

Atezolizumab and Platinum Plus Pemetrexed With or Without Bevacizumab for Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial

白石, 祥理

<https://hdl.handle.net/2324/7329554>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 論文博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名： 白石 祥理

論文名： Atezolizumab and Platinum Plus Pemetrexed With or Without Bevacizumab for Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial

(進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+ペメトレキセド+アテゾリズマブ療法とカルボプラチン+ペメトレキセド+アテゾリズマブ+ベバシズマブ療法の多施設共同オープンラベル無作為化第III相比較試験)

区 分： 乙

論 文 内 容 の 要 旨

プログラム細胞死-1 (PD-1) またはそのリガンド (PD-L1) に対する抗体とプラチナ併用化学療法の併用は、転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する標準的な一次治療である。血管内皮増殖因子 (VEGF) に特異的なモノクローナル抗体であるベバシズマブも、プラチナ併用化学療法に追加することで、非扁平上皮NSCLC患者に有効であることが示されている。VEGF阻害は、基礎研究において、腫瘍内へのT細胞移動の増加、MDSC (myeloid- derived suppressor cells、骨髄由来免疫抑制細胞) の誘導頻度の減少、抑制性サイトカインと腫瘍浸潤調節性T細胞の減少、CD8 (Cluster of differentiation 8) 陽性及びCD4 (Cluster of differentiation 4) 陽性セントラルメモリーT細胞の増加など、多様な機序を介して免疫応答を誘導する可能性が報告されている。そのため、ベバシズマブを始めとするVEGF阻害剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用は有望視されている。最近の臨床試験では、腎細胞癌や肝細胞癌において、PD-L1抗体にベバシズマブを追加することで、無増悪生存期間が延長することも示されている。これら臨床及び基礎研究の報告結果から、進行非扁平上皮非小細胞肺癌においても、プラチナ併用化学療法+抗PD-(L)1抗体併用療法へのベバシズマブの上乗せは、抗腫瘍効果の増強、生存期間の改善をもたらす可能性があり、今回、我々は無作為化第3相試験を実施した。

化学療法未施行のPS0~1の進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌の患者が、2019年1月20日から2020年8月12日の間に日本の37施設より登録された。*EGFR*や*ALK*などのドライバー遺伝子については、陰性の患者、またはドライバー遺伝子陽性の場合には少なくとも1種類の承認済みチロシンキナーゼ阻害薬による治療歴のある患者が登録された。患者は、アテゾリズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド (APP) またはアテゾリズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブ (APPB) を投与する群に無作為に割り付けられた。4サイクルの導入療法後は、アテゾリズマブ+ペメトレキセドまたはアテゾリズマブ+ペメトレキセド+ベバシズマブによる維持療法を、病勢進行まで、許容できない毒性の発現まで、またはプロトコル治療開始から2年経過するまで実施した。主要評価項目は、intention-to-treat (ITT) 集団における盲検下独立中央判定 (BICR) により評価された無増悪生存期間 (PFS) であった。合計412人の患者が登録され、男性273人 (66%)、年齢中央値67.0 (24~89) 歳であった。PFS中央値は、APPB群9.6ヵ月、APP群7.7ヵ月であった (層別ハザード比、0.86 ; 95%CI、0.70-1.07 ; 片側層別log-rank検定 ; $P = 0.92$)。サブグループ解析によると、APPBとAPPの比較によるPFSの改善は、特にドライバー遺伝子陽性患者において明らかであった (中央値、9.7ヵ月 vs 5.8ヵ月 ; ハザード比、0.67 ; 95%CI、0.46-0.98)。ベバシズマブに関連する高血圧や尿蛋白などの有害事象はAPPB群で増加していた。

本試験では、非扁平上皮NSCLC患者に対してAPP療法にベバシズマブを上乗せすることによるPFS延長を示すことはできなかった。しかし、このレジメンはドライバー遺伝子陽性患者においては、生存期間の改善傾向を示した。(臨床試験登録: Japan Registry of Clinical Trials Identifier: jRCT2080224500.)