

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					○			○
409	浜松医科大学医学部附属病院			1		○		○							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。

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

日本神経芽腫研究グループ

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

グループ代表者

金子道夫 〔筑波大学臨床医学系小児外科〕

研究代表者

熊谷昌明 〔国立成育医療センター血液科〕

研究事務局

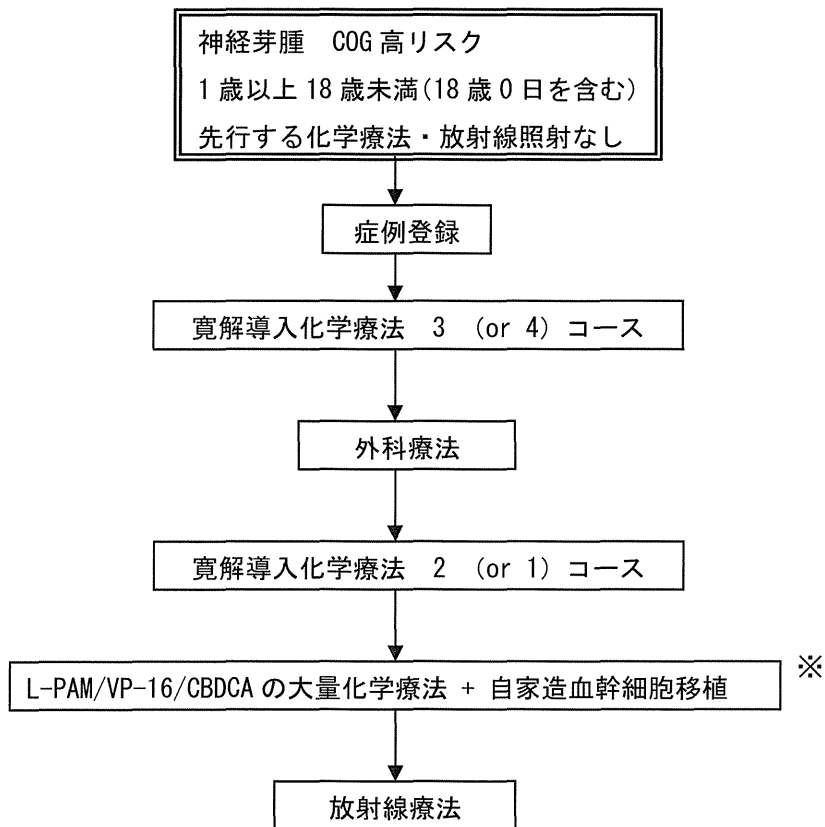
熊谷昌明 〔国立成育医療センター血液科〕

第1.0版 平成18年12月 1日

第2.0版 平成20年 6月25日

0. 概要

0.1 シェーマ



※ ただし、ステージ3、日齢547日以上、MYCN増幅なし、予後不良組織型のサブグループに関しては、大量化学療法+自家造血幹細胞移植を行わず、代わりに寛解導入化学療法と同じレジメンを1コース強化療法として追加して施行する。

0.2 目的

Children's Oncology Group リスク分類にて高リスクと判定される1歳以上、18歳未満の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法と外科療法、自家造血幹細胞救済療法を併用した骨髄破壊的大量化学療法、及び放射線療法を施行することの安全性と有効性を評価する。

Primary endpoint

3年無増悪生存割合

Secondary endpoints

3年全生存割合、有害事象発生割合

0.3 対象

Children's Oncology Group (COG) リスク分類 (4.4) にて高リスクと判定される1歳以上、18歳未満の神経芽腫

0.4 治療

シエーマの通り、寛解導入化学療法として、CPA/VCR/THP/CDDP からなるレジメンを 3 or 4 コースの投与の後、外科療法を行い、寛解導入療法を 2 or 1 コース追加した後、自家造血幹細胞救援を併用した L-PAM/VP-16/CBDCA の大量化学療法及び放射線療法を施行する。ただし、ステージ 3、日齢 547 日以上、MYCN 増幅なし、予後不良組織型のサブグループに関しては、大量化学療法+自家造血幹細胞移植を行わず、代わりに寛解導入化学療法と同じレジメンを 1 コース強化療法として追加して施行する。

0.5 予定登録数と研究期間

予定登録症例数：40 例、または 2 年以内に 40 例を超えた場合には 2 年間で登録可能な症例数

目標最大登録症例数：60 例

登録期間：2 年。観察期間：3 年。総研究期間：5 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 (17.3)

登録手順、記録用紙 (CRF) 記入等：データセンター (17.11)

有害事象報告：研究事務局

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

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

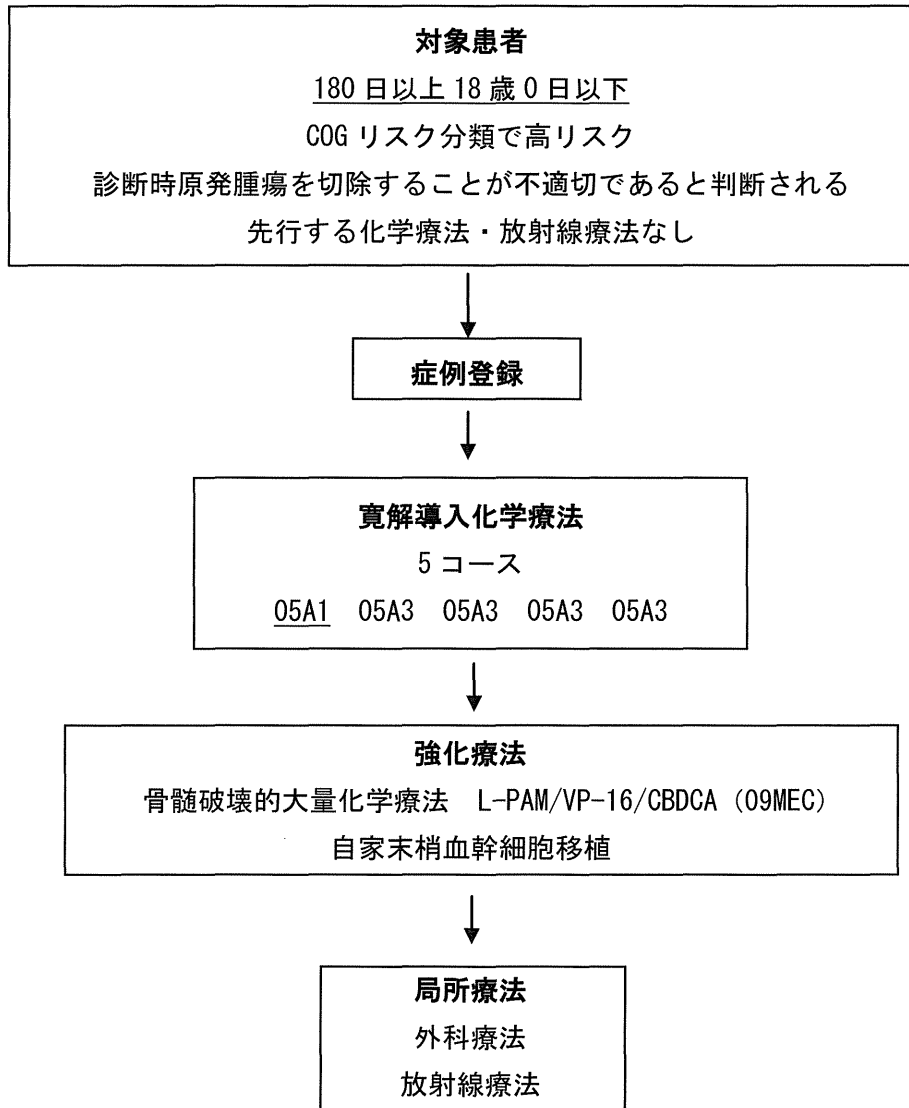
原案第 5.0 版作成 平成 23 年 1 月 8 日

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

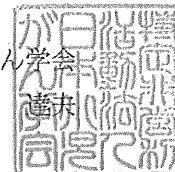
臨床研究審査委員会審査結果通知書

通知番号 第7号
平成23年1月26日

申請者（研究代表者）

池田 均 殿（獨協医科大学越谷病院 小児外科）

特定非営利活動法人 日本小児がん学会
臨床研究審査委員会委員長 黒田 達夫



課題名：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

平成23年1月10日付けで申請のあった上記課題について再審査した結果、下記の通り判定したので通知いたします。

記

判定	承認	条件付承認	継続審査
	継続審査	不承認	すでに承認した事項の取り消し
条件など			

審査日：平成23年1月26日

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

日本神経芽細胞腫研究グループ (JNBSG)

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

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

JNBSG 高リスクワーキンググループ

代表者：原 純一〔大阪市立総合医療センター血液腫瘍科〕

研究実務担当者

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〕

第 1.0 版作成 平成 22 年 1 月 25 日

JNBSG 研究審査委員会審査 平成 22 年 4 月 17 日

第 2.0 版作成 平成 22 年 5 月 27 日

JNBSG 研究審査委員会承認 平成 22 年 6 月 18 日



1. 研究の背景と意義

神経芽腫は副腎および交感神経節に発生する悪性腫瘍であるが、わが国における発生数は年間 100-120 人程度の希少ながん種である。しかし、低リスク群に分類される病期 1/2 や乳児期発症の例を除くと予後不良な疾患であり、約半数を占める病期 4 症例の 5 年無病生存率は 30-40% である。従って多くの症例が再発を来すが、そのような患者の予後は極めて不良であり、長期生存が得られることは例外的である¹⁻³⁾。特に化学療法の反応不良例、早期再発例、移植後の再発例の予後は絶望的とされている。

一方、神経芽腫の進行例に対しては、自家移植が今日標準の治療となっている⁴⁻⁸⁾が、自家幹細胞採取不能例、自家移植後の再発例、化学療法不応性で腫瘍が残存する例などでは、tandem 移植⁹⁻¹¹⁾なども行われている。移植の前処置については、決まったレジメンはなく、カルボプラチン+エトポシド+メルファラン、ブスルファン+メルファランなどのほか全身放射線照射が用いられることもある。現在、日本神経芽腫研究グループ（以下 JNBSG）では進行神経芽腫に対し、寛解導入療法中に局所療法を行い、最後に自家移植を行う標準的な治療法を前方視的に検証する臨床試験を終え、次期試験として局所療法を寛解導入療法と自家移植の終了後に行うことで化学療法を中断せずに行い、治療成績が向上するかどうかを検証する遅延局所療法臨床試験を開始する予定である。再発はこのような進行例で多くみられるが、殆どの症例は自家移植後の再発であり、このような症例の予後は例外なく不良であり、長期生存例は稀である^{1,4)}。そのため、一部の施設では同種移植^{5-8,12,13)}などの実験的な要素の強い治療や、わが国では適応が得られていない薬剤などが、臨床試験外で実施されているのが現状であると思われる。しかしながら、わが国においては神経芽腫の再発例について、治療内容や予後について明らかにした報告はみられず、臨床試験も行われていないため、診療の実態については不明である。

極めて予後不良が予想されるこのような患者に対しては本来、第 I・II 相試験へのエントリーが考慮されるべきであり、今後早期治療開発を推進していくためにも、対象となる神経芽腫の再発症例について、正確な情報が必要である。

以上のような背景に鑑みて、本調査研究では、再発神経芽腫患者の治療実態と予後について調査することを計画した。すなわち、本研究の結果に基づいて、神経芽腫再発例の予後に影響を与える因子の探索的検討や適応外薬剤の使用実態および移植治療の実態が把握できれば、神経芽腫再発例に対する治療成績の向上に結びつけることができるだけでなく、初回治療法の開発にも資するものと期待される。

2. 本研究の目的と研究デザイン

本研究は、JNBSG 参加施設における再発神経芽腫患者に対する化学療法、造血幹細胞移

植（自家および同種）など治療の実態と、転帰などの臨床的要因を検討することを目的とする。このために、多施設共同の中央登録方式の後方視的調査研究を行う。

3. 研究対象

2004年4月1日～2008年3月31日の5年間に発症した神経芽腫患者のうち、再発を来した患者。調査対象となる再発は初回再発のみならず、2回目以降の再発も対象とする。同一例の2回目以降の再発については、報告用紙（CRF）を適宜コピーして、CRFの項目C（再発時の臨床所見）およびD（再発後の治療内容）を記載する。初発時の臨床所見や治療内容について重複して記載する必要はない。また、研究対象とする再発は、治療によって寛解（残存腫瘍なし、腫瘍マーカー陰性、MIBGシンチで集積なしのすべて）に達した例が、腫瘍の再増大、腫瘍マーカー陽性化、MIBGシンチで集積再出現のいずれか1つ以上がみられたものとする。

4. 研究項目

本研究においては、神経芽腫再発例について、再発前後の種々の臨床的事項と予後（再発後の無イベント生存期間および全生存期間）との関連を検討する。なお、必要に応じて一部症例では追加調査を行うこともあり得る。

具体的には、以下の臨床的項目について調査する。なお、患者の個人情報は収集しない。

1) 初発時の臨床所見

初発年月日（初発時年齢）、原発巣、転移巣、INSS病期、MYCN増幅の有無、Shimada分類（favorable/unfavorable histologyの別）、NSE、尿中VMA、尿中HVA、DNA ploidy、初回治療開始年月日、終了年月日

2) 初発時の治療内容

寛解導入化学療法：内容、コース数、時期（期間）

大量化学療法：有無、施行時期および施行時の寛解状態、前処置、移植ソース、
自家造血幹細胞採取時期

手術：内容（切除度を含む）、時期

放射線療法：有無、照射部位、線量

寛解到達時期

後療法：有無、内容

3) 再発時の臨床所見

再発年月日（再発時年齢）、再発部位、NSE、尿中VMA、尿中HVA

4) 再発後の治療内容

再発後治療開始年月日、終了年月日

再寛解導入化学療法：内容、使用抗がん剤、コース数、時期（期間）、効果

大量化学療法：有無、施行時期および施行時の寛解状態、前処置、移植ソース、
自家造血幹細胞採取時期

同種造血幹細胞移植：有無、施行時期、前処置、移植ソース、GVHD と GVT 効果

手術：有無、内容、時期

放射線療法：有無、照射部位、線量

再寛解到達時期

後療法：有無、内容

5) 最終転帰

生存状況（最終転帰判定日）：腫瘍状態、二次がんの有無、合併症、死亡の場合は死因

5. 研究の実施手順

JNBSG 参加施設に調査票を送付し、JNBSG データセンター（国立成育医療センター研究所内）に返送する。JNBSG データセンターは記載内容をチェックし、必要があれば問い合わせを行った後、集計・解析を行い、研究代表者、研究担当者に報告する。

研究代表者は JNBSG 運営委員会に最終結果を報告する。

JNBSG データセンター：国立成育医療研究センター 臨床研究推進室

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター研究所 2F

FAX：03-5494-7490

TEL：03-5494-7120（内線：4281、4283）

E-mail：nch-cca@nch.go.jp

6. 研究期間

2010年6月から2010年12月まで

7. 本研究参加に際して予想される利益と不利益

本研究は観察研究であり、特定の治療介入を目的とするものではない。また、個人情報も収集しないため、研究対象となる患者にとって利益も不利益も生じないものと考えられ

る。

8. 倫理的事項

本研究は、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年 8 月 16 日全部改正）にいう「人体から採取された試料を用いない観察研究」のうち、「既存資料等のみを用いる観察研究」に該当し、かつ個人情報的一切収集しないため、個々の研究対象者を特定することは不可能な後方視的研究である。同指針の記載に従い、研究者が属する施設では本研究計画書の倫理審査を行う。JNBSG 参加施設における研究計画書の倫理審査については、施設ごとの判断により、既存資料の提供を行うのみでそれ以外には研究に直接関与しない場合には要さないが、研究者として参加を希望する場合には要する（研究代表者所属施設での倫理審査承認などに基づく簡易審査を含む）ものとする。なお、前者の場合、症例数などにかかわらず、成果の発表時に共同著者となることはできない。

また、個々の研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることは行わず、本研究の実施についての情報を JNBSG のホームページ <http://www.jnbsg.jp/> で公開することをもってこれに代えるものとする。

9. 統計学的事項および研究結果の利用

9.1 予想される症例数

2008 年に JNBSG 参加 107 施設に対して、マスキング終了以降の神経芽腫発生数についてアンケート調査を行った。84 施設(78.5%)から回答があり、2004 年 4 月 1 日から 2008 年 3 月 31 日までの 4 年間に 399 例の回答があった。年間約 100 例、非回答施設でも同様の比率であると仮定すれば 127 例となる。すなわち、JNBSG 参加施設には年間 100~120 例程度の神経芽腫症例が受診しているものと考えられる。

このうち、高リスク例は 52.4%、中間リスク例は 16.0%、低リスク例は 31.6%であったため、リスク別にみると JNBSG 参加施設の年間神経芽腫症例数は、おおむね高リスク約 60 例、中間リスク約 18 例、低リスク約 35 例程度と考えられる。

一方、本邦の報告では、1985 年 1 月から 1990 年 12 月までの 6 年間に進行期神経芽腫患者 168 人に対して治療を行い、大部分の 157 例が 1 歳以上で、109 例に寛解が得られ、そのうち 47 例が再発している¹⁴⁾。この報告の対象は Stage III、IVではあるが、高リスク例の再発率も同様であると仮定すると、（発症例数に対して）約 30%の例が再発することになり、JNBSG 参加施設では年間約 20 例の再発症例数となる。本邦の低・中間リスクを含めた再発率は不明であるが、予後良好な非進行例であり、概ね 1 割程度が再発すると見込めば、年間約 5 例となる。

すなわち、JNBSG 参加施設では年間 25 例程度の神経芽腫再発例がみられることになるため、5 年間では約 125 例と予想される。

9.2 統計解析

本研究で得られた再発時の臨床所見および治療内容を集計し、JNBSG 参加施設における再発例の臨床像と治療実態を把握する。また初発時の臨床所見や治療内容および最終的な転帰とあわせて探索的な解析を行い、臨床所見、COG リスク分類¹⁵⁾、治療内容などが予後に与える影響を検討する。生存率の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。

9.3 研究結果の公表

本研究で得られた結果は、年 1 回の JNBSG 総会で報告することによって JNBSG 会員に還元される。また研究結果は、研究責任者あるいは共同研究者が、しかるべき英語論文および学会発表など、複数の方法を用いて、広く国民に情報を提供する。研究発表の時期および方法は、JNBSG 運営委員会の審議を経て決定する。

10. 研究組織

10.1 日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 代表者

獨協医科大学越谷病院小児外科 池田 均

10.2 研究担当者

1) 研究代表者

大阪市立総合医療センター小児医療センター血液腫瘍科 原 純一

2) JNBSG 事務局：

筑波大学大学院小児科 福島 敬

3) JNBSG 高リスク神経芽腫プロトコール作業部会 (○：研究実務担当者)

大阪市立総合医療センター小児医療センター血液腫瘍科 原 純一

日本大学板橋病院小児科 七野浩之

国立成育医療研究センター固形腫瘍科 熊谷 昌明

名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科 松本 公一

国立成育医療研究センター外科 黒田 達夫

千葉大学小児外科 菱木 知郎

兵庫県立こども病院放射線科 副島 俊典