

悪性腫瘍罹患犬におけるサリドマイドの第Ⅰ・Ⅱ相試験

○小嶋 富貴子¹⁾, 小林 哲也¹⁾, 深澤 依里¹⁾, 中野 優子¹⁾, 金久保 佳代¹⁾, 白石 陽造²⁾

1) 日本小動物がんセンター, 2) 日本小動物医療センター

【はじめに】サリドマイドは、血管新生阻害および抗悪液質作用を有する薬剤としてヒトの悪性腫瘍の治療に用いられている。本研究では、悪性腫瘍罹患犬におけるサリドマイドの第Ⅰ・Ⅱ相試験および投与中の体重変動率について調査した。

【方法】2004年10月～2010年8月に日本小動物医療センター附属日本小動物がんセンターに来院し、悪性腫瘍と診断され7日間以上サリドマイドを処方された犬111例を調査した。サリドマイドはメキシコ製サリドマイド (Talizer) を使用し、1日1回、就寝前服用を指示した。初期薬用量は5mg/kgとし、その後、臨床上問題となる有害事象を認めない場合10mg/kgに増量した。有害事象として臨床徴候および血液毒性を調査した。臨床徴候は問診および身体検査所見で評価し、血液毒性は、Ht、Hb、好中球数、血小板数、ALB、ALP、ALT、Ca、Glu、Cre、T. Bil の11項目を VCOG-CTCAE に則って評価した。血液検査は投与開始から7、14、28日、その後は原則的に1ヵ月毎に実施し、投与前と比較し Grade が2段階以上変化した項目を評価した。化学療法投与例では好中球数および血小板数を評価対象外とした。また、投与から1、3、6ヵ月後の体重を測定し投与前の体重との変動率を評価した。

【結果】悪性腫瘍の内訳は乳癌17例、血管肉腫16例、悪性黒色腫13例、骨肉腫8例、肝細胞癌7例、腺癌6例、甲状腺癌6例、扁平上皮癌5例、軟部組織肉腫4例、その他29例であった。併用された抗腫瘍治療の内訳は、化学療法19例、外科4例、放射線治療2例であった。サリドマイド投与期間の中央値は70日間(7～1205日)であった。93例は初期用量を5mg/kg(3.8～7.4mg/kg)から開始し、その後増量されなかった例は11例(12.0%)、休薬例は16例(17.4%)であった。有害事象は111例で評価され、食欲低下(27.9%)、嗜眠(15.3%)、嘔吐(11.7%)、下痢(7.2%)、ふらつき(6.3%)、ふるえ(5.4%)などが認められた。血液毒性はHtおよびHbが75例、好中球数および血小板数60例、血液化学検査が67例で評価され、Ht減少(4.0%)、Hb減少(9.3%)、血小板数減少(5.0%)、ALP上昇(6.0%)、ALT上昇(23.9%)、Glu低下(3.0%)、T.BIL上昇(1.5%)が認められた。1、3、6ヵ月後の平均および中央体重変動率は、それぞれ100.2%および100.0%(48例)、103.1%および102.5%(36例)、101.0%および100.6%(18例)であった。

【考察】減薬や休薬の原因として嗜眠が最も多かったが、サリドマイドを就寝前に投薬することで日中のQOLを維持できる症例が大部分であった。ただし、嗜眠の程度には個体差があるため、初期薬用量は5mg/kgから開始する方がよいと感じた。有害事象には腫瘍の進行や併用治療による影響も含める必要があるため、サリドマイドによって引き起こされた事象より結果が高く見積もられた可能性がある。特に血液毒性で最も多く認められたALT上昇の原因は、肝細胞癌や転移性病変の進行、あるいはステロイド剤の影響も含まれているため、今回の結果の解釈には注意が必要である。サリドマイドの抗悪液質作用を体重変動率のみで評価することは難しいが、今回の結果からサリドマイドには悪性腫瘍罹患犬の体重減少抑制作用を有する可能性が示唆された。