

平28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 悪性神経内分泌腫瘍に対する<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法の開発  
(英語) Development of <sup>131</sup>I-MIBG targeted radiotherapy for malignant neuroendocrine tumors
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人金沢大学 医薬保健研究域医学系 教授 絹谷 清剛  
所属 役職 氏名： (英語) Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Faculty of Medicine, Professor, Seigo Kinuya
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日  
(全体：平成27年4月1日 ～ 平成30年3月31日)
- 分担研究 (日本語) <sup>131</sup>I-MIBG内照射療法患者登録・治療実施  
開発課題名： (英語) Patient enrollment and treatment enforcement of <sup>131</sup>I-MIBG radiotherapy  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人金沢大学 附属病院核医学診療科 助教 萱野 大樹  
所属 役職 氏名： (英語) Kanazawa University, University Hospital, Department of Nuclear Medicine, Assistant Professor, Daiki Kayano
- 分担研究 (日本語) <sup>131</sup>I-MIBG内照射療法患者登録・治療実施、神経芽腫プロトコール作成・先進医療準備  
開発課題名： (英語) Patient enrollment and treatment enforcement of <sup>131</sup>I-MIBG radiotherapy, Preparation of research protocol and proposal for advanced medical case of neuroblastoma patients  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人金沢大学 医薬保健研究域医学系 助教 稲木 杏吏  
所属 役職 氏名： (英語) Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Faculty of Medicine, Assistant Professor, Anri Inaki

分担研究 (日本語) 臨床研究データマネージメント、神経芽腫プロトコール作成・先進医療準備支援  
 開発課題名: (英語) Data management, Preparation of research protocol and proposal for advanced medical case of neuroblastoma patients  
 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人金沢大学 附属病院先端医療開発センター 特任教授 今井 康人  
 所属 役職 氏名: (英語) Kanazawa University, University Hospital, Innovative Clinical Research Center, Professor, Yasuhito Imai

分担研究 (日本語) 臨床研究生物統計、神経芽腫プロトコール作成・先進医療準備支援  
 開発課題名: (英語) Biostatistics, Preparation of research protocol and proposal for advanced medical case of neuroblastoma patients  
 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人金沢大学 附属病院先端医療開発センター 特任教授 吉村 健一  
 所属 役職 氏名: (英語) Kanazawa University, University Hospital, Innovative Clinical Research Center, Professor, Kenichi Yoshimura

分担研究 (日本語) 臨床研究管理 (スタディマネージメント)、神経芽腫プロトコール作成・先進医療準備支援  
 開発課題名: (英語) Study control, Preparation of research protocol and proposal for advanced medical case of neuroblastoma patients  
 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人金沢大学 附属病院臨床開発部 教授 村山 敏典  
 所属 役職 氏名: (英語) Kanazawa University, University Hospital, Clinical Development, Professor, Toshinori Murayama

分担研究 (日本語) 臨床研究モニタリング、神経芽腫プロトコール作成・先進医療準備支援  
 開発課題名: (英語) Monitoring of clinical study, Preparation of research protocol and proposal for advanced medical case of neuroblastoma patients  
 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人金沢大学 附属病院先端医療開発センター 特任教授 栗林 義和  
 所属 役職 氏名: (英語) Kanazawa University, University Hospital, Innovative Clinical Research Center, Professor, Yoshikazu Kuribayashi

分担研究 (日本語)  $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射療法患者登録・治療実施  
 開発課題名: (英語) Patient enrollment and treatment enforcement of  $^{131}\text{I}$ -MIBG radiotherapy  
 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科核医学 准教授 志賀 哲  
 所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University, Graduate School of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Associate Professor, Toru Shiga

分担研究 (日本語) <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法患者登録・治療実施  
開発課題名: (英語) Patient enrollment and treatment enforcement of <sup>131</sup>I-MIBG radiotherapy  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人群馬大学 大学院医学系研究科病態腫瘍制御学講座放射線診断核医学 准教授 樋口 徹也  
所属 役職 氏名: (英語) Gunma University, Graduate School of Medicine, Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, Associate Professor, Tatsuya Higuchi

分担研究 (日本語) <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法患者登録・治療実施  
開発課題名: (英語) Patient enrollment and treatment enforcement of <sup>131</sup>I-MIBG radiotherapy  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人鹿児島大学病院放射線科 助教 神宮司 メグミ  
所属 役職 氏名: (英語) Kagoshima University Hospital, Department of Radiology, Research Associate, Megumi Jinguji

分担研究 (日本語) 神経芽腫に対する <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法の先進医療申請準備支援  
開発課題名: (英語) Preparation of research protocol and proposal for advanced medical case of neuroblastoma patients  
研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院放射線診断科 医長 栗原 宏明  
所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Hospital, Department of Diagnostic Radiology, Chief Physician, Hiroaki Kurihara

分担研究 (日本語) 神経芽腫に対する <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法の先進医療申請準備支援  
開発課題名: (英語) Preparation of research protocol and proposal for advanced medical case of neuroblastoma patients  
研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科 科長 小川 千登世  
所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Hospital, Department of Pediatric Oncology, Head Manager, Chitose Ogawa

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

「医療上必要性の高い未承認・適応外の抗がん剤」に指定された悪性褐色細胞腫などの悪性神経内分泌腫瘍に対する <sup>131</sup>I 標識 3-ヨードベンジルグアニジン (<sup>131</sup>I-MIBG) による内照射療法を、多施設共同で先進医療 B として臨床研究を行い、最終的に本剤開発を計画している企業における薬事承認取得への道につなげることが全体計画の目的である。下記の記載のごとく、研究計画は順調に進捗している。

1) 先進医療実施: 代表開発研究者の金沢大学では、前年度までに先進医療実施の諸手続が完了し、順調に症例登録・治療実施が進行し、13 例が登録・実施された。分担施設においても、鹿児島大学では 28 年 4 月 1 日から、群馬大学と北海道大学では 6 月 1 日から先進医療としての算定が可能となり、

現時点までに北海道大学で1例登録・実施、群馬大学で2例登録・実施、鹿児島大学で2例登録・実施されている。次年度の早期に本先進医療における目標症例数20が達成できる見込みである。

- 2) モニタリング等：各施設のスタートアップ会議を、研究開発代表者施設の臨床研究管理担当者とモニタリングに関する契約機関担当者により、金沢大学・鹿児島大学においては前年度に終了し、群馬大学、北海道大学では本年度に開催した。モニタリングに関しては、オンサイトモニタリングが金沢大学では前年度に終了しており、今年度は鹿児島大学、群馬大学、北海道大学で実施され、いずれにおいても問題のないことを確認した。その他、重篤な副作用に対するモニタリング等々が適正に運用されていることを確認した。
- 3) 企業連結：当該企業の本製剤開発担当者と密に本研究の進捗状況、企業の準備状況に関して連絡を密に行っている。企業治験の準備も進みつつあるとの報告を受けているところである。
- 4) 非密封放射線治療に関わる治療実施環境整備：代表者施設においては、治療実施中の患者観察および患者と医療従事者間の双方向連絡のためのシステム構築がまもなく終了し、術者および医療スタッフの治療時被ばく線量低下等の治療時安全性確保を検証する予定である。治療実施分担施設（群馬大学・鹿児島大学）においては、投与時の放射線防御対策として、投与シリンジポンプ遮蔽体と放射能測定装置（キュリメータ）設置を行い、安全かつスムーズな治療実施とリスク回避が得られることとなった。
- 5) 小児神経芽腫内照射療法の先進医療組み立て：神経芽腫内照射療法は、難治性褐色脂肪腫に対するものとは種々の面で異なるため、別プロトコルで行うこととし、その準備を実施した。神経芽腫治療では MIBG 投与量が多いため、法的な施設基準を満たす金沢大学で実施することとし、平成 28 年 11 月 30 日に臨床試験審査委員会審議をへて 12 月 1 日に病院長承認を受けた。12 月 27 日に PMDA にて医薬品戦略相談事前面談を終え、29 年 2 月 20 日に先進医療評価委員会が開催され、“条件付き適”と判断された。現在、研究者回答を提出し、委員会における討議待ちの状況である。

- 1) <sup>131</sup>I labeled 3-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG) has been nominated as a non-approved/off-label anti-cancer drug with high medical demand. This research aims to conduct clinical research of targeted radiotherapy with <sup>131</sup>I-MIBG for malignant neuroendocrine tumors such as pheochromocytoma in an advanced medical care program B and to connect to an industrial clinical trial for the approval of the authority. The study has been well progressed this fiscal year as follows:
- 2) <sup>131</sup>I-MIBG therapy in advanced medical care: Kanazawa University, the site of the principal investigator, obtained the approval to conduct it in the previous fiscal year and 13 cases were enrolled and treated so far. Kagoshima University finalized the documentation on April 1, 2016 and Hokkaido University and Gunma University on June 1, 2016. These three sites had 2 cases, 2 cases and 1 case, respectively. It is expected that the enrollment would be closed by getting the enough number of cases early in the next fiscal year.
- 3) Monitoring, etc: Start-up conference was held at Kanazawa University and Kagoshima University in the last fiscal year and at Gunma University and Hokkaido University in this year. On site monitoring was performed at each institution. Monitoring for serious adverse reaction has been

well recorded.

- 4) To the approval: Discussion with the radiopharmaceutical company which is aiming to obtain approval of this radiopharmaceutical has been continuously made. We are informed that it is currently preparing clinical trial.
- 5) Improvement of work environment for  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy: Because radioactivity used in this therapy is considerably high, radiation safety of physicians and nurses is quite important. At Kanazawa University Hospital, two-way intercom system was installed which enables medical staff to communicate and observe patients, ensuring low radiation exposure of them. At other sites, lead shields for syringe pumps and well-type radioactivity detectors were equipped in their treatment wards. These environmental preparations have been finished on schedule.
- 6) Advanced medical care protocol for neuroblastoma children: Due to several major differences of  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy in neuroblastoma from that of pheochromocytoma/paraganglioma, we determined to have neuroblastoma therapy on a protocol different from the later. Because of high administration dose in neuroblastoma which can be legally handled only in Kanazawa University, the protocol to carry it out at this single site was set, reviewed by the board of Kanazawa University hospital and approved by the hospital president. We discussed its validity with PMDA. Then, the review board for advanced medical care program qualified it with some conditions to be considered. We submitted the answer sheet for it and are currently waiting for the next session.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Watanabe N, Yokoyama K, Kinuya S, Tonami H. Evaluation of cytological radiation damage to lymphocytes after I-131 metaiodobenzylguanidine therapy by the cytokinesis-blocked micronucleus assay. *Ann Nucl Med* 2016; 30: 624-628.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Present status and strategy to develop targeted radionuclide therapy in Japan, Kinuya S, 口演, 15th International Congress of Radiation Research, Asia Regional Cooperative Council of Nuclear Medicine, 2016/7/15, 国外
2. Establishment of National Congress of Targeted Radionuclide Therapy, Kinuya S, 口演, 17th Chinese Symposium on Nuclear Cardiology, 2016/7/1, 国外
3. Way to develop targeted radionuclide therapy in Japan, Kinuya S, 口演, The 3rd International Symposium on Targeted Radionuclide Therapy, 2017/2/12, 国内
4. Road to wide application of TRT in Japan, Kinuya S, 口演, 32nd Annual Convention of the Philippine Society of Nuclear Medicine, 2017/2/4, 国外

5. Ra-223+今後国内導入されるであろう RI 治療、絹谷清剛、口演、第30回 JCR ミッドウインターセミナー、2017/1/29, 国内
6. RI 内用療法 (131I-MIBG, 177Lu-DOTATATE, 223Ra 等) の新たな展開について、絹谷清剛、口演、第5回 New Clear Imaging Conference, 2017/1/21, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 国民会議設立趣意およびに概要について、絹谷清剛、東京、核医学診療推進国民会議、2016/12/19、国内

(4) 特許出願

なし