

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6882205号
(P6882205)

(45) 発行日 令和3年6月2日 (2021. 6. 2)

(24) 登録日 令和3年5月10日 (2021. 5. 10)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 K 31/7072 (2006. 01) A 6 1 K 31/7072 ZMD
A 6 1 P 35/00 (2006. 01) A 6 1 P 35/00

請求項の数 7 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2017-565650 (P2017-565650)	(73) 特許権者	000207827
(86) (22) 出願日	平成29年2月3日 (2017. 2. 3)		大鵬薬品工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2017/003994		東京都千代田区神田錦町 1 - 2 7
(87) 国際公開番号	W02017/135412	(74) 代理人	110000084
(87) 国際公開日	平成29年8月10日 (2017. 8. 10)		特許業務法人アルガ特許事務所
審査請求日	令和1年9月17日 (2019. 9. 17)	(72) 発明者	吉田 健一郎
(31) 優先権主張番号	62/291, 799		茨城県つくば市大久保 3 大鵬薬品工業株式会社内
(32) 優先日	平成28年2月5日 (2016. 2. 5)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	審査官	梅田 隆志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 重度腎機能障害を有する癌患者に対する治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下である患者における癌の治療剤であって、 α , α , α -トリフルオロチミジン (FTD) と 5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン塩酸塩をモル比 1 : 0.5 で含有する配合剤が、FTD 換算量として $30 \sim 50 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ の用量を 1 日 2 ~ 4 回に分割して前記患者に経口投与される、治療剤。

【請求項 2】

FTD 換算量として $40 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ の用量を 1 日 2 回に分割して経口投与される、請求項 1 記載の癌の治療剤。

【請求項 3】

投与スケジュールが、1 週あたり、5 日間連続経口投与 2 日間休薬である、請求項 1 又は 2 記載の癌の治療剤。

【請求項 4】

投与スケジュールが、5 日間連続経口投与 2 日間休薬を 2 回繰り返したのち 14 日間休薬である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の癌の治療剤。

【請求項 5】

癌が、消化器癌又は乳癌である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の癌の治療剤。

【請求項 6】

癌が、大腸癌である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の癌の治療剤。

10

20

【請求項7】

癌が、胃癌である、請求項1～5のいずれか1項に記載の癌の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、重度腎機能障害を有する癌患者に対する治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

トリフルリジン（別名： α ， α ， α -トリフルオロチミジン。以下、「FTD」とも称す）は、チミジレート生成阻害作用によるDNA合成阻害とDNAへの取り込みによるDNA機能障害により抗腫瘍効果を発揮する。他方、チピラシル塩酸塩（化学名：5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン塩酸塩。以下、「TPI」とも称す）は、チミジンホスホリラーゼ阻害作用を有する。TPIがチミジンホスホリラーゼによるFTDの生体内での分解を抑制することにより、FTDの抗腫瘍効果が増強されることが知られている（特許文献1）。

10

現在、FTDとTPIをモル比1：0.5で含有する配合剤（以下、「FTD・TPI配合剤」とも称す）は、固形癌の治療剤として開発中であり、米国においては進行・再発の結腸直腸癌の治療剤として、商品名ロンサーフ配合錠として承認されている（非特許文献1及び2）。臨床におけるFTD・TPI配合剤の用法用量は、通常、成人には、体表面積を基準に、FTDとして70mg/m²/日を、1日2回、5日間連続経口投与したのち2日間休薬する。これを2回繰り返したのち14日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す、と定義されている。

20

【0003】

FTD・TPI配合剤は、TPIが腎排泄型の薬剤であることから、腎機能が低下した患者へ投与した場合、FTDの曝露が増加する可能性があると考えられている。臨床試験においても、FTD・TPI配合剤投与患者のクレアチニークリアランス（以下、「CLcr」とも称す）値を基に腎機能障害別の有害事象発現率を比較した結果、骨髓抑制に関連する副作用（血小板数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少）の発現率が、腎機能正常（CLcr： ≥ 90 mL/min）に比べて軽度腎機能障害（CLcr：60～89mL/min）及び中等度腎機能障害（CLcr：30～59mL/min）の方が高い傾向が認められている。この患者のクレアチニークリアランス（CLcr）値は、Cockcroft-Gault式を用いて算出され、米国食品医薬品局（FDA；Food and Drug Administration）のガイダンス（Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients 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分類したものである。そのため、重度の腎機能障害を有する患者（CLcr：15～29mL/min）については適応外とされ、これまでに行われた臨床試験においても当該患者にFTD・TPI配合剤は投与されていなく、安全性、有効性に関する情報は一切ない。

30

40

一般に、腎機能障害患者への薬物投与は、腎機能の程度に応じた投与量又は投与間隔の調節が必要とされ、上記FDAガイダンスによれば薬物動態（PK）に基づいて用量を選択することが推奨されている。

しかしながら、重度の腎機能障害を有する癌患者に対してより安全で、かつ有効性の高い癌治療を行うことは容易ではない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第1996/30346号

【非特許文献】

50

【0005】

【非特許文献1】Invest New Drugs 26(5):445-54, 2008

【非特許文献2】Lancet Oncol. 13(10):993-1001, 2012

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、重度の腎機能障害を有する癌患者の癌治療方法を提供することに関する。

【課題を解決するための手段】

10

【0007】

本発明者は、CLcrが15~29mL/minである重度の腎機能障害を有する癌患者に対してFTD・TPI配合剤による癌治療を試みたところ、FTD換算量として1日30~50mg/m²の用量を1日2~4回に分割して経口投与すれば、重篤な副作用を回避しつつも、顕著な抗癌効果が認められることを見出した。

【0008】

すなわち、本発明は、以下の発明〔1〕~〔28〕を提供するものである。

〔1〕クレアチニークリアランスが30mL/min未満である患者における癌の治療方法であって、α, α, α-トリフルオロチミジン(FTD)と5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤を、FTD換算量として30~50mg/m²/日の用量を1日2~4回に分割して前記患者に経口投与することを含む、治療方法。

20

〔2〕患者が、クレアチニークリアランスが15mL/min以上29mL/min以下の患者である、〔1〕記載の癌の治療方法。

〔3〕FTD換算量として40mg/m²/日の用量を1日2回に分割して経口投与する、〔1〕又は〔2〕記載の癌の治療方法。

〔4〕投与スケジュールが、1週あたり、5日間連続経口投与2日間休薬である、〔1〕~〔3〕のいずれか1に記載の癌の治療方法。

〔5〕投与スケジュールが、5日間連続経口投与2日間休薬を2回繰り返したのち14日間休薬である、〔1〕~〔4〕のいずれか1に記載の癌の治療方法。

30

〔6〕癌が、消化器癌又は乳癌である、〔1〕~〔5〕のいずれか1に記載の癌の治療方法。

〔7〕癌が、大腸癌である、〔1〕~〔6〕のいずれか1に記載の癌の治療方法。

〔8〕クレアチニークリアランスが30mL/min未満である患者における癌の治療方法であって、α, α, α-トリフルオロチミジン(FTD)と5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤が、FTD換算量として30~50mg/m²/日の用量を1日2~4回に分割して前記患者に経口投与される、治療剤。

〔9〕患者が、クレアチニークリアランスが15mL/min以上29mL/min以下の患者である、〔8〕記載の癌の治療剤。

40

〔10〕FTD換算量として40mg/m²/日の用量を1日2回に分割して経口投与される、〔8〕又は〔9〕記載の癌の治療剤。

〔11〕投与スケジュールが、1週あたり、5日間連続経口投与2日間休薬である、〔8〕~〔10〕のいずれか1に記載の癌の治療剤。

〔12〕投与スケジュールが、5日間連続経口投与2日間休薬を2回繰り返したのち14日間休薬である、〔8〕~〔11〕のいずれか1に記載の癌の治療剤。

〔13〕癌が、消化器癌又は乳癌である、〔8〕~〔12〕のいずれか1に記載の癌の治療剤。

〔14〕癌が、大腸癌である、〔8〕~〔13〕のいずれか1に記載の癌の治療剤。

〔15〕クレアチニークリアランスが30mL/min未満である患者における癌の治療

50

剤を製造するための α ， α ， α -トリフルオロチミジン（FTD）と5-クロロ-6-〔（2-イミノピロリジン-1-イル）メチル〕ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤の使用であって、前記配合剤が、FTD換算量として30～50mg/m²/日の用量を1日2～4回に分割して前記患者に経口投与される、使用。

〔16〕患者が、クレアチニンクリアランスが15mL/min以上29mL/min以下の患者である、〔15〕記載の使用。

〔17〕FTD換算量として40mg/m²/日の用量を1日2回に分割して経口投与される、〔15〕又は〔16〕記載の使用。

〔18〕投与スケジュールが、1週あたり、5日間連続経口投与2日間休薬である、〔15〕～〔17〕のいずれか1に記載の使用。 10

〔19〕投与スケジュールが、5日間連続経口投与2日間休薬を2回繰り返したのち14日間休薬である、〔15〕～〔18〕のいずれか1に記載の使用。

〔20〕癌が、消化器癌又は乳癌である、〔15〕～〔19〕のいずれか1に記載の使用。

〔21〕癌が、大腸癌である、〔15〕～〔20〕のいずれか1に記載の使用。

〔22〕クレアチニンクリアランスが30mL/min未満である患者における癌の治療に使用するための α ， α ， α -トリフルオロチミジン（FTD）と5-クロロ-6-〔（2-イミノピロリジン-1-イル）メチル〕ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤であって、FTD換算量として30～50mg/m²/日の用量を1日2～4回に分割して前記患者に経口投与される、配合剤。 20

〔23〕患者が、クレアチニンクリアランスが15mL/min以上29mL/min以下の患者である、〔22〕記載の配合剤。

〔24〕FTD換算量として40mg/m²/日の用量を1日2回に分割して経口投与される、〔22〕又は〔23〕記載の配合剤。

〔25〕投与スケジュールが、1週あたり、5日間連続経口投与2日間休薬である、〔22〕～〔24〕のいずれか1に記載の配合剤。

〔26〕投与スケジュールが、5日間連続経口投与2日間休薬を2回繰り返したのち14日間休薬である、〔22〕～〔25〕のいずれか1に記載の配合剤。

〔27〕癌が、消化器癌又は乳癌である、〔22〕～〔26〕のいずれか1に記載の配合剤。 30

〔28〕癌が、大腸癌である、〔22〕～〔27〕のいずれか1に記載の配合剤。

【発明の効果】

【0009】

本発明の治療方法によれば、重篤な副作用を発症させることなく、重度の腎機能障害を有する癌患者の優れた癌治療効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、投与後12日目のクレアチニンクリアランスとFTDの経口クリアランスの関係を示す図である。 40

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明では、 α ， α ， α -トリフルオロチミジンと5-クロロ-6-〔（2-イミノピロリジン-1-イル）メチル〕ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤が用いられる。

FTD及びTPIはそれぞれ公知の化合物であり、例えば、国際公開第1996/30346号パンフレットに記載の方法に従って合成することができる。また、FTD・TPI配合剤も公知である（非特許文献1及び2）。また、錠剤形態のFTD・TPI配合剤は、米国において進行・再発の結腸直腸癌の治療剤として承認されている。

【0012】

本発明で用いられる F T D ・ T P I 配合剤は、経口投与可能な形態であればよい。例えば、錠剤、被覆錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤等が挙げられる。これらの製剤は、薬学的に許容される担体等を用い、この分野で通常知られた慣用的な製剤化方法により製剤化することができる。

【0013】

また、F T D ・ T P I 配合剤は、 $30 \sim 50 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ の用量を1日2～4回に分割投与されるように、適宜分割して包装することも可能である。包装方法としては、この分野で通常知られた慣用的な包装方法であれば特に制限はなく、例えば、錠剤であれば、湿気及び酸素保護包装用材料中に包装することができる。

【0014】

薬学的に許容される担体としては、例えば、通常の薬剤に汎用される各種のもの、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、崩壊抑制剤、吸収促進剤、保湿剤、吸着剤、コーティング剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を例示できる。

【0015】

賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、ケイ酸カルシウム等が挙げられる。

【0016】

結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アメ粉、ヒプロメロース等が挙げられる。

【0017】

崩壊剤としては、デンプン、グリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン等が挙げられる。

【0018】

滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられる。

【0019】

崩壊抑制剤としては、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等が挙げられる。

【0020】

吸収促進剤としては、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。

【0021】

保湿剤としては、グリセリン、デンプン等が挙げられる。

【0022】

吸着剤としては、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等が挙げられる。

【0023】

コーティング剤としては、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、ヒプロメロース、白糖等が挙げられる。

【0024】

溶剤としては、水、プロピレングリコール、生理食塩液が挙げられる。

【0025】

溶解補助剤としては、ポリエチレングリコール、エタノール、 α -シクロデキストリン、マクロゴール400、ポリソルベート80等が挙げられる。

【0026】

懸濁化剤としては、カラギーナン、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

【0027】

10

20

30

40

50

等張化剤としては、塩化ナトリウム、グリセリン、塩化カリウム等が挙げられる。

【0028】

pH調節剤・緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、塩酸、乳酸、リン酸、リン酸二水素ナトリウム等が挙げられる。

【0029】

安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エリソルビン酸、酸化マグネシウム、ジブチルヒドロキシトルエン等が挙げられる。

【0030】

着色剤としては、酸化チタン、三二酸化鉄、食用青色1号、銅クロロフィル等が挙げられる。

10

【0031】

矯味・矯臭剤としてはアスパルテーム、サッカリン、スクラロース、l-メントール、ミントフレーバー等が挙げられる。

【0032】

本発明において、FTD・TPI配合剤は、FTD換算量として30～50mg/m²/日の用量を1日2～4回に分割して経口投与される。

FTD・TPI配合剤の用量は、FTD換算量として30～50mg/m²/日であるが、好ましくは30～48mg/m²/日であり、好ましくは35～45mg/m²/日であり、好ましくは40mg/m²/日である。

【0033】

20

また、1日あたりの投与回数は、2～4回であるが、好ましくは2～3回であり、より好ましくは2回である。

【0034】

投与と投与の間隔は、6時間以上あけるのが好ましい。

【0035】

ここで、患者に対する投与量は、患者の身長及び体重から算出された体表面積(BSA)により決定される。体表面積の計算方法としては、患者の人種、性別、健康状態、症状等により適宜慣用の方法が用いられるが、例えば、下記1～6のような計算式が挙げられ、好ましくは下記1または2(a)である。

1. The Mosteller formula (N Engl J Med 1987 Oct 22; 317(17): 1098 (letter) 参照)

30

$$BSA(m^2) = ([\text{身長}(cm) \times \text{体重}(kg)] / 3600)^{1/2}$$

2. The DuBois and DuBois formula (Arch Int Med 1916 17: 863-71; J Clin Anesth. 1992; 4(1): 4-10 参照)

$$(a) BSA(m^2) = 0.20247 \times \text{身長}(m)^{0.725} \times \text{体重}(kg)^{0.425}$$

$$(b) BSA(m^2) = 0.007184 \times \text{身長}(cm)^{0.725} \times \text{体重}(kg)^{0.425}$$

3. The Haycock formula (The Journal of Pediatrics 1978 93: 1: 62-66 参照)

$$BSA(m^2) = 0.024265 \times \text{身長}(cm)^{0.3964} \times \text{体重}(kg)^{0.5378}$$

40

4. The Gehan and George formula (Cancer Chemother Rep 1970 54: 225-35 参照)

$$BSA(m^2) = 0.0235 \times \text{身長}(cm)^{0.42246} \times \text{体重}(kg)^{0.51456}$$

5. The Boyd formula (Minneapolis: university of Minnesota Press, 1935 参照)

$$BSA(m^2) = 0.0003207 \times \text{身長}(cm)^{0.3} \times \text{体重}(grams)^{(0.7285 - (0.0188 \times \text{LOG}(grams)))}$$

6. The Fujimoto formula (Nihon Eiseigaku Zasshi, 1968 23(5): 443-450 参照)

$$BSA(m^2) = 0.008883 \times \text{身長}(cm)^{0.663} \times \text{体重}(kg)^{0.444}$$

50

【0036】

例えば、身長175cm、体重70kgの癌患者の体表面積を上記1の計算式を用いて計算した場合、体表面積は $([175(\text{cm}) \times 70(\text{kg})] / 3600)^{1/2} = 1.84(\text{m}^2)$ と算出される。当該患者において投与量をFTD換算量として $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ とする場合は、 $1.84 \times 50 = 92\text{mg}$ となり、1日合計投与量は92mgと設定される。

【0037】

本発明において、投与対象者はCLcrが $30\text{mL}/\text{min}$ 未満の癌患者である。より好ましくは $15\text{mL}/\text{min}$ 以上 $30\text{mL}/\text{min}$ 未満の癌患者である。特に好ましくは $15\text{mL}/\text{min}$ 以上 $29\text{mL}/\text{min}$ 以下の癌患者である。

患者のCLcrの値は腎機能の指標であり、CLcrが $15 \sim 29\text{mL}/\text{min}$ の患者は、重度の腎機能障害を有する患者（重度腎機能障害患者）を含む。重度腎機能障害患者は高度腎機能障害患者ともいう。

【0038】

本発明において、CLcrは、次に示すCockcroft-Gault式を用いて算出される。

[Cockcroft-Gault式]

男性：CLcr (mL/min) = $\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} \div \{\text{血清クレアチニン値}(\text{mg}/\text{dL}) \times 72\}$

女性：CLcr (mL/min) = $\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} \div \{\text{血清クレアチニン値}(\text{mg}/\text{dL}) \times 72\} \times 0.85$

なお、血清クレアチニン値は、常法により測定することができる。

【0039】

本発明において、投与スケジュールは、1週あたり、5日間連続経口投与したのち2日間休薬するのが好ましい。また、5日間連続経口投与2日間休薬を2回繰り返したのち14日間休薬する、これを1サイクルとして投与を繰り返すのが好ましい。

【0040】

本発明の治療方法の対象となる癌は、例えば、頭頸部癌、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、小腸癌、大腸癌（結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌等）等）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌）、乳癌、卵巣癌、子宮癌（子宮頸癌、子宮体癌等）、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、皮膚癌等が挙げられる。なお、ここで癌には、原発巣のみならず、他の臓器（肝臓等）に転移した癌をも含む。このうち、抗腫瘍効果と副作用の観点から、頭頸部癌、消化器癌、肺癌、乳癌、腎癌、皮膚癌が好ましく、消化器癌又は乳癌がより好ましく、食道癌、大腸癌、胃癌がより好ましく、大腸癌が特に好ましい。また、本発明の治療方法は、腫瘍を外科的に摘出した後に再発防止のために行われる術後補助化学療法であっても、腫瘍を外科的に摘出するために事前に行われる術前補助化学療法であってもよい。

【実施例】

【0041】

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではなく、多くの変形が本発明の技術的思想内で当分野において通常の知識を有する者により可能である。

【0042】

（実施例1）重度腎機能障害を有する癌患者における投与量の推定

結腸／・直腸癌を含む固形癌の患者を対象に、FTD・TPI配合剤（FTDとTPIとのモル比1：0.5の混合物）1回 $35\text{mg}/\text{m}^2$ （FTDとして、以下、同様）を1日2回5日間連続経口投与し2日間休薬する投与スケジュールを2回繰り返した後、14日間休薬することを1サイクルとして繰り返す治療を行った際のFTDの薬物動態を検討した。

患者は、投与開始前に上記Cockcroft-Gault式によりCLcrの値を算

10

20

30

40

50

出して腎機能を評価し、コントロール（正常、 $CL_{cr} : \geq 90 \text{ mL/min}$ ）、軽度（ $CL_{cr} : 60 \sim 89 \text{ mL/min}$ ）、中等度（ $CL_{cr} : 30 \sim 59 \text{ mL/min}$ ）に群分けした。FTD・TPI配合剤投与後1日目および12日目の投与前および投与後0.5、1、2、4、6、8、10、12時間に採血を実施し、血漿中FTDおよびTPI濃度を測定した。得られた血漿中濃度を用いてFTDおよびTPIの薬物動態パラメータを算出し、結果を表1に示した。

【0043】

【表1】

FTDとTPIの薬物動態パラメータ（Cohort 0： 正常、Cohort 1： 軽度腎機能障害、Cohort 2： 中等度腎機能障害）

Compound	Cohort	Subject	Day 1				Day 12			
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (hr*ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (hr*ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
FTD	0	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	2882	7873	1.26	8.72	5235	20124	2.09	3.29
		SD	1372	2819	0.38	4.20	2662	7395	0.67	1.12
		CV%	47.6	35.8	30.1	48.1	50.9	36.7	32.0	33.9
	1	N	12	12	12	12	11	11	11	11
		Mean	3161	7292	1.79	10.08	4667	23383	2.40	4.1
		SD	1363	2634	0.49	5.95	2676	13634	0.75	3.71
		CV%	43.1	36.1	27.5	59.0	57.3	58.3	31.3	90.6
	2	N	11	11	11	11	10	8	8	8
		Mean	2763	8135	1.90	9.17	6014	30405	3.22	2.1
		SD	1362	3556	0.43	4.86	2273	7747	1.02	0.41
		CV%	49.3	43.7	22.8	53.0	37.8	25.5	31.7	19.6
TPI	0	N	10	9	9	9	10	9	9	9
		Mean	46.5	234	2.04	148.5	48.8	247	2.61	128.3
		SD	18.3	121	0.37	81.8	21.9	100	0.73	58.2
		CV%	39.4	51.8	18.2	55.1	44.9	40.3	28.1	45.3
	1	N	12	11	11	11	11	9	9	9
		Mean	93.9	380	2.33	105.1	67.8	383	2.54	83.1
		SD	40.9	193	0.68	86.1	27.9	105	0.73	17.5
		CV%	43.5	50.9	29.3	81.9	41.1	27.5	28.7	21
	2	N	11	10	10	10	10	8	8	8
		Mean	100.4	494	2.42	64.8	111.7	602	2.63	62
		SD	40.2	181	0.40	18.6	53.5	321	0.44	32.7
		CV%	40.0	36.7	16.4	28.7	47.9	53.4	16.7	52.8

【0044】

FTD・TPI配合剤においてFTDは抗癌活性を示す活性本体であり、TPIはFTDの血漿中濃度を上昇させるモジュレーターである。したがって、反復投与後のFTD血漿中濃度がFTD・TPI配合剤の効果および安全性に最も強く関係している。軽度腎機能障害患者（Cohort 1）では腎機能正常患者と比較してFTDの AUC_{0-12} は約16%高く、中等度腎機能障害患者（Cohort 2）では約51%高いことから、腎機能の低下と共にFTDの AUC が上昇するため、重度腎機能障害患者ではFTD・TPI配合剤の投与量を減量する必要性が示唆された。FTDの消失半減期は軽度腎機能障害患者で2.40時間、中等度腎機能障害患者で3.22時間であり、腎機能正常患者の2.09時間と比較して大きな延長はみられていない。FTDの半減期の長さは一日二回投与

した場合の投与間隔、12時間と比較して十分に短いために投与間隔を変更することなく、適切な投与量に減量することでFTD・TPI配合剤の効果を維持することができる。

重度腎機能障害患者に適切な投与量を決定するため、投与後12日目のFTDの経口クリアランス（CL/F）とクレアチニンクリアランス（CLcr）の回帰分析を行った。結果を図1に示す。

【0045】

図1のとおり、両パラメータの関係は以下のパワー曲線により近似することが可能であった。

$$FTD \text{ CL/F (L/hr)} = 0.3432 \times CLcr \text{ (mL/min)}^{0.4870}$$

10

【0046】

本回帰式を用いてCLcrから各腎機能障害レベルにおけるFTDのCL/Fを算出し、さらにFTDのAUCの腎機能正常患者に対する比率を算出し、これらの結果を表2に示した。このとき、腎機能正常患者のCLcrの中央値（109mL/min）を対照（1.00）として比率を算出した。重度腎機能障害患者にFTD・TPI配合剤を15mg/m²、20mg/m²および25mg/m²で投与した場合のFTDのAUCは、それぞれ腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者に35mg/m²を投与した場合のAUCに類似することが示唆された。一方、重度腎機能障害患者にFTD・TPI配合剤をそのまま35mg/m²で投与した場合にはFTDのAUCは腎機能正常患者の2倍以上に上昇すると考えられた。

20

【0047】

【表2】

パワー回帰式により推定したFTD経口クリアランスの範囲と各用量におけるAUCの範囲

	CLcr (mL/min)			FTD CL/F on Day 12 (L/hr)			Dose (mg/m ²)	AUC ratio to Control		
	Min	Mid	Max	Min	Mid	Max		Min	Mid	Max
Normal	90	109		3.07	3.37		35	1.10	1.00	
Mild	60	75	89	2.52	2.81	3.05	35	1.34	1.20	1.10
Moderate	30	45	59	1.80	2.19	2.50	35	1.87	1.54	1.35
							15	1.13	0.92	0.82
Severe	15	22.5	29	1.28	1.56	1.77	20	1.50	1.23	1.09
							25	1.88	1.54	1.36

30

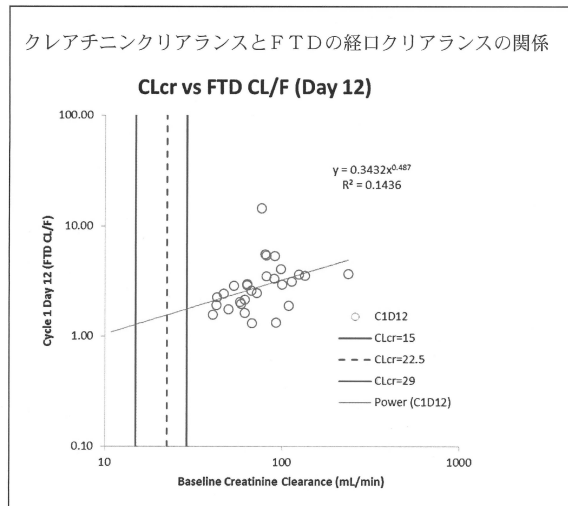
【0048】

本試験の安全性成績では、腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者のいずれもFTD・TPI配合剤の35mg/m²に忍容可能であった。したがって、重度腎機能障害患者にFTD・TPI配合剤を15mg/m²、20mg/m²および25mg/m²で投与した場合のFTDのAUCはいずれも忍容可能なレベルである。しかし、15mg/m²を投与した場合のFTDのAUCは腎機能正常患者のAUCよりも低くなり効果減弱の可能性がある。一方、重度腎機能障害患者の腎機能は不安定であることから、25mg/m²を投与した場合にはFTDのAUCが予測を上回る可能性がある。これらのことから、重度腎機能障害患者（CLcr：15～29mL/min）においては、FTD・TPI配合剤は20mg/m²で投与することが最も好ましい。

40

重度腎機能障害患者にはFTD・TPI配合剤をFTD換算量として30～50mg/m²/日の投与量に減量することにより、特にFTD換算量として40mg/m²/日の投与量に減量することにより、安全性を維持しながら奏効を期待できる。

【図 1】



フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2014/157443 (WO, A1)

新医薬品の「使用上の注意」の解説, ロンサーフ(登録商標)配合錠T15・T20, 大鵬薬品工業株式会社, 2015年4月, 2015年4月改訂, 特にp.15,16、最後に示されている添付文書のp.1の[効能・効果]欄及び[用法・用量]欄、p.4の[薬効薬理]欄の

添付文書, ティーエスワン(登録商標)配合カプセルT20・T25、配合顆粒T20・T25, 大鵬薬品工業株式会社, 2014年12月, 第29版, 特にp.2の<用法・用量に関連する使用上の注意>欄1.、[使用上の注意]欄の1.(2)、p.6の4.腎障害

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/7072

A61P 35/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)