

腫瘍最前線レポート - 第29回

～筆者から一言～

今回は、猫におけるチロシンキナーゼ阻害剤の使用についてです。猫の腫瘍に対してチロシンキナーゼを使用した報告はまだ少なく、また副作用や用量に関する報告も少ないです。最近、猫におけるトセラニブ（パラディア）の有効性と毒性に関する報告が数件ありましたので、今回はそれらを取り上げることにしました。筆者も、口腔内の扁平上皮癌や鼻腔腫瘍などに使用することがありますが、多くの場合イヌよりも副作用が少ないという印象があります。とはいえ、特に腎疾患を患う場合などには、副作用のモニタリングは慎重に行う必要があります。

チロシンキナーゼ阻害剤であるトセラニブの猫注射部位肉腫に対する効果と副作用
Vet Comp Oncol. 2017 Jun;15(2):632-640.

The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma: efficacy and side effects.
Holtermann N, Kiupel M, Hirschberger J.

猫の注射部位肉腫は局所浸潤が激しく、アグレッシブな局所治療を行っても高率に再発するので治療が難しい。チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) であるトセラニブは現在、イヌ肥満細胞腫に対する治療薬として認可されている。今までに猫に対するTKIの使用の報告はほとんどない。今までの報告は、猫の注射部位肉腫 (FISS) に対してTKIが有効であると示唆する結果であった。この前向き臨床試験では、切除不能なFISSの猫 18例に対し3.25mg/kgに近い用量を隔日投与することにより、FISSに対する効果とトセラニブの毒性を検討した。副作用は軽度で一時的であったが、腫瘍の縮小効果は認められなかった。グレード3および4の副作用はまれで、副作用は投薬の中止と投与量を減らすことにより解消した。

Because of their locally invasive growth and high recurrence rate despite of aggressive local therapy, treatment of feline sarcomas is challenging. The tyrosine kinase inhibitor (TKI) toceranib is currently licensed for the treatment of canine mast cell tumours. There are only few reports about TKI usage in cats. Previous studies indicated promising potential of TKI for the treatment of feline injection site sarcoma (FISS). In this prospective clinical trial, 18 cats with unresectable FISS were treated at a target dosage of 3.25 mg kg⁻¹ every other day to evaluate the clinical efficacy and toxicity of toceranib. There was no clinical response measurable. Adverse events were generally mild and temporary. Grade 3 or 4 adverse events developed infrequently and all resolved with drug holidays and dose reductions.

猫の口腔扁平上皮癌に対するリン酸トセラニブ (パラディア) の効果に関する回顧的研究
J Feline Med Surg. 2017 Feb;19(2):185-193.

Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia) in cats with oral squamous cell carcinoma.

Wiles V, Hohenhaus A, Lamb K, Zaidi B, Camps-Palau M, Leibman N.

目的：この研究の目的は、猫の口腔扁平上皮癌 (FOSCC) に対するトセラニブの臨床的有効性と毒性を調べることである。

方法：2010年から2014年の間に口腔扁平上皮癌と診断され、トセラニブにより治療を行った猫の医療記録より得られたデータと、トセラニブ、細胞毒性抗がん剤、および放射線治療のいずれも行わなかった猫の医療記録より得られたデータを比較し、FOSCCの猫に対するトセラニブの有効性と副作用に関して検討した。非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) を使用した症例も今回の研究対象に含まれた。

結果：FOSCCの猫46例のうち、23例がトセラニブ投与群 (グループ1)、23例が無治療群 (グループ2) であった。グループ1の全生物学的奏効率は56.5%であった。トセラニブ投与群の猫の生存期間の中央値は123日と、無治療群の猫の生存期間の中央値45日と比べ、有意に長かった (P = 0.01)。トセラニブに対し、安定 (stable disease) およびそれ以上の反応が認められた猫の無増悪生存期間 (P < 0.0001) と生存期間の中央値 (P = 0.042) は、そうでない猫と比べ有意に長かった。NSAIDsの追加は、グループ1および2いずれにおいても、生存期間を有意に向上させた (P = 0.0038)。食欲不振を示した猫は多かったが、これはFOSCCによるところが大きいかもしれない。今回の研究では、トセラニブ投与されたFOSCCの猫は良好な耐容性を示し、軽い消化器毒性がもっとも頻繁に認められた毒性であった。

結論と臨床的意義：トセラニブは、FOSCCの猫で耐容性が高く、とくにNSAIDsと組み合わせることにより生存期間の延長につながるかもしれない。NSAIDs単独投与も生存期間の延長につながるが、NSAIDsとトセラニブの組み合わせがどれだけNSAIDs単独と比べ効果があるかどうかは、この回顧的研究だけでは判断が難しい。FOSCCの猫の生存期間はトセラニブや

NSAIDsにより改善するものの、長期生存は難しい。トセラニブは耐容性が高いことから、今後 FOSCC の長期コントロールを実現するため、トセラニブ単独およびトセラニブを含む多剤併用療法を用いた、前向き研究が必要である。

Objectives The aim of the study was to determine the clinical benefit and adverse event profile of toceranib phosphate in the treatment of feline oral squamous cell carcinoma (FOSCC).
Methods Data obtained from the medical records of cats with oral squamous cell carcinoma diagnosed between 2010 and 2014 treated with toceranib phosphate were compared with medical record data from cats that did not receive toceranib, cytotoxic chemotherapy or radiation, to determine the response to toceranib treatment and adverse event profile of toceranib in cats. Concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was allowed. Results Forty-six cats with FOSCC were included; 23 received treatment with toceranib (group 1) and 23 did not (group 2). The overall biological response rate in group 1 was 56.5%. Median survival time of toceranib-treated cats was significantly longer at 123 days compared with 45 days in cats not treated with toceranib ($P = 0.01$). Cats achieving stable disease or better on toceranib therapy had significantly longer progression-free survival ($P < 0.0001$) and median survival ($P = 0.0042$) times than those with progressive disease on toceranib. Administration of NSAIDs was also associated with significantly improved survival time ($P = 0.0038$) among all cats. Anorexia was common but may reflect the underlying disease in these patients. Toceranib was well tolerated in cats, with the most common side effect being mild gastrointestinal toxicity. Conclusions and relevance Toceranib was well tolerated in cats with oral squamous cell carcinoma and may lead to improved survival times, especially when combined with NSAIDs. NSAID administration was also associated with improved survival times, and the relative benefit of toceranib and NSAIDs is difficult to determine from this retrospective study. Despite improvement in survival times, long-term survival in this patient population remained poor. As toceranib was well tolerated and may improve survival time, prospective evaluation of toceranib alone is warranted to assess response as a single agent and as part of multimodal therapy in an effort to achieve a more durable response in FOSCC.

リン酸トセラニブ（パラディア）の猫に対する毒性に関する回顧的研究
Vet Comp Oncol. 2016 Apr 4.

Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) toxicity in cats.

Merrick CH, Pierro J, Schleis SE, Sones EA, Wright ZM, Regan RC, Siedlecki CT, Bergman PJ.

この研究の目的は、腫瘍罹患猫におけるリン酸トセラニブの毒性に関して調べることである。7の施設から医療記録が集められた。医療記録が不完全およびトセラニブ以外の化学療法剤および NSAIDs（非ステロイド性抗炎症剤）を併用している症例は、除外された。55例の猫が対象患者の基準を満たした。55%の症例が癌（carcinoma）であった。経口トセラニブの用量の中央値は 2.7 mg/kg であり、月水金の週3回投与が最も多かった。血小板減少（16.3%）と好中球減少（9.1%）が血液毒性で最も多く発生した。高窒素血症（14.5%）とアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇（7.2%）が血液生化学の異常で最も多かった。消化管毒性は 21.8%の猫で認められ、イヌで報告されている割合と比べ低かった。今回の研究では、猫においてトセラニブによる治療は耐容性が高く、副作用はまれであることがわかった。猫の癌に対するトセラニブの効果を明らかにするため、最も効果的な投与スケジュールと抗腫瘍効果をさらに検討する必要がある。

The purpose of this study was to describe the toxicity profile of toceranib phosphate in tumour bearing cats. Medical records were reviewed from seven institutions. Patients with incomplete medical records and those receiving concurrent chemotherapy or NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory) were excluded. Fifty-five cats met the inclusion criteria. Carcinoma was diagnosed in 55% of cases. Median oral toceranib dose was 2.7 mg kg⁻¹ and was most commonly administered on Monday, Wednesday and Friday. Thrombocytopenia (16.3%) and

neutropenia (9.1%) were the most common haematologic toxicities. Azotemia (14.5%) and alanine aminotransferase (ALT) elevations (7.2%) were the most frequently encountered biochemical alterations. Gastrointestinal (GI) toxicity was seen in 21.8% of cats, and was lower than previously reported in dogs. The results of this study showed that treatment of cats with toceranib is well-tolerated and toxicity is uncommon. Additional studies to define a more structured dosing schedule and to evaluate the efficacy of toceranib in the treatment of feline cancers are needed.