

タルセバ錠 25, 100, 150 mg
(エルロチニブ塩酸塩)

第2部 CTD の概要 (サマリー)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

中外製薬株式会社

略語一覧表

| 略語 | 英語名 | 和名 |
|--------------|--|--------------------------|
| ATP | adenosine triphosphate | アデノシン三リン酸 |
| Cdk | cyclin-dependent kinase | サイクリン依存性キナーゼ |
| Cdk4 | cyclin-dependent kinase 4 | サイクリン依存性キナーゼ4 |
| Cdk6 | cyclin-dependent kinase 6 | サイクリン依存性キナーゼ6 |
| EGF | epidermal growth factor | 上皮増殖因子 |
| EGFR | epidermal growth factor receptor | 上皮増殖因子受容体 |
| EGFR-TK | epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase | 上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ |
| G1期 | gap phase 1 | － |
| HER-1 | human epidermal growth factor receptor 1 | ヒト上皮増殖因子受容体1型 |
| HER-2 | human epidermal growth factor receptor 2 | ヒト上皮増殖因子受容体2型 |
| HER-3 | human epidermal growth factor receptor 3 | ヒト上皮増殖因子受容体3型 |
| HER-4 | human epidermal growth factor receptor 4 | ヒト上皮増殖因子受容体4型 |
| IR | insulin receptor | インスリン受容体 |
| IRS-1 | insulin receptor substrate-1 | インスリン受容体基質1 |
| MAPK | mitogen activated protein kinase | マイトジエン活性化プロテインキナーゼ |
| pRB | retinoblastoma gene protein | 網膜芽細胞腫蛋白質 |
| S期 | synthetic phase | － |
| SHC 蛋白 | <i>src</i> homology and collagen protein | － |
| TGF α | transforming growth factor- α | トランスフォーミング増殖因子- α |

目次

目次

| | |
|------------------------------------|---|
| 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 | 4 |
| 2.6.1 緒言 | 4 |
| 2.6.1.1 EGFR のシグナル伝達経路 | 4 |
| 2.6.1.2 ヒト癌細胞における EGFR の過剰発現 | 4 |
| 2.6.1.3 エルロチニブの薬理作用 | 5 |
| 2.6.1.4 エルロチニブの作用機序 | 5 |
| 2.6.1.5 エルロチニブ以外の EGFR 標的治療薬 | 6 |
| 2.6.1.6 エルロチニブの構造と物理化学的特徴 | 6 |
| 2.6.1.7 今回の承認申請の概要 | 7 |
| 2.6.1.7.1 効能・効果 | 7 |
| 2.6.1.7.2 用法・用量 | 7 |
| 2.6.1.7.3 製剤 | 7 |
| 2.6.1.8 参考文献 | 7 |

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

エルロチニブは、上皮増殖因子受容体（EGFR；HER1）のチロシンキナーゼに対し、選択的かつ強力な阻害作用を示すキナゾリン骨格化合物である（図 2.6.1.6-1 参照）。本薬は、ヒト腫瘍細胞の EGFR チロシンキナーゼ（EGFR-TK）及びその下流のシグナル伝達を選択的に阻害することにより、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。EGFR 発現ヒト癌細胞株移植ヌードマウスの試験では、本薬の経口投与により腫瘍の増殖は、ほぼ完全に抑制される。

エルロチニブは EGFR-TK を標的とした低分子の分子標的薬であり、これまでの細胞障害性の化学療法剤とは異なる作用機序に基づいて腫瘍増殖抑制作用を発揮する経口剤である。

2.6.1.1 EGFR のシグナル伝達経路

EGFR はヒト上皮増殖因子受容体ファミリーの一つであり、その細胞質側にチロシンキナーゼ領域を有する分子量 170 kDa の膜貫通型受容体である。ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーとしては、現在までに EGFR（HER-1）のほかに、HER-2、HER-3、HER-4 が知られている。EGFR は、EGF や transforming growth factor- α (TGF α) などのリガンドが細胞外ドメインに結合すると EGFR 同士あるいは HER-2 と二量体を形成する¹⁾。この二量体形成により EGFR-TK が活性化され、各受容体分子上のチロシン残基が相互に自己リン酸化される。自己リン酸化により EGFR のアダプター蛋白 SHC (src homology and collagen protein) などが連鎖的にリン酸化されてシグナルが核へと伝達される。このような連鎖的なリン酸化は、細胞内のマイトジエン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）やプロテインキナーゼ B（AKT）などの細胞増殖及び抗アポトーシス作用に関与する細胞内基質を連続的に活性化する。EGFR-TK の活性化は腫瘍組織において、以上のようなシグナル伝達を介して、腫瘍の増殖・抗アポトーシス・転移、及び血管新生に重要な役割を果たしていると考えられている²⁾。

2.6.1.2 ヒト癌細胞における EGFR の過剰発現

正常組織において、EGFR は上皮性組織や間葉組織などに発現しており、細胞の増殖、再生、分化、及び発生などの過程で主要な役割を担っている³⁾。ヒト固形癌において、EGFR は非小細胞肺癌、頭頸部癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、卵巣癌などの多くの腫瘍において発現又は過剰発現が認められており⁴⁾⁻¹²⁾、このうち非小細胞肺癌の過剰発現は 43～83% にみられている¹²⁾。ヒト癌細胞株においても、大腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、乳癌細胞などの癌で、EGFR の発現が報告されている^{13),14)}。

EGFR のリガンドの一つである EGF は、細胞周期進行の重要因子である cyclin D1 を誘導することが知られている。Cyclin D1 は、cyclin-dependent kinase (Cdk) の Cdk4 及び Cdk6 を活性化し RB 蛋白質 (pRB) をリン酸化することにより、細胞周期を G1 期から S 期へ移行させると考えられている。また、EGF はアポトーシスを抑制することも報告されていることから¹¹⁾、EGFR 伝達経路は、細胞周期の進行並びにアポトーシス抑制といった両面から細胞増殖に関与していることが推測される。腫瘍組織の血管新生に対しても、EGFR のリガンドである TGF α は、vascular endothelial growth factor の発現を誘導し血管新生に深く関わっていることから¹¹⁾、EGFR シグナル経路は、腫瘍の転移や浸潤にも関与していることが示唆されている。

このように、EGFR のシグナル伝達経路は、腫瘍の増殖・不死化・転移や浸潤及び血管新生といった一連の進展プロセスに関与していると考えられており、EGFR シグナル伝達経路阻害は、現在、癌治療における重要な標的の一つになっている。

2.6.1.3 エルロチニブの薬理作用

エルロチニブは EGFR-TK の ATP 結合部位において、ATP の結合を競合的に阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹³⁾。In vitro 試験において、本薬は EGFR-TK 活性及び EGF で誘導される細胞増殖を選択的にかつ強力に阻害した。EGFR の自己リン酸化に対しては、in vitro 及び in vivo の両試験で、用量依存的な阻害作用を示した。EGFR 発現ヒト癌細胞の増殖に対しても、in vitro 及び in vivo の両試験で、用量依存的な抑制作用を示した。EGFR 発現ヒト癌細胞株移植ヌードマウスモデルにおけるエルロチニブの腫瘍増殖抑制作用は強く、腫瘍増殖停止作用（100%増殖阻害活性）が確認された。ヒト癌細胞株移植モデルにおける本薬の EGFR 自己リン酸化阻害作用と腫瘍増殖抑制作用の間には、高い相関が認められ ($r^2 = 0.92$)，本薬の腫瘍増殖抑制作用が EGFR の自己リン酸化阻害を介する作用であることが示唆された。

以上の非臨床試験から、エルロチニブは EGFR 発現ヒト癌細胞に対して強い増殖抑制作用を示すことが明らかとなった。本薬は EGFR-TK 及び EGF で誘導される細胞増殖に対して選択性が高いので、EGFR 伝達経路以外に対する作用は弱いことが推測される。

2.6.1.4 エルロチニブの作用機序

EGFR やインスリン受容体 (IR) 等の受容体型チロシンキナーゼのシグナル伝達経路には、チロシンキナーゼが深く関与している。EGFR は、EGF や TGF α などのリガンドの結合により腫瘍細胞の EGFR-TK が活性化されると、EGFR のアダプター蛋白 SHC を含むほかの様々な細胞内基質がリン酸化される。IR も、リガンドのインスリンが結合することにより IR のチロシンキナーゼが活性化されると、IR のアダプター蛋白 IRS-1 (Insulin receptor substrate-1) を含むほかの様々な細胞内基質がリン酸化される。細胞増殖シグナルは、このような細胞内基質の連続的なリン酸化、MAPK や AKT などの活性化を介して核へと伝達されると考えられている^{2),12),15),16)}。核内では、Cdk 阻害因子の p27^{KIP1}の発現抑制や RB 蛋白 (pRB) の過リン酸化などが引き起こされる。これらの核内蛋白質の反応は、細胞周期を G1期から S 期へと移行させ、細胞の増殖をもたらす。

- EGFR 発現ヒト細胞を用いた一連の非臨床試験において、エルロチニブの作用機序として以下の事象が確認された。
 - 1) エルロチニブは、EGFR-TK を選択的に阻害し、その下流に位置するシグナルである EGFR の自己リン酸化、EGFR のアダプター蛋白である SHC のリン酸化を阻害する。一方、インスリン受容体 (IR) のアダプター蛋白である IRS-1のリン酸化は阻害しない。
 - 2) 本薬は、G1期から S 期への移行に重要な役割を担っている p27^{KIP1}の発現誘導作用や pRB の過リン酸化阻害作用を引き起こす。
 - 3) 本薬は、腫瘍細胞の G1期での細胞周期停止作用及びアポトーシス誘導作用を示す。

これらの知見から、エルロチニブは、EGFR-TK を強力かつ選択的に阻害することにより、EGFR シグナル伝達経路を選択的に阻害することが示唆された。本薬の腫瘍増殖抑制作用には、p27^{KIP1}の発現誘導作用や pRB の過リン酸化阻害作用による G1期停止作用及びアポトーシス誘導作用が寄与していることが推察された（図 2.6.1.4-1 エルロチニブの推定作用機序参照）。

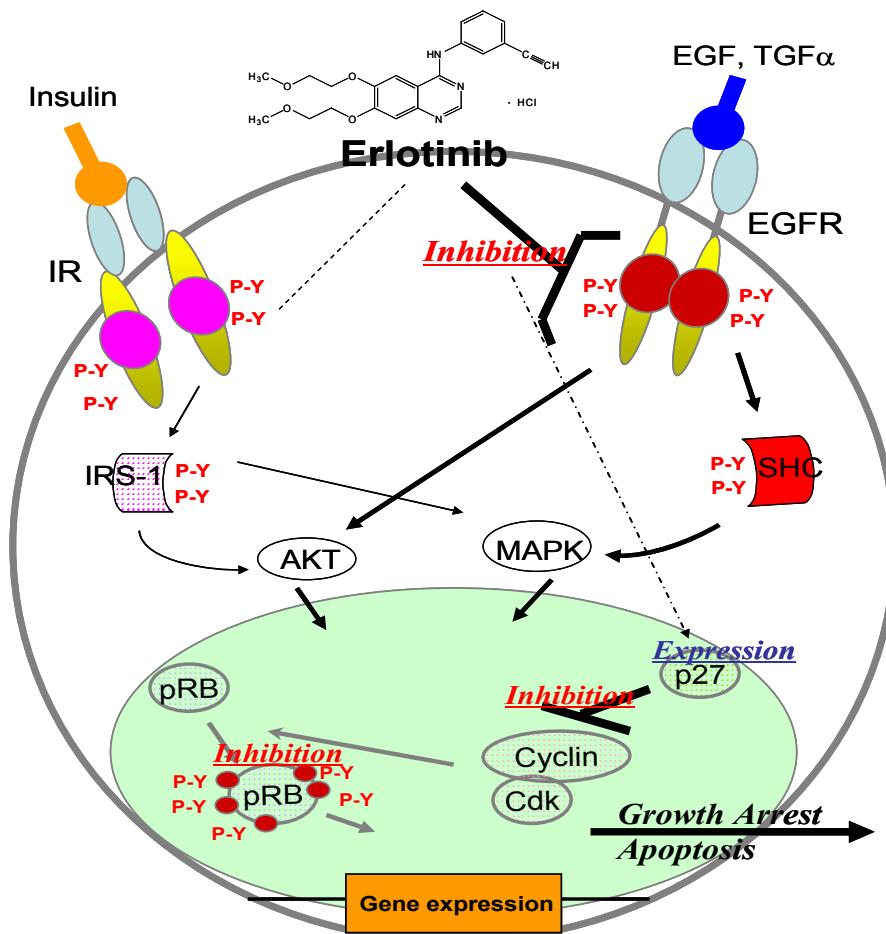


図 2.6.1.4-1 エルロチニブの推定作用機序

2.6.1.5 エルロチニブ以外のEGFR標的治療薬

EGFR を介したシグナル伝達を遮断することにより抗腫瘍効果を示す薬剤としては、EGFR の細胞外ドメインに結合し阻害作用を示すモノクローナル抗体の Cetuximab¹⁷⁾が大腸癌の治療薬として海外で承認されている。また、細胞内の EGFR チロシンキナーゼドメインに阻害作用を示す低分子化合物としては Gefitinib¹⁶⁾があり、これは非小細胞性肺癌の治療薬として海外及び本邦で承認されている。しかし、両薬剤共に腫瘍縮小効果は得られているが、延命効果は認められず、より治療成績の高い薬剤の開発が望まれている。

2.6.1.6 エルロチニブの構造と物理化学的特徴

エルロチニブ塩酸塩はキナゾリン骨格を有する化合物で、白色から微黄白色の粉末である。水及びエタノールに極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。融点範囲は約231°C～232°Cである。

JAN : エルロチニブ塩酸塩

国際一般名 : エルロチニブ

販売名 : タルセバ錠25, 100, 150 mg

研究コード : OSI-774 (遊離塩基), OSI-774-01 (塩酸塩) (OSI 社)

RO0508231 (遊離塩基) , RO0508231-001 (塩酸塩) (Roche 社)

CP-358,774 (遊離塩基) , CP-358,774-01 (塩酸塩) (Pfizer 社)

化学名 : *N*-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン 一塩酸塩

分子式 : C₂₂H₂₃N₃O₄·HCl

分子量 : 393.44 (遊離塩基) , 429.90 (塩酸塩)

分子構造 :

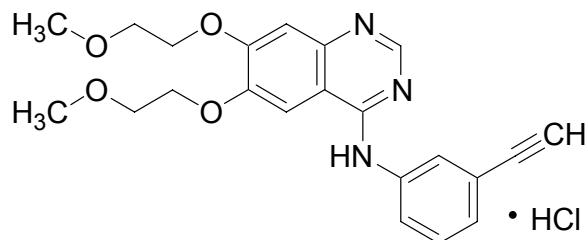


図 2.6.1.6-1 エルロチニブ塩酸塩の化学構造

2.6.1.7 今回の承認申請の概要

2.6.1.7.1 効能・効果

切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌

2.6.1.7.2 用法・用量

通常、成人にはエルロチニブとして150 mg を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。

2.6.1.7.3 製剤

今回申請の製剤は、有効成分を遊離塩基としてそれぞれ25 mg, 100 mg 及び150 mg 含有するフィルムコーティング錠である。その概要を表 2.6.1.7.3-1 に示す。

表 2.6.1.7.3-1 製剤の組成、及び性状の概要

| 販売名 | タルセバ錠25 mg | タルセバ錠100 mg | タルセバ錠150 mg |
|-------------|--|--|--|
| 成分 (1錠中) | 有効成分 ・含有量 エルロチニブ塩酸塩 27.32 mg (エルロチニブ として25 mg) | エルロチニブ塩酸塩 109.29 mg (エルロチニ ブとして100 mg) | エルロチニブ塩酸塩 163.93 mg (エルロチニ ブとして150 mg) |
| 添加物 | 乳糖水和物, 結晶セルロース, カルボキシメチルスターーチナトリウム, ラウリル硫酸ナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, ヒドロキシプロピルセルロース, マクロゴール400, 酸化チタン | | |
| 色・剤形 | 白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠 | | |

2.6.1.8 参考文献

- 1) Slichenmyer WJ, Fry DW. Anticancer therapy targeting the erbB family of receptor tyrosine kinases. Semin Oncol 2001; 28: 67-79.
- 2) Vlahovic G, Crawford J. Activation of tyrosine kinases in cancer. Oncologist 2003; 8: 531-538.
- 3) Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. EMBO J 2000; 19: 3159-3167.

- 4) Bast RC Jr, Boyer CM, Jacobs I, Xu FJ, Wu S, Wiener J, et al. Cell growth regulation in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 1597-1601.
- 5) Ishikawa J, Maeda S, Umezawa K, Sugiyama T, Kamidono S. Amplification and overexpression of the epidermal growth factor receptor gene in human renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1990; 45: 1018-1021.
- 6) Itakura Y, Sasano H, Shiga C, Furukawa Y, Shiga K, Mori S, et al. Epidermal growth factor receptor overexpression in esophageal carcinoma. An immunohistochemical study correlated with clinicopathologic findings and DNA amplification. *Cancer* 1994; 74: 795-804.
- 7) Kim JW, Kim YT, Kim DK, Song CH, Lee JW. Expression of epidermal growth factor receptor in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 283-287.
- 8) Rikimaru K, Tadokoro K, Yamamoto T, Enomoto S, Tsuchida N. Gene amplification and overexpression of epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1992; 14: 8-13.
- 9) Robertson KW, Reeves JR, Smith G, Keith WN, Ozanne BW, Cooke TG, et al. Quantitative estimation of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 in human breast cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 3823-3830.
- 10) Sargent ER, Gomella LG, Belldegrun A, Linehan WM, Kasid A. Epidermal growth factor receptor gene expression in normal human kidney and renal cell carcinoma. *J Urol* 1989; 142: 1364-1368.
- 11) Herbst RS, Shin D.M. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors. A new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002; 94: 1593-1611.
- 12) Giaccone G. HER1/EGFR-targeted agents: predicting the future for patients with unpredictable outcomes to therapy. *Ann Oncol* 2005; 16: 538-548.
- 13) Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, Arnold L, Boman B, Cunningham A, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 1997; 57: 4838-4848.
- 14) Higgins B, Kolinsky K, Smith M, Beck G, Rashed M, Adames V, et al. Antitumor activity of erlotinib (OSI-774, Tarceva) alone or in combination in human non-small cell lung cancer tumor xenograft models. *Anticancer Drugs* 2004; 15: 503-512.
- 15) Virkamäki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1999; 103: 931-943.
- 16) Pal SK, Pegram M. Epidermal growth factor receptor and signal transduction: potential targets for anti-cancer therapy. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 483-494.
- 17) Harding J, Burtness B. Cetuximab: an epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody. *Drugs Today* 2005; 41: 107-127.