

カテゴリー	施設名	担当	氏名	所属科
施設	岐阜市民病院	施設研究責任者	鷹尾明	小児科
		実務担当者	篠田邦大	小児科
	岐阜大学医学部附属病院	施設研究責任者	金子英雄	小児科
		実務担当者	船戸道德	小児科
	静岡県立こども病院	施設研究責任者	三間屋純一	血液腫瘍科
		実務担当者	堀越泰雄	血液腫瘍科
	県西部浜松医療センター	施設研究責任者	矢島周平	小児科
	名古屋第一赤十字病院 小児医療センター	施設研究責任者	加藤剛二	血液腫瘍科
		実務担当者	松本公一	血液腫瘍科
	藤田保健衛生大学	施設研究責任者	橋本俊	小児外科
		実務担当者	原普二夫	小児外科
	三重大学医学部附属病院	施設研究責任者	駒田美弘	小児科
		実務担当者	堀浩樹	小児科
	大津赤十字病院	施設研究責任者	今井剛	小児科
	滋賀医科大学附属病院	施設研究責任者	太田茂	卒後研修センター
		実務担当者	多賀崇	小児科
	滋賀県立小児保健医療センター	施設研究責任者	鬼頭敏幸	小児科
	京都府立医科大学	施設研究責任者	杉本徹	小児科
		実務担当者	家原知子	小児科
	京都市立病院	施設研究責任者	黒田啓史	小児科
	京都大学医学部附属病院	施設研究責任者	足立壮一	小児科
		実務担当者	渡邊健一郎	小児科
	京都桂病院	施設研究責任者	若園吉裕	小児科
		実務担当者	片岡昭浩	小児科
	大阪市立総合医療センター	施設研究責任者	原純一	小児血液腫瘍科
		実務担当者	大杉夕子	小児血液腫瘍科
	大阪市立大学医学部附属病院	施設研究責任者	倭和美	小児科
		実務担当者	山口悦子	小児科
	大阪大学大学院医学系研究科	施設研究責任者	福澤正洋	小児成育外科学
		実務担当者	米田光宏	小児成育外科学
	大阪府立母子保健総合医療センター	施設研究責任者	井上雅美	小児内科
	国立病院機構舞鶴医療センター	施設研究責任者	常盤和明	小児外科
	神戸大学医学部附属病院	施設研究責任者	竹島泰弘	小児科
		実務担当者	早川晶	小児科
	神戸市立中央市民病院	施設研究責任者	宇佐美郁哉	小児科
	兵庫医科大学	施設研究責任者	大塚欣敏	小児科
	兵庫県立こども病院	施設研究責任者	小阪嘉之	血液腫瘍科
		実務担当者	長谷川大一郎	血液腫瘍科
	近畿大学医学部奈良病院	施設研究責任者	米倉竹夫	小児外科
		実務担当者	山内勝治	小児外科
奈良県立医科大学	施設研究責任者	吉岡章	小児科	
	実務担当者	樋口万緑	小児科	
日本赤十字和歌山医療センター	施設研究責任者	濱畑啓悟	第一小児科	

カテゴリー	施設名	担当	氏名	所属科
施設	岡山大学医学部・歯学部附属病院	施設研究責任者	小田慈	小児科
		実務担当者	茶山公祐	小児科
	川崎医科大学	施設研究責任者	川崎浩三	小児科2
		実務担当者	中川賀清	小児外科
	国立病院機構岡山医療センター	施設研究責任者	後藤隆文	小児外科
		実務担当者	岩村喜信	小児外科
	広島大学病院	施設研究責任者	小林正夫	血液小児科
		実務担当者	西村真一郎	血液小児科
	国立病院機構呉医療センター 中国地方がんセンター	施設研究責任者	田中丈夫	小児科
	山口大学医学部附属病院	施設研究責任者	堀田紀子	小児科
		実務担当者	深野玲司	小児科
	徳島大学病院	施設研究責任者	渡辺力	小児科
		実務担当者	渡辺浩良	小児科
	香川大学医学部附属病院	施設研究責任者	伊藤進	小児科
		実務担当者	今井正	小児科
	国立病院機構香川小児病院	施設研究責任者	岩井朝幸	内科
	愛媛県立中央病院	施設研究責任者	大藤佳子	小児科
	松山赤十字病院	施設研究責任者	財前善雄	小児外科
		実務担当者	雀部誠	小児科
	愛媛大学医学部附属病院	施設研究責任者	石田也寸志	小児科
		実務担当者	田内久道	小児科
	九州大学病院	施設研究責任者	水田祥代	院長
		実務担当者	田尻達郎	小児外科
	久留米大学病院	施設研究責任者	稲田浩子	小児科
		実務担当者	上田耕一郎	小児科
	佐賀大学医学部附属病院	施設研究責任者	石井榮一	小児科
		実務担当者	西真範	小児科
	長崎大学医学部・歯学部附属病院	施設研究責任者	岡田雅彦	小児科
	熊本大学大学院医学薬学研究部	施設研究責任者	猪俣裕紀洋	小児外科
		実務担当者	上野美佳子	小児外科
	大分県立病院	施設研究責任者	糸長伸能	小児科
	大分大学医学部	施設研究責任者	泉達郎	小児科
		実務担当者	末延聡一	小児科
	鹿児島大学病院	施設研究責任者	河野嘉文	発生発達教育学講座小児 発達機能病態学分野
		実務担当者	岡本康裕	小児診断センター
	鹿児島市立病院	施設研究責任者	川上清	小児科
実務担当者		西川拓朗	小児科	
茨城県立こども病院	登録手続中			
名古屋大学	登録手続中			
和歌山県立医科大学	登録手続中			

カテゴリー	施設名	担当	氏名	所属科
協力施設	埼玉県立がんセンター	施設研究責任者	金子安比古	臨床腫瘍研究所
	千葉県がんセンター研究所	施設研究責任者	中川原章	研究所長
		実務担当者	上條岳彦	生化学部
	日本医科大学千葉北総病院	施設研究責任者	浅野健	小児科
	日本大学薬学部	施設研究責任者	鈴木孝	臨床医学研究室
		実務担当者	浅見覚	臨床医学研究室
	国立がんセンター中央病院	施設研究責任者	牧本敦	小児科
	国立成育医療センター	施設研究責任者	秦順一	総長
		実務担当者	中川温子	病理検査室
	国立成育医療センター研究所	施設研究責任者	藤本純一郎	研究所 副所長
実務担当者		大喜多肇	発生・分化学研究部	
国立病院機構名古屋医療センター	施設研究責任者	堀部敬三	臨床研究センター長	
C会員	青森県立中央病院	C会員	立花直樹	輸血部
	黒石市国民保険黒石病院	C会員	北澤淳一	小児科
	蛍水会 名戸ヶ谷病院	C会員	江上聡	小児科
	新潟大学医歯学総合病院	C会員	赤澤宏平	医療情報部
	静岡県立静岡がんセンター	C会員	石田裕二	小児科
	名鉄病院	C会員	福田稔	小児科
	京都府立医科大学	C会員	滝智彦	分子病態検査医学
	西神戸医療センター	C会員	松原康策	小児科
	国立病院機構九州がんセンター	C会員	永利義久	小児科
	原町赤十字病院	C会員	設楽利二	小児科
	名古屋大学大学院医学系研究科	C会員	森田智視	社会生命科学講座

平成18年度 JNBSG運営委員会構成員一覧

(2007年1月27日運営委員会報告)

会長、副会長、幹事、運営委員(地区代表+会長指名)、各専門委員会委員長
各恒常委員会委員長、検体センター長、データセンター長、監事、事務局長

*: 役職重複

2007年1月28日資料		
役職	氏名	所 属
会 長	金子 道夫	筑波大学臨床医学系小児外科
副会長	杉本 徹	京都府立医科大学小児科
幹 事	熊谷 昌明	国立成育医療センター 血液科
	林 富	東北大学小児外科
	原 純一	大阪市立総合医療センター
	檜山 英三	広島大学小児外科
	麦島 秀雄	日本大学附属板橋病院
運 営 委 員	浅見 恵子	新潟県立がんセンター新潟病院
	飯塚 進	北海道がんセンター
	家原 知子	京都府立医科大学小児科
	池田 均	独協医科大学越谷病院小児外科
	大喜多 肇	国立成育医療センター研究所
	上條 岳彦	千葉県がんセンター
	菊地 陽	埼玉県立小児医療センター
	菊田 敦	福島県立医科大学小児科
	小阪 嘉之	兵庫県立こども病院 血液腫瘍科
	鈴木 孝	日本大学薬学部臨床医学ユニット
	田尻 達郎	九州大学病院小児外科
	田中 丈夫	呉医療センター小児科
	永利 義久	九州がんセンター小児科
	林 泰秀	群馬県立小児医療センター
	菱木 知郎	千葉大学医学部附属病院
	福澤 正洋	大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科学
	堀 浩樹	三重大学医学部附属病院小児科
	松本 公一	名古屋第一赤十字病院小児医療センター 血液腫瘍科
	三間屋 純一	静岡県立こども病院

化学療法委員会委員長	麦島 秀雄 *	日本大学附属板橋病院
外科治療委員会委員長	林 富 *	東北大学小児外科
放射線治療委員会委員長	正木 英一	国立成育医療センター放射線診療部
中央病理診断委員会委員長	秦 順一	JNBSG施設研究責任者
分子生物学的診断委員会委員長	中川原 章	千葉県がんセンター
統計委員会委員長	森田 智視	名古屋大学大学院健康社会医学専攻
リスク分類委員会委員長	家原 知子 *	京都府立医科大学小児科
プロトコール検討委員会委員長	麦島 秀雄 *	日本大学板橋病院小児科
研究審査委員会委員長	永利 義久 *	九州がんセンター小児科
効果安全性委員会委員長	奥坂 拓志	国立がんセンター中央病院肝胆膵内科
検体センター長	中川原 章 *	千葉県がんセンター
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
監 事	真部 淳	聖路加国際病院
	堀越 泰雄	静岡県立こども病院
事務局長	福島 敬	筑波大学臨床医学系小児科

(以上、合計役職41、構成員35)

神経芽腫（基礎）研究会・JNBSG 研究会の合同研究会 プログラム

日時：平成18年3月5日（日）午前9時～午後5時

場所：国立がんセンター中央病院 管理棟1階特別会議室

神経芽腫（基礎）研究会（9:00-11:10）

口演1（9:00-9:40） 座長 門松健治

「神経芽腫に対する Sindbis virus を用いた Oncolytic Virus Therapy」
千葉大学大学院医学研究院小児外科 武之内史子

「神経芽腫におけるシュワン性間質誘導モデルとその分子機構」
慶應義塾大学医学部病理学 山田 健人

口演2（9:40-10:20） 座長 三輪正直

「神経芽腫の予後に関わるチロシンキナーゼシグナルの役割」
国立がんセンター研究所 細胞増殖因子研究部 堺 隆一

「ゲノムアレイと発現アレイを組み合わせた神経芽腫の新しいリスク分類の試み」
千葉県がんセンター研究所 中川原 章

特別講演（10:20-11:10） 座長 秦 順一

「神経芽細胞腫の強力予後マーカー-DNA メチル化」
国立がんセンター研究所 発がん研究部 牛島俊和

暫定 JNBSG 研究会

Translational Research（11:10-12:10） 座長：杉本 徹

- 1) 「神経芽腫における WT1 遺伝子発現の検討」
大阪大学 小児成育外科学 米田光宏
- 2) 「神経芽腫におけるカスパーゼ8の不活化機構の解析」
広島大学 小児外科 檜山英三
- 3) 「神経芽腫に対するセンダイウイルスベクター導入樹状細胞を用いた免疫遺伝子治療の
開発」
九州大学 小児外科 竜田恭介
- 4) 「超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた神経芽腫の網羅的ゲノム解析」
東京大学 小児科 滝田順子

昼食（12:10-13:00）

暫定 JNBSG 進捗状況報告 (13:00-14:30)

- 5) JNBSG の現状 (10分) 金子道夫
6) 施設・会員管理の現状報告 (15分) 牧本 敦
7) 高リスクプロトコールの現状報告 (15分) 熊谷昌明
8) 放射線治療委員会報告 (10分) 正木英一
- 9) 特別演題 I: リスク分類について (40分) 司会: 金子道夫
(1) INRG 報告 金子道夫 家原知子 中川原章 檜山英三
(2) 討議: 当面のリスク分類について

休憩 (14:30-14:45)

臨床研究 (14:45-15:30) 座長 麦島秀雄

- 1 0) 「本院における進行性神経芽細胞種に対する TEPA, LPAM を用いた大量化学療法の有効性と問題点」
大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 大杉夕子
- 1 1) 「難治性進行神経芽腫に対する HLA ハプロタイプ不一致移植を含む 2 回移植法の経験」
大阪府立母子保健総合医療センター 小児内科 坂田顕文
- 1 2) 「東海地区における進行神経芽腫の治療」
名古屋第一赤十字病院 小児医療センター 松本公一
東海小児がん研究会神経芽腫小委員会

暫定 JNBSG の展望 (15:30-16:30)

- 1 3) 特別演題 II: 新規治療法の早期開発と医師主導治験 (20分)
国立がんセンター中央病院 小児科 牧本敦
- 1 4) 今後の臨床研究に向けて (40分) 司会: 麦島秀雄 原純一
a. 低リスク・中間リスクの計画の進め方について
b. トライアルレジメン、次期高リスクの計画の進め方
c. 討議

臨床研究 (紙上発表): 資料配布

- 1 5) 「マスキリングより 8 年後に発見された ganglioneuroblastoma nodular (GNBn), Stage 1 の一例」
川崎医科大学 小児外科 中岡達雄
- 1 6) 「寛解導入化学療法に対して抵抗性であったが自家造血幹細胞移植で縮小効果が得られた神経芽腫 Stage4 の 2 例」
筑波大学 小児科 室伏 航

暫定 JNBSG 研究会

日時：平成18年3月5日（日）午前9時～午後5時
場所：国立がんセンター中央病院 管理棟1階特別会議室

一般演題抄録集

Translational Research (11:10-12:10) 座長：杉本 徹

1) 「神経芽腫における WT1 遺伝子発現の検討」

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座小児成育外科学¹、生態情報科学²、
機能診断科学³
米田光宏¹、草深竹志¹、奈良啓悟¹、Surasak Sangkhathat¹、田中夏美¹、尾路祐介²、
杉山治夫³、福澤正洋¹

現在、種々の悪性腫瘍において発現亢進している WT1 を標的とした免疫療法が開発され、成人患者において臨床試験が進行中である。そこで今回、神経芽腫に対する WT1 免疫療法の可能性を探る目的で、神経芽腫切除症例 18 例を対象とし、腫瘍組織における WT1 遺伝子発現を Real time RT-PCR を用いて検討したので報告する。

2) 「神経芽腫におけるカスパーゼ 8 の不活化機構の解析」

広島大学病院小児外科
檜山英三、上松瀬新、山岡裕明

神経芽腫の発生と進展にカスパーゼ 8 の不活化が関与している。そこで、カスパーゼ 8 のプロモーター領域のメチル化部位を検出する簡易アレイを作成した。これを用いて、ベッドサイドで容易にメチル化を検出することが可能となり、神経芽腫のカスパーゼ 8 の不活化に関与するメチル化部位を同定したので報告する。

3) 「神経芽腫に対するセンダイウィルスベクター導入樹状細胞を用いた免疫遺伝子治療の開発」

九州大学大学院医学研究院小児外科¹、九州大学大学院医学研究院病理病態学²、
ディナベック株式会社³
竜田恭介¹、田尻達郎¹、木下義晶¹、岡野慎士²、柴田智子²、井上誠³、長谷川護³、
米満吉和²、居石克夫²、田口智章¹

センダイウィルスベクター (Sev) によって活性化された樹状細胞 (DC) を用いた抗腫瘍免疫療法の可能性についてマウス神経芽腫を用いて検討した。Sev を用いた免疫療法は DC を強力かつ安定に活性化し、マウス神経芽腫に対して抗腫瘍効果を認めた。今後、更に導入する遺伝子の検討を含め、サルによる安全性試験を経た臨床応用へ向けて研究を進める予定である。

4) 「超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた神経芽腫の網羅的ゲノム解析」

東京大学無菌治療部¹、東京大学小児科²、東京大学造血再生医療³、科技団 CREST⁴、群馬県立小児医療センター⁵

滝田順子^{1,2}、南谷泰仁³、真田昌³、陳玉彦²、小川誠司^{3,4}、井田孔明²、康勝好²、林泰秀⁵

神経芽腫(NB)の発症・進展の分子機序を解明することを目的として、100k および 500k array(Affymetrix)を用いて、NB ゲノムにおける増幅・欠失および LOH の網羅的解析を行った。その結果、NB で最も共通して認められるゲノム変異は MYCN 領域の増幅であったが、近傍にはこれまでに報告のない複数の増幅領域が検出された。また従来より報告のある 17q の gain や 1p36 以外にも LOH およびホモ欠失が多数検出された。

臨床研究 (14:45-15:30) 座長 麦島秀雄

1 0) 「本院における進行性神経芽細胞種に対する TEPA, LPAM を用いた大量化学療法の有効性と問題点」

大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科¹、大阪市立総合医療センター小児外科²
大杉夕子¹、東 孝²、中村哲郎²、田中千賀¹、岡田恵子¹、朴 永東¹、原 純一¹

2002-2006 年に経験した stageIVa および難治性神経芽細胞種 6 例に対し CDDP を中心とした化学療法を行い、TEPA, LAPM を前処置に用いて末梢血幹細胞を併用し大量化学療法(HDC)を行った。腫瘍摘出術は HDC 後に行い、放射線治療は行わなかった。1 例が HDC 前に中枢神経再発、残り 5 例中 2 例が再発。1 例は局所とリンパ節、1 例は局所と骨髄に再発した。1 例では摘出標本に腫瘍は見られなかった。本治療の問題点を検討した。

1 1) 「難治性進行神経芽腫に対する HLA ハプロタイプ不一致移植を含む 2 回移植法の経験」

大阪府立母子保健総合医療センター小児内科
坂田顕文、井上雅美、岡村隆行、安井昌博、澤田明久、竹下泰史、興梶雅彦、河 敬世

難治性進行神経芽腫に対する計画的な HLA 不一致親をドナーとした CD34(+)PBSCT を含む 2 回移植法について報告する。症例数は 6 例で、3 例は自家一同種 (CD34(+)PBSCT)、3 例は同種一同種 (うち 2 例は double CD34(+)PBSCT、1 例は CD34(+)PBSCT-未処理 PBSCT) であった。治療関連死亡なく 6 例中 5 例が生存 (観察期間 445-2889 日: 中央値 1012 日) しており、難治症例に対して試みるべき治療法のひとつと考えられる。

1 2) 「東海地区における進行神経芽腫の治療」

名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科¹、名鉄病院小児科²
松本公一¹、福田 稔² (東海小児がん研究会神経芽腫小委員会)

東海地区では、98A3 に ICE 療法の追加を行い、薬剤耐性の獲得を防ぐ。手術療法はできる限り早期に行い、10 Gy の術中照射を行う。全化学療法コース数は4-5 コースとして、LPAM+TBI 12Gy を前処置とした自家末梢血幹細胞移植を早期に行う。以上を基本に2003年から13例に治療を行った。1例で感染症死を認め、治療拒否の1例は再発死亡し、その他2例も再発死亡した。生存率は現在のところ54%である。

臨床研究 (紙上発表) : 資料配布

1 3) 「マスキングより8年後に発見された ganglioneuroblastoma nodular (GNBn), Stage 1 の一例」

川崎医科大学小児外科¹、岡山大学小児科²、
中岡達雄¹、植村貞繁¹、中川賀清¹、小田慈²

症例は8歳11ヶ月女児。生後6ヶ月時の神経芽腫MSで陽性であったが、腫瘍は発見されず経過観察された。今回たまたま撮られた腹部CTで後腹膜に腫瘍を指摘され手術を行った。病理では神経節腫のなかに nodular NB (unfavorable) が見つかり、GNBn と診断した (Stage 1)。追加治療は行っていない。乳児期のCTをよく見ると同部位に腫瘍影を認め、一度退縮した後に再発した可能性がある。

1 4) 「寛解導入化学療法に抵抗性の NMYC 高度増幅 Stage4 神経芽腫に対する救済療法—自家造血幹細胞移植が有効であった2症例」

筑波大学小児科¹、筑波大学小児外科²、茨城県立こども病院小児科³、筑波大学放射線腫瘍科⁴
室伏 航¹、福島 敬¹、清水崇史¹、中嶋玲子¹、中尾朋平¹、宮田大揮¹、榎本有希¹、
松井 陽¹、大原 潔⁴、小林千恵³、小池和俊³、平井みさ子²、金子道夫²

症例1は、1歳男児で、肝・多発肺転移、MYCN>150倍。症例2は、5歳男児で、高度骨髄浸潤、多発骨転移・肝浸潤あり。それぞれ寛解導入として改変98A3を5コース、または98A3レジメンを6コース施行したが、原発巣・転移巣とも、症例1では progressive disease、症例2では stable disease に陥った。自家PBSCTの効果が得られ、症例1は更に治療中、症例2は追加治療を終了し、発症後35ヶ月間無増悪生存中である。

第2回 JNBSG 研究会プログラム・抄録集

10:30 開始～16:00 終了

国立がんセンター中央病院

特別会議室

プログラム

(割当時間は討論込みの時間)

10:30

- 1 報告事項** 進行：金子道夫（筑波大学小児外科）
- ① JNBSG と臨床試験の現況 (金子道夫) 15分
 - ② JNBSG 参加状況および事務処理中の施設 (福島 敬) 5分
 - ③ 各種委員会委員長およびメンバー選定状況 (麦島秀雄、林 富) 10分
 - ④ 臨床試験プロトコール進捗・準備状況
 - (1) 標準的治療の第Ⅱ相試験について。 10分
熊谷昌明（国立成育医療センター）
 - (2) 新規治療開発の早期第Ⅱ相確認試験について 15分
七野浩之、麦島秀雄（日本大学）
 - (3) TT+L-PAM 前処置法の臨床試験 10分
原 純一（大阪市立総合医療センター）
 - (4) 神経芽腫の臨床試験デザインおよびデータマネージメント 15分
(附：イリノテカン医師主導治験への御協力をお願い)
牧本 敦（国立がんセンター）

11:50 昼食(12:35 まで 45 分間)

12:35

- 2 特別講演** 座長：永利義久（九州がんセンター）
- 「がん治療臨床試験デザインー統計家の役割ー」 30分
森田智視（名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学講座）

13:05

- 3 JNBSG の臨床研究支援体制** 座長：熊谷昌明（国立成育医療センター）
- ① 中央病理診断と検体二次利用のシステム確立 10分
大喜多 肇、秦 順一（国立成育医療センター）
 - ② バイオロジー解析・研究の体制。検体の流れと余剰検体の保存。 10分
上條岳彦、中川原章（千葉県がんセンター）
- 神経芽腫ミニチップによる新規腫瘍リスク分類システムの実施状況。 15分
大平美紀、中村洋子、上條岳彦、磯貝恵理子、中川原 章
(千葉県がんセンター・研究所)
大羽成征、石井 信（奈良先端大・情報科学）
好田忠行（千葉県がんセンター・久光製薬共同研究施設 遺伝子機能解析センター）
澗岡美佐（(株) エスアールエル 遺伝子・染色体解析センター）

DNA チップを用いた神経芽腫のゲノム異常解析。 10分

富岡伸元、大平美紀、中村洋子、上條岳彦、磯貝恵理子、中川原 章
(千葉県がんセンター・研究所)

藤堂 省 (北大1外)

石井 信 (奈良先端大・情報科学)

好田忠行(千葉県がんセンター・久光製薬共同研究施設 遺伝子機能解析センター)

小島俊男 (理研・ゲノム科学総合研究センター)

金子安比古 (埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所)

Burt Feuerstein (カリフォルニア大サンフランシスコ校)

③ 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： 15分

小児がん放射線治療相談にみる事例。

正木英一、北村正幸 (国立成育医療センター)

14:05 休憩 (14:20まで15分間)

14:20

4 基礎研究および臨床研究-1

座長:上條岳彦 (千葉県がんセンター)

① 神経芽腫におけるセンダイウイルスを用いた樹状細胞免疫遺伝子治療の開発状況 15分

竜田恭介、田尻達郎、木下義晶、東 真弓、宗崎良太、水田祥代、田口智章
(九州大学)

② 神経芽腫に対する gefitinib のアポトーシス誘導能 10分

田村真一、家原知子、後藤高弘、杉本 徹 (京都府立医科大学)

③ 進行神経芽腫に対する Thiotepa, Melphalan の double conditioning regimen による
大量化学療法 of 経験 15分

土屋邦彦、家原知子、細井創、杉本 徹 (京都府立医科大学)

15:00

基礎研究および臨床研究-2

座長:小阪嘉之 (兵庫県立こども病院)

④ Ganglioneuroblastoma nodular の2症例 10分

佐野秀樹、赤井畑美津子、望月一弘、伊藤正樹菊田 敦、北條 洋
(福島県立医科大学)
檜山英三 (広島大学)

⑤ 自家末梢血幹細胞移植後に VOD、消化管出血、肺出血を来し死亡した1例 10分

田草川彩子、長谷川大輔、吉田健一、巷岡彩子、小川千登世、真部淳、細谷亮太、
中村晃子、荒木夕宇子、松藤 凡 (聖路加国際病院)

- ⑥ 神経芽腫に有効な新規治療薬の探索研究 10分
田畑恵市、鈴木 孝 (日本大学薬学部)

15:30

基礎研究および臨床研究-3

座長：田尻達郎 (九州大学小児外科)

- ⑦ 神経芽腫における CNTNAP2 遺伝子の解析 10分
陳玉彦¹、滝田順子^{1,2}、加藤元博¹、真田昌³、山本豪³、南谷泰仁³、康 勝好¹井田孔明¹、小川誠司³、林 泰秀⁴
(¹東大・小児、²東大・無菌治療部、³東大・造血再生医療、⁴群馬小児医療セ)
- ⑧ 神経芽腫における molecular allelo-karyotyping。 10分
滝田順子^{1,2}、陳玉彦²、加藤元博²、山本豪³、南谷泰仁³、真田昌³、康 勝好²、井田孔明²、小川誠司³、林 泰秀⁴
(¹東大・無菌治療部、²東大・小児、³東大・造血再生医療、⁴群馬小児医療セ)
- ⑨ 神経芽腫における Shf (src homology domain containing F) と TrkA の相互作用 10分
古屋武史、上條岳彦、尾崎俊文、竹信尚典、大平美紀、中川原章
(千葉県がんセンター・研究所)
草深竹志 (日本大学医学部小児外科)

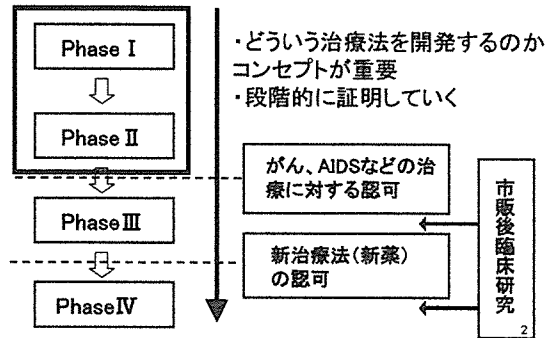
16:00 終了予定

(以上)

がん治療臨床試験デザイン —統計家の役割—

森田智視
名古屋大学大学院医学系研究科
健康社会医学専攻
smorita@med.nagoya-u.ac.jp

臨床試験の4つの相 (phase)



Phase I、Phase II試験の目的

Phase I

- Phase IIで用いる投与量レベルの決定

- 最大耐用量(MTD)と推奨用量(RD)の推定

Phase II

- Phase IIIへの移行に値するか?

- 抗腫瘍効果の評価(安全性の確認)
- Dose modificationもあがる

Phase III試験の目的

- 日常診療で使える治療法かどうかを検証
 - 標準療法/既存治療との比較
- Overall survival, progression free survival, disease free survivalなどを主要評価項目

Phase I 試験デザイン

- エンドポイント
 - 安全性(safety)/実施可能性(feasibility)
 - 例: 第1コース中のsevere (grade 3 or 4) toxicity Dose limiting toxicity(DLT)を定義
 - 例: 計画治療コースの完遂
- デザイン
 - '3+3' コホート
 - 新規治療法(新規抗癌剤など)の開発
 - ベイズ統計に基づく方法
 - 例: Continual reassessment method (CRM)

'3+3' コホートデザイン

- 3例に投与した結果、DLT発現が
 - 0/3 増量
 - 1/3 3人に追加投与
 - 2/3以上 MTDを超えたとして終了(1レベル下をRD)
- 3例追加した結果、DLT発現が
 - 1/6 増量
 - 2/6以上 MTDを超えたとして終了(1レベル下をRD)

'3+3' コホート 利点/欠点

利点

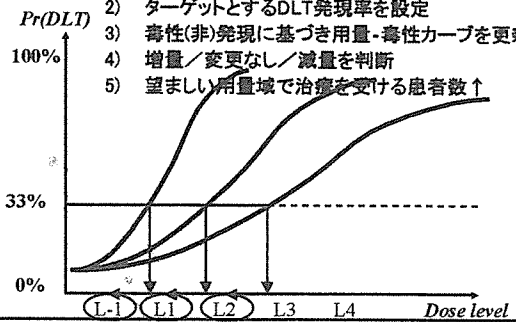
- 用量増減ルールがシンプル
- 事前の取り決めに従って実施

欠点

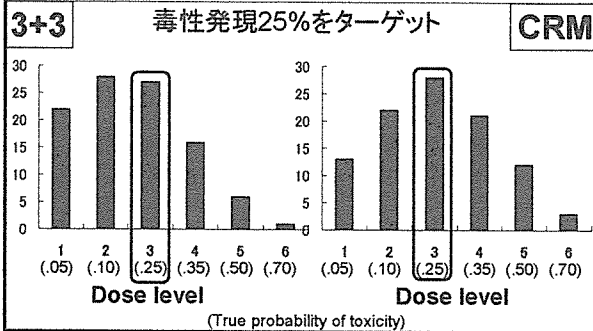
- 直前の1つのコホート3例に基づく判断
 - 試験結果が少数例データに大きく依存
例: レベル1の3例中2例DLT発現で試験終了
 - ターゲットとする毒性発現率も不確か

最適用量探索に用いられるベイズ法 CRM

- 1) 事前情報をもとに用量-毒性カーブを仮定
- 2) ターゲットとするDLT発現率を設定
- 3) 毒性(非)発現に基づき用量-毒性カーブを更新
- 4) 増量/変更なし/減量を判断
- 5) 望ましい用量域で治療を受ける患者数↑



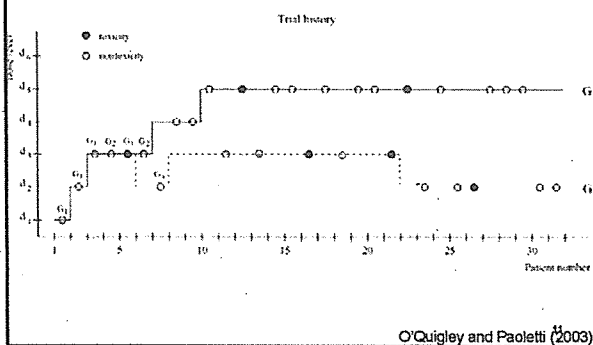
各用量レベルで治療される患者数(%) '3+3 cohort' vs. 'CRM' Korn et al. (1994) StatMed



臨床家のニーズに対応した Phase I デザイン 1 事例

- サブタイプ別に最適用量の推定
 - 例: 重い前治療グループ / 軽い前治療グループ
 - 観察されたDLT発現 / 非発現の情報をサブグループ間で共有
 - RD 重い前治療グループ < RD 軽い前治療グループの仮定
 - 「重い前治療」グループで増量されたら「軽い前治療」グループでも増量する

2つのサブタイプ別にRDの推定



まとめ1: Phase I 試験実施上の必須事項

NCI-CTC

治療中発生する毒性を再現性高く判断するための基準



用量規定毒性(DLT)の決定



'3+3'法、CRM法などによるMTDとRDの決定

まとめ2: Phase I 試験デザイン

- 新規治療法(抗癌剤)の開発
 - 毒性の予測ができない(困難な)場合
 - '3+3' コホートデザインを用いる
- 試験計画時に先行研究など情報あり
 - ベイズ流の手法により事前情報として当該試験に組み込む
 - 効率化

13

Phase II 試験

- ゴール
 - Phase III試験に進むかどうかを決める
 - 奏効率を精度高く推定することではない
- エンドポイント
 - 奏効率(CR,PRの割合)
 - Disease control rate (CR,PR,SDの割合)
 - Time-to-progression
 - あるいは、1年TTP rateなど

14

Phase II 試験デザイン

- 標準的なデザイン
 - One-arm, open-label
 - 閾値奏効率: p_0 と期待奏効率: p_1
 - 例えば、 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$ で必要症例数は、
- | p_0 | p_1 | n |
|-------|-------|----|
| 0.10 | 0.25 | 40 |
| 0.20 | 0.40 | 33 |
| 0.30 | 0.55 | 25 |
- 11/33以上のとき観察された奏効率が p_0 より有意に高いとしてPIIIへ
 - 10/33以下のとき、PIIでSTOP

15

臨床家のニーズに対応した Phase II デザイン

- 無効なら試験途中でSTOPしたい
 - 中間解析、多段階デザイン
- 複数の対象疾患サブタイプを1つの試験で評価したい
 - Hierarchical Bayesian approach
- 有効性だけでなく、毒性も考慮したい
 - Multiple outcome monitoring
- 複数の治療法から最有力候補を見つけたい
 - Randomized phase II 試験

16

2段階デザイン: Simon法

- NCIの統計家Richard Simonにより提案
- 最もよく使われてきたphase II デザイン
- 無効な治療は、試験最後まで続けず途中で止めたい
- 試験途中で1回だけ中間解析
 - 閾値奏効率:0.20, 期待奏効率:0.40, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$
 - 中間: 18例中奏効が4例以下のとき途中中止
 - 最終: 33例中10例以下のとき、PIIで中止

17

疾患サブタイプを考慮したPII試験

- Imatinib (Gleevec) in sarcoma
 - サブタイプごとに症例集積(標準的PIIと同じ)
 - 効腫瘍効果の評価
 - サブタイプ別に試験途中で無効中止も考慮

Sarcoma subtype

Synovial sarcoma
 Leiomyosarcoma
 Malignant fibrous histiocytoma
 Fibrosarcoma
 Liposarcoma
 Ewing's sarcoma
 Osteosarcoma
 Rhabdomyosarcoma
 Peripheral nerve sheath sarcoma
 Angiosarcoma

相補的に効果を評価

Thall PF et al. (2003)

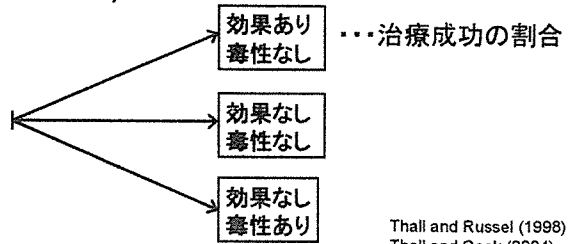
疾患サブタイプを考慮したPII試験

- ▶ 効果についてサブタイプ間で正の相関を仮定
 - サブタイプ①で効けば、サブタイプ②でも効くだろう
 - 相関が強いほど、必要症例数は少なくなる
 - 13例~30例ほど/サブタイプ (ターゲットの奏効率に依存)
 - 相関が0なら必要症例数は通常のPIIと同じ
- ▶ デメリット
 - 複雑なベイズ統計の計算

19

有効性と毒性を考慮したエンドポイント

▶ Tertiary outcome

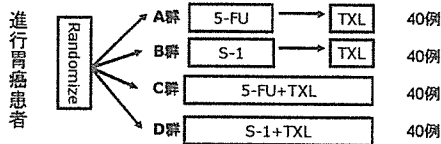


Thall and Russel (1998)
Thall and Cook (2004)

毒性と効果を同時に評価 ⇨ Phase II試験として実施

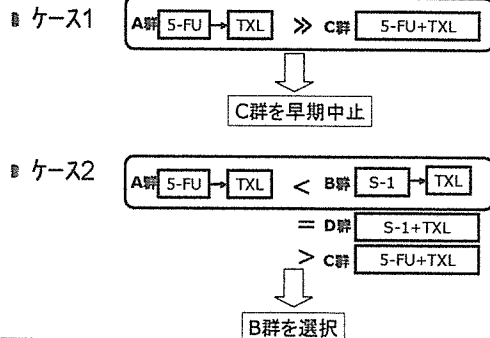
Randomized phase II 試験

- ▶ PIIIに向けて有望な治療法の'選択'を目標
 - 統計的有意差を求めるわけではない
 - Reference arm (A群)に比べて劣る可能性が高いなら試験途中でもその群への症例割付を中止
 - 最終的に効果が最も高い治療群を選択



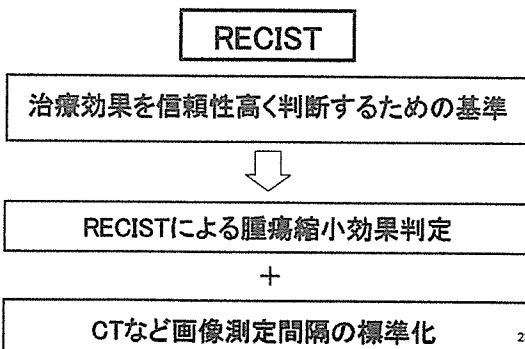
21

たとえば...



22

まとめ3: Phase II 試験実施上の必須事項



23

まとめ4

- ▶ 安全性/有効性の判定基準は、CTCAE/RECIST
- ▶ 事前情報が利用可能である時には、ベイズ流試験デザインの適用を検討する価値あり
- ▶ Phase I
 - '3+3' コホート/CRM
 - 使い分けが重要
- ▶ Phase II
 - 2段階デザイン、randomized PIIなど
 - 事前情報を活用したベイズ流アプローチの適用事例が増加

24

第2回 JNBSG 研究会 抄録集

あらかじめお届けいただいた抄録を掲載します。

3-②

神経芽腫ミニチップによる新規腫瘍リスク分類システムの実施状況

大平美紀¹、大羽成征²、中村洋子¹、上條岳彦¹、磯貝恵理子¹、好田忠行³、澁岡美佐⁴、石井 信²、中川原 章¹

(¹千葉県がんセンター・研究所、²奈良先端大・情報科学、³千葉県がんセンター・久光製薬共同研究施設 遺伝子機能解析センター、⁴(株) エスアールエル 遺伝子・染色体解析センター)

抄録：これまでにわれわれは、遺伝子発現に基づく神経芽腫の新しいリスク分類システムの構築と臨床での実用化を目的に、発現レベルが予後と強く相関する 200 個の遺伝子を搭載した予後診断用ミニチップを作製した。現在新規症例に対する評価を進めており、その経過についてご報告する。

DNAチップを用いた神経芽腫のゲノム異常解析

富岡伸元^{1,2}、大羽成征³、大平美紀¹、中村洋子¹、上條岳彦¹、磯貝恵理子¹、好田忠行⁴、小島俊男⁵、金子安比古⁶、藤堂 省²、Burt Feuerstein⁷、石井 信³、中川原 章¹

(¹千葉県がんセンター・研究所、²北大1外、³奈良先端大・情報科学、⁴千葉県がんセンター・久光製薬共同研究施設 遺伝子機能解析センター、⁵理研・ゲノム科学総合研究センター、⁶埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所、⁷カリフォルニア大サンフランシスコ校)

抄録：神経芽腫の発症メカニズムの解明とゲノム異常パターンに基づく腫瘍リスク分類の構築を目的に、236 症例についてアレイ CGH 法によるゲノムコピー数異常の解析を行った。その結果、ゲノム異常パターンによる層別化は、遺伝子発現によるリスク分類と独立の予後因子となることが示され、両者の組み合わせにより、信頼性の高いリスク分類が可能となることが示唆された。

4-② 神経芽腫に対する gefitinib の抗腫瘍効果の検討

田村真一、家原知子、後藤高弘、杉本徹 (京都府立医科大学小児科)

抄録：神経芽腫 (NB) における上皮成長因子受容体 (EGFR) の発現を調べ、その特異的リン酸化阻害剤である gefitinib の NB に対する抗腫瘍効果を検討した。NB 腫瘍および細胞株は EGFR を発現し、gefitinib が NB 細胞株に対して濃度依存的な腫瘍増殖抑制効果とアポトーシス誘導効果を持つことが確認された。今後は gefitinib の NB に対する抗腫瘍効果について研究を進め、臨床応用の可能性について検討していく予定である。

4-③ 進行神経芽腫に対するThiotepa、Melphalanのdouble conditioning regimenによる大量化学療法 法の経験

土屋邦彦、家原知子、細井 創、杉本 徹（京都府立医科大学小児科）

抄録：進行神経芽腫5例に対するThiotepa、Melphalanのdouble conditioning regimenによる大量化学療法（HDC）の効果と副作用を検討した。原発腫瘍のみ残存、HDC後に摘除したMYCN増幅2例は無病生存中である。3例では年齢や腎機能による投与量の減量を行い、うち1例で腎障害の軽度悪化を認めたが回復した。Grade3以上の粘膜障害を3例に認め、オピオイド鎮痛薬を要した。

4-④ Ganglioneuroblastoma nodularの2症例

佐野秀樹、赤井畑美津子、望月一弘、伊藤正樹、菊田 敦、北條 洋（福島県立医科大学）
檜山英三（広島大学）

抄録：ganglioneuroblastoma nodular (GNBn)の2症例を経験した。米国COGでは登録症例の約10%がGNBnと診断されているが、本邦では明確な統計データは存在しない。進行病期のGNBnは診断に難渋することが多く、それをどう扱うかが今後臨床研究を進める上で大きな問題となりうることを予想されるため、若干の文献的考察を加えて報告する。

4-⑤ 自家末梢血幹細胞移植後にVOD、消化管出血、肺出血を来し死亡した1例

田草川彩子、長谷川大輔、吉田健一、巷岡彩子、小川千登世、真部淳、細谷亮太、中村晃子、荒木夕宇子、松藤凡（聖路加国際病院 小児科、小児外科）

抄録：症例は右副腎原発stage3の神経芽腫の3歳男児。N-Mycは100コピー以上。化学療法、手術、放射線療法後、TT+L-PAMを前処置に自家末梢血幹細胞移植を行った。day+16にVODを来したが保存的治療にて改善した。その後、輸血不応の血小板減少、血便、吐血が出現し、遷延した。day+37に肺出血にて心肺停止となった。蘇生に反応するも以後は意識の回復なくday+62に永眠された。

4-⑥ 神経芽腫に有効な新規治療薬の探索研究

田畑恵市、鈴木 孝（日本大学薬学部）

抄録：神経芽腫の化学療法で用いられている抗悪性腫瘍薬は、成人の腫瘍を標的に開発されており、小児悪性腫瘍の特徴を考慮していない。そこで、我々は神経芽腫に標的を絞り、多くの天然物由来成分の活性を明らかにしてきた。ヒト神経芽腫細胞培養株に対して霊芝由来成分は分化誘導活性を示し、明日葉由来成分はアポトーシス誘導効果を示した。以上の結果は、天然物由来成分から新たな神経芽腫治療薬開発の足掛かりとなると考えられる。

4-⑦ 神経芽腫におけるCNTNAP2遺伝子の解析

陳玉彦¹、滝田順子^{1,2}、加藤元博¹、真田昌³、山本豪³、南谷泰仁³、康勝好¹、井田孔明¹、小川誠司³、林泰秀⁴

(¹東京大学・小児、²東京大学・無菌治療部、³東京大学・造血再生医療、⁴群馬小児医療セ)

抄録：神経芽腫(NB)を含む小児固形腫瘍計 85 検体につき高密度 SNP アレイを用いたゲノムワイドな解析を行った。その結果、7q35 に NB とラブドイド腫瘍(MRT)で共通するホモ欠失を検出し、その領域内に CNTNAP2 を同定した。NB の細胞株の 15%、MRT の細胞株 30%にこの遺伝子の発現消失・低下を認め、これらの細胞株全例でメチル化を検出した。現在、更に変異解析を進めている。

4-⑧ 神経芽腫におけるmolecular allelo-karyotyping

滝田順子^{1,2}、陳玉彦²、加藤元博²、山本豪³、南谷泰仁³、真田昌³、康勝好²、井田孔明²、小川誠司³、林泰秀⁴

(¹東京大学・無菌治療部、²東京大学・小児、³東京大学・造血再生医療、⁴群馬小児医療セ)

抄録：100k および 500k array (Affymetrix) を用いて、神経芽腫における molecular allelo-karyotyping を行った。その結果、17q gain、1p LOH、MYCN 領域の高度増幅を有する群、17q gain、染色体 7 番 gain、1q および 2p gain を有する群、ほとんどゲノム変異のない群に cluster されることが判明した。また複数の高度増幅領域、ホモ欠失を検出した。

4-⑨ 神経芽腫におけるShf (src homology domain containing F) とTrk Aの相互作用

古屋武史^{1,2}、上條岳彦¹、尾崎俊文¹、竹信尚典¹、大平美紀¹、草深竹志²、中川原章¹

(¹千葉県がんセンター・研究所、²日本大学医学部小児外科)

抄録：当研究所において differential display 法によって同定された新規遺伝子 Shf は、アダプタータンパク質である Shb と類似した構造を示した。神経芽腫臨床検体 105 例を用いてリアルタイム RT-PCR を行い、カプランマイヤー法で検討すると、Shf の高発現と良好な予後は有意に相関を示した。Shf は TrkA と機能的な結合を示し、NGF/TrkA シグナリング経路に作用して、神経細胞の分化・増殖に関与していた。

(以上)