

## J-ALEX 試験

J-ALEX study

駄賀 晴子

Haruko Daga

大阪市立総合医療センター腫瘍内科副部長

### はじめに

ALK融合遺伝子陽性は、進行非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer; NSCLC)の4~5%に認められ、進行・再発例における1次治療は比較試験の結果からALKとc-Metに対するチロシンキナーゼ阻害薬であるクリゾチニブ単剤が推奨されている<sup>1)</sup>。1次治療におけるクリゾチニブ単剤は無増悪生存期間(PFS)中央値10.9ヵ月、奏効率74%の成績が示されており、主な有害事象として悪心や下痢などの消化器毒性、視覚障害、好中球減少、肝障害、間質性肺炎患などが報告されている。一方、アレクチニブはALK親和性のより高いALK阻害薬であり、ALK阻害薬未治療のALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLCに対して日本で行われた第I/II相臨床試験において、奏効率93.5%、PFS中央値29ヵ月以上の良好な成績が報告され、忍容性も良好であったことが示されている<sup>2)3)</sup>。また、クリゾチニブ耐性例においても奏効率48~50%、PFS中央値8.1~8.9ヵ月の成績が示されており、脳転移病変に対する有効性も報告されている<sup>4)5)</sup>。

今回、クリゾチニブ単剤とアレクチニブ単剤のALK阻害薬同士を直接比較する第III相臨床試験(J-ALEX試験)が日本で行われ、その結果が発表された<sup>6)7)</sup>。本稿では、この試験結果を概説し、今後の課題について考察する。

### J-ALEX 試験

J-ALEX試験は、ALK阻害薬未治療のALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者を対象とし、クリゾチニブ単剤に対するアレクチニブ単剤の有効性と安全性を検証する目的で行われた第III相非盲検無作為化比較試験である。主要評価項目は独立効果判定委員会評価によるPFS、副次的評価項目は全生存期間(OS)、奏効率、脳転移病変を有する患者の脳転移病変増悪までの期間、脳転移病変を有しない患者の脳転移発現までの期間、EORTC QLQ-C30およびQLQ-LC13に基づくQOLスコア、安全性、薬物動態などであった。主な患者選択基準は、年齢20歳以上、ECOG PS 0~2、中央測定機関で組織または細胞診検体のALK融合遺伝子陽性が確認され(免疫組織化学染色(IHC)かつFISH、もしくはRT-PCR)、ALK阻害薬未治療で化学療法が1レジメン

以内の症例で、無症状または治療後の脳転移症例は許容された。登録症例はアレクチニブ群とクリゾチニブ群に無作為に1:1に割り付けられ、アレクチニブ群では1回300mgを1日2回、クリゾチニブ群では1回250mgを1日2回経口投与され、両薬剤を病勢進行(PD)もしくは投与中止基準に該当するまで継続した。割り付け調整因子はECOG PS (0/1 vs. 2)、治療ライン(1次治療 vs. 2次治療)、臨床病期(stage III B/IV vs. 術後再発)であった。

目標症例数は、アレクチニブのクリゾチニブに対する優越性仮説をもとにアレクチニブのPFS中央値を14ヵ月、クリゾチニブのPFS中央値を9ヵ月、予想されるハザード比(HR)を0.643と仮定し、両側有意水準0.05、検出力を80%とし164件のイベントが必要とされ200症例に設定された。中間解析は、PFSイベント数の33%、50%、75%時点の計3回の実施が計画された。本試験は優越性仮説に加え非劣性仮説を検証するため階層的な仮説検定手順が用いられ、はじめに非劣性仮説を実施し、非劣性仮説の帰無仮説が棄却された際に優越性仮説を検証することとされた。

2013年11月~2015年8月までに207例が登録され、アレクチニブ群に103例、クリゾチニブ群に104例が割り付けられた。本試験は第2回中間解析の結果、アレクチニブ群において統計学的に有意なPFSの延長が示されたため早期有効中止となった。患者背景は、ECOG PS 0/1が98%、stage IVが73%、化学療法未治療例が64%、脳転移症例が20%であり、患者の割り付けはほぼ均等であったがクリゾチニブ群に脳転移症例がやや多い傾向にあった(27.9% vs. 13.6%)。PFS中央値はアレクチニブ群で未到達(95%信頼区間(CI): 20.3~未到達)、クリゾチニブ群で10.2ヵ月(95%CI: 8.2~12.0)、HRは0.34(99.6826%CI: 0.17~0.71, p<0.0001)であり、アレクチニブ群で統計学的に有意なPFSの延長が示された(図1)。PFSのサブグループ解析はおおむねアレクチニブ群が良好な結果であり、症例数は少ないが脳転移症例においてより良好であった(図2)。独立効果判定委員会による奏効率はアレクチニブ群で91.6%、クリゾチニブ群で78.9%であった。Grade 3/4の有害事象は、アレクチニブ群で26.2%、クリゾチニブ群で51.9%とアレクチニブ群で少なく、主な有害事象はアレクチニブ群で便秘(35%)、鼻咽頭炎(20%)、味覚異常(18%)、クリゾチニブ群で悪心(74%)、下痢(73%)、嘔吐(58%)、視覚障害(55%)、味覚異常(52%)、