

トピックス

II. 分子標的薬の開発と臨床

1. 開発段階の分子標的薬

1) VEGFR-TKIとEGFR-TKI

矢野 聖二

要 旨

現在わが国では、EGFR-TKIとしては非小細胞肺癌に対してゲフィチニブ（商品名イレッサ[®]）とエルロチニブ（商品名タルセバ[®]）が、VEGFR-TKIとしては腎細胞癌に対してソラフェニブ（商品名ネクサバル[®]）とスニチニブ（商品名スーテント[®]）が認可されている。また、EGFRとerbB2の阻害薬であるラパチニブが乳癌に対して、ソラフェニブが肝細胞癌に対して承認申請されている。さらに、臨床開発が進められているものとしては不可逆的EGFR-TKI、EGFRとVEGFRに対するdual inhibitor、VEGFRファミリーに強い活性を有する阻害薬などが注目されている。

〔日内会誌 98：1887～1893, 2009〕

Key words：血管新生，増殖因子受容体，獲得耐性

1. 標的としてのEGFRとVEGFR

1) EGFR (epidermal growth factor receptor)

非小細胞肺癌の場合は、EGFR遺伝子変異が20～30%にみられる。EGFR遺伝子変異にはTKI (tyrosine kinase inhibitor) の感受性を高める変異(活性型変異)と耐性に関連する変異がある。活性型EGFR遺伝子変異を有するがん細胞はEGFR経路に依存的(addiction)になっており、EGFRがまさに格好の治療分子標的といえる。したがって活性変異型EGFRと野生型EGFRとは区別して考える必要がある。代表的なEGFRの遺伝子変異を図1に示した。活性変異型EGFRを有する腫瘍に対してはEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)単独で著明な抗腫瘍効果が期待で

きる。しかし、活性変異型EGFRを有する腫瘍はEGFR-TKIに高い感受性を示すが、ほぼ例外なく獲得耐性により再燃することが临床上重大な問題となっている。獲得耐性の分子機構としてはEGFR遺伝子の2次的変異(T790M；コドン790番目のスレオニンがメチオニンに置換)¹⁾、MET遺伝子増幅²⁾、HGF(hepatocyte growth factor)による耐性³⁾などの機構が明らかになってきている。EGFR遺伝子の2次的変異はゲートキーパー変異といわれ、TKIの結合部位の立体構造を来たす。このため、ゲフィチニブやエルロチニブなどの可逆的EGFR-TKI(EGFRチロシンキナーゼドメインへの結合が可逆的である薬剤)はEGFRに結合できなくなり耐性となる。これに対し、不可逆的EGFR-TKI(EGFRチロシンキナーゼドメインへの結合が不可逆的である薬剤)はEGFRとの結合部位が異なり、EGFRのシグナルを阻害し抗腫瘍効果(可逆的EGFR-TKIに対する耐性克

やの せいじ：金沢大学がん研究所腫瘍内科

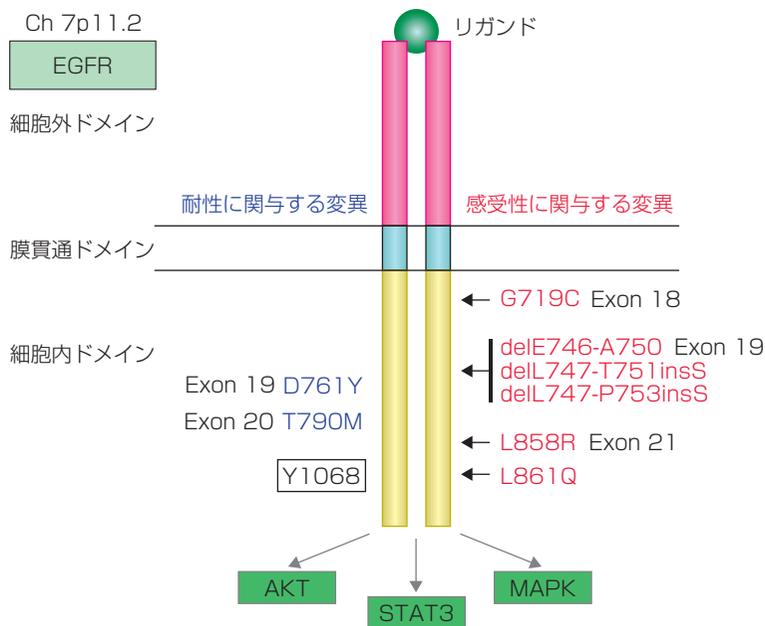


図 1. 変異型 EGFR とシグナル伝達経路

服効果) が期待されている。

野生型EGFRも標的として重要であり, EGFR コピー数が増幅している腫瘍に対し可逆的EGFR-TKIの効果が期待されるが, 大腸癌や頭頸部癌領域において現時点ではむしろ抗体医薬品の開発が先行している。

EGFRはHER1 (human epidermal growth factor receptor1)ともよばれ, HER2/erbB2, HER3/erbB3, HER4/erbB4 とファミリーを形成している。

2) VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor)

リガンドであるVEGFはVEGF-B, PlGF (placental growth factor), VEGF-C, VEGF-D, VEGF-Eとファミリーを形成している。VEGFは受容体型チロシンキナーゼ (TK) であるVEGFR-1 (Flt-1) およびVEGFR-2 (KDR/Flk-1) に結合する (図2)。一方, VEGFCとVEGF-Dは, VEGFR3 (Flt-4) と結合する血管内皮細胞に発現されており, リガンド刺激により増殖シグナルを伝達するため, 血管新生阻害の最も重

要な標的と考えられている。一部の癌種においては癌細胞そのものに発現がみられ, VEGF-VEGFRがオートクライン的に増殖にも関与している。

腎細胞癌のなかでも頻度の多い淡明細胞癌は血管の豊富な腫瘍として知られているが, von Hippel-Lindau (VHL) 病に多発する。VHL遺伝子はhypoxia inducing factor (HIF) -1 α の分解に必要なユビキチン化をするのに必要な分子で, この遺伝子異常によりHIF-1 α の異常な蓄積によりVEGF発現が増強し, 腫瘍血管が豊富な腎細胞癌が形成されると考えられている。VEGF受容体のファミリーとしてはVEGFR-1, 2, 3が知られている。大まかにはVEGFR2が血管新生促進, VEGFR1は血管新生抑制, VEGFR3はリンパ管新生促進を担っているとされているが, 実際にはVEGFR2, 3が協調して血管新生およびリンパ管新生を制御している⁴⁾。VEGF-VEGFRを標的とした薬剤としてはVEGFの中和抗体(ベバシズマブ)の他VEGFRのチロシンキナーゼ阻害薬が数多く開発されている。VEGFR1, 2, 3の全て

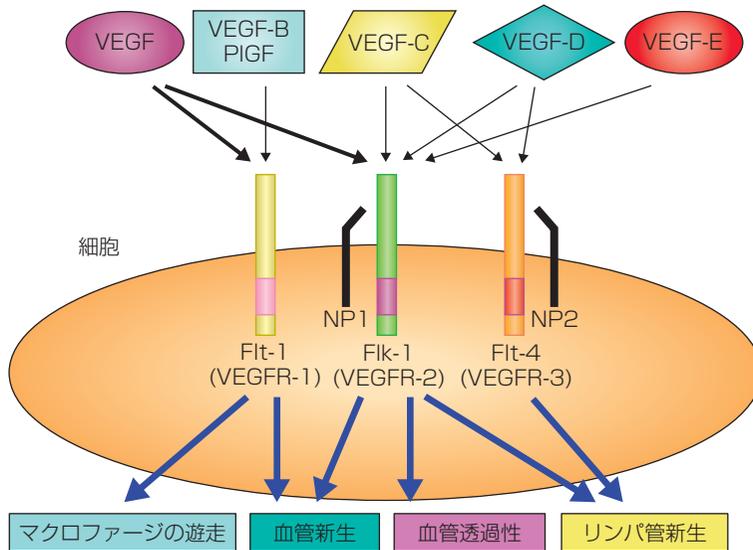


図2. VEGFファミリーとレセプター

に対し阻害活性のある薬剤や、VEGFRに加え類似性の高いPDGFR (platelet-derived growth factor) やc-kit, retに対する活性を兼ね備えた阻害薬の臨床試験が数多く実施されていることからわかるように、VEGFRファミリーは非常に注目されかつ期待されている分子標的である。

2. 承認申請中の分子標的薬

1) ラパチニブ

EGFRとHER2の阻害薬である。HER2陽性乳癌において臨床的有用性が証明されている。ラパチニブは増殖シグナル経路のMAPK/ERK1/2とAktのリン酸化を抑制し、癌細胞の増殖を阻害する。既にカペシタビン (2,000 mg 14日間) にラパチニブ (1,250 mg) を併用することでカペシタビン単独と比較し、奏効率 (22% vs 14%) や無増悪生存期間 (8.4 カ月 vs 4.4 カ月) が改善している⁵⁾。また、脳転移に対する有効性も期待されており、カペシタビン併用時の脳転移の再発抑制効果や単剤での放射線治療抵抗性脳転移に対する腫瘍抑制効果も報告されている。米国ではカペシタビンとの併用で乳癌に対し認

可されているが、日本では承認申請中である。

2) ソラフェニブ

ソラフェニブはRafキナーゼ阻害作用を指標に合成された化合物であるが、VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-βに対しても阻害活性を有する。進行性腎細胞癌に対してはわが国でも既に2008年に認可されている。肝細胞癌に対しても、肝切除、局所療法の対象とならない進行期症例を対象に、ソラフェニブ (400 mg 1日2回連続投与) とプラセボの比較試験 (SHARP試験)⁶⁾ が行われている。ソラフェニブ群はプラセボ群と比較し、生存期間 (10.7 カ月 vs 7.9 カ月) および無増悪期間 (5.5 カ月 vs 2.8 カ月) を有意に延長した。主な有害事象は下痢、手足皮膚反応であり、認容可能であると報告されている。わが国においても進行肝細胞癌 27 症例に対する第I相試験が行われ、認容性が示された。これらの結果より、わが国においては肝細胞癌に対し承認申請が行われている。

表 1. 臨床開発中の EGFR-TKI

タイプ	薬剤	標的分子	開発段階	企業
可逆的 TKI	ゲフィチニブ (イレッサ®)	EGFR	認可 (非小細胞肺癌)	AstraZeneca
可逆的 TKI	エルロチニブ (タルセバ®)	EGFR	認可 (非小細胞肺癌)	OSI/Genentech/Roche
可逆的 TKI	ラパチニブ (Tykerb®)	EGFR, erbB2	承認申請中 (乳癌)	GlaxoSmithKline
不可逆的 TKI	ペリチニブ (EKB-569)	EGFR, erbB2, erbB4	II	Wyeth-Ayerst
不可逆的 TKI	カナルチニブ (CI-1033)	erbB1,2,3,4	II	Pfizer
不可逆的 TKI	ネラチニブ (HKI-272)	EGFR, erbB2	II	Wyeth-Ayerst
不可逆的 TKI	BIBW2992 (Tovok®)	EGFR, erbB2	II	Boehringer Ingelheim
不可逆的 TKI	BMS-690514	EGFR, erbB2, VEGFR	I	Bristol-Myers Squibb

表 2. 臨床開発中の VEGFR-TKI

薬剤	標的分子	開発段階	企業
Vandetanib (ZD6474)	VEGFR-2, 3, EGFR	III	AstraZeneca
Vatalanib (PTK787)	VEGFR-1, 2, 3, PDGFR- α/β , c-Kit, c-Fms	III	Novartis
Sorafenib (Nexavar®)	Raf-1, VEGFR-2, 3, PDGFR- β , Flt-3, c-Kit	III	Bayer
Sunitinib (Sutent®)	VEGFR-1, 2, 3, Flt-3, PDGFR- α/β , c-Kit	II	Pfizer
Cediranib (AZD2171)	VEGFR-1, 2, 3, PDGFR- β , c-Kit	II	AstraZeneca
Pazopanib (GW786034)	VEGFR-1, 2, 3, PDGFR- α/β , c-Kit	II	GlaxoSmithKline
AMG706 (Motesanib)	VEGFR-1, 2, 3, PDGFR, c-Kit, c-Ret	III	Amgen
AEE788	EGFR, erbB2, VEGFR-1, 2	II	Novartis
CP-547, 632	VEGFR-2	II	Pfizer/OSI
Semaxanib (SU5416)	VEGFR-2	I	Sugen/Pharmacia
PKC412	VEGFR-2, PDGFR, c-Kit, Flt-3	I	Novartis

3. 臨床開発中の薬剤

1) EGFR-TKI

臨床開発中の代表的な薬剤を表1にまとめた。不可逆的EGFR-TKIの開発状況を下記に示す。

(1) HKI-272 (neratinib)

EGFRとHER2の阻害活性を有する。現在、肺癌を対象に第II相試験が実施されている。*in vitro*におけるEGFR T790M変異に対する阻害活性のIC50は1 μ Mと報告されている。しかし、臨床試験においては最大耐容量服用時の血中濃度は0.2 μ Mであり⁷⁾、生体内でEGFR T790M変異をもつ癌細胞の耐性を克服できるかどうかについては疑問が残る。

(2) BIBW2992 (Tovok®)

EGFRとHER2の阻害活性を有する。化学療法

治療歴のある進行大腸癌においてVEGFRs, PDGFR, FGFR阻害薬であるBIBF1120と併用する試験が行われた。しかし、安定(SD)43.5%、増悪(PD)56.5%、無増悪生存期間(PFS)1.8M、全生存期間(OS)5.1Mとの結果が報告されている。EGFR遺伝子変異を有する肺癌に対しては、24例中12例にPR (partial response) が得られたとの報告が2008年のASCOでなされた⁸⁾が、可逆的EGFR-TKIとの優劣は明らかになっていない。

(3) PF00299804

EGFR, HER2, HER4の阻害活性を有する。EGFR-TKIに獲得耐性となった肺癌の4/10例にPRが得られている⁹⁾。

2) VEGFR-TKI

VEGFRのみならず、構造の類似した分子に対する阻害活性を持ったものがほとんどである。

臨床開発中の代表的な薬剤を表2にまとめた。

(1) バンデタニブ (Zactima®)

VEGFR-2, EGFR, RET (rearranged during transfection)などに阻害活性を有する。わが国において化学治療法歴を有する進行非小細胞肺癌において、100 mg/日, 200 mg/日, 300 mg/日の比較第II相試験が実施された。奏効率それぞれ17.6%, 5.6%, 16.7%であった¹⁰⁾。奏効した3例におけるEGFR遺伝子変異(exon 19-21)の解析では、1例には変異を認めたものの他の2例には認められず、EGFR遺伝子変異を有さない症例にも奏効する可能性は残されている。一方海外では、進行非小細胞肺癌におけるセカンドライン治療としてドセタキセルに上乘せする第II相試験が行われている。ドセタキセル単独と比較し、バンデタニブは100 mg, 300 mgともにPFSが有意に延長している。現在100 mgをドセタキセルに上乘せするIII相試験が実施されている¹¹⁾。

(2) アキシチニブ (AG-013736)

VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3の阻害薬である。悪性黒色腫に対し、疲労、高血圧、さ声、下痢などが高頻度に出現し、1例が消化管穿孔で死亡している。32例における抗腫瘍効果としてはRR 15.6%, PFS 2.3M, OS 6.8Mが報告されている。層別解析ではOSは、拡張期血圧90 mmHg以上の症例で13.0M, 90 mmHg以下の症例で6.2Mと差があった。ソラフェニブとスニチニブ両者に不応群、ソラフェニブとサイトカイン療法に不応群、ソラフェニブ不応群に対し、奏効率が7%, 28%, 27%でPFSが7.1M, 9M, 7.7Mと報告されている¹²⁾。

進行膀胱癌において、ゲムシタピンに上乘せする試験で、ゲムシタピン単独と比較し生存期間の延長効果はわずか(6.9M vs 5.6M)であり、統計学的有意差は認められていない¹³⁾。

(3) セディラニブ

VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, c-kitに阻害活性を有する。プラチナ製剤を含む化学療法に不応となった小細胞肺癌25例に対し使用された。

有害事象のため45 mg/日から30 mg/日に減量が必要であった。1例しかPRが出ず、ネガティブスタディーとなった。

卵巣癌においてはやはり30 mg/日に減量が必要であり、G3の疲労、下痢、嘔吐、G4の脳出血、リパーゼや中性脂肪の上昇が発生しているが、21%にPRがみられている。再発卵巣癌(5521)に対し30~40%程度のRRが報告され、grade3の有害事象としては高血圧や疲労が多いとされている¹⁴⁾。

未治療の転移を有する腎細胞癌において(45 mg/日)、奏効率35%, DCR (disease control rate) 86%, PFS 9.4Mと良好な成績が報告されている¹⁵⁾。

進行大腸癌において、FOLFOXに上乘せする試験ではセディラニブ20 mg/日, 30 mg/日とベバシズマブ10 mg/kg/2週の比較が行われた。いずれの群にも有意差は認めなかったが、ベバシズマブ群でPFSが長い傾向がみられた。

(4) パゾパニブ

VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PRGFR, c-kitに阻害活性を有する。非小細胞肺癌の術前に使用し、20/23例で腫瘍縮小、23例中3例にPRがえられている¹⁶⁾。腎癌、肉腫、卵巣癌に対し800 mg/日で抗腫瘍効果を示唆する報告がある。腎癌ではその有効性と血漿中sVEGFR2の低下の間に有意な相関がある。パクリタキセルとの併用も第I相試験で認容性(800 mg/day+80 mg/m2 d1, 8, 15)が示されている。HER2陽性未治療進行乳癌においてラパチニブとの併用も試みられている。12カ月の無増悪生存率は、ラパチニブ単独(n=72)で63.2%に対し、ラパチニブ+パゾパニブ併用(n=69)は84.1%と良好な傾向(P=0.41)がみられている¹⁷⁾。

(5) XL880

VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, METの阻害活性を有する。55例を対象とした臨床第I相試験で、5例にPR、その他20例に腫瘍縮小傾向あるいは3カ月以上の病勢安定が認められている。

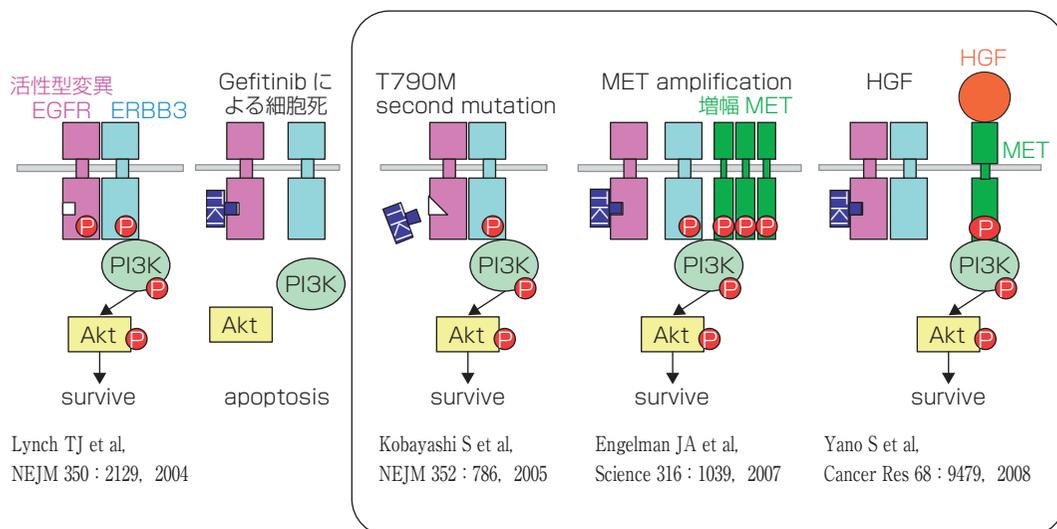


図3. ゲフィチニブ/エルロチニブに対する獲得耐性のメカニズム

現在、頭頸部癌、胃癌、乳頭状腎細胞癌を対象に第II相試験が実施されている。

4. 分子標的薬に対する耐性とその克服

分子標的薬は著効を示すが、イマチニブやゲフィチニブなどの獲得耐性の分子機構が明らかになってきている。

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブはEGFR活性型変異を有する肺癌に著効することが知られている。しかし、奏効症例においてもその大半が1年程度で獲得耐性を生じ再燃するため、EGFR活性型変異を有する肺癌におけるゲフィチニブ耐性の克服は臨床的にも重要な検討課題である。獲得耐性の機序としては、EGFRのT790M 2次的変異というゲートキーパー変異¹⁾やMET増幅によるErbB3を介したPI3K/Akt活性化²⁾があるということが米国の研究施設より相次いで報告されている。著者らは、HGFがMETを活性化することにより下流のPI3K/Akt経路を直接刺激し耐性を誘導することを第3の耐性機構として報告した³⁾(図3)。耐性克服法として、EGFRのT790M 2次的変異に対しては上述のよう

に不可逆的EGFR-TKIの効果が期待されているが、HKI272は、耐性克服に必要な濃度が臨床的に得られないという報告もあり、さらに活性が高い薬剤の開発が望まれる。METの増幅による耐性に対してはMET-TKIの効果が期待されている。HGFによる耐性にはHGFの抗体や阻害物質、あるいはMET-TKIによる耐性克服が期待される。VEGFR活性を持つXL880はMET阻害活性も兼ね備えており、MET増幅やHGFによる耐性に対する効果が期待される。また、近年新たな肺発がん遺伝子としてEML4/ALKが同定された¹⁸⁾が、METとEML4/ALKの両者に対する阻害活性を有する薬剤(PF2341066)が開発され、米国および韓国で臨床第I相試験が開始されている。関連学会等で著効例が出たとの情報も発表されている。日本から発信された機序に対する臨床試験が海外において先行して行われている皮肉な現状を、なんとか打破したいものである。

文 献

- 1) Kobayashi S, et al: EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 352: 786-792, 2005.
- 2) Engelman JA, et al: MET amplification leads to gefitinib

- resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 316 : 1039–1043, 2007.
- 3) Yano S, et al: Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res* 68 : 9479–9487, 2008.
 - 4) 渋谷正史 : VEGFファミリー. *実験医学* 24 : 2775–2781, 2006.
 - 5) Geyer CE, et al: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355 : 2733–2743, 2006.
 - 6) Llovet JM, et al: For the SHARP investigators study group; sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) : results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 25 (LBA1) : 1s, 2007.
 - 7) Godin-Heymann N, et al: The T790M “gatekeeper” mutation in EGFR mediates resistance to low concentrations of an irreversible EGFR inhibitor. *Mol Cancer Ther* 7 : 874–879, 2008.
 - 8) Yang C, et al: Use of BIBW2992, 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. *J Clin Oncol* 26 : May 20 suppl abstr 8026, 2008.
 - 9) Janne PA, 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. *J Clin Oncol* 26 : May 20 suppl abstr 8027, 2008.
 - 10) Kiura K, et al: A randomized, double-blind, phase IIa dose-finding study of vandetanib (ZD6474) in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3 : 386–393, 2008.
 - 11) Heymach JV, et al: Randomized phase II study of vandetanib alone or with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25 : 4270–4277, 2007.
 - 12) Dutcher JP, et al: Sequential axitinib (AG-013736) therapy of patients (pts) with metastatic clear cell renal cell cancer (RCC) refractory to sunitinib and sorafenib, cytokines and sorafenib, or sorafenib alone. *J Clin Oncol* 26 : May 20 suppl abstr 5127, 2008.
 - 13) Spano JP, et al: Efficacy gemcitabine plus axitinib combined with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : an open-label randomized phase II study. *Lancet* 371 : 2101–2108, 2008.
 - 14) Hirte HW, et al: A phase II study of cediranib (AZD2171) in recurrent or persistent ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer; Final results of PMH, Chicago and California consortia trial. *J Clin Oncol* 26 : May 20 suppl abstr 5521, 2008.
 - 15) Sridhar SS, et al: Activity of cediranib (AZD2171) in patients (pts) with previously untreated metastatic renal cell cancer (RCC). A phase II trial of the PMH Consortium. *J Clin Oncol* 26 : May 20 suppl abstr 5047, 2008.
 - 16) Altorki N, et al: Preoperative treatment with pazopanib (GW786034), a multikinase angiogenesis inhibitor in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) : a proof-of-concept phase II study. *J Clin Oncol* 26 : May 20 suppl abstr 7557, 2008.
 - 17) Slamon D, et al: Randomized study of pazopanib + lapatinib vs. lapatinib alone in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26 : May 20 suppl abstr 1016, 2008.
 - 18) Soda M, et al: Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448 : 561–566, 2007.