

200500520A

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 17 年度 統括・分担研究報告書

主任研究者 金子 道夫

平成 18 (2006) 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	20
(進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に 遅延させて行う治療計画)	
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	29
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	31
正木英一	
5. 神経芽腫における外科診療の最適化	46
(進行神経芽腫に対するセンダイウィルスを用いた樹状細胞療法についての研究)	
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	49
中川原章	
7. 中央病理診断と検体二次利用システムの確立	52
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ジメント	56
牧本 敦	
III. その他	61
IV. 進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に 遅延させて行う治療計画	77
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	215
VI. 研究成果の刊行物・別刷	219

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、登録時にバイアスがあった可能性や、プロトコル逸脱例が多かった点、副作用報告システムの整備が不十分であった点などの問題があり、データの質の上で国際標準に比較して工夫の余地があると考えられた。昨年まで、全国で広く治療に使われた98プロトコルの治療成績、副作用、研究体制の解析で明らかになった課題を踏まえ、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できるだけ下げずに実施することが可能な初期治療レジメン 05A3 を5クール施行し、これに引き続き全身照射を併用しない統一した前処置 Hi-MEC による自家造血幹細胞移植を行い、その後に局所療法としての外科治療および放射線治療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が完成し、2005年11月に臨床試験を開始した。また、治療前生検をすべて中央病理診断で行い、さらに治療の最後に得られる手術標本も同様に中央病理診断を行うことにより、遺残腫瘍細胞の再発に与える影響を評価する。このような治療方式より、従来困難とされた局所治療の評価をより科学的に可能にすることが出来るとともに、初期治療・統一した前処置による自家造血幹細胞移植の評価を局所治療と分離した形で評価することが可能になる。この局所治療遅延方式に対比するものとして、05A3 による初期治療4クール治療後での手術を行う方式についても同様の前向き臨床試験として行うプロトコルが、2006年3月に完成した。さらに、移植前処置法を HiMEC に替わって、L-PAM+Thiotepa を用いるパイロットスタディも大阪大学を事務局に平成18年度内に臨床試験を開始するべく、プロトコルを作成している。また再発・難治例を対象とした新規治療の開発を目指して、薬物療法、細胞療法、および遺伝子治療の臨床試験を積極的に支援している。

局所療法の quality control を統一するために外科治療ガイドラインを作成し、手術記録の提出を求めた。また、手術がガイドラインどおり可能かどうか迷う症例では、術前に外科委員会にコンサルトすることとした。さらに、放射線治療は小児専門医がほとんどいない我が国の現状を鑑みて、小児放射線治療委員会を組織し、活動を開始した。臨床試験とリンクした translational research を可能にするための検体センター2カ所、さらに国立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。データセンターおよびコントロールセンター業務は厚生労働科学研究費本班の小児がんデータセンター（国立がんセンター中央病院）が担当している。

分担研究者一覧

- 熊谷昌明、国立成育医療センター血液腫瘍科医員
- 麦島秀雄、日本大学医学部細胞再生移植医学教授
- 杉本徹、京都府立医科大学小児科学教授
- 正木英一、国立成育医療センター放射線診療部部长
- 田尻達郎、九州大学大学院医学研究院小児外科講師
- 中川原章、千葉県がんセンター研究所所長
- 秦順一、国立成育医療センター総長
- 牧本敦、国立がんセンター中央病院小児科医長

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

既にご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

現在の標準治療は、手術療法などの局所療法は化学療法が3-4コース施行された後に行われ、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、化学療法の中断を来し、その間、遠隔転移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、筑波大学を中心とするグループは、局所療法を治療を一番最後に行う新たな治療方針(遅延局所療法delayed local therapy)を行っている。これは標準治療と呼ぶ段階には至っていないが、また、現時点では施設による化学療法レジメン遂行状況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。また、05A3を初期治療とし、移植前処置のみをL-PAM+Thiotepa とする治療方式も施設限定の臨床試験を行うこととした。

(3) 再発・難治症例に対する新規薬剤を含む新規治療開発

牧本班で進行中のイリノテカン医師主導試験を含め、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。

一部の神経芽腫に対して同種造血幹細胞移植を行い、移植片対腫瘍効果が観察され、治療成績の向上が期待が持たれているが、この際の最大の制約条件は移植片対宿主病GVHDの制御である。これを適切に制御することは、同種造血幹細胞移植の実施に当たっての普遍的な課題である。筑波大学附属病院において、同種造血幹細胞移植後再発白血病症例を対象として遺伝子治療併用ドナーリンパ球輸注療法に関する臨床試験を実施中である。将来は対象疾患を拡大するための準備作業を並行して行っている。

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)

従来の我が国の基礎研究は、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り、特に予後因子の解析ではきわめて問題が多かった。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、国立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、我が国の社会背景にあった指針を策定する。

臨床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のみ患者登録を行う。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

1. 進行神経芽腫に対する治療密度強化を目的とした待機手術の早期第Ⅱ相試験、および第Ⅲ相試験

これまでの進行神経芽腫に対する 98 プロトコールの、初期治療 98A3 の問題点としては 1) 初期治療の有効性は 90%を越える優れたものであったが、骨髄抑制が治療を重ねるに連れて顕著となり、規定の 4 週間隔での施行がきわめて困難となるが多かった。 2) シスプラチンの累積総投与量が多いため腎尿細管障害が重要な問題点であり、このためカルボプラチンへの変更、6クール施行する初期治療のクール数の変更が見られ、また初期治療に引き続く、超大量化学療法で副作用が増強される可能性が指摘された。3) 第 1 回目の初期治療での死亡例が 5 例報告され、このうち 2 例は既にあった RS ウィルス感染症、他の 2 例は全身状態 (PS) が非常に悪く、このような症例は除外が適当であったと判断された。従って、この治療研究の初期治療 05A3 では eligible patient の基準を適正化すること、1 回当たりのシスプラチンの投与量を減量すること、初期治療を 1クール少なくすることとした。手術の標準化はきわめて困難な作業であったが、放射線と組み合わせて手術の軽減化で合意が得られたことは国際的に見ても画期的なことであった。以上より、NPO 法人臨床試験支援ユニットの支援を受け、臨床試験実施計画書いわゆる「プロトコール」が作成され、2006 年 1 月

より臨床試験が開始された。7 施設限定で 16 症例の登録を目標にこの研究班の研究期間での臨床試験が可能である。

2. 進行神経芽腫に対する標準治療最適化のための第Ⅳ相試験

上述のプロトコールの完成したことにより、それに準拠した同一の初期治療レジメンに引き続いて手術を行う従来型の治療方式での臨床試験が分担研究者である熊谷昌明を実施責任者として準備が整った。2006 年 6 月のキックオフを目標に準備が進められている。この臨床試験は、班研究として行うが、一方 2006 年 6 月発足予定の神経芽腫研究の全国組織日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) の研究の一環として行い、参加施設は同グループによる全国公募とする方針である。

3. 局所治療の Quality Assurance (QA)

進行神経芽腫は、局所進展が高度で手術操作が困難なことが多く、しかも遠隔転移のコントロールも容易ではない腫瘍では、手術や放射線治療方式の統一、その QA が非常に困難である。しかも、年間発生数が 100 例未満と予想されるので、一施設あたりの年間症例数も 2 例以下であることが殆どである。そのため、臨床試験を実施すること自体がきわめて労力を要し、かつあらゆる面で効率の悪い宿命を抱えている。そこで、局所治療の QA を担保するため、外科治療委員会、放射線治療委員会を立ち上げた。特に、小児放射線治療の専門医はわが国では皆無ともいえる。そこで、分担研究者の国立成育医療センター放射線科の正木英一が中心となって、神経芽腫以外の腫瘍を含めた小児放射線治療委員会 (JROSG 小

児腫瘍グループ)を2005年に設立し、活動を開始した。その詳細は分担研究報告書を参照されたい。

4. 神経芽腫スタディグループ(JNBSG)の結成

このような臨床研究を進行神経芽腫のみならず、神経芽腫全体で遂行するためには神経芽腫スタディグループの結成が必須である。その結成に向けて昨年度から精力的に活動した。その結果、年度内に結成の見通しとなった。全国一カ所の登録センターを国立成育医療センターに設け、国立がんセンター中央病院の小児がんデータセンターと直結して、low, intermediate, high riskの臨床研究を今後進めるべく、牧本班、秦班、中川原班と密接な連携のもとに活動した。さらに、この中で05A3を初期治療とし、移植前処置のみをL-PAM+Thiotepaとする治療方式も施設限定の臨床試験を行うこととした。

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%以上向上させることのでき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科学研究班で行う医師主導試験・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のため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が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、小児がん領域において国立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

本研究班の第一号試験である「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法 (delayed local therapy) の早期第 II 相臨床試験」の準備を整え、キックオフミーティングを行ってこれを開始した。

また、第二号臨床試験である「進行神経芽腫に対する多剤併用化学療法、局所療法および自家造血幹細胞救済療法を併用した大量化学療法を含む集学的治療法の後期第 II 相試験」プロトコールを完成した。局所治療の QA を目指した外科治療委員会、小児放射線治療委員会が発足し、活動を開始した。

神経芽腫全体の治療研究を行う全国組織として、神経芽腫スタディグループ(JNBSG)の結成に向けて活動し、2006年4月に結成される。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 書籍

1) 正木英一、北村正幸 : K. 小児腫瘍 1. 白血病 2. 小児ホジキン病 3. 小児非ホジキンリンパ腫 4. ウイルムス腫瘍 5. 神経芽腫 6. 横紋筋肉腫 7. ユーイング肉腫 (PNET を含む) 8. 網膜芽細胞腫
コラム全身照射 (TBI) 久保敦司、土器屋卓志、安藤裕 編著 : 放射線治療グリーンマニュアル. pp274-298. 金原出版.

2005. 3. 20.

2) 正木英一、北村正幸、宮寄治、堤義之、鹿島恭子、宮坂実木子、佐藤宏朗、大楠郁子、黒崎仁寛、野坂俊介、岡田良行、松岡健太郎 : 小児 A. 悪性腫瘍の臨床. 田中良明、吉田祥二編著 : 癌・治療効果判定の画像診断. pp257-270. 医療科学社. 2005. 10. 20.

3) Nakagawara A. Chapter 5. Molecular and developmental biology of neuroblastoma. In Neuroblastoma, Eds. N-K. Cheung & S. Cohn, 2005, Springer-Verlag, Heidelberg, pp41-53.

2. 論文発表

1) 金子道夫. 神経芽腫の手術—これまでとこれから—. 日本外科学会雑誌、106(7):418-421, 2005

2) 榎本有希、福島 敬、中尾朋平、宮田大輝、西村洋子、岡本美穂、高橋実穂、清水崇史、平井みさ子、金子道夫、松井 陽. BNP が多剤併用化学療法における心筋毒性の評価に有用であった 2 幼児例. 小児がん、42(2):244-248, 2005

3) Miki Ohira, Shigeyuki Oba, Yohko nakamura, Eriko Isogai, Setsuko Kaneko, Atsuko Nakagawa, Toshihiro Hirata,, Hiroyuki Kubo, Takeshi Goto,, Saichi Yamada, Yasuko Yoshida, Misa Fuchioka, Shin Ishii, Akira Nakagawara. Expression profiling using a tumor-specific cDNA microarray predicts the prognosis of intermediate risk neuroblastoma. Cancer Cell, 7:337-350, 2005

4) Tanaka T, Iehara T, Sugimoto T, Hamasaki M, Teramukai S, Tsuchida Y,

- Kneko M, Sawada T. Sawada T. Diversity in neuroblastomas and discrimination of the risk to progress. *Cancer Lett*, 228:267-270, 2005.
- 5) 金子道夫、北野良博、鈴木達也、川岸直樹、秋岡清一、竹内 功. 成人期に達した小児外科手術症例の現状. *外科*、68(4):442-447, 2006
- 6) Ito R, Asami S, Motohashi S, Ootsuka S, Yamaguchi Y, Chin M, Shichino H, Yoshida Y, Nemoto N, Mugishima H, Suzuki T. Significance of survivin mRNA expression in prognosis of neuroblastoma. *Biol Pharm Bull*, 28(4):565-8, 2005
- 7) Ito R, Asami S, Kagawa S, Motohashi S, Shichino H, Chin M, Yoshida Y, Nemoto N, Mugishima H, Suzuki T. Usefulness of tyrosine hydroxylase mRNA for diagnosis and detection of minimal residual disease in neuroblastoma. *Biol Pharm Bull*, 27(3):315-8, 2004
- 8) Misawa A, Inoue J, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J. Methylation-associated silencing of the nuclear receptor 112 gene (NR112) in advanced-type neuroblastomas, identified by bacterial artificial chromosome array-based methylated CpG island amplification. *Cancer Res*, 65:10233-10242, 2005
- 9) Gotoh T, Hosoi H, Iehara T, Kuwahara Y, Osone S, Tuchiya K, Ohira M, Nakagawara A, Kuroda H, Sugimoto T. Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative polymerase chain reaction. *J Clin Oncol*, 23: 5205-5210, 2005.
- 10) Bernardi BD, Balwierz W, Bejent J, Cohn SL, Garre ML, Iehara T, Plantaz D, Simon T, Angelini P, Cama A, London WB, Kramer K, Katzenstein HM, Tortori-Donati P, Rossi A, D'Angio GJ, Evans AE . Epidural compression in neuroblastoma : Diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Lett*, 228:283-299, 2005
- 11) 正木英一、北村正幸、野坂俊介、岡田良行、宮寄治、堤義之、鹿島恭子、宮坂実木子、大楠郁子、岡本礼子. 国立成育医療センターでの取り組み—標準的な小児がんの診断、治療構築を目指す. *新医療*、372:43-47, 2005
- 12) 田尻達郎、木下義晶、高橋由紀子、東真弓、竜田恭介、田口智章、水田祥代. 神経芽腫治療における外科治療の役割（一施設症例の解析からの考察）. *小児がん*、42: 64-68, 2005
- 13) Tajiri T, Tanaka S, Suita S, et al. Biological diagnosis for neuroblastoma using a highly sensitive analysis of prognostic factors. *J Pediatr Surg* , (in press)
- 14) Suita S, Tajiri T, et al: Insights into infant neuroblastomas based on an analysis of neuroblastomas detected by mass screening at 6 months of age in Japan. *Eur J Pediatr Surg* , (in press)
- 15) 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
- 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*, 65:828-834, 2005
- 17) Ohira M, Oba S, Nakamura Y, Hirata T, Ishii S, Nakagawara A. A review of DNA microarray analysis of human neuroblastomas. *Cancer Lett*, 228:5-11, 2005
- 18) 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*, 24:3385-3396, 2005
- 19) 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*, 228:29-35, 2005
- 20) 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 beta as a novel binding partner of p73 and regulation of p73 function. *J. Biol. Chem*, 280:16665-16675, 2005
- 21) Osajima-Hakomori Y, Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Nakagawa A, Sakai R. Biological role of anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. *Am J Pathol*. 167:213-222, 2005
- 22) Aoyama M, Ozaki T, Inuzuka H, Tomotsune D, Hirato J, Okamoto Y, Tokita H, Ohira M, Nakagawara A. LMO3 interacts with neuronal transcription factor, HEN2, and acts as an oncogene in neuroblastoma. *Cancer Res*, 65:4587-4597, 2005
- 23) Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Ando S, Iida T, Nakajima T, Nakagawara A, Kimura H. Aberrant methylation of *FBN2* correlates with progression of human non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 50:43-49, 2005
- 24) Nakagawara A, Sawada T, Brodeur GM, Matthay KK. Professor Yoshiaki Tsuchida, MD, PhD (1936-2005). *Pediatr. Blood Cancer*, 45:609-610, 2005
- 25) Okabe-Kado J, Kasukabe T, Honma Y, Hanada R, Nakagawara A, Kaneko Y. Clinical significance of serum NM23-H1 protein in neuroblastoma. *Cancer Sci*. 96:653-660, 2005
- 26) Ozaki T, Nakagawara A. p73, a sophisticated p53 family member in the cancer world. *Cancer Sci*, 96:729-737, 2005
- 27) Koshikawa N, Maejima C, Miyazaki K, Nakagawara A, Takenaga K. Hypoxia selects for high-metastatic Lewis lung carcinoma cells overexpressing Mcl-1 and exhibiting reduced apoptotic potential in solid tumors. *Oncogene*, (in press)
- 28) Hosoda M, Ozaki T, Miyazaki K, Hayashi S, Furuya K, Watanabe K, Nakagawa T,

Hanamoto T, Todo S, Nakagawara A. UFD2a mediates the proteasomal turnover of p73 without promoting p73 ubiquitination. *Oncogene*, (in press)

29) Kaneko Y, Kobayashi H, Watanabe N, Tomioka N, Nakagawara A. Biology of neuroblastomas that were found by mass screening at 6 months of age in Japan. *Pediatr. Blood Cancer*, (in press)

30) Machida T, Fujita T, Ooo M L, Ohira M, Isogai E, Mihara M, Hirato J, Tomotsune D, Hirata T, Fujimori M, Adachi W, Nakagawara A. Decreased expression of pro-apoptotic *BMCC1*, a novel gene with the *BNIP2* and *Cdc42GAP* homology (BCH) domain, is associated with poor prognosis in human neuroblastomas. *Oncogene*, (in press)

31) Chen H, Suzuki M, Nakamura Y, Ohira M, Ando S, Iida T., Nakajima T, Nakagawara A, Kimura H. Aberrant methylation of *RASGRF2* and *RASSF1A* in human non-small cell lung cancer. *Oncol. Rep.*, (in press)

32) Inamori K, Gu J, Ohira M, Kawasaki A, Nakamura Y, Nakagawa T, Kondo A, Miyoshi E, Nakagawara A, Taniguchi N. High expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in favorable neuroblastomas: Involvement of its effect on apoptosis. *FEBS Lett.*, (in press)

33) Isono K, Nemoto K, Li Y, Takada Y, Suzuki R, Katsuki M, Nakagawara A, Koseki H. Overlapping roles for homeodomain-interacting protein kinases *Hipk1* and *Hipk2* in the mediation of cell

growth in response to morphogenetic and genotoxic signals. *Moll. Cell. Biol.*, (in press)

34) Niizuma H, Nakamura Y, Ozaki T, Ohira M, Isogai E, Kageyama H, Imaizumi M, Nakagawara A. *Bcl-2* is a key regulator for the retinoic acid-induced apoptotic cell death in neuroblastoma. *Oncogene*, (in press)

35) Miyauchi J, Kiyotani C, Shioda Y, Kumagai M, Honna T, Matsuoka K, Masaki H, Aiba M, Hata J, Tsunematsu Y. Unusual chromaffin cell differentiation of a neuroblastoma after chemotherapy and radiotherapy. Report of an autopsy case with immunohistochemical evaluations. *Am. J. Surg. Pathol.*, 28:548-553, 2004

36) Hino, S, Yamaoka, T, Yamashita, Y, Yamada, T, Hata, J, Itakura, M. In vivo proliferation pancreatic islet beta cells in transgenic mice expressing mutated cyclin-dependent kinase 4. *Diabetologia*, 47:1819-1830, 2004

37) Moritani, M, Yamasaki, S, Kamagi, M, Suzuki, T, Yamaoka, T, Sano, T, Hata, J, Itakura, M. Hypoplasia of endocrine and exocrine pancreas in homozygous transgenic TGF- β 1. *Molec Cellular Endocrinol.* 229:175-184, 2005.

38) Mori, T, Kiyono, T, Imabayashi, H, Takeda, Y, Tsuchiya, K, Miyoshi, S, Makino, H, Matumoto, K, Saito, H, Ogawa, S, Sakamoto, M, Hata, J, Umezawa, A. Combination of hTERT and *Bmi-1*, E6 or E7 induce prolongation of the life span of

bone marrow stromal cells from elderly donor without affecting their neurogenic potential. *MCB*, 5183-5195, 2005

39) Ukiyama, E, Endo, M, Tezuka, T, Kudo, K, Sato, S, Akatsuka, S, Hata, J. Recurrent yolk sac tumor following resection of a neonatal immature gastric teratoma. *Pediat Surg Int*, 2005 Jun 1 s00383-005-1404-y

40) Shiozawa, Y, Kiyokawa, N, Saito, M, Fujimoto, J, Hata, J, Yamashiro, Y. Granulocytic sarcoma of the spine in a child without bone marrow involvement: a case report and literature review. *Eur J Pediat*, 164:616-620, 2005

3. 学会発表

1) Komuro H, Kawakami H, Hirai M, Uemura A, Kaneko M. Management of neuroblastoma presenting with tracheal obstruction in early infancy. 38th PAPS 2005.5. (Vancouver Canada)

2) Shinji Sugahara, Yasuhiko Akine, Michio Kaneko, Takashi Fukushima, Kouichi Tokue, Kenji Kagei, Masaharu Hata, Nobuyoshi Fukumitsu, Takayasu Hashimoto, Kayoko Ohnishi, Keiko Nemoto, Kiyoshi Ohara. Proton beam therapy for pediatric cancers at the University of Tsukuba. The 42nd Particle Therapy Cooperative Group Meeting (Tokyo), 2005. 6. 8-6. 10

3) 金子節子、大平美紀、中村洋子、磯貝理恵子、中川原章、金子道夫. MYCN増幅神経芽腫の予後とDDX1およびNAG遺伝子増幅および遺伝子発現. 第42回日本

小児外科学会 (千葉) 2005.6.1-3

4) Tomoko Iehara, Hajime Hosoi, Kohei Akazawa, Yoshifumi Matsumoto, Keiko Yamamoto, Sachiyo Suita, Tatsuro Tajiri, Eizo Hiyama, Michio Kaneko, Tohru Sugimoto, Tadashi Sawada. *MYCN* gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma. SIOP 2005. 9. 19-24, (Vancouver, Canada)

5) 榎本有希、福島 敬、清水崇史、宮田大揮、中尾朋平、中嶋玲子、金子道夫、松井陽. 小児悪性腫瘍における PBSC poor mobilizer の予後と対策. 第21回日本小児がん学会. 11月25-26日(宇都宮)

6) 金子道夫. 神経芽腫の臨床試験 イブニングセッション「走り始めた小児がんの臨床試験 現状と将来」. 第21回日本小児がん研究会. 11月25-26日(宇都宮)

7) Kaneko M. Neuroblastoma: Results of Japanese Co-operative Study All India Institute of Medical Science Golden Jubilee International Symposium on Pediatric Malignancy. (New Delhi, India) 2005. 12. 29-31

8) Kaneko M. International Neuroblastoma Risk Group: Report of Whistler Meeting All India Institute of Medical Science Golden Jubilee International Symposium on Pediatric Malignancy (New Delhi, India) 2005. 12. 29-31

9) 七野浩之、麦島秀雄、今井由生、児玉律子、菅御也子、梁尚弘、中村昌徳、鈴木孝、陳基明、原田研介. 単一施設における進行神経芽腫 57例に対する集学的治療法の検討. 第108回日本小児科学会. 平成17年4月22~24日. 東京

- 10) 七野浩之、麦島秀雄、今井由生、児玉律子、菅御也子、梁尚弘、中村昌徳、鈴木孝、陳基明、原田研介、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、斎藤勉、田中良明. 単一施設における進行性神経芽腫の治療成績. 第 21 回日本小児がん学会. 11 月 25-26 日 (宇都宮)
- 11) 菅御也子、麦島秀雄、七野浩之、今井由生、児玉律子、梁尚弘、中村昌徳、陳基明、原田研介、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道. 13-cis-レチノイン酸投与中に高カルシウム血症を認めた神経芽腫の一例. 第 21 回日本小児がん学会. 11 月 25-26 日 (宇都宮)
- 12) 川島弘之、麦島秀雄、七野浩之、今井由生、児玉律子、梁尚弘、中村昌徳、陳基明、原田研介、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道. CDDP による聴力障害についての検討. 第 21 回日本小児がん学会. 11 月 25-26 日 (宇都宮)
- 13) 杉藤公信, 越永従道, 小沼憲祥, 井上幹也, 池田太郎, 萩原紀嗣, 中村昌徳, 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄. 難治性小児がん・白血病の治療戦略 進行神経芽腫に対する治療戦略 当院における術中開創照射後の治療について. 第 21 回日本小児がん学会. 11 月 25-26 日 (宇都宮)
- 14) 家原知子、細井 創、浜崎 豊、田中丈夫、畑江芳郎、金子道夫、黒岩 実、麦島秀雄、中川原 章、草深竹志、田尻達郎、河野嘉文、澤田 淳、杉本 徹. 乳児神経芽腫プロトコール登録例における再発症例の検討. 小児がん学会. 11 月 25-26 日 (宇都宮)
- 15) 杉本 徹、家原知子、細井 創、浜崎 豊、田中丈夫、畑江芳郎、金子道夫、黒岩 実、麦島秀雄、中川原章、草深竹志、田尻達郎、河野嘉文、澤田 淳. 乳児神経芽腫全国統一治療プロトコールの実施. 小児がん学会、11 月 25-26 日 (宇都宮)
- 16) Sugimoto T, Gotoh T, Iehara T, et al. Determination of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA by real-time quantitative PCR, SIOP, 22th-25th September (Vancouver, Canada) 2005.
- 17) 正木英一. 神経芽細胞腫の放射線治療 - 小児がん治療研究における放射線治療の役割. 第 5 回 拡大 Pediatric Oncology Conference. 2005. 11. 11. 仙台
- 18) 竜田恭介、田尻達郎、田口智章、他. センダイウィルスにより活性化された樹状細胞による抗腫瘍免疫遺伝子治療の開発. 第 21 回日本小児がん学会. 11 月 25-26 日 (宇都宮)
- 19) 竜田恭介、田尻達郎、田口智章. センダイウィルスにより活性化された樹状細胞を用いた抗腫瘍免疫遺伝子治療の開発. 第 42 回小児外科学会. 6 月 1 日-3 日 (千葉)
- 20) 金子道夫. 小児腫瘍の最近の進歩 特に神経芽腫と肝芽腫について. 福島小児がん研究会 (福島) 2005.5.25

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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相試験に関する研究」

分担研究者 熊谷昌明 国立成育医療センター 血液科 医長

研究要旨 近年の小児がん治療の進歩にもかかわらず、進行神経芽腫の治癒率は40%に満たない。その中で、これまでに報告された本邦の治療成績は、最も優れたもののひとつである。しかし、臨床試験の体制の整わない時期の試験であったため、その治療の毒性評価、治療の遂行度、効果の評価が十分ではないことが問題点としてあげられている。本研究では、これまでの臨床試験で提起された化学療法、放射線照射、手術の問題点を修正した治療レジメンを作成し、整備された臨床試験体制の下でその効果と毒性の評価を行うことを目的とした。また、先行して施行される遅延局所療法プロトコールとの比較において、局所治療のタイミングの優劣の検討を副次的目的とした。本臨床試験は本年度に設立された全国を網羅した神経芽腫研究組織である JNBSG（日本神経芽腫スタンディグループ）において施行される予定である。

A. 研究目的

いまだに予後不良である進行神経芽腫の治療法について、新たな治療法を試みるためには、これまでの治療法の効果と毒性の評価が必須である。わが国で過去に行われた臨床試験の治療成績は、欧米の報告に優るものであったが、現在の標準からみるとその基礎となる情報には不十分な点がみられた。本研究では、過去の臨床試験で提起された問題点を修正したレジメンを作成し、整備された臨床試験体制の下でその効果と毒性の再評価を行うことを目的とする。また、先行して施行される遅延局所療法プロトコールとの比較において、局所治療の効果的なタイミングについて検討する。

B. 研究方法

本邦における過去の進行神経芽腫臨床試

験（85-、91-、98-プロトコール）において提起された化学療法、放射線照射、手術の問題点を検討し、レジメンの修正を行う。その後、JNBSGの臨床試験として施行し、毒性、効果の評価を行う。

C. 研究結果

I. 過去の治療法における問題点

化学療法、外科療法、放射線療法、大量化学療法について以下のような問題点が指摘された。

1. 化学療法の問題点

- 1) 初回化学療法における感染症
- 2) 高度の骨髄抑制とその遷延による化学療法の遅延
- 3) シスプラチンによる腎障害
- 4) 効果が不十分な症例の存在

2. 外科療法の問題点
 - 1) 手術後の化学療法開始の遅延
 - 2) 系統的リンパ節郭清による神経障害
 - 3) 腎血管性高血圧および腎動脈の攣縮による腎障害
3. 放射線療法の問題点
 - 1) 放射線療法を施行する際の化学療法の中絶あるいは減弱
 - 2) 原発巣の照射野および転移巣への照射の不統一
4. 大量化学（放射線）療法の問題点
 - 1) 施設毎にまちまちなレジメンの採用
 - 2) 全身放射線照射（TBI）
 - 3) TEPA/L-PAM の導入
 - 4) Hi-MEC 療法の用量

II. 各々の問題点への対応

以下のとおりの対応策が提案され、治療プロトコールに反映させた。

1. 化学療法における問題点への対応

98 プロトコールにおいて、初回化学療法後に高頻度と考えられる感染症が報告された。この問題については、治療開始基準の設定を行うとともに、進行神経芽腫症例においては、初発時に臓器障害を有したり、あるいは全身状態が十分でない患者が存在することを考慮すべきであると考えられた。そのため、治療プロトコールにおいては、第 1 コースのみに抗癌剤を減量したレジメンである 05A1 を採用することとした（図 1）。

腎障害および高度の骨髄抑制に対しては、欧米の報告と比べても投与量の多い（表 1）

シスプラチンの総量を低減することで、腎障害および化学療法の遅滞のない遂行を目指すこととした。しかし、合併症死の頻度からみた治療強度については、各国との比較において（表 2）少なくとも 91 プロトコールは高頻度とはいえ、過度の治療の減弱は望ましくないものと考えられた。したがって、98 プロトコールからの最終的な治療の減量は、初回のサイクロホスファミドの減量と、シスプラチンの 25mg/m² から 20mg/m²（5 日間）への減量にとどめた。

効果が不十分な症例に対しては、治療中止基準を設けることで、他のレジメンへの変更を行うこととした。

2. 外科療法の問題点への対応

外科療法に関しては、寛解導入療法期間におけるその施行時期と、腫瘍の切除度合という二つの最適化が問題である。このうち、切除度合については、寛解導入化学療法の強化、骨髄破壊的大量化学療法の強化及び局所放射線療法の徹底、13cis RA 療法などによる集学的な治療が強化されたために、外科療法が生存率に寄与する割合が減少していると考えられたことから、周囲臓器の侵襲を最小限にするような手術手技を選択とすることが、術後の合併症および化学療法の遅延を最低限とするためには望ましいと結論された。手術の施行時期については、現時点では、大量化学療法後に行うことの優越性が確認されていないため、化学療法 3 コースあるいは 4 コース後に施行することが適当であると考えられた。大量化学療法直前に手術を行うことは、大量化学療法の合併症を増加させる可能性があるため、避けるべきであると考えられた。

3. 放射線照射の問題点への対応

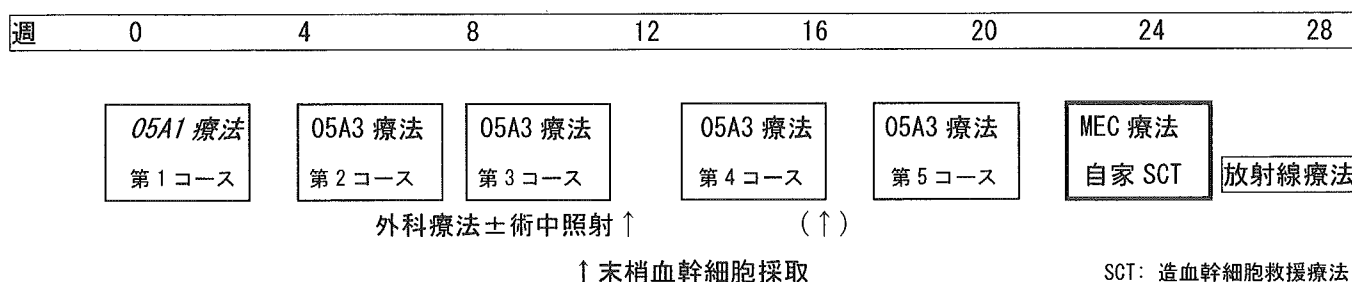
放射線照射においては、二つの点で施設毎の対応に開きがみられた。ひとつは骨髄抑制期の照射の回避、化学療法の中断、延期であり、二つ目は原発巣および転移巣への照射線量・範囲の不統一であった。これらの問題に対処するため、照射時期を化学療法、骨髄抑制の影響がない大量化学療法後に設定するとともに、原発巣および転移巣への照射レジメンを策定した。

4. 大量化学療法の問題点への対応

施設毎に異なるレジメンを、これまでわが国で広く施行され、その効果と毒性があ

る程度判明している「MEC 療法」に統一した。TBI については、晩期障害、大量化学療法中の合併症の増加、諸外国からの非照射 MEC 療法による成績の報告を考慮し、大量化学療法のレジメンには加えないこととした。TEPA/L-PAM については、その有効性が期待されるものの、98A3 などの強力な化学療法を施行された神経芽腫症例に対しての毒性評価が乏しいと考えられたため、全国的に施行するには時期尚早と判断された。MEC 療法の用量設定については COG-A3973 研究や GPOH 研究で採用されている CEM レジメンと、日本でこれまで使用経験のある HiMEC 療法の用量を比較検討し、本試験治療における大量化学療法の用量を設定した。

図 1：治療スケジュール



《05A1 療法》

シクロホスファミド (CPA)	1,200 mg/m ² /日	第1日	点滴静注
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m ² /日	第1日	静注 (緩徐に静注)
ピラルピシン (THP)	40 mg/m ² /日	第3日	静注 (点滴静注 or 緩徐静注)
シスプラチン (CDDP)	20 mg/m ² /日	第1-5日	24時間持続点滴静注

《05A3 療法》

シクロホスファミド (CPA)	1,200 mg/m ² /日	第1,2日	点滴静注
ビンクリスチン (VCR)	1.5 mg/m ² /日	第1日	静注 (緩徐に静注)
ピラルピシン (THP)	40 mg/m ² /日	第3日	静注 (点滴静注 or 緩徐静注)
シスプラチン (CDDP)	20 mg/m ² /日	第1-5日	24時間持続点滴静注

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

表 2 : 各国の stage4 神経芽腫の治療成績と合併症

	日本 (JANB85) 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/IC GNB-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/1.73m2 : 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+		