

日本神経芽腫スタディグループ 研究審査委員会  
**最終審査結果**

申請課題名

**IDRF(Image Defined Risk Factors)に基づき手術時期の決定  
を行う神経芽腫低リスク群の観察研究**

研究代表者


**九州大学 医学研究院臨床医学部門 小児医学講座小児外科学**

**田尻 達郎**

上記の課題は、日本神経芽腫スタディグループ研究審査委員会における審査の結果、承認されたことを通知します。

**【承認日】 2010年8月30日**

日本神経芽腫スタディグループ  
研究審査委員会委員長

永利義久 

連絡先

JNBSG 事務局

305-8575

茨城県つくば市天王台1-1-1

筑波大学小児科 福島 敬

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)

I D R F (Image Defined Risk Factors) に基づく手術適応時期の決定と、段階的に強度を高める化学療法による、神経芽腫中間リスク群に対する  
第Ⅱ相臨床試験

Ver 1.0  
(平成22年11月11日)

JNBSG中間リスク臨床試験

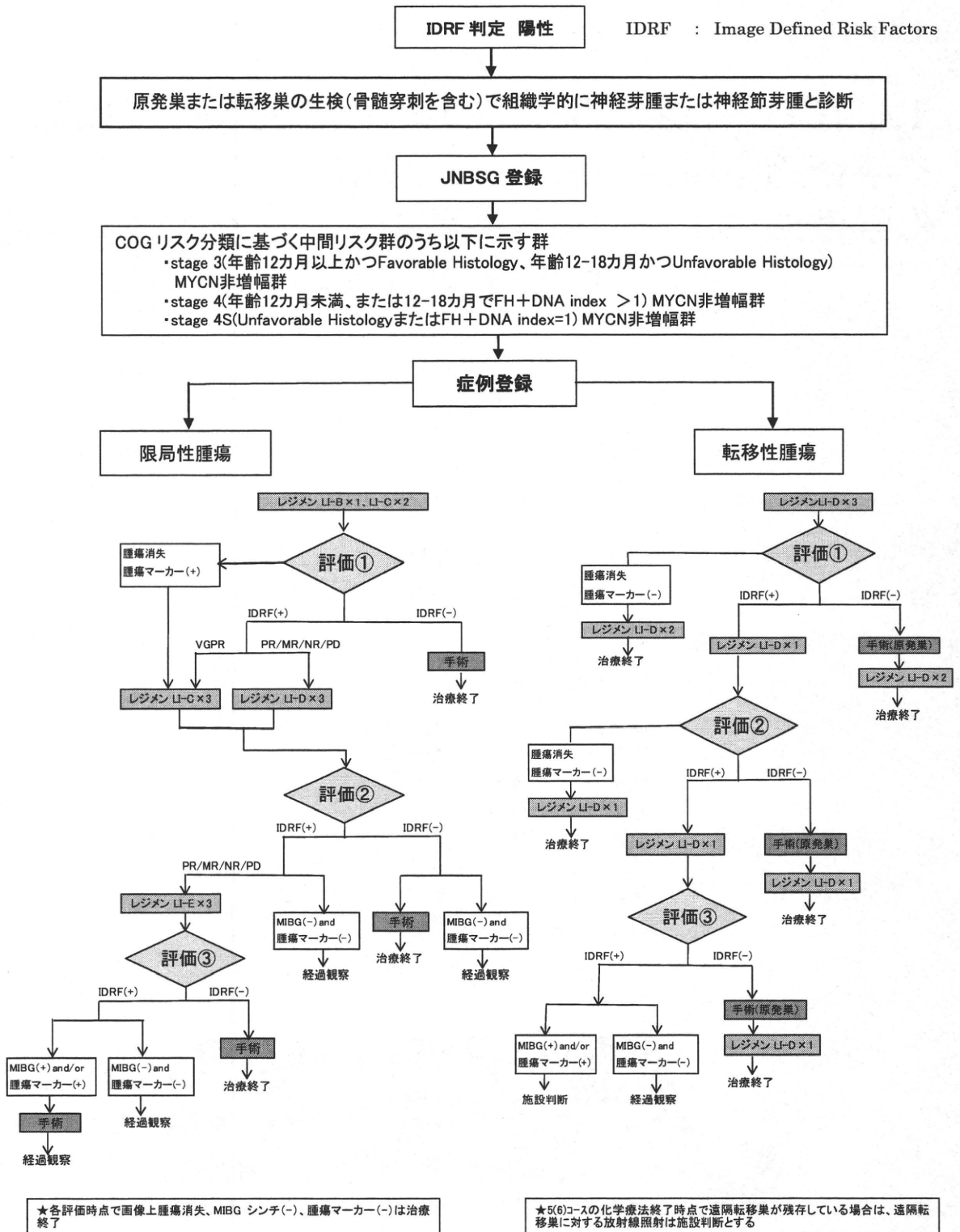
原案第 1.0 版作成 平成 20 年 9 月 18 日  
原案第 2.0 版作成 平成 21 年 6 月 30 日  
原案第 3.0 版作成 平成 21 年 9 月 21 日  
原案第 4.0 版作成 平成 22 年 1 月 31 日  
原案第 5.0 版作成 平成 22 年 4 月 30 日  
原案第 6.0 版作成 平成 22 年 8 月 24 日  
原案第 7.0 版作成 平成 22 年 11 月 1 日

JNBSG 研究審査委員会承認 平成 22 年 11 月 10 日



## 0. 概要

### 0.1 シェーマ



\* 注意：限局性腫瘍で、JNBSG登録前のIDRF判定（初回判定）で、IDRF陰性の場合は全摘手術を行う（この場合には、本プロトコールの対象外である）

## 0.2 目的

本邦における神経芽腫中間リスク症例の標準的治療の確立への第一歩として、COG分類で中間リスクと判定された症例のうち、本試験が対象とする神経芽腫の患者について、化学療法と手術療法の併用による治療を施行し、有害事象を含む治療成績を評価する。また、本試験では対象症例に対して低用量の術前化学療法、および大量化学療法を併用しない治療計画、IDRF（Image Defined Risk Factors）に基づく手術時期の決定により、治療合併症の軽減と治療期間の軽減を図ることも目指している。

## 0.3 対象

| ・ 原発巣または転移巣の生検（骨髄穿刺を含む）で組織学的に神経芽腫と診断された例<br>・ COGリスク分類に基づく中間リスク群のうち以下に示す群 |                |   | 治療アーム |
|---|----------------|---|-------|
| Stage3  | 日齢365日以上       | Favoable Histology、MYCN非増幅                  | 限局性腫瘍 |
|   | 日齢365日以上546日以下 | Unfavoable Histology、MYCN非増幅                |       |
| Stage4  | 日齢364日以下       | MYCN非増幅                                     | 転移性腫瘍 |
|   | 日齢365日以上546日以下 | Favoable Histology、<br>DNA index >1、MYCN非増幅 |       |
| Stage4S   | 日齢364日以下       | Unfavoable Histology、MYCN非増幅                |       |
|   | 日齢364日以下       | Favoable Histology、DNA index =1<br>MYCN非増幅  |       |

ただし、限局性で化学療法開始前に一期的な腫瘍全摘が可能であった例は、対象としない。

## 0.4 治療

シエマに示すように、限局性腫瘍に対しては、寛解導入療法（LI-B/C）を行い、レジメン3コース毎に手術摘出可能かどうかの評価を行う。評価時の効果が不十分と判定された際には、治療強度を上げたレジメン（LI-DあるいはLI-E）に変更する。転移性腫瘍に対しては、寛解導入療法（LI-D）を行い、3コース終了以降に評価を行い、手術摘出可能であれば外科療法を施行する。その後、術前術後を通じて化学療法を計5コース（手術時期によっては6コース）となるように追加施行する。

## 0.5 予定登録数と研究期間

予定登録数：73例  
登録期間：5年  
観察期間：3年  
研究期間：8年

## 0.6 評価項目

主要評価項目 (primary endpoint)  
3年無増悪生存率（適格症例全体）  
副次的評価項目 (secondary endpoints)

3年無増悪生存率（限局群，遠隔転移群別）  
3年全生存率（適格症例全体および限局群，遠隔転移群別）  
臨床的奏効割合，組織学的奏効割合  
有害事象発生割合

## 0.7 問い合わせ先

適格規準，治療変更規準，臨床的判断を要するもの：研究事務局

家原 知子（いえはら ともこ）

京都府立医科大学 小児科

〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465

TEL:075-251-5571 FAX:075-252-1399

E-mail: iehara@koto.kpu-m.ac.jp

登録手順，記録用紙（CRF）記入等に関するもの：データセンター

瀧本 哲也（たきもと てつや）

国立成育医療研究センター 臨床研究センター 臨床研究推進室

〒157-8535 世田谷区大蔵2-10-1 国立成育医療研究センター研究所3F

TEL:03-5494-7120（内線4310） FAX:03-5727-1267

E-mail: takimott@nch.go.jp

有害事象に関するもの：研究事務局

家原 知子（いえはら ともこ）

京都府立医科大学 小児科

〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465

TEL:075-251-5571 FAX:075-252-1399

E-mail: iehara@koto.kpu-m.ac.jp

日本神経芽腫スタディグループ 研究審査委員会  
最終審査結果

申請課題名


I D R F (Image Defined Risk Factors) に基づく手術適応時期の決定  
と、段階的に強度を高める化学療法による、神経芽腫中間リスク群に対  
する第Ⅱ相臨床試験

研究代表者

家原 知子  
京都府立医科大学 小児科

上記の課題は、日本神経芽腫スタディグループ研究審査委員会における審査の  
結果、承認されたことを通知します。

【承認日】 2010年 11 月 10 日

日本神経芽腫スタディグループ  
研究審査委員会委員長  
永利 義久 

連絡先  
JNBSG 事務局  
305-8575  
茨城県つくば市天王台1-1-1  
筑波大学小児科 福島 敬

## Ⅱ. 分担研究報告

神経芽腫新規リスク診断の開発研究

分担研究者 千葉県がんセンター 中川原 章

**研究要旨**

我々はこれまでにアレイ CGH 法を用いて世界に先駆けて神経芽腫の新しいゲノムリスク分類を開発し、343例を対象とした後方視的解析を行って来たが、平成22年度にはこれを日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）の前方視的検証研究として行っていくことが承認された。他の遺伝子発現プロファイルやゲノムメチル化による予後予測法等の附随研究と共に、検証研究を開始する。また、平成21年度に、ゲノムリスク分類に ALK 遺伝子異常を加えた新しいリスク分類を開発したが、本年度はさらに、ALK 受容体と結合する新規アダプター蛋白質 Shf を見だし、Shf が神経芽腫の新しい予後因子となること、ALK 発現と Shf 発現を組み合わせることで、さらに神経芽腫の予後を効率よく予測できることを明らかにした。また、JNBSG 登録検体は着実に増え、第一検体センターとしての機能はより充実した。

**A. 研究目的**

近年、小児がんの治癒率は著しく改善した。しかしながら、現在もなお治癒率の極めて低い難治性神経芽腫の生存率を高めるため、日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）の遺伝子診断および検体センターとしての役割を確立すると共に、わが国独自の網羅的なゲノム異常情報に基づいたリスク分類を確立し、日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）と連携して治癒率の向上を図ることを目的とした。

**B. 研究方法**

神経芽腫ゲノム異常によるゲノムリスク分類のための解析は、最終的には散発性神経芽腫 343 例を対象とし、Affymetrix 社の SNPs アレイおよび Agilent 社のアレイ CGH を用いて行った。ALK 遺伝子の増幅とゲノム異常の解析は、上記方法を用いて行い、点突然変異の有無はゲノム DNA または cDNA のシーケンスによって明らかにした。胚細胞性変異の有無は、当センター倫理審査委

員会の承認を受け、匿名化されたサンプルを用いて行った。Shf 遺伝子発現は定量的 real-time RT-PCR 法を用いて測定した。

**C. 研究結果**

**1. 新しいゲノムリスク分類の前向き臨床研究**

千葉県がんセンター研究局において、343例の散発性神経芽腫を対象にして開発したアレイ CGH 法を用いたゲノムリスク分類（大分類である silent group, partial gains and losses group, whole gains and losses group に、1p loss, MYCN amplification, 11q loss, 17q loss を組み合わせた亜分類）に、ALK 遺伝子異常を組み合わせた新しいゲノムリスク分類を開発し、JNBSG の臨床研究審査委員会に申請して承認を得た。他の遺伝子発現プロファイルやゲノムメチル化による予後予測法等の附随研究と共に、検証研究を開始する。

**2. 新規予後因子 Shf の同定**

我々が以前展開した神経芽腫 cDNA プロジ



エクトから見いだしていた新規遺伝子 Shf の解析が進み、Shf 遺伝子発現が神経芽腫の新しい予後因子であること、また、Shf 蛋白質は ALK 受容体と結合し、ALK 細胞内シグナル伝達を制御する重要な新規アダプター蛋白質であることを見いだした。Shf 遺伝子の低発現は予後の不良と有意に相関した (n=106; p=0.034)。また、Shf 遺伝子発現は、他の予後因子である ALK 遺伝子発現 (p=0.013)、TrkA 遺伝子発現 (p=0.0004)、DNA ploidy (p=0.0008)、年齢 (p=0.020) と有意に相関したが、MYCN 増幅とは相関しなかった (p=0.232)。一方、ALK 遺伝子発現は予後との有意な相関は得られなかったが、Shf 遺伝子発現と組み合わせると、ALK 高発現かつ Shf 低発現の群が有意に予後不良を示した (p=0.023)。

### 3. JNBSG 登録検体に対する検査

平成5年11月より開始した千葉県がんセンター神経芽腫検体センターには、総計2900検体が寄せられ、国際的にも良質の組織バンクとなっている。また、JNBSGは2006年の発足したが、これまでのJNBSG登録検体数は237、うち平成22年度の受付け検体数は63であった。

### D. 考察

平成5年11月より当検体センターに収集されたわが国の神経芽腫検体は現在までに2150例を超え、その他の依頼検体保存を含めると2900例を超す神経芽腫腫瘍バンクが形成された。我々が開発したわが国発のゲノムリスク分類が前向き検証段階に入ることになり、その意味は大きい。また、今回、ALK受容体と結合し、そのシグナル伝達を制御することが明らかになった新規アダプター遺伝子 Shf の発現が、神経芽腫に新しい予後因子となることが分かった。さらに、これと ALK 遺伝子発現を組み合わせることで更に有効な予後予測ができることが明らかになり、今後の臨床応用が大いに期待される。

### E. 結論

ALK 遺伝子異常を加えた我々独自の新しい神経芽腫ゲノムリスク分類が確立し、前向

き検証研究が可能となった。また、神経芽腫の新規予後因子として Shf 遺伝子発現が加わったことは、臨床的意義が大きい。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

1. De Katleen P, Vermeulen J, Brors B, Delattre O, Eggert A, Fischer M, Janoueix-Lerosey I, Lavarino C, Maris JM, Mora J, Nakagawara A, Oberthuer A, Ohira M, Schleiermacher G, Schramm A, Schulte JH, Wang Q, Westermann F, Speleman F, Vandesompele J. Accurate Outcome Prediction in Neuroblastoma across Independent Data Sets Using a Multigene Signature. *Clin. Cancer Res.* 16:1532-1541, 2010
2. Kojima S, Hyakutake A, Koshikawa N, Nakagawara A, Takenaga K. MCL-1V, a novel mouse antiapoptotic MCL-I variant, generated by RNA splicing at a non-canonical splicing pair. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391:492-497, 2010
3. Ochiai H, Takenobu H, Nakagawa A, Yamaguchi Y, Kimura M, Ohira M, Okimoto Y, Fujimura Y, Koseki H, Kohno Y, Nakagawara A, Kamijo T. Bmi1 is a MYCN target gene that regulates tumorigenesis through repression of KIF1Bbeta and TSLC1 in neuroblastoma. *Oncogene* 29:2681-2690, 2010
4. Yamada C, Ozaki T, Ando K, Suenaga Y, Inoue K, Ito Y, Okoshi R, Kageyama H, Kimura H, Miyazaki M, Nakagawara A. RUNX3 modulates DNA damage-mediated phosphorylation of tumor suppressor p53 at Ser-15 and acts as a Co-activator for p53. *J. Biol. Chem.* 285:16693-16703, 2010
5. Larsen S, Yokochi T, Isogai E, Nakamura Y, Ozaki T, Nakagawara A. LMO3

- interacts with p53 and inhibits its transcriptional activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 392:252-257, 2010
6. Arai Y, Honda S, Haruta M, Kasai F, Fujiwara Y, Ohshima J, Sasaki F, Nakagawara A, Horie H, Yamaoka H, Hiyama E, Kaneko Y. Genome-wide analysis of allelic imbalances reveals 4q deletions as a poor prognostic factor and MDM4 amplification at 1q32.1 in hepatoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 49:596-609, 2010.
  7. Bu Y, Suenaga Y, Okoshi R, Sang M, Kubo N, Song F, Nakagawara A, Ozaki T. NFB1/MDC1 participates in the regulation of G2/M transition in mammalian cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 397:157-162, 2010.
  8. Iwata S, Takenobu H, Kageyama H, Koseki H, Ishii T, Nakazawa A, Tatezaki S, Nakagawara A, Kamijo T. Polycomb group molecule PHC3 regulates polycomb complex composition and prognosis of osteosarcoma. *Cancer Sci.* 101:1646-1652, 2010.
  9. Shi Y, Takenobu H, Kurata K, Yamaguchi Y, Yanagisawa R, Ohira M, Koike K, Nakagawara A, Jiang LL, Kamijo T. HDM2 impairs Nqxa transcription and affects apoptotic cell death in a p53/p73-dependent manner in neuroblastoma. *Eur. J. Cancer.* 46:2324-2334, 2010
  10. De Brouwer S, De Preter K, Kumps C, Zabrocki P, Porcu M, Westerhout EM, Lakeman A, Vandesompele J, Hoebeeck J, Van Maerken T, De Paepe A, Laureys G, Schulte JH, Schramm A, Van Den Broecke C, Vermeulen J, Van Roy N, Beiske K, Renard M, Noguera R, Delattre O, Janoueix-Lerosey I, Kogner P, Martinsson T, Nakagawara A, Ohira M, Caron H, Eggert A, Cools J, Versteeg R, Speleman F. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification. *Clin. Cancer Res.* 16:4353-4362, 2010
  11. Ohira M, Nakagawara A. Global genomic and RNA profiles for novel risk stratification of neuroblastoma. *Cancer Sci.* 101:2295-2301, 2010
  12. Kubo N, Okoshi R, Nakashima K, Shimozato O, Nakagawara A, Ozaki T. MDM2 promotes the proteasomal degradation of p73 through the interaction with Itch in HeLa cells. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 403:405-411, 2010.
  13. Hishiki T, Saito T, Terui K, Sato Y, Takenouchi A, Yahata E, Ono S, Nakagawara A, Kamijo T, Nakamura Y, Matsunaga T, Yoshida H. Reevaluation of trkA expression as a biological marker of neuroblastoma by high-sensitivity expression analysis--a study of 106 primary neuroblastomas treated in a single institute. *J Pediatr Surg.* 2010 45:2293-2298. 2010.
  14. Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Masumoto K, Ohira M, Nakagawara A, Taguchi T. Concordance for neuroblastoma in monozygotic twins: Case report and review of the literature. *J. Pediatr, Surg.* 45:2312-2316, 2010.
  15. Rintaro O, Kubo N, Kizaki H, Nakagawara A, Ozaki T. A novel molecular mechanism behind p53-dependent apoptosis in response to energetic stress. *Seikagaku.* 82:1117-1120. Japanese. No abstract available. 2010
  16. Ozaki T, Kubo N, Nakagawara A. p73-binding partners and their functional significance. *Int. J. Proteomics*, 2010 (Accepted).
  17. Takenobu H, Shimozato O, Nakamura T, Ochiai H, Yamaguchi Y, Ohira M, Nakagawara A, Kamijo T. CD133 suppresses neuroblastoma cell differentiation via signal pathway modification. *Oncogene.* 30:97-105, 2011.
  18. Ryu M, Hamano M, Nakagawara A, Shinoda M, Shimizu H, Miura T, Yoshida

- I, Nemoto A, Yoshikawa A. The benchmark analysis of gastric, colorectal and rectal cancer pathways: toward establishing standardized clinical pathway in the cancer care. *Jpn J Clin Oncol.* 41:2-9. 2011
19. Okoshi R, Kubo N, Nakashima K, Shimozato O, Nakagawara A, Ozaki T. CREB represses p53-dependent transactivation of MDM2 through the complex formation with p53 and contributes to p53-mediated apoptosis in response to glucose deprivation. *Biochem Biophys Res Commun.* 406:79-84. 2011
  20. Zhang L, Haraguchi S, Koda T, Hashimoto K, Nakagawara A. Muscle atrophy and motor neuron degeneration in human NEDL1 transgenic mice. *J Biomed. Biotechnol.* 2011 (Accepted)
  21. Iwama E, Tsuchimoto D, Iyama T, Sakumi K, Nakagawara A, Takayama K, Nakanishi Y, Nakabeppu Y. Cancer-related PRUNE2 protein is associated with nucleotides and is highly expressed in mature nerve tissues. *J. Mol. Neurosci.* 2011 (Accepted)
  22. Ozaki T, Nakagawara A. p53: the attractive tumor suppressor in the cancer research field. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011 (Accepted)
  23. Kimura M, Takenobu H, Akita N, Nakazawa A, Ochiai H, Shimozato O, Fujimura YI, Koseki H, Yoshino I, Kimura H, Nakagawara A, Kamijo T. Bmi1 regulates cell fate via tumor suppressor WWOX repression in small cell lung cancer cells. *Cancer Sci.* 2011 (Accepted)
  24. Kawahara N, Sugimura H, Nakagawara A, Masui T, Miyake J, Akiyama M, Wahid IA, Hao X, Akaza H. The 6th Asia Cancer Forum: What Should We Do to Place Cancer on the Global Health Agenda? Sharing Information Leads to Human Security. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 (Accepted)
  25. Ozaki T, Nakagawara A. Role of p53 in cell death and human cancers. *Cancers* (Accepted)
  26. Takahashi A, Tokita H, Takahashi K, Takeoka T, Murayama K, Tomotsune D, Ohira M, Iwamatsu A, Ohara K, Yazaki K, Koda T, Nakagawara A, Tani K. A novel potent tumour promoter aberrantly overexpressed in most human cancers. *Scientific Reports* (Accepted)
  27. Isogai E, Ohira M, Ozaki T, Oba S, Nakamura Y, Nakagawara A. Oncogenic LMO3 collaborates with HEN2 to enhance neuroblastoma cell growth through transactivation of Mash1. *PLoS ONE* (Accepted)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究  
(H22-がん臨床一般-041)

分担研究：高リスク群に対する新規治療開発のための臨床試験

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 相臨床試験について

分担研究者 麦島秀雄 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 教授

研究要旨

神経芽腫高リスク群に対する新規治療法開発を目的に、平成 17 年度より臨床研究の企画立案・研究体制整備・研究実施を行っている。平成 21 年度も引き続き臨床研究を継続し新規治療法の開発を進めた。

最も予後不良と考えられる遠隔臓器転移を有する 1 歳以上の高リスク神経芽腫患者に対する新規治療法として、「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」を継続した。この臨床研究は欧米諸国と同等の臨床研究体制を目指し、そのためのデータ管理体制、安全性確保の保障体制、統計学的評価体制等の種々の研究体制を整備し、その実際の運用を行った。参加施設は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。

平成 17 年 11 月より臨床研究を開始し、合計で 11 例が本臨床試験で治療を行った。登録症例の中で病勢進行例が 4 例出現したため、平成 20 年度には安全性の担保を目的に試験登録を一時停止した。平成 20～21 年度に多方面から安全性を慎重に審査した結果、安全性には問題はないと判断した。平成 22 年は試験治療を終了し経過観察データを集積し臨床研究の評価を行った。また、本研究を受け、次期の臨床研究を計画立案し開始した。

分担研究者

臨床試験研究代表者：麦島秀雄  
日本大学医学部小児科学系小児科学分野  
教授

研究協力者

臨床試験研究事務局：七野浩之  
日本大学医学部小児科学系小児科学分野  
助教

放射線療法研究事務局：正木英一

国立成育医療センター放射線診療部 部長

外科療法研究事務局：金子道夫

筑波大学臨床医学系小児外科 教授

中央病理診断事務局：

藤本 純一郎  
国立成育医療センター研究所 副所長  
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

中央病理診断委員：

中川 温子：国立成育医療センター  
田中 祐吉：神奈川県立こども医療センター  
北條 洋：福島県立医科大学

分子生物学的診断事務局：中川原 章

千葉県がんセンター研究所・ゲノムセンター

効果・安全性評価委員会：

委員長 奥坂 拓志：国立がんセンター  
中央病院 肝胆膵内科

委員 岡田 昌史：筑波大学社会医学  
系疫学

事務局 細野 亜古：国立がんセンター  
中央病院 小児科

データセンター：小児がんデータセンター（国立  
がんセンター中央病院全国臓器がん登録室内）  
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：森田智視

名古屋大学大学院医学系研究科

データマネージャー：高井理恵子、木原美和

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：細井創 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 同

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 教授

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 小児科学系小児  
科学分野 教授

実務担当者：七野浩之 小児科学系小児科学  
分野 助教

外科治療担当者：草深竹志 外科学系小児外  
科学分野 教授

放射線治療担当者：齋藤勉 放射線医学系  
放射線腫瘍学分野

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：

遠隔臓器転移を有する1歳以上の高リスク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の安全性と有効性を多施設共同臨床試験を行い評価することを目的とした。

### 2. 背景：

高リスク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（EFS）は20～40%台に過ぎず、今まさに治療法開発段階の疾患である。

### 標準的治療法：

標準的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高リスク神経芽腫に対する治療戦略では、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を行うものが多い。

### 本試験の治療レジメンと設定根拠

#### 遅延局所療法の概念と根拠

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 Children's Cancer Group (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年の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、骨髄回復遅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絶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ぬ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ことが度々である。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+自家造血幹細胞救援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。

## 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 で 1 歳以上の神経芽腫患者

#### 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

10歳以上 18歳未満 : 1.5mg/dl

5) 心機能

治療が必要な心疾患がないこと。

(6) 感染症

活動性感染症がないこと。

(7) 文書による同意

患者または代諾者により、試験参加について文書による同意が得られていること。また、患者本人にも理解力に応じた説明を行い、アセントを取得するように努力する。

ii. 除外規準

(1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん)。

(2) 妊娠中の女性・妊娠している可能性がある女性・授乳中の女性。

(3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。

(4) その他、本試験のプロトコール治療に耐えられないことが予想される疾患を合併している。

### ③治療計画

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。

#### 寛解導入化学療法

4週(28日)ごとに定期的に5回(第0週、第4週、第8週、第12週、第16週にそれぞれ開始する)繰り返す。

#### 《05A3療法》

シクロホスファミド (CPA)

\*\*\*mg/m<sup>2</sup>/日:第1,2日;点滴静注

ビンクリスチン (VCR)

\*\*mg/m<sup>2</sup>/日:第1日;静注(緩徐に静注)

ピラルビシン (THP)

\*\* mg/m<sup>2</sup>/日:第3日;静注

シスプラチン (CDDP)

\*\* mg/m<sup>2</sup>/日:第1-5日;24時間持続点滴静注

#### 大量化学療法

#### 《MEC療法》

メルファラン(L-PAM)

\*\*\* mg/m<sup>2</sup>/日:第-5,-4日;静注 or 点滴静注

エトポシド(VP-16)



\*\*\* mg/m<sup>2</sup>/日：第-7, -6, -5, -4 日；  
点滴静注

カルボプラチン(CBDCA)

\*\*\* mg/m<sup>2</sup>/日：第-7, -6, -5, -4  
日；24時間持続点滴静注

#### 外科療法

原発部位に関わらず、原則として周囲臓器をできるだけ温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。

#### 放射線療法

原発部位ならびにリンパ節に対する規準線量と分割法を以下のように計画する。

肉眼的残存腫瘍が認められない場合には総線量は術後外照射では\*\*Gy、照射はすべて1日1回\*\*Gyで週5回行なう。術中照射では総線量\*\*Gyとし、電子線エネルギーは放射線腫瘍医が手術所見を勘案し腫瘍背側が95%領域に入るように決定する。

肉眼的残存腫瘍が認められる場合ではブーストとして体外照射で\*\*Gy追加照射を行う。

骨転移巣は放射線治療を必要とする。

#### ④中止基準

プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。治療中止の判断に迷う場合は研究事務局に相談する。

- (1) 治療開始後に進行病変(PD)と判定された場合
- (2) 有害事象などによりプロトコール治療が継続できない場合
  - ① Grade4 の非血液毒性によりプロトコール治療が継続できない場合

(非血液毒性：CTCAEver3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

- ② 有害事象により次コース開始が29日以上遅延した場合
  - ③ 造血幹細胞採取が不可能などの理由により大量化学療法・自家造血幹細胞救援の施行が不可能な場合
  - ④ 治療変更規準でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
  - ⑤ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合
- (3) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- (4) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- (5) プロトコール治療中の死亡
- (6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など
- プロトコール治療中止/終了日は、(1)～(4)と(6)の場合プロトコール治療中止と判断した日、(5)の場合死亡日とする。

#### ⑤実施期間

登録期間：2年。観察期間：15か月。総研究期間：3年3か月

#### ⑥目標症例数

この臨床研究を行う全施設で16例

#### ⑦評価方法(主たる評価項目・有効性の評価基準)

- (1) Primary endpoint：治療第12週を起点とした1年無増悪生存割合
- (2) Secondary endpoints：2年無増悪生存

割合および全生存割合、治療第 12 週および外科療法前における奏効割合、有害事象発生割合

#### ⑧本臨床研究施行中に予測される副作用

主な副作用として、本試験において予測される有害反応については以下のとおりである。薬剤別の予測される薬物有害反応については割愛する。それらも予測される有害反応として扱う。

化学療法により予測される薬物有害反応

骨髄抑制、脱毛、感染/発熱性好中球減少、悪心・嘔吐、イレウス（神経性便秘）、下痢、口内炎、血尿（出血性膀胱炎）、肝機能障害、腎機能障害、電解質異常、神経障害、けいれん、意識障害、不随意運動、聴器障害、心筋障害、不整脈、SIADH、尿細管性アシドーシス、Fanconi 症候群、肝中心静脈閉塞症、播種性血管内凝固症候群、腫瘍崩壊症候群、血栓性微小血管炎、溶血性尿毒症症候群

外科的切除術により予測される有害反応/手術合併症

手術部位の機能障害、出血、臓器損傷、合併切除、低血圧、高血圧、換気障害、無呼吸、悪性高熱症、低体温、無気肺、嘔吐・誤嚥、過剰輸血、過少輸血、創感染、イレウス、術後出血、消化管の瘻孔、消化管縫合不全、消化管穿孔、血腫、疼痛、水腎・水尿管、無機能腎

放射線照射により予測される急性期有害反応

粘膜炎、神経障害、放射線皮膚炎、肝機能障害、腎機能障害、イレウス、心筋障害、血栓性微小血管炎、溶血性尿毒症症候群

大量化学療法により予測される急性期有害反応

発疹・皮膚炎、感染/発熱性好中球減少、

便秘、下痢、口内炎・咽頭炎、悪心・嘔吐、肝機能障害、腎機能障害、心機能障害、肝中心静脈閉塞症、血栓性微小血管炎、溶血性尿毒症症候群、造血細胞生着症候群

#### ⑨遺伝子情報の場合、研究終了後の管理方法

別に定める実施計画書の腫瘍検体の取扱いに従って、分子生物学的診断事務局に集積された腫瘍検体のうち、附随研究プロトコルに定める附随研究の同意が得られたものに関しては、プロトコルに基づいた研究に利用される。また、説明文書によって検体保存と二次利用の同意が得られた検体については、検体保存と二次利用の規定に基づき、国立成育医療センター研究所内の組織バンクへ移送、保存される。附随研究を含む保存・二次利用に対する同意の得られなかった検体に関しては、研究事務局の指示に従って、分子生物学的診断事務局がこれを破棄する。

#### ⑩倫理的事項

##### (1) 患者の保護

本臨床試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本臨床試験を実施する。

##### (2) インフォームドコンセント

患者および代諾者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人および/または代諾者に施設の IRB 承認が得られた説明文書の説明文書または施設で改変を加えた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

(1) 病名、病期、推測される予後に関する説明

(2) 本試験が厚生労働省の公的班研究として行われる臨床試験であること。

臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い

(3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)

- (4) プロトコール治療の内容
- (5) 病理中央診断や研究用の検体採取について
- (6) プロトコール治療により期待される効果
- (7) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- (8) 費用負担と補償  
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明
- (9) 代替治療法  
現在の一般的治療法や標準治療法の内容、効果、毒性等代替治療を選択した場合の利益と不利益
- (10) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
- (11) 病歴の直接閲覧について  
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明
- (12) 同意拒否と同意撤回  
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- (13) 人権保護  
氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること
- (14) データの二次利用  
本研究班主任研究者が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること
- (15) 質問の自由  
担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者（または研究事

務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する

#### 同意

試験についての説明を行った後に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人および/または代諾者が試験参加に同意した場合、同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は実務担当者が保管する。原本はカルテに保管する。

#### プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。個人情報漏洩の危険は常に存在するが、本研究班のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかんにかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

#### プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。

## C. 研究結果

### 1. 臨床研究の経過

本研究は平成 20 年度日本神経芽腫研究会（JNBSG）運営委員会により JNBSG 研究として承認された。

上記のごとく多施設共同早期第 II 相臨床試験を計画立案し、施設限定 10 施設 7 グループ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。直ちに全施設で IRB 承認が得られ、登録が開始された。（表 1）

平成 19 年 12 月の時点で登録例は予定登録数の 68.8%（11 例）が登録された。

あわせて登録 11 例の背景因子を表 2 に示す。

| 施設名            | IRB承認日     | 施設名                | IRB承認日     |
|----------------|------------|--------------------|------------|
| 日本大学医学部附属板橋病院  | 2005/12/20 | 東北大学病院             | 2006/3/20  |
| 筑波大学附属病院       | 2005/12/27 | 宮城県立こども病院          | 2006/1/11  |
| 京都府立医科大学附属病院   | 2006/4/24  | 新潟県立がんセンター<br>新潟病院 | 2006/1/11  |
| 国立病院機構舞鶴医療センター | 2007/5/22  | 新潟大学医学総合病院         | 2005/12/26 |
| 埼玉県立小児医療センター   | 2005/12/22 | 兵庫県立こども病院          | 2006/2/2   |

表 1

|       |   |                |  |
|-------|---|----------------|--|
| 年齢    | 1 歳 6 ヶ月未満： 3<br>1 歳 6 ヶ月以上： 8  | 転移巣<br>(複数選択)  | リンパ節： 7<br>軟部組織： 0<br>骨(単)： 1<br>骨(多)： 6<br>骨髓： 8<br>胸膜： 1                                 |
| 性別    | 男： 4<br>女： 7  |                | 腹膜/腹腔内： 0<br>皮膚： 0<br>対側副腎： 0<br>肝臓： 4<br>その他： 0   |
| 病理診断  | 神経芽腫： 9<br>神経節芽腫： 2   | 特異症状<br>(複数選択) | 凝固障害： 3<br>消化管閉塞： 0<br>尿路系閉塞： 0<br>下大静脈圧迫： 1<br>呼吸促進： 0                                    |
| 原発部位  | 副腎(左)： 1<br>副腎(右)： 3<br>頸部： 0<br>後縦隔： 3<br>後腹膜： 2<br>骨盤腔： 0<br>その他： 胸部 1、不明 1 |                | 脊髄圧迫によるもの： 0<br>Opsoclonus/Myoclonus： 1<br>その他： 股関節痛・歩行障害 1、腫瘍内出血 1、<br>眼球突出・眼球結膜出血 1、発熱 1 |
| ダンベル型 | はい： 0<br>いいえ： 11  | 表 2            | なし： 4  |

その後、登録 11 例中 4 例で進行性病変（PD）例が出現し、また寛解導入療法中の死亡例が 1 例、大量化学療法中の死亡例が 1 例見られたため、安全性を考慮して、効果・安全性評価委員会との討議の上、JNBSG 運営委員会での決定により新規登録を平成 20 年 2 月で一時停止した。（表 3）

表 3

| 登録番号    | 中止時期            | 中止理由 |
|---------|-----------------|------|
| S061001 | 第 4 コース終了       | PD   |
| S061002 | 第 1 コース終了       | 死亡   |
| S061004 | 大量化学療法コース<br>終了 | PD   |
| S061005 | 大量化学療法コース<br>途中 | 死亡   |
| S061006 | 大量化学療法コース<br>終了 | 同意撤回 |
| S061007 | 第 2 コース終了       | PD   |
| S061009 | 第 4 コース終了       | PD   |

登録一時停止後、1 年間経過観察を行い、また登録症例の生物学的背景因子などを検討した。登録一時停止後に新たに PD を発症した症例はなかった。種々の検討から、本臨床試験での PD 例の集積は偶然の集積と判断した。

平成 21 年 1 月 23 日の池田班班会議において登録一時停止後の検討結果を含めて臨床研究進行状況の報告が行われコアメンバー会議および総