

ヒト型モノクローナル抗体 huA33 を用いた胃癌治療の臨床研究

坂本 純一¹⁾、織内 昇²⁾、持木 彫人³⁾、浅尾 高行³⁾
松井 隆則⁴⁾、桑野 博行³⁾、遠藤 啓吾²⁾

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科 疫学研究情報管理学講座 ²⁾ 群馬大学 医学部核医学講座
³⁾ 群馬大学 医学部第一外科 ⁴⁾ 県立愛知病院外科・臨床研究検査部

1. はじめに

癌やリウマチなどこれまでの薬剤では十分な治療効果が得られなかった患者に対して、抗体による治療が明確な治療効果を示し、なおかつ副作用も少ないということで注目を集めはじめています。医療の現場においても実際の薬剤としてハーセプチンやリツキシサンなどが使用されていることに加え、多くに抗体医薬の開発が進められている。

殊に、効果の強い既存薬がなく、抗体医薬の期待が高い固型癌領域における開発はめざましく、臨床試験段階にあるプロジェクト数は90以上あるといわれています。

胃癌はわが国における癌死亡の上位を占める疾患であり、その治療成績の向上をはかるため様々な治療が試みられている。しかし進行・再発や腹膜転移をきたした症例の予後はきわめて不良であり、腸閉塞によるイレウスや、腹水貯留を伴う腹膜転移に対しては有効な治療は殆どない。A33抗原はこのような腹膜転移をきたすことが多い低分化型腺癌ともよく反応することから、漿膜浸潤のある胃低分化腺癌症例に対する治療、さらには治療切除胃癌における補助療法としても有効な modality となりうる可能性が考えられている。

本稿ではこの胃癌に対するヒト型モノクローナル抗体 huA33臨床応用の現状を報告するとともに、将来の方向性について述べていきたい。

2. 対象と方法

ヒト型モノクローナル抗体 huA33を 3 mCi の

¹³¹Iによってラベルし、100mlの生理食塩水に溶解し、進行胃癌症例に対して30分かけて点滴静注する。HuA33の抗体量は第1 Cohortで1 mg、第2 Cohortでは2 mg、第3 Cohortでは5 mg、第4 Cohortでは10mgとし、各 Cohort 最低3例、Fibonacci法によるPhase I試験を行った。投与に先立って十分なInformed Consentを書面にて得ることを臨床試験登録の必須条件とする。抗体投与後ガンマカメラによるイメージング、血清中抗体のdosimetryを行い、投与後7~14日目までに、胃切除術を施行。切除摘出標本のex-vivo scanを行い、また癌部、正常部、他臓器の% Injected Dose、腫瘍：正常組織比、また腫瘍：血液比を評価してモノクローナル抗体 huA33の胃癌に対する特異的集積を解析した。

3. 結果

現在までに10例の症例が登録された(表1)。男性6名、女性4名であり年齢の中央値は63歳であった。中分化腺癌が2例、低分化腺癌4例、印環細胞癌が3例、乳頭腺癌が1例ですべてStage III以上の進行癌症例である。全症例において術前に生検を行い、摘出標本とともに免疫組織染色により、A33抗原の局在を検討し、5例において抗原強陽性を確認した。ガンマカメラ(SPECT)画像は1例において確認されたが、¹³¹Iの投与量が3 mCiと少なかったため、鮮明な画像を得ることはできなかった。またex-vivo scanではA33陽性4例において腫瘍画像が描出された(表2、図1)。

表 1 ヒト型モノクローナル抗体 huA33 登録症例

症例 No.	年齢	性別	組織型	ステージ			投与抗体量
				T	N	M	
1.	46	女	por-sig	3	2	0	1 ml
2.	65	女	pro	3	2	0	1 ml
3.	49	男	sig	3	2	0	1 ml
4.	61	男	sig	3	2	0	1 ml
5.	58	男	tub 2	3	2	0	2 ml
6.	70	男	por	3	2	0	2 ml
7.	58	女	sig	4	3	0	2 ml
8.	70	男	pro-tub 2	2	3	0	5 ml
9.	73	男	pro-tub 2	3	2	0	5 ml
10.	53	女	por	3	2	0	5 ml

表 2 生検標本および摘出標本の乳癌組織染色とガンマカメラ、Computed Tomography の画像

症例 No.	生検組織	癌	腸上皮化学	正常部	ガンマカメラ・ イメージング	Computed Tomography
1.	+++	+++	-	-	+	+
2.	++	+++	-	-	-	+
3.	- (腸上皮)	+++	-	-	-	NT
4.	+ (腸上皮)	-	+++	-	-	- (腸上皮)
5.	+ (腸上皮)	-	-	-	-	-
6.	- (腸上皮)	-	+++	-	-	-
7.	+ (腸上皮)	-	++	+ (腸上皮)	+ (腸上皮)	- (腸上皮)
8.	+++	+++	+	-	-	+
9.	-	-	-	-	-	-
10.	++	+++	-	+ (腸上皮)	-	+

表 3 ドーシメトリーの結果と腫瘍 / 血液比、腫瘍 / 非腫瘍比

症例 No.	% ID/g ($\times 10^{-3}$)	腫瘍 / 血液比	腫瘍 / 非腫瘍比
1.	6.94	2.32	5.10
2.	2.91	1.94	3.91
3.	NT	NT	NT
4.	NT	NT	NT
5.	2.25	2.05	2.05
6.	2.29	1.20	1.65
7.	0.70	0.26	0.44
8.	2.58	0.78	0.64
9.	3.75	0.89	2.58
10.	12.20	3.94	2.54

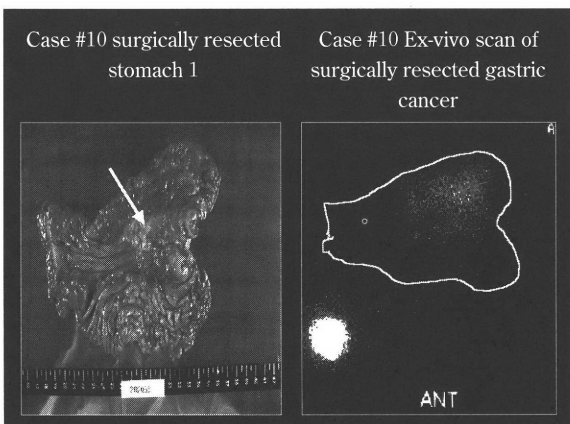


図 1

さらに dosimetry においても抗原陽性症例では、比較的高い% ID 値と1.0以上の腫瘍/血液比、腫瘍/非腫瘍比が確認された(表3)。またラベル抗体投与による副作用は1例において38.0℃のGrade Iの発熱がみられたのみで重篤なものは全く認められなかった。

4. 考察

前回の報告においても述べた通り、ヒト型 A33 抗体を研究者主導型の Investigational New Drug として用いる研究は、わが国では初の試みであり、試験の遂行にあたっては、IRB における十分な審査と患者に対する正確な Informed Consent、また医師による緻密かつ繊細な管理が必要である。今回の Phase I 研究では、抗体投与後1、3、5時間、またその後12時間ごとに血圧・脈拍・体重・呼吸

等の変化をチェックし、さらに血液生化学・末梢血検査を経時的に行い、Grade Iの発熱がみられた1例を除き副作用の発現がないことを確認している。

わが国における¹³¹Iに使用可能量に限界があるため、ガンマカメラにおける鮮明な画像を直接得ることは困難であったが、免疫組織染色による抗体の局在と ex-vivo scan による腫瘍画像、さらに dosimetry の結果はきわめて整合性の高いものであった。ヒト型モノクローナル抗体 huA33が大腸癌に対する Avastin の如く、胃癌の質的診断と治療に有用な modality となる可能性が示唆された。今後はさらに抗体量を増量し、Cohortをあげて Phase I 研究を進めるとともに、HAHA の induction の有無等についても検討を進めていく必要があるものと思われる。

新発売



薬価基準収載

持続性癌疼痛治療剤
創薬・麻薬・指定医薬品

オキシコンチン錠[®]
5mg・10mg・20mg・40mg
塩酸オキシコドン徐放錠 OXYCONTIN[®]Tablets

■「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌」、「原則禁忌」、「使用上の注意」等については添付文書をご参照下さい。

〔資料請求先〕塩野義製薬株式会社 〒541-0045 大阪市中央区道修町 3-1-8

® : オキシコンチンは登録商標です。
® : OXYCONTIN is a Registered Trade Mark



提携
ムンディファーマB.V.
オランダ



シオノギ製薬

2003年7月作成