




学位論文審査の結果の要旨

平成 29年 6月 19日

審査委員	主 査	鈴木 康之	
	副 主 査	正木 功	
	副 主 査	今井田 克己	
申請者	吉野 孝之		
論文題目	Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations.		
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)		

〔 要 旨 〕

レゴラフェニブは、血管新生に関わるプロテイン・キナーゼ (VEGFR1-3, TIE2)、発癌に関わるキナーゼ (KIT, RET, RAF1, BRAF, BRAF V600E) や腫瘍微小環境に関わるキナーゼ (PDGFR, FGFR) に対し阻害作用を有する経口マルチキナーゼ阻害薬である。本薬剤は切除不能・再発進行大腸癌患者に対し、2012年に米国、2013年に本邦および欧州で承認された。これは国際共同第Ⅲ相試験であるCORRECT試験の結果に基づく。CORRECT試験は、すべての標準治療に不応・不耐となった切除不能・再発進行大腸癌患者を対象に、主要評価項目を全生存期間とし、2:1の比率でランダムにレゴラフェニブ (実薬) またはプラセボ (偽薬) へ割付けの上、被験者を登録した。その結果、主要評価項目である全生存期間の有意な延長 (ハザード比0.77、 $p=0.0052$)、副次評価項目である無増悪生存期間の有意な延長 (ハザード比0.49、 $p<0.0001$) が示された。

過去に行われた他のマルチキナーゼ阻害薬の複数の臨床試験において、日本人とそれ以外 (以下 Non-JPN) で副作用のプロファイルが大きく異なる可能性が報告されている。そこでCORRECT試験に登録された760名 (日本人 100名、Non-JPN 660例) のデータを用いて、有効性・安全性の評価を行った。

日本人とNon-JPN間でほとんどの患者背景因子に違いを認めなかったが、低体重、体格指数body mass index (BMI)が低い、performance statusが良好な患者が日本人で多かった。

有効性に関して、全生存期間のハザード比は日本人で0.81、Non-JPNで0.77、無増悪生存期間のそれは日本人で0.47、Non-JPNで0.50、病勢制御率は日本人で40%、Non-JPNで41%と有効性に差を認めなかった。

一方、安全性に関して、相対薬物強度、治療期間・1日服薬量の中央値はいずれも日本人患者で低かった上、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)による評価でグレード3以上のレゴラフェニブと因果関係のある副作用は日本人で80%、Non-JPNで22%と安全性に差異を認めた。Non-JPN に比較し日本人に多い副作用 (20%以上) は、手足皮膚反応、高血圧、蛋白尿、血小板減少症、リパーゼ上昇であった。日本人患者に薬剤性肝障害

による1名の死亡例を認めた。Non-JPN患者に薬剤性肝障害による死亡例を認めていない。そこで我々は、BMIと副作用の関連性を検討したが、明確な差異を認めなかった。以上、安全性に関して、日本人患者でNon-JPN患者に比較し異なるプロファイルを認めたが、全体的には減量・休薬等の対症療法により管理可能と考えられた。

EORTC QLQ-C30全般的健康評価およびEQ-5D評価尺度によるQOL(Quality of Life)評価において、日本人とNon-JPN間で差異を認めなかった。母集団薬物動態学的検討 (Population Pharmacokinetic Analysis) から、日本人とNon-JPN間で、レゴラフェニブおよびその活性代謝産物であるM2およびM5における差異を認めなかった。

以上より、レゴラフェニブは標準治療と全世界で認識されているが、日本人患者の異なる安全性プロファイルを熟知した上で投与することが望ましいと結論づけた。

平成29年6月19日に行われた学位論文審査委員会においては、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. 2群間の副作用発現の差を説明する薬物動態以外の検討候補について
2. レゴラフェニブの有効性が証明されている大腸癌以外の疾患について
3. 上記2群間における大腸癌の遺伝子変異の違いについて
4. 副作用である手足皮膚反応の発現と予後との関連について
5. レゴラフェニブの不応・不耐後の後治療について
6. HR, MSTなど薬剤の有効性評価の指標について
7. 日本人患者における標準投与量の減量について
8. 代謝に関わるCYP3A4と副作用発現に関して

本論文は切除不能・再発進行大腸癌に対して国際共同第III相試験で有効性が証明されたレゴラフェニブの効果と有害事象を、日本人とそれ以外に分けて解析した研究である。その結果、有効性に関しては差を認めなかったが、グレード3以上の副作用は日本人に有意に多く、安全性に関しては異なるプロファイルを認めた。その原因について薬物動態の検討等では明らかな結論は出なかった。レゴラフェニブは標準治療と全世界で認識されているが、投与するうえで重要な要素である日本人患者特有の安全性プロファイルを解明した点で意義があり、本審査委員会では審査員全員一致して論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲 載 誌 名	Invest New Drugs			第 33巻, 第 3号
(公表予定)	2015年6月	出版社(等)名	Springer	
掲 載 年 月				

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。