

## The 23rd Lung Cancer Workshop

### 分子標的薬の臨床 —新しい肺癌の分子標的治療薬—

山本信之<sup>1</sup>・宿谷威仁<sup>1</sup>

#### Clinical Medicine of Molecular Targeted Drugs —New Molecular Targeted Drugs for Lung Cancer—

Nobuyuki Yamamoto<sup>1</sup>; Takehito Shukuya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Thoracic Oncology Division, Shizuoka Cancer Center, Japan.

**ABSTRACT** — Several clinical trials have shown that epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) are effective for EGFR mutation-positive advanced lung cancer, and a phase III study to prove survival benefit is ongoing. EGFR antibody and irreversible EGFR-TKIs are representative EGFR-targeted agents, but not reversible EGFR-TKI. Concerning EGFR antibodies, studies to evaluate cetuximab, matuzumab and nimotuzumab are ongoing. A phase III study of chemotherapy with or without cetuximab has shown promising results in EGFR-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Concerning irreversible EGFR-TKIs, phase II and III studies of HKI-272, BIBW-2992, PF-299804 are being conducted for second line or more advanced treatment of NSCLC. We hope that development of these drugs will be effective in the treatment of lung cancer.

(JLCC. 2009;49:957-961)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Molecular targeted drugs, Epidermal growth factor receptor antibody, Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, Irreversible epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor

**要旨** — EGFR 遺伝子変異を有する肺癌には、EGFR-TKI が有効であるとする臨床データが蓄積されてきており、現在第 III 相試験でその効果を確認中である。現在開発中の EGFR 作用薬で、reversible EGFR-TKI 以外のものとしては、EGFR 抗体、irreversible EGFR-TKI が代表的である。EGFR 抗体としては、cetuximab, matuzumab, nimotuzumab などが臨床導入されており、cetuximab については、EGFR 陽性の 1st-line の進行非小細胞肺癌を対象とした第 III 相試験で抗癌剤に対する追加効

果が報告された。Irreversible EGFR-TKI は、HKI-272, BIBW-2992, PF-299804 などの薬剤が主に 2nd-line 以降の進行非小細胞肺癌を対象とした第 II 相もしくは III 相試験が行われている。肺癌治療のさらなる進歩のためにも、これらの薬剤の開発が成功裏に終わることを期待する。

**索引用語** — 非小細胞肺癌, 分子標的薬, EGFR 抗体, EGFR-TKI, irreversible EGFR-TKI

#### はじめに

肺癌治療においても分子標的薬の導入が盛んに行われているが、他癌腫に比べてその成功例は少ない。肺癌は aerodigestive carcinoma であり、喫煙を始めとする様々な外因がその発癌過程に関わるため、単一のターゲット

阻害では有効性を示せないことがその要因として推察される。このような状況の中で、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR) 遺伝子変異を有する肺癌は EGFR-TKI (tyrosine kinase inhibitor) で著明な腫瘍縮小効果があるという臨床データが蓄積されてきており、このような患者群に対する EGFR-TKI (gefitinib

<sup>1</sup>静岡がんセンター呼吸器内科。

**Table 1.** Characteristics of Monoclonal Antibodies Against EGFR

	Cetuximab (Erbix <sup>®</sup> )	Matuzumab EMD 72000	Nimotuzumab DE-766	Panitumumab (Vectibix <sup>®</sup> )
Type	Chimeric antibody IgG1 (70%)	Humanized antibody IgG1 ( >95%)	Human antibody IgG2 (100%)	Human antibody IgG2 (100%)
Skin Toxicity (G3/4)	70-100% (10%)		2% (0%)	70-100% (2%)
Diarrhea	10-30%		<1%	10-30%
Infusion Reaction	3%		Rare	

or erlotinib)の延命効果に注目が集まっている。しかしながら、EGFR 遺伝子変異を有する肺癌の頻度には地域差があり、東アジア地区では多く欧米などでは少ない。その結果として、肺癌治療におけるEGFR-TKIを含むEGFR作用薬の重要性については、我が国と欧米とでは大きな差異が生じる可能性が高い。EGFR-TKIについては本ワークショップの中心的な話題として既に取り上げられているため、本稿では、その他のEGFR-target therapy(第II世代のEGFR-TKI, EGFR抗体)について解説する。

## EGFR 抗体

EGFR抗体は、EGFRのリガンド結合ドメインと結合し生体のリガンド(EGFやTNF- $\alpha$ など)との結合を阻害し、EGFR受容体下流のシグナル伝達を遮断することで抗腫瘍効果を発揮する。また抗体依存性細胞障害(antibody-dependent cell-cytotoxicity: ADCC)による抗腫瘍効果も期待できる。これまでに、ヒト・マウスキメラ化抗体であるcetuximab、ヒト化抗体であるmatuzumab、nimotuzumab、完全ヒト化抗体であるpanitumumabなどの臨床試験が行われており、共通の有害事象は皮膚毒性・下痢・infusion reactionなどであるが、その出現頻度は薬剤により異なる(Table 1)。以下に、cetuximab、matuzumab、nimotuzumabについてのこれまでの臨床開発の概略を解説する。

### a) キメラ抗体: Cetuximab

Cetuximabはヒト・マウスキメラ化抗体であり、現在最も臨床導入が進んでいるEGFR抗体である。再発非小細胞肺癌に対するcetuximab単剤の第II相試験では、66例の症例に対して、奏効率4.5%、median survival time(MST)8.9ヶ月であった。60例がEGFR陽性であったが、その60例に限っても奏効率は5%と大きな違いは認めなかった。<sup>1</sup> 大腸癌ではEGFRステータス(陽性・陰性)の違いでcetuximabの効果に差がないと言われていたため、<sup>2</sup> その後の非小細胞肺癌での開発も、EGFR陽性例のみを対象にしたもの、EGFRステータスを問わない

ものの双方で進められていった。EGFRステータスを問わないものについては、2007年のWorld Conference on Lung Cancerで、carboplatin+タキサン(paclitaxel or docetaxel)+/-cetuximabの第III相試験の結果が報告された。Primary endpointはprogression free survival(PFS)であり1st-lineの進行非小細胞肺癌患者が674人登録されたが、PFSの有意な延長は認めなかった(median-PFS: 化学療法群4.24 vs 化学療法+cetuximab群4.40ヶ月)。<sup>3</sup> しかし、2008年のAmerican Society of Clinical Oncologyで報告されたEGFR陽性のみを対象としたFLEXスタディ、cisplatin+vinorelbine +/-cetuximabの第III相試験(症例数1125人)では、cetuximab追加群で有意な生存期間の延長を認めた(MST: 10.1 vs 11.3ヶ月, p=0.044)。<sup>4</sup> この結果よりcetuximabは非小細胞肺癌の1st-lineの化学療法で分子標的薬剤として延命効果を示した2番目(最初はbevacizumab)の薬剤で、組織型に依存せず効果のあるもの(bevacizumabは非扁平上皮癌に限定)として注目を集めている。

FLEXスタディの121人のアジア人サブセットでは、化学療法群のMSTが20.4ヶ月、化学療法+cetuximab群が17.6ヶ月と両群で差がなく、両群とも非常に良好であった。Caucasianとアジア人では、アジア人で腺癌(44 vs 72%)、および後治療としてEGFR-TKIを実施された患者数(17 vs 61%)が多く、アジア人サブセットの化学療法群と化学療法+cetuximab群でも、その後のEGFR-TKIの実施率は化学療法群で多い傾向にあった(50 vs 73%)。これらの結果より、アジア人の生存期間が良好である原因としては、EGFR-TKIに効果の高い腺癌が多く登録された結果であり、アジア人の腺癌に対する生存のインパクトとしては、cetuximabよりEGFR-TKIのほうが高いことが推察される。

Cetuximabは、我が国では大腸癌で2008年に保険承認された。我が国での単剤の第I相試験に、gefitinib投与後の再発進行非小細胞肺癌が1例登録され、肝転移部分での縮小効果と3.4ヶ月のPFSが得られたことが報告されている。<sup>5</sup> EGFR抗体とEGFR-TKIは、作用部位・

**Table 2.** Characteristics of EGFR-TKI

	Drug	Situation	Target
EGFR-TKI (single reversible)	Gefitinib	Approved	EGFR
	Erlotinib	Approved	EGFR
EGFR-TKI (single irreversible)	EKB-569	Phase II	EGFR
	CL-387, 785	Preclinical	EGFR
HER family TKI (multiple reversible)	Lapatinib	Approved	EGFR, HER2
	Canertinib (CI-1033)	Phase II	EGFR, HER2, HER4
HER family TKI (multiple irreversible)	HKI-272	Phase II	EGFR, HER2
	BIBW-2992	Phase III	EGFR, HER2
	PF-299804	Phase II	EGFR, HER2, HER4
	ZD-6474	Phase III	EGFR, HER2, FLT1, KDR
RTK family TKI (multiple reversible)	AEE 788	Phase II	EGFR, HER2, KDR
	XL 647	Phase III	EGFR, HER2, KDR, EPHB4

作用機序が異なるため、お互いの耐性例についても効果が期待できる可能性がある。現在、EGFR シグナルの上流と下流をブロックする、cetuximab + gefitinib の併用療法などの検討もされている。<sup>6</sup>

#### b) ヒト化抗体：Matuzumab, nimotuzumab

Cetuximab はヒト・マウスキメラ抗体であり、抗体の15～80% はヒト由来であった。ヒト由来の比率をさらに高めたのが matuzumab, nimotuzumab などのヒト化抗体で、全抗体の90～95% がヒト由来の成分で構成されている。

Matuzumab は EGFR 陽性の進行非小細胞肺癌に対して paclitaxel との併用の第 I 相試験が実施され、18 例 (9 例：既化学療法例) に対して 4 例 (3 例が未治療) の PR 例が得られ、有害事象も許容範囲であったことが報告されている。<sup>7</sup> 我が国では EGFR 陽性の非小細胞肺癌既化学療法例に対する matuzumab 単剤の第 II 相試験が実施され現在登録が終了している。しかしながら、その間グローバルで、matuzumab + pemetrexed vs pemetrexed 単剤の比較第 II 相試験が実施され、matuzumab 併用群で PFS などの延長が認められなかったため、matuzumab の開発は中止された。

Nimotuzumab は EGFR に対するヒト化抗体でありながら皮疹が少ないことが特徴である。<sup>8</sup> この薬剤も他の EGFR 作用薬と同様に放射線増感作用を有しており、<sup>9</sup> さらに皮疹が少ないことから、肺癌では胸部放射線との併用療法での開発が進行している。

## 第 II 世代の EGFR-TKI

Gefitinib, erlotinib は EGFR との結合が可逆的 (reversible) であるのに対し、現在開発が進行している irreversible EGFR-TKI は、EGFR と不可逆的に共有結合して、EGFR のシグナル伝達を阻害する。これらの薬剤は、

reversible EGFR-TKI に耐性となった非小細胞肺癌に対しても有効性が期待されている。

現在、臨床の現場で使用されている reversible EGFR-TKI は、Exon 19 の欠失や Exon 21 の L858R などの点突然変異などの EGFR 遺伝子変異を持つ症例ではしばしば腫瘍の劇的な縮小を経験するが、投与継続中に腫瘍細胞が耐性化し最終的に再発は不可避である。

現在考えられている獲得耐性の機序の一つに EGFR 遺伝子の二次的変異がある。二次的に生じた突然変異が EGFR の三次元構造を変化させ、EGFR-TKI と EGFR の親和性が弱まることによると考えられている。このようなタイプの遺伝子変異として T790M および D761Y が知られており、これらの機序による獲得耐性は全体の50% を占めると推定されている。<sup>10-12</sup> T790M 変異 EGFR 遺伝子を形質導入した細胞では、高濃度の gefitinib 存在下でも EGFR のリン酸化は抑制されないが、irreversible EGFR-TKI により EGFR 下流シグナルが遮断されることが報告されており、この機序での耐性肺癌に対する一つの治療手段となり得ると考えられている。<sup>10</sup>

Table 2 に、現在開発中のものも含んだ EGFR-TKI を示す。これらの内、irreversible で第 II 相試験まで進行している HKI-272, BIBW-2992, PF-299804 に関して以下に述べる。

#### a) HKI-272

HKI-272 は、経口の EGFR および HER2 の irreversible TKI である。標準治療に不応で免疫染色にて EGFR または HER2 を発現している進行固形癌患者 73 名を対象に第 I 相試験が行われた。<sup>13</sup> 投与方法は、day 1 に 1 回投与しその後 day 8 より連日投与とした。400 mg を 2 例に投与したところで用量制限毒性 (DLT: dose limiting toxicity) である grade 3 の下痢が出現し、最大耐用量

(MTD: maximal tolerated dose)は320 mgとされた。主な有害事象(全grade)は、下痢(84%)、悪心(55%)、疲労(45%)などであった。効果に関しては、評価可能な12例の非小細胞肺癌患者において、PRは認めなかったが24週以上続くSDを5例に認めた。現在、米国にてEGFR遺伝子変異を持ち gefitinibあるいは erlotinibを12週間以上投与された症例(Arm A)、EGFR遺伝子変異を持たず gefitinibあるいは erlotinibを12週間以上投与された症例(Arm B)、EGFR-TKIの前治療歴を持たない腺癌の非喫煙者あるいは軽喫煙者(Arm C)の3群を対象に連日240 mg投与の第II相試験が行われている。我が国においては、標準治療不能の固形癌患者を対象に第I相試験が行われている。

#### b) BIBW-2992

BIBW-2992は、経口のEGFRおよびHER2のirreversible TKIである。連日投与の第I相試験は、肺癌10例を含む33例を対象に行われ50 mgまで増量された。DLTは3例に認め、間質性肺炎1例、皮疹が2例であった。治療効果としては、肺腺癌2例でPRが認められ、大腸癌1例で4ヶ月、子宮頸癌1例で6ヶ月SDが持続した。<sup>14</sup> 2008年のAmerican Society of Clinical Oncologyでは、EGFR遺伝子変異を持ち1st-line failure後の進行肺腺癌を対象に50 mg連日投与が行われた第II相試験の途中経過が報告された。<sup>15</sup> 奏効率50%、病勢コントロール率87.5%、最長投与期間は224日間、主な有害事象(grade 3以上)は皮膚障害12.5%、下痢20.8%、胃炎4.2%、粘膜炎4.2%であった。現在、グローバルスタディとして、gefitinibあるいはerlotinibを12週間以上投与後PDとなった進行転移性肺腺癌を対象に、プラセボとBIBW-2992 50 mg連日投与を比較した第III相試験が行われている。我が国においては、非小細胞肺癌既化学療法例を対象に第I相試験が進行中である。

#### c) PF-299804

PF-299804は、経口のEGFR、HER2およびHER4のirreversible TKIである。連日経口投与の第I相試験が進行固形癌32例を対象に行われ、主な有害事象は下痢、疲労、悪心、皮疹で、60 mg投与群で3/6例にDLTを認め(下痢による脱水1例、粘膜炎1例、手足症候群1例)、45 mg連日経口投与がMTDとされた。効果が評価可能な7例中2例でPRを認め、非小細胞肺癌2例中1例でPRを認めた。<sup>16</sup> 2008年のAmerican Society of Clinical Oncologyでは、進行非小細胞肺癌を対象とした第I相試験の結果が報告された。<sup>17</sup> 45 mg連日経口投与が行われた31名の主な有害事象は下痢71%、皮膚障害65%、悪心32%、胃炎・粘膜炎32%、疲労26%であった。治療効果が評価可能な症例は33例で、奏効率12.1%、病勢コントロール率45.5%であった。現在、erlotinibや gefitinib fail-

ure後の非小細胞肺癌を対象とした第II相試験などが行われている。我が国においては、標準治療不能の固形癌患者を対象とした第I相試験を実施中である。

#### おわりに

以上、EGFR pathwayに関わる分子標的薬剤として、EGFR抗体、irreversible EGFR-TKIについて解説した。これらの薬剤はreversible EGFR-TKIに耐性となった非小細胞肺癌を始めとして様々な癌腫に有効性が期待され開発が進められている。本項では取り上げなかったが、reversible EGFR-TKIの耐性機序としては他の代替シグナルの増加も知られており、最近ではcMETの増幅がクローズアップされている。<sup>18</sup> この経路に対しても種々のcMET阻害剤が開発され、第I相試験の結果などが相次いで報告されており、現在EGFR-TKIなどとの併用療法が実施されている。

近年、期待感の高い分子標的が次々と開発されているが、実は非小細胞肺癌については、第III相試験まで進み有用性が示された薬剤はほとんどない。肺癌治療のさらなる進歩のためにも、これらの薬剤の開発が成功裏に終わることを期待する。

#### REFERENCES

- Hanna N, Lilienbaum R, Ansari R, Lynch T, Govindan R, Jänne PA, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5253-5258.
- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2004;22:1201-1208.
- Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Robert H, et al. A randomized multicenter phase III study of cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) in combination with Taxane/Carboplatin versus Taxane/Carboplatin alone as first-line treatment for patients with advanced/metastatic Non-small cell lung cancer (NSCLC): B3-03. *J Thorac Oncol*. 2007;2:S340-S341.
- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373:1525-1531.
- Shirao K, Yoshino T, Boku N, Kato K, Hamaguchi T, Yasui H, et al. A phase I escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab pharmacokinetics in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64:557-564.
- Ramalingam S, Forster J, Naret C, Evans T, Sulecki M, Lu H, et al. Dual inhibition of the epidermal growth factor receptor with cetuximab, an IgG1 monoclonal antibody, and gefitinib, a tyrosine kinase inhibitor, in pa-

- tients with refractory non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase I study. *J Thorac Oncol.* 2008;3:258-264.
7. Kollmannsberger C, Schittenhelm M, Honecker F, Tillner J, Weber D, Oechsle K, et al. A phase I study of the humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody EMD 72000 (matuzumab) in combination with paclitaxel in patients with EGFR-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2006;17:1007-1013.
  8. Crombet T, Osorio M, Cruz T, Roca C, del Castillo R, Mon R, et al. Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol.* 2004;22:1646-1654.
  9. Akashi Y, Okamoto I, Iwasa T, Yoshida T, Suzuki M, Hatashita E, et al. Enhancement of the antitumor activity of ionising radiation by nimotuzumab, a humanised monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in non-small cell lung cancer cell lines of differing epidermal growth factor receptor status. *Br J Cancer.* 2008;98:749-755.
  10. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Koehler O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352:786-792.
  11. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5764-5769.
  12. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, Somwar R, Li AR, Zakowski MF, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6494-6501.
  13. Wong KK. HKI-272 in non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:s4593-s4596.
  14. Shaw H, Plummer R, Vidal L, Perrett R, Pilkington M, Temple G, et al. A phase I dose escalation study of BIBW 2992, an irreversible dual EGFR/HER2 receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24(Suppl):49s.
  15. Yang C, Shih J, Chao T, Tsai C, Yu C, Yang P, et al. Use of BIBW 2992, a novel irreversible EGFR/HER2 TKI, to induce regression in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations: Preliminary results of a single-arm phase II clinical trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2008;26(Suppl):430s.
  16. Schellens JH, Britten CD, Camidge DR, Boss D, Wong S, Diab S, et al. First-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of PF-00299804, a small molecule irreversible panHER inhibitor in patients with advanced cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(Suppl):162s.
  17. Janne PA, Schellens JH, Engelman JA, Eckhardt SG, Millham R, Denis LJ, et al. Preliminary activity and safety results from a phase I clinical trial of PF-00299804, an irreversible pan-HER inhibitor, in patients (pts) with NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2008;26(Suppl):430s.
  18. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science.* 2007;316:1039-1043.