2.2 緒言

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 2022）。肺癌は組織型により，小細胞肺癌と非小細胞肺癌（NSCLC）の二つに大別され，NSCLC が肺癌患者の約85%を占める（Schabath 2019）。NSCLC の 5 年生存率は，診断時の病期にもよるが，限局がんでは 63%，遠隔転移がんでは 8%であり（SEER 2023），予後不良の疾患である。

NSCLC では，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のある複数のドライバー変異が同定されている。上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異は，最も頻度の高いドライバー遺伝子変異の一つで（Gazdar 2009, Harrison 2020），EGFR 遺伝子変異の約 9 割は，EGFR Exon 19 欠失及び Exon 21 L858R 変異である（日本肺癌学会 2023）。EGFR Exon 19 欠失及び Exon 21 L858R 変異は，既承認の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）に高い感受性があり，特に，第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブは，EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する一次治療として推奨されている（日本肺癌学会 2023，NCCN 2024）。しかしながら，一次治療としてオシメルチニブ投与を受けたほぼ全ての患者に耐性が発現し，耐性が発現した後の標的治療はない。したがって，未治療の EGFR Exon 19 欠失又は Exon 21 L858R 変異を有する NSCLC 患者に対して，現在の標準療法であるオシメルチニブを超える有効性に優れた新たな治療が必要とされている。

アミバンタマブは，EGFR 及び間葉上皮転換因子（MET）を標的とする低フコシル化完全ヒト型 IgG1 二重特異性抗体である。アミバンタマブは，リガンド結合による EGFR 及び MET の活性化を阻害し，受容体である EGFR 及び 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 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 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。ラゼルチニブは，オシメルチニブと同様に強力な第 3 世代の経口 EGFR-TKI であり，EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失又は Exon 21 L858R 変異）及び EGFR T790M 耐性変異の両方を選択的に阻害するが，野生型 EGFR に対する活性は低い。非臨床データから，ラゼルチニブがオシメルチニブと同等の in vitro での活性，選択性，及び血液脳関門（BBB）透過性を有することが示唆されている。ラゼルチニブは BBB を通過できることから，脳転移のある NSCLC 患者の治療にも有益であると考えられる。EGFR の細胞内活性部位を標的とするラゼルチニブと，細胞外ドメインを標的とし抗体依存性細胞傷害活性を誘導するアミバンタマブを併用することにより，EGFR 経路をより強力に阻害し，EGFR 活性化変異を有する NSCLC の EGFR-TKI に対する耐性経路の発現の抑制に広く寄与することが期待される。

NSC3003 試験は，EGFR 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，一次治療としてのアミバンタマブ及びラゼルチニブ併用投与と標準治療であるオシメルチニブ単独投与の有効性及び安全性を比較する，ランダム化，国際共同，第 3 相試験である。NSC3003 試験の結果，主要評価項目である盲検化独立中央評価判定による無増悪生存期間（PFS）は，オシメルチニブ群と比較してアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の安全性プロファイルは，個々の薬剤の安全性プロファイルからおおむね想定されるものであり，認められた有害事象は適切な用

量調節や支持療法により管理可能であった。日本人集団でも，オシメルチニブ群に比べてアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与群で PFS の延長が認められ，全体集団と一貫した結果であった。また，日本人特有の安全性シグナルは認められなかった。

以上，アミバンタマブとラゼルチニブの併用療法は，「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC」の一次治療の新たな治療選択肢となると考える。

参考文献

Gazdar AF. Activating and resistance mutations of *EGFR* in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncogene. 2009;28(Suppl 1):S24-S31.

Globocan. Cancer Fact Sheets: Lung. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf. Accessed 13 Mar 2024.

Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. Semin Cancer Biol. 2020;61:167-179.

NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 1.2024

Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: Lung cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(10):1563-1579.

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Available : http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html. Accessed 4 December 2023.

日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2023 年版. Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2023/. Accessed 2 Feb 2024.