

## 博 士 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文名、和文名の順で両方記入すること)

Study on Effects of Renal Function prior to the Start on Hematological Toxicities of TAS-102 Monotherapy.

(トリフルリジン・チピラシル塩酸塩 (TAS-102) の血液毒性におよぼす初回投与前腎機能の影響に関する研究)

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 (指導教員 森山雅弘)

氏 名 辻井聡容

(注：研究目的、研究方法、研究結果、考察等について具体的に的確に記入すること)

<研究目的>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 (TAS-102) は、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、適切な服薬指導や有害事象モニタリングが重要である。TAS-102 の配合成分であるチピラシル塩酸塩は、トリフルリジンの分解に関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、トリフルリジンの抗がん作用を相乗的に増強する配合成分である。チピラシル塩酸塩は腎排泄型の薬剤であるため、腎機能が低下した患者では、血液毒性などの有害事象が高頻度に発症する可能性が考えられるが、腎機能障害患者に対する臨床試験は実施されていない。そこで本研究では、TAS-102 の副作用の早期発見と臨床応用を目的に、投与前腎機能がその後におよぼす影響について検討した。

<研究方法>副作用の検討では、公立豊岡病院で TAS-102 が投与された大腸がん患者 23 例について、血液毒性と初回投与前の腎機能との関連性について調査した。有害事象は CTCAEv4.0 に従って分類した。腎機能評価については米国食品医薬品局ガイダンスの腎機能分類基準に基づいて Ccr90 mL/min 以上 (正常群)、Ccr60-89 mL/min (軽度低下群)、Ccr59 mL/min 以下 (中等度以下低下群) に分類した。

<研究結果>腎機能が中等度以下低下群では 10 例中 8 例に Grade3 以上の白血球減少が認められたのに対し、軽度低下群では 8 例中 2 例、正常群では 5 例中 1 例であった。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、正常群ではそれぞれ 4,860/mm<sup>3</sup>、3,334/mm<sup>3</sup>、168,200/mm<sup>3</sup> および 9.78g/dL、軽度低下群では 1,600/mm<sup>3</sup>、1,095/mm<sup>3</sup>、94,250/mm<sup>3</sup>、および 8.63g/dL で中等度以下低下群では 1,300/mm<sup>3</sup>、586/mm<sup>3</sup>、103,000/mm<sup>3</sup>、および 8.54g/dL であった。軽度・中等度以上に腎機能が低下した患者では、白血球および好中球が有意に低下することが認められた。

<考察>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、Grade3 以上の重篤な血液毒性の発現率が高くなることが示された。さらに、1 コース目施行時における白血球数、好中球数、血小板数は、腎機能の正常な患者群と比べて最低値がより重篤化することが示された。これは、TAS-102 の配合成分であるチピラシル塩酸塩が腎排泄型の薬剤であるため、腎機能の低下によりチピラシル塩酸塩の排泄遅延が生じたことが原因として考えられた。

以上の結果より、TAS-102 初回投与前に腎機能が低下している患者では、腎機能正常な患者と比較して白血球および好中球が有意に低下することから、治療中の血球数の動向について定期的にモニタリングをする必要があることが示唆された。

フォントは MS 明朝体、サイズは 10.5 ポイント、行間は 1 行で、この用紙 1 枚に収まる様 (1,000 字程度) 記入すること。