ソラフェニブ不応進行肝細胞がんに対するレゴラフェニブの第Ⅲ相臨床試験（RESORCE）の示唆すること

Regorafenib for patients with advanced hepatocellular carcinoma unresponsive to sorafenib : data from the phase 3 RESORCE study

古瀬 純司
Junji Furuse
杏林大学医学部腫瘍内科学教授

はじめに

肝細胞がんに対する薬物療法は分子標的薬の開発が盛んになった2000年代から活発に臨床試験が行われ，Rafや血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブの第Ⅲ相臨床試験[1)2)]の結果，切除不能進行肝細胞がんの標準治療が確立した。

その後の肝細胞がんに対する新規薬剤の開発は，１次治療としてソラフェニブとの比較試験，２次治療としてソラフェニブ治療後のプラセボ対照比較試験に分けられる。これまでこれらの比較試験において有効性の確認された薬剤がなかったなか，ソラフェニブに対して不応となった肝細胞がん患者を対象としたレゴラフェニブの第Ⅲ相臨床試験（RESORCE）[3)]において，レゴラフェニブの有用性がはじめて確認された。

レゴラフェニブとは

レゴラフェニブはソラフェニブと類似のマルチキナーゼ阻害薬であり，VEGFR，血小板由来増殖因子受容体（PDGFR），Rafなどを標的とする薬剤である。レゴラフェニブの構造式はソラフェニブにきわめて類似しており，ソラフェニブにフッ素が付いているのみである（**図１**）。ソラフェニブとレゴラフェニブの主な標的に対する50％阻害濃度（IC_{50}）をみると，いずれも強力に抑えていることがわかる（**表１**）。つまり，レゴラフェニブは，より強力なソラフェニブであり，効果が高い反面，毒性にも十分な注意が必要な薬剤と考えられる。

RESORCE試験の対象と試験デザイン

RESORCE試験はソラフェニブ治療歴のある患者を対象としているが，ソラフェニブに忍容性がない不耐例は対象とせず，効果が不十分な不応例のみを対象としているのが特徴である。主な選択基準をみると，ソラフェニブ400mg/日以上が内服できていることが必須であると細かく規定されている（**表２**）。実際の登録では843例がスクリーニングされ，270例（32％）が選択基準を満たさず，573例（68％）がランダム化された。

本試験の試験デザインはプラセボに対するレゴラフェニブの有用性をみる優越性試験であり，レゴラフェニブ群とプラセボ群に２：１でランダム化割り付けされた。ランダム化における層別化因子は，地域（アジア vs. その他），肉眼的血管浸潤の有無，肝外転移の有無，血清α-フェトプロテイン（α-fetoprotein；AFP）値（＜400ng/mL vs. ≧400ng/mL），Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（０vs. １）が設定され，きわめて妥当なものと考えられる。

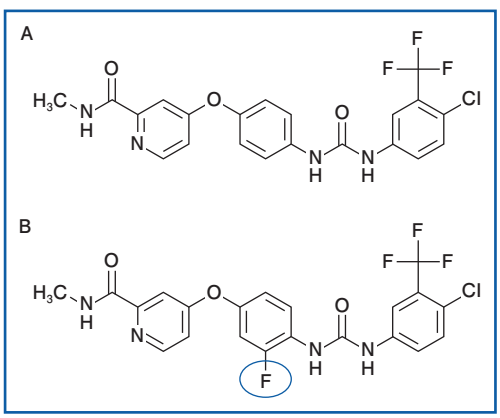

図１ ソラフェニブ（A）とレゴラフェニブ（B）の構造式
ソラフェニブとレゴラフェニブの構造式はほぼ同じであり，レゴラフェニブはソラフェニブにフッ素基（F）が１つ付いている違いのみである。

表１ ソラフェニブとレゴラフェニブの主な標的に対するIC_{50}

	ソラフェニブ	レゴラフェニブ
VEGFR-2	15nmol/L	4.2nmol/L
PDGFRβ	57nmol/L	22nmol/L
Raf-1	6 nmol/L	2.5nmol/L

SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.