

What's
New

I-SPY 2試験—効率的な新薬開発に向けた新たな試み

I-SPY 2—A cutting-edge trial for efficient drug development

清水 千佳子

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科外来医長

はじめに

乳がんの周術期の薬物療法は、1970年代以降、大規模なランダム化比較試験の積み重ねにより治療成績の向上に貢献してきた。しかし、薬物療法の進歩に伴い予後が改善するにつれ、術後薬物療法において標準レジメンに対する新しいレジメンの優越性を検証するためには、数千人規模のサンプルサイズと長期のフォローアップ期間を要する状況となってきた。一方2000年代に入ってから、サブタイプ分類とトラスツズマブなどの分子標的治療の導入を契機に、日常臨床においても、ホルモン受容体やヒト上皮成長因子受容体(HER)2といったバイオマーカーによる特性に応じた治療戦略を立てることが一般的になってきた。その結果、バイオマーカーによる分類を行わないall-comers型の術後薬物療法の臨床試験は、科学性、開発の効率性の双方の観点から、今や成立しえない状況にある。

一方、周術期の薬物療法の新規レジメン開発の効率を高めるプラットフォームとして、術前薬物療法への関心がもたれてきた。なかでも術前化学療法は、1980年代に局所進行乳がんに対するダウンスレージングの戦略として導入されたが、その後pivotalな臨床試験において術後化学療法とほぼ同等の効果をもつとみなされるようになり、比較的腫瘍径の大きい手術可能な早期乳がん症例にも応用されるようになった¹⁾。

原発巣および腋窩リンパ節において術前化学療法による病理学的完全寛解(pathological CR; pCR)を得た患者群の予後は、残存腫瘍のある患者群と比較して相対的に良好である²⁾。このことから、術前薬物療法の臨床試験は、pCR割合が長期予後の代替指標として妥当であれば臨床試験を小規模、短期間で済ませられる点、組織サンプルへのアクセスが良好なためバイオマーカー研究も容易である点で、非常に魅力的な治療開発のプラットフォームであるといえる。

このような背景のもと実施されている Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response with Imaging and Molecular Analysis 2(I-SPY 2)試験は、ベイズ流の事前予測を用いた統計デザインによる術前薬物療法の基盤を利用した前衛的な臨床試験として注目を集めている。本試験の目的は、単純に新薬の上乗せによるpCR割合の改善の有無を探索することではなく、治療前のバイオマーカーの発現パターンによって、新薬の上乗せ効果が

高い患者集団を絞り込むことである。本試験では、ベイズ流統計により300人規模の検証的試験において85%以上の確率でpCR割合の優越性が検証されると予測される集団を特定できたとき、その薬剤を「卒業」とする。本稿では、『The New England Journal of Medicine』誌に veliparib + カルボプラチン³⁾とともに報告された、I-SPY 2試験からの「卒業」となった neratinib に関する試験⁴⁾について概説する。

I-SPY 2 試験 neratinib 部分の概要

1. Neratinib

Neratinib は、HER1, HER2, HER4阻害活性をもつ経口チロシンキナーゼ阻害薬である。HER2陽性転移性乳がんに対する単剤での活性⁵⁾、術後療法での無病生存期間の延長⁶⁾だけでなく、前臨床ではHER2陰性乳がん細胞に対する抗腫瘍活性を示したとの報告もある⁷⁾。

2. 試験デザイン

1) 対象

主な組み入れ規準：18歳以上の女性、臨床病期はⅡ/Ⅲ期、臨床検査で腫瘍径2.5cm以上(画像診断で2cm以上)、ECOG PS 0/1。

主な除外規準：ホルモン受容体陽性かつ70遺伝子アッセイ(MammaPrint)により low risk。

2) 治療

すべての試験参加者は、パクリタキセル80mg/m²、週1回を12回投与後に、ドキシソルビシン60mg/m²+シクロホスファミド600mg/m²(AC療法)⁸⁾、2~3週ごとに1回を4回投与された。ランダム化により neratinib 群に割り付けられた患者は、パクリタキセル投与中に neratinib 240mg/日を内服し、標準治療群はHER2陽性であればパクリタキセルにトラスツズマブを上乗せした。薬物療法終了後に手術を実施した(図1)。

3) 統計学的デザイン

Adaptive phase II デザインによる多施設共同試験であり、標準治療群に対し複数の試験治療群を走らせることが可能である(図2)。試験治療群のサンプルサイズは最大120人と設定した。主要評価項目は手術標本(乳房および腋窩)におけるpCR割合で、ベースラインにおけるホルモン受容体、HER2の発現および70遺伝子アッセイの結果に基づき10種のサブタイプに分類し、10種類のバイオマーカー