

## 腫瘍最前線レポート - 第24回

～筆者から一言～

今回は、Rabacfosadine (Tanovea™-CA1) についてです。

Tanovea-CA1 は、癌細胞の DNA および RNA ポリメラーゼを阻害することにより、抗腫瘍効果を示す、新しいタイプの抗がん剤です。1月上旬に、FDA (US Food and Drug Administration、米国食品医薬品局) によりリンパ腫に対するがん治療薬として条件付認可を受けました。多くのリンパ腫は、CHOP 療法に反応し完全寛解に達し、ある程度の寛解期間を維持することができますが、治療に反応しない (難知性) の場合や、寛解期間が非常に短い場合には、予後は不良です。様々なレスキュー療法が犬のリンパ腫に対して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ありません。筆者は Tanovea を使用したことがありませんが、Tanovea がリンパ腫の生存期間の延長に繋がることを期待しています。※GS-9219 と VDC-1101 は、名称は異なるものの、Tanovea のことです。

非ホジキンリンパ腫の犬モデルに対するGS-9219の効果

Clin Cancer Res. 2009 May 15;15(10):3503-10.

Assessment of GS-9219 in a pet dog model of non-Hodgkin's lymphoma.

Vail DM, Thamm DH, Reiser H, Ray AS, Wolfgang GH, Watkins WJ, Babusis D, Henne IN, Hawkins MJ, Kurzman ID, Jeraj R, Vanderhoek M, Plaza S, Anderson C, Wessel MA, Robat C, Lawrence J, Tumas DB.

目的：

ヌクレオチド類自体9-(2-phosphonylmethoxyethyl) guanine (PMEG) のプロドラッグであるGS-9219は、PMEGとそのリン酸化代謝産物をリンパ系細胞に届け、リンパ系悪性腫瘍のように増殖活性の高い細胞に選択的に細胞毒性を示す。この研究は、自然発症の非ホジキンリンパ腫の犬に対し、GS-9219の薬物動態、安全性そして治療活性を検討することである。

研究デザイン：

GS9219の効果を実証するために、異なる用量のGS-9219を自然発症の非ホジキンリンパ腫の犬38例に投与することにより、第I層と第II層試験を行った。一部の症例は、さらに、治療前後に<sup>18</sup>F-FLT ポジトロン・エミッション・トモグラフィ（PET）／CT検査を行った。

結果：

プロドラッグの半減期は短かったが、血漿中のPMEG濃度の検出なく、末梢血中の単核細胞内において、細胞毒性をもつ代謝産物であるPMEG二リン酸塩の細胞内濃度を長期に渡り高いレベルを維持した。用量制限副作用は、概して対処可能で可逆的であり、皮膚障害、好中球現象と消化管障害が含まれた。79%の犬で抗腫瘍効果が認められ、未治療と難治性の非ホジキンリンパ腫のいずれに対しても効果が認められた。寛解期間の中央値は、犬の非ホジキンリンパ腫に対する単剤療法よりも良い結果が得られた。治療前のリンパ系組織に認められた高い<sup>18</sup>F-FLTの取り込みは、治療後優位に低下した（P=0.016）。

結論：

GS-9219は概して耐容性が高く、自然発症の非ホジキンリンパ腫の犬に対する効果が高かった。したがって、ヒトの非ホジキンリンパ腫に対する効果を検討するに値する。

PURPOSE:

To assess, in dogs with naturally occurring non-Hodgkin's lymphoma, pharmacokinetics, safety, and activity of GS-9219, a prodrug of the nucleotide analogue 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)guanine (PMEG), which delivers PMEG and its phosphorylated metabolites to lymphoid cells with preferential cytotoxicity in cells with a high proliferation index such as lymphoid malignancies.

EXPERIMENTAL DESIGN:

To generate proof-of-concept, a phase I/II trial was conducted in pet dogs (n = 38) with naturally occurring non-Hodgkin's lymphoma using different dose schedules of GS-9219. A subset of dogs was further evaluated with 3'-deoxy-3'-(<sup>18</sup>F)-fluorothymidine positron emission tomography/computed tomography imaging before and after treatment.

RESULTS:

The prodrug had a short plasma half-life but yielded high and prolonged intracellular levels of the cytotoxic metabolite PMEG diphosphate in peripheral blood mononuclear cells in the absence of detectable plasma PMEG. Dose-limiting toxicities were generally manageable and reversible and included dermatopathy, neutropenia, and gastrointestinal signs. Antitumor responses were observed in 79% of dogs and occurred in previously untreated dogs and dogs with chemotherapy-refractory non-Hodgkin's lymphoma. The median remission durations observed compare favorably with other monotherapies in dogs with non-Hodgkin's lymphoma. High 3'-deoxy-3'-(<sup>18</sup>F)-fluorothymidine uptake noted in lymphoid tissues before treatment decreased significantly after treatment (P = 0.016).

CONCLUSIONS:

GS-9219 was generally well tolerated and showed significant activity against spontaneous non-Hodgkin's lymphoma as modeled in pet dogs and, as such, supports clinical evaluation in humans.

犬の皮膚型T細胞リンパ腫に対するVDC-1101の効果 – 第II層試験

J Vet Intern Med. 2014 Sep-Oct;28(5):1569-74.

Phase II evaluation of VDC-1101 in canine cutaneous T-cell lymphoma.

Morges MA, Burton JH, Saba CF, Vail DM, Burgess KE, Thamm DH.

背景：

犬の皮膚型T細胞リンパ腫（CTCL）は、珍しい病気であり、有効な治療法はない。新しい抗腫瘍薬であるヌクレオチドのプロドラッグVDC-1101（以前GS-9219として知られていた）は、犬の多中心性リンパ腫に対して効果が認められている。この薬剤の副作用の一つは、脱毛、発赤と掻痒に特徴付けられる皮膚毒性であり、VDC-1101が皮膚に分布することを示唆している。

仮説／目的：

この研究の第一の目的は、犬のCTCLに対するVDC-1101の全奏効率（ORR）を明らかにすることである。第2の目的は、無増悪生存期間（PFS）と副作用について検討することである。

症例：

未治療および難治性の、組織学的および免疫組織学的にCTCLと診断された犬12例

方法：

各症例に対し、3週間おきに、VDC-1101を30分かけて静脈に注入した。プレドニゾン（1 mg/kg、経口、48時間おき）も平行して投与した。

結果：

1例で完全寛解（CR）、4例で部分寛解（PR）、2例で安定（SD）、4例で進行（PD）が認められた。ORRは45%であり、生物学的反応率（CR/PR/SD）は64%であった。PFSの中央値は37.5日（26から>399日）であり、1年以上CRを維持した症例が含まれた。消化管と血液毒性は軽度であり、グレード3および4の副作用を示した症例はいなかった。3例で皮膚障害が認められ、うち1例はこの副作用が理由で臨床試験から外された。

結論と臨床的意義：

VDC-1101はイヌCTCLに対して有効であり、予後の悪いこの疾患に対するもう一つの治療法となりうるかもしれない。

BACKGROUND:

Canine cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) is an uncommon disease for which efficacious therapies are lacking. The novel anticancer nucleotide prodrug VDC-1101 (formerly known as GS-9219) has shown efficacy in dogs with multicentric lymphoma. One of the observed adverse effects with this drug was a skin change characterized by hair loss, erythema, and pruritus, implying delivery of VDC-1101 to the skin.

HYPOTHESIS/OBJECTIVES:

The primary study objective was to identify the objective response rate (ORR) to VDC-1101 in canine CTCL; secondary objectives included characterization of progression-free survival (PFS) and adverse events (AEs).

ANIMALS:

Twelve dogs with chemotherapy-naïve or relapsed, histologically and immunohistochemically confirmed CTCL.

METHODS:

Dogs received VDC-1101 as a 30-minute IV infusion once every 21 days. Prednisone (1 mg/kg PO q48h) was administered concurrently.

RESULTS:

In 11 evaluable patients, responses included 1 complete response (CR), 4 partial responses

(PR), 2 stable disease (SD), and 4 progressive disease for an ORR of 45% and biologic response rate (CR/PR/SD) of 64%. The median PFS was 37.5 days (26 to >399 days), which includes 1 durable and ongoing CR (>1 year). Gastrointestinal and hematologic AEs were mild; no dogs developed grade 3 or 4 AEs. Three dogs developed dermatopathies and 1 of these dogs was removed from the study as a result of this AE.

**CONCLUSIONS AND CLINICAL IMPORTANCE:**

VDC-1101 has activity against canine CTCL and could provide another treatment option in a disease process with a poor prognosis.