2.2 緒言

アミバンタマブは，上皮成長因子受容体（EGFR）及び間葉上皮転換因子（別名：肝細胞増殖因子受容体，MET）を標的とする低フコシル化完全ヒト型免疫グロブリン G1 二重特異性抗体であり，EGFR 変異を有する非小細胞肺癌（NSCLC）の治療薬として，開発を進めている。アミバンタマブは，リガンド結合による EGFR 及び／又は MET の活性化を阻害し，受容体である EGFR 及び／又は MET の分解を誘導することにより，これらのシグナル伝達機能を阻害し，がんの増殖及び進行を抑制する。さらに，アミバンタマブは細胞表面に EGFR 及び／又は MET が高発現した腫瘍に結合することで，免疫エフェクター細胞を介した抗体依存性細胞傷害及び抗体依存性トロゴサイトーシスを誘導し，EGFR 及び／又は MET が発現及び活性化している腫瘍を標的として抗腫瘍効果を発揮する。

肺癌は，世界的に最も罹患数・死亡者数が多い癌腫の一つである（Globocan 2020）。肺癌は組織型により，小細胞肺癌と NSCLC の 2 つに大別され，NSCLC が肺癌患者の 85%を占める（Schabath 2019）。進行性の NSCLC は，全癌死亡の約 20%を占める重篤で末期の疾患であり，手術の適応がない。

近年，NSCLC の根本的な生物学的特性の理解が進み，増殖促進シグナル伝達経路の恒常的活性化を引き起こす可能性がある遺伝子変異のドライバー変異が複数同定されている。NSCLC の患者では，ドライバー変異は腺癌の約 60%に認められ（Herbst 2018），EGFR 遺伝子変異が最も多い。EGFR 遺伝子変異のうち約 90%が EGFR Exon 19 欠失又は Exon 21 の L858R 変異（日本肺癌学会 2022）であり，EGFR-TKI による治療で効果が期待できる。EGFR Exon 19 欠失又は Exon 21 の L858R 変異以外の EGFR 遺伝子変異では，EGFR Exon 20 挿入変異が高頻度（EGFR 変異全体の 5.8%）である（Kobayashi 2016）。EGFR Exon 20 挿入変異による EGFR タンパク質の立体構造の変化は，既承認の EGFR-TKI が EGFR 活性部位へアクセスすることを立体的に妨げると考えられ（Robichaux 2018），EGFR-TKI の有効性は低い。EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対しては，プラチナ製剤を含む化学療法が一次治療として用いられる（NCCN 2023; Hendriks 2023）が，治療による十分なベネフィットが得られているとはいえず（Bazhenovova 2021），良好なベネフィット・リスクバランスを有する新たな治療選択肢が切望されている。FDA，欧州，その他の複数の国や地域では，プラチナ製剤を含む化学療法後の EGFR Exon20 挿入変異を有する進行性 NSCLC に対してアミバンタマブ単剤療法が承認されているが，日本では EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対して現在までに承認された標的治療はない。

61186372EDI1001 試験は，転移性又は手術不能 NSCLC 患者を対象としたアミバンタマブの first-in-human 試験であり，アミバンタマブを単独投与するときの第 2 相推奨用量（RP2D）及びアミバンタマブを 3 週間毎にカルボプラチン及びペメトレキセド（CP）と併用投与するときの第 2 相推奨用量（RP2ChD）を決定した。RP2D でのアミバンタマブ単独投与，及び RP2ChD でのアミバンタマブと CP 併用投与の安全性及び忍容性が確認された。

61186372NSC3001 試験は，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に，CP 療法，及びアミバンタマブと CP 併用療法（ACP 療法）の有効性を比較する，第 III 相試験である。NSC3001 試験の主要解析の結果，ACP 療法の有効性及び安全性が確認された。日本人集団でも，有効性及び安全性は，全体集団と同様の傾向が認められた。

これらの試験で，アミバンタマブと CP の併用療法の有効性及び安全性が確認されたため，申請効能・効果を「EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌」として，本承認申請を行うこととした。

参考文献

Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, et al. Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. Lung Cancer. 2021;162:154-61.

Globocan. Cancer Fact Sheets: Lung. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf. Accessed 21 September 2023.

Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. on behalf of ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):339-57.

Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature. 2018;553(7689):446-54.

Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. Cancer Sci. 2016;107(9):1179-86.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2023.

Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20–selective kinase inhibitor in non–small cell lung cancer. Nat Med. 2018;24(5):638-46.

Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(10):1563-79.

日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2022 年版. Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/. Accessed on 21 September 2023.