

症を如何に減らすことができるかが重要である。

そこで本研究においては、局所性神経芽腫における手術関連合併症のリスク因子を明らかにする目的で、後方視的臨床検討を行った。

B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センターにおいて 1991～2009 年に経験した局所性神経芽腫は 82 例で、うち無治療経過観察を行った 18 例を除いた 64 例を何らかの外科治療を行った症例として研究対象とした。生検のみが 4 例、部分切除 1 例、亜全摘または腫瘍遺残の可能性のある症例が 16 例、全摘が 43 例であった。手術合併症は、手術に起因する合併症のうち、Horner 症候群など切除により避けられない合併症のみの 2 例を除外した。なお、局所再発をもたらしたと考えられる腫瘍遺残を認めた 3 例および腎合併切除を要した 1 例は合併症ありと判断した。手術合併症ありを A 群、なしを B 群とした。手術合併症のリスク要因として、月齢、マスキリング (MS) 歴、原発部位、Image Defined Risk Factor (IDRF) の有無、INSS 病期、手術時期、生物学的予後因子、病理組織所見 (嶋田分類) について検討した。 χ^2 乗検定およびロジスティック検定を用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究においては患児の特定ができないよう、情報収集は患者番号で行い、患児や家族の個人情報の保護に関して十分な配慮を払った。また、患児やその家族のプライバシーの保護に対しては十分な配慮を払い、

当該医療機関が遵守すべき個人情報保護法および臨床研究に関する倫理指針に従った。本研究は後方視的観察研究であり、介入的臨床試験には該当しない。

C. 研究結果 (表 1)

A 群、B 群はそれぞれ 18 例 (28%)、46 例 (72%) で、主な合併症は、腎合併症 (合併切除 1 例、萎縮 3 例、梗塞 2 例) 6 例、主要血管損傷 3 例、再増大を来した腫瘍遺残 3 例であった (重複症例含む)。

リスク要因による検討では、年長児 (平均月齢 : A 群 17.7 / B 群 9.7)、stage 1 以外 (A 群に占める割合 89% / B 群に占める割合 54%: 以下同様)、化学療法後の手術 (39% / 14%)、Diploid または Tetraploid (44% / 12%) で有意に手術合併症を生じるリスクが高かった。また、有意な差は見られなかったが、臨床発見例 (39% / 14%)、副腎原発例 (61% / 37%)、IDRF 陽性例 (44% / 26%) に合併症を生じる傾向が見られた。

転帰は A 群が全例生存 (2 例再発)、B 群が 2 例死亡 (1 例は腫瘍死、1 例は他病死、死亡例以外の再発なし) で手術合併症による死亡はなかった。

表 1 : A 群と B 群の比較

検討項目	A 群 (18 例)	B 群 (46 例)	P 値
月齢	17.7±22.7	9.7±5.6	0.0325
MS			0.1601
MS 発見	13	40	
臨床発見	5	6	

検討項目	A 群 (18 例)	B 群 (46 例)	P 値
原発巣			0.0799*
副腎	11	17	
後腹膜	5	18	
骨盤	0	4	
頸部	0	3	
縦隔	2	4	
IDRF			0.154
陽性	8	12	
陰性	10	34	
INSS			0.0102**
1	2	21	
2A	2	9	
2B	8	6	
3	6	10	
手術時期			0.0456***
初発時	11	36	
化学療法 後	7	6	
生検のみ	0	4	
MYCN増幅			0.1416
あり	2	1	
なし	12	43	
検索せず	4	2	
DNA ploidy			0.0127****
Diploid	4	5	
Aneuploid	9	37	
Tetraploid	3	0	
施行せず	2	4	

検討項目	A 群 (18 例)	B 群 (46 例)	P 値
嶋田分類			0.4139
favorable	12	38	
unfavorable	3	5	
判定不能	3	3	

*副腎と副腎以外で比較

**stage 1 と stage 1 以外で比較

***初発時と化学療法後で比較

****Diploid/Tetraploid と Aneuploid で比較

D. 考察

今回の検討においては、手術合併症を 64 例中 18 例 (28%) に認めた。これはヨーロッパの多施設共同研究³⁾で 8.7%、ドイツの GPOH NB97 研究⁵⁾で 19%、本邦の乳児神経芽腫プロトコール⁶⁾で 8.3% という頻度に比べて高かった。手術手技による可能性も考えられるが、手術合併症の定義がそれぞれ異なっていること、同じ項目でも合併症として捉える程度の差があること、アンケート調査 (いずれの報告もアンケート調査による) のバイアスなども影響していると思われる。

合併症の内容では、腎に関係する合併症が 6 例と最も多く見られた。このうち 2 例は術中照射を併用した症例で照射野内に腎血管が含まれていたことに起因している可能性がある。その他、上腸間膜動脈、下腸間膜動脈の術中損傷といった血管損傷が特徴的であった。

リスク因子として、年長児に有意にリスクが高いという結果が出た。18 ヶ月以上の症例は 4 例あり、このうち 2 例に再増大を

来した腫瘍遺残が見られていることから、年齢因子による再発リスクが高いことが影響している可能性がある。

腫瘍の生物学的予後因子では *MYCN* 増幅は、増幅症例そのものが少なかったため差が出なかったと思われるが、*diploid* または *tetraploid* の症例に合併症が有意に多かった。したがって腫瘍の生物学的悪性度も手術合併症に関連していると考えられた。

病期が進んでいるほどリスクが高いことは、周囲組織からの剥離等の手術操作が多くなることから、手術合併症が多くなると説明することができる。化学療法後の手術も同様で、画像診断から手術が難しいと予想されたため、化学療法を選択することになるため、手術合併症の頻度に差が出てくると考えられる。有意な差に至らなかったが、*IDRF* 陽性例も同様の理由で合併症を来しやすいと考えられる。筆者らが行った化学療法後の *IDRF* 変化についての研究⁷⁾でも、初発時に *IDRF* 陽性であった腫瘍は、化学療法によって縮小して *IDRF* 陰性となった後でも手術合併症が見られている。したがって初発時 *IDRF* 陽性所見には注意が必要である。

発生部位別では、ヨーロッパの報告³⁾では頸部原発に多く合併症が見られたという報告があるが、今回の検討では頸部原発例3例には合併症なく、むしろ副腎原発例に合併症を生じやすいという傾向が見られた。

また *MS* 発見例に合併症が少ない傾向も見られた。年長児に有意に合併症が多いことと合わせて考えると、2003年に *MS* が休止されてから後の本邦においては、手術合併症の頻度が高くなる危険性があると思われる。*MS* 時代の外科医の感覚のまま局所

性神経芽腫の手術に臨むと、思わぬ合併症に遭遇することが考えられるので、慎重に術前リスク評価を行う必要があると思われる。

E. 結論

局所性神経芽腫における手術合併症は28%の症例に認められ、腎合併症が最も多かった。合併症を生じるリスクは、進行例、化学療法後の手術、年長児、*diploid* または *tetraploid* 症例で有意に高く、臨床発見例、副腎原発例、*IDRF* 陽性に高い傾向が見られた。

臨床発見例のみとなる *MS* 休止後は、進行例、年長児、*IDRF* 陽性といった手術リスクの高い症例が増加すると予想され、今後手術適応や術式の選択に注意が必要である。

参考文献

- 1) Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al: Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 7:236-244, 1989
- 2) Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al: Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol* 18:18-26, 2000
- 3) Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al: Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol*

23:8483-8489, 2005

4) 家原知子, 浜崎豊, 土田嘉昭, et al: 【小児がんのグループスタディをめぐって】 乳児神経芽腫の治療に関するグループスタディ. 小児外科 32:806-812, 2000

5) Simon T, Hero B, Benz-Bohm G, et al: Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial. Pediatr Blood Cancer, 2007

6) 家原知子, 菊田敦, 菊地陽, et al: 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗 神経芽腫低リスク群・中間リスク群. 小児外科 43:1179-1183, 2011

7) 米田光宏, 西川正則, 上原秀一郎, 他: 小児外科領域の放射線診断・治療-最近の話題 神経芽腫における IDRF の概念. 小児外科 42:627-632, 2010

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 米田光宏, 井上雅美, 大植孝治, 他: 遠隔転移を有する高リスク神経芽腫の治療-再発形式からみた局所治療と全身治療の役割. 小児外科 19: 488-492, 2011

2) 米田光宏: 術前画像診断に基づいた神経芽腫外科治療. 小児がん 43: 212-217, 2011

2. 学会発表

1) 米田光宏, 井上雅美, 中畠賢吾, 他: 高リスク神経芽腫における晩期合併症: 第53回日本小児血液・がん学会学術集会プログラム総会号・283・2011

2) 米田光宏: 神経芽腫の外科療法: 平成23年度厚生労働科学研究「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」一般向け研究成果発表会・2011

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当事項なし。

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

研究分担者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 部長

研究要旨

高リスク神経芽腫の治療成績改善のため米国、欧州で進められている治療戦略について概説した。

本邦においても化学療法、手術、放射線照射、大量化学療法からなる一連の治療のさらなる改善と、微少残存病変・癌幹細胞に対する何らかの治療戦略の開発が重要であることが示された。

A. 研究目的

高リスク神経芽腫の標準治療の骨格は寛解導入療法、地固め療法および地固め後療法から成っていると見える。各々の治療フェーズで様々な進歩が過去10年ほどの間に得られ、現在も治療成績改善に向けての取り組みが続いている。本研究では本領域において体系的な治療研究の進んでいる欧米の現状をレビューして本邦の今後の神経芽腫の新規治療の開発に寄与したい。

B. 研究方法

2011年米国臨床腫瘍学会(ASCO)に参加し情報収集を行った。また文献のレビューを行った。

C. 研究結果

SIOPEN スコアー法

¹²³I-MIBGシンチグラフィスコア法による骨転移巣のスコアリングは全身骨を12の領域(頭蓋骨、胸部、右上腕骨、左上腕骨、右頭骨+尺骨、左頭骨+尺骨、脊椎、骨盤、右大腿骨、左大腿骨、右腓骨+脛骨、左腓骨+脛骨)に分け各々領域で6段階(0異常なし、1:1フォーカス、2:2フォーカス、3:3フォーカス、4:4フォーカス)か50%以下のび慢性病

変、5:50-95%のび慢性病変、6:95%以上のび慢性病変)のSkeletal Metastatic score (Mscore)で評価するものである。実際は各領域の点数を合計する(最大72点となる)ことにより評価する。評価時期は初診時と寛解導入療法終了時である。

この方法でSIOPENの高リスクプロトコルで治療を行った症例を評価したところ以下の結果が得られた。初診時のMscoreは骨髄転移の陽性率と相関する。初診時のMscoreは寛解導入療法終了後の骨髄病変残存率と相関する。初診時のMscoreは寛解導入療法後のMscore改善率と反比例する。初診時のMscoreは3年無イベント生存率と非常に相関を示す。寛解導入療法終了後にMscoreが0となった症例はならなかった群に比して優位に3年無イベント生存率が良好である。

本方法は理論的、体系的、再現性に優れる方法である。また治療反応性や最終的な予後とよく相関し、高リスク神経芽腫の治療強度や臨床試験のデザインの決定の指標となる可能性が有り本邦でも追試が必要である。

寛解導入療法

世界的にシスプラチン、エトポシド、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、カルボプラチンを組み合わせた多剤併用化学療法が行われている。治療強度を上げる試みとして欧州では化学療法間隔の短縮により治療開始から大量化学療法までの期間を短縮させた群が通常のスケジュール群に比して有意に良好な5年無イベント生存率が得られることが示されている。新規薬剤としてはトポソメラーゼI阻害薬であるトポテカンを寛解導入療法へ追加した第Ⅲ相臨床試験がCOG及びGOPHで行われており近日中にその結果が明らかにされる予定である。

地固め療法

欧米で行われた3つの大規模無作為ランダム化試験により自己幹細胞輸注併用の大量化学療法の有効性が示され高リスク神経芽腫の標準的治療としての評価を得ている。またHR-NBL1/SIOPEN trialの結果が報告され大量化学療法のレジメンとしてブスルファン+メルファラン(BuMe1)を用いる方がカルボプラチン+エトポシド+メルファラン(CEM)を用いるより有意に良好な生存が得られた。(BuMe1群 vs CEM群、3年無イベント生存率:49% vs 33%, $p<0.001$ 、3年全生存率:60% vs 48%, $p=0.004$) 生存率の改善は主に再発率及び増悪率の差によるのもので優位にBuMe1群が小さかった。(48% vs 60%, $p<0.001$)移植後100日までの重篤な有害事象の発生割合は全体で10%以下であり、CEM群において優位に高率であった。治療関連死亡はBuMe1群で3% CEM群で5%であった。BuMe1群においてVODの発症を18%認めたがgrade3は5%にとどまった。COGではsingleの大量化学療法とtandemの大量化学療法の比較試験が進行中であることが報告された。次に ^{123}I -MIBG大量内用療法について米国では再発、進行例において37%の有効率が得られており、欧米では初発転移性神経芽腫の66%に反応を認めたとされている。またCPT-11との併用量療法との照射用量設定試験の結果も報告さ

れビンクリスチン $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ +イリノテカン $50\text{mg}/\text{m}^2$ 5日間において ^{123}I -MIBG $18\text{mCi}/\text{kg}$ がMTDとされた。この場合自己幹細胞の輸注が必要であった。寛解導入療法に本治療を組み込んだCOGのパイロット試験の概要も示された。

地固め後療法

GD2抗体療法については昨年度の報告書で詳述したがその内Hu14.18K332Aの第Ⅰ相試験の結果が報告された。同抗体は補体結合部位に点変異を加えて有害事象の軽減を図ったものであり、Ch14.18よりMTDが上げられる可能性が示された。

神経芽腫の癌幹細胞

神経芽腫の癌幹細胞はすでに同定されている。神経芽腫の癌幹細胞はaurora kinase, mTOR, PLK1, and Na-K-ATPase inhibitors等を高発現しておりこれらをターゲットとして新規治療が検討されている。

D. 考察

難治性小児がんの代表的疾患である高リスク神経芽腫の治療成績の改善のための精力的な研究が続けられている。 ^{123}I -MIBGシンチグラフィスコア法による転移性神経芽腫の骨転移巣の客観的な評価に関しては、既にCOGでも類似の方法で臨床試験例での検討結果が報告されており寛解導入療法終了時にCurie scoreが5を超える症例の5年無イベント生存率が10%以下とされるなど、高リスク群の独立した予後不良因子として新規治療対照群の抽出が検討されている。本邦でも客観的な ^{123}I -MIBGシンチグラフィスコア法による臨床試験例の評価計画の立案が必要であろう。寛解導入療法については本邦においても治療間隔を圧縮したレジメンの検討が必要であり、また欧米の臨床試験よりトポテカンの有用性が明らかになった場合には積極的な導入を試みるべきであろう。大量化学療法レジメンについては日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)でもBuMe1を用いた臨床試験が計画されており本邦でもその有

用性が検討される予定である。13cisRAの報告以来種々の試みが続き、昨年述べた GD2 抗体療法成功によって高リスク神経芽腫の治療自体が新たな段階に入ったと捉えられているように地固め後療法の重要性は確立されたといえる。同時に神経芽腫にも癌幹細胞が存在することが明らかになり、そこからターゲット治療を含む新たな治療戦略が生まれつつある。

E. 結論

本邦の高リスク神経芽腫の治療戦略において欧米比して体系的な地固め後療法の開発が行われていない点が明らかになった。微小残存病変や癌幹細胞を標的とした本邦独自の治療開発を進める必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当なし。

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
（H22-がん臨床-一般-041）
分担研究報告書

日本神経芽腫スタディグループの基盤維持
—希少難治疾患を対象として能率的に成果を挙げるための研究組織の構築—
研究分担者 福島 敬 筑波大学医学医療系臨床医学域小児科学講師

研究要旨

神経芽腫等の小児がんに対する臨床研究においては、成長に伴う治療毒性の評価が必要であるため、標準的には10 - 20年間またはそれ以上の期間が必要である。同時に、希少疾患であるため全国的規模による多施設共同研究の実現が必須である。これらの条件を同時に満たすための自主組織として日本神経芽腫スタディグループJapan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)が組織されている。本研究グループを円滑に維持するための事務局業務を行った。日本を7地域に区分し、各地区代表の運営委員が中心となって、規約の整備、各種委員会活動および臨床試験の計画・実施を支援するための組織づくりが功を奏し、低リスク群、中間リスク群および高リスク群それぞれを対象とした前向き臨床研究を実施中であり、新規症例の登録がなされている。JNBSGの基盤を利用することで、本研究班の成果が効率よく集積し普及することが期待される。

A. 研究目的

小児がんは希少疾患であるが、わが国の小児年齢の死亡原因として不慮の事故に次ぐ順位を占める。中でも、神経芽腫は固形腫瘍の中では最多である。わが国特有の小児慢性特定疾患治療研究事業によって、全国いずれの地域であっても、小児がんをはじめとする希少小児難病に対して高度専門診療を提供し、同時に臨床研究を実施することが期待されている。日本神経芽腫スタディグループJNBSGを通じて、小児がんに対して集学的治療を提供可能な全国の専門施設の協力を得ながら、ハイレベルの共同研究を実施するための基盤を維持・発展させることを目的とする。

B. 研究方法

1. 参加施設（資料1）

臨床試験を担当するJNBSG施設、中央診断・データセンター業務等において臨床試験の計画・実施を支援するJNBSG協力施設とに区分される。

2. 規約の整備（資料2）

3. 運営委員会の構成（資料3）と委員会（資料4）

JNBSG施設の研究責任者が選挙権を有し、北

海道、東北、関東甲信越、東海北陸、近畿、中国四国、九州の7地区から運営委員を選出し、会長および幹事を互選し、各委員会の委員長および監事の指名、研究実施体制を構築した。

JNBSG事務局を担当し、参加施設および会員管理と種々情報の周知徹底、幹事会、運営委員会、各種委員会、総会・研究会開催の支援を直接担当した。

（倫理面への配慮）

外部委員を含む倫理審査委員会を作り、提案される観察研究、余剰検体を利用する研究、臨床試験の附随研究等について審査した。一方で、介入を伴う臨床試験は、日本小児がん学会（後の日本小児血液・がん学会）の研究審査委員会による審査を受けた。更に、いずれの臨床研究も、各参加施設において研究審査委員会または倫理審査委員会の承認を得ることを必須条件として実施中である。

C. 研究結果

以下1～3の研究を実施中であり、症例登録が行われている。

1. 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

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

3. 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

一方で、上記の観察研究または臨床試験に参加しない症例の受け皿として、

4. 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

を併走させている。

再発症例に対する臨床実践の現状把握を目的として、

5. 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。

D. 考察

わが国の小児慢性特定疾患治療研究事業によって、国内のいずれの地域においても、この手続きをとることによって、患者家族は経済的負担なく該当疾患の診療を受けることができる。医療機関側は、この要請と期待に応じるべく、小児がんの診療を専門とする小児科医、小児外科医が在籍する医療機関においては、放射線治療医や病理診断医の協力を得ながら、先進的医療を提供可能な体制を構築してきた。国家政策による集約化ではなく、地域ごとの種々医療機関と医療者の自発的調整機能に基づく、自主的地域的集約化によって、それほど遠くない通院距離の範囲において、診療を受けることが可能なシステムが構築されることとなった。一方、海外においては、小児がんのはじめとする希少難病は、まず政策的集約化によって施設数を限定し、施設毎の患者数を増やすことによって効率よく臨床実践や臨床研究を実施する体制をとっていることが多い。それぞれに長短があるが、わが国のシステムでは、各施設で診療する症例数が少なく、経験症例の集積に時間がかかることは否めない。当然、治療成績が良くないのではないかという危惧が生じるが、決して海外に引けを取らない実績を挙げてきたことは特筆すべきであるが、個人的な自助努力

と慈善的貢献による極めて崇高な意識に負うところが多かった。

わが国において、将来に渡って継続・発展可能な臨床実践・臨床研究体制の構築には、専門医療機関相互の情報共有が必須である。地域的集約化によって相対的に多数の医療機関の協力による多施設共同研究体制は、既に構築されているが、将来の発展形として特殊な医療技術については、役割分担が必要になることが推測できる。

厚生労働科学研究費補助金による班研究は、多くの場合に、3年毎に区切られる。一方で、成長の要素を有する小児を対象として、神経芽腫をはじめとする希少疾患の治療成績向上を目的とする臨床試験は、10年以上の研究期間が必要である。追跡期間中は、具体的な研究実績が生じない期間があり、新規応募は困難な場合が少なくない。例え、本研究経費が継続されない期間があるとしても、JNBSGの会員が納める会費および自主研究資金を提供し合うことによって最小限の研究継続のための経費を捻出できる体制が保障されたといっても過言ではない。即ち、政権交代、国家財政の余裕の有無、大災害による研究費緊縮化等の影響によって、必ずしも長期間の継続が保証されない厚生労働科学研究費補助金を補完するという点で大きな功績を期待できる。小児領域に留まらず、成人領域の種々希少疾患を対象とした臨床研究のモデルともなり得ることを想定すると、国民への貢献度は非常に大きいと判断されるものである。

E. 結論

神経芽腫のより効果的な治療を開発するために必要な自主組織としてJNBSGを運営し、厚生労働科学研究費補助金によるがん臨床研究が効率よく実施され、将来に向けた継続・発展の支援が可能になった。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

該当事項なし。

- | | |
|------------------|-----------|
| 2. 学会発表 | 該当事項なし。 |
| 該当事項なし。 | |
| H. 知的財産権の出願・登録状況 | |
| (予定を含む。) | |
| 1. 特許取得 | |
| | 2. 実用新案登録 |
| | 該当事項なし。 |
| | 3. その他 |
| | 該当事項なし。 |

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

第1版	2006年5月26日	運営委員会承認
第2版	2006年9月1日	運営委員会承認
第3版	2007年11月23日	運営委員会承認
第4版	2008年5月10日	運営委員会承認

第1章 総則

（名称）

第1条

本会の名称は日本神経芽腫研究グループ（Japan Neuroblastoma Study Group, JNBSG）とする。

（目的）

第2条

JNBSG は神経芽腫の基礎的・臨床的研究を行い，治療成績と患者の生活の質の向上をはかり，神経芽腫患者の健康と福祉に貢献することを目的とする。

（活動）

第3条

JNBSG は前条の目的を達成するために次の活動を行う。

- 1) 質の高い臨床試験に基づいた神経芽腫の治療研究.
- 2) 神経芽腫の診断および病態解明に関する基礎的・臨床的研究.
- 3) 国内および国外の関係諸団体との情報交換および協力活動.
- 4) その他，目的を達成するために必要な活動.

（会員）

第4条

JNBSG は一般会員および名誉会員により構成される。（細則参照）

（参加施設）

第5条

JNBSG の参加施設は JNBSG 施設ならびに JNBSG 協力施設とする。JNBSG 施設は治療を担当する医療機関とし，JNBSG 協力施設は研究機関ならびに JNBSG の活動を支援する医療または研究機関とする。（細則参照）

（役員）

第6条

JNBSG には以下の役員をおく。（細則参照）

- 1) 会長 1名
- 2) 副会長 1名
- 3) 幹事 6名（副会長1名を含む）
- 4) 運営委員長 1名
- 5) 運営委員 20－30名

- | | |
|-------------|----|
| 6) 監事 | 2名 |
| 7) データセンター長 | 1名 |
| 8) 検体センター長 | 1名 |
| 9) 事務局長 | 1名 |

(役員の役割)

第7条

1. 会長は JNBSG を代表し、幹事会および運営委員会を招集する。幹事会では議長を担当する。
2. 副会長は会長を補佐する。
3. 幹事は運営委員会に対し、JNBSG 活動の企画・立案を含めた必要な助言を行う。
4. 運営委員長は運営委員会の議長として運営委員会の取りまとめを行う。
5. 運営委員は運営委員会を構成し、JNBSG の活動を審議し、実行する。
6. 監事は運営委員会の審議を含む JNBSG 活動の全般を監査する。
7. データセンター長はデータセンター業務の取りまとめを行う。
8. 検体センター長は検体センター業務の取りまとめを行う。
9. 事務局長は事務局業務の取りまとめを行う。

(組織・機能)

第8条

1. JNBSG は幹事会、運営委員会の他、JNBSG 活動の遂行とその円滑な運営を目的に、各種委員会ならびにデータセンター、検体センターおよび事務局を設置する。(細則参照)
2. 幹事会は会長、副会長、幹事および運営委員長で構成し、JNBSG 活動の基本的方針を検討・提言する。
3. 運営委員会は会長、副会長、幹事、運営委員長、運営委員、各委員会委員長、データセンター長、検体センター長、監事および事務局長によって構成し、JNBSG 活動を審議・決定し、これを実行する。各種委員会は運営委員会内に設置し、運営委員は委員会の委員長を兼務することができる。
4. データセンターは JNBSG 症例の登録・管理を行い、臨床研究(試験)のデータ管理と機能的中心としての役割を担当する。ただし後者は運営委員会が必要と判断したものに限定される。
5. 検体センターは臨床研究(試験)にともなう中央診断・検体管理を主たる業務とし、これを担当する。
6. 事務局は会員管理、総会・幹事会・運営委員会等の開催、会計などを含む事務局業務を担当する。

(幹事会、運営委員会、総会および研究会の召集と議決)

第9条

1. 会長は幹事会および運営委員会を年に1回以上、召集し開催する。会の成立には過半数の出席を要し、案件の議決には議決権を有する出席者の過半数の賛成を要する。監事は運営委員会の議決権を有さない。
2. 会長は JNBSG の目的を達成するために年に1回以上、総会および研究会を招集・開催し、JNBSG 活動に関する情報を会員に公開・周知するとともに会員の意見を広く収集し JNBSG 活動に反映する。

(入会および退会)

第10条

1. JNBSG に会員または参加施設として入会を希望する医師・研究者または医療機関・研究機関は会長に入会を申請し、幹事会の承認を得る。
2. 運営委員は会員または参加施設を会長に推薦することができる。
3. 退会を希望する会員または参加施設は会長に退会を申請し、幹事会の承認を得る。
4. JNBSG の会員または参加施設が不適格と判断された場合には、会長は幹事会の承認を得た上で会員または参加施設を退会させることができる。

(規約の変更)

第11条

本規約を変更する場合は運営委員会の議決を経て幹事会の承認を得る。会長、幹事および運営委員は規約の変更を発議することができる。

(細則)

第12条

総則を施行するために細則を設ける。細則は運営委員会の議決を経て幹事会で承認する。会長、幹事および運営委員は細則の変更を発議することができる。

(規約の発効)

第13条

本規約は平成20年5月10日より発効する。

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）規約細則（第8版）

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）規約細則

第1版	2006年5月26日	運営委員会承認
第2版	2006年9月1日	運営委員会承認
第3版	2007年11月23日	運営委員会承認
第4版	2008年5月10日	運営委員会承認
第5版	2009年1月24日	運営委員会承認
	2009年6月12日	一部修正・承認
第6版	2009年9月25日	運営委員会承認
第7版	2010年5月8日	運営委員会承認
第8版	2012年1月27日	運営委員会承認

第2章 細則

（専門委員会）

第1条

1. JNBSGは以下に定める専門委員会を運営委員会のもとに設置する。各専門委員会の委員は兼任不可とする。ただし、7)に定める予後因子検討委員会は、他の専門委員会とは異なる横断的な委員会とし、他の専門委員会委員との兼任を可とする。8)に定めるプロトコール検討委員会は、1)化学療法委員会、2)放射線治療委員会、3)外科治療委員会の全委員に必要な委員を加えた横断的な委員会とし、他の専門委員会との兼任を可とする。また、細則第2条に記載する恒常委員会委員との兼任は可とする。

- 1) 化学療法委員会
- 2) 放射線療法委員会
- 3) 外科療法委員会
- 4) 中央病理診断委員会
- 5) 分子生物学的診断委員会
- 6) 統計委員会
- 7) 予後因子検討委員会
- 8) プロトコール検討委員会
- 9) ホームページ委員会
- 10) 研究支援委員会

2. 各専門委員会の委員は6名程度とするが必要に応じて増減できる。各専門委員会の委員長は幹事会が推薦し、運営委員会の承認を得る。
3. 専門委員会の委員長は運営委員会の承認のもとに作業部会を組織することができる。作業部会のメンバーは各委員会における実務的な作業を行い、委員会に出席できる。
4. 専門委員会の目的・業務等については委員会規約に定める。委員会は活動の円滑な遂行を目的に細則または内規を定めることができるが、いずれも運営委員会の承認を必要とする。

（恒常委員会）

第2条

1. JNBSGは以下に定める恒常委員会を設置する。恒常委員会は第三者的性格を持つ独立した委員会であるため、他の小児がんの治療研究グループと連携することができ、委員長および委員はJNBSG会員・非会員いずれからも選定することができる。各恒常委員会は、

それぞれに定めた手順によって職務を遂行する。恒常委員会委員と専門委員会委員の兼任は可とする。

- 1) 倫理審査委員会
 - 2) 効果安全性評価委員会
 - 3) 外部諮問委員会
2. 恒常委員会の目的・業務等については委員会規約に定める。委員会は活動の円滑な遂行を目的に細則または内規を定めることができるが、いずれも運営委員会の承認を必要とする。

(役員を選出方法および任期等)

第3条

1. 会長は運営委員会で運営委員の中から別途定める手順に基づく選挙により選出する。任期は3年、連続再任は1回までとする。
2. 副会長は会長が幹事の中から指名する。任期は3年、連続再任は1回までとする。会長・副会長は、委員会の委員長は兼任できない。
3. 委員会の委員長は幹事会が推薦し、運営委員会の承認を得る。任期は3年、連続再任は1回までとする。委員会の委員は委員長が指名し、運営委員会の承認を得る。
4. 運営委員は20名以上30名以内とする。任期は3年で再任を妨げない。JNBSG 会員の中から別途定める手順に基づく選挙により選出する。人数は地域性を考慮し、北海道1、東北2、関東甲信越10、東海北陸3、近畿4、中四国2、九州3とする。会長は会の運営に必要な運営委員を別途に若干名指名することができる。
5. 運営委員長は運営委員の互選にて選任する。任期は3年、連続再任は1回までとする。運営委員長は、会長、副会長、または幹事との兼任を可能とする。
6. 幹事会は会長、副会長、および運営委員長を含む8名の委員から構成される。幹事は運営委員の中から運営委員の互選で選任する。任期は3年、連続再任は1回までとする。
7. 監事は運営委員以外の JNBSG 会員から運営委員会で選任する。監事は運営委員会に出席できるが、議決権はない。監事の任期は3年とし、連続再任を認めない。
8. データセンター長および検体センター長はそれぞれ運営委員会において承認されたデータセンターおよび検体センターから選出され、幹事会がこれを承認する。
9. 事務局長は会長が任命し、幹事会がこれを承認する。
10. 役員の前任中に退職等の理由により役員の前任が不可能となった場合は、新たな役員を置く。任期は残る期間とし、選出方法は各役員の前任の選出方法に準ずる。

(選挙と選挙権)

第4条

1. 全ての JNBSG 会員は被選挙権を有する。
2. JNBSG 施設および JNBSG 協力施設の全ての施設研究責任者は選挙権を有する。
3. 細則第3条に定める通り、会長と運営委員は別途定める手順に基づく選挙によって選出する。

(参加施設の要件および責務)

第5条

1. JNBSG 施設の要件
JNBSG 施設は以下の4項目を満たしてなければならない。
 - 1) 集学的治療ができる小児がん治療チームを有する、大学病院、専門病院またはそれに準ずる施設である。
 - 2) 施設内に機関審査委員会 (IRB) あるいは倫理審査委員会がある。

- 3) 日本小児血液・がん学会会員が常勤医として勤務している。
- 4) 施設モニタリングおよび監査の受け入れが可能である。

2. JNBSG 施設の責務

- 1) JNBSG 施設は臨床研究に参加し、治療を担当する主たる医師を登録し、研究責任者及び実務担当者各 1 名（兼任可）を届け出る。研究責任者および実務担当者は、施設の常勤医でなければならない。
- 2) JNBSG 施設の研究責任者は JNBSG から伝えられた情報を施設内の会員に遅滞なく伝える。
- 3) JNBSG 施設の実務担当者はデータセンターの求めに応じて速やかに必要な事務的書類を提出する。
- 4) JNBSG 施設は積極的に JNBSG 研究に参加し、本規約を守り、継続的に症例を登録かつ追跡する。
- 5) JNBSG 施設はデータセンターの求めに応じて、指定の様式によって速やかにデータを報告する。
- 6) JNBSG 施設は別途に定める年会費を納めなければならない。なお、会費を 3 年間滞納した施設は自動的に JNBSG 施設の資格を失う。
- 7) JNBSG 施設は上記 1) ～ 5) に記載した責務に関し、年 1 回のパフォーマンス評価を受ける。評価スコアは運営委員会にて検討され、必要な措置が決定される。具体的な評価手順は別途定める。

3. JNBSG 協力施設の要件

JNBSG 協力施設は以下の 2 項目を満たしてなければならない。

- 1) 小児がんに関する研究や研究支援の実績があると幹事会によって判断された施設であり、特に治療を担当しない国公立の研究所、またはそれに準じた施設（同一施設に病院と研究所が併設されている場合は、病院を JNBSG 施設、研究所を JNBSG 協力施設として可）。
- 2) 施設内に機関審査委員会（IRB）あるいは倫理審査委員会がある。

4. JNBSG 協力施設の責務

- 1) JNBSG 協力施設は研究責任者および実務担当者各 1 名（兼任は可）、および当該施設に所属する研究協力者を届け出る。
- 2) JNBSG 協力施設の研究責任者は JNBSG から伝えられた情報を施設内の会員に遅滞なく伝える。
- 3) JNBSG 協力施設の実務担当者は第 8 条に定めるデータセンターの求めに応じて速やかに必要書類を提出する。
- 4) JNBSG 協力施設は本規約を守り、積極的に JNBSG 研究を支援し、継続的に活動する。

（会員の分類、要件および責務）

第 6 条

1. JNBSG 会員は一般会員および名誉会員とする。
2. 一般会員（以下、会員）の分類と要件
 - 1) JNBSG 会員は日本小児血液・がん学会の会員でなければならない。
 - 2) JNBSG 施設に属する医師・研究者のうち、JNBSG 参加を申請して幹事会で承認された者を「A 会員」とする。なお、JNBSG 施設の研究責任者と実務担当者は、必ず A 会員となる。
 - 3) JNBSG 協力施設に所属する医師・研究者のうち、JNBSG 参加を申請して幹事会で承認された者を「B 会員」とする。なお、JNBSG 協力施設の研究責任者と実務担当者は、必ず B 会員となる。
 - 4) いずれの施設にも属さないが JNBSG 参加を希望し、幹事会で承認された者を「C 会員」とする。
 - 5) JNBSG 施設において JNBSG 会員にはならないが、患者治療を担当する医師は「施設研究

協力者」と定義する。

3. 会員の責務

- 1) JNBSG 会員は、総会や関連する研究会に出席し、積極的に JNBSG 活動に参加する責務を負う。
- 2) JNBSG 会員は細則第 11 条に定める年会費を納めなければならない。
- 3) 施設研究協力者は、施設実務担当者を通して情報を得ることができ、JNBSG が主催する研究会などに参加できる。

4. 名誉会員

会長または幹事会は、JNBSG に多大な貢献をした一般会員を名誉会員として運営委員会に推薦することができる。運営委員会の承認を得られた名誉会員は、運営委員会に参加することができ、また一般会員と同様に JNBSG 活動に参加できるが、会費の納入は免除される。

(事務局)

第 7 条

1. JNBSG 事務局は筑波大学（茨城県つくば市天王台 1-1-1）に置く。
2. JNBSG 事務局は JNBSG 会議の招集・開催、会員・参加施設の管理、広報、会計等の業務に関わる事務を担当する。

(データセンター)

第 8 条

1. データセンターは、国立成育医療研究センター研究所に置く。
2. データセンターは、以下の業務を行う。
 - 1) 研究計画および計画書作成への参画
 - 2) 症例登録
 - 3) データ管理
 - 4) 薬剤安全情報の収集
 - 5) 臨床研究（試験）進捗状況のモニター
3. データセンターはデータ管理業務の一部を外部に委託することができる。

(検体センター)

第 9 条

1. 検体センターは国立成育医療研究センター研究所と千葉県がんセンター研究所に置く。
2. 検体センターは JNBSG 施設から提出された患者由来の検体に関わる以下の業務を行う。
 - 1) 病理組織ならびに生物学的特性の中央診断
 - 2) 検体またはその抽出物の保存・管理と二次利用のための事務的業務

(報告および発表)

第 10 条

1. 委員会の委員長は委員会活動を運営委員会に報告する。
2. JNBSG 会員が JNBSG の活動によって得た学術的知見は、幹事会および運営委員会の許可を得たうえで、別途定める規約にしたがい発表することができる。発表者は発表の内容を運営委員会ならびに総会において報告する。
3. データセンターおよび検体センターは運営委員会および総会において、臨床試験と検体集積に関する進捗状況を定期的に報告する。

(運営費)

第11条

1. JNBSGは年会費および寄付金により運営される。JNBSG施設は別途定める年会費を支払わねばならない。必要に応じ、総会の際に会場費を徴収することができる。
2. JNBSGは会の運営に必要な資金を集めるために、公的・私的機関への研究助成の応募ならびに寄付金の募集をすることができる。
3. 年会費はJNBSG施設につき20,000円とする。JNBSG会員個人の年会費は当面の間無料とする。
4. 会計年度は、4月1日から翌年3月31日までとする。

(規約の発効)

第12条

本規約細則は平成24年1月27日より発効する。

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）委員会規約（第3版）

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）委員会規約

第1版 2008年5月10日 運営委員会承認

第2版 2009年9月25日 運営委員会承認

第3版 2010年5月8日 運営委員会承認

【専門委員会】

1. 化学療法委員会

（名称）

第1条 本委員会の名称は日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）化学療法委員会（以下、委員会）とする。

（目的）

第2条 委員会は JNBSG の臨床研究ならびに臨床試験において、化学療法に関する業務を行う。

（業務）

第3条 運営委員会および委員会が必要と定める以下の業務を行う。

1) 臨床研究および臨床試験の立案・企画ならびに評価に際し、化学療法に関する専門的検討を行い、必要に応じ提言・助言等を行う。

2) 臨床研究および臨床試験の実施に際し、化学療法のコンサルテーションに対応し、その質の管理を行う。

（組織および委員会の召集等）

第4条 委員会は委員長および委員若干名をもって構成する。

2. 委員長は幹事会が推薦し、運営委員会の承認を得る。

3. 委員長は委員を選任し、運営委員会の承認を得る。

4. 委員長は随時、委員会を召集および開催し、業務を遂行また総括する。

（任期）

第5条 委員長の任期は3年間とし、連続再任は1回までとする。委員の任期は特に定めない。

（細則）

第6条 委員会の業務を遂行するにあたって必要な細則または内規を別途定めることができる。

（規程の改廃）

第7条 この規程は運営委員会の承認をもって改廃することができる。

附則

この規程は平成20年5月10日から施行する。

2. 放射線療法委員会

(名称)

第1条 本委員会の名称は日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)放射線療法委員会(以下、委員会)とする。

(目的)

第2条 委員会はJNBSGの臨床研究ならびに臨床試験において、放射線療法に関する業務を行う。

(業務)

第3条 運営委員会および委員会が必要と定める以下の業務を行う。

- 1) 臨床研究および臨床試験の立案・企画ならびに評価に際し、放射線療法に関する専門的検討を行い、必要に応じ提言・助言等を行う。
- 2) 臨床研究および臨床試験の実施に際し、放射線療法のコンサルテーションに対応し、その質の管理を行う。

(組織および召集等)

第4条 委員会は委員長および委員若干名をもって構成する。

2. 委員長は幹事会が推薦し、運営委員会の承認を得る。
3. 委員長は委員を選任し、運営委員会の承認を得る。
4. 委員長は随時、委員会を召集および開催し、業務を遂行また総括する。

(任期)

第5条 委員長の任期は3年間とし、連続再任は1回までとする。委員の任期は特に定めない。

(細則)

第6条 委員会の業務を遂行するにあたって必要な細則または内規を別途定めることができる。

(規程の改廃)

第7条 この規程は運営委員会の承認をもって改廃することができる。

附則

この規程は平成20年5月10日から施行する。

3. 外科療法委員会

(名称)

第1条 本委員会の名称は日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)外科療法委員会(以下、委員会)とする。