

What's  
New

## 肝細胞がんに対するレゴラフェニブ

Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma

森実 千種

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科医長

## はじめに

進行肝細胞がんにおいては、2008年にソラフェニブの有効性を示す第Ⅲ相臨床試験の結果が報告され、その後も積極的に治療薬開発が行われたが、長らく1次治療、2次治療ともに新たな標準療法が誕生しなかった。ここにきて、レゴラフェニブがソラフェニブ無効後の治療薬として延命効果を示すことに成功し、進行肝細胞がんの薬物療法の新たな幕開けとなった。レゴラフェニブは血管新生(血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)-1~3, TIE2), 発がん(KIT, RET, RAF-1, BRAF), 転移(VEGFR-3, 血小板由来増殖因子受容体(PDGFR), 線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR))と腫瘍免疫(コロニー刺激因子1受容体(colony stimulating factor 1 receptor: CSF1R))に關与するさまざまなプロテインキナーゼを阻害する経口マルチキナーゼ阻害薬であり、すでに切除不能進行・再発大腸がんおよび消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor: GIST)において承認されている<sup>1)2)</sup>。ソラフェニブと構造式が非常によく似ているが、薬理活性についてはソラフェニブ以上の活性が期待される<sup>3)4)</sup>。本稿では、ソラフェニブ治療中に増悪した進行肝細胞がんに対するレゴラフェニブの有効性を検証した第Ⅲ相臨床試験(RESORCE試験)<sup>5)</sup>の概要をレビューする。

## 方法

この無作為化二重盲検プラセボコントロール国際第Ⅲ相臨床試験は21ヵ国(北米, 南米, 欧州, アジア, オーストラリア)の152施設で行われた。主な適格基準は、組織学的に、または米国肝臓学会(AASLD)基準により肝細胞がんと診断され、測定可能病変を1つ以上有し、Barcelona Clinic Liver Cancer(BCLC)stage B/C, 切除/局所焼灼療法/化学塞栓術によるベネフィットが期待できない、肝予備能はChild-Pugh分類Aで、ソラフェニブ治療中に画像上の増悪が確認された患者であった。また、ソラフェニブの忍容性が確認されている必要があり、ソラフェニブは中止前の28日間のうち、20日以上で1日400mg以上を内服できている必要があった。ソラフェニブ以外の1次治療を受けた患者やソラフェニブが毒性中止となった患者は除外された。

患者はレゴラフェニブ群(160mg/日, 3週投与1週休業)とプラセボ群に2:1で無作為化された。層別因子は地域(アジア/それ以外), 大血管浸潤の有無, 肝外転移の有無,

$\alpha$ -フェトプロテイン( $\alpha$ -fetoprotein: AFP)値( $<400\text{ng/mL}$ / $\geq 400\text{ng/mL}$ ), Eastern Cooperative Oncology Group performance status(ECOG PS)(0/1)であった。

主要評価項目は全生存期間(OS), 副次的評価項目は無増悪生存期間(PFS), 増悪までの期間, 奏効率, 病勢コントロール率であった。レゴラフェニブ群のOS中央値は11.4ヵ月, プラセボ群は8ヵ月と仮定し, 片側 $\alpha=0.025$ , 検出力90%で, 370イベントと560例の登録が必要とされた。

## 結果

2013年5月14日~2015年12月31日にレゴラフェニブ群379例, プラセボ群194例が登録された。アジア人は216例(38%)であった。患者背景は両群でバランスが取れていた。前治療としてのソラフェニブ投与期間中央値は両群ともに7.8ヵ月であった。

主要評価項目であるOS中央値は、レゴラフェニブ群10.6ヵ月, プラセボ群7.8ヵ月とレゴラフェニブ群で有意に良好な結果であった(ハザード比(HR)0.63, 95%信頼区間(CI): 0.50~0.79, 片側 $p<0.0001$ , 図1)。また、事前に設定されたサブグループ解析でも、すべてレゴラフェニブ群で良好な結果であった。mRECISTによるPFS中央値はそれぞれ3.1ヵ月, 1.5ヵ月とレゴラフェニブ群で良好であった。mRECISTによる奏効率はレゴラフェニブ群11%, プラセボ群4%( $p=0.0047$ )であった。

最も多くみられたgrade 3/4の有害事象は高血圧(レゴラフェニブ群15% vs. プラセボ群5%), 手足皮膚反応(13% vs. 1%), 疲労(9% vs. 5%), 下痢(3% vs. 0%), 肝・胆道系障害(11% vs. 18%)であった(表1)。試験治療と因果関係がある重篤な有害事象はレゴラフェニブ群10%, プラセボ群3%であった。担当医により治療関連死亡と判断されたケースがレゴラフェニブ群で2%(7例), プラセボ群で1%(2例)に認められた。健康関連QOLも評価したが、両群間で有意差を認めなかった。

## 結語

この試験は主要評価項目を達成し、1次治療のソラフェニブ投与中に腫瘍増悪をきたした肝細胞がん患者に対して、レゴラフェニブはOSを改善することが示された。