

2009-250315

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19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 池田 均

平成22(2010)年4月

目 次

I. 総合研究報告

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1 会議一覧

資料2 研究成果発表会 発表スライド

1. 平成19年度研究成果発表会
2. 平成20年度研究成果発表会
3. 平成21年度研究成果発表会

資料3 研究成果発表会（一般向け）プログラム・抄録集

1. 平成19年度研究成果発表会（一般向け） 付. 同発表会チラシ
2. 平成20年度研究成果発表会（一般向け） 付. 同発表会チラシ
3. 平成21年度研究成果発表会（一般向け） 付. 同発表会チラシ

資料4 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG) 規約・規約細則

資料5 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)

参加施設一覧・運営委員会構成・委員会名簿

資料6 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)における症例登録・

中央病理診断・分子生物学的解析

資料7 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG) 総会・研究会 プログラム・抄録集

1. 第3回（平成19年度）
2. 第4回（平成20年度）
3. 第5回（平成21年度）

資料8 「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」

（2008年6月改訂）（概要のみ）

資料9 「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」（2008年6月改訂）（概要のみ）

資料10 「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」の登録終了について（2009年1月21日）

資料11 IDRF

IDRF チェックリスト

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

資料12 「臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断による リスク判定および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究実施計画書」（概要版）

資料13 小児がん診療施設現状調査のアンケート報告書

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	249
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	253

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

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）を研究基盤として整備し、機能充実を図った。2010年3月現在、JNBSG参加施設数は111、協力施設数は7を数える。

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）では、研究計画書の改訂、大量化学療法（MEC療法）の改定等を実施し、2009年2月、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、登録期間2年）では、2008年2月、PDと治療関連死亡が集積したため症例登録を停止した。その後、治療プロトコル自体の安全性には問題がなく、予後不良因子を有する症例の集積がその原因と判断されたが、症例登録を再開せずに終了した。2009年10月、最終登録例の観察期間を終了し、現在、データ収集による解析作業がすすめられている。この結果を受け、新たな遅延局所療法の試験を次期臨床試験とすることとし、「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ている。

基礎研究として、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、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。

小児がん医療の実状を把握し、患者と医療者の双方によりよい医療体制を整備するための資料とすべく、アンケート調査を実施した。123施設からの回答を解析した結果、1年間の新患数が10人以上の施設は小児病院に多く、そのような施設で新規症例の47%の診療にあたっていることが明らかになり、一部の施設に症例が集中する傾向にあることが示唆された。さらに施設要件の充足度を点数化して評価した結果、新患数の多い施設は高得点であり、そのような施設が都市部に偏在する傾向のあることも明らかになった。また小児がん専門施設の規模と必要数の算定根拠とするため、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床と算出された。

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も関与した。

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	瀧本哲也	国立成育医療センター研究所 RI 管理室・室長
中川原 章	千葉県立がんセンター・センター長	菊地 陽 東京大学小児医学講座・准教授
林 富	東北大学小児外科・教授 (平成19年度)	小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科・部長
金子道夫	筑波大学小児外科・教授	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
麦島秀雄	日本大学小児科・教授	田尻達郎 九州大学小児外科・准教授
正木英一	国立成育医療センター放射線診療部・部長	七野浩之 日本大学小児科・助教
林 泰秀	群馬県立小児医療センター・院長	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
藤本純一郎	国立成育医療センター研究所・副所長	高橋秀人 筑波大学大学院人間総合科学研究科・准教授
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	牧本 敦 国立がんセンター中央病院小児科・医長
河野嘉文	鹿児島大学小児発達機能病態学・教授	菱木知郎 千葉大学小児外科・講師
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	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
熊谷昌明	国立成育医療センター固形腫瘍科・医長	

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 150-200 例の発生がある。従来、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、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。神経芽腫は臨床的・生物学的特性から低、中間、高のリスク群に分類され、それぞれ 98%以上、50-60%、30-40%の 5 年生存率である¹⁻³⁾。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 50%を占める高リスク群においては標準的治療の確立が緊急課題で、新規治療の開発研究と併せてこれを実施し得る全国規模の治療体制のさらなる整備・拡充が急務である。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、個別化治療やまたそのトランスレーショナル・リサーチなど、革新的診断・治療の開発研究が今後の飛躍的な治療成績の改善に必須である^{4,5)}。

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、厚生労働省科学研究費金子班により全国規模の日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)が結成された。JNBSG 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トランスレーショナル・リサーチ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 を基盤とする全ての神経芽腫を対象とした臨床研究体制が確立し、その機能整備と組織拡充が図られると同時に、小児がん関

連学会における専門医制度等の発足が相俟って実施されれば、わが国における神経芽腫の標準的治療の確立と均てん化が速やかに実現され、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。

また、病理診断や遺伝子情報にもとづいた正確なリスク分類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。そのトランスレーショナル・リサーチの推進と新たな分子標的治療などの開発研究は国民に多大な恩恵をもたらすものと期待される。

一方、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。

したがって本研究では以下の項目を目的とした。

1. 全神経芽腫を対象とする全国規模の治療研究体制である日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)の一層の整備と機能の充実を図る。
2. リスク別標準的治療の確立、特に高リスク群における新規治療戦略による治療成績の改善を図る。
3. 中間・低リスク群における合併症の軽減と標準的縮小治療の開発を図る。
4. トランスレーショナル・リサーチの推進と革新的診断・治療の開発研究、およびその成果の臨床還元を行う。
5. 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の検討を行う。
6. 希少小児がんを対象とした臨床試験の方法論の確立を検討する。

(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. 標準的治療の確立と新規治療の開発研究を実施し得る研究グループ体制の整備：

JNBSG において全国の主要な小児がん治療施設を組織、統括し、中央病理診断ならびに分子生物学的解析と、データ管理の各センターを置く。これを基盤に従来法を治療成績の明らかな治療として確保した上で、新規治療開発のための治療レジメンを臨床試験として提供する。治療症例は JNBSG データセンターに登録される。これら 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われる。中央病理診断を実施し、化学療法、外科療法、放射線療法の各委員会により治療の質の管理を行う。千葉県がんセンター、国立成育医療センター研究所に JNBSG 検体センターを置き、患者由来検体の保存、二次利用のための管理を行う。効果・安全性評価委員会では治療研究を監視し、効果・安全性に問題がある場合には速やかに治療研究を中止する。以上により安全性と治療効果の確認された標準的治療を確立する。

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」を実施する。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

有効性と安全性を検証するもので、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、高リスク群における標準治療の確立を図るものである。

高リスク群に対する新規治療戦略の試みとして、「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」により遅延局所療法の実施可能性を評価する。これは従来、比較的早期に行われてきた局所療法を寛解導入療法と超大量化学療法後に行うもので、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。本臨床試験は施設限定で行う。

その他、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。

3. 低・中間リスクの臨床研究（臨床試験）

低リスク群では局所治療を標準化して治療軽減を図り、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治療プロトコルを作成する。すなわち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ことを目標とする。

4. 患者由来検体の解析と新規リスク診断の開発ならびにトランスレーショナル・リサーチの模索

JNBSG 登録検体の中央病理診断および分子生物学的解析を行い、MYCN 増幅や DNA ploidy 等に優る新規リスク診断の開発ならびに評価を行い、トランスレーショナル・リサーチへと発展させ得る可能性を模索する。分子標的治療など、トランスレーショナル・リサーチの可能性を模索する。

5. 神経芽腫を中心とする小児がん医療の集約化、高度専門化ならびに全国的均てん化に

関し、アンケート調査および実地調査を行い、その必要性、実現可能性等の検討を行う。また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. 希少小児がんを対象とした臨床試験とその方法論の確立を目的に疫学的検討を行い、グループ研究や小児がん臨床試験の今後の在り方について指針を得る。特に小児がんを対象とする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。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。

(研究体制と分担)

研究期間を通じ、研究体制と主な分担役割は、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)
化学療法の確立 (麦島)
外科療法の確立 (林 (富)、田尻・菱木)
放射線療法の確立 (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 (泰))
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の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

2007 年度はコアメンバー会議 1 回、班会議 3 回、2008 年度はコアメンバー会議 1 回、班会議 (研究打ち合わせ会を含む) 3 回、2009 年度はコアメンバー会議と班会議をそれぞれ 1 回、開催した (資料 1)。得られた成果は研究成果発表会 (研究者向け) において発表し (資料 2)、また研究成果発表会 (一般向け) を毎年、開催し、国民に広く開示した (資料 3)。

1. 日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) の基盤整備と機能充実

JNBSG では臨床研究基盤として、その組織と機能を充実させるべく、規約の整備、新たな委員会の設置と委員会活動の活性化などに取り組んだ (資料 4)。その結果、2010 年 3 月現在、JNBSG 参加施設数は 111、協力施設数は 7 を数えている (資料 5)。JNBSG では症例をデータセンター (2009 年 4 月、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) におい

てそれぞれ中央病理診断と分子生物学的解析を行っている(資料6)。研究グループの運営は幹事会、運営委員会の議を経て民主的に運営され、すべての臨床研究は科学的、倫理的審査を経て実施された。また、1年に一回、総会ならびに研究会を開催し、関連する情報を会員に開示した(資料7)。

2. 高リスク臨床試験の実施

JNBSGを基盤に、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たことから、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の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。

本臨床試験に参加を表明した64施設において、2007年3月1日から症例の登録を開始した。その後に新規に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。

試験開始後、大量化学療法(MEC療法)においてL-PAMの減量規定をもうけ研究計画書を改訂した(2008年6月)(資料8)。また治療関連死3例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を行い(2009年4月)、その後は重篤な合併症を経験していない。

2010年1月現在、プロトコール治療を終了した症例が26例、一方、プロトコー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、プロトコールからの離脱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。観察期間は2012年3月に終了の予定である。

「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、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(資料9)。

その後、プロトコール治療失敗例の集積について詳細な検討を行った。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基準には達していないと判断された。また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)の結果からも、治療プロトコール自体の安全性には問題がないと判断された。また原因については、治療戦略やプロトコー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偶然のものと推察された。登録停止後1年間の経過観察を行い新たなPDの発症は認められなかったが、2009年1月、症例登録を再開せず終了する方針とした(資料10)。2009年10月、最終登録例の観察期間を終了し、現在、データ収集による解析作業がすすめられている。

上記のような経緯から、遅延局所療法については、新規の臨床試験を第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

学療法的时间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。

3. 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開催した。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(資料 11)。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 例程度の症例集積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。

4. 中央診断と新規リスク診断の開発、トランスレーショナル・リサーチの模索

第一検体センター(千葉県がんセンター)において分子生物学的解析を行い、第二検体センター(国立成育医療センター)において

中央病理診断を実施した。2009年4月、データセンターを国立がんセンターから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(資料12)。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が実施され、また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。

また第一検体センターにおいては、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发例(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。

ALK遺伝子変異に関しても解析も行い、21例(6.1%)に異常を見出した。16例が点突然変異、5例が増幅であり、いずれも機能獲得型の変異であった。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、ALK阻害薬を用いた今後の標準的治療の可能性が期待された。

5. 小児がん医療体制の整備

小児がん医療の実状を把握し、患者と医療者の双方にとってよりよい医療体制を整備するための資料とすべく、アンケート調査を実施した。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、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。

また施設要件の充足度を点数化した結果、1年間の新患数が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。

以上の結果は報告書としてまとめ、アンケート実施施設に配布した(資料13)。

さらに小児がん専門施設の規模と必要数の算定根拠とするため、新潟県をモデルに必要な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。

6. 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を図った。JNBSGは神経芽腫の治療基盤となるのみならず、他の研究グループとの連携により小児がんの治療体制の整備に貢献することが期待されており、すでに連携体制の模索が進行中である。今後、小児がん専門医制度や小児がん登録制度、フォローアップ体制等が順次整備されれば、JNBSGを核としわが国における小児がん医療の高度専門化と集約化が実現に向け大きく前進するものと期待される。

本研究班の主たる研究項目の一つが高リスク群を対象とする臨床試験の実施であった。「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。以後、大量化学療法に関連するは重篤な合併症は経験していない。

「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」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。しかしながらそのま

ま予定登録数に達するまで症例登録を継続しても、目的の遅延局所療法の有効性と安全性を確認するという意味で臨床試験の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、症例の登録停止からそのまま登録中止とした。

今後、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」を実施する予定であり、これ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 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り、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、すでに小児がん治療施設としての施設要件の比較的整った小児病院等の一部の施設で治療されており、小児がん医療の集約化は実態としてすでに始まりつつあることが示唆された。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る一方、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と考えられた。

小児がんの治療には小児科、小児外科に加え、放射線科、病理等との連携が必須である他、臨床試験や治験、がん登録、トータルケア、長期フォローアップ等を実施し得る体制の整備も小児がん医療において欠かせない。小児がんは成人がんと比べ、希少であるがゆえに大胆な医療の集約化と高度専門化を全国レベルで実施する必要があり、これは治療成績の向上を図るうえで必要不可欠である。今後、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を行い、小児がん医療の集約化を図る必要があると考えている。

希少疾患（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も検討を行った。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、希少疾患における臨床試験の方法論の検討事項が反映されたことは、今後の小児がんを対象とする臨床研究の検討において意義深いものと思われた。

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 110 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ない。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できるようになることが望まれる。

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. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsuchida Y, Ikeda H, et al. Neuroblastoma. Pediatric Oncology (eds. Gupta DK, Carachi R). Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, New Dehli, pp143-158, 2007

- 2) 金子道夫: 神経芽腫、新小児がんの診断と治療 (別所文雄、杉本 徹、編)、診断と治療社、pp 262-269, 2007
- 3) 正木英一: 放射線治療 (重粒子線も含めて). 別所文雄、杉本徹、横森欣司編集: 新小児がんの診断と治療. 診断と治療社、pp 75-78, 2007
- 4) 正木英一、他: K. 小児腫瘍 1. 白血病、Wilms 腫瘍、神経芽腫、横紋筋肉腫. 渋谷均、晴山雅人、平岡眞寛編集: エビデンス放射線治療. 中外医学社、pp 429-437, 2007
- 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
- 6) 正木英一: 小児 II. 神経芽腫. 2008 放射線治療計画ガイドライン. 日本放射線科専門医会・医会、日本放射線腫瘍学会、(社) 日本医学放射線学会編. 日本放射線科専門医会・医会、pp 283-286, 2008
- 7) 菊田 敦: 小児生活習慣病: L. 小児固形腫瘍、松下竹次・萬 弘子編、メジカルフレンド社、東京、pp66-71, 2008
- 8) 金子道夫: 神経芽腫. 山口 徹、北原光夫、福井次矢編集: 今日の治療指針 2008 年版. 医学書院、東京、pp1018, 2008
- 9) 池田 均: 神経芽腫. 「小児がん看護」, へるす出版, 東京, pp116-122, 2009
- 10) 正木英一: 11. 小児がん 1. Wilms 腫瘍の治療, 2. 神経芽腫の治療, 3. 横紋筋肉腫の治療. pp. 266-274. 化学放射線療法プラクティカルガイド. 北原規, 相羽恵介編集. 南山堂. 2009
- 11) 原 純一: 固形腫瘍. 豊嶋崇徳編, 造血幹細胞移植, pp292-302, 医薬ジャーナル社, 2009
- 12) 福島敬、七野浩之、他: 神経芽腫—難治希少疾患への挑戦—癌と化学療法. 34:167-174, 2007
- 13) 池田 均: 「特集: 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
- 14) 金子道夫, 他: 進行神経芽腫の両腎温存手術. 小児外科 40(6):609-613, 2008
- 15) 中川温子, 他: 小児固形腫瘍の病理 (2) 神経芽腫群腫瘍・腎腫瘍・胚細胞腫瘍. 病理と臨床、26(9):938-944, 2008
- 16) Tomioka N, Nakagawara A, et al. Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature. *Oncogene* 27:441-449, 2008
- 17) Chen Y, Nakagawara A, et al. Novel oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 455:971-974, 2008
- 18) Hashii Y, Hara J, et al. A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 25(5):439-450, 2008
- 19) Cohn SL, Iehara T, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system. *J Clin Oncol* 27(2):289-297, 2009
- 20) Monclair T, Kaneko M, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system. *J Clin Oncol* 27(2):298-303, 2009
- 21) Ambros PF, Nakagawara A, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) biology committee. *Br J Cancer* 100:1471-1482, 2009
- 22) 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄: 第 24 回日本小児がん学会 教育セッション 神経芽腫に

対する集学的治療法：化学療法を中心に。小児がん、47:46-52, 2010

23) De Preter K, 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

24) De Brouwer S, Nakagawara A, et al. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutations spectrum in tumors with MYCN amplification. J Clin Oncol (in press)

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, Kamiyo 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) 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

5) 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

6) 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

G. 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

資料 1 会議一覽

平成 19 年度

● 第 1 回コアメンバー会議

日時：平成 19 年 5 月 26 日（土）、9 時～12 時

場所：(財)がんの子供を守る会亀戸事務所（ペアレンツハウス亀戸）

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」

指定発言：

1. JNBSG における治療研究について（金子）
2. 班研究における基礎研究について（中川原）

特別発言

1. 厚生労働省がん臨床研究事業・藤本班について（藤本）

自由討論：

● 第 1 回班会議

日時：平成 19 年 7 月 15 日（日）：14 時～15 時

場所：国立がんセンター・第一会議室

議題：

1. 研究者自己紹介
2. 第 1 回コアメンバー会議について
3. 研究内容とその体制について
 - ・ 治療研究
 - ・ 基礎研究
 - ・ 小児がん医療の体制整備
 - ・ 疫学（臨床試験の方法論）
4. 今後の予定
 - ・ 中間発表会（9 月）
 - ・ 拡大班会議（12 月）
 - ・ 厚生労働科学研究（がん臨床研究）推進事業研究成果発表会（一般向け）（平成 20 年 2 月 23 日（土））
5. 広報活動について
 - ・ HP・ニュースレター
6. その他

● 第 2 回班会議（中間発表会）

日時：平成 19 年 9 月 22 日（土）：9 時～14 時

場所：青海フロンティアビル・会議室 3

9:00～10:15 基礎研究・トランスレーショナルリサーチ

座長：中川原 章（千葉県立がんセンター研究所）

1. 神経芽腫次世代リスク分類へ向けての分子診断システムの構築
千葉県立がんセンター研究所 中川原 章、大平 美紀
中村 洋子、上條 岳彦
2. 神経芽腫にける網羅的ゲノム・エピゲノム解析

- 東京大学小児科 滝田 順子
群馬県立小児医療センター 林 泰秀
3. 病理組織標本を利用した神経芽腫のリスク判定に関する研究
国立成育医療センター研究所 大喜多 肇
 4. 神経芽腫に対する樹状細胞免疫遺伝子治療の開発に向けて
九州大学小児外科 田尻 達郎
 5. 神経芽腫に対する腫瘍融解ウイルスの治療効果
千葉大学小児外科 菱木 知郎

10:15～11:15 医療体制・臨床研究

座長：池田 均（獨協医科大学越谷病院小児外科）

1. 医療集約・均てん化—可能性・問題点に関する検討—
鹿児島大学小児発達機能病態学 河野 嘉文
2. 神経芽腫患者の予後調査と長期フォローアップとの連携
国立成育医療センター研究所 藤本 純一郎
3. 小児がん（希少疾患）の臨床試験改善に関する検討について—効率化および生存の質（QOL）評価法の開発—
筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学 高橋 秀人
4. 神経芽腫研究における臨床試験データ管理
国立がんセンター中央病院小児科 牧本 敦

11:15～12:00 治療 I

座長：麦島 秀雄（日本大学小児科）

1. JNBSG 低リスク群に対する臨床試験
福島県立医科大学小児科 菊田 敦
2. JNBSG 中間危険群治療計画策定の進捗状況について
埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 菊地 陽
3. 低・中間リスク群神経芽腫の外科治療に関する前向き研究
東北大学小児外科 林 富

12:45～14:00 治療 II

座長：金子 道夫（筑波大学小児外科）

1. JNBSG 高リスク群標準治療臨床試験について
国立成育医療センター血液科 熊谷 昌明
2. 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—
日本大学小児科 七野 浩之、麦島 秀雄
3. JNBSG 進行神経芽腫放射線治療ガイドライン修正と放射線治療レビューセンター機能構築
国立成育医療センター放射線診療部 正木 英一
4. 高リスク神経芽腫に対する治療戦略案
名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 松本 公一
5. 高リスク神経芽腫再発例を対象としたコホート研究の提案
大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科 原 純一

● 第3回班会議

日時：平成19年12月22日（土）：13時～17時

場所：青海フロンティアビル・会議室2・3・4

13:00～14:00 基礎研究・トランスレーショナルリサーチ

座長：中川原 章（千葉県立がんセンター研究所）

1. 神経芽腫第一検体センターの現況報告（2）
千葉県立がんセンター研究所 中川原 章、大平 美紀、中村 洋子、上條 岳彦
2. 神経芽腫における依存性受容体 Unc5D の機能的役割
千葉県立がんセンター研究所 中川原 章、大平 美紀、中村 洋子、上條 岳彦
3. 病理組織標本を利用した神経芽腫のリスク判定に関する研究
国立成育医療センター研究所 大喜多 肇
4. 神経芽腫における molecular allelotyping

東京大学小児科 滝田 順子

群馬県立小児医療センター血液腫瘍科 林 泰秀

14:00～14:45 医療体制・臨床研究

座長：池田 均（獨協医科大学越谷病院小児外科）

1. 小児がんにおける集約化・均てん化
鹿児島大学小児発達機能病態学 新小田 雄一、河野 嘉文
新潟県立がんセンター新潟病院小児科 小川 淳
2. 神経芽腫に関する臨床試験—サイズによる影響について—
筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学 高橋 秀人
3. 治療開発のための臨床試験デザインとデータ管理について
国立がんセンター中央病院小児科 牧本 敦

14:45～15:30 治療 I

座長：麦島 秀雄（日本大学小児科）

1. JNBSG 低リスク群臨床研究—準備状況—JNBSG 低・中間WG—
福島県立医科大学小児科 菊田 敦
2. JNBSG 中間危険群神経芽腫の治療
埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 菊地 陽
3. 神経芽腫低・中間リスク群に対する外科治療ガイドライン
九州大学小児外科 田尻 達郎

15:30～16:30 治療 II

座長：金子 道夫（筑波大学小児外科）

1. JNBSG 高リスク群標準治療臨床試験について
国立成育医療センター血液科 熊谷 昌明
2. 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—
日本大学小児科 七野 浩之、麦島 秀雄
3. 進行神経芽腫における移植前処置の役割—東海地区症例の検討—
名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 松本 公一、渡辺 修大
名鉄病院小児科 福田 稔
東海小児がん研究会神経芽腫小委員会
4. チオテパ／メルファラン大量投与時の薬理動態