

- 12) Matsui M, Okuma Y, Yamanaka J, Uryu H, Sato N, Shichino H, Matsushita T. Diagnostic usefulness of (18)F-FDG-PET/CT for detection of extramedullary disease in children with acute myeloid leukemia: three cases report. The 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology , SIOP 2014, October 22-25, 2014, Toronto, Canada.
- 13) M Matsui, Y Okuma, J Yamanaka, H Uryu, N Mori, N Sato, H Shichino, T Mastushita. A preliminary report of a diagnostic study with (18)F-FDG-PET (PET) for detection of extramedullary disease (EMD) in pediatric acute myeloid leukemia (AML) The56th Congress of JSPHO November 28-30, 2014, Okayama.
- 14) A Yoneda, M Nishikawa, M Inoue, H Soh, Y Tazuke, H Yamanaka, M Nomura, K Deguchi, R Matsuura, M Fukuzawa. T Tajiri, T Iehara, A Nakagawara. THE NEW Guideline from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project has profound effects on clinical trials which employed image defined risk factors. Advances in Neuroblastoma Research 2014, May 13-16, 2014, Cologne, Germany.
- 15) A. Yoneda, T. Tajiri, T. Iehara, M. Kitamura, A. Nakazawa, H. Takahashi, T. Takimoto, A. Nakagawara. Characteristics of Image Defined Risk Factors (IDRFs) in patients enrolled the low risk protocol (JNB-L-10) from the Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). SIOP 46th Oct 22-25, 2014, Toronto, Canada.
- 16) 米田光宏, 田尻達郎, 伊勢一哉, 大植孝治, 小野 滋, 佐藤智行, 杉藤公信, 菱木知郎, 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間道郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶, 米倉竹夫, 檜山英三, 家原知子. 神経芽腫マス・スクリーニング休止後の臨床像の変化—小児の外科的悪性腫瘍登録データの解析より—. 第41回日本マススクリーニング学会, 2014年8月22-23日, 広島市.
- 17) Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Ota Y, Muraoka O, Kawaguchi H, Satouchi M, Negoro S, Adachi S, Soejima T. ombained analysis of V20,VS5,Pulmonary Fibrosis Score on Baseline Ctscan,and Age Improves Prediction of Severe Radiation Pneumonitis after Concurrent Chemoradiotherapy for NSCLC. ESTRO33, April 4-8, 2014, Wien, Austria.
- 18) Soejima T, Kamikonya N, Hasegawa S, Tanaka F, Okada M, Yamanaka T, Tabata C, Nakano T. A feasibility study of induction _pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and postoperative hemithoracic radiation therapy for malignant pleural mesothelioma (MPM). First Japan Trial (JST01 Trial). STRO33, April 4-8, 2014, Wien, Austria.
- 19) 太田陽介、古川竜也、川口弘毅、辻野佳世子、副島俊典、蓼原瞬、入谷啓介、米澤宏一郎、平山裕次、岩江信法、尾上琢磨、松本光司、梶本和義、佐久間淑子、須藤 保. 原発不明頸部転移癌における HPV 感染について

の検討. 第 38 回日本頭頸部癌学会, 2014 年 6 月 12~13 日, 東京都.

- 20) 嘉村陽子、岩江信法、平山裕次、米澤宏一郎、入江啓介、蓼原瞬、副島俊典、辻野佳世子、太田陽介、川口弘毅、村岡修、木村紳一郎、荻野匡俊、藤田郁夫. 咽頭摘出後の放射線治療中における管型電気式人工咽頭を用いたコミュニケーション手段の有用性. 第 38 回日本頭頸部癌学会. 2014 年 6 月 12~13 日, 東京都.
- 21) 川口弘毅、辻野佳世子、松本葉子、太田陽介、副島俊典. 患者選択による温存乳房寡分割照射と通常分割照射: 選択割合と急性反応について. 第 307 回日本医学放射線学会 関西地方会, 2014 年 6 月 21 日, 大阪市.
- 22) Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Ota Y, Yoden E, Fujii O, Satouchi M, Negoro S, Adachi S, Soejima T. Combining V20, VS5, pulmonary fibrosis, and age improves prediction of radiation pneumonitis after chemoradiotherapy for NSCLC. The 15th Asian Oceanian Congress of Radiology, September 24-28, 2014, Kobe.
- 23) 副島俊典. N2 非小細胞肺癌に対する導入化学放射線療法; WJOG5308L. 第 55 回日本肺癌学会学術集会, 2014 年 11 月 14~16 日. 京都市.
- 24) 副島俊典、辻野佳世子、太田陽介、松本葉子、田代康介、小坂賢吾、黒田明、土井久典、村山徹、村田洋三. 皮膚リンパ腫に対する放

射線治療. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 2014 年 12 月 11~13 日, 横浜市.

- 25) 辻野佳世子、川口弘毅、松本葉子、太田陽介、副島俊典. 放射線診断肺炎で死なせないために. 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会, 2014 年 12 月 11~13 日, 横浜市.
- 26) 上條岳彦. 「多診療科医師合同シンポジウム 難治性固形腫瘍を考えるー基礎から臨床まで: 神経芽腫」神経芽腫の基礎生物学 Basic Biology of Neuroblastoma. 第 56 回小児血液・がん学会学術集会. 2014 年 11 月 28~30 日. 岡山市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 委託業務成果報告（業務項目）

厚生労働科学研究委託費(革新的がん医療実用化研究事業)
委託業務成果報告(業務項目)

神経芽腫高リスク群に対する
遅延局所療法にICE療法にBU/MEL大量レジメンを組み込んだ第II相試験の実施

担当責任者 田尻 達郎 京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学 教授
松本 公一 国立成育医療研究センター小児がんセンター センター長
七野 浩之 国立国際医療研究センター第一小児科
副島 俊典 兵庫県立がんセンター放射線治療科 部長
中川原 章 佐賀県医療センター好生館 理事長

研究要旨

神経芽腫は、小児悪性固形腫瘍の中で最も発生頻度が高く、年間150～200例が発生する。しかし、半数以上を占める高リスク群の治癒率は未だ生存率20～40%であり、その新規治療法開発が国際的にも喫緊の重要課題となっている。

そこで、我々は2006年に全国統一の日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)を設立し、データセンター、中央病理・分子診断、検体センター等の基盤整備を行い、わが国の全神経芽腫を対象に多施設臨床試験を推進してきた。その結果、平成19年から、高リスク群に対する「標準的治療法第II相試験」開始、平成23年に「遅延局所療法試験」は第II相試験へ移行した。中間解析における有効性、安全性ともに問題なく、予定登録数66例に対して60例が解析対象症例として登録され、平成26年度中に登録終了予定である。また、「遅延局所療法試験の第II相試験」の経過に基づき、新規臨床試験として「遅延局所療法にICE療法にBU/MEL大量レジメンを組み込んだ第II相試験」の実施計画書の作成が終了した。平成26年12月に、主任研究者所属施設の倫理審査委員会と日本小児血液・がん学会の臨床研究倫理審査委員会へ提出しており、承認後に平成26年度末までに臨床試験登録を開始する予定である。さらに、欧米でその有効性が示されている抗GD-2抗体に関して、現在、本邦における薬事承認を目指した医師主導治験の研究班が立ち上がっており、将来的には、後治療として抗GD-2抗体療法を加えるシームレスな臨床試験を目指している。

このようにJNBSGを研究基盤としたグループ研究により、本格的にわが国の特色を活用した新たな治療技術の開発が進んでおり、神経芽腫患者の予後とQOLの改善に大きく貢献するものと思われる。

A. 研究目的

2006年に日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)を設立し、データセンター、中央病理・分子診断、検体センター等の基盤整備を行い、わが国の全神経芽腫を対象に多施設臨床試験を行なってきた。神経芽腫の特徴はその生物学的多様性にある。したがって、高リスク群では予後改善のための新規治療戦略が求められている。そこで、神経芽腫患者の質の高い予後改善を目指し、トランスレーショナルリサーチを導入した有効かつ安全な治療法の開発を目的とする。

B. 研究方法

2011年5月26日から「遅延局所療法試験の第II相試験」を登録開始した。対象は、COG高リスク群で、診断時原発腫瘍切除不適切、かつ180日以上18歳0日以

下の患児であり、寛解導入化学療法及び骨髄破壊の大量化学療法を外科療法及び放射線療法より先行して行うことにより、化学療法の時間強度と全体の治療強度を増し、それにより治療成績を向上させることを目的とした。予定登録数は3年間で66例(適格例59例)と設定した。平成26年度中に登録を終了する。また、「遅延局所療法試験の第II相試験」の中間解析結果に基づき、新規臨床試験である「ICE療法にブスルファン/メルファラン大量化学療法を組み込んだ第II相試験」を開始する。

(倫理面への配慮)

JNBSGにおける登録や臨床試験の実施、またこれに付随するすべての研究に関しJNBSG内部における倫理審査を実施し、また各参加施設においては倫理委

員会または治験審査委員会の承認を必須条件とする。さらに必要な際には第三者機関による倫理審査を実施する。すなわちヘルシンキ宣言やわが国における各種倫理指針を遵守する。すべての患者において登録前に十分な説明を行い、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。

個々の臨床試験（研究）においては、JNBSGの各療法委員会により治療の質を管理し、効果・安全性評価委員会、研究審査委員会により安全性および倫理性を保証する。すなわち第三者機関による監視システム等により許容し得ない患者不利益や危険性を排除し、患者の人権擁護、個人情報保護、データベースの機密性等を保証する。またすべての患者由来の検体は、同意のもとに検体センターに保存し、二次利用のための管理を行う。

C. 研究結果

平成26年度の研究内容に進捗については、概ね予定どおりに進行した。以下、進捗と結果を示す。

「遅延局所療法試験の第Ⅱ相試験」は、2015年1月20日現在、予定登録数66例に対して60例が解析対象症例として登録され、うち56例が適格例、4例が不適格例であった。不適格例を除いた登録数が必要症例数の半数（30例）に達した2013年11月時点で有効性（無効中止）の中間解析を実施したところ、造血幹細胞移植実施後のINRC判定において、臨床的奏効例数は30例中18例（60%）あった。また、安全性モニタリングとして、有害事象の各項目の発症例数が、全項目とも統計学的に許容範囲内であった。以上の中間解析における有効性、安全性ともに問題なく、平成26年度中に登録終了予定である。また、「遅延局所療法試験の第Ⅱ相試験」の経過に基づき、新規臨床試験として「遅延局所療法にICE療法にBU/MEL大量レジメンを組み込んだ第Ⅱ相試験」の実施計画書の作成が終了した。平成26年12月に、主任研究者（松本）の所属施設である成育医療センターの倫理審査委員会と日本小児血液・がん学会の臨床研究倫理審査委員会へ提出し、成育医療センターの倫理審査委員会にて平成27年1月29日に条件付き承認を得ている。学会の臨床研究倫理審査委員会の承認後、平成26年度末までに、臨床試験登録を開始する予定である。さらに、欧米でその有効性が示されている抗GD-2抗体に関して、現在、本邦における薬事承認を目指した医師主導治験の研究班が立ち上がっており、将来的には、後治療として抗GD-2抗体療法を加えるシームレスな臨床試験を目指している。

D. 考察

高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法はわが国独自の試みであり、その臨床的、病理学的、分子遺伝学的解析結果から得られる成果は治療法改善に極めて重要である。今後の高リスク群臨床試験のコン

セプトとしては、次にICEを加えた導入化学療法とBU/MELレジメンによる大量化学療法を行う臨床試験を計画している。欧米で、その有効性が示されている抗GD-2抗体に関して、現在、本邦における薬事承認を目指した医師主導治験の研究班が立ち上がっており、将来的には、後治療として抗GD-2抗体療法を加えるシームレスな臨床試験を目指している。

E. 結論

高リスク神経芽腫に関しては標準治療の確立から次期プロトコール開発へと進み、さらに新規免疫療法の導入も視野に入っている。このようにJNBSGを研究基盤としたグループ研究により、本格的にわが国の特色を活用した新たな治療技術の開発が進んでおり、神経芽腫患者の予後とQOLの改善に大きく貢献しうるものと思われる。

F. 健康危険情報 該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suenaga Y, SM Rafiqul Islam, Alagu J, Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y, Kawana H, Hossain S, Matsumoto D, Yamamoto M, Shoji W, Itami M, Shibata T, Nakamura Y, Ohira M, Haraguchi S, Takatori A, Nakagawara A. NCYM, a Cis-Antisense Gene of MYCN, Encodes a De Novo Evolved Protein that Inhibits GSK3 β Resulting in the Stabilization of MYCN in Human Neuroblastomas. *PLOS Genet* 10: e1003996, 2014.
- 2) Nakamura Y, Suganami A, Fukuda M, Hasan MK, Yokochi T, Takatori A, Satoh S, Hoshino T, Tamura Y, Nakagawara A. Identification of novel candidate compounds targeting TrkB to induce apoptosis in neuroblastoma. *Cancer Med*. 3(1): 25-35, 2014
- 3) Mosse YP, Deyell RJ, Berthold F, Nakagawara A, Ambros PF, Monclair T, Cohn SL, Pearson AD, London WB, Matthay KK. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults. A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Pediatr Blood Cancer*. Apr; 61(4): 627-635, 2014
- 4) 米倉竹夫, 田尻達郎, 伊勢一哉, 小野 滋, 大植孝治, 佐藤智行, 杉藤公信, 菱木知郎, 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間理郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶, 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍, 2012年登録症例の全国集計結果の報告. *日小外会誌*. 50(1): 114-150, 2014.
- 5) Hirakawa M, Nishie A, Asayama Y, Fujita N, Ishigami K, Tajiri T, Taguchi T, Honda H.

- Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children. *Jpn J Radiol.* 32(9): 529-536, 2014.
- 6) Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T. Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 49(12): 1749-1752, 2014.
 - 7) 竹内雄毅, 樋口恒司, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 木村 修, 田尻達郎. 腹部腫瘍により発見された Herlyn-Werner-Wunderlich 症候群の1例. *日本小児外科学雑誌.* 50(1): 76-80, 2014.
 - 8) 樋口恒司, 木村 修, 古川泰三, 文野誠久, 青井重善, 坂井宏平, 土屋邦彦, 家原知子, 細井創, 田尻達郎. 胸壁悪性軟部肉腫に対する肋骨合併切除・胸郭再建術. *小児外科* 46(2): 120-124, 2014.
 - 9) 文野誠久, 金 聖和, 坂井宏平, 樋口恒司, 青井重善, 古川泰三, 木村 修, 田尻達郎. 腸間膜リンパ管腫切除術. *小児外科.* 46(2): 143-147, 2014.
 - 10) 文野誠久, 加藤久尚, 樋口恒司, 出口英一, 田尻達郎. 胆汁うっ滞 先天性胆道拡張症. *周産期医学.* 44(10): 1343-1346, 2014.
 - 11) 文野誠久, 坂井宏平, 東 真弓, 青井重善, 古川泰三, 田尻達郎. 膵・胆管合流異常の診断の最前線: 膵・胆管合流異常における DIC-CT の診断意義. *胆と膵* 35(10): 897-900, 2014.
 - 12) 田尻達郎. 第 11 節 小児固形悪性腫瘍における遺伝子解析による悪性度診断と遺伝子治療. *遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発.* 348-353, 2014.
 - 13) 田尻達郎. QOLを重視した小児外科医療の進歩. *相楽医報.* 151: 18, 2014.
 - 14) 田尻達郎. 小児外科医療の進歩～QOL 向上を目指して～. *京都小児科医会会報.* 58: 19-23, 2014.
 - 15) 七野浩之, 陳 基明, 梁 尚弘, 吉田行弘, 齋藤 勉, 麦島秀雄. 塩酸イリノテカンにより一時的に生活の質の改善がみられた再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の一小児例. *日大医学雑誌.* 73: 263-266, 2014.
 - 16) 七野浩之. インフォームドコンセント・インフォームドアセント. *小児科研修ノート改訂第2版.* 207-209, 2014.
 - 17) Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Ann Hematol.* 93(5): 747-752, 2014.
 - 18) 大熊啓嗣, 七野浩之, 神山 浩, 谷川俊太郎, 西川英里, 下澤克宜, 平井麻衣子, 加藤麻衣子, 谷ヶ崎博, 唐澤賢祐, 能登信孝, 陳 基明, 麦島秀雄. 心臓血管系晩期合併症の評価に心臓交感神経イメージング検査と Speckle Tracking 法心エコー検査が有用であった骨肉腫の1例. *日本小児血液・がん学会雑誌* 51(1): 57-61, 2014.
 - 19) Yamaguchi Y, Takenobu H, Ohira M, Nakazawa A, Yoshida S, Akita N, Shimozato O, Iwama A, Nakagawara A, Kamijo T. Novel 1p tumour suppressor Dnmt1-associated protein 1 regulates MYCN/ataxia telangiectasia mutated/p53 pathway. *European Journal of Cancer.* 50(8): 1555-1565, 2014.
 - 20) Yamazaki F, Nakazawa A, Osumi T, Shimojima N, Tanaka T, Nakagawara A, Shimada H. Two Cases of Neuroblastoma Comprising Two Distinct Clones. *Pediatric Blood Cancer.* 61(4): 760-762, 2014.
 - 21) Haruta M, Kamijo T, Nakagawara A, Kaneko Y. RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients. *Cancer Letters.* 348(2014): 167-176, 2014.
 - 22) Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, Takita J, Ohira M, Nakagawara A et al. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association. *Cancer Res.* 74(14): 3790-3801, 2014.
 - 23) Yoshioka Y, Ogawa K, Oikawa H, Onishi H, Uchida N, Maebayashi T, Kanesaka N, Tamamoto T, Asakura H, Kosugi T, Hatano K, Yoshimura M, Yamada K, Tokumaru S, Sekiguchi K, Kobayashi M, Soejima T, Isohashi F, Nemoto K, Nishimura Y, the Japanese Radiation Oncology Study Group(JROSG). Factors influencing survival outcome for radiotherapy for biliary tract cancer: A multicenter retrospective study. *Radiotherapy and Oncology.* 110(2014): 546-562, 2014.

- 24) Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, Satouchi M, Negoro S, Adachi S, Soejima T. Combined Analysis of V20, VS5, Pulmonary Fibrosis Score on Baseline Computed Tomography, and Patient Age Improves Prediction of Severe Radiation Pneumonitis After Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 9(7): 983-990, 2014.
- 25) 米澤宏一郎, 平山裕次, 古川竜也, 森田成彦, 入江啓介, 嘉村陽子, 太田陽介, 辻野佳世子, 副島俊典, 岩江信法. 当科における高用量シスプラチンを用いた同時併用化学放射線療法の認容性に関する検討. *頭頸部がん* 40(3): 362-365, 2014.
- 26) 副島俊典, 辻野佳世子, 太田陽介, 松本葉子, 川口弘毅. [節外性リンパ腫の放射線治療] T細胞リンパ腫—皮膚—. *臨床放射線*. 59(11): 1627-1634, 2014.
- 27) Suenaga Y, Islam SMR, Alagu J, Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y, Kawana H, Hossain S, Matsumoto D, Yamamoto M, Shoji W, Itami M, Shibata T, Nakamura Y, Ohira M, Haraguchi S, Takatori A, Nakagawara A. NCYM, a cis-antisense gene of MYCN, encodes a de novo evolved protein that inhibits GSK3b resulting in the stabilization of MYCN in human neuroblastoma. *PLoS Genet*. 10(1), 2014.
- 28) Yu F, Gao W, Yokochi T, Suenaga Y, Ando K, Ohira M, Nakamura Y, Nakagawara A. RUNX3 interacts with MYCN and facilitates protein degradation in neuroblastoma. *Oncogene* 33(20): 2601-2609, 2014.
- 29) Nakamura Y, Suganami A, Fukuda M, Hasan MK, Yokochi T, Takatori A, Sato S, Hoshino T, Tamura Y, Nakagawara A. Identification of novel candidate compounds targeting TrkB to induce apoptosis in neuroblastoma. *Cancer Med*. 3(1): 25-35, 2014.
- 30) Yamazaki F, Nakazawa A, Shimojima N, Tanaka T, Nakagawara A, Shimada H. Two cases of neuroblastoma comprising two distinct clones. *Pediatr. Blood Cancer*. 61(4): 760-762, 2014.
- 31) Morgenstern DA, London WA, Stephens D, Volchenboum S, Hero B, Cataldo AD, Nakagawara A, Shimada H, Ambros P, Matthay KK, Cohn SL, Pearson ADJ, Irwin MS. Metastatic neuroblastoma confined to distant lymph nodes (stage 4N) predicts outcome in patients with stage 4 disease: A study from the International Neuroblastoma Risk Group Database. *J. Clin. Oncol*. 32(12): 1228-1235, 2014.
- 32) Tomiyama A, Uekita T, Kamata R, Sasaki K, Takita J, Ohira M, Nakagawara A, Kitanaka C, Mori K, Yamaguchi H, Sakai R. Flotillin-1 regulates oncogenic signaling in neuroblastoma cells by regulating ALK membrane association. *Cancer Res*. 74(14): 3790-3801, 2014.
- 33) Meany HJ, London WB, Ambros PF, Matthay KK, Monclair T, Simon T, Garaventa A, Berthold F, Nakagawara A, Cohn SL, Pearson ADJ, Park JR. Significance of clinical and biologic features in stage 3 neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr Blood Cancer*. 61(11): 1932-1939, 2014.
- 34) Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, London WB, Hero B, Ambros PF, Nakagawara A, Miniati D, Wheeler K, Pearson ADJ, Cohn SL, DuBois SG. Clinical, biological, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. *J. Clin. Oncol*. 32(28): 3169-3176, 2014.
- 35) Oberthuer A, Juraeva D, Hero B, Volland R, Carolina S, Schmidt R, Faldum A, Kahlert Y, Engesser A, Asgharzadeh S, Seeger RC, Ohira M, Nakagawara A, Scaruffi P, Tonini GP, Janoueix-Lerosey I, Delattre O, Schleiermacher G, Vandesompele J, Speleman F, Noguera R, Piqueras M, Benard J, Valent A, Avigad S, Yaniv I, Grundy RG, Ortmann M, Shao C, Schwab M, Eils R, Simon T, Theissen J, Berthold F, Westermann F, Brors B, Fischer M. Revised risk estimation and treatment stratification of low- and intermediate-risk neuroblastoma patients by integrating clinical and molecular prognostic markers. *Clin. Cancer Res*. 2014 [Epub ahead of print]
- 36) Akter J, Takatori A, Islam MS, Nakazawa A, Ozaki T, Nagase H, Nakagawara A. Intracellular fragment of NLRR3 (NLRR3-ICD) stimulates ATRA-dependent neuroblastoma differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 453(1): 86-93, 2014.
- 37) Tatsumi Y, Takano R, Islam MS, Yokochi T, Itami M, Nakamura Y, Nakagawara A. BMCC1, which is an interacting partner of BCL2, attenuates AKT activity, accompanied by apoptosis. *Cell Death and Disease*. 22: 1607, 2015.
- 38) Mosse YP, Deyell RJ, Berthold F, Nakagawara A, Ambros PF, Monclair T, Cohn SL, Pearson AD, London WB, Matthay KK. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults. A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Pediatr. Blood Cancer*. 61(4): 627-635, 2014.
2. 学会発表
- 1) Fumino S, Furukawa T, Aoi S, Higuchi K, Sakai K, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T. Surgical Strategy for Mediastinal Neuroblastic Tumors in Children: a Single Institution Experience. *Advances in Neuroblastoma Research*, May 13-16, 2014, Koln, Germany.
- 2) Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Higuchi K, Wakao

- J, Kimura K, Fumino S, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T. Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in rat models of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. The 47th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, May 24-29, 2014, Canada.
- 3) Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R, Nishie A, Taguchi T, Hosoi H, Tajiri T. Validity and reliability of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from 2 territorial centers in Japan 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Oct 21-26, 2014, Tront, Canada.
- 4) Matsumoto K, Shichino H, Kuroda T, Hishiki T, Soejima T, Kaneko T, Nakazawa A, Takimoto T, Takahashi H, Fukushima T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Tajiri T, Nakagawara A, Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) *MYCN* amplification is not solely the prognostic factor in treating of high-risk neuroblastoma : a late phase II study of Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) Advances in Neuroblastoma Research 2014, 13th-16th May 13-16, 2014, Cologne, Germany.
- 5) Yamazaki F, Kiyotani C, Shioda Y, Osumi T, Terashima K, Tomizawa D, Matsumoto K Mega-dose double conditioning chemotherapy of Thiotepa and Melphalan is feasible about renal function for the treatment of pediatric solid tumor. Advances in Neuroblastoma Research 2014, May, 2014 13-16, Cologne, Germany.
- 6) 松本公一. 進行神経芽腫に対する化学療法. 第56回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014年11月30日, 岡山市 (シンポジウム)
- 7) Shichino H, Matsumoto K, Iehara T, Takimoto T, Takahashi H, Nakazawa A, Tajiri T, Masaki H, Fukushima T, Hara J, Ikeda H, Mugishima H, Nakagawara A. JNBSG Feasibility of delayed local control treatment in patients with high risk Neuroblastoma : report of a pilot study from the Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). Advances in Neuroblastoma Resarch Conference 2014, May 13-16, 2014, Cologne, Germany.
- 8) Matsui M, Okuma Y, Yamanaka J, Uryu H, Sato N, Shichino H, Matsushita T. Diagnostic usefulness of (18)F-FDG-PET/ CT for detection of extramedullary disease in children with acute myeloid leukemia: three cases report. The 46th Congress of the International Society of Paediatric Oncology , SIOP 2014, October 22-25, 2014, Toronto, Canada.
- 9) M Matsui, Y Okuma, J Yamanaka, H Uryu, N Mori, N Sato, H Shichino, T Mastushita. A preliminary report of a diagnostic study with (18)F-FDG-PET (PET) for detection of extramedullary disease (EMD) in pediatric acute myeloid leukemia (AML) The 56th Congress of JSPHO November 28-30, 2014, Okayama.
- 10) A Yoneda, M Nishikawa, M Inoue, H Soh, Y Tazuke, H Yamanaka, M Nomura, K Deguchi, R Matsuura, M Fukuzawa. T Tajiri, T Iehara, A Nakagawara. THE NEW GUIDELINE FROM THE INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP (INRG) PROJECT HAS PROFOUND EFFECTS ON CLINICAL TRIALS WHICH EMPLOYED IMAGE DEFINED RISK FACTORS. Advances in Neuroblastoma Research 2014, May 13-16, 2014, Cologne, Germany.
- 11) A. Yoneda, T. Tajiri, T. Iehara, M. Kitamura, A. Nakazawa, H. Takahashi, T. Takimoto, A. Nakagawara. CHARACTERISTICS OF IMAGE DEFINED RISK FACTORS (IDRFs) IN PATIENTS ENROLLED THE LOW RISK PROTOCOL (JNB-L-10) FROM THE JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG). (SIOP (46th)) Oct 22-25, 2014, Toronto, Canada.
- 12) 米田光宏, 田尻達郎, 伊勢一哉, 大植孝治, 小野滋, 佐藤智行, 杉藤公信, 菱木知郎, 平井みさ子, 文野誠久, 本多昌平, 風間道郎, 杉山正彦, 中田光政, 仲谷健吾, 脇坂宗親, 近藤知史, 上原秀一郎, 鬼武美幸, 木下義晶, 米倉竹夫, 檜山英三, 家原知子. 神経芽腫マス・スクリーニング休止後の臨床像の変化ー小児の外科的悪性腫瘍登録データの解析よりー. 第41回日本マススクリーニング学会, 2014年8月22-23日, 広島市.
- 13) Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Ota Y, Muraoka O, Kawaguchi H, Satouchi M, Negoro S, Adachi S, Soejima T. ombained analysis of V20, VS5, Pulmonary Fibrosis Score on Baseline Ctscan, and Age Improves Prediction of Severe Radiation Pneumonitis after Concurrent Chemoradiotherapy for NSCLC. ESTRO33, April 4-8, 2014, Wien, Austria.
- 14) Soejima T, Kamikonya N, Hasegawa S, Tanaka F, Okada M, Yamanaka T, Tabata C, Nakano T. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and postoperative hemithoracic radiation therapy for malignant pleural mesothelioma (MPM). First Japan Trial (JST01 Trial). STRO33, April 4-8, 2014, Wien, Austria.
- 15) 太田陽介、古川竜也、川口弘毅、辻野佳世子、副島俊典、蓼原瞬、入谷啓介、米澤宏一郎、平山裕次、岩江信法、尾上琢磨、松本光司、梶本和義、

- 佐久間淑子、須藤 保. 原発不明頸部転移癌におけるHPV感染についての検討. 第38回日本頭頸部癌学会, 2014年6月12~13日, 東京都.
- 16) 嘉村陽子、岩江信法、平山裕次、米澤宏一郎、入江啓介、蓼原瞬、副島俊典、辻野佳世子、太田陽介、川口弘毅、村岡修、木村紳一郎、萩野匡俊、藤田郁夫. 咽頭摘出後の放射線治療中における笛型電気式人工咽頭を用いたコミュニケーション手段の有用性. 第38回日本頭頸部癌学会, 2014年6月12~13日, 東京都.
- 17) 川口弘毅、辻野佳世子、松本葉子、太田陽介、副島俊典. 患者選択による温存乳房寡分割照射と通常分割照射: 選択割合と急性反応について. 第307回日本医学放射線学会関西地方会, 2014年6月21日, 大阪市.
- 18) Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Ota Y, Yoden E, Fujii O, Satouchi M, Negoro S, Adachi S, Soejima T. Combining V20, VS5, pulmonary fibrosis, and age improves prediction of radiation pneumonitis after chemoradiotherapy for NSCLC. The 15th Asian Oceanian Congress of Radiology, September 24-28, 2014, Kobe.
- 19) 副島俊典. N2非小細胞肺癌に対する導入化学放射線療法; WJOG5308L. 第55回日本肺癌学会学術集会, 2014年11月14~16日. 京都市.
- 20) 副島俊典、辻野佳世子、太田陽介、松本葉子、田代康介、小坂賢吾、黒田明、土井久典、村山徹、村田洋三. 皮膚リンパ腫に対する放射線治療. 日本放射線腫瘍学会第27回学術大会, 2014年12月11~13日, 横浜市.
- 21) 辻野佳世子、川口弘毅、松本葉子、太田陽介、副島俊典. 放射線診断肺炎で死なせないために. 日本放射線腫瘍学会第27回学術大会, 2014年12月11~13日, 横浜市.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費(革新的がん医療実用化研究事業)
委託業務成果報告(業務項目)

高リスク肝芽腫「用量増大シスプラチン療法と外科療法の安全性を検討する多施設共同臨床試験」の準備と開始

担当責任者	檜山 英三	国立大学法人広島大学	自然科学研究支援開発センター	教授
	渡邊 健一郎	静岡県立こども病院	血液腫瘍科	医長
	康 勝好	埼玉県立小児医療センター	血液腫瘍科	科長兼部長
	大植 孝治	兵庫医科大学	小児外科	准教授
	矢野 道広	秋田大学医学部附属病院	小児科	講師
	星野 健	慶應義塾大学医学部	小児外科	准教授

研究要旨

わが国における肝芽腫患者を対象とした臨床試験は、日本小児肝がんスタディグループ(JPLT)によって、全国的な多施設共同研究として施行され、肝臓の3区域までで肝外病変や主要血管の浸潤がなく、遠隔転移のない標準リスクの治療成績は向上してきたが、遠隔転移のある高リスク群や、肝移植の適応となるような肝全区域に及ぶ腫瘍や肝臓の主要血管に浸潤した症例の予後は未だに不良である。最近、国際小児肝腫瘍戦略グループ(SIOPEL)がシスプラチン高用量療法が中間リスク、高リスク群に有効であるという探索的研究の結果が発表された。そこで、この用量増大シスプラチン療法とそのものの外科療法を本邦に導入するにあたり、その安全性を検討する多施設共同の臨床試験を計画し、主任研究者所属施設の倫理審査委員会と日本小児血液・がん学会の臨床研究倫理審査委員会の承認を受けて平成27年1月に開始した。この安全性確認後に、現在並行して検討されているCOG研究を受けての日米欧での有効性を確認する次期臨床試験にその成果を反映させる。

このように国際共同研究を目指した研究により、希少疾患である肝芽腫の臨床試験が推進され、本研究は肝芽腫患者の予後とQOLの改善に大きく貢献することが期待される。

A. 研究目的

小児肝癌は小児の肝臓に発生するまれな悪性腫瘍で、小児悪性腫瘍の約1%を占めている。その大部分が肝芽腫と呼ばれる小児に特有な腫瘍で、一部に成人型肝がん(肝細胞がん)が含まれる。日本での発症数は年間30~40例、一施設当り年間1~2例にすぎず、各施設で独自に治療してきたために、日本全体の長期的な治療成績は不明であった。

1980年代前半までは手術療法が主体であり、肝芽腫の生存率は20~30%と低いものであった。1980年代後半になって、シスプラチン(CDDP)を中心とした抗がん剤が治療に用いられるようになり治療成績が飛躍的に向上した。ヨーロッパを中心としたInternational Childhood Liver Tumors Strategy Group(SIOPEL)による初の国際多施設共同臨床研究であるSIOPEL-1では、CDDP 80mg/m²とドキソルビシンDOX 30mg/m²×2を組み合わせたPLADOが21日毎に用いられ、5年全生存率75%、無イベント生存率66%と肝芽腫患者の予後は著明に改善した。これは、化学療法により切除可能な症例が増え、治療

後の再発率が低下したことによると考えられている。しかし、診断時に遠隔転移を伴う肝芽腫については、SIOPEL 1では、5年無イベント生存率28%と依然予後不良であった

本邦では、1991年から1999年まで、CDDPとピラルビシン(THP-ADR)を用いたレジメン(CITA療法)からなるJPLT-1治療研究が行われた。登録症例は145例で、病期分類別の6yr-EFS/OSはそれぞれ、病期I: 88.9%/100%、II: 84.2%/95.7%、IIIA: 67.5%/73.8%、IIIB: 47.1%/50.3%、IV: 40.6%/38.9%であった。また症例全体の6yr-EFSは66.0%で、SIOPEL 1臨床試験の5yr-EFS 66%、INT-0098臨床試験の5yr-EFS 69%¹¹⁾とほぼ同等な治療成績であった。JPLT1では、肝の4区域を占める病期IIIBにおける完全切除率は55.0%にとどまっており、また手術不能例における無病生存例はいなかった。また、病期IIIA、IIIBの症例で治療経過中に転移を認めた症例は、極めて予後が不良であった。

そこでJPLTでは1999年より、病期分類としてSIOPELが提唱しているPRETEXTを導入し、進行

例に対する強化した術前化学療法の有効性の検討を行う目的で JPLT-2 を開始した。このプロトコールでは、CITA 療法に加えて、初期治療反応不良例に対する salvage therapy として、ドイツ GPOH の IPA 療法のコンセプトを取り入れたイフォマイド (IFO)、カルボプラチン (CBDCA)、エトポシド (VP-16)、THP-ADR の 4 剤併用レジメン (ITEC 療法) を組み込んだ。さらに、再発転移症例や病期 IV 症例に対しては造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を取り入れる一方で、局所切除が不能な症例や再発例では、生体肝移植療法を新たな治療手段として採用した。中間解析での、登録症例は全 212 例で、転移のない症例で病期分類別に 5yr-EFS/OS をみると、PRETEXT I : 78.3%/100%、II : 76.2%/87.1%、III : 72.2%/89.7%、IV : 68.3%/71.2% と良好な結果が得られたが、転移のある PRETEXT IV の症例では 20.8/43.9% と依然として不良であった。また、遠隔転移例は 35 例で、遠隔転移例に対しては、CITA(CDDP/THP-ADR)後、反応不良例に対しては ITEC(IFO/THP-ADR/ETOP/CARBO)を用い、肝切除後大量化学療法が行われたが、5 年 OS、EFS がそれぞれ 43.9%、20.8% で、大量化学療法の意義は明らかとならず、高リスク群での治療成績は未だに不良であった。

最近の欧州の臨床試験 SIOPEL4 では、肝芽腫の有効なシスプラチンを高用量で投与することによって転移性肝芽腫の 3 年無イベント生存率が 70% を超えるという飛躍的な治療成績の向上を認めている。本邦でも、このレジメンを採用することにより遠隔転移例の予後の改善が期待できると考えられる。また、欧州の SIOPEL では SIOPEL4 を転移性肝芽腫の標準治療と位置づけ、現在検討されている日米欧の国際共同臨床研究プロジェクト (PHITT : Pediatric Hepatoblastoma International Treatment Trial) でも、SIOPEL4 をベースとした第 III 相試験が計画され、JPLT もその一角として参画を予定している。そのため、SIOPEL4 の臨床試験を遂行するに値するプロトコールであるが、一方で本邦では従来これだけシスプラチンの強度を高めた治療が小児で試験されたことはなく、強力な化学療法を行うことにより、重篤な血液毒性、感染症、聴神経毒性の出現が懸念される。従って本試験では、SIOPEL4 の本邦における安全性を評価することを最大の目的とし、合わせて実施可能性、有効性を総合的に評価することとした。

B. 研究方法

2014 年 5 月 1 日から「高リスク肝芽腫に対する

Dose-dense cisplatin 療法と外科療法の安全性を評価する多施設共同臨床試験」のプロトコール作成を開始した。JPLT の今後の臨床試験は、現在施行されている国際小児肝がん研究コンソーシアム Childhood Liver Tumour International Consortium (CHIC) によって開発されている包括的な研究戦略の一部と位置づけて行うこととしており、本研究もその体制で構築した。

(倫理面への配慮)

JPLT における登録や臨床試験の実施、またこれに付随するすべての研究に関し、各参加施設においては倫理委員会または治験審査委員会の承認を必須条件とする。さらに必要な際には第三者機関特に関連学会として日本小児血液・がん学会による倫理審査を実施する。すなわちヘルシンキ宣言やわが国における各種倫理指針を遵守する。すべての患者において登録前に十分な説明を行い、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。

個々の臨床試験 (研究) においては、JNBSG の各療法委員会により治療の質を管理し、効果・安全性評価委員会、研究審査委員会により安全性および倫理性を保証する。すなわち第三者機関による監視システム等により許容し得ない患者不利益や危険性を排除し、患者の人権擁護、個人情報保護、データベースの機密性等を保証する。またすべての患者由来の検体は、同意のもとに検体センターに保存し、二次利用のための管理を行う。

C. 研究結果

対象は、高リスク肝芽腫とし、以下のいずれかの患者とした。

- 血清 AFP <100 ng/ml
- PRETEXT 付記因子として
- M1 (転移臓器問わず)
 - N2 (遠隔のリンパ節転移)

今回の臨床試験では、COG で提唱されている病理組織像によるリスク分類に関しては、まだそのエビデンスが十分でなく全例で診断時に生検を行う基盤が整っていないために導入は行わず、今後の検討課題とした。

本試験では、SIOPEL4 のプロトコールに従い、シスプラチン 1 週間隔投与とドキソルビシンを含むブロックからなる術前化学療法を行った後、外科的切除を行い、その後術後化学療法を行う順序を基本とする。但し、3 ブロックからなる術前化学療法後の時点で、肝移植を含めても完全切除が不可能と考えられる場合には、カルボプラチンとドキソルビシンを含む追加術前化学療法を行うこととした (図 1)。

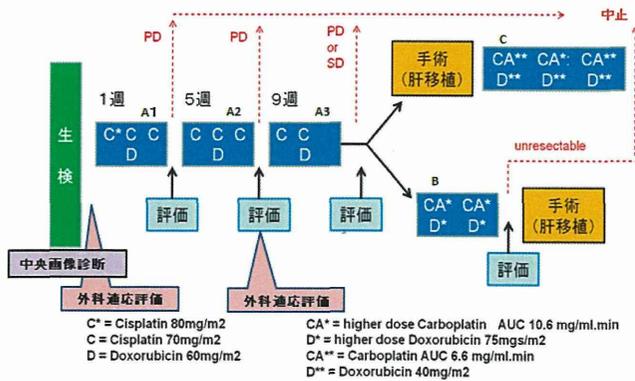


図1：JPLT3-H プロトコール概略図

SIOPEL4の導入を目的として安全性を評価する。そのため、本試験では単一用量で実施する。初期安全性を評価することを目的として、後期第I相試験と同水準の精度を得るため、本試験の目標登録症例数を10例に設定した。初診時遠隔転移を有する肝芽腫では、再発、増悪がほとんど診断後2年以内におこる。本邦では年間40-50例の肝芽腫が発生し、高リスクを有する症例は5-10例程度と考えられている。JPLT2においては、1999年～2008年の10年間で肝芽腫280例が登録され、うち35例が高リスクであった。JPLTは全国的な組織であり、肝芽腫を治療している主な治療施設の参加が見込めるため、1年間に5例の登録が見込まれる。従って、登録期間は2年、追跡期間は3年とした。

本プロトコールの草案は、JPLT参加施設に配布しパブリックコメントを得たのち、シスプラチンの投与方法、プロトコール中止基準などを改変した。

そののち、JPLT代表施設である広島大学臨床研究審査委員会に提出し、2014年12月に承認され、また、日本小児血液・がん学会の臨床研究審査委員会に提出し、2015年1月の承認を受けて、2015年1月に開催したJCCGの小児固形腫瘍分科会JPLT施設代表者会議にて、本臨床研究を開始した。(Umin 登録番号：UMIN000016305)

D. 考察

高リスク肝芽腫の治療成績は極めて不良で、KPLT-1, JPLT-2臨床試験を含めて国内外の従来の臨床試験での3年あるいは5年全生存率は50%を下回っていた。しかし、2013年発表された欧州のSIOPELグループが発表した高用量シスプラチン療法であるSIOPEL4スタディは39例の遠隔転移例を含む62例での探索的研究で3年の経過観察にとどまっているものの、無

病生存率76%、全生存率83%と良好な成績であった。晩期合併症などはまだ明らかでないが、予後不良な高リスク肝芽腫に対して、本邦を含めてSIOPEL4プロトコールを今後日米欧で計画しているグローバルな国際共同臨床試験 (PHITT) の一つのアームとして採用し、治療成績を明らかにする方針である。そのためにも、まずは、本プロトコールの本邦での安全性を確認することが必要であると考え、本試験を計画し開始した。

一方、米国を中心とするCOGグループでは、高リスク肝芽腫に対して、ビンクリスチンとイリノテカンの併用療法 (VI療法) の有効性を探索し、その結果を受けてさらに分子標的薬テムシロリムスと組み合わせたVIT療法の有効性を検証する試験を計画しており、この試験にも本邦が参加し、日米での国際共同研究にてエビデンスとして明らかにする方向で検討している。この研究成果も受けた形で、高リスク肝芽腫の次期臨床研究は国際共同臨床試験として計画し、小児領域においても薬事承認を目指し国際共同臨床試験として施行し、予後向上につながる有意義な臨床試験を目指している。

E. 結論

高リスク肝芽腫に関しては、従来の観察研究の立場から、探索的臨床研究を行い、さらに、ICH-GCP基準に則ったグローバルな国際共同臨床試験体制によって、こうした希少がんにおいても新たな治療技術の開発が可能となってきた。本研究は、日本小児がん研究グループとして全国的研究の一つであるが、さらに、国際共同臨床試験への橋渡し研究としても進んでおり、小児がんとくに高リスク肝芽腫患者の予後改善に大きく貢献しうると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiyama E. Pediatric Hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Translational Pediatrics*, in press
- 2) Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26:19-28. doi: 10.1097/MOP.0000000000000046.
- 3) Czauderna P, Häberle B, Hiyama E, et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma. *Lancet Oncology* in press
- 4) Lopez-Terrada, D., Alaggio, R., de Davila, M. T., Czauderna, P., Hiyama, E., et al. Towards an

international pediatric liver tumor consensus
classification: proceedings of the Los Angeles
COG liver tumors symposium. Mod Pathol,
27:472-91 2014.

2. 学会発表

- 1) JPLT3 臨床試験の進捗状況について、平成 27 年 1 月 25 日に行われた JPLT 施設代表者会議で報告
- 2) 檜山 英三、田尻 達郎、超永 従道、黒田 達夫、福澤 正洋. 小児悪性固形腫瘍の臨床研究グループの現状と今後. 第 51 回日本小児外科学会学術集会. 大阪府. 2014 年 5 月 9 日
- 3) Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Oue T, Iehara T, Hoshino K, Koh K, Tanaka K, Kurihara S. Outcome and Morbidity of primary resection of hepatoblastoma in JPLT-1 and 2 protocols. 46th Congress of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP), Toronto, Canada, October 23. 2014
- 4) Honda S, Minato M, Suzuki H, Masayuki Haruta M, Kaneko Y, Hiyama E, Taketomi A. Identification of novel prognostic markers of hepatoblastoma using methylation analyses DNA メチル化解析による肝芽腫の新規予後予測マーカーの確立)第 73 回日本癌学会学術総会.横浜市 2014 年 9 月 25 日

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

腎ラブドイド腫瘍（RTK）に対する集学的治療法による臨床試験

担当責任者 越永 従道 日本大学医学部小児外科 教授

陳 基明 日本大学医学部小児科 准教授

金子 安比古 埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所 参与

研究要旨

Rhabdoid tumor of the kidney (RTK) は、非常に希な疾患であるが、発症年齢が1歳以下を50%しめ、欧米の報告では全生存率が20%である。この疾患に対する標準治療は確立されていない。今回、有効な薬剤と考えられているVCR, DXR, CY (VDCy)とIFM, VP16(IE)を用いて、手術療法、放射線治療を併用した集学的治療による臨床試験が開始されること、また付随研究として遺伝子解析研究が実施されることにより、病態の解明、治療成績の改善が期待される。

A. 研究目的

1978年、Rhabdoid tumor of the kidney (RTK) は、米国のBeckwithとPalmer¹⁾が提唱した疾患である。その後の研究により、原因遺伝子はSMARCB1であることがわかった。大規模研究での発症頻度は、1969年から1986年までのNational Wilms Tumor Study (NWTS1)では、全Wilms腫瘍の79例(1.8%)、1971年から1993年までのInternational Society of Paediatric Oncology (SIOP)では、22例(0.9%)であった。本邦では、全国規模の正確な発症数は明らかではないが、日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWiTS1)の登録例によると、1997年から2004年まで全Wilms腫瘍登録例は270例で、このうちRTKは20例(7%)

であった。

予後は、Stage Iでさえも全生存率10-20%前後である。診断時より遠隔転移を認めるStage IVの症例が多く、全病期において死亡率は、NWTSでは79%、SIOPでは82%、Kiel大学では100%であった。また、NWTS1-3研究では、生存率は、それぞれ9%(1/9)、20%(2/10)、22%(11/49)であった。本邦でのJWiTS1 20例のうち生存例は1例のみであった。発症年齢は1歳以下が半数を占める。以上のように、この疾患は、発症は乳幼児に多く、非常に希で、かつ予後は非常に悪い。これまで検索した中では、前方視的臨床試験の報告はなく、今回、化学療法、手術療法、放射線療法を用いた集学的治療を行い治療成績の改善を目的とする。同時

に、付随研究として遺伝子研究を行う。原因遺伝子 SMARCB1 の体細胞変異および胚細胞変異を調べ、RTK の発生に SMARCB1 胚細胞変異がどの程度関与しているのか、また腫瘍細胞の遺伝子分析により予後因子となる遺伝子異常を明らかにする。

B. 研究方法

1.1 主要目的

全病期の Rhabdoid tumor of the kidney (RTK) に対して多剤併用化学療法、手術療法、放射線治療を施行しその集学的治療法の有効性を評価する。

1.2 副次的目的

- ・中央病理診断を行い、化学療法による効果としての無病生存や再発の臨床データと関連を検討する。
- ・治療にともなう有害事象の発生頻度を把握する。

2. 予定登録数と研究期間

これまでの JWITS-1 では10年間で20例の登録数であることから、予定登録数は、8年間20例を予定する。研究期間は、登録終了後の1年間全生存率であるため登録期間8年+1年で9年を研究期間とする。また、この時点で副次的目的である無病生存率、再発率、有害事象の種類と割合の頻度もあわせて評価する。

3. 治療プロトコール

3.1 Stage I ~ III 治療概要

1 : 化学療法は以下の通り

1 週	VC
4, 7, 10 週	VDC

13, 16, 19 週 IE

2 : 放射線治療

原発巣への術後放射線治療

- ・手術日を0日とした場合に術後9日以内に照射を開始する。
- ・開腹手術による生検のみがおこなわれた場合も生検術後9日以内に照射を開始する。

3.2 stageIV 治療概要

1) : 化学療法は以下の通り

1 週	VC
4, 7, 10, 13 週	VDC
16, 19, 22, 25 週	IE

2) : 初期外科手術が不可能な場合は化学療法後放射線治療を行う。

3) : 化学療法終了後、原発部位に残存腫瘍が有る場合は、基本的に外科手術にて摘出を行う。

4) : 遠隔転移部位の治療

- ・肺転移に関しては、全肺照射を行う。
- ・残存腫瘍が有る場合は、外科手術を行う。

5) : 原発部位、転移部位のPD例に関しては、プロトコール治療は終了とする。

6) : 放射線治療

- ・原発巣への術後放射線治療
- ・手術日を0日とした場合に術後9日以内に照射を開始する。
- ・開腹手術による生検のみが行われた場合も生検術後9日以内に照射を開始する。

4. 化学療法

現在、RTK に対する標準化学療法と考えられる治療法はなく、現時点での RTK に対す

る有効な薬剤は、vincristine(VCR), doxorubicin(DXR), cyclophosphamide(CPM) Ifosfamide(IFM), etoposide(VP16) carboplatin (CBDCA)などが報告されている。これらの薬剤の組み合わせの中で、VCR, DXR, CY (VDCy)と IFM, VP16(IE)の組み合わせをプロトコールに用いた。RTKの発症年齢は12か月以下が、約50%をしめており、診断時に患側腎は全摘出されており、CBDCAの至適投与量をGFRにより決定するのは難しいと考えCBDCAは初期治療から除いた。

5. 放射線治療

NWTS-5を継承したCOGでの新RTKプロトコールでは、術後残存腫瘍の有無に関わらずStage I～IVに対して術後腹部照射が行われている。腹部照射線量は19.8 Gyとし、全腹部照射を行なった場合は健側腎の照射線量が14.4 Gy以下となるように遮蔽すること、生後12か月未満の乳児への照射線量は10.8 Gyとすることなどが規定されている。以上より、本プロトコールでは、術後照射の対象をStage I～IIIとしてCOG新RTKプロトコールに準じて術後腹部照射線量を19.8 Gyと増量するが、乳幼児での照射線量増加による遅発性有害事象の発生を回避するため1歳未満症例では照射線量の増加するため1歳未満症例では照射線量の増加は行わないとした。

照射部位別の推奨照射線量

1) 側腹部照射

(1) 局所病期 Stage I, II

Stage I, II

12ヶ月未満 10.8 Gy(1.8 Gy×6回)

12ヶ月以上 19.8 Gy(1.8 Gy×11回)

(2) 局所病期 Stage III

12ヶ月未満 10.8 Gy(1.8 Gy×6回)

12ヶ月以上 19.8 Gy(1.8 Gy×11回)

肉眼的残存腫瘍にはブースト照射

10.8 Gy

2) 全腹部照射

局所病期 Stage IIIで以下のいずれか

(1) 腫瘍細胞陽性腹水

(2) 腹膜播種

(3) 術前腹腔内腫瘍破裂

(4) 術中の細胞のこぼれだし

12ヶ月未満 10.5 Gy(1.5 Gy×7回)

12ヶ月以上 21 Gy(1.5 Gy×14回)

肉眼的残存腫瘍にはブースト照射

10.8Gy

3) 全肺照射

多発性肺転移

12ヶ月未満 10.5 Gy(1.5 Gy×7回)

12ヶ月以上 12 Gy(1.5 Gy×8回)

6. 手術療法

RTKの多くの場合は術中にWilms腫瘍との鑑別がつかずWilms腫瘍として手術が行われることが多い。RTKは非常に転移しやすい腫瘍で、病期がStage Iである症例の割合は10%前後と少なく、リンパ節転移や遠隔転移、脳腫瘍を伴うことが多い。さらに、Stage Iの症例あるいは完全切除できた症例でも早期に再発し予後は不良である。以上より、RTKの治療における局所療法の意義は限定的なものと考え、本プロトコールでは拡大手術の方針は採らなかった。Wilms

腫瘍と同様、初診時に開腹し、病期決定後、患側腎摘とリンパ節サンプリング（腎門部、大動脈周囲、腸骨動脈周囲）を原則とする。

7. 遺伝子解析

原因遺伝子である、SMARCB1 の欠失および uniparental disomy (UPD)、その他の染色体異常を明らかにするために、JWiTS で過去に収集した腫瘍を対象にして SNP アレイ解析を開始した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言およびベルモントレポート等の国際的倫理原則とわが国の臨床研究倫理指針を遵守して、計画、実行された。

C. 研究結果

臨床試験に関しては、現在、日本小児血液・がん学会の臨床研究倫理審査委員会に提出している。腫瘍の SNP アレイ解析の結果、SMARCB1 の位置する 22q11.2 領域に高率に欠失および UPD が認められた。

D. 考察

このような希少疾患で予後不良な RTK に

対して、全国的な集学的治療による臨床試験が開始されること、また付随研究として実施される遺伝子研究によりこの疾患の病態が明らかになり予後の改善に寄与するものと考ええる。

E. 結論

集学的治療臨床試験および付随研究により RTK の予後の改善が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

データセンター

担当責任者 瀧本 哲也

国立成育医療研究センター臨床研究開発センター
データ管理部小児がん登録 室長

研究要旨

本邦の小児がん研究グループを統合して結成された日本小児がん研究グループ（JCCG）に所属する小児固形腫瘍研究グループのうち、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）、日本小児肝癌研究グループ（JPLT）、日本ウィルムス腫瘍研究グループ（JWiTS）が実施する高リスク症例に対する臨床試験の研究計画作成支援およびデータ管理を実施するとともに、バイオバンクジャパン（BBJ）および JCCG の固形腫瘍部門を構成する 6 つの研究グループと協議して匿名化のための登録とそれに続く中央診断と診断後の余剰検体保存、バイオバンクへの試料提供および検体分譲のための手順を小児固形腫瘍の研究グループ間で統一した。今後は本邦における小児固形腫瘍の研究は、このような共通の基盤に基づいて実施されるようになることが期待される。

A. 研究目的

本研究班は、日本小児がん臨床試験共同機構を構成する本邦の 6 つの小児固形腫瘍研究グループと、日本小児白血病・リンパ腫研究グループ（JPLSG）を統合して発足した日本小児がん研究グループ（JCCG）を基盤として、遠隔転移がある等の理由で予後が不良であると予想される高リスクの小児固形腫瘍を対象とした新規治療の開発、およびバイオバンクジャパン（BBJ）と連携した患者由来の検体の保存と遺伝子解析やトランスレショナルリサーチ等の研究に提供する体制の構築を目指している。本分担研究ではこのうち特に、臨床試験のデータセンターとして新規治療法開発支援を行うこと、および BBJ と連携

して臨床検体を保存・管理する手順を確立することを目的とする。

B. 研究方法

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）、日本小児肝癌研究グループ（JPLT）、日本ウィルムス腫瘍研究グループ（JWiTS）が実施する高リスク症例に対する臨床試験のデータ管理を国立成育医療研究センター小児がん登録室の通常の手順に従って実施する。また小児固形腫瘍の検体バンキング体制の構築を目指して、臨床検体の流れについて BBJ および JCCG の固形腫瘍部門を構成する 6 つの研究グループ（上記の 3 グループのほか、日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）、日本ユーイング肉腫研究グ

グループ (JESS)、および日本小児脳腫瘍コンソーシアム (JPBTC) と協議し、検体保存と分譲に関する共通の手順を確定する。

(倫理面への配慮)

臨床試験の症例登録や臨床検体の保存・提供にあたっては、研究実施計画書の施設 IRB/倫理委員会での承認、および登録患者あるいは代諾者の同意の確認を徹底する。特に、保存した臨床検体を用いて生殖細胞系列のゲノムの網羅的解析を行う可能性があることを説明同意文書に明記するとともに、拒否の意思表示が可能であり、データセンターで同意の有無を確認できるようにする。

当データセンターでデータ管理業務を担当する者は個人情報の保護にかかわる教育を受けており、臨床データは外部のネットワークに接続しないコンピュータとデータベースサーバーからなるイントラネットで管理している。この他の面についても、「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、あるいは最近公布された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、および国立成育医療研究センターの個人情報取り扱いの規定をみたした形での情報管理を実施する。

C. 研究結果

1. 新規治療法開発支援

JCCG の固形腫瘍部門のデータセンターとして、新規の治療法開発に直結する臨床研究の支援を実施した。本研究班では、日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)、日本小児肝癌研究グループ (JPLT)、日本ウィルムス腫瘍研究グループ (JWiTS) が実施す

る高リスク例を対象とした臨床試験について、各研究グループの運営委員会、プロトコル作成委員会、あるいはリスク別委員会などと連携して、研究計画書作成から症例登録・データマネジメントまで一貫した支援を行うこととしている。

JNBSG については、「高リスク神経芽腫に対する ICE 療法を含む寛解導入療法と BU+LPAM による超大量化学療法を用いた第 II 相臨床試験」について研究実施計画書や Case Report Form の作成の支援を行った。本臨床試験は研究代表者の所属施設において倫理委員会承認を取得し、同施設から 1 例登録があった。

JPLT については「高リスク小児肝芽腫に対する Dose-dense cisplatin 療法と外科療法の多施設共同臨床第 II 相試験」の研究計画書作成支援を実施した。本研究計画についても研究代表者の所属施設で倫理委員会承認が得られている。

JWiTS では「Rhabdoid Tumor of the Kidney に対する集学的治療法の観察研究」の研究計画書の作成支援を行った。現在日本小児血液・がん学会の研究審査委員会では審査中である。後 2 者についてはいずれも本年度中の登録開始を目指している。

臨床試験の詳細な内容については、別途報告されるためここではふれない。

2. 小児固形腫瘍の検体バンキング体制構築

平成 23 年から実施されている小児固形腫瘍観察研究は、全ての小児固形腫瘍を対象とし、一次登録を行って匿名化したうえで病理や分子生物学的中央診断を実施し、中央診断後の余剰検体を同意取得のうえ

で保存するとともに、登録患者のフォローアップ臨床情報を収集するというもので、平成26年12月31日の時点で1402例の一次登録がある。今後、BBJと連携して小児固形腫瘍の臨床検体バンキングを行うためには、既存のこのシステムを利用して、一次登録から中央診断を経て検体保存に至る流れを構築することが得策と考えられた。このため、まず研究計画書にBBJと

この改訂された研究計画書はBBJ、および国立成育医療研究センターにおいて倫理委員会承認を取得した。

BBJが保存するのは、腫瘍細胞および正常細胞（末梢血リンパ球）由来のDNAおよび血漿である。これをふまえたうえで、小児固形腫瘍研究グループの意見を聴取しつつ、BBJと協議を重ね、検体の流れについて確定した（図1）。これについては、

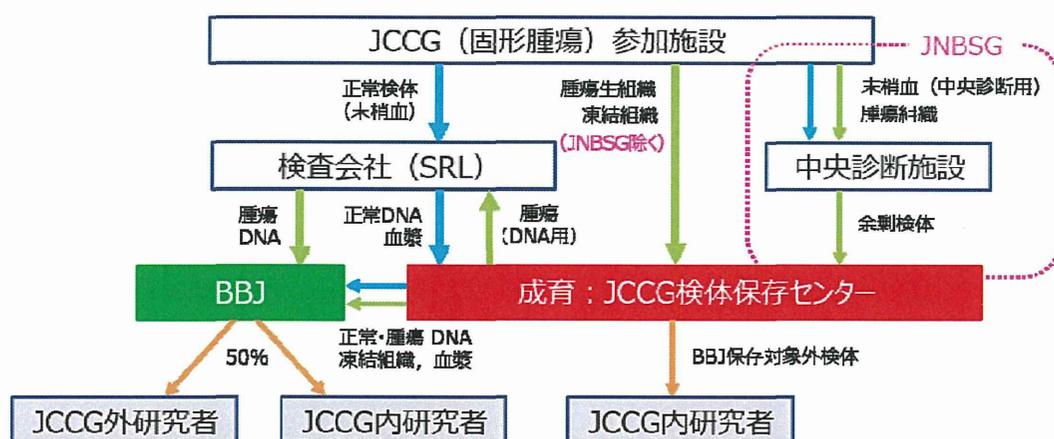


図1 BBJ-JCCGバイオバンク検体の流れ(固形腫瘍)

の連携のために必要な改訂を行った。

主な改訂内容は、①バイオバンクへの試料提供の同意確認の項を追加し、同意が取得された場合には腫瘍検体から抽出されたDNA、および末梢血リンパ球から抽出したDNAと血漿を保存する、②バイオバンクへ提供された検体および中央診断後の余剰検体を用いて生殖細胞系列のゲノムの網羅的解析を行う可能性があること（ただし後者の検体については拒否も可能）、③遺伝子解析研究の結果を公的データベースに登録すること、④病理診断のために作成したスライドや放射線診断のための画像等の試料を医療従事者の研修目的で使用することがあること、などである。

①BBJで保存される検体はある程度の量と、一定の質が担保されている必要があること、②BBJの検体はすべてBBJ-IDで管理されるため、研究グループで付与した登録コードとBBJ-IDとの対照表が必要になるが、これは成育の検体保存センター事務局のみが管理し部外には出さないこと、③血漿については質を担保するため、直接検査会社に提出する必要があること、などを考慮して決定した。なおBBJに保存される検体は、JCCG外の一般の研究者に分譲される分と、JCCG内の研究者のみに分譲される分を均等に分けて、BBJにおいて保存される。なお、量が不足したためBBJへの移送を行わなかった検体については国立成育医療