

国内初! 犬用抗悪性腫瘍剤「パラディア[®]錠」 ～マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤～

PALLADIA[®]: First antineoplastic drug for dogs in Japan — Multi-kinase inhibitor targeting several receptor tyrosine kinases —

橋口 順子¹⁾

Key words

犬の肥満細胞腫、チロシンキナーゼ阻害剤

【はじめに】

パラディア[®]錠は、犬用の悪性腫瘍治療剤として国内で初めて承認された、チロシンキナーゼ阻害剤である。本剤の有効成分はトセラニブリン酸塩 (Toceranib phosphate) であり、Patnaik によるグレード分類¹でⅡまたはⅢの再発した皮膚病変を有する犬の肥満細胞腫の治療を目的とする経口剤である。

製品概要^{2,3}

【一般名】 トセラニブリン酸塩 (Toceranib phosphate)

【包装】 本剤は3含量あり、それぞれ1錠中にトセラニブとして10mg、15mg、50mgを含有する。いずれも5錠1シート×4シート紙箱包装である。なおパラディア[®]錠10は帯緑青色、パラディア[®]錠15はだいたい色、パラディア[®]錠50は赤色のフィルムコート錠である。

【効能・効果】 犬における、Patnaik によるグレード分類¹でⅡまたはⅢの再発した皮膚病変を有する肥満細胞腫

【用法・用量】 通常、トセラニブとして体重1kgあたり3.25mgを2日に1回経口投与する。なお、状態により適宜減量 (0.5mg/kg ほどの減量とし、最低用量は2.20mg/kg とする) 又は休薬 (2週間まで) を行う。

投与開始6週間は毎週、その後は6週おきに獣医師の診察を受け、用法用量を決定すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】 用法および用量で規定する適宜減量、並びに投与の中止および再開の指標は、表1の休薬減量基準に従うこと。投与を忘れた場合あるいは全量を投与できなかった場合でも、再投与はせずに次の投与日に、処方された量を投与すること。投与量を増やしてはならない。

開発の意義

肥満細胞腫は犬の悪性腫瘍の中でも発生頻度の高い腫瘍の一つであり、犬の皮膚腫瘍の中で7%から25%を占めると報告されている⁴⁻⁹。国内においても、1999年から2008年の10年間の来院件数に占める肥満細胞腫の割合は、0.16%から0.35%と毎年一定の割合を占めている¹⁰。

パラディア[®]錠は犬の皮膚肥満細胞腫に対する効能を認可された (MAFF、2013年10月11日)、日本国内において初めての動物用の抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤である。なお2009年には米国 (FDA、同年5月22日) および欧州 (EMA、同年9月23日) で承認を取得し、それぞれ市販が開始されている³。

一方ヒトの悪性腫瘍治療に関しては、1940年代以降、さまざまな抗

悪性腫瘍薬が世界中で開発・承認されてきた。そして2000年以降、承認される抗悪性治療薬の多数が分子標的薬となっている。ヒト医療同様、獣医療においても分子標的薬の登場により、さらなる治療効果の改善が期待されている。

パラディア[®]錠の薬理作用³

本剤の有効成分トセラニブリン酸塩はマルチターゲット型受容体型チロシンキナーゼ阻害剤であり、腫瘍の増殖や血管新生、転移に関係する複数のチロシンキナーゼの活性を阻害することにより、抗腫瘍効果を発揮する。

受容体型チロシンキナーゼ

受容体型チロシンキナーゼ (receptor tyrosine kinases: RTK) は、タンパク質のチロシン残基のみを選択的にリン酸化する酵素であり、細胞外の増殖因子 (リガンド) 結合部位、細胞膜貫通領域、細胞質内のチロシンキナーゼ領域が1回細胞膜貫通領域により連結するという構造をもっている。

増殖因子などの特異的なリガンドが受容体型チロシンキナーゼへ結合すると、チロシンキナーゼの活性化が起こる。活性化した受容体型チロシンキナーゼでは自己リン酸化が起こり、これにより細胞内のシグナル伝達タンパク質が受容体に結合でき

国内初！犬用抗悪性腫瘍剤「パラディア®錠」～マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤～

表1 臨床兆候 / 臨床検査値に基づく休薬減量基準

臨床兆候 / 臨床検査値		用量の変更
食欲不振	2日以上にわたって摂餌量が50%未満である。	摂餌量が回復するまで投与を中断し、食事制限または / および支持療法を実施する。回復後は休薬前の投与量を0.5 mg/kg 減量して投与を再開する。
下痢	1日4回未満の水様下痢が2日未満続く。	用量は変更せず、支持療法を実施する。
	水様下痢が、1日4回以上または2日以上続く。	便が正常になるまで投与を中断し、支持療法を実施する。回復後は休薬前の投与量を0.5 mg/kg 減量して投与を再開する。
消化管出血	鮮血便あるいは黒いタール状の便が2日を越えて続く、または明らかな出血がある、便に凝血が混じる。	血便の徴候がなくなるまで投与を中断し、支持療法を実施する。回復後は休薬前の投与量を0.5 mg/kg 減量して投与を再開する。
低アルブミン血症 (アルブミン)	<1.5 g/dL	アルブミン値が1.5 g/dLを超えるまで投与を中断する。回復後は休薬前の投与量を0.5 mg/kg 減量して投与を再開する。
好中球減少症 (好中球数)	>1000 / μ L	同一投与量を継続。
	$\leq 1000 / \mu$ L または好中球減少性発熱もしくは感染症	好中球数が1000 / μ L を超え、臨床徴候が正常となるまで投与を中断する。回復後は休薬前の投与量を0.5 mg/kg 減量して投与を再開する。
貧血 (ヘマトクリット)	>26%	同一投与量を継続。
	$\leq 26\%$	ヘマトクリット値が26%を超えるまで投与を中断する。回復後は休薬前の投与量を0.5 mg/kg 減量して投与を再開する。
肝毒性 (ALT, AST)	正常範囲上限値の1～3倍内	同一投与量を継続。
	正常範囲上限値の3倍超	ALT あるいは AST の検査値が正常範囲上限値の3倍以下となるまで投与を中断し、肝毒性のある薬剤を併用している場合はその投与を中止する。回復後は休薬前の投与量を0.5 mg/kg 減量して投与を再開する。
腎毒性 (クレアチニン)	正常範囲上限値の1.25倍未満	同一投与量を継続。
	正常範囲上限値の1.25倍以上	正常範囲上限値の1.25倍未満となるまで投与を中断する。回復後は休薬前の投与量を0.5 mg/kg 減量して投与を再開する。
貧血、高窒素血症、低アルブミン血症および高リン酸血症が同時に発現した場合		アルブミン値が2.5 g/dL を超え、その他の検査値が改善するまで1～2週間投与を中断する。回復後は休薬前の投与量を0.5 mg/kg 減量して投与を再開する。

るようになり、さまざまなシグナルが核内へと伝達される。

正常な細胞ではその機能の維持のために、細胞表面に存在するさまざまな RTK に増殖因子が結合して、増殖シグナルが核内へと伝達することで、細胞増殖・生存が誘導される^{11,12}。しかし、いったん変異や構造上の変化が起こると RTK は強力な腫瘍性タンパクとなり、増殖シグナルが常時活性化状態になって無制限に増殖を始める。さまざまながんや白血病の発生や増殖において、形質転換細胞での RTK の異常活性が認められている¹¹。

作用機序

1. 犬の肥満細胞腫における

トセラニブの役割

トセラニブは複数の RTK に作用し、腫瘍の増殖や血管新生、転移に関係するチロシンキナーゼ活性を阻害する。トセラニブは、クラスⅢの血小板由来成長因子受容体 (platelet-derived growth factor receptor : PDGFR) および幹細胞因子受容体 (stem cell factor receptor : S

CFR) (KIT)、クラスⅤの血管内皮増殖因子受容体2 (vascular endothelial growth factor receptor 2 : VEGFR-2) (Flk-1/KDR) を標的分子としており、生化学的アッセイおよび細胞アッセイのどちらにおいてもこれらの活性を抑制した⁵。

犬では肥満細胞腫の30～50%において、クラスⅢの RTK である KIT をコードする c-kit 遺伝子に遺伝子内縦列重複 (internal tandem duplications : ITD) 変異を起こしていることが知られており^{13,14,15}、本剤はこれらの RTK の活性を抑制することにより腫瘍細胞の細胞周期を停止させ、アポトーシスを引き起こして、抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。

2. *in vitro* でのトセラニブの活性

A. トセラニブは PDGFR、FGFR (fibroblast growth factor receptor : 線維芽細胞増殖因子受容体、クラスⅣ) および VEGFR-2 に対し、強力な結合を示した。また、トセラニブは PDGFR、SCFR および VEGFR-2 におけるリン酸化を抑制した (表2)。

B. 野生型 (変異なし)、JM (細胞膜近傍) 領域における点突然変異型、JM 領域での ITD 型および触媒領域における点突然変異型の KIT が発現する、4種の肥満細胞のセルラインを用いてリン酸化の抑制を確認した試験において、トセラニブはすべての細胞においてリン酸化を抑制した (表3)。

3. *in vivo* でのトセラニブの活性

KIT に対するトセラニブの活性を評価するため、再発あるいは転移が認められる病理学的な腫瘍グレードⅡ / Ⅲの肥満細胞腫症例の犬14頭において、投与前およびトセラニブとして3.25 mg/kg を単回投与後8時間に、血液試料と6mmのパンチバイオプシーで病変を採取し、血中トセラニブ濃度および病変試料における KIT のリン酸化を評価した。

試験の結果、病変試料の KIT のリン酸化を評価できた11頭中、総 KIT 量に対するリン酸化 KIT 量について、投与前との比較で50%以上の減少を示した症例は8頭であった。

表2 トセラニブの各種キナーゼ活性に対する阻害作用

薬剤	Ki (μM)				リン酸化抑制濃度 (IC ₅₀ , μM)		
	EGFR ¹⁾	PDGFR ²⁾	FGFR-1 ³⁾	VEGFR-2 ⁴⁾	PDGFR ²⁾	SCFR ⁵⁾	VEGFR-2 ⁴⁾
トセラニブ	10	0.005	0.5	0.006	0.01	0.05	0.03

- 1) EGFR：上皮成長因子受容体、IC₅₀を測定。
 2) PDGFR：血小板由来成長因子受容体 (PDGFR-βを用いた)
 3) FGFR-1：線維芽細胞増殖因子受容体-1
 4) VEGFR-2：血管内皮増殖因子受容体-2 (Flk-1)
 5) SCFR：幹細胞因子受容体 (KIT)

表3 トセラニブのKITでのリン酸化抑制濃度

薬剤	リン酸化抑制濃度 (IC ₅₀ , μM)			
	野生型	JM点突然変異型	JM ITD型	触媒領域点突然変異型
トセラニブ	0.01	0.01	0.01~0.1	0.25~0.5

また、ITDが認められた症例は36% (14頭中5頭) であった。なお投与前のKITの発現は腫瘍グレードⅡ (6頭中1頭) より腫瘍グレードⅢ (8頭中4頭) の方が高く、またリン酸化されたKITの発現も腫瘍グレードⅢの方が高い頻度で認められた。

トセラニブの特長

国内で承認されている分子標的治療薬には抗体薬と小分子薬の二つに大きく分かれ、パラディア[®]錠は後者の小分子薬に分類される。その中でもパラディア[®]錠はマルチターゲット型受容体型チロシンキナーゼ阻害剤であり、PDGFR、VEGFR-2、KITの複数のチロシンキナーゼを標的とする。

ヒト医療においても、同様にマルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤として承認されている人用医薬品には、スニチニブ (スーテント[®]カプセル、ファイザー株式会社) やダサチニブ (スプリセル[®]錠、プリストル・マイヤーズ株式会社) などがある。スニチニブはVEGFR、PDGFR、KIT、FLT3などが、ダサチニブはSRCファミリーキナーゼ、BCR-ABL、KIT、PDGFβ受容体、EPHA2受容体などが標的分子となっており、それぞれ適応疾患に対して抗腫瘍効果を有している^{16,17)}。

増殖シグナル伝達を、複数の受容

体型チロシンキナーゼを介してターゲットとし、肥満細胞腫での抗腫瘍効果をもつことは、パラディア[®]錠の最もユニークな特長である。

臨床成績^{2,3,18)}

PatnaikグレードⅡまたはⅢの再発した犬の肥満細胞腫におけるパラディア[®]錠の有効性および安全性 (マスキング相) を検討するため、農林水産省令第75号「動物用医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP省令)」に従って国内臨床試験を、VICH (International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicine Products) のガイドライン「VICH GL9-Good Clinical Practice Final Guidance for Industry #85 (2001)」に従って、米国での国内臨床試験をそれぞれ実施した。

国外においてはさらにパラディア[®]錠の有用性を検討するため、飼い主の同意が得られた場合には、対照群の全症例およびパラディア[®]錠で進行が認められなかった症例を対象として、6週間のマスキング相を終了後、全症例にパラディア[®]錠を投与する相 (オープン相) を実施した。

1. 国内臨床試験および国外臨床試験マスキング相治験薬および試験設定

本試験はプラセボを用いた盲検無作為化多施設試験であり、パラディ

ア群にはパラディア[®]錠を (トセラニブとして開始用量：3.25mg/kgを隔日投与) を、対照群にはプラセボ錠 (パラディア群で同体重の症例が投与されるのと同じ錠剤数を開始用量とする) を、それぞれ投与するものとし、実施施設内の腫瘍分類グレード別に供試順に1:1の割合で割り付けた。試験0日はいずれかの治験薬を初回投与した日とした。供試症例の腫瘍の評価 (測定) は投与開始後3および6週 (Day21および42) に実施し、腫瘍縮小効果はDay42あるいは最終来院時 (Day42より前に試験から脱落した場合) の病変評価に基づき判定した。

治験薬の用法・用量については、有害事象が発現した場合、0.5mg/kgごとの減量を行ったが、最低実用量は2.20mg/kg以上とした。体重によって減量ができない場合は、3日に1回の投与に変更するか、週末の休薬を実施した。また投与日に関しても、有害事象が発現した場合、2週間までの休薬を行ってよいものとした。本試験に供試された犬は、腫瘍がPatnaikの組織学分類でグレードⅡあるいはⅢと判定され、かつ少なくとも1回の外科手術を受けた症例とした。なお肥満細胞腫の切除手術は、供試の14日 (国外試験では21日) までに完了していること、外科手術の代替として、1部位に対して光線力学療法あるいは1レジメンの化学療法を実施してもよいことが、選定基準に含まれている。

腫瘍縮小効果の判定の基準について

本試験における主要な評価項目は試験期間中の総合効果 (客観的奏効率) とし、客観的奏効率とは完全奏効 (Complete Response : CR) および部分奏効 (Partial Response : PR) が確認された症例の占める割合とした。また腫瘍の奏効の判定および腫瘍の測定は、犬肥満細胞腫用に改定したRECIST (Response Evaluation

国内初！犬用抗悪性腫瘍剤「パラディア®錠」～マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤～

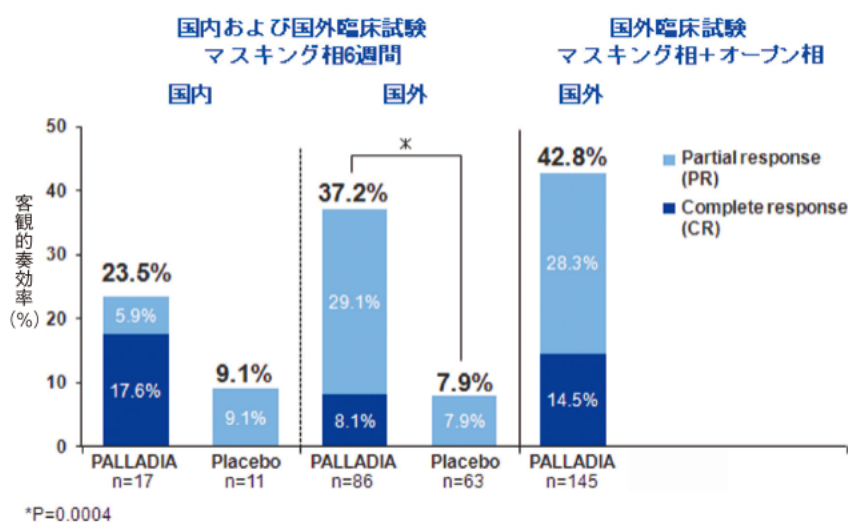


図1 国内および国外の臨床試験における客観的奏効率

表4 国外マスキング相試験における領域リンパ節転移および病理学的グレード別の客観的奏効率

		パラディア群			対照群		
		頭数	客観的奏効率例数	客観的奏効率 (%)	頭数	客観的奏効率例数	客観的奏効率 (%)
全体		86	32	37.2%	63	5	7.9%
リンパ節転移	なし	52	22	42.3%	38	4	10.5%
	あり	34	10	29.4%	25	1	4.0%
腫瘍のグレード	I	0	-	-	2	0	0%
	II	69	25	36.2%	41	5	12.2%
	III	17	7	41.2%	20	0	0%
リンパ節-腫瘍のグレード	なし-I	0	-	-	1	0	0%
	なし-II	44	19	43.2%	27	4	14.8%
	なし-III	8	3	37.5%	10	0	0%
	あり-I	0	-	-	1	0	0%
	あり-II	25	6	24.0%	14	1	7.1%
	あり-III	9	4	44.4%	10	0	0%

各項目と奏効率の間に有意差なし

Criteria In Solid Tumors) ガイドライン (Ver. 1.0) 基準に準拠して実施した。

有効性

国内の試験において、パラディア群の客観的奏効率は23.5%であり、対照群の9.1%と比較して高かったが、統計的に有意差はなかった。また国外マスキング相の試験においてパラディア群の客観的奏効率は37.2%であり、対照群の7.9%と比較して統計的に有意に高かった(図1)。

また、国内試験および国外マスキング相の試験における縮小効果判定の比率は、国内でCR17.6%、PR5.9%、SD (Stable Disease) 23.5%、PD (Progressive Disease) 41.2%、国外でCR8.1%、PR29.1%、SD23.3%、

PD34.9%であった。

要因別の客観的奏効率の解析

薬剤効果(客観的奏効率)に影響を与える可能性のある要因として、領域リンパ節転移および腫瘍の病理学的グレード、c-kit遺伝子変異の有無、試験前の化学療法や放射線療法の有無について、国内外の客観的奏効率の解析を行った。

A. 領域リンパ節転移および腫瘍の病理学的グレードによる影響(国外マスキング相の試験)

領域リンパ節および腫瘍の病理学的グレード別の客観的奏効率の集計を表4に示す。客観的奏効率の群間差には、領域リンパ節転移の有無または腫瘍の病理学的グレードとの間の有意な関連性は認められなかつ

た。また、客観的奏効率と領域リンパ節転移の有無または腫瘍の病理学的グレードとの間に有意な関連性は認められなかった。

B. c-kit遺伝子変異別の客観的奏効率(図2: 国内試験および国外マスキング相の試験)

トセラニブによりKITでのチロシンキナーゼ活性の阻害が認められており、c-kit遺伝子変異の有無について国内外の客観的奏効率の解析を行った。本試験においては、c-kit遺伝子変異の検索用の試料として、スクリーニング時に肥満細胞腫の組織サンプルあるいはパンチ・バイオプシーで2~4mmの病変を採取し、これを検査機関に送付した。

c-kit遺伝子変異陰性症例のパラ

表5 試験前の化学療法および放射線療法の有無による客観的奏効率

試験前の化学療法	パラディア群		試験前の放射線療法	パラディア群	
	国内 (n=17)	国外 (マスキング相) (n=86)		国内 (n=17)	国外 (マスキング相) (n=86)
実施した	25.0% (4/16)	30.8% (12/39)	実施した	20.0% (1/5)	20.0% (1/5)
実施しなかった	0% (0/1)	42.6% (20/47)	実施しなかった	25% (3/12)	38.3% (31/81)
実施症例の割合	94.1%	45.3%	実施症例の割合	29.4%	5.8%

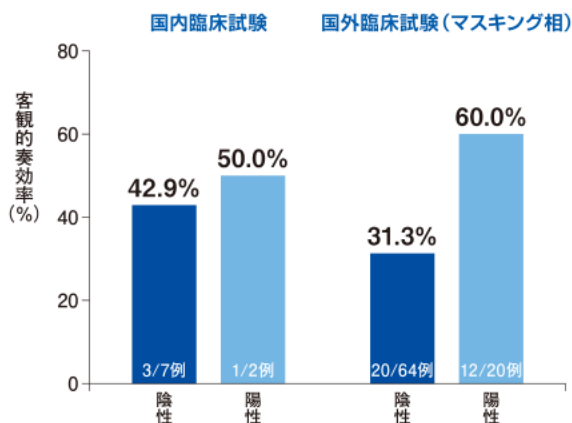


図2 c-kit遺伝子変異別の客観的奏効率

ディア群での奏効率は、国内試験では42.9%、国外マスキング相の試験では31.3%であり、同程度の奏効が認められた。また同群の陽性症例では国内で50.0%、国外で60.0%であり、同程度の奏効が認められ、奏効率は国内と国外でのどちらでも陰性症例より高い傾向が認められた。なお、供試されたc-kit遺伝子変異陽性症例の割合は国内で22.2% (9例中2例)、国外で23.8% (84例中20例)と同等であった。

C. 試験前の化学療法および放射線療法の有無による客観的奏効率 (表5: 国内試験および国外マスキング相の臨床試験)

供試前の外科的切除以外の治療として、化学療法や放射線療法を実施されていた症例は、こうした補助療法を実施していたにもかかわらず再発したか、あるいは再発を繰り返して補助療法が実施されていたと考えられ、したがって本剤投与群の奏効率に影響を与えると推測されるため、国内外の客観的奏効率の解析を行った。

まず、本試験への供試前に化学療

法を実施していた症例について、国外マスキング相の試験においては、供試前に化学療法を実施しなかったパラディア群では42.6%であり、実施した場合の30.8%よりも、有意差はなかったものの高い奏効率が認められた。

供試前の化学療法実施率において、国内では約94%、国外では約45%と約2倍の差があった。また実施していた症例については、パラディア群の国内外の奏効率が同程度であった (国内25.0%、国外30.8%)。これらのことから、化学療法の実施率が国内外で同程度であれば、本剤投与群の奏効率に国内外での差 (国内23.5%、国外37.2%) は生じなかったと考えられ、なおかつ国外試験の成績を国内での臨床に外挿できると考えられる。

同様に、供試前に放射線療法を実施していた症例について、国内試験および国外マスキング相の試験においてパラディア群の奏効率はいずれも20.0%であったのに対して、放射線療法を実施しなかった症例では国内25.0%、国外38.3%と比較的高い

傾向にあった。

供試前の放射線療法実施率においても、国内では約30%、国外では約6%と割合が異なっており、また本剤投与群での放射線療法での奏効率が国内外で同程度であることより、実施率が国内外で同程度であれば、本剤投与群の奏効率に国内外での差は生じなかったと考えられ、なおかつ国外試験の成績を国内での臨床に外挿できると考えられる。

2. 国外臨床試験オープン相

国外では、マスキング相6週間の終了時に、パラディア群または対照群においてCR、PR、SDと評価された症例およびプラセボ群でPDと評価された症例のうち、飼い主が試験の継続を希望した症例がオープン相に参加し、パラディア®錠の投与を継続または開始した。マスキング相およびオープン相を合わせて、少なくとも1回以上パラディア®錠を投与された症例は145例 (パラディア群87頭、対照群58頭)であった。有効性 (国外マスキング相+オープン相)

● 国外の試験においてマスキング相とオープン相を通して得られた奏効率 (CR+PR) は145例中62例の42.8% (CR: 21例、PR: 41例)であった (図1)。この62例の奏効期間 (CR/PRを示した最初の日からPD/死亡まで)の中央値は12.0週であった。

● 最低でも10週にわたってSDを保持した症例、および本剤の投与開始後にCRまたはPRと判定された症例を、病勢コントロール (biological response) が有効であったと評価した場合、その割合

国内初！犬用抗悪性腫瘍剤「パラディア®錠」～マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤～

表6 ビーグル犬にトセラニブとして3.25mg/kgで2日に1回、7回経口投与した際の薬物動態学的パラメータ

投与回数	実際の投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL) ¹⁾	C _{min} (ng/mL) ¹⁾	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL) ¹⁾	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr) ²⁾
初回投与後	2.59~3.35	86.1 ± 21.5	12.7 ± 6.0	1830 ± 510	5.3 ± 1.6	16.4 ± 3.6
7回目投与後	2.53~3.33	108 ± 41	18.7 ± 8.3	2640 ± 940	6.2 ± 2.6	17.2 ± 3.9

薬物動態学的パラメータ：算術平均値±標準偏差

1) 体重で補正し目標投与量3.25mg/kgあたりに標準化

2) 投与8~48時間後の消失速度から算出

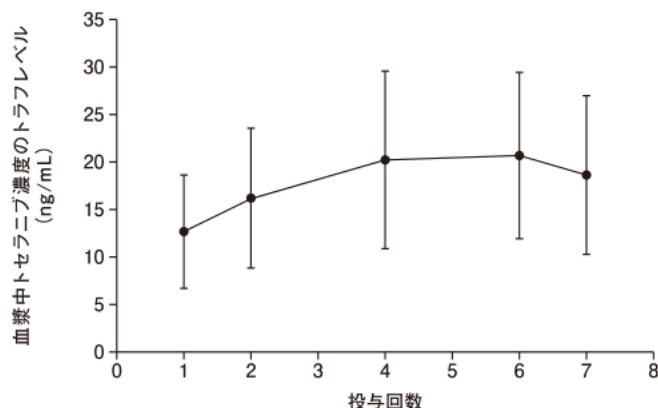


図3 トラフレベルの推移（反復経口投与時）

イヌにトセラニブ3.25 mg/kgで1日1回、1日おきに7回反復経口投与した際の、各投与48時間後の血漿中トセラニブ濃度トラフレベルの推移 [n=11 (7回目投与後のみn=10)、平均値±標準偏差、体重で補正し目標投与量3.25 mg/kgあたりに標準化]

は59.5% (131例中78例)であった。また、c-kit遺伝子変異別の病勢コントロール率では、変異が陽性であった症例 (82.1%)の方が陰性の症例 (54.5%)より有意に高いコントロール率を示した。

- 本剤を投与した145頭における無増悪期間（本剤投与開始日/マスキング相の終了日からPD/死亡まで）の中央値は11.9週であった。また、本剤投与期間の平均値は143.5日、中央値は68日であった。
- マスキング相でプラセボ錠を投与され、オープン相へ参加した49頭のうち、10週以上のSDまたは客観的奏効 (CRあるいはPR)を示したのは35頭 (71.4%)であった。

薬物動態^{2,3}

1. 血中濃度

単回投与

ビーグル犬8頭にトセラニブ3.25mg/kgで単回経口投与した時、最高血漿中濃度 (C_{max}) は68.6ng/mL、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-∞}) は1777ng·hr/mL、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は7.0時間、半減期 (t_{1/2}) は17.1時間であった。ま

た生物学的利用率は76.9%であった。なお、薬物動態学的パラメータにおいて雌雄間に差は認められなかった。

反復投与

ビーグル犬11頭にトセラニブ3.25mg/kg、2日に1回、7回反復経口投与した。7回目投与後は初回投与後に比べてC_{max}、トラフレベル (C_{min}) およびAUC_{0-∞}が1.3~1.5倍に増加したが、各投与48時間後のトラフレベルの推移から、投与4回目には定常状態に達すると推測された。したがって、イヌに臨床予定開始量の3.25mg/kgで2日に1回反復経口投与した際に蓄積性はないと考えられた (表6および図3)。

2. タンパク結合率

*in vitro*における [¹⁴C]-トセラニブ (20~500ng/mL) のイヌ血漿タンパク結合率は90.8~93.1%であった。

3. 分布

ビーグル犬8頭に [¹⁴C]-トセラニブを経口投与した時の、投与7日後のトセラニブ相当濃度は、血液を含め、脳、脊髄、脳脊髄液、坐骨神経、滑液および脂肪では定量限界未満 (約11ng/g) であったが、胆汁

で1400ng/g、肝臓で1040ng/gと高い値を示した。また、肺、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、結腸、骨髄、リンパ節および皮膚においても50ng/gを超える値を示したことから、トセラニブは全身に広く分布することが確認された。

4. 代謝・排泄

イヌ肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験から、トセラニブの主要代謝産物は *N*-オキシド体であることが推定された。またビーグル犬8頭に [¹⁴C]-トセラニブを3.25mg/kgで単回経口投与した時、投与7日後までの放射能排泄率は、糞中において91.8%、尿中においては7.2%であり、トセラニブの主要排泄経路は糞中であることが確認された。

5. 食餌の影響

ビーグル犬12頭にトセラニブ3.25mg/kgを単回経口投与した時の、絶食時と非絶食時における血漿中トセラニブ濃度の薬物動態学的パラメータを測定した結果、C_{max}、AUC_{0-∞}、t_{max}、t_{1/2}のいずれにおいても絶食群と非絶食群の間で有意差は認められなかった。したがって、投与時の食餌条件は特に設定されていない。

表 7-1 国内試験において認められた有害事象

有害事象 (全グレード)	国内 (全グレード)		国内 (グレード3または4)	
	パラディア群 (17頭)	対照群 (11頭)	パラディア群 (17頭)	対照群 (11頭)
	10 (58.8%)	4 (36.4%)	—	—
グレード3または4の有害事象	—	—	5 (29.4%)	1 (9.1%)
食欲不振 (食欲減退・低下を含む)	8 (47.1%)	3 (27.2%)	3 (17.6%)	0 (0%)
嘔吐	5 (29.4%)	2 (18.2%)	1 (5.9%)	0 (0%)
下痢・軟便	4 (23.5%)	0 (0%)	1 (下痢・5.9%)	0 (0%)
元気消失	2 (11.8%)	1 (9.1%)	2 (11.8%)	0 (0%)
健康状態の悪化 (起立不能または呼吸困難)	2 (11.8%)	1 (9.1%)	1 (呼吸困難・5.9%)	0 (0%)
浮腫	1 (5.9%)	1 (9.1%)	1 (5.9%)	1 (9.1%)
貧血	1 (5.9%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0 (0%)
高窒素血症	1 (5.9%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0 (0%)
アルブミン値の低下	1 (5.9%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0 (0%)
歩行困難	1 (5.9%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0 (0%)
跛行	0 (0%)	1 (9.1%)	0 (0%)	1 (9.1%)
発熱	0 (0%)	1 (9.1%)	—	—
発赤	0 (0%)	1 (9.1%)	0 (0%)	1 (9.1%)

同じ有害事象が何回観察されたかを問わず、発現頻度は1症例あたり1回として取り扱った。

表 7-2 国外試験において高頻度 (10%以上) に認められた有害事象

	国外試験 (マスキング相)		国外試験 (マスキング相+オープン相)	
	パラディア群 (87頭)	対照群 (64頭)		パラディア錠投与症例 (145頭) / 全グレード
全有害事象	82 (94.3%) [#]	51 (79.7%)	全有害事象	138 (95.2%)
下痢	40 (46.0%) [#]	17 (26.6%)	下痢	85 (58.6%)
食欲不振	34 (39.1%)	20 (31.3%)	食欲不振	72 (49.7%)
元気消失	31 (35.6%)	19 (29.7%)	嘔吐	69 (47.6%)
好中球減少症	29 (33.3%) [#]	1 (1.6%)	元気消失	57 (39.3%)
嘔吐	28 (32.2%)	21 (32.8%)	好中球減少症	45 (31.0%)
跛行	15 (17.2%)	6 (9.4%)	跛行	33 (22.8%)
体重減少	13 (14.9%) [#]	2 (3.1%)	体重減少	31 (21.4%)
不特定の筋骨格障害	10 (11.5%)	4 (6.3%)	検査値の異常	27 (18.6%)
不特定の消化管出血	9 (10.3%) [#]	1 (1.6%)	脱水	22 (15.2%)
			不特定の消化管出血	19 (13.1%)
			そう痒症	18 (12.4%)
			色素沈着	17 (11.7%)
			皮膚炎	16 (11.0%)
			不特定の筋骨格障害	16 (11.0%)

同じ有害事象が何回観察されたかを問わず、発現頻度は1症例あたり1回として取り扱った。
[#] 対照群との間に有意差あり

安全性^{2,3}

評価

治験期間中、治験薬を投与された症例に生じたすべての疾病または症状 (すなわち有害事象) について、重篤度や重症度あるいは転機に関係なくすべてを記録した。本試験において重症度は、National Cancer Institute による Cancer Therapy Evaluation Program の Common Toxicity Criteria (Ver. 2.0) を犬向けに変更した毒性ガイドライン (Canine-Adapted Common Toxicity Criteria : C-ACTC) を用いて毒性をグレード分類した。C-ACTCにない事象については1から4までのグレード (1 : 軽症 (軽度)、2 : 中等症 (中等度)、

3 : 重症 (重度)、4 : 生命を脅かすまたは活動不能に至る有害事象) に分類した。

有害事象

国内試験および国外マスキング相+オープン相の試験において認められた有害事象を表7-1、7-2に示した。

国内試験において、最も多く認められた有害事象は食欲不振 (食欲減退・低下を含む) でありパラディア群の47.1%および対照群の27.2%で認められた。また、グレード3または4の有害事象は、パラディア群の5例 (29.4%) および対照群の1例 (9.1%) で発現していた。食欲不振 (食欲減退・低下を含む、17.6%) および元気消失 (11.8%) がパラデ

ィア群の複数の症例で認められた。国外マスキング相においては、対照群と比較してパラディア群で有意に高い頻度で発現した事象は、下痢、好中球減少症、体重減少、不特定の消化管出血であった。グレード3または4の有害事象は、パラディア群の18例 (20.7%) および対照群の10例 (15.6%) で発現し、群間で発現率に有意な差の認められる事象はなかった。

また、表8-1、8-2には、犬用の毒性基準 (C-ACTC) で定義された臨床検査に関する毒性 (定義のある検査項目 : ヘマトクリット、好中球数、血小板数、アルブミン、クレアチニン、ALT、ビリルビン) について、毒性の発現頻度を示した。

国内初！犬用抗悪性腫瘍剤「パラディア®錠」～マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤～

表8-1 国内試験で認められた C-ACTC に定義された臨床検査に関する毒性

		国内（全グレード）		国内（グレード3または4）	
		パラディア群（17頭）	対照群（11頭）	パラディア群（17頭）	対照群（11頭）
臨床検査項目	血小板数減少	8 (47.1%)	2 (18.2%)	1 (5.9%)	0 (0%)
	ヘマトクリット減少	6 (35.3%)	2 (18.2%)	4 (23.5%)	1 (9.1%)
	ALT 上昇	5 (29.4%)	2 (18.2%)	5 (29.4%)	1 (9.1%)
	好中球数減少	4 (23.5%)	0 (0%)	—	—
	アルブミン低下	2 (11.8%)	2 (18.2%)	1 (5.9%)	0 (0%)
	ビリルビン上昇	1 (5.9%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0 (0%)
	クレアチニン上昇	0 (0%)	1 (9.1%)	—	—

同じ毒性が同一個体で何回確認されたかを問わず、発現頻度は1症例あたり1回として取り扱った。

表8-2 国外試験で認められた C-ACTC に定義された臨床検査に関する毒性

		国外（マスキング相）		国外（マスキング相+オープン相）
		パラディア群（87頭）	対照群（64頭）	パラディア錠投与症例（145頭）
臨床検査項目	好中球数減少	40 (46.0%) [#]	4 (6.3%)	65 (44.8%)
	ALT 上昇	21 (24.1%)	14 (21.9%)	40 (27.6%)
	血小板数減少	21 (24.1%)	13 (20.3%)	41 (28.3%)
	アルブミン低下	11 (12.6%)	5 (7.8%)	41 (28.3%)
	ビリルビン上昇	5 (5.7%)	1 (1.6%)	10 (6.9%)
	クレアチニン上昇	5 (5.7%)	3 (4.7%)	20 (13.8%)
	ヘマトクリット減少	5 (5.7%)	5 (7.8%)	16 (11.0%)

同じ毒性が同一個体で何回確認されたかを問わず、発現頻度は1症例あたり1回として取り扱った。

[#]対照群との間に有意差あり

おわりに

現時点において、肥満細胞腫治療の選択肢としては、外科的切除と放射線治療が最も有効であると言われているが^{19,20,21}、サージカルマージンが確保できない症例や未分化型の

症例では化学療法の実施が重要である。

パラディア®錠は、複数の受容体型チロシンキナーゼの活性を阻害するというそのユニークな薬理作用と共に、犬の肥満細胞腫の治療においてその有効性と安全性が示され、国

内初の犬用悪性腫瘍治療剤として承認された。パラディア®錠は獣医療における革新的な製剤であると同時に、罹患犬とそのオーナーの、健康にかかわる生活の質の向上への貢献も大いに期待される。 □

参考文献

- Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG: Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinarian Pathology*, 21, 469-474 (1984)
- パラディア®錠添付文書
- パラディア®錠申請資料
- Misdorp W: Mast cells and canine mast cell tumours. A review. *Veterinary Quarterly*, 26(4), 156-169 (2004)
- Liao AT, Chien MB, Shenoy N, et al.: Inhibition of constitutively active forms of mutant kit by multitargeted indolinone tyrosine kinase inhibitors. *Blood*, 100 (2), 585-93 (2002)
- Bostock DE: Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *British Veterinary Journal*, 142, 1-19 (1986)
- Finnie JW, Bostock DE: Skin neoplasia in dogs. *Australian Veterinary Journal*, 55, 602-604 (1979)
- Rothwell TLW, Howlett CR, Middleton DJ, et al.: Skin neoplasms of dogs in Sydney. *Australian Veterinary Journal*, 64, 161-164 (1987)
- Brodey RS: Canine and feline neoplasia. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, 14, 3049-354 (1970)
- 多摩獣医臨床研究会編：イヌ・ネコの疾病統計2008年版。インターズー（2010）
- 湯沢聡、ジョセフ シュレンジャー：受容体型チロシンキナーゼ Kit の構造生物学、生化学 80 (2), 94-104 (2008) [25]
- 児玉恵子：肥満細胞腫の化学療法・分子標的薬治療・支持療法。 *Japanese Journal of Veterinary Clinical Oncology*, 2, 24-29 (2006)
- London CA, Galli SJ, Yuuki T, et al.: Spontaneous canine mast cell tumours express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. *Exp. Haematology*, 27, 689-697 (1999)
- Ma Y, Lonley BJ, Wang X, et al.: Clustering of Activating Mutations in c-KIT's Juxtamembrane Coding Region in Canine Mast Cell Neoplasms. *J Invest Dermatol*, 112 (2), 165-170 (1999)
- Zemke D, Yamini B, Yuzbasiyan-Gurkan, et al.: Mutations in the juxtamembrane domain of c-kit are associated with higher grade mast cell tumor in dogs. *Vet Pathol*, 39 (5), 529-535 (2002)
- スーテント®カプセル添付文書
- スプリセル®錠添付文書
- Cheryl A. London, Phyllis B. Malpas, Stacey L. Wood-Follis, et al.: Multi-center, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Study of Oral Toceranib Phosphate (SU11654), a Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, for the Treatment of Dogs with Recurrent (Either Local or Distant) Mast Cell Tumor Following Surgical Excision. *Clin Cancer Res* 2009;15:3856-3865.
- Hahn KA, King GK, Carreras JK: Efficacy of radiation therapy for incompletely resected grade-III mast cell tumors in dogs: 31 cases (1987-1988). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 224 (1), 79-82 (2004)
- Davies DR, Whyatt KM, Jardine JE, et al.: Vinblastine and prednisolone as adjunctive therapy for canine mast cell tumors. *Journal of American Animal Hospital Association*, 40 (2), 124-130 (2004)
- Turrel JM, Kitchell BE, Miller LM, et al.: Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 193 (8), 936-940 (1988)

橋口 順子
Yoriko Hashiguchi

1) ゼエティス・ジャパン(株)
コンパニオンアニマルビジネス統括部
テクニカルサービス 獣医師
〒151-0053
東京都渋谷区代々木3-22-7
新宿文化クイントビル14階