What's New

C797S変異による第3世代EGFR-TKI耐性克服のための新たな試み

New initiative to overcoming C797S resistance due to third-generation EGFR-TKI

三浦 理
新潟県立がんセンター新潟病院内科 内科部長

はじめに

近年，がん治療を取り巻く環境は大きく変化し，新たな治療薬が次々と開発されている。Oncogene addictionをもたらす上皮成長因子受容体(EGFR)の遺伝子変異の発見とその阻害薬であるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の開発は非小細胞肺がん(non-small-cell lung cancer；NSCLC)治療における大きな進歩であった[1)2)]。ゲフィチニブ，エルロチニブに代表される第1世代EGFR-TKIは活性型変異EGFRを可逆的に阻害することで，*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC症例に対して高い奏効割合を示し，初回治療において標準的化学療法と比較して有意に無増悪生存期間(PFS)を延長することが示された[3)4)]。また，活性型変異EGFRを不可逆的に阻害する第2世代EGFR-TKIであるアファチニブは標準的化学療法との2つの比較試験の統合解析において，化学療法と比較して生存期間を改善する可能性が示された[5)]。この傾向はexon 19欠失変異でより明らかであることから，L858R変異とexon 19欠失変異の2つのcommon mutationに対して薬剤の効果が異なる可能性が示唆され，現在もdiscussionが続いている。しかし，これらの画期的な治療薬によってもほとんどの症例において約1年前後で耐性が獲得される。

この耐性機序の約半数を占めるT790M変異はEGFRのATP結合部位のゲートキーパー部位にある790番目のスレオニンがメチオニンに置換される変異で，置換されたアミノ酸の側鎖がATP結合部位に張り出すことによる立体障害や，ATP結合能が上昇することで第1／2世代EGFR-TKIに対する耐性を獲得する。現在，T790M耐性変異部位に対する特異的不可逆的阻害薬である第3世代EGFR-TKIの開発が積極的に進められている。オシメルチニブは既存のEGFR-TKIと異なるピリミジン骨格を有し，ATP結合部位末端に存在する797番目のシステインと不可逆的

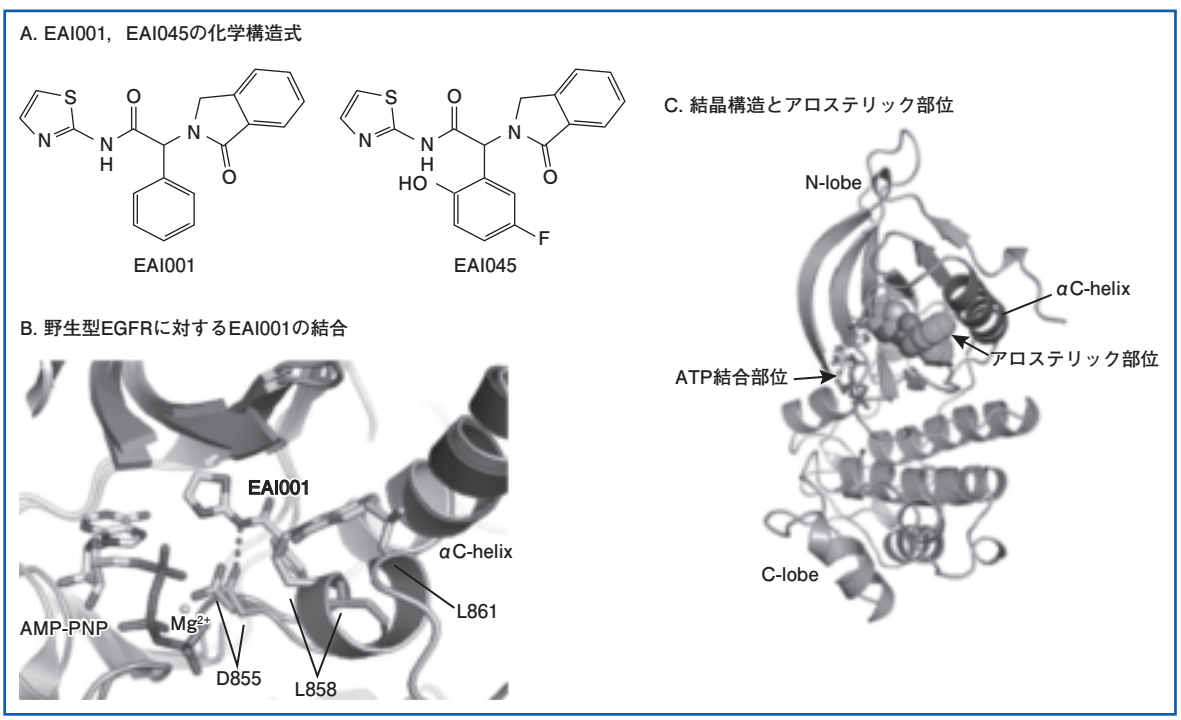

図1 EAI001，EAI045の化学構造とその結合様式(カラーグラビアp.4参照)

(文献8)より引用・改変)

SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.