

Theme ● 新しいチロシンキナーゼ阻害薬

各臓器がんに対する新しいチロシンキナーゼ阻害薬 肺がん

New tyrosine kinase inhibitor against lung cancer

吉田 達哉

Tatsuya Yoshida

愛知県がんセンター中央病院呼吸器内科医長

KEY WORDS

◆チロシンキナーゼ阻害薬
tyrosine kinase inhibitors

◆ドライバー遺伝子変異
driver mutations

◆第3世代EGFR-TKIs
3rd generation EGFR-TKIs

◆第2世代ALK-TKIs
2nd generation ALK-TKIs

SUMMARY

肺がん領域では、上皮成長因子受容体 (*EGFR*) 遺伝子変異陽性非小細胞肺がん (NSCLC) に対して、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬 (TKIs) が治療効果を示すことが確認されたのを皮切りに、*ALK* 融合遺伝子や *ROS1* 融合遺伝子、*RET* 融合遺伝子、*MET* exon 14 skipping 変異など数多くのドライバー遺伝子変異が同定され、これらに対する TKIs をはじめとした分子標的薬の開発が盛んに行われている。一方、*EGFR*-TKIs や *ALK*-TKIs は、一旦奏効するが、ほとんどすべての症例で獲得

耐性により再発することが新たな臨床的問題となっている。特に *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC においては、耐性化した症例の約半数で T790M 変異が認められるが、それを標的とした第3世代 *EGFR*-TKIs の有効性が示されている。また *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対しても、新規の *ALK*-TKIs が次々に開発されている。今後もドライバー遺伝子変異や耐性化の機序に対する新しい TKIs の開発が続くと思われる。

Several driver mutations, including *ALK* rearrangement, *ROS1* rearrangement, *RET* rearrangement, *BRAF* mutations, and *MET* exon 14 skipping mutations, have been identified in non-small-cell lung cancer (NSCLC) since *EGFR* tyrosine kinase inhibitors have shown potent efficacy in patients with *EGFR*-mutated NSCLC. The efficacy of numerous TKIs targeting these oncogenic drivers is also being evaluated in clinical trials. However, almost all patients treated with *EGFR*-TKIs or *ALK*-TKIs invariably acquire resistance to TKIs within several years. In particular, in *EGFR*-mutated NSCLC, the T790M mutation accounts for half of the resistance to *EGFR*-TKIs, and 3rd generation *EGFR*-TKIs have showed clinical efficacy in NSCLC harboring *EGFR* T790M mutations. Moreover, novel *ALK*-TKIs also showed potent efficacy in *ALK* rearranged NSCLC. The active development of novel TKIs for new oncogenic drivers and to overcome resistance to targeted therapy is currently moving forward in Japan.

はじめに

肺がん領域では、2004年に上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (*EGFR*-TKIs) が著効した非小細胞肺がん (non-small-cell lung cancer; NSCLC) 患者に *EGFR* 遺伝子変異があることが発見されたのを皮切りに、*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子、*RET* 融合遺伝子、*MET* exon 14 skipping 変異など数多くのドライバー遺伝子変異が発見され、これらに対する TKIs をはじめとした分子標的薬の開発が盛んに行われてきた^{1)~6)}。特に *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC と *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC においては、

それぞれ3種類の *EGFR*-TKIs (ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ) と2種類の *ALK*-TKIs (クリゾチニブ、アレクチニブ) で初回治療としての臨床的な有効性が確認され、日本で承認されている。

一方、*EGFR*-TKIs や *ALK*-TKIs は、一旦は奏効するが数年以内に耐性を獲得し再発することが新たな臨床的問題となっている。特に初回治療の *EGFR*-TKIs で獲得耐性を示した *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC では、約半数の症例で新たに T790M 変異が認められる⁷⁾⁸⁾。この T790M 変異を標的とした薬剤が第3世代 *EGFR*-TKIs であり、2016年3月にオシメル

チニブが日本で承認された。またクリゾチニブに獲得耐性を示した *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC においても、第2世代 *ALK*-TKIs (アレクチニブ、セリチニブ) の有効性が確認され、すでに承認されている。

本稿では、第3世代 *EGFR*-TKIs や第2/3世代 *ALK*-TKIs をはじめ *ROS1* 融合遺伝子、*RET* 融合遺伝子、*MET* exon 14 skipping 変異に対する TKIs の有効性について概説する。

第3世代EGFR-TKIs

EGFR 遺伝子変異および耐性変異