

## 研究の分類・属性

内科系

## 研究の概要

$^{64}\text{Cu}$  標識した抗体 ( $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-抗体) のマイクロドーズ臨床試験を行い、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-抗体/PET イメージング撮像条件の確立と安全性の評価を行う。このことにより、抗体医薬投与後の生体内分布と、標的分子の生体内局在を、画像のみで評価する新技術の確立と臨床応用を目指す。

先行研究として、HER2 陽性乳がん患者に対する  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブのマイクロドーズ臨床試験 (予定症例数 40 症例、登録中) を実施している。既に一部の登録症例において、HER2 陽性乳がんの原発巣、脳転移巣、肺転移巣、リンパ節転移巣などの生体内腫瘍局在を、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブ/PET により、描出することが可能であった。

本研究班では、「HER2 陽性乳がん患者に対する  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブ臨床試験」については、予定症例数を完遂することを目標とし、今後は、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブの腫瘍への取り込みと HER2 タンパク質の腫瘍内局在との一致 (Proof of Concept) などについて検討する。又、偽陽性、偽陰性に関する検出率の評価、又、治療経過中の HER2 タンパク質の変化におけるモニタリングの有効性について検討する。

さらに本研究班では、HER2 陽性乳がんに対する  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブで得られた知見を土台に、他のがん種、他の抗体医薬への、新規分子イメージング技術の応用展開を目標とする。

具体的には、1) HER2 陽性進行胃癌に対する  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブの有用性、2) 進行大腸がんにおける  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-セツキシマブの有用性、3) EGFR 陽性グリオーマにおける  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-セツキシマブの有用性、4) EGFR 陽性 (Basal type) 乳がんにおける  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-セツキシマブの有用性、などについて、新たに臨床試験を開始する。

又、腫瘍特異的な標的分子のみならず、「がん新生血管」の分子イメージングへの応用も検討する。

このような、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-抗体を用いた新規分子イメージング技術は、(1) 早期スクリーニング、(2) 創薬における標的分子阻害の検証 (Proof of Principal)、(3) 抗体医薬を含む治療法の選択のための画像診断、(4) 分子イメージングによる薬物療法の最適化、(5) ドラッグデリバリー研究への応用、(6) 抗体医薬の効果および副作用のマーカー、(7) 単一患者における標的分子の変化のモニタリングへの応用が期待される。日本は海外と比較し PET の普及率が高い背景があり、このことは新技術の国内での臨床応用の可能性が高いことを示す。又、研究成果は、がんの早期発見、非侵襲的な検査法を確立、創薬の推進のための技術向上、個別化医療

の促進と治療成績の向上、その結果、費用対効果の上昇などが期待され、このことは、我が国の医療行政に直結する。

## 研究経費

5,000 千円

## 研究班の組織

田村 研治	乳腺科・腫瘍内科・通院治療室医長	研究全体の統括・臨床試験の推進
片井 均	消化管腫瘍科・科長	臨床試験の推進・臨床検体および臨床情報の提供
山田 康秀	消化管腫瘍科・医長	臨床試験の推進・臨床検体および臨床情報の提供
成田 善孝	脳脊髄腫瘍科・副科長	臨床試験の推進・臨床検体および臨床情報の提供
栗原 宏明	放射線診断科・医員	臨床PET検査の実施と解析

## 研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

$^{64}\text{Cu}$  標識した抗体 ( $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-抗体) のマイクロドーズ臨床試験を行い、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-抗体/PET イメージング撮像条件の確立と安全性の評価を行う。このことにより、抗体医薬投与後の生体内分布と、標的分子の生体内局在を画像のみで評価する新技術の確立と臨床応用を目指す。

第1年次

(到達目標)

1.  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブの「国立がん研究センター中央病院」での製造技術を確立する。
2.  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブ/PET の適切な撮像条件を確立する。
3.  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブ/PET のヒト投与における安全性を確立する。
4.  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブ/PET の優良画像が得られる臓器を特定する。
5. 異時性の HER2 発現量の変化を  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブ/PET でモニタリング可能か否かを検討する。
6. トラスツズマブの治療効果を、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブ/PET で判定できるかを検討する。
7. ヒト腫瘍移植ヌードマウスを用いた系で、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-セツキシマブや、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-ベバシズマブの分子イメージングと標的分子特異性について検討する。

(年次評価時点の実績要点)

$^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブの精製が安定的に「国立がん研究センター中央病院」のサイクロトロンを用いて可

能な体制を構築する。<sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブ/PET の示適撮像条件、有利な対象臓器が特定でき、臨床応用が可能な安全性に関するデータを構築する。HER2 陽性乳がんを対象に、局所の HER2 発現量同定、発現量のモニタリング、治療効果のモニタリングに関する可能な限りの分子イメージング映像を得る。他がん腫や、他抗体への応用（臨床試験）に必要なデータを、ヒト腫瘍移植ヌードマウスを用いた系で再現性を得る。

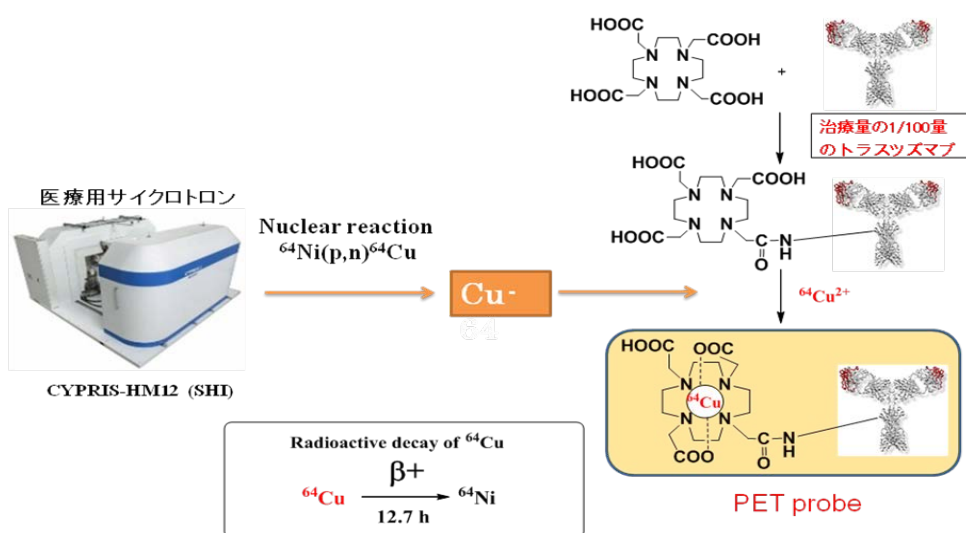
## 研究成果と考察

### 第1年次評価時点

#### 1) <sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブの国立がん研究センター中央病院での製造技術の確立

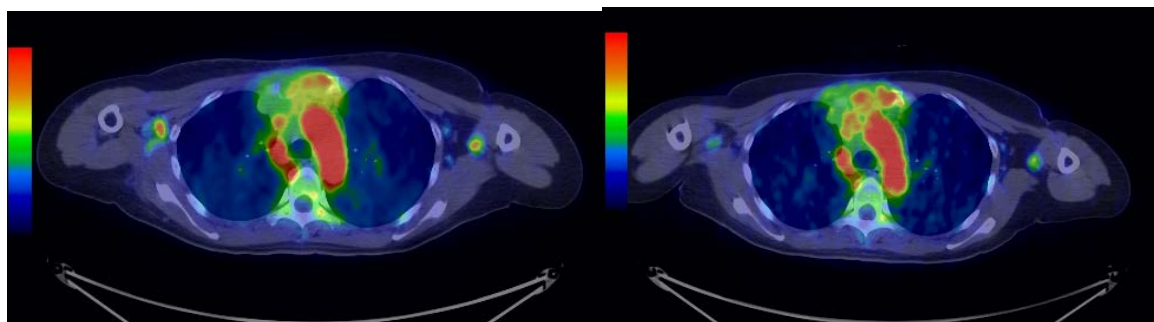
<sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブの製造技術は、国立がん研究センター中央病院内で、ほぼ再現可能となった(図1)。医療用サイクロトロン及び周辺機器を整備した。又、ヒト投与における GMP-grade の精製、臨床管理区域での使用、特殊病棟での管理体制を整備した。

図1 <sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブの製造



#### 2) <sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブ/PET の適切な撮像条件を確立

<sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブ注射 48 時間後において、HER2 陽性乳がん、胸骨転移巣への明瞭な取り込みを認め、大血管への取り込み（バックグラウンド）と区別された。



<sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブ注射 24 時間後

48 時間後

### 3) <sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブ/PET のヒト投与における安全性の確立

表 1 排泄経路：被曝に関する安全性

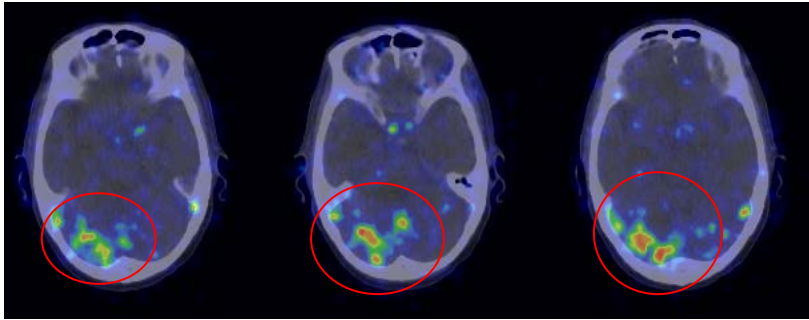
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
当日投与量(MBq)	128.8	128.8	139.1	143.4
検査後 1 m線量率(μSv/h)	8	8	7	10
尿排泄 (MBq)	7.2 (6%ID)	7.2 (6%ID)	2.4 (2%ID)	3.2 (2.2%ID)
翌日 衣類・下着・シーツ	検出限界以下	検出限界以下	検出限界以下	検出限界以下
尿排泄 (MBq)	0.286	0.286	0.302	0.356
翌々日 衣類・下着・シーツ	検出限界以下	検出限界以下	検出限界以下	検出限界以下
尿排泄 (MBq)	0.149	0.149	0.257	0.111

投与後 3 日間の尿中、衣類、下着、シーツなどの被曝線量のモニターの結果、<sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブによる被験者の被曝はごくわずかであった。(表 1) <sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブの被曝は、通常のFDG-PET 1 回分相当であることが明らかとなった。(Cu-64 DOTA trastuzumab : 150MBq IV : 7.5~4.2 mSv、FDG-PET : 350MBq IV : 6.5 mSv) 又、<sup>64</sup>Cuの半減期は12.7hと短く、安全性の面では問題ない。一般病棟、外来での運用の安全性が確立した。

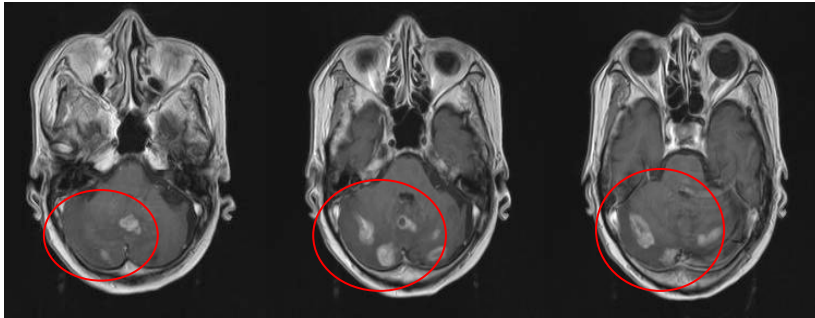
### 4) <sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブ/PET の優良画像が得られる臓器の特定

脳転移巣、乳がん原発巣、肺転移、骨転移巣で再現性のある画像を得た。一方、肝臓転移巣、心臓・大血管の周辺臓器ではバックグラウンドのため描出が困難であった。心臓、肝臓、脾臓、腎臓における<sup>64</sup>Cuの取り込みを経時的に定量が可能であった。<sup>64</sup>Cu-DOTA-トラスツズマブの投与前に、定期治療として治療用量のトラスツズマブの投与が施行されている症例の方が、肝臓への<sup>64</sup>Cuの取り込みが抑制され、標的 (HER2陽性腫瘍) への取り込み、画像化が良好であった。

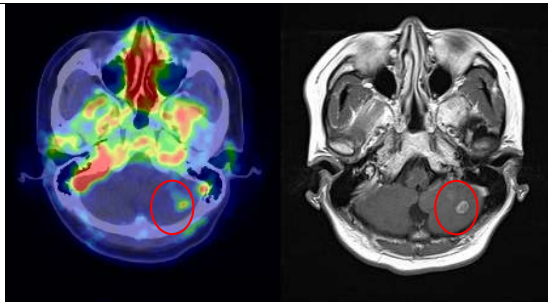
<脳転移巣 症例#1>



造影CT

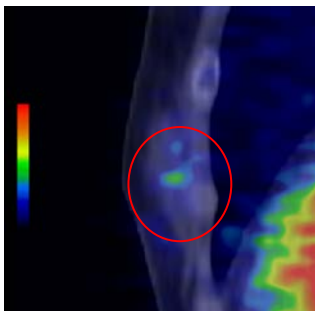


<脳転移巣 症例#2>

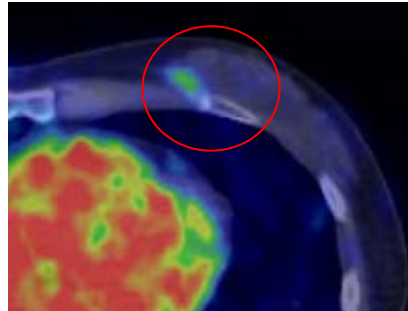


<乳がん原発巣症例>

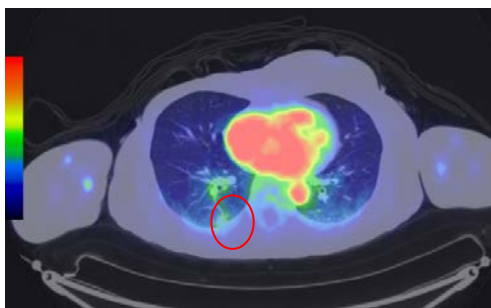
乳房付近：側面



乳房付近：横断面



<肺転移巣症例：右下葉>



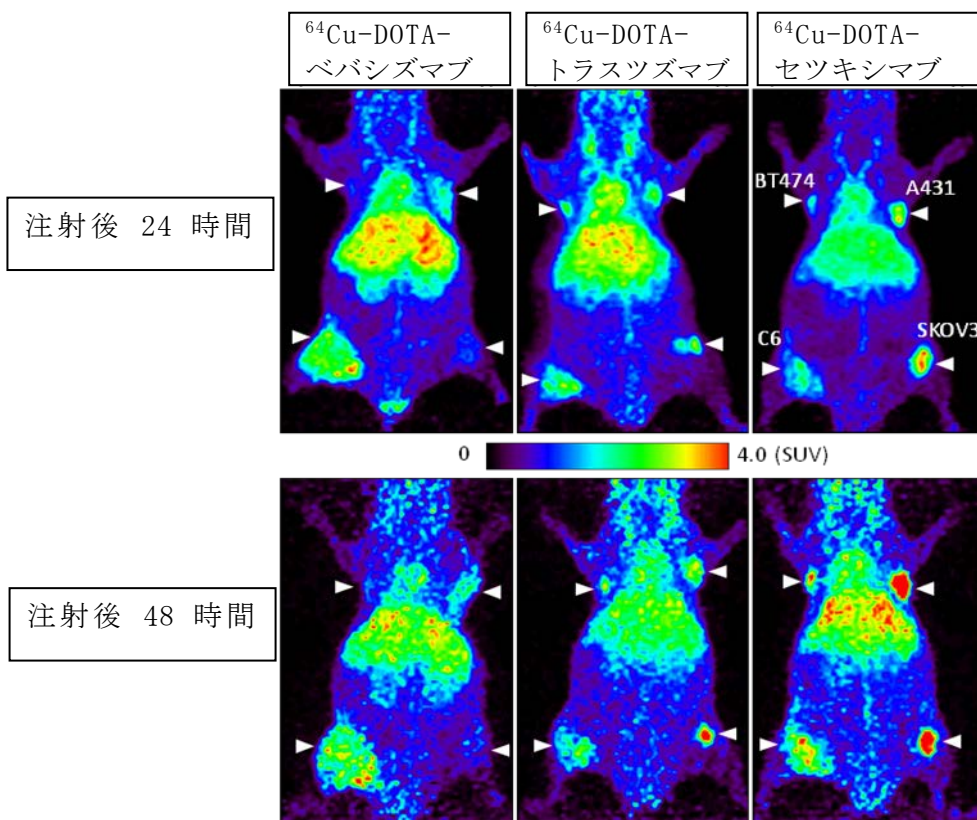
## 5) 異時性の HER2 発現量の変化のモニタリング

確定診断時に HER2 陽性乳がん、再発時に HER2 陰性化症例において、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマ/PET を施行した。再発腫瘍には  $^{64}\text{Cu}$  の取り込みをみとめなかった。

## 6) トラスツズマの治療効果の判定

HER2 陽性乳がんの胸骨転移症例において、トラスツズマブの治療前、治療途中、治療終了時点での、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブ/PET 画像を得た。腫瘍縮小に連動した intensity 減少をとらえた。

## 7) ヒト腫瘍ヌードマウスにおける $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-セツキシマブ、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-ペバシズマブの評価



$^{64}\text{Cu}$ -DOTA-セツキシマブは、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-トラスツズマブと同様に、標的分子 (EGFR) の発現量に対する特異性を示したが、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-ペバシズマブに関しては明らかでなかった。このことにより、「がん新生血管」の分子イメージングのためには、抗体や核種のさらなる改良が必要である。一方、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-セツキシマブに関しては、ヒトへ導入における有用性の可能性が示唆された。

## 倫理面への配慮

動物を用いた研究を実施する際には、「動物の愛護及び管理に関する法律 (動愛法; S48 年 10 月 1 日施行、H18 年 6 月 2 日最終改正)」、「実験動物の飼育及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準 (環境省告示第 88 号; H18 年 4 月 28 日

告示)」、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(文部科学省告示第71号;H18年6月1日告示)」、及び「厚生労働省の所管する動物実験等の実施に関する基本指針(厚生労働省通知科発0601002号)」を遵守する。

ヒトを対象とした遺伝子診断を含む臨床研究においては、ヘルシンキ宣言を尊重して計画された臨床試験計画に基づいて実施される。本研究中、文部科学省・厚生労働省・経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、又、「臨床研究倫理指針」に基づいた研究計画書を作成する。研究実施計画書、患者への説明書文書について国立がん研究センター中央病院における倫理審査委員会の承認を得るとともに、臨床試験対象者の書面によるインフォームド・コンセントを得ることとする。特に、インフォームド・コンセントの取得にあたっては、直接研究に関与しない診療科スタッフによる臨床試験説明を加え、生検サンプルにおける匿名化には最新の注意を払う。学術的な発表、論文化においては、個人情報の流出のないように細心の注意をする。

### 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

1. H. Murakami, Y. Ueda, T. Shimoyama, N. Yamamoto, Y. Yamada, H. Arioka, T. Tamura. Phase I, pharmacokinetic, and biological studies of TSU-68, a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, administered after meals with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 67:1119-1128, 2011
2. Y. Ueda, T. Shimoyama, H. Murakami, N. Yamamoto, Y. Yamada, H. Arioka, T. Tamura. Phase I and pharmacokinetic study of TSU-68, a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, by twice daily oral administration between meals in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 67:1101-1109, 2011
3. S. Iwasa, T.E. Nakajima, K. Nakamura, A. Takashima, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada. Systemic chemotherapy for peritoneal disseminated gastric cancer with inadequate oral intake: a retrospective study. *Int J Clin Oncol* 16:57-62, 2011
4. S.Iwasa, Y. Yamada, T. Fukagawa, T.E. Nakajima, K. Kato, T. Hamaguchi, S. Morita, M. Saka, H. Katai, Y. Shimada. Management of adjuvant S-1therapy after curative resection of gastric cancer: dose reduction and treatment schedule modification. *Gastric Cancer* 14:28-34, 2011
5. N.T. Okita, K. Kato, D. Takahari, Y. Hirashima, T.E.Nakajima, J. Matsubara, T. Hamaguchi, Y. Yamada, Y. Shimada, H. Taniguchi, K. Shirao. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer* 14:161-165, 2011
6. T. Doi, M. Tahara, T. Yoshino, K. Yamazaki, T. Tamura, Y. Yamada, B.B. Yang, K.S. Oliner, S. Otani, D. Asahi. Tumor *KRAS* Status predicts responsiveness to panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 41:210-216, 2011
7. M.Tanioka, H. Nokihara, N. Yamamoto, Y. Yamada, K. Yamada, Y. Goto, T. Fujimoto, R. Sekiguchi, K. Uenaka, S. Callies, T. Tamura. Phase I study of LY2181308, an antisense oligonucleotide against surviving, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 68:505-511,2011
8. A. Ohtsu, M A. Shah, E V. Cutsem, S Y. Rha, A. Sawaki, S R. Park, H Y. Lim, Y. Yamada, J. Wu, B. Langer, M. Starnawski, YK.Kang. Bevacizumab in Combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized ,double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 29:3968-3976,2011
9. K. Yamada, N. Yamamoto, Y. Yamada, H. Nokihara, Y. Fujiwara, T. Hirota, F. Koizumi, K. Nishio, N. Koyama, T. Tamura. Phase I dose-escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 17:2528-2537,2011
10. A. Sawaki, T. Nishida, T. Doi, Y. Yamada, Y. Komatsu, T. Kanda, Y. Kakeji, Y. Onozawa, M. Yamasaki, A. Ohtsu. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer* 117:4633-4641,2011

11. T. Satoh, Y. Yamada, K. Muro, H. Hayashi, Y. Shimada, D. Takahari, K. Taku, TE. Nakajima, X. Shi, KH. Brown, N. Boku. Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011 e-pub
12. Y. Yamada, T. Yamaguchi, H. Matsumoto, Y. Ichikawa, A. Goto, K. Kato, T. Hamaguchi, Y. Shimada. Phase II study of oral S-1 with irinotecan and bevacizumab (SIRB) as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2011-e-pub
13. Y. Hirashima, Y. Yamada, U. Tateishi, K. Kato, M. Miyake, Y. Horita, K. Akiyoshi, A. Takashima, N. Okita, D. Takahari, T. Nakajima, T. Hamaguchi, Y. Shimada, K. Shirao. Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis. *Int J Cancer* 2011-e-pub.
14. Hashimoto K, Nariata Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Mayahara H, Kayama T, Shibui S. Comparison of clinical outcomes of surgery followed by local brain radiotherapy and whole brain radiotherapy in patients with single brain metastasis: a single center retrospective analysis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011 Sep;81(4):e475-e80.
15. Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Ueno H, Kayama T, Shibui S. Reactivation of Hepatitis B Virus After Glioblastoma Treatment With Temozolomide. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51(10):728-31.
16. Sunayama J, Sato A, Matsuda K, Tachibana K, Watanabe E, Seino S, Suzuki K, Narita Y, Shibui S, Sakurada K, Kayama T, Tomiyama A, Kitanaka C. FoxO3a functions as a key integrator of cellular signals that control glioblastoma stem-like cell differentiation and tumorigenicity. *Stem Cells*. 2011 Sep;29(9):1327-37.
17. Terasaki M, Shibui S, Narita Y, Fujimaki T, Aoki T, Kajiwaru K, Sawamura Y, Kurisu K, Mineta T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen--A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):337-44.
18. 成田善孝, 嘉山孝正 グリオーマの覚醒下手術の基本 *脳神経外科速報* 2011;21(5):482-90.
19. Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, Kurihara H, Tsuda H. Sentinel lymph node biopsy using indigo carmine blue dye and the validity of '10% rule' and '4 nodes rule' *Breast*. 2011 Nov 24 e-pub
20. Nagao T, Hojo T, Kurihara H, Tsuda H, Tanaka-Akashi S, Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with previous breast augmentation surgery. *Breast Cancer*. 2011 Jun 14 e-pub

(学会発表)

1. Y. Yamada. Molecular prognostic markers in advanced gastric cancer: Correlative study in the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9912. *Proc ASCO* 29:4021, 2011.(PD)
2. Y. Yamada, A. Ohtsu, J. Mizusawa, A. Takashima, K. Nakamura, S. Yamamoto, Y. Kurokawa, Y. Suzuki, T. Nishina, K. Ymaguchi, Y. Hamamoto, T. Denda, K. Konishi, H. Fukuda, N. Boku. Molecular prognostic markers in advanced gastric cancer: Correlative study in the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9912. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: WS-4-6, 2011 7月 横浜
3. 関好孝, 山本昇, 後藤悌, 柴田剛志, 谷岡真樹, 田村洋輔, 朝比奈肇, 軒原浩, 山田康秀, 嶋本隆司, 田村友秀. 進行固形がんに対する経口 mTOR 阻害剤 ridaforolimus の臨床第 I 相試験. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会:P-1339, 2011 7月 横浜
4. 緒方(川田)広子, 土屋直人, 泉谷昌志, 山田康秀, 中釜 齊. 大腸がん特異的 exosomal microRNA の同定と診断マーカーとしての検討. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: P-1401, 2011 7月 横浜
5. 青柳一彦, 三梨桂子, 加藤 健, 山田康秀, 西村公男, 小松崎理絵, 大幸宏幸, 武藤 学, 落合淳志, 大津 敦, 吉田輝彦, 佐々木博己. 治療前生検試料の発現プロファイリングにより分類された食道がんの化学放射線療法感受性に関わる2つのサブタイプ. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: J-2055, 2011 7月 横浜
6. 西村公男, 青柳一彦, 三梨桂子, 武藤 学, 山田康秀 日月裕司, 坂井義治, 吉田輝彦, 佐々木博己. 食道癌における新規 EMT 制御因子としての SIX1 の同定およびその機能解析. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: J-2138 , 2011 7月 横浜
7. 荒尾徳三, 山田康秀, 西尾和人. 胃癌の EMT 関連遺伝子発現と化学療法治療予後. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会: J-3034 , 2011 7月 横浜



8. 浜本康夫、仁科智裕、山口達郎、秋吉宏平、町田 望、松本 寛、宇良 敬、室 圭、安井博史、山崎健太郎、後藤 歩、中島貴子、坂本純一、森田智規、山田康秀. 進行大腸癌に対する Tri-weekly XELIRI + BV 療法の第 I / II 相臨床試験. 第 49 回日本癌治療学会学術集会: WS5-4, 2011 年 10 月 名古屋
9. H. Kurihara, K. Hiroi, T. Kitao, Y. Kono, H. Kitamura, K. Kodama, Y. Miyamoto, Y. Arai. Quantification of F-18 FDG uptake rate in the lung cancer. J Nucl Med. 2011; 52 (Supplement 1):#2102
10. T. Kitao, H. Kurihara, A. Hirayama, K. Hiroi, Y. Kono, H. Kitamura, K. Kodama, Y. Miyamoto, Y. Arai. Visualization of the trends of F-18 FDG uptake. J Nucl Med. 2011; 52 (Supplement 1):#1975

(書籍)

1. Takako Eguchi Nakajima, Yasuhide Yamada. Gastric Cancer Metastasis. Cancer Metastasis-Biologic Basis and Therapeutics. 325-332, 2011