

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

進行神経芽腫に対する標準的治療確立  
および新規治療開発のための研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 金子 道夫

平成 19 (2007) 年 3 月

## 目次

### 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・・・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・・・9  
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・・・12  
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・・・23  
(神経芽腫に対する gefitinib のアポトーシス誘導能)  
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・・・26  
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・・・32  
(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・・・36  
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・・・40  
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・・・43  
牧本 敦

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・47

### IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・51

# 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

主任研究者 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 2005年まで全国で広く治療に使われた98プロトコールの治療成績、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できるだけ下げないで実施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を、2006年1月に開始した。また、この局所治療遅延方式に対比するものとして、同じ 05A3 による初期治療を4クール施行後に手術を行いその後に同一の前処置法で造血幹細胞移植を施行する方式についても同様の前向き臨床試験として行うこととし、2006年9月にキックオフされた。これらは、治療前生検組織を送付して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してゆく。さらに、移植前処置法を High MEC に替わって、L-PAM+Thiotepa を用いる施設限定型パイロットスタディもほぼ完成した。

これら進行神経芽腫の臨床試験を全国で可能にするため、2004年から神経芽腫に関する全国組織日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）の設立準備を開始し、2006年5月に正式に発足した。現在約100施設が加入し、標準治療プロトコールによる臨床試験はこの参加組織からの応募という形態を取った。今後、高リスク群の治療だけでなく、中間リスク、低リスク群の治療研究を JNBSG が主体となって行うことが決定し、実務作業に入った。質の高い臨床試験に基づいて基礎研究を行うことが研究面でもきわめて重要で、神経芽腫予後予測のため実用化した発現解析ミニチップの検証作業がこれら臨床試験とリンクして実施中である。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した。データセンターは厚生労働省牧本班のデータセンターを使用している。

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長

○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

助教授

○中川原章

千葉県がんセンター研究所長

○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式の第 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、筑波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）を行っている。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。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した新規治療の第 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な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

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幹細胞移植および遅延局所療法早期第Ⅱ相目的とした局所治療遅延方式の第Ⅱ相試験、

これまでの 98 プロトコールの初期治療レジメン 98A3 の問題点を改善した、05A3 レジメンにて初期治療を 1 クール減らして 5 クール行う。2006 年 1 月より 10 施設 7 チームで 16 症例の登録を目標に臨床試験が開始された。これまでに 7 症例が登録されたが、1 例は神経芽腫でなく、1 例は生検不能のため不適合となった。登録例のうち 1 例が初期治療 1 クール目で生検後出血、腫瘍崩壊症候群、感染により非腫瘍死となったため、直ちに効果安全性評価委員会が開催され、この腫瘍死は症例特有の条件によるものとされた。登録後の病勢進行による全身状態悪化と治療遂行可能性の判断を事務局と密接な連携を図ることとした。このことはこの臨床試験で、効果安全性評価委員会が機能したことを立証したと評価した。

#### 2. 高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相試験

上述のプロトコールの完成したことにより同一の初期治療レジメン治療し手術を従来の時期に行う治療方式での臨床試験が分担研究者熊谷昌明を試験責任者として、2006 年 9 月にキックオフが行われた。この臨床試験は広く参加を全国の施設の公募とした。それにむけて神経芽腫研究の全国組織日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) の組織の立ち上げが行われた (後述)。

#### 3. 局所治療の Quality Assurance (QA)

進行神経芽腫のような局所進展が高度で手術困難な腫瘍で、しかも遠隔転移のコントロールが困難な腫瘍では、手術や放射線治療の方式の統一、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、臨床試験を走らせること自体がきわめて労力を要して、かつあらゆる面で効率の悪い宿命を抱えている。さらに、国際的な神経芽腫の統一リスク分類(INRG)が進行中で、局所の進行度は外科医による手術所見判断から画像診断を行うことに決定した(Image-defined risk factors)。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、これに画像診断のコンサルテーションシステムと基準作成を行うことにした。

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2004年度からきわめて精力的に活動した。その結果2006年5月に正式に発足した。全国一カ所の登録センターを成育医療センターに設け、国立がんセンターのデータセンターと直結して、高リスクを手始めに、今後臨床研究が行われる、中間・低リスク群についてもこの組織を基盤に診断・治療・研究を行う体制となった。関係する厚生労働省牧本班、秦班、中川原班と密接な連携のもとに活動する。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の準備がほぼ完成した。

#### D. 考察

(期待される成果)

(1) 仮説を証明するための明確な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を、新たに発足したJNBSGの中で継続的に可能とした。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した臨床試験が現在2本進行中で、さらにパイロットスタディ1本がまもなく開始できる。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・再燃を来すため、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を促進し、集学的治療体制の確立に貢献すると考えられ、比較的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。ただし、小児腫瘍は稀少疾患であるため、成人がんの臨床試験に比較し、数倍の時間

が必要で、継続的な財政援助が不可欠である。

(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、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」が開始され、7名のエントリーがあった。目標の16名にまもなく達する。

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の後期第 II 相試験」2006年9月にキックオフとなった。

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を立ち上げ、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5月に正式に発足し (会長: 金子道夫)、参加施設は約 100 施設である。上記 2 試験およびパイロットスタディは JNBSG として行うことが承認された。今後低・中間リスク群での

治療研究が立ち上がる。これで国際的に認知される活動母体が完成したことになる。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 書籍

- 1) 金子道夫: 神経芽腫 大関武彦、古川 漸、横田俊一郎編集 今日の小児治療指針 第 14 版 p430-431、医学書院 (東京) 2006.5
- 2) 杉本 徹、家原知子、細井 創. 神経芽腫. よく理解できる子どものがん、別所文雄、横森欣司編、永井書店、東京、243-257、2006.
- 3) 正木英一: 小児. 平岡真寛, 笹井啓資, 井上俊彦編: 放射線治療マニュアル. 改訂第 2 版 PP. 506-525. 中外医学社. 2006. 4. 10.
- 4) 正木英一: 放射線療法 (治療方針、合併症). 別所文雄、横森欣司編集: よく理解できる子どものがん—診療を深めるための最新の知識とケア—. pp96-103. 永井書店. 2006. 11. 10.

##### 2. 論文発表

- 1) 小林千恵、嶋田博行、金子道夫. 神経芽腫群腫瘍の病理組織学的分類—International Neuroblastoma Pathology Classification. 小児外科、38:621-626, 2006
- 2) 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
- 3) Iinuma H, Okinaga K, Fukushima R, Inaba T, Iwasaki K, Okinaga A, Takahashi I, Kaneko M. Superior protective and therapeutic effects of IL-12 and IL-18 gene-transduced dendritic neuroblastoma fusion cells on liver metastasis of murine neuroblastoma. J Immunol ,



176:3461-3469, 2006

- 4) Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, Nakagawara A, Kaneko M. Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* (in press)
- 5) Aita Y, Isobe K, Kaneko M, Eisenhofer G, Kaneko S, Nissato S, Takekoshi K, Kawakami Y. Expression of GDNF/RET/GFR pathway mRNA in neuroblastomas and pheochromocytomas. 'Focus on Neuroblastoma Research' Nova Science Publishers. (in press)
- 6) Shitara T, Shimada A, Hanada R, Matsunaga T, Kawa K, Mugishima H, Sugimoto T, Mimaya J, Manabe A, Tsurusawa M, Tsuchida Y. Irinotecan for children with relapsed solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23:103-10
- 7) 七野浩之. 神経芽腫. *小児内科* 38 増刊号. 568-570
- 8) Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, Tajiri T, Kusafuka T, Hiyama E, Kaneko M, Sasaki F, Sugimoto T, Sawada T. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer.* 2006, 94(10):1510-5.
- 9) 桑原康通, 杉本徹. EGFR 阻害剤(gefitinib/イレッサ)の小児固形腫瘍における臨床応用への可能性、*京都府立医科大学雑誌* 2006, (0023-6012)115 巻 10 号:739-748.
- 10) Tajiri T, Tanaka S, et al. Biological diagnosis for neuroblastoma using a highly sensitive analysis of prognostic factors. *J Pediatr Surg,* 41:560-566, 2006
- 11) Tajiri T, Suita S, et al. Clinical characteristics and outcome of Wilms tumors with a favorable histology in Japan: A report from the Study Group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan. *J Pediatr Surg,* 41:1501-1505, 2006
- 12) Tajiri T, Suita S, 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)
- 13) Tajiri T, Salem S, et al. Association between Her2 expression and histological differentiation of Wilms tumor. *Pediatr Surg Int.* 22: 891-896, 2006
- 14) Suita S, Tajiri T, Kaneko M, Hirai M, Mugishima H, Sugimoto T, Tsuchida. Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy. *J Pediatr Surg,* (in press)
- 15) 田尻達郎、孝橋賢一、他. HSNF5/INI1 遺伝子の全欠損を認めた腎悪性ラブドイド腫瘍の一例. *診断病理,* 23:132-35, 2006
- 16) 田尻達郎、竜田恭介、他. 臍 solid and pseudopapillary tumor の一例. *小児がん,* 43:26-31, 2006
- 17) 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* 25:917-928, 2006
- 18) 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*

- 46:285-291, 2006
- 19) Inamori K, Gu J, Ohira M, Kawasaki A, Nakamura Y, Nakagawa T, Kondo A, Miyoshi E, Nakagawara A, Taniguchi N. High expression of N-acetylglucosaminyl transferase V in favorable neuroblastomas: Involvement of its effect on apoptosis. *FEBS Lett.* 580:627-632, 2006
- 20) Machida T, Fujita T, Ooo ML, 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* 25:1931-1942, 2006
- 21) 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* 25:5046-5055, 2006.
- 22) 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.* 15:1281-1285, 2006
- 23) Sang M, Li Y, Ozaki T, Ono S, Ando K, Yamamoto H, Koda T, Geng C, Nakagawara A. p73-dependent induction of 14-3-3s increases the chemo-sensitivity of drug-resistant human breast cancers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 347:327-333, 2006
- 24) Hayashi S, Ozaki T, Yoshida K, Hosoda M, Todo S, Akiyama S, Nakagawara A. p73 and MDM2 confer the resistance of epidermoid carcinoma to cisplatin by blocking p53. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 347:60-66, 2006
- 25) Abe M, Westermann F, Nakagawara A, Takato T, Schwab M, Ushijima T. Marked and independent prognostic significance of the CpG island methylator phenotype in neuroblastomas. *Cancer Lett.* (in press)
- 26) Ozaki T, Li Y, Kikuchi H, Tomita T, Iwatsubo T, Nakagawara A. The intracellular domain of the amyloid precursor protein (AICD) enhances the p53-mediated apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 351:57-63, 2006
- 27) Kikuchi H, Ozaki T, Furuya K, Hanamoto T, Nakanishi M, Yamamoto H, Yoshida K, Todo S, Nakagawara A. NF- $\kappa$ B regulates the stability and activity of p73 by inducing its proteolytic degradation through a ubiquitin-dependent proteasome pathway. *Oncogene* 25:7608-7617, 2006
- 28) Okahara F, Itoh K, Nakagawara A, Murakami M, Kanaho Y, Maehara T. Critical role of PICT1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate signals and tumorigenic transformation. *Mol. Biol. Cell* 17:4888-4895, 2006
- 29) Tomizawa M, Horie H, Yamamoto H, Matsunaga T, Sasaki F, Hashizume K, Hiyama E, Kaneko M, Suita S, Ando H, Hayashi Y, Ohnuma N, Nakagawara A. Reciprocal expression of CCAAT/enhancer binding proteins a and b in hepatoblastomas and its prognostic significance. *Oncol. Rep.* (in press)
- 30) Maeda M, Tsuda A, Yamanishi S, Uchikoba Y, Fukunaga Y, Okita H, Hata J: Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumors of the kidney in a child. *Pediatric Blood and Cancer* (in press)

31) Hamazaki M, Okita H, Hata J, Shimizu S, Kobayashi H, Aoki K, Nara T : Desmoplastic small cell tumor of soft tissue: Molecular variant of EWS-WT1 chimeric fusion. Pathol Int. 56:543-8, 2006

32) Watanabe N, Nakadate H, Haruta M, Sugawara W, Sasaki F, Tsunematsu Y, Kikuta A, Fukuzawa M, Okita H, Hata J, Soejima H, Kaneko Y: Association of 11q loss, trisomy 12 and possible 16q loss with loss of imprinting of insulin-like growth factor in Wilms tumor. Genes, Chromosome & cancer 45: 592-601, 2006

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

名称；神経芽腫の体液による検査方法

特許第3901684号

## II. 分担研究報告

「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 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。本臨床試験は平成 17 年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（日本神経芽腫スタディグループ）において施行される。

A. 研究目的

Children's Oncology Group リスク分類にて高リスクと判定される 1 歳以上、18 歳未満の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法と外科療法、自家造血幹細胞救援療法を併用した骨髄破壊的大量化学療法、及び放射線療法を施行することの安全性と有効性を評価する。

Primary endpoint

3 年無増悪生存割合

Secondary endpoints

3 年全生存割合、有害事象発生割合

B. 研究方法

対象

Children's Oncology Group (COG) リスク分類にて高リスクと判定される 1 歳以上、

18 歳未満の神経芽腫

治療 (図 1)

寛解導入化学療法として、CPA/VCR/THP/CDDP からなるレジメンを 3 or 4 コースの投与の後、外科療法を行い、寛解導入療法を 2 or 1 コース追加した後、自家造血幹細胞救援を併用した L-PAM/VP-16/CBDCA の大量化学療法及び放射線療法を施行する。ただし、ステージ 3、日齢 547 日以上、MYCN 増幅なし、予後不良組織型のサブグループに関しては、大量化学療法+自家造血幹細胞移植を行わず、代わりに寛解導入化学療法と同じレジメンを 1 コース強化療法として追加して施行する。

予定登録数と研究期間

予定登録症例数：40 例、または 2 年以内に  
40 例を超えた場合には 2 年間で登録可能な  
症例数

目標最大登録症例数：60 例

登録期間：2 年。観察期間：3 年。総研究期  
間：5 年

### C. 研究結果

以上のような多施設共同後期第 II 相臨床  
試験を計画立案し、JNBSG 参加施設のうち  
本試験に参加を表明した 64 施設で平成 18  
年 9 月 2 日から臨床試験を開始した。

### D. 考察

本臨床試験のプロトコールにおいては、過  
去の神経芽腫治療において問題となった以  
下の諸点を修正した。

腎機能低下および骨髄抑制に対し、CDDP を  
25→20mg/m<sup>2</sup>×5 に減量し、かつ総コース数  
を 6→5 コースに削減する

症例の適格基準および治療開始基準を設定  
する

患児の状態に幅があり、死亡例の報告され  
た第 1 コースを減量する

放射線照射を大量化学療法の後を設定し、  
化学療法の遅延を防ぐ

外科療法・放射線療法のガイドラインを設  
ける

造血細胞移植レジメンを MEC 療法に統一す  
る

### E. 結論

本臨床試験の有効性と安全性は中間解析お  
よび最終解析により判定される

### F. 健康危険情報

分担研究報告書につき不記載

### G. 研究発表

論文発表：

熊谷昌明。神経芽腫。小児科診療  
69(suppl);494-498, 2006

福島敬、七野浩之、熊谷昌明。神経芽腫  
—難治希少疾患への挑戦。癌と化学療法  
34; 167-174, 2007

学会発表：

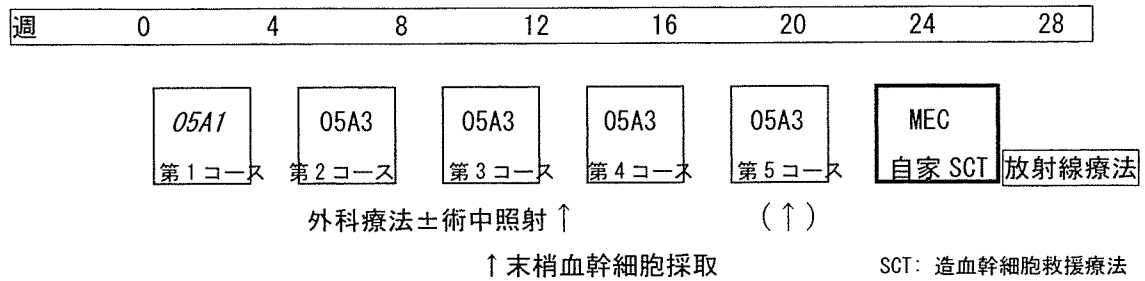
森川信行, 黒田達夫, 本名敏郎, 熊谷昌  
明, 北野良博, 渡邊宏治, 寺脇幹, 正木英  
一：当院における神経芽腫 stage III 症例  
23 例の検討. 日本小児血液学会雑誌 20:383,  
2006

清谷知賀子, 塩田曜子, 崎山美知代, 森  
鉄也, 本名敏郎, 黒田達夫, 正木英一, 松  
岡健太郎, 中川温子, 熊谷昌明：  
TEPA+L-PAM による大量化学療法を行った  
stage4 神経芽細胞腫の 8 例. 日本小児血液  
学会雑誌 20:378, 2006

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1 : 治療スケジュール



《O5A1 療法》

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

《O5A3 療法》

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

厚生労働省科学研究費補助金（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

「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（遅延局所療法 delayed local treatment）の早期第 II 相臨床試験」

分担研究者 麦島秀雄 日本大学大学院医学研究科細胞再生・移植医学教授

研究要旨 遠隔臓器転移を有する 1 歳以上の進行神経芽腫患者の予後を改善するための新規治療法開発のための臨床研究を立案し、体制整備を行い、臨床研究を開始した。すなわち、寛解導入化学療法及び自家造血幹細胞救済療法を併用した骨髄破壊的大量化学療法を先行させ、局所療法としての外科療法及び放射線療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療法を立案した。その安全性と有効性を評価するために、施設限定多施設共同早期第 II 相臨床試験を計画立案した。この臨床研究は、小児神経芽腫を対象にしたものとしては本邦では初めての、欧米諸国で行われている臨床研究と同等のレベルのものである。すなわち、整備されたデータ管理体制、安全性の確保を保障する体制、統計学的評価体制等を整えた研究体制による臨床研究である。この目的を達成するために参加施設を進行神経芽腫治療に習熟している全国 10 施設 7 グループに限定した。これらの参加施設に対し、臨床研究の運営体制をはじめとして、化学療法、外科療法および放射線療法についての厳密な治療計画や基準的なガイドラインを十分に周知徹底したのちに、平成 17 年 11 月より臨床研究を開始した。本研究は総研究期間 3 年 3 ヶ月の予定で、予定登録数は 16 例である。現在治療開始後 1 年間が経過し 4 例が臨床試験に登録されている。

分担研究者	中川温子 国立成育医療センター臨床検査部病理検査室 医長
研究代表者：麦島秀雄	浜崎 豊 静岡県立こども病院臨床検査科
日本大学大学院医学研究科	分子生物学的診断事務局：中川原 章
細胞再生・移植医学 教授	千葉県がんセンター研究局 局長
研究事務局：七野浩之	効果・安全性評価委員会
日本大学医学部小児科 助手	委員長 細野 亜古
放射線療法研究事務局：正木英一	国立がんセンター中央病院小児科 医員
国立成育医療センター放射線診療部 部長	委員 永利 義久
外科療法研究事務局：金子道夫	国立病院機構 九州がんセンター 小児科部長
筑波大学臨床医学系小児外科 教授	委員 石田 裕二
中央病理診断事務局：秦順一	静岡県立 静岡がんセンター 小児科 部長
国立成育医療センター 総長	データセンター：小児がんデータセンター（国立
中央病理診断委員	がんセンター中央病院全国臓器がん登録室内）
秦 順一 国立成育医療センター総長	



データセンター長：牧本敦

国立がんセンター中央病院小児科医長

統計担当：大橋靖雄

NPO 日本臨床研究支援ユニット 理事長

データマネージャー：長谷川豊、塩川絵里佳

参加施設：京都府立医科大学附属病院＋国立病院  
機構舞鶴医療センター

研究責任医師：杉本 徹 京都府立医科大学小  
児科 教授

実務担当者：家原知子 京都府立医科大学小  
児科 講師

外科治療担当者：常盤和明 国立病院機構舞鶴  
医療センター 医員

放射線治療担当者：小泉雅彦 京都府立医科大  
学放射線科 講師

参加施設：埼玉県立小児医療センター

研究責任医師：菊地 陽 血液腫瘍科副部長

実務担当者：菊地 陽

外科治療担当者：岩中 督 小児外科 部長

放射線治療担当者：関根 広 放射線科

参加施設：筑波大学附属病院

研究責任医師：金子道夫 小児外科 教授

実務担当者：福島 敬 小児科 講師

外科治療担当者：金子道夫

放射線治療担当者：大原 潔 放射線科助教授

参加施設：東北大学医学部附属病院＋宮城県立こ  
ども病院

研究責任医師：土屋 滋 東北大学小児腫瘍科  
教授

実務担当者：久間木悟 東北大学小児腫瘍科  
助教授

：今泉益栄 宮城県立こども病院血液腫瘍科

部長

外科治療担当者：林 富 東北大学小児外科  
教授

放射線治療担当者：根本健二 東北大学放射線  
治療科 助教授

参加施設：新潟県立がんセンター新潟病院＋新潟  
大学医歯学総合病院

研究責任医師：浅見恵子 新潟県立がんセンタ  
ー新潟病院 小児科部長

実務担当者：小川 淳 新潟県立がんセンター  
新潟病院 小児科部長

外科治療担当者：窪田正幸 新潟大学小児外科  
教授

放射線治療担当者：笹井啓資 新潟大学放射線  
科 教授

参加施設：日本大学医学部附属板橋病院

研究責任医師：麦島秀雄 細胞再生・移植医  
学 教授

実務担当者：七野浩之 小児科助手

外科治療担当者：草深竹志 小児外科教授

放射線治療担当者：田中良明 放射線科教授

参加施設：兵庫県立こども病院

研究責任医師：小阪嘉之 血液腫瘍科 部長

実務担当者：長谷川大一郎 血液腫瘍科 医長

外科治療担当者：連 利博 小児外科部長

放射線治療担当者：金川公夫 放射線科 部長

## A. 研究の目的・背景：

### 1. 目的：

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の一環として、遠隔臓器  
転移を有する（神経芽細胞腫国際病期分類（INSS）  
ステージ 4）1 歳以上の神経芽腫患者に対して、

寛解導入化学療法及び自家造血幹細胞救援療法を併用した骨髄破壊的大量化学療法を先行させ、局所療法としての外科療法及び放射線療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療（遅延局所療法〔delayed local therapy〕と呼ぶ）の安全性と有効性を評価する。

## 2. 背景：

以下に述べる内容は昨年の本報告書と同一の内容であるが、研究を理解していただくためには必要な事柄と考え、再掲する。

神経芽腫は小児悪性固形腫瘍の中で脳腫瘍について多く発生し、年齢、病期、発生部位、病理学的特徴、遺伝子異常の増幅の有無などにより著しく予後が異なる。進行神経芽腫の予後は近年の化学療法、骨髄破壊的大量化学療法+造血幹細胞救援療法及び支持療法の進歩により改善がみられるようになったが、いまだに世界的にも3年無増悪生存割合（Event Free Survival（EFS））は20～40%台に過ぎず、現在でも治療法開発段階の疾患である

### 標準的治療法：

いわゆる標準治療法は確立されていない。現在日米欧で一般的に行われている進行神経芽腫の治療戦略では、初発時には原発巣が全摘出できる症例がほとんどないこと、および骨・骨髄転移例が多く速やかな全身化学療法の開始が必要であることから、初回手術は診断目的の生検に留められ、寛解導入療法としての化学療法（Neoadjuvant）を数コース行った後、局所療法として外科切除術および局所放射線療法を組み合わせた治療を行い、その後強化した化学療法かあるいは骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法（Adjuvant）を行うものが多い。すなわち多剤併用寛解導入化学療法→二次的外科切除術（→放射線療法）→多剤

併用強化化学療法→地固め療法としての骨髄破壊的大量化学療法±全身放射線療法を用いた造血細胞救援療法という治療骨格である。

### 本試験の治療レジメンと設定根拠

遅延局所療法（delayed local therapy）の概念と根拠

日本のこれまでの研究では、寛解導入率は90%台と非常に高率であったが、その後の増悪、再発率が高く、最終的にEFSは23～49%と低下している。米国CCGの結果でも高い寛解導入率に比べEFSは40%台以下であり、長期無増悪生存割合、全生存割合はいまだ満足のいく結果ではない。日米欧ともに、完全または部分寛解を達成した後も短期間のうちに再発する例が多く、特にMYCN増幅例では1～1.5年間の再発割合が非常に高い。これは、寛解導入後の地固め療法などにさらに改善が求められることを示唆している。また寛解導入後の局所療法中及びその後の化学療法中の再発も多く認められる。これらの原因としては、寛解導入療法を強化したことに起因する臓器障害により予定した治療継続が妨げられ、かえって治療軽減を行わざるをえないことや、骨髄回復遷延による治療間隔の延長が一因と考えられる。

また、局所の外科療法と放射線治療を行うことによる化学療法の中断期間の存在も一因と考えられる。従来、手術を徹底的に行うと術後大量リンパ漏が続き、引き続いて施行しなければならない化学療法の開始が遅れる。また、大動脈とその分枝の自律神経が切除されることによって引き起こされる腸管の運動異常が長期化し、骨髄抑制時にうっ滞した腸内容からのbacterial translocationにより敗血症を来しやすくなり、このことによりさらに化学療法継続が妨げられる。また、放射線療法を術中照射のみで行う場合にはそれによる術後化学療法の遅延は少ないが、体外照射を行う場合には化学療法の継続に支障

が出るのが度々である。一方、前述のように、近年の各臨床研究では寛解導入化学療法の強化と地固め療法としての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や 13cis RA 療法などいわゆる集学的な治療が 1980 年代に行われた各臨床研究よりもはるかに強化されており、局所外科療法が生存率に寄与する割合が減少していると推測され、このような状況で局所外科療法による合併症で化学療法が遅延することは望ましくないと考えられる。

これらの問題に対し、外科療法及び放射線療法などの局所療法を骨髄破壊的大量化学療法＋自家造血幹細胞救済療法の後に行うという治療計画＝「遅延局所療法」は一つの解決方法と考えられる。すなわち、全ての化学療法を先行させ、化学療法完了後に待機的に原発巣を切除する治療法である。

以下の事実から、この「遅延局所療法」は、本対象に対する試験治療として、十分に安全かつ有望な治療方針であると考えられる。1)「対象」の項で述べたように、遠隔転移を有する症例のみを対象とするので、本試験治療による「原発巣に対する局所療法の遅延」が患者に与える悪影響はわずかであると見なせる。2)外科療法については元来、当該疾患に対する初期治療として行われてきた外科手術は、化学療法の強化・最適化によって、その比重を軽くし、次第に二次的なものとなりつつある。3)「遅延局所療法」を採用する事によって、寛解導入化学療法および大量化学療法を、連続して短い間隔で行うことが可能となり、化学療法の治療密度を上げ、有効性を高める事につながるという仮説である。

この「遅延局所療法」は、すでに日本大学、筑波大学、および大阪大学で 20 例ほどに試行されている。その結果は小児がん学会や金子班会議など

で報告されている。日本大学では 9 例の進行神経芽腫症例に対し、遅延局所療法による集学的治療を行った。対象の性別は男 5 例、女 4 例で、年齢は 2～8 歳、病期は Stage3 が 1 例、stage4 が 8 例、Shimada 分類で UFHG7 例、FHG2 例、不明 1 例であり、COG risk 分類で High-risk9 例であった。MYCN 増幅は 3 例であった。これらの症例に対し、自家末梢血幹細胞救済療法を導入し初期化学療法から大量化学療法までを可能な限り 4 週間毎の集中度(time intensity)を維持して連続的に行い、外科療法を大量化学療法終了後に行った。初期化学療法には厚生省神経芽腫班プロトコール 98A3 療法を採用した。98A3 療法毎に末梢血幹細胞救済療法を行い初期化学療法を定期的に継続施行を目指した。HiMEC を前処置とした PBSCT を初期化学療法 6 コース後に引き続いて行った。外科療法は PBSCT 後に行った。全身または局所の放射線療法を可能な限り施行した。その結果、外科療法は 7 例で治療最終に行えた。外科療法施行前に原疾患が増悪しコントロール不能となった症例はなかった。他の 2 例は外科療法施行前に感染症で死亡したため外科療法を行えなかった。治療評価可能 7 例の PBSCT 後の評価は、7 例中 3 例が VGPR、3 例が NR、1 例は評価不能であり、転移巣は 5 例が CR、1 例が PD、1 例は転移無しであった。死亡例は 2 例で、1 例は初期化学療法中の  $\alpha$  溶連菌による敗血症性ショックのため発熱出現後 24 時間で死亡した。この感染以前に  $\alpha$  溶連菌の感染既往はなかった。1 例は PBSCT 中の敗血症での死亡である。有害事象としては CCr70ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満への低下等の腎機能障害が 4 コース後に見られる症例が 3 例あった。現在観察期間は 1 年 3 か月から 6 年 4 か月で、6 例が無病生存中で 1 例が再発死亡し、2 例が治療関連死した。再発の 1 例は原発巣からの再発ではなく骨再発である。また大阪大学では 6 例中 6 例が無病生存(15 か月～127 か月)

しているなど、観察期間は短いながら一定の安全性と有効性が報告されており、有望な治療戦略と考えられる。

## B. 研究方法

### 1. プロトコール治療の概要

以下の(1)～(5)の順序で行う一連の治療をプロトコール治療と規定する。

- (1) 寛解導入化学療法として 05A3 療法を 5 コース繰り返す。
- (2) 05A3 療法 3 コース目が終了した後の骨髄回復期に自家造血幹細胞採取を施行する。
- (3) 寛解導入療法終了後、大量化学療法+自家造血幹細胞移植療法を施行する。
- (4) 大量化学療法後に状態が安定した後、外科療法を施行する。
- (5) 術中放射線照射または外科療法後に局所放射線療法を施行する。

### 2. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則を遵守して実施する。被験者のプライバシーの保護には十分配慮し、症例登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへは知らされることはない。登録患者の同定は登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日を用いて行われる。本研究の実施には本研究実施計画書および患者への説明文書が実施施設の臨床研究審査委員会 (IRB) または倫理委員会で承認されなければならない。

### 3. 研究実施計画

#### ①対象疾患

遠隔臓器転移を有する (INSS ステージ 4) 1 歳以上の神経芽腫

#### ②対象者 (選択基準・除外基準)

##### 患者選択規準

以下の適格規準を全て満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

##### i. 適格規準

###### (1) 年齢

登録時の年齢が 1 歳以上 18 歳未満である。ただし 18 歳 0 日を含む。

###### (2) 組織学的診断

原発巣または転移巣の開創生検で組織学的に神経芽腫と診断されており、治療開始前に原発巣の完全切除が不適切であると判断される例。

###### (3) 病期、予後因子

神経芽細胞腫国際病期分類 International Neuroblastoma Staging System (INSS) で病期 4 の患者である。MYCN 増幅や INPC 分類などの生物学的な予後因子は問わない。

###### (4) 先行治療

他のがん種に対する治療も含め、化学療法および放射線照射の既往がないこと。

###### (5) 臓器障害

本試験におけるプロトコール治療の妨げとなる重篤な臓器障害がないこと。

1) 全身状態 : performance status (PS) Karnofsky/Lansky PS で 30 以上であること。

###### 2) 造血機能

白血球数  $\geq 2000/\text{mm}^3$  であること。

###### 3) 肝機能

ALT が 300 IU/L 以下かつ T.Bil が 2.0 mg/dl 以下であること。ただし体質性黄疸による T.Bil の上昇と判断される場合はこの制限の外とする。

###### 4) 腎機能

血清クレアチニンが下記の年齢別血清クレアチニン規準値以下であること。

5 歳未満 : 0.8 mg/dl

5 歳以上 10 歳未満 : 1.2 mg/dl