

# Precision medicine に関する臨床試験デザインの問題点

Problems of the clinical trials design about precision medicine

石岡 千加史

Chikashi Ishioka

東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野教授

## はじめに

21世紀になりがん薬物療法は化学療法中心の時代からがん分子標的薬中心の時代に移行した。最近では、がんのゲノム異常などの分子機構を解析し、個々の患者に最適な治療薬を選択できるように抗がん剤を臨床開発していく precision medicine の時代に入つつある。特定がん種のゲノム解析による層別化と遺伝子異常に基づく理論的至適治療薬の投与を探索・検証するアンブレラ型臨床試験と、がん種を問わず、すべての悪性腫瘍をゲノム解析により層別化し遺伝子異常に基づく理論的至適治療薬の投与を探索・検証するバスケット型臨床試験が行われるようになった。最初の無作為化比較試験のバスケット型臨床試験 (SHIVA 試験<sup>1)</sup>、無作為化第Ⅱ相臨床試験の結果が2015年に報告されたが、期待された結果はネガティブであった。その原因は何か、論文をもとに原因を探り、precision medicine 型の臨床試験の試験デザインの問題を探る。

## SHIVA 試験の概要

### 1. 背景

SHIVA 試験<sup>1)</sup>はキュリー研究所を含む8つのフランスの研究施設グループによる非盲検無作為化比較第Ⅱ相臨床試験であり、研究資金はゲノム解析(キュリー研究所で実施)を含め公的資金で行われた。著者らは、次世代シーケンサーなどのゲノム解析技術の急速な発達によりがんのゲノムを含む分子異常に基づく薬物療法が有用である可能性に着目し、先行して行われた病理組織学的分類と無関係に治療薬を選択するパイロット研究1件と後ろ向き研究1件(両者とも非無作為化試験)が無増悪生存期間(PFS)に関して有望な結果を出したことから、この試験を考案した。

### 2. 目的

病理組織学的分類と無関係にゲノムなどの分子異常に基づいて市販の抗がん剤を適応外使用することが有用か否かを明らかにすることを目的とした。

### 3. 試験デザイン

対象は標準治療不応になった各種転移がんを有する全身

状態(PS) 0 / 1 の患者で、転移腫瘍は生検または切除が可能な病変と計測可能病変をそれぞれ1つ以上有することが条件である。患者の転移腫瘍の生検組織は①Life Technologies社のAmpliSeq Cancer Panelを用いた次世代シーケンサーによるゲノム解析、②Affymetrix社のCytoScan HDによる遺伝子コピー数の解析、および③免疫組織化学染色によるエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体およびアンドロゲン受容体の発現解析が行われた。対照群と試験群の割り付けは1 : 1の無作為化割り付けであり、層別化因子は①3種類の細胞シグナル伝達経路(ホルモン受容体経路、PI3K/AKT/mTOR経路およびRAF/MEK経路)上の異常、Royal Marsden Hospital (RMH) 予後スコア(0または1 vs. 2または3)とした。なお、病理組織学的診断は層別化因子に入れなかった。対照群は、医師の選択による治療で適応外使用を含まない標準治療であり、試験群は、フランスで市販されているホルモン療法薬を含む11種類10レジメンの分子標的薬(エルロチニブ、ソラフェニブ、イマチニブ、ダサチニブ、ベムラフェニブ、エベロリムス、アピラテロン、レトロゾール、タモキシフェン、トラスツズマブ+ラパチニブ)で、適応にかかわらず分子異常に対応した薬剤を試験治療として割り当てた。複数の分子異常を認めた場合の治療割り当ての取り決めは研究グループに設置したMolecular Biology Boardで行い、①複数のホルモン受容体(エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体またはアンドロゲン受容体)の発現を認めた場合は最も強発現のものを採択すること、②ホルモン受容体発現よりもゲノム上の異常(変異、増幅、欠失)を優先すること、③複数のゲノム上の異常を認めた場合は、上記の分子標的薬の直接的標的分子異常を優先し、2つの異常が同等な直接的標的分子異常である場合は、より下流の標的分子異常を優先することとした。本試験では増悪後のクロスオーバーを認めた。なお、治療医にのみ選択薬に対応する分子異常を知らせた。主要評価項目はRECIST 1.1によるPFSとし、副次的評価項目はRECISTによる奏効率とNCI-CTCAE 4.03による有害事象(安全性)とした。統計学的デザインは、対照群の6ヵ月PFS率の期待値が15%で、試験群はPFSが40%延長しハザード比(HR)が0.625と仮定し、第1種過誤( $\alpha$ 過誤)は5%、偽陰性率( $\beta$ 過誤)は20%(80%の検出力)で142イベントが必要であり、症例数は200例に設定した。