

腫瘍最前線レポート - 第 55 回

～筆者から一言～

今回は犬のリンパ腫に使用される、**rabacfosadine** (Tanovea) について第 2 弾です。**Rabacfosadine** が FDA より条件付き認可を受け、手に入るようになり一年以上経ちました。筆者は通常リンパ腫に対して、**CHOP** 療法を **induction therapy** (導入療法) として用い、その後に **rabacfosadine** もしくはロムスチン (**CCNU**) を用いています。犬のリンパ腫は通常、いったん **CHOP** 療法に反応しなくなると、どのレスキュー療法を用いても治療に対する反応期間は短く、治療効果は持っても数ヶ月です。従って、より多くの有効なレスキュー療法があると、それだけ生存期間の延長につながります。**Rabacfosadine** が手に入るようになって、いくつもの化学療法プロトコールに耐性を示すリンパ腫に対しても **rabacfosadine** が有効である症例を、筆者は何例も経験しています。副作用も軽度で、個人的にはロムスチンを含む他のレスキュー療法よりも気に入っています。今回の文献にもありますが **Rabacfosadine** は導入療法としても有効であることが示されており、今後様々なプロトコールが生まれリンパ腫の治療成績の向上につながることを期待しています。

Vet Comp Oncol. 2018 Mar;16(1):E76-E82. doi: 10.1111/vco.12337. Epub 2017 Sep 11.

再発した B 細胞リンパ腫に対するラバクフォサディンの使用：異なる 2 通りの用量に対する有効性と副作用

Rabacfosadine for relapsed canine B-cell lymphoma: Efficacy and adverse event profiles of 2 different doses.

Saba CF, Vickery KR, Clifford CA, Burgess KE, Phillips B, Vail DM, Wright ZM, Morges MA, Fan TM, Thamm DH.

ラバクフォサディン (RAB) は非環状ヌクレオチド ホスホン酸である PMEG の新しいダブルプロドラッグであり、腫瘍化したリンパ細胞を標的とし、標的外に対する副作用は低い。過去の研究は、21 日おきの投与が有効であり、副作用も許容範囲内であると示唆している。この研究の目的は、再発した B 細胞リンパ腫の犬に対し、RAB を 2 通りの用量で 21 日おきに投与した際の安全性と効果を検討することにある。ドキシソルビシンベースの化学療法に失敗し、再発した B 細胞リンパ腫の犬が、今回の前向き研究に含まれた。いったん臨床試験に登録されると、それぞれの症例を 0.82 mg/kg 投与群および 1.0 mg/kg 投与群にランダムに分け、21 日おきに 30 分かけて計 5 回まで投与した。RAB に対する反応と副作用 (AE) は VCOG に基づき 21 日おきに行なった。50 例が臨床試験に参加し、16 例が 0.82 mg/kg 投与群、34 例が 1.0 mg/kg 投与群に割り付けられた。全治療反応率は 74% であり、うち 45% が完全寛解 (CR) を示した。無増悪期間 (PFIs) の中央値はずべての犬、治療に反応した症例、および CR に至った症例でそれぞれ 108 日、172 日、および 203 日であった。反応率と PFIs は 2 つの用量群で同様であり、差は認められなかった。AE、治療の遅延、用量の低下、および治験からの離脱の比率に、2 つのグループ間で差は認められなかった。AE は過去の報告と類似しており、血液学的、消化器、皮膚、および肺の副作用が認められた。1 例の犬でグレード 5 の肺線維症が認められたが、それ以外の副作用は支持療法で改善した。ラバクフォサディンは再発した B 細胞リンパ腫に対し忍容性が高く、有効な化学療法であると結論づけることができる。

Rabacfosadine (RAB), a novel double prodrug of the acyclic nucleotide phosphonate PMEG, preferentially targets neoplastic lymphocytes with reduced off target toxicity. Historical studies have suggested that every 21-day dosing is effective with acceptable toxicity. The purpose of this study was to evaluate RAB's safety and efficacy at 2 different doses every 21 days in dogs with relapsed B-cell lymphoma. Dogs that had failed 1 doxorubicin-based chemotherapy protocol were eligible for inclusion in this prospective trial. Once enrolled, dogs were randomized to receive RAB at either 0.82 mg/kg or 1.0 mg/kg as a 30-minute IV infusion every 21 days for up to 5 treatments. Response assessment and adverse event (AE) evaluation were performed every 21 days via VCOG criteria. Fifty dogs were enrolled, with 16 treated at 0.82 mg/kg and 34 treated at 1.0 mg/kg. The overall response rate was 74%, with 45% of dogs experiencing a complete response (CR). The median progression free intervals (PFIs) were 108 days, 172 days and 203 days for all dogs, all responders, and all CRs, respectively. Response rates and PFIs were similar in both treatment groups. The incidence of AEs, dose delays, dose reductions and withdrawals were not statistically different between the 2 groups. The AEs observed were similar to those previously reported and included hematologic, gastrointestinal, dermatologic and pulmonary AEs. One dog had grade 5 pulmonary fibrosis; otherwise, AEs resolved with supportive treatment. Rabacfosadine is a generally well tolerated, effective chemotherapy option for dogs with relapsed B-cell lymphoma.

ラバクフォサディンとドキシソルビシンの交互投与：治療を受けてない多中心性リンパ腫の犬に対する効果と忍容性

J Vet Intern Med. 2017 May;31(3):872-878. doi: 10.1111/jvim.14700. Epub 2017 Apr 3.

Alternating Rabacfosadine/Doxorubicin: Efficacy and Tolerability in Naïve Canine Multicentric Lymphoma.

Thamm DH, Vail DM, Post GS, Fan TM, Phillips BS, Axiak-Bechtel S, Elmslie RS, Klein MK, Ruslander DA.

背景：

犬の多中心性リンパ腫に対する抗がん剤治療のスタンダードはドキシソルビシン (DOX) ベースの多剤併用療法であるが、通常計 12-16 回の治療回数となるこのプロトコルを終了するための時間と費用を費やすのをためらう飼い主もいる。ラバクフォサディン (RAB) はヌクレオチドアナログである 9-(2-ホスホニルメトキシエチル) グアニンのダブルプロドラッグであり、リンパ腫に対し単独でもかなりの効果があり、DOX とは異なる作用機序を示す。

仮説／目的：

この研究の目的は、RAB と DOX を未治療のリンパ腫の犬に対し交互に使用した際の、効果と副作用 (AE) を検討することである。

症例：

治療を受けたことのないリンパ腫の犬 45 例

方法：

非盲検、多施設前向き臨床研究。各症例に対し、RAB (1.0 mg/kg IV、週 0、6、12) と DOX (30 mg/m² IV、週 3、9、15) を交互に投与した。完全寛解 (CR) に達した症例は、その後毎月検診を行うことにより追跡した。完全な臨床病理学的評価、寛解の評価と AE は 21 日おきに行なった。

結果：

全反応率は 84% (68%が CR; 16%が部分寛解 [PR]) であった。全無増悪期間 (PFI) の中央値は 194 日 (CR が 216 日、PR が 63 日) であった。多くの副作用はマイルドで、特別に治療の必要がなかった。13 例で皮膚の副作用が認められ、2 例でグレード 5 の肺線維症が認められた。

結論と臨床的意義：

RAB と DOX の交互投与は高い忍容性を示し、少ない治療回数で、標準治療である DOX ベースの多剤併用療法に匹敵する PFI が得られた。多くの副作用は低度から中程度で、支持療法で改善した。今後は長期での追跡調査と RAB の他の抗がん剤との併用の検討が必要である。

BACKGROUND:

Standard of care treatment for multicentric lymphoma in dogs remains doxorubicin (DOX)-based combination chemotherapy, but owners may hesitate to commit the time and financial resources to complete such a protocol, typically requiring 12-16 visits. Rabacfosadine (RAB), a double prodrug of the nucleotide analog 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) guanine, has substantial single-agent activity in dogs with lymphoma, and a different mechanism of action than DOX.

HYPOTHESIS/OBJECTIVES:

Our objective was to evaluate the efficacy and adverse effect (AE) profile of alternating doses of RAB and DOX in dogs with naïve multicentric lymphoma.

ANIMALS:

Fifty-four dogs with previously untreated lymphoma.

METHODS:

Open-label, multicenter prospective clinical trial. Dogs received alternating RAB (1.0 mg/kg IV weeks 0, 6, 12) and DOX (30 mg/m² IV weeks 3, 9, 15). Dogs that achieved complete response (CR) were followed by monthly evaluations. Complete clinicopathological evaluation and assessment of remission and AEs were performed every 21 days.

RESULTS:

The overall response rate was 84% (68%; CR; 16%; partial response [PR]). The overall median progression-free interval (PFI) was 194 days (216 for CR and 63 for PR). Most AEs were mild and self-limiting: gastrointestinal and hematologic AEs were most common. Thirteen dogs experienced dermatologic AEs, and 2 dogs developed grade 5 pulmonary fibrosis.

CONCLUSIONS AND CLINICAL IMPORTANCE:

Alternating RAB/DOX generally was well tolerated and resulted in PFIs comparable to standard DOX-based multi-agent protocols, with fewer treatment visits. Most adverse events were mild or moderate and self-limiting. Further studies are warranted to explore long-term outcome and other RAB chemotherapy combinations.