

0. 概要

0.1 シェーマ

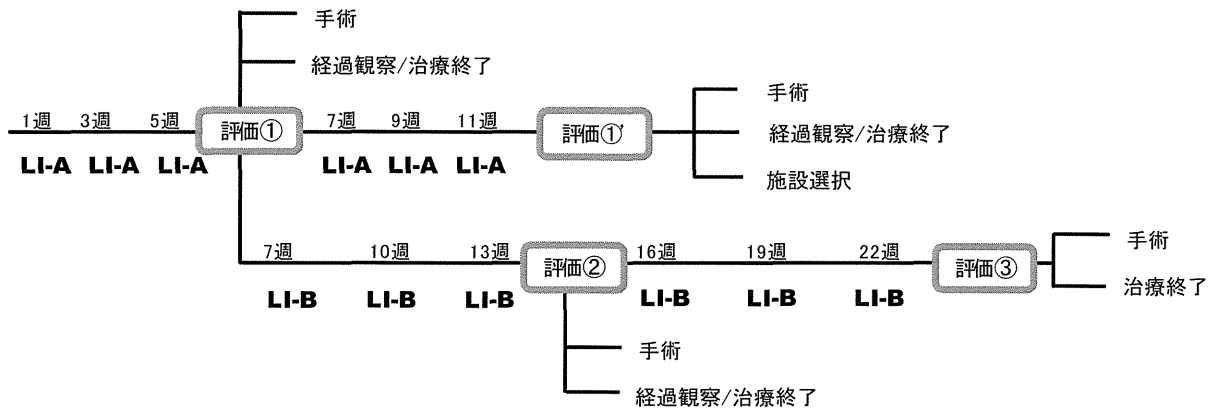
1) 限局例 : stage 1・stage 2A/2B・stage 3

(1) 初期手術にて原発巣摘出症例

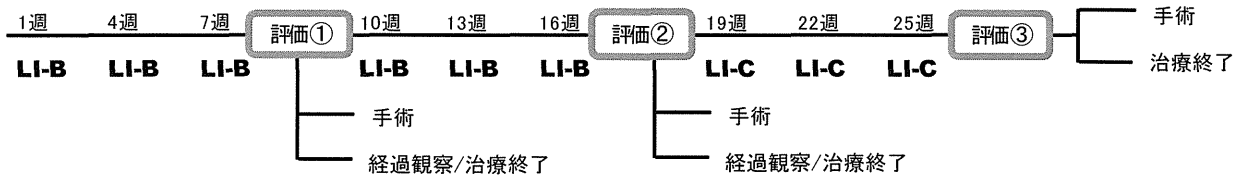
手術摘出施行 → 原発巣全摘出 → プロトコール治療終了

(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

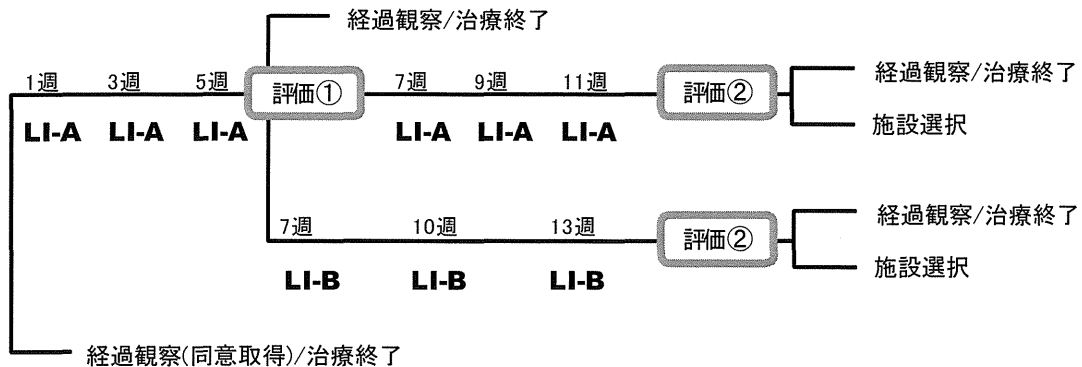


2) stage 4S

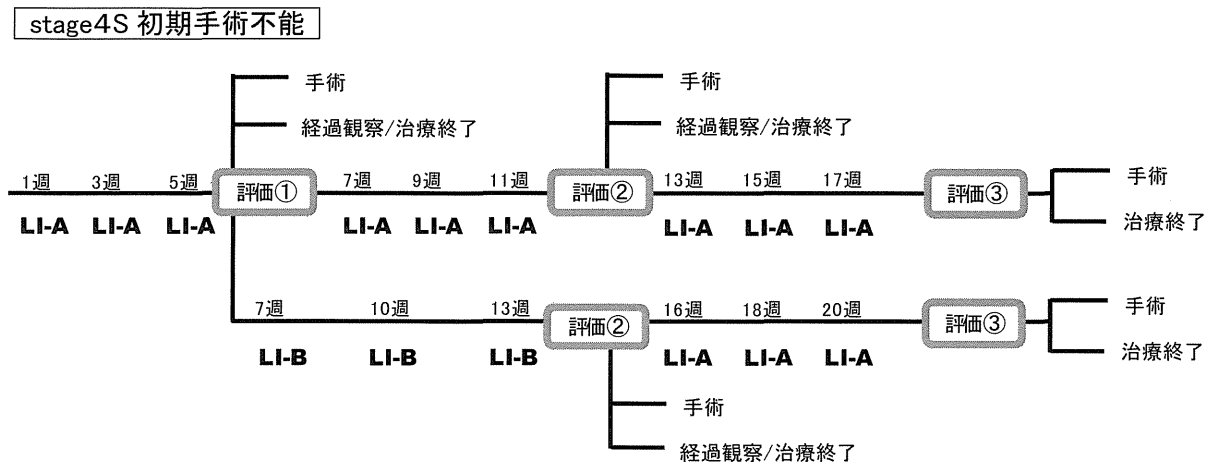
(1) 初期手術にて原発巣摘出症例

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エ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)

京都府立医科大学小児外科

住所: 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

TEL: 075-251-5835、FAX: 075-251-5828

E-mail: taji@koto.kpu-m.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: takimoto-t@ncchd.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)

京都府立医科大学小児外科

住所: 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465

TEL: 075-251-5835、FAX: 075-251-5828

E-mail: taji@koto.kpu-m.ac.jp

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)

I D R F (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

Ver 1.1
(平成24年10月1日)

JNBSG中間リスク臨床試験

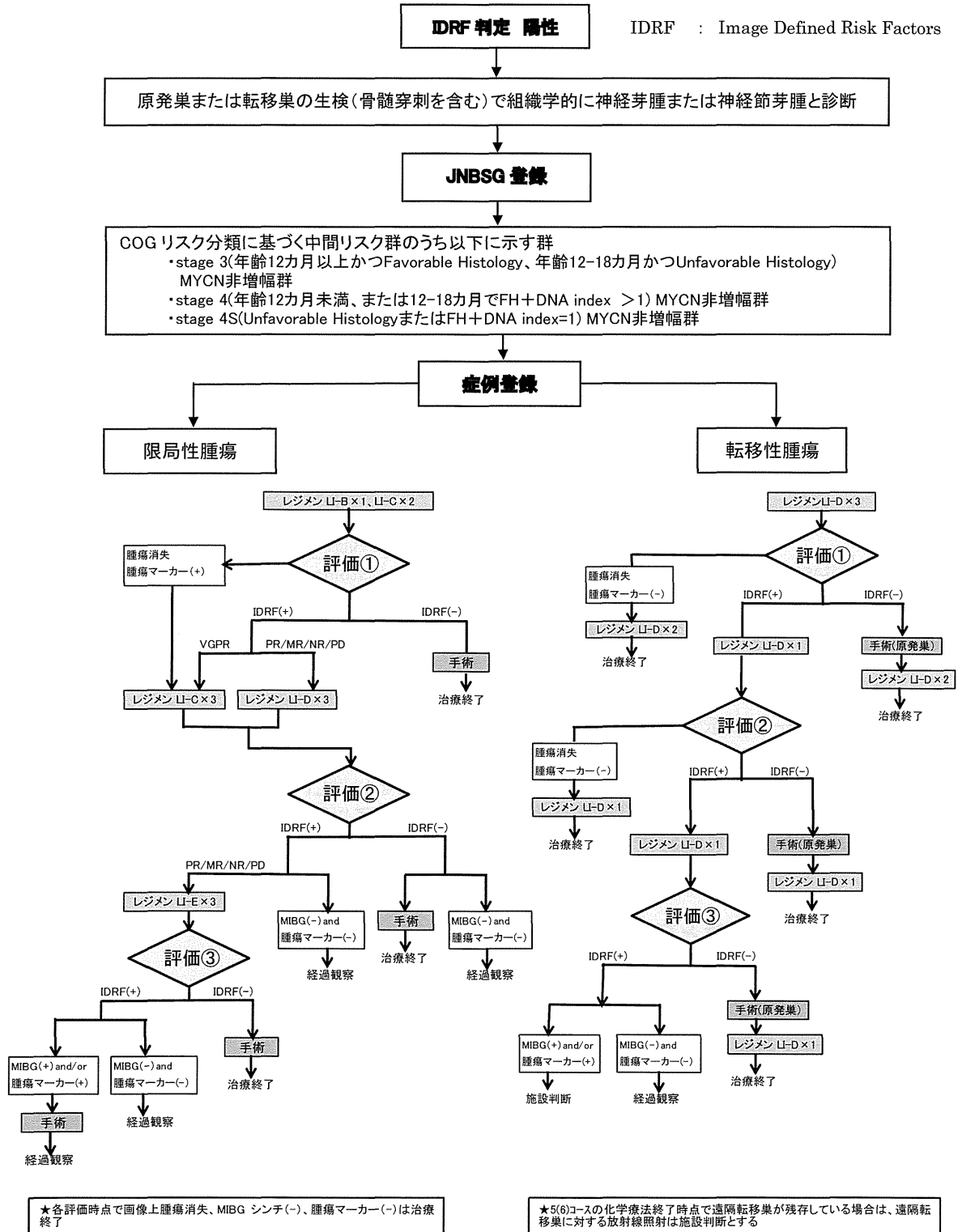
原案第 1.0 版作成 平成 20 年 9 月 18 日
原案第 2.0 版作成 平成 21 年 6 月 30 日
原案第 3.0 版作成 平成 21 年 9 月 21 日
原案第 4.0 版作成 平成 22 年 1 月 31 日
原案第 5.0 版作成 平成 22 年 4 月 30 日
原案第 6.0 版作成 平成 22 年 8 月 24 日
原案第 7.0 版作成 平成 22 年 11 月 1 日

JNBSG 研究審査委員会承認 平成 22 年 11 月 10 日



0. 概要

0.1 シェーマ



* 注意：限局性腫瘍で、JNBSG登録前のIDRF判定（初回判定）で、IDRF陰性の場合は全摘手術を行う（この場合には、本プロトコルの対象外である）

0.2 目的

本邦における神経芽腫中間リスク症例の標準的治療の確立への第一歩として、COG分類で中間リスクと判定された症例のうち、本試験が対象とする神経芽腫の患者について、化学療法と手術療法の併用による治療を施行し、有害事象を含む治療成績を評価する。また、本試験では対象症例に対して低用量の術前化学療法、および大量化学療法を併用しない治療計画、IDRF（Image Defined Risk Factors）に基づく手術時期の決定により、治療合併症の軽減と治療期間の軽減を図ることも目指している。

0.3 対象

<ul style="list-style-type: none"> ・ 原発巣または転移巣の生検（骨髄穿刺を含む）で組織学的に神経芽腫と診断された例 ・ COGリスク分類に基づく中間リスク群のうち以下に示す群 			治療アーム
Stage3	日齢365日以上	Favoable Histology、MYCN非増幅	限局性腫瘍
	日齢365日以上546日以下	Unfavoable Histology、MYCN非増幅	
Stage4	日齢364日以下	MYCN非増幅 NYCN非増幅	転移性腫瘍
	日齢365日以上546日以下	Favoable Histology、DNA index >1、MYCN非増幅	
Stage4S	日齢364日以下	Unfavoable Histology、MYCN非増幅	
	日齢364日以下	Favoable Histology、DNA index =1 MYCN非増幅	

ただし、限局性で化学療法開始前に一期的な腫瘍全摘が可能であった例は、対象としない。

0.4 治療

シェーマに示すように、限局性腫瘍に対しては、寛解導入療法 (LI-B/C) を行い、レジメン3コース毎に手術摘出可能かどうかの評価を行う。評価時の効果が不十分と判定された際には、治療強度を上げたレジメン (LI-DあるいはLI-E) に変更する。転移性腫瘍に対しては、寛解導入療法 (LI-D) を行い、3コース終了以降に評価を行い、手術摘出可能であれば外科療法を施行する。その後、術前術後を通じて化学療法を計5コース（手術時期によっては6コース）となるように追加施行する。

0.5 予定登録数と研究期間

予定登録数：73例
 登録期間：5年
 観察期間：3年
 研究期間：8年

0.6 評価項目

主要評価項目 (primary endpoint)
 3年無増悪生存率（適格症例全体）
 副次的評価項目 (secondary endpoints)

3年無増悪生存率（限局群，遠隔転移群別）
3年全生存率（適格症例全体および限局群，遠隔転移群別）
臨床的奏効割合，組織学的奏効割合
有害事象発生割合

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

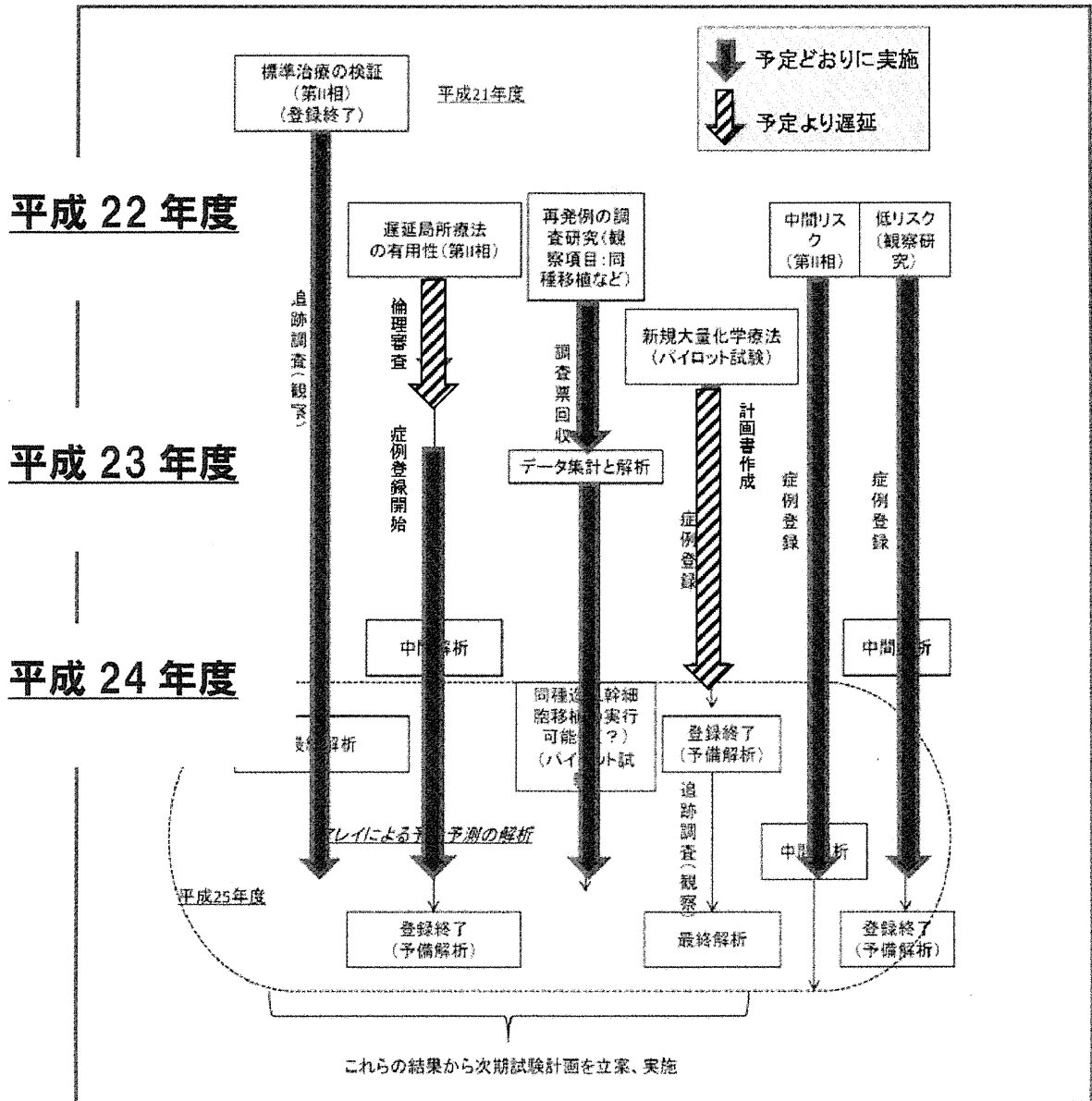
家原 知子（いえはら ともこ）
京都府立医科大学 小児科
〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465
TEL:075-251-5571 FAX:075-252-1399
E-mail: iehara@koto.kpu-m.ac.jp

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: takimoto-t@ncchd.go.jp

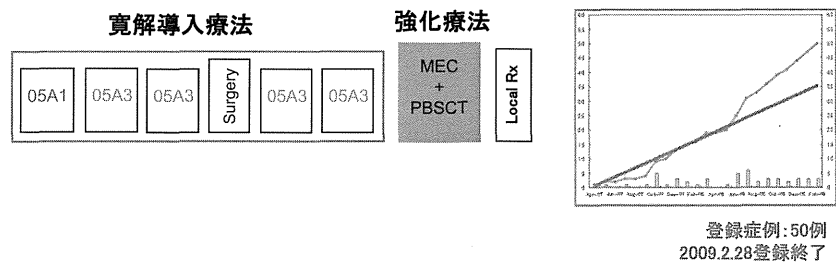
有害事象に関するもの：研究事務局

家原 知子（いえはら ともこ）
京都府立医科大学 小児科
〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465
TEL:075-251-5571 FAX:075-252-1399
E-mail: iehara@koto.kpu-m.ac.jp



「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



2013/2/4

H24がん臨床発表会

寛解導入療法

05A1

05A3

05A3

Surgery

05A3

05A3

05A1 regimen

		1	2	3	4	5
CPA	1200 mg/m ² /day	↓				
VCR	1.5 mg/m ² /day	↓				
THP	40 mg/m ² /day			↓		
CDDP	20 mg/m ² /day	↓	↓	↓	↓	↓

05A3 regimen

		1	2	3	4	5
CPA	1200 mg/m ² /day	↓ ↓				
VCR	1.5 mg/m ² /day	↓				
THP	40 mg/m ² /day			↓		
CDDP	20 mg/m ² /day	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓

CPA: cyclophosphamide, VCR: vincristine, THP: pirarubicin, CDDP: cisplatin

2013/2/4

H24がん臨床発表会

強化療法

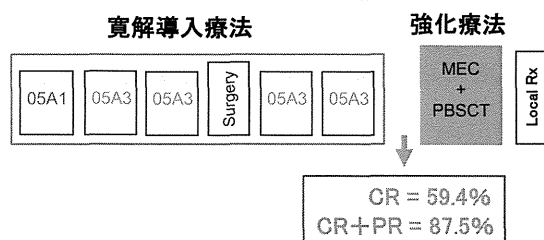
MEC		-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
L-PAM	100 mg/m ² /day	↓	↓								
VP16	200 mg/m ² /day			↓	↓	↓	↓				
CBDCA	400 mg/m ² /day			↓	↓	↓	↓				
PBSCT											↓

L-PAM; melphalan, VP16; etoposide, CBDCA; carboplatin

2013/2/4

H24がん臨床発表会

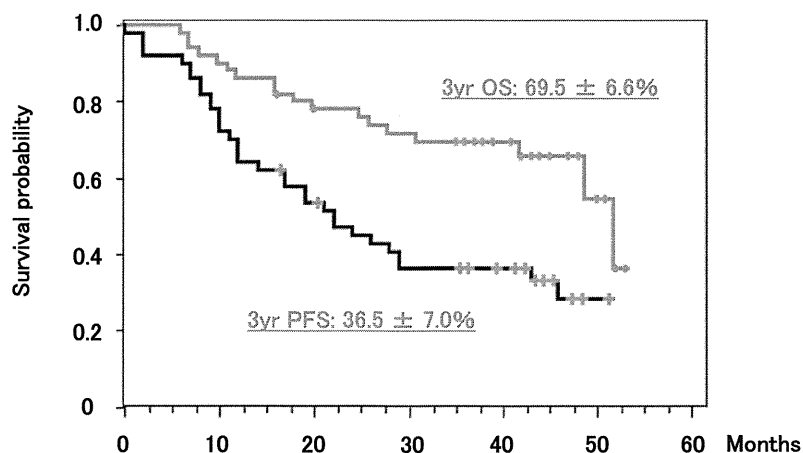
寛解導入療法の奏効割合



欧米GSとの比較

	MSK N7	COG	ENSG 5	SIOPEN	JNBSG
CR	-	-	-	-	59
CR+VGPR	83	50	75	56	-
CR+PR	93	88	85	75	88

生存率

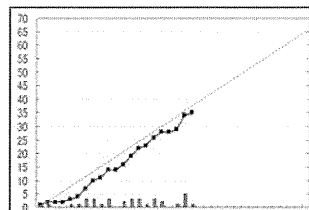
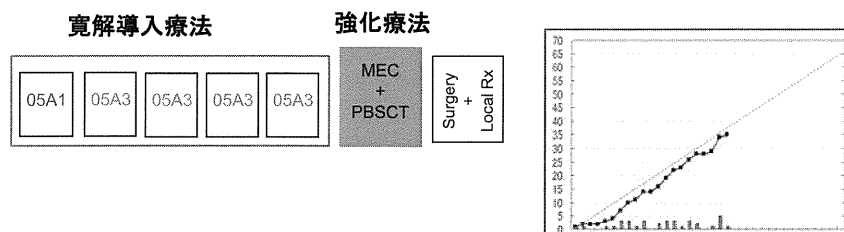


2013/2/4

H24がん臨床発表会

「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」

- 目的:局所治療(原発巣切除、放射線療法)を化学療法終了後に遅延させることで治療強度を高め治療成績を向上させる



2011.5月 登録開始
登録症例数35例
(予定登録数66例/3年)

2013/2/4

H24がん臨床発表会

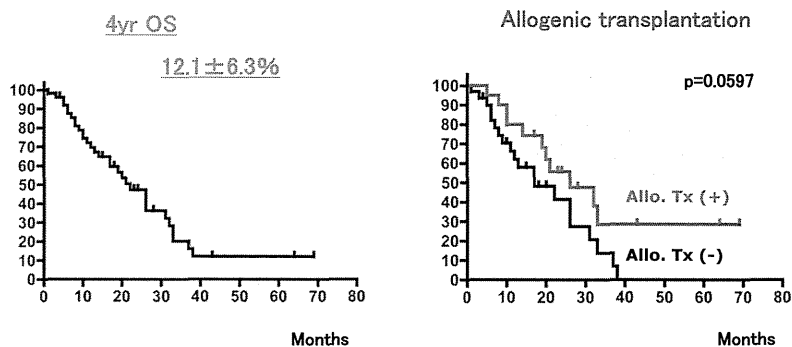
「再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を 検討する後方視的調査研究」

No. of patients		55	Status at transplantation	CR	4
Age (average)		64 mo (23-105 mo)		not CR	17
Interval (onset and recurrence)		19 mo (median) (7-65 mo)		Unknown	2
Recurrence site	Local alone	6	Treatment results	PD	11
	BM alone	4		PR	22
	Bone alone	14		CR	21
	CNS alone	6		Unknown	1
	Multiple sites	25		Status at present	NED
Radiotherapy	Linac	32	AWD		14
	RALS	1	Died in CR		2
	MIBG	3	DOD		33
	No Rx	19			
Transplantation	+	Auto	1		
		Allo	22		
	-		32		

2013/2/4

H24がん臨床発表会

再発例の予後

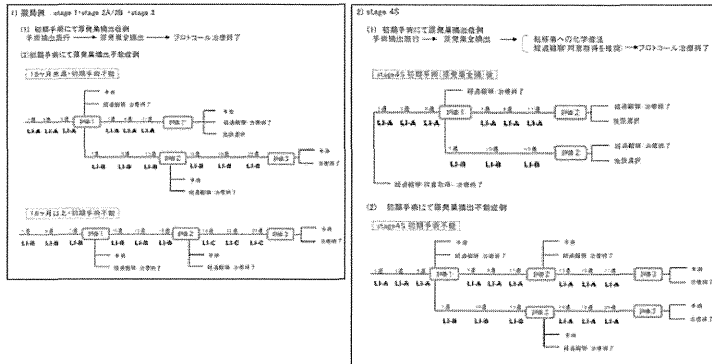


2013/2/4

H24がん臨床発表会

「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

□目的: 低リスク神経芽腫に対し手術の合併症軽減を図る(低侵襲手術ガイドラインを定めた観察研究)



2013/2/4

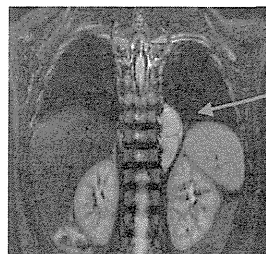
H24がん臨床発表会

IDRF (Image Defined Risk Factors)

手術の可否に関する共通の判断基準を定める

(例)胸部

Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12



Adamkiewicz artery
(脊髓分節動脈) 損傷
→ 脊髓対麻痺の危険

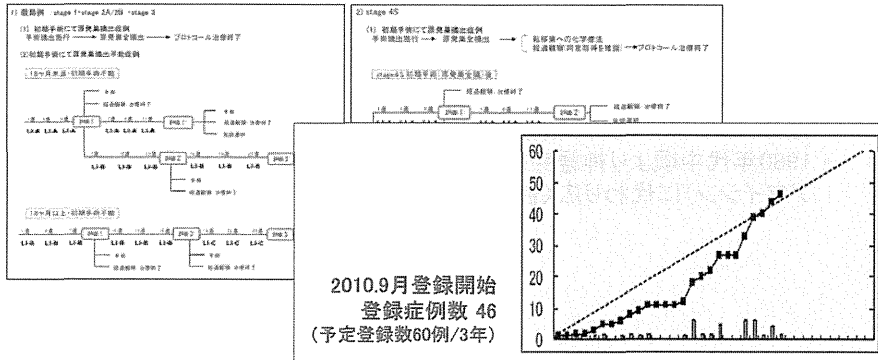
The International Neuroblastoma Risk Group (INRG)
J Clin Oncol 27:298-303, 2008

2013/2/4

H24がん臨床発表会

「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

□目的: 低リスク神経芽腫に対し手術の合併症軽減を図る(低侵襲手術ガイドラインを定めた観察研究)

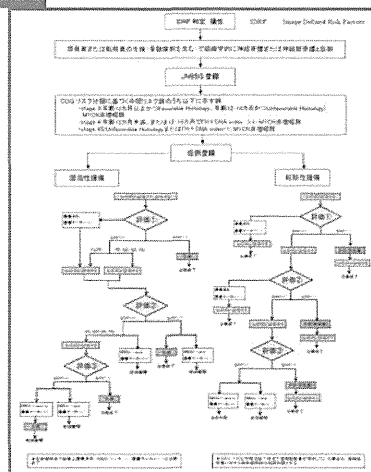


2013/2/4

H24がん臨床発表会

「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」

□目的: 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



2013/2/4

H24がん臨床発表会

THP (ピラルビシン, pirarubicin)の保険適応外使用について

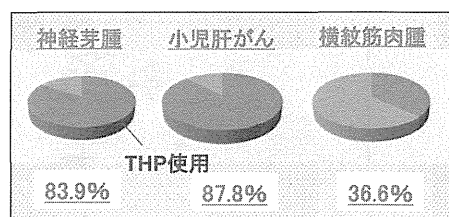
- THPはわが国で開発されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬
- 薬価収載: テラルビシン® (Meiji Seika ファルマ)、ピノルビン® (日本マイクロバイオファーマ)
- 保険適応: 頭頸部癌、乳癌、尿路上皮癌、卵巣癌、子宮癌、急性白血病、悪性リンパ腫、胃癌
小児固形がんは保険適応外
- 他のアントラサイクリン系薬剤に比し低心毒性
- 1980年代中頃より神経芽腫など小児固形がんではドキシソルビシン(アドリアマイシン)に代わり広く使用

2013/2/4

H24がん臨床発表会

THPは小児固形がんの標準治療薬

- 神経芽腫
1985年、厚生省研究班進行神経芽腫統一治療プロトコールに導入
THPを含む多剤併用レジメンが標準的治療レジメン
- 肝芽腫
1991年、日本小児肝癌スタディグループの治療レジメンに導入
THPとシスプラチンの組合せがわが国では標準治療

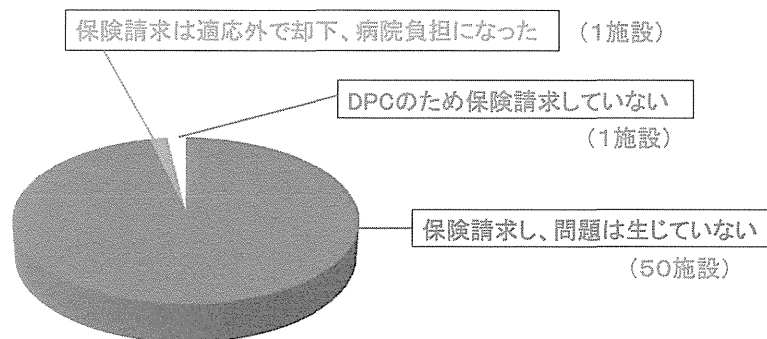


「日本小児外科学会認定施設および教育関連施設を対象とするピラルビシン(THP)の使用実態に関するアンケート調査」(2011年5月) 調査対象144施設、回答92施設(回答率63.9%)

2013/2/4

H24がん臨床発表会

THPの費用負担(使用52施設)



「日本小児外科学会認定施設および教育関連施設を対象とする
ビラルピシン(THP)の使用実態に関するアンケート調査」(2011年5月)
調査対象144施設、回答92施設(回答率63.9%)

2013/2/4

H24がん臨床発表会

THPの保険適応外使用について(まとめ)

- **医療者:** 低心毒性による合併症軽減を期待し、永年、小児固形がんの標準的治療薬として使用している
- **メーカー:** 治験は実施せず、適応取得の意思なし
- **薬事行政:** THPはわが国で開発された薬剤で、海外での小児固形がんに対する使用実績がなく、公知申請が困難

わが国の長年の使用実績が医学臨床上の効能を支持する“公知”の事実として認められない→海外と同水準の治療成績を得ている医療現場にとっては極めて不合理な現状

- **保険診療:** 診療報酬はほとんどの場合、支払基金より支払われているが、一部に問題が生じている→“55年通知”の適用が現実的解決策

日本医学会(日本医師会)、厚労省保険局、支払基金の立場や思惑の違いから制度が未確立

2013/2/4

H24がん臨床発表会

本発表に際し、THPの製造、販売等に関わる個人および団体とのいかなる利害関係や利益相反の類は一切、無いことを明示します

2013/2/4

H24がん臨床発表会

研究班構成(2012年度)

研究代表者

池田 均 獨協医科大学越谷病院小児外科

研究分担者

中川原 章	千葉県がんセンター	小川 淳	新潟県立がんセンター小児科
麦島秀雄	日本大学小児科	福島 敬	筑波大学小児科
菊田 敦	福島県立医科大学小児科	松本公一	名古屋第一赤十字病院血液腫瘍科
桧山英三	広島大学小児外科	田尻達郎	京都府立医科大学小児外科
瀧本哲也	国立成育医療研究センター研究所	七野浩之	日本大学小児科
中澤温子	国立成育医療研究センター病理	家原知子	京都府立医科大学小児科
菊池 陽	帝京大学小児科	上條岳彦	千葉県がんセンター研究所
米田光宏	大阪府立母子保健総合医療センター小児外科	林 泰秀	群馬県立小児医療センター
		副島俊典	兵庫県立がんセンター放射線部

2013/2/4

H24がん臨床発表会

II. 分担研究報告

神経芽腫新規リスク診断の開発研究

分担研究者 千葉県がんセンター 中川原 章

研究要旨

我々はこれまでに343例を対象としたアレイ CGH 法を用いて世界に先駆けて神経芽腫の新しいゲノムリスク分類を開発した。本年度は、JNBSG 登録症例のうちフォロー期間が比較的長い「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」(JNBSG-NBHR07)に登録された症例50例(エントリー期間:2007年3月-2009年2月)について、アレイ CGH によるゲノム分類と ALK 遺伝子異常解析を進め、解析可能例33例について以下の結果を得た。①ゲノム大分類は partial gains and losses group であり、1例のみが whole gains and losses group であった。②本高リスク症例群では MYCN 増幅は有意な予後マーカーではなかった。③高頻度に含まれていたゲノム亜分類は P1a 群(11例、3-year PFS:55%)と P3s 群(11例、3-year PFS:41%)であった。④ALK 遺伝子異常は33例中 F1174L が2例、R1275Q が2例に認められ、前者2例は腫瘍死、後者2例は生存中であった。⑤343例のゲノム分類構築に用いた予後情報を含む基礎データと今回の症例の予後情報との比較から、各ゲノムグループにおける本登録症例33例の生存率の向上が示唆された。

A. 研究目的

近年、小児がんの治癒率は著しく改善した。しかしながら、現在もなお治癒率の極めて低い難治性神経芽腫の生存率を高めるため、日本神経芽腫スタディグループ(JNBSG)の遺伝子診断および検体センターとしての役割を確立すると共に、わが国独自の網羅的なゲノム異常情報に基づいたリスク分類を確立し、日本神経芽腫スタディグループ(JNBSG)と連携して治癒率の向上を図ることを目的とした。

B. 研究方法

神経芽腫ゲノム異常によるゲノムリスク分類のための解析は、最終的には散発性神経芽腫343例を対象とし、Affymetrix社のSNPsアレイおよびAgilent社のアレイCGHを用いて行った。ALK遺伝子の増幅とゲノム異常の解析は、上記方法を用いて行い、点突然変異の有無はゲノムDNAまたはcDNAのシーケンスによって明らかにした。胚細胞性変異の有無は、当センター倫理審査委

員会の承認を受け、匿名化されたサンプルを用いて行った。

C. 研究結果

1. 新しいゲノムリスク分類の前向き臨床研究

これまでに千葉県がんセンター研究局において、343例の散発性神経芽腫を基礎データとして開発したアレイ CGH 法によるゲノムリスク分類(3つの大分類である silent group, partial gains and losses group, whole gains and losses group に、1p loss, MYCN amplification, 11q loss, 17q loss を組み合わせた亜分類)に、ALK 遺伝子異常を組み合わせた新しいゲノムリスク分類を開発し、他の遺伝子発現プロファイルやゲノムメチル化による予後予測法等を統合した次世代の神経芽腫リスク分類システムの検証を目的に、JNBSGの臨床研究審査委員会により承認された付随研究を開始している。まずはJNBSG登録症例のうちフォロー期間が比較的長い「高リスク神経芽腫に