

200400509A

厚生労働科学研究研究費補助金

がん臨床研究事業

**進行神経芽腫に対する標準治療確立
および新規治療開発のための研究**

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 金子 道夫

平成 17 (2005) 年 4 月

目次

I. 総括研究報告

進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究	----	1
金子道夫		

II. 分担研究報告

1. 標準的治療の第II相試験に関する研究	-----	13
熊谷昌明		
2. 新規治療開発の早期第IV相確認試験に関する研究	-----	24
麦島秀雄		
3. 乳児例を中心とした低リスク群の治療開発に関する研究	-----	33
杉本 徹		
4. 小児の臨床試験における放射線治療の品質管理に関する研究	-----	35
正木英一		
5. 神経芽腫における外科療法の最適化に関する研究	-----	56
田尻達郎		
6. リスク層別化と病態解明のためのトランスレーショナル研究	-----	61
中川原章		
7. 中央病理診断と検体二次利用のシステム確立	-----	65
秦 順一		
8. 神経芽腫の臨床試験デザインおよびデータマネージメント	-----	69
牧本 敦		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	75
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	79
-----------------	-------	----

I. 総括研究報告

進行神経芽腫に対する標準的治療確立および新規治療開発のための研究

総括研究者 金子 道夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

研究要旨 1985年から全国規模で進行神経芽腫に対する多施設共同治療研究が行われ、国際的にも優れた治療成績を挙げたが、プロトコル逸脱、データの質、登録のバイアス、副作用報告システムなどにおいて欧米の標準的体制との相違点が多数指摘され、わが国で得られた知見を海外に発信する際の障壁になっていた。そこで、前方向視的臨床試験を進行神経芽腫に導入することが小児固形腫瘍に携わる研究者の悲願であった。現在行われている98プロトコルの治療成績、副作用、研究体制の問題点を踏まえ、全く新しい体制で前方視的臨床試験を構築した。副作用を減じつつ治療強度を維持した初期治療を5クール施行し、これに引き続き統一した前処置による自家造血幹細胞移植を行い、その後に局所療法を行うという治療方式の feasibility と安全性を評価する臨床試験のプロトコルを作成した。また、治療前の生検組織および治療の最後に得られる手術標本を中央病理診断することにより、遺残腫瘍細胞の再発に与える影響を評価することとした。このような治療方式より、従来困難とされた局所治療の意義をより科学的に評価することが出来るとともに、初期化学療法および自家造血幹細胞移植の前処置を統一して、局所治療と分離した形で解析できる。自家造血幹細胞移植前処置、外科治療および放射線療法など局所治療について意見の相違があり、2年以上討議の末、ようやく意見の一致をみて、プロトコル作成作業に着手できた。現在プロトコルはほぼ完成し、まもなく、小児がん学会臨床試験審査委員会に審議を付託する。

この局所治療遅延方式に対比するものとして、98プロトコルをはじめとして従来から行われた治療方式、すなわち、初期治療4クール治療後での手術についても同様の前向き臨床試験として行うこととし、そのプロトコルを7月までに完成させる予定である。

臨床試験とリンクした translational research を可能にするため検体センター2カ所、さらに成育医療センター内に神経芽腫登録センターを設置する。データセンターは厚生労働省牧本班的データセンターを使用する。

分担研究一覧

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| ○ 熊谷昌明
国立成育医療センター血液腫瘍科医員 | ○ 正木英一
国立成育医療センター放射線診療部部長 |
| ○ 麦島秀雄
日本大学医学部細胞再生移植医学教授 | ○ 田尻達郎
九州大学大学院医学研究院小児外科講師 |
| ○ 杉本 徹
京都府立医科大学小児科学教授 | ○ 中川原章
千葉県がんセンター研究局長 |

○ 秦 順一

国立成育医療センター研究所所長

○ 牧本 敦

国立がんセンター中央病院小児科医員

A. 研究目的

(1) 複数の臨床試験の推進による標準治療の確立および再発例への新規治療を開発する。

(2) 臨床試験登録例からの患者由来検体を利用したトランスレーショナルリサーチ (TR) を推進する。

B. 研究方法

1. 具体的な臨床試験とその関係

標準治療のエビデンスを確立するためには、第III相無作為割付試験が必要であるが、現時点では標準アームに採用する治療レジメンの安全性・有効性のデータの質が保証されていないため、以下の(1)の研究を優先させて全国規模でこれを行う。同時に数施設で新しい試験治療の実行可能性・妥当性を検討するための第II相試験(下記(2))を進め、3年後を目処に科学的かつ倫理的な第III相無作為割付試験を開始できるように準備する。

(1) 標準治療の最適化のための有効性・安全性評価試験

既ががん研究助成金研究の調査研究で明らかになったデータを元に、化学療法・大量化学療法・放射線治療・手術療法を最適化した形で1アームの臨床試験を行う。これは、既に日本全国で幅広く用いられている治療法の再評価であり、治療開発段階としては、第IV相に当たる。有効性として2年の無増悪生存割合、安全性としてNCIの毒性規準を用いた客観的評価を行い、標準治療を確立する。この試験により治療の最適化が行われ、比較対照となる安全性・有効性データが確立した後に初めて、第III相無作為

比較試験の倫理的かつ科学的な施行が可能となる。

(2) 試験アームに用いる新規治療方針の第II相 Feasibility研究

現在の標準治療では、手術などの局所療法を化学療法3-4コース施行後に行い、その後さらに化学療法と大量化学療法が追加される。この問題点は、局所療法を間に入れることで化学療法が中断され、その間に遠隔転移巣の増悪を来すことである。この危険性を回避するため、日本大学、大阪大学を中心とするグループは、局所療法を治療の一番最後に行う新たな治療方針(遅延局所療法 delayed local therapy)を採用している。これは標準治療と呼べず、また、現時点では施設による化学療法レジメンの差も大きいことから、第II相feasibility研究として限定施設での個別研究を行う。結果が有望であれば将来の第III相無作為比較試験の試験アームとして採用し、上記(1)で確立された標準治療との比較により優越性を確認する。

(3) 再発症例に対する新規薬剤を含む新規治療開発

牧本班で準備中のイリノテカン医師主導治験を含め、再発を来した症例をリクルートすることのできる新規治療の第I相または第II相試験を複数準備して、新規治療の開発を行う。結果が有望な治療があれば、将来の試験治療への組み入れを行い、より良い治療成績の達成を目指す。

2. 上記の前向き研究にリンクした形で行う、リスク層別化、病態解明、新規薬剤開発を目的としたトランスレーショナルリサーチ (TR)

従来の基礎研究は、その対象の質がコントロールされておらず、臨床データの正確性に問題があった。病理組織型や増殖因子、そのレセプター等は、疾患の性質や予後、病態生理に深く関わって

いる事が示唆されているが、リスク層別化や新薬開発のためにそれらを臨床応用するためには、基礎研究結果と臨床データが正確にかみ合った前向きの研究計画と厳密な研究遂行が必須である。患者由来検体を確実に集積し、倫理的に問題のない範囲で二次利用を促進するため、成育センター研究所を中心とした研究基盤を利用し、それらの検体を利用した TR を推進する。

○倫理面への配慮

未だ標準的な倫理指針が確立していない小児がん領域の臨床試験を含む本研究では、臨床試験を受ける患者権利に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させると同時に、各方面からの委員を糾合して適正な指針の確立を目指す。具体的には、ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則に従って以下を遵守すると同時に、我が国の実情にあった指針を策定する。

試験プロトコールにつき、倫理審査委員会の承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。すべての患者について、登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。TRに関しても、既に国立成育医療センターの倫理委員会に承認された基盤を利用してこれを行う。

○研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、効果・安全性評価委員会、監査委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果（実施経過）

1998年より厚生労働省がん研究助成金による神経芽腫の研究班を中心に、進行神経芽腫の治療研究が全国規模で行われていた。その研究経過を基に次の治療プロトコールのコンセプト作りが既に2002年より行われていた。将来に向かっての課題を以下に記す。

1. 治療成績については、病期4、特にMYCN増幅例で顕著な向上を示唆する所見が得られていたが、病期3やMYCN非増幅例では85.91プロトコールに比べて有意な向上を得る可能性が小さいこと。

2. 初期治療の腎毒性が一過性のものを含めて30%の症例に見られ、これが治療の継続を困難にする一因となったこと。さらに初期治療に引き続く大量療法の際に腎合併症が見られ、死因の一つになったり、生存例でも腎障害がみられること。またそれを避けるため当初からシスプラチンの減量やカルボプラチンへの変更が施設により統一した基準なく行われたこと。

以上より初期治療のシスプラチンは減量すべきであること、減量基準を明確にすること。

3. 初期治療の1クール目で主として感染に起因する非腫瘍死がみられたことから、スタディにエントリーの基準を徹底すべきこと。

4. 有効性は高いが、初期治療による非常に強い骨髄抑制のため、プロトコールどおりの間隔で投薬を継続することが5クール以降は非常に困難で、プロトコール逸脱が広範に見られたこと。

5. 局所療法の時期、方式とも非常にばらつきが大きいこと。

6. 治療開始時に登録を行う体制ではないため症例登録にバイアスがかかっている可能性があること。

これらを改善すべきであるとのコンセプトの基に2003年1月からプロトコール委員会を結

成してプロトコルの改定に取り組んだ。そして、

1. プロトコル違反を最小にすること。
2. 腎毒性の克服。
3. 局所療法を統一するとともに、化学療法とはある程度独立して評価できるようにすること。
4. Randomized clinical trial を近い将来可能にすること。

の4つを目標にプロトコルの改定に臨み、局所治療を治療の最終段階に行うことの妥当性を検証する臨床試験を組むこと、および、現在行われている治療方式の厳密な評価を行う臨床試験を行うこととした。この2つの臨床試験の結果を踏まえ、その次のステップとしてこのコンセプトで Randomized clinical trial を組めるようにすることが目標である。

2003年10月より、より具体的にプロトコルの検討に入った。その基本構成を図に示す。

1. 初期治療

これまで初期治療は6クール施行していたのを5クールにする。これにより、投薬スケジュールの遅延が非常に問題になっていた6クール目がなくなることによるプロトコル違反の減少が期待される。

○腎毒性の軽減（シスプラチンの減量）

98プロトコルでは 25 mg/m²/day を5日間持続点滴であったのを 20 mg/m²/day とした。初期治療のクール数の減少もあって、シスプラチンの総投与量はこれまでの 750 mg/m² から 500 mg/m² になり、腎毒性の軽減と各クールの投与間隔の延長が避けられ、初期治療に引き続き造血幹細胞移植の合併症の防止が可能となる。

○初期治療開始基準の遵守

厳密な開始基準の設定と減量基準を設定し、遷延する骨髄抑制を防止するため、ピノルピンを軸

に減量基準を作成した。

2. 骨髄破壊的大量化学療法+自家造血幹細胞移植

神経芽腫の初期治療には L-PAM を主体とする前処置が多く行われ、98プロトコルでは hi-MEC と呼ばれる L-PAM、Etoposide、Carboplatin(CBDCA) が最も多く施行されていた。しかし、それ以外の前処置法も多く行われたため、治療法の評価、副作用の評価に大きな困難と非科学性が見られた。進行神経芽腫にどのような前処置薬やその組合せが良いのかはほとんどエビデンスがない。欧米でも試行錯誤的に前処置法が決められていた。我が国では少なくとも前処置法を統一することが最低条件であった。これまでもっとも使用頻度が高く普及していた hi-MEC を、細部にわたり投与方法を規定して採用することとなった。

議論のもっとも困難であったのは全身放射線照射(TBI)を併用するかどうかであった。東海地区の臨床研究では TBI 群は非併用群より有意に治療成績が良好で、また、一部施設では TBI を中止して再発が増加したとの経験から TBI を併用すべき、との意見が強かった。米国での臨床研究でも、TBI 併用群の治療成績がやや良好で統計学的有意差があったが、それに引き続く臨床研究では TBI は採用されなかった。TBI を受けた患児では低身長に代表される後障害が大きな問題で、これが治療成績の向上を考えても受け入れがたいとされたためである。我々も長期にわたる検討の末、今回は TBI を併用しないことにした。

2. 局所治療（手術と放射線治療）

手術は患者間・施設間で術式、手術時期、術後の化学療法再開の時期などにばらつきがきわめて多く、その quality control も不可能に近かった。そのため、進行神経芽腫治療全体の均質性・科学性を保つことは至難の業であった。胃癌や肺

癌など成人癌では腫瘍の進展様式にある程度の均質性があるため、標準的術式が腫瘍の進展度に応じて定めることが可能である。しかし、神経芽腫では局所のみを考えても、元来癌の根治手術は不可能であり、手術の意義も成人の癌より不明確であった。しかし、国内外ではより根治的と考えられる術式の追求が行われ、多くの施設で可能な限り全摘を目指す手術が行われてきた。このため、腫瘍臓器の血行障害、腸管運動不全、大量のリンパ瘻、術後感染など、術後短期合併症により治療全体がゆがめられてきた。一部の施設・一部の外科医は、手術を軽減化して（放射線治療を併用し）化学療法のスケジュールや用量に影響を与えることを避けることにより治療成績はむしろ良く、局所再発も少ないと報告した。そこで、神経芽腫外科手術委員会を組織して、この臨床試験における手術の方式を討議した。その結果、局所療法の意義をより明確に出来ることから、局所療法を治療の最後に行い、通常の治療方式との比較を行うのが良いとの結論に達した。これにより得られた摘出標本により再発と遺残腫瘍の関係もより明瞭にできると考えられた。また、軽減した術式では、手術の quality control が容易なこと、短期・長期の局所療法による障害を軽減できること、が利点としてあげられ、局所遅延治療方式と名付けた。これは国際的に見てもきわめて独創性の高い臨床研究であるとして、国際学会で注目をあびた。

神経芽腫外科手術委員会はCRFに図を取り入れ、手術ガイドラインを設けて quality control を確実にするとともに、手術記事の提出およびコンサルテーションシステムを構築した。また、生検はもちろん、摘出標本の評価も中央病理診断を行うことを必須のものとした。進行神経芽腫例では初診時全身状態が悪かったり、腫瘍が巨大で易出血性のため、生検をためらう施設があるため、生検についてもガイドラインを作成し、確実に安

全な生検の普及に努めた。

神経芽腫の臨床試験での放射線治療では、我が国に小児専門の放射線治療医がほとんどいないことが、非常に大きな問題点であった。そこで、国立成育医療センターの正木英一らが中心となり、主要施設での放射線治療医からなる小児放射線治療グループを発足させた。そこで討議を重ね、きわめて詳細な放射線照射ガイドラインを完成した。実際照射するにあたっては予め照射計画をグループで討議することとした。照射法としては、quality control が比較的容易な術中照射を行い、この体制が整備されていない施設においては術後外部照射を行うことになった。そのため、放射線治療に術中照射と外部照射の2方式が並立することになったのは臨床試験としては今後の課題であり、将来的にはこの2方式の比較試験が必要であると思われた。

3. データセンター

この臨床研究では厚生労働省科学研究による国立がんセンター中央病院に設置された牧本班データセンターがデータの管理を行うことにしており、臨床研究の立ち上げに、プロトコール作成に当初から密接な連絡の基に準備を進めた。標準的治療方式の臨床試験も牧本班データセンターで行うこととした。

4. 登録センターと日本神経芽腫スタディグループ(JNBSG)

これまで我が国の神経芽腫治療研究は、進行神経芽腫が厚生労働省がん研究助成金による班研究を主体に進められ、一方、マススクリーニングの導入を契機に乳児神経芽腫が京都府立医大を中心にいずれも全国規模で行われてきた。しかし、どちらも我が国全体を網羅するものではないこと、厳密な臨床試験ではないこと、神経芽腫全体を包含するものではないことが問題点として指摘されてきたが、解決されずに現在に至った。神

経芽腫をはじめとする小児悪性腫瘍はいずれも稀少疾患で、たとえば進行神経芽腫を例に取ってみると経験の多い専門施設でも、年間3-4例、多くの施設では0-1にすぎない。このような稀少疾患の臨床試験に向けて、横紋筋肉腫やユーイング肉腫では、最近になって、多大の時間と労力を投入して全国的なスタディグループが立ち上げられた。新たな治療法の開発には将来、神経芽腫の臨床試験を preclinical study から継続的・組織的に行うにはこのような組織が必須であるということは、多くの小児腫瘍医の共通認識で、組織の立ち上げが待望されていた。そこで、2004年7月より、金子道夫、秦 順一らが中心になり、設立準備委員会（コア会議）を立ち上げ、これまで7回にわたり会合を持ち、2005年3月5日に第1回暫定運営委員会が開催された。第2回の暫定運営委員会が4月24日に開催予定であり、これにより日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）が発足する。これはあくまでこの厚生労働省がん臨床研究とは別個の組織であるが、JNBSG が正式発足し、この臨床試験が開始されれば、共同して運営が行われ、さらに low-risk あるいは intermediate-risk の神経芽腫に対する新たな臨床試験が JNBSG の研究として行われ、preclinical study も開始され、恒常的な臨床試験の組織母体になる。

これらの多くの臨床試験の窓口となり、腫瘍登録、中央病理診断、translational research の実施機関として登録センターを設置することになった。登録センターは継続性が重要であることなどから、国立成育医療センター研究所に置くこととし、討議の結果発生分化研究部、および成育政策科学研究部が合同して登録センターの業務を行うこととし、基盤整備を行っている。

腫瘍を保存する同意書の得られた腫瘍検体は、検体センターに保存され、JNBSG で了承された

研究に使用することが可能になるよう、同意書の整備と保存システムの確立を行った。検体センターは安全のため、千葉県がんセンターと国立成育医療センターの2か所に準備した。

今後の研究の予定

1. 局所療法遅延型プロトコールがほぼ完成したので、これを小児がん学会の臨床試験審査委員会の審査を経て、参加7施設のIRBまたは倫理委員会に提出し、本年7月を目途に試験を開始する。試験開始後2年で必要症例数16例に達する予定である。

2. これと対比する標準治療方式の臨床試験プロトコールを完成させる。この臨床試験では、初期治療、前処置+自家造血幹細胞移植が局所遅延型プロトコールと共通である。手術時期の基準、術後の化学療法開始条件などごく少数の点を最終決定することによるこのプロトコール完成を2005年5月に予定している。この方式では50例程度の症例集積が必要で、参加施設も30施設程度を予定している。症例蓄積に必要な期間は3年を予定している。

3. 次の臨床試験に向けて新たな方式の trial を大阪地区の施設を中心に施行できるよう体制を整備する。

D. 考察

(期待される成果)

(1) 明確な仮説を証明するためのエンドポイントを設定し、生物統計専門家による統計計画をベースとした科学的な臨床試験プロトコールを作成し、専任データマネージャーを擁するデータセンターにて正確なデータ管理を行うことで、臨床試験から信頼性の高いエビデンスを創生し、複数の臨床試験を連続的に、相互の結果を受け継ぎながら行うこと

が可能となる。本研究では、新規発症の症例を対象として、現在日本で広く行われている治療法の有効性と安全性を確認試験で再検討すると同時に、問題点を解決できる新規治療法のfeasibility試験を行い、その二つの臨床試験結果を持って、将来の無作為比較試験を計画・実行し、3年無増悪生存率を10%以上向上させ得る標準治療を開発することを一大目標とする。また、この一連の試験にリクルートされる患者のうち、半数以上が再発を来すため、それらの患者を対象とした新規治療法の開発も必要であるが、これに関しては他の厚生労働省研究班で行う医師主導治験・自主研究に対して再発患者のリクルートを積極的に行い、神経芽腫に対する新規治療法の効果について迅速に結論を導く。これらの臨床試験活動によって、各施設、各専門医師間の相互評価が促進し、集学的治療体制の確立に貢献すると考えられ、短期間で小児がんの治療水準を向上させ、その成果を患者へ還元することが期待できる。

(2) 前向きに登録された臨床試験症例の患者由来検体を用いて基礎研究を行えば、病理組織亜型・がん関連遺伝子の発現といった基礎研究データと、生存率や臨床プロファイルといった臨床データとの正確な相関関係を知ることができる。臨床におけるリスク判定や新薬開発に基礎研究データを還元するためには、このようなTRのシステムが必要不可欠であるにも関わらず、このようなTRを行える基盤は成人領域を含めても日本には皆無である。最近、成育医療センター研究所を中心に整備が進んでいるこのシステムは、日本の重要なモデルケースであり、当該研究の実走を通して問題点が改善され、成人がんの領域など他分野

にも応用され得ると期待される。

E. 結論

局所遅延プロトコールが完成し、小児がん学会にプロトコール審査を付託した。6月にキックオフミーティングを行って臨床試験を開始する。従来型治療方式のプロトコールも5月に完成予定で、同様の手順を経て臨床試験を開始する。

F. 研究発表

1. 著書

1) Nakagawara A. Molecular and developmental biology of neuroblastoma.

S. Cohn & N-K. Cheung Neuroblastoma Springer-Verlag Heidelberg 2005 (in press)

2) Nakagawara A. Molecular and developmental biology of neuroblastoma.

Luigi Aloe and Laura Calza Progress in Brain Research Vol. 146 Elsevier Science Publisher The Netherland, 2004 pp233-242

3) 崎山美知代, 牧本 敦. 移植治療における関連毒性の評価基準. 細胞医療, 高上洋一編: 医薬ジャーナル社. 東京 2004.

2. 論文発表

1) Hiyama E, Kaneko M, Nakagawara A et al. High expression of telomerase is an independent prognostic indicator or poor outcome in hepatoblastoma. Br J Cancer 91:972-9. 2004

2) Isobe K, Kaneko M et al. Expression of the human telomerase reverse transcriptase in pheochromocytoma and neuroblastoma tissue. Endocrine Journal 51(1):47-52, 2004

3) Isobe K, Kaneko M, et al. Expression of mRNAs for PACAP and its receptor in human neuroblastoma and their relationship to catecholamine synthesis. Regulatory Peptides 123:29-32, 2004

- 4) 金子道夫、平井みさ子、神経芽腫の治療 小児科診療 67(4):583-589 2004
- 5) 金子道夫、平井みさ子、日本における進行神経芽腫の治療成績 小児外科 36: 11-15, 2004
- 6) 田中丈夫、金子道夫、他：神経芽腫進展リスク評価の特異性と感度－臨床診断神経芽腫での検討－小児がん 41: 71-75, 2004
- 7) 堀 哲夫、金子道夫、：胆道閉鎖症に肝細胞癌を合併し生体肝移植後5年後に後腹膜リンパ節に再発を認めた1例 小児がん 41(4):854-858, 2004
- 8) Osone S, Hosoi H, Kuwahara Y, Matsumoto Y, Iehara T, Sugimoto T. Fenretinide induces sustained activation of JNK/p38 MAPK and apoptosis in a reactive oxygen species-dependent manner in neuroblastoma cells. *Int J Cancer* 112(2):219-224 2004
- 9) Tanaka S, Tajiri T et al. Clinical significance of a highly sensitive analysis for gene dosage and the expression level of MYCN in neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 39:63-68, 2004
- 10) Tajiri T, Tanaka S, Higashi M et al. Biological diagnosis for neuroblastoma using the combination of highly sensitive analysis of prognostic factors. *J Pediatr Surg*. 40: 2005 (in press)
- 11) 田尻達郎、水田祥代、他 神経芽腫における外科治療の役割 小児がん 2005 (印刷中)
- 12) Hanamoto T, Ozaki T, Furuya K, Hosoda M, Hayashi S, Nakanishi M, Yamamoto H, Kikuchi H, Todo S, Nakagawara A. Identification of protein kinase A catalytic subunit β (PKA-C β) as a novel binding partner of p73 and regulation of p73 function. *J Biol Chem* (in press)
- 13) Ohira M, Oba S, Nakamura Y, Isogai E, Kaneko S, Nakagawa A, Hirata T, Kubo H, Goto T, Yamada S, Yoshida Y, Fuchioka M, Ishii S, Nakagawara A. Expression profiling using a tumor-specific cDNA microarray predicts the prognosis of intermediate-risk neuroblastomas. *Cancer Cell* (in press)
- 14) Ozaki T, Hosoda M, Miyazaki K, Hayashi S, Watanabe K, Nakagawa T, Nakagawara A. Functional implication of p73 protein stability in neuronal cell survival and death. *Cancer Lett* (in press)
- 15) Lin L, Ozaki T, Takada Y, Kageyama H, Nakamura Y, Hata A, Zhang J-H, Simonds W, Nakagawara A, Koseki H. Topors, a p53 and topoisomerase I-binding RING finger protein, is a co-activator of p53 in growth suppression induced by DNA damage. *Oncogene Epub* Feb 28, 2005
- 16) Abe M, Ohira M, Kaneda A, Yagi Y, Yamamoto S, Kitano Y, Takato T, Nakagawara A., Ushijima T. CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis in neuroblastomas. *Cancer Res* 65:938-944, 2005
- 17) Kramer S, Ozaki T, Miyazaki K, Kato C, Hanamoto T, Nakagawara A. Protein stability and function of p73 are modulated by a physical interaction with RanBPM in mammalian cultured cells. *Oncogene* 24:938-944, 2005
- 18) Kato C, Miyazaki K, Nakagawa A, Ohira M, Nakamura Y, Ozaki T, Imai T, Nakagawara A. Low expression of human tubulin tyrosine ligase and suppressed tubulin tyrosination/detyrosination cycle are associated with impaired neuronal differentiation in neuroblastomas with poor prognosis. *Int. J. Cancer* 112:365-375, 2004

- 19)Takahashi M, Ozaki T, Todo S, Nakagawara A. Decreased expression of the candidate tumor suppressor gene ING1 is associated with poor prognosis in advanced neuroblastomas. *Oncol Rep* 12:811-816,2004
- 20)Yamada S, Ohira M, Horie H, Ando K, Takayasu H, Suzuki Y, Sugano S, Matsunaga T, Hiyama E, Hayashi Y, Watanabe Y, Suita S, Kaneko M, Sasaki F, Hashizume K, Ohnuma N, Nakagawara A. Expression profiling and differential screening between hepatoblastomas and the corresponding normal livers: identification of high expression of the PLK1 oncogene as a poor-prognostic indicator of hepatoblastomas. *Oncogene* 23:5901-5911, 2004
- 21)Ohtori S, Isogai E, Hasue F, Ozaki T, Nakamura Y, Nakagawara A, Koseki H, Yuasa S, Hanaoka E, Shinbo J, Yamamoto T, Chiba H, Yamazaki M, Moriya H, Sakiyama S. Reduced inflammatory pain in mice deficient in the differential screening-selected gene abrrative in neuroblastoma. *Mol Cell Neurosci* 25: 504-514, 2004
- 22)Hamano S, Ohira M, Isogai E, Nakada K, Nakagawara A. Identification of novel human neuronal leucine-rich repeat (hNLR) family genes and inverse association of expression of Nbla10449/hNLR-1 and Nbla10677/hNLR-3 with the prognosis of primary neuroblastomas. *Int J Oncol* 24: 1457-1466, 2004
- 23)Miyazaki K, Fujita T, Ozaki T, Kato C, Kurose Y, Sakamoto M, Kato S, Goto T, Itoyama Y, Aoki M, Nakagawara A. NEDL1, a novel ubiquitin-protein isopeptide ligase for Dishevelled-1, targets mutant superoxide dismutase-1. *J Biol Chem* 279:11327-11335, 2004
- 24)Nakagawara A, Ohira M. Comprehensive genomics linking between neural development and cancer: Neuroblastoma as a model. In Special Issue. *Cancer Lett* 204:223-224, 2004
- 25)Shibata R, Matsufuji H, Morimoto T, Araki A, Hata J, Extraovarian primary peritoneal carcinoma in a child. *Peditr Blood Cancer* 42:292-293, 2004
- 26)Du W, Hattori Y, Hashiguchi A, Kondoh K, Hozumi N, Ikeda Y, Sakamoto M, Hata J, Yamada T. Tumor angiogenesis in the bone marrow of multiple myeloma patients and its alteration by thalidomide treatment. *Pathol Int* 54:285-294, 2004.
- 27)秦 順一：ウイルムス腫瘍総論.細胞 36:262-264,2004
- 28)秦 順一：ウイルムス腫瘍と WT1 遺伝子.細胞 36:269-272,2004
- 29)大喜多 肇、秦 順一：4. 小児腫瘍、病理と臨床臨時増刊号 22:123-129, 2004
- 30)秦 順一：神経芽腫新国際分類 INPC について. 小児がん 41:11-14,2004
- 31)Kami M, Makimoto A, et al. Reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation (RIST) for solid malignancies (Review). *Jpn J Clin Oncol* 34:707-16, 2004
- 32)牧本 敦. 臨床試験におけるデータマネジメントと品質管理・品質保証. 小児外科 36 : 846-853, 2004.
- 33)牧本 敦. 我が国における小児固形腫瘍の本格的臨床研究確立のための基盤整備について小児科診療 67 : 577-582, 2004.
3. 学会発表
- 1)七野浩之、麦島秀雄、陳基明、梁尚弘、中村昌徳、星野真由美、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、田中良明、根本則道、原田

研介：進行神経芽腫に対する局所療法を遅延させた集学的治療 14 例の経験、第 20 回小児がん学会 2004 年 10 月（京都）

2) 七野浩之、麦島秀雄、梁尚弘、中村昌徳、陳基明、原田研介：進行神経芽腫に対し化学療法毎の自家末梢血幹細胞救済療法を導入した新たな集学的治療法の試み。第 27 回日本造血細胞移植学会ワークショップ 2「自己移植」。2004 年 12 月（岡山）

3) 東 真弓、田尻達郎、水田祥代、他：神経芽腫におけるマイクロアレイシステムを用いた新規予後関連因子の検討。第 20 回日本小児がん学会 2004 年 10 月（京都）

4) Makimoto A : Reduced-Intensity Stem Cell Transplant (RIST) -promise and problems. Turkish Pediatric Oncology Group Annual Meeting, 2004 (Special lecture) May 18-22. Kapadokya, Turkey.

5) 牧本 敦：小児がん研究の新展開 臨床研究から基盤研究へ 小児医療の特殊性を考慮した小児がんの臨床研究～現状と将来展望～。第 63 回日本癌学会学術総会。

2004 年 9 月（福岡）

6) 牧本 敦：小児がんデータセンターにおけるデータマネジメントの実際。第 31 回日本小児臨床薬理学会年会 2004 年 9 月（静岡）

7) 牧本 敦：小児固形腫瘍領域における臨床試験推進と基盤整備。第 20 回日本小児がん学会 2004 年 11 月（京都）

8) 牧本 敦、他：小児がん領域における医師主導治験実現のための活動について。第 107 回日本小児科学会学術集会 2004 年 4 月（岡山）

9) 牧本 敦、他：質の高い臨床試験を支える小児がんデータセンターの活動について。第 107 回日本小児科学会学術集会 2004 年 4 月（岡山）

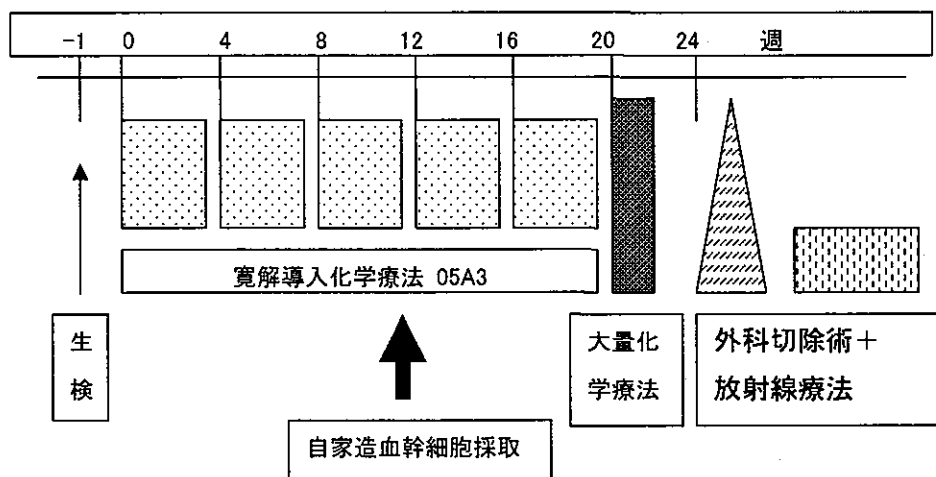


図 局所療法遅延型治療方式のシェーマ

三角で示した外科治療をこれまでは初期治療3-6クール後に施行していた。

新たな標準的治療方式では手術を原則的に4クール後に施行し、この局所療法遅延型と比較する。局所療法遅延型治療方式のプロトコールを当報告書に資料として掲載した。

II. 分担研究報告

分担研究報告書

進行神経芽腫に対する標準的治療確立および新規治療開発のための研究
分担研究「標準的治療の第Ⅱ相試験」

分担研究者 熊谷昌明 国立成育医療センター 小児腫瘍科 医員

研究要旨 小児がんの治癒率を向上させた最も大きな要因は、支持療法の進歩に支えられた抗がん剤治療の強化である。その中で、いまだに予後不良である進行神経芽腫に対して現在用いられている抗がん剤の用量はほぼ限界まで強化されている。そのため、本疾患においては、化学療法の各コースの急性合併症、あるいは抗がん剤の蓄積毒性による腎障害、性腺障害、聴力障害などの晩期障害が不可避である。われわれは、進行神経芽腫の標準的治療プロトコルの作成に当たり、これまでに報告された本疾患における重篤な合併症・晩期障害と治療法・治癒率を検討することにより本疾患の治療における安全性の許容範囲を考察し、治療の最適化を目指した。

A. 研究目的

強化された化学療法により達成された進行神経芽腫の治癒率の向上と、そのために生じている合併症のバランスを検討し、毒性および安全性の観点から治療の最適化を行う。

B. 研究方法

わが国および欧米の治療レジメンにおいて、これまでに報告されている治癒率、それに伴って生じている合併症、予測される晩期障害、および科学的に許容され得る重症度を検討する。

C. 研究結果

1. 進行神経芽腫治療における合併症、晩期障害およびその原因

1) 骨髄抑制と感染症

原因：シスプラチン（CDDP）、ピラルピシ

ン（THP-ADR）、シクロホスファミド（CPA）

2) 腎障害

原因：CDDP

3) 聴力障害

原因：CDDP

4) 性腺障害

原因：CPA、メルファラン（L-PAM）、全身放射線照射、（CDDP、カルボプラチン、エトポシド、THP-ADR）

5) 成長障害

原因：造血細胞移植における超大量化学・放射線療法

2. 本邦および欧米の化学療法レジメン、治療成績、合併症の頻度

1) 本邦および欧米各国の治療レジメンの比較（表 1）¹⁻⁵⁾

進行神経芽腫の寛解導入療法に用いられる薬剤の種類は各国ともほぼ同様であるが、

その用量設定に関しては、標準的用量と呼べるものは存在せず、表 1 に示すとおり、各研究グループ間で差がみられている。治療の効果をみる奏効率についてはその定義が一定していないため単純な比較は難しいが、各国から報告された奏効率に大きな差はみられていない。また、それぞれの薬剤量は、臨床試験の世代が進む毎に増加傾向にあり、多くの報告では用量の増加により治療成績の向上がみられている。しかし、シスプラチンの増量に伴う腎障害やシクロホスファミド等の増量に伴う血球減少の遷延と感染症の発生が増加の傾向にある。この背景から、用量設定においては、各国の研究グループで用いられているレジメンの用量幅と効果を明らかにし、有効性と安全性のバランスをとることが肝要である。

化学療法レジメンにおける抗がん剤の 1 回投与量は骨髄抑制、粘膜障害に影響し、総投与量は腎障害、性腺障害、心筋障害などの晩期障害に影響を与える。各々の抗がん剤についてその投与量を検討すると、シスプラチンは 1 回投与量 60~200mg/m²、総投与量 300~750mg/m²、シクロホスファミドは、1 回投与量 0.6~2.4g/m²、総投与量 3~14.4g/m²、アントラサイクリン系抗がん剤については、同一の薬剤ではないものの 1 回投与量 30~60mg/m²、総投与量 45~240mg/m²、エトポシドは、1 回投与量 300~500mg/m²、総投与量 1000~3000mg/m² という幅が認められた。総じてわが国のレジメンにおける抗がん剤に総投与量が多い傾向がみられた。シスプラチンについては、フランス、ドイツで 1 回投与量 160~200mg/m² という高用量が用いられていたが、併用薬剤を減じ、かつ異なる多剤併用療法を交互に行うことで 1 回の化

学療法の毒性と総投与量を減じている。わが国の A3 レジメンにおいてもっとも懸念される障害はシスプラチンの総投与量が多いことによる腎障害とシクロホスファミドによる性腺障害、エトポシド等による二次性白血病が考えられた。

表 1：各国の進行神経芽腫に対する化学療法の比較

	日本 ¹⁾ (JANB91-A3)	米国 ²⁾ (CCG-3891)	フランス ³⁾ (LMCE3)	ドイツ ⁴⁾ (NB97)	イタリア ⁵⁾ (ICGNB-92)
コース数 (導入療法後の治療)	6コース (HDCまたは化療)	5コース (HDCまたは化療)	4コース (HDCまたは+化療+HDC)	6コース (HDCまたは化療)	5コース (HDCまたは化療)
VCR (mg/m ²)	—	—	A:1.5×2	B:1.5×2	—
総量			6	9	
CPA(g/m ²)	2.4	2	A:1.5	—	A:0.6/B:0.9
総量	14.4	10	3		3.3
IFO(g/m ²)	—	—	—	B:7.5	—
総量				22.5	
CDDP(mg/m ²)	125	60	B:200	A:160	—
総量	750	300	400	480	
CBDCA (mg/m ²)	—	—	—	—	A:1000
総量					4000
ADR (THP) (mg/m ²)	40 (THP)	30	A:60	B:60	B:45
総量	240	150	120	180	45
VP-16(mg/m ²)	500	400	B:500	A:400	A:300
総量	3000	2000	1000	1200	1200
その他の薬剤				B:DTIC 1000mg/m ² A:VDS 3mg/m ²	A:TEPA30mg/m ² A:deferoxamine
症例数	88 (MYCN増幅例)	379	99	185	159
奏効率	71.6% (CR)	67.9~71.4%	51%	—	68.6%
EFS/PFS	36% (5年PFS)	22~34% (3年EFS)	29% (7年PFS)	33% (5年EFS)	17% (5年EFS)
試験期間	1991-98	1991-95	1987-92	1997-2001	1992-97
発表年	2002	1999	2000	2003	2003
備考	MYCN増幅例のみ	後療法: ±13-cis RA	A/B交互、PR以下は追加の化療	A/B交互	A×4+B×1

*HDC:大量化学療法, VCR:vincristine, CPA:cyclophosphamide, IFO:ifosfamide, CDDP:cisplatin, CBDCA:carboplatin, ADR:doxorubicin, THP:pirarubicin, VP-16:etoposide, TEPA:thio-tepa, DTIC:dacarbazine, VDS:vindesine, RA:retinoic acid, EFS:event free survival, PFS:progression free survival

2) 本邦および欧米各国における stage4 神経芽腫の治療成績と合併症の比較 (表 2)

抗がん剤の用量の強化および 80 年代後半におけるシスプラチン、エトポシドの導入により進行神経芽腫の治療成績は<10%から約 30%まで向上した。また、支持療法の進歩は治療強化による合併症死の頻度を減らし、同時に、治療のコンプライアンスを高めることで成績の向上に寄与しているものと考えられる。イタリアでは ICGNB89 で 12.3%であった合併症死が ICGNB-92 では 6.9%まで低下した⁵⁾。ドイツにおいては化学療法死が NB85 の 8.6%から NB97 の 1.6%と著明に低下し、かつ、5 年 EFS が 14%から 33%に改善した⁴⁾。一方でフランスの LMCE3 と LMCE5 の比較では、合併症死は 10%から 4%に減じたものの、EFS の大幅な低下 (29%から 8%) がみられ、合併症の軽減を優先させることの危険性が明らかとなった⁶⁾。わが国においては、JANB85 における A1 プロトコールを中心とした治療での合併症死 13.3%が、newA1 および A3 に強化された JANB91 ではそれぞれ 0.8%、4.5%と改善し、かつ、MYCN 増幅例の治療成績の向上が得られている¹⁾。以上から、少なくとも日本、ドイツ、米国では、治療の強化により合併症死の増加なしに治療成績の向上が得られており、これまでの治療の強化は合併症死の観点からは妥当なものと考えられた。

しかし、もう一つの重大な合併症である腎障害については、それを予防する確実な方法は見出されていない。また、腎障害の発生頻度についての報告は少なく、詳細な

実態は明らかではない。その中で、米国 CCSG3891³⁾ (シスプラチン 1 回投与量 60mg/m²、総投与量 300mg/m²) では、Gr3-4 の腎障害が移植群の 18%、化学療法群の 8%にみられたと報告され、また、英国の OPEC/OJEC 交互療法⁸⁾ (シスプラチン 1 回投与量 80mg/m²、総投与量 320mg/m²、カルボプラチン 1 回投与量 500mg/m²、総投与量 1500mg/m²、n=42) では、GFR が平均 32ml/min/1.73m² 低下したと報告されている。わが国では JANB85 (シスプラチン 1 回投与量 90mg/m²、総投与量 540mg/m²) で全体の 21%にクレアチニウムクリアランスの一過性の低下 (<69ml/min/1.73m²) がみられたと報告されている。しかしながら、これらの臨床試験においても腎不全を呈した症例はまれであり、現時点では効果と腎障害の観点からみたシスプラチン、カルボプラチンの至適な 1 回投与量、総投与量は明らかではなく、その決定には、長期的な腎機能の評価を含めた今後の検討が必要であると考えられた。

表 2 : 各国の stage4 神経芽腫の治療成績と合併症

	日本 (JANE85) 7)	日本 (JANB91) 1)	米国 (CCSG) 2)	フランス 6)	ドイツ 4)	イタリア 5)
発表年	1999	2002	1999	2002	2003	2003
試験期間	1985-90	1991-98	1991-96	1987-95	1979-2001	1985-1997
症例数	157 (stage III : 26)	221	539	124	705	359
治療レジメン	A1×6+移植/化療	newA1×6/A3×6+移植/化療	CCSG3891	LMCE3(1987-92)/LMCE5(1992-95)	NB79/NB82/NB85/NB90/NB97	ICGNB-85/ICGNB-89/ICGNB-92
治療成績	5年 EFS (stage IV) 26%	5年 PFS MYCN 増幅群 (A3) : 36% MYCN 非増幅群 (newA1) : 32%	3年 EFS 移植群 : 34% 化療群 : 22%	PFS LMCE3 : 29% (7年) LMCE5 : 8% (6年)	5年 EFS NB79 : 1% NB82 : 16% NB85 : 14% NB90 : 27% NB97 : 33%	5年 EFS ICGNB-85 : 19% ICGNB-89 : 17% ICGNB-92 : 17%
化学療法・移植関連死	13.3% (21/157) (手術関連死 5 例を除く)	A3 : 4.5% (4/88) newA1 : 0.8% (1/133)	全体 4.1% (22/539) 移植群 : 6.0% 化療群 : 3.0%	LMCE3 : 10% LMCE5 : 4%	NB79 : 2.6% NB82 : 1.3% NB85 : 8.6% NB90 : 5.1% NB97 : 1.6% (化学療法死)	ICGNB-85 : 1.9% ICGNB-89 : 12.3% ICGNB-92 : 6.9%
腎障害	CCr <69ml/min/1.73m ² : 21% (一過性)	—	移植群 : 18% 化療群 : 8%	—	—	—
感染症	—	—	敗血症 移植群 : 26% 化療群 : 28%	—	—	—
備考	全症例に対して A1	MYCN 増幅群は A3 MYCN 非増幅群は newA1	Stage3 の High-Risk 症例を含む	LMCE1 : PFS8%、治療関連死 22%、LMCE5 では治療の減弱+		