

201020088A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

神経芽腫における標準治療の確立と
新規治療の開発に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 均

平成23(2011)年4月

目 次

I. 総括研究報告

神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究	-----	1
-------------------------------	-------	---

池田 均

(資料)

研究内容の進捗状況

「高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第II相臨床試験」の研究計画書
概要および倫理審査承認書

「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」の研究計画書概要および倫理審査承認書

「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」の研究計画書概要および倫理審査承認書

II. 分担研究報告

1. 神経芽腫新規リスク診断の開発研究	-----	23
---------------------	-------	----

中川原 章

2. 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	-----	27
---	-------	----

麦島 秀雄

3. 放射線治療の確立に関する研究	-----	43
-------------------	-------	----

正木 英一

4. 神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究	-----	49
----------------------------------	-------	----

菊田 敦

5. 新規リスク分類の検討	-----	51
---------------	-------	----

檜山 英三

6. 治療抵抗性あるいは再発高リスク神経芽腫に対する治療戦略 -----	58
熊谷 昌明	
7. 臨床試験（研究）のデータマネジメント -----	62
瀧本 哲也	
8. 特性解析と病理組織診断 -----	67
中澤 温子	
9. 神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究 -----	70
菊地 陽	
10. 神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究 -----	71
米田 光宏	
11. 神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究 -----	78
小川 淳	
12. 日本神経芽腫スタディグループの基盤維持 -----	80
福島 敬	
(資料)	
JNBSG施設一覧	
日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）規約（第4版）	
日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）規約細則（第7版）	
日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）委員会規約（第3版）	
JNBSG 研究計画作成支援と審査に関する規約	
JNBSG 余剰腫瘍検体保存と分譲に関する規約	
研究成果の発表・公開に関する規定	
JNBSG 運営委員会構成員（平成22年度）	
JNBSG委員会構成	
13. 進行神経芽腫に対する末梢血幹細胞採取前化学療法としてのICE療法の検討 -----	122
松本 公一	

14. 低・中間リスク群臨床試験（低・中間リスク群の局所手術におけるImaged Difined Risk Factorの導入） -----	126
田尻 達郎	
15. 高リスク群に対する新規治療開発のための臨床試験「高リスク神経芽腫に対する 遅延局所療法第Ⅱ相臨床試験」について -----	130
七野 浩之	
16. 神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究 -----	144
家原 知子	
17. 階層構造のあるクラスターモデルにおけるクラスター効果について -----	146
高橋 秀人	
18. 神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究 -----	150
上條 岳彦	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	155
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	159

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

神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究

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

「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」(2009年2月、50症例で登録終了)について追跡調査(観察)を継続した。2010年9月現在、26例がプロトコール治療を完了し、24例がプロトコール治療を完遂していない。後者の内訳は治療関連死3例、PD3例、重大なプロトコール違反が1例、およびプロトコール離脱が17例である。

一方、高リスク群神経芽腫に対する新規治療の開発を目的に、新たに「高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第II相臨床試験」(2011年3月末現在、2施設が倫理審査を終了)を開始した。また「ブスルファン/メルファランによる大量化学療法のパイロット試験」の研究計画書を作成し、「再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究」を実施した。

低・中間リスク群神経芽腫に対しては、それぞれ「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」(同、32施設が倫理審査を終了)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」(同、23施設が倫理審査を終了)を開始した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

中川原 章・千葉県がんセンター センター長

麦島秀雄・日本大学小児科 教授

正木英一・国立成育医療研究センター放射線診療部 部長

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

檜山英三・広島大学自然科学研究支援開発センター/広島大学病院小児外科 教授

熊谷昌明・国立成育医療研究センター内科系診療部固形腫瘍科 医長

瀧本哲也・国立成育医療研究センター臨床研究推進室 室長

中澤(中川) 温子・国立成育医療研究センター病理診断部 部長

菊地 陽・帝京大学小児科学講座 教授

米田光宏・大阪府立母子保健総合医療センター小児外科 副部長

小川 淳・新潟県立がんセンター新潟病院小児科 部長

福島 敬・筑波大学小児科 講師

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 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生命システム医学専攻疫学分野 准教授

上條岳彦・千葉県がんセンター研究局がん制御研究部 部長

A. 研究目的

神経芽腫は年間150～200例の発生があり、高い治癒率が得られる低リスク群と治癒率が20～40%の高リスク群、および両者の中間である中間リスク群に大別される。低・中間リスク群では従来の治療が過剰である可能性があり、分子生物学的予後因子の導入に基づいた治療軽減が必要である。一方、高リスク群では予後改善のための新たな治療戦略の開発が必要である。したがって本研究は神経芽腫患者の予後を向上させるべく、有効かつ安全な治療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

各リスク群の発生数が年間40-80例程度と少数であり第III相試験の実施が困難なため、基本的に第II相試験を実施する。第II相試験の症例選択規準等を可能な限り一致させることで、各試験結果の比較可能性を担保する。治療成績が不良な高リスク群では検証すべき課題が複数あることに加え、治療開発を迅速に行う必要性から、第II相試験と同時進行で次期研究課題のパイロット試験を行い、

実行可能性を検証しながら次期第II相試験を遅滞なく開始できるようにする。将来的には複数の第II相試験の結果に基づいた第III相試験の実施を視野に入れることを目標とする。データの管理は国立成育医療研究センター研究所、小児がんデータセンターにて行う。

1) 「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」の追跡調査：

本試験は2009年2月、50症例の登録で症例登録を終了しており、2012年2月まで追跡調査（観察）を実施する。

2) 高リスク群に対する治療開発：

喫緊の課題である遅延局所療法を検証を第II相試験として実施する。その結果を前班研究の「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」の結果と比較検討する。同時に新たな末梢血幹細胞移植併用大量化学療法のパイロット試験を行い、探索的検証を行う。

また、新規治療法の手がかりを得るため、様々な治療実践が行われている再発例を対象とした調査研究を行い、予後調査と同時に、同種造血幹細胞移植療法および適応外抗がん剤使用の実態を把握する。この調査研究に基づき、すべての治療終了後に同種移植による免疫療法を行うことの有用性を検証する第III相試験を視野に入れたパイロット試験を立案する。具体的には以下の研究を実施する。

①【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の第II相臨床試験】について、研究計画書を完成させ、外部機関（日本小児がん学会臨床研究審査委員会）による倫理審査および参加施設の

倫理審査を経て症例登録を開始する。

②【ブスルファン/メルファランによる大量化学療法のパイロット試験】について、研究計画書を作成する。

③【再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究】について、JNBSG倫理審査委員会による倫理審査を終了し、調査を実施する。調査研究期間は2010年6月～12月を予定し、登録数は約100例を見込んでいます。

3) 低・中間リスク群に対する研究：

これまでわが国では両群に対する精度の高い前方視的臨床試験は行われていない。しかし高い治癒率が期待できる低リスク群は、神経芽腫マスキリングの行われなくなった現在では実際の症例数が少なく治療軽減を目的とした非劣性試験が実施不可能であり、したがって低侵襲手術ガイドラインを定めた観察研究を実施し、手術の合併症軽減を図ることとする。中間リスクに対しては治療合併症と治療期間の軽減を図る臨床試験を実施する。

①【IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づいた低リスク群標準治療観察研究】について、JNBSG倫理審査委員会による倫理審査および参加施設の倫理審査を経て症例登録を開始する。

②【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】について、JNBSG倫理審査委員会による倫理審査および参加施設の倫理審査を経て症例登録を開始する。

4) リスク判定のための遺伝子発現とゲノムアレイの評価：

千葉県がんセンターで開発したこれらの解析についてはすでに後方視的検

討でその有用性が確認されており、本研究で実施する臨床試験の登録例を対象に有用性を前向きに検証する。

(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実施し、また参加する各診療施設においては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、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。

個々の臨床試験(研究)においては、JNBSGの各療法委員会により治療の質を管理および保証し、効果・安全性評価委員会、倫理審査委員会により安全性および倫理性を保証する。すなわち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等を保証する。またすべての患者由来の検体は同意のもとに検体センターに保存し、二次利用のための管理を行う。

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

3年間の全研究期間における研究内容の進捗状況については、概ね予定どおりに進行している(資料1:研究内容の進捗状況)。以下、それぞれについて進捗状況と成果を示す。

1) 「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」の追跡調査：

2010年9月現在、50症例中26例がプロトコール治療を完了し、24例がプロトコール治療を完遂し得ていない。後者の内訳は治療関連死3例、PD3例、重大なプロトコール違反が1例、およびプロトコール離脱が17例である。

2) 高リスク群に対する治療開発：

①【**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の第II相臨床試験**】については「**高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第II相臨床試験**」として研究計画書を完成し、2011年1月、日本小児がん学会臨床研究審査委員会による倫理審査を経て承認を得た（資料2：研究計画書概要および倫理審査承認書）。その後、参加施設による倫理審査が行われており、2011年3月末現在、2施設が倫理審査を終了し症例登録が可能となっている。

本臨床試験は対象を生後180日以上かつ18歳0日以下の神経芽腫患者とし、COGリスク分類の高リスク症例に相当する症例とする。5コースの寛解導入化学療法後に強化療法としてL-PAM/VP-16/CBDCA（09MEC）による骨髄破壊的大量化学療法と自家末梢血幹細胞移植を行い、最後に局所療法としての外科療法と放射線療法を行ってプロトコール治療を終了する。

プライマリーエンドポイントを3年無増悪生存割合とし、セカンダリーエンドポイントを3年全生存割合、有害事象発生割合、および自家造血幹細胞移植後（外科療法前）における奏効割合とした。予定登録数は3年間で66例とし、登録期間と観察期間がそれぞれ3年で総研究期

間を6年とした。

②【**ブスルファン/メルファランによる大量化学療法のパイロット試験**】については研究計画書の作成が進行している。

③【**再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究**】については、JNBSG倫理審査委員会による倫理審査を経て調査を実施した。現在、解析作業が進行中である。

3) 低・中間リスク群に対する研究：

①【**IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づいた低リスク群標準治療観察研究**】については、「**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**」として2010年8月、JNBSG倫理審査委員会の承認を得た（資料3：研究計画書概要および倫理審査承認書）。2011年3月末現在、32施設が倫理審査を終了し症例登録が可能となっている。

本観察研究はCOG分類の低リスク症例でMYCN増幅がない18歳未満の症例と、病期3でMYCN増幅がない12ヶ月未満の神経芽腫患者の一部を対象としている。評価項目は3年全生存割合、3年無増悪生存割合、有害事象発生割合、および手術関連合併症の発生割合とし、登録数は60例、登録期間を3年、追跡期間を3年とし、総研究期間を6年とした。

②【**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**】は、2010年11月、JNBSG倫理審査委員会の承認を得た（資料4：研究計画書概要および倫理審査承認書）。2011年3月末現在、23施設が倫理審査を終了し症例登録が可能となっている。

本臨床試験はCOG分類の中間リスク症

例のうち本試験が対象とする神経芽腫患者について、化学療法と外科療法の併用による治療を行い、有害事象を含む治療成績を評価することを目的としている。すなわち、低用量の術前化学療法、大量化学療法を併用しない治療計画、およびIDRFに基づく手術適応と時期決定により治療合併症の軽減と治療期間の短縮を図ることを目標としている。プライマリーエンドポイントは3年無増悪生存率とし、セカンダリーエンドポイントは遠隔転移の有無による3年無増悪生存率、全適格症例および転移の有無別の3年全生存率などとする。登録数は73例、登録期間を5年、観察期間を3年とし、総研究期間を8年とした。

D. 考察

神経芽腫については、わが国では1980年代より班研究を中心に臨床研究が行われてきたが、研究の精度を高めるために2006年、全国を網羅する日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)が設立された。JNBSGではデータセンター(国立成育医療研究センター)を設置し、中央病理・分子生物学的診断システムおよび検体保存システムを構築した。この基盤を利用し全神経芽腫の中央診断と検体保存が可能となり、生物学的予後因子の確立や分子標的療法等の開発のための基礎研究が行われ、有望な知見が得られている。一方、臨床試験では高リスク群を対象とした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」では、わが国における標準的治療と看做される従来治療の問題点を修正し、以後の臨床試験のための比較対照データを得ることを目的に試験が実施された。同試験は2007年に登録を開始し、2009年、50症

例の登録を完了し、現在、追跡調査を実施している。「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」(遅延局所療法のパイロット試験)では、局所治療による化学療法の中絶と治療強度の低下を回避すべく、局所治療をすべての化学療法終了後に施行するという、わが国独自の戦略が試みられた。11例が登録された時点で治療中の早期増悪が多発したため登録を中止したが、これらの早期増悪はその後の検討で局所治療の遅延とは無関係であることが判明し、本研究班において改めて高リスク神経芽腫を対象とする遅延局所療法の第II相臨床試験を実施することにした。

一方、低・中間リスク群については、治療合併症の軽減を目的とし、それぞれ観察研究と臨床試験を実施することとした。

本研究ではこれら試験治療の有効性と安全性に関する情報を中間解析により得るとともに、前班研究で実施した臨床試験の最終解析を行いわが国における各リスクの標準的治療法としての治療成績を得ることを目的としている。特に高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法は独創的なアプローチ法であり、これによる高リスク群の治療成績の向上が期待される。またこれまでの班研究で開発された遺伝子発現とゲノムアレイを用いた予後予測法は世界的にも注目されており、その予後因子としての有用性を前向きに臨床試験の付随研究として検証する。分子生物学的予後予測法は将来の標準的層別化因子となることが期待され、かつ各リスク群の治療成績の向上に寄与すると考えられる。

3. その他

なし

E. 結論

「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」の追跡調査を実施するとともに、高リスク群神経芽腫に対する新規の治療開発を行うべく、「高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第II相臨床試験」を開始した。また高リスク神経芽腫を対象に「ブスルファン/メルファランによる大量化学療法のパイロット試験」の研究計画書を作成し、「再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究」を実施した。後者については解析作業が進行中である。

一方、低・中間リスク群の神経芽腫に対しては、それぞれ「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」を開始した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

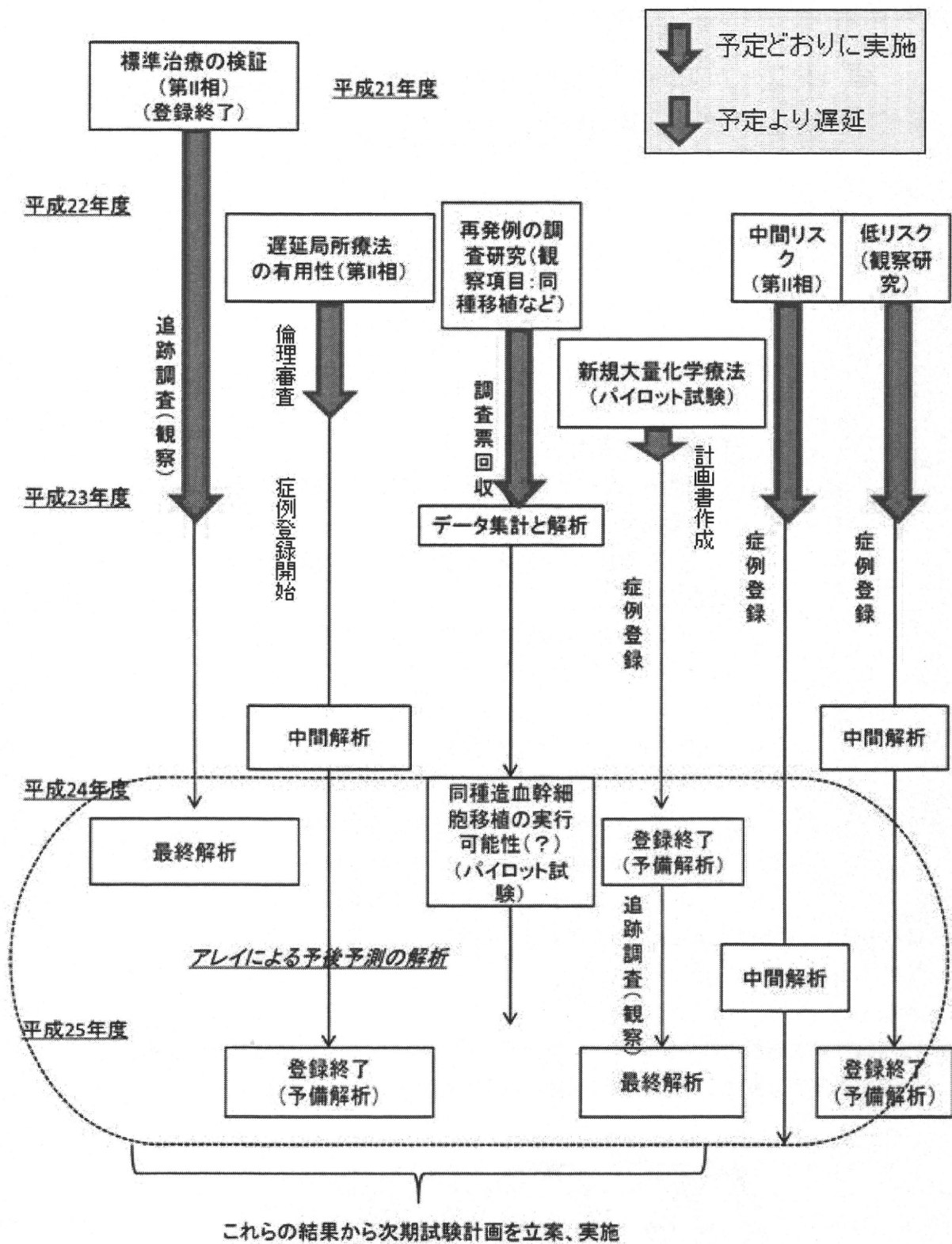
(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし



日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)

研究名：

高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法
第Ⅱ相臨床試験

Ver 1.0

(平成23年2月3日)

グループ代表者

池田 均 [獨協医科大学越谷病院小児外科]

研究代表者

麦島秀雄 [日本大学医学部小児科]

研究事務局

七野浩之 [日本大学医学部小児科]

原案第 1.0 版作成 平成 21 年 9 月 27 日

原案第 2.0 版作成 平成 21 年 12 月 19 日

原案第 3.0 版作成 平成 22 年 3 月 21 日

原案第 4.0 版作成 平成 22 年 8 月 3 日

原案第 5.0 版作成 平成 23 年 1 月 8 日

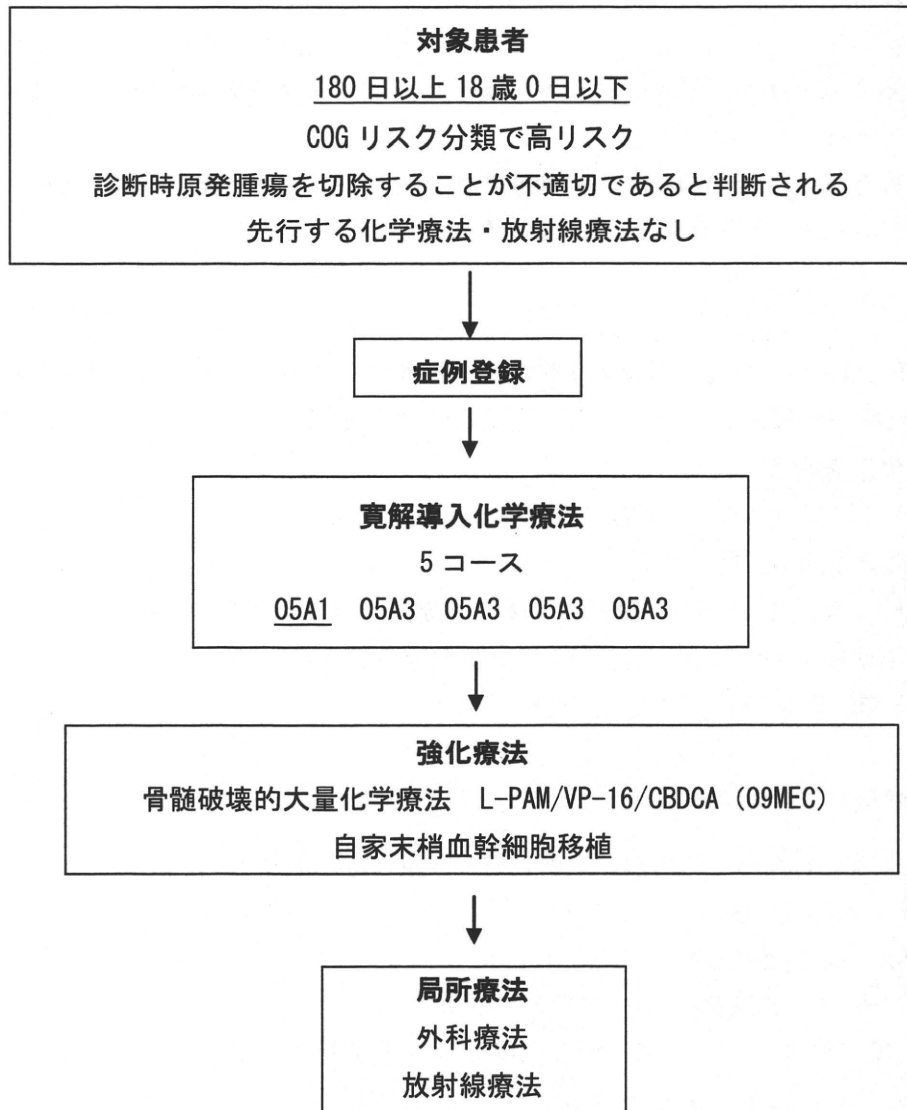
日本小児がん学会臨床研究審査委員会承認 平成 23 年 1 月 26 日

臨床試験参加施設以外で、本プロトコール治療を行うことは禁じられています。

試験担当医師以外に、本プロトコールの複写を譲渡することを禁止します。

JNBSG
Japan Neuroblastoma Study Group

0.1 シェーマ



0.2 目的

Children's Oncology Group (COG) リスク分類で高リスクと判定されかつ診断時原発腫瘍を切除することが不適切であると判断される 180 日以上 18 歳 0 日以下の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法及び骨髄破壊的大量化学療法（自家造血幹細胞移植を併用）を外科療法及び放射線療法より先行して行うことにより、化学療法の時間強度と全体の治療強度を増し、そのことにより治療成績を向上させることを目的とした治療計画の安全性と有効性を評価する。

プライマリー エンドポイント：3 年無増悪生存割合

セカンダリー エンドポイント：3 年全生存割合、有害事象発生割合、

自家造血幹細胞移植後（外科療法前）における奏効割合

0.3 対象

登録時の年齢が 180 日以上 18 歳 0 日以下の、原発巣または転移巣の開創生検で組織学的に神経芽腫または神経節芽腫と診断されている初発患者で、COG リスク分類で高リスクと判定され、診断時原発腫瘍を切除することが不適格であると判断される患者、すなわち以下の条件を満たす患者を対象とする。

MYCN 増幅例：

生後 6 ヶ月以上（180 日以上）の INSS 3 期/4 期

MYCN 非増幅例：

生後 1 歳から 1 歳 6 ヶ月（365 日以上 546 日以下）の INSS 4 期/INPC Unfavorable Histology
または DNA index=1

生後 1 歳 6 ヶ月以上（547 日以上）の INSS 3 期/INPC Unfavorable Histology

生後 1 歳 6 ヶ月以上（547 日以上）の INSS 4 期

0.4 治療

CPA/VCR/THP/CDDP からなる寛解導入化学療法を計 5 コース行い、その後に自家造血幹細胞移植を併用した L-PAM/VP-16/CBDCA からなる骨髄破壊的大量化学療法を行い、さらにその後に外科療法及び放射線療法を行う。

0.5 予定登録数と研究期間

予定登録数は 3 年間で 66 例（適格例 59 例）とする。なお適格例 59 例を得ることを優先するため、実際の不適格例の数によって登録期間を増減することがある。

登録期間：3 年。観察期間：3 年。総研究期間：6 年。

0.6 問い合わせ先：

適格規準、治療変更規準、臨床的判断を要するもの：研究事務局

七野 浩之（しちの ひろゆき）

日本大学医学部小児科

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1

TEL：03-3972-8111 内線8964（内線PHS） FAX：03-3957-6186

E-mail：shichino.hiroyuki@nihon-u.ac.jp

登録手順、記録用紙（CRF）記入等に関するもの：データセンター

瀧本 哲也（たきもと てつや）

国立成育医療研究センター 臨床研究センター 臨床研究推進室

〒157-8535 世田谷区大蔵2-10-1 国立成育医療研究センター研究所 3 F

TEL：03-5494-7120（内線 4310） FAX：03-5727-1267

E-mail：takimott@nch.go.jp

有害事象に関するもの：研究事務局

七野 浩之（しちの ひろゆき）

日本大学医学部小児科

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1

TEL：03-3972-8111 内線8964（内線PHS） FAX：03-3957-6186

E-mail：shichino.hiroyuki@nihon-u.ac.jp

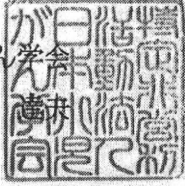
臨床研究審査委員会審査結果通知書

通知番号 第7号
平成23年1月26日

申請者(研究代表者)

池田 均 殿(獨協医科大学越谷病院 小児外科)

特定非営利活動法人 日本小児がん
臨床研究審査委員会委員長 黒田



課題名: 高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第Ⅱ相臨床試験

平成23年1月10日付けで申請のあった上記課題について再審査した結果、下記の通り判定したので通知いたします。

記

判定	承認	条件付承認	継続審査
	継続審査	不承認	すでに承認した事項の取り消し
条件など			

審査日: 平成23年1月26日

日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)

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

Ver 1.1
(平成22年10月8日)

JNBSG低リスク臨床研究

原案第 1.0 版作成 平成 20 年 9 月 10 日

原案第 2.0 版作成 平成 21 年 5 月 6 日

原案第 3.0 版作成 平成 21 年 9 月 21 日

原案第 4.0 版作成 平成 22 年 1 月 28 日

原案第 5.0 版作成 平成 22 年 4 月 30 日

原案第 6.0 版作成 平成 22 年 8 月 24 日

JNBSG 研究審査委員会承認 平成 22 年 8 月 30 日



0. 概要

0.1 シェーマ

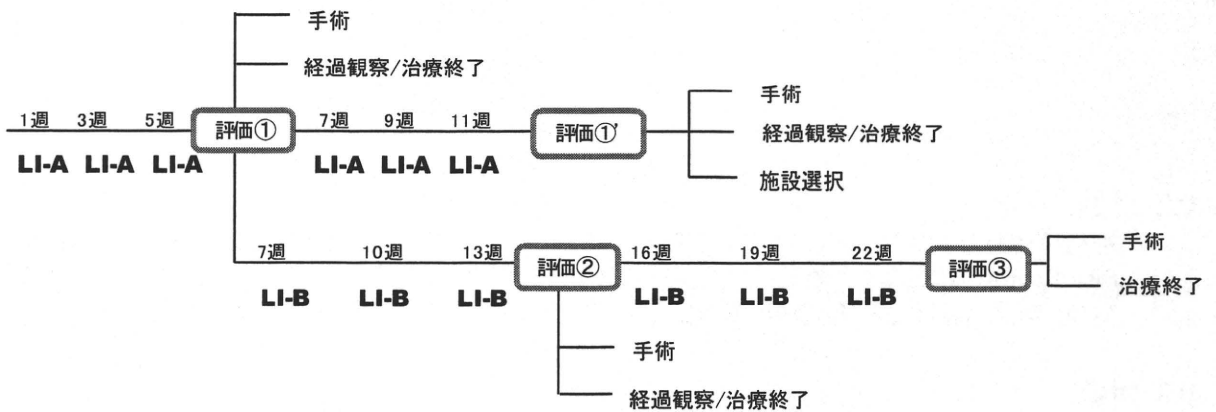
1) 限局例 : stage 1・stage 2A/2B ・stage 3

(1) 初期手術にて原発巣摘出症例

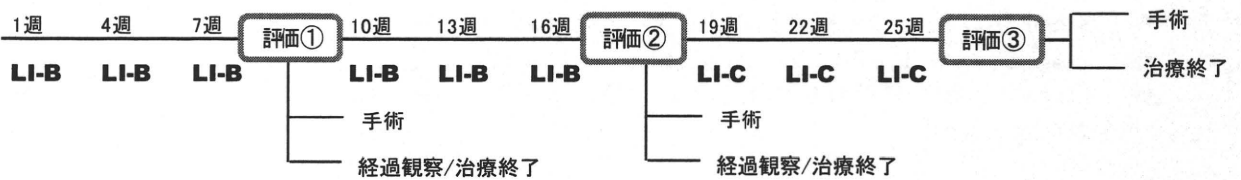
手術摘出施行 → 原発巣全摘出 → プロトコール治療終了

(2) 初期手術にて原発巣摘出不能症例

18ヶ月未満・初期手術不能



18ヶ月以上・初期手術不能

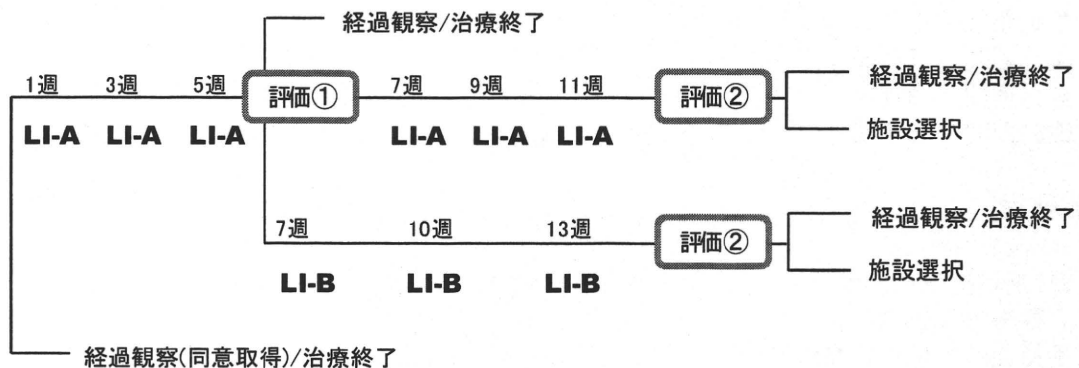


2) stage 4S

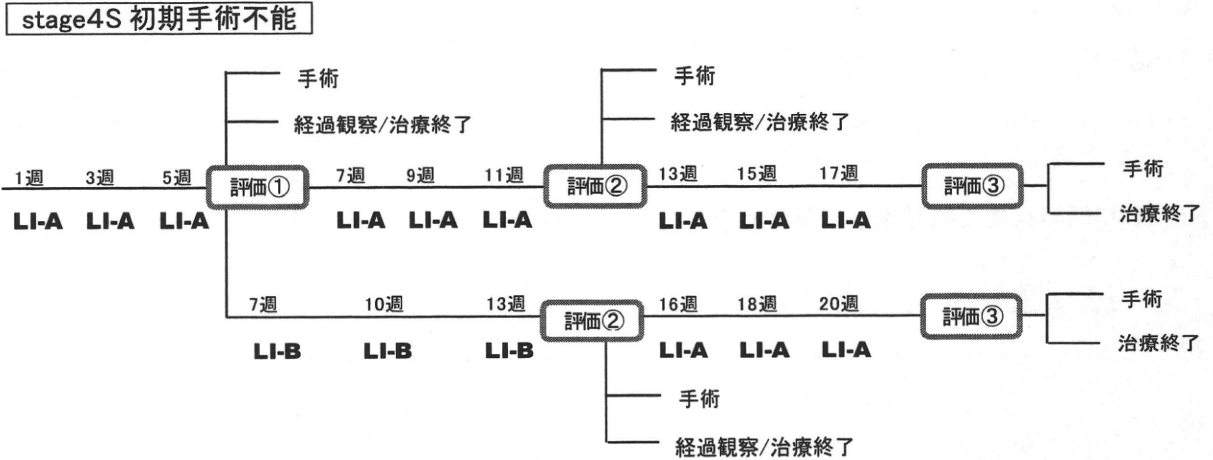
(1) 初期手術にて原発巣摘出症例

手術摘出施行 → 原発巣全摘出 → [転移巣への化学療法
経過観察(同意取得を推奨) → プロトコール治療終了]

stage4S 初期手術(原発巣全摘)後



(2) 初期手術にて原発巣摘出不能症例



0.2 目的

神経芽腫低リスク群に対して、これまで本邦で施行されてきた化学療法に加え、IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づく手術適応決定の判断規準を推奨する治療を実施し、治療合併症の軽減を図りつつ、本邦における低リスク群の治療成績を前方視的に観察することを目的とする。

0.3 対象

COG 分類の低リスクで MYCN 増幅がない 18 歳未満の神経芽腫患者と、stage 3 で MYCN 増幅がない 12 ヶ月未満の神経芽腫患者の一部、すなわち下記の患者を対象とする

- stage 1、かつ日齢が 0 日以上年齢 18 歳未満、かつ MYCN 非増幅
- stage 2A/2B、かつ日齢 0 日以上年齢 18 歳未満、かつ MYCN 非増幅
- stage 3、かつ日齢 0 日以上 364 日以下、かつ MYCN 非増幅、
- stage 4S、かつ日齢 0 日以上 364 日以下、かつ Favorable Histology、かつ DNA index > 1、かつ MYCN 非増幅

0.4 治療

IDRF に基づき原発巣の手術適応を決定し、IDRF 陰性例については、原発巣の全摘手術を行う。IDRF 陽性で手術不能な症例についてはシェーマに基づいた化学療法を 3 コース行い、再評価を行う。以後も同様に、手術時期の決定を化学療法 3 コース毎に施行する。ただし、画像上腫瘍の残存が見られても、腫瘍マーカーや MIBG シンチが陰性の場合には経過観察を可能とする。なお stage 4S については、原発巣全摘後に代諾者の同意に基づき、化学療法なしで転移巣の経過観察も可能とするが、経過観察中に腫瘍の増大、再燃を認める場合は化学療法を開始する。

0.5 予定登録数と研究期間

- 予定登録数 : 60 例
- 研究期間 : 6 年間
- 登録期間 : 3 年間
- 追跡期間 : 3 年間

0.6 評価項目

- 3 年全生存割合
- 3 年無増悪生存割合
- 有害事象発生割合
- 手術関連合併症の発生割合

0.7 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準、臨床的判断を要するもの：研究事務局

田尻 達郎(たじり たつろう)

九州大学病院小児外科

住所：〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

TEL:092-642-5573 FAX:092-642-5580

E-mail:taji@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp

登録手順、記録用紙(CRF)記入等に関するもの：データセンター

瀧本 哲也(たきもと てつや)

国立成育医療研究センター 臨床研究センター 臨床研究推進室

〒157-8535 世田谷区大蔵2-10-1 国立成育医療研究センター研究所3F

TEL:03-5494-7120(内線 4310) FAX:03-5727-1267

E-mail:takimott@nch.go.jp

有害事象報告に関するもの：研究事務局

田尻 達郎(たじり たつろう)

九州大学病院小児外科

住所：〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1

TEL:092-642-5573 FAX:092-642-5580

E-mail:taji@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp