

は抗エストロゲン作用を示すが、子宮内膜や骨・心血管に対してはエストロゲン作用を示す。

フルベストラントは選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーター (Selective estrogen receptor downregulator : SERD) とよばれ、受容体におけるエストロゲンの活性阻害に加え、腫瘍内のエストロゲン受容体数を減少 (ダウンレギュレーション) させることによってエストロゲンのシグナル伝達を遮断し、この結果、他の腫瘍増殖経路を阻害するとされている。この特異的な作用機序は腫瘍の成長や転移を妨げるだけでなく、薬剤耐性を減らす可能性についても報告されている^{1,2)}。また、アゴニスト作用を伴わずに抗エストロゲン作用を発揮するため、SERM のような子宮内膜や骨・心血管に対する影響が少ないと考えられる。

当科では、2011年11月にフルベストラントが保険収載されてから閉経後進行再発乳癌患者に処方する機会が増えてきた。今回その臨床効果、安全性について検討し報告する。

1. 対象と方法

対象は2011年11月25日～2012年7月30日までに当科でフルベストラントの投与をうけた閉経後進行再発乳癌42例。電子カルテ上で症例を検索抽出し、その効果と安全性についてレトロスペクティブに検討を行った。ER, PgR, HER2の判定は全例免疫染色で行っており、ER, PgRについては2010年4月以前は陽性細胞占有率が10%以上のものを陽性とし、それ以降は陽性細胞占有率が1%以上のものを陽性とした。HER2の判定については免疫染色で2+だった場合にFISH検査を追加した。

フルベストラントの投与は全例、クラークの点 (上前腸骨棘と上後腸骨棘を結ぶ線上の外前1/3の部位) での筋肉注射についてトレーニングを受けた看護師が行った。フルベストラントは初回500 mg (250 mg ずつを両側の臀部に注射) を投与後、2週間ごとに2回、その後は4週間ごとに同様の500 mg の投与を行った。

治療効果判定は、投与開始から12週～16週に行い、CT画像をRECIST ver1.1に準じて評価し

た。評価病変が骨病変のみであった症例については骨シンチ上明らかな新病変をもってPDと判定し、それ以外はSDとした。副作用についてはカルテ記載をもとにCTCAE v4.0で評価を行った。

2. 結果

対象症例42例中、術後再発32例、初診時に遠隔転移を有するStage 4の症例が10例だった。術後再発例の初期治療時Stageは、Stage I 3例、Stage IIA 11例、Stage IIB 12例、Stage IIIA 1例、Stage IIIB 2例、不明が3例だった。フルベストラント開始時の平均年齢は66.5歳であり、全例閉経後であった。術後再発またはStage IV 症例初診からの観察期間の中央値は64.8カ月、フルベストラント開始からの観察期間の中央値は4.2カ月だった。

手術検体または針生検検体の免疫染色結果はER+/PgR+/HER2-が33例、ER+/PgR-/HER2-が8例、ER+/PgR+/HER2+が1例だった。

フルベストラント開始時の転移巣は、骨転移を有する症例が33例 (78.6%) と最多であり、骨転移のみの症例が6例だった。81%はなんらかの内臓転移を有しており、肝転移13例 (31%)、肺転移20例 (47.6%) だった (表1)。

アジュバントを除いたフルベストラント投与前の治療レジメン数を表2に示す。ホルモン療法のみが13例であり、29例は前レジメンに経口を含む化学療法を使用しており、20例がアンストラサイクリンおよびタキサン系抗がん剤の既治療例であった。フルベストラント投与前のホルモン療法は0レジメン1例 (アジュバント中の再発)、1レジメン6例、2レジメン12例、3レジメン10例、4レジメン7例、5レジメン6例だった (表3)。

90日以上経過観察期間を有する27例 (再発21例、Stage IV 6例) の治療成績は全体でComplete Remission (CR) 0例、Partial Response (PR) 3例、Stable Disease (SD) 16例 (Long SD >24週: 8例)、Progressive Disease (PD) 5例、未評価3例であり、奏効率 (RR) 11.1%、臨床的有用性 (CBR) 40.7%であった。このうち、再発21例ではCR 0例、PR 2例、SD 11例 (Long SD >24週: 4例)、PD 5例未評価3例でRR 9.5

表1 患者背景①

Baseline Characteristic	No	%
Age (mean)	66.5	
Recurrence disease	32	76
Stage IV	10	24
Hormone receptor/ HER2 status		
ER positive, PgR positive and HER2 negative	33	78.6
ER positive, PgR negative and HER2 negative	8	19
ER positive, PgR negative and HER2 positive	1	2.4
Disease sites at baseline		
Bone only	6	24.3
Any visceral disease*	34	81
Liver	13	31
Lung	20	47.6

*フルベストラント開始時に肺, 肝, 胸膜, 腹膜, 脳を含む中枢神経系に転移を認めた症例

表2 患者背景②

Previous treatment (without adjuvant therapy)	No	%
Endocrine therapy only	13	31
Endocrine and Chemotherapy	29	69

表3 患者背景③

Previous endocrine treatment (without adjuvant therapy)	No	%
Regimen number		
0	1	2.4
1	6	14.3
2	12	28.6
3	10	23.8
4	7	16.7
5	6	14.3

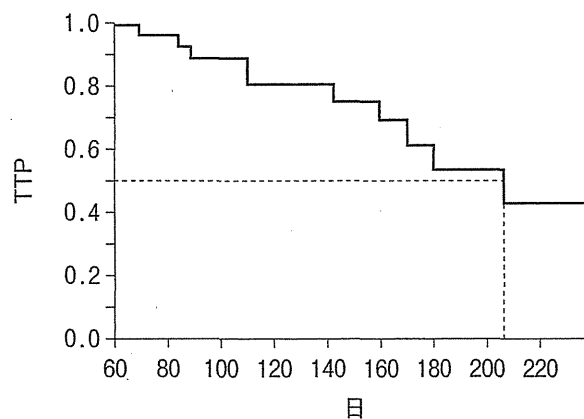


図1 Time to progression (TTP)

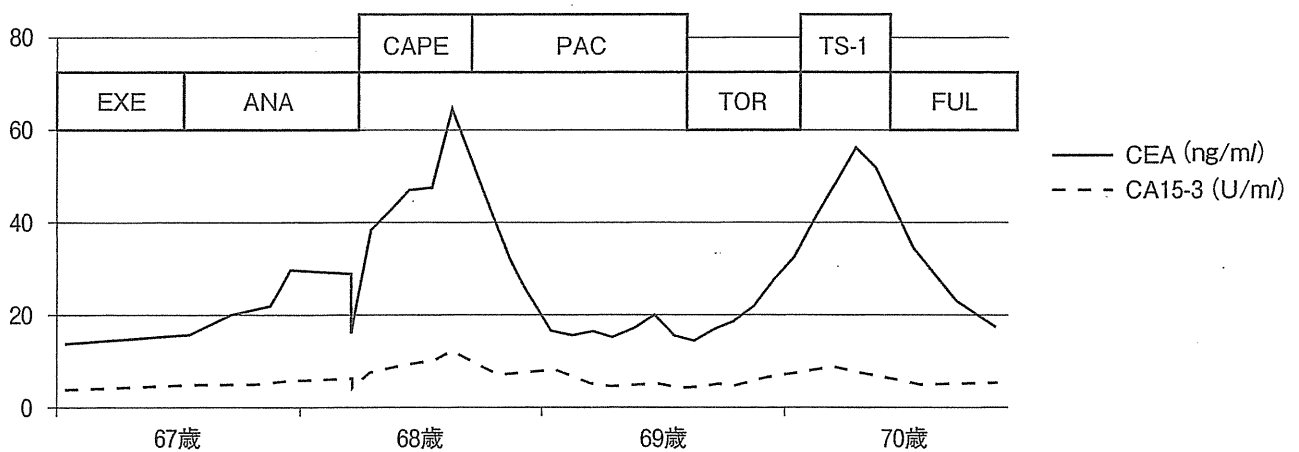
%, CBR 28.6%. Stage IV 6 症例では CR 0 例, PR 1 例, SD 5 例 (Long SD >24週: 4 例), PD 0 例で RR 16.7%, CBR 83.3% だった. またこの 27 症例のフルベストラントの Time to progression の中央値は約 7 カ月だった (図 1). 腫瘍マーカーは 20% 以上の変動で判定し, CEA は低下 6 例, 横ばい 6 例, 上昇 5 例, 陰性 10 例. CA15-3 は低

下 4 例, 横ばい 5 例, 上昇 9 例, 陰性 9 例だった. PR を得た 3 症例の前治療レジメン数は 10 レジメン 1 例, 8 レジメン 1 例, 1 レジメン 1 例であった.

肺転移を有する症例で PR を得た症例の CT 像, 治療経過と腫瘍マーカーの推移を示す (図 2, 3). 本症例は 60 歳時に肺転移を有する ER 陽



図2 症例 CT像
 a: フルベストラント投与前
 b: フルベストラント投与8カ月後



EXE: エキセメスタン, ANA: アナストロゾール, CAPE: カペシタビン, PAC: パクリタキセル,
 TOR: トレミフェン, TS-1: TS-1, FUL: フルベストラント

図3 症例 治療経過と腫瘍マーカーの推移

性, PgR 陽性, HER2陰性 StageIV 乳癌として治療開始となった. タモキシフェン, レトロゾール, エキセメスタン, アナストロゾールとホルモン療法を継続後, 初診から8年よりカペシタビン, 8年2カ月より weekly パクリタキセルに変更した. 末梢神経障害によりパクリタキセル継続困難となり初診より9年でトレミフェン, 9年6カ月でTS-1に変更したものの肺転移PDにて9年8カ月目にフルベストラント開始となった. CTはフルベストラント開始2カ月前と8カ月後のもの

だが, 肺転移巣の縮小を確認できる.

副作用は Grade 3の注射部位の皮膚障害1例, Grade 2の血圧上昇1例, Grade 1の肝機能障害, 注射部位の疼痛がそれぞれ1例だった. Grade 3の注射部位の皮膚障害は5回目の投与後に発生しており, 6回目の投与前に患者の申告によって確認された. 右の臀部の注射部位に2.5×1.5 cm大の硬結を伴う潰瘍を形成していた. 患部の被覆で経過観察を行ったが, 潰瘍の縮小に4カ月を要した(図4).

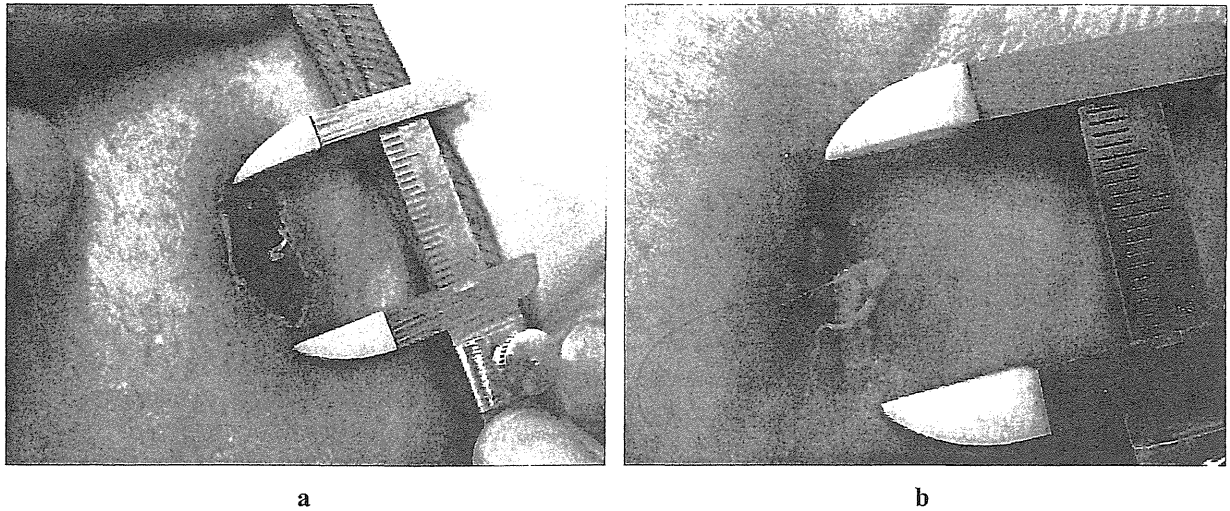


図4 フルベストラントによる皮膚障害
 a: 薬液もれから1カ月後
 b: aから4カ月後

3. 考 察

再発乳癌の治療は長期化し再発後の予後は延長しているが、これは新規薬剤の開発販売によるものが大きい³⁾。その中で新規ホルモン剤の承認は2006年に保険収載された非ステロイド性アロマターゼ阻害薬であるレトロゾール以来であり、閉経後ホルモン受容体陽性進行再発乳癌患者のさらなる予後延長に期待ができる。フルベストラントはアナストロゾールと有効性を比較した Phase III 試験 (020/021 試験) で非劣性が証明されたため^{4,5)}、2002年に米国で閉経後進行再発乳癌に対して標準レジメン (SD レジメン: 250 mg を 4 週毎) が FDA の承認を受けた。その後 SD レジメンと高用量 レジメン (HD レジメン: 500 mg を初回, 2 週, 4 週, その後 4 週毎) の有効性を比較する Phase III 試験 (CONFIRM 試験) の結果、主要評価項目の無再発生存率 (PFS) について HD レジメンの優越性が認められたため⁶⁾ 2010年に HD レジメンが FDA の承認を受けている。国内では2006年フェーズ II 試験 (FINDER I 試験) が開始となり、その結果が国外試験と同等であった⁷⁾ ことから CONFIRM 試験の結果を国内にも適応する形で HD レジメンが保険収載となった。

海外に10年遅れて国内で使用可能となったフル

ベストラントだが、現在までに本邦でまとまった症例数の報告は治験として行われた FINDER-1 を除いてはない。当科の検討においては全42例中30例が再発もしくは Stage IV 初診から3年以上経過しており、48.9%は前治療のホルモン療法が3レジメン以上行われていた。FINDER-1は前治療のホルモン療法は1レジメンのみの患者集団であり、HD レジメンには47例が登録された。この47例の RR は10.6%、CBR は46.8%と報告されているが、今回の当科の検討結果と類似していると考えられる。フルベストラントは生命の危機的な内臓転移がないままにホルモン療法の選択肢を失った症例や、抗癌剤治療中に副作用の蓄積で治療継続が困難になった症例にも効果が期待できると考えられた。

また、月に1度の注射という投与方法により、コンプライアンスが良好に保たれることも利点の1つと考えられる。

副作用については、穿刺部位の疼痛を訴える患者は想定よりも少なく1例だった。しかし、疼痛を含む注射部位に関する副作用は9.4~27%と報告されており診療録に副作用として十分に記載されていない可能性がある^{4~8)}。一方、今回の検討では疼痛を理由に投与を中止する症例はなかった。

1例で Grade 3の刺入部位の皮膚障害を経験した。当院ではフルベストラント投与を最初から看

看護師が行うために、臀部モデルを用いたハンズオンも併用しながら中臀筋への刺入トレーニングを外来と病棟で行った。刺入時の痛みと薬液の粘稠性による投与時間の兼ね合いから当院では22 Gの針（針長38 mm）を用いて穿刺を行っている。クラークの点は、皮下組織厚が薄く、中殿筋に薬液を注入できる可能性が高いとされており、血管・神経の損傷をもっとも回避しやすいことから、第1選択として推奨されている。この部位の皮下組織厚は18歳～64歳で 1.16 ± 0.42 cm、65歳以上で 0.92 ± 0.42 cmと報告されているが⁹⁾、この症例は皮下脂肪が比較的厚かったため皮下への薬液もれがあったと考えられる。肥満症例ではカテラン針の使用を考慮するが、看護師だけでは判断困難な症例もあると考えられ、医師とのコミュニケーションが必要である。発症から4カ月で潰瘍部は縮小傾向にあるが完全に閉鎖しておらず、肥満症例の投与には注意が必要である。

結 語

今回当科でフルベストラントを投与した閉経後進行再発乳癌症例についてその効果と副作用について検討を行った。フルベストラントは再発後の経過が長く、内臓転移を有する症例でも投与が可能であったが、投与時の刺入深度を患者の体格に適宜対応して変更する必要がある。3カ月の時点でSD以上の効果が7割に認められており、症例の蓄積と転移後より早期での使用によりさらなる効果が期待できると考えられた。

文 献

- 1) Gradishar W : Update on fulvestrant for hormone receptor positive advanced breast cancer. *Community Oncology* 4 : 220-232, 2007
- 2) Nicholson RI, Johnston SR : Endocrine therapy - Current benefits and limitations. *Breast Cancer Res Treat* 93 : S3-S10, 2005
- 3) Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al : Is breast cancer survival improving? *Cancer* 100 : 44-52, 2004
- 4) Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al : Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 20 : 3396-3403, 2002
- 5) Osborne CK, Pippin J, Jones SE, et al : Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy : results of a North American trial. *J Clin Oncol* 20 : 3386-3395, 2002
- 6) Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al : Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 28 : 4594-4600, 2010
- 7) Ohno S, Rai Y, Iwata H, et al : Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer : results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol* 21 : 2342-2347, 2010
- 8) Mauriac L, Romieu G, Bines : Activity of fulvestrant versus exemestane in advanced breast cancer patients with or without visceral metastases : data from the EFECT trial. *J Breast Cancer Res Treat* 117 : 69-75, 2009
- 9) 菊池和子, 高橋有里, 小山奈都子, 他 : 科学的根拠に基づく筋肉内注射の注射針刺入深度に関する研究. *日本看護技術学会誌* 8 : 66-75, 2009

