スイーツセミナー

座長： 木島 貴志
兵庫医科大学病院　呼吸器内科　主任教授

演題名
EGFR 遺伝子変異陽性肺がんに対するアミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用療法 ― 作用機序からみた効果と有害事象

谷﨑 潤子
近畿大学医学部 内科学教室腫瘍内科部門 講師

EGFR 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌の一次治療は EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）単剤が標準であったが、多くは 1～2 年で耐性を獲得し、その機序には EGFR 二次変異に加え MET 増幅などのバイパス経路活性化がある。アミバンタマブは EGFR と MET に同時に結合する完全ヒト型二重特異性抗体で、①リガンド結合の阻害、②受容体の細胞表面からの除去、③低フコース化 Fc を介したマクロファージ・NK 細胞の動員（ADCC/ADCP）という三つの作用機序をもつ。これに脳移行性を有する第 3 世代 EGFR-TKI ラゼルチニブを組み合わせ、細胞の内と外から EGFR/MET 経路を遮断するのが本併用療法の設計根拠である。

第 III 相 MARIPOSA 試験では、オシメルチニブ単剤に対し無増悪生存期間の延長（中央値 23.7 vs 16.6 カ月、HR 0.70）に続き、最終解析で全生存期間の有意な延長（HR 0.75、95%CI 0.61–0.92；オシメルチニブ群中央値 36.7 カ月に対し併用群は未到達）が示された。TP53 共変異や肝転移など予後不良集団でも効果は一貫し、併用群では治療後の MET 増幅や EGFR C797S 変異の出現が少なかった。本併用療法は本邦でも一次治療の標準治療として使用されている。

一方、作用機序はそのまま有害事象にも反映される。EGFR を抗体と TKI で二重に抑えるため皮疹・爪囲炎は TKI 単剤より高頻度かつ重度となり、MET 阻害による低アルブミン血症と浮腫、抗体の点滴静注による初回投与時の infusion reaction（IRR）に加えて、静脈血栓塞栓症（VTE）も本併用療法で注意が必要な有害事象である。一方でこれらの有害事象に対する対策も整いつつある。予防的抗凝固療法、デキサメタゾン前投薬による IRR 低減（SKIPPirr 試験）、Day 1 からの予防的皮膚ケアによる Grade 2 以上皮膚障害の半減（COCOON 試験）に加え、皮下注製剤は IRR を減少させ（PALOMA-3 試験）、4 週毎投与（PALOMA-2 試験 Cohort 5）の検討と実地臨床への導入も進んでいる。

本併用療法は、効果と引き換えに、投与時の観察、抗凝固薬の管理、服薬・スキンケア指導など多職種の関与を前提とする治療である。本講演では薬剤の成り立ちから有害事象の背景までを理解していただき、続く皮膚障害マネジメントの講演への橋渡しとしたい。