

腫瘍最前線レポート - 第 59 回

～筆者から一言～

今回は **tigilanol tiglate** を用いた肥満細胞腫の局所療法についてです。この薬はオーストラリアの会社により、植物から抽出された化学物質をもとに開発された抗腫瘍薬であり、プロテインキナーゼ **C** を制御すると考えられています。筆者は使用した経験はありませんが、肥満細胞腫をはじめ固形腫瘍に直接注入する薬剤であり、今回取り上げた論文によるとかなり高い治療効果が得られるようです。肥満細胞腫は外科的切除が基本ですが、四肢など場所によっては外科的切除が難しいことも多いです。外科的切除不能な場合には低グレードの肥満細胞腫でも、放射線や抗癌剤により腫瘍のコントロールが行われますが、もしこの薬が本当に効果があるのであれば、そういった症例の治療がかなり楽になります。肥満細胞腫は脱顆粒などによる局所治療後の反応が心配ですが、使い方によっては非常に有効な治療法となる可能性があります。今後のさらなる研究に期待しています。

Dose Characterization of the Investigational Anticancer Drug Tigilanol Tiglate (EBC-46) in the Local Treatment of Canine Mast Cell Tumors.

Miller J, Campbell J, Blum A, Reddell P, Gordon V, Schmidt P, Lowden S.

Mast cell tumor (MCT) is the most common cutaneous neoplasm in dogs and wide surgical resection is the current first-line treatment. However, recurrence is common and often requires more specialist and expensive therapies. Tigilanol tiglate is a novel small molecule drug delivered by intratumoral injection that is currently under development to provide a new option for treating MCT. The aim of this study was to characterize a safe and effective dose of tigilanol tiglate for canine MCT and to gather preliminary data on the drug's pharmacokinetics. A multicenter, open-label, uncontrolled, non-randomized, dose de-escalation design was used. Eligibility was MCT stage I/IIa and a tumor size of 0.1-6.0 cm³. Dosing was based on tumor size (50% v/v tumor) and 3 drug concentrations (1.0, 0.5, 0.2 mg/mL) were evaluated. Twenty-seven dogs were treated in 3 dose de-escalation cohorts (10, 10, and 7 dogs, respectively). Efficacy at 21 days was defined using international accepted solid tumor response criteria (RECIST). Greatest efficacy (90% complete response) was observed at the highest drug concentration (1.0 mg/mL) and adverse events were generally low grade, mild and transient, and directly associated with the mode of action of the drug. Hematological and serum biochemistry were generally unremarkable with plasma concentration curves typical of a non-intravenous parenteral medication. Intratumoral treatment of MCT with tigilanol tiglate at a concentration of 1.0 mg/mL was highly efficacious and well-tolerated. These results support the drug's further development for the treatment of MCT and other solid tumors.

肥満細胞腫 (MCT) は犬において最も頻繁に発生する皮膚腫瘍であり、広いマージンを伴う外科的切除が現在治療の第一選択肢である。しかし、局所再発率は比較的高く、複数の専門医による高価な治療を要することもある。Tigilanol tiglate は腫瘍内局所注入を目的とした新規の小分子薬であり、MCT に対する新たな治療オプションとなることを目標に、現在開発の最中にある。この研究の目標は tigilanol tiglate の肥満細胞腫に対する安全な用量と効果、さらに薬物動態に関する予備データを調べることにある。今回は、非対照非盲検非ランダム化多施設用量漸減試験が用いられた。肥満細胞腫と診断された犬でステージ 1 および 2 a、腫瘍サイズが 0.1-6.0 cm³ の症例が治験対象となった。薬の投与量は腫瘍サイズに基づき (腫瘍サイズの体積の半量)、薬剤の濃度は 3 通り (1.0, 0.5, 0.2 mg/mL) 検討された。27 例の症例により 3 通りの用量漸減試験が行われた (それぞれ 10、10、および 7 例)。治療効果は薬剤投与 21 日後に国際的に認知されている固形腫瘍評価基準である RECIST により評価した。高用量群 (1.0 mg/mL) で最も反応率が高く (90%で完全寛解)、副

作用は一般的に低グレードでマイルドなもの、なおかつ一時的であり、薬の作用機序による直接の副作用であった。血液学および血液生化学検査はおおむね異常はなく、**tigilanol tiglate** の血清濃度は非静脈非経口投与の薬剤にみられる典型的なカーブであった。肥満細胞腫に対する **Tigilanol tiglate 1.0 mg/mL** の局所投与は非常に効果が高く、耐受性も高かった。今回の研究は肥満細胞腫や他の固形腫瘍に対するこの薬のさらなる開発を支持するものである。

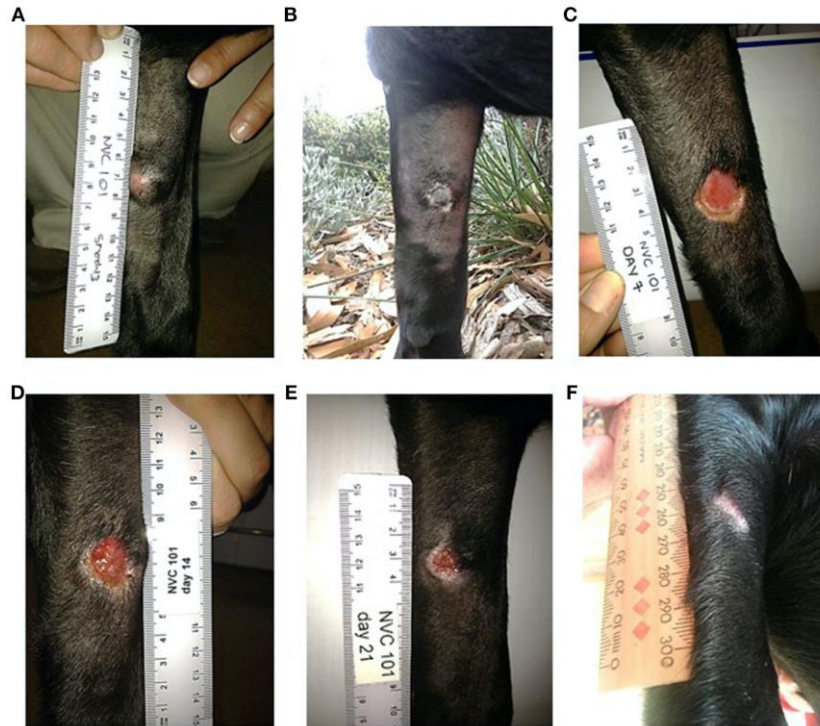


FIGURE 2 | Complete response following intratumoural injection of tigilanol tiglate. **(A)** MCT prior to treatment. **(B)** 24 hours post treatment. **(C)** 7 days post treatment. **(D)** 14 days post treatment. **(E)** 21 days post treatment. **(F)** 37 days post treatment.

*上記論文より引用、治療後完全寛解を示した症例の写真—A：治療前、B：治療 24 時間後、E：治療 37 日後、F：治療 37 日後