

# [新規抗悪性腫瘍薬 (TAS-102)]

久保木 恭利

Yasutoshi KUBOKI

国立がん研究センター東病院消化管内科

## Summary

TAS-102は、トリフルオロチミジン(FTD)とその分解を阻害するチミジンホスホリラーゼ阻害薬(TPI)を1対0.5の比率で配合した経口の新規スクレオシド系抗悪性腫瘍剤である。FTDはTAS-102の活性成分であり、DNAへ直接取り込まれDNAの機能障害を引き起こす。日本で実施されたTAS-102の第Ⅱ相臨床試験では、標準治療不応もしくは不耐の転移性大腸癌において全生存期間が延長することが示され、日本において世界で初めて、2014年3月24日承認され、5月26日販売となっている。第Ⅱ相臨床試験の良好な結果を受け、国際共同

第Ⅲ相臨床試験(RECOURSE試験)が計画され、日米欧の13ヵ国で実施された。結果、全生存期間中央値はTAS-102投与群で7.1ヵ月、プラセボ投与群では5.3ヵ月と、TAS-102による、全生存期間の延長が第Ⅲ相試験においても再現されることとなり、無増悪生存期間も第Ⅱ相試験同様延長を示した。毒性も好中球減少をはじめとした血液毒性が主であり、きわめて良好な忍容性を示した。現在米国食品医薬品局(FDA)によって優先審査の指定を受け、もう間もなく、TAS-102は大腸癌化学療法におけるglobal standardとなる。

## Key words

➤ 大腸癌 ➤ TAS-102 ➤ FTD

## TAS-102の作用機序

TAS-102は、トリフルオロチミジン(FTD)とその分解を阻害するチミジンホスホリラーゼ阻害薬(TPI)を1対0.5の比率で配合した経口の新規スクレオシド系抗悪性腫瘍剤である。FTDは、 $F_3TMP$ に代謝され、5-FUと同様のthymidylate synthase (TS)阻害作用と5-FUとは別の作用機序の二つを併せもつことによって5-FUに対する耐性を克服することが期待され開発された。非臨床試験においては、FTDを高濃度で癌細胞に短時間作用させることにより、FTDが癌細胞のDNAに効率的に取り込まれることが示されており、この機序により、5-FU耐性または治療無効患者への有用性が期待された(図1)。FTDの投

与を行った場合、thymidine等のスクレオシドの分解酵素であるthymidine phosphorylase (TPase)によって、速やかに不活性体である5-trifluoromethyl-2, 4 (1H, 3H)-pyrimidinedione (FTY)に分解されてしまう。そこで、TPaseの阻害剤(TPI)をFTDと同時に投与すると、体内のFTD濃度が上昇してFTDの抗腫瘍効果が増強される。マウスおよびサルを用いた薬物動態試験でFTDとモル比で0.5当量以上のTPIを併用することにより、血中FTD濃度が最大になることが確認されたことより、FTDとTPIとの至適配合比は1:0.5となった<sup>1)2)</sup>。