目次

2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 3
2.4.3 総括及び結論 4
2.4.4 参考文献一覧 4

非臨床試験の概括評価の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
CR	complete response	完全奏効
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IP	intraperitoneal	腹腔内
IV	intravenous	静脈内
MCR	maintained complete response	完全奏効持続
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCI	National Cancer Institute	
PPTP	Pediatric Preclinical Testing Program	小児非臨床試験プログラム
Q4D×3	every 4 days for a total of 3 injections	4 日に一回，計 3 回
Q7D×2	once per week for 2 weeks	週一回，2 週間

2.4 非臨床試験の概括評価

エリブリンメシル酸塩は，クロイソカイメンから単離されたハリコンドリン B（Hirata Y and Uemura D, 1986）の合成誘導体であり，新規メカニズムに基づく微小管ダイナミクス阻害剤である。本薬は国内で 2011 年 4 月に手術不能又は再発乳癌の効能・効果で承認され，既に世界 50 ヵ国以上（2015 年 6 月時点）において乳癌患者に対する治療薬として承認されている。本申請は，エリブリンメシル酸塩の医薬品製造販売承認事項に効能・効果として，「悪性軟部腫瘍」を追加するための承認事項一部変更承認申請である。

微小管は主にチューブリン分子からなる管状の構造体であり，チューブリンの重合（伸長）と脱重合（短縮）の繰り返し（微小管ダイナミクス）により，細胞内骨格の主要な構成要素として細胞形態の維持や細胞運動に関与し，また有糸分裂時には紡錘体を形成して染色体の分裂移動等に重要な役割を担う。エリブリンは微小管の伸長端に結合することで，微小管ダイナミクスに対して伸長のみを阻害し短縮を妨げないことにより（Smith JA, et al., 2010），微小管を生理機能のないチューブリン凝集塊に至らしめる。エリブリンはこの機序により細胞分裂が盛んながん細胞に対しては，紡錘体形成を妨げ細胞周期を G2/M 期で停止させることにより，アポトーシスによる細胞死を誘導する（Towle MJ, et al., 2001; Towle MJ, et al., 2011）。最近の研究によりエリブリンには腫瘍組織内の微小血管をリモデリングすることで腫瘍内血流を改善し，がん悪性化の要因となる低酸素状態を緩和する作用（Funahashi Y, et al., 2014），また浸潤転移能など悪性度の高いがん細胞がもつ間葉系のフェノタイプを悪性度の低い上皮系の性質に変換する作用（Yoshida T, et al., 2014）も示唆されている。したがって，エリブリンは，有糸分裂阻害作用に加え，がん細胞の悪性形質の抑制により，様々ながん腫に対し抗腫瘍効果を発揮することが期待される。

2.4.1 非臨床試験計画概略

エリブリンメシル酸塩のヒト悪性軟部腫瘍に対する効力を裏付ける試験として以下の in vitro 及び in vivo 試験が実施された。

効力を裏付ける試験；
- ヒト悪性軟部腫瘍細胞株に対する直接細胞増殖抑制作用（in vitro）
- ヒト悪性軟部腫瘍細胞株皮下移植マウスモデルに対する抗腫瘍効果（in vivo）

副次的薬理試験，安全性薬理試験，薬物動態試験，毒性試験については新たな試験を実施していない。

2.4.2 薬理試験

米国 National Cancer Institute（NCI）の小児非臨床試験プログラム（PPTP：Pediatric Preclinical Testing Program）の一環として実施された in vitro 試験において，エリブリンメシル酸塩は横紋筋肉腫 4 種類，横紋筋様肉腫 2 種類，ユーイング肉腫 4 種類の細胞株の細胞増殖を，それぞれ IC_{50} 値の中央値 0.14，0.27，0.14 nmol/L で抑制した。また，別途実施された PPTP in vitro 試験において 20 種類のユーイング肉腫細胞株（前述の 4 種類を含む）の細胞増殖を IC_{50} 値の中央値 0.38 nmol/L で抑制した。エリブリンメシル酸塩は MES-SA ヒト子宮肉腫細胞株の細胞増殖を IC_{50} 値 1.99 nmol/L で抑制した。

エリブリンメシル酸塩のヒト各種悪性軟部腫瘍細胞株（SK-LMS-1 平滑筋肉腫，A673 ユーイング肉腫，HT-1080 線維肉腫）皮下移植マウスモデルにおける in vivo 抗腫瘍効果を評価した。

SK-LMS-1 移植モデルにおいてエリブリンメシル酸塩（0.19～1.5 mg/kg）の静脈内（IV），週 1 回 2 週（Q7D×2）投与は用量依存的に腫瘍増殖を抑制し，うち 0.75 及び 1.5 mg/kg では有意な増殖の遅延が認められた。A673 移植モデルにおけるエリブリンメシル酸塩（0.875～3.5 mg/kg，IV，Q7D×2）の投与，また HT-1080 移植モデルにおけるエリブリンメシル酸塩（1.27 及び 1.69 mg/kg，IV，4 日に 1 回計 3 回 [Q4D×3] ）の投与は，いずれも腫瘍増殖をほぼ完全に抑制し，HT-1080 移植モデルにおいては，投与群の半数以上の個体で完全奏効（CR，腫瘍体積が測定限界以下にまで縮小）がみられた。いずれの用量もそれぞれのモデル及び投与スケジュールでの最大耐用量（MTD）以下であった。

また米国 NCI PPTP の一環として実施された in vivo 試験において，エリブリンメシル酸塩の 1 mg/kg 投与（腹腔内 [IP]，Q4D×3 投与を 21 日以降 1 回繰り返し，MTD 以下）は，11 種類のヒト悪性軟部腫瘍細胞株の皮下移植マウスモデルのうち，8 種類（5 種類のユーイング肉腫モデルのうち 4 種類，4 種類の横紋筋肉腫モデルの全て）に対し完全奏効持続（MCR）あるいは CR，また 1 種類のユーイング肉腫モデルに対し腫瘍増殖遅延を伴う抗腫瘍効果を示した。このうち 4 種類（ユーイング肉腫モデル 2 種類，横紋筋肉腫モデル 2 種類）を選択して，エリブリンメシル酸塩の用量を 0.25，0.5，1 mg/kg と変化させたところ，3 種類のモデルでは 0.25 あるいは 0.5 mg/kg 以上の用量で MCR あるいは CR が認められた。

2.4.3 総括及び結論

米国 NCI PPTP の一環として実施された in vitro 試験において，エリブリンメシル酸塩は横紋筋肉腫 4 種類，横紋筋様肉腫 2 種類，ユーイング肉腫 4 種類の細胞株の細胞増殖を，それぞれ IC_{50} 値の中央値 0.14，0.27，0.14 nmol/L で抑制した。また別途実施した PPTP in vitro 試験において 20 種類（前述 4 種を含む）のユーイング肉腫細胞株の増殖を IC_{50} 値の中央値 0.38 nmol/L で抑制した。エリブリンメシル酸塩は MES-SA ヒト子宮肉腫細胞株の増殖を IC_{50} 値 1.99 nmol/L で抑制した。以上よりエリブリンメシル酸塩は，各種ヒト悪性軟部腫瘍細胞株の in vitro 細胞増殖をサブナノモル～ナノモルの IC_{50} 値で抑制することが示された。

エリブリンメシル酸塩（サブミリグラム～ミリグラム/kg）の IV 投与（[Q7D×2] あるいは [Q4D×3]）は SK-LMS-1 平滑筋肉腫，A673 ユーイング肉腫，HT-1080 線維肉腫細胞株の in vivo 皮下移植マウスモデルにおいて，腫瘍増殖の遅延あるいは CR を含む抗腫瘍効果を示した。また PPTP の一環として実施された in vivo 試験において，エリブリンメシル酸塩（1 mg/kg）の IP 投与（Q4D×3 を 21 日以降 1 回繰り返し）は，11 種類のヒト悪性軟部腫瘍細胞株の皮下移植マウスモデルのうち，8 種類のモデル（5 種類のユーイング肉腫モデルのうち 4 種類，4 種類の横紋筋肉腫モデルの全て）に対し MCR あるいは CR，また 1 種類のユーイング肉腫モデルに対し腫瘍増殖遅延を伴う抗腫瘍効果を示した。このうち 4 種類のモデル（ユーイング肉腫モデル 2 種類，横紋筋肉腫モデル 2 種類）を選択して，エリブリンメシル酸塩の用量を 0.25，0.5，1 mg/kg と変化させたところ，3 種類のモデルでは 0.25 あるいは 0.5 mg/kg 以上の用量で MCR あるいは CR が認められた。いずれの抗腫瘍効果も MTD 以下の用量で認められた。

以上，エリブリンメシル酸塩は各種ヒト悪性軟部腫瘍細胞株を皮下移植したマウスモデルのほとんどにおいて忍容性と有意な抗腫瘍効果を示し，本薬がヒト悪性軟部腫瘍に対し有用である可能性を示した。

2.4.4 参考文献一覧

Funahashi Y, Okamoto K, Adachi Y, Semba T, Uesugi M, Ozawa Y, et al. Eribulin mesylate reduces tumor

microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. Cancer Sci. 2014;105(10):1334-42.

Hirata Y, Uemura D. Halichondrins–antitumor polyether macrolides from a marine sponge. Pure Appl Chem. 1986;58(5):701-10.

Smith JA, Wilson L, Azarenko O, Zhu X, Lewis BM, Littlefield BA, et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. Biochemistry. 2010;49(6):1331-7.

Towle MJ, Salvato KA, Budrow J, Wels BF, Kuznetsov G, Aalfs KK, et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. Cancer Res. 2001;61(3):1013-21.

Towle MJ, Salvato KA, Wels BF, Aalfs KK, Zheng W, Seletsky BM, et al. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions. Cancer Res. 2011;71(2):496-505.

Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T, Sato Y, Kuznetsov G, Xu S, et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. Br J Cancer. 2014;110(6):1497-505.