

## 腫瘍最前線レポート - 第78回

～筆者から一言～

今回は、脳腫瘍についてです。犬における脳腫瘍の発生は約**2-4%**とされており、髄膜腫、神経膠腫および脈絡叢腫瘍が最も多い腫瘍タイプです。犬の脳腫瘍に対する治療アプローチには、放射線治療、外科的治療および抗がん剤が含まれます。アメリカでは外科的治療による治療は大学以外の2次診療施設ではあまり行われておらず、画像診断による腫瘍位置を確認したのちに放射線治療を行うことが多いです。脳腫瘍の診断を画像診断からのみ行うのは困難であり、生検による確定診断を得ない症例が多いため、化学治療が使われる症例は限られています。今回の報告では、組織生検により腫瘍のタイプ確定と特定のターゲット発現を確認したのちに、分子標的治療薬を用いてグリオーマの治療を行い有効な結果が得られています。このような治療が獣医療で普及するまでにはまだまだ時間がかかるとは思いますが、症例によっては9割以上の腫瘍縮小が認められるため、今後のさらなる研究に期待です。

自然発症のグリオーマに対する IL13RA2 と EPHA3 レセプターを標的とした細胞毒素の対流強化薬剤送達法による投与に関する第 1 層試験

Neuro Oncol. 2021 Mar 25;23(3):422-434. doi: 10.1093/neuonc/noaa196.

## Phase I trial of convection-enhanced delivery of IL13RA2 and EPHA2 receptor targeted cytotoxins in dogs with spontaneous intracranial gliomas

John H Rossmesl, Denise Herpai, Mindy Quigley, Thomas E Cecere, John L Robertson, Ralph B D'Agostino, Jonathan Hinckley, Stephen B Tatter, Peter J Dickinson, Waldemar Debinski

背景：インターロイキン 13 受容体 $\alpha$ 2 (IL13RA2) とエフリンタイプA受容体 2 (EPHA2) はイヌとヒトのグリオーマの約 90%で発現が認められており、正常な脳組織には発現が認められないため、魅力的な治療ターゲットである。過去のヒトのグリオーマに対する細胞毒性薬が結合した IL-13 を用いた臨床試験において臨床的有効性が示唆されたものの、強化薬剤送達法 (CED) に関連した技術面での障害が認められた。今回の研究では頭蓋内グリオーマの犬に対し、IL13RA2 と EPHA2 受容体をそれぞれ標的にした、細菌由来細胞毒性薬が結合した変異 IL-13 とエフリン A1 (EFNA1) の CED による局所投与の安全性と予備的な有効性を検討した。方法：今回の第 1 相、3+3 デザインによる用量漸増試験では、17 頭の IL13RA2 と EPHA2 受容体を発現するグリオーマ症例に対して、腫瘍サイズに適合した治療アルゴリズム、逆流を防ぐカテーテル、そして術中のリアルタイム MRI によるモニタリングを用い、CED が行われた。この研究の主要評価項目は、グリオーマを患う犬に対し、この細胞毒性薬の組み合わせの最大耐容用量を検討することにある。

結果：細胞毒性薬の組み合わせの持続的腫瘍内投与が可能であり、腫瘍ターゲットの 70% (40-94%) をカバーすることができた。ターゲットボリュームに対し投与された 0.012-1.278  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (平均 0.099  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) での細胞毒性薬の用量は耐容性が高く、用量依存性の副作用は認められなかった。0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の投与群において各々少くとも 1 例づつ、50% (8/16) の症例で客観的な腫瘍縮小が認められ、縮小程度は最高で 94%であった。

結論：この研究は、複数の受容体をターゲットにしたこの治療アプローチの人医療へのトランスレーション (橋渡し) に必要な前臨床データを提供する。

**Background:** The interleukin-13 receptor alpha 2 (IL13RA2) and ephrin type A receptor 2 (EPHA2) are attractive therapeutic targets, being expressed in ~90% of canine and human gliomas, and absent in normal brain. Clinical trials using an earlier generation IL-13 based cytotoxin showed encouraging clinical effects in human glioma, but met with technical barriers associated with the convection-enhanced delivery (CED) method. In this study, IL-13 mutant and ephrin A1 (EFNA1)-based bacterial cytotoxins targeted to IL13RA2 and EPHA2 receptors, respectively, were administered locoregionally by CED to dogs with intracranial gliomas to evaluate their safety and preliminary efficacy.

**Methods:** In this phase I, 3 + 3 dose escalation trial, cytotoxins were infused by CED in 17 dogs with gliomas expressing IL13RA2 or EPHA2 receptors. CED was performed using a shape-fitting therapeutic planning algorithm, reflux-preventing catheters, and real-time intraoperative MRI monitoring. The primary endpoint was to determine the maximum tolerated dose of the cytotoxic cocktail in dogs with gliomas.

**Results:** Consistent intratumoral delivery of the cytotoxic cocktail was achieved, with a median target coverage of 70% (range, 40-94%). Cytotoxins were well tolerated over a dose range of 0.012-1.278 µg/mL delivered to the target volume (median, 0.099 µg/mL), with no dose limiting toxicities observed. Objective tumor responses, up to 94% tumor volume reduction, were observed in 50% (8/16) of dogs, including at least one dog in each dosing cohort >0.05 µg/mL.

**Conclusions:** This study provides preclinical data fundamental to the translation of this multireceptor targeted therapeutic approach to the human clinic.