

200824058A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の
確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 均

平成21(2009)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化

および新規診断・治療法の開発研究 ----- 1

池田 均

(資料) 班会議一覧、研究成果発表会スライド (抜粋)

II. 分担研究報告

1. 神経芽腫新規リスク診断の開発研究 ----- 19

中川原 章

2. 標準的治療の確立 ----- 23

金子 道夫

(資料) 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)規約(第4版)・細則(第5版)・
施設(会員)参加申請書・参加施設(会員)一覧・運営委員会構成・
委員会構成・総会および研究会のプログラムおよび抄録集

3. 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:

臨床試験の計画および体制について ----- 57

麦島 秀雄

4. 放射線治療の確立に関する研究 ----- 69

正木 英一

5. 組織学的リスク診断および小児がん医療体制に関する検討 ----- 75

藤本 純一郎

6. 高リスク群における造血幹細胞移植に関する臨床試験 ----- 78

原 純一

7. 小児がん治療における医療資源集約・均てん化に関する研究 ----- 80

河野 嘉文

8. 低リスク群の標準的治療のための臨床試験	-----	85
菊田 敦		
9. 高リスク群の標準的治療のための臨床試験	-----	88
熊谷 昌明		
10. 低・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験	-----	91
菊地 陽		
11. 標準的治療の確立と均てん化に関する検討	-----	92
小川 淳		
12. 進行神経芽腫治療における全身放射線照射 (TBI) の有用性について	----	95
松本 公一		
13. 神経芽腫に対する標準的外科療法の確立 (低・中間リスク群の局所手術 におけるImaged Dified Risk Factorの導入)	-----	98
田尻 達郎		
(資料) IDRf checklist・低・中間リスク神経芽腫手術記録記載用紙・ 外科的切除に関連した有害事象/手術合併症		
14. 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： 臨床試験の運営について	-----	107
七野 浩之		
15. 低・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験	-----	116
家原 知子		
16. 希少疾患に対する臨床試験におけるサイズ設計式の比較研究 - 生存時間解析におけるLawless式とLachin 式、およびFreedmand式 の比較 -	-----	119
高橋 秀人		
17. 臨床試験デザインおよびデータマネージメント・再発例の治療	-----	136
牧本 敦		

18. リアルタイムPCR法を用いた神経芽腫分化関連遺伝子の 高感度発現解析	-----	139
菱木 知郎		
19. 組織学的リスク診断	-----	140
大喜多 肇		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	143
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	147

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化
および新規診断・治療法の開発研究

研究代表者 池田 均 獨協医科大学越谷病院小児外科教授

研究要旨

日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)を基盤とし、高リスク神経芽腫を対象とする臨床試験を進めた。「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 相臨床試験」(2007年4月1例目登録、登録期間2年)では2009年1月現在、44例が登録された。うち7例ではプロトコール違反または脱落、治療合併症、家族の希望等の理由により試験が中止された。合併症死1例はその詳細が効果安全性評価委員会へ報告され、規定に従いプロトコールの安全性等の検討が行われた。「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」(2006年6月1例目登録、登録期間2年)では、2008年2月において11例が登録されたが、同時点で4例がPD、寛解導入化学療法中および大量化学療法中の死亡が各1例に認められたため、症例登録を停止した。2008年9月現在、新たなPD例の発生や治療関連死はなく、3例が遅延局所療法を終了している。同登録例における検体の病理学的ならびに分子生物学的解析の結果、予後不良因子を有する症例の集積がプロトコール治療失敗例の集積の原因と推測された。現在、JNBSGにおいて新たな遅延局所療法の臨床試験ならびに高リスク症例や再発例を対象とする治療開発試験の可能性を検討している。一方、低・中間リスク神経芽腫を対象に安全かつ有効な標準的治療法を確立すべく、臨床試験(研究)の早期開始を目標に image defined risk factor (IDRF) を取り入れた治療プロトコールを作成している。

基礎研究においては JNBSG 登録検体の中央病理診断ならびに分子生物学的解析を行い、マイクロアレイ CGH による網羅的ゲノムパターンの新規リスク診断としての有用性および ALK 遺伝子異常について検討を行った。

小児がん医療体制の整備については医療の集約化、高度専門化ならびに均てん化についてアンケート調査を実施した。また稀少小児がんを対象とするグループ研究や効率的な臨床試験の疫学的方法論の確立を目的に、臨床試験のデザインやデータマネジメントに関し検討を行った。

研究分担者氏名・所属研究機関名および所属
研究機関における職名

中川原 章	千葉県立がんセンター研究所 ・研究局長
金子道夫	筑波大学小児外科・教授
麦島秀雄	日本大学小児科・教授
正木英一	国立成育医療センター放射 線診療部・部長
藤本純一郎	国立成育医療センター研究 所・副所長
原 純一	大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科・副院長
河野嘉文	鹿児島大学小児発達機能病 態学・教授
菊田 敦	福島県立医科大学小児科・ 講師
熊谷昌明	国立成育医療センター血液 科・医長
菊地 陽	埼玉県立小児医療センター 血液腫瘍科・科長兼部長
小川 淳	新潟県立がんセンター新潟 病院小児科・部長
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・ 副部長
田尻達郎	九州大学小児外科・准教授
七野浩之	日本大学小児科・助教
家原知子	京都府立医科大学大学院医 学研究科・助教
高橋秀人	筑波大学大学院人間総合科 学研究科・准教授
牧本 敦	国立がんセンター中央病院 小児科・医長
菱木知郎	千葉大学小児外科・講師
大喜多 肇	国立成育医療センター・室長

A. 研究目的

神経芽腫は小児固形腫瘍のうち最も頻度が高く年間約 200 例の発生がある。従来、神経芽腫は 1 歳以前に発症する予後良好型と 1 歳以降に発症する予後不良型に大別されたが、前者は自然退縮や良性腫瘍への分化傾向を示すのに対し、後者は様々な治療に抵抗性である。現在、神経芽腫は臨床的ならびに生物学的特性から低、中間、高のリスク群に分類され、治療成績は 5 年生存率でそれぞれ 98% 以上、50-60%、30-40% である。すなわち、わが国における神経芽腫の治療成績はここ 20 年間に著しく進歩したが、症例の約半数を占める高リスク群においては標準的治療法の確立とその全国的均てん化が緊急課題で、新規治療法の開発研究と併せこれを実施し得る全国規模の治療体制の整備と拡充が急務である。同時に、病理診断や遺伝子情報にもとづいたリスク分類の臨床応用やトランスレーショナル・リサーチ (TR) など革新的な診断と治療の開発研究が治療成績改善のために不可欠である。

2006 年、治療成績の向上が強く望まれる神経芽腫の治療と研究体制の整備を目的に、金子班により日本神経芽腫研究グループ (JNB SG) が発足した。これは同年までの金子班の研究成果として結成された全国的組織で、平成 19 年度に開始された本研究班においてもこれを研究基盤とし、その組織整備と機能の充実を図った。JNB SG では全神経芽腫を対象にリスク別の標準的治療法を確立し、新規の治療戦略を開発するための臨床試験を実施し、また新たな診断および治療法の開発研究や TR を推進することを目的としている。すなわち参加施設における症例をデータセンターへ登録し、検体センターにおいて中央病理診断ならびに分子生物学的解析を実施し、治療の質の管理、患者由来検体の保存と利用、臨

床試験の効果安全性評価、各種研究の倫理審査等を行っている。

JNBSG ではすでに高リスク神経芽腫を対象とした二つの臨床試験を実施している。一つは寛解導入化学療法、外科療法、造血幹細胞移植、放射線療法を組み合わせた従来の治療法の有効性と安全性を評価し、高リスク群における標準的治療法の確立を図るものである。もう一つは局所に対する外科療法、放射線療法を寛解導入化学療法と大量化学療法後に遅延させて行う治療戦略の実施可能性を評価するもので、局所療法による化学療法の中断、遷延を回避し治療成績の改善を期待するものである。高リスク群では他に造血幹細胞移植前処置法の比較試験や再発例の臨床試験を検討している。したがって今年度は低・中間リスク群を対象に合併症を避ける安全かつ有効な治療法の確立を目的に治療プロトコールを作成し臨床試験を開始することを目標としている。今後、全国規模の治療および臨床研究体制のさらなる整備が実施されれば、わが国における神経芽腫の標準的治療法の確立と全国的均てん化が速やかに実現し、低リスク群における治療軽減、中間リスク群に対するより安全かつ効果的な治療法の確立、高リスク群の治療成績の改善等が図られるものと期待される。

基礎研究においては、病理診断と分子生物学的解析を組み合わせた新規リスク診断の有用性を評価する後方視的研究を開始しており、今年度は前方視的研究を開始すべくその計画を進める。病理診断や遺伝子情報などにもとづいた正確なリスク診断は治療強度を決定し、適正な治療を施行するための極めて重要な情報である。

一方、標準的治療の全国的均てん化を推進するため、神経芽腫を中心に小児がん医療の集約による高度専門化について検討し、さら

に稀少小児がんの効率的な臨床試験の実施のための方法論等についても継続し検討を行う。

以上をまとめると、本研究の目的は以下のように要約される。

1. 神経芽腫におけるリスク別標準的治療法を確立し、特に高リスク群においては新規治療戦略の開発を行う。

2. 神経芽腫の新規リスク診断を中心とする革新的診断ならびに治療法の開発研究とTRの推進を図る。

3. JNBSG を基盤とした神経芽腫および小児がん全般の医療と研究体制の整備を図り、小児がん医療の集約化、高度専門化ならびに均てん化を実現すべく検討を行う。

4. 稀少小児がんを対象とする臨床試験の方法論を確立すべく検討する。

B. 研究方法

1. JNBSG を基盤とする症例登録と臨床試験の実施

JNBSG の研究体制は着実に整備され、参加施設数は114を数える(2008年4月現在)。これら参加施設の症例をデータセンター(国立がんセンター)へ登録し、検体センター(国立成育医療センター研究所および千葉県がんセンター)により中央病理診断ならびに分子生物学的解析が行われる。JNBSG 登録および臨床試験への参加はすべて施設の倫理審査を経て行い、臨床試験では加えて化学療法、外科療法、放射線療法の各委員会による治療の質の管理が行われる。検体センターでは患者由来検体の保存、二次利用のための管理を行い、効果安全性評価委員会、研究審査委員会により臨床試験の安全性が保証される。

2. リスク別標準的治療法の確立と高リスク群に対する新規治療戦略の試み

1) 高リスク群の臨床試験についてはこれを継続実施する。すなわち、「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

相臨床試験」と「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」が進行中である。前者は 2 年無増悪生存率、毒性評価による有効性、安全性の評価を行い、高リスク群に対する標準的治療法の確立を目的としている。後者は局所に対する外科療法、放射線療法を寛解導入化学療法と大量化学療法後に遅延させて行う治療戦略の実施可能性および有効性と安全性を評価し、その実施可能性が確認されれば第 III 相試験へと移行する。

この他、高リスク症例に対する造血幹細胞移植のより有効な前処置法、再発例に対する新規治療法の開発等を検討する。

2) 低リスク群では局所治療を標準化し治療の軽減を図り、中間リスク群では治療関連死を極力回避する有効な治療法の確立を目的に臨床試験または観察研究を開始すべく、治療プロトコルを作成する。

3. 新規リスク診断の開発と TR の模索ならびに推進

JNBSG 登録検体の病理診断および分子生物学的解析を行い、新規リスク診断の開発ならびに評価を行い TR へと発展させ得る可能性を模索する。加えて最近、新たに見出された ALK 遺伝子異常について速やかに後方視的検討を行い、その臨床的有用性に関し追試する。

4. 小児がん医療体制の整備

神経芽腫を中心とする小児がん医療の集約化、高度専門化および均てん化についてアンケート調査ならびに実地調査等を実施しその実現可能性を検討する。

5. 臨床試験の検討

稀少小児がんを対象とするグループ研究や効率的な臨床試験の疫学的方法論の確立を目的に、臨床試験のデザインやデータマネジメ

ントに関し検討を行う。また現場の医療者の意見を参考に生存の質 (QOL) 評価法の開発研究も行う。

尚、研究体制と分担については、原則、以下のごとくとした。

- ・研究の統括 (池田)
- ・標準的治療法の確立および新規治療法の開発
 - 高リスク群臨床試験 (熊谷・七野・原・松本・金子)
 - 低・中間リスク群臨床試験 (家原・菊田・菊地・金子)
 - 化学療法法の確立 (麦島)
 - 外科療法法の確立 (田尻・菱木)
 - 放射線療法法の確立 (正木)
- ・新規リスク診断の開発と TR 病理診断 (大喜多・藤本)
 - 分子生物学的解析 (中川原)
- ・医療体制 (河野・小川・藤本)
- ・臨床試験
 - デザインとデータマネジメント (牧本)
 - 疫学的方法論 (高橋)

(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て JNBSG 内部における倫理審査を行い、また参加する各診療施設の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も併せて実施する。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し、これに従う。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。

臨床試験の実施に際しては JNBSG 内部の効果安全性評価に加え、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、また患者の人権擁護、個人

情報の保護、データベースの機密性確保等を確実に保証する。

また、本研究に関連して動物実験等が行われる場合には、適切な動物愛護上の処置を行う。

C. 研究結果 (資料参照)

2008年度は1回のコアメンバー会議と3回の班会議(研究打ち合わせ1回を含む)、および一般向け研究成果発表会を開催した。得られた結果は以下のとおりである。

1. 高リスク群臨床試験の実施

「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相臨床試験」(2007年4月1例目登録、登録期間2年)では2009年1月現在、44例が登録された。うち7例ではプロトコル違反または脱落、治療合併症、家族の希望等の理由により試験が中止された。合併症死1例はその詳細が効果安全性評価委員会へ報告され、規定に従いプロトコルの安全性等の検討が行われた。

「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」(2006年6月1例目登録、登録期間2年)では、2008年2月において11例が登録されたが、同時点で4例がPD、寛解導入化学療法中および大量化学療法中の死亡が各1例に認められたため、症例登録を停止した。その後、プロトコル治療失敗例の集積について詳細な検討を行ったが、その原因は治療戦略やプロトコル自体の欠陥に起因するものではなく、病理診断および分子生物学的解析により予後不良因子を有する症例の集積によるものと推察された。登録停止後1年間の経過観察を行ったが、新たなPDの発症はなく、2009年1月、最終登録例の観察期間を終えて試験を終了した。

本臨床試験の安全性に関する中間解析では、寛解導入化学療法および大量化学療法における有害事象の発生割合は効果安全性評価委員会へ諮問を行うべき規準には達しておらず、いずれの早期安全性についても問題はないものと判断された。現在、新たな遅延局所療法の臨床試験を開始すべく準備を行っている。

さらに今年度は高リスク症例や再発例に対する治療法の開発試験の可能性についても討議し、検討を行った。

2. 低・中間リスク群に対する臨床試験

低・中間リスク神経芽腫を対象とする安全かつ有効な治療法の確立を目的とする臨床試験(研究)の治療プロトコルを作成した。プロトコル(案)を資料として添付した。両プロトコルにおいて画像所見により腫瘍の安全な摘出の可否を判定する image defined risk factor (IDRF) の概念を導入し、安全かつ標準的な外科療法を確立するとともに、IDRF自体の有用性を検討する方針とした。また症例の発生頻度を調査し、低リスク症例が神経芽腫全体の15%、中間リスク症例が30%との結果が得られ、これをもとに症例集積見込みを算出した。

3. 新規リスク診断の開発とTRの模索ならびに推進

JNBSG登録検体の中央病理診断ならびに分子生物学的解析を行った。また新規リスク診断の可能性とその有用性を検討する目的の後方視的検討の一環として、マイクロアレイCGH法による網羅的ゲノムパターンに基づくリスク分類の有用性を散発例(非マススクリーニング発見例)において検証した。さらにALK遺伝子変異の解析も行い、点突然変異または増幅を有する例を見出すとともに、いずれも機能獲得型の変異であることを確認した。

4. 小児がん医療体制の整備

小児がん医療の集約化、高度専門化ならびに均てん化についてアンケート調査を実施した。その結果、小児科施設においては小児固形腫瘍の年間新患者が5例以下の施設が全体の60%、一方、10例以上の施設が13%であり、後者が症例の40%以上の診療に当たっていることが明らかとなった。すなわち一部の施設に対し症例の集中（医療集約化）がすでに始まっていることが示唆され、この傾向は小児外科施設においても、神経芽腫に限っても同様であった。また症例は小児がんの治療を行うのに必要な条件が整っていると判断される要件点数の高い施設に集中する傾向が示された。

5. 臨床試験の検討

稀少小児がんを対象とするグループ研究やその効率的な臨床試験の疫学的方法論の確立を目的に、臨床試験のデザインやデータマネジメントに関し検討を行った（分担研究報告書を参照）。

D. 考察

研究班では昨年度、JNBSGの組織および機能の整備と充実を図り、高リスク群を対象とする二つの臨床試験の症例登録を行った。また幹細胞移植前処置法の比較試験、再発例の治療法、低・中間リスク群の臨床試験等を準備し、全神経芽腫を対象に標準的治療法の確立を図るべく準備を開始した。基礎研究では病理診断と分子生物学的解析を組み合わせた新規リスク診断を開発するための後方視的研究を開始し、前方視的研究を準備した。また標準的治療の全国的均てん化を推進するため、小児がん医療の集約による高度専門化の可能性について検討を開始した。さらに稀少小児がんの有効な臨床試験の方法論確立のための検討も開始した。

今年度、引き続きJNBSGの体制整備と強化を行い、JNBSGを神経芽腫の治療基盤とする

のみならず、他の研究グループとの連携により稀少小児がん（小児血液腫瘍を含む）の治療体制の基盤とできるような整備を進めた。

高リスク群を対象とする臨床試験では引き続き症例登録を進めたが、遅延局所療法臨床試験においてプロトコル治療失敗例が続いた。治療関連死と治療中のPDによる試験中止例が続いたわけであるが、本臨床試験の安全性に関する中間解析では、寛解導入化学療法および大量化学療法における有害事象の発生割合は予期された範囲内であり、プロトコル自体の問題はないものと判断された。同時に施行した症例の病理学的および分子生物学的な解析から、今回の試験失敗例の集積は高悪性度の症例の集積による偶然性の高いものと推測された。しかしながら原因がたとえ偶然の結果であれ、臨床試験が成功する確率は統計学的に極めて低いと判断されたため症例登録を中止する結果となった。現在、登録症例の治療と経過観察が継続されているが、再度、新たな遅延局所療法臨床試験を開始すべく準備を行っている。

低・中間リスク群においてはIDRFの概念を導入し、合併症の少ない安全な治療法を確立すべくプロトコルの作成を行い、2009年度中の症例登録の開始を目標としている。さらに再発例や治療抵抗例に対しても、新規治療法の開発を検討すべく臨床試験の準備を開始した。これは遅延局所療法に対する新たな臨床試験の終了後に実施されるものと考えている。

基礎研究では新規リスク診断法としてマイクロアレイCGHを用いたリスク層別化の検討を行った。本法を従来、明らかとなっている分子生物学的マーカーと組み合わせることにより、より詳細なリスク診断すなわち予後の予測が可能になるものと思われ、個別化治療への第一歩になるものと考えている。また小川らとの共同研究により明らかとなったALK

遺伝子の変異に関しては、マイクロアレイ CGH による網羅的ゲノムパターンとの組み合わせによる新たなリスク診断の可能性が示唆されたものと考えている。同時にこれは ALK 阻害剤を用いた新規治療法の開発研究にも期待を抱かせるものである。現在、マイクロアレイ CGH ならびに ALK 遺伝子異常を含めた分子生物学マーカーと病理所見によるリスク診断の後方視的解析が進行中である。

医療体制に関する検討では、アンケート調査により極めて注目すべき結果を得ることができた。すなわちわが国の小児がん症例の約半数はすでに小児がんに対する治療設備が比較的整った一部の施設に集中しており、小児がん医療の集約化は実態としてすでに始まっていることが示唆された。

研究分担者の小川らが指摘するとおり、小児がんの医療では小児科、小児外科に加え、放射線科、病理等との連携が必須である。したがって稀少な小児がんの医療においては、より大胆な医療の集約と高度化および全国的均てん化を実現し、臨床試験や治験、がん登録、トータルケアならびに長期フォローアップ等を実施し得る体制の整備を行い、治療成績の向上を図ることが必要不可欠である。今後、血液腫瘍を含む他の小児がん研究グループや小児がん関連学会との連携により専門医制度や専門治療施設の確立が進み、小児がん医療の集約化が実現されることを期待しており、これに向けた研究班としての提言を行う予定である。

E. 結論

日本神経芽腫研究グループ (JNBGS) を基盤とし、高リスク神経芽腫を対象とする臨床試験を進めた。遅延局所療法臨床試験ではプロトコル治療失敗例の集積により症例登録の継続を中止したが、詳細な検討により極めて予後不良な症例の集積がその原因と推測さ

れた。現在、新たな遅延局所療法臨床試験を準備し、高リスク症例や再発例に対する治療法の開発試験も模索している。一方、低・中間リスク群に対しては安全かつ有効な治療法の確立を目的に image defined risk factor (IDRF) の概念を導入し、臨床試験 (研究) を準備している。さらに網羅的ゲノムパターンおよび ALK 遺伝子異常を含めたリスク診断の可能性を示すとともに、小児がん医療の集約化、高度専門化ならびに均てん化の実現性を評価する目的でアンケート調査を実施し、稀少小児がんを対象とする臨床試験の疫学的方法論の検討も行った。

F. 健康危険情報

高リスク群臨床試験における有害事象は、効果安全性評価委員会等の調査によりいずれも高リスク群を対象とする臨床試験において予期される範囲内の有害事象ならびに発生割合と判断され、本報告書に記載すべき健康危険情報に該当するものではない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeda H: Nephroblastoma. Encyclopedia of Cancer (ed. Schwab M), Springer-Verlag, Berlin, pp2040-2043, 2008
- 2) 池田 均: 小児科医が見逃したくない外科系疾患: 腹部固形腫瘍. 小児科診療 71:669-674, 2008
- 3) 池田 均: 小児がん登録システムの現状と展望. 小児看護 31:1474-1479, 2008
- 4) 池田 均: 18 ヶ月マスキングの問題点. 小児外科 40:1079-1082, 2008
- 5) 池田 均: 神経芽腫 (神経芽細胞腫). 家庭の医学 (第六版), 保健同人社, 東京, pp 864-866, 2008

2. 学会発表

- 1) 池田 均:神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療の開発研究. 平成19年度厚生労働科学研究がん臨床研究成果発表会(研究者向け), 2008. 1. 22-23, 東京
- 2) Nakamura Y, Ohira M, Takenobu H, Fujimoto S, Ikeda H, Kaneko M, Kamijo T, Nakagawara A. Molecular diagnosis of neuroblastoma: The nationwide on-line report system in Japan. *Advances in Neuroblastoma Research* 2008, May 21-24, 2008, Chiba
- 3) 池田 均:神経芽腫の臨床研究. 厚生労働科学研究がん臨床研究事業池田班・藤本班・堀部班・牧本班合同班会議, 合同シンポジウム「小児がん臨床研究体制の整備に向けた取り組み」, 2008. 6. 15, 名古屋
- 4) 藤野順子, 畑中政博, 鈴木 信, 田原和典, 石丸由紀, 池田 均:胎児エコーで発見された両側副腎原発 stage 4S 神経芽腫の1例. 第43回日本小児外科学会関東甲信越地方会, 2008. 10. 25, 横浜
- 5) 池田 均:神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療の開発研究. 平成20年度厚生労働科学研究がん臨床研究成果発表会(研究者向け), 2009. 1. 21-22, 東京
- 6) 七野浩之, 麦島秀雄, 菊地 陽, 細井 創, 土屋 滋, 浅見恵子, 小阪嘉之, 福島 敬, 牧本 敦, 瀧本哲也, 中川温子, 正木英一, 中川原章, 池田 均, 金子道夫:進行神経芽腫に対する遅延局所療法について. 第12回神経芽腫研究会, 2009. 3. 14, 東京
3. その他
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし

第1回コアメンバー会議

日時：平成20年5月2日（金）、18時～20時

場所：スペース TOKU B1 会議室C

東京都中央区八重洲 2-6-21 三徳八重洲ビルB1

議題：「神経芽腫の治療研究・基礎研究と班会議運営について」

1. 高リスク群臨床試験
2. 低・中間リスク群臨床試験（研究）
3. 検体研究
4. その他
 - 1) 合同班会議の呼びかけに対して
 - 2) データセンターの件
 - 3) Thio-tepa 供給停止の件
 - 4) 適応外医薬品調査の件

第1回班会議

日時：平成20年7月20日（日）

場所：青海フロンティアビル

東京都江東区青海 2-43 青海フロンティアビル2階

議題：各研究プロジェクトの進捗状況ならびに今後の展開について

会議：

9時～11時 分科会

1. 「高リスク臨床試験」→JNBSG 化学療法委員会
2. 「低・中間リスク臨床試験」→JNBSG プロトコール検討委員会
(低リスク・中間リスク神経芽腫プロトコール作業部会)
3. 「新規リスク診断の開発研究」(中川原・大喜多・藤本・浜崎)
4. 「医療体制」(河野・小川・川上)

11時～14時 全体会議

各プロジェクトからの報告ならびに討議

ALK 遺伝子プロジェクト打ち合せ会

日時：平成 20 年 12 月 5 日（金）、18 時～20 時

場所：八重洲ホール

東京都中央区日本橋 3-4-13 新第一ビル

内容：ALK 遺伝子プロジェクトについて

第 2 回班会議

日時：平成 21 年 1 月 23 日（金）、17 時～20 時

場所：スペース TOKU 会議室 BC

東京都中央区八重洲 2-6-21 三徳八重洲ビル B1

議題：

1. 新研究協力者紹介
2. 第 1 回班会議・議事録の確認
3. ALK 遺伝子研究打ち合せ会の報告
4. 研究・プロジェクトの進捗状況
 - 1) 高リスク臨床試験
 - ・標準治療臨床試験の進捗状況（熊谷）
 - ・遅延局所療法臨床試験の現状（治療継続例の経過報告等）（七野）
 - ・新たな高リスク臨床試験（原）
 - 2) 低・中間リスク臨床試験（家原）
 - 3) 新規リスク診断の開発研究（中川原・滝田）
 - 4) 医療体制（アンケート調査報告）（小川）
 - 5) 臨床試験方法論および QOL 評価法開発研究（高橋）
5. 新データセンター準備状況ならびに臨床試験非参加症例の登録研究（瀧本）
6. その他
 - 1) 研究成果発表会（研究者向け）
 - 2) 研究成果発表会（一般向け）開催について
 - 3) 平成 21 年度の継続申請について

研究成果発表会 [一般向け]

期日:平成 21 年 2 月 21 日 (土)

会場:堺市総合福祉会館

大阪府堺市堺区南瓦町 2-1

第 1 部:講演・発言 (13 時~15 時 40 分)

1. 「代表的な小児がん・神経芽腫の治療成績向上のために」
筑波大学大学院人間総合科学研究科 小児外科教授 金子道夫
2. 「日本における小児白血病・リンパ腫の治療」
大阪市立総合医療センター 副院長・小児血液腫瘍科 原 純一
3. 「全身に発生する小児がんの治療戦略:スペシャリストの共同作業」
京都府立医科大学大学院医学研究科 小児発達医学教授 細井 創
4. 「子どもたちの健やかな成長を願って:フォローアップ体制の整備」
国立成育医療センター研究所 副所長 藤本純一郎
5. 「日本小児がん学会の取り組み」
広島大学病院 小児外科教授・日本小児がん学会理事長 檜山英三
6. 「小児がんのトータルケア」
大阪府立母子保健総合医療センター 病院長・血液腫瘍科 河 敬世
7. 「小児がん経験者の立場から」
小川真希
8. 「小児がん患児の家族として」
吉田直美

第 2 部:パネルディスカッション (15 時 50 分~17 時)

総合司会 獨協医科大学越谷病院小児外科 池田 均

日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)

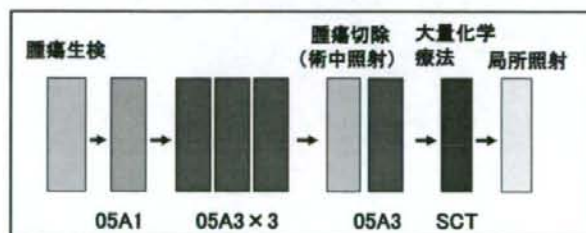


JNBSG
Japan Neuroblastoma Study Group

全国115施設
(2009年1月現在)

「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相臨床試験」

- 目的: 寛解導入化学療法、外科療法、造血幹細胞移植、放射線療法を組み合わせた治療法の有効性と安全性を評価し、高リスクに対する標準治療の確立を図る



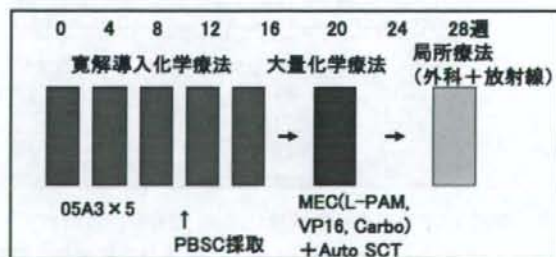
「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験」

- 症例適格基準・治療開始基準の厳格化
- 化学療法の減量：腎機能低下・高度骨髄抑制の防止
CDDPを125→100 mg/m²、コース数6→5
特に第1コースの減量
- 放射線療法を大量化学療法後に行い、化学療法の遅延を防止
- 外科療法・放射線療法のガイドライン化
- 造血幹細胞移植レジメンの統一



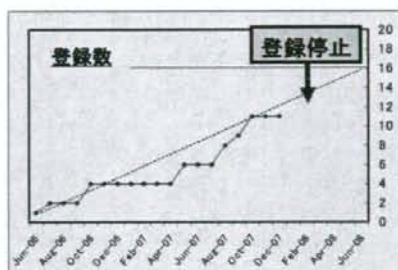
「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画 (遅延局所療法 delayed local treatment) の早期第Ⅱ相臨床試験」

- 目的: 外科・放射線療法による化学療法の中断、遅延を回避するため、局所療法を超大量化学療法後に遅延させる治療の実施可能性、有効性、安全性を評価する



「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」

- 局所療法による化学療法の中断・遅延を回避し、治療成績の改善を期待
- 実施可能性を確認し 第Ⅲ相試験へ移行



- ↓
- 6例/11例がPDまたは治療中死亡により治療中止 → 登録停止(2008.2)

遅延局所療法試験における中止例多発の検討

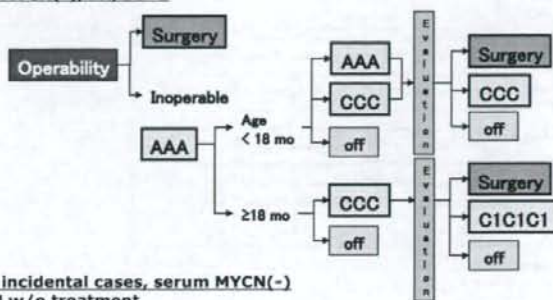
- 治療中死亡2例(寛解導入、HDC中)：効果・安全性評価委員会
- 生物学的特性の解析：複数の予後不良因子

JNBSG-09c	8002	8003	8005	7002	7007	7010
中止理由	PD	DOC	PD	DOC	PD	PD
中止時期	4コース後	1コース中	HDC後	HDC中	2コース後	3コース後
生存/死亡	死亡	死亡	生存	死亡	生存	生存
月齢(登録時)	32	19	21	22	13	14
病期	4	4	4	4	4	4
原発部位	右側腎	右側腎	後腹膜	後腹膜	左側腎	右側腎
Histology	UF	UF	UF?	UF	F	UF
Array CGH genomic group	GGP3a	GGP1a	GGP3a	GGP3a	GOP2a	GG5a or GOP4a
Mic-Chip	0.999	0.027	0.399	0.153	NE	NE
MYCN southern	1	15b	0.8	1.1	0.7	15
MYCN FISH	S	A	S	S	S	A
11q-	+		+	+	+	
17q-	+	+	+	+	+	+

- JNBSG：予後不良例の集積が原因、登録再開は行わず
プロトコルの問題(-) → 新たな遅延局所療法の臨床試験の検討

低リスク群の治療研究

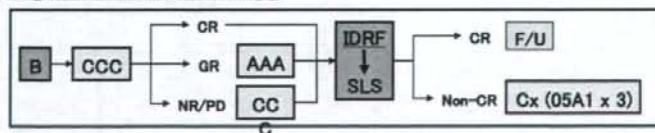
- Stage 1, 2A, 2B, any age
- Stage 3, <12mo, MYCN(-)
- Stage 4s, MYCN(-), FH, DI>1



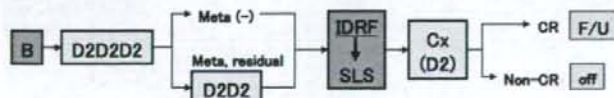
- Low risk, incidental cases, serum MYCN(-)
→ F/U w/o treatment

中間リスク群の治療研究

- Stage 3, ≥12mo, FH, MYCN(-)
- Stage 3, 12-18mo, UF, MYCN(-)



- Stage 4, <12mo, MYCN(-)
- Stage 4, 12-18mo, DI >1, MYCN(-)
- Stage 4S, UF or DI=1



B, biopsy; IDRF, image defined risk factors; SLS, second look surgery