

## 腫瘍最前線レポート - 第23回

～筆者から一言～

今回は、犬の腫瘍におけるチロシンキナーゼ阻害剤の使用についてです。現在ヒトの医療に限らず、獣医療においても、チロシンキナーゼ阻害剤はがんの治療に欠かせない薬剤となりました。チロシンキナーゼ阻害剤は、いわゆる分子標的療法の代表的な薬剤のひとつであり、特定のタンパク質の活性を抑制することにより、がん細胞の増殖や細胞分裂などをおさえます。アメリカでは、唯一FDA（米国食品医薬品局）に承認されたチロシンキナーゼであるPalladiaがよく用いられますが、同様のヒト用チロシンキナーゼ阻害剤であるグリベックも用いられることがあります。Palladiaは複数の受容体型チロシンキナーゼの活性を阻害することが知られており、肥満細胞腫以外の腫瘍に対してもある程度の効果があることが知られています。ただ、通常ほかの腫瘍に対して使用する場合には劇的な抗腫瘍効果は期待できません。近年では、Palladia単独ではなく他の抗がん剤と併用した際の治療効果を検討する報告が出てきており、さらなる研究が待たれるところです。

腫瘍罹患犬に対するドキソルビシンとリン酸トセラニブ (Palladia) 併用時の安全性評価 – 第1相臨床試験

Vet Comp Oncol. 2016 May 5.

Safety evaluation of combination doxorubicin and toceranib phosphate (Palladia®) in tumour bearing dogs: a phase I dose-finding study.

Pellin MA, Wouda RM, Robinson K, Tsimbas K, Kurzman ID, Biller BJ, Vail DM.

要旨

多剤併用化学療法は、単剤療法と比べ悪性腫瘍に対して治療効果を高めることが期待される。複数の抗がん剤を使用する際には、重複した副作用がないことと、作用機序が異なる薬剤を使用しないことに気をつけなければならない。トセラニブとドキソルビシン (DOX) 併用時の最大耐用量 (maximally tolerated dose, MTD) を決定するため、トセラニブを2.75 mg/kgに近い用量で維持し、DOXの用量を漸増することにより、用量設定試験である第1相臨床試験を行った。用量制限毒性 (dose limiting toxicity, DLT) は好中球減少であり、最大耐用量は、DOXを25 mg/m<sup>2</sup>で21日おき、トセラニブは2.75 mg/kgで経口、隔日投与であった。この組み合わせは良好な耐容性を示し、過度の消化管毒性や新しい有害事象 (adverse events, AE) は認められなかった。多くの症例で抗腫瘍効果が認められた。この薬剤の組み合わせは、第2相および第3相臨床試験にのっとして、さらに治療効果や長期的副作用のプロファイルを検討する必要がある。

Abstract

Combination chemotherapy holds promise for improving outcomes in malignancy when compared with single-agent approaches. Care must be taken to avoid overlapping toxicity and to utilize agents with differing mechanisms of action. A phase I dose-finding trial was performed to determine the maximally tolerated dose (MTD) of a concurrent toceranib and doxorubicin (DOX) combination protocol where toceranib dose was maintained at or near 2.75 mg kg<sup>-1</sup> by mouth every other day (PO EOD) while escalating DOX dosage. The dose-limiting toxicity was found to be neutropenia and the MTD of the combination was determined to be 25 mg m<sup>-2</sup> of DOX q 21 days given concurrently with toceranib 2.75 mg kg<sup>-1</sup> PO EOD. This combination was well tolerated with no excessive gastrointestinal toxicity nor novel adverse events (AEs) noted. Anti-tumour activity was observed in the majority of cases. This combination warrants further investigation in the context of phase II/III clinical trials to characterize efficacy and long-term AE profiles.

CCNUとトセラニブ (Palladia) の連続投与の併用時の安全性評価 – 第1相臨床試験

Vet Comp Oncol. 2016 Jun;14(2):202-9.

Safety evaluation of combination CCNU and continuous toceranib phosphate (Palladia®) in tumour-bearing dogs: a phase I dose-finding study.

Pan X, Tsimbas K, Kurzman ID, Vail DM.

要旨

トセラニブの用量のスタンダードである2.75 mg/kg、隔日経口投与を維持しつつ、CCNUの用量を3群に分け60 mg/m<sup>2</sup> (3週間おきに経口投与) にまで増加した。用量制限毒性 (dose limiting toxicity, DLT) は好中球現象であり、トセラニブとの併用時のCCNUの最大耐用量 (maximally tolerated dose, MTD) は50 mg/m<sup>2</sup> (3週おきに投与) であった。治療効果は第1相臨床試験の主な目的ではないが、1例の完全寛解 (リンパ腫) と4例の部分寛解 (リンパ腫、肉腫、未分化癌と前立腺癌)、2例 (胃の腺癌と転移性の多小葉性骨軟骨肉腫) で6週間以上の安定 (stable disease) が得られ、客観的奏効率は38.4%であり、生物学的奏効率は53.8%であった。連続的なトセラニブ投与 (2.75 mg/kg、隔日投与) とCCNUのパルス投与 (50 mg/m<sup>2</sup>、3週おき) は良好な耐容性を示した。この薬剤の組み合わせは、第2相および第

3相臨床試を行うことにより、この組み合わせの治療効果を検討する必要がある。

#### Abstract

While maintaining a standard toceranib dosage [2.75 mg kg<sup>-1</sup>], PO, every other day (EOD)], three dose-escalating CCNU cohorts up to and including 60 mg m<sup>-2</sup>, PO, q3wk, were completed. The dose-limiting toxicities (DLT) for the combination were neutropenia and the maximum tolerated dose (MTD) for CCNU when given with continuous toceranib was determined to be 50 mg m<sup>-2</sup>, q3wk. While activity is not a primary objective of phase I trials, we observed one complete (lymphoma) and four partial responses (lymphoma, sarcoma, undifferentiated carcinoma and prostatic carcinoma) and two dogs experienced stable disease for >6 weeks [gastric adenocarcinoma and metastatic multilobulated osteochondrosarcoma (MLO)] for an objective response rate of 38.4% and a biological response rate of 53.8%. Concurrent continuous toceranib (2.75 mg kg<sup>-1</sup>, EOD) and pulse dose CCNU (50 mg m<sup>-2</sup>, q3wk) was well tolerated. Phase II effectiveness and phase III prospective randomized trials should further interrogate the potential activity of this combination.

腫瘍罹患犬におけるトセラニブと低用量シクロフォスファミドの併用時の臨床および免疫調節の効果

J Vet Intern Med. 2012 Mar-Apr;26(2):355-62.

Clinical and immunomodulatory effects of toceranib combined with low-dose cyclophosphamide in dogs with cancer.

Mitchell L, Thamm DH, Biller BJ.

背景

チロシンキナーゼ阻害剤 (TKIs) とメトロノミック用量のシクロフォスファミド (CYC) は、マウスとヒトにおいて、制御性T細胞 (Treg) の抑制とT細胞媒介の免疫応答の修復により腫瘍抑制を高めることが知られている。トセラニブの、単独およびメトロノミックCYCとの併用時の、犬における免疫調節効果はまだ検討されていない。

仮説:

この研究の目的は、腫瘍罹患犬における、トセラニブとメトロノミックCYCの、Tregを含むリンパ球のサブセットとインターフェロンガンマ (IFN- $\gamma$ ) の分泌に対する影響を調べることである。トセラニブはTreg数を選択的に減らし、IFN- $\gamma$ の産生を増加し、メトロノミックCYCを加えることでさらにこれらの効果を増強できると仮説した。

症例:

進行がんと診断された飼い犬15例による前向き臨床治験

方法:

各症例は、トセラニブ2.75 mg/kgを1日おきに経口で摂取した。2週間後に15 mg/m<sup>2</sup>のCYC連日投与を開始した。Treg数とリンパ球のサブセットは、8週間の研究期間中に、血液サンプルを用い、フローサイトメトリーにて測定した。IFN- $\gamma$ の血清濃度は、ELISAにより測定した。

結果:

トセラニブの投与は、腫瘍罹患犬において末梢血中のTreg数と割合を有意に減少した。トセラニブとCYCの投与を行った症例は、IFN- $\gamma$ の血清濃度が有意に増加し、結果、併用療法6週間後にTreg数の減少につながった。

結論:

今回の結果より、腫瘍罹患犬に対するトセラニブ単独およびCYCとの併用は、抗腫瘍効果に加え、免疫調整効果についてもさらなる研究が必要であることが示された。

BACKGROUND:

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and metronomic dosing of cyclophosphamide (CYC) can improve tumor control by suppression of regulatory T cells (Treg) and restoration of T cell-

mediated immune responses in mice and humans. The immunomodulatory effects of the TKI toceranib, as a single agent or in combination with metronomic CYC, have not been previously investigated in dogs.

#### HYPOTHESIS:

The primary objectives of this study were to determine the effects of toceranib and metronomic CYC treatment on lymphocyte subsets including Treg and on interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) secretion in dogs with cancer. We hypothesized that toceranib would selectively decrease Treg numbers and increase IFN- $\gamma$  production and that addition of CYC would further enhance these effects.

#### ANIMALS:

Fifteen client-owned dogs with advanced tumors were entered into a prospective clinical trial.

#### METHODS:

Dogs received toceranib at 2.75 mg/kg once every other day. After 2 weeks, oral CYC was added at 15 mg/m<sup>2</sup> daily. Numbers of Treg and lymphocyte subsets were measured in blood by flow cytometry during the 8-week study period. Serum concentrations of IFN- $\gamma$  were measured by ELISA.

#### RESULTS:

Administration of toceranib significantly decreased the number and percentage of Treg in the peripheral blood of dogs with cancer. Dogs receiving toceranib and CYC demonstrated a significant increase in serum concentrations of IFN- $\gamma$ , which was inversely correlated with Treg numbers after 6 weeks of combination treatment.

#### CONCLUSIONS:

In addition to antitumor effects, these data support further investigations into the immunomodulatory effects of toceranib, administered alone or in combination with CYC in dogs with cancer.