

クリゾチニブの大規模第 I 相臨床試験

Large-scale phase I study of crizotinib in non-small-cell lung cancer

赤松 弘朗¹ / 山本 信之²

Hiroaki Akamatsu Nobuyuki Yamamoto

和歌山県立医科大学医学部内科学第三講座助教¹ / 教授²

はじめに

第 I 相臨床試験とは本来、「毒性の種類と程度、用量制限毒性(dose-limiting toxicity ; DLT)の発現状況の把握と最大耐用量(maximum tolerated dose ; MTD)の推定、次相での推奨用量(recommended dose ; RD)の決定、薬物動態の検討、投与スケジュールの選択、治療効果の観察などを目的として」実施される試験である¹⁾。よって、安全性の検討に主眼を置きつつ、できるだけ少ない患者数で最適な投与量・スケジュールを確定し、次相へ進むことが至上命題であるため、本稿のタイトルになるような「大規模」第 I 相臨床試験というのは本来の方向性とは相反するものである。

一方で、多くの分子標的薬では、用量漸増によって MTD に達しないことも多く、また適切なバイオマーカーが選択されていれば低用量でも治療に奏効する症例が経験されるようになった。また、次世代シーケンサーの臨床導入によって、少数の奏効例をもとに当初想定されていなかった治療標的を同定することが可能にもなった。こうした背景もあって、第 I 相臨床試験において治療効果の観察が占める

重要性が増してきたことは否めない。本稿で取り上げる試験はこうした歴史的背景を如実に表す臨床試験である。

本試験の詳細

2010年に『The New England Journal of Medicine』誌に報告された、ALK 陽性非小細胞肺がん(non-small-cell lung cancer ; NSCLC)に対する第 I 相臨床試験とその拡大コホートである²⁾。同時期には上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性 NSCLC に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)単剤とプラチナ製剤併用療法の比較第 III 相臨床試験結果が報告されており、また ALK 融合遺伝子という新規 oncogenic driver とその阻害薬であるクリゾチニブの登場は NSCLC の治療をさらに進歩させるものとして大きな期待をもって受け止められた。

本試験では、約1,500例の進行・再発 NSCLC から82例の ALK 陽性例を見出し、クリゾチニブ250mg 1日2回投与を行った。当初、c-Met 阻害薬として開発を予定していたこともあり、患者対象をそれほど限定しない一般的な第 I 相臨床試験であったが、用量漸増期に2例の ALK 陽性患

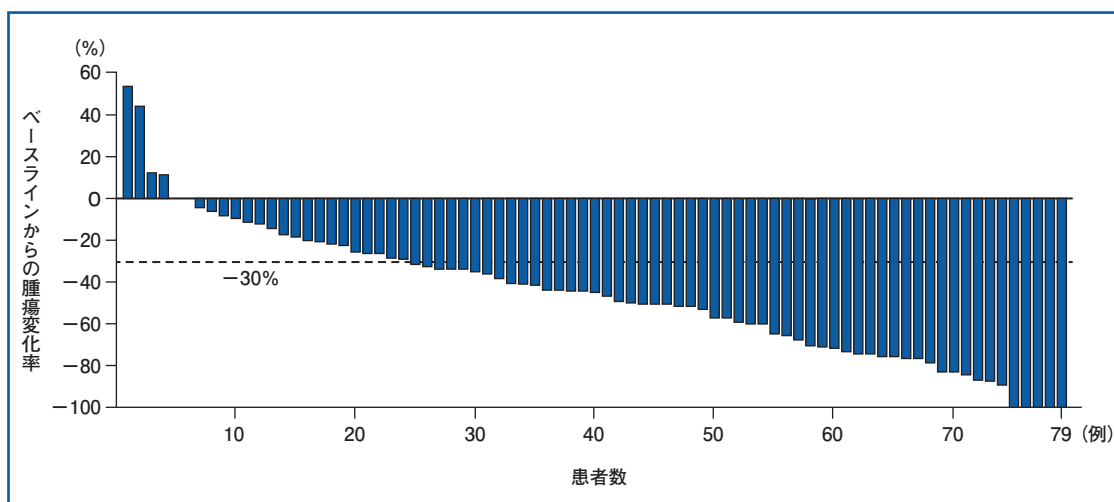


図 1 ALK 陽性 NSCLC に対するクリゾチニブの waterfall plot

(文献 2)より引用)