

進行・再発の結腸・直腸がんに対する トリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (TAS-102) の 血液毒性に及ぼす初回投与前腎機能の影響

辻井聡容^{1,2}, 大垣孝文², 中永かおり², 今井清隆², 木瀬大輔², 一幡 結²
霜倉智子², 土肥由香里², 松原一磨², 多田章二², 森山雅弘^{†1}

兵庫医療大学大学院薬学研究科医療薬学専攻臨床薬剤学教室^{†1}, 公立豊岡病院組合立豊岡病院薬剤部²

Effects on Renal Function Prior to the Start of Hematological Toxicities of TAS-102 Monotherapy for Pretreated Metastatic Colorectal Cancer

Toshiyasu Tsujii^{1,2}, Takafumi Ogaki², Kaori Nakae², Kiyotaka Imai², Daisuke Kise², Yui Ichiman²,
Tomoko Shimokura², Yukari Dohi², Kazuma Matsubara², Shoji Tada², Masahiro Moriyama^{†1}

Section of Clinical Pharmaceutics, Department of Clinical Pharmacy, Graduate School of Pharmacy,
Hyogo University of Health Sciences^{†1}, Department of Pharmacy, Toyooka Hospital²

〔受付：2016年11月11日 受理：2017年4月18日〕

結腸・直腸がん治療薬であるトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠（以下、TAS-102）は、配合成分であるチピラシル塩酸塩（TPI）が腎排泄型の薬剤であることから、腎機能低下による薬物動態への影響が懸念される。しかしながら、TAS-102の有害事象と腎機能との関連性についての情報は少なく、初回投与前の腎機能に着目した報告は見当たらない。そこで今回、TAS-102投与による血液毒性発現と初回投与前の腎機能検査値との関連性について検討を行った。分析の結果、TAS-102初回投与前のクレアチニンクリアランス（creatinine clearance：以下、CCr）が89 mL/min以下の患者では、Grade 3以上の血液毒性の発現率が高くなっていた。さらに、腎機能に軽度以上の異常がある患者は、1コース目施行中の白血球数・好中球数が、正常な患者と比べてより低い最低値となり、重篤化しやすいことが示唆された。これらの結果より、CCrを利用した腎機能の投与前評価は、TAS-102投与による血液毒性の発現予測因子として有用な指標となることが示唆された。

キーワード トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠, TAS-102, 腎機能, 血液毒性

・緒言・

近年、新規薬剤や多剤併用療法の開発、支持療法の進歩によって大腸がん化学療法は長足の発展を遂げ、奏効率の上昇と生存期間の延長が得られている¹⁾。トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠（ロンサーブ[®]配合錠、以下、TAS-102）は、トリフルリジン（以下、FTD）とチピラシル塩酸塩（以下、TPI）を1：0.5に配合した新規経口ヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤である。FTDはDNAに取り込まれ、DNA機能を障害し、TPIはFTDの分解に

かかわる酵素であるチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、FTDの抗がん作用を増強する^{2~5)}。標準化学療法に不応・不耐となった治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん患者800名を対象にした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、プラセボ投与群と比較して、主要評価項目の全生存期間（OS）が有意に延長（HR=0.68, $p < 0.0001$ ）したことが報告された。一方、骨髄抑制や消化器毒性などの有害事象が高頻度に出現することから、安全性確保の観点から適切な服薬指導や有害事象モニタリングが重要と指摘されている⁶⁾。

† 兵庫県神戸市中央区港島1-3-6 ; 1-3-6, Minatojima, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 665-8530 Japan

TAS-102は、配合成分であるTPIが腎排泄型の薬剤であることから、腎機能低下による薬物動態への影響が懸念されているが、腎機能障害患者に対する臨床試験は実施されておらず、初回投与前の腎機能に着目し、日本人単独で解析した報告はない。TAS-102による副作用について、重篤化する因子とその程度を治療開始前に予測できれば、治療経過中に発現する有害事象に対してより早期に対応でき、TAS-102を安全に投与することが可能になる。そこで、本研究ではTAS-102の適正使用法の確立を目指して、日本人における進行・再発結腸・直腸がん患者に対するTAS-102の血液毒性と初回投与前の腎機能との関連について解析した。

1. 対象患者

解析対象とした症例は、2014年5月～2016年2月の期間、公立豊岡病院（以下、当院）において、既存の治療薬が不応または不耐となった進行・再発の結腸・直腸がん患者で、TAS-102による治療を受けた23例について電子カルテを用いて後方視的に検討した。さらに、TAS-102の適応基準のうち、腎機能を除いた以下のすべてを満たす症例を抽出した。(1) ECOG PS (the Eastern Cooperative Oncology Group performance status) が0～2であること、(2) 主要臓器機能が以下のように保たれていること。白血球数 $\geq 3,000 /\text{mm}^3$ または好中球数 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 75,000 /\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ 、総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ 、アルブミン $\geq 2.5 \text{ g/dL}$ 、アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase : 以下、AST) およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase : 以下、ALT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ 以下、末梢神経障害 $\leq \text{Grade } 2$ 、下痢 $\leq \text{Grade } 1$ 、(3) 前治療の終了日から2週間以上経過している、(4) 日本人である。

なお、日本人における腎機能と血液毒性との関連性の検討が目的のため、今回の解析では腎機能による患者抽出基準は設定しなかった。クレアチンクリアランス (creatinine clearance : 以下、CCr) は、Cockcroft-Gault法を用いて血清クレアチニン値から算出した。なお、血清クレアチニン値は、酵素法による測定のため0.2を加えて補正した。

有効性の判定については、大腸がん取り扱い規約（第8版）の効果判定基準Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドラインを用いて評価し、有害事象の判定については、有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : 以下、CTCAE) v4.0を用いて評価した。相対用量強度 (relative dose intensity) については、実際の内服量を

標準投与量で除した値で算出した。

2. 血液毒性発現頻度と要因解析

Grade 3以上の血液毒性が発現した群と発現しなかった群において、患者背景因子および臨床検査値（腎機能・肝機能）との関係性について調査した。CCrとAST、ALT値はTAS-102初回投与前の値を使用し、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビンについては、1コース目における最低値をカウントした。有害事象はCTCAE v4.0に従って分類した。Grade 3以上の有害事象は、高度の毒性と判断され有害事象が回復するまでの治療中断と、以後の化学療法において減量が求められるケースが多いことから、Grade 3以上を血液毒性発現群、Grade 0～2を血液毒性非発現群として設定した。腎機能については米国食品医薬品局ガイダンス「Guidance for Industry : Pharmacokinetics with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling」の腎機能分類基準に基づいてCCr 90 mL/min以上（正常）、CCr 60～89 mL/min（軽度の腎機能低下）、CCr 59 mL/min以下（中等度以上の腎機能低下）に分類した。肝機能低下についてはCTCAEのGrade 1の規定であるAST・ALTの施設基準値を境界値として設定した。

3. 初回投与前腎機能と血液データ値との関連性調査

初回投与前腎機能と血液データの最低値との関連性について検討した。CCrとAST、ALT値は初回投与前の値をカウントし、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビンは、1コース目における最低値をカウントした。

4. 倫理的配慮

本研究は、公立豊岡病院および兵庫医療大学の倫理審査委員会に申請し、研究倫理指針に従い適切に手順を遂行することを掲げて研究を行った（公立豊岡病院倫理審査委員会承認番号：116）。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、患者の個人情報保護のために、連結不可能な匿名化データとして解析した。また、研究内容について公開し、研究対象者からの個人情報使用の中止の申し出があった場合には、当該情報を使用しないことについて院内掲示を行った。

5. 統計学的処理

統計学的処理は、データが測定値で2群間が正規分布している場合には t 検定を、2群間が正規分布していない場合にはMann-Whitneyの U 検定にて検定を行った。データがカテゴリカルの場合には、 χ^2 乗検定を実施した。統計解析ソフトは、SPSS® version 11を使用して実施し、危険率5%未満を有意水準とした。

・結果・

1. 患者背景・投与状況

表1に患者背景を示す。男女比は14：9、平均年齢の中央値は70（53～86）歳であった。TAS-102を使用した23例のうち3次治療8例、4次治療5例、5次治療が3例であった。最も多くの治療を経験した症例は9次治療であった。一般状態（performance status：PS）が2の1例については、骨転移にて体動不良であったが、TAS-102の適格基準を満たしており、全身状態は良好であった。投与コースの中央値は3コースであり、最も長く投与した症例は、10コースであった。表2に投与状況を示す。TAS-102の標準投与量に対する初回投与量の割合は95.9%であり、投与コースの中央値である3コースの治療完遂割合は、60.8%、全コースの相対用量強度は56.0%であった。毒性による中止は5例、増悪による中止は13例であった。23例中2例は初回投与量を1段階減量して投与開始した。最も腎機能が悪化していた患者の初回投与前CCrは36 mL/minであったが、

表1 患者背景

症例数		23例	
年齢	中央値（範囲）	70歳（53-86）	
性別	男/女	14/9	
PS	0/1/2	13/9/1	
原発部位	結腸/直腸/盲腸	15/7/1	
転移臓器	肝/肺/リンパ/腹膜	14/9/12/3	
Kras遺伝子	野生型/変異型/不明	12/7/4	
3rd line以上：16名 (3rd-9th)			
治療ライン	前治療歴	3rd：8名	4th：5名
		5th：3名	6th：4名
		7th：2名	9th：1名

TAS-102の適格基準を満たしており、全身状態は良好であった。TAS-102を中止後に薬剤変更し治療継続した症例は5例あり、その内訳はレゴラフェニブへの変更が4例、イリノテカン+S-1への変更が1例であった。

2. 血液毒性発現の要因解析

表3に患者背景と血液毒性発現有無について解析した結果を示す。Grade 3以上の血液毒性が認められた患者は、白血球減少11例、好中球減少11例、血小板減少3例、ヘモグロビン減少9例であった。患者背景について解析した結果、いずれの患者背景においても、性別などの患者背景と血液毒性発現に有意な関係性は認められなかった。

次に、臨床検査値と血液毒性発現有無について解析した結果を表4に示す。CCr 59 mL/min以下の患者は10例、CCr 60～89 mL/minの患者は8例、CCr 90 mL/min以上の患者は5例であった。白血球減少については、CCr 59 mL/min以下の患者群では10例中8例にGrade 3以上の白血球減少が認められたのに対し、CCr 60～89 mL/minの患者では8例中2例、CCr 90 mL/min以上の患者群では5例中1例であった。腎機能が低下した患者

表2 投与状況

症例数		23	
投与コース		3（1-10）	
標準投与量に対する初回投与量の割合		95.9%	
治療完遂割合（3コース）		60.8%	
相対用量強度（全コース）		56%（36.4-80.0）	
毒性による中止		5例	
増悪による中止		13例	
5例			
TAS-102を中止後に薬剤変更し治療継続		レゴラフェニブ 4例 イリノテカン+S-1 1例	

表3 血液毒性発現に対する要因解析（患者背景）

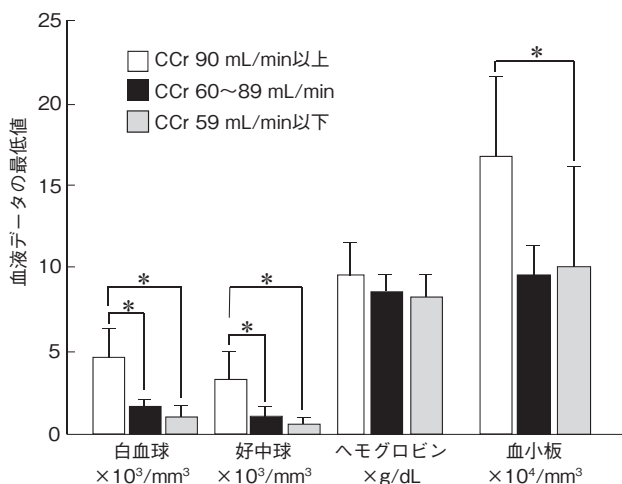
症例数	白血球減少			好中球減少			血小板減少			ヘモグロビン減少			
	非発現群	発現群	p値	非発現群	発現群	p値	非発現群	発現群	p値	非発現群	発現群	p値	
性別 ^{a)}	男性/女性	7/5	7/4	0.567	7/5	7/4	0.567	11/9	3/0	0.206	9/5	5/4	0.505
年齢 ^{b)}	中央値（範囲）	69（60-81）	70（53-86）	0.477	69（60-81）	70（53-86）	0.477	70（53-86）	79（66-81）	0.547	70.5（60-86）	66（53-79）	0.195
原発巣 ^{a)}	直腸/結腸・盲腸	4/8	3/8	0.556	4/8	3/8	0.556	7/13	0/3	0.316	5/9	2/7	0.418
PS ^{a)}	0/1or2	8/4	5/6	0.273	8/4	5/6	0.273	11/9	2/1	0.602	9/5	4/5	0.306
先行レジメン数 ^{a)}	3レジメン以下	3	5	0.437	3	5	0.437	6	2	0.269	5	3	0.633
	4レジメン以上	9	6		9	6		14	1		9	6	
Kras・Nras変異 ^{a)}	有/無	4/8	3/8	0.556	4/8	3/8	0.556	7/13	0/3	0.316	4/10	3/6	0.582
レゴラフェニブ使用歴 ^{a)}	有/無	4/8	1/10	0.185	4/8	1/10	0.185	4/16	1/2	0.539	3/11	2/7	0.673

^{a)}：χ² test, ^{b)}：Mann-Whitney's U test

表4 血液毒性発現に対する要因解析（臨床検査値）

	白血球減少			好中球減少			血小板減少			ヘモグロビン減少		
	非発現群	発現群	p値	非発現群	発現群	p値	非発現群	発現群	p値	非発現群	発現群	p値
CCr	59 mL/min以下	2	8		2	8		8	2		6	4
	60-89 mL/min	6	2	0.02*	6	2	0.02*	8	0	0.39	5	3
	90 mL/min以上	4	1		4	1		4	1		3	2
AST	30 IU/L未満	4	6	0.41	6	4	0.68	9	1	1.00	7	3
	30 IU/L以上	8	5		6	7		11	2		7	6
ALT	35 IU/L未満	8	10	0.31	9	9	1.00	16	2	0.53	10	8
	35 IU/L以上	4	1		3	2		4	1		4	1

χ²test * : p<0.05



* Student's paired t-test. p<0.05

図 1 コース目における血液データ最低値と初回投与前腎機能との関連

群においては、有意に白血球減少の患者が増えることが認められた (p=0.02)。好中球減少についても、白血球減少と同様に腎機能が低下した患者では、有意な好中球減少が認められた (p=0.02)。血小板減少、ヘモグロビン値低下、AST/ALTについては腎機能低下との有意な相関は認められなかった。

3. 血液データの最低値と腎機能との関連性

1 コース目における血液データの最低値とTAS-102投与前の腎機能との関連について解析した。なお、CCr 90 mL/min以上の患者群（正常）とCCr 60~89 mL/min（軽度低下）、CCr 59 mL/min以下（中等度以上低下）の患者群では、TAS-102投与前の臨床検査値は近似しており、差は認められなかった。白血球、好中球および血小板、ヘモグロビンの最低値の平均値は、CCr 90 mL/min以上ではそれぞれ4,860/mm³、3,334/mm³、168,200/mm³および9.78g/dLであるのに対して、CCr 60~89 mL/minでは1,600/mm³、1,095/mm³、94,250/mm³および8.63g/dLであり、CCr 59 mL/min以下では1,300/

mm³、586/mm³、103,000/mm³および8.54g/dLであった。白血球および好中球が、軽度・中等度以上に腎機能が低下した患者では、有意に低下することが認められた (図)。また、血小板については、中等度以上に腎機能が低下した患者で、有意に低下することが認められた。

・ 考 察 ・

TAS-102は、既存の治療薬が不応となった症例においても予後の延長が期待される新規経口抗がん剤である。TAS-102は臨床上的の必要性が高い薬剤として、国内第II相試験の結果に基づき、2014年5月に世界に先駆けて上市された⁷⁾。そのため投与症例数が少なく、効果、毒性および適正使用など臨床適用上、検討しなければならない点が多くある。今回、当院においてTAS-102を導入した患者23例を対象として有効性および安全性の評価を行った。部分奏効症例2例、生存期間中央値は8.5ヵ月、下痢や倦怠感などの非血液毒性は比較的軽度であり、これまで既存の治療薬が不応となり有効な治療薬が存在しないとされていた症例に対して、良好な予後改善効果が確認された（資料未記載）。しかし、Grade 3以上の重篤な血液毒性が発現した結果、投与中止となった症例があったことから、血液毒性発生の有無を早期に確認し対処することは、quality of life (QOL) を保ち治療継続する重要な視点であると考えられた。

日本を含む13ヵ国で実施した国際共同第III相臨床試験では、腎機能正常群 (CCr 90 mL/min以上) では、Grade 3以上の重篤な白血球減少が19.8%であったが、本研究では20.0%であった。腎機能軽度低下群 (CCr 60~89 mL/min) では、21.5%であったが、本研究では25.0%であった。腎機能中等度低下群 (CCr 59 mL/min以下) では、32.6%であったが、本研究では80.0%と高頻度に発現していることが確認された。Grade 3以上の重篤な好中球減少についても同様の傾向が確認された。これらの結果から、TAS-102初回投与前の腎機能が低

下した患者では、重篤な白血球数減少、好中球減少の発現率が有意に高く、その最低値は腎機能が正常な患者と比べて有意に低下することが示された。これは、TPIが腎排泄型の薬剤であるため、腎機能の低下によりTPIの排泄遅延が生じたことが原因として考えられた。TPIはFTDの分解にかかわる酵素であるチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、FTDの抗がん作用を強める。TPIの排泄遅延による血中濃度の増加によりFTDの代謝が通常よりも多く阻害された結果、血中FTD濃度が上昇した可能性が考えられた。TAS-102初回投与前の腎機能が低下した患者においては血液毒性が重篤化する可能性が高く、血球数の動向について特に注意する必要があるという結果が得られた。

今回の分析結果より、TAS-102初回投与前のCCrが89 mL/min以下の患者では、CCrが90 mL/min以上の正常腎機能患者と比較して、Grade 3以上の重篤な血液毒性の発現率が高くなる可能性が示された。さらに、1コース目における白血球数、好中球数、血小板数の最低値については腎機能の正常な患者群と比べて重篤化する可能性が示された。これらの結果より、TAS-102開始直前にCCrを用いて腎機能を評価しておくことで、重篤な血液毒性の発現を予測可能となることが示唆された。

● 利益相反 ●

すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) E Chu : An update on the current and Emerging targeted agents in metastatic colorectal cancer, *Clin Colorectal Cancer*, **11**, 1-13 (2012).
- 2) T Emura, F Nakagawa, A Fujioka, H Ohshimo, T Yokogawa,

H Okabe, K Kitazato : An optimal dosing schedule for a novel combination antimetabolite, TAS-102, based on its intracellular metabolism and its incorporation into DNA, *Int J Mol Med*, **13**, 249-255 (2004).

- 3) M Fukushima, N Suzuki, T Emura, S Yano, H Kazuno, Y Tada, Y Yamada, T Asao : Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 2'-deoxyribonucleosides, *Biochem Pharmacol*, **59**, 1227-1236 (2000).
- 4) T Emura, N Suzuki, A Fujioka, H Ohshimo, M Fukushima : Potentiation of the antitumor activity of α, α -trifluorothymidine by the co-administration of an inhibitor of thymidine phosphorylase at a suitable molar ratio in vivo, *Int J Oncol*, **27**, 449-455 (2005).
- 5) T Doi, A Ohtsu, T Yoshino, N Boku, Y Onozawa, A Fukutomi, S Hironaka, W Koizumi, T Sasaki : Phase I study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumours, *Br J Cancer*, **107**, 429-434 (2012).
- 6) RJ Mayer, E Cutsem Van, A Falcone, T Yoshino, R Garcia-Carbonero, N Mizunuma, K Yamazaki, Y Shimada, J Tabernero, Y Komatsu, A Sobrero, E Boucher, M Peeters, B Tran, HJ Lenz, A Zaniboni, H Hochster, JM Cleary, H Prenen, F Benedetti, H Mizuguchi, L Makris, M Ito, A Ohtsu : RECURSE Study Group : Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer, *N Engl J Med*, **372**, 1909-1919 (2015).
- 7) T Yoshino, N Mizunuma, K Yamazaki, T Nishina, Y Komatsu, H Baba, A Tsuji, K Yamaguchi, K Muro, N Sugimoto, Y Tsuji, T Moriwaki, T Esaki, C Hamada, T Tanase, A Ohtsu : TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer : a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial, *Lancet Oncol*, **13**, 993-1001 (2012).