

## 腫瘍最前線レポート - 第70回

～筆者から一言～

今回は、犬のリンパ腫に対する新しい治療薬、verdinexor (Laverdia-CA1) に関する報告です。FDA (US Food and Drug Administration、米国食品医薬品局) は今年1月、犬のリンパ腫に対して経口抗がん剤であるLaverdia-CA1を条件付きで承認したと発表しました。Laverdia-CA1は、経口核外輸送タンパク質選択的阻害剤です。Laverdia-CA1が核外輸送因子XPOに加虐的に結合することにより、核外輸送シグナルを持つ輸送基質(癌関連因子を含む)を核から細胞質へ輸送するのを防ぎ、細胞周期停止およびアポトーシスを誘導します。以前Tanoveaが条件付きで承認されたときにも述べましたが、犬のリンパ腫に対して様々な抗がん剤プロトコールが試みられていますが、治療に対する反応率や反応期間は頭打ちで、ここ20年ほどあまり進展はみられておりません。また、治療の第一選択肢であるCHOP療法は毎週治療を行う必要があるため、費用面だけではなく、患者のストレスや飼い主さんのスケジュールと合わないため、別のプロトコールを用いなければならないこともあります。Laverdia-CA1はCHOPやTanoveaに比べると効果はあまり高くなさそうですが(筆者はまだ使ったことはありませんが)、経口薬という安易さが魅力です。従来抗がん剤薬との併用などにより、治療効果があがることを期待しています。

経口選択的核外搬出阻害剤（SINE）KPT-335（verdinexor）の犬のリンパ腫に対する第2相臨床試験

BMC Vet Res. 2018 Aug 24;14(1):250. doi: 10.1186/s12917-018-1587-9.

## Phase II study of the oral selective inhibitor of nuclear export (SINE) KPT-335 (verdinexor) in dogs with lymphoma

Abbey R Sadowski, Heather L Gardner, Antonella Borgatti, Heather Wilson, David M Vail, Joshua Lachowicz, Christina Manley, Avenelle Turner, Mary K Klein, Angharad Waite, Alexandra Sahora, Cheryl A London

背景：犬のリンパ腫に対する抗がん剤療法のオプションは、ここ数十年間変わっておらず、治療効果をあげるために新しい治療薬の特定が必要である。KPT-335（verdinexor）は新しい経口により摂取可能な選択的核外輸送阻害剤（SINE）であり、第1相臨床試験では非ホジキンリンパ腫に対して抗腫瘍効果が認められた。この第2相臨床試験の目的は、第1相臨床試験で認められた結果をさらに確認するため、より多くのリンパ腫症例に対する効果と安全性を検討することにある。

結果：58例の未治療および進行性のB細胞およびT細胞リンパ腫がこの臨床試験に加わった。KPT-335は、過去に生物活性が認められた用量である1.5 mg/kgをもとに設定された3通りの用量のいずれかを週3回、経口投与した。経口で投与されたKPT-335単独投与の客観的奏功率（ORR）は37%であり、特にT細胞リンパ腫に対するORRは71%であった。KPT-335はいずれの用量群でも耐容性が高く、グレード1および2の食欲不振がもっとも頻繁に認められた副作用であった。食欲不振はプレドニゾンを含む対症療法と支持療法で改善した。

結論：これらのデータはKPT-335が犬のリンパ腫に対して有効であることを示すとともに、KPT-335のようなSINE化合物と犬リンパ腫で用いられているスタンダード化学療法との併用に関するさらなる研究を支持するものである。

**Background:** Chemotherapeutic options for the treatment of canine lymphoma have not changed in several decades necessitating the identification of new therapeutics to improve patient outcome. KPT-335 (verdinexor) is a novel orally bioavailable selective inhibitor of nuclear export (SINE) that exhibited anti-tumor activity against non-Hodgkin lymphoma in a prior phase I study. The objective of this phase II study was to expand upon the initial findings and assess the activity and safety in a larger population of dogs with lymphoma.

**Results:** Fifty-eight dogs with naïve or progressive B-cell and T-cell lymphoma were enrolled in this clinical trial. KPT-335 was administered orally in one of three dosing groups, based on the previously established biologically active dose of 1.5 mg/kg three times weekly. Treatment with single-agent, orally administered KPT-335 resulted in an objective response rate (ORR) of 37%, of which dogs with T-cell lymphoma had an ORR of 71%. KPT-335 was well tolerated in all dose groups with grade 1-2 anorexia being the most common adverse event. Anorexia was responsive to symptomatic and supportive medications, including prednisone.

**Conclusions:** These data demonstrate that KPT-335 has biologic activity in canine lymphoma, and support continued evaluation of SINE compounds such as KPT-335 in combination with standard chemotherapeutics in canine lymphoma.