

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

リウマチや白血病などに対して抗体を用いた治療が治療効果を示すことが明らかになり、様々な分野での開発が進められている。

固形癌の分野においても乳癌に対する Herceptin をはじめとして、近年は大腸癌に対する anti-VEGF である Avastin や anti-EGFR である Erbitux の臨床研究が行われ、有意の効果が報告されている。

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 Taxane や TS-1 などの新規薬剤の開発にも拘らず、進行癌や再発、腹膜転移をきたしている症例の予後は未だ不良で、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状況である。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であ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 Phase I 試験について報告を行う。

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、100 ml 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した。抗体投与後ガンマカメラにイメージング、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13例の症例が登録された(表1)。男性8名、女性5名であり年齢の中央値は65歳であった。中分化腺癌が2例、低分化腺癌7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。全症例につ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、7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、わが国における規制により 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。これに対して ex-vivo scan では A33陽性症例 6例全例において腫瘍画像が描出された(表2、図1A、B)。

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 mg
2.	65	女	pro	3	2	0	1 mg
3.	49	男	sig	3	2	0	1 mg
4.	61	男	sig	3	2	0	1 mg
5.	58	男	tub 2	3	2	0	2 mg
6.	70	男	por	3	2	0	2 mg
7.	58	女	sig	4	3	0	2 mg
8.	70	男	pro-tub 2	2	3	0	5 mg
9.	73	男	pro-tub 2	3	2	0	5 mg
10.	53	女	Por	3	2	0	5 mg
11.	73	男	Por	3	2	0	10 mg
12.	71	男	Por	3	2	0	10 mg
13.	69	女	Por	3	2	0	10 mg

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.	+-	-	-	-	-	-
6.	- (腸上皮)	-	+++	-	-	-
7.	+-	-	++	+-	+-	- (腸上皮)
8.	+++	+++	+	-	-	+
9.	-	-	-	-	-	-
10.	++	+++	-	+-	-	+
11.	++	+++	-	-	+-	+
12.	- (腸上皮)	-	-	-	-	-
13.	+	++	-	+-	-	+

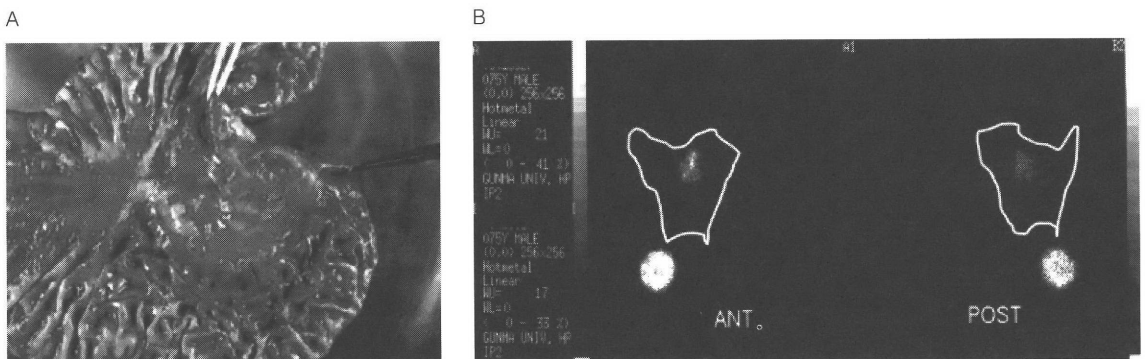


図1 (A) Case #11 surgically resected stomach
 (B) Case #11 Ex-vivo scan of surgically resected gastric cancer

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
11.	8.65	2.47	2.94
12.	1.34	0.67	1.81
13.	3.33	0.52	1.28



図2 Gastric cancer tissue of the resected specimen in Case #11 (paraffin section $\times 40$)

さらに dosimetry においても免疫組織染色で抗原が陽性の症例では、高い% ID 値と腫瘍/血液比、腫瘍/非腫瘍比が確認された(表3、図2)。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あり重篤な毒性は認められていない。

4. 考察

これまでの年次報告において発表したように、ヒト型 A33抗体を胃癌に対して研究者主導型の Investigational New Drug として用いる研究は、世界で初の試みであり、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、また医師による細心の管理を必要とした。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・呼吸等すべての Vital Sign をチェッ

クし、さらに血液生化学・末梢血検査についても経時的に検索を行った。幸い Grade I の発熱がみられた1例を除き、副作用の発現は全くないことが確認されている。

わが国における¹³¹Iの使用が認可されている量が限定されていたため、ガンマカメラにおける鮮明な画像を直接得ることは1症例を除いては不十分であった。ただし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 の結果の整合性はきわめて高く、ヒト型モノクローナル抗体 huA33が大腸癌に対する Avastin や Erbitux の如く、胃癌の質的診断や治療に有用な Agent となりうる可能性が示された。HAHA の induction もなく、胃癌の診断治療に有用な modality のひとつとして今後も Ludwig 癌研究所との共同研究において臨床試験を発展させるべく計画が進められている。