

VEGFR と EGFR チロシンキナーゼの両方を標的とする 選択的阻害剤 ZD6474 について

Haiyi Jiang¹

要旨 — ZD6474 は、細胞増殖に関わる二つの重要なシグナル伝達経路に選択的に作用する新規の小分子化合物で、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) チロシンキナーゼを阻害することで、腫瘍の血管新生を抑制し、あわせて上皮増殖因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼを阻害することで、腫瘍の増殖を直接抑制する。1日1回の経口投与により広範囲の移植ヒト腫瘍モデルに対し優れた増殖抑制効果を示した。本邦および米国/オーストラリアで実施された二つの第I相試験の結果、ZD6474の忍容性は概ね良好であった。主な有害事象として、皮疹、下痢、高血圧、無症候性のQT延長が認められた。また、本邦の第I相試験では、非小細胞肺癌患者9例中4例に奏効例が認められた。ZD6474の第II相試験として、非小細胞肺癌患者および小細胞肺癌患者を対象に、ZD6474単独療法および化学療法剤との併用療法による検討が行われ、非小細胞肺癌患者を対象に実施されたゲフィチニブ (イレッサTM) と比較する ZD6474 単独療法の第II相試験および ZD6474 とドセタキセルの併用療法による第II相試験において、主要評価項目である無増悪生存期間の改善が認められた。(肺癌. 2006;46:283-288)

索引用語 — ZD6474, 血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) チロシンキナーゼ阻害剤, 上皮増殖因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤, 非小細胞肺癌

ZD6474: an Agent That Selectively Targets Both VEGFR Tyrosine Kinase and EGFR Tyrosine Kinase

Haiyi Jiang¹

ABSTRACT — ZD6474 is an agent that selectively inhibits two key signalling pathways in cancer by targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-dependent tumor angiogenesis and epidermal growth factor (EGF) receptor-dependent cancer cell proliferation. Once-daily oral administration of ZD6474 induced consistent, highly significant inhibition of tumor growth in a diverse panel of human tumor models. Phase I evaluation of ZD6474 in the USA, Australia and Japan has shown that ZD6474 was generally well tolerated; common adverse events included rash, diarrhea, hypertension and asymptomatic QT prolongation. Tumor responses were observed in 4 out of 9 patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) in a Japanese Phase I trial. ZD6474 is currently being evaluated as a single agent and in combination with certain cytotoxic chemotherapeutic agent in Phase II studies of NSCLC and SCLC. The primary endpoint of improved progression-free survival was met in two Phase II studies in NSCLC: ZD6474 versus gefitinib (Iressa) as monotherapy and ZD6474 in combination with docetaxel. (*JJLC*. 2006;46:283-288)

KEY WORDS — ZD6474, Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) tyrosine kinase inhibitor, Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor, Non-small cell lung cancer

¹ アストラゼネカ株式会社研究開発本部臨床統括部.

別刷請求先: Haiyi Jiang, アストラゼネカ株式会社研究開発本部臨床統括部, 〒531-0076 大阪市北区大淀中1-1-88, 梅田スカイビルタワーイースト (e-mail: Haiyi.Jiang@astrazeneca.com).

¹ Clinical Division, Research & Development, AstraZeneca KK,

Japan.

Reprints: Haiyi Jiang, Clinical Division, Research & Development, AstraZeneca KK, 1-88 1-chome, Oh-yodo-naka, Kita-ku, Osaka 531-0076, Japan (e-mail: Haiyi.Jiang@astrazeneca.com).

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

ZD6474 は、経口可能な血管内皮増殖因子受容体-2 (VEGFR-2)チロシンキナーゼ阻害剤であり、非臨床試験の結果、血管内皮細胞の増殖を阻害し腫瘍の血管生成を強力に阻害した。1日1回の経口投与で、血管新生を阻害することにより、広範囲の移植ヒト腫瘍に対し優れた増殖抑制効果を示した。また、ZD6474 は、血管新生阻害作用に加えて、上皮増殖因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼも阻害し、腫瘍の増殖・生存を直接阻害した (Figure 1)。第 I 相試験の結果、ZD6474 の忍容性は良好であり、PK プロファイルから1日1回投与の妥当性が確認された。ZD6474 (100~300 mg) 単独療法および化学療法剤との併用療法による第 II 相試験が非小細胞肺癌患者を対象として行われ、ゲフィチニブと比較した ZD6474 単独療法の第 II 相試験および ZD6474 とドセタキセルの併用療法による第 II 相試験において、主要評価項目である無増悪生存期間の延長が認められた。現在、非小細胞肺癌患者に対するカルボプラチン/パクリタキセルとの併用療法による第 II 相試験が海外で、ZD6474 単独療法による前期第 II 相用量検索試験が本邦で、それぞれ実施中である。

本稿では、これまでに得られた ZD6474 の非臨床試験成績および臨床試験結果を紹介する。

1. 非臨床試験

ZD6474 のキナーゼ活性阻害能を ELISA 法を用いて検討した。ZD6474 は VEGFR-2 チロシンキナーゼ活性を

強力に阻害した ($IC_{50}=40nM$)。さらに、VEGFR-3 ($IC_{50}=110nM$)、RET ($IC_{50}=130nM$)、EGFR ($IC_{50}=500nM$) の各チロシンキナーゼに対しても阻害作用を示し、その他のチロシンキナーゼ、セリンスレオニンキナーゼなどに対し優れた選択性を示した (Figure 2)。¹

ZD6474 は、*in vitro* 系において、VEGF および EGF により刺激された HUVEC の増殖を阻害したが ($IC_{50}=60nM$ および $IC_{50}=170nM$)、bFGF 刺激による HUVEC の増殖および増殖刺激のない条件下での HUVEC の増殖には影響はみられず、従来の化学療法剤のような殺細胞作用はないと考えられた。

ZD6474 は、*in vivo* 系において、腫瘍の血管新生作用を抑制することが、いくつかの非臨床試験で示された。¹ 非小細胞肺癌株 A549 をヌードマウス皮内に移植し、ZD6474 を 50~100 mg/kg/日の用量で経口投与し、5日後に移植片を含む皮膚を切り出した。血管新生の程度を観察するため、光学顕微鏡にて移植片周辺 1 cm² 当りの総血管数 (主要血管数+分枝数) を計測した (マウス 1 匹当たり 2 ヶ所, 1 群 4 匹)。ZD6474 は腫瘍による血管新生を有意に阻害した (50 mg/kg/日投与群; 63%, 100 mg/kg/日投与群; 79%, $P<0.001$) (Figure 3)。ZD6474 の血管新生抑制効果を、非小細胞肺癌株 Calu-6 皮下移植ヌードマウスについても検討した。ZD6474 25~100 mg/kg/日を 24 日間経口投与した後、腫瘍を摘出し、CD31 陽性領域 (血管内皮細胞) および壊死領域の変化を組織学的に検討した。5000 μm^2 当りの CD31 陽性領域は ZD6474 投与により有意に減少し、壊死領域は ZD6474 の用量に依存して有意に増加した ($p\leq 0.001$)。

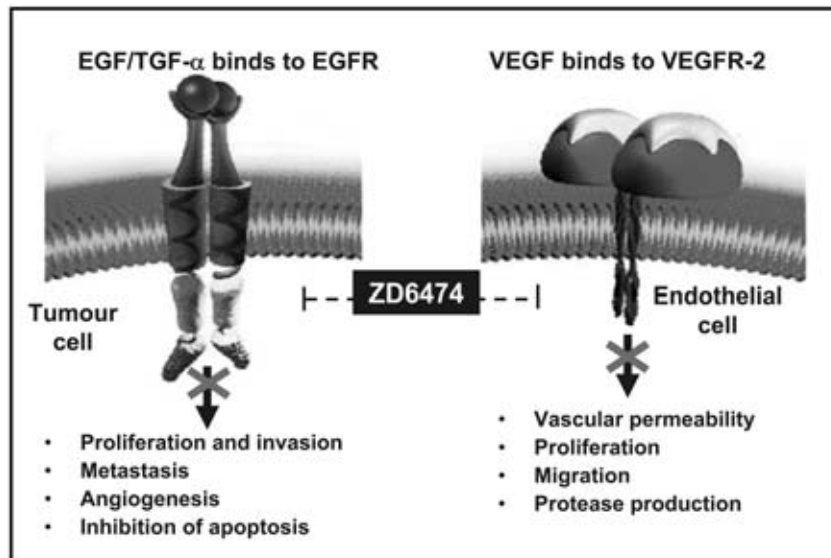


Figure 1. ZD6474 combines inhibition of two key pathways in one molecule.

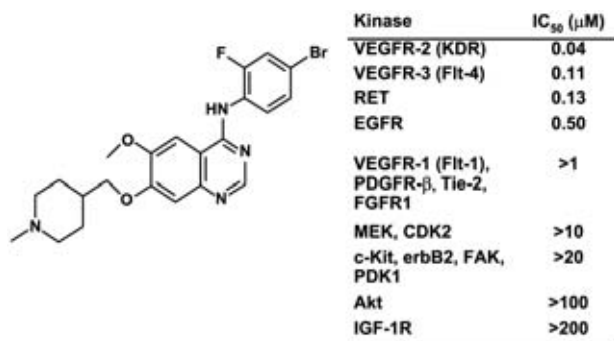


Figure 2. ZD6474 - a selective inhibitor of key signalling pathways in cancer.

Wedge SR et al. *Cancer Res* 2002;62:4645-4655より引用.

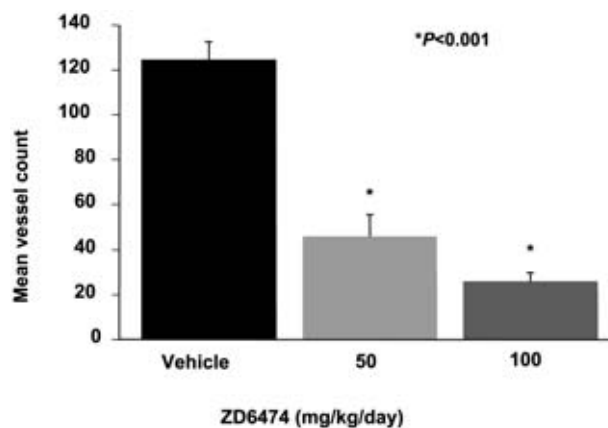


Figure 3. ZD6474 : inhibition of tumor-induced angiogenesis.

Wedge SR, et al. *Cancer Res* 2002;62:4645-4655より引用.

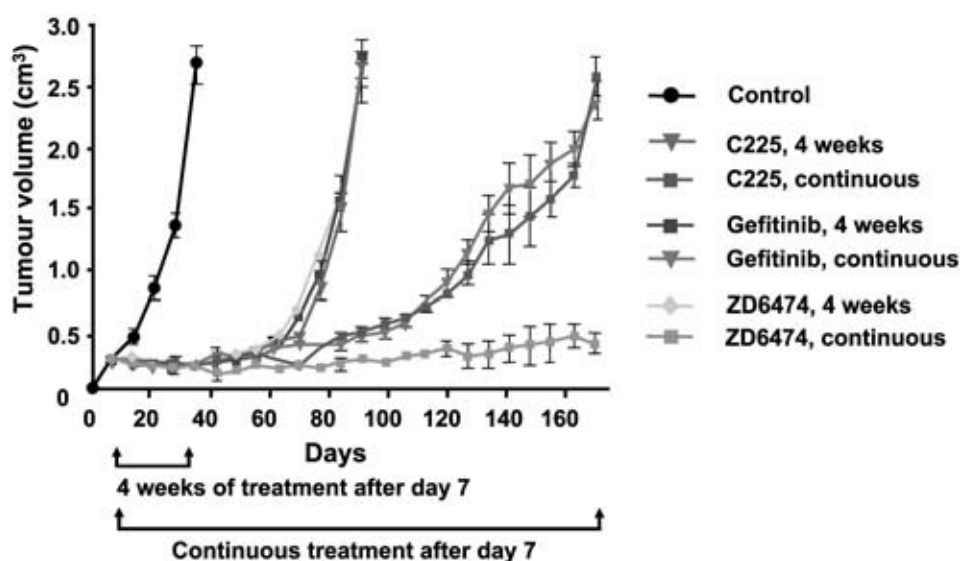


Figure 4. ZD6474 - chronic treatment does not result in tumor resistance in established GEO xenografts.

Ciardiello F et al. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 784-793 より引用 .

ZD6474 は, *in vivo* 系において, EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性獲得腫瘍を含め, 広いスペクトラムの癌腫で抗腫瘍効果を示した.² ヒト大腸癌 GEO をヌードマウス皮下に移植し, 7 日後から抗ヒト EGFR 抗体 (C225), EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (ゲフィチニブ), および ZD6474 を 4 週間あるいは継続的に投与した. C225 (1 mg/日) は 1 週間のうち 2 日目と 5 日目に, ゲフィチニブ (150 mg/kg/日) と ZD6474 (75 mg/kg/日) は 1 週間のうち 1~5 日目に腹腔内投与した. いずれの薬剤によっても 4 週間の投与期間中, 腫瘍の増殖はほぼ完全に抑制されたが, 休薬期間中に再増殖が認められた.

C225 またはゲフィチニブを継続投与した群では, いずれも投与 11~12 週目に腫瘍の再増殖が認められ, 耐性を獲得したことが示された. 一方, ZD6474 を継続投与した群では, 投与開始後 23 週にわたって継続的な増殖抑制がみられ, 耐性獲得を示唆する所見は得られなかった (Figure 4). さらに, ゲフィチニブ 4 週間投与後に増殖したヒト大腸癌株 GEO 皮下移植ヌードマウスに, ゲフィチニブを再投与しても腫瘍増殖の再抑制は認められなかったが, ZD6474 を投与した群では 9 週間にわたり腫瘍の増殖抑制が認められた (Figure 5). これらの結果から, ZD6474 が VEGFR シグナルを阻害することで, EGFR チロ

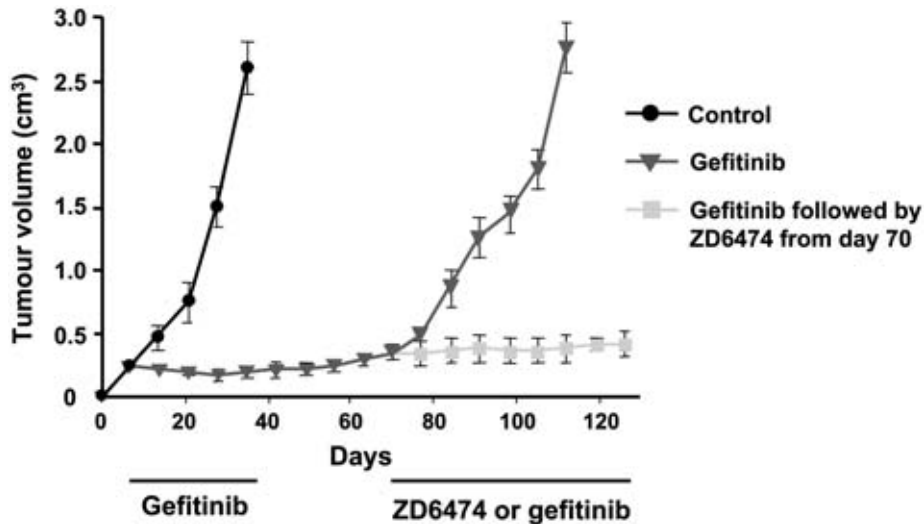


Figure 5. ZD6474-antitumor activity in established GEO xenografts following treatment with gefitinib.

Ciardello F et al. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 784-793 より引用.

シンキナーゼ阻害剤による耐性獲得腫瘍および内因性の耐性腫瘍に対しても抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

ZD6474 は、EGFR チロシンキナーゼ阻害作用により、同シグナル伝達系によって増殖・生存を依存している腫瘍に対し、抗腫瘍効果を発揮することが、PC-9 腫瘍モデルで示唆されている。また、*in vitro* および *in vivo* 系において、EGFR のチロシンキナーゼドメイン内に変異を有する日本人女性肺腺癌由来株 PC-9 に対し、ZD6474 は高い感受性を示した。³⁴

2. 第 I 相試験

標準療法無効の進行固形癌患者を対象に、海外⁵ および本邦⁶ で第 I 相試験が実施された。両試験の主要評価項目は ZD6474 用量漸増による忍容性および安全性の評価であり、副次的評価項目として、薬物動態学的検討、MTD の決定、および抗腫瘍効果の予備的な検討が行われた。

海外では、米国およびオーストラリアの 5 施設から 77 例が組み入れられ、ZD6474 の各用量 (50, 100, 200, 300, 500, 600 mg) が 1 日 1 回投与された。癌腫は、結腸・直腸癌 (23 例) が最も多く、非小細胞肺癌は 1 例のみであった。本邦では、2 施設から 18 例が組み入れられ、ZD6474 の各用量 (100, 200, 300, 400 mg) が投与された。主な癌腫は、非小細胞肺癌が 9 例、結腸・直腸癌が 4 例であった。

両試験の結果、ZD6474 300 mg/日までの忍容性は良好であり、有害事象は概ね軽度～中等度で、対症療法、休業または減量によりコントロール可能であった。主な有

害事象は、皮疹、下痢、無症候性の QT 延長であった。用量制限毒性は、下痢、血小板減少、高血圧、および肝酵素の上昇などであった。消失半減期は 120 時間以上であり、ZD6474 の 1 日 1 回投与の妥当性が確認された。両試験で PK プロファイルに大きな差は認められなかった。海外の第 I 相試験では、PR (奏効) 例は認められず 40% の症例が SD (不変) であった。本邦の第 I 相試験では、既治療の非小細胞肺癌患者 9 例中 4 例に PR 例が認められた。

3. 第 II 相試験

3-1 単独療法

本邦では、ZD6474 単独療法の至適臨床用量を検討するために、ZD6474 300 mg/日までの 3 用量を用いて、既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした前期第 II 相用量探索試験が進行中である。

海外では、プラチナをベースとする化学療法既治療の非小細胞肺癌患者を対象に、ZD6474 とゲフィチニブを比較する無作為化二重盲検クロスオーバー試験が実施されている。⁷ 本試験は、ZD6474 300 mg/日またはゲフィチニブ 250 mg/日を、病勢悪化または許容できない毒性が出現するまで投与する Part A と、4 週間の wash out 後、お互いの薬剤にスイッチし中止基準を満たすまで投与する Part B の、二つの Part で構成されている (Figure 6)。⁸

すでに Part A が完了しており、主要評価項目である無増悪生存期間は、ZD6474 群で 11.9 週、ゲフィチニブ群で 8.1 週と、ZD6474 群 (300 mg/日) はゲフィチニブ群 (250

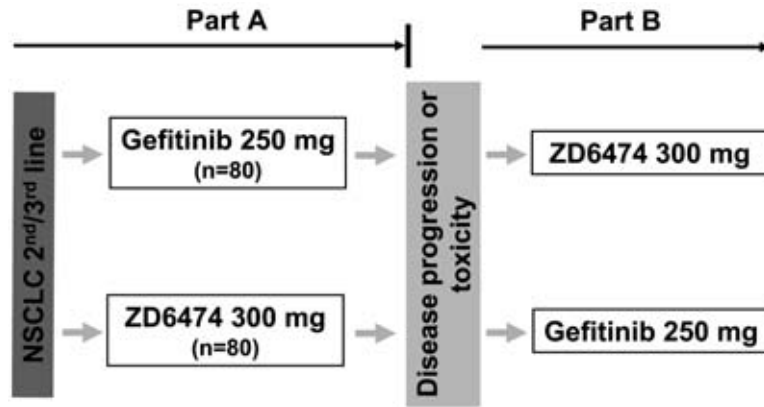


Figure 6. Gefitinib compared with ZD6474; switch-over study design. Heymach JV. *Br J Cancer* 2005; 92 (Suppl 1): S14-S20 より引用.

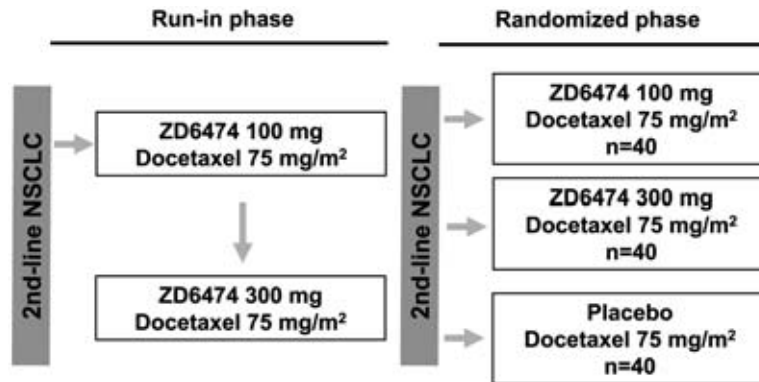


Figure 7. ZD6474/docetaxel combination study design. Heymach JV. *Br J Cancer* 2005; 92 (Suppl 1): S14-S20 より引用.

mg/日) に比し無増悪生存期間を 58% 延長することが示唆された (ハザード比 0.632, 95% 信頼区間: 0.44~0.90, 両側検定 $p=0.011$). Part A で認められた ZD6474 の主な有害事象は, 皮疹, 下痢, 無症候性の QT 延長であり, これまでの臨床試験の結果と同様であった. ゲフィチニブについても予期しない有害事象は認められなかった. 副次的評価項目の生存期間については, イベント数が達成され次第解析される予定であるが, クロスオーバーによる交絡が予想される. 現在は, Part B が進行中である.

3-2 併用療法

プラチナをベースとする化学療法既治療の非小細胞肺癌患者を対象に, ZD6474 とドセタキセル併用療法による有効性を検討するために, 無作為化二重盲検プラセボ比較試験が行われた.⁹ 患者は, run-in phase の間に非盲検下で, ZD6474 (100 mg または 300 mg) + ドセタキセル (21 日ごとに 75 mg/m² 静注) を投与された後, Randomized phase で, ZD6474 (100 mg または 300 mg) + ドセタ

キセルまたはドセタキセル+プラセボ群のいずれかに割付けられた (Figure 7).⁸ Randomized phase における主要評価目的は, ZD6474 + ドセタキセル併用療法が, ドセタキセル単独療法に比し無増悪生存期間を 50% 延長できるかどうか (有意水準 $p<0.2$) を検討することであった. その結果, 無増悪生存期間は, ドセタキセル単独療法群 12.0 週に対し, ZD6474 100 mg + ドセタキセル併用療法群 18.7 週, ZD6474 300 mg + ドセタキセル併用療法群 17.0 週となり, ドセタキセル単独療法群に比し ZD6474 100 mg + ドセタキセル併用療法群で無増悪生存期間が 57% 延長することが示唆された (ハザード比 0.64, 95% 信頼区間: 0.38~1.05, 両側検定 $p=0.074$).⁹ 生存期間については, イベント数が 75% に達した時点で解析される予定である. 主な有害事象は, 下痢, 皮疹, 無症候性 QT 延長であった.

また, この試験の他に, 化学療法未治療の非小細胞肺癌患者を対象として, ZD6474 とカルボプラチン/パクリタキセル併用による無作為化二重盲検試験が進行中であ

る。

4. まとめ

ZD6474 は, VEGFR チロシンキナーゼ阻害による腫瘍の血管新生抑制および EGFR チロシンキナーゼ阻害による腫瘍増殖の抑制を介して, 抗腫瘍効果を発揮する。

ZD6474 に対する初期臨床評価で本薬の良好な安全性プロファイルが示され, 第 II 相試験において非小細胞肺癌患者に対する無増悪生存期間の延長が示された。現在, 非小細胞肺癌を対象とした第 III 相試験が実施中であり, その他の癌腫に対する臨床試験も検討されている。

REFERENCES

1. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res.* 2002;62:4645-4655.
2. Ciardiello F, Bianco R, Caputo R, et al. Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res.* 2004;10:784-793.
3. Arao T, Fukumoto H, Takeda M, et al. Small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor as a target for ZD6474. *Cancer Res.* 2004;64:9101-9104.
4. Taguchi F, Koh Y, Koizumi F, et al. Anticancer effects of ZD6474, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in gefitinib ("Iressa")-sensitive and resistant xenograft models. *Cancer Sci.* 2004;95:984-989.
5. Holden SN, Eckhardt SG, Bassler R, et al. Clinical evaluation of ZD6474, an orally active inhibitor of VEGF and EGF receptor signaling, in patients with solid, malignant tumors. *Ann Oncol.* 2005;16:1391-1397.
6. Minami H, Ebi H, Tahara M, et al. A Phase I study of an oral VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor ZD6474, in Japanese patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;194.
7. Natale R, Bodkin D, Govindan R, et al. A comparison of the antitumor efficacy of ZD6474 and gefitinib (Iressa) in patients with NSCLC: results of a randomized, double-blind Phase II study. *Lung Cancer.* 2005;49 (Suppl 2): S37.
8. Heymach JV. ZD6474-clinical experience to date. *Br J Cancer.* 2005;92 (Suppl 1): S14-S20.
9. Herbst R, Johnson B, Rowbottom J, et al. ZD6474 plus docetaxel in patients with previously treated NSCLC: results of a randomized placebo-controlled Phase II trial. *Lung Cancer.* 2005;49 (Suppl 2): S35-S36.