチが開始された.

その後, ハリコンドリン B の活性部位が同定され, 化学的ならびに生物学的に至適化されたエリブリン (E7389) の全合成に成功した(3, 4). ハリコンドリン B とエリブリンの構造を図 1 に示す. ハリコンドリン B の抗腫瘍作用は大環状ケトン構造にあることが見出され, その誘導体としてエリブリンが創出された. エリブリンの分子構造は 19 の不斉炭素を含み, 理論上の光学異性体は 50 万以上存在する. 60 以上の各合成プロセスにおいて反応条件が詳細に検討された結果, 高純度の化合物を工業的に製造することに成功した.

2. エリブリンの基礎研究

1) エリブリンの微小管への結合と阻害

エリブリンは微小管阻害薬である. パクリタキセル, ドセタキセルなどの微小管阻害薬は, 乳がんを始め多くのがんの治療において高い治療効果が報告されている. エリブリンも従来の微小管阻害薬と同様に, 細胞周期の G2/M 期で増殖を停止させ, がん細胞にアポトーシスを誘導する. しかし近年の研究で, エリブリンの微小管への結合や阻害様式は従来の微小管阻害薬と

は全く異なることが明らかになった.

微小管は α と β のサブユニットから構成され, $\alpha \beta$ のチューブリン 2 量体が集合して微小管が形成される過程を重合, 微小管がチューブリンに戻る過程を脱重合という (図 2). 重合が進行している側を伸長端または (+) 端, 脱重合が進行している側を短縮端または (-) 端と呼ぶ.

微小管阻害薬は, 微小管のどの部位に結合するかでその阻害様式が区別される (図 3). パクリタキセルなどのタキサンは微小管の内側に広範に結合し, 微小管に異常な重合を促進することで, 微小管の進展, 脱重合による短縮を阻害する. ビンブラスチン, ビンクリスチン, ビノレルビンなどのビンカルカロイドは微小管の外側に結合し, 微小管の重合と脱重合を阻害する. 一方エリブリンは, 微小管の伸長端だけに結合し (図 2, 3), 微小管重合だけを阻害し脱重合は阻害しない.

エリブリンは微小管の重合部位だけに選択的に, 高親和性に結合するため, 極めて少ない分子数で微小管を阻害することができる. 2 つの微小管あたりに 1 分子のエリブリンが結合すれば微小管重合を 50% 抑制

図2 エリブリンの微小管阻害のメカニズム

図1 ハリコンドリン B の発見とエリブリンの創出

図3 微小管阻害薬の微小管への結合部位の違い

表1 ヒトがん細胞株に対するエリブリン、ビンブラスチン、パクリタキセルの増殖阻害作用

細胞株*	増殖阻害, IC ₅₀ (nM) ± SE		
	ER-086526**	ビンブラスチン	パクリタキセル
MDA-MB-435	0.09 ± 0.01	0.59 ± 0.02	2.5 ± 0.34
COLO 205	0.71 ± 0.05	2.4 ± 0.20	7.8 ± 1.5
DLD-1	9.5 ± 1.0	7.3 ± 0.74	19 ± 2.3
DU 145	0.91 ± 0.06	3.6 ± 0.92	9.4 ± 3.0
LNCaP	0.50 ± 0.03	1.8 ± 0.15	3.8 ± 0.58
LOX	1.4 ± 0.31	3.2 ± 0.39	7.3 ± 0.43
HL-60	0.90 ± 0.24	2.6 ± 0.64	4.3 ± 1.3
U937	0.43 ± 0.02	4.0 ± 2.0	3.9 ± 2.0

*MDA-MB-435: 乳がん, COLO 205 および DLD-1: 大腸がん, DU 145 および LNCaP: 前立腺がん, LOX: 黒色腫, HL-60: 骨髄性白血病細胞, U937: リンパ腫. **エリブリンメシル酸塩のフリー体. (文献9より転載)

でき、この結合は強固で不可逆的であることが報告されている(5,6). 最近の解析では、エリブリンはβチューブリンのGDP/GTP結合部位の近傍に結合すること、微小管重合調節因子 stathmin のβチューブリンへの結合を阻害することが明らかにされた(7,8). このようにエリブリンは、微小管重合の限られた部位にだけ強く結合することから、後述するように、従来の微小管阻害薬に比べ非常に低濃度にて抗腫瘍作用を発現するものと考えられている.

2) エリブリンの抗腫瘍作用

エリブリンは in vitro で、乳がん、大腸がん、前立腺がん、黒色腫、骨髄性白血病細胞、リンパ腫の培養実験において、低濃度から強い抗腫瘍作用を示した(9)(表1). 増殖阻害のIC₅₀は多くの細胞で1 nM以下であった. ヒト乳がん細胞株MDA-MB-435細胞に対する増殖阻害活性の検討では、比較に用いたビンブラスチンの約6.5倍、パクリタキセルの約28倍、阻害活性が強いことが明らかになった(表1).

また、in vivo における検討でも、エリブリンは著明な抗腫瘍作用を示した(9)(図4). 乳がん、大腸がん、黒色腫、卵巣がんの細胞株をヌードマウス皮下に移植したモデルにエリブリンを投与したところ、腫瘍の進展を抑制し高投与量では腫瘍を縮小させ、投与終了後も長期にわたってその作用は持続した. その作用は比較に用いたパクリタキセルと同等以上であった.

3) エリブリンのチューブリン重合阻害と紡錘体形成抑制作用

ヒト乳がん細胞(MCF7細胞)を用い、エリブリン1 nM存在下での微小管の変化を経時的に観察した. その結果、細胞増殖を50%抑制する濃度(IC₅₀)である1 nMのエリブリンは、微小管伸長の速度ならびに程度を抑制したが、微小管短縮や脱重合には影響を及ぼさなかった(10,11)(表2). 以上の結果よりエリブリンは、微小管重合を選択的に阻害し、細胞分裂に必要な紡錘体形成を阻害することで細胞分裂を停止させることが確認された.

図 4 ヒトがん細胞移植マウスにおけるエリブリンの抗腫瘍作用 (文献9より転載)

表2 エリブリンの微小管ダイナミクスに対する作用

	コントロール	エリブリン	変化率 (%)
伸長速度 (μm/min)	13.3 ± 0.4	9.7 ± 0.4*	-27
伸長の程度 (μm)	4.2 ± 0.3	2.1 ± 0.2*	-50
短縮速度 (μm/min)	26.3 ± 1.2	27.0 ± 1.2	ns
短縮の程度 (μm)	6.1 ± 0.5	5.1 ± 0.4	ns

(文献 10 より抜粋, 転載)

4) エリブリンによる細胞周期の停止とアポトーシス誘導作用

増殖状態にあるヒトリンパ腫細胞 (U937 細胞) をエリブリン存在下で培養し, 細胞周期分布を解析した. その結果, エリブリン添加により G1 期の細胞が減少し, G2/M 期細胞分裂を停止させることが示された (12). また, 初期アポトーシス (annexin V : 陽性, ヨウ化プロピジウム : 陰性) は処置後 8 時間, 後期アポトーシス (annexin V : 陽性, ヨウ化プロピジウム : 陽性) は処置後 12 時間で出現し, 22 時間後に最大となった. エリブリンのアポトーシス作用は時間依存的であることが示唆された (図 5).

5) パクリタキセル耐性株に対するエリブリンの増殖阻害作用

エリブリンの阻害メカニズムを明らかにするため,

パクリタキセル耐性株に対するエリブリンの作用を検討した (表 3). ヒト卵巣がん細胞 1A9 と β チュブリン変異を有するパクリタキセル耐性細胞 (1A9PTX10 細胞および 1A9PTX22 細胞) を用いた検討では, IC₅₀ の比較において耐性株の増殖阻害にはパクリタキセルが親株 1A9 の 14 倍, 16 倍の高濃度を必要であった. 一方エリブリンは, 親株 1A9 と同程度の投与量で耐性株の増殖を阻害することが明らかになり, パクリタキセルとは異なる阻害様式を有することが示唆された.

臨床においては, β チュブリンの様々な変化がパクリタキセルの耐性化の原因になっていると報告されている. エリブリンはこのような細胞にも効果があることが期待され, 今後の臨床評価の課題と言える.

図5 エリブリンのアポトーシス誘導作用 (文献 12 より転載, 一部改変)

表3 パクリタキセル耐性株に対するエリブリンの増殖阻害作用

	増殖阻害活性 (IC ₅₀ 値: nM)		
	1A9 (親株)	1A9PTX10 (耐性株)	1A9PTX22 (耐性株)
パクリタキセル	4.73 ± 1.08	68.3 ± 10.1	77.0 ± 1.5
エリブリンメシル酸塩	1.36 ± 0.26	1.68 ± 0.15	1.62 ± 0.05

3. エリブリンの臨床開発

1) 国内第Ⅰ相試験

日本人の固形がん患者を対象に, 21 日間を 1 サイクルとして, 1 および 8 日目にエリブリンを静脈内投与し, 21 日目まで休薬するスケジュールで実施された (13). 固形がん患者 15 例が登録され, 初回投与量の 0.7 mg/m² から 1.0 mg/m², 1.4 mg/m² および 2.0 mg/m² まで増量した. DLT は, 1.4 mg/m² で 2/6 例, 2.0 mg/m² で 3/3 例に発現し, 好中球数減少および発熱性好中球減少症であった. 第Ⅱ相試験への RD (推奨用量) は 1.4 mg/m² と推定された. 腫瘍縮小効果は, 1.4 mg/m² で 3 例 (非小細胞肺癌 2 例, 頭頸部がん 1 例) に PR (部分奏効) が認められた.

2) 国内第Ⅱ相試験

海外で実施された乳がんを対象とした第Ⅱ相試験において有効性が認められたのを受け, 本試験が実施された. 本試験では, アンスラサイクリンおよびタキサンを含む前化学療法を受けている日本人の進行または再発乳がん患者 81 例に, エリブリンが投与された (14). 投与サイクル数の中央値は 5 サイクルであり, 7 サイクル以上投与された被験者は 27 例 (33.8%) であった.

有効性の解析において, 判定委員会の判定による奏効例 (完全奏効 CR と部分奏効 PR の合計) は 17 例 (いずれも PR 例) であり, 奏効率は 21.3% であった. また, 臨床的有用例 (CR+PR+6 ヶ月以上の疾患安定

SD) は 22 例 (27.5%) であった. 無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 112 日間, 全生存期間 (OS) の中央値は 337 日であり, 良好な結果であった.

発現率が高かった有害事象は, 白血球減少症 98.8% (80/81 例), 好中球減少症 98.8% (80/81 例), 脱毛症 58.0% (47/81 例), リンパ球減少症 54.3% (44/81 例) であった. 好中球数減少を発現した症例では, 好中球数の最低値が発現するまでの期間は投与開始 14 日後, その 7 日後に回復することが確認された.

3) 海外第Ⅲ相試験

化学療法治療歴のある転移乳がん患者に対して, 生存期間を延長できる治療法が強く求められている. 化学療法治療歴のある局所再発あるいは転移乳がん患者を対象として, エリブリン治療と主治医選択治療群との比較において, 延命効果を検討する EMBRACE 試験 (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) が行われた (15). EMBRACE 試験は, アンスラサイクリンおよびタキサンの両剤を含む, 再発後 2~5 レジメンの化学療法の治療歴を有する局所再発または転移乳がん患者を対象とした無作為化第Ⅲ相試験である. 本試験では, 試験を実施した地域や登録時期において, 全対象患者に対してベストであると医師が判断した治療 (単剤の化学療法, 内分泌療法など) をあらかじめ選択しておき, 無作為割り付け時には, 主治医選択治療群にはその選ばれた治療を, エリブリン群にはエリブリン治療 (1.4 mg/m² を 2~5 分で静注, day 1, 8 投与: 3 週 1 サイ

クル)を実施した。割り付けは、エリブリン群と主治医選択治療群で、2:1の割合で行った。

適格患者762例を、エリブリン群508例あるいは主治医選択治療群254例に割り付けた(図6)。エリブリン群と主治医選択治療群の患者背景に偏りは認められず、年齢中央値は55.0歳(27~85歳)であった。前化学療法レジメン数の中央値は4レジメン(範囲1~7レジメン)であった。主治医選択治療群においては、96%の患者が何らかの化学療法による治療を受けた。頻度の高い順にビノレルビン、ゲムシタビン、カペシタビン、タキサン系薬剤、アンスラサイクリン系薬剤などであった。生物学的製剤単独または緩和療法は選択されなかった。

主要評価項目である全生存期間の評価において、エリブリン投与群は主治医選択治療群と比較し全生存期間を2.7ヵ月間延長した(図7)。全生存期間の中央値はエリブリン群13.2ヵ月、主治医選択治療群10.5ヵ月、 $P=0.014$ であった。

副次評価項目である無増悪生存期間は、治験責任医

師による評価では、エリブリン群3.6ヵ月、主治医選択治療群2.2ヵ月であり、エリブリン群で有意な延長がみられた($P=0.002$)。独立評価委員会による評価では、画像評価によるPD(progressive disease: 疾患進行)の判定が困難であった症例が打ち切りとされ、解析対象症例数が減少したため有意とはならなかった($P=0.137$)。奏効率は、独立評価委員会による評価において、エリブリン群12%、主治医選択治療群5%であり、エリブリン群で有意に高かった($P=0.002$)。

エリブリン群において頻度が高かった有害事象(全Grade)は、無力症/疲労54%、好中球減少症52%、末梢神経障害35%、悪心35%、便秘25%、白血球減少症23%などであり、この他に脱毛症が45%に発現した。本試験での有害事象の集計は、抗がん剤の休薬や支持療法を含む何らかの処置を必要とした事象だけを集計したため、国内第Ⅱ相試験に比べ発現頻度は低く集計されている。エリブリン群において投与中止に至った有害事象で、最も多いのは末梢神経障害5%であった。主治医選択治療群において頻度が高かった有

図6 EMBRACE試験における症例の割付と投与薬剤 (文献15より転載)

図7 EMBRACE試験のエリブリン群と主治医選択治療群の全生存期間の比較 (文献15より転載、一部改変)

害事象（全 Grade）は、無力症／疲労 40%，好中球減少症 30%，悪心 28%，貧血 23%，便秘 21% などであった。

以上の結果より、化学療法治療歴のある転移乳がん患者に対して、エリブリンによる治療は、主治医選択治療群に比べて全生存期間を有意に延長した。また今回の結果は、従来の試験デザインに対する新たなチャレンジであり、多くの化学療法治療歴のある乳がん患者に対する新規薬剤の評価において、全生存期間の延長が現実的で達成しうる目標であることが示唆された。

4) 前治療が少ない患者におけるエリブリンの有効性

多くの乳がん患者は、術前療法、術後療法、進行再発後の治療として複数の抗がん剤治療を受けている場合が多い。エリブリンの第Ⅲ相試験（EMBRACE 試験）では、化学療法前治療数は中央値で 4 レジメンであった。本試験の有効性を、化学療法前治療数（2～3 レジメン，4～5 レジメン）別に層別解析を行うと、いずれの群においてもエリブリン群の全生存期間が主治医選択治療群に比べ長いことが示されたが、前治療数が 3 以下の短い症例において統計的に有意に、エリブリンが主治医選択治療群に比べ生存期間を延長することが示唆された。

国内第Ⅱ相試験では、EMBRACE 試験に比べると化学療法前治療が少ない患者で実施されている（中央値 3 レジメン）。本試験では進行再発後の前治療歴別の層別解析を行ったところ、進行再発後の化学療法前治療数が 0～1 の群で奏効率が高いこと、0～1 および 2 の群で PFS が長いことが報告されている（表 4）。腫瘍縮小効果の解析では、進行再発後の前治療歴が 0～1 の患者では 2～3 の群に比べ、腫瘍縮小率が極めて大きいことが示された（図 8）。

これらの層別解析の結果より、エリブリンによる治療では、化学療法前治療数が少ない患者において、より高い有効性が期待でき、患者の延命により貢献できると期待される。

5) 末梢神経障害の発現頻度

エリブリンの臨床試験において末梢神経障害が報告されたが、その頻度は従来の微小管阻害薬に比べ極めて低い結果であった。国内第Ⅱ相試験では、手足のし

びれなど感覚性末梢神経障害は全 Grade で 21.0%，海外の第Ⅲ相試験（EMBRACE 試験）でも 12.3% であり、タキサンでの発現が 60～70% であることと比較し頻度は少ないことが確認された。

抗がん剤による末梢神経障害には、神経軸索の微小管阻害に起因する軸索障害（axonopathy）と、DNA 阻害に起因する神経細胞障害（neuronopathy）に分けられ、微小管阻害薬は前者に、プラチナ系抗がん剤は後者に分類される。前述のように、タキサンは微小管に異常な重合を引き起こし、末梢神経を広範囲にわたり損傷する。一方エリブリンは微小管重合が起こっている部位のみに選択的に結合し神経障害部位も局所に限定されることから、末梢神経障害が軽微であると考えられている。

最近のマウスを用いた基礎研究においても、エリブリンでは末梢神経障害が起こりにくいことが確認された(16)。マウスに MTD（最大耐量）までのエリブリンを投与し、尾部の神経伝導速度を測定した結果、MTD までの投与量でエリブリンは神経伝導速度に影響を与えなかった。また病理学的にも神経変性が軽度であることも確認された。比較に用いたパクリタキセルでは神経伝導速度の低下と神経変性が認められた。

6) エリブリンの薬物動態

エリブリンの薬物動態が検討された。エリブリンの薬物動態は 3 相性の消失推移を示した。エリブリンの分布は比較的大きく、クリアランスは小さい傾向にあった（表 5）。半減期は 1.4 mg/m^2 以下の投与量では約 40 時間であった。8 日目の投与においても同様の結果であった。

肝機能障害を有するがん患者におけるエリブリンの血漿中濃度の検討が行われた。固形がん患者 17 例を肝機能によって 3 分類し（正常，軽度肝機能障害：Child-Pugh A，中等度肝機能障害：Child-Pugh B），それぞれにエリブリンを静脈内投与したとき、肝機能の低下に伴い、クリアランスの低下、半減期の延長、投与量で補正した AUC の増加および $C_{\max}$ の増加が認められた。この結果を受け、肝機能が低下している症例では投与量の減量が推奨され、投与開始前の患者のアルブミン、血清ビリルビンなどの肝機能の指標を十分

表 4 国内第Ⅱ相試験における進行再発後の化学療法前治療数別の有効性（文献 14 より転載）

	レジメン数	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (日)	全生存期間 (日)
進行再発後の 化学療法前治療数	0～1	36.0	112	443
	2	14.7	121	344
	3	14.3	57	222

図8 進行再発後の化学療法前治療数別の腫瘍縮小効果
エリブリン投与後の各症例における最大縮小率を、前治療数 0～1 の症例と 2～3 の症例にて比較した。前治療歴が 0～1 の症例では、有効性が高いことに加え、腫瘍縮小率が極めて大きいことが示された。カラムの色は最良総合評価 (best overall response) を示す。白：PR (partial response, 部分奏効)、灰色：SD (stable disease, 疾患安定)、黒：PD (progression disease, 疾患進行)。

表5 エリブリンの血漿中濃度推移 (文献 13 より転載)

	0.7 mg/m ² (n=3)	1.0 mg/m ² (n=3)	1.4 mg/m ² (n=6)	2.0 mg/m ² (n=3)
C _{max} (ng/mL)	288.5 ± 43.0	380.6 ± 52.9	519.4 ± 107.2	717.6 ± 104.3
AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	299.2 ± 124.5	379.6 ± 65.2	672.7 ± 113.7	1,370.1 ± 282.2
t _{1/2} (h)	36.4 ± 11.2	42.9 ± 10.9	39.4 ± 8.3	59.9 ± 13.4
CL (L/h/m ²)	2.31 ± 0.88	2.37 ± 0.39	1.89 ± 0.33	1.32 ± 0.25
V _{ss} (L/m ²)	73.7 ± 28.3	94.4 ± 8.8	76.3 ± 19.2	86.7 ± 21.8

に確認する必要がある。

固形がん患者 6 例に ¹⁴C-エリブリン酢酸塩を単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに投与した放射能の 8.9% が尿中、77.6% が糞便中に排泄された。また、排泄された放射能のうち 78.6% が未変化体であった。代謝酵素の関与が検討されたが、エリブリンの代謝には CYP3A4 などの関与は乏しく、CYP3A4 に影響する他剤との併用で薬物動態が大きく変動するリスクは低いと思われた。

トランスポーターの解析の結果、エリブリンは P-糖

タンパク質 (Pgp) にて排出されることが明らかになった(17)。Pgp の欠損したマウスでは、エリブリンの経口吸収が増大し、脳への移行性が上昇した。

4. エリブリンの物理化学的性状、投与液の調製と投与方法

エリブリンは、水、エタノールに溶けやすく、5%エタノールを含む水溶液の注射剤である。1 mg バイアル (2 mL) 中にはエリブリン 1.0 mg (メシル酸塩として)、無水エタノール 0.1 mL および注射用水が含まれ

る。バイアルの保管は室温で行い、溶液または生理食塩水に希釈し、2分から5分で点滴または注射にて静脈内に投与する。調製後は、室温保存では6時間以内に、冷蔵保存では24時間以内に投与する。希釈して点滴する場合には生理食塩水を使用し、5%ブドウ糖溶液等は使用しない。

抗がん剤では、水溶性が低い薬剤では、可溶化のために界面活性剤や高濃度の有機溶媒が使用されるため、アルコールに酔う危険や、溶媒に対するアレルギーショックを和らげるための前投与が必要である。エリブリンは水溶性であり、抗アレルギー薬等の前投与が不要である。また、エリブリン1回の投与で使用されるアルコールは約0.2 mLであり、パクリタキセルを投与する際の約50分の1である。水溶液のバイアルにて医療機関に提供され、必要量をそのまま注射または希釈後の点滴投与が可能であり、凍結乾燥品を溶解する手間を省略できる。投与時間が2～5分と非常に短いこととあわせ、患者、医療従事者への負担が極めて少ない、製剤上の優れた性質を有した薬剤と言える。

おわりに

エリブリンは新規な作用機序により微小管を阻害し、がん細胞の増殖を抑制し腫瘍を縮小させる抗がん剤である。治療抵抗性乳がんに対して有効な化学療法が切実に求められているが、エリブリンが頻回の治療歴のある転移乳がんに対して、既存の薬剤からなる主治医選択治療群との比較において、全生存期間を有意に延長したことは、転移乳がんの治療において非常に意義

が深い。

乳がんにおいては、微小管阻害薬を始め多くの薬が使われているが、使う薬剤の選択や順序の決定において、標準的な方法は確立されていない。エリブリンの臨床試験において、前治療の少ない患者に使われた方が有効性だけでなく患者の延命にもより貢献できることが明らかにされた。今後はより早期の乳がんに対するエリブリンの効果の検証が進められるであろう。また、エリブリンの臨床効果と相関するバイオマーカーの研究が基礎と臨床の双方から進められている。他剤との併用療法、毒性のマネジメントなどの検討が進められる過程で、乳がんにおけるエリブリンの最も適した使われ方が明らかにされるであろう。近年さらに肺がんや肉腫に対する有効性が確認され、臨床開発が進められており今後の展開が期待される。

文 献

- 1) 国立がん研究センター. がん情報サービス.
- 2) Bai RL, et al. J Biol Chem. 1991;266:15882-15889.
- 3) Ledford H. Nature. 2010;468:608-609.
- 4) Jackson KL, et al. Chem Rev. 2009;109:3044-3079.
- 5) Smith JA, et al. Biochemistry. 2010;49:1331-1337.
- 6) Towle MJ, et al. Cancer Res. 2011;71:496-505.
- 7) Alday PH, et al. Biochemistry. 2009;48:7927-7938.
- 8) Bai R, et al. J Chem Inf Model. 2011;51:1393-1404.
- 9) Towle MJ, et al. Cancer Res. 2001;61:1013-1021.
- 10) Jordan MA, et al. Mol Cancer Ther. 2005;4:1086-1095.
- 11) Okouneva T, et al. Mol Cancer Ther. 2008;7:2003-2011.
- 12) Kuznetsov G, et al. Cancer Res. 2004;64:5760-5766.
- 13) Mukohara T, et al. Invest New Drugs. In press.
- 14) Aogi K, et al. Ann Oncol. In press.
- 15) Cortes J, et al. Lancet. 2011;377:914-923.
- 16) Wozniak KM, et al. Cancer Res. 2011;71:3952-3962.
- 17) Taur JS, et al. Xenobiotica. 2011;41:320-326.