

治療開始時点の**modified Glasgow Prognostic Score**が  
切除不能大腸がんに対するレゴラフェニブ減量投与法に与える影響  
の検討

研 究 計 画 書

研究代表者 北海道大学病院 薬剤部 菅原 満

作成日

2025年12月5日 計画書案 第1版作成

2026年2月13日 計画書案 第1.1版作成

研究実施期間：実施許可日～2027年12月31日

## 1. 研究の背景

我が国において、大腸がんの罹患患者数および死亡患者数は増加している<sup>[1]</sup>。進行・再発大腸がんでは抗がん薬を用いた薬物療法がその治療の中心となるが、1-3次治療ではフッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、イリノテカン、トリフルリジン/チピラシルと抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)薬の併用療法が選択される<sup>[1,2]</sup>。また、RAS遺伝子野生型の場合は抗上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)薬の投与も有効な治療法である<sup>[1,2]</sup>。

レゴラフェニブは、腫瘍血管新生(VEGFR1~3、TIE2)、腫瘍微小環境(PDGFR、FGFR)、腫瘍形成(KIT、RET、RAF-1、BRAF)に関わるキナーゼや変異型KIT(V560G、V654A、D816H、D820Y及びN822K変異)の活性を阻害する薬剤であり、切除不能大腸がん治療で有効性が確認された初の小分子化合物である<sup>[3]</sup>。しかしながら、その投与により、手足症候群、倦怠感、蛋白尿、高血圧、下痢、食欲不振、嘔声、口腔粘膜炎、皮疹等多彩な有害事象が出現する<sup>[4]</sup>。国際共同第III相試験では重篤な有害事象のため61%の患者が一時的な休薬を、38%の患者が投与量の減量を要したことが示されている<sup>[3]</sup>。そのため、治療開始から2サイクルは、有害事象マネジメントのため、毎週の受診が推奨されている<sup>[5,6]</sup>。

Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) は血中アルブミン濃度ならびにC反応性蛋白(C-reactive protein; CRP)を用いた、がん悪液質の簡便な評価指標である<sup>[7-9]</sup>。mGPSは一般的に予後不良や薬物療法の有害事象の出現・重症化との関連が示されており、大腸がんにおいても同様の結果が報告されている<sup>[10-20]</sup>。

レゴラフェニブは進行・再発大腸がん治療において、3次治療以降の後方ラインで使用されるため、がん悪液質を合併している患者も多く、本邦で実施されたレゴラフェニブを含む後方ラインの治療を評価した研究では、mGPSが高値となるほど治療効果が不良となることが示されている<sup>[21]</sup>。しかしながら、先の研究ではmGPS各カテゴリー間で統計学的評価を実施しておらず、また本薬剤とmGPSの関連性のみを評価した報告はない。また、当薬剤は先述の通り、通常量での投与時には有害事象に伴う休薬・減量が多く発生するが、減量開始時でも治療効果が維持され、かつ有害事象の軽症化が示されているため<sup>[3, 22-26]</sup>、減量での治療開始が日常診療で広く普及している。そこで、レゴラフェニブを減量にて開始した場合の治療効果・安全性とmGPSとの関連性を評価することで、本薬剤の適正使用に貢献できると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究は治療開始時点の mGPS が進行・再発大腸がん治療におけるレゴラフェニブを減量で開始した際の治療効果ならびに安全性に与える影響の評価を目的とする。

## 3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

### (1) 対象者

2013年5月1日から2025年12月31日の間に北海道大学病院消化器内科で進行・再発大腸がんに対してレゴラフェニブを投与された20歳以上の者。

### (2) 選択基準

①本研究の参加について研究対象者もしくは代理人（研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）から拒否の申出がなかった者。

②電子カルテより処方履歴、検査値、患者基本情報などの患者情報、診療記録、看護記録、薬剤管理指導記録が詳細に読み取ることが可能である者。

③レゴラフェニブを80-120 mg/日から開始した者。

(3) 除外基準

- ①レゴラフェニブ療法を1コース完遂する前に転院した者。
- ②治療開始時からレゴラフェニブの予定治療スケジュールが一般的な当薬剤の投与方法(3週間連続投与の後1週間休薬)と異なる者。
- ③レゴラフェニブの投与を1週間継続できなかった者。
- ④その他研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者。

## 4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

既存の診療情報のみを用いる多機関共同観察研究である。

(2) 研究対象者から取得する試料の種類とその採取方法とその測定項目

該当なし

(3) 観察及び調査項目とその実施方法

当研究は電子カルテ上の診療記録、薬剤管理指導記録等を用いた後方視的研究である。レゴラフェニブ開始時点でmGPSが0のコントロール群と、mGPSが1ないしは2のhigh mGPS群間で、治療効果ならびに安全性を比較する。

mGPSの定義は0: CRPが1以下、1: CRPが1より大きく血中アルブミン濃度が3.5 g/dL以上、2: CRPが1より大きく血中アルブミン濃度が3.4 g/dL以下とする<sup>[12]</sup>。

奏効率の評価にはResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1を、有害事象の評価にはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0を用いる。Progression-free survival (無増悪生存期間; PFS)はレゴラフェニブ投与開始日より病状進行、死亡あるいは最終フォローアップ日までの期間と定義し、Time to treatment failure (治療成功期間; TTF) はレゴラフェニブ投与開始日より治療中止、死亡あるいは最終フォローアップ日までの期間と定義する。Overall survival (全生存期間; OS) はレゴラフェニブ投与開始日より死亡あるいは最終フォローアップ時までの期間と定義する。

研究対象者について、以下の項目の調査を行う。2025年12月31日までの診療情報を収集する。

- ① レゴラフェニブの投与量、投与スケジュール(中止・延期・減量の有無)、支持療法(副作用コントロール)薬の投与有無
- ② 治療開始時、治療中の検査結果データ(白血球数、好中球数、ヘモグロビン値、血小板数、肝機能、腎機能、血清アルブミン、総ビリルビン値、蛋白尿、CRP、赤血球分画、LDH、腫瘍マーカー[CEA, CA19-9])
- ③ 治療開始時の身体情報(年齢、性別、身長、体重、体表面積、Body mass index、パフォーマンスステータス(全身状態)、飲酒歴、喫煙歴)
- ④ 大腸がんの部位、病期、転移の有無、遺伝子変異の有無
- ⑤ 併用薬、前治療の治療効果、前治療による有害事象の有無およびその重症度、後治療、前治療からレゴラフェニブ開始までの期間
- ⑥ 合併症
- ⑦ レゴラフェニブ投与中の有害事象の出現有無及び重症度、発症時期
- ⑧ レゴラフェニブのPFS、TTF、OS、disease control rate (病勢コントロール率; DCR)、転帰

診療情報は北海道大学病院薬剤部にて抽出し、データクリーニングを行った後、エクセルファイルに入力しパスワードで保護した上で、USBにて共同研究機関である北海道科学大学薬学部の研究担当者へ手渡しする。解析は、北海道大学病院薬剤部および北海道科学大学薬学部にて実施する。解析後のデータは北海道大学病院薬剤部および北海道科学大学薬学部門研究室で保管する。

(4) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者の診療情報は、2013年5月1日から2025年12月31日の期間で調査対象となる。

(5) 症例登録

研究責任者又は研究分担者（以下、研究担当者）は、研究対象者に対して研究用ID（情報が誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の記述等に置き換えたもの）を付与し、適格性を確認の上症例登録を行う。この際北海道大学病院の研究責任者が保管する対応表（研究対象者と研究用IDを照合できるようにしたもの）に必要な事項を記載する。

## 5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

(1) 予想される利益

本研究は既存の情報のみを用いて行う研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される負担及びリスク

本研究は既存の情報のみを用いて行う研究である。そのため、研究対象者には特に不利益は発生しないと考えられる。

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

(1)(2)より本研究を実施することの意義があると考ええる。

本研究は研究対象者には特に不利益は発生しないため、特別な対策を講じる必要はないと考える。

## 6. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

コントロール群とhigh mGPS群間でのPFSの比較

(2) 副次的評価項目

① コントロール群とhigh mGPS群間のTTF、OS、DCRの比較

② コントロール群とhigh mGPS群間のレゴラフェニブに起因する有害事象(倦怠感、手足症候群、蛋白尿、高血圧、食欲不振、肝障害、下痢、皮疹、出血、嘔声)の出現頻度、重症度、出現時期の比較

③ コントロール群とhigh mGPS群間のレゴラフェニブの休薬率および減量率、相対的治療強度の比較

④ PFS、TTF、OSに影響する因子の探索

⑤ 特定の有害事象に影響する因子の探索

⑥ 傾向スコアマッチングを用いて抽出した患者群での主要評価項目及び副次的評価項目①-③の検討

⑦ 特定の患者群間でのPFS、TTF、OS、ORR、有害事象の発症率・重症度・出現時期、休薬率および減量率、相対的治療強度の比較

## 7. 個々の研究対象者における中止基準

### (1) 研究中止時の対応

研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。

### (2) 中止基準

- ① 研究対象者等から研究参加の辞退の申し出があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

## 8. 研究により得られた結果等の取扱い

本研究によって得られた結果は、研究対象者の健康状態等を評価するための情報として精度や確実性が不十分であるため、研究対象者に説明は行わない。なお、本研究実施に伴い、二次的な結果や所見（いわゆる偶発的所見）が得られることはない。

## 9. 有害事象発生時の研究対象者への対応

該当なし

## 10. 研究実施・変更の承認

研究代表者は、研究の実施の適否について北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会（以下、審査委員会）の承認を得た上で研究機関の長の許可を得る。

研究代表者はその旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

また、研究計画書等の変更を行う場合は、研究計画書等の変更による研究の実施の適否について審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

研究代表者は研究計画書等の改訂を行ったときは、その旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

ただし、各研究機関の状況等を踏まえ、審査委員会における一括した審査を受けず、個別の倫理審査委員会の意見を聴くことは妨げない。

## 11. 研究の中止、終了

### (1) 研究の中止

研究代表者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合、あるいは、研究の実施において、当該研究により期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた若しくは十分な成果が得られないと判断される場合には、研究を中止する。研究代表者は、研究を中止したときは、その旨及び中止時の状況、中止理由を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

### (2) 研究の終了

研究代表者は、研究を終了したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

## 12. 研究実施期間

実施許可日～2027年12月31日

## 13. 目標症例数とその設定根拠及び解析方法

### (1) 目標症例数とその設定根拠

研究全体で70例（コントロール群42例、high-mGPS群28例）

#### 【設定根拠】

既報<sup>[3,4,15-17,21]</sup>より3カ月後(90日後)のPFSをコントロール群で30-40%、high-mGPS群で10%と仮定し、 $\alpha$ エラー0.05、 $\beta$ エラー0.2、評価期間12年、試験期間12年、症例比率を3:2で必要症例数を算出すると、コントロール群30-54症例、high mGPS群20-36症例が必要となり、現在得られる最大集積数としてコントロール群42例、high mGPS群28例を設定した。

### (2) 解析方法

患者背景の比較

Fisher's exact testあるいはMann-WhitneyのU検定

レゴラフェニブのPFS、TTF、OS

Kaplan-Meier法を用いたログランク検定

レゴラフェニブのDCRの比較

Fisher's exact test

レゴラフェニブの有害事象の出現率の比較

Fisher's exact test

レゴラフェニブの有害事象の重症度、出現期間の比較

Mann-WhitneyのU検定あるいはStudent-t検定

レゴラフェニブの有害事象の出現時期の比較

Kaplan-Meier法を用いたログランク検定

レゴラフェニブの休薬率および減量率

Fisher's exact test

相対的治療強度の比較

Mann-WhitneyのU検定あるいはStudent-t検定

有害事象の発症に関与する因子の検討

ロジスティック回帰分析あるいはCOX比例ハザード回帰分析

TTF、OSに関連する因子の検討

COX比例ハザード回帰分析

傾向スコアマッチング

全患者群からばらつきのない患者群への再形成

## 14. 研究対象者の人権に対する配慮

本研究に携わる全ての関係者は、「ヘルシンキ宣言（2024年10月修正）」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和5年3月27日一部改正）」を遵守して実施する。

## 15. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る情報は研究用IDに置き換えたうえで管理する。

対応表は、北海道大学病院の研究責任者が厳重に保管する。

共同研究機関・共同研究者に提供する場合は、この研究用IDを使用する。

また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

## 16. 同意取得方法

本研究は自らの研究機関において保有している既存情報を研究に用い、また、共同研究機関へ既存情報を提供しようとするものである。他の研究機関に情報を提供しようとする場合、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和5年3月27日一部改正）」より、文書によるインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、説明事項について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続きを行うことが困難な場合には、当該手続きを行うことを要しないとされている。本研究で用いる既存情報は、研究対象者から取得されてから相当の年月が経過したケースや、死去、退職あるいは転居等で研究対象者と連絡が取れない場合が想定され、また、本研究は主として薬剤師が実施する研究であるため、現実的に研究対象者等に接して適切な同意を受ける機会がなく、同意を取得するための時間的余裕や費用等に照らし、本人の同意を得ることにより当該研究の遂行に支障を及ぼすおそれがあることから、当該手続きを行うことが困難な場合に該当する。本研究は、学術研究機関等に該当する研究機関が当該既存情報を学術研究目的で共同研究機関に提供する必要がある場合であって、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがないと判断されることから、研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道大学病院および共同研究機関のホームページ等に掲載することで研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、研究対象者等が拒否できる機会を保障する。情報公開用文書は、審査委員会で承認の得たものを使用する。公開する内容は、以下を含むものとする。

- ①情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ②利用し、又は提供する情報の項目
- ③利用又は提供を開始する予定日
- ④情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ⑤提供する情報の取得の方法
- ⑥提供する情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあつては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑦利用する者の範囲
- ⑧情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑨研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑩⑨の研究対象者等の求めを受け付ける方法

研究担当者は、他の機関から既存情報の提供を受けることについて、次に掲げる事項を確認する。

- ①情報に関するインフォームド・コンセントの内容又は規定による当該情報の提供に当たって講じた措置の内容
- ②既存情報の提供を行った他の機関の名称、住所及びその長の氏名
- ③既存情報の提供を行った他の機関による当該情報の取得の経緯

## 17. 研究対象者の健康被害への対応と補償

該当なし

## 18. 研究機関の長への報告内容及び方法

- (1) 研究の進捗状況について  
研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況を研究機関の長に報告する。
- (2) 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合  
研究責任者は、研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合であって、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に報告する。
- (3) 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合  
研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。
- (4) 研究に関連する情報の漏えい等の報告  
研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長及び研究責任者に報告する。
- (5) 研究に用いる情報等の管理状況  
研究責任者は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長へ報告する。
- (6) 研究終了（中止）の報告  
研究責任者は、研究を終了（中止）したときは、その旨及び研究結果の概要を遅滞なく研究機関の長に報告する。

## 19. 研究対象者の費用負担

研究対象者の費用負担は発生しない。

## 20. 情報等の保管及び廃棄の方法

- (1) 情報の授受の記録  
研究責任者は、情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、情報の項目、情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書をもって記録の代用とし、(3)に従い保管する。
- (2) 試料の保管及び廃棄の方法  
該当なし。
- (3) 情報等の保管及び廃棄の方法  
研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者等が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。  
本研究で得られた情報等は、北海道大学病院薬剤部内および北海道科学大学薬学部の特定のキャビネットに施錠した状態で保管する。

研究責任者は、研究に用いられる情報等については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管する。

廃棄する際は、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じ、個人情報取り扱いに注意して行う。

#### (4) 情報の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の情報は、本研究計画書作成時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認及び、研究機関の長の許可を得る。

また、他の研究機関に情報を提供する場合には、適切な措置を講じた上で提供する。

なお、将来実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報については、北海道大学病院ホームページに掲載することで研究対象者が確認する機会を設ける。

## 21. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究担当者は、本研究の成果を論文及び関連学会等において発表することにより公表する。結果を公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。

## 22. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究代表者が所属する診療科の研究費で実施する。利益相反審査の取り扱いは、各機関の規定に従って実施する。

本研究で知的所有権が発生した場合、その権利は研究者に帰属し、研究対象者には帰属しない。

## 23. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

### 【研究代表者】

菅原 満 北海道大学病院薬剤部 薬剤部長

### 【連絡先】

北海道大学病院薬剤部 製剤室 011-706-5683 (内線 5683)  
北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

### 【相談窓口】

北海道大学病院薬剤部 製剤室 011-706-5683 (内線 5683)  
北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

### 【データマネジメント実施施設】

北海道大学病院薬剤部 製剤室 011-706-5683 (内線 5683)  
北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

### 【統計解析責任者】

齋藤 佳敬 北海道科学大学 薬学部・教授  
011-676-8741 北海道札幌市手稲区前田 7 条 15 丁目 4-1

### 【共同研究機関・責任者】

北海道科学大学 齋藤 佳敬 011-676-8741  
北海道札幌市手稲区前田 7 条 15 丁目 4-1

## 24. 参考資料・文献リスト

1. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jan;25(1):1-42.
2. Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, Croitoru AE, Grover S, Lohar PV, Odhiambo A, Park SH, Garcia ER, Teh C, Rose A, Zaki B, Chamberlin MD. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2020 Mar;6:414-438.
3. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
4. Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, Yamazaki K, Tsuji A, Ura T, Grothey A, Van Cutsem E, Wagner A, Cihon F, Hamada Y, Ohtsu A. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs*. 2015 Jun;33(3):740-50.
5. Sastre J, Argilés G, Benavides M, Feliú J, García-Alfonso P, García-Carbonero R, Grávalos C, Guillén-Ponce C, Martínez-Villacampa M, Pericay C. Clinical management of regorafenib in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014 Nov;16(11):942-53.
6. De Wit M, Boers-Doets CB, Saettini A, Vermeersch K, de Juan CR, Ouwkerk J, Raynard SS, Bazin A, Cremolini C. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer*. 2014 Mar;22(3):837-46.
7. Hacker UT, Hasenclever D, Baber R, Linder N, Busse H, Obermannova R, Zdrzilova-Dubska L, Valik D, Lordick F. Modified Glasgow prognostic score (mGPS) is correlated with sarcopenia and dominates the prognostic role of baseline body composition parameters in advanced gastric and esophagogastric junction cancer patients undergoing first-line treatment from the phase III EXPAND trial. *Ann Oncol*. 2022 Jul;33(7):685-692.
8. Saal J, Eckstein M, Ritter M, Brossart P, Hölzel M, Grünwald V, Klümper N. The modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) can guide decisions for immunotherapy treatment beyond progression. *Eur J Cancer*. 2025 Jan 17;215:115163.
9. Jomrich G, Hollenstein M, John M, Baierl A, Paireder M, Kristo I, Ilhan-Mutlu A, Asari R, Preusser M, Schoppmann SF. The modified glasgow prognostic score is an independent prognostic indicator in neoadjuvantly treated adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Oncotarget*. 2018 Jan 8;9(6):6968-6976.
10. Petrelli F, Barni S, Coinu A, Bertocchi P, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Zaniboni A. The Modified Glasgow Prognostic Score and Survival in Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of the Literature. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;10(2):135-41.
11. He L, Li H, Cai J, Chen L, Yao J, Zhang Y, Xu W, Geng L, Yang M, Chen P, Zheng J, Yang Y, Gong S. Prognostic Value of the Glasgow Prognostic Score or Modified Glasgow Prognostic Score for Patients with Colorectal Cancer Receiving Various Treatments: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(3):1237-1249.
12. Cotan H, Iaciu C, Nitipir C. Role of the Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer. *Cureus*. 2024 Jul 19;16(7):e64916.

13. Boukvala M, Modest DP, Ricard I, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Uhlig J, Schenk M, Freiberg-Richter J, Peuser B, Denzlinger C, Peveling Genannt Reddemann C, Graeven U, Schuch G, Schwaner I, Heinrich K, Neumann J, Jung A, Held S, Stintzing S, Heinemann V, Michl M. Evaluation of the inflammation-based modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) as a prognostic and predictive biomarker in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line chemotherapy: a post hoc analysis of the randomized phase III XELAVIRI trial (AIO KRK0110). *ESMO Open*. 2024 May;9(5):103374.
14. Kishiki T, Masaki T, Matsuoka H, Kobayashi T, Suzuki Y, Abe N, Mori T, Sugiyama M. Modified Glasgow prognostic score in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Am J Surg*. 2013 Aug;206(2):234-40.
15. Fujii H, Kani M, Watanabe D, Miura Y, Chikaishi W, Tajima JY, Makiyama A, Yamada Y, Ohata K, Hirose C, Iihara H, Kobayashi R, Matsuhashi N, Suzuki A. Cancer cachexia onset and survival outcomes in metastatic colorectal cancer: Comparative assessment of the asian working group for cachexia and the European palliative care research collaborative criteria, and utility of modified glasgow prognostic score. *Int J Colorectal Dis*. 2025 Jul 25;40(1):164.
16. Shimada A, Matsuda T, Sawada R, Hasegawa H, Yamashita K, Harada H, Urakawa N, Goto H, Kanaji S, Oshikiri T, Kakeji Y. The modified Glasgow prognostic score is a reliable predictor of oncological outcomes in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy. *Sci Rep*. 2023 Oct 10;13(1):17111.
17. Ihara K, Yamaguchi S, Shida Y, Fujita J, Matsudera S, Kikuchi M, Muroi H, Nakajima M, Sasaki K, Tsuchioka T, Kojima K. Nutritional status predicts adjuvant chemotherapy outcomes for stage III colorectal cancer. *J Anus Rectum Colon*. 2019 Apr 25;3(2):78-83.
18. Pan M, Zhao Y, He J, Wu H, Pan Y, Yu Q, Zhou S. Prognostic Value of the Glasgow Prognostic Score on Overall Survival in patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Cancer*. 2021 Mar 1;12(8):2395-2402.
19. Mikoshiba T, Ozawa H, Saito S, Ikari Y, Nakahara N, Ito F, Watanabe Y, Sekimizu M, Imanishi Y, Ogawa K. Usefulness of Hematological Inflammatory Markers in Predicting Severe Side-effects from Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer Patients. *Anticancer Res*. 2019 Jun;39(6):3059-3065.
20. Draeger DL, Groh S, Buchholz T, Woehl M, Nolting J, Hakenberg OW. Prediction of Treatment Response and Survival with Chemotherapy for Metastatic Penile Cancer by the Modified Glasgow Prognostic Score. *Urol Int*. 2023;107(5):489-495.
21. Tsuchihashi K, Ito M, Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, Takashima A, Kumekawa Y, Kajiwara T, Yamazaki K, Esaki T, Makiyama A, Denda T, Satake H, Suto T, Sugimoto N, Katsumata K, Ishikawa T, Kashiwada T, Oki E, Komatsu Y, Okuyama H, Sakai D, Ueno H, Tamura T, Yamashita K, Kishimoto J, Shimada Y, Baba E. Role of Predictive Value of the Modified Glasgow Prognostic Score for Later-line Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Dec;17(4):e687-e697.
22. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, Boland PM, Ciombor KK, Heying EN, Dockter TJ, Jacobs NL, Pasche BC, Cleary JM, Meyers JP, Desnoyers RJ, McCune JS, Pedersen K, Barzi A, Chiorean EG, Sloan J, Lacouture ME, Lenz HJ, Grothey A. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019 Aug;20(8):1070-1082.
23. Kuo YH, Kuo CN, Chang CL, Ko Y. Cumulative Dose of Regorafenib in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Cohort Study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2025 Jul;40(7):1745-1753.
24. Matsumoto T, Ikoma T, Yamamura S, Miura K, Tsuduki T, Watanabe T, Nagai H, Takatani M, Yasui H. Regorafenib is suitable for advanced colorectal cancer patients who have previously received trifluridine/tipiracil plus bevacizumab. *Sci Rep*. 2023 Feb 10;13(1):2433.
25. Signorelli C, Basso M, Calegari MA, Anghelone A, Passardi A, Gallio C, Bittoni A, Lucchetti J, Angotti L, Di Giacomo E, Zurlo IV, Morelli C, Dell'Aquila E, Artemi A, Gemma D, Emiliani A, Ribelli M, Corsi DC, Arrivi G, Mazzuca F, Zoratto F, Schirripa M, Schietroma F, Morandi MG, Santamaria F, Dettori M, Cosimati A, Saltarelli R, Minelli A, Lucci-Cordisco E, Chillelli MG. Real-World Evidence of Regorafenib Dose Escalation Versus Fixed Dosing in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: Results from the ReTriTA Study. *Cancers (Basel)*. 2025 Oct 14;17(20):3316.
26. Kuo YH, Kuo CN, Chang CL, Ko Y. Effectiveness and Safety of Reduced and Standard Initial Doses of Regorafenib in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2025 Nov;34(11):e70221.

