

200925031A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 均

平成22(2010)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) 会議一覧

研究成果発表会 (一般向け) プログラム・抄録集

平成21年度がん臨床研究成果発表会スライド

### II. 分担研究報告

1. 神経芽腫新規リスク診断の開発研究	-----	41
---------------------	-------	----

中川原 章

2. 標準的治療の確立	-----	45
-------------	-------	----

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6版)

参加施設・協力施設・個人会員一覧

運営委員会構成員

各種委員会名簿

第5回総会および研究会のプログラム、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 について	-----	78
---	-------	----

表島 秀雄

4. 放射線治療の確立に関する研究	-----	94
-------------------	-------	----

正木 英一

5. 神経芽腫におけるチロシンキナーゼ(ALK、EGFR、MET)とDCCの発現と 臨床像	-----	100
林 泰秀		
6. 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	-----	107
藤本 純一郎		
(資料) 余剰検体の分譲に係る手順書Ver1		
7. 高リスク群における造血幹細胞移植に関する臨床試験	-----	111
原 純一		
8. 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	-----	114
河野 嘉文		
9. 低リスク群の標準的治療のための臨床試験	-----	122
菊田 敦		
10. 高リスク群の標準的治療のための臨床試験	-----	124
熊谷 昌明		
(資料) 図1：治療スケジュール		
11. 臨床試験データマネジメント	-----	128
瀧本 哲也		
12. 中間リスク標準的治療確立のための臨床試験	-----	132
菊地 陽		
13. 小児がん診療体制の整備に関する研究	-----	133
小川 淳		
(資料) 小児がん診療施設現状調査のアンケート報告書		
14. 進行神経芽腫自家移植後再発症例に対する2回目造血細胞移植	-----	182
松本 公一		
15. 神経芽腫に対する標準的外科療法の確立	-----	185
(低・中間リスク群の局所手術におけるImaged Dified Risk Factorの導入)		
(高リスク群に対する局所遅延療法における外科療法ガイドラインの確立)		
田尻 達郎		

16. 高リスク群に対する新規治療開発のための臨床試験	-----	190
「予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間強度を上げ局所療法を遅延 させる治療の早期第II相臨床試験」について		
七野 浩之		
17. 低・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験	-----	205
家原 知子		
18. 希少疾患臨床試験における中間解析に関する研究	-----	209
高橋 秀人		
19. 臨床試験デザインおよびデータマネジメント・再発例 の治療	-----	213
牧本 敦		
(資料)表 本研究でレビューした症例		
20. 高感度解析法による神経芽腫の予後予測因子としての <i>trkA</i> 発現に 関する研究	-----	217
菱木 知郎		
21. 組織学的リスク診断	-----	220
大喜多 肇		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	223
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	227

# 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二つの臨床試験を実施した。「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)は、2009 年 2 月 28 日、登録症例 50 例をもって症例登録を終了した。2010 年 1 月現在、追跡期間 11 カ月～33 カ月(中央値、19 カ月)で、生存 39 例(うち無増悪生存 29 例)、死亡 11 例(うち治療関連死 3 例)である。

「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」(2006 年 6 月 1 例目登録、予定期間 2 年)では 2009 年 10 月、最終登録例の観察期間を終了し、データ収集による解析作業をすすめた。次期の新たな遅延局所療法の臨床試験として、「予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間強度を上げ局所療法を遅延させる治療の早期第 II 相臨床試験」を準備した。

低・中間リスクに対する臨床試験として、「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」と、「IDRF(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」を準備した。いずれも治療合併症を極力回避し、安全かつ有効な治療法を開発し、標準的治療を確立することを目的としている。

基礎的研究として、アレイ CGH 法を用いた新規リスク分類の有用性に関する後方視的検証作業を行い、ALK 遺伝子異常についても解析を行った。また臨床試験の参加例だけでなく、不参加の症例についても中央診断、フォローアップ、余剰腫瘍検体の保存、二次利用が可能になるよう、「臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究」を 2009 年 6 月から開始した。

小児がん医療体制の整備については、昨年度に実施したアンケート調査を引き続き解析した。小児病院を中心とする施設要件の充足度の高い一部の施設が比較的多数の診療を行い、新規症例の約半数がこれらの施設で治療されている事実を明らかにした。またこのような施設は都市部に偏在することも明らかになった。さらに小児がん専門施設の規模と必要数の推定根拠とするため、必要病床数の試算を行い、20 歳未満人口 10 万人あたりの小児がん必要病床数は 8 床と算出した。

希少小児がんを対象とする臨床試験における疫学的方法論についても検討を行い、新たな臨床試験、臨床研究の研究計画書の作成に関与した。

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	牧本 敦	国立がんセンター中央病院 小児科・医長
中川原 章	千葉県立がんセンター・センター長	菱木知郎 千葉大学小児外科・講師
金子道夫	筑波大学小児外科・教授	大喜多 肇 国立成育医療センター研究所発生分化研究部・室長
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	
林 泰秀	群馬県立小児医療センター・院長	
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	福島県立医科大学臨床腫瘍センター小児腫瘍部門・教授	
熊谷昌明	国立成育医療センター血液科・医長	
瀧本哲也	国立成育医療センター研究所RI管理室・室長	
菊地 陽	東京大学小児医学講座・准教授	
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小児発達医学・講師	
高橋秀人	筑波大学大学院人間総合科学研究科・准教授	

## A. 研究目的

本研究班の2009年度の研究目的は以下の3項目である。

1. リスク別標準治療の確立
2. 革新的診断・治療法の開発
3. JNBSG を基盤とした小児がん全般の治療・研究体制の整備

(研究の必要性)

わが国における神経芽腫の治療成績はここ20年間に大きく進歩し、低、中間、高リスク群でそれぞれ98%以上、50-60%、30-40%の5年生存率が得られている<sup>1-3)</sup>。しかし症例の約半数を占める高リスク群では治療成績は未だ不良で、中間リスク群においても合併症を回避する安全かつ有効な標準治療が確立されねばならない。また低リスク群では治療を極力軽減した標準治療の確立が望まれる。一方、基礎研究では新たなリスク診断の開発や、遺伝子治療、分子標的治療、個別化治療など、革新的診断・治療の開発研究が今後の飛躍的治療成績の改善に必須である。また神経芽腫や小児血液腫瘍など成人がんに比し稀少な小児がん医療においては、専門施設への集約による医療の高度化、およびその全国的均てん化が図られねばならない。

(特色・独創性)

全国的グループ研究を基盤に病理、分子生物学的解析によるリスク診断を行い、高リスク群に対してはより有効な治療開発を目指し、低・中間リスク群に対しては安全で有効な標準治療を確立する。また近年、分子生物学的解析により様々な予後因子が同定される中、

新たなマイクロアレイ CGH による網羅的ゲノムパターンや ALK 遺伝子の解析がより有効なリスク診断法となり得る可能性がある<sup>4,5)</sup>。

(現在までの研究とこれから・目標)

2008 年度は、高リスク群の二つの臨床試験を進め順調に症例登録を行ったが、遅延局所療法の臨床試験は PD および治療中の死亡例が重なり、症例登録を停止する結果になった。解析の結果、予後不良例の集積が原因と考えられ、新たな遅延局所療法の臨床試験の検討を開始した。低・中間リスク症例に対しては外科合併症を回避するための新たな概念を取り入れた臨床研究(臨床試験)の準備を進めている。またリスク診断開発研究に加え、ALK 遺伝子に関するプロジェクトを進める。小児がん医療の集約と高度専門化を推進するためのコンセンサス形成および小児がんの臨床試験の方法論、QOL 評価法等の検討も行う。

(2009 年度の重点)

1. 高リスク群臨床試験の継続、特に新たな遅延局所療法試験開始の検討
2. 低・中間リスク群臨床研究(臨床試験)の開始
3. 新規リスク診断の検討
4. 小児がん医療体制の整備
5. 小児がん臨床試験・QOL 評価法の検討

(参考文献)

- 1) Kaneko M, et al. Med Pediatr Oncol 31:1-7, 1998
- 2) Kaneko M, et al. J Pediatr Hematol Oncol 24:613-621, 2002
- 3) Ikeda H, et al. Br J Cancer 86:1110-1116, 2002
- 4) Tomioka N, et al. Oncogene 27:441-449, 2008
- 5) Chen Y, Nakagawara A, et al. Nature 455:971-974, 2008

## B. 研究方法

(研究の方法)

1. 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)における症例登録と臨床試験

JNBSG の参加施設(2009 年 1 月現在、施設数 115)における全症例をデータセンター(2009 年 4 月より国立がんセンターから国立成育医療センターへ移行)に登録し、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・分子生物学的解析を行う。登録例はリスクに応じた臨床研究(臨床試験)に参加し、各療法の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研究(臨床試験)の安全性と倫理性を保証する。

2. 高リスク臨床試験の実施

「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」を継続する。本試験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治療の有効性と安全性を評価し、高リスク群における標準治療の確立を図るものである。「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」は症例登録を停止したが、承諾の得られた症例では治療の継続と追跡調査を実施する。遅延局所療法は局所の外科・放射線療法を寛解導入および超大量化学療法後に行い、局所療法による化学療法の中絶、遷延を回避し治療成績の改善を期待する治療戦略である。すでに個別の施設で良好な治療成績が経験されている有望な治療戦略であり、新たな遅延局所療法の臨床試験の開始に向けて準備を行う。

再発例に対する臨床研究についても引き続き検討を行う。

3. 低・中間リスクの臨床研究(臨床試験)



外科的合併症を回避するための画像判定法 (image defined risk factor, IDRF) を組み入れた治療プロトコルを完成させ、早急に症例登録を開始する。

#### 4. 新規リスク診断の開発と基礎研究

JNBSG 登録検体の病理診断・分子生物学的解析を行い、マイクロアレイ CGH を含む各種分子生物学的マーカーによるリスク診断の有用性を検討する。また新たに注目されている ALK 遺伝子の臨床的有用性に関するプロジェクトを開始する。遺伝子治療、分子標的治療等の開発研究とその TR の可能性を模索する。

#### 5. 小児がん医療体制の整備

実施したアンケート調査をもとに神経芽腫を中心とする小児がん医療の集約、高度専門化、均てん化に関するコンセンサス形成を図る。随時、他の小児がん研究グループ、小児がん関連学会等との連携を図り、全国規模の小児がん医療体制の整備に寄与する。

#### 6. 臨床試験の検討

稀少小児がんを対象とした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引き続き検討を行う。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。

(2009 年度の実施計画)

下記研究を重点的に行う。

1. 高リスク臨床試験の継続、新たな遅延局所療法試験の開始
2. 低・中間リスク臨床試験の開始
3. 新規リスク診断の検討
4. 医療体制に関する検討
5. 小児がん臨床試験の方法論と QOL 評価法の検討

(研究体制と分担)

研究体制と分担については、原則、以下のごとくとした。

1. 研究の統括 (池田)

#### 2. 標準治療の確立・新規治療法の開発

高リスク臨床試験 (熊谷・七野・原・松本・金子)

低・中間リスク臨床試験 (家原・菊田・菊地・金子)

化学療法 of 確立 (麦島)

外科療法 of 確立 (田尻・菱木)

放射線療法 of 確立 (正木)

#### 3. 新規リスク診断の開発と基礎研究

遺伝子解析 (中川原・林)

病理組織診断 (大喜多・藤本)

#### 4. 医療体制 (河野・小川・藤本)

#### 5. 臨床試験

デザイン・データマネジメント (滝本・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研究、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実施し、また参加する各診療施設における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、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)

2009 年度はコアメンバー会議と班会議をそれぞれ 1 回、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. 高リスク臨床試験の実施

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二つの臨床試験を実施した。「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) は、これまでの本邦の治療が臨床試験体制の整わない状況で実施されていたため、治療毒性の評価、治療遂行度、治療効果の評価等が不十分であったと考えられることから、これまでの臨床経験から提起された化学療法、放射線照射、手術等の問題点を修正した治療レジメンを作成し、整備された臨床試験体制下でその効果と毒性を評価し、高リスク群に対する標準的治療を確立することを目的に実施された。

本臨床試験は、JNBSG 参加施設のうち試験に参加を表明した 64 施設で 2007 年 3 月 1 日から臨床試験症例登録を開始したが、その後新規参加した施設を含めて倫理審査が終了した 57 施設により試験が実施され、2009 年 2 月 28 日、登録症例 50 例をもって症例登録を終了した。

2010 年 1 月現在、プロトコル治療を終了した症例が 26 例、一方、プロトコル治療を終了しなかった症例は治療中の増悪 3 例、死亡 3 例、プロトコルからの離脱 18 例の計 24 例である。転帰は追跡期間 11 カ月～33 カ月 (中央値、19 カ月) で、生存 39 例 (うち無増悪生存 29 例)、死亡 11 例 (うち治療関連死 3 例) である。

尚、大量化学療法 (MEC 療法) において L-PAM の減量規定をもうけ (2008 年 6 月)、また治療関連死がいずれも大量化学療法 (MEC 療法)

後であったことから、検討の結果、L-PAM を先行投与する形に MEC 療法のレジメンの改定 (2009 年 4 月) が行われ、後者の後は重篤な合併症を経験していない。

「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、予定期間 2 年) では 2009 年 10 月、最終登録例の観察期間を終了し、データ収集による解析作業をすすめた。本臨床試験では寛解導入化学療法中に PD へ移行する症例が集積したため症例登録を停止したが (2008 年 2 月)、同一の寛解導入レジメンを使用する標準的治療の臨床試験 (上記) の結果の検討等により、治療プロトコル自体の安全性には問題がないと判断し、新規の遅延局所療法の臨床試験を第 II 相試験として組み直すこととした。

新たな遅延局所療法の臨床試験は、「予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間強度を上げ局所療法を遅延させる治療の早期第 II 相臨床試験」として準備した。本臨床試験は、化学療法や外科療法、放射線療法の治療内容は変更せず、局所療法を治療の最後に遅延させて行う事により、術前化学療法としての寛解導入化学療法+大量化学療法の治療強度を保ち、治療全体の有効性を高める事ができるという仮説を検証するための第 II 相試験である。本臨床試験における大量化学療法については、やはり改定後の MEC 療法を用いる。また、有効性の primary endpoint は 3 年無増悪生存割合とし、3 年全生存割合も算出する。Secondary endpoint は外科療法前における奏効割合とした。一方、安全性の endpoint として有害事象発生割合を設定し、これは化学療法のコース毎に評価を行う。さらに予定登録数は 3 年間で 60 例から 90 例とし、登録

期間3年、観察期間3年で、総研究期間を6年と考えている。

その他、新たな薬剤や大量化学療法レジメンのパイロット試験、ならびに再発神経芽腫の予後に関する後方視的調査研究を準備した。

## 2. 低・中間リスクに対する臨床試験

低リスク神経芽腫を対象とする「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」と、中間リスク神経芽腫を対象に「IDRF(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」を立案、準備し、キックオフミーティングを実施した。いずれも治療合併症を極力回避し、安全かつ有効な治療法を開発すべく実施するもので、両リスク群における標準的治療の確立を目的とした。

低リスクの治療成績は極めて良好で、その主たる治療は外科療法であるため、治療成績を損なわない外科療法の軽減と手術合併症の回避を目標とした。すなわち外科療法のリスクを画像所見から評価し、より客観的に手術適応を判断するための判定法としてIDRFの概念を導入することにした。化学療法は摘出不能例に対して用いる。低リスク症例に対してはこれまでわが国で用いられた化学療法にIDRFに基づく手術適応の判定法を用いることを推奨し、観察研究により治療成績を検討することにした。予定登録数は60例で、登録期間3年、追跡期間3年で総研究期間が6年である。Primary endpointを3年全生存割合、secondary endpointsを有害事象発生割合、手術関連合併症の発生割合、3年無増悪生存割合とした。

また胎児期や新生児期に無症状で偶然発見される神経芽腫など、自然退縮が期待される症例については、血清中の遊離DNAを用いてMYCNなどの生物学的特性を診断し無治療経

過観察とする治療法のパイロット試験も今後の臨床研究として視野に入れている。

中間リスクについては、従来、わが国で用いられてきた乳児神経芽腫の治療レジメンを基本骨格とし、一部、治療強度を増強させたレジメンを採用することにした。低リスクと同様、手術適応ならびに時期の決定にはIDRFを用いる。JNBSG施設84施設を対象とした調査結果から、中間リスクの限局例が年間10例、遠隔転移を有する例が年間6例程度の症例を集積することが可能と考えられるため、中間リスク群については第II相臨床試験として、登録期間5年で予定登録数を73例と設定した。観察期間は3年とし、総研究期間を8年とした。Primary endpointは3年無増悪生存割合で、secondary endpointは3年全生存割合、臨床的奏効割合および組織学的奏効割合とした。

## 3. 新規リスク診断の開発とTRの模索・推進

2009年4月より、データセンターを国立成育医療センターへ移行した。同センターにおいてJNBSG登録から中央診断、臨床研究登録へと続く手順を確立し、研究計画書や必要書式を作成し整備した。すなわち、「臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究」を2009年6月から開始した。これにより臨床試験への参加例だけではなく、不参加の症例についても中央診断、フォローアップデータを含む臨床情報が収集され、中央診断後の余剰腫瘍検体の保存を行うシステムが確立した。

第一検体センター(千葉県がんセンター)においては、アレイCGH法を用いた新たなリスク分類について、343例を対象としてその有用性を確認すべく検証を行った。同時にALK遺伝子異常の解析を行い、21例(6.1%)に異常を見出した。16例が点突然変異、5例が増幅の異常であった。ALK遺伝子異常の有無は予後因子としての有用性は乏しいものの、

ALK 阻害薬に対する感受性の有無の判定に有用と考えられ、今後の標的治療の可能性が期待される。

#### 4. 小児がん医療体制の整備

小児がん医療体制の整備により、患者と医療者の双方にとってより適切な小児がん医療をどのように提供することができるかを明らかにすべく、昨年度に実施したアンケート調査を引き続き解析した。アンケートは、280施設に送付し、164施設(58.6%)から回答が得られ、うち過去3年間に新規の患者が確認された123施設を解析対象とした。これらの施設の年間固形腫瘍新患者数は5人未満が68施設(55.3%)、5人以上10人未満が34施設(27.6%)、10人以上が19施設(15.4%)であった。1年間の新患者数が5人以下の施設は一般病院に多く、10人以上の施設は小児病院に多い傾向を認め、特に後者の施設で新規症例の47%の診療にあたっていることから、昨年度の研究報告書に述べたごとく、小児病院を中心に一部の施設に症例の集中が始まっていることが示唆された。

一方、施設要件の充足度を点数化した結果、1年間の新患者数が10人以上の施設は高得点を有し、5人以下の施設は低得点である傾向が窺えた。また点数の高い施設は都市部に偏在し、北海道、北陸、中国、四国などの地域では高点数の施設が確認されなかった。

小児がん専門施設の規模と必要数の推定根拠とするため、新潟県をモデルに必要病床数の試算を行った。過去5年間の患者数、延べ入院日数の調査結果から、20歳未満人口10万人あたりの必要病床数は8床と算出された。

#### 5. 臨床試験の検討

希少小児がんを対象とする臨床試験における疫学的方法論を検討するとともに、新たな臨床試験、臨床研究の立案から研究計画書の作成において統計学的検討に関与した。

#### D. 考察

治療成績の向上が強く望まれる神経芽腫の治療・研究体制の整備を目的に、2006年、全国規模の日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)が発足した。JNBSGは全神経芽腫を対象にリスク別の標準治療を確立し、新規の治療戦略を開発するための臨床試験を実施し、また新規診断・治療の開発研究やトランスレーショナル・リサーチ(TR)を推進するための基盤である。症例を登録し、中央病理・分子生物学的診断を実施し、治療の質の管理、患者由来検体の保存・利用、臨床試験の効果・安全性評価、倫理審査等を行っている。

本研究班では2007年以後、JNBSGの組織整備と機能の充実に図り、高リスク群を対象とする二つの試験を実施した。「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」はすでに症例登録を終了し、現在、観察期間に入っている。試験中、大量化学療法後の治療関連死を経験したことから、その原因が大量化学療法(MEC療法)に起因する微小血管障害、高サイトカイン血症であると判断し、諸外国のMEC療法について検討した後、L-PAMの投与時期を早めるレジメンに変更しMEC療法の改定を行った(2009年4月)。以後、大量化学療法に関連するは重篤な合併症を経験していない。

他方、「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(局所遅延療法 delayed local treatment)の早期第II相臨床試験」では、PDと治療関連死亡例の集積により症例登録が中止となった。しかし、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、プロトコール自体の問題はないものと判断された。また症例の病理学的および分子生物学的な解析から、死亡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。したがって新たな遅延局所療法のための臨床試験として、「予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間強度を上げ局所療法を遅延させる治療の早期第 II 相臨床試験」を準備した。本臨床試験はわが国における高リスク神経芽腫の次期臨床試験として位置づけられている。

低・中間リスク群では安全かつ有効な治療法の確立を目的に、外科合併症を回避するための画像判定法 (image defined risk factor, IDRF) を組み入れた治療プロトコールを作成した。低リスク群では観察研究として、また中間リスク群においては臨床試験として実施することになっている。また、自然退縮の見込まれる極めて低リスクの症例を対象に、血清中の遊離腫瘍 DNA を用いて生物学的リスク診断を試み、これをもとに無治療経過観察することの安全性を検証するパイロット試験が計画されており、これも極めて重要な臨床研究になることが期待される。

基礎研究の領域では検体の中央病理診断ならびに分子生物学的解析を行い、臨床試験参加例に加え、臨床試験に不参加の症例についても登録、中央診断、検体保存、二次利用等が可能になるよう、「臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究」を開始した。一方、マイクロアレイ CGH など分子生物学的マーカーによる新規リスク診断の有用性を検討するとともに、ALK 遺伝子変異に関するプロジェクトを進めた。特に後者に関しては ALK 遺伝子異常が神経芽腫の予後との関連が乏しいことを明らかにした。ALK 阻害薬の臨床応用の可能性、あるいは ALK 阻害薬に対する感受性判定の可能性等に関しては今後の検討課題である。

小児がん医療体制に関する検討は、本研究の大きなテーマの一つであった。アンケート調査の結果をもとに小児がん医療の集約、高

度専門化、均てん化に関するコンセンサス形成を図るべく検討を進めた。

アンケート調査の結果から、わが国ではすでに一部の小児病院を中心に症例の集約化がすすんでいること、また施設要件の充足度の高い施設が都市部を中心に存在することが明らかになった。しかしながら他方でそのような施設のない地域もあり、希少な小児がんの治療、研究体制をどのように形成していくかについてはさらなる検討が必要である。学会を中心とした専門医制度、および小児がん治療専門施設の認定等が医療体制の整備に必要不可欠であり、そのような制度が確立した後に初めて医療の集約化、高度専門化ならびに全国的均てん化の検討が本格的になるものと思われる。本研究において実施された必要病床数の試算がその際の一つの参考資料になることを期待する。

稀少疾患 (小児がん) を対象としたグループ研究やその効率的な臨床試験の方法論については引き続き、検討を行った。特に低・中間リスク群を対象とした臨床研究の計画においては、稀少疾患における臨床試験の方法論の検討事項を反映する形で研究計画書が作成された。

## E. 結論

神経芽腫は年間 150~200 例の新規発症がある。うち半数の高リスクや、また再発例では高度の治療技術を要し、低・中間リスクでも的確なリスク診断と専門的知識による良好な治療成績と合併症の回避が求められる。一方、JNBSG の参加施設は全国で 120 以上を数え、したがって個々の施設における治療経験は限定的である。これまで全国的グループ研究により治療成績の向上が図られ一定の効果を果たしたが、未だに治療や成績が個々の施設や医療者に依存する事実のあることも否定できず、よってわが国から新たなエビデンスを発

信し、これを患者に治療の選択肢として提示するまでには至っていない。

2006年以降、JNBSGによるリスク別標準治療の確立と新規治療法の開発研究、新たなリスク診断の開発研究等が進められてきた。これらの研究により効果的かつ安全な標準治療が確立し、特に難治の高リスクや再発例に対する新たな治療技術が開発されれば、神経芽腫患者の予後とQOLの改善に大きく貢献するものである。

一方、そのような標準治療が的確に実施され、高度専門的な治療技術が確保されるためには全国レベルでの医療集約化が必須であり、これは同時に効率的な臨床研究や臨床試験の実施、小児がん登録、フォローアップ体制の整備とも連動する。全国的な治療・研究体制の整備は患者や家族も強く望むところであり、関連する学会等でもコンセンサスを得られるものである。

## 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) 池田 均：神経芽腫. 小児がん看護、へるす出版、pp116-122, 2009
- 2) 池田 均：腎芽腫（ウィルムス腫瘍）. 小児がん看護、へるす出版、pp122-126, 2009
- 3) 池田 均：小児肝がん（肝芽腫、肝細胞がん）. 小児がん看護、へるす出版、pp126-129, 2009
- 4) 池田 均：横紋筋肉腫. 小児がん看護、へるす出版、pp129-133, 2009

5) 池田 均：胚細胞性腫瘍. 小児がん看護、へるす出版、pp133-138, 2009

6) Kaneko M, et al. Prolonged low-dose administration of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib enhances the antitumor activity of irinotecan against neuroblastoma xenografts. *Cancer Sci* 100:2193-2201, 2009

7) Monclair T, Kaneko M, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG task force report. *J Clin Oncol* 27:298-303, 2009

8) Cohn SL, Iehara T, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J Clin Oncol* 27:289-297, 2009

## 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21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）、2010.2.5、東京

## 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

#### 3. その他

該当なし



### 第1回コアメンバー会議

日時：平成21年5月23日（土）、午前10時～12時

場所：東京八重洲ホール101号室

東京都中央区日本橋3丁目4番13号

議題：

1. 班研究（最終年度）の研究計画について
  - 1) 高リスク臨床試験（敬称略：熊谷、七野）
  - 2) 低・中間リスク臨床試験（家原）
  - 3) 新規リスク診断開発研究ならびに付随研究（中川原）
  - 4) 医療体制（小川）
  - 5) 臨床試験データセンター（瀧本）
  - 6) 疫学的方法論（高橋）
2. ピラルビシンの保険適応外使用について
3. その他
  - 1) 研究成果発表会（日本対がん協会）応募について

### 第1回班会議

日時：平成21年12月19日（土）：10時～13時

場所：東京八重洲ホール902号室

東京都中央区日本橋3-4-13

議題：

1. 各研究・プロジェクトのまとめ報告
  - 1) 高リスク臨床試験
    - 標準治療臨床試験（熊谷先生）
    - 遅延局所療法臨床試験と新たな臨床試験（七野先生）
    - 新たな高リスク臨床試験（原先生）
  - 2) 低・中間リスク臨床試験（家原先生、田尻先生）
  - 3) 神経芽腫登録研究（瀧本先生）
  - 4) 新規リスク診断の開発研究およびALK付随研究（中川原先生、滝田先生）
  - 5) 医療体制（アンケート調査結果と提言）（小川先生、河野先生）
  - 6) 臨床試験の統計学的方法論（高橋先生）
2. 平成22年度の新規（第2期）申請について
3. 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

平成21年度厚生労働科学研究[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

# 研究成果発表会[一般向け] プログラム・抄録集

小児がんと闘う子どもたちのために  
～神経芽腫の治療開発研究と日本の小児がん医療のこれから～



期日：平成22年2月13日（土）  
会場：国立成育医療センター研究所セミナー室

平成21年度 厚生労働科学研究[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  
(研究代表者 獨協医科大学越谷病院・小児外科 池田 均)

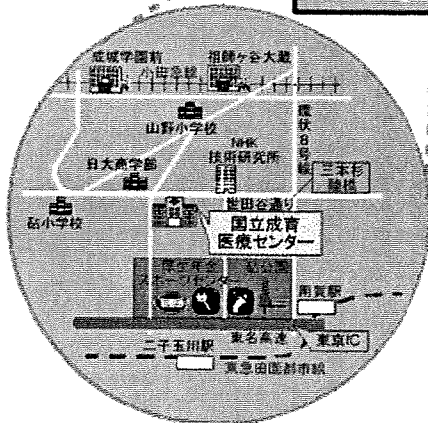
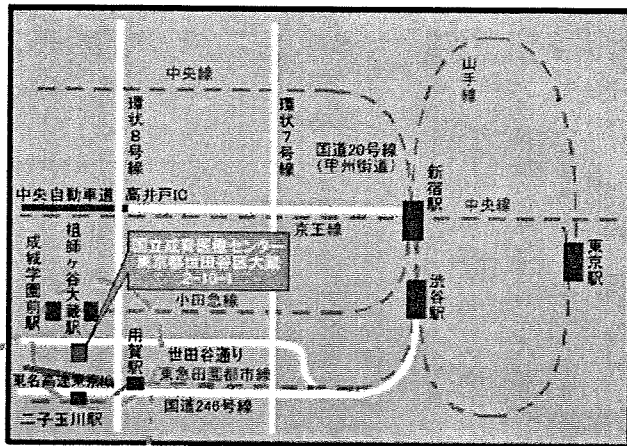
## 研究成果発表会[一般向け]

期日:平成22年2月13日(土)

会場:国立成育医療センター研究所 セミナー室

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL 03-3416-0181 FAX 03-3416-2222



小田急線からバスで当センターにお越しになる場合は、  
成城学園前駅よりご乗車下さい。  
(祖師ヶ谷大蔵駅から当センターへのバスはございません。)

---

## 共催・後援

---

### 共催

財団法人 日本対がん協会  
財団法人 がんの子供を守る会

### 後援

日本小児科学会  
日本小児がん学会  
日本小児血液学会  
日本小児外科学会

### 事務局

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50  
獨協医科大学越谷病院 小児外科  
TEL 048-965-8594 FAX 048-965-1134  
E-mail seika@dokkyomed.ac.jp  
担当 鈴木 信、菊地留衣子

---

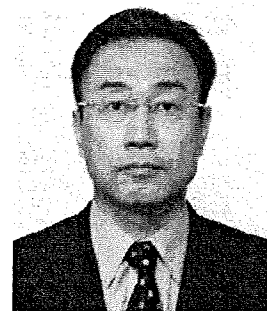
# 研究成果発表会の開催に際して

～小児がんの臨床試験、および医療体制の現状とこれから～

---

平成21年度 厚生労働科学研究[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 研究代表者

池田 均 (獨協医科大学越谷病院 小児外科)



本研究成果発表会（一般向け）は、神経芽腫を対象とする厚生労働科学研究がん臨床研究事業研究班の研究成果を皆様にご理解いただき、小児がん医療のこれからのとともに考える機会とすることが目的です。

第一部では、研究班が臨床試験とよばれる手法を用いながら、より良い治療法の開発研究を行っている実状をご説明いたします。実際の臨床試験についてこれを担当している熊谷先生、七野先生、家原先生に、どのような目的で、どのような試験が行われ、どのようにより良い治療法の開発が行われるのかを具体的にお話ししていただきます。また、神経芽腫では腫瘍の性質により悪性度（リスク）を分類して治療の選択が行われますので、神経芽腫の悪性度がどのように調べられるのか、特に神経芽腫の遺伝子異常がどのように解析され、悪性度の分類に用いられるのか、この点について上條先生にお話ししていただきます。また臨床試験そのものについては高橋先生、瀧本先生に解りやすく解説をしていただきます。

一方、小児がんの治療成績を向上させるには、専門医や治療専門施設の存在が不可欠です。小児がんの発生実態を把握する登録や、長期にわたり患者さんやご家族を支援するサポート体制も整える必要があります。このような小児がん医療の基盤ともいべき体制について、小川先生にその実状をご説明いただき、望まれる将来像についても提言していただきます。もちろんこのような医療の体制については医療を受ける側の視点が大変、重要となりますので、ご家族代表の笠井さんから率直なご意見をいただきます。

第二部では、以上の講演・発言を踏まえ参加者全員と会場の皆様からの忌憚のないご発言をいただき、意見交換を行います。小児がん医療を行う側と受ける側がともに考え、明日の小児がん医療を作りあげること、これが私たち研究班に関わるもの全ての共通の願いと信じております。今回で3回目の研究成果発表会ですが、より実りある発表会となるようどうぞご協力をよろしく願いいたします。

---

---

# プログラム

---

---

13:00

開会挨拶

池田 均

---

13:00 - 15:50

第一部 講演・発言

各20分

---

1. 高リスク神経芽腫の標準治療

国立成育医療センター 固形腫瘍科医長 熊谷 昌明

2. 高リスク神経芽腫の克服に向けて

日本大学小児科学系 小児科学分野助教 七野 浩之

3. 低・中間リスク神経芽腫の標準治療とその研究

京都府立医科大学大学院医学研究科 小児発達医学講師 家原 知子

4. 神経芽腫の遺伝子異常とリスク診断

千葉県がんセンター研究局 発がん制御研究部部長 上條 岳彦

---

休憩

10分間

---

5. 臨床試験ってなんですか？

筑波大学大学院人間総合科学研究科(医学)

筑波大学次世代医療研究開発・教育統合(CREIL)センター 生物統計室 高橋 秀人

6. 小児がんの臨床試験

国立成育医療センター研究所 RI管理室室長 瀧本 哲也