

京都大学	博士 (医学)	氏 名	中 巖 雅 之
論文題目	Comparison of Standard Initial Dose and Reduced Initial Dose Regorafenib for Colorectal Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study (大腸がんに対するレゴラフェニブの標準開始用量と減量開始用量に関する比較：過去起点コホート研究)		
(論文内容の要旨) 背景：レゴラフェニブは悪性腫瘍に対する分子標的治療薬の一種である。切除不能結腸直腸癌に対する生存期間延長効果は、プラセボと比較した過去のランダム化比較研究で明らかである。しかし、これらの試験では、高率にレゴラフェニブによる有害事象が発生し、減量が必要であったと報告されている。さらに、日本人にはより高頻度に強い有害事象が発生したと報告されている。レゴラフェニブの開始用量は、年齢や体重に関わらず、一律に 160 mg である。一方で、ゴラフェニブによる有害事象が投与開始から 1 か月以内に発生することが多いため、開始用量調節の必要性が考慮される。いくつかの観察研究では、減量投与開始で生存期間に差がなく、有害事象の発生割合が減少したが、対象患者数が少なく、明確な結論を得るには至っていない。そのため、減量投与開始と通常量投与開始を多数の患者を対象として比較検討することは有意義である。 方法：全国 242 病院の診断群分類・包括支払データ（メディカルデータビジョン株式会社より提供）を使用し、過去起点コホート研究を施行した。2013 年 6 月から 2016 年 7 月の期間に、切除不能結腸直腸癌に対してレゴラフェニブを投与された患者を抽出し、標準的な開始用量（160mg）の標準群と、減量開始用量（80, 120mg）の減量群の 2 群に分けて検討を行った。結腸直腸癌以外の腫瘍に対してレゴラフェニブを使用した患者、他の抗がん剤をレゴラフェニブと同時に使用した患者、用量 40mg で開始した患者は除外した。生存時間解析を用いた全生存率を主要評価項目として、有害事象の発生割合を副次評価項目とした。感度分析として、開始用量を 160mg、120mg、80mg に分けた 3 群の比較と、傾向スコアを用いて背景因子を調整した 2 群の比較の 2 つを行った。 結果：適格基準を満たす 2376 人（1208 人の標準群、1168 人の減量群）を抽出し、解析を行った。観察期間中に、標準群では 679 人、減量群では 621 人が死亡した。全生存期間は、標準群が中央値で 12.3 ヶ月（95%信頼区間：11.0-13.3 ヶ月）、減量群が中央値で 12.6 ヶ月（95%信頼区間：11.7-13.6 ヶ月）であった。ログランク検定で有意差は認められなかった（ $p=0.41$ ）。なんらかの有害事象は、標準群で 72%、減量群で 65%認められ、減量群で有意に少なかった（ $p<0.001$ ）。手足症候群を始め、大部分の有害事象は減量群で少なかった。感度分析の、3 群分析でも、傾向スコア調整後の 2 群間でも全生存期間に有意差は認められなかった。 考察：過去の日本の臨床研究では、15-35%程度の患者が減量開始されていたが、本研究では、全国規模で約半数の患者が減量開始されていた。主要評価でも感度解析でも、2 群間の生存期間に有意差を認めなかったが、レゴラフェニブ終了後に他の抗がん剤投与を受けている患者が一定数認められ、この影響は考慮する必要がある。有害事象は減量群で有意に少なかったが、多くの抗がん			

剤を投与され薬剤治療に対する耐用性が低下している状況では、生存期間の延長だけでなく、生活の質を維持することも重要である。この点からも、減量投与開始はより有用な手段であることが示唆された。

結語：本研究では、標準開始用量と減量開始用量の 2 群間に全生存期間の有意差は認められなかった。減量投与開始は有害事象発生が少なく、治療の選択肢として考慮しうる。レゴラフェニブの最適な投与開始量について、本研究では減量の有効性が示唆されたが、今後さらなる研究が必要であると考えられる。

(論文審査の結果の要旨)
 レゴラフェニブは切除不能結腸直腸がんに対する分子標的治療薬である。開始早期に高い有害事象発生が報告されており、減量投与開始は有害事象を減少させる可能性がある。本研究は、減量投与開始の有用性を明らかにすることを目的とした。

2013 年 6 月から 2017 年 7 月の期間で、結腸直腸癌にレゴラフェニブを投与された 20 歳以上の患者を対象に、診断群分類・包括支払データベースを使用した過去起点コホート研究を施行した。標準開始用量の標準群と、減量開始用量の減量群に分けて検討を行った。全生存期間を主要評価項目とし、有害事象発生割合を副次評価項目とした。感度解析として、開始用量 160（標準）、120、80mg の 3 群比較と、傾向スコアで交絡因子を調整した比較の 2 つを行った。適格基準を満たす 2376 人（1208 人の標準群、1168 人の減量群）の解析を行った。全生存期間は、標準群が中央値 12.3 ヶ月（95%信頼区間：11.0-13.3 ヶ月）、減量群が中央値 12.6 ヶ月（95%信頼区間：11.7-13.6 ヶ月）で有意差はなかった（ $p=0.41$ ）。全有害事象は、標準群 72%、減量群 65%で、減量群で有意に少なかった（ $p<0.001$ ）。感度解析でも全生存期間に有意差は認められなかった。以上の研究はレゴラフェニブ減量投与開始の効果の解明に貢献し、レゴラフェニブの適正使用ならびに治療の安全性向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 12 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降