

3. 連結不可能匿名化が行われた後の研究目的については制限しない。

注6：「言葉の定義 4 および 5」参照。

(余剰検体の保存に関する文書による説明と同意)

第9条 主治医は、JNBSG 登録を行う際に、中央診断と合わせて余剰検体の検体保存施設への搬送、保存と研究利用に関する説明を文書で行い、文書による同意を得る。

2. 主治医は患者あるいは代諾者に対し、検体の保存と研究利用に関し、拒否してもなんら不利益を被らないこと、同意した後、いつでも自由意思により、文書による同意の撤回が可能であること、連結可能の期間内であれば同意の撤回により検体が廃棄されること、検体の提供は無償であること、および一度提供された検体は患者には返却されないこと、また、研究により得られた知的財産は患者ではなく、JNBSG または研究代表者などに属することを文書により明確に説明する。

3. 同意書の内容は、その目的により「ヘルシンキ宣言」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」等、国が定める指針に則ったものでなければならない。

(文書同意あるいはアセントの適応年齢)

第10条 16歳以上20歳未満の患者は代諾者からの文書同意に加え、患者自身の文書による同意を取得することが望ましい。

2. 患者が12歳以上16歳未満の場合には、代諾者からの文書同意に加え、患者自身の文書によるアセントを取得することが望ましい。

3. 患者が7歳以上12歳未満の場合には、代諾者からの文書同意に加え患者自身の口頭によるアセントを取得することが望ましい。

4. 連結可能匿名化が行われている研究期間内に患者が16歳に達した場合には、可能な限り改めて本人の意思を確認することが望ましい。

(保存検体の公開)

第11条 検体保存番号と、疾患名、保存年、種類、量、可能な供給形態(組織・細胞・DNA・RNA等)などの保存検体に関する情報は、ホームページ上でJNBSG構成員に公開される。

2. 保存検体の情報公開は、検体センターが責任をもって行う。

(検体保管・保存の費用)

第 12 条 検体の保管・保存に関する費用は、JNBSG 運営委員会（以下、運営委員会）と保管・保存施設が協議の上負担割合を決定し、支払うものとする。

(保存検体の分譲を受ける資格)

第 13 条 保存検体の分譲依頼は、JNBSG 構成員が共同研究代表者としてその研究に加わっていれば可能である。ただしその場合の研究内容は、神経芽腫に関するものに限る。

(保存検体分譲の手順)

第 14 条 保存検体利用を計画する研究の研究代表者は、JNBSG 会長に検体の分譲を申請する。

2. JNBSG 会長は分譲の可否を決定し、研究代表者に書面で通知する。分譲が承認された場合には、JNBSG 会長は検体センターに保存検体の分譲指示を、またデータセンターに臨床情報の提出指示を行う。
3. 保存検体の分譲指示を受けた検体センターは分譲予定検体リストを、また臨床情報の提出指示を受けたデータセンターは、検体に添付する臨床情報ファイルを作成し、JNBSG 会長が委嘱した個人情報管理者に提出する。
4. 個人情報管理者は、検体保存と研究利用の同意が得られていること、および分譲予定検体リスト、臨床情報ファイルの内容を確認し、問題がなければ新たに分譲番号を発行して、JNBSG 登録番号、検体保存番号との対照表を作成する。個人情報管理者は、検体保存番号と分譲番号との対照表を検体センターに送付する。また臨床情報ファイルからは JNBSG 登録番号を削除し、症例ごとに分譲番号を付して研究代表者に送付する。
5. 検体保存番号と分譲番号との対照表を受領した検体センターは、分譲指示に従って該当する検体を分注し、研究代表者に送付する。検体発送後、検体保存番号と分譲番号との対照表を破棄する。
6. 検体と臨床情報ファイルを受領した研究代表者は、受領書を作成し、検体センターおよびデータセンターに送付する。
7. 研究代表者から検体および臨床情報ファイルの受領書を受け取った検体センター、データセンターは、そのコピーを検体センターの個人情報管理者に送付する。また、検体センター、データセンターは、それぞれ分譲作業完了通知、臨床情報提出作業完了通知を JNBSG 会長宛てに送付する。
8. JNBSG 会長は受領した分譲作業完了通知、臨床情報提出作業完了通知を確認し、問題がなければ承認する。

9. 検体センターは、第 11 条に規定した保存検体に関する情報を更新する。

(分譲された検体が残存した場合の手順)

第 15 条 研究代表者は、研究終了後に分譲された検体が残存した場合には、適切な方法によりこれを廃棄する。

(検体分譲の費用)

第 16 条 検体は無償で研究代表者に分譲されるが、検体の分譲に関し発生する搬送料等の費用については、実費の全てを研究代表者が負担する。

(余剰検体を用いた研究の公開と研究成果の発表)

第 17 条 保存された余剰検体を使用して行われる研究は、その研究課題と研究概要について、JNBSG のホームページ上に公開する。

2. 研究成果については、JNBSG の「研究結果の発表・公開に関する規定」にしたがい、発表ならびに公開される。

(内規の改正等)

第 18 条 本規約は、運営委員会の審議を経て、改正することができる。

附則

この規約は、平成 22 年 5 月 8 日から実施する。

【JNBSG 余剰腫瘍検体保管・保存と分譲に関する規約の補足・言葉の定義】

1. 余剰検体

検体を提供した患者に必要と考えられる検査が終了し、通常なら廃棄される腫瘍検体。

2. 保存する腫瘍検体の範囲

本規約では診断時に発生した余剰腫瘍検体の保存と研究用利用に関する事項のみを扱い、生殖細胞系列の遺伝子解析研究に用いる末梢血等の保存については、扱わない。

3. 腫瘍検体の種類

- 1) 保管腫瘍検体：再検査を前提とした検体の一次保管。検体採取から診断が確定して再検査の必要がなくなるまでの期間を見込む。JNBSG 登録時に余剰検体保存の同意が得られなかった検体は、この期間の終了後、保存されることなく廃棄される。
- 2) 連結可能匿名化保存腫瘍検体：①検体を提供した患者自身に成果が還元できるような研究（再検査を含む）、②検体を提供した患者には直接の利益、不利益はないが、JNBSG の臨床試験を実践する上で、将来の患者に高度に有益な情報をもたらし得る研究等のための保存検体。生殖細胞系列の遺伝子解析研究は行わない。連結可能匿名化処理を行う。連結可能匿名化保存期間は、研究計画書で定められた研究期間とする。
- 3) 連結不可能匿名化保存腫瘍検体：検体を提供した患者には直接の利益はないが、将来の患者に有益な情報をもたらし得る研究を主目的とする保存検体。運営委員会が決定した時期に連結不可能匿名化処理を行い、保存を継続する。連結不可能匿名化保存期間は 20 年間とする。

4. 生殖細胞系列の遺伝子解析研究

提供者の白血球等の組織を用いて、DNAまたはmRNAから作られた相補DNAの塩基配列等の構造または機能を解析するものであり、その主たるものとして、いわゆる生殖細胞系列変異又は多型を解析する研究がある。

子孫に受け継がれ得るゲノム又は遺伝子に関する情報を明らかにする目的で研究が実施される場合には、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とする。

(ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 14 (3))

5. 生殖細胞系列の遺伝子解析研究以外の研究

がん等の疾病において、病変部位にのみ後天的に出現し、次世代には受け継がれないゲノムまたは遺伝子の変異を対象とする研究（いわゆる体細胞変異を解析する研究をいい、

変異の確認のために正常組織を解析する場合を含む)、遺伝子発現に関する研究及びたんぱく質の構造又は機能に関する研究。

(ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 14 (3))

この場合でも、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する以下の基本方針に沿った研究が行われる必要がある。

- 1) 人間の尊厳の尊重
- 2) 事前の十分な説明と自由意志による同意
- 3) 個人情報の保護の徹底
- 4) 人類の知的基盤、健康及び福祉に貢献する社会的に有益な研究の実施
- 5) 個人の人権の保障の科学的又は社会的利益に対する優先
- 6) 本指針に基づく研究計画の作成及び遵守並びに独立の立場に立った倫理審査委員会による事前の審査及び研究の適正性の確保
- 7) 研究の実施状況の第三者による実地調査と研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保

(ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 1)

研究成果の発表・公開に関する規定

平成22年5月8日発効

1. 臨床研究、付随研究等の研究成果の発表について

1) JNBSG において実施された臨床研究ならびに付随研究等については、その成果を国際学会または全国レベルの国内学会において報告し、国際欧文誌等に発表することを原則とする。またその際、日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) の研究成果であることを明記する。

2) 発表者ならびに共同発表者は下記の条件を勘案し、幹事会において決定する。

(1) 研究の計画・立案ならびに実施に中心的役割を果たした。

(2) 結果の集計解析、または論文作成に直接、関与した。

(3) 一定以上の症例登録または検体提供に寄与した (施設の代表者など)。

(4) 研究の総括責任者 (会長、関連する委員会の委員長など)。

3) 発表内容はあらかじめ幹事会および運営委員会の承認を得るものとする。

4) 発表に関わる費用 (学会参加費、投稿料など) については、原則、JNBSG と発表者の分担負担とするが、その詳細については両者で協議の上、決定する。

5) 学会報告または論文として発表された研究成果は、運営委員会および総会において報告し、またその概要を JNBSG のホームページにおいて公開する。

2. 臨床研究、付随研究等の研究成果の二次利用について

1) 臨床研究、付随研究等の研究成果を総説的講演等の一部として二次利用する場合には、あらかじめ幹事会の承認を得るものとする。また発表に際しては、JNBSG の研究成果またはその一部であることを明記する。

3. 参加施設における登録症例の症例報告について

1) 参加施設は、JNBSG の臨床研究に登録した症例について、各施設単位での症例報告を行う場合に、幹事会の承認を得ることなく発表することができる。ただし発表内容は JNBSG の臨床研究に直接、言及する、あるいは臨床研究の結果を示唆するようなものであってはならない。

以上

JNBSG臨床研究参加状況 (JNBSG施設毎)		高リスク標準治療 NBHR		JNBSG 一次登録数		不参加症例研究 NB		観察研究 FS		高リスク遅延局所 臨床試験		中間リスク群 臨床試験		低リスク群 観察研究	
ID	施設名	IRB	症例登録	症例登録 (総数)	症例登録 (2009年6月以降)	IRB	症例登録	IRB	症例登録	IRB	症例登録	IRB	症例登録	IRB	症例登録
合計数		69	50	451	349	79	72	65	38	46	34	67	13	70	46
101	旭川医科大学病院	○		4	2			○	1						
102	札幌医科大学附属病院	○				○		○				○		○	
103	札幌北榆病院	○		4	4	○	1	○		○	2	○	1	○	
104	北海道大学病院	○	1	16	14	○	2	○	5	○	1	○	1		(不承認)
105	北海道立子ども総合医療・療育センター	○				○		○		○		○		○	
201	秋田大学医学部附属病院	○		2	1			○		○		○		○	
202	岩手医科大学附属病院	○													
203	東北大学病院	○	1	12	5	○		○	1	○		○		○	1
204	中通総合病院														
205	弘前大学医学部附属病院	○	1	1		○		○		○		○		○	
206	福島県立医科大学附属病院	○		6	6	○	2	○		○	2	○	1	○	1
207	宮城県立こども病院					○		○							
208	山形大学病院	○	1	3	2	○		○	1	○		○		○	1
301	茨城県立こども病院	○		2	1	○				○				○	
302	北里大学病院	○	1	1											
303	杏林大学医学部附属病院			5	5	○	1								
304	群馬県立小児医療センター	○		10	7	○		○	2	○	1	○		○	
305	群馬大学医学部附属病院	○	1	4	2	○				○		○		○	1
306	慶應義塾大学病院	○		5	5	○	4	○							
307	国保松戸市立病院	○													
308	国立成育医療研究センター	○	3	15	11	○	1	○							
309	埼玉医科大学病院			1											
310	埼玉医科大学総合医療センター														
311	埼玉県立小児医療センター			16	14	○	3	○	4			○		○	3
312	自治医科大学とちぎ子ども医療センター			7	7	○	5								
313	順天堂大学医学部附属順天堂医院	○		4	4	○	2	○		○	1				
314	昭和大学藤が丘病院	○	1	6	4	○	2	○				○			
315	聖マリアンナ医科大学病院	○		2	2			○						○	1
316	聖路加国際病院	○	3	8	5	○	1	○	1	○	1	○		○	1
317	千葉県こども病院			6	6	○	1		1						
318	千葉大学医学部附属病院	○	2	10	8	○	2	○		○	3	○	1 ^{*3}	○	1
319	筑波大学附属病院	○	1	11	7	○	3 ^{*1}			○		○		○	1
320	帝京大学医学部附属病院	○		1	1	○		○		○		○		○	
321	東海大学医学部附属病院	○		1	1			○		○		○		○	
322	東京慈恵会医科大学附属病院			5	5	○	1					○		○	
323	東京大学医学部附属病院														
324	東京都立小児総合医療センター	○	4	10	4	○		○		○	1	○		○	2
325	東邦大学医療センター大森病院	○				○									
326	獨協医科大学とちぎ子ども医療センター	○	5	9	2	○		○		○		○		○	1
327	獨協医科大学越谷病院			2	2		2								
328	日本医科大学付属病院	○	1	4	3	○	2	○				○		○	
329	日本大学医学部附属板橋病院	○	2	11	6	○		○	1	○	1	○		○	
331	横浜市立大学附属病院	○	1	5	3	○	1	○							
332	信州大学医学部附属病院	○		1	1	○									
333	長野県立こども病院			7	7	○		○		○	4	○		○	
334	新潟県立がんセンター新潟病院	○	1	3	1	○		○	1			○		○	
335	新潟大学医歯学総合病院	○	1	13	10	○	3					○		○	
336	山梨大学医学部附属病院	○		4	4	○	2	○				○		○	

JNBSG臨床研究参加状況 (JNBSG施設毎)		高リスク標準治療 NBHR		JNBSG 一次登録数		不参加症例研究 NB		観察研究 FS		高リスク遅延局所 臨床試験		中間リスク群 臨床試験		低リスク群 観察研究	
ID	施設名	IRB	症例登録	症例登録 (総数)	症例登録 (2009年6月以降)	IRB	症例登録	IRB	症例登録	IRB	症例登録	IRB	症例登録	IRB	症例登録
337	国立がん研究センター中央病院														
401	石川県立中央病院いしかわ総合母子医療センター					○						○		○	
402	愛知県心身障害者コロニー中央病院														
403	岐阜市民病院	○	1	4	3	○		○	1	○		○		○	
404	岐阜大学医学部附属病院			2	2	○		○		○		○		○	
405	県西部浜松医療センター	○	1	1											
406	静岡県立こども病院	○	1	7	6	○	3			○		○		○	
407	聖隷浜松病院					○									
408	名古屋第一赤十字病院 小児医療センター			3	3	○	1					○		○	1
409	浜松医科大学医学部附属病院			1		○		○							
410	藤田保健衛生大学病院														
411	三重大学医学部附属病院			6	6	○		○	1			○		○	
412	金沢医科大学病院	○	1	3	2	○				○		○		○	2
413	金沢大学医学部附属病院			5	5	○		○	2			○		○	1
414	富山大学附属病院			5	5	○		○	1	○	2	○		○	
415	福井大学医学部附属病院	○		6	6	○	1	○	2			○	1	○	1
501	大阪医科大学附属病院														
502	大阪市立総合医療センター			13	13	○	4	○	3			○		○	2
503	大阪市立大学医学部附属病院	○		1		○		○	1						
504	大阪大学医学部附属病院			6	6	○	4					○		○	1
505	大阪府立母子保健総合医療センター							○				○		○	
506	大津赤十字病院					○		○				○		○	
507	北野病院			3	2	○		○		○		○	1	○	1
508	京都府立医科大学附属病院	○	1	12	9	○		○	1	○		○	1	○	5
509	京都桂病院														
510	京都市立病院	○	1	1		○				○		○		○	
511	京都大学医学部附属病院	○	1	3	2	○	1	○		○		○		○	
512	近畿大学医学部奈良病院	○		8	7	○	3	○		○	1	○		○	
513	神戸市立医療センター中央市民病院	○		3	3	○	1					○		○	1
514	神戸大学医学部附属病院	○		1		○		○		○		○		○	
515	滋賀医科大学医学部附属病院	○	1	5	4	○		○		○		○	1	○	
516	奈良県立医科大学附属病院			1	1			○	1			○		○	
517	日本赤十字社和歌山医療センター	○				○		○		○		○		○	
518	兵庫医科大学病院	○		1	1	○		○		○		○	1	○	
519	兵庫県立こども病院	○	3	29	22	○	1	○	1	○	8	○	1	○	4
520	舞鶴医療センター					○								○	
521	和歌山県立医科大学附属病院														
522	近畿大学医学部附属病院														
523	兵庫県立塚口病院			1	1	○				○	1	○		○	
601	岡山医療センター	○		6	5			○	1	○	1				
602	岡山大学病院	○													
603	川崎医科大学附属病院	○		1		○				○		○		○	
604	呉医療センター・中国がんセンター	○													
605	島根大学医学部附属病院			4	4	○				○	1	○		○	1
606	広島大学病院			4	4			○	1			○	1	○	1
607	山口大学医学部附属病院	○		2	1	○	1								
608	愛媛大学医学部附属病院														
609	香川小児病院	○		4	4	○		○	1			○		○	

JNBSG臨床研究参加状況 (JNBSG施設毎)		高リスク標準治療 NBHR		JNBSG 一次登録数		不参加症例研究 NB		観察研究 FS		高リスク遅延局所 臨床試験		中間リスク群 臨床試験		低リスク群 観察研究	
ID	施設名	IRB	症例登録	症例登録 (総数)	症例登録 (2009年6月以降)	IRB	症例登録	IRB	症例登録	IRB	症例登録	IRB	症例登録	IRB	症例登録
610	香川大学医学部附属病院	○		2	2	○	1	○				○		○	1
611	高知大学医学部附属病院			1											
612	徳島大学病院			2	2	○	2	○							
613	松山赤十字病院	○													
614	鳥取大学医学部附属病院							○							
701	大分県立病院	○	1	7	5	○	1							○	1
702	大分大学医学部附属病院	○		5	5	○				○		○		○	
703	鹿児島市立病院	○													
704	鹿児島大学病院	○	2	10	8	○	1	○	1						
705	九州大学病院	○	2	10	8	○	2 ^{*4}					○	1	○	5
706	熊本赤十字病院			3	3			○		○	2	○		○	1
707	熊本大学医学部附属病院	○		4	4	○	1			○		○		○	2
708	久留米大学病院	○	2	10	7	○	2								
709	佐賀大学医学部附属病院	○													
710	長崎大学病院	○	1	3	1			○							
711	福岡大学病院					○		○		○		○		○	
712	宮崎大学医学部附属病院			4	4	○		○	2 ^{*2}	○	1	○	1	○	1
713	佐賀県立病院好生館			1	1	○	1	○		○		○		○	
714	産業医科大学							○				○		○	
合計数		69	50	451	349	79	72	65	38	46	34	67	13	70	46

(↑一次登録後に診断違いが判明した4症例を含む)

*1.2009年5月登録の2症例を含む。

*2.登録後不適格のため欠番となった1症例を含む(JN-12033)。その後、観察研究二次登録済み。

*3.登録後不適格のため欠番となった1症例を含む(JN-12063)。その後、高リスクに登録済み。

*4.不参加研究番号採番後に中間リスクへ登録となった1症例を含む(JN-12024)。不参加研究番号は欠番。

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

分担研究者 松本 公一 名古屋第一赤十字病院第四小児科部長

〔研究要旨〕 JNBSG による初の全国プロトコールである高リスク神経芽腫に対する標準的治療検証試験 (JNBSG NBHR07) の成績を報告する。JNBSG NBHR07 は、1 歳以上の COG 分類高リスク患者を対象に、寛解導入療法として 05A1、05A3 療法を 5 コース行い、3 コース後に手術療法、5 コース後に MEC 療法による自家末梢血幹細胞移植を施行し、最後に局所放射線療法を行うプロトコールである。2007 年 3 月から 2009 年 2 月までに、全国 32 施設から 50 例の症例登録があった。

3 年全生存率 (OS) は $69.5\% \pm 6.6\%$ 、3 年無増悪生存率 (PFS) は $30.5\% \pm 7.9\%$ であった。3 例が大量療法後の合併症死亡を来した。MYCN 増幅例の 3 年 PFS は $50.5\% \pm 11.8\%$ であるのに対して、MYCN 非増幅例は $31.1\% \pm 9.0\%$ であった。Array CGH の解析では、1p-Loss, 17q-Gain, MYCN 非増幅群 (n=4) の 3 年 PFS は $25.0\% \pm 21.7\%$ と最も悪く、頻度の高い 1p-Loss, 17q-Gain, MYCN 増幅群 (n=11), 11q-Loss, 17q-Gain, MYCN 非増幅群 (n=11) の 3 年 PFS はそれぞれ $54.5\% \pm 15.0\%$ 、 $40.9\% \pm 15.6\%$ であった。今後、array CGH などを用いた更なるリスクファクターの検討により、high-risk 群を層別化し、新たな治療戦略を模索する必要がある。

A. 研究目的

JNBSG による初の全国プロトコールである高リスク神経芽腫に対する標準的治療検証試験の成績を報告する。今回の標準的治療検証試験は、今後計画されている JNBSG 臨床試験の対象群と位置づけされる。プライマリーエンドポイントは 3 年無増悪生存率 (PFS) であり、セカンダリーエンドポイントは、3 年粗生存率 (OS)、有害事象発症割合であった。また、均一なプロトコールの元での、リスクファクターの検討を行った。

B. 研究方法

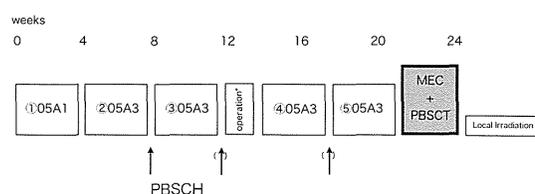


図1 JNBSG NBHR07プロトコール概要

高リスク神経芽腫に対する標準的治療検証試験 (JNBSG NBHR07) の概要を図1に示す。寛解導入療法には、従来から用いられている 05A1 療法、05A3 療法を基本骨格とする 3 コースのブロック治療の後に手術を行い、腫瘍を全摘出する。

さらに2コースの05A3療法を行い、超大量化学療法であるMEC療法を施行し、自家末梢血幹細胞救援療法を行う。転移巣、原発巣に対して放射線療法を行い、プロトコルを完了する。

2007年3月から2009年2月までに、全国32施設から50例の症例登録があった。初発時年齢は中央値36ヶ月(13-174ヶ月;1歳6ヶ月未満は3例)、INSS stage4は43例、stage3は6例であり、45例が中央診断により、Neuroblastoma(n=40)、Ganglioneuroblastoma, nodular type(n=4)と診断された。なお、MYCN増幅を20例に認めた。症例の概要を表1に示す。

表1 Patients Characteristics

	All patients n=50	%
Gender(F/M)	25/25	
median age at diagnosis (mo)	38	
(range)	(13-174)	
below 18-month old	3	6
INSS stage		
2B	1	2
3	6	12
4	43	86
primary site		
adrenal	37	74
retroperitoneal	8	16
mediastinum	4	8
unknown	1	2
pathology		
neuroblastoma	46	92
ganglioneuroblastoma, nodular	4	8
MYCN status		
amplified	20	40
not amplified	30	60
DNA index		
Diploid	28	56
Hyperdiploid	10	20
Unknown	12	24
NSE at diagnosis (mg/dl)	353.8	
(range)	(16.3-2075)	
VMA at diagnosis (mg/μg Cr)	40	
(range)	(3.3-564)	
HVA at diagnosis (mg/μg Cr)	100	
(range)	(5.6-1190)	

観察期間中央値は43ヶ月(36-55ヶ月)。生存解析はKaplan-Meier法により行い、2群間の比較はLog-rank testによりEFS(無イベント生存率)、OS(粗生存率)を求めた。イベントの定義は、再発、いかなる原因の死亡とした。

さらに、50症例中同意の得られた34例の初発時検体を用いて、array CGH解析を行った。

C. 研究結果

3年全生存率(OS)は69.5%±6.6%、3年無増悪生存率(PFS)は30.5%±7.9%であった。プロトコル治療完了は39例で、11例が治療中止となった。中止理由(複数回答)は6例が効果不十分、6例が患者家族の希望、3例がPBSC採取困難、2例が合併症のため遂行困難であった。MEC大量療法前に増悪しプロトコル中止した症例は4例、大量療法は33例で施行可能であった。

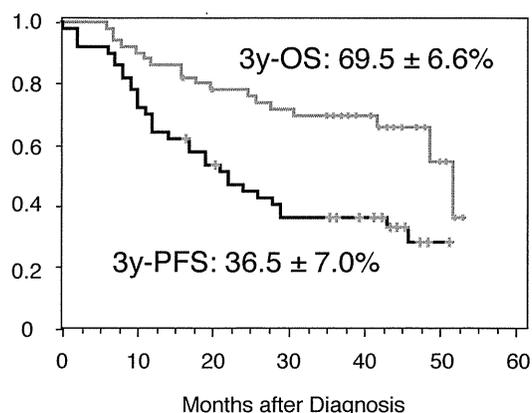


図2 3年無増悪生存率、粗生存率

2009年3月までに治療された16例中3例が大量MEC療法後に、Capillary Leak Syndromeを併発して死亡した。このことから、2009年4月に改訂MEC療法として、Melphalanを先行投与した後に、Carboplatin, Etoposideを使用することとした(図3)。この改正後は、Capillary Leak Syndromeの発症は認めなかった。

Mar. 2007~ Mar.2009

		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
MEL	100mg/m ² /day			↓	↓				↓
VP16	200mg/m ² /day	↓	↓	↓	↓				
CBDCA	400mg/m ² /day	↓	↓	↓	↓				

Apr.2009~

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

図3 MEC療法の変更

MYCN増幅例の3年PFSは50.5%±11.8%であ

るのに対して、*MYCN*非増幅例は31.1%±9.0%であった(図4)。

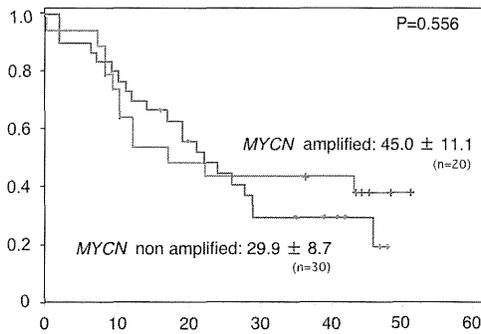


図4 *MYCN*増幅有無別の3年無増悪生存率

Array CGH の解析では、32 例が partial chromosomal loss/gain (GGP) であり、1 例のみが whole chromosomal loss/gain (GGW) であった。サブグループ解析を行ったところ、P1a (1p-Loss, *MYCN*増幅群)、P3s (11q-Loss, *MYCN*非増幅群)がそれぞれ11例ずつ認められた(図5)。

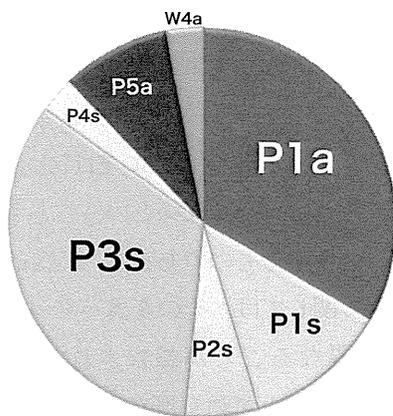


図5 array CGHによる50例のゲノム分類

1p-Loss, 17q-Gain, *MYCN*非増幅群(n=4)の3年PFSは25.0%±21.7%と最も悪く、頻度の高いP1a (1p-Loss, 17q-Gain, *MYCN*増幅群) (n=11)、P3s (11q-Loss, 17q-Gain, *MYCN*非増幅群) (n=11)の3年PFSはそれぞれ54.5%±15.0%、40.9%±15.6%であった(図6)。

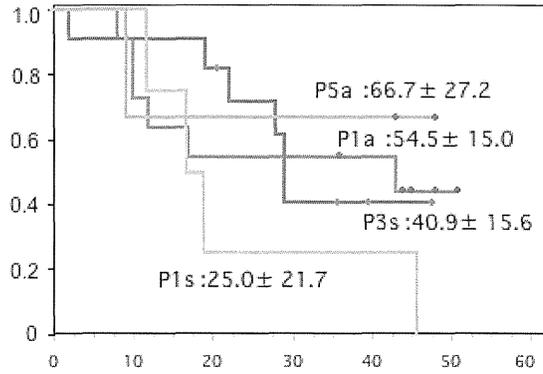


図6 ゲノム分類別3年無増悪生存率

P1s群とP3s群を比較した場合、年齢と原発部位、尿中VMAに有意差を認めた。P1a群はP3sと比較して若年発症例が多く(P=0.007)、P1a群のすべてが副腎原発であったのに対して、P3s群の45%が後腹膜あるいは縦隔原発であった(P=0.039)。尿中VMAもP1a群で12.2(3.3-37.7)mg/μgCrであるのに対して、P3s群では159.7(13.8-564)mg/μgCrと有意に高かった(P=0.001)。また、腫瘍残存あるいは悪化のため治療を完遂できなかった13例のうち6例はP3sのグループに属していた。

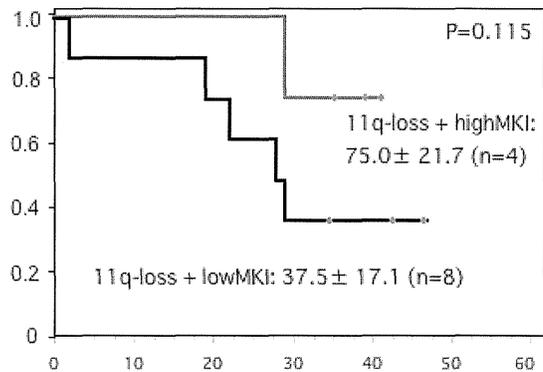


図7 11q-Loss/low MKIは、11q-Loss/high MKIと比較して予後不良である

29例で mitosis-karyorrhexis index (MKI) と 11q-Loss の有無について解析することができた。従来からの報告と同様に、11q-Loss と *MYCN*増幅の分布は反比例し、有意差はない者の、MKI高値と *MYCN*増幅は正の相関が認められた。MKIの違い、11q-Lossの有無でPFSに差はみとめられなかったが、11q-Loss/high MKI (n=4)

の 3y-PFS は 75.0%±21.7%であるのに対して、11q-Loss/low MKI (n=8) の 3y-PFS は 37.5%±17.1%と予後不良傾向であることが示された(図7)。

ALK mutation に関して、33例で解析可能であったが、2種類の変異が計4症例に認められた(表2)。F1174L 変異はP1a およびP5a に1例ずつ認められ、両症例ともに原病死している。対照的に、R1275Q 変異の2例は、P1a とP1s に認められ、P1a の症例は無増悪生存中であり、P1s の症例は担がん状態で生存中である。

表2 ゲノム分類とALK mutation

GG	3yOS%	3yPFS%	N (%)	ALK mutation (%)	F1174L	R1275Q	3yOS% (Cancer Sci 2010)	3yOS%
P1a	64%	55%	11(33%)	2 (18%)	1	1	43%	33%
P1s	75%	25%	4 (12%)	1 (25%)	0	1	0%	0%
P2s	50%	50%	2 (6%)	0 (-)	0	0	80%	16%
P3s	100%	41%	11(33%)	0 (-)	0	0	60%	31%
P4s	100%	100%	1 (3%)	0 (-)	0	0	74%	53%
P5a	67%	67%	3 (9%)	1 (33%)	1	0	-	-
W4a	100%	0%	1 (3%)	0 (-)	0	0	53%	0%

3yOS%: 3 year-overall survival rate; 3yPFS%: 3 year-event-free survival rate; P5a: partial but no 11q gain

D. 考察

JNBSG における標準的治療検証試験 (JNBSG NBHR07) の特徴は、アントラサイクリンとして、THP-ADR を使用していることと、寛解導入療法にVP16を用いていないことにある。この2点において、欧米の進行神経芽腫治療とは異なっている。寛解導入率 (CR+VGPR) は、評価可能であった32例中19例 (59%) であり、これはCOGの50%、SIOPENの56%と比較して遜色のない結果であった。

従来からハイリスク因子として考えられているMYCN増幅であるが、高リスク群を対象とした場合、最近の治療のもとではハイリスク因子とはならないことが報告されている。今回の50例の検討でも、MYCN増幅例の3年PFSは50.5%±11.8%であるのに対して、MYCN非増幅例は31.1%±9.0%となっており、MYCN増幅群の方

が良好な成績となっている。このことから、MYCNに変わる新たな予後因子の同定が急務となっている。

Array CGHによるゲノム分類は、superハイリスク群の抽出に有用な手段となりうる。今回の検討でも、11q-Lossを中心としたゲノム分類を行い、病理学的な指標であるMKIと組み合わせることで、11q-Loss群の中で、より予後の悪い群を見いだすことができた。Fischerらは、144geneの発現パターンから、11q-Loss群を2つの群に分けることが可能であることを報告している。また、Buckleyらは、miRNA survival signatureを用いて、11q-Loss群の予後を二分することに成功している。今回検討したMKIとの組み合わせは、より簡便な方法として、新しい手法であると考えられるが、より多くの症例で検討すべき課題であると考えられる。

ALK mutation に関しては、近年予後不良因子の一つであることが示されている。今回検討した33例での頻度は、従来報告されているものとはほぼ同様であった。さらに、F1174L 変異は予後が悪く、R1275Q 変異の予後は、F1174L 変異と比較して、それほど悪くないということも、従来の報告に合致するものであった。ALK inhibitorの有効性に関しては、その変異パターンによって大きく異なることが報告されつつある。R1275Q 変異に対しては、既存のALK inhibitorが有効である可能性があり、今後の研究に期待したい。

E. 結論

以上から、今回の標準的治療検証試験 (JNBSG NBHR07) では、海外の成績とほぼ同等の成績が得られ、今後のJNBSG臨床試験の対象群となると考えられた。高リスク群に対しては、MYCNの増幅の有無のみでは、治療成績に影響を及ぼさないことから、array CGHなどを用いた更なる

リスクファクターの検討により、高リスク群を層別化し、新たな治療戦略を模索する必要があると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表・論文発表

1) K Matsumoto, M Kumagai, M Ohira, H Masaki, T Tajiri, A Nakazawa, T Takimoto, J Hara, A Nakagawara, M Kaneko, H Ikeda, Biological analysis of the first nation-wide clinical trial for high-risk neuroblastoma by Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG): Advance in Neuroblastoma Research 2012, Toronto, June17-21, 2012

2) K Matsumoto, M Kumagai, H Shichino, T Kuroda, T Hishiki, T Soejima, K Sugita, T Kaneko, A Nakagawara, A Nakazawa, T Takimoto, J Hara, M Kaneko, H Ikeda, 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): 44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, London, Oct04-08, 2012

3) K Matsumoto, M Kumagai, H Shichino, M Ohira, T Kamijo, K Sugita, T Kaneko, H Masaki, T Tajiri, A Nakazawa, A Makimoto, T Takimoto, T Fukushima, J Hara, M Kaneko, H Ikeda, A Nakagawara, 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・がん学会学術集会ワークショップ 横浜 2012年11月30-12月2日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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 Defined Risk Factor の導入）

分担研究者 田尻達郎 京都府立医科大学小児外科 教授

研究要旨

日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）における神経芽腫の低・中間リスク群における外科治療ガイドラインの作成において、手術前の画像診断によって腫瘍摘出に対するRisk Factorを判定するImage Defined Risk Factors (IDRF)を導入して、安全な画一した外科手術の確立を目指す。平成22年9月1日より低リスク群に対する観察研究の登録を開始し、平成24年10月現在で40例登録があり、ほぼ予定どおり進行中である。また、平成22年12月1日より中間リスク群に対する臨床試験の登録を開始し、平成24年10月現在で10例登録があり、IRB承認施設数の増加に伴って症例数が増加してきている。

A. 研究目的

JNBSG における・中間リスク群における外科治療ガイドラインの確立と Image Defined Risk Factors (IDRF) を導入した安全な画一した外科手術の確立

B. 研究方法

JNBSG における低・中間リスク WG グループにおける活動において、文献的検索、本邦における過去神経芽腫症例の検討から本邦における IDRF システムの確立、及び、IDRF を導入した外科治療ガイドラインの作成、IDRF 記載用紙、外科治療報告用紙、外科的有害事象報告用紙の作成を行った。

C. 研究結果

1) IDRF に関して

治療前の画像所見（造影CTまたはMRI）を用い、IDRFの有無を判定する。この際、放線線専門医による読影が行われることが望ましい。

それぞれの原発巣の占拠部位に応じて、表2に示すようなIDRFの項目について判定する。原発巣の部位に対応した項目すべてについて臨床研究の「治療開始時報告書」における「治療開始時IDRF checklist」

にて評価を行い、1項目でも該当すれば、IDRF陽性と判断する。

最近、IDRFに関するガイドラインに関して、INRGのプロジェクトとして「Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project」という論文が雑誌Radiologyに発表された。低中間リスク群臨床研究におけるIDRFの判定も、この論文を参考にしているが、特に最も重要となる血管系に対する判定規準は、encasedであればIDRF陽性、その他の項目ではyesであればIDRF陽性とする。血管に対するcontact、encasedの判定基準は、動脈に関しては、血管が全周性に腫瘍に取り囲まれていた場合（total encasement）、あるいは、動脈管腔の半周以上腫瘍に取り囲まれていた場合（contact $\geq 50\%$ ）をencased(+)としてIDRF陽性とし、動脈管腔の半周未満しか腫瘍に取り囲まれていない場合はcontact(+)としてIDRF陰性とする。また、静脈に関しては、腫瘍に圧迫されて、内腔がつぶれて同定できない場合（no visible lumen）がencased(+)としてIDRF陽性であり、内腔が同定できる場合は、

contact (+) として IDRf 陰性とする。

以下、IDRF を示す。

片側腫瘍が、2つの体幹区内に進展している。

(頸部-胸部、胸部-腹部、腹部-骨盤部)

(1) 頸部：

- ① 腫瘍が総頸動脈、あるいは椎骨動脈、あるいは内頸静脈を巻き込んでいる。
- ② 腫瘍が頭蓋底に浸潤している。腫瘍が気管を圧排している。

(2) 頸・胸部接合部：

- ① 腫瘍が腕神経叢を巻き込んでいる。
- ② 腫瘍が鎖骨下静脈、あるいは椎骨動脈、あるいは総頸動脈を巻き込んでいる。
- ③ 腫瘍が気管を圧排している。

(3) 胸部：

- ① 腫瘍が大動脈あるいは主分岐血管を巻き込んでいる。
- ② 腫瘍が気管あるいは主気管支を圧排している。
- ③ T9とT12間の横隔膜と椎体の接合部に浸潤している縦隔腫瘍。

(4) 胸腹部：

- ① 腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。

(5) 腹部・骨盤部：

- ① 腫瘍が肝門部または肝十二指腸靱帯に浸潤している。
- ② 腫瘍が腸間膜根部での上腸間膜動脈の分枝に浸潤している。
- ③ 腫瘍が腹腔動脈あるいは上腸管膜動脈の根部を巻き込んでいる。
- ④ 腫瘍が腎実質に浸潤している。
- ⑤ 腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。

⑥ 腫瘍が腸骨血管群を巻き込んでいる。

⑦ 骨盤部腫瘍が坐骨切痕を越えて伸展している。

(6) ダンベル型腫瘍：

- ① どの部位であっても神経症状を伴うダンベル腫瘍であれば IDRf あり。
- ② 症状のないダンベル腫瘍は記載のみに留め、IDRF とはしない。

(7) 周囲臓器への直接浸潤：

- ① 心嚢、横隔膜、腎、肝、十二指腸、脾、腸間膜。

(8) 以下の項目については、記載されるべきだが、IDRF とは見なさない。

- ① 多中心性腫瘍
- ② 胸水 (悪性細胞を含む、含まないに関わらず)
- ③ 腹水 (悪性細胞を含む、含まないに関わらず)

2) 低・中間リスク群外科治療ガイドライン

本研究 (低リスク群は観察研究、中間リスク群は臨床試験) においては、治療成績を損なわない外科療法の軽減と手術合併症の減少を目標のひとつとしている。限局性神経芽腫に対して、外科的リスク因子を有する症例では完全切除率が低下し、外科関連合併症が増加するとの報告がなされ、一定の基準により画像所見から手術のリスクを推定し、初期手術として摘出を試みるのか生検のみを行うのかを判定するための評価項目として Image Defined Risk Factors (IDRF) という概念が国際的に提唱されつつある。本研究においても、IDRFに基づいて初期手術の適応を判定することとする。従って、全症例において、初期手術前に造影 CT または MRI を撮影し、施設の外科医、放射線科医による IDRf の判定を行い、初期手術の適応及び方法を決定する。また、施設において IDRf の判定が困難な症例に関しては、コンサルトシステムに相談を行う。

1 初期手術適応について

(1) 一期的手術

- ① 術前画像評価(造影 CT または MRI)による Image Defined Risk Factors (IDRF) を有しない症例

(2) 生検

- ① 術前画像評価(造影CTまたはMRI)による IDRF をひとつでも有する症例

2 一期的初期手術ガイドライン：

原発部位に関わらず、IDRF が陰性であれば、原則として周囲臓器を温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。ただし主要臓器を合併切除しなければならない場合、主要血管を犠牲にしなければならない場合は敢えて全摘を完遂する必要はなく、臓器・血管温存に努める。

(1) 副腎、後腹膜原発

- ① 肝、腎、膵、脾臓を温存して腫瘍を摘出する。腎動脈の攣縮にはキシロカインに浸したガーゼで包み、攣縮を軽減しつつ手術を施行し、腎温存に留意する。

(2) 縦隔

- ① ダンベル型の場合、神経根は椎間孔入口部のレベルまで切除し、神経損傷を避ける。
- ② また、椎弓切除は原則的には行わない。(後腹膜原発の場合も同様とする)
- ③ ただし、脊髄圧迫症状出現後、短期間(通常72時間以内)で手術が可能な場合は脊椎管内腫瘍摘出を行ってもよい。

(3) 頸部

- ① 頸動脈、鎖骨下動脈などの主要血管、神経の損傷は避けて腫瘍の切除を行う。

(4) 仙骨前

- ① 内外腸骨動脈などの主要血管の損傷をさけて腫瘍の切除を行う。

- ② 神経根の温存に留意する。

(5) リンパ節の郭清

- ① 原則として系統的リンパ節郭清は行わず、staging のためのサンプリングのみを行う。
- ② 転移リンパ節と思われる2.0 cm以上のリンパ節は切除する。それ以下の大きさであっても、肉眼、触診上で active な腫瘍があると考えられるリンパ節は切除する。

3 生検ガイドライン：

- (1) 組織学的診断と同時に、腫瘍の生物学的特性の評価や遺伝子検索のための検体も確保できるよう、可能な限り十分量の組織の採取を行う。
- (2) すなわち少なくとも1cm角相当の腫瘍を採取することが望ましく、針生検による腫瘍採取は本ガイドラインでは推奨しない。
- (3) 生検部位としては原発巣が望ましいが、明らかに転移を有する大きなリンパ節からでも良い。
- (4) 腫瘍塊をみて肉眼的に性状が異なる(白色部と赤色部)と判断される場合には、両者から生検を行う。
- (5) 中心壊死している場合があるので、被膜直下の部を出来るだけ鋭的に(腫瘍挫滅を避けるため)採取する。
- (6) これらの作業は鏡視下で行える場合は、その侵襲度の軽減というメリットから鏡視下生検を考慮してもよいが、現時点では腹腔鏡下生検術は、推奨できる証拠がない。また、内視鏡下生検は保険診療範囲外となる。

4 Second look operation 適応について

限局性神経芽腫(stage3)に対して

所定の化学療法が終了し、IDRF 陰性で、腫瘍マーカー陽性、あるいは MIBG シンチ陽性の場合には Second look operation の適応となる。ただ、IDRF 陰性で、腫瘍マーカー陰性かつ MIBG

シンチ陰性の場合の Second look operation の施行に関しては施設判断とする。また、所定の化学療法が終了後に IDRF 陽性でも症例毎に各施設の判断で手術を施行することを妨げない。Second look operation の施行の有無に関わらず、IDRF の有効性の評価もこの試験の目的の範囲であるので、化学療法後の IDRF 評価を GRF として報告する。

切除に関しては一期的初期手術と同じく、原発巣の摘出に関しては、原発部位に関わらず、原則として周囲臓器をできるだけ温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。リンパ節郭清に関しても、一期的初期手術と同様であるが、2.0 cm 以上の腫大したリンパ節が手術時にない場合、治療前に転移の見られた部位のリンパ節サンプリングを行う。

* stage 4 症例の Second look operation のガイドラインについて

stage 4 症例に関しての原発巣の second look operation に関しては、原則的に、高リスク群の外科療法ガイドラインに準ずることとする。

D. 考察

IDRF の判定に関するコンサルトシステムが JNBSG 放射線療法委員会にて構築されたので、今後、協力して低中間リスク群臨床研究症例における IDRF と外科療法及び合併症の解析を行う予定。

E. 結論

JNBSG における低・中間リスク群における外科治療ガイドラインの作成において、IDRF を導入して、安全な画一した外科手術の確立を目指した。

平成22年9月1日より低リスク群に対する観察研究 (DRF (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) の登録を開始し、平成24年10月現在で40例登録があり、予定登録数60例で進行中である。また、平成22年12月1日より中間リスク群に対する臨床試験の登録を開始し、平成24年10月現在で10例登録があり、予定登録数64例で進行中である。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 知的財産権の出願、登録状況

1. 論文発表

- 1) [Tajiri T](#), Souzaki R, Kinoshita Y, Ryota Y, Kohashi K, Oda Y, Taguchi T: Surgical intervention strategies for pediatric ovarian tumors: Experience with 60 cases at one institution. *Pediatr Surg Int*, 28:27-31, 2012
- 2) [Tajiri T](#), Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Toshiro Hara, Tomoaki Taguchi : The implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastomas: a 20-year single institution experience. *Surg Today*, 42:220-4, 2012
- 3) Iehara T, Hiyama E, [Tajiri T](#), Yoneda A, Hamazaki M, Fukuzawa M, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T : Is the prognosis of stage 4s neuroblastoma in patients 12months of age and older really excellent? *Eur J Cancer*. 48:1707-1712, 2012
- 4) 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 infants with localized

neuroblastoma based on their MYCN status.

Int J Clin Oncol. 2012 (in press)

- 5) Tajiri T, Kimura O, Fumino S, Furukawa T, Iehara T, Souzaki R, Kinoshita Y, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y, Hishiki T, Hosoi H, Hiyama E, Taguchi T: Surgical strategies for unresectable hepatoblastomas. J Pediatr Surg 47:2194-2198, 2012
- 6) 田尻達郎: 神経芽腫の治療の現況と展望 日本小児血液がん学会誌 49 : 366-372, 2012
- 7) 田尻達郎: 臨床医の観点からの小児がんにおけるトランスレーショナルリサーチ 京都府立医科大学雑誌 121: 595-605, 2012

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願、登録状況

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：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

分担研究者 七野浩之 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 助教

研究要旨

我々は、神経芽腫高リスク群に対する新規治療法を開発することを目的に平成 23 年度から「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」を行っている。第 1 例目の登録は平成 23 年 5 月 26 日に行われ、以降平成 25 年 1 月 12 日現在で 35 例の登録がなされた。予定登録数は 66 例であり、登録期間 3 年間、観察期間 3 年間、合計 6 年間の予定で臨床研究であるが、すでに予定登録数の約半数が登録された。これまでのところ本臨床研究計画に関連した治療関連死も治療期間中または治療終了後 30 日以内の死亡例もない。重篤な有害事象としての grade4 の非血液毒性は 6 例 7 件が認められたが、いずれも改善している。今後引き続き詳細な安全性評価を行っていく。

分担研究者

臨床試験研究事務局長：七野浩之
日本大学医学部小児科学系小児科学
分野 助教

研究協力者

臨床試験研究代表者：麦島秀雄
日本大学医学部小児科学系小児科学
分野 教授

その他の研究協力者については本文中に示す。

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合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の予後を改善するための治療計画、すなわち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す治療計画の安全性と有効性を評価することを目的とする。

A. 研究の目的・背景：

1. 目的

アメリカ Children's Oncology

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