

当院におけるSQAPの 使用経験

○圓尾拓也 西山優太 根本有希 佐原弘益

麻布大学附属動物病院
高度先端獣医療研究室

COI

- 寄付講座所属（株式会社エム・ティー・スリー）
- 試薬の提供

当院におけるSQAPの使用

- 2009年 犬（5頭）のケースレポート（SQAP 5日連日投与）
Yoshioka C, Maruo T, Nishiyama U, Hosaka S, Fukuyama Y and Sahara H
(2020): Sulfoquinovosyl Acyl Panediol (SQAP) as a Radiation Sensitizer for
Dogs with Tumors: A Pilot Study. 麻布大学雑誌 31: 53-59
- 2017年 20例（SQAP照射直前投与）で使用
猫の口腔SCCのケースレポート（SQAP照射直前投与）
神奈川県獣医師会学術集会
- 2019年 寄付講座：3+3デザイン（SQAP照射直前投与）
鼻腔腫瘍の治験

当院におけるSQAPの使用

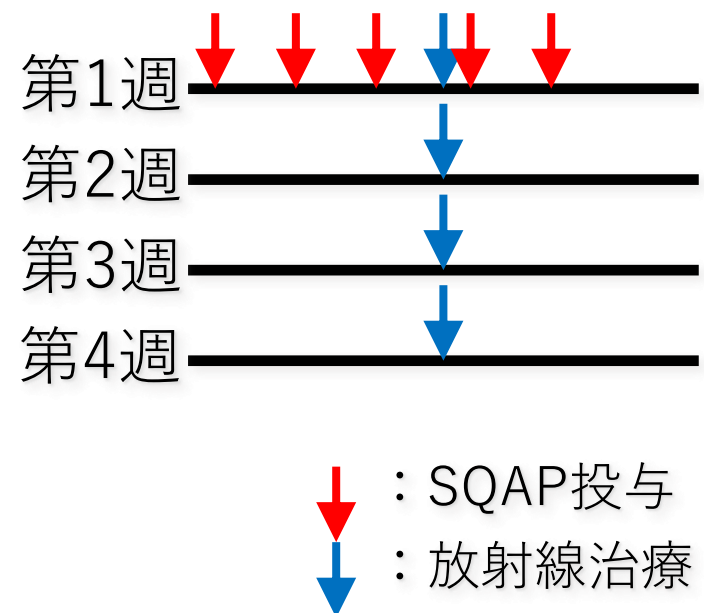
- 2009年 犬（5頭）のケースレポート（SQAP 5日連日投与）
Yoshioka C, Maruo T, Nishiyama U, Hosaka S, Fukuyama Y and Sahara H
(2020): Sulfoquinovosyl Acyl Panediol (SQAP) as a Radiation Sensitizer for
Dogs with Tumors: A Pilot Study. 麻布大学雑誌 31: 53-59
- 2017年 20例（SQAP照射直前投与）で使用
猫の口腔SCCのケースレポート（SQAP照射直前投与）
神奈川県獣医師会学術集会
- 2019年 寄付講座：3+3デザイン（SQAP照射直前投与）
鼻腔腫瘍の治験

背景と目的

- 背景
 - 正常ビーグル（5頭）で安全を確認
 - 臨床例でのSQAPの有効性不明
 - 急性障害、晩発障害の詳細不明
- 目的
 - 症例におけるSQAPの安全性を確認
 - 有効性の確認

治療プロトコール

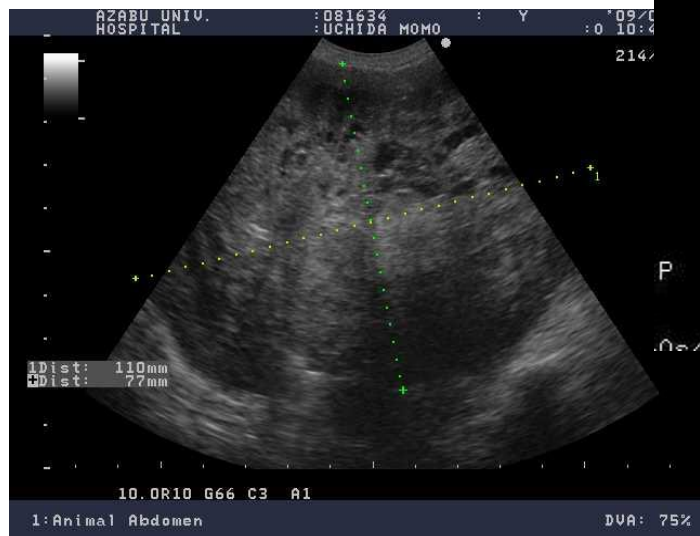
- 放射線治療
 - 週1回合計4回照射
- SQAP投与
 - 初回の放射線治療前
 - 5日連日 4mg/kgを2時間かけて点滴静注
 - 4日目に放射線治療



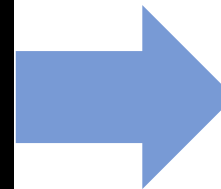
照射結果まとめ

	症例 1	症例2	症例3	症例4	症例5
	血管周皮腫	甲状腺癌	軟部組織肉腫	血管肉腫	脂肪肉腫
総線量	32Gy	32Gy	28Gy	24Gy	32Gy
反応	SD	SD	SD	PR	PR
放射線障害	脱毛・色素沈着 (Grade 1)	なし	結膜炎 (Grade 1)	なし	なし
SQAPの 副作用	血管確保困難	血管確保困難	血管確保困難	血管確保困難 一時的な跛行	一時的な跛行
生存期間	13ヵ月	36ヵ月	3ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
死亡原因	局所	局所	遠隔転移	遠隔転移	遠隔転移

症例1 血管周皮腫 T4N_xM0



照射前



照射1ヶ月後

症例1 放射線障害



照射前

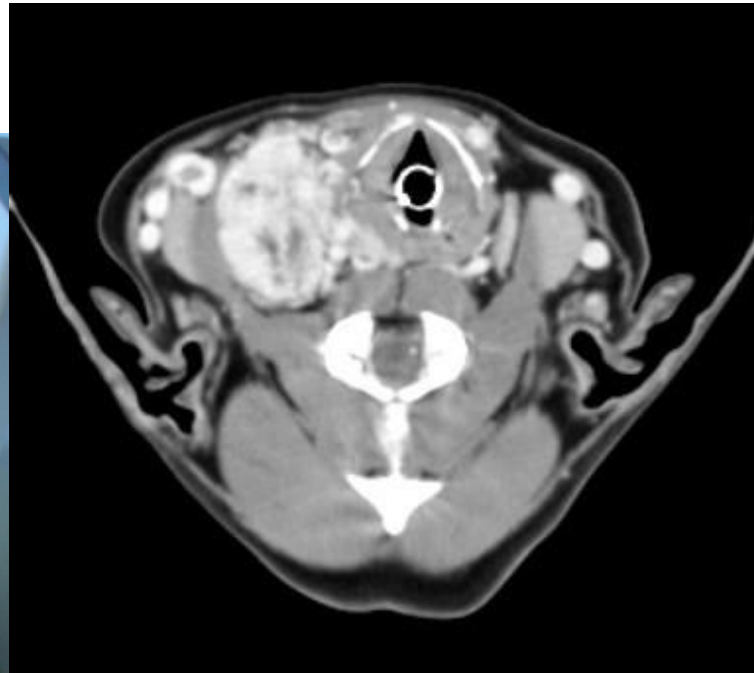


照射1ヵ月後

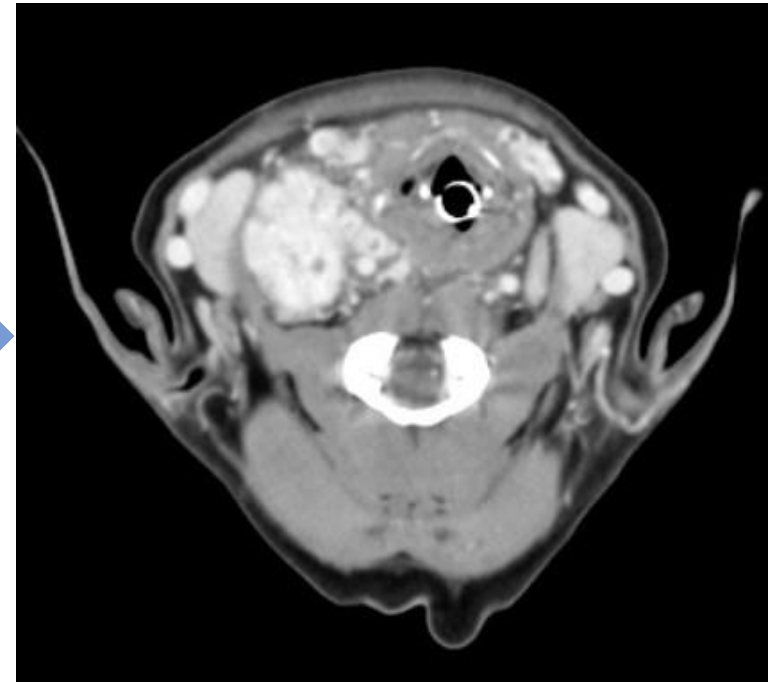
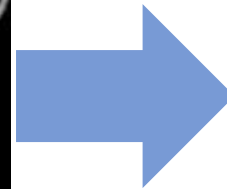
放射線障害VRTOG 分類

Grade 1	脱毛・色素沈着
Grade 2	びらん
Grade 3	潰瘍

症例2 甲状腺癌 T3bN0M0



照射前



照射1ヶ月後

考察

- 放射線障害は軽度
- 血管損傷に起因する疼痛や血管確保困難
- 生存期間延長が示唆

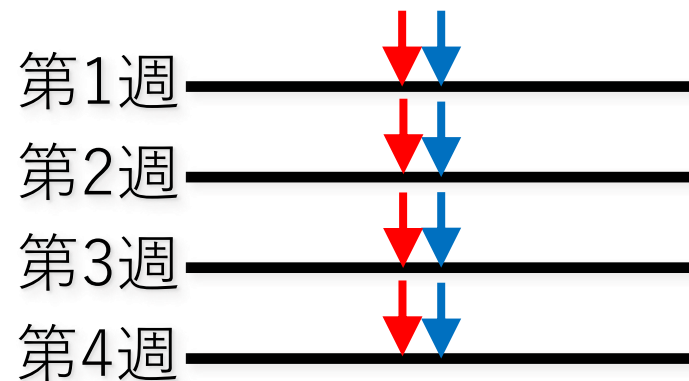
	症例 1	症例2	症例3	症例4	症例5
放射線障害	脱毛・色素沈着 (Grade 1)	なし	結膜炎 (Grade 1)	なし	なし
SQPAの 副作用	血管確保困難	血管確保困難	血管確保困難	血管確保困難 一時的な跛行	一時的な跛行
生存期間	13ヵ月	36ヵ月	3ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
死亡原因	局所	局所	遠隔転移	遠隔転移	遠隔転移

著効したと思われる猫の口腔SCC

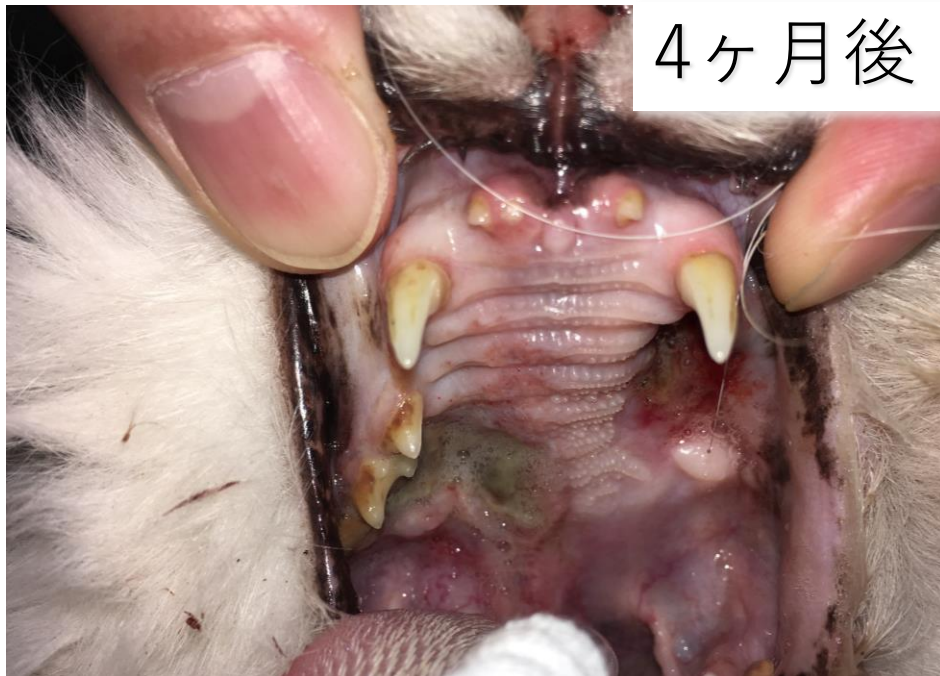
2017 ケース

神奈川県獣医師会学術集会で報告

- 猫、去勢雄、10歳
- 口腔SCC (T3bN0M0)
- SQAP 2-4mg/kg 照射直前投与
- 放射線治療 (35.5Gy/5回/4週)
- 4ヶ月寛解
- 反対側も口腔SCC (T3bN2M1)
- 照射を行なったが1ヶ月後に死亡
- 生存期間は初回照射から6ヶ月

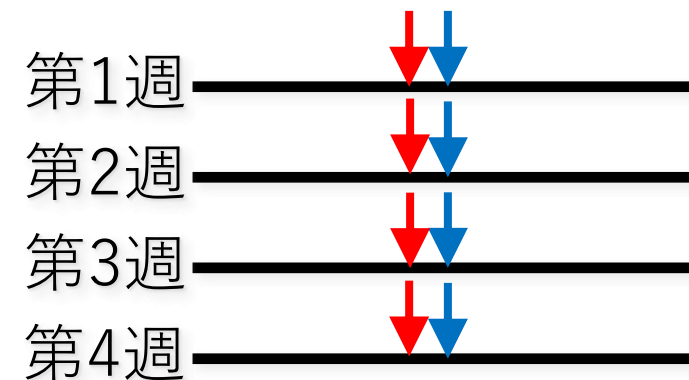


2017 ケース



考察

- 照射ごとにSQAPを投与
- 放射線治療に反応
- 生存期間：6ヶ月
- 猫口腔SCCにSQAPは有効かもしれない



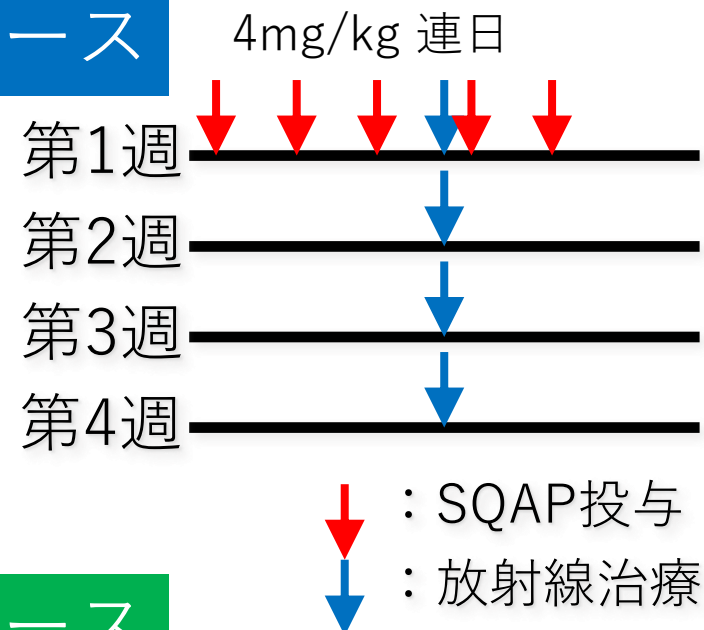
猫口腔SCCは予後不良
生存期間：2ヶ月
放射線治療抵抗性

背景と目的

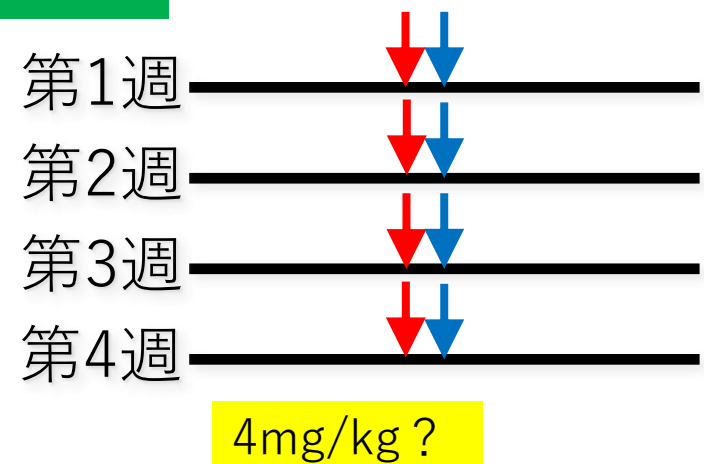
- 背景

- SQAP 5日連日2時間点滴投与（入院にて）
- 緩和照射での入院は受け容れられにくい
- 作用メカニズムから照射の少し前に投与することが好ましい

2009 ケース



2017 ケース

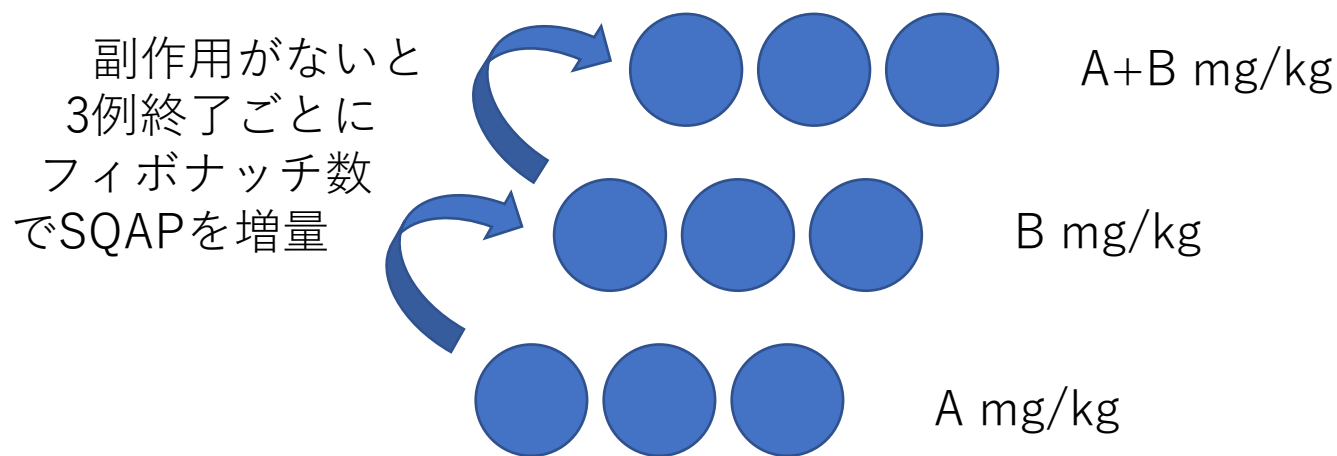


- 目的

- プロトコール変更による投与量を確認
(3+3デザイン)

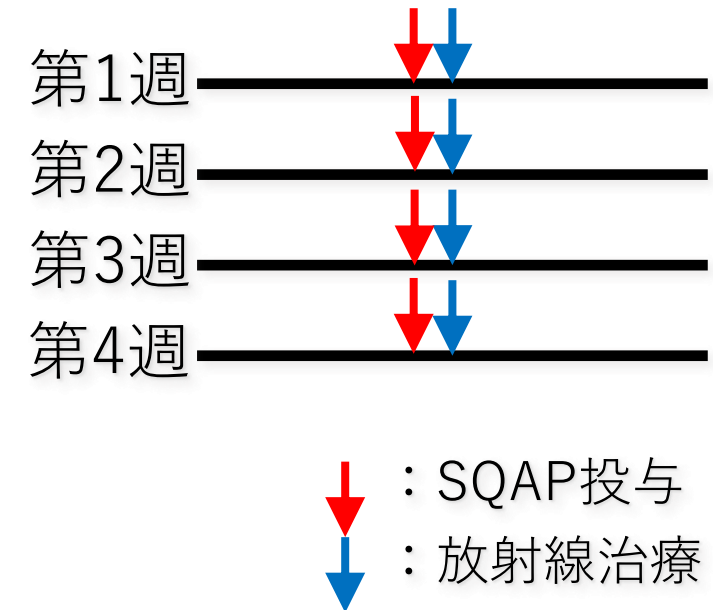
材料と方法

- 期間：2019年4月から7月（治験開始まで）
- 対象：照射症例で同意を得られたもの（犬・猫）
- 方法：3+3デザイン
 - 照射プロトコール
 - 30Gy/4回/4週（犬・猫）
 - 30Gy/5回/2.5週（犬）
 - 4mg/kgから開始
 - 4, 8, 12



SQAPの投与方法

- 麻酔導入直前に数分かけてゆっくり投与



評価方法

- 腫瘍の大きさ
 - 初回と最後の照射で比較
 - cRECIST
- 放射線障害
 - VRTOG
- SQAPの毒性
 - VCOG-CTCAE

成績

犬13頭、猫7頭の計20頭

- 犬

- 鼻腔腫瘍 5頭
- 口腔メラノーマ 2頭
- 刺細胞性エナメル上皮腫 1頭
- 軟部組織肉腫 1頭
- ケモデクトーマ 1頭
- リンパ腫 1頭
- 膀胱移行上皮癌 1頭
- 未分化肉腫（骨盤） 1頭

- 猫

- 鼻腔腫瘍 2頭
- 口腔扁平上皮癌 1頭
- 喉頭扁平上皮癌 1頭
- 胸腺腫 1頭
- 肥満細胞腫 1頭
- リンパ腫 1頭

成績

- 放射線プロトコール

- 30Gy/4回/4週
- 30Gy/5回/2.5週

猫 7, 犬10

犬 3

- SQAPの投与量

- 4mg/kg
- 8mg/kg
- 12mg/kg

猫 3, 犬 8

猫 3, 犬 3

猫 1, 犬 2

- 併用療法

- 手術（照射前4、照射後1）
- 動注化学療法1
- 再照射

犬 5

犬 1

犬 2

成績

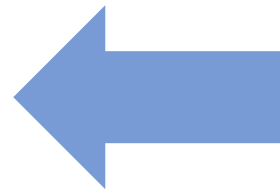
- 腫瘍の反応
 - CR2頭（猫鼻腔リンパ腫、犬鼻腔扁平上皮癌：動注併用）
 - PR3頭（移行上皮癌、犬リンパ腫、犬胸腺腫）
 - SD8頭
 - 判定不能（中止2頭、術後照射4頭）
- 放射線障害
 - 脱毛（2頭、grade 1）
 - 結膜炎（1頭、grade 1）
- SQAPの毒性
 - 静脈炎（1頭、grade 2）

SQAPの毒性

- 投与部位の静脈炎（grade 2, 12mg/kg）1頭
- 2日目：右前肢の浮腫と疼痛に気付く
- 3日目：来院し確認 凝固異常あり
- 4日目：症状改善し退院



FDP 増加
Dダイマー増加
CRP増加

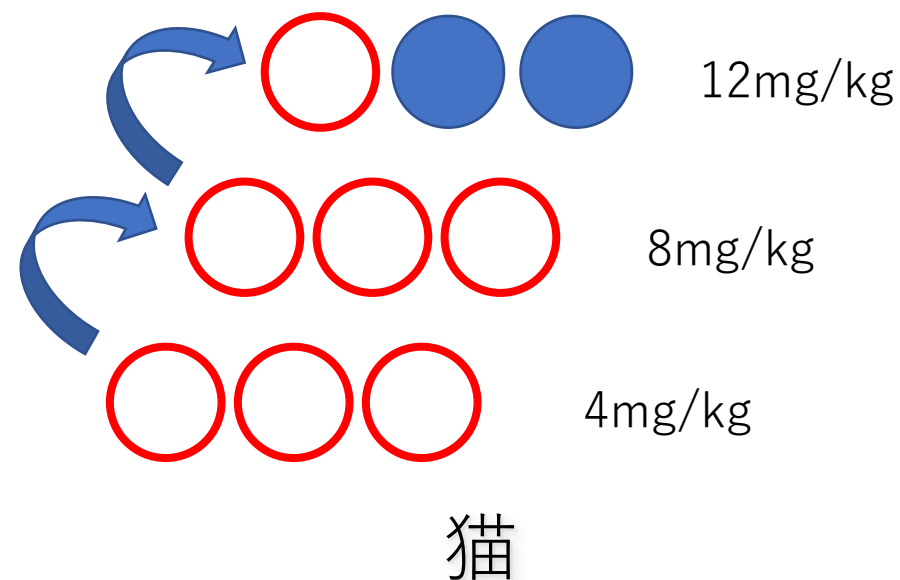
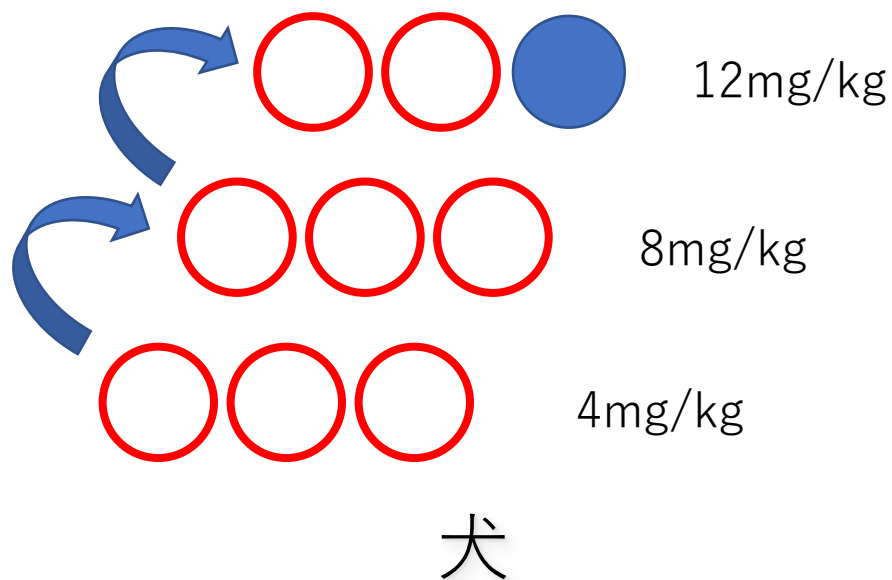


最大投与量について

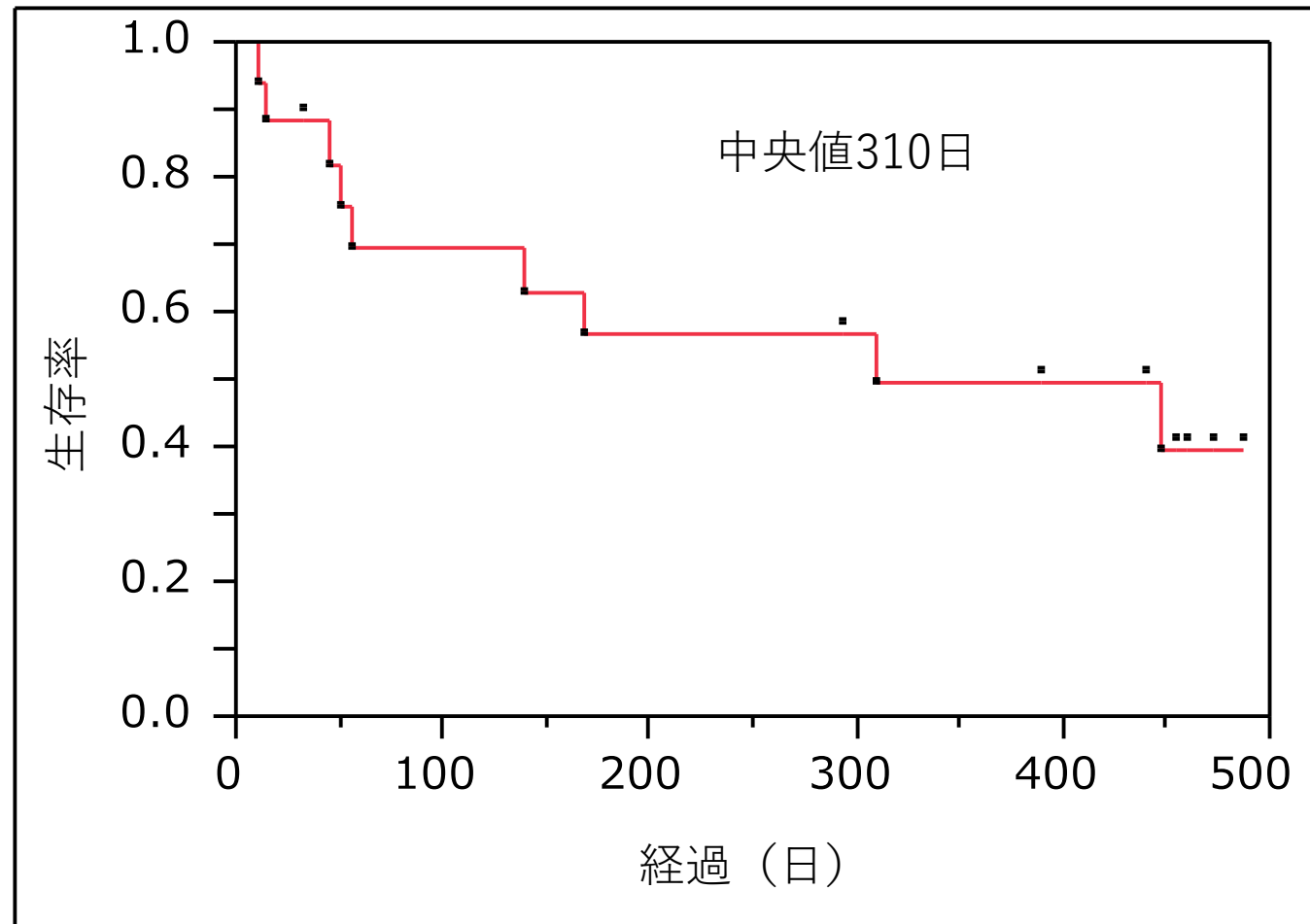
- 8mg/kg（週1回）で安全に実施（犬・猫）
 - 4mg/kgおよび8mg/kgで完了
 - 12mg/kgは検討中

安全性評価

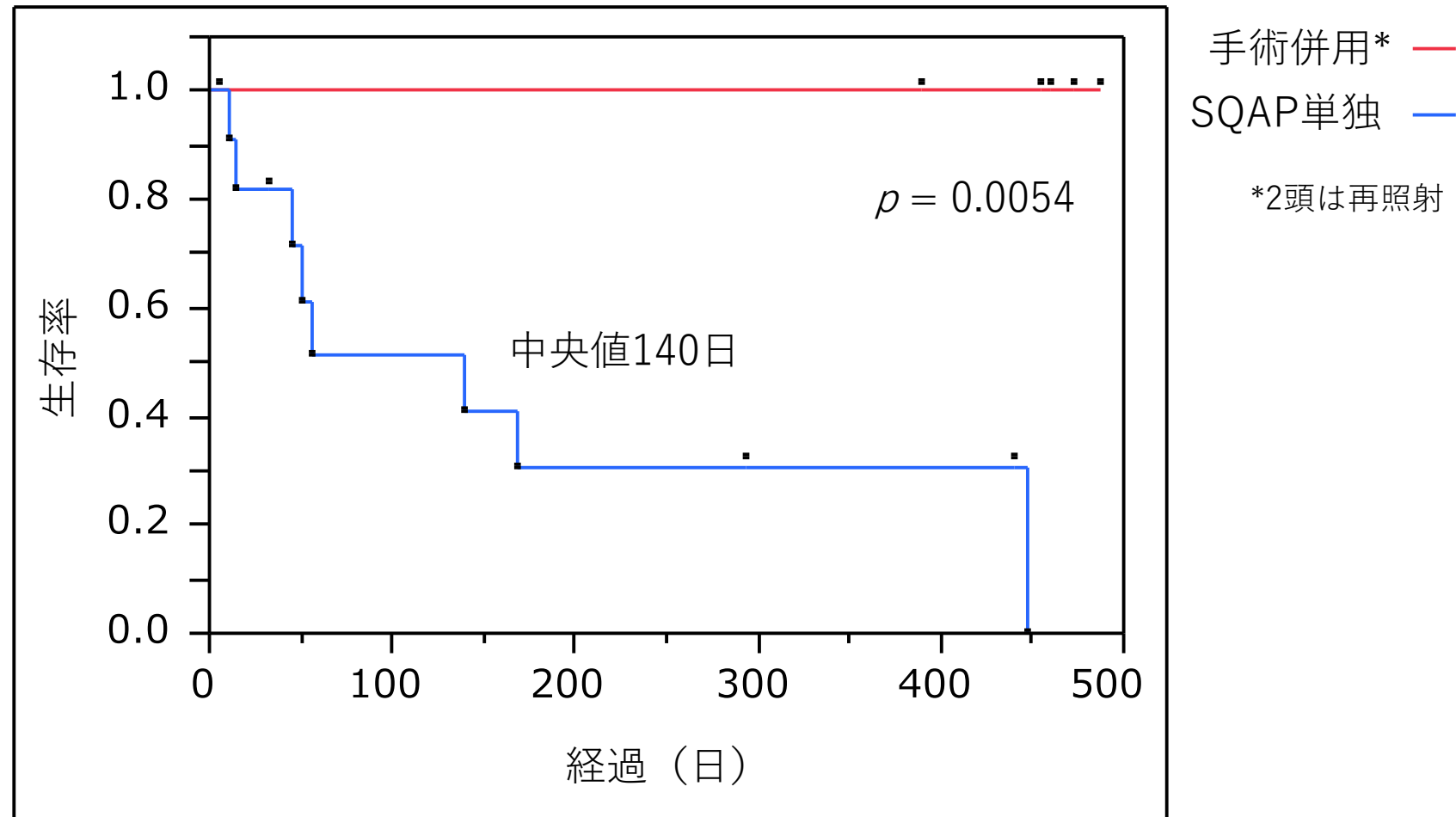
- SQAPの有害事象
- 放射線障害



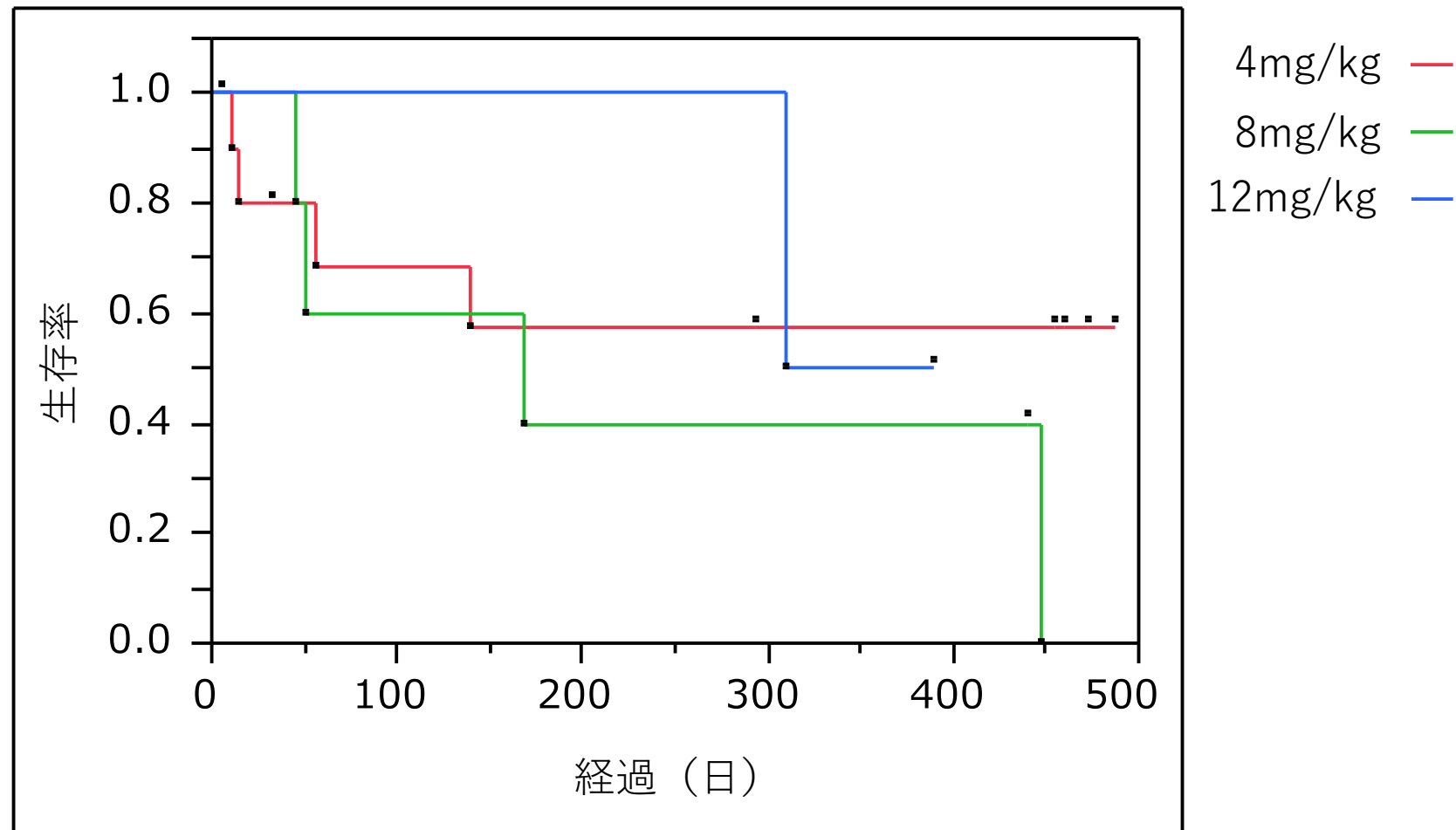
生存期間（全体）



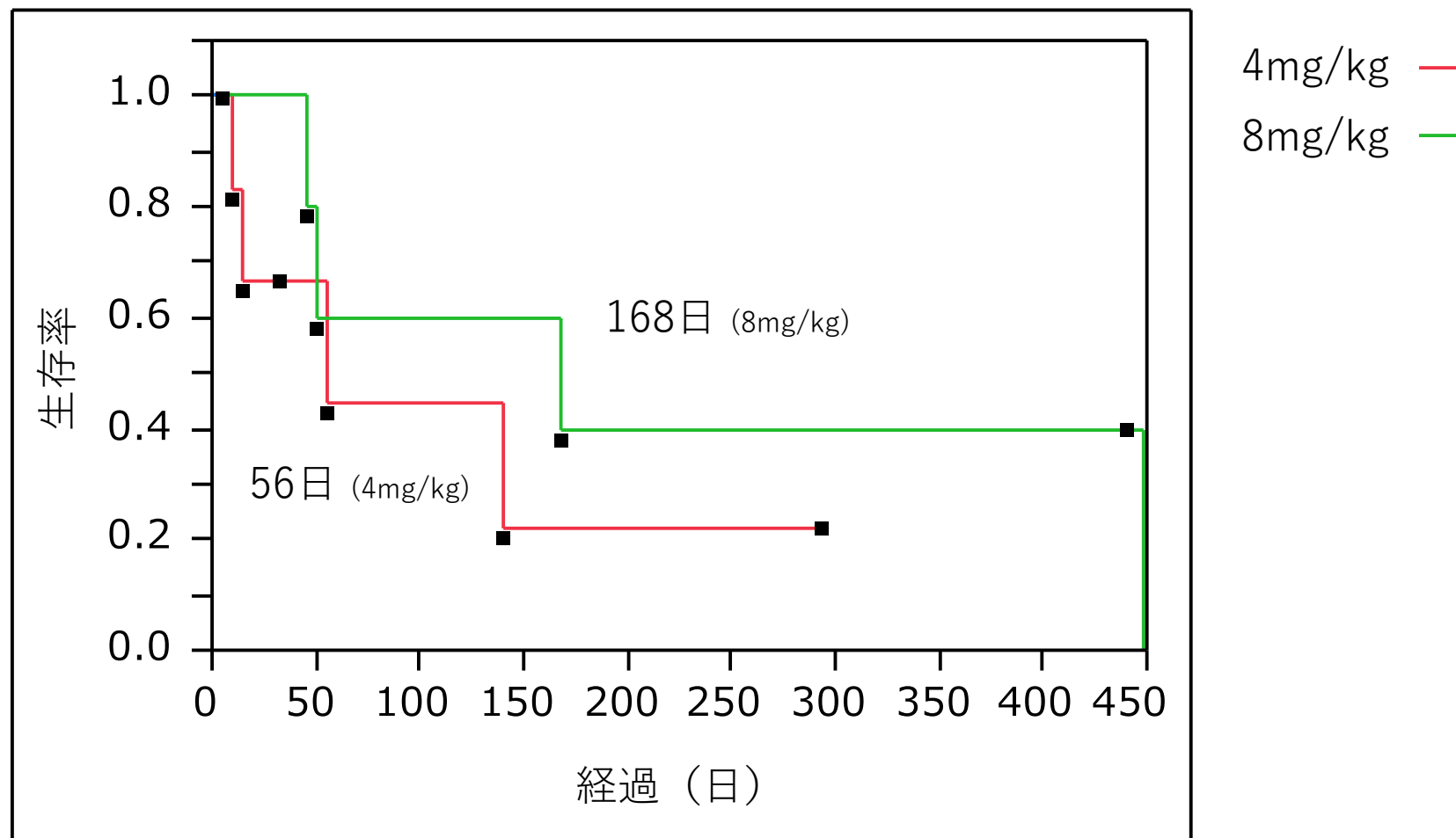
生存期間（全体）：併用の有無



生存期間（全体）：投与量別

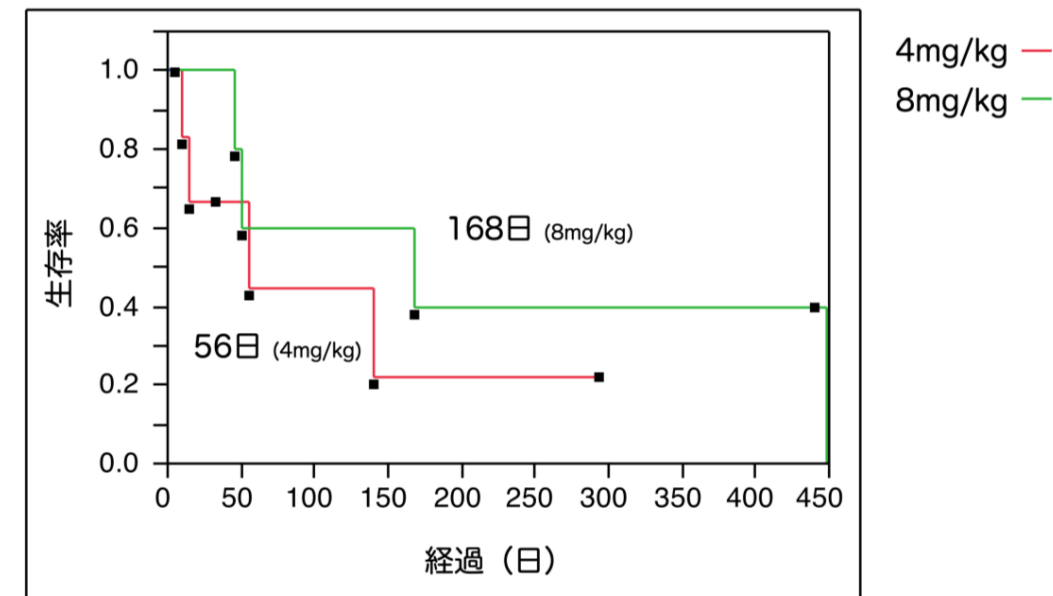


生存期間（SQAP単独）：投与量別



考察

- 5日連日投与：血管痛や留置困難（5頭/5頭、grade 1）
 - 留置針で傷ついた血管内皮に薬剤が接触
- 毎回入れ直す：静脈炎（1頭/20頭、grade 2）
- 放射線障害は軽度（3頭/20頭、grade 1）
- SQAP 8mg/kgは安全（犬・猫）
- 長期生存例が多い可能性
- 効果判定には対照群が必要



静脈炎について 1

ビーグルにおける安全性試験(80mg/kg)

- ・ 溶血
- ・ 血栓形成

- 原液 (SQAP 4mg/mL)
 - ・ 原液 溶血
 - ・ 10倍希釈 溶血 (左)
 - ・ 100倍希釈 溶血なし (右)



溶血がわかるよう希釈した血液を使用

2019 3+3

静脈炎について 2



投与後に肘を曲げたため？ 橈側皮静脈
内に薬剤が滞留



血管内皮細胞を損傷



血栓形成
(凝固系異常)



肘から肢端にかけて全体が浮腫



対策

- ・ 希釈
- ・ ゆっくりIV
- ・ 投与後に屈曲させない、歩かせる
- ・ 投与後生理食塩水でフラッシュ

治療指針

- 放射線治療は薬剤の有無で加減しない
 - SQAP 4mg/kgの併用は安全である
- SQAP: 4～8mg/kgは安全（犬・猫）
 - 5kgで1バイアル（10kg分）の使用が可能
- 状態の悪い症例での使用は要検討
- 可能であればオペ併用が好ましい
- 投与量増加で中央生存期間延長するか不明
長期生存例が増えるか不明

