

原著論文

上皮成長因子受容体，血管内皮増殖因子受容体を介する 情報伝達系を標的とする抗体医薬品と受容体 チロシンキナーゼ阻害薬のレギュラトリーサイエンス

西村(鈴木) 多美子^{1,2)*}, 田中 伸枝²⁾, 青木 孝文^{2,3)}

¹⁾就実大学薬学部, ²⁾就実大学大学院医療薬学研究科, ³⁾MSD 株式会社

Regulatory science of monoclonal antibodies and receptor tyrosine kinase inhibitors of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor signal transduction pathways

Tamiko Suzuki-Nishimura^{1,2)*}, Nobue Tanaka²⁾, Takafumi Aoki^{2,3)}

¹⁾*School of Pharmacy, Shujitsu University,*

²⁾*Graduate School of Clinical Pharmacy, Shujitsu University,* ³⁾*MSD K.K.*

(Received 26 October 2015; accepted 12 November 2015)

Abstract: Signal transduction of epidermal growth factor receptor (EGFR) or vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) is inhibited by antineoplastic drugs, including monoclonal antibodies and the receptor tyrosine kinase inhibitors. These pharmaceuticals inhibit tumor angiogenesis and tumor progression. ICH S6(R1) guidelines indicate that toxicity studies of biotechnology-derived pharmaceuticals in non-relevant species may be misleading, and are discouraged. Because nonclinical information on monoclonal antibodies have been limited, it has been challenging to evaluate their associated risks. However, non-clinical data on receptor tyrosine kinase inhibitors of the EGFR or VEGFR pathways have been sufficient for contraindication and drug warning of these pharmaceuticals. In addition to toxicology data, pharmacodynamic and pharmacokinetic data are useful for the medical profession. Furthermore, a nonclinical package of information on receptor tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies safety may be helpful for deciding appropriate human use. Possible factors influencing evaluation in regulatory science are shown in review reports of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

Keywords: Epidermal growth factor receptor; Vascular endothelial growth factor receptor; Monoclonal antibody; Receptor tyrosine kinase inhibitor; Regulatory science

緒言

私たちは、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査報告書¹⁾から既承認のモノクローナル抗体医薬品の非臨床試験を調査し、非臨床試験結果をヒトへ外挿する際のレギュラトリーサイエンスを研究している。関節リウマチを効能とする抗体医薬品についてはすでに報告した^{2,3)}。今回は、がん治療に用いられている抗体医薬品に着目した。これらの抗体医薬品はADCC(Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity 抗体依存性細胞傷害)やCDC(Complement-Dependent-Cellular-Cytotoxicity 補体依存性細胞傷害)による細胞傷害性を現すものがある。また、がんの増殖に上皮成長因子(EGF)が関わっており、がん細胞自身が血管内皮増殖因子(VEGF)、血小板由来増殖因子(PDGF)、線維芽細胞増殖因子(FGF)などを産生し、がん周辺に新たな血管を誘導することが明らかとされた⁴⁾。これらの増殖因子と受容体との結合に続く情報伝達系はクロストークして、密接に関わりあっている。例えば、VEGF に対する中和抗体ベバシズマブ(遺伝子組換え)は増殖因子と受容体との結合を阻害することでがんを抑制する⁵⁾。

そこで、2014 年度までに承認された遮断抗体の抗体医薬品のうち、血管新生を阻害する上皮成長因子受容体(EGFR)に対する抗体 2 品目と血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)に対する抗体 1 品目を比較した。また、EGFR や VEGFR に関連する情報伝達系の下流を阻害する受容体チロシンキナーゼ (TK) 阻害薬を調査し、抗体医薬品と比較し、非臨床試験結果から導かれた PMDA の審査での判断を解析した。

方法

2014 年度までに薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で審議され承認された新医薬品の審査報告書から、抗ヒト EGFR 抗体セツキシマブ(遺伝子組換え)及びパニツムマブ(遺伝子組換え)、並びに抗ヒト VEGFR 抗体ラムシルマブ(遺伝子組

換え)の特徴、抗体認識部位、主な薬理作用、作用機序、毒性試験、妊婦等への投与、などを比較した。また、2014 年度までに薬事食品衛生審議会医薬品第二部会で審議され承認された受容体TK阻害薬のうち、EGFR の下流の情報伝達系を標的とするゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩と VEGFR の下流の情報伝達系を標的とするソラフェニブトシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、アキシチニブ、パゾパニブ塩酸塩、レンバチニブメシル酸塩を調査し、抗体医薬品と比較した。

また、非臨床試験に対する PMDA の判断は、新医療用医薬品として承認された際の審査報告書から PMDA が非臨床試験の審査結果をどのように臨床現場で注意喚起するのかの判断を調査し、添付文書⁶⁾を確認した。

なお、HER2 を標的とする抗体医薬品トラスツズマブ(遺伝子組換え)、ペルツズマブ(遺伝子組換え)、トラスツズマブ(遺伝子組換え)後続品は肺がんや大腸がんの適用ではなく、主に乳がんなどの治療に用いられること、ラパチニブ(販売名 タイケルブ)は、EGFR のほかに HER2 の細胞内 TK を特異的に阻害する 2 標的キナーゼ阻害薬であることから、今回の調査に含めなかった。

結果

1. 抗 EGFR 抗体と抗 VEGFR 抗体の比較

抗 EGFR 抗体にはセツキシマブ(遺伝子組換え)とパニツムマブ(遺伝子組換え)の 2 品目が承認されていた(表 1)。細胞外の EGF 結合部位を認識して EGF の結合を遮断することで EGFR の受容体チロシンリン酸化に続く EGFR シグナルの下流を抑制し、治癒切除不能な進行・再発 EGFR 陽性の結腸・直腸がんへの適応であることはいずれも共通である(表 2)。しかし、ADCC や CDC については IgG₁ であるセツキシマブ(遺伝子組換え)には引き起こす可能性が高いが、IgG₂ であるパニツムマブ(遺伝子組換え)は可能性が低い⁷⁾。また、パニツムマブ(遺伝子組換え)は、受容体と結合後、

EGFR のインターナリゼーションを促進することで、細胞膜上の受容体数を減少させると推測されている⁸⁾ (表 2)。

抗 VEGFR 抗体であるラムシルマブ(遺伝子組換え)(表 1)は IgG1 型の抗体であり、ヒト VEGFR-2 の細胞外ドメインである IgD3 に結合して VEGF A, C, D の VEGFR-2 への結合を阻害し、また、VEGFR-2 のインターナリゼーション促進による VEGFR シグナルの減弱化が示唆されている(表 2)。ラムシルマブ(遺伝子組換え)の効能及び効果は、治癒切除不能な進行・再発胃癌である。ラムシルマブ(遺伝子組換え)は、マウス VEGFR-2 には結合せず、検討した 16 種のヒト増殖因子受容体に対して VEGFR-2 にのみ結合が認められている(表 2)。表 2 に示す通り、これらの抗体医薬品は遺伝子組換え体の培養細胞が異なり、分子量や複合糖鎖にも違いがある。

なお、EGFR を介する情報伝達系には、様々な遺伝子変異が認められており、その中でも、RAS タンパクが GDP 結合型から GTP 結合型に変換される過程に KRAS(または NRAS)遺伝子変異が起これ、RAS が活性化されたままになると、RAS の上流の EGFR を遮断しても、RAS の下流の情報伝達系は抑制されないため、セツキシマブ(遺伝子組換え)とパニツムマブ(遺伝子組換え)には、KRAS または NRAS 遺伝子変異の有無を考慮して患者に投与するよう注意喚起されている(表 2)。これらの抗体医薬品で求められる非臨床試験は、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 (ICH S6(R1))」⁹⁾、及び「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価(ICH S9)」¹⁰⁾ を考慮して実施されている。

セツキシマブ(遺伝子組換え)では、ヒト組織と同様な陽性反応を示すカニクイザルで、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験が実施され、胚・胎児発生への影響に対する試験において流産及び胎児死亡の発現頻度が上昇したことから、妊婦への適用は不適切とされた。パニツムマブ(遺伝子組換え)でも毒性試験は交差反応性を示すカニク

イザルで実施され、妊娠カニクイザルでの流産及び胎児死亡の増加その他、カニクイザルでの薬物動態試験の結果から妊娠および妊娠の可能性のある婦人へは本薬を投与すべきではないとされた。ラムシルマブ(遺伝子組換え)でもヒトでの組織交差性が類似するカニクイザルが用いられた。3 品目で、がん原性試験は実施されず、パニツムマブ(遺伝子組換え)とラムシルマブ(遺伝子組換え)では遺伝毒性試験が実施されていない。生殖発生毒性試験を実施しなかったラムシルマブ(遺伝子組換え)では、申請者は、申請時に、画期的な有効性を示した本薬を使用する機会を臨床現場に提供したいと、胚・胎児の発生及び出生後の発達へ影響を及ぼす可能性がある旨を添付文書で注意喚起した上で、妊婦等への投与を禁忌としなかった。しかし、PMDA は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用は適切ではなく、禁忌とする必要があると判断した。なお、「妊婦及び妊娠している可能性がある婦人への投与」は、生殖発生毒性試験を実施していたセツキシマブ(遺伝子組換え)とパニツムマブ(遺伝子組換え)は禁忌ではない(表 2)。妊婦等への投与を禁忌とするか否かは、毒性試験の実施の有無など審査の過程での判断により変更がなされたためであることが明らかとなった(表 2)。なお、免疫学的に IgG は、ヒト乳汁移行が報告されているため、これらの抗体医薬品では乳汁中への排出または移行が注意喚起されている。

また、ラムシルマブ(遺伝子組換え)に承認条件が付されていたが、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの全例調査が求められたセツキシマブ(遺伝子組換え)とパニツムマブ(遺伝子組換え)は、2015 年 10 月時点で承認条件は削除されていた(表 1)。

2. EGFR 及びその下流を標的とする受容体チロシンキナーゼ阻害薬

一方、2014 年度までに承認された EGFR 及びその下流を標的とする受容体 TK 阻害薬には、ゲ

表1 2014年度までに承認されたEGFRまたはVEGFRに対する抗体医薬品

一般名	セツキシマブ(遺伝子組換え)	パニツムマブ(遺伝子組換え)	ラムシルマブ(遺伝子組換え)
販売名	アークタックス注射液 100mg	ベクティビックス点滴静注 00mg, 400mg	サイラムザ点滴静注用 100mg, 500mg
効果又は効果	EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	EGFR 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
承認日	2008年7月16日 2012年12月21日	2010年4月16日	2015年3月26日
承認条件	2015年10月時点で記載なし	2015年10月時点で記載なし	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

表2 EGFR または VEGFR に対する抗体医薬品の比較と非臨床試験結果のヒトへの外挿

一般名	セツキシマブ(遺伝子組換え)	パニツムマブ(遺伝子組換え)	ラムシルマブ(遺伝子組換え)
特徴	ヒト EGFR に対するヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体 449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質	ヒト EGFR に対するヒト型モノクローナル抗体 445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質重鎖の主成分は C 末端のリジン欠損している	ヒト VEGFR-2 に対するヒト型モノクローナル抗体 446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質
IgG の分子種	IgG1	IgG2	IgG1
遺伝子組換え体の培養細胞	マウスハイブリドーマ SP2/0-Ag14 細胞株	CHO 細胞	マウスミエローマ細胞(NS0)
分子量	約 151,800	約 147,000	約 147,000
糖鎖	NeuAc, GlcNAc, Gal, Man, Fuc からなる複合糖鎖	Gal(0~2 分子), GlcNAc, Man, Fuc からなる複合糖鎖	Gal, GlcNAc, Man, Fuc からなる複合糖鎖
認識部位	EGFR の細胞外リガンドドメインに結合する。	EGFR の細胞外 L2 ドメインに結合する。	ヒト VEGFR-2 の細胞外 IgD3 に結合する。
主な作用機序	・EGFR へのリガンド結合を阻害する。	・ヒト EGFR 発現の細胞の EGFR に対して特異的かつ高親和性に結合して、EGFR とリガンドの結合を阻害する。 ・EGFR のインターナリゼーションを誘導する。	・VEGFR-2 への VEGFA, C, D の結合を阻害し、VEGFR-2 シグナル経路を介した血管新生を抑制する。 ・VEGFR-2 のインターナリゼーションにより VEGFR シグナルを減弱化する可能性がある。
ADCC 及び CDC	IgG1 のため、起こす可能性がある。	IgG2 のため、起こす可能性が考えにくい。	IgG1 のため、起こす可能性がある。
結合親和性	EGFR に結合して、情報伝達系の下流を阻害する。	EGFR に結合して、情報伝達系の下流を阻害する。	16 種のヒト増殖因子受容体に対して、VEGFR-2 のみに結合が認められている。 VEGFR の情報伝達系を阻害する。
遺伝子変異の有無	KRAS 遺伝子変異の有無を考慮	KRAS 及び NRAS 遺伝子変異の有無を考慮	記載なし
動物実験結果と PMDA の判断	ヒト組織と同様な陽性反応を示すカニクイザルで、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験が実施され、胚・胎児発生への影響に対する試験において流産及び胎児死亡の発現頻度が上昇したことから、妊婦への適用は不適切とされた。	交差反応性を示したカニクイザルで毒性試験は実施され、妊娠カニクイザルでの流産及び胎児死亡の増加その他、カニクイザルでの薬物動態試験の結果から妊娠および妊娠の可能性のある婦人へは本薬を投与すべきではないとされた。	申請者は生殖発生毒性試験を実施せず、公表された論文から妊婦及び妊娠する可能性のある婦人へのリスクを判断し、申請時に、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを提案していた。しかし、PMDA は胚・胎児発生毒性試験は実施されておらず、現時点で得られている、治療上の有益性と危険性を判断するための情報が不十分であること、ヒトにおいて IgG 抗体は胎盤を通過すること及び VEGF 及び VEGFR 阻害による胚・胎児発生及び出生後の影響を考慮すると、胎児死亡、流産、催奇形性等のリスクが想定されることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用は適切ではないと判断し、本薬の使用については、禁忌とする必要があると指導した。
妊婦または妊娠している可能性のある婦人への投与への使用上の注意	・禁忌ではない ・妊娠可能な女性に対しては、適切な指導を行う。	・禁忌ではない ・やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性(流産又は胎児毒性)について患者に十分に説明すること。 ・妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、または本剤投与終了後も最低 6 か月間は適切な避妊法を用いるよう指導する。	・禁忌 ・妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、または本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する。
乳汁移行	ヒト IgG1 は乳汁へ排出される。	ヒト IgG は、乳汁中に排出される。	ヒト IgG は乳汁中に移行する。

フィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩がある(表 3)。ゲフィチニブやエルロチニブ塩酸塩は、EGFR と共有結合せず、EGFR TK を ATP 結合部位で ATP 競合的に阻害する。しかし、アファチニブマレイン酸塩は EGFR TK

の ATP ポケットのシステイン残基に共有結合し、TK 活性を不可逆的に阻害し、ホモ及びヘテロダイマーの活性化を阻害するとされている。いずれも、EGFR TK を阻害することで、腫瘍細胞増殖抑制作用、血管内皮増殖因子の産生抑制、腫瘍内

表3 EGFRの下流をターゲットとする受容体チロシンキナーゼ阻害薬

一般名	ゲフィチニブ	エルロチニブ塩酸塩	アファチニブマレイン酸塩
販売名	イレッサ錠 250	タルセバ錠 25mg, 100mg タルセバ錠 150mg	ジオトリフ錠 20mg, 30mg, 40mg, 50mg
効能及び効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	・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 ・EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 ・治癒切除不能な膵癌(150mg 錠には効能なし)	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
承認条件	2015 年 10 月時点で記載なし	治癒切除不能な膵癌 本剤の投与が、膵癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。	2015 年 10 月時点で記載なし
承認日	2002 年 7 月 5 日 2011 年 11 月 25 日 再審査報告書 2011 年 12 月 21 日	2007 年 10 月 19 日 2011 年 7 月 1 日 2013 年 6 月 14 日	2014 年 1 月 17 日
分子量	$N_{22}H_{24}ClFN_4O_3$ 446.90	$C_{22}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$ 429.90	$N_{24}H_{25}ClFN_5O_3 \cdot 2C_4H_4O_4$ 718.08
作用メカニズム	EGFR TK 阻害	EGFR チロシンリン酸化阻害	EGFR, EGFR 変異, ErbB 受容体ファミリー(HER2, HER4)の TK 活性を不可逆的に阻害
作用点	EGFR と共有結合しない ATP 結合部位において、ATP の結合を阻害する。	ATP 濃度の上昇により阻害が抑制されたため、本薬の TK 阻害作用は ATP 競合的である。	EGFR, HER2, HER4 と共有結合(不可逆)して TK 活性を阻害する。 共有結合部位は、ATP ポケットのシステイン残基で、EGFR では 797 番目のシステイン残基である。
薬理作用	・腫瘍細胞増殖能を低下させる。 ・血管内費増殖因子の産生抑制から、腫瘍内血管新生を阻害する。 ・アポトーシスを誘導して、悪性腫瘍細胞の増殖抑制あるいは退縮を起こす。	・細胞増殖を抑制する。 ・アポトーシスを誘導して、癌細胞の増殖を抑制する。	・ ErbB 受容体ファミリー(EGFR, HER2, HER3, HER4)が形成するホモ及びヘテロダイマーの活性を阻害して、腫瘍細胞の増殖を抑制する。
チロシンキナーゼ(TK)選択性	高い EGFR 低い HER2, HER4, SKT10 阻害活性は EGFR TK の 1/100 以下 Erb2B, KDR, ERK2, EK-1, cRaf EGFR-TK の 1/10,000,000 以下 BILK,c-Src,VEGFR-2,HGFR	高い EGFR 中程度 SKT10 低い HER2, HER4 c-Src, v-abl への阻害活性は、EGFR TK の 1/1000 以下 ヒトインスリン受容体(IR)及び I 型インスリン様増殖因子受容体(IGF-IR)βサブユニットの細胞内ドメインのキナーゼは、10μmol/L でも阻害作用は認められなかった。	高い EGFR 中程度 HER2, HER4 阻害活性は EGFR TK の 1/1000 から 1/10000 以下 BIRL, cSRC, LcK, Lyn, VEGFR-2, HGFR
その他の受容体への親和性		・末梢型ベンゾジアゼピン受容体 ・アデノシン A ₁ 受容体 ・μオピオイド受容体	・ヒスタミン H ₂ 受容体 ・ムスカリン性アセチルコリン M ₁ 受容体 ・コレシストキニン受容体
動物実験結果と PMDA の判断	ラット及びウサギでの生殖発生毒性試験では、ラット器官形成期、周産期、授乳期投与実験で胎児死亡、出生児の早期死亡が認められたことから、審査センター(PMDAの前身)は、添付文書での妊婦・産婦・授乳婦への注意喚起を了承した。 その結果、使用上の注意には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明することとされた。また、2015年10月時点では、本剤投与中の婦人には妊娠を避けるよう指導する旨、追記されている	ラット及びウサギでの生殖発生毒性試験では、母動物における摂餌量の減少と体重減少、50mg/kg 群では約半数の動物が瀕死や流産により安楽死させられており、生存した母動物においても着床数の減少や後期吸収胚数の増加が認められたことから、PMDA は、添付文書の使用上の注意の項に「また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。」と追記するよう指導した。 そのため、使用上の注意に、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明するとの記載に、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すると追記されている。	「妊婦または妊娠している可能性のある婦人への投与」の記載について、PMDA から申請者への指導がなされていた。 その結果、使用上の注意は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な婦人には、適切な避妊を行うよう指導する。と記載されている。
妊婦または妊娠している可能性のある婦人への投与への使用上の注意	原則禁忌	禁忌ではない	禁忌ではない
乳汁移行	ラットで移行	ラットで移行	ラットで移行

血管新生の阻害、アポトーシスの誘導などから抗悪性腫瘍作用を現すとされている(表 3)。

抗体医薬品と比して、受容体 TK 阻害薬であるゲフィチニブ、アファチニブマレイン酸塩やエル

ロチニブ塩酸塩は EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞性肺がんへの有効性が示されている(表 3). 酵素の選択性は、いずれも EGFR TK のへ選択性が高く、HER2, HER4, SKT10 の TK には弱く、VEGFR-2, BIRL, c-Src, Lck, Lyn, HGFR の TK にはほとんど阻害作用を示さない(表 3). エルロチニブ塩酸塩で、末梢型ベンゾジアゼピン受容体, アデノシン A₁ 受容体, μ オピオイド受容体への, アファチニブマレイン酸塩で、ヒスタミン H₂ 受容体, ムスカリン性アセチルコリン M₁ 受容体, コレシストキニン受容体への弱い親和性が認められたが、臨床用量におけるヒトへの影響は乏しいと結論づけられている. なお、エルロチニブ塩酸塩には、ErbB2 を介した細胞増殖シグナルへの影響や、ABL, STK10, SLK に対して比較的高い親和性を持つと報告されている.

非臨床試験は「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価(ICH S9)」⁹⁾を踏まえて実施されており、抗体医薬品では実施されなかった遺伝毒性試験なども実施された. がん原性試験は、ICH S9 では必須とされていないが、実施したもの(ゲフィチニブ), 実施を予定しているもの(エルロチニブ)があった. ゲフィチニブのラット及びウサギでの生殖発生毒性試験では、ラット器官形成期、周産期、授乳期投与実験で胎児死亡、出生児の早期死亡が認められたことから規制当局は添付文書での妊婦・産婦・授乳婦への注意喚起を了承していた. エルロチニブ塩酸塩のラット及びウサギでの生殖発生毒性試験では、母動物における摂餌量の減少と体重減少、50mg/kg 群では約半数の動物が瀕死や流産により安楽死させられており、生存した母動物においても着床数の減少や後期吸収胚数の増加が認められたことから、PMDA は、添付文書の使用上の注意の項に「また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。」と追記するよう指導した. 「妊婦または妊娠している可能性のある婦人への投与」は、ゲフィチニブは「原則禁忌」であるが、エルロチニブ塩酸塩とアファチニブマレイン酸塩では禁忌ではない (表 3).

3 品目ともにラットでの乳汁への移行が認められ、また、胎児への移行はエルロチニブ塩酸塩で高く、アファチニブマレイン酸塩で低かった.

エルロチニブ塩酸塩には、治癒切除不能な膀胱癌に対して承認条件が付されたが、ゲフィチニブ、アファチニブマレイン酸塩には、2015 年 10 月時点で承認条件は付されていない.

3. VEGFR 及びその下流を標的とする受容体チロシンキナーゼ阻害薬

2014 年度までに承認された VEGFR 及びその下流を標的とする受容体 TK 阻害薬には、VEGFR-1, -2, -3 の受容体チロシンリン酸化を抑制するスニチニブリンゴ酸塩、アキシチニブ、パゾパニブ塩酸塩、レンバチニブメシル酸塩や、c-Raf チロシンキナーゼを阻害するソラフェニブトシル酸塩が承認されており、VEGFR や PDGFR の下流の血管新生の阻害、腫瘍増殖抑制、腫瘍退縮作用から、根治切除不能または転移性の腎細胞癌のほか、消化管間質腫瘍、甲状腺癌、悪性軟部腫瘍などの治療に用いられている. これらの受容体 TK 阻害薬はマルチキナーゼ阻害薬として開発されてきたことから、VEGFR のほかに PDGFR, 幹細胞因子受容体(KIT), FLT-3, がん原遺伝子 Rearranged During Transfection (RET)などの受容体 TK の阻害作用も認められている(表 4). ソラフェニブトシル酸塩は、VEGFR-1~3, PDGFR α , β , RET の TK への選択性が高く、EGFR の TK はほとんど阻害しない. スニチニブリンゴ酸塩は VEGFR-1~3, PDGFR α , β , KIT, RET, FGFR-1 の TK を阻害するが、ホスホリラーゼキナーゼや IR キナーゼへの阻害は弱く、薬理作用を現す濃度では阻害しない. また、TK 阻害活性を低下させる c-kit または PDGFR α 遺伝子変異が報告され、特にヒンジ部への変異は影響が出やすいとされている. アキシチニブは VEGFR-1, -2 及び PDGFR β を ATP 競合的に阻害する. パゾパニブ塩酸塩は、VEGFR-1, -2, -3 と PDGFR α , β の TK を阻害する. レンバチニブメシル酸塩は、

VEGFR-2 キナーゼドメインの ATP 結合部位およびアロステリック領域に結合し, VEGFR-1, -2, -3, PDGFR α 及び β , RET の TK を阻害するが EGFR や KIT, Lck のキナーゼへの阻害は弱い (表 4). その他の受容体に対して, スニチニブリンゴ酸塩にはヒトセロトニン 5-HT_{2A} 受容体, アキシチニブにはアデノシン A_{2A}, ムスカリン性 M₂, ニューロペプチド Y₂, パゾパニブ塩酸塩には β_1 アドレナリン受容体, レンバチニブメシル酸塩には 5-HT_{1B}, ノルエピネフリントランスポーターへの親和性が報告されているが, いずれも臨床使用時に影響を及ぼす可能性は低いとされている.

ソラフェニブトシル酸塩でラット及びウサギで催奇形性や胚致死作用が認められた用量は, ヒトでの臨床用量を下回る用量であったことから, 妊婦及び妊娠する可能性のある婦人への投与は禁忌, 妊娠可能な女性に対しては適切な避妊を指導することとされた. その他, 4 品目でも動物実験で, 胚・胎児死亡, 催奇形性などがヒトでの臨床用量以下で認められ, 「妊娠または妊娠している可能性のある婦人への投与」は, すべて禁忌であり, 妊娠可能な女性に対しては適切な避妊を行うよう指導する旨が注意喚起された (表 4).

乳汁移行は, アキシチニブ, パゾパニブを除き, ラットで認められている. パゾパニブでは乳汁移行が想定されているが, アキシチニブでは, 乳汁移行性の試験は, 動物でもヒトでも実施されておらず, 不明であった.

また, 2015 年 10 月時点で, ソラフェニブトシル酸塩の根治切除不能な分化型甲状腺癌に対する効能に対して, パゾパニブ塩酸塩, レンバチニブメシル酸塩の 2 品目に対して, 国内での治験症例が極めて限られているとの理由により, 承認条件が付されていた (表 4).

考察

がん細胞では, 細胞表面にある EGFR, VEGFR, PDGFR, Insulin-like growth factor receptor (IGFR) などの増殖因子受容体に増殖因子が結合すること

で, 細胞の増殖が引き起こされるとされている¹¹⁾. EGF は EGFR に結合して, 増殖シグナルを活性化し, 腫瘍の不死化, 血管新生, 浸潤および転移と深くかかわるとされている. EGF が結合した EGFR (ErbB1 又は HER1) は EGFR または ErbB2 (HER2) と 2 量体を形成して, 各受容体型 TK が活性化されて各分子上のチロシン残基が交互に自己リン酸化される. これにより細胞内の RAS タンパクは GDP 結合型から GTP 結合型に変換され, 下流の細胞内シグナル伝達系である RAF/MEK/ERK 経路が活性化される. リン酸化された活性化 ERK は, 細胞質から核に移行し, 転写因子のリン酸化を介して遺伝子発現を調節する¹¹⁾. その結果, 細胞周期亢進, アポトーシス抑制, 浸潤, 転移, 血管新生等が引きこされる¹²⁾. 一方, VEGFR はがん細胞の増殖や転移に関与し, VEGFR-1 及び-2 は血管新生, VEGFR-3 はリンパ管新生に関与するとされている¹³⁾. 下流シグナルは, 増殖シグナルである ERK-MAP キナーゼ経路と生存シグナルである PI3 キナーゼ/AKT 経路が示されており, 腎細胞癌では, PI3K や Akt の下流に mammalian target of rapamycin (mTOR) があるとされている¹⁴⁾. 抗体医薬品は, 細胞外のリガンド結合部位に結合して受容体からの情報伝達を遮断するが, リガンド結合部位の遺伝子変異は, ほとんど報告されていない. しかし, 受容体から下流の情報伝達系に遺伝子変異が現れると, 作用が減弱した. 一方, 受容体 TK 阻害薬の開発では, 特定の標的を阻害することに加えて, 他の標的にも阻害活性を有するマルチキナーゼ阻害薬の開発が進み, 抗体医薬品の作用が減弱する情報伝達系の遺伝子変異に対しても, 効果を現すという長所がある. また, 抗体医薬品は, 非臨床試験では, 高分子量のたんぱく質であり, 細胞膜を通過できないこと, 抗体が認識する標的分子を発現している動物での非臨床試験が求められること, 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 (ICH S6(R1))」⁹⁾では, 科学的な理由により遺伝毒性試験やがん原性試験を行えない, また

表4 VEGFRの下流をターゲットとする受容体チロシンキナーゼ阻害薬

一般名 販売名	ソラフェニブシル酸塩 ネクサバル錠 200mg	スニチニブリンゴ酸塩 スーテントカプセル 23.5mg	アキシチニブ インライタ錠 1mg, 5mg	バゾバニブ塩酸塩 ヴォトリエント錠 200mg	レンバチニブメシル酸塩 レンビマカプセル 4mg, 10mg
効能及び 効果	・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌, ・切除不能な肝細胞癌,根治切除不能な分化型甲状腺癌	・イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 ・根治切除不能または転移性の腎細胞癌 ・膵神経内分泌腫瘍	・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	・悪性軟部腫瘍 ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	・根治切除不能な甲状腺癌
承認条件	根治切除不能な分化型甲状腺がん 国内での治験症例が極めて限られていることから,製造販売と,一定数の症例に係るデータが修正されるまでの間は,全症例を対象に使用成績調査を実施することにより本剤使用患者の背景情報を把握するとともに,本剤の安全性及び有効性に関するデータを早急に収集し,本剤の適正使用に必要な措置を講じること	2015年10月時点で記載なし	2015年10月時点で記載なし	国内での治験症例が極めて限られていることから,製造販売と,一定数の症例に係るデータが修正されるまでの間は,全症例を対象に使用成績調査を実施することにより本剤使用患者の背景情報を把握するとともに,本剤の安全性及び有効性に関するデータを早急に収集し,本剤の適正使用に必要な措置を講じること	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上,適切に実施すること. 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから,製造販売と,一定数の症例に係るデータが修正されるまでの間は,全症例を対象に使用成績調査を実施することにより本剤使用患者の背景情報を把握するとともに,本剤の安全性及び有効性に関するデータを早急に収集し,本剤の適正使用に必要な措置を講じること
承認日	2008年1月25日 2009年5月20日 2014年6月20日	2008年4月16日 2012年8月10日	2012年6月29日	2012年9月28日 2014年3月17日	2015年3月28日
分子量	C ₂₁ H ₁₆ ClF ₃ N ₄ O ₃ ・C ₇ H ₈ O ₃ S 637.03	C ₂₂ H ₂₇ FN ₄ O ₂ ・C ₄ H ₆ O ₅ 532.56	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₃ 386.47	C ₂₇ H ₂₃ N ₇ O ₂ ・HCl 473.98	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ ・CH ₄ O ₃ S 522.96
作用メカニズム	c-Raf,正常型及び変異型B-Raf キナーゼ,ならびにFLT-3, c-KIT などの受容体TKを阻害 VEGFR, PDGFR などの受容体TKを阻害	PDGFRα, β VEGFR-1, -2, -3 KIT FLT-3 CFS-IR RET の受容体TKを阻害	VEGFR-1, -2, -3 の受容体リン酸化を阻害	VEGFR-1, -2, -3 PDGFRα, β c-KIT の受容体TKを阻害	VEGFR-1, -2, -3 FGFR-1~4 PDGFRα RET の受容体TKを阻害
作用点			ATP 競合的に阻害する		VEGFR-2 キナーゼドメインのATP結合部位およびアロステリック領域に結合する
薬理作用	・ VEGFR, PDGFR 阻害により,腫瘍組織中の血管新生を抑制する. ・ c-Raf, B-Raf キナーゼやFLT-3, KIT の阻害により細胞増殖を抑制する. ・ アポトーシスを誘導する.	・ 腫瘍増殖を抑制する. ・ 腫瘍の退縮を起こす r. ・ 血管新生を阻害する.	・ 阻害した受容体の下流のシグナル伝達を阻害する. ・ 血管新生を抑制する. ・ 腫瘍内の血管内皮細胞数を減少させ,総血流量の減少を起こす.	・ 血管新生を阻害する.	・ 血管内皮細胞増殖を抑制する. ・ 血管様管腔構造形成を阻害する. ・ 腫瘍増殖を抑制する.
チロシンキナーゼ (TK) 選択性	VEGFR-1, -2, -3, PDGFRα, β RET のTKを阻害する. FGFR-1, EGFR, KIT, Lck のTKへの阻害は弱い	VEGFR-1, -2, -3 PDGFR β RET FGFR-1 のTKを阻害する. ホスホリラーゼキナーゼ及びIR キナーゼへの阻害は,薬理作用を現す濃度では阻害しない.	VEGFR-1, -2 リン酸化 VEGFR -2・FLVK VEGFR-2-Kin PDGFRβ のTKを阻害する.	VEGF-1, -2 のTKを阻害する. VEGF-3 PDGFRα PDGFRβ c-Kit FEFR-1 FGFR-2 のTKも阻害する.	VEGFR-1, -2 -3 RET のTKを阻害する. PDGFR α PDGFR β KIT のTKを弱く阻害するが, FGFR-1 EGFR Lck のTK はほとんど阻害しない.
その他の受容体への親和性		・ ヒトセロトニン 5-HT _{2A} 受容体	・ アデノシン A _{2A} 受容体 ・ ムスカリン性 M ₂ 受容体 ・ ニューロペプチド Y ₂ 受容体	・ B1 アドレナリン受容体	・ セロトニン 5-HT _{1B} ・ ノルエピネフリントランスポーター
動物実験結果とPMDAの判断	生殖発生毒性が認められた濃度が,ヒト臨床用量を下回ったことから,妊婦及び妊娠する可能性のある婦人への投与は禁忌,妊娠可能な女性に対しては適切な避妊を指導することとされた.				
乳汁移行	ラット経口投与で,乳汁中へ移行	ラットで,本剤及び代謝物が乳汁中へ移行	ヒトでも動物でも乳汁移行の試験は実施されておらず,本剤の乳汁中への移行は不明である.	検討されていないが,本薬がマウス Bcrp, ヒト BCRP の基質となることから,乳汁排泄されると考えられる.	ラットで乳汁中へ移行

は行ってもその結果を正しく判断できない場合がある旨が記載されている。また、生殖発生毒性

試験データもヒトとの交差性が認められるカンクイザルを用いるなどの配慮が必要であり,得ら

れる情報は限られている。このような限られた情報の中で抗体医薬品の妊婦等への投与への注意喚起がどのようになされているのかを調査したところ、興味深い結果を得た。調査した3品目の抗体医薬品で、抗EGFR抗体は、妊婦には禁忌ではないが、抗VEGFR抗体は禁忌とされていた。この違いを、受容体TK阻害薬で比較したところ、生殖発生毒性がヒトでの臨床用量を下回った抗VEGFR薬は妊婦に禁忌であり、原則禁忌とされたゲフィチニブを除く抗EGFR薬は禁忌ではないことが明らかとなった。ゲフィチニブが、受容体TK阻害薬としての承認時期が早く、禁忌としないとするには情報が限定されていたためと推測される。もちろん、禁忌でないとはいえ、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導することなどが、使用上の注意事項とされている。抗VEGFR抗体で禁忌とされた理由には、いくつかの可能性が考えられる。抗VEGFR薬が禁忌とされていることから、VEGFRの情報伝達系を遮断することは、胎児における血管新生を抑制し、催奇形性を現す可能性が考えられる。また、IgG抗体は胎盤を通過することから、胎児への影響は否定できない。さらに、審査の過程において、PMDAは科学的な判断により、ラムシルマブ(遺伝子組換え)を妊婦に禁忌としたことが明らかとなった。判断の理由として、生殖発生毒性試験を実施していないこと、現時点で得られている情報が限られていることが説明されている。画期的な新薬を臨床現場に導入する上で有用性の判断は重要であるものの、新たな生殖発生毒性試験結果を待ってラムシルマブ(遺伝子組換え)の承認の可否を判断するとの選択肢も考えられる。しかし、ここで、新たな動物実験を申請者に課することは、動物愛護¹⁵⁾の観点からふさわしくなく、また、審査が長引くことで臨床現場へのラムシルマブ(遺伝子組換え)

の導入が遅れ、患者への不利益が生じることは否定できない。そのため、限られたデータの中で、PMDAは判断する必要があったと推測する。禁忌の記載は、十分な情報が得られた時点で削除されたり、製造販売後に新たに禁忌が追加されたりする可能性がある。ラムシルマブ(遺伝子組換え)のデータは、禁忌でないと判断するには不十分とし、妊婦に禁忌とPMDAが判断したことは、適切な判断であったと考える。今回、受容体TK阻害薬と抗体医薬品を比較することで、PMDAの非臨床データのヒトへの外挿の考え方の一部が明らかになった。癌領域で用いられる分子標的薬は、抗HER2抗体、抗CD20抗体、抗CD33抗体、抗CCR4抗体、可溶性・膜結合型抗RANKL抗体などの抗体医薬品や、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬、EML4-ALKチロシンキナーゼ阻害薬、mTORセリン・スレオニンキナーゼ阻害薬などの受容体TK阻害薬などがある。これらの分子標的薬にも解析を進め、新薬開発での非臨床データのヒトへの外挿の注意点をレギュラトリーサイエンスの観点からさらに纏めていきたい。

利益相反：本研究に係る研究費はなく、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) PMDA 審査報告書・申請資料概要
<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0020.html>
2015年10月12日アクセス
- 2) 西村(鈴木)多美子：抗体医薬品等の非臨床試験，日薬理誌，131(1)，62-63(2008)。
- 3) 西村(鈴木)多美子：関節リウマチを効能とするモノクローナル抗体医薬品の非臨床試験の推移，就実大学薬学雑誌，1,16-24(2014)。
- 4) Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev.* 13(1), 18-32 (1992).

- 5) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M, Ferrara N. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 57(20), 4593-4599(1997).
- 6) PMDA 医療用医薬品情報検索 添付文書 <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> 2015年10月12日アクセス
- 7) Armour KL, Clark MR, Hadley AG, Williamson LM.: Recombinant human IgG molecules lacking Fcγ receptor I binding and monocyte triggering activities. *Eur J Immunol.* 29(8):2613-24(1999).
- 8) Waksal H. : Role of an anti-epidermal growth factor receptor in treating cancer. *Cancer Metastasis Reviews*, 18, 427-443 (1999).
- 9) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価(ICH S6(R1))」平成24年3月23日付薬食審査発 0323 第1号
- 10) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価(ICH S9)」平成22年6月4日薬食審査発 0604 第1号
- 11) 石川和宏：基本まるわかり！ 分子標的薬 改訂第2版，南山堂，2013.
- 12) Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, Damiano V, Pomato G, De Placido S, Bianco AR, Tortora G. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor-selective tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res.* 6(5), 2053-2063(2000)
- 13) Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail P: BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 64(19), 7099-7109(2004).
- 14) Manning BD, Cantley LC.: United at last: the tuberous sclerosis complex gene products connect the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway to mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling. *Biochem Soc Trans.* 2003; 31(Pt), 573-578 (2003)
- 15) 環境省 「動物の愛護及び管理に関する法律」(動物愛護管理法), 「動物愛護管理法の一部を改正する法律」(法律第79号)平成24年9月5日