

肺がんにおける EGFR 薬剤耐性変異

キナーゼ阻害薬は imatinib が 2001 年にがん治療薬として上市されて以来各ターゲットに対する First-in Class 中心の探索に加え、薬剤耐性を獲得した変異体に対する次世代薬剤の開発も大きく展開しております。世界におけるがんの新規症例数及び死亡原因の第 1 位 (2018 年)¹⁾ は肺がんであり、中でも肺がんの多くを占める非小細胞肺がん (NSCLC) の 1 種、肺腺がんでは、治療薬である EGFR 阻害剤投与後の患者間で EGFR の薬剤耐性変異発生が高い頻度で観察されており、益々 EGFR 変異体に対する新たな次世代阻害剤が待ち望まれています。

受容体型チロシンキナーゼである EGFR はリガンドが細胞外ドメインに結合すると二量体を形成し、これにより活性化構造をとることで、自己のチロシンリン酸化を介して細胞内にシグナルを伝えています。下流経路としては MAPK, PI3K-AKT 及び STAT3/5 などが知られており、EGFR は細胞増殖やアポトーシス制御に関与しています²⁾。

EGFR 変異陽性肺がんで見られる EGFR 変異の約 8 割は、エキソン 19 の 5 アミノ酸程度の欠損 (del19) やエキソン 21 の点突然変異 (L858R) のいずれかであり²⁾、これらの EGFR 変異体はリガンド非依存的に恒常的に活性化しています。AstraZeneca 社の調査では、肺腺がんにおける EGFR 変異発生率は、アジア太平洋地域で 20-76%、ヨーロッパ地域で 6-41%、北アメリカで 3-42% であると報告されています³⁾。

臨床結果によると、EGFR 変異、del19 又は L858R を伴う腫瘍を有する肺がん患者に一次療法として第一世代、第二世代又は第三世代の EGFR 阻害薬を使用した場合の客観的奏効率率は約 60-85% です⁴⁾。しかし、投与を受けた患者において腫瘍反応は顕著な腫瘍縮小を伴う一方、その反応は通常持続しません。第一世代及び第二世代の EGFR 阻害剤で治療された患者の 50~70% で見られる疾患進行に関連する最も主要な分子耐性メカニズムは EGFR の二次変異であるゲートキーパー変異、T790M の獲得です (Fig.1)。T790M 変異は ATP 結合ポケット内に起こるため、キナーゼに対する EGFR 阻害剤の親和性を低下させると考えられています⁵⁾。

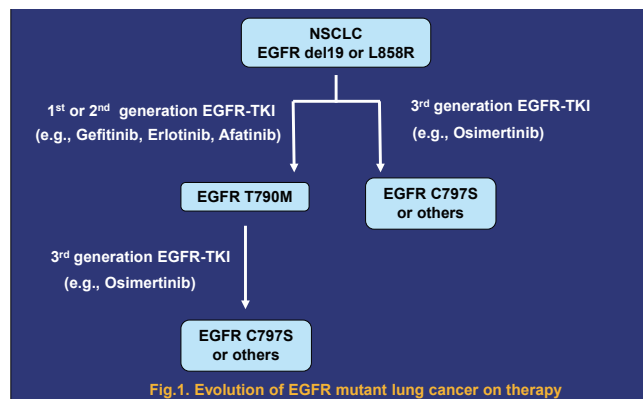


Fig.1. Evolution of EGFR mutant lung cancer on therapy

T790M 薬剤耐性変異の有無に関わらず、一次 EGFR 変異、del19 及び L858R を効果的に阻害する薬剤として開発された第三世代の EGFR 阻害剤が osimertinib です。二次療法としての osimertinib は T790M/(del19 or L858R) 陽性の NSCLC 患者に対して臨床的効果を示しますが、患者は平均 10 か月の投与期間後に疾患が進行してしまいます。そして再発した二次療法患者の 20~40% で、osimertinib との共有結合に必要な EGFR のシステイン残基に三次変異 (C797S) を獲得していることが分かってきました (Fig.1)。EGFR (del19 or L858R)/T790M/C797S 変異体は、承認されている第一世代、第二世代または第三世代の EGFR 阻害剤のいずれによっても阻害されないため、現在は EGFR (del19 or L858R)/T790M/C797S 変異体を阻害できる第四世代の EGFR 阻害剤の研究開発が進められております⁴⁾。

EGFR (del19 or L858R)/T790M/C797S 変異を阻害する第四世代の EGFR 阻害剤としては Blueprint Medicines Corporation 社によって開発中の BLU-945 があり、2021 年前半に EGFR 変異 NSCLC を対象とした国際的な第一相用量漸増試験の開始計画が発表されています⁶⁾。他には中外製薬 (Roche group) の CH7233163⁷⁾ が前臨床試験の段階にあります。

加えて、NSCLC 患者の約 2% を占める EGFR Exon20 挿入変異を伴う患者に対しては現在有効な治療法が存在せず、この変異に対しても新たな阻害剤開発の成功が強く求められています。このターゲットを狙った低分子チロシンキナーゼ阻害剤では TAK-788

(mobocertinib) が武田薬品工業によって開発され、EGFR Exon20 挿入変異を伴う NSCLC 患者を対象に第三相臨床試験へと進められています。先日開催された第 39 回 J.P. モルガン・ヘルスケア・カンファレンスでも武田薬品工業の CEO から、本薬剤開発についての動きが報告されました。

弊社では皆様の EGFR 阻害剤研究・開発にお役立ていただける様、EGFR 変異キナーゼタンパク質製品の充実を目指しております (Table 1)。アクティビティアッセイでのみならず、biacore での SPR データ取得、TR-FRET、AlphaScreen/AlphaLISA 等を使った結合測定等にと幅広くご活用頂けます。

ご希望の変異体が以下の表に含まれていない場合は、お気軽にお問合せ下さい。

また osimertinib に依る薬剤耐性では EGFR[C797S] 変異獲得の他に MET, HER2, PIK3CA の増幅、BRAF [V600E], PIK3CA[E545K] の変異の獲得、FGFR3, RET, NTRK の発癌性融合変異の獲得といった、EGFR キナーゼ以外のターゲットの関与も報告されており⁸⁾⁹⁾、第四世代 EGFR 阻害剤に加え、これら関連キナーゼに対

する阻害剤も osimertinib 薬剤耐性患者に対する治療薬となりうる可能性があります。これらの関連キナーゼについても製品・サービス等をご提供しております。

- ・キナーゼ蛋白質
- ・ビオチン化キナーゼ蛋白質
- ・プロファイリングサービス
- ・NanoBRET™ TE Intracellular Kinase セルベースアッセイサービス

引用：

- 1) CA Cancer J Clin. 2018; 68(6): 394-424. Bray F.
- 2) Cancer Sci. 2016; 107(9): 1179-86. Kobayashi Y.
- 3) Am J Cancer Res. 2015; 5(9): 2892-911. Midha A.
- 4) J Med Chem. 2019; 62(22): 10272-10293. Engelhardt H.
- 5) N Engl J Med. 2005; 352(8): 786-92. Kobayashi S.
- 6) ESMO Virtual Congress 2020, 1296P, Schalm S.
- 7) Mol Cancer Ther. 2020; 19: 2288-97. Kashima K.
- 8) Annals of Oncology. 2018; 29: viii741. Papadimitrakopoulou VA.
- 9) Annals of Oncology. 2018; 29: viii740. Ramalingam SS.

このニュースレターの中で論文から引用した情報の日本語翻訳文はカルナバイオサイエンス社が作成しました。

Table 1. EGFR product list

Product Name	Catalog No.	Catalog No.
	GST-tagged	Biotinylated (BTN-)
EGFR	08-115	08-415-20N
EGFR [L858R]	08-502	08-402-20N
EGFR [d746-750]	08-527	08-427-20N
EGFR [T790M]	08-194	08-494-20N
EGFR [L792H]	Not available	Under development
EGFR [C797S]	Under development	Under development
EGFR [L861Q]	08-513	Not available
EGFR [T790M / L858R]	08-510	08-410-20N
EGFR [C797S / L858R]	08-563	08-763-20N
EGFR [d746-750 / T790M]	08-528	Under development
EGFR [d746-750 / C797S]	08-564	08-764-20N
EGFR [T790M / C797S / L858R]	08-559	Under development
EGFR [d746-750 / T790M / C797S]	08-565	Under development
EGFR [D770_N771insNPG]	08-553	Under development
EGFR [D770_N771insNPG / T790M]	Under development	Under development
EGFR [D770_N771insSVD]	Not available	Under development
EGFR [V769_D770insASV]	Not available	Under development