

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）膵がん早期発見・精密治療方針決定を実現する新規放射性抗体医薬を用いた超音波内視鏡ガイド投与による革新的 PET 画像診断の第 I 相医師主導治験

（英 語）Phase I clinical trial of innovative PET imaging with EUS-guided administration of a novel radiolabeled antibody drug for early detection and precise diagnosis of pancreatic cancer

研究開発実施期間：令和 4 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）上野 誠
（英 語）Makoto Ueno

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター 消化器内科 部長
（英 語）Kanagawa Cancer Center, Division of Gastroenterology, Director

II 研究開発の概要

(背景)

膵がんの年間罹患数は 47,540 人（2023 年）、年間死亡者数は 41,235 人（2024 年）であり、5 年相対生存率が 8.5%（2009～2011 年）と極めて低い（国立がん研究センター統計、2026 年 3 月更新）。膵臓がんの標準治療として、切除できる場合は、手術のみ、もしくは手術と薬物療法、放射線治療を組み合わせた治療（集学的治療）が行われる。切除できない場合は、主に薬物療法や薬物療法と放射線治療を組み合わせた治療が行われる。膵がんの標準的治療による生存率が低い原因として、膵臓は体深部に位置し早期発見が難しいこと、自覚症状が乏しいことが知られており、予後改善のために早期診断法の開発が求められている。特に、1cm 未満の早期膵がんの発見・治療はより高い生存延長効果が得られると報告されており、その手法開発は非常に重要である。しかし、現在の膵がんの標準的な画像診断法として用いられている超音波検査、CT、MRI、超音波内視鏡、FDG-PET 等では、2 cm 以下の膵がん病変（Stage I～II）の検出は容易ではない。また、膵がんの病巣の広がりや周辺臓器への転移の有無を精密に診断できないため、正確な治療方針決定ができず、予後不良の原因となっている。また近年、血液バイオマーカー検査が膵がん患者の有望なスクリーニング法として世界的に開発が進み、社会実装されつつあるが、現状の画像診断法では、血液バイオマーカーで膵がん高リスクと診断されても腫瘍位置を特定できない。

これに対し我々は、多くの膵がん（～90%）に過剰発現する EGFR（上皮成長因子受容体）に対する抗体（抗 EGFR 抗体 cetuximab と同じアミノ酸配列を有するモノクローナル抗体 NCAB001）を放射性核種 ^{64}Cu で標識した ^{64}Cu -NCAB001 を開発し、マウス非臨床試験より本薬を腹腔投与し PET で撮像すると、FDG-PET などの従来法では検出できない 3mm～1cm の早期膵がんを明瞭に画像化できることを明らかにしてきた。また、本法は近隣臓器に転移した病巣の描出にも有効であることを明らかにしている。さらに、 ^{64}Cu -NCAB001 の臨床試験開始に向け、国立がん研究センター ARO と協同し PMDA の対面助言を実施、薬剤の規格、非臨床試験の充足性、臨床試験計画について確認している。本研究開発課題では、 ^{64}Cu -NCAB001 の PET による革新的膵がん早期診断・精密治療方針決定法の実用化を目指し、 ^{64}Cu -NCAB001 を治験薬として製造する体制を確立、早期膵がん患者を対象とした第 I 相医師主導臨床試験を実施した。

(研究開発の成果)

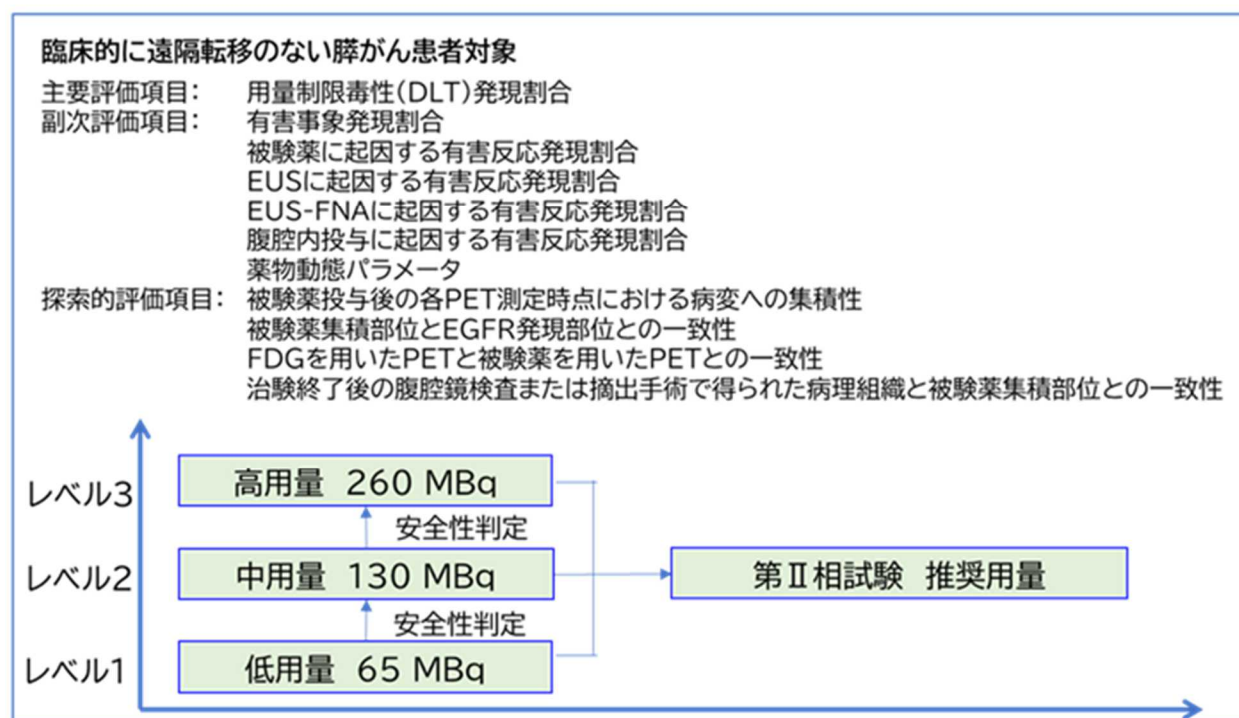
①治験薬 GMP 製造

国立がんセンター中央病院において、 ^{64}Cu -NCAB001 の治験薬としての製造工程及び品質検査法を最適化し、プロセスバリデーション・分析法バリデーションを実施、品質に問題なく治験薬として製造できることを確認した。また、国立がん研究センター中央病院において ^{64}Cu -NCAB001 を治験薬として製造するための治験薬 GMP 体制を整えた。治験薬の重要中間体であるキレート（PCTA）-抗体化合物 PCTA-NCAB001 を委託製造（GMP）、その長期安定性試験も実施した。

②第Ⅰ相医師主導臨床試験の実施

国立がん研究センター中央病院及び神奈川県立がんセンターにおいて第Ⅰ相医師主導臨床試験を実施した。本試験では、臨床的に転移のない膵がん患者を対象に ^{64}Cu -NCAB001 を 66 MBq（1 例）、130 MBq（3 例）、260 MBq（3 例）超音波内視鏡ガイド下で腹腔投与し、薬剤に起因する有害事象を評価（投与 1 週間後まで有害事象の発現・転帰を評価）した。また、本薬腹腔投与の安全性の評価、PET 画像による吸収線量解析も行った。本研究開発実施期間内に目標症例数の登録を達成、 ^{64}Cu -NCAB001 の投与に起因する有害事象は観察されず、試験終了は適切と判断した。

本試験概要



③第Ⅱ相試験以降の計画策定

第Ⅰ相医師主導試験につき随時研究グループ内で情報共有を行い、次相以降の試験について意見交換を行った。

（本研究開発の意義）

本試験で、PET 撮像室に超音波内視鏡を持ち込み、治験薬を腹腔内へ安全に投与できる体制や手順を整えることができた。また、放射性同位元素で標識したモノクローナル抗体を膵がん患者へ腹腔内投与した際の薬物動態について、世界で初めての詳細な知見を得ることができた。

第Ⅱ相試験以降の開発は、本事業の分担機関であるリンクメッド株式会社が引き継ぎ実施する。 ^{64}Cu -NCAB001 は腹腔内に投与の後速やかに腹腔内に拡散したことから、腹腔内に播種した転移病変に対する治療効果が期待できる。本試験で得られた PET 画像の評価は実施中であるが、 ^{64}Cu -NCAB001 による吸収線量は治療用量でも十分に忍容可能と考えられる。開発の次の段階として、本薬のコンパニオン診断としての第Ⅱ相試験と治療目的での第Ⅰ相臨床試験とを組み合わせた試験の計画骨子を立案している。

[Background]

Pancreatic cancer has an extremely low 5-year relative survival rate of 8%, and the development of an early diagnostic method is an urgent issue for improving the prognosis. Particularly, detection and therapy of early pancreatic cancer less than 1 cm significantly improve the prognosis. In recent years, plasma biomarker tests have become clinically available as a method for screening patients with early pancreatic cancer; however, detecting early pancreatic cancer less than 1 cm by the conventional imaging examinations is still challenging. To address this, we have recently developed a novel imaging method in the mouse model of early pancreatic cancer with intraperitoneally administered a novel radioactive drug, ^{64}Cu -labeled anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody (named ^{64}Cu -NCAB001, having the same amino acid sequence as cetuximab). EGFR is known to be overexpressed in many pancreatic cancer patients (~ 90%). This method clearly detected early pancreatic cancer (3 mm to 1 cm) and the metastatic lesions that cannot be detected by a conventional method (FDG-PET) or intravenous administration of this drug. We have already established the manufacturing and quality control of the investigational new drug, conducted non-clinical studies, and drafted the clinical trial protocol in consultation with PMDA, in collaboration with the National Cancer Center Hospital ARO. Based on this background, we conducted a Phase I clinical trial of ^{64}Cu -NCAB001 PET in this study.

[Results of this project]

(1) GMP manufacturing of investigational drug at National Cancer Center Hospital

Manufacturing and quality control of ^{64}Cu -NCAB001 as an investigational drug have been established at National Cancer Center Hospital.

(2) Phase I clinical trial at Kanagawa Cancer Center and National Cancer Center Hospital

Seven patients of pancreatic cancer without clinically-confirmed metastasis received ^{64}Cu -NCAB001 intraperitoneally. Dose limiting toxicity was not reported. Any adverse events related to the intraperitoneal administration were not observed.

(3) Preparation for Phase II

Outline of the development plan has been drafted.

[Future directions]

In this trial, we successfully established an operational framework for intraperitoneal administration of investigational drugs using ultrasound endoscopes within PET imaging rooms. Furthermore, we obtained world-first detailed insights into the pharmacodynamics of a radiolabeled monoclonal antibody administered intraperitoneally in pancreatic cancer patients.

Phase II development onward will be conducted by LinqMed Inc. The observation that ^{64}Cu -NCAB001 rapidly diffused post-administration suggests promising therapeutic efficacy against disseminated metastatic lesions within the peritoneum. Although ongoing validation of PET imaging findings is required, preliminary assessment indicates that the radiation absorption dose associated with ^{64}Cu -NCAB001 administration is well-tolerated and falls within acceptable limits even at therapeutic doses.

We are formulating a development plan, focusing on integrating Phase II clinical trials at companion diagnostic dose with dose-finding Phase I trials targeting treatment efficacy.