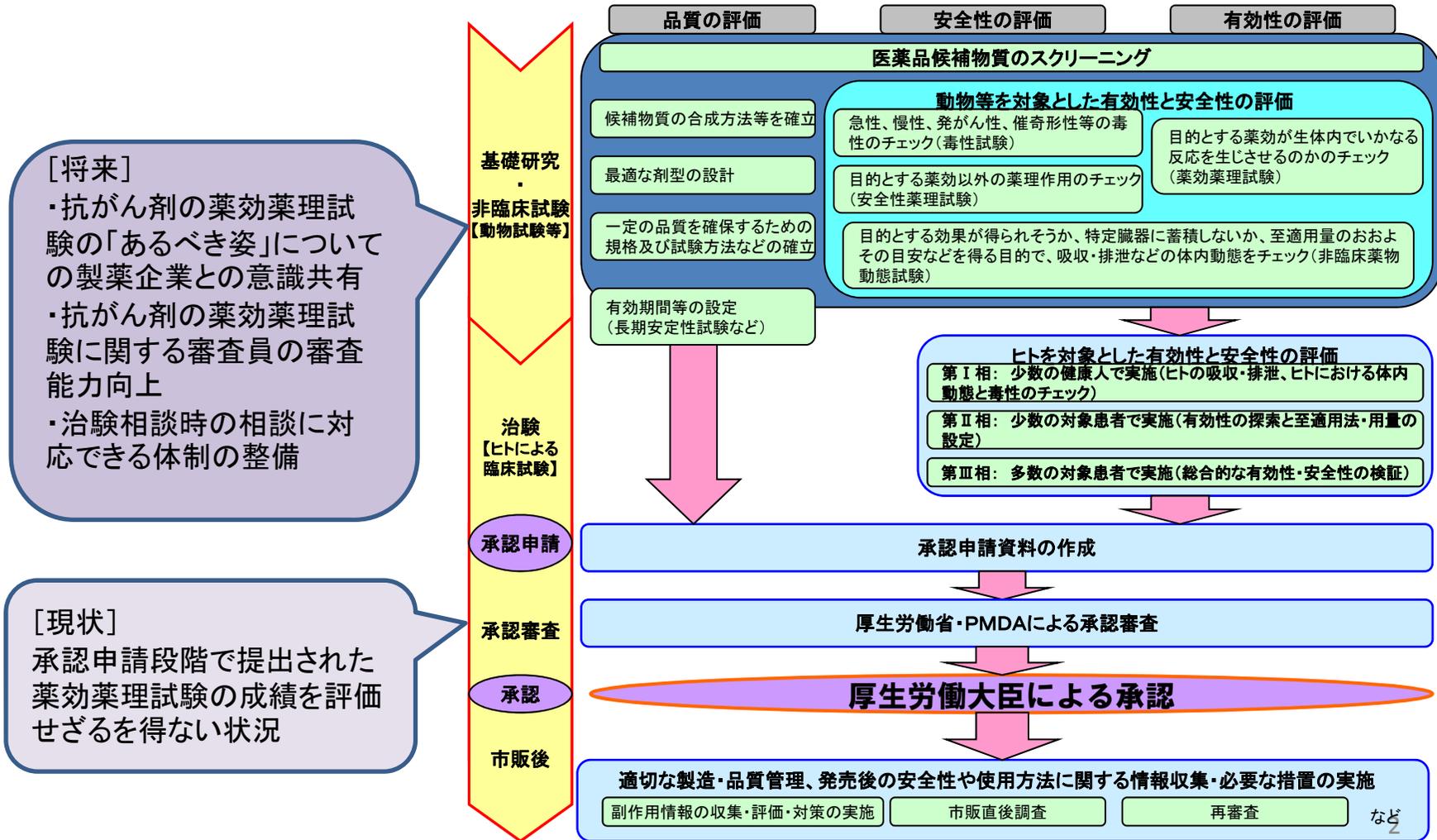


抗悪性腫瘍剤の非臨床薬理試験に関する事例

平成27年3月11日(水)
第4回非臨床試験の活用に関する専門部会

審査部門として科学委員会専門部会のとりにとめを期待すること



- ◆ クリゾチニブ
- ◆ ボリノスタット
- ◆ パゾパニブ
- ◆ ニボルマブ(遺伝子組換え)

上記の品目は、審査時の最終的な判断として承認は可能と判断したものの、薬理学的な観点から、審査の段階で議論になった。

審査報告書

平成 24 年 2 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ザーコリカプセル 200mg、同 250mg
[一 般 名]	クリゾチニブ
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社

未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）、c-Met及びRONに対する阻害剤であり、ALKのチロシンキナーゼを阻害することでALK融合遺伝子陽性の非小細胞の増殖を抑制すると考えられている。

<NSCLC 細胞の発癌機序における ALK 融合タンパクの役割>

Surfactant protein-C遺伝子のプロモーターによりEML4-ALK遺伝子を肺胞上皮細胞で強制発現させたトランスジェニックマウスでは、生後3週間後に両肺に数百の腺腫が認められること (Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 19893-7) 等から、EML4-ALK融合遺伝子は、ALK融合遺伝子陽性NSCLCの発癌 (形質転換) に重要な原因遺伝子 (Oncogene driver) であることが示唆されている。

この発癌 (形質転換) 過程において、ALKエクソン20のTKドメインとEML4のN末端側のcoiled-coilドメイン (二量体化能を有する) は必須であり、coiled-coilドメインを介してEML4-ALKが構成的に二量体化し、その結果ALK TKが活性化することにより (Cancer Science 2008; 99: 2349-55)、ALKの下流にあるPI3K/Akt (Blood 2000; 96: 4319-27)、STAT3及びRAS/Erk (Clin Cancer Res 2011; 17: 2140-8) のシグナル伝達を活性化し、細胞の増殖亢進、アポトーシス抑制等を引き起こすと考えられている。

以上の知見を踏まえると、発癌 (形質転換) におけるALK遺伝子のパートナー遺伝子はEML4遺伝子に限定されるものではなく、N末端側にcoiled-coilドメイン等のオリゴマー化ドメインを有するTFG遺伝子、KIF5B遺伝子、NPM遺伝子等とALK遺伝子の融合タンパクは、EML4-ALKと同様の機序により発癌 (形質転換) を引き起こすと考える。

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

Surfactant protein-C遺伝子のプロモーターにより微小管会合タンパク4 (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4、以下、「EML4」)-ALK遺伝子を肺胞上皮細胞で強制発現させたトランスジェニックマウスでは、出生後数週間で、すべてのマウスの両肺に多数の腺癌が発生したこと等から、ALK融合タンパクは強力な発癌及び増殖活性を有していること等が報告されている (Proc Natl Acad Sci USA 2008; 10: 19893-7等)。これらの試験成績から、ALK融合遺伝子陽性NSCLCでは、ALK融合タンパクがNSCLCの発症や癌細胞増殖の本体として考えられている。本薬は、そのALKのチロシンキナーゼ (以下、「TK」) を阻害し、ALK融合遺伝子陽性NSCLCの増殖を抑制するという理論的根拠に基づいて開発が進められており、実際に、①非臨床試験において、本薬が抗腫瘍効果を示すこと、②臨床試験において、本薬が、ALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者に対して、完全奏効2例を含め、臨床的に意味のある顕著な腫瘍縮小効果を示すこと (「(2) 1) 有効性の評価結果について」の項参照) 等から、ALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

承認審査で議論になった点など

- 抗悪性腫瘍剤の承認を得るためには、第Ⅲ相試験による、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられている中で、少なくともALK融合遺伝子はALK融合遺伝子陽性非小細胞癌におけるDriver変異であるとの考えに関してコンセンサスが得られ、第Ⅲ相試験の結果を得る前に奏効率の結果を基に承認された。一方で、どのような科学的知見が得られていれば、ALK融合遺伝子のようなDriver変異と考えられ、第Ⅲ相試験の結果が得られる前に、高い臨床的有用性が期待できると推測できるのか、明確な説明が困難であった。

「抗がん剤の非臨床試験に関する取りまとめ」(平成25年11月15日)

今後の医薬品開発における非臨床薬理試験の役割と期待(個別化医療の進展を踏まえた抗がん剤開発における非臨床薬理試験の貢献・役割)

(1)「Driver変異」を標的とする抗がん剤開発

近年、Driver変異を標的とし、コンパニオン診断薬と組み合わせることにより高い有効性が期待できる抗がん剤の開発が進展している。ALK融合遺伝子はDriver変異で認識されている一方、一般にどのような遺伝子変異がDriver変異に該当するかについては明確でない。さらに、Driver変異を標的とする抗がん剤開発においては、従来型の臓器別の抗がん剤開発を踏襲する必要があるのか、また、どのような非臨床・臨床データを確認しておくべきか、現段階から議論しておくことが必要である。

(途中、省略)

「抗がん剤の非臨床試験に関する取りまとめ」(平成25年11月15日)

今後の医薬品開発における非臨床薬理試験の役割と期待(個別化医療の進展を踏まえた抗がん剤開発における非臨床薬理試験の貢献・役割)

(1)「Driver変異」を標的とする抗がん剤開発

(途中、省略)

一方、Driver変異を標的とする抗がん剤の開発においては、NGSの普及に伴い、従来の臓器別の抗がん剤開発を踏襲する意義が縮小していくものと考えられる。「適応癌腫(臓器)」という考え方にとらわれず、Driver変異の有無によって適切な患者選択を行うことで、より強固な科学的エビデンスを確保し、開発の効率と成功確率を向上させることができると期待される。そのためにはまず、非臨床薬理試験において、Driver変異遺伝子を導入した細胞株(もしくは遺伝子改変マウス)を使用し、作用機序に基づいた薬剤の有効性を立証することが必須である。(以下、省略)

審査報告書

平成 23 年 5 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ゾリンザカプセル 100mg
- [一 般 名] ボリノスタット
- [申 請 者 名] 萬有製薬株式会社 (現 MSD 株式会社)

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) に結合し、その酵素活性を阻害することを介して、ヒストン等のアセチル化を増加させることで、がん抑制遺伝子等の発現を調節することにより、腫瘍の増殖を抑制すると推測されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 腫瘍増殖抑制作用

in vitro :

ヒト CTCL 由来細胞株に対する増殖抑制作用 (報告書 PD001)

ヒト CTCL 由来 HH 細胞株に対する本薬 (0~30 μ mol/L) の細胞増殖抑制作用が検討され、IC₅₀ 値は 0.39 μ mol/L であった。

また、HH 細胞株に対する本薬 0.37 μ mol/L 及びベキサロテン 0.60 μ mol/L の細胞増殖抑制作用が検討された。本薬及びベキサロテン単独処理時の細胞生存率はそれぞれ 63% 及び 64% であったこと、並びに本薬とベキサロテン併用時では 44% であったことから、本薬とベキサロテンとの併用により、相加作用が認められた、と申請者は説明している。

in vivo :

ヒト大腸癌由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (報告書 PD006)

CTCL 患者の皮膚の病態を反映した *in vivo* モデルは報告されていないこと等を理由として、申請者は、ヒト大腸癌由来 HCT-116 細胞株を皮下移植した雌性ヌードラットを用いて、本薬の *in vivo* における腫瘍増殖抑制作用を検討した。

HCT-116 細胞株を移植後、既定の腫瘍体積に達した日 (Day 1) から、本薬 50mg/kg/日若しくは溶媒を 24 時間かけて、又は本薬 50mg/kg/日を 8 時間かけて連日持続静脈内投与し、Day 7 における腫瘍体積及び腫瘍増殖抑制率 (以下、「TGI」) が算出された (下表)。

本薬の腫瘍増殖抑制作用 (*in vivo*)

投与群		腫瘍体積 (mm ³)		TGI (%)
		Day 1	Day 7	
溶媒	24 時間持続投与	341±29	1,460±131	—
本薬 50mg/kg	24 時間持続投与	341±29	601±33*	59
本薬 50mg/kg	8 時間持続投与	346±45	539±71*	64

平均値±標準誤差、n=5、* : 溶媒対照群に対して p<0.01 (Mann-Whitney検定)、TGI (%) = [1 - (Day 7の各本薬投与群の腫瘍体積中央値/Day 7の溶媒対照群の腫瘍体積中央値)] × 100

溶媒対照群と比較して、本薬 50mg/kg 投与群では、いずれの投与スケジュールにおいても有意な腫瘍増殖抑制が認められたことから、*in vivo* における本薬の腫瘍増殖抑制作用が示された、と申請者は説明している。

機構は、以下のように考える。

申請者は、CTCL に対する本薬の有効性を裏付ける *in vivo* での根拠は、本薬が大腸癌由来の HCT-116 細胞株に対して *in vivo* で腫瘍増殖抑制作用を示したことと説明している。しかしながら、①CTCL に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用の機序は明らかでないこと、及び②CTCL 細胞と大腸癌細胞のがん化に関連する遺伝子、シグナル伝達系等が同一であるか不明であり、大腸癌細胞に対する作用と同一の機序により、CTCL 細胞の増殖を抑制できると判断することが困難であることから、当該根拠は CTCL に対する本薬の有効性を裏付ける根拠としては脆弱であると考える。

機構は、CTCL に対する本薬の有効性を裏付けていく上では、CTCL 由来の細胞株を用いた *in vivo* 試験を実施し、非臨床から本薬の効力を確認しておく意義は高いと考えることから、当該試験を実施する必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、ヒト CTCL 由来 ■■■ 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いた *in vivo* 試験を 20■■年 ■■月から開始し (20■■年 ■■月に試験を終了予定)、CTCL に対する本薬の有効性を非臨床の観点から検討予定である旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。また、実施中の当該薬理試験については、結果が得られ次第、速やかに公開し、情報提供する必要があると考える。

医薬品インタビューフォーム

4) 腫瘍増殖阻害作用 (マウス) ¹⁴⁾

ヒト皮膚 T 細胞性リンパ腫由来 HH 細胞株皮下移植マウスモデルに、溶媒対照又はボリノスタット 150、200 及び 225mg/kg を 1 日 1 回腹腔内投与し (各群 n=10)、経時的に腫瘍体積を測定したところ、腫瘍体積がエンドポイントである 2,000mm³ 又は第 34 日に到達するまでの時間 (time-to-endpoint : TTE) の中央値は、それぞれ 17.6 日、19.9 日、22.0 日、21.7 日で、溶媒対照群と比較してボリノスタット 150mg/kg 群及び 200mg/kg 群で延長傾向を認めた。 225mg/kg 群では、投与期間中に投与に関連した死亡 (2 匹) 及び中等度の体重減少が認められたため第 13 日で投与が中止されたが、150mg/kg 群及び 200mg/kg 群では良好な忍容性が認められた。腫瘍増殖遅延率 (対照群に対する投与群の TTE 中央値の変化率) は、150mg/kg 群で 13%、200mg/kg 群で 25%、225mg/kg 群で 23%であった。

承認審査で議論になった点など

- 申請効能・効果とされたヒト皮膚T細胞性リンパ腫由来細胞株に対する効果をin vivoで検討した試験成績は承認申請時に提出されなかった（ヒト大腸癌由来細胞株の検討結果のみ提出された）。なお、承認後にヒト皮膚T細胞性リンパ腫由来細胞株に対する効果をin vivoで検討した試験成績が提出されたものの、効果は限定的であった。
- 本薬はヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を阻害することで、がん抑制遺伝子等の遺伝子発現を抑制することにより、腫瘍の増殖を抑制するとされているが、詳細な作用機序が不明であった。

審査報告書

平成 24 年 8 月 28 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- | | |
|-----------|------------------|
| [販 売 名] | ヴォトリエント錠 200mg |
| [一 般 名] | パゾパニブ塩酸塩 |
| [申 請 者 名] | グラクソ・スミスクライン株式会社 |

血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）-1、2及び3、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）に α 及び β 等に対する阻害剤であり、特にVEGFRのチロシンキナーゼを阻害することで血管新生を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると推測されている。

様々な組織型を含む悪性軟部腫瘍に対する本薬の作用機序及び有効性について

本申請において、申請効能・効果は「進行性悪性軟部腫瘍」と設定されていた。機構は、悪性軟部腫瘍には様々な組織型が含まれることから、効力を裏付ける試験で検討された滑膜肉腫及び脂肪肉腫以外の悪性軟部腫瘍に対する本薬の作用機序及び有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ヒト滑膜肉腫由来 SYO-1 細胞株における検討結果（「<提出された資料の概略> (1) 1) *in vivo* i) 滑膜肉腫由来細胞に対する腫瘍増殖抑制作用」の項参照）等を踏まえると、本薬は、悪性軟部腫瘍の一部の組織型の腫瘍増殖を直接的に抑制すると考える。

一方、検討したほとんどのヒト悪性軟部腫瘍由来細胞株に対して、本薬は直接的な細胞増殖抑制作用を示さなかったこと（「<提出された資料の概略> (1) 2) iii) ③各種腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照）から、以下に示す点を考慮すると、本薬の主要な作用機序は血管新生抑制作用であり、効力を裏付ける試験で検討していない、滑膜肉腫及び脂肪肉腫以外の悪性軟部腫瘍の組織型に対しても、本薬の有効性を期待できると考える。

- 本薬は、VEGFR-1、-2 及び-3 等の RTK のリン酸化を阻害したこと（「<提出された資料の概略> (1) 2) i) リン酸化阻害作用」の項参照）。
- 本薬は、VEGF で刺激した HUVEC の増殖を強く抑制したこと（「<提出された資料の概略> (1) 2) ii) 血管新生阻害作用」の項参照）。
- VEGF、VEGFR、血小板由来増殖因子（PDGF）、PDGFR、肥満細胞密度（MCD）、微小血管密度（MVD/VD）、腫瘍血管密度（IMD）等を指標とした検討結果から、悪性軟部腫瘍の組織型のうち、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、線維肉腫、粘液線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、類上皮型血管内皮腫、血管肉腫、胞巣状軟部肉腫及び腎外ラプドイド腫瘍では、共通の病態として血管新生が認められること（Anticancer Res 2005; 25: 3591-6、Cancer Res 1994; 54: 560-4、Rom J Morphol Embryol 2005; 46: 323-7 等）。

承認審査で議論になった点など

- 申請効能・効果は「進行性悪性軟部腫瘍」とされた。悪性軟部腫瘍は非常に多様な組織型存在するが、非臨床薬理試験で検討されていたのは、限られた組織型のみであった。
- 検討したほとんどヒト悪性軟部腫瘍由来細胞株に対して直接的な増殖抑制作用を示さなかったことから、主要な作用機序は血管新生抑制作用であると説明していた。

審査報告書

平成 26 年 6 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg
[一 般 名]	ニボルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	小野薬品工業株式会社

ヒトProgrammed cell death-1（PD-1）細胞外領域に結合し、PD-1とPD-1リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的なT細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

悪性黒色腫：

マウス悪性黒色腫由来 B16F10 細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、4H2 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍の体積が約 67mm³ に到達した移植 8 日目に、4H2 10mg/kg が腹腔内投与され、腫瘍増殖に対する作用が検討された (10 例/群)。その結果、対照 (リン酸緩衝生理食塩水又はマウス IgG1 10mg/kg) 群と比較して、4H2 による腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

また、参考資料として提出されたマウス悪性黒色腫由来 Clone M-3 細胞株を移植したマウスによる検討においても、4H2 による腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

悪性黒色腫以外の悪性腫瘍：

マウス結腸癌由来 [] 細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、4H2 3、10 及び 30mg/kg 投与により、対照 (マウス IgG1 及びラット IgG1 をそれぞれ 10mg/kg 混合したもの) 群と比較して、いずれの用量においても腫瘍増殖抑制作用が認められ、有意な生存期間の延長が認められた ($p < 0.05$ 、log-rank 検定)。なお、4H2 3、10 及び 30mg/kg 投与により、それぞれ 2/10、1/10 及び 1/10 例で腫瘍の完全消失が認められた一方、それぞれ 6/10、4/10 及び 2/10 例では移植後 20 日以内に腫瘍の増殖が全く抑制されなかった。

また、当該細胞株移植マウスを用いて、4H2 10mg/kg (Day 0*は 20mg/kg) を Day 0*、6 及び 12 に計 3 回腹腔内投与し、Day 15 の腫瘍組織内の免疫関連遺伝子 ([]、[]、[] 及び []) の mRNA 発現量が定量的 RT-PCR 法により検討された。なお、対照として、マウス IgG10mg/kg (Day 0*は 20mg/kg) が使用された。その結果、対照群と比較して 4H2 群で統計学的に有意な mRNA 発現量の増加が認められた ([] : $p < 0.001$ 、[] 及び [] : $p < 0.01$ 、Welch 検定)。

*：腫瘍移植日を Day 0 とする。

承認審査で議論になった点など

- 申請効能・効果は「悪性黒色腫」であったが、マウス悪性黒色腫由来細胞株を用いたin vivo試験では、効果が認められなかった。
- PD-1の発現以外に、有効性に影響を及ぼす因子の存在が示唆されているにも係らず、検討が行われていなかった。

ご清聴ありがとうございました。

