



# 世代別(第1, 2, 3)EGFR-TKIの耐性化機構

## First, second, or third generation EGFR-TKIs and their resistance

富樫 庸介<sup>1</sup> / 西尾 和人<sup>2</sup>

Yosuke Togashi<sup>1</sup> Kazuto Nishio<sup>2</sup>

国立研究開発法人国立がん研究センター先端医療開発センター免疫TR分野特任研究員<sup>1</sup>

近畿大学医学部ゲノム生物学教室教授<sup>2</sup>

### KEY WORDS

◆非小細胞肺癌  
non-small-cell lung cancer

◆耐性  
resistance

◆EGFR 遺伝子変異  
EGFR mutation

◆T790M 変異  
T790M mutation

◆EGFR チロシンキナーゼ阻害薬  
EGFR-TKI

◆C797S 変異  
C797S mutation

### SUMMARY

上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子の活性型変異(exon 19欠失変異もしくは exon 21 L858R変異など)を有する非小細胞肺癌(NSCLC)ではEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が著効する。しかしながら、大多数はいずれ耐性化してしまい、その機序としては2次変異としてゲートキーパー変異である exon 20のT790M変異が50%程度関与する。そこで、T790M変異を有する場合でも阻害できる第2・3世代EGFR-TKIが開発されてきた。第2世代EGFR-TKIは、T790M変異

を有する場合の臨床効果は限定的であるが、ほかのヒト上皮成長因子受容体(HER)ファミリーを阻害できる効果や稀な変異(exon 18変異, S768I変異, L861Q変異)への効果が期待されている。第3世代EGFR-TKIは、T790M変異を有する場合でも有効性が証明されているが、新たな耐性変異であるC797S変異がすでに報告されている。それぞれのEGFR-TKIの特徴を理解することで、より効果的な使い分け、すなわち「EGFR遺伝子変異肺がんの個別化医療」が可能となるであろう。

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring common EGFR mutations (exon 19 deletion or exon 21 L858R) generally respond to EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). After an initial dramatic response, however, almost all patients acquire resistance. The secondary T790M mutation in exon 20 of the EGFR gene is the most common type of acquired resistance (50%). To overcome the resistance induced by the T790M mutation, second or third generation EGFR-TKIs were developed. However, the clinical efficacies of second generation EGFR-TKIs for the T790M mutation have been limited, although inhibitory effects for other HER families and uncommon EGFR mutations (exon 18 mutations, S768I mutation, and L861Q mutation) were observed. In contrast, the clinical efficacies of third generation EGFR-TKIs for the T790M mutation have been demonstrated. Resistance induced by a C797S mutation, however, has already been reported. Today, various EGFR-TKIs can be utilized in clinical settings. Further understanding of the features, efficacies, and limitations of these inhibitors will lead to “personalized treatment for EGFR-mutated lung cancer”.

### はじめに

上皮成長因子受容体(EGFR)は膜貫通型チロシンキナーゼ受容体で、古くから研究されているがん遺伝子の1つである。EGFR遺伝子の活性型変異(exon 19欠失変異もしくは exon 21 L858R変異など)を有する非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer; NSCLC)にはEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が70%程度で奏効し、1年程度の無増悪生存期間(PFS)が得られる<sup>1-3)</sup>。しかしながら、劇的な効果にもかかわらずほとんどの症例でいずれは耐性化してしまい、なかでもゲートキーパー変異である exon 20のT790M変異を2次変異として有する症例が50%程度で報告されている<sup>4-7)</sup>。そこで、ゲートキーパー変異であるT790M変異を有する場合でも阻害できる次世代の阻害薬として第2・3世代EGFR-TKIが開発され、臨床応用されてきた<sup>8-11)</sup>。本稿では、これら世代別EGFR-TKIの特徴とともにその耐性化機構について、最新の知見およびわれわれのデータも交えてまとめる。

### 世代別EGFR-TKIの違い(図1, 表1)

EGFR遺伝子変異はATP結合部位近傍に存在しEGFRを恒常的にリガンド非依存的に活性化させる変異であるが、quinazolineをベースとしている第1世代EGFR-TKI(ゲフィチニブ, エルロチニブ, icotinibなど)はこのATPのEGFRへの結合に競合して可逆的に阻害することで劇的な効果を示す<sup>12)</sup>。

第2世代EGFR-TKI(アファチニブ, dacomitinib, neratinibなど)はベースのquinazolineに加えEGFRのC797に共有結合を形成する不可逆的阻害作用をもち、この阻害機序を有することでT790M変異があっても阻害することができる<sup>12)</sup>。また、quinazolineの構造をもつため第1世代EGFR-TKI同様にATP競合阻害の効果も有している。さらに、第2世代EGFR-TKIはEGFRだけではなく同じファミリーであるヒト上皮成長因子受容体(HER)2とHER4も同様の機序で阻害することができるため、「汎HER