

201221040A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 均

平成25(2013)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)

資料1: 「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」研究
計画書 Ver1.2 概要

資料2: 「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」研究計画書 Ver1.2 概要

資料3: 「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」研究計画書 Ver1.1 概要

資料4: 研究計画と研究進捗状況

資料5: 平成24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	35
---------------------	----

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「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」の実施について	38
---	----

麦島 秀雄

3. 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	56
----------------------------------	----

菊田 敦

4. リスク分類の検討—末梢血DNA検査による層別化—	58
-----------------------------	----

檜山 英三

5. 臨床試験 (研究) のデータマネージメント	64
--------------------------	----

瀧本 哲也

6. 特性解析と病理組織診断	-----	68
中澤 温子		
7. 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
菊地 陽		
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」		
(NBHR07) における外科療法の検討	-----	72
米田 光宏		
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	-----	78
小川 淳		
10. 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—	-----	80
福島 敬		
(資料)		
JNBSG施設一覧		
JNBSG協力施設一覧		
JNBSG運営委員会構成員		
JNBSG委員会構成員一覧		
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9版)		
日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 委員会規約 (第4版)		
地区代表運営委員ならびに会長・幹事・運営委員長の選出に関する規定		
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		
臨床試験参加状況 (施設別一覧)		
11. JNBSGによる高リスク神経芽腫に対する標準的治療検証試験	-----	125
松本 公一		
12. 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)	-----	130
田尻 達郎		

13. 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」の試験運営上の問題点の改善について	-----135
七野 浩之	
14. 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	-----141
家原 知子	
15. 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	-----143
上條 岳彦	
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	-----147
林 泰秀	
17. 放射線療法の確立	-----154
副島 俊典	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----157
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----161

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

平成24年度は以下の研究を実施した。

高リスク神経芽腫を対象とする臨床試験、「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」（2007年4月登録開始、2009年2月登録終了、登録症例数50例、2012年2月追跡終了）の集計・解析を行った。寛解導入療法後の奏効率は、完全寛解（CR）が59.4%、完全寛解（CR）＋部分寛解（PR）が87.5%であり、症例の3年全生存率、3年無増悪生存率はそれぞれ $69.5 \pm 6.6\%$ 、 $36.5 \pm 7.0\%$ であった。これらの結果はいずれも欧米のグループ研究の治療成績と同様、同程度の治療成績である。

「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」（症例登録開始2011年5月）は、2013年1月現在、登録施設数46施設、登録症例数35例（予定登録数66例/3年）である。

「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」では、115施設を対象に調査を実施し86施設（74.8%）から回答を得た。55例が集計され、再発からの生存期間は中央値14カ月、再発後の4年全生存率は12.1%であった。骨以外の限局性再発は比較的生存が期待できたが、再発例に対する同種造血幹細胞移植療法の有効性は明らかにすることができなかった。また、寛解導入にICE療法を用い、強化療法として末梢血幹細胞移植併用のbusulfan/L-PAMによる大量化学療法を行う治療のパイロット試験の研究計画書を作成したが、倫理審査に回す段階までの完成には至らなかった。

低リスク神経芽腫に対し手術の合併症軽減を図る目的で低侵襲手術ガイドラインを定め、「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」（登録開始2010年9月）を実施した。2013年1月現在、登録施設数69施設、登録症例数46例（予定登録数60例/3年）である。

中間リスク神経芽腫に対し治療合併症の軽減と治療期間の短縮を図る目的で、「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」（登録開始2010年11月）を実施した。2013年1月現在、登録施設数67施設、登録症例数13例（予定登録数73例/5年）である。

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 センター一長

麦島秀雄・日本大学小児科 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

榎山英三・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

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・筑波大学医学医療系小児科 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・京都府立医科大学小児外科 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

上條岳彦・千葉県がんセンター 部長

林 泰秀・群馬県立小児医療センター 院長

副島俊典・兵庫県立がんセンター 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神経芽腫と治癒率が 20～40%の高リスク神経芽腫、および両者の中間である中間リスク神経芽腫に大別される。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り、一方、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、適正なリスク判定に基づいた治療軽減が必要である。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

し標準治療を確立すること、および特に高リスク神経芽腫に対しては有効な新規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稀少（年間 40-80 例程度）で第 III 相試験が困難なため、第 II 相試験の実施を基本とし、症例選択規準等を可能な限り一致させて各試験結果の比較可能性を担保することとした。また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り、加えて治療開発を迅速に行う必要があることから、同時に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、模索しながら次期第 II 相試験を計画する方針とした。日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)を研究基盤とし、データ管理はデータセンター（瀧本）、中央病理・生物学的診断と検体管理は第一・第二検体センター（中澤・中川原・上條）が担当した。

1) 高リスク神経芽腫の標準治療の確立と新規治療の開発

原発巣切除術を含む局所治療を化学療法中から終了後に遅延させることで治療強度を高め治療成績の向上を図る遅延局所療法の検証を第 II 相試験として実施し、結果を前班研究における「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」（以下、「標準的治療法の第 II 相試験」）の結果と比較する。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再発例を対象とした調査研究を行い、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把握と予後調査を行う。こ

の調査研究に基づき、有用性を期待し得る治療を検証するパイロット試験を立案、開始する。すなわち以下の研究を実施する。

①【「標準的治療法の第 II 相試験」の集計・解析】（松本）

②【「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」（以下、「遅延局所療法第 II 相臨床試験」の実施）
（資料 1）（麦島・七野）

Primary endpoint を 3 年無増悪生存率、予定登録数 66 例、登録期間 3 年、観察期間 3 年として 2011 年 5 月から症例登録を開始しており、これを継続する。

③【新たな末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法の計画】（松本）

研究計画書を作成し、実施に向けて準備する。

④【「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」の実施】（原〔協力者〕）

集計データの解析を行う。

2) 低・中間リスク神経芽腫の標準治療の確立

これまでわが国では低リスク、中間リスクの神経芽腫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。ほぼ全例が治癒する低リスク群では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なため、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した。一方、中間リスクに対しては治療合併症の軽減と治療期間の短縮を図る臨床試験を実施する方針とした。すなわち以下の研究を実施する。

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」の実施】（資料 2）（田尻）

予定登録数 60 例、登録期間 3 年、観察期間 3 年として 2010 年 9 月から症例登録を開始しており、これを継続する。

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」の実施】（資料 3）（家原）

Primary endpoint を 3 年無増悪生存率、予定登録数 73 例、登録期間 5 年、観察期間 3 年として 2010 年 11 月から症例登録を開始しており、これを継続する。

各試験の他の分担は化学療法（菊田・菊地・小川）、外科療法（米田）、放射線療法（副島）である。

3) 新規リスク判定と新規リスク分類

新規リスク判定（遺伝子発現、ゲノムアレイ）の前向き評価（中川原・上條）と新規リスク分類の検討（檜山・林）を各リスク群の臨床試験（研究）に付随して行う。

その他の分担は研究組織の基盤維持（福島）および研究の統括（池田）である。

（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 JNBSG 内部における倫理審査を実施し、また各参加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を実施する。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する。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し、効果・安全性評価委員会、研究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の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

平成 24 年度の研究内容の進捗については、概ね予定どおりに進行した（資料 4）。以下、それぞれの進捗と結果を示す（資料 5）。

1) 高リスク神経芽腫の標準治療の確立と新規治療の開発

①【「標準的治療法の第 II 相試験」の集計・解析】

JNBSGによる高リスク神経芽腫を対象とする臨床試験、「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」（2007 年 4 月登録開始、2009 年 2 月登録終了、登録症例数 50 例、2012 年 2 月追跡終了）の集計、解析を行った。

症例の初発時年齢は中央値 36 カ月（13-174 カ月）で、1歳6カ月未満の症例が3例含まれていた。病期（INSS）は stage 2Bが1例（2%）、stage 3が6例（12%）、stage 4が43例（86%）であった。原発部位は副腎が36例（72%）、

後腹膜が6例（12%）、縦隔が3例（6%）で、組織型は neuroblastoma が 46 例（92%）、ganglioneuroblastoma, nodularが4例（8%）であった。MYCNの増幅例が20例（40%）に認められ、DNA index は diploid が 28 例（56%）、hyperdiploidが10例（20%）、不明が12例（24%）であった。

プロトコール治療が完了した症例は 39 例（78%）で、11 例（22%）がプロトコール治療中止となった。中止の理由（複数回答）は効果不十分が6例、患者家族の希望が6例、末梢血幹細胞の採取困難が3例、合併症のためプロトコール治療の遂行困難な症例が2例であった。寛解導入療法（化学療法と原発巣の手術）後の奏効率は、完全寛解（CR）が 59.4%、完全寛解（CR）+部分寛解（PR）が 87.5%であった。

寛解導入療法後の強化療法はL-PAM、VP-16、CBDCAの3剤による大量化学療法（MEC療法）が施行され、末梢血幹細胞移植が併用された。2009年3月までにMEC療法が施行された16例のうち3例においてMEC療法が原因と思われるcapillary leak syndromeが発生し、いずれの症例も同症が原因で死亡したため、2009年4月にMEC療法を改訂した（詳細は松本分担研究報告書を参照）。改訂後、同症の発生は認めていない。

症例の観察期間は中央値 43 カ月（36～55 カ月）で、追跡終了時、生存 30 例（無増悪生存 15 例、増悪あり生存 15 例）、死亡 18 例（うち治療関連死 3 例）、転院のため転帰不明 2 例で、3 年全生存率、3 年無増悪生存率はそれぞれ $69.5 \pm 6.6\%$ 、 $36.5 \pm 7.0\%$ であった。

症例の生物学的予後因子の解析では、MYCN 増幅例の3年無増悪生存率が $50.5 \pm 11.8\%$ 、非増幅例では $31.1 \pm 9.0\%$ で、

両者には有意な差を認めなかった ($p=0.556$)。Array CGHを用いた遺伝子解析では、1p-、17q+、MYCN非増幅 (4例) の3年無増悪生存率が $25.0 \pm 21.7\%$ 、1p-、17q+、MYCN増幅 (11例) では $54.5 \pm 15.0\%$ 、11q-、17q+、MYCN非増幅 (11例) では $40.9 \pm 15.6\%$ で、有意な傾向を明らかにするには至らなかった。またALK遺伝子の解析は33例で施行され、うち4例 (12.1%) に変異が認められた。

外科療法の解析では、原発巣の切除が施行された症例は47例 (94%) で、切除不能が2例、原発巣不明が1例であった。47例のうち、治療プロトコルの規定どおりに3ないし4コースの寛解導入化学療法後に手術が施行された症例は29例 (58%) で、治療開始時の生検の際に腫瘍全摘が行われた症例が7例 (14%)、化学療法2コース後に切除された症例が1例 (2%)、何らかの理由により原発巣切除が遅れた症例が10例 (20%) であった。遅れた症例の内訳は大量化学療法後が8例と時期不明が2例であった。腫瘍 (原発巣) の切除については、詳細の明らかな45例のうち32例 (71.1%) が全摘、10例 (22.2%) が亜全摘で、部分切除に終わった症例は3例 (6.7%) のみであった。手術合併症については、手術関連死はなかったが、9例で腎の合併切除 (腎摘8例、腎部分切除1例) が行われ、5例では術後の化学療法の開始が遅れた。また手術後の乳糜腹水、および腎摘後の腎機能低下が治療プロトコルの中止理由となった症例がそれぞれ1例に認められた。

外科療法後の局所再発は、データの得られた43例中の5例 (11.6%) に認められ、原発巣が2例、局所リンパ節が3例であった。局所再発は全摘症例31例中の2例 (6.5%)、亜全摘症例10例中の3例 (30%) で、全摘症例で局所再発の少な

い傾向が認められた。尚、原発巣の切除性 (全摘、亜全摘、部分切除) による差は、全生存率、無増悪生存率ともに認められなかった。

②【「遅延局所療法第 II 相臨床試験」の実施】

症例登録を2011年5月より開始し、2013年1月現在、登録施設数46施設、登録症例数35例 (予定登録数66例/3年) である。

③【新たな末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法の計画】

寛解導入にICE療法を用い、強化療法として末梢血幹細胞移植併用のbusulfan/L-PAMによる大量化学療法を行う治療のパイロット試験の研究計画書を作成した。

④【「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」の実施】

115施設を対象に調査を実施し、86施設 (74.8%) から回答を得た。32施設の55症例が集計され、症例の初発時年齢は平均42カ月、診断から再発までの期間は中央値で19カ月 (7-65カ月) であった。これら症例の再発からの生存期間の中央値は14カ月で、再発後の4年全生存率は12.1%であった。再発後の予後に関連する因子を検討すると、再発時に骨に再発を認めなかった症例の4年生存率が28.9%であるのに対し、骨に再発を認めた症例は生存率0%で、前者の生存率が有意に良好であった ($p=0.035$)。また再発後に同種造血幹細胞移植を受けた23症例の4年全生存率が28.7%で、同種造血幹細胞移植を受けなかった32症例の生存率0%と比べ良好な傾向を認めたが、両者の間には有意差を認めなかった ($p=0.06$)。その

他、骨髄再発の有無、初回寛解期間、初発時の *MYCN* 増幅の有無および転移部位などによる、再発後の生存率の有意な差は認めなかった。また 55 症例のうち再発後 1 年以上にわたり無再発生存している症例は 4 例で、これら症例の再発部位は原発巣、リンパ節、脳であり、生存期間は 18、23、64、69 カ月であった。以上から、骨以外の限局性再発の場合には、全身療法と十分な局所療法を行うことで比較的生存を期待することができると考えられたが、再発例に対する同種造血幹細胞移植療法の有効性を明らかにすることはできなかった。

2) 低・中間リスク神経芽腫の標準治療の確立

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」の実施】

低リスク神経芽腫に対する「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」(登録開始 2010 年 9 月)については、2013 年 1 月現在、登録施設数 69 施設、登録症例数 46 例(予定登録数 60 例/3 年)である。

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」の実施】

中間リスク神経芽腫に対する「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」(登録開始 2010 年 11 月)については、2013 年 1 月現在、登録施設数 67 施設、登録症例数 13 例(予定登録数 73 例/5

年)である。

D. 考察

2006 年、全国的組織として JNBSG を設立した。データセンターを設置し、中央病理・分子生物学的診断と検体保存のシステムを確立した。本基盤を利用してわが国の全神経芽腫の中央診断と検体保存を可能にし、生物学的予後因子等の基礎研究を行い、さらに前班研究において高リスク神経芽腫を対象とした二つの臨床試験を実施した。すなわち、「標準的治療法の第 II 相試験」では、質の高い臨床試験により治療成績を得て、わが国で標準的治療とみなされてきた従来治療の問題点を修正し、以後の臨床試験の比較対照データを得ることを目的に試験を実施した。「標準的治療法の第 II 相試験」の登録症例に対しては本班研究において追跡調査を行い、結果を最終解析した。その結果、寛解導入化学療法と手術による寛解導入療法後の奏効率は完全寛解 (CR) が 59.4%、完全寛解 (CR) + 部分寛解 (PR) が 87.5% で、症例の 3 年全生存率および 3 年無増悪生存率はそれぞれ $69.5 \pm 6.6\%$ と $36.5 \pm 7.0\%$ であった。これらの結果はいずれも欧米のグループ研究の治療成績と同様、同程度の治療成績であり、従来からわが国で標準的治療とみなされてきた治療法は、その成績が欧米諸外国の治療成績と比べて遜色なく、したがってまさに標準的治療であることを本結果より確認したものと見える。しかし、上記の生存率はたとえ高リスク神経芽腫とはいえ決して満足できる治療成績とは言えず、治療成績をより改善、向上すべく新規治療の開発を行う必要があることをあらためて示した結果でもある。今回の治療結果、特に寛解導入療法後の奏効率、3 年全生存

率、3年無増悪生存率はいずれも今後のわが国における高リスク群に対する治療開発試験における対照データとなるものである。

もう一つの臨床試験、「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」（遅延局所療法パイロット試験）では、化学療法の治療強度の低下を回避すべく、局所療法を化学療法後に施行するわが国独自の戦略を試みた。治療中の早期増悪の多発により試験途中で中止となったが、遅延局所療法自体に原因のないことが判明し、本班研究においてその有効性を検証すべく「遅延局所療法第II相臨床試験」を実施した。2011年5月から症例登録を開始し、2013年1月現在、予定どおり順調に症例登録が進んでいる。

また、高リスク神経芽腫に対しては、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と、新たな末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法の計画を遂行した。前者では再発例に対し実施されている治療の実態とその治療成績を明らかにすることにより新たな治療開発のヒントを得ること、特に同種造血幹細胞移植療法の有効性を明らかにすることがその目的の一つであった。しかし、再発例の治療成績は極めて不良であり、骨以外の限局性再発では全身療法と十分な局所療法を行うことで比較的生存を望めると示唆されたものの、期待した同種造血幹細胞移植療法の有効性は明らかにすることができなかった。

一方、次期パイロット試験の一つとすべく新たな末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法の計画を立て研究計画

書を作成したが、これは倫理審査に回す段階までの完成には至らなかった。その理由の一つは、現在、神経芽腫に対する新たな治療として注目されている抗GD2抗体（ch14.18）療法や合成レチノイン酸（fenretinide）療法などの扱いの問題が浮上したためである。神経芽腫は極めて希少な疾患であり、これら新規実験的治療を導入し試験を実施することと、すでにある使用可能な薬剤の組み合わせにより有効な治療を模索することの、いずれをどのように治療開発のための方法論（戦略）に組み入れるか、またはそのなかでいずれを優先させるかについては極めて悩ましい問題であり、慎重に議論と検討を行い、有効かつ効果的な方法論を選択する必要があると考えている。

低・中間リスク神経芽腫については、本班研究において治療合併症の軽減を目的とするそれぞれ観察研究と臨床試験を開始した。低リスク神経芽腫に対する「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」では、2010年9月に症例登録を開始し、順調に症例登録が進んでいる。一方、中間リスク神経芽腫に対する「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」では、2010年11月に症例登録を開始し、試験に登録した施設数は多いものの、登録症例数は予定を下回っている。中間リスク群では試験開始前の症例数（症例発生数）の見積りに問題があった可能性も否定できず、今後の登録症例数の推移を慎重に見守る必要があるものと考えている。

現在、JNBSGの参加施設は全国で110

以上を数える。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が、これまでの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得ているものと思われる。しかし、一方で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、グループ研究により神経芽腫の標準治療を確立し、また新規治療を開発することで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することが急務と考えている。

2006年以降、JNBSGによりリスク別標準治療の確立と新規の治療法ならびにリスク診断の開発研究を進めてきた。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例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と確信している。

他方、そのような標準治療が確実に実施され、高度な専門治療が確保されるためには全国レベルでの小児がん医療の集約化が必須である。小児がん医療の集約化は同時に効率的な臨床試験（研究）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。これは患者や家族も強く望むところであり、小児がんの全国的な治療ならびに研究体制は神経芽腫の治療および研究体制を中心に整備されるものとも考えている。

以上、平成24年度は「標準的治療法の第II相試験」と再発神経芽腫に対する後方視的調査研究の最終解析を行い、その結果を報告（国内および国際学会）した。また実施中の各臨床試験（観察研究）については、症例登録を継続した。尚、これら臨床試験およびわが国の日常

臨床において神経芽腫（およびその他の小児固形がん）に対し使用されている保険適応外薬“ピラルビシン”[テラルビシン®（Meiji Seika ファルマ）、ピノルビン®（日本マイクロバイオファーマ）]について、神経芽腫（およびその他の小児固形がん）に対する適応拡大と承認の必要性を機会あるごとに関係各所に訴え、その可能性を模索したことを付記する。

E. 結論

高リスク神経芽腫の標準治療を確立し治療成績の向上を図る目的で臨床試験を実施し、また低・中間リスク神経芽腫においては標準治療の確立と治療合併症の軽減を図る目的でそれぞれ観察研究、臨床試験を実施した。

JNBSGを研究基盤とした本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例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。またJNBSGを中心とするグループ研究の実施は、小児がん医療の集約化を含めた小児がんの治療・研究体制の整備にも貢献し得るものである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 池田 均：神経芽腫. 「標準小児外科」第6版（伊藤泰雄監修、高松英夫、福澤正洋、上野 滋、編集）、医学書院、pp308-314, 2012
- 2) 池田 均、森川康英、福澤正洋、檜山英三：ピラルビシン(THP)の小児固形がんにおける保険適応外使用に関する

アンケート調査の結果. 日小外会誌
48:727-730, 2012

3) 池田 均: 診療報酬上の問題: 薬の
適応外使用 (ピラルビシン)、小児外科
44:787-790, 2012

4) 瀧本哲也、池田 均: 日本小児がん
学会と日本神経芽腫研究グループの登
録データからみた本邦の神経芽腫実態
把握の現況. 日本小児血液がん学会雑誌
49:304-309, 2012

5) Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano
Y, Kaneko M, Ikeda H, Hosoi H, Sugimoto
T, Sawada T, Japanese Infantile
Neuroblastoma Cooperative Study Group.
Successful treatment of the infants with
localized neuroblastoma based on their
MYCN status. *Int J Clin Oncol* (published
online, 02 March 2012)

2. 学会発表

1) 池田 均: 日本神経芽腫研究グルー
プ(JNBSG)報告. 平成 23 年度小児固形が
ん臨床試験共同機構総会、2012. 1. 28、
東京

2) Shichino H, Mugishima H, Kikuchi A,
Kosaka Y, Tsuchiya S, Asami K, Iehara T,
Kaneko M, Takimoto T, Makimoto A,
Takahashi H, Nakazawa A, Hata J, Tajiri T,
Masaki H, Nakagawara A, Fukushima T,
Hara J, Ikeda H. Feasibility of delayed local
control treatment in patients with high risk
neuroblastoma: report of a pilot study from
the Japan Neuroblastoma Study Group
(JNBSG). The 7th SIOP Asia 2012 congress,
Yogyakarta, Indonesia, April 21-24, 2012

3) Matsumoto K, Kumagai M, Ohira M,
Masaki E, Tajiri T, Nakazawa A, Takimoto
T, Hara J, Nakagawara A, Kaneko M, Ikeda
H. Biological analysis of the first
nation-wide clinical trial for high-risk
neuroblastoma by Japan Neuroblastoma
Study Group (JNBSG). *Advances in
Neuroblastoma Research Conference 2012,*

Toronto, Canada, June 18-21, 2012

4) 中澤温子、田中祐吉、大喜多肇、家
原知子、田尻達郎、滝田順子、中川原章、
池田 均、秦 順一: Correlation between
ALK expression and International
Neuroblastoma Pathology Classification. 第
71 回日本癌学会総会、2012. 9. 19-21、
札幌

5) Matsumoto K, Kumagai M, Shichino H,
Kuroda T, Hishiki T, Soejima T, Sugita K,
Kaneko T, Nakagawara A, Nakazawa A,
Takimoto T, Hara J, Kaneko M, Ikeda H,
Japan Neuroblastoma Study Group
(JNBSG). High-risk neuroblastoma with
low MKI/11q-loss and MYCN
non-amplified, has poor prognosis of
disease progression: a phase II study of
Japan Neuroblastoma Study Group
(JNBSG). The 44th Congress of the
International Society of Paediatric
Oncology. London, UK, October 5-8, 2012

6) Hara J, Takimoto T, Shichino H,
Matsumoto K, Kuroda T, Hishiki T,
Soejima T, Hashii Y, Mori T, Ikeda H,
Japan Neuroblastoma Study Group
(JNBSG). A retrospective analysis of
prognostic factors for survival in patients
with high-risk neuroblastoma after 1st
recurrence: a report from the Japan
Neuroblastoma Study Group. The 44th
Congress of the International Society of
Paediatric Oncology. London, UK, October
5-8, 2012

7) Matsumoto K, Kumagai M, Shichino H,
Ohira M, Kamijo T, Sugita K, Kaneko T,
Masaki H, Tajiri T, Nakazawa A,
Makimoto A, Takimoto T, Fukushima T,
Hara J, Kaneko M, Ikeda H, Nakagawara A,
Japan Neuroblastoma Study Group
(JNBSG). A late phase II study of
multidisciplinary approach to establish
standard treatment for advanced
neuroblastoma by Japan Neuroblastoma
Study Group (JNBSG). 第54回日本小児血

液・がん学会、2012. 11. 30-12. 2、横浜

8) Hara J, Takimoto T, Shichino H, Matsumoto K, Kuroda T, Hishiki T, Soejima T, Hashii Y, Mori T, Ikeda H, Tajiri T, Nakagawara A, Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). A retrospective analysis of prognostic factors for survival in patients with high-risk neuroblastoma after 1st recurrence: a report from the Japan Neuroblastoma Study Group. 第54回日本小児血液・がん学会、2012. 11. 30-12. 2、横浜

9) Hishiki T, Kuroda T, Tajiri T, Yoneda A, Tokiwa K, Muraji T, Sugito K, Matsumoto K, Kumagai M, Soejima T, Takimoto T, Takahashi H, Makimoto A, Hara J, Ikeda H, Nakagawara A, Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). Review of surgical treatment in patients enrolled in the JNBSG high risk neuroblastoma clinical trial (a phase II study of multidisciplinary approach to establish standard treatment for advanced neuroblastoma): a report from Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). 第54回日本小児血液・がん学会、2012. 11. 30-12. 2、横浜

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
3. その他
なし

資料 1 : 「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」
研究計画書 Ver1.2 概要

資料 2 : 「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」 研究計画書 Ver1.2 概
要

資料 3 : 「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」 研究計画書 Ver1.1 概要

資料 4 : 研究計画と研究進捗状況

資料 5 : 平成 24 年度がん臨床研究成果発表会スライド

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 1.2

(平成24年3月15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

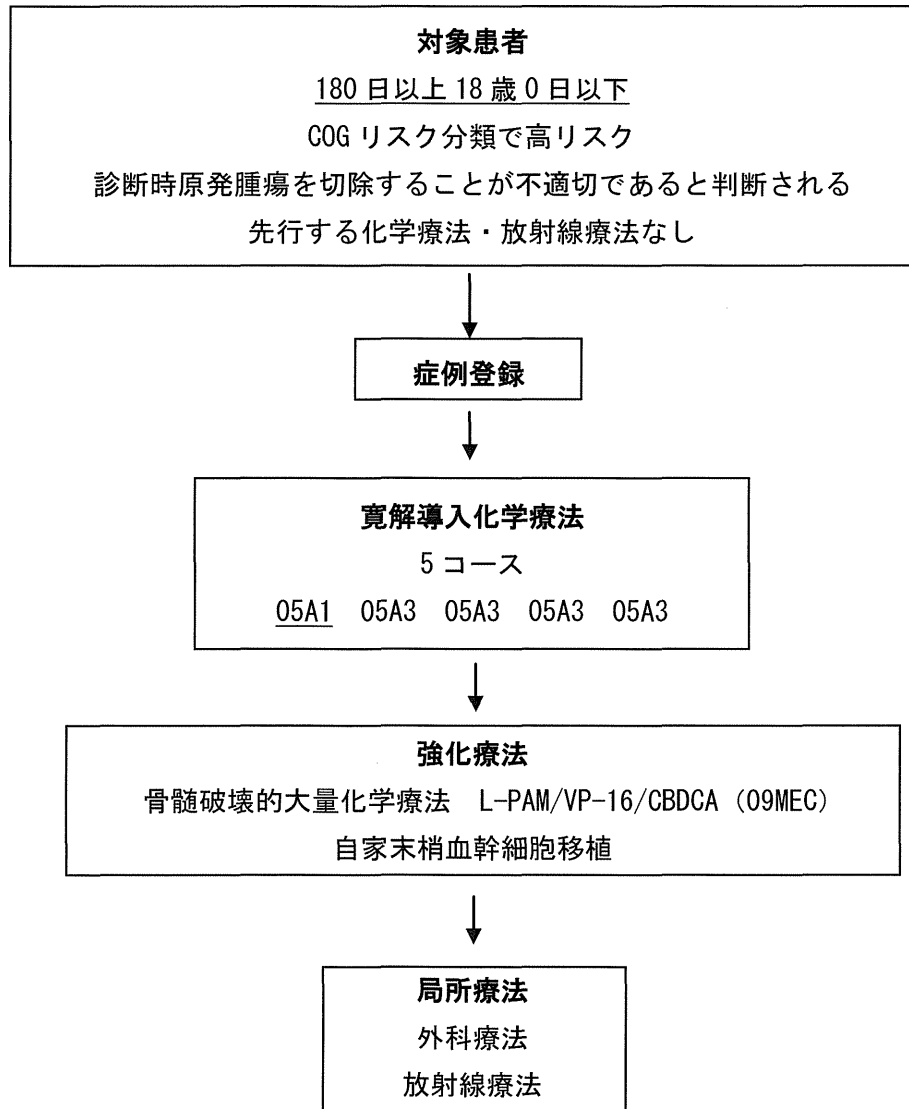
原案第 5.0 版作成 平成 23 年 1 月 8 日

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。



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

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 1.2
(平成24年10月1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

