

## 《技術報告》

# <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-octreotide の消化管ホルモン産生腫瘍を 対象とした第 III 相臨床試験

山本 和高 <sup>1,**</sup>	石井 靖 <sup>1</sup>	古舘 正從 <sup>2</sup>	伊藤 和夫 <sup>3</sup>
塚本江利子 <sup>3</sup>	金丸龍之介 <sup>4,**</sup>	遠藤 啓吾 <sup>5,**</sup>	平野 恒夫 <sup>5</sup>
田中 孝司 <sup>6,**</sup>	萩野 良郎 <sup>6</sup>	宇野 公一 <sup>7</sup>	久保 敦司 <sup>8,**</sup>
橋本 順 <sup>8</sup>	日下部きよ子 <sup>9</sup>	牧 正子 <sup>9</sup>	佐々木康人 <sup>10</sup>
瀬戸 光 <sup>11</sup>	利波 紀久 <sup>12</sup>	石垣 武男 <sup>13</sup>	中川 毅 <sup>14</sup>
松下 智人 <sup>14</sup>	小西 淳二 <sup>15,**</sup>	阪原 晴海 <sup>15</sup>	長谷川義尚 <sup>16</sup>
池窪 勝治 <sup>17</sup>	渡邊 祐司 <sup>18</sup>	濱本 研 <sup>19</sup>	増田 康治 <sup>20</sup>
中條 政敬 <sup>21</sup>	中別府良昭 <sup>21</sup>	鳥塚 莞爾*	

**要旨** ソマトスタチンレセプターへの結合性を有する新しい腫瘍イメージング剤 <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-Octreotide (<sup>111</sup>In-ペンテトレオチド, 開発コード: MP-1727) の有効性, 安全性および有用性の検討のため, 消化管ホルモン産生腫瘍患者 23 例を対象として多施設共同臨床試験を実施した. 本剤の有効性は評価対象 21 例中 16 例 (76.2%) で「有効」以上と判定され, 各腫瘍の有病正診率はそれぞれカルチノイド 77.8% (7/9), ガストリノーマ 100% (5/5) およびインスリノーマ 40.0% (2/5) であった. また, 3 例で事前の画像診断では検出されなかった病巣が新たに確認された. 部位毎の他の画像診断との一致率は全体で 82.0% (41/50 部位) であった. 安全性については, 軽度の副作用が 2 例に認められたが, 全例で「全く問題がない」と判定された. 以上のことから本剤は安全で, 消化管ホルモン産生腫瘍の診断に非常に有用な放射性医薬品であると考えられた.

(核医学 32: 1269-1280, 1995)

## I. はじめに

ソマトスタチンは 14 個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンで, 視床下部で最初に発見

され, 中枢神経系ばかりではなく, 脾臓, 消化管等にも広く分布し, 脳下垂体前葉の成長ホルモン, 脾臓のインスリン, 消化管のガストリンなど種々のホルモンに対する分泌抑制作用が知られて

\* 治験総括医師

京都大学・福井医科大学名誉教授

\*\* 幹事

<sup>1</sup> 福井医科大学放射線科, <sup>2</sup> 北海道大学名誉教授, <sup>3</sup> 北海道大学医学部核医学科, <sup>4</sup> 東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野, <sup>5</sup> 群馬大学医学部核医学科, <sup>6</sup> 帝京大学医学部第三内科, <sup>7</sup> 千葉大学医学部放射線科, <sup>8</sup> 慶應義塾大学医学部放射線科, <sup>9</sup> 東京女子医科大学放射線科, <sup>10</sup> 東京大学医学部放射線科, <sup>11</sup> 富山医科薬科大学医学部放射線科, <sup>12</sup> 金沢大学医学部核医学科, <sup>13</sup> 名古屋大学医学部放射線科, <sup>14</sup> 三重大学医学部放射

線科, <sup>15</sup> 京都大学医学部核医学科, <sup>16</sup> 大阪府立成人病センターアイソトープ診療科, <sup>17</sup> 神戸市立中央市民病院核医学科, <sup>18</sup> 倉敷中央病院放射線科, <sup>19</sup> 愛媛大学医学部放射線科, <sup>20</sup> 九州大学医学部放射線科, <sup>21</sup> 鹿児島大学医学部放射線科

受付: 7 年 6 月 30 日

最終稿受付: 7 年 9 月 27 日

別刷請求先: 福井県吉田郡松岡町下合月 23

(☎ 910-11)

福井医科大学放射線医学教室

山本 和 高

いる<sup>1)</sup>。また、これらの臓器より発生するホルモン産生腫瘍は、ソマトスタチン受容体を高密度に有していることが多く<sup>2)</sup>、ソマトスタチンの誘導体であるオクトレオチド (Sandostatin®) は、治療薬としてすでに臨床的に使用されている。<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-Octreotide (<sup>111</sup>In-ペンテトレオチド、開発コード: MP-1727) は、オクトレオチドの N 末端にジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) を付加し、<sup>111</sup>In を標識した放射性化合物で、ソマトスタチン受容体を有するインスリノーマ、ガストリノーマ、カルチノイドなどの消化管ホルモン産生腫瘍に対する新しい腫瘍イメージング製剤である<sup>3-5)</sup>。

まず、健常者を対象として、非標識ペンテトレオチドが投与され、内分泌機能に対する影響がなく、安全に使用できる薬剤であることが示された<sup>6)</sup>。続いて、本剤の第 I 相臨床試験により、安全性の確認、体内動態、被曝線量の測定、シンチグラフィの撮像条件の検討が行われた<sup>7)</sup>。

今回、消化管ホルモン産生腫瘍を対象に、本剤の有効性、安全性および有用性の検討を目的とした臨床試験を Table 1 に示した全国 20 施設の共同研究として実施したので報告する。

## II. 対象および方法

### 1. 対 象

消化管ホルモン産生腫瘍 (カルチノイド、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、VIPoma, ソマトスタチノーマ) を有する年齢 20～65 歳の入院または外来の患者で、X 線 CT, MRI

等の画像診断法により腫瘍の局在部位が確認されている症例を対象とすることとした。ただし、気管支カルチノイドは除外した。なお、局在部位確認のための事前画像診断の実施時期は治験薬投与前 2 週間以内とし、X 線 CT を必ず実施した。また、妊婦、妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者、感染症等の重篤な合併症を有する患者、肝臓または腎臓に高度な機能障害を有する患者、一般状態 (Performance Status) が<sup>8)</sup> grade 4 の患者、薬物等に対する重篤な過敏症のある患者、1 か月以内に他の治験薬の投与を受けた患者、およびその他、治験担当医師が対象として不適当と判断した患者は除外した。

なお、本試験の実施に際しては、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP) を遵守し、各実施施設の治験審査委員会の承認を得るとともに、被験者には事前に治験薬および本試験について十分に説明し、本試験への参加について本人または代理人から文書による同意を得た。

### 2. 治 験 薬

#### 1) 構 成

治験薬 (開発コード: MP-1727) は、1 バイアル中にペンテトレオチド 10 μg を含有するバイアル A と 1 バイアル中に検定日時において塩化インジウム (<sup>111</sup>In) 111 MBq を含むバイアル B の計 2 バイアルから構成される。

#### 2) 調製方法および標識率の測定

バイアル B の内容物をバイアル A に添加し、ゆるやかに混和した後、30 分間静置した。次にこの調製液の一部を逆相カラム (Sep-Pak C18カー

Table 1 Institutions conducting the trial

北海道大学	核医学科	福井医科大学	放射線科
東北大学	癌化学療法研究分野	名古屋大学	放射線科
群馬大学	核医学科	三重大学	放射線科
千葉大学	放射線科	京都大学	核医学科
帝京大学	第三内科	大阪府立成人病センター	アイソトープ診療科
東京女子医科大学	放射線科	神戸市立中央市民病院	核医学科
東京大学	放射線科	倉敷中央病院	放射線科
慶應義塾大学	放射線科	愛媛大学	放射線科
富山医科大学	放射線科	九州大学	放射線科
金沢大学	核医学科	鹿児島大学	放射線科

Table 2 Study schedule

Item	pre-injection	post-injection				
		30 min	1 hr	4 hr	24 hr	48 hr
Imaging						
Whole body				○	○	○
Planar				△	△	△
SPECT				←	◇	→
Safety						
Vital signs	○	○	○		○	
Adverse events	○	○	○		○	
Labo. tests	○				○	

△ Regarding tumor sites localized before injection and positive sites on whole body scan, imaging must be performed at least in either anterior or posterior projection.

◇ In case that whole body scan shows positive site or SPECT is thought to be necessary for judgment, SPECT which covers corresponding area must be performed more than once between 4 and 48 hours after injection.

トリッジ)を用いて3分画(MP-1727,水溶性および不溶性不純物)に分離し,各分画の放射能から標識率を算出した。標識率が90%を超えることを確認した後,適量の生理食塩液で希釈(3 ml以下)して調製後6時間以内に使用した。なお,標識率が90%以下の場合は原則として試験に使用しないこととした。

### 3. 投与方法および投与量

調製した治験薬を被験者に肘静脈内投与した。投与量は111 MBqに設定した。ただし,安全性を再確認するため,まずはじめの4症例では74 MBqの投与を行った。

### 4. 併用薬

酢酸オクトレオチドを併用している場合は,可能であれば治験薬投与の72時間前から休薬した。

### 5. 試験項目および実施時期

試験項目および実施時期をTable 2に示す。

#### 1) MP-1727のイメージング

全身像,プラナー像およびSPECT像を以下の内容で撮像した。撮像には原則として中エネルギー・コリメータを使用し,撮像ごとに撮像条件(時間およびカウント)を記録した。

##### a. 全身像

治験薬投与から4, 24 および 48 時間後に前面および後面像を撮像した。

##### b. プラナー像

事前診断で腫瘍が確認された部位および全身像での陽性部位について少なくとも前面ないし後面像を撮像した。

##### c. SPECT 像

全身像で陽性部位が認められた場合および診断確定のためにSPECT像が必要とされた場合に,治験薬投与から4~48時間後までの適当な時期に少なくとも1回撮像した。

#### 2) バイタルサイン

体温,坐位血圧(拡張期・収縮期),脈拍数および呼吸数を投与前,投与30分後,1時間後および24時間後に測定した。

#### 3) 副作用・随伴症状

投与前,投与30分後,1時間後および24時間後に自・他覚症状を調査し,症状の程度を「なし」,「軽度」,「中等度」,「高度」の4段階で,治験薬との関連性を「なし」,「ないらしい」,「疑われる」,「あり」,「不明」の5区分で判定した。症状の悪化または新たな症状の発現がみられた場合には,治験薬との因果関係を否定できる場合を除き,原則として副作用として取り扱った。

#### 4) 臨床検査

投与前および投与24時間後に以下の臨床検査を実施した。異常変動の有無を判定するとともに治験薬との関連性を「なし」,「ないらしい」,「疑



われる」, 「あり」, 「不明」の 5 区分で判定した。  
・血液学的検査: 赤血球数, ヘマトクリット, ヘモグロビン, 白血球数, 白血球分画, 血小板数  
・血液生化学検査: 総タンパク, アルブミン, 総コレステロール, BUN, 尿酸, クレアチニン, 総ビリルビン, GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP, Al-P, LDH, Na, Cl, K, Ca, P

・尿検査: タンパク, 糖, ウロビリノーゲン

## 6. 評価

### 1) 画質

ブレンダー像および SPECT 像について画質を「優良」, 「良」, 「不良」の 3 段階で判定した。

### 2) 投与量および撮像時期

投与量を「多すぎる」, 「適量である」, 「少なすぎる」の 3 段階で判定し, 最適と思われる撮像時期を投与後 4 時間後, 24 時間後および 48 時間後の各時期のうちから判定した。

### 3) 症例毎および部位毎の診断能

以下の判定基準にしたがって症例毎および部位毎の診断能を判定した。なお, 各担当医師から提出されたフィルムに基づいて, 読影委員会でも判定(読影委員会判定)を行い, 判定に違いが出た場合は担当医師に再確認を行った。

#### ① 症例毎の診断能

有効: 少なくとも 1 か所の真陽性の部位が検出された場合

無効: 偽陰性, 偽陽性の部位のみの場合

判定不能: 偽陰性, 偽陽性と未確認陽性の部位のみの場合

#### ② 部位毎の診断能

真陽性: 事前診断, 本検査とも陽性の場合あるいは事前診断が陰性, 本検査が陽性で追跡調査により病巣が確認できた場合

真陰性: 事前診断, 本検査とも陰性の場合

偽陰性: 事前診断が陽性, 本検査が陰性の場合

未確認陽性: 事前診断が陰性, 本検査が陽性で, 追跡調査が未実施あるいは追跡調査により病巣が否定できなかった場合

偽陽性: 事前診断が陰性, 本検査が陽性で, 追跡調査により病巣が確実に否定された場合

### 4) 治療方法の追加・変更

本検査を実施した結果としては治療方法の変更または追加を行った場合は, 変更内容を記録した。

## 7. 総合評価

### 1) 有効性

画質, 症例毎および部位毎の診断能, 治療方法の変更・追加を総合して「きわめて有効な情報が得られた」, 「有効な情報が得られた」, 「有効な情報が得られなかった」, 「判定不能」の 4 区分で判定した。

### 2) 安全性

バイタルサイン, 自・他覚症状, 臨床検査および副作用を総合して「全く問題がない」, 「やや問題がありうる」, 「問題がありうる」, 「重大な問題がありうる」, 「判定不能」の 5 区分で判定した。

### 3) 有用性

有効性および安全性を総合的に判断し, 「きわめて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「無用」, 「禁使用」, 「判定不能」の 6 区分で判定した。

## 8. データの解析

バイタルサインおよび臨床検査値について解析を実施した。解析方法は paired t-test を用い, 有意水準は 5% とした。

## III. 結果

### 1. 患者背景および評価対象

本治験の実施対象とされた症例は 23 例 (男性 10 例, 女性 13 例) で, 年齢は 23~74 歳 (平均  $\pm$  SD:  $51.9 \pm 13.4$  歳) であった。総合評価のうち安全性については 23 例全例を評価対象としたが, 有効性および有用性については 2 例 (確証の得られていないカルチノイド, 腫瘍部位が不明のガストリノーマ各 1 例) を除外し, 21 例を評価対象とした。腫瘍の種類の内訳を Table 3 に示す。

### 2. 投与量および標識率

投与量の内訳は 74 MBq 群が 4 例, 111 MBq 群が 19 例で, 各群の実投与量 (平均  $\pm$  SD) は  $82.3 \pm 13.4$  MBq および  $120.1 \pm 14.2$  MBq であった。また, 全体の標識率は  $96.9 \pm 1.8\%$  で 90% 以下のも



のはなかった。

### 3. バイタルサイン

個々の症例について治験薬投与に関連した異常変動は認められなかった。Table 4 に paired t-test による解析結果を示す。投与前値と比較して体温、収縮期血圧および脈拍数について投与 30 分後または 1 時間後に有意差が認められたが、いずれも変動幅はわずかであり、正常範囲内の変動と判断された。

### 4. 副作用・随伴症状

23 例のうち 2 例 (8.7%) に副作用が認められ、内訳は、ほてりおよび口周囲の熱感の各 1 例であった。症状はいずれも軽度で、2 例とも投与 3 分後に発症した後、無処置にてそれぞれ約 1 分後および 5 分後に消失した。安全性はいずれも「全

く問題がない」と判定された。また、他の 1 例で投与 1 時間後に軽度の頭痛が発現したが、発現までの時間が長く治験薬との関連性は否定された。

### 5. 臨床検査

異常変動ありと判定された項目のうち、血清 GOT, GPT が投与前値 16, 20 (U/l) から投与後 41, 38 (U/l) へ上昇した 1 例について治験薬との関連性が「不明」とされたが、その他の項目はいずれも治験薬との関連性は否定された。Table 5 に paired t-test による解析結果を示す。投与前値と比較して 8 項目に有意差が認められたが、いずれも変動幅はわずかであり、治験薬投与との関連は否定された。

### 6. 評価

#### 1) 画質

病巣が検出された 14 例について画像の評価結果を Table 6 に示す。ブラー像では、「優良」の比率は 4 時間後が最も高く (36/46 件)、24 時間後やや低下した後、48 時間後には大きく低下した。4, 24 時間後では「不良」の判定は 1 件もなかったが、48 時間後では 44 件の撮像のうち 12 件に「不良」の判定がみられた。SPECT 像も類似の傾向を示した。

#### 2) 投与量および撮像時期

病巣が検出された 14 例 (投与量:  $111.4 \pm 23.9$  MBq,  $67.6 \sim 156.1$  MBq) のうち、投与量は 13 例で「適当である」、1 例 (投与量: 123 MBq) で「少なすぎる」と判定された。最適と判定された撮像

**Table 3** Number of evaluated and excluded cases for each type of tumor

Type of tumor	fully evaluated	partially excluded	Total No.
Carcinoid	10	1**	11
Gastrinoma	6*	1***	7
Insulinoma	5	0	5
Total No.	21	2	23

\* includes one suspected case who hasn't been confirmed as gastrinoma histologically

\*\* excluded for the evaluation of efficacy and usefulness due to unconfirmation of carcinoid

\*\*\* excluded for the evaluation of efficacy and usefulness due to the lack of localization of gastrinoma

**Table 4** Analysis of vital signs

Item		pre-injection	30 min	1 hr	24 hr
Body Temp. (°C) (n=22)	Mean ± SD paired t-test	$36.4 \pm 0.4$ —	$36.1 \pm 0.5$ $p < 0.05$	$36.2 \pm 0.4$ n.s.	$36.4 \pm 0.4$ n.s.
Systolic BP (mmHg) (n=23)	Mean ± SD paired t-test	$123 \pm 16$ —	$120 \pm 15$ n.s.	$118 \pm 17$ $p < 0.05$	$121 \pm 16$ n.s.
Diastolic BP (mmHg) (n=23)	Mean ± SD paired t-test	$77 \pm 10$ —	$75 \pm 12$ n.s.	$73 \pm 13$ n.s.	$74 \pm 11$ n.s.
Pulse Rate (/min) (n=23)	Mean ± SD paired t-test	$72 \pm 9$ —	$67 \pm 11$ $p < 0.01$	$71 \pm 10$ n.s.	$73 \pm 10$ n.s.
Breath Rate (/min) (n=23)	Mean ± SD paired t-test	$16 \pm 4$ —	$16 \pm 4$ n.s.	$16 \pm 4$ n.s.	$16 \pm 3$ n.s.

**Table 5** Analysis of laboratory tests

Item	No.	pre-injection	24 hr	paired t-test
RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	23	411 $\pm$ 83	406 $\pm$ 57	n.s.
Hemoglobin (g/dl)	23	12.7 $\pm$ 2.5	12.4 $\pm$ 2.5	p < 0.05
Hematocrit (%)	23	38.3 $\pm$ 7.4	37.5 $\pm$ 7.1	p < 0.05
WBC (/mm <sup>3</sup> )	23	6136 $\pm$ 2552	5884 $\pm$ 1990	n.s.
Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	23	24.0 $\pm$ 9.9	24.1 $\pm$ 10.0	n.s.
Neutrophil (%)	23	61.1 $\pm$ 13.3	62.5 $\pm$ 10.8	n.s.
Eosinophil (%)	23	1.9 $\pm$ 1.4	2.3 $\pm$ 2.2	n.s.
Basophil (%)	22	0.7 $\pm$ 0.6	0.6 $\pm$ 0.6	n.s.
Lymphocyte (%)	23	29.2 $\pm$ 11.7	27.7 $\pm$ 9.9	n.s.
Monocyte (%)	23	6.1 $\pm$ 2.9	5.6 $\pm$ 2.3	n.s.
GOT (U/l)	23	25 $\pm$ 11	25 $\pm$ 10	n.s.
GPT (U/l)	23	31 $\pm$ 34	31 $\pm$ 34	n.s.
Al-P (U/l)	23	273 $\pm$ 173	266 $\pm$ 166	n.s.
$\gamma$ -GTP (U/l)	23	50 $\pm$ 53	50 $\pm$ 52	n.s.
T. Chol. (mg/dl)	23	176 $\pm$ 35	172 $\pm$ 36	p < 0.05
T. Protein (g/dl)	23	6.7 $\pm$ 0.6	6.6 $\pm$ 0.6	n.s.
Albumin (g/dl)	23	3.9 $\pm$ 0.6	3.9 $\pm$ 0.6	n.s.
LDH (U/l)	23	286 $\pm$ 83	277 $\pm$ 82	p < 0.05
T. Bil. (mg/dl)	23	0.53 $\pm$ 0.19	0.46 $\pm$ 0.16	p < 0.01
Uric acid (mg/dl)	22	4.2 $\pm$ 1.1	4.4 $\pm$ 1.3	n.s.
BUN (mg/dl)	23	15.3 $\pm$ 5.5	16.0 $\pm$ 5.4	n.s.
Creatinine (mg/dl)	23	0.77 $\pm$ 0.20	0.78 $\pm$ 0.21	n.s.
Na (mEq/l)	23	142 $\pm$ 2.4	141 $\pm$ 2.3	p < 0.05
K (mEq/l)	23	4.3 $\pm$ 0.4	4.1 $\pm$ 0.3	p < 0.05
Cl (mEq/l)	23	105 $\pm$ 3	104 $\pm$ 3	p < 0.05
Ca (mg/dl)	21	9.1 $\pm$ 0.5	9.0 $\pm$ 0.6	n.s.
P (mg/dl)	21	3.4 $\pm$ 0.6	3.5 $\pm$ 0.6	n.s.

**Table 6** Evaluation of image quality (based on images)

	Quality	4 hr	24 hr	48 hr
Planar	excellent	36	32	20
	fair	10	13	12
	poor	0	0	12
	Total	46	45	44
SPECT	excellent	7	8	0
	fair	5	7	2
	poor	1	1	1
	Total	13	16	3

時期は 4・24 時間後の組合せが最も多く (14 例中 8 例), その他は 24 時間後が 3 例で, 4 時間後, 24・48 時間後の組合せ, 48 時間後が各 1 例であった。

**Table 7** Evaluation of diagnostic efficacy (based on cases)

Type of tumor	Effective	Ineffective	Total
Carcinoid	8*	2	10
Gastrinoma	6*	0	6
Insulinoma	2	3	5
Total	16	5	21

\*includes one true negative case each

### 3) 症例毎および部位毎の診断能

読影委員会判定は各施設の担当医師の判定と最終的に完全に一致した。

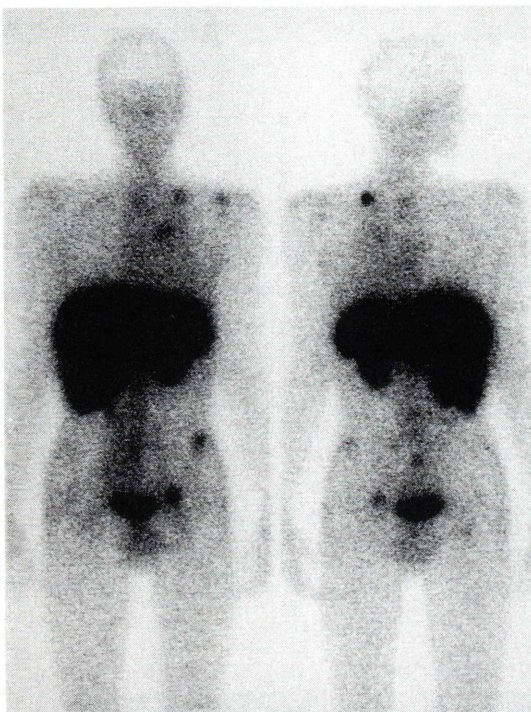
#### ① 症例毎の診断能

評価結果を Table 7 に示す。カルチノイドでは 10 例中 8 例 (80%), ガストリノーマでは 6 例中 6 例 (100%), インスリノーマでは 5 例中 2 例

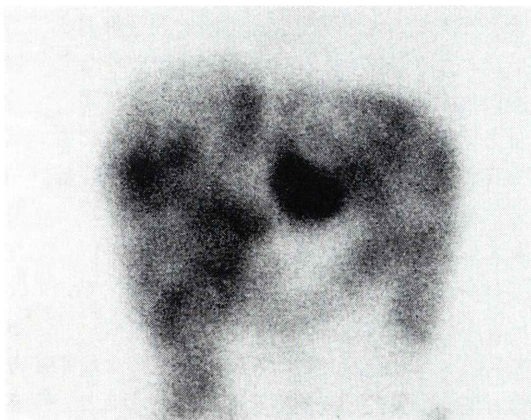


**Table 8** Evaluation of diagnostic efficacy (based on localizations)

Type of tumor	True positive	True negative	False positive	False negative	Consistent ratio	Unconfirmed positive
Carcinoid	24	1	0	5	25/30 (83.3%)	0
Gastrinoma	10	1	0	0	11/11 (100%)	7
Insulinoma	5	0	1	3	5/9 (55.6%)	0
Total	39	2	1	8	41/50 (82.0%)	7

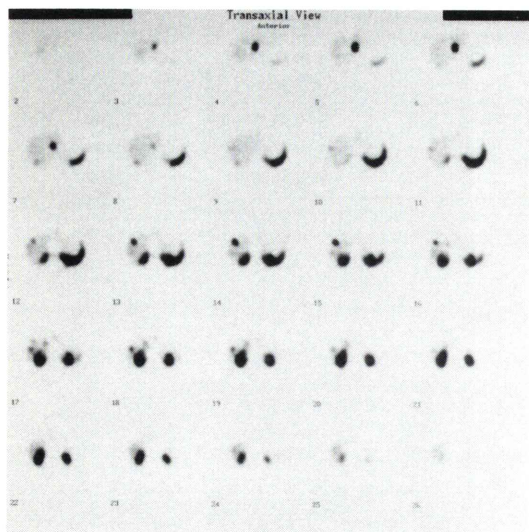
**a****c**

**Fig. 1** Case 1: a 45-year-old male with multiple carcinoid. In a whole body image of MP-1727 at 4 hours (Fig. 1a), intense abnormal uptake is observed extensively in liver. In addition, hot spots are depicted in left clavicle, left rib, left thorax, thoracic vertebra, lumbar, pelvis, femur and so on. In a planar image at 24 hours (Fig. 1b), many abnormal hepatic uptakes are confirmed. In a whole body image at 24 hours (Fig. 1c), hot spots are visualized more clearly while the intestines have been depicted.

**b**

(40%) で「有効」と判定され、全体の有効率は 76.2% (21 例中 16 例) であった。また、真陰性と判定された 2 例 (カルチノイド, ガストリノーマ





**Fig. 2** Case 2: a 58-year-old female with gastrinoma. The primary tumor in pancreas had been resected. In a SPECT image at 24 hours after injection of MP-1727, intense hot spots are observed in liver (S2 and S5) in accordance with the previous X-ray CT. Moreover, eight hot spots are visualized in hepatic sites including S7, S6 and S4. Although the presence of only one lesion (S7) out of these eight sites were suspected on X-ray CT, all hepatic hot spots are depicted similarly and the eight sites are also considered to be intrahepatic metastases.

各 1 例)を除く 19 例での有病正診率はカルチノイドでは 77.8% (7/9 例), ガストリノーマでは 100% (5/5 例), インスリノーマでは 40% (2/5 例)で, 全体では 73.6% (14/19 例)であった。また, 3 例 (カルチノイド, ガストリノーマおよびインスリノーマ各 1 例)で X 線 CT, MRI 等による事前の画像診断では検出されなかった病巣が新たに確認された。

## ② 部位毎の診断能

評価結果を Table 8 に示す。他の画像診断との一致率は, カルチノイドでは 83.3% (25/30 部位), ガストリノーマでは 100% (11/11 部位), インスリノーマでは 55.6% (5/9 部位)で, 全体では 82.0% (41/50 部位)であった。本剤のシンチグラフィによって初めて陽性となった部位が 10 か所

(3 例)の認められ, 追跡調査により 3 部位 (2 例)が真陽性と判定された。残りの 7 部位 (1 例)は確認できなかったため, 未確認陽性と判定されたが, 病巣は確実に存在すると判断された (症例 2 参照)。

## 4) 治療方法の変更・追加

病巣が検出された 14 例中 5 例で治療方法の変更・追加が行われ, 内訳は手術の実施, 実施考慮が各 1 例, 肝動注療法の実施考慮が 1 例, オクトレオチドの投与開始が 2 例であった。

## 7. 総合評価

### 1) 有効性

評価対象 21 例のうち 7 例が「きわめて有効な情報が得られた」, 9 例が「有効な情報が得られた」と判定され, これらの合計は全体の 76.2% (21 例中 16 例)であった。その他の 5 例は「有効な情報が得られなかった」と判定された。

### 2) 安全性

評価対象 23 例の全例が「全く問題がない」と判定された。

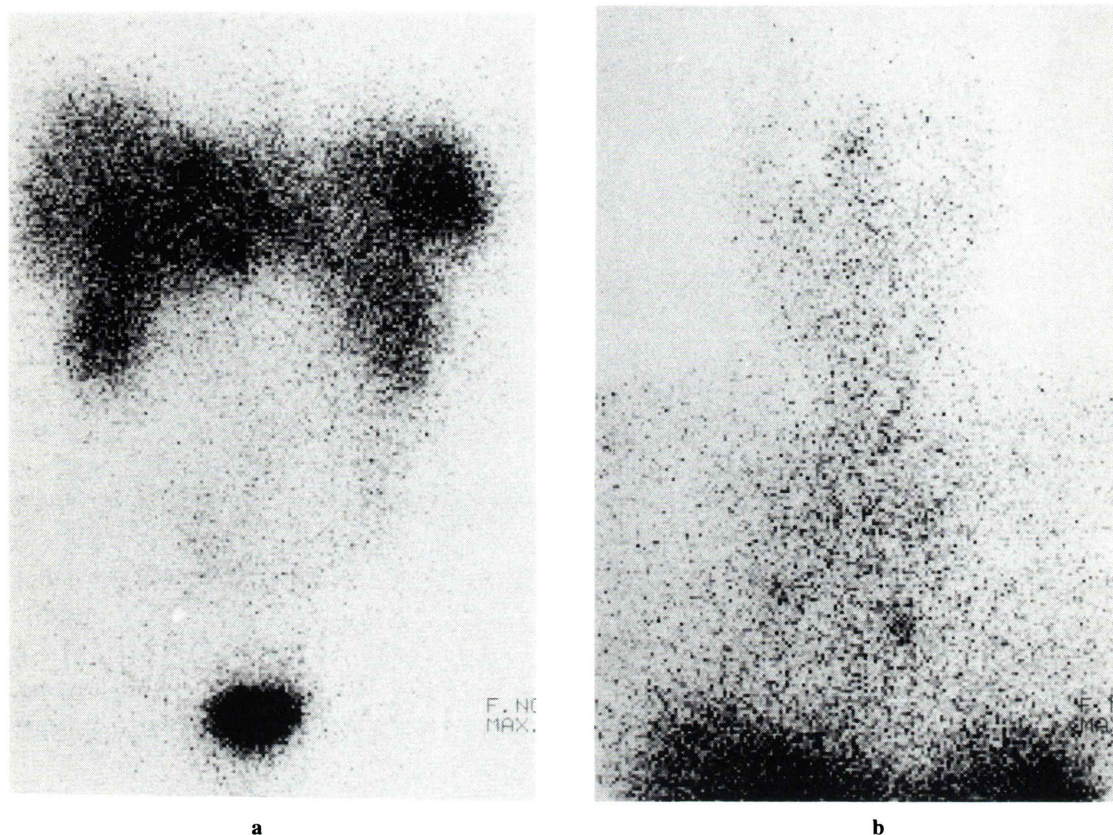
### 3) 有用性

評価対象 21 例のうち 7 例が「きわめて有用」, 9 例が「有用」と判定され, これらの合計は全体の 76.2% (21 例中 16 例)であった。その他の 5 例は「無用」と判定された。

## 8. 症例呈示

症例 1: カルチノイド (慶應義塾大学)

45 歳, 男性。10 年前に肺下葉切除術にてカルチノイド腫瘍との診断。6 年前に胸腰椎および肝への転移が判明。2 年前に下肢痛が強くなり胸腰椎に放射線治療を施行。Fig. 1a は 4 時間後の全身像で, 多数の転移巣がある肝に全体的に強い異常集積が認められ, 左鎖骨, 肋骨, 左胸部, 胸椎, 腰椎, 骨盤骨, 大腿骨等に hot spot が描出されている。Fig. 1b の腹部プラナー像 (24 時間後)では肝内に多数の異常集積が認められている。Fig. 1c の 24 時間後の全身像では腸管も描出されているが, hot spot は, さらに明瞭になっており全身的な病巣の局在診断を容易に行うことができる。



**Fig. 3** Case 3: a 42-year-old male with multiple insulinoma. Figure 3a, an anterior abdominal image at 4 hours after injection of MP-1727, shows abnormal accumulation in three hepatic sites. In addition, a hot spot in anterior mediastinum which had not been detected before injection is depicted in an anterior thoracic image at 4 hours (Fig. 3b).

#### 症例 2：ガストリノーマ (京都大学)

58 歳，女性．19 年前にガストリノーマの診断を受け，膵腫瘍核出術を施行．2 年前に肝転移が発見され，化学療法を開始．直前の X 線 CT では S2 に 1.5 cm，S5 に 1 cm の転移が認められ，S7 にも 0.5 cm の転移が疑われていた．Fig. 2 は 24 時間後の SPECT 像で，X 線 CT の所見と一致して，肝 S2，S5 に強い hot spot が認められる．これら以外に肝 S7，S6，S4 などに 8 個の hot spot がうかがわれる．X 線 CT では S7 の病巣が疑われたのみで，それ以外のものは指摘されていなかったが，同様の異常集積を示しており，ガストリノーマの肝内転移病巣を示しているものと考え

られた．

#### 症例 3：インスリノーマ (帝京大学)

42 歳，男性．2 年前に多汗，意識障害にてインスリノーマを発症．肝に富血管性腫瘍が発見され，原発巣は不明ながらも肝腫瘍（転移性）として TAE，Streptozotocin 投与等の治療が実施された．Fig. 3a は，4 時間後の腹部前面像で肝内に 3 か所の異常集積が認められ，さらに，Fig. 3b の胸部前面像で前縦隔にも hot spot が描出されている．この病巣は，検査前には指摘されておらず，検査後に実施した胸部 X 線 CT，MRI にて胸壁に転移巣が確認された．



#### IV. 考 察

消化管ホルモン産生腫瘍には、インスリノーマ、カルチノイド、ガストリノーマ、VIPoma, グルカゴノーマ, ソマトスタチノーマ等があるが、いずれも、かなり希な疾患である<sup>8,9)</sup>。各々の消化管ホルモンの過剰分泌による臨床症状を示し、血中ホルモンの測定等により腫瘍の存在が疑われるが、病巣の局在診断は容易でないことが多い。根治的療法は病巣の完全切除であるが、多発性の場合や、遠隔転移があると、手術を行っても十分な効果は期待できない。従来画像検査法では、病巣の存在を全身的に確定することは非常に困難である。今回、臨床試験が行われた <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-octreotide は、消化管ホルモン産生腫瘍に高密度に存在するソマトスタチン受容体と結合する新しい放射性化合物である。これを用いた腫瘍シンチグラフィは集積機序が明確で、特定の腫瘍に対して特異的に陽性描画し、しかも非侵襲的に、全身的な検索が可能であり、核医学的腫瘍検査法に新しい局面を切り開くものと期待される。

##### 【安全性】

全身の実効線量当量は  $3.26 \pm 0.43 \text{ mSv/37 MBq}^{7)}$  と臨床検査として問題となる被曝線量ではなく、副作用としては、投与後に軽度のほてり、口周囲の熱感が各 1 例に認められたが、症状はいずれも軽度で、無処置にて短時間に消失しており、安全性にはまったく問題はないと判定された。

##### 【イメージング】

MP-1727 は尿中排泄が速く<sup>7)</sup>、74~111 MBq 投与 4 時間後には、バックグラウンドが低下し、腫瘍が陽性描画された。24 時間後には、病巣のコントラストが明瞭になる症例が多いが、腸管に放射能が移行するため、腹部の診断が困難になる場合もあるので注意を要する。48 時間後では、放射能はかなり減少し、画質自体が低下するため、必要な症例のみ撮像すれば良いと思われる。肝、脾、腎の生理的集積との区別をするために SPECT は有効で、特に、膵尾部、副腎、肝内等

の腫瘍の診断には不可欠であると考えられる。

##### 【診断能】

症例毎の正診率は、ガストリノーマでは 100%、カルチノイドで 77.8%、インスリノーマでは 40.0% であった。インスリノーマの一部はオクトレオチドとの結合能が乏しいソマトスタチン受容体を持つことが知られており<sup>10)</sup>、インスリノーマの診断率が低いのは、これによる可能性がある。部位毎の陽性率もガストリノーマで 100%、カルチノイドで 83.3%、インスリノーマでは 55.6% と良好で、直径 1 cm 以下の小さな腫瘍も検出されている。他の検査では指摘されていなかった病巣も 10 か所 (3 例) で描出された。また、腫瘍への放射能集積の程度から、オクトレオチドの治療効果の予測、適応の判定にも利用できると考えられ、今回の臨床試験においても 2 例でオクトレオチドの投与が開始されている。これらの結果、「きわめて有用」の 7 例を含む、16 例 (76%) で有用と判定され、消化管ホルモン産生腫瘍に対する MP-1727 を用いたシンチグラフィの臨床的有用性が示された。

#### V. ま と め

1. ソマトスタチン受容体への結合性を有する新しい腫瘍イメージング剤 <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-Octreotide (MP-1727) の有効性、安全性および有用性の検討のため消化管ホルモン産生腫瘍患者 23 例を対象として多施設共同臨床試験を実施した。

2. 投与量は、今回設定した 74 および 111 MBq で十分適量であると考えられた。

3. 撮像時期は 4・24 時間後の組合せを基本とし、必要に応じて 48 時間後の撮像を考慮するのが適当と考えられた。

4. 本剤の有効性は評価対象 21 例中 16 例 (76.2%) で「有効」以上と判定され、各腫瘍の有病正診率はカルチノイド 77.8% (7/9)、ガストリノーマ 100% (5/5) およびインスリノーマ 40.0% (2/5) で、全体では 73.6% (14/19 例) であった。また、3 例で事前の画像診断では検出されなかった病巣



が新たに確認された。

5. 安全性については、軽度の副作用が 2 例に認められたが、23 例全例で「全く問題がない」と判定された。

6. 以上のことから本剤は安全で、消化管ホルモン産生腫瘍の診断において非常に有用性が高い放射性医薬品であると考えられた。

## 文 献

- 1) Reichlin S: Somatostatin. *N Engl J Med* **309**: 1495–1501, 1983
- 2) Reubi JC, Hacki WH, Lamberts SWJ: Hormone producing gastrointestinal tumors contain a high density of somatostatin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* **65**: 1127–1134, 1987
- 3) Bakker WH, Albert R, Bruns C, Breeman WAP, Hofland LJ, Marbach P, et al: [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe]octreotide, a potential radiopharmaceutical for imaging of somatostatin receptor-positive tumors: Synthesis, radiolabelling and in vitro validation. *Life Sci* **49**: 1583–1591, 1991
- 4) Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPM, Breeman WAP, Oei HY, de Jong M, et al: Somatostatin receptor scintigraphy with Indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide in man: Metabolism, dosimetry and comparison with Iodine-123-tyr-3-octreotide. *J Nucl Med* **33**: 652–658, 1992
- 5) Westlin JE, Janson ET, Arnberg H, et al: Somatostatin receptor scintigraphy of carcinoid tumors using the [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe]-octreotide. *Acta Oncol* **32**: 783, 1993
- 6) 田中孝司, 長田 恵, 荻野良郎, 野口恵子, 清水直容, 齊藤達雄: 放射性診断薬 <sup>111</sup>In-ペンテトレオチド(MP-1727) の第 I 相臨床試験——健常成人男子における非標識ペンテトレオチドの安全性および内分泌機能に対する影響——. *臨床医薬* **11**: 521–538, 1995
- 7) 井上登美夫, 大竹英則, 平野恒夫, 富吉勝美, 遠藤啓吾, 清水直容, 他: <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-octreotide の安全性, 薬物動態, 被曝線量の検討——第 I 相臨床試験報告——. *核医学* **32**: 511–521, 1995
- 8) 石井裕正, 伊藤 貴, 森谷 晋, 堀江義則, 土屋雅春: インスリノーマ——本邦の 1976–1990 年における 443 例の臨床統計的観察——. *日本臨牀* **51** (本邦臨床統計集): 199–206, 1993
- 9) 岸本真也, 梶山悟朗, 三好秋馬: Zollinger-Ellison 症候群. *日本臨牀* **51** (本邦臨床統計表): 241–246, 1993
- 10) Lamberts SW, Krenning EP, Reubi JC: The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocrine Reviews* **12**: 450–478, 1991

## Summary

### Phase 3 Multicenter Clinical Study of <sup>111</sup>In-DTPA-D-Octreotide (MP-1727) in Patients with Gastrointestinal Hormone Producing Tumors

Kazutaka YAMAMOTO<sup>1)\*\*</sup>, Yasushi ISHII<sup>1)</sup>, Masayori FURUDate<sup>2)</sup>, Kazuo ITO<sup>3)</sup>, Eriko TSUKAMOTO<sup>3)</sup>, Ryunosuke KANAMARU<sup>4)\*\*</sup>, Keigo ENDO<sup>5)\*\*</sup>, Tsuneo HIRANO<sup>5)</sup>, Koshi TANAKA<sup>6)\*\*</sup>, Yoshio OGINO<sup>6)</sup>, Kimiichi UNO<sup>7)</sup>, Atsushi KUBO<sup>8)\*\*</sup>, Jun HASHIMOTO<sup>8)</sup>, Kiyoko KUSAKABE<sup>9)</sup>, Masako MAKI<sup>9)</sup>, Yasuhito SASAKI<sup>10)</sup>, Hikaru SETO<sup>11)</sup>, Norihisa TONAMI<sup>12)</sup>, Takeo ISHIGAKI<sup>13)</sup>, Tsuyoshi NAKAGAWA<sup>14)</sup>, Tomohito MATSUSHITA<sup>14)</sup>, Junji KONISHI<sup>15)\*\*</sup>, Harumi SAKAHARA<sup>15)</sup>, Yoshihisa HASEGAWA<sup>16)</sup>, Katsuji IKEKUBO<sup>17)</sup>, Yuji WATANABE<sup>18)</sup>, Ken HAMAMOTO<sup>19)</sup>, Koji MASUDA<sup>20)</sup>, Masayuki NAKAJO<sup>21)</sup>, Yoshiaki NAKABEPPU<sup>21)</sup> and Kanji TORIZUKA\*

\*Principal Investigator, Professor Emeritus, Kyoto University and Fukui Medical School

\*\*Members of Executive Committee

<sup>1)</sup>Department of Radiology, Fukui Medical School, <sup>2)</sup>Professor Emeritus, Hokkaido University, <sup>3)</sup>Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University School of Medicine, <sup>4)</sup>Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, <sup>5)</sup>Department of Nuclear Medicine, Gunma University School of Medicine, <sup>6)</sup>Third Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, <sup>7)</sup>Department of Radiology, Chiba University School of Medicine, <sup>8)</sup>Department of Radiology, Keio University School of Medicine, <sup>9)</sup>Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College, <sup>10)</sup>Department of Radiology, Tokyo University Faculty of Medicine, <sup>11)</sup>Department of Radiology, Toyama Medical and Pharmaceutical University Faculty of Medicine, <sup>12)</sup>Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University School of Medicine, <sup>13)</sup>Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine, <sup>14)</sup>Department of Radiology, Mie University Faculty of Medicine, <sup>15)</sup>Department of Nuclear Medicine, Kyoto University Faculty of Medicine, <sup>16)</sup>Department of Nuclear Medicine, The Center for Adult Diseases, Osaka, <sup>17)</sup>Department of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital, <sup>18)</sup>Department of Radiology, Kurashiki Central Hospital, <sup>19)</sup>Department of Radiology, Ehime University School of Medicine, <sup>20)</sup>Department of Radiology, Kyushu University Faculty of Medicine, <sup>21)</sup>Department of Radiology, Kagoshima University Faculty of Medicine

A phase 3 multicenter clinical study was performed to investigate the efficacy, safety and usefulness of MP-1727, a novel tumor imaging agent which binds to somatostatin receptors, in 23 patients with gastrointestinal hormone producing tumor. The efficacy was graded effective or very effective in 16 cases (76.2%) out of 21 cases who could be evaluated. Positive predictive accuracy was 77.8% (7/9) for carcinoids, 100% (5/5) for gastrinomas and 40.0% (2/5) for insulinomas. In three cases, tumor lesions which had been unknown were detected by MP-1727 scintig-

raphy. The consistent ratio between scintigraphically positive sites and preinjection localizations was 82.0% (41/50 sites) in total. Although adverse drug reactions were observed in two cases, the safety was graded 'not problematic at all' in all of 23 cases. These results show that MP-1727 is a very useful radiopharmaceutical for detection and localization of gastrointestinal hormone producing tumors.

**Key words:** <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-octreotide, Gastrointestinal hormone producing tumor, Somatostatin receptor.