

## 資料 2

### 博士論文の要約

#### 博士論文名

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)

#### 博士論文の基盤となる論文

題名：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) の血液毒性におよぼす初回投与前腎機能の影響

雑誌名、巻、頁、年：日本病院薬剤師会雑誌 53(8)：981-985 2017

兵庫医療大学大学院薬学研究科 医療薬学専攻 氏名 辻井聡容

指導教員 森山雅弘 (臨床薬剤学)

#### 【背景】

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<sup>1)</sup>。トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠 (ロンサーフ配合錠®、TAS-102) は、トリフルリジン (FTD) とチピラシル塩酸塩 (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、FTD の抗がん作用を増強する<sup>2-5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

TAS-102 は、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見当たらない。

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・

## 資料 2

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性について解析した。

### 【方法】

#### 1. 対象患者

解析対象とした症例は、2014年5月から2016年2月の期間、公立豊岡病院において、既存の治療薬が不応又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。Ccr (Creatinine clearance)は、Cockcroft-Gault法を用いて血清クレアチニン値から算出した。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

Grade3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。Grade 3以上の有害事象では、発現した有害事象が回復するまで治療中断し、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検討した。腎機能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)、Ccr60-89 mL/min (軽度の腎機能低下)、Ccr59 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の施設基準値である30U/L、35U/L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調査し、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビンは、1コース目施行時における最低値について調査した。

#### 4. 倫理的配慮

本研究は、公立豊岡病院及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、兵庫医療大学倫理審査委員会受付番号:16041)。「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。

## 資料 2

### 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、 $\chi^2$  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

男女比は 14 : 9、平均年齢の中央値は 70 (53-86) 歳であった。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 1 : 患者背景

症例数		23
年 齢	中央値(範囲)	70 歳 (53-86)
性 別	男 / 女	14 / 9
P S	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
治療ライン	前治療歴	3rd 以上:16 名 (3rd - 9th) 3rd:8 名 4th:5 名 5th:3 名 6th:4 名 7th:2 名 9th:1 名

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
TAS-102 を中止後に 薬剤変更し治療継続	5 例 レゴラフェニブ 4 例 イリノテカン + S-1 1 例

## 2. 血液毒性発現の要因解析

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は、有意な関連性は認められなかった。臨床検査値と血液毒性発現の有無についての解析では、腎機能が低下した患者群においては、有意に白血球・好中球減少の患者が増えることが認められた ( $p=0.02$ )。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。

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 <sup>a)</sup>	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 <sup>b)</sup>	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 <sup>a)</sup>	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
Performance Status <sup>a)</sup>	0 / 1 or 2	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 <sup>a)</sup>	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 <sup>a)</sup>	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
レボラフェニゾール使用歴 <sup>a)</sup>	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)  $\chi^2$  test, b) Mann-Whitney' s U test

表 4 : 要因解析 (臨床検査値)

	白血球減少		p値	好中球減少		p値	血小板減少		p値	ヘモグロビン減少		p値
	非発現群	発現群		非発現群	発現群		非発現群	発現群		非発現群	発現群	
Ccr <sup>1)</sup>	59 ml/min以下	2	8	2	8	8	2	6	4			
	60-89 ml/min	6	2	0.02*	6	2	8	0	0.39	5	3	0.99
AST <sup>2)</sup>	90 ml/min以上	4	1		4	1	4	1		3	2	
	30 IU/L未満	4	6	0.41	6	4	9	1	1.00	7	3	0.66
ALT <sup>3)</sup>	30 IU/L以上	8	5		6	7	11	2		7	6	
	35 IU/L未満	8	10	0.31	9	9	16	2	0.53	10	8	0.61
	35 IU/L以上	4	1		3	2	4	1		4	1	

<sup>1)</sup> creatinine clearance, <sup>2)</sup> aspartate aminotransferase, <sup>3)</sup> alanine aminotransferase

## 資料 2

### 3. 血液データの最低値と腎機能との関連性

1 コース目施行時における AST、ALT、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビンの最低値と TAS-102 投与前の腎機能との関連について検討した。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 投与前の各臨床検査値は近似しており、有意な差は認められなかった。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。

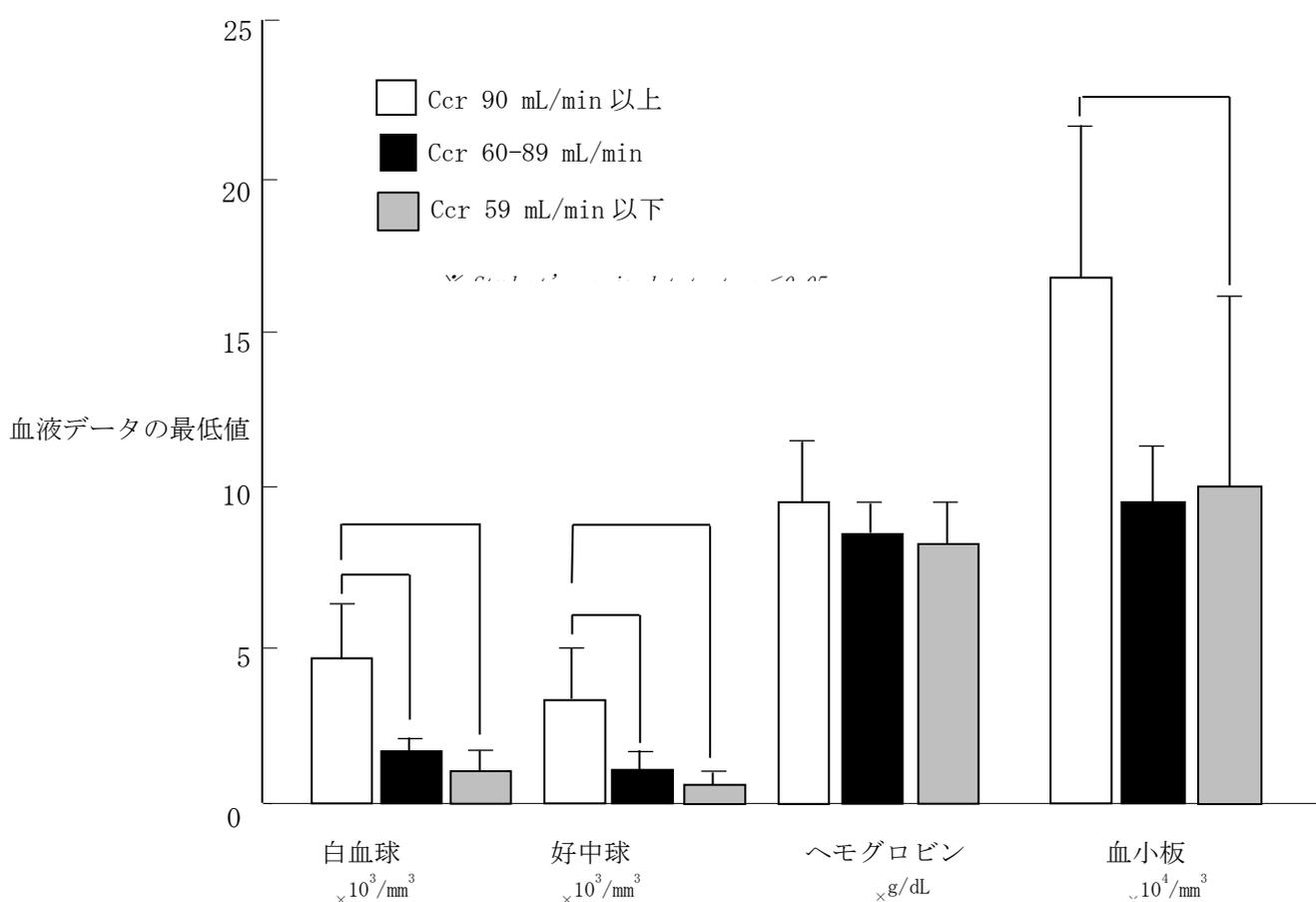


図 1：血液データ最低値と初回投与前腎機能との関連

#### 【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<sup>7)</sup>。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、公立豊岡病院において本

## 資料 2

剤を導入した患者 23 例を対象として、有効性および安全性の評価を行った。部分奏功症例 2 例、生存期間中央値は 8.5 ヶ月、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認められた（資料未記載）。しかし、Grade3 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 5 例あったことから、血液毒性発生の有無を早期に発見し対処することは、quality of life (QOL) を保ち治療継続するために重要であると考えられた。

日本を含む 13 カ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)、腎機能軽度低下群 (Ccr 60-89 mL/min) および腎機能中等度低下群 (Ccr 59 mL/min 以下) では、Grade3 以上の重篤な白血球減少がそれぞれ 19.8%、21.5% および 32.6% と腎機能悪化に伴い白血球減少が進行していた。一方、本研究では腎機能正常群、軽度低下群および中等度低下群では、それぞれ 20.0%、25.0% および 80.0% と、腎機能中等度低下群では、白血球減少が高頻度に発現していた。また、Grade3 以上の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 初回投与前に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、FTD の代謝が遅延し、血中 FTD 濃度が上昇したことが要因として考えられた。

以上の結果から、TAS-102 初回投与前に腎機能が低下した患者においては、血液毒性が重篤化しやすくなることから白血球や好中球の動向を定期的にモニタリングする必要があると示唆された。

### 【引用文献】

1. Chu E :An update on the current and Emerging targeted agents in metastatic colorectal cancer, Clin Colorectal Cancer, 2012;11:1-13.
2. T.Emura, F.Nakagawa, A.Fujioka, et al. 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. 2004;13:249-255.
3. M.Fukushima, N.Suzuki, T.Emura, et al. Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 2'-deoxyribonucleosides, Biochem Pharmacol. 2000;59:1227-1236.
4. T.Emura, N.Suzuki, A.Fujioka, et al. Potensiation of the antitumor activity of alpha, alpha, alpha-trifluorothymidine by the co-administration of an inhibitor of thymidine phosphorylase at a suitable molar ratio in vivo, Int J Oncol. 2005;27: 449-455.
5. T.Doi, A.Ohtsu, T.Yoshino, et al. Phase I study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumours, Br J Cancer. 2012;107: 429-434.

## 資料 2

6. RJ Mayer, E Cutsem Van, A Falcone, et al. RECOURSE Study Group : Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer, *N Engl J Med.* 2015; 372. 1909-1919.
7. T.Yoshino, N.Mizunuma, K.Yamazaki, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer : a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial, *Lancet Oncol.* 2012;13: 993-1001.