

□文献紹介□

固形癌患者を対象とした経口免疫調整薬インドキシモドとドセタキセルの併用療法の第Ⅰ相試験

生体内でL-トリプトファンをL-キヌレニンに変換する酵素であるIDO[indoleamine-(2,3)-dioxygenase]は、さまざまな癌で発現していることが知られている。L-トリプトファンの局所的枯渇はT細胞の抑制やTregの誘導による抗腫瘍免疫抑制状態を作り出すことが明らかになっている。本試験において用いられたインドキシモドはIDO経路阻害薬であり、前臨床試験では乳癌モデルマウスに対して化学療法と併用することで相乗効果が得られた。本試験はドセタキセルとインドキシモドの併用療法における安全性を検討するために計画された。

試験デザインとしては、ドセタキセルを3週おきに60 mg/m²から75 mg/m²への増量、インドキシモドは300 mg 分2より2,000 mg 分2まで増量する5つのコホートでの3+3試験であり、至適投与量を決定するため用量制限毒性を評価し、副次的に血中薬物濃度を測定した。

27人の患者に投与し、22人の患者で評価することができた。DLT(用量制限毒性)としてGrade 3の脱水、低血圧、粘膜炎、Grade 5の腸炎を認めた。これらの結果より、第Ⅱ相試験の推奨量はドセタキセル

75 mg/m²、インドキシモド1,200 mg 分2であることが示された。そのほか、副作用の頻度が高かった有害事象は倦怠感(58.6%)、貧血(51.7%)、高血糖(48.3%)、感染(44.8%)、吐き気(41.4%)であった。有効性に関しては、4人(乳癌2人、非小細胞癌1人、甲状腺癌1人)に部分奏効を認め、1人は6か月以上、9人は6か月未満であるが安定していた。8人は進行した。また乳癌患者4人、非小細胞癌2人、胸腺癌1人には腫瘍縮小効果も認めた。

今回の試験を通して、インドキシモドとドセタキセルの併用療法で予期される有害事象や薬物動態の相互作用は許容範囲内であると考えられた。また、特にこれまでに治療歴のある固形癌患者に有効であった。

Soliman HH, et al: A first in man phase I trial of the oral immunomodulator, indoximod, combined with docetaxel in patients with metastatic solid tumors. *Oncotarget* 5:8136-8146, 2014

(慶應義塾大学 椎山 理恵)