

2012.1/0408

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～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 池田 均

平成25(2013)年 4月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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 1 : 日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)

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

JNBSG臨床研究参加状況

資料 2 : 「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」

研究計画書概要

資料 3 : 研究の計画と進捗

資料 4 : 「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

Ver 1.2 概要

付 : 研究審査承認通知

資料 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」

研究計画書

付 : 研究審査承認通知

資料 6 : 「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 Ver 1.2 概要

付 : 研究審査承認通知

資料7：「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 Ver 1.1 概要

付：研究審査承認通知

資料8：学会発表抄録

資料9：JNBSG開催会議

運営委員会・総会・研究会

(幹事会、ワーキンググループ等の小会議は省く)

資料10：(一般向け)研究成果発表会

チラシ

プログラム・抄録集

開催結果報告書

資料11：がん臨床研究成果発表会スライド

平成23年度研究成果発表会

平成24年度研究成果発表会

|                    |          |
|--------------------|----------|
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | -----197 |
| III. 研究成果の刊行物・別刷   | -----201 |



# I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総合研究報告書

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）の追跡調査および集計・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。

高リスク神経芽腫を対象とする新たな臨床試験、「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」を実施し、2011年5月から症例登録を開始した。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明らかにすべく、「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。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」を実施した。2010年9月から症例登録を開始し、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」を実施した。2010年11月から症例登録を開始し、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(平成22、23年度研究分担)

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(平成22年度研究分担)

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

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(平成22年度研究分担)

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(平成24年度研究分担)

副島俊典・兵庫県立がんセンター 部長(平成24年度研究分担)

## 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神経芽腫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)(資料 1)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、その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」の追跡調査・集計・解析】（熊谷・松本）

「標準的治療法の第 II 相試験」は前班研究において実施された臨床試験である（資料 2：研究計画書概要）。対象は Children's Oncology Group (COG) のリスク分類で高リスクと判定された 1 歳以上、18 歳未満の神経芽腫で、寛解導入化学療法 5 コースと原発巣に対する外科療法、自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法（MEC 療法：L-PAM/VP-16/CBDCA）および放射線療法を組み合わせた治療法の安全性と有効性を評価することを目的としている。予定登録症例数は 40～60 例、登録期間は 2 年、観察期間は 3 年とした。2007 年 4 月に症例登録を開始し、2009 年 2 月に登録症例数 50 例で登録を終了した。本班研究では 2012 年 2 月まで登録症例の追跡調査

を行い、その後、結果を集計、解析する。

### 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）（麦島・七野）

「遅延局所療法第 II 相臨床試験」は前班研究において実施されたパイロット試験「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」をあらためて本班研究において臨床試験として組み立て直し、これを実施する。

### 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）

上記、「遅延局所療法第 II 相臨床試験」の実施と並行し、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立案し、研究計画書を作成してその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〕）

再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因、特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把握と予後について検討すべく、後方視的調査研究を準備、実施し、集計データを解析する。

## 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】(田尻)

②【「IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づき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】(家原)

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(正木・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)、臨床研究における統計学的事項の検討(高橋)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

研究は概ね予定どおりに進行した(資料3: 研究の計画と進捗)。以下、それぞれの進捗と結果を示す。

#### 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」の追跡調査・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)の追跡調査(2012年2月追跡終了)および結果の集計、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(詳細は平成24年度総括・分担研究報告書の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±6.6%、36.5±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±11.8%、非増幅例では31.1±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<sup>-</sup>、17q<sup>+</sup>、MYCN非増幅(4例)の3年無増悪生存率が25.0±21.7%、1p<sup>-</sup>、17q<sup>+</sup>、MYCN増幅(11例)では54.5±15.0%、11q<sup>-</sup>、17q<sup>+</sup>、MYCN非増幅(11例)では40.9±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、治療プロトコールの規定どおりに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ー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】

高リスク神経芽腫を対象に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の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作成し、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試験実施の承認を得た（**資料4**：研究計画書最新版概要および研究審査承認通知）。

対象は年齢が生後180日以上から18歳0日以下で、COGリスク分類の高リスクに該当する症例で診断時に原発巣切除の適応がなく、また先行して化学療法、放射線療法などが施行されていない症例とした。CPA/VCR/THP/CDDPによる寛解導入化学療法を5コース（05A1×1コース、05A3×4コース）施行し、強化療法は自家末梢血幹細胞移植併用のL-PAM/VP-16/CBDCA（09MEC療法）による大量化学療法を行う。最後に外科療法と放射線療法による局所療法を施行して治療プロトコルを終了するものである。

試験の目的は、寛解導入化学療法および自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を局所療法に先行して行うことにより、化学療法の治療強度を増して治療成績の向上を期待する治療法の安全性と有効性を評価するものである。

Primary endpointを3年無増悪生存率とし、secondary endpointを3年全生存率、有害事象発生率、および自家造血幹細胞移植後（外科療法前）における奏効率とした。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。

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】

「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の参加施設における再発症例に対する化学療法、および造血幹細胞移植療法（自家および同種）などの治療の実態と予後を把握、検討する目的で、多施設共同の調査として研究計画書を作成した（**資料5**：研究計画書および研究審査承認通知）。

対象は2004年4月から2008年3月までの5年間に発症し、その後に再発をきたした症例とした。再発は寛解（残存腫瘍なし、腫瘍マーカー陰性、MIBGシンチ集積なし）の後に腫瘍の再増大、マーカーの再陽性、MIBGシンチにおける再集積像の出現のいずれか1つ以上を呈するものと定義した。

調査項目は、1)初発時の臨床所見〔初発日、年齢、原発部位、転移部位、病期

(INSS)、*MYCN*増幅の有無、病理組織分類、NSE、尿中VMA、HVA、DNA ploidy、治療開始日、同終了日]、2)初発時の治療[寛解導入化学療法の内容、コース数、期間、大量化学療法の有無と詳細、手術および放射線療法の詳細、寛解の有無、後療法の有無と内容]、3)再発時の臨床所見[再発日、再発時年齢、再発部位、NSE、尿中VMA、HVA]、4)再発後の治療[治療開始日、終了日、化学療法の詳細、大量化学療法の有無と詳細、造血幹細胞移植の有無と詳細、手術および放射線療法の詳細、再寛解の有無、後療法の有無と内容]、5)最終転帰[生存の有無、担当がん状態の有無、二次がん、合併症、死亡原因]などとした。

本調査研究はJNBSG研究審査委員会による倫理審査を経て、115施設を対象に調査が実施された。86施設(74.8%)から回答が得られ、32施設の再発症例55例が集計された。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】

神経芽腫低リスク群に対し、従来の化学療法に加え、手術の可否をIDRFに基づき判断することにより治療合併症の軽減を図る治療法の治療成績を前方視的に観察することを目的とする「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」の研究計画書を作成し、2010年8月、JNBSG研究審査委員会による倫理審査を経て研究実施の承認を得た(資料6:研究計画書最新版概要および研究審査承認通知)。

対象はCOG分類の低リスク群に該当する*MYCN*非増幅の18歳未満の症例と、stage 3で*MYCN*非増幅の12カ月未満の症例とした。治療は、限局例に対してはIDRFに基づき手術の可否を判断し、IDRF陰性で原発巣の摘出が可能な症例は腫瘍全摘により治療を終了することとした。一方、IDRFが陽性で手術が不可能な症例は化学療法を行った後、腫瘍摘除の可否を再評価する。ただし画像上は腫瘍が残存しても、腫瘍マーカーが正常化し、MIBGシンチで集積がみられない場合に

は治療を終了して経過観察することを可能とした。Stage 4Sについては、原発巣全摘後に転移巣に対する化学療法を行うか、または経過観察とするかの選択が行えるようにした。評価項目は3年全生存率、3年無増悪生存率、有害事象発生率、および手術関連合併症の発生率とした。予定登録数は60例で、登録期間、追跡期間がそれぞれ3年で総研究期間を6年とした。

本観察研究は2010年9月から症例登録を開始し、2013年1月現在、登録施設数69施設、登録症例数46例である。

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し、低用量の化学療法を用い、原発巣に対する手術はIDRFに基づき可否を判断することにより治療合併症の軽減と治療期間の短縮を図る治療法について有害事象を含む治療成績を評価することを目的に、「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」の研究計画書を作成し、2010年11月、JNBSG研究審査委員会による倫理審査を経て試験実施の承認を得た（資料7：研究計画書最新版概要および研究審査承認通知）。

対象はCOG分類の中間リスク群に該当するMYCN非増幅例のうち、stage 3では12カ月以上かつfavorable histology (FH)、または12-18カ月でunfavorable histology (UH)の症例、stage 4では12カ月未満、または12-18

カ月でFHかつDNA index>1の症例、stage 4SではUH、またはFHかつDNA index=1の症例である。

治療は、限局例に対しては寛解導入の化学療法を行った後、IDRFに基づき手術の可否を判断する。IDRF陰性で腫瘍が全摘されれば治療を終了する。IDRF陽性で腫瘍の摘除が困難と判断される場合には化学療法の強度を上げて治療を継続し、その後にIDRFの再評価をおこなう。一方、転移性腫瘍に対しては寛解導入の化学療法後にIDRFの評価を行い、原発巣の全摘が行われた後には術後の化学療法を追加して治療を終了することとした。

評価項目はprimary endpointを3年無増悪生存率とし、secondary endpointは遠隔転移の有無による3年無増悪生存率、適格症例および転移の有無別の3年全生存率、臨床的奏効率、組織学的奏効率、有害事象発生率などとした。予定登録数は73例で、登録期間、観察期間がそれぞれ5年と3年で総研究期間を8年とした。

本臨床試験は2010年11月から症例登録を開始し、2013年1月現在、登録施設数67施設、登録症例数13例である。

#### 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、「標準的治療法の第II相試験」と「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」については平成24年度に最終解析の結果がまとまり、いずれもその結果を国内および国際学会において報告した(資料8:学会発表抄録)。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。

(その他の資料)

**資料 9** : JNBSG 開催会議 (幹事会、ワーキンググループ等の小会議は省く)

**資料 10** : (一般向け) 研究成果発表会

**資料 11** : がん臨床研究成果発表会スライド

## 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) 家原知子：神経芽腫。「小児の治療指針」、診断と治療社、pp467-470, 2010
- 2) 池田 均、鈴木 信：小児腫瘍。「がん治療レクチャー：最新の手術モダリティー：臓器別外科治療最前線」、総合医学社、pp935-939, 2011
- 3) 池田 均：小児外科：主に腹部腫瘍の外科療法。「小児がん診療ハンドブック」、医薬ジャーナル社、pp207-211, 2011
- 4) 家原知子：神経芽腫。「小児がん診療ハンドブック」、医薬ジャーナル社、pp441-448, 2011

5) 池田 均：特集「患者・家族の相談に答える：がん診療サポートガイド」、子どものがんでは手術せずに長期生存が期待できますか？ 治療 93(4月増刊号):1180-1181, 2011

6) 池田 均：神経芽腫における外科的療法の役割. *Pharma Medica* 29:29-32, 2011

7) 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)、田尻達郎、米田光宏、家原知子、常盤和明、連 利博、菊田 敦、菊地 陽、金川公夫、北村正幸、中川原章、中澤温子、高橋秀人、瀧本哲也、福島 敬、金子道夫、原 純一、池田 均：神経芽腫低・中間リスク群に対する臨床研究におけるIDRFの評価と外科治療ガイドライン. *小児外科* 43:1173-1178, 2011

8) 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)、家原知子、菊田 敦、菊地 陽、田尻達郎、米田光宏、常盤和明、連 利博、金川公夫、北村正幸、柳生茂希、中川原章、中澤温子、高橋秀人、瀧本哲也、福島 敬、金子道夫、原 純一、池田 均：神経芽腫低リスク群・中間リスク群. *小児外科* 43:1179-1183, 2011

9) 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* 48:212-217, 2011

10) 小川 淳、新小田雄一、川上 清、河野嘉文：我が国の小児固形がん診療施設の現状. *小児がん* 48:112-118, 2011

11) 七野浩之：神経芽腫高リスク群に対する JNBSG 臨床試験. *小児外科* 43:1184-1189, 2011

12) 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

13) 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

14) 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

15) 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

16) 中澤温子: 小児がんの臨床研究と中央病理診断, リスク分類. 病理と臨床 30:1247-1250, 2012

17) 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

## 2. 学会発表

1) 池田 均、森川康英、福澤正洋、檜山英三: 公知扱いにならないピラルビシンの国内使用実績. 第48回日本小児外科学会学術集会、2011. 7. 20-22、東京

2) 瀧本哲也、池田 均: ワークショップ「神経芽腫マスマスクリーニングのその後」、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. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会、2011. 11. 25-27、前橋

3) 七野浩之、麦島秀雄、菊地 陽、小阪嘉之、土屋 滋、浅見恵子、家原知子、金子道夫、瀧本哲也、牧本 敦、高橋秀人、中澤温子、秦 順一、田尻達郎、正木英一、中川原章、福島 敬、原 純一、池田 均、日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) : 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に遅延させて行う治療計画の早期第 II 相臨床試験. 第 53 回日本小児血液・が

ん学会学術集会、2011. 11. 25-27、前橋

4) 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

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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

9) 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

10) 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

11) 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

12) 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

## 資料リスト

### 資料1：日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)

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

JNBSG 臨床研究参加状況

### 資料2：「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」研究 計画書概要

### 資料3：研究の計画と進捗

### 資料4：「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 Ver 1.2 概要

付：研究審査承認通知

### 資料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」研究 計画書

付：研究審査承認通知

### 資料6：「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 Ver 1.2 概要

付：研究審査承認通知

### 資料7：「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 Ver 1.1 概要

付：研究審査承認通知



資料 8 : 学会発表抄録

資料 9 : JNBSG 開催会議

運営委員会・総会・研究会

(幹事会、ワーキンググループ等の小会議は省く)

資料 10 : (一般向け) 研究成果発表会

チラシ

プログラム・抄録集

開催結果報告書

資料 11 : がん臨床研究成果発表会スライド

平成 23 年度研究成果発表会

平成 24 年度研究成果発表会

資料 1 : 日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)

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

JNBSG臨床研究参加状況