

関係各位

2014年6月30日
大鵬薬品工業株式会社

**新規抗悪性腫瘍剤 TAS-102
進行・再発の結腸・直腸がん患者を対象とする
国際共同臨床第Ⅲ相試験の結果を発表**

**- 全生存期間および無増悪生存期間を有意に延長、
本試験結果に基づき欧米での早期申請を目指す -**

大鵬薬品工業株式会社(本社:東京、代表取締役社長:小林 将之)は、抗悪性腫瘍剤 TAS-102(一般名:トリフルリジン・チピラシル塩酸塩、日本での製品名「ロンサーフ[®]配合錠 T15・T20」)に関して、進行・再発の結腸・直腸がん患者を対象とした国際共同臨床第Ⅲ相試験(試験名:RECOURSE)の結果が、スペイン バルセロナで開催された第16回世界消化器癌学会(ESMO 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer、6月25~28日)において、現地時間6月28日(土)に口頭発表されたことお知らせします。本試験では、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・直腸がん患者において、TAS-102 が全生存期間(Overall Survival: OS、主要評価項目)と無増悪生存期間(Progression-Free Survival: PFS)を有意に延長する結果が得られました。

本試験において、TAS-102 投与群はプラセボ投与群に比較して OS を有意に延長し(HR = 0.68、 $p < 0.0001$)、主要評価項目である全生存期間の延長目標を達成しました。TAS-102 投与群はプラセボ投与群に比較して死亡リスクを 32%低減、OS 中央値は、TAS-102 投与群とプラセボ投与群で、それぞれ 7.1 カ月(95% CI: 6.5-7.8)と 5.3 カ月(95% CI: 4.6-6.0)で、TAS-102 投与群がプラセボ投与群に比較して 1.8 カ月延長しました。PFS に関しては、TAS-102 投与群は疾患増悪のリスクを 52%有意に減少しました(HR = 0.48、 $p < 0.0001$)。病勢コントロール率は TAS-102 投与群で 44.0%に対し、プラセボ投与群では 16.3%でした($p < 0.0001$)。これらの結果は、全ての試験実施地域で同様の結果でした。

本試験の研究代表者の一人である独立行政法人 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター長 大津 敦先生は「本試験結果は、新たな治療選択肢として、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんに対する TAS-102 の有用性を示唆するものです。」と述べています。

TAS-102 投与群において報告された主な有害事象は、血液毒性(貧血、好中球減少、白血球減少)および消化器系(下痢、悪心、嘔吐)に関わるものでした。グレード3以上の有害事象発現率は、TAS-102 投与群とプラセボ投与群でそれぞれ、好中球減少 37.9%、0%、貧血 18.2%、3.0%、血小板減少 5.1%、0.4%、発熱性好中球減少症 3.8%、0%、下痢 3.0%、0.4%、嘔吐 2.1%、0.4%、悪心 1.9%、1.1%、倦怠感 3.9%、5.7%、口内炎 0.4%、0%でした。

本試験の結果を基に、大鵬薬品は米国で 2014 年末、欧州で 2015 年第 1 四半期の申請を目指します。

【RECOURSE について】

本試験は、無作為割付・二重盲検・プラセボ対照の国際共同臨床第Ⅲ相試験で、日本の他、北米、欧州、オーストラリアから 800 名の患者登録がありました。対象は少なくとも 2 種類以上の標準化学療法（フッ化ピリミジン系薬剤、イリノテカン、オキサリプラチン、ベバシズマブ、*KRAS* 遺伝子に変異のない野生型の場合では抗 EGFR モノクローナル抗体）に不応となった治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん患者です。TAS-102 の有効性を検証することを目的に、患者さんを TAS-102 投与（35mg/m²/回）プラス支持療法群、又はプラセボ投与プラス支持療法群にランダムに割り付け（2:1）、1 日 2 回投与しました。主要評価項目は全生存期間です。本試験の研究代表者は、独立行政法人 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター長 大津 敦先生（日本）、Dana-Farber Cancer Institute の Robert J. Mayer 先生（米国）、University Hospital Leuven の Eric Van Cutsem 先生（ベルギー）の 3 名です。

【進行・再発の結腸・直腸がんについて】

結腸・直腸がんは世界で 3 番目に患者数の多いがんであり、2014 年には米国で 136,830 名（うち、男性 71,830 名、女性 65,000 名）が結腸・直腸がんとして診断され、50,310 名が結腸・直腸がんが原因で死亡すると推測されています。ⁱ 欧州では 2012 年のデータで 2 番目に患者数の多いがんであり、447,000 名（うち、男性 242,000 名、女性 205,000 名）が結腸・直腸がんとして診断され、215,000 名が結腸・直腸がんが原因で死亡したと推測されています。ⁱⁱ

【TAS-102 について】

本剤は、トリフルリジン（FTD）とチピラシル塩酸塩（TPI）を配合した経口のヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤です。FTD は DNA の複製時にチミジンの代わりに直接 DNA 鎖に取り込まれ、DNA の機能障害を引き起こして抗腫瘍効果を発揮すると推測されています。TPI は FTD の分解に関与するチミジンホスホリラーゼを阻害し、FTD の血中濃度を維持します。日本では国内第Ⅱ相臨床試験結果に基づき、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」を効能・効果として、「ロンサーフ®配合錠 T15・T20」の製品名で本年 5 月に世界に先駆けて発売されています。

ⁱ Cancer facts & figures 2014. American Cancer Society.

ⁱⁱ Ferlay, J. et. al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. E J Cancer. 49: 1374-1403.