

タルセバ錠 25, 100 mg

(エルロチニブ塩酸塩)

[膀胱癌]

第2部 (モジュール2) : 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

略語	英語名	和名
Cdk	Cyclin-dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TK	Epidermal growth factor receptor-tyrosin kinase	上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ
HPAC	Human pancreatic adenocarcinoma	ヒト膵癌由来細胞株
HER1	Human epidermal growth factor receptor-1	ヒト上皮増殖因子受容体1型
IGF-IR	Insulin-like growth factor-I receptor	I型インスリン様増殖因子受容体
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	マイトジェ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
SHC	<i>src</i> homology and collagen protein	—

目次

	<u>頁</u>
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 エルロチニブの薬理学的特性.....	4
2.6.1.2 タルセバ錠 25, 100 mg 製造販売承認事項一部変更承認申請の概要.....	5
2.6.1.2.1 効能・効果.....	5
2.6.1.2.2 用法・用量.....	5
2.6.1.3 参考文献.....	5

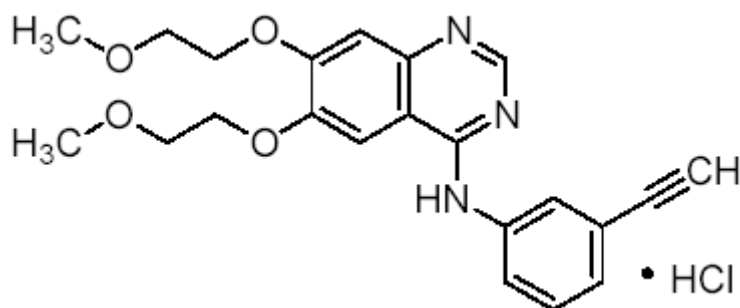
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

2.6.1.1 エルロチニブの薬理学的特性

エルロチニブ塩酸塩（化学名：N-(3-Ethynylphenyl)-6, 7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline-4-amine monohydrochloride, 以下、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 2.6.1.1-1](#)）。本薬は、他のチロシンキナーゼであるインスリン受容体などに対してはほとんど阻害作用を示さず、EGFR チロシンキナーゼ（EGFR-TK）及び EGFR のリン酸化、並びにその下流シグナル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。ヒト膵癌細胞株¹⁾においても、エルロチニブは、ヒト非小細胞肺癌株²⁾と同様に EGFR のリン酸化を阻害することにより腫瘍増殖抑制を引き起こすことが報告されている。

図 2.6.1.1-1 エルロチニブ塩酸塩の化学構造



エルロチニブの非臨床試験成績については、「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」の初回承認申請時に提出し、既に審査を受けている（以下、初回申請）。今回、「治癒切除不能な膵癌」に対する効能・効果の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請に伴い、臨床での有効性を裏付ける新たな薬効薬理試験（ヒト膵癌細胞株 HPAC 移植ヌードマウスにおけるエルロチニブとゲムシタビンの併用効果）を行い [2.6.2.2.1](#) に示した。

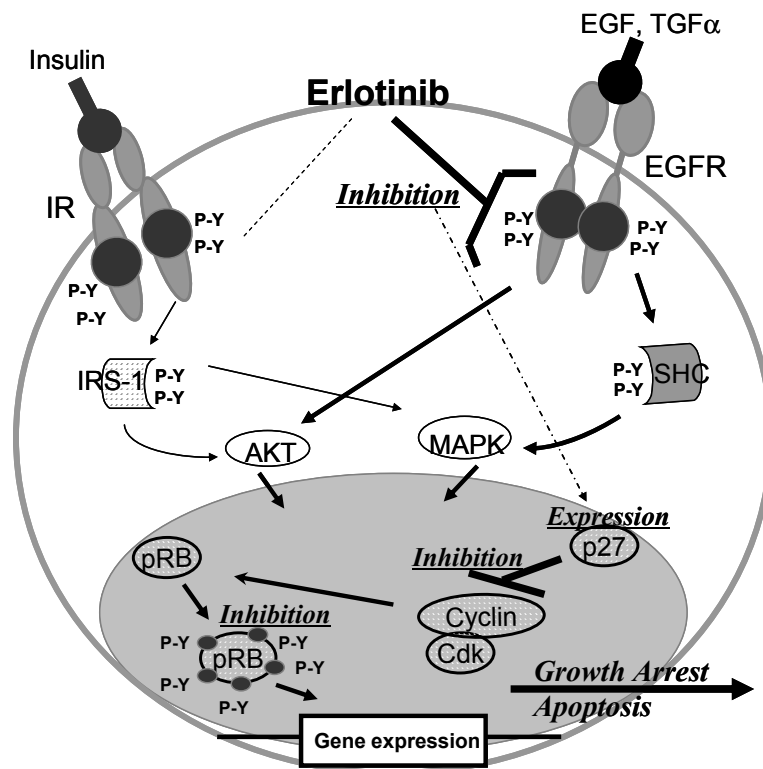
初回申請時に提出済みの本剤の薬理作用概要を以下に示す（1.13.1-3 初回申請資料 2.6.2項）。

- (1) エルロチニブは、*in vitro* で EGFR-TK を濃度依存的に阻害した。一方、非受容体チロシンキナーゼ *c-src* 及び *v-abl* に対する阻害活性は、いずれも EGFR-TK に対する阻害活性の1/1000以下であった。
- (2) エルロチニブは、*in vitro* で細胞内領域の EGFR-TK を濃度依存的に阻害した。一方、膜貫通型受容体チロシンキナーゼのインスリン受容体（IR）及び I 型インスリン様増殖因子受容体（IGF-IR）の細胞内領域のチロシンキナーゼに対する阻害活性は、いずれも細胞内領域の EGFR-TK に対する阻害活性の1/10000以下であった。
- (3) エルロチニブは、*in vitro* で EGF により誘導された EGFR 発現細胞の EGFR リン酸化を濃度依存的に阻害した。一方、IR のチロシンキナーゼによりリン酸化されるインスリン受容体基質1（IRS-1）のリン酸化は抑制しなかった。

- (4) エルロチニブは, *in vivo* で EGFR 発現ヒト癌細胞株移植モデルの腫瘍増殖, 及び腫瘍内の EGFR リン酸化を用量依存的に抑制した。
- (5) エルロチニブは, *in vitro* で EGFR 発現細胞の G1期細胞の割合を増加させ S 期細胞の割合を低下させることにより, 細胞周期を停止させた。また, エルロチニブは, EGFR 発現細胞に対しアポトーシスを誘導した。

以上の知見から, エルロチニブは EGFR-TK を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。エルロチニブの腫瘍増殖抑制作用には, G1期停止作用やアポトーシス誘導が寄与していることが推察された。

図 2.6.1.1-2 エルロチニブの推定作用機序



[1.13.1-3 初回申請資料 図 2.6.1.4-1引用]

2.6.1.2 タルセバ錠25, 100 mg 製造販売承認事項一部変更承認申請の概要

2.6.1.2.1 効能・効果

治癒切除不能な膵癌

2.6.1.2.2 用法・用量

ゲムシタビンとの併用において, 通常, 成人にはエルロチニブとして100 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。

2.6.1.3 参考文献

- 1) Buck E, Eyzaguirre A, Haley JD, Gibson NW, Cagnoni P, Iwata KK. Inactivation of Akt by the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib is mediated by HER-3 in pancreatic and colorectal tumor cell lines and contributes to erlotinib sensitivity. *Mol Cancer Ther* 2006;5:2051-9.

- 2) Amann J, Kalyankrishna S, Massion PP, Ohm JE, Girard L, Shigematsu H, et al. Aberrant epidermal growth factor receptor signaling and enhanced sensitivity to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Res* 2005;65:226-35.