

REVIEW ARTICLE

## EGFR-TKI 耐性に対する治療法の開発と現状

仁保誠治<sup>1</sup>

### Development and Current Situation of Treatment for Patients with Acquired Resistance to EGFR-TKIs

Seiji Niho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan.

**ABSTRACT** — The clinical development of third-generation EGFR-TKIs, MET, HSP90, mTOR inhibitors etc. has been sought to overcome acquired EGFR-TKI resistance. Phase I studies of third-generation EGFR-TKI, AZD 9291 and CO-1686 drugs have demonstrated an approximately 60% response rate in patients positive for T790M, with a lower frequency of rashes and diarrhea than that associated with first- or second-generation EGFR-TKIs. A phase Ib study of cetuximab (EGFR antibody) and afatinib (second-generation EGFR-TKI) reported a response rate of 32% in T790M-positive patients and 25% in T790M-negative patients. This combination chemotherapy is promising, regardless of the T790M status, although it may produce severe rashes and/or diarrhea. A phase Ib/II study of INC280 (MET inhibitor) found a response rate of 21% (8 out of 38) in patients with a high expression of MET. In the future, further clinical development is needed to overcome acquired resistance to EGFR-TKIs, which is expected to progress based on the mechanism of resistance. Secondary biopsies and gene analyses have become important for detecting progression during EGFR-TKI treatment.

(JLCC. 2015;55:932-935)

**KEY WORDS** — T790M, Third-generation EGFR-TKI, AZD9291, CO-1686

Reprints: Seiji Niho, Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan (e-mail: siniho@east.ncc.go.jp).

**要旨** — 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) の獲得耐性を克服するため、第三世代の EGFR-TKI, MET 阻害薬, HSP90 阻害薬, mTOR 阻害薬などの臨床開発が行われている。第三世代の EGFR-TKI である AZD9291 や CO-1686 の第 I 相試験では、T790M 陽性の EGFR-TKI 耐性症例に対する奏効割合が 60% 前後である一方、皮疹、下痢などの毒性は第一、第二世代の EGFR-TKI より軽い。EGFR 抗体であるセツキシマブとアフアチニブの第 Ib 相試験では、奏効割合が T790M 陽性群で 32%、陰性群で 25% であり、T790M

の有無に関わらず有効性が期待されるが、皮疹や下痢などの毒性が強い。MET 阻害薬である INC280 の第 Ib/II 相試験では MET 高発現群において 21% (38 例中 8 例) の奏効割合が報告されている。今後、耐性機序に基づいた治療開発がさらに進むことが予想され、EGFR-TKI 治療中に増悪した場合の second biopsy と遺伝子解析の重要性が増している。

**索引用語** — T790M, 第三世代 EGFR-TKI, AZD9291, CO-1686

<sup>1</sup>国立がんセンター東病院呼吸器内科。

別刷請求先：仁保誠治，国立がんセンター東病院呼吸器内科，〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1 (e-mail: siniho@east.ncc.go.jp)。

jp)。

※第 55 回日本肺癌学会学術集会シンポジウム 7 「分子標的治療の耐性克服～耐性メカニズム解明と治療の最前線～」。

## 1. はじめに

上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子感受性変異陽性の進行非小細胞肺癌 (NSCLC) に対するキードラッグは EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるが、1 次治療として EGFR-TKI による無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 10~12 ヶ月前後であり、ほぼすべての症例で EGFR-TKI に対して耐性を示す。<sup>1,5</sup> EGFR 遺伝子の感受性変異陽性進行 NSCLC の予後向上のためには、EGFR-TKI 耐性の克服が不可欠である。本稿では今まで報告されている EGFR-TKI 耐性の克服に向けた治療開発、臨床試験をレビューする (Table 1)。

## 2. EGFR-TKI 耐性機序

EGFR-TKI の耐性機序として、EGFR チロシンキナーゼドメインにおける 2 次性変異 (T790M)、バイパス経路の活性化 (MET 増幅、HGF 高発現、HER2 増幅など)、その他の遺伝子変異 (BRAF, PIK3CA, PTEN など)、上皮系から間葉系あるいは小細胞癌への変移などが知られている。<sup>6,7</sup> Yu HA らの報告によると、耐性機序の 60% は T790M の耐性変異が占めていた。<sup>8</sup>

EGFR-TKI の獲得耐性を克服するための治療戦略として、第三世代の EGFR-TKI が注目されており、他に MET 阻害薬、HSP90 阻害薬、mTOR 阻害薬などの臨床開発が行われている。

## 3. 殺細胞性抗癌剤

現時点では EGFR-TKI による 1 次治療で進行がみられた場合、75 歳未満の非高齢者で全身状態が保たれていれば、プラチナベース化学療法が標準治療として行われ

る。EGFR 感受性変異陽性進行 NSCLC を対象にゲフィチニブとカルボプラチン+パクリタキセルを比較した NEJ002 試験において、ゲフィチニブ群の 2 次治療としてカルボプラチン+パクリタキセルが 67.5% の症例に対して行われ、奏効割合は 28.8% と報告されている。<sup>1</sup>

## 4. 第三世代の EGFR-TKI

現在本邦では EGFR-TKI として第一世代のゲフィチニブ、エルロチニブ、第二世代のアファチニブが認可されている。第二世代の EGFR-TKI は EGFR のチロシンキナーゼドメインと不可逆的に結合し、基礎実験では T790M 陽性細胞株に対しても感受性が認められた。<sup>9</sup> しかし、ゲフィチニブまたはエルロチニブ投与で 12 週以上経過して増悪した進行 NSCLC 症例を対象にアファチニブとプラセボを比較した LUX-Lung 1 試験では、PFS は 3.3 ヶ月対 1.1 ヶ月 (ハザード比 (HR) 0.38, 95% 信頼区間 (CI) 0.31~0.48) と有意にアファチニブ群が優れていたが、全生存期間 (OS) 中央値は 10.8 ヶ月対 12.0 ヶ月 (HR 1.08, 95% CI 0.86~1.35) と有意差はなく、OS の延長効果は示されなかった。<sup>10</sup> 一方、第三世代の EGFR-TKI は EGFR 遺伝子の感受性変異のみならず、T790M 陽性細胞にも活性を示し、かつ野生型の EGFR 遺伝子を有する細胞に対する作用が少ない薬剤である。第三世代 EGFR-TKI として、AZD9291 や CO-1686 (ロシレチニブ) などの臨床試験の結果が報告されている。

### (1) AZD9291

AZD9291 の第 I 相試験 (AURA 試験) は、EGFR-TKI 耐性の EGFR 遺伝子変異陽性進行 NSCLC を対象に行われ、用量は 20 mg から 240 mg まで設定された。用量増加コホートに 31 例、拡大コホートに 222 例 (計 253 例)

**Table 1.** Previous Studies of Patients with EGFR-mutant NSCLC and Acquired Resistance to EGFR-TKI

Target	Agents	Phase	Eligibility	No. (% EGFR mutant)	ORR (%)	PFS (months)
2nd-generation EGFR-TKI	Afatinib <sup>10</sup>	III	1-2 lines previous chemotherapy and PD after 3 months on TKI	390 (67)	7	3.3
EGFR antibody	Cetuximab + afatinib <sup>13</sup>	Ib	Jackman criteria	126 (98)	29	4.7
Mutant-specific TKI (3rd-generation EGFR-TKI)	AZD9291 <sup>11</sup>	I	EGFR mutant and PD on TKI	138 (100)	61	9.6
	CO-1686 <sup>12</sup>	I	EGFR mutant and prior TKI	74 (100)	59	NR
Chemotherapy	CBDCA + PTX <sup>1</sup>	III	PD after first-line gefitinib	52 (100)	29	NR
MET	INC280 + gefitinib <sup>14</sup>	Ib/II	EGFR mutant, MET positive, and PD on TKI	46 (100)	17	NR
	Cabozantinib + erlotinib <sup>15</sup>	II	EGFR mutant and PD on TKI	37 (100)	5	9.1
	Tivantinib + erlotinib <sup>16</sup>	II	EGFR mutant and PD on TKI	45 (100)	7	2.7
HSP90	AUY922 + erlotinib <sup>17</sup>	I/II	Jackman criteria	25 (100)	16	NR
mTOR	Everolimus + gefitinib or erlotinib <sup>19</sup>	II	EGFR mutant and PR on TKI or 6 months SD	13 (62)	0	3

ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; PD, progressive disease; NR, not reported; CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; PR, partial response; SD, stable disease.

の症例が登録され、T790M陽性が138例、陰性が62例、不明が22例含まれていた。奏効割合は全体で51% (95%CI 45~58%)であったが、T790M陽性群で61% (95%CI 52~70%)、陰性群で21% (95%CI 12~34%)であった。PFS中央値はT790M陽性群で9.6ヵ月(95%CI 8.3~未到達)、陰性群で2.8ヵ月(95%CI 2.1~4.3)であり、T790M陽性群における有用性が示された。T790M陰性群で21%の奏効例が認められたが、直前までEGFR-TKIが投与されていた症例における奏効割合は11%、直前の化学療法がEGFR-TKI以外であった症例における奏効割合は36%であった。T790M陰性群における奏効の多くはEGFR-TKI再投与による効果と考えられ、第一・第二世代EGFR-TKIの投与でも奏効していた可能性がある。有害事象は用量が増えるに従って強くなっていくが、推奨用量である80mgにおいて下痢は全グレードで33%、グレード3以上が1%、皮疹は全グレードで32%、グレード3以上がなく、爪囲炎は全グレードで12%であり、毒性は第一・第二世代EGFR-TKIより軽度であった。<sup>11</sup>

## (2) CO-1686 (ロシレチニブ)

CO-1686の第I/II相試験もEGFR-TKI耐性のEGFR遺伝子変異陽性進行NSCLCを対象に行われ、第II相試験では特にT790M陽性症例のみ適格であった。130例が登録され、T790M陽性が74例、T790M陰性が23例、不明が33例であった。奏効割合はT790M陽性群で59% (95%CI 45~73%)、陰性群で29% (95%CI 8~51%)であった。本薬剤に特徴的な有害事象として、グレード3の高血糖を22%に認め、38%の症例に血糖降下剤が投与された。また、グレード3のQTc延長を5%に認めた。グレード1の斑点状丘疹を1例に認めたものの、ざ瘡様皮疹は認められなかった。下痢はグレード1~2を20%の症例に認めたが、グレード3以上の下痢はみられなかった。<sup>12</sup>

## 5. セツキシマブとアファチニブの併用療法

EGFR-TKI耐性のEGFR遺伝子変異陽性進行NSCLCを対象にEGFR抗体であるセツキシマブと第二世代EGFR-TKIであるアファチニブの併用療法の第Ib相試験が行われた。最大耐用量(MTD)はセツキシマブ500mg/m<sup>2</sup>の2週毎投与、アファチニブ40mgの連日投与であった。MTDで投与された計126例のうち、T790M陽性が71例、陰性が53例であった。奏効割合はT790M陽性群で32% (95%CI 21.8~44.5%)、T790M陰性群で25% (95%CI 13.8~38.3%)、PFS中央値はT790M陽性群で4.8ヵ月、陰性群で4.6ヵ月であった。試験治療に関連するグレード3以上の有害事象は46%に認められ、グレード3の毒性は皮疹が20%、下痢が6%と高頻度で

あった。<sup>13</sup> T790M陰性群でも25%の奏効例があることは注目には値するが、EGFR抗体とEGFR-TKIの毒性は重複しており、皮疹、下痢などの毒性が強い点が問題である。

## 6. MET阻害薬とEGFR-TKIの併用療法

INC280はMET阻害薬であり、ゲフィチニブとの併用療法の第Ib/II相試験が報告されている。ゲフィチニブ250mg1日1回投与、INC280の400mg、1日2回投与が推奨用量とされた。METの免疫染色で2+または3+と判定された38例において8例の奏効例が認められた。<sup>14</sup>

カボザンチニブはMETの他、VEGFR2、RET、AXL、KIT、TIE-2を阻害する薬剤であり、エルロチニブとの併用第II相試験が行われたが、奏効例は37例中2例(奏効割合5.4%)にとどまり、有効性は示されなかった。<sup>15</sup>

チバンチニブ(ARQ197)もMET阻害薬であり、エルロチニブとの併用第II相試験が行われたが、奏効例は45例中3例(奏効割合6.7%、95%CI 1.4~18.3%)であり、有効性は示されなかった。<sup>16</sup>

## 7. その他の併用試験

AUY922はHSP90の阻害薬であり、エルロチニブとの併用第I/II相試験が行われた。奏効例は25例中4例(奏効割合16%、95%CI 5~36%)であり、有効性の規準(閾値奏効割合10%)を満たすことはできなかった。<sup>17</sup>

PD-1抗体であるニボルマブとエルロチニブの併用試験では、エルロチニブ投与後増悪した20例中3例の奏効例(奏効割合15%)が認められた。3例中1例はT790M陽性であり、PFSは80週以上が2例、69週が1例であった。<sup>18</sup> 少数例の検討ではあるが、奏効が長期にわたる症例が認められ、今後の開発が期待される。

## 8. まとめ

現時点でEGFR-TKI耐性克服のため最も有望な薬剤は、T790M陽性に対する第三世代EGFR-TKIであり、AZD9291、CO-1686は承認申請が行われている。今後、耐性機序に基づいた治療開発がさらに進むことが予想され、EGFR-TKI治療中に増悪した場合のsecond biopsyと遺伝子解析の重要性が増してくると思われる。しかし元々肺癌は病変の生検が比較的困難な癌腫であり、全例においてsecond biopsyを行うことは難しい。そのため、血漿中のcell free DNAを用いた遺伝子検査の研究が盛んに行われており、臨床応用が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：仁保誠治〔受委託研究(治験等)〕アストラゼネカ(株)、ファイザー(株)

## REFERENCES

1. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
2. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128.
3. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239-246.
4. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327-3334.
5. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:213-222.
6. Chong CR, Jänne PA. The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer. *Nat Med*. 2013;19:1389-1400.
7. Remon J, Morán T, Majem M, Reguart N, Dalmau E, Márquez-Medina D, et al. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a new era begins. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:93-101.
8. Yu HA, Arcila ME, Rekhman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2013;19:2240-2247.
9. Sos ML, Rode HB, Heynck S, Peifer M, Fischer F, Klüter S, et al. Chemogenomic profiling provides insights into the limited activity of irreversible EGFR Inhibitors in tumor cells expressing the T790M EGFR resistance mutation. *Cancer Res*. 2010;70:868-874.
10. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:528-538.
11. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1689-1699.
12. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al. Rocicetinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1700-1709.
13. Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, Horn L, Gettinger S, Camidge DR, et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. *Cancer Discov*. 2014;4:1036-1045.
14. Wu YL, Yang JCH, Kim DW, Su WC, Ahn MJ, Lee DH, et al. Safety and efficacy of INC280 in combination with gefitinib (gef) in patients with EGFR-mutated (mut), MET-positive NSCLC: A single-arm phase Ib/II study. *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl):abstr 8017.
15. Reckamp KL, Frankel PH, Mack PC, Gitlitz BJ, Ruel N, Lara P, et al. Phase II trial of XL184 (cabozantinib) plus erlotinib in patients (pts) with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) with progressive disease (PD) on epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy: A California Cancer Consortium phase II trial (NCI 9303). *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl):abstr 8014.
16. Hirashima T, Azuma K, Yamamoto N, Takahashi T, Nishio M, Hirata T, et al. Phase II study of erlotinib plus tivantinib in patients with EGFR-mutation-positive NSCLC who failed in immediately previous EGFR-TKI therapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl):abstr 8052.
17. Johnson ML, Yu HA, Hart EM, Weitner BB, Rademaker AW, Patel JD, et al. Phase I/II Study of HSP90 Inhibitor AUY922 and Erlotinib for EGFR-Mutant Lung Cancer With Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Clin Oncol*. 2015;33:1666-1673.
18. Rizvi NA, Chow LQM, Borghaei H, Shen Y, Harbison C, Alaparthi S, et al. Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced NSCLC. *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl):abstr 8022.
19. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, Akhurst T, Milton DT, Moore E, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res*. 2007;13:5150-5155.