

大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科 原 純一

16:30～17:00 治療Ⅲ

座長：正木 英一（国立成育医療センター放射線診療部）

1. JNBSGにおける放射線治療委員会の役割

国立成育医療センター放射線診療部 正木 英一

2. 神経芽腫の外科治療—術中照射の有用性と問題点について—

千葉大学小児外科 菱木 知郎

平成 20 年度

● 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

平成 21 年度

● 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

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

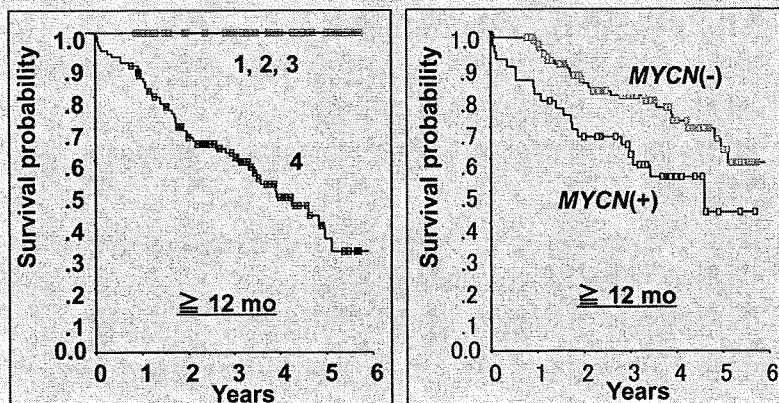
平成19年度厚生労働省科学研究がん臨床研究成果発表会
がん研究振興財団 国際研究交流会館 会議場(国立がんセンター)
平成20年1月23日

研究課題: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(H19-がん臨床-一般-031)

主任研究者:
獨協医科大学越谷病院小児外科
池田 均

厚生省がん研究助成金班研究
「新国際分類を用いた神経芽腫の標準的治療法の確立に
関する研究」(土田班、1997-2000)

Ikeda H, et al. Br J Cancer 86:1110-6, 2002



厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究
「進行神経芽腫に対する標準的治療確立および新規治療開
発のための研究」(金子班、2004-2006)

目的:治療・研究体制の整備

- リスク別標準的治療の確立
- 新規治療の開発研究



□ 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)の設立(2006年)

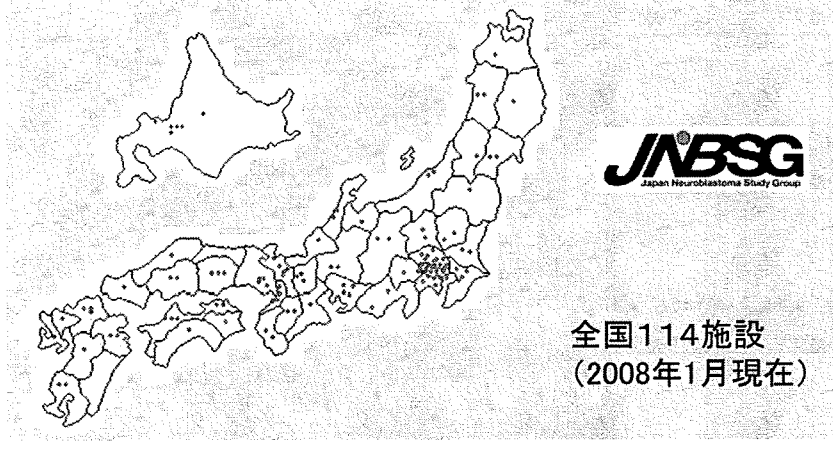
症例登録、中央病理診断・分子生物学的特性の診断、
治療の質の管理、患者検体の保存、臨床試験の実施・
効果安全性の評価

□ 高リスク群臨床試験の開始

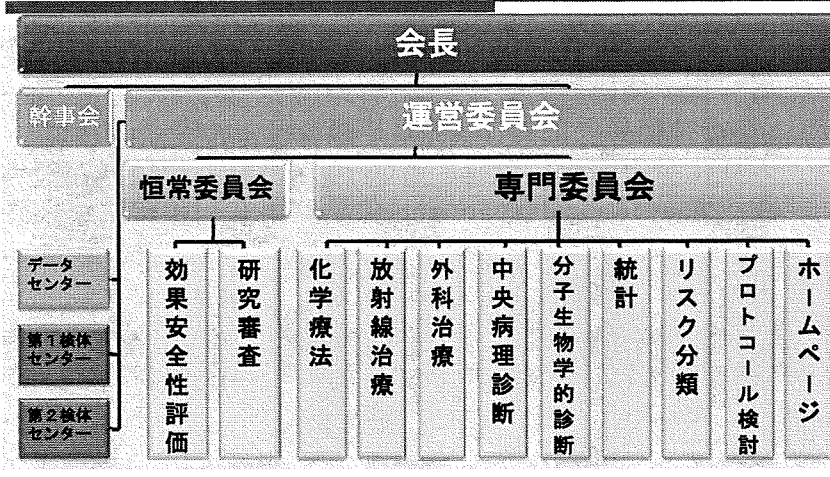
班研究の目的

- 全神経芽腫を対象とした全国規模の治療研究体制
(JNBSG)の一層の整備と機能充実
- リスク別標準治療の確立、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
- 中間・低リスク群における合併症の軽減と標準縮小治療
の開発
- トランスレーショナル・リサーチ(TR)の推進と革新的診断・
治療の開発研究とその臨床還元
- 神経芽腫治療の集約・高度専門化・均てん化の検討
- 希少小児がんを対象とした臨床試験の方法論の確立

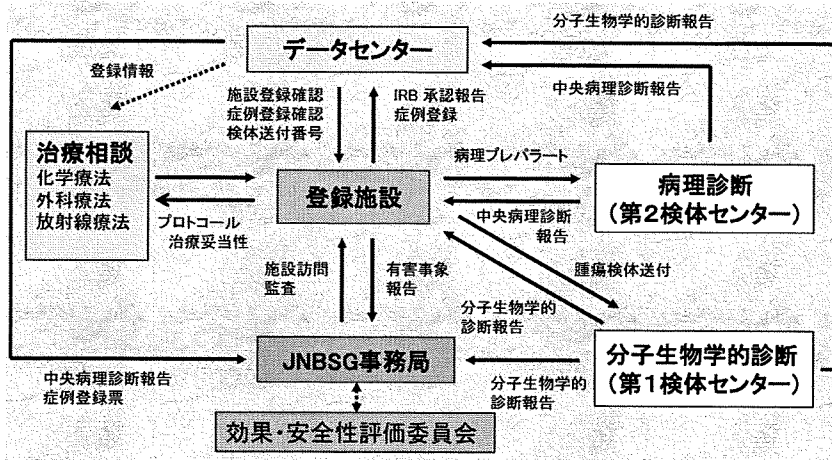
JNBSG参加施設



JNBSGの組織



JNBSG: 症例登録

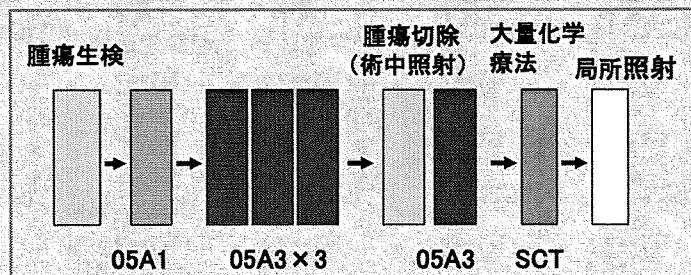


高リスク群臨床試験

- 「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」
- 「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」

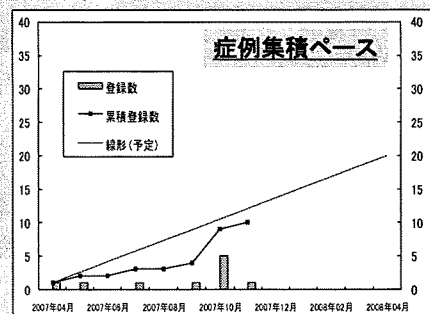
「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験」

- 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従来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



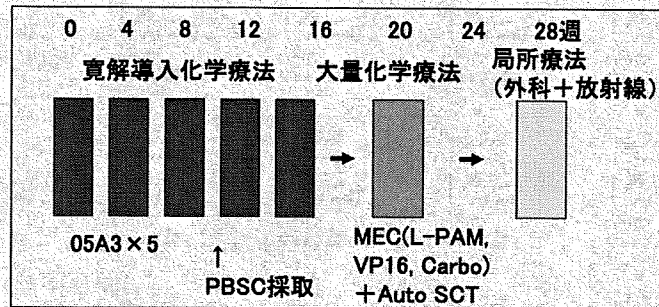
「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験」

- 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設定し、化学療法の遅延を防ぐ
- 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



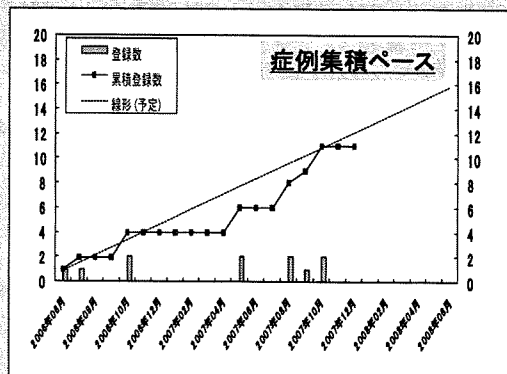
「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第Ⅱ相臨床試験」

- 目的:局所療法(外科、放射線)を寛解導入療法、超大量化学療法後に遅延させる治療戦略の実施可能性、有効性、安全性を評価する

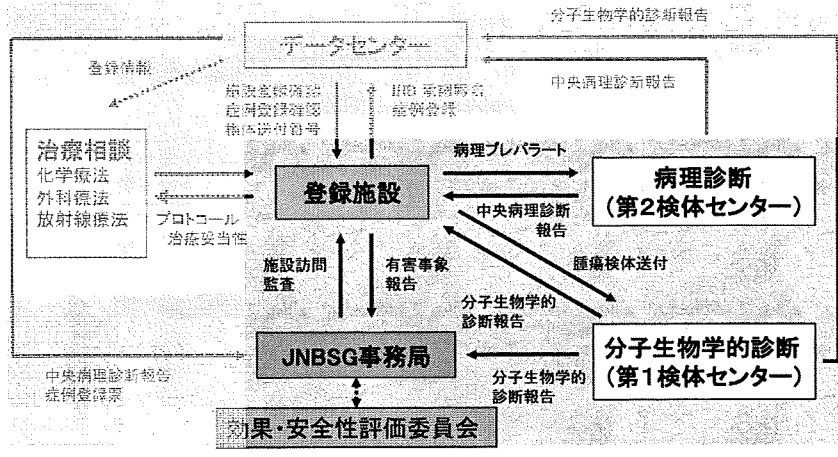


「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第Ⅱ相臨床試験」

- 局所療法による化学療法の中断・遷延を回避し、治療成績の改善を期待
- 実施可能性が確認されれば第Ⅲ相試験へ移行

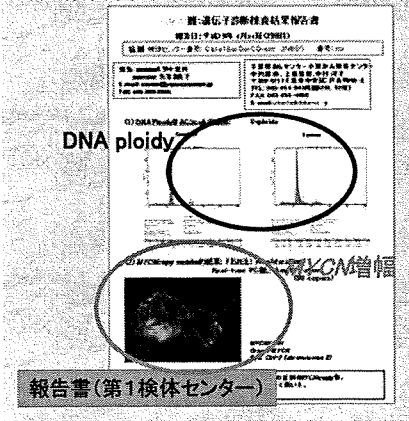


病理・生物学的特性の中央診断

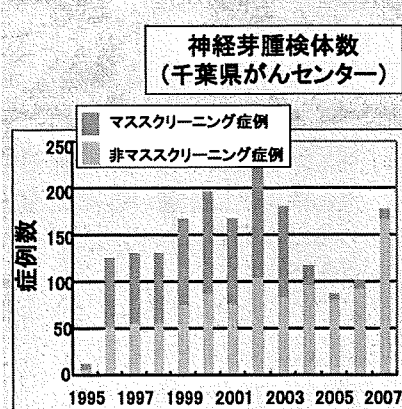


病理・生物学的特性の中央診断

□ 報告書



□ 検体数の推移



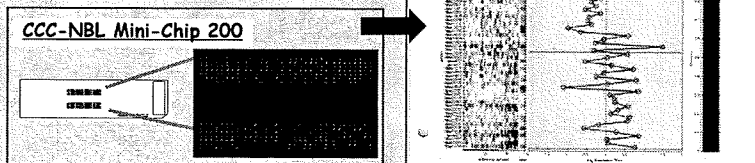
神経芽腫の遺伝子診断によるリスク分類

□ 遺伝子異常とリスク判定

- *MYCN*増幅、TrkA、1p del, 11q loss, 17q gain, etc.
- Genomic (chromosomal) aberrations (Nakagawara)

□ 「診断用DNAチップ」(中川原):

予後と関連の強い200個の遺伝子の
発現パターンから予後予測
→臨床研究から実用化へ



神経芽腫・小児がんを対象として

- 神経芽腫・小児がん: 希少疾患だが、高度な治療技術を要する
- 医療体制の整備: 集約、高度専門化、均てん化に関する検討
- 臨床試験: 希少疾患を対象としたグループ研究と臨床試験の方法論(効率的な試験デザインやデータマネジメント)の検討、小児がんの生存の質(QOL)評価法の開発研究

班研究の今後

□ 2008年度の重点項目

1. 高リスク臨床試験の継続
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
「ゲノムチップによる網羅的ゲノムコピー数異常解析」
「CpGアイランドメチル化形質(CIMP)の測定」
4. 医療体制に関する検討
5. 小児がん臨床試験の疫学的方法論の確立

研究班構成(2007年度)

主任研究者

池田 均 獨協医科大学越谷病院小児外科

分担研究者

中川原 章	千葉県がんセンター研究所	菊地 陽	埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科
林 富	東北大学小児外科	小川 淳	新潟県立がんセンター小児科
金子道夫	筑波大学小児外科	松本公一	名古屋第一赤十字病院血液腫瘍科
麦島秀雄	日本大学小児科	田尻達郎	九州大学小児外科
正木英一	国立成育医療センター放射線診療部	七野浩之	日本大学板橋病院小児科
原 純一	大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科	高橋秀人	筑波大学大学院社会環境医学
河野嘉文	鹿児島大学小児発達機能病態学	牧本 敦	国立がんセンター中央病院小児科
菊田 敦	福島県立医科大学小児科	菱木知郎	千葉大学小児外科
熊谷昌明	国立成育医療センター血液科	大喜多 肇	国立成育医療センター研究所

平成20年度厚生労働科学研究がん臨床研究成果発表会
がん研究振興財団 国際研究交流会館 会議場(国立がんセンター)
平成21年1月22日

**研究課題: 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**

課題番号: H19-がん臨床-一般-031

研究代表者:
獨協医科大学越谷病院小児外科
池田 均

班研究の目的

- **リスク別標準治療の確立**
 - 高リスク群: 新規治療戦略による治療成績の改善
 - 低・中間リスク群: 合併症の軽減と縮小治療の開発
 - **革新的診断・治療の開発研究**
 - 新規リスク診断の開発
 - トランスレーショナル・リサーチの推進
 - **小児がんの治療・研究体制の整備**
 - 神経芽腫治療の集約・高度専門化・均てん化の検討
 - 希少小児がんを対象とした臨床試験の方法論の確立
 - 小児がんのQOL評価法の開発
-

日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)

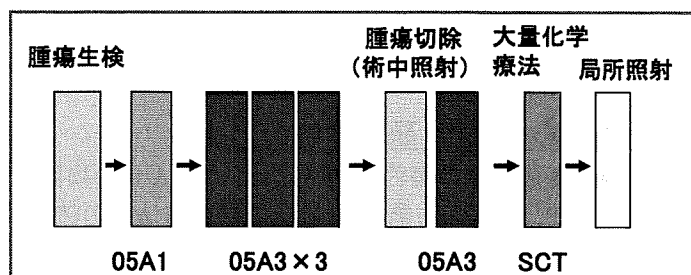


JNBSG
Japan Neuroblastoma Study Group

全国115施設
(2009年1月現在)

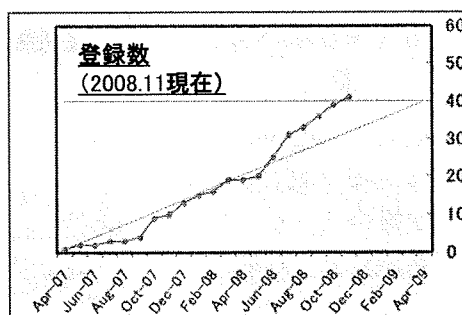
「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験」

- 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



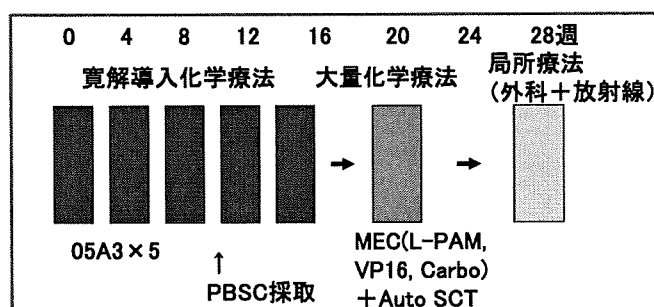
「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験」

- 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、遷延を回避するため、局所療法を超大量化学療法後に遅延させる治療法の実施可能性、有効性、安全性を評価する

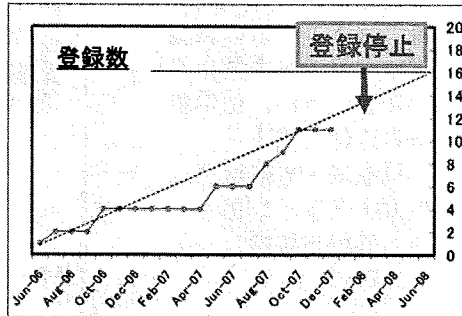


「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画(遅延局所療法 delayed local treatment)の早期第Ⅱ相臨床試験」

- 局所療法による化学療法の中断・遷延を回避し、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

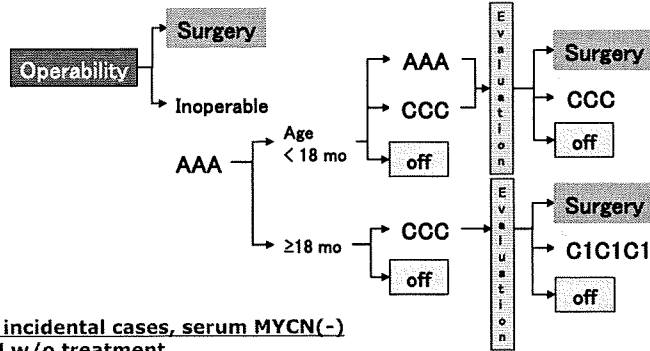
- 治療中死亡2例(寛解導入、HDC中)：効果・安全性評価委員会
- 生物学的特性の解析：複数の予後不良因子

JNBSG-No	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
年齢(登録時)	32	19	21	22	13	14
病期	4	4	4	4	4	4
原発部位	右副腎	右副腎	後腹膜	後腹膜	左副腎	右副腎
Histology	UF	UF	UF?	UF	F	UF
Array CGH genomic group	GGP3e	GGP1a	GGP3e	GGP3s	GGP2e	GGP3e or GGP2e
Mini-Chip	0.999	0.027	0.399	0.163	NE	NE
MYCN southern	1	15.6	0.8	1.1	0.7	15
MYCN FISH	S	A	S	S	S	A
11q-	-	-	-	-	-	-
17qt	-	-	-	-	-	-

- JNBSG：予後不良例の集積が原因、登録再開は行わず
プロトコールの問題(-) → 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

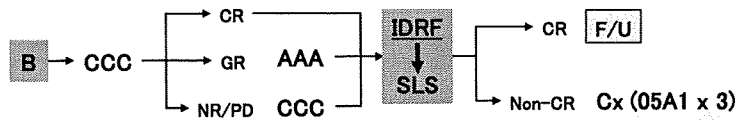
- Stage 1, 2A, 2B, any age
- Stage 3, <12mo, MYCN(-)
- Stage 4s, MYCN(-), FH, DI>1



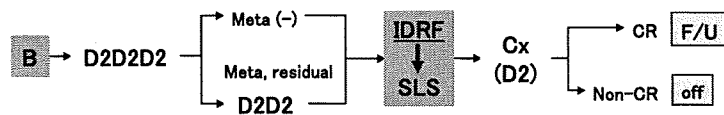
- Low risk, incidental cases, serum MYCN(-)
→ F/U w/o treatment

中間リスク群の治療研究

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

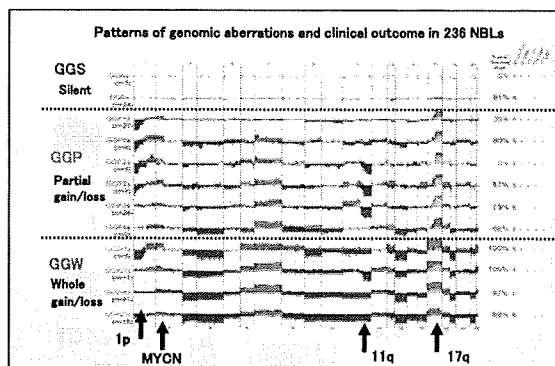


- Stage 4, <12mo, MYCN(-)
- Stage 4, 12-18mo, DI >1, MYCN(-)
- Stage 4S, UF or DI=1



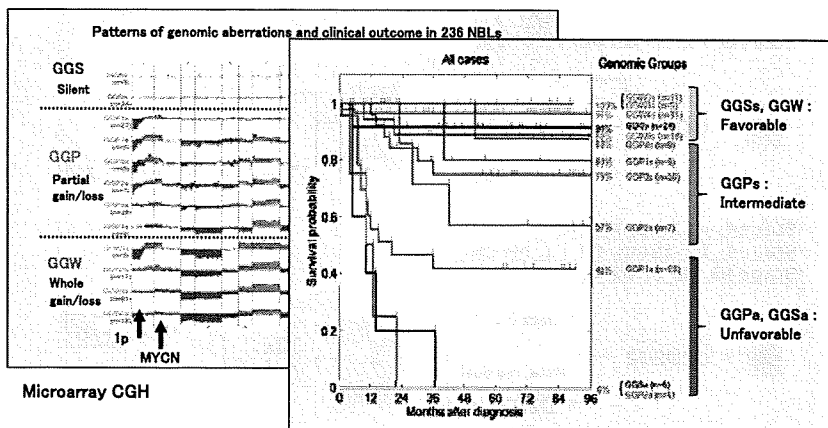
B, biopsy; IDRF, image defined risk factors; SLS, second look surgery

新規リスク診断の開発研究： 網羅的ゲノムパターンによるリスク層別化



Tomioka N, Nakagawara A, et al. *Oncogene* 27:441-449, 2008

新規リスク診断の開発研究： 網羅的ゲノムパターンによるリスク層別化



Tomioka N, Nakagawara A, et al. *Oncogene* 27:441-449, 2008