Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Pharmacokinetic study of the oral fluorouracil antitumor agent S-1 in patients with impaired renal function

Goto, Keiko

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2020-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第7815号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007815

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学位論文の内容要旨

Pharmacokinetic study of the oral fluorouracil antitumor agent S-1 in patients with impaired renal function

腎障害時のS-1薬物動態試験

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
腫瘍血液内科学
（指導教員：南　博信　教授）

後藤　慶子

【背景と目的】

S-1 は 5-fluorouracil (5FU) のプロドラッグである tegafur (FT) に 5-chloro-2,4 dihydroxypyridine (CDHP), oteracil potassium (Oxo) を含んだ経口抗がん薬で，胃がん，大腸がん，乳がん，非小細胞肺がんなど様々な癌腫に対して使用される．CDHP が 5FU の代謝酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) を阻害し，5FU の血中濃度を長時間維持することで S-1 の抗腫瘍効果が高まる．腎障害時に S-1 を投与すると，腎排泄型である CDHP の濃度は上昇する．その結果，5FU の代謝はさらに阻害され，骨髄抑制などの S-1 の毒性が増強する．このため S-1 の添付文書では腎機能に応じた投与量調整が勧められているが，腎障害時の薬物動態解析は基づいたものではなく，その妥当性は不明である．そこで我々は，S-1 を使用する患者を対象に，腎機能別コホートごとの薬物動態パラメータを算出し，腎障害時の適切な S-1 投与量の検討を行った．

【方法】

対象となる患者を eGFR (Japanese glomerular filtration rate equation) で算出した腎機能別に 4 つのコホート（1: eGFR 80 ml/min/1.73m^2 以上，2: eGFR 50-79 ml/min/1.73m^2，3: eGFR 30-49 ml/min/1.73m^2，4: eGFR 30 ml/min/1.73m^2 未満）に振り分け，予め設定した腎機能に基づく減量基準と体表面積に合わせて S-1 を投与し，定常状態（連日投与 8 日目）における FT, 5FU, CDHP, Oxo の薬物動態解析を行った．具体的には，S-1 内服開始から 8 日目(7-10 日目を許容）の S-1 内服直前，内服 30 分後，1, 2, 4, 6, 8 時間後に薬物動態採血を行なった．各物質の血中濃度は，リキッドクロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーアッセイ（FALCO biosystems, Kyoto, Japan）を用いて計測した．薬物動態は Phoenix WinNonlin pharmacokinetic program (Pharsight, Mountain View, California) を用いて算出した．また，Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 を用いて投与開始から 15 日目までの有害事象の評価を行った．各コホートのクリアランスや area under the curve (AUC) の比較にはスティール検定を，患者背景や adverse events (AE) はフィッシャーの正確検定を使用した．薬物動態と腎機能の相関はピアソンの相関係数を用いて評価した．統計ソフトは JMP (SAS Institute Inc. North Carolina, USA, version 11.2.0) を使用した．

【結果】

コホート 1 から 3 にそれぞれ 10 名，コホート 4 に 3 名の患者が振り分けられた．33 名中 25 名が男性で，年齢の中央値は 68 歳（37-85 歳）であり，コホ

ート間に性別，年齢，performance status や体格などの偏りは認められなかった．S-1 既治療例はコホート 1 に多い傾向にあったが，有意差は見られなかった．癌腫は胃がんが最も多く全体の約 40 % を占め，非小細胞肺癌，膵癌がそれに続いた．

5-FU の AUC は腎機能と弱い負の相関を示したが（$r^2 = 0.146$, $p = 0.0280$），腎機能に応じて S-1 の減量を行ったコホート 3, 4 における 5-FU の AUC は，通常量を投与したコホート 2 と統計学的な有意差を認めなかった．対象的に，コホート 1 はコホート 2 と同量の S-1 を投与したにも関わらず，有意差をもって低い 5-FU の AUC を示した（689.6 ± 208.8 ng/mL vs 1034.9 ± 414.3 ng/mL, $p = 0.0474$）．CDHP のクリアランスは既報のとおり腎機能と正の相関を示し（$r^2 = 0.36$, $p = 0.0002$），コホート 1 と比較してコホート 3, 4 で統計学的に有意に低下していた（それぞれ $p = 0.0048, 0.0027$）．AE に関しては，コホート 3 において血小板減少が多い傾向が見られたが，コホート別の毒性プロファイルに統計学的な有意差は認められなかった．

【考察】

この研究の特徴の一つは，5FU や CDHP などの各物質が定常状態に達していると推定される 8 日目に薬物動態採血を行っている点である．類似研究の多くは S-1 投与初日に薬物動態採血が行われていた．また，この研究ではより多くの低腎機能患者を含んでおり，これまで行われた腎機能低下症例に対する S-1 の薬物動態試験としては最大と言える．

腎機能と体表面積に基づいた S-1 の投与量調節によって，各腎機能低下コホートで同等の 5-FU 血中濃度を得られただけでなく，腎機能が正常な集団では 5-FU の血中濃度が低いことが示された．これは腎機能良好な集団では S-1 増量の余地があることを薬物動態学的に示唆している．

eGFR は日本人の慢性腎機能低下患者のイヌリンクリアランスのデータを基に日本腎臓学会が作成したもので，本邦の臨床現場で頻用されている．担がん患者において eGFR が正確な腎機能を推定し得るか否かは不明であったが，今回腎機能の指標として eGFR を用いて S-1 の用量調節を行い，適切な薬物血中濃度を得ることができた．

この研究の問題点としては，S-1 の剤形（20 mg, 25 mg）のため，用量調節に制限があったこと，コホート 4 に的確な患者を 3 名しか組み入れられなかったこと，様々な癌腫を含めたため，S-1 減量投与時の有効性を評価できなかったことが挙げられる．

【結論】

腎機能と体表面積に基づいた S-1 投与量調整によって，S-1 投与開始後 8 日目における血清の 5FU 濃度は腎機能低下コホート 2-4 で同等であった．また，各コホート間で AE の出現率や重症度に統計学的な有意差を認めなかった．以上の結果より，腎機能に応じて S-1 投与量を調節することは妥当であると考える．

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2962 号	氏 名	後藤 慶子
論文題目 Title of Dissertation	Pharmacokinetic study of the oral fluorouracil antitumor agent S-1 in patients with impaired renal function 腎障害時のS-1薬物動態試験		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 副 査 Vice-examiner 副 査 Vice-examiner	矢野育子 掛地吾弘 古屋敷智之	

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

S-1 は，5-fluorouracil (5FU) のプロドラッグである tegafur (FT) に 5-chloro-2,4 dihydroxypyridine (CDHP), oteracil potassium (Oxo) を配合した経口抗がん薬で，胃癌，結腸・直腸癌などに対して適応がある．CDHP は 5FU の代謝酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) を阻害することで，5FU の血中濃度を長時間維持する．腎障害時には，腎排泄型である CDHP の血中濃度が上昇する結果，5FU の代謝阻害が亢進し，骨髄抑制などの S-1 の毒性が増強する．このため S-1 の適正使用ガイドでは，クレアチニンクリアランスに応じた減量が推奨されているが,その妥当性は不明である．そこで本研究では，S-1 を使用する患者を対象に，体表面積と eGFR (Japanese glomerular filtration rate equation) に応じて S-1 の投与量調節を行い，薬物動態試験を行った。

対象となる患者を eGFR (mL/min/1.73m^2) による腎機能別に 4 つのコホート (1: 80 以上, 2: 50-79, 3: 30-49, 4: 30 未満) に分類し，予め設定した腎機能に基づく減量基準と体表面積に合わせて S-1 を投与し，定常状態（連日投与 8 日目）における FT, 5FU, CDHP, Oxo の血中濃度を測定した．また，Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 を用いて投与開始から 15 日目までの有害事象の評価を行った．

コホート 1 から 3 にそれぞれ 10 名，コホート 4 に 3 名の患者が振り分けられた.年齢の中央値は 68 歳 (37-85 歳) であり，コホート間に性別，年齢, performance status や体格などの偏りは認められなかった．癌腫は胃癌が最も多く全体の約 40 % を占め，非小細胞肺癌，膵癌がそれに続いた．5-FU の見かけのクリアランスは eGFR と弱い相関を示した ($r^2 = 0.21$, $p = 0.0079$)．また，腎機能に応じて S-1 の減量を行ったコホート 3, 4 における 5-FU の area under the curve (AUC) は，通常量を投与したコホート 2 と有意差を認めなかった．一方，コホート 1 はコホート 2 に比べて有意に低い 5-FU の AUC を示した ($p = 0.0474$). CDHP のクリアランスは既報の通り腎機能と正の相関を示し ($r^2 = 0.36$, $p = 0.0002$)，コホ

ート 1 と比較してコホート 3, 4 で有意に低下していた．有害事象に関しては，コホート 3 において血小板減少が多い傾向が見られたが，コホート別の毒性プロファイルに有意差は認めなかった．

以上の結果，eGFR に基づく腎機能と体表面積に基づく S-1 投与量の調整によって，S-1 投与後，定常状態下の 5FU 血中濃度を腎機能低下コホート 2 から 4 で同等に保てることが明らかとなった．一方，腎機能が正常なコホート 1 では 5-FU の血中濃度が低く，各コホート間で有害事象の出現率や重症度に有意差がないことから，S-1 増量の可能性が示唆された．

本研究は，腎機能と体表面積に応じて S-1 投与量を調節することの妥当性を薬物動態学観点から明らかにしたもので，薬物有害事象の回避に寄与する可能性のある価値ある集積であると認める．よって，本研究者は，博士（医学）の学位を得る資格があると認める．