

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)
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 馬場 英司 副 査 九州大学 教授 中原 剛士 副 査 九州大学 教授 前田 高宏

論 文 審 査 の 結 果 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、進行非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する標準治療である。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) の抑制など、多様な機序を介して免疫応答を誘導することが報告されている。実際に腎細胞癌や肝細胞癌の臨床試験では、抗PD-L1抗体に抗VEGF抗体であるベバシズマブを追加することで、生存期間が延長することが示されている。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、生存期間延長をもたらす可能性があり、申請者らは、無作為化第3相試験を実施した。化学療法未施行、PS0~1、進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌の患者を、2019年1月から2020年8月の間に日本の37施設より登録した。EGFRやALKなどのドライバー遺伝子については、陰性の患者に加え、陽性の場合には少なくとも1種類の分子標的薬による治療歴のある患者を登録した。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、許容できない毒性の発現、または治療開始から2年まで実施した。主要評価項目はintention-to-treat (ITT) 集団における無増悪生存期間 (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 (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、ベバシズマブ上乗せによる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。(jRCT2080224500.)

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。