

201314049A

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方  
及び新規治療開発に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田尻 達郎

平成 26 (2014) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究 ..... 1

田尻 達郎

(資料)

資料1. 神経芽腫新規治療開発に関する研究計画書

資料2. AML 新規治療開発に関する研究計画書

資料3. 臨床研究基盤のあり方に関する研究計画書

資料4. 平成 25 年度がん臨床研究成果発表会スライド

### II. 分担研究報告 ..... 23

神経芽腫新規治療開発に関する研究

1. 神経芽腫新規治療開発に関する研究の統括 田尻 達郎
2. 特性解析と遺伝子・神経芽腫研究グループ代表 中川原 章
3. 臨床試験（研究）のデータマネジメント 瀧本 哲也
4. 神経芽腫の特性解析と病理組織診断に関する研究 大喜多 肇
5. 希少難治疾患対象の臨床試験を能率的に実施するための組織構築  
福島 敬
6. トランスレーショナルリサーチの臨床試験への導入  
細井 創
7. 低・中間リスク臨床試験（研究） 家原 知子
8. 国際共同臨床試験の確立・肝芽腫研究グループ代表  
檜山 英三
9. JNBSG 次期プロトコールサイズ設計に関する考察  
高橋 秀人
10. 外科療法の確立 米田 光宏
11. 倫理面のインフラ整備 小川 淳
12. 高リスク神経芽腫に対する JNBSG 次期プロトコールの考察  
松本 公一
13. 高リスク臨床試験 七野 浩之

14. 新規リスク分類構築への遺伝子解析 上條 岳彦  
 15. 広報インフラ整備・白血病研究グループ(CCLSG)代表 菊田 敦  
 16. 放射線療法の確立 副島 俊典

AML 新規治療開発に関する研究 ..... 72

17. AML 研究の総括 足立 壮一  
 18. 小児急性骨髄性白血病の遺伝子診断に関する研究 堀部 敬三  
 19. 形態中央診断システムの構築と運用に関する研究 宮地 勇人  
 20. 遺伝子診断 林 泰秀  
 21. 染色体診断 滝 智彦  
 22. 小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する標準的治療法の確立 富澤 大輔  
 23. 小児急性骨髄性白血病 (AML) に対する標準的治療法の確立 多賀 崇  
 24. AML-12 プロトコール作成と移植プロトコールの計画・作成 工藤 寿子・高橋 義行  
 25. フローサイトメトリー法による微小残存病変 (MRD) 検出システムの確立 岩本 彰太郎

臨床研究基盤のあり方に関する研究 ..... 111

26. 臨床研究基盤のあり方に関する研究の総括 水谷 修紀  
 27. ウイルムス腫瘍研究グループ代表 福澤 正洋  
 28. 白血病研究グループ (KCLSG) 代表 河野 嘉文  
 29. 白血病研究グループ (TCCSG) 代表 真部 淳  
 30. ユーイング肉腫研究グループ代表 麦島 秀雄  
 31. 横紋筋肉腫研究グループ代表 森川 康英  
 32. 白血病研究グループ (JACLS) 代表 堀 浩樹

III. 研究成果の刊行一覧表 ..... 121

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 139

# 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

小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究  
(H25-がん臨床-指定-002)

研究代表者 田尻 達郎 京都府立医科大学大学院小児外科学教授

研究要旨

小児がんの医療提供体制については、診療機能の集約化を目指し、平成25年2月に全国15カ所の小児がん拠点病院が整備された。本研究においては、小児がん拠点病院に指定された2病院を中心に、他の小児がん拠点病院およびその他標準治療を実施することが可能な医療機関とのネットワークを構築し、神経芽腫新規治療開発に関する研究グループ（JNBSG）及びAML新規治療開発に関する研究グループ（JPLSG）において新規治療開発のための多施設共同臨床研究を各リスク群に対して実施した。全国の小児がん拠点病院は、地域の中核を担う病院として機能するだけでなく、臨床試験を実施する地域の医療機関に対して治療相談を含む連携の強化につとめた。

JNBSGにおいては、平成19年から、高リスク群に対する「標準的治療法第II相試験」開始、平成23年に「遅延局所療法試験」は第II相試験へ移行した。中間解析における有効性、安全性ともに問題なく、予定通り平成26年度に登録終了の見込みである。また、低・中間リスク群では「IDRFに基づく治療合併症の軽減を目的とする観察研究（低リスク群）と臨床試験（中間リスク群）」を開始し、低リスク群観察研究は、ほぼ予定通りに登録終了し、中間リスク群は、登録継続中である。

JPLSGにおいては、平成22年から小児AMLに対する標準的治療法の確立を目指して *de novo* AMLに対する臨床研究（AML-05）を実施してきた。AML-05 余剰検体を用いた予後因子探索にて新規予後因子が見いだされ、新規臨床試験（AML-12）において、網羅的遺伝子解析や多次元フローサイトメトリー法を用いた微小残存病変（MRD）解析を遂行することにより、新規治療法開発による治癒率の向上が期待できる。

臨床研究基盤のあり方に関する研究においては、小児がん領域の臨床研究グループの運営を統合したJCCG設立のための準備委員会を4回にわたり、開催した。共通のインフラを効率良く利用した組織図が検討されており、今後、早期の法人化を目指している。

研究分担者氏名 所属機関 職名

〈神経芽腫新規治療開発に関する研究〉

中川原 章

千葉県がんセンター

病院長

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

大喜多 肇

国立成育医療研究センター

室長

福島 敬

筑波大学医学医療系 臨床医学域

准教授

細井 創

京都府立医科大学小児科

教授

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

准教授

檜山英三

広島大学自然科学研究支援開発センター

教授

高橋秀人

筑波大学医学医療系

准教授

米田光宏

大阪府立母子保健総合医療センター

副部長

小川 淳

新潟県立がんセンター新潟病院

部長

松本公一

国立成育医療研究センター

小児がんセンター センター長

七野浩之

公立阿伎留医療センター小児科

部長  
上條岳彦  
千葉県がんセンター  
部長  
菊田 敦  
福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター小児腫瘍部門  
病院教授  
副島俊典  
兵庫県立がんセンター  
部長

<AML 新規治療開発に関する研究>

足立壮一  
京都大学医学研究人間健康科学系  
教授  
堀部敬三  
国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター長  
宮地勇人  
東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学教授  
林 泰秀  
群馬県立小児医療センター  
院長  
滝 智彦  
京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態検査医学、分子遺伝学  
講師  
富澤大輔  
東京医科歯科大学小児科、  
助教  
多賀 崇  
滋賀医科大学小児科  
講師  
工藤寿子  
静岡こども病院血液腫瘍科  
血液腫瘍科科长  
岩本彰太郎  
三重大学医学部附属病院小児科  
助教  
高橋義行  
名古屋大学大学院医学系研究科小児科  
准教授  
<臨床研究基盤のあり方に関する研究>  
水谷修紀  
東京医科歯科大学  
教授  
福澤正洋  
大阪府立母子保健総合医療センター  
総長  
河野嘉文  
鹿児島大学医学部  
教授  
真部 淳

聖路加国際病院  
医長  
麦島秀雄  
日本大学医学部  
研究所教授  
森川康英  
慶應義塾大学  
非常勤講師  
堀 浩樹  
三重大学  
理事、副学長

#### A. 研究目的

小児がんは年間新規診断例が 2000～2500 人と少ないものの、小児（19 歳以下）の病死原因の第 1 位であり、年間 459 名が死亡している（平成 23 年人口動態調査）。小児がんは成人のがんと異なる対策が必要であることから、平成 24 年 6 月に閣議決定された「がん対策推進基本計画」において、今後 5 年間の重点課題として小児がん対策が盛り込まれた。小児がんの医療提供体制については、診療機能の集約化を目指し、平成 25 年 2 月に全国 15 カ所の小児がん拠点病院が整備されたところである。

本研究では、今回、小児がん拠点病院に指定された 2 病院を中心に、他の小児がん拠点病院およびその他標準治療を実施することが可能な医療機関とのネットワークを構築し、特に小児がん領域においてこれまで臨床研究の実績があり、かつ喫緊の課題である神経芽腫と AML について新規治療開発のための臨床研究を実施する。全国の小児がん拠点病院は、神経芽腫新規治療開発に関する研究グループ（JNBSG）及びAML新規治療開発に関する研究グループ（JPLSG）の両方の登録施設において地域の中核を担う病院として機能するだけでなく、臨床試験を実施する地域の医療機関に対して治療相談を含む連携の強化につとめる。本研究補助金は、各研究グループの臨床試験のランニング費用以外に日本全国における適正な小児がん臨床試験の実施のための小児がん拠点病院間の連携にも使用される。

また、我が国の小児がんの臨床研究は、①患者数が少ない上に診療機能が分散している、②小児がんを担う医療機関の臨床研究機能が弱い、③市場規模が小さく企業にとって開発コストを回収できないなど多くの問題を抱えており、現在小児がんに適応のある薬剤は約 20 種類に過ぎない。小児がんの臨床研究を推進するためには、診療機能の集約や、個別研究課題の財政支援のみならず、臨床研究をより効率的に実施するための研究基盤が不可欠である。現在、小児がん領域の多施設共同臨床研究グループの運営を統合することが検討されていることを踏まえ、既存のインフラや枠組みを活用し、効率よく中央診断やデータセンターの運営・管理、プロトコル審査、安全性の評価等を実施するために必要な小児がん臨

床研究基盤のあり方についても検討する。

## B. 研究方法

### <神経芽腫新規治療開発に関する研究>

#### (資料 1)

高リスク群の治療開発：2011年5月26日登録開始された「遅延局所療法試験の第II相試験」(七野、麦島(協力者))を予定通り登録終了し、解析結果を前班研究において解析終了した「標準的治療法の第II相試験」の結果と比較し、発表する(松本)。また、「遅延局所療法試験の第II相試験」の中間解析結果と「再発例調査研究の後視的解析」から得られた調査研究に基づき、次期臨床試験である「施設限定のICE療法にブスルファン/メルファラン大量化学療法を組み込んだ第II相試験」の準備を行う(松本)。

低・中間リスク群の臨床研究：「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」(田尻)は、2010年9月1日登録開始され、本年度中に予定どおり、登録終了予定であり、「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」(家原)は、2011年11月1日登録開始され、予定の2016年の登録終了を目指す。

臨床試験(研究)に付随した腫瘍検体のゲノム解析と病理診断解析による個別化医療に向けたリスク分類に基づく分子標的治療薬の開発と臨床導入：わが国独自に開発した神経芽腫ゲノム・病理リスク分類による評価系の確立と次世代シーケンシングによる治療の有効性と抵抗性に関わる遺伝子の同定を行い、分子標的治療薬の開発と臨床導入を検討する(中川原・上條・大喜多・細井)

### <AML新規治療開発に関する研究>

#### (資料 2)

小児 de novo AML に対する標準的治療法を確立し、治療成績の向上及び、晩期障害を軽減した治療法の開発を目指す(総括;足立)。初発未治療 AML に対する初回寛解導入療法において、ECM (標準アーム) と HD-ECM (大量 Ara-C 療法を含んだ試験アーム) とをランダム化比較することで、寛解導入療法における大量 Ara-C 療法の有効性と安全性について検証するのシームレス第 II-III 相臨床試験 (AML-12) を実施する。(足立、富澤、多賀、工藤) 有効性については形態診断(宮地)だけでなく、FACSによる微小残存病変(MRD)解析(岩本)でも判定する。また、リスク分類には、キメラ遺伝子解析(堀部)染色体診断(滝)も必須の項目である。また、新規予後不良因子の同定による新規治療法の開発を目指して、AML-12 余剰検体を用いて、網羅的遺伝子プロファイリング解析(林、足立)も行う。

AML-12 の移植群は晩期障害の軽減をめざした造血幹細胞移植法の開発も行う(高橋)。また、AML05 プロトコルの患者余剰検体を用いて、キメラ遺伝子解析(堀部)や遺伝子発現プロファイリングの解析(足立、林、滝)も行い、新規予後因子(予後不良因子、予後良好因子)を見出すことにより、予後良好群には治療軽減を、予後不良群には造血幹細胞移植や新規治療薬を併用して治療成績の改善を目指す。

### <臨床研究基盤のあり方に関する研究>

#### (資料 3)

現在、多施設臨床研究は、造血器腫瘍に関しては、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)を中心として、固形腫瘍に関しては、6つの小児固形腫瘍グループが参画する小児固形がん臨床試験共同機構を中心に実施されている。これらのグループの連携を深め、質の高い臨床研究を進めるため、平成25年5月に日本小児がんグループ(JCCG)設立準備委員会が立ち上げられた。今後、準備委員会において、規約の策定、各種委員会の設置、学会や海外グループとの連携体制の構築、人材育成や研修会の企画、プロトコル審査、モニタリング等のあり方、及び既存の枠組みやインフラを活用した事務局機能、データセンター、中央診断、検体保存等のあり方等を検討し、できるだけ、速やかにJCCGを設立し、各種小児がんの新しい治療法の開発と治癒率の向上を目指す。

#### (倫理面への配慮)

### <神経芽腫新規治療開発に関する研究>

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。

### <AML新規治療開発に関する研究>

本研究で行われる臨床試験は、

1. ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。

2. 日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認の後、施設倫理委員会の承認を得て実施する。
3. 患者及び患者家族に対して治療開始時に統一した治療研究の説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、検査の内容、治療の内容、急性毒性、晩期毒性を含めた副作用について年齢に応じた説明を行う。さらに、疾患の特徴、治療内容、治療経過についてさらに理解を深めてもらうために資料を作成配布し、Web上でもそれらの情報入手を可能とする。
4. 個人情報保護を厳重に行い、臨床試験の効果と安全性について第三者の監視のもとに実施する。
5. 研究目的の検体保存および解析は、研究目的と保存期間を明らかにした上で、他の目的には使用しないこと、プライバシーを保護すること、研究機関を過ぎれば検体を破棄することについて文書で説明し、文書による同意を得て実施する。検体および臨床データは、個人情報を匿名化して取り扱う。

＜臨床研究基盤のあり方に関する研究＞  
特になし。

### C. 研究結果

平成25年度の研究内容に進捗については、概ね予定どおりに進行した。以下、それぞれの進捗と結果を示す(資料4)。

#### ①「神経芽腫新規治療法の開発に関する研究」

神経芽腫の高リスク群では予後改善のための新規治療戦略が求められ、低・中間リスク群ではリスク因子にもとづく治療軽減、合併症回避、そして治療成績の向上を図る必要がある。そこで、2006年に日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)を設立し、神経芽腫患者の質の高い予後改善を目指し、トランスレーショナルリサーチを導入した有効かつ安全な治療法の開発を目的として以下の臨床研究を実施した。  
高リスク群の治療開発：2011年5月26日に登録開始された「遅延局所療法試験の第Ⅱ相試験」は、2014年1月17日現在、47例が解析対象症例として登録。44例が適格例、3例が不適格例。中間解析を行う適確症例数である30例の自家造血幹細胞移植が終了したので、予定どおり解析中間解析を行った。その結果、造血幹細胞移植実施後のINRC判定において、臨床的奏効例数は30例中18例(60%)。また、安全性モニタリングとして、有害事象の各項目の発症症例数が、全項目とも統計学的に許容範囲内であった。以上の中間解析結果より、本臨床試験の有効性、安全性ともに無効中止と判断する基準には該当せず、予定登録数までの試験登録を行う予定。また、「遅延局所療法試験の第Ⅱ相試験」の経過と「再発例調査研究の後視方的解析」から得られた調査研究に基づき、新規プロトコールとして「ICE療法にBUMEL

大量レバミンを組み込んだ第Ⅲ相試験」の実施計画書の作成が終了。

低・中間リスク群の臨床研究：「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」は、2010年9月1日に登録開始され、予定登録数(60例)まであと数例であり、2013年12月に予定の60例の登録が無事終了した。今後、予後追跡とデータ解析を行う予定。「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」は、2011年11月1日に5年間で73例の予定登録数で登録開始され、2014年1月17日現在、21例が解析対象症例として登録。19例が適格例、2例が不適格例。予定の2016年までに登録終了を目指す。

臨床試験(研究)に付随した腫瘍検体のゲノム解析と病理診断解析による個別化医療に向けたリスク分類に基づく分子標的治療薬の開発と臨床導入：わが国独自に開発した神経芽腫ゲノム・病理リスク分類による評価系の確立と次世代シーケンシングによる治療の有効性と抵抗性に関わる遺伝子の同定と分子標的治療薬の開発と臨床導入を検討中。

#### ②「AML新規治療法の開発に関する研究」

##### De novo AML 臨床試験 (AML-12)

本邦初の全国スタディーである *De novo* AML 臨床試験「AML-05 研究」は(1)予後良好の CBF-AML、(2)non-CBFAML、(3)乳児 AML、(4)異形成を伴う AML (AML-MLD) の解析を行い、(1)については、*Leukemia* 誌、(3)については *IJH* 誌にすでに報告している。AML-05 は AML-99 と全体での治療成績では有意差はなく、世界トップクラスの成績であったが、治療成績の向上はなかった。低リスク群 (CBF-AML 群) の全生存率は AML-99 と同等であったが、無病生存率は有意に低下し、移植遂行率が上昇した。一方、non-CBF AML 群は移植遂行率を低下させたにもかかわらず、AML-99 と同等の成績を得た。そこで、小児 AML を対象とした初回寛解導入療法におけるシタラビン投与方法についてランダム化検討及び寛解導入後早期の微小残存病変 (MRD) に意義を検討する多施設共同シームレス第 II-III 相臨床試験 (AML-12) の計画を完成し、症例登録を開始した。AML におけるフローサイトメトリー法を用いた MRD 検出システムはすでに再発 AML プロトコール (AML-R11) で確立しており、寛解導入量にシタラビン大量を加えることにより MRD が低下するかどうかを検証する。AML-05 で新たに予後不良因子として同定された NUP98-NSD1、MLL-AF6 症例は HR とし、無病生存率が AML-99 より低下した CBF-AML 群については、強化療法を AML-99 型に戻すこととし、治療成績の向上を目指す。AML-12 の移植例に対して、KIR ミスマッチ U-CBT を組み

込んだ晩期障害の軽減を目指す臨床試験(AML-RTST13)も計画中である。

#### AML-05 予後因子解析結果

NUP98-NSD1 症例は AML-12 における多変量解析でも予後不良因子であり、MLL-AF6 は小児 AML 診断治療ガイドライン(Blood 2012 120(16): 3187-205)で、予後不良因子であり、AML-12 では新たに予後不良因子として採用した。CEBPA 変異は double mutation 症例も AML-05 では予後良好因子とならず、t(8;21)症例における *KIT* 変異は AML99 同様に AML-12 でも再発率は有意に高く、特に Exon 17 の *KIT* D816V 変異は再発率が高いことが見いだされ、日本血液学会で口演発表した。

#### ③「臨床研究基盤のあり方に関する研究」

2014 年 10 月 14 日に始まる JCCG に向けた発起人会を受けて 2013 年 6 月 22 日に名古屋において第 1 回 JCCG 準備委員会を開催するに至った。本会において委員長、3 名の副委員長を承認した。また、組織、役員の見直し案について検討し、委員長が JCCG 準備委員会委員長就任を受けるにあたり、JPLSG 理事長と兼任しないことが決定された。新たに新任委員を追加承認すると共に新任オブザーバーを選出した。ワーキンググループとして下記を承認し、メンバーを決定した。

1) JCCG の全体構想 WG 2) JCCG 規約 WG 3) 法人化 WG 4) 事務局体制 WG (JCCG 発足前と発足後) 5) 研究費調整 WG

JCCG 全体会議の開催日を検討し、11 月末の小児血液がん学会での集まりを利用して「JCCG 設立準備委員会説明会」を行う事が決まった。これを受け、第 1 回 JCCG 全体構想 WG 会議が平成 25 年 9 月 19 日に開催され、委員長から JCCG 設立に向けた暫定組織案(案)とタイムスケジュール(資料 2)の提示があった。準備委員会が機能するためには、中央事務局(事務連絡センター)が必要。遅くとも、2 年後には正式な JCCG 理事会、法人化を行う。(平成 26 年 6 月に JCCG 暫定理事体制、遅くとも平成 28 年 4 月に JCCG 新理事体制) 準備委員会を暫定理事会体制に移行する案が議論のたたき台として提案された。また、データセンターについては、現状通り、名古屋医療センターと成育医療研究センターの両方に置くことが確認された。

JCCG を法人化すると( NPO も含めて) 方針の確認と各研究グループが既に関与する NPO についての現状を法人化 WG が中心になって情報収集することになった。また、理事会発足までのプロセスについては、準備委員会のまま法人化をすすめることとし、正式な理事会体制への移行時期、方法などについては更に議論することになった。今後の JCCG 準備委員会や WG 活動のための事務的な仕事(JCCG の会議(各 WG) の連絡、会場設定、資料作成、旅費の精算等)について、暫定事務局と

して NPO 法人臨床研究支援機構(NPO-OSCR) (名古屋) に委託することが、承認された。

#### D. 考察

小児がんは年間新規診断例が 2000~2500 人と少ないものの、小児(19 歳以下)の病死原因の第 1 位であり、年間 459 名が死亡している(平成 23 年人口動態調査)。

小児がんの治療については、集学的治療の開発等により、治癒率は改善してきている。しかし、固形腫瘍で最も多い神経芽腫は、年間新規診断例が 150-200 例であるが、半数以上を占める高リスク群の治癒率は未だ生存率 20~40% であり、その新規治療法開発が国際的にも喫緊の重要課題となっている。一方、低・中間リスク群では、治療の軽減、合併症回避を行いながら治療成績の向上を図ることが求められ、新規リスク因子や個別化治療法の開発が必要である。また、年間新規診断例が 150-200 例の AML の治癒率は 60% 程度であり、造血器腫瘍全体の治癒率が 80-90% であるのに対して予後不良となっている。

わが国のシステムでは、各施設で診療する症例数が少なく、経験症例の集積に時間がかかることは否めない。当然、治療成績が良くないのではないかという危惧が生じるが、決して海外に引けを取らない実績を挙げてきたことは特筆すべきであるが、個人的な自助努力と慈善的貢献による極めて崇高な意識に負うところが多かった。また、わが国において、将来に渡って継続・発展可能な臨床実践・臨床研究体制の構築には、専門医療機関相互の情報共有が必須である。地域的集約化によって相対的に多数の医療機関の協力による多施設共同研究体制は、既に構築されているが、将来の発展形として特殊な医療技術については、役割分担が必要になることが推測できる。このような背景から、平成 24 年 6 月に閣議決定された「がん対策推進基本計画」において、今後 5 年間の重点課題として小児がん対策が盛り込まれた。小児がんの医療提供体制については、診療機能の集約化を目指し、平成 25 年 2 月に全国 15 カ所の小児がん拠点病院が整備されたところである。

今回の各研究成果の意義と今後の発展性については、以下のとおりである。

#### ①「神経芽腫新規治療法の開発に関する研究」

高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法はわが国独自の試みであり、その臨床的、病理学的、分子遺伝学的解析結果から得られる成果は治療法改善に極めて重要である。今後の高リスク群臨床試験のコンセプトとしては、次に ICE を加えた導入化学療法と BU/MEL レジメンによる大量化学療法を行う臨床試験を計画している。欧米で、その有効性が示されている抗 GD-2 抗体に関して、現在、本邦における薬事承認を目指した医師主導治験の研究班が立ち上がっており、将来的には、後治療として抗 GD-2 抗

体療法を加えるシームレスな臨床試験を目指している。また、低・中間リスク群腫瘍に対する IDRF に基づいた治療による臨床研究は、世界的に新しい試みである。今後の低中間リスク群 (Non high risk 群) に対する臨床試験の計画としては、血清診断を用いた無治療経過観察は、可能であるか、また、化学療法後の残存腫瘍は、観察可能であるかをコンセプトにして、終了した低リスク群臨床試験を標準治療として、現行の中間リスク群臨床試験を走らせながら、Non high risk 群に対するシームレスな臨床試験を検討中である。さらに、新しいリスク分類や予後予測因子の開発、さらに新規薬剤の効果スクリーニング系の開発は、神経芽腫の個別化医療への展開に極めて重要であり、わが国独自の成果が期待される。

## ②「AML 新規治療法の開発に関する研究」

現在、試験開始に向けて最終準備を行っている AML-12 臨床試験は、本邦小児 AML を対象とした初めての第Ⅲ相ランダム化比較試験であり、AML 治療の主要薬剤である Ara-C の寛解導入療法における使用法について検討する重要な試験である。世界的にも AML の治療判定として広く用いられつつある多次元 FCM 法による MRD 同定システムを本邦でも立ち上げ、平成 24 年度から臨床試験に組み込み検討が開始された。多くの症例で、MRD 同定追跡可能な抗体セットを決定できた。今後、AML 治療層別において、より有用性の高い遺伝子スクリーニング検査項目の選定と方法の改良が必要と考えられた。

## ③「臨床研究基盤のあり方に関する研究」

小児がんは主に造血器腫瘍と固形腫瘍に分類される。造血器腫瘍については日本を統一する形で JPLSG が活動しているが、小児がん全体としてのまとまりに欠けることが従来から指摘されていた。がん対策基本計画の中で小児がんが一つの課題として採択され、それを受けて小児がん拠点病院の整備等が進むとともに、専門医制度の充実/改変を受けた、学会としての専門研修施設の認定が進む中、臨床研究グループの充実が大きな課題としてあった。本研究において JCCG として従来の臨床研究グループをまとめる動きが急速に進み、その準備委員会が立ち上がった。実際には固形腫瘍に見られるように、小児科/小児外科以外の診療科が中心となって診療に当たる分野の疾患(脳腫瘍、骨腫瘍など)も存在し、いろいろな困難も予想されるが、JCCG としての動きに励みがついた事の意義は大変大きく、今後、早期の JCCG 設立を目指して行きたい。

## E. 結論

小児がん拠点病院に指定された 2 病院を中心に、他の小児がん拠点病院およびその他標準治療を実施することが可能な医療機関とのネットワークを構築

し、神経芽腫と AML について新規治療開発のための臨床研究を各リスク群に対して実施した。全国の小児がん拠点病院は、神経芽腫新規治療開発に関する研究グループ (JNBSG) 及び AML 新規治療開発に関する研究グループ (JPLSG) の両方の登録施設において地域の中核を担う病院として機能するだけでなく、臨床試験を実施する地域の医療機関に対して治療相談を含む連携の強化につとめた。小児がん領域の臨床研究グループの運営を統合した JCCG 設立のための準備委員会を 4 回にわたり、開催した。共通のインフラを効率良く利用した組織図が検討されており、今後、早期の法人化を目指している。

## F. 健康危険情報

特に重篤な副作用は報告されていない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 著書

- 1) 足立壮一：急性骨髄性白血病 (小児)、チーム医療のための血液がんの標準的薬療法、直江知樹、堀部敬三監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル社、東京都、2013 年 10 月 25 日第 1 版発行、279-293 頁
- 2) 足立壮一；小児急性骨髄性白血病、ここまでの白血病/MDS 治療、金倉讓編集、中山書店、東京都、2013 年 10 月 25 日第 1 版発行、233-241 頁
- 3) Yagy S, Iehara T, Hosoi H. A Novel Diagnostic Tool for Therapy Stratification of Neuroblastoma: Preoperative Analysis of Tumor Biology Using Circulating Tumor-Released DNA in Serum, in Shimada H (eds): NEUROBLASTOMA. Croatia, INTEC, 2013.

#### 雑誌

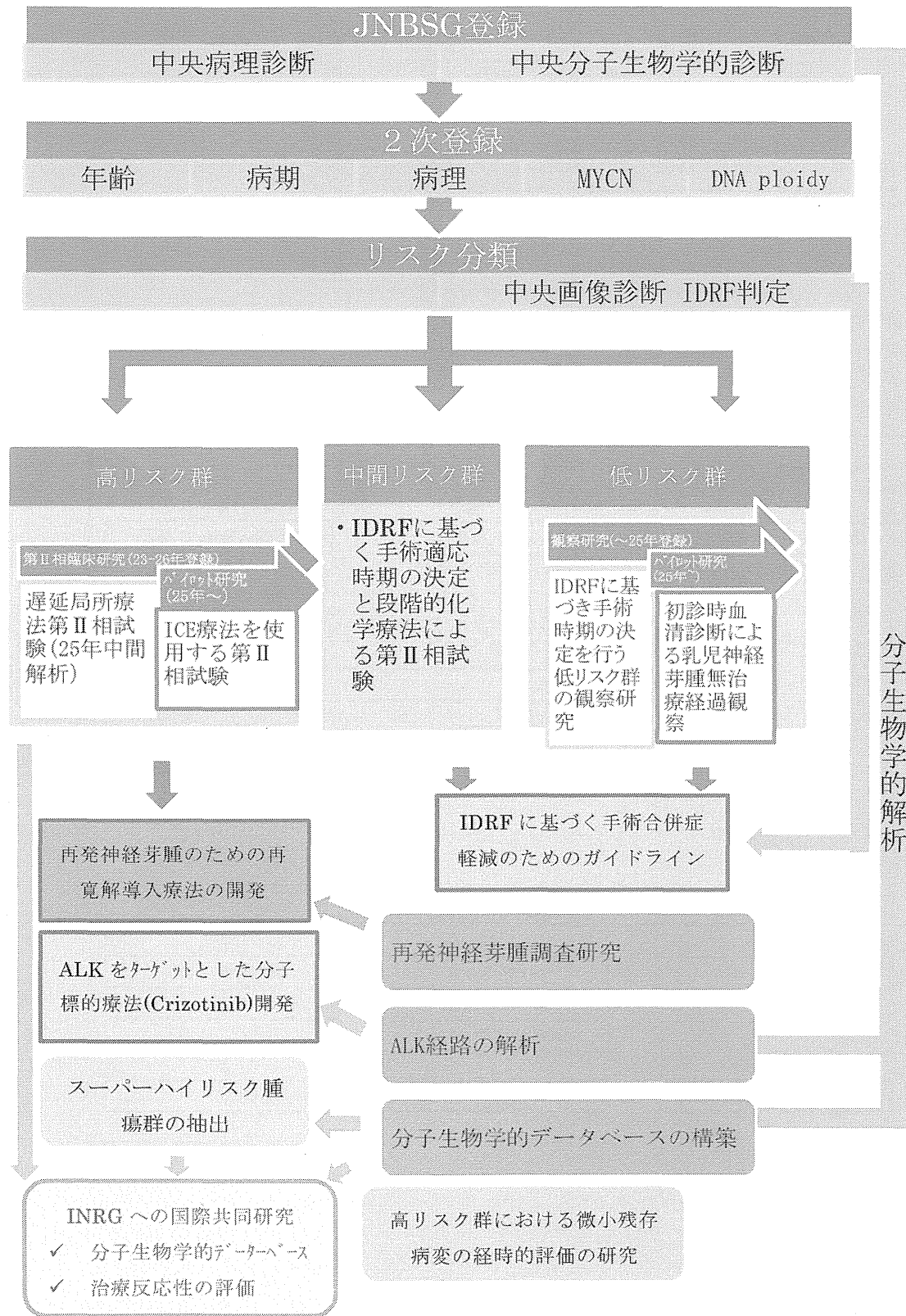
- 1) Sugimoto T, Gotoh T, Yagy S, Kuroda H, Iehara T, Hosoi H, Ohta S, Ohira M, Nakagawara A. A MYCN-amplified cell line derived from a long-term event-free survivor among our sixteen established neuroblastoma cell lines. Cancer Lett 331: 115-21, 2013.
- 2) Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano Y, Kaneko 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 18: 389-95, 2013.
- 3) Nozato M, Kaneko S, Nakagawara A, Komuro H. Epithelial-mesenchymal transition-related gene expression as a new

- prognostic marker for neuroblastoma. *Int J Oncol* 42: 134-140, 2013.
- 4) Takagi D, Tatsumi Y, Yokochi T, Takatori A, Ohira M, Kamijo T, Kondo S, Fujii Y, Nakagawara A. Shf, a novel adaptor protein, interacts with ALK receptor and negatively regulates its downstream signals in neuroblastoma. *Cancer Sci* 104: 563-572, 2013.
  - 5) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Sugahara S, Fukushima T, Ishikawa H, Nakao T, Hashimoto T, Tsuboi K, Ohkawa H, Kaneko M, Sakurai H. Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma. *Radiation Oncology* 8: 1422-149, 2013.
  - 6) Kojima, M, Hiyama E, Fukuba I, Yamaoka E, Ueda Y, Onitake Y, Kurihara S, Sueda T. Detection of *MYCN* amplification using blood plasma: noninvasive therapy evaluation and prediction of prognosis in neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 29: 1139-1145, 2013.
  - 7) Shiba N, Funato M, Ohki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid leukaemia. *Brit J Haematol*, *in press*.
  - 8) Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraiishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Park M, Terui K, Suzuki H, Kon A, Nagata Y, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders *Nature Genet* 2013 Nov; 45(11):1293-9.
  - 9) Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer* 2013 Sep; 60(9):1513-9.
  - 10) Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A, Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, and Hayashi Y. *NUP98-NSD1* Gene Fusion and its Related Gene Expression Signature are Strongly Associated with a Poor Prognosis in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2013 Jul;52(7):683-93
  - 11) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. *Leukemia* 2013; 27(12): 2413-6
  - 12) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Moriya Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol* 2013; 98(5): 578-588
2. 学会発表
    - 1) 菱木知郎, 黒田達夫, 田尻達郎, 米田光宏, 常盤和明, 連利博, 杉藤公信, 伊勢一哉, 木下義晶, 上原秀一郎, 松本公一, 熊谷昌明, 副島俊則, 瀧本哲也, 高橋秀人, 上條岳彦, 原純一, 池田均, 中川原章, 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG). 小児固形悪性腫瘍の外科治療高リスク神経芽腫の外科療法はどうあるべきか. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013年11月30日; 福岡.
    - 2) 中川原章, 日本神経芽腫スタディグループ(JNBSG). 日本神経芽腫スタディグループ(JNBSG)の現状と今後の戦略. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013年11月30日; 福岡.
    - 3) 家原知子. 神経芽腫の晩期合併症と長期フォローアップ 晩期合併症の軽減をめざした神経芽腫プロトコール作成. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013年11月30日; 福岡.
    - 4) Hishiki T, Kuroda T, Tajiri T, Yoneda A, Tokiwa K, Muraji T, Sugito K, Ise K, Kinoshita Y, Uehara S, Matsumoto K, Kumagai M, Soejima T, Takimoto T, Takahashi H, Kamijo T, Makimoto A, Hara J, Ikeda H, Nakagawara A. REVIEW OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS ENROLLED IN THE PHASE II STUDY NB-HR07 FOR ADVANCED NEUROBLASTOMA— A REPORT FROM

- JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG). 45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology Hong Kong, China, Sep 25-28, 2013.
- 5) Okita H, Nakazawa A, Tanaka Y, Hojo H, Okamatsu C, Takimoto T, Kamijo T, Fukushima T, Tajiri T, Ikeda H, Nakagawara A. COMPOSITE NEUROBLASTOMA WITH HISTOLOGICALLY AND BIOLOGICALLY DISTINCT COMPONENTS: A REPORT FROM JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG). 45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology Hong Kong, China, Sep 25-28, 2013.
  - 6) Shiba N, Yoshida K, Nagata Y, Kon A, Okuno Y, Shiraishi Y, Kato M, Park M-J, Ohki K, Takita J, Kanazawa T, Kudo K, Ito E, Sanada M, Tomizawa D, Tawa A, Adachi S, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-exome resequencing identifies somatic mutations of BCOR and BCORL1 transcriptional corepressor genes and major cohesin complex component genes in pediatric acute myeloid leukemia. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
  - 7) Sano H, Ohki K, Park M-J, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. CSF3R gene mutations in myeloid malignancy of childhood. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
  - 8) Ohki K, Park M-J, Sano H, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Low frequency and poor prognosis of MLL-partial tandem duplications in pediatric acute myeloid leukemia using MLPA method: The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Trial. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
  - 9) Hara Y, Shiba N, Ohki K, Park M-J, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Fujimoto J, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Comprehensive fusion gene analysis of pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
  - 10) Shimada A, Yamashita Y, Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Yokozawa T, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Oki K, Hayashi Y, Adachi S. Poor prognosis with different induction rate was observed in children with acute myeloid leukemia and FLT3-ITD according to the ITD/WT allelic ratio: a result from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, USA, December 7-10, 2013.
  - 11) Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Adachi S. Investigation of the clinical significance of CEBPA mutation in child AML; The JPLSG AML-05 study. 第75回日本血液学会総会, 2013年10月11日, 札幌
  - 12) Tokumasu M, Nagao M, Shimada A, Murata C, Ohki K, Hayashi Y, Saito A, Fujimoto J, Horibe K, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Yamaguchi H, Tawa A, Heike T, Adachi S. Prognostic impact of *KIT* mutations in t(8;21) childhood AML: the JPLSG AML-05 trial. 第75回日本血液学会総会, 2013年10月11日, 札幌
  - 13) Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 2013年11月29日 (プレナリー・セッション), 福岡.
  - 14) 水谷修紀, JCCG 設立準備委員会. Japan Children's Cancer Group(JCCG)発足の経緯と将来. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 2013年11月30日; 福岡.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得 該当事項なし。
  2. 実用新案登録 該当事項なし。
  3. その他 該当事項なし。

(資料1)

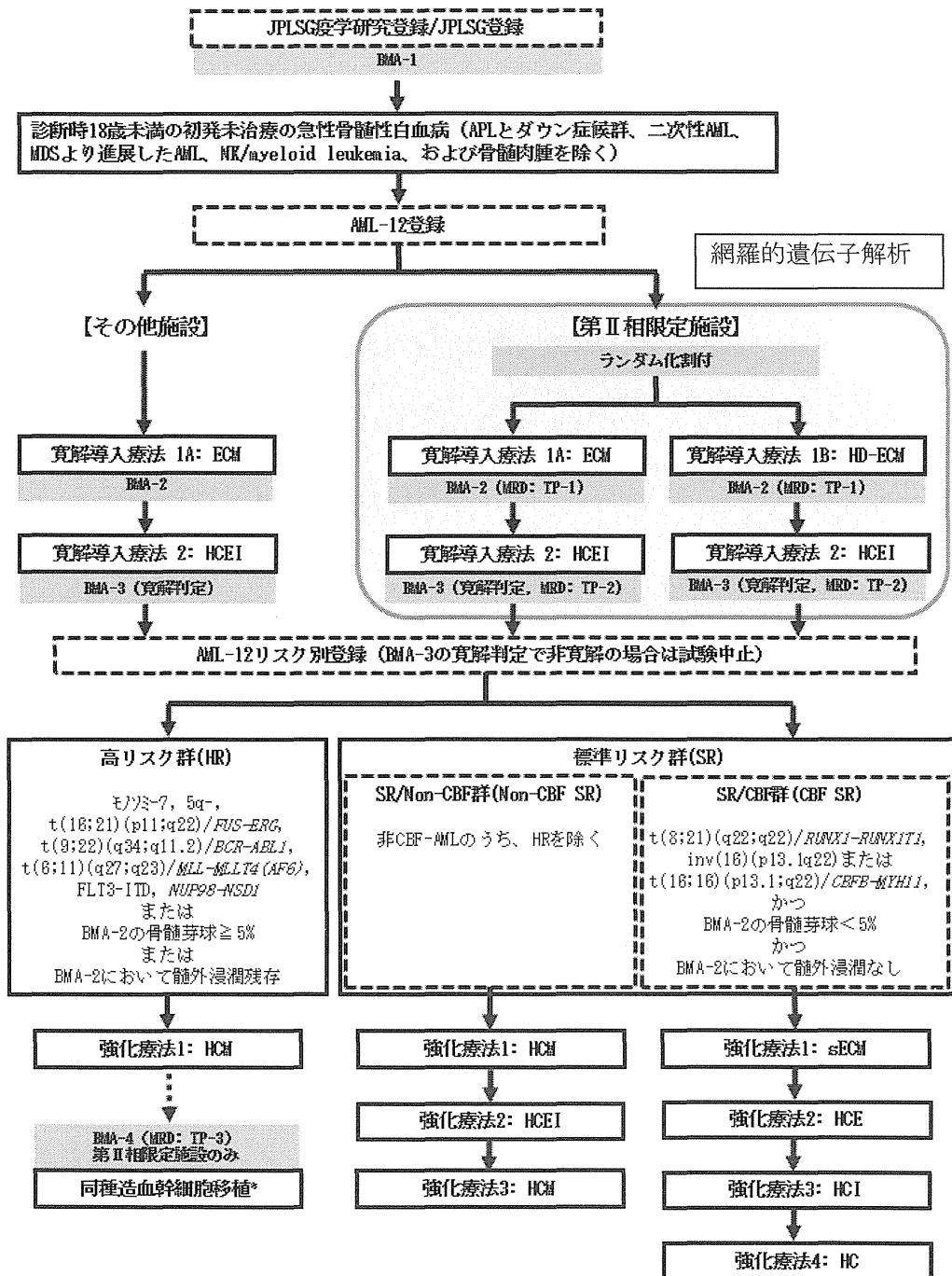
<神経芽腫新規治療開発に関する研究>



(資料2)

< AML 新規治療開発に関する研究 >

AML-12 (第II相臨床試験)



(資料3)

<臨床研究基盤のあり方に関する研究>

平成25年5月：JCCG準備委員会発足（第1回準備委員会）

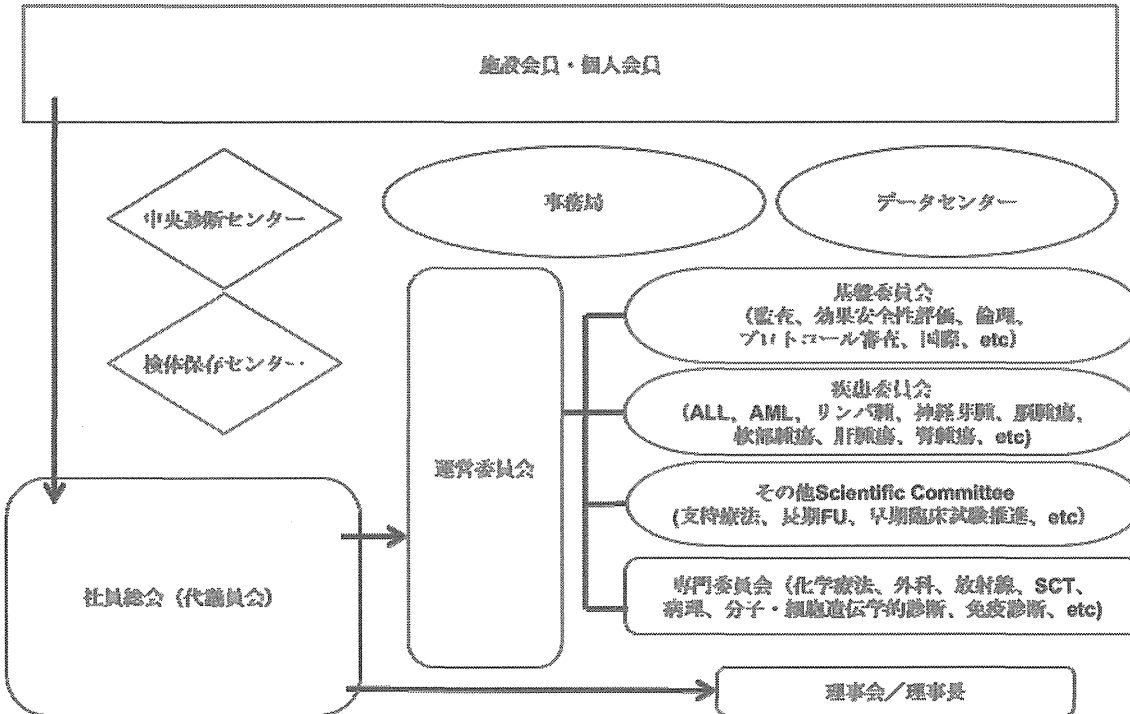
6月～7月：第2回準備委員会 第3回準備委員会。全体構想の決定

8月～12月：規約、基盤委員会、疾患委員会、データセンターなどのWGの発足と試案作成

平成26年1月：第4回準備委員会。全体にて各WGの検討案に関する総合的検討

3月：規約等のブラッシュアップ。法人化に向け検討

JCCG組織構築図



研究課題:小児がん拠点病院を活用した臨床研究  
基盤のあり方及び新規治療開発に関する研究

課題番号:H25-がん臨床-指定-002

研究代表者:  
京都府立医科大学小児外科  
田尻達郎

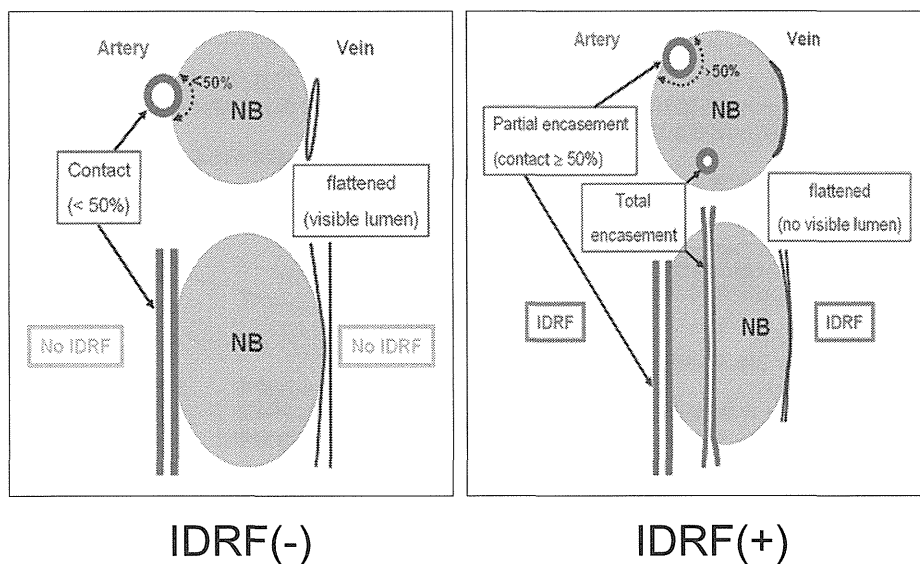
小児がん拠点病院を活用した臨床研究基盤  
のあり方及び新規治療開発に関する研究

- 神経芽腫新規治療法の開発に関する研究  
(JNBSG)
- AML新規治療開発に関する研究  
(JPLSG)
- 臨床研究基盤のあり方に関する研究

## 神経芽腫新規治療開発に関する研究 (JNBSG)

田尻達郎（京都府立医科大学）；研究の総括  
 中川原章（千葉県がんセンター）；特性解析と神経芽腫研究グループ代表  
 瀧本哲也（国立成育医療研究センター）；データマネジメント  
 大喜多肇（群馬県立小児医療センター）；特性解析と病理組織診断  
 福島敬（筑波大学）；JNBSGの基盤維持  
 細井創（京都府立医科大学）；トランスレーショナルリサーチの臨床試験への導入  
 家原知子（京都府立医科大学）；低・中間リスク臨床試験  
 檜山英三（広島大学）；国際共同臨床試験の確立・肝芽腫研究グループ代表  
 高橋秀人（筑波大学）；統計解析  
 米田光宏（大阪府立母子保健医療センター）；外科療法の確立  
 小川淳（新潟県立がんセンター新潟病院）；倫理面のインフラ整備  
 松本公一（国立成育医療研究センター）；高リスク新規治療法の開発  
 七野浩之（日本大学）；高リスク臨床試験  
 上條岳彦（千葉県がんセンター）；新規リスク分類構築への遺伝子解析  
 菊田敦（福島県立医科大学）；広報インフラ  
 副島俊典（兵庫県立がんセンター）；放射線療法の確立

## IDRF(Image Defined Risk Factors)に基づく 低中間リスク群神経芽腫に対する臨床研究



## 低リスク群に対するIDRFに基づき 手術時期の決定を行う観察研究

(2010年10月登録開始)

### 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  
Stage3、かつ日齢0日以上364日以下、かつMYCN非増幅

### 目的

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を推奨する治療実施し、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

### エンドポイント

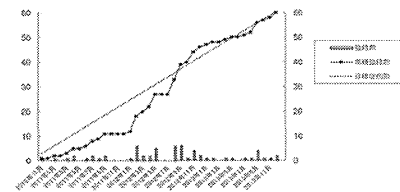
3年全生存割合  
3年無増悪生存割合  
有害事象発生割合  
手術関連合併症の発生割合

### 予定登録数

3年間で60例

### 進捗状況

60例が解析対象として登録、  
2013年12月18日に登録期間終了。  
JNBSG参加施設中IRB承認施設：77施設



プロトコール治療中 3例  
プロトコール治療終了 57例

### 安全性の評価

治療関連死と報告された症例 なし  
治療期間中/治療終了30日以内の死亡 なし  
Grade4の非血液毒性 3例

## 中間リスク群に対するIDRFに基づき 手術時期の決定を行う第Ⅱ相臨床試験

(2010年11月登録開始)

### 対象

COG中間リスク群  
(但しStage3で日齢365日未満は除く)  
年齢が0日以上18歳未満

### 目的

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。

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す

### エンドポイント

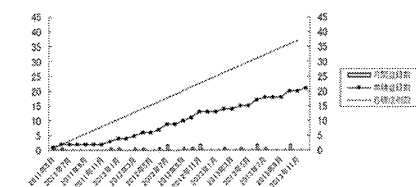
Primary : 3年無増悪生存率  
Secondary :  
3年無増悪生存率(限局/転移群別)  
3年全生存率(全例/限局群/転移群別)  
臨床的奏功割合、組織学的奏功割合、有害事象発生割合

### 予定登録数

5年間で73例

### 進捗状況

2014年1月17日現在、21例が解析対象症例として登録。19例が適格例、2例が不適格例。  
JNBSG参加施設中IRB承認施設：76施設



プロトコール治療中 3例  
プロトコール治療完了 13例  
プロトコール治療中止 5例

### 安全性の評価

治療関連死と報告された症例 1例  
治療期間中/治療終了30日以内の死亡 なし  
Grade4の非血液毒性 2例

## 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

### 対象

COG高リスク  
診断時原発腫瘍切除不適切  
180日以上18歳0日以下

### 目的

寛解導入化学療法及び骨髄破壊的大量  
化学療法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

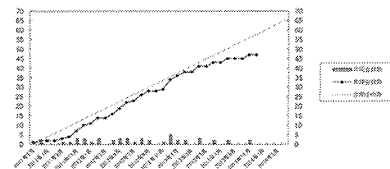
### エンドポイント

Primary : 3年無増悪生存割合  
Secondary : 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にお  
ける奏効割合  
予定登録数  
3年間で66例 (適格例59例)

### 進捗状況

2014年1月17日現在、47例が解析対象  
症例として登録。44例が適格例、3例が  
不適格例。

JNBSG参加施設中IRB承認施設 : 52施設



プロトコール治療中 3例  
プロトコール治療完了 30例  
プロトコール治療中止 14例

### 安全性の評価

治療関連死と報告された症例 なし  
治療期間中/治療終了30日以内の死亡なし  
Grade4の非血液毒性 15例

## 高リスク神経芽腫に対する 遅延局所療法第Ⅱ相臨床試験中間解析レポート (解析担当: JNBSGデータセンター)

自家造血幹細胞移植実施後30日のINRC判定(有効性):  
臨床的奏効例数は30例中18例(60%) (中止基準は、5例以下)

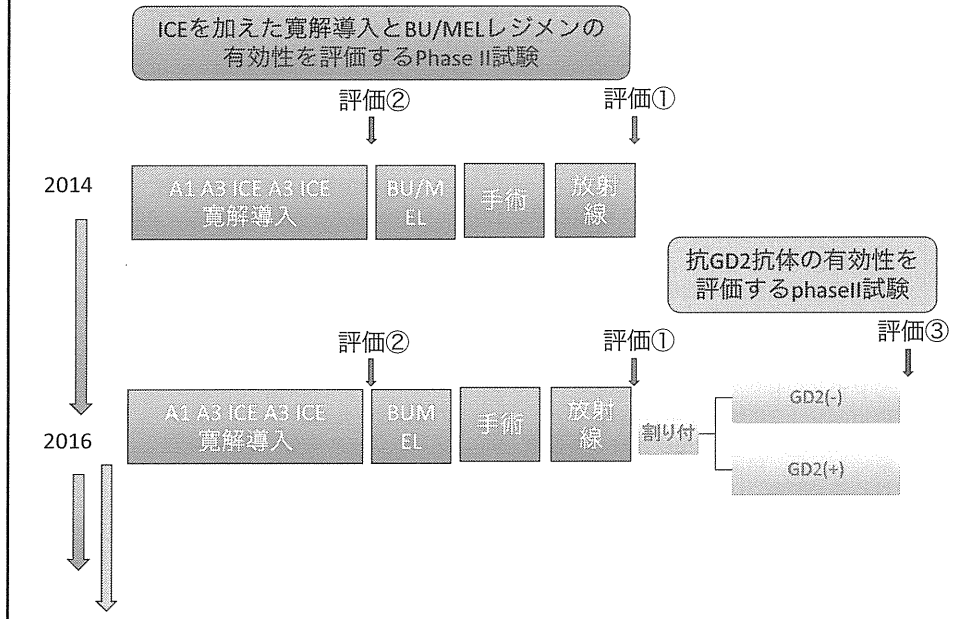
### 安全性:

有害事象の各項目の発生症例数が、全項目とも統計学的に許容  
範囲内



本臨床試験の有効性、安全性ともに無効中止と  
判断する規準には該当しなかった。

## 今後のシームレスな高リスク群臨床試験



## AML新規治療開発に関する研究 (JPLSG)

足立壮一（京都大学人間健康科学）；研究の総括  
 堀部敬三（名古屋医療センター）；キメラ遺伝子解析  
 宮地勇人（東海大学）；AML-12における形態診断  
 林泰秀（群馬県立小児医療センター）；網羅的遺伝子解析  
 滝智彦（京都府立医科大学）；遺伝子診断  
 富澤大輔（東京医科歯科大学）；AML-12遂行  
 多賀崇（滋賀医科大学）；AML-12遂行  
 工藤寿子（静岡こども病院）；AML-12遂行  
 岩本彰太郎（三重大学）；FACSによるMRD測定  
 高橋義行（名古屋大学）；移植プロトコール計画・遂行