

文書で得た。

C. 活動実績

神経芽腫を対象とする 3 つの臨床研究、「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」、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」、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」について病理診断を行った。それぞれの内容については、それぞれの研究の項に譲る。

ホルマリン固定パラフィン切片を用いた FISH の条件を検討・検証した。標本に対する前処置は、専用マイクロウェーブオープンによる 100°C15 分の熱処理で良好な結果が得られることが分かっているが、専用装置を使わずとも温浴による熱処理 (97°C、20 分) でも良好な結果が得られた。オートクレーブでは組織の傷みが強く十分な結果は得られず、免疫染色で用いられる圧力なべでも十分な結果は得られなかった。炭酸 エチレンを 15% 含むハイブリダイゼーションバッファーを用いたところ、従来のホルムアミドを含有するバッファーと比較してより良好で、16 時間のハイブリダイゼーションにて良好な結果が得られた。

D. 考察

JNBSG では神経芽腫群腫瘍の中央病理診断はほぼ確立しており、順調にリスク層別化が行われている。時に一つの腫瘍内に種々の程度の heterogeneity を示すことがあり、診断上、問題となると考えられた。既に 300 例以上の腫瘍が集積しているが、今後より症例を蓄積することにより、INPC 分類とは完全に合致しない病型の抽出や、解析も可能となると考えられる。

パラフィン切片を用いた FISH 法は、捺印標本を用いた FISH 法と比較して、ホルマリン固定ならびに過程の熱処理による蛋白の変性等の問題があり、感度がどうしても落ちる。また、特別なマイクロウェーブ照射装置を用いたり、2 日間ハイブリダイゼーションするなど、施設ごとに様々な工夫がなされてきた。

今回の検討では、通常の温浴による熱処理 (97°C、20 分) と新たなバッファーにより 16 時間のハイ

ブリダイゼーションで十分なシグナルを検出することが可能であった。今後、臨床サンプルにも応用できる可能性が示唆された。パラフィン切片では、切片作製の条件が施設ごとに異なるという事情があり、どうしても画一的な条件では行いづらいが、更に検討を重ね、より安定的な結果を得られるよう努力が必要である。

E. 結論

JNBSG の高リスク、中間リスク、低リスク臨床研究の病理診断を行うことにより、効果的に治療の層別化が行われ、臨床研究の円滑な実施に貢献した。神経芽腫は同一腫瘍内でも多様性を示すことがあり、時に、診断上、問題となることがある。多様性を示す腫瘍の場合、分子病理学的解析も重要であり、より感度の高い方法が望まれる。

F. 健康被害管理

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

(1) H. Okita, A. Nakazawa, Y. Tanaka, H. Hojo, C. Okamatsu, T. Takimoto, T. Kamijo, T. Fukushima, T. Tajiri, H. Ikeda, A. Nakagawara. 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, September 25th-28th, 2013

(2) 大喜多肇. 小児腎腫瘍の組織像と遺伝子異常. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 11 月 29 日~12 月 1 日, 2013

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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)

研究分担者 福島 敬 筑波大学医学医療系臨床医学域小児科学准教授

神経芽腫新規治療開発に関する研究

JNBSGの基盤維持

—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—

研究要旨

難治希少疾患である神経芽腫を対象として有効性・安全性を検証するための臨床試験には、10年前後の研究期間が必要である。これを実現するための自主組織として日本神経芽腫スタディグループJapan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)が2006年に発足した。造血器腫瘍のグループ研究との大きな相違点は、多診療科の医師（小児科医、外科医、病理診断医、放射線腫瘍医）による協力が必須である点である。本分担研究では、JNBSGのミッションを円滑に実施するためのtrialを実践的に実施した。日本を7地域に区分し、臨床試験を担当する全国113のJNBSG施設の研究責任者の投票によって各地区から選出された運営委員が中心となって、規約の整備、各種委員会活動および臨床試験の計画・実施を支援するための組織運営を行った。低リスク群を対象とした観察研究は、目標症例数に達し、中間リスク群および高リスク群それぞれを対象とした前向き臨床研究を実施中である。附随研究も積極的に実施されている。

JNBSGの基盤を利用することで、本研究班の成果が効率よく集積し普及することが期待される。

A. 研究目的

わが国では、小児年齢の死亡原因として不慮の事故に次ぐ順位を占めるのが悪性新生物であり、神経芽腫は固形腫瘍の中では最多である。小児慢性特定疾患治療研究事業によって、全国いずれの地域であっても、小児がんをはじめとする希少小児難病に対して高度専門診療を提供し、同時に臨床研究を実施することが社会的要請である。日本神経芽腫スタディグループJNBSGを通じて、小児がんに対して集学的治療を提供可能な全国の専門施設の協力を得ながら、ハイレベルの共同研究を実施するための基盤を維持・発展させることを目的とする。

B. 研究方法

1. 参加施設

臨床試験を担当するJNBSG施設（資料1）、中央診断・データセンター業務等において臨床試験の計画・実施を支援するJNBSG協力施設および個人会員（資料2）とに区分される。

2. 規約の整備（資料3）

JNBSG規約・細則を整備し、必要の応じて改訂している。

3. 運営委員会の構成（資料4）と委員会（資料5）および委員会規約（資料6）

運営委員の選出においては、選挙規定（資料7）に則り、JNBSG施設の研究責任者が選挙権を有し、北海道、東北、関東甲信越、東海北陸、近畿、中国四国、九州の7地区から運営委員を選出した。平成24年度（2010年度）は、JNBSG発足以来第3回目の選挙が実施され

た。

初回運営委員会においては、会長および幹事、運営委員長を互選し、各委員会の委員長および監事の指名、研究実施体制を構築した。

検体センター、データセンターおよびグループ事務局は平成23年度以前の体制が引継がれた。

(倫理面への配慮)

外部諮問委員会を組織し、第3者的立場でJNBSGの活動を評価する体制を構築した。

同時に、外部委員を含む倫理審査委員会を作り、提案される観察研究、余剰検体を利用する研究、臨床試験の附随研究等について審査した。介入を伴う臨床試験は、日本小児血液・がん学会の研究審査委員会による審査を受けることになっている。更に、各臨床研究に参加する医療機関は、各施設において研究審査委員会または倫理審査委員会の承認を得ることを必須条件としている。

C. 研究結果

以下1～3の研究を実施中であり、症例登録が行われている(資料8-1, 2, 3)。

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

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

3. 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

一方で、上記の観察研究または臨床試験に参加しない症例の受け皿として、

4. 臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断によるリスク判定および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究を併走させている。

更に、附随研究として以下5-7を実施中である。余剰検体の分譲は、規約(資料9)に則って行われている。

5. 神経芽腫の分子生物学的データベースの構築とリスク分類への応用

6. 神経芽腫におけるALK経路の解析および新規分子診断への応用

7. 高リスク神経芽腫患者における、血液中・

骨髄中・自己末梢血幹細胞採取液中の微小残存病変の経時的評価

研究成果の発表について、規約(資料10)を定めて、学会および論文発表の際の手順、研究者のpriorityの優先順位を明記した。

D. 考察

わが国の小児慢性特定疾患治療研究事業によって、国内のいずれの地域においても、この手続きをとることによって、患者家族は経済的負担なく該当疾患の診療を受けることができる。医療機関側は、この要請と期待に応じるべく、小児がんの診療を専門とする小児科医、小児外科医が在籍する医療機関において、放射線治療医や病理診断医の協力を得ながら、先進的医療を提供する体制を構築してきた。国家政策による集約化ではなく、地域ごとの種々医療機関と医療者の自発的調整機能に基づく、自主的地域的集約化によって、それほど遠くない通院距離の範囲において、診療を受けることが可能なシステムが構築されることとなった。一方、海外においては、小児がんのをはじめとする希少難病は、まず政策的集約化によって施設数を限定し、施設毎の患者数を増やすことによって効率よく臨床実践や臨床研究を実施する体制をとっていることが多い。それぞれに長短があるが、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。

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。ある症例の集学的治療に、特殊な医療技術を組み込むためには、治療期間中に転院が必要である。高い治療密度を維持しながらこれを達成するには、お互い

の医療機関同士、お互いの診療チーム同士の共同作業が必須である。この全国的実現にはさらに工夫が必要である。

厚生労働科学研究費補助金による班研究は、多くの場合に、3年毎に区切られる。一方で、成長の要素を有する小児を対象として、神経芽腫をはじめとする希少疾患の治療成績向上を目的とする臨床試験は、10年以上の研究期間が必要である。追跡中は、具体的な研究実績が生じない期間があり、この期間には研究経費の獲得が非常に困難であった。JNBSG施設から納入される年会費および自主研究資金を提供し合うことによって最小限の研究継続のための経費を捻出できるようになった。即ち、政権交代、国家財政の余裕の有無、大災害による研究費緊縮化等の影響によって、長期間の継続が保証されない厚生労働科学研究費補助金を補完するという点で大きな功績を期待できる、。小児領域に留まらず、成人領域の種々希少疾患を対象とした臨床研究のモデルともなり得ることを想定すると、国民への貢献度は非常に大きいと判断されるものである。

E. 結論

神経芽腫のより効果的な治療を開発するために必要な自主組織としてJNBSGを運営し、厚生労働科学研究費補助金によるがん臨床研究が効率よく実施され、将来に向けた継続・発展の支援が可能になった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
該当事項なし。
2. 学会発表
該当事項なし。

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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)

研究分担者 細井 創 京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学 教授

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

わが国独自に開発した神経芽腫のゲノム・病理リスク分類による評価系の確立、次期臨床試験での導入は急務である。我々は、トランスレーショナルリサーチの実践による非侵襲的な治療層別化体制を正確、かつ、迅速に行う体制を整備した。

A. 研究目的

わが国独自に開発した神経芽腫のゲノム・病理リスク分類による評価系の確立を行い次期臨床試験での導入を検討する。

臨床応用へのトランスレーショナルリサーチを推進している。手技に習熟した人員を増員し、臨床試験に導入された際に、検体処理から結果報告を迅速に行えるように整備した。

B. 研究方法

神経芽腫の治療層別化を非侵襲的に、かつ、迅速に行う体制を整備する。

（倫理面への配慮）

すべての研究に関し倫理審査を実施し、また各参加施設においては倫理委員会の承認を必須条件とする。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。

D. 考察

本体制の整備により次期臨床試験において適切な治療層別化が行われ、高リスク患者に対しては予後の改善、低リスク患者に対しては晩期合併症の軽減が期待される。

E. 結論

神経芽腫に対する次期臨床試験において、非侵襲的な治療層別化を行う体制を確立した。

C. 研究結果

非侵襲的な神経芽腫診断として、血清を用いたMYCN、11qLOH診断を行い、リスクに応じた治療層別化を行う体制について、血清からの核酸抽出、PCR手技の共通化、簡素化を行った。その他神経芽腫の基礎研究から

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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(3), 389-395, 2013

2. 学会発表

家原知子, 他. 晩期合併症の軽減を目指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 29 日~12 月 1 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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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)

研究分担者 家原 知子 京都府立医科大学大学院大学小児発達医学 准教授

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

低・中間リスク神経芽腫に対して、低リスク群標準治療観察研究と中間リスク群標準治療第Ⅱ相臨床試験を開始し、登録を行っている。次期の Non High Risk 研究について計画を行っている。

A. 研究目的

低・中間リスク神経芽腫に対する副作用を最小限に抑えた標準治療を確立することを目的とする。現臨床試験終了後、更なる治療軽減が可能かを検討する。

B. 研究方法

IDRF (Image Defined Risk Factors) に基づいた低リスク群標準治療観察 研究 (通称; 低リスクプロトコール) と IDRF に基づいた中間リスク群標準治療第Ⅱ相臨床試験 (通称; 中間リスクプロトコール) を実施している。さらに、次期 Non High Risk 研究を計画している。

(倫理面への配慮)

全ての臨床研究に関して、書面での同意を取得している。

C. 研究結果

低リスク試験: 2013年12月18日に登録期間を終了し60例が解析対象として登録された。現在観察期間中で、症例については解析中である。JNBSG参加施設中IRB承認施設は77施設であっ

た。中間リスク試験: 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例が不適格例であった。JNBSG参加施設中IRB承認施設は76施設であり、症例登録中である。次期 Non High Risk 研究として、無治療経過観察や化学療法後の残存腫瘍に対する観察研究を考案中である。

D. 考察

現行の治療プロトコール実践および、次期試験によって、治療合併症の軽減が図れている。

E. 結論

低リスクは研究登録を終了し、中間リスク試験は登録中である。更なる治療軽減を目指した次期 Non High Risk 研究を考案中である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 2013 Jun;18(3):389-95.

2. 学会発表

「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」日本小児血液・がん学会学術集会・
日本小児がん看護学会・公益財団法人がんの
子どもを守る会公開シンポジウムプログラム総

会号55回・11回・18回 Page180(2013.11)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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)

研究分担者 檜山 英三 広島大学自然科学研究支援開発センター 教授

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨 日本小児肝がん研究グループ（JPLT）の代表としてから、我が国の小児がん研究組織の統合を目指して活動を行い、設立準備委員会を組織して JCCG(日本小児がん研究グループ、仮称)の設立を行いつつある。その中で、本邦における国際共同研究の確立を目指して、JCCG のあり方や組織について検討して提言した。

A. 研究目的

1) 日本小児がん研究グループ（JCCG）の発足に向けた活動
希少がんの代表である小児がんの臨床研究を推進するためには、造血器、固形、脳腫瘍など多種存在する小児がんを全国レベルで統一した研究グループのもとに、小児拠点病院機能と連携し、診療機能と連結した臨床研究や効率化、研究課題の財政支援が可能な研究基盤が求められている。現在、小児がん領域の多施設共同臨床研究は、腫瘍ごとのグループで運営されてきたが、これを統合し、既存のインフラや枠組みを効率よく活用し、特に中央診断やデータセンターの運営・管理、プロトコール審査、効果安全性評価、施設管理、監査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検討した。さらに、国際共同臨床試験の確立をめざした基盤整備について検討を加えた。

2) 神経芽腫の新規治療法開発にむけて：
血漿由来DNAによる *MYCN* 増幅の検討

神経芽腫の新規治療法の開発において、「初診時血清診断による乳児神経芽腫の無治療経過観察研究」が想定されている。そこで、本研究においては、当科ですでに腫瘍の *MYCN* 遺伝子増幅が検討された腫瘍の症例で、治療前に血漿が保存されていた症例の血漿由来 DNA での *MYCN* コピー数の検討を行った。さらに、手術にて摘出後したのちの術後血漿についても検討を加えた

B. 方法

1) 該当せず
2) 当科で治療を行った神経芽腫 50 症例の腫瘍組織、末梢血血漿を使用した。腫瘍組織はすべて手術検体で、-80 度で凍結保存されていた。末梢血は治療前のものを用い、遠心分離を行い、血漿を分離した後、-20 度で保存されていた。次に DNA 抽出を行

った。腫瘍組織からの DNA は 0.5g 程度の凍結された手術検体より、プロテアーゼ K 処理、フェノール・クロロフォルム抽出、エタノール沈殿を経て抽出した。末梢血血漿からの DNA は QIAamp DNA Blood Mini Kit を用いて、プロトコールに従い抽出した。次に、得られた DNA を用いて定量的リアルタイム PCR 反応を行った。今回は Taqman プローブを用いた定量的リアルタイム PCR 法により、1 サンプルにつき、*MYCN* 遺伝子、*NAGK* 遺伝子(リファレンス遺伝子; 2 番染色体上で *MYCN* と離れた部位にある遺伝子)の DNA 量を算出し、*MYCN*、*NAGK* 遺伝子の DNA 量を比較することで *MYCN* コピー数を求めた。

C. 活動実績

1) 日本小児がん研究グループ (JCCG) の発足に向けた活動

日本小児がん研究グループ (JCCG) の発足に向けた準備委員会と規約委員会に関わり、法人化に伴う制度について検討した。特に、SIOP (欧州小児がんグループ) や COG (北米小児がんグループ) の組織、規則さらに委員会などの情報を収集し、日本での小児がんグループとしての JCCG の規約や委員会構成について検討した。また、現在の造血器腫瘍やその他の固形各腫瘍のグループと共有できるインフラなどを検討し、JCCG のあり方を提言した。

一方、日本小児肝がん研究グループ (JPLT) の代表として、準備委員会において、今後の臨床研究の在り方、さらに国際共同研究への体制整備、アジア地区との連携体制の構築などについて検討し、JCCG 設立への体制整備と小児拠点病院の

機能との連携について検討した。現状では、既存の研究グループの活動や施行中の臨床研究および国際共同研究体制を尊重しつつ、可能な基盤を共有して効率的に運用することから開始することが現実的であり、受け入れられるものと考えられた。

2) 神経芽腫の新規治療法開発にむけて：血漿由来 DNA による *MYCN* 増幅の検討

神経芽腫 50 症例の組織検体、末梢血血漿での *MYCN* コピー数を測定した結果、34 例が非増幅、16 例が増幅であった。まず、非増幅症例 34 例の組織検体での *MYCN* コピー数は約 0.4 から約 1.4 までの値をとり、平均は約 1.0、標準偏差は約 0.2 であった (図 1)。この *MYCN* 非増幅症例 34 例の末梢血血漿においても同様に、*MYCN* コピー数を検出した結果、値は 0.6 から 1.7 の値をとり、平均は約 1.0、標準偏差は約 0.3 で非増幅であった。

次に、増幅症例 16 例での組織検体の *MYCN* コピー数は約 12 から約 111 の値であった。この

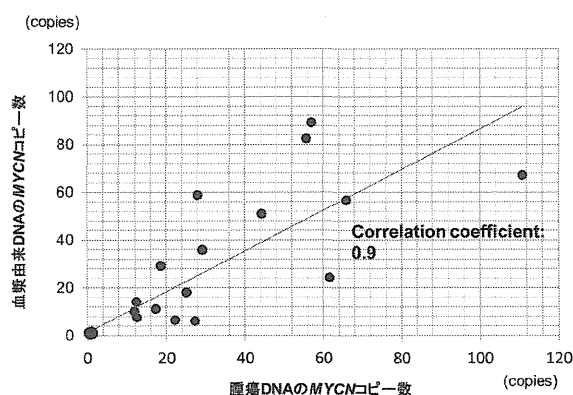


図 1 : 腫瘍の *MYCN* 増幅例と非増幅例の血漿由来 DNA の *MYCN* コピー数

MYCN増幅症例16例の末梢血血漿においても同様に、MYCNコピー数を検出した結果、値は6.1から89の値をとり、増幅であった。腫瘍組織でのMYCNコピー数と末梢血血漿でのMYCNコピー数の相関係数は0.9であった(図2)。

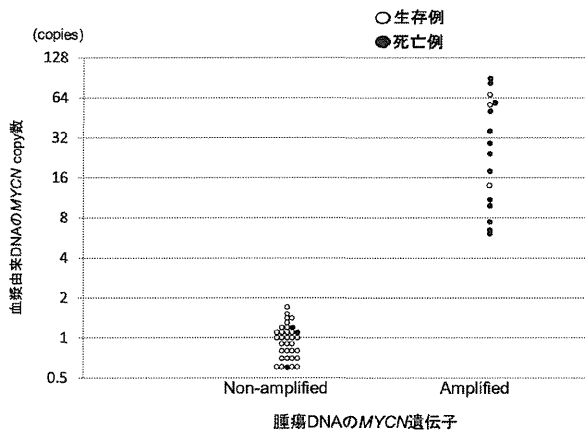


図2：腫瘍のMYCNコピー数と非増幅例の血漿由来DNAのMYCNコピー数の相関

増幅症例2例の術後の末梢血血漿中DNAのコピー数は、5例とも術前に比べ低値で、全摘症例では術後5日までにほぼ1コピーとなったが、遠隔転移巣が残存した症例、亜全摘症例では術後7日でも数コピーを示していた。

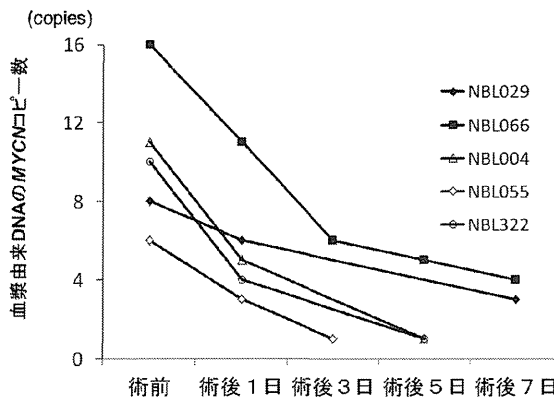


図3：MYCN増幅例の血漿由来DNAの原発巣腫瘍切除後の変化

NBL29は亜全摘症例、NBL066は肝転移巣あ残存した症例、他の3例は全摘症例

D. 考察

1) 既存の小児がん各研究グループの研究成果や活動、臨床研究体制を尊重しつつ、国際的に共同研究が受け入れやすい形の体制づくりをめざして、JCCGの設立と運用を進めることが肝要と考えられた。

2) 神経芽腫において、血漿由来DNAによっても十分に腫瘍のMYCN増幅の判定は可能であり、コピー数も有意に腫瘍のコピー数と相関し、MYCN増幅を術前に把握するには、リアルタイムPCR法による判定法は有用と考えられた。また、手術で全摘できた患者の血清中のMYCNコピー数は術後5日までの低下し、これらは、転移や残存病変があるときは1まで低下せず、増幅例では、手術による切除効果を反映していると考えられた。再発症例などにおいても血漿由来DNAのMYCNコピー数は、MYCN増幅例では有用なマーカーとなり得ることが示唆された。

E. 結論

JCCG発足に向け準備委員会で準備中である。これらは、造血器や固形腫瘍研究グループの合意のもとに行われていることが確認され、将来的には国際共同臨床試験を円滑に運用できる体制づくりが必要であると結論した。

また、神経芽腫の新規治療法としての「初診時血清診断による乳児神経芽腫の無治療経過観察研究」においては、血清でなくとも血漿由来のDNAで充分対応可能と考えられた。また、MYCN増幅例での血漿由来D

NAのMYCNコピー数は、手術を含めて治療効果や再発判定に有用なバイオマーカーと考えられた。

F. 健康被害管理

該当せず

G. 研究発表

Kojima, M., Hiyama, E., Fukuba, I., Yamaoka, E., Ueda, Y., Onitake, Y., Kurihara, S., and 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.

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。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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)

分担研究者 筑波大学医学医療系CREILセンター生物統計室 高橋秀人 准教授

神経芽腫新規治療開発に関する研究
-JNBSG次期プロトコールサイズ設計に関する考察-

研究要旨：【はじめに】神経芽細胞腫患者の治療効果の更なる改良のために、様々な治療法が考案されている。しかし本疾患は希少であるがゆえに、臨床試験において設計されるサイズが実現可能であるかどうか重要である。報告は検討中である高リスク、中間リスク治療における評価項目の候補である累積生存率のサイズ設計に用いられるlogrank検定について、有意性検定と非劣性検定でのサイズ設計式を提示し、今後のサイズ設計のための基礎資料をすることを目的とする。【方法】サイズは、通常第一種過誤 α 、第二種過誤 β を設定して設計する。第二相試験のように小集団で実施する場合は、信頼区間から導出する場合もある(第一種過誤 α のみを用いての設計)。本報告は後者の方法でサイズ設計した場合にどの程度、必要サイズ数が変化するか、有意性検定および非劣性検定についてそれぞれ提示する。【結果】 $S_1(t)=0.95, 0.90, 0.85, 0.80, 0.75$ のそれぞれについて、 $S_2(t)=S_1(t)-0.05, S_1(t)-0.10, \dots, 0.40$ について、有意性検定と非劣性検定のそれぞれについて、必要サイズ(片群)を表にまとめた

A. 研究目的

神経芽細胞腫患者の治療効果の更なる改良のために、様々な治療法が考案されている。

しかし本疾患は希少であるがゆえに、臨床試験において設計されるサイズが実現可能であるかどうか重要である。報告は検討中である高リスク、中間リスク治療における評価項目の候補である累積生存率のサイズ設計に用いられるlogrank検定について、有意性検定と非劣性検定でのサイズの変化を提示し、今後のサイズ設計のための基礎資料とすることを目的とする。

B. 研究方法

サイズは、通常第一種過誤 α 、第二種過誤 β を設定して設計する。第二相試験のように小集団で実施する場合は、信頼区間から導出する場合もある(第一種過誤 α のみを用いての設計)。本報告は後者の方法でサイズ設計した場合にどの程度、必要サイズ数が変化するか、logrank検定の有意性検定および非劣性検定についてそれぞれ提示する。

(1) 有意性検定:

$$n = \frac{\left(\frac{\theta+1}{\theta-1}\right)^2 (z_0 + z_1)^2}{(1-S_1(t)) + (1-S_2(t))}$$

であり、両群での必要サイズは $\frac{2n}{1-d}$ となる。

ただし

帰無仮説 $H_0: \theta = 1$

対立仮説 $H_1: \theta \neq 1$

有意水準 $\alpha = 0.05$

検出力 $1 - \beta = 0.80$

介入群のサイズ: n

対照群のサイズ: n

$z_0 = 1.960$

$z_1 = 0.842$

$S_1(t)$: 時刻 t における介入群の生存確率

$S_2(t)$: 時刻 t における対照群の生存確率

(2) 非劣性検定:

$$n = \frac{\left(\frac{2+\Delta}{\Delta}\right)^2 (z_0 + z_1)^2}{2(1-S_2(t))}$$

であり、両群での必要サイズは $\frac{2n}{1-d}$ となる。

ただし

帰無仮説 $H_0 : S_1(t) = S_2(t) - \Delta$

対立仮説 $H_0 : S_1(t) > S_2(t) - \Delta$

有意水準 $\alpha = 0.05$

検出力 $1 - \beta = 0.80$

介入群のサイズ : n

対照群のサイズ : n

$z_0 = 1.960$

$z_1 = 0.842$

C. 研究結果(数値実験)

$S_1(t) = 0.95, 0.90, 0.85, 0.80, 0.75$ のそれぞれについて、 $S_2(t) = S_1(t) - 0.05$, $S_1(t) - 0.10, \dots, 0.40$ について、有意性検定と非劣性検定のそれぞれについて、必要サイズ(片群)を表にまとめた

D. 考察

サイズ設計式からわかるように、logrank検定においては、有意性検定と、非劣性検定で異なるのは本質的には分母であり、予後の良い累積死亡率で除す「(1-累積生存率)で除す」ことから、非劣性検定のサイズが、有意性検定のサイズよりも大きくなる傾向があることがわかる。

E. 結論

累積生存率を評価指標と考えた場合、JNB SGでは、介入群0.85, 0.80, 0.75に対して非劣性マージン0.40程度を考えないと、非劣性検定は難しいことがわかる。

F. 健康被害管理

なし

G. 研究発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当事項なし。

S_1	S_2	有意性検定	非劣性検定	
0.95	0.90	439	659	
	0.85	146	291	
	0.80	81	200	
	0.75	54	162	
	0.70	41	141	
	0.65	32	127	
	0.60	27	118	
	0.55	23	111	
	0.50	20	106	
	0.45	17	102	
0.40	16	99		
0.90	0.85	690	862	
	0.80	204	306	
	0.75	105	183	
	0.70	67	133	
	0.65	48	107	
	0.60	37	91	
	0.55	30	81	
	0.50	25	73	
	0.45	21	67	
	0.40	18	63	
0.85	0.80	908	1059	
	0.75	254	339	
	0.70	125	188	
	0.65	77	128	
	0.60	54	98	
	0.55	40	80	
	0.50	32	69	
	0.45	26	60	
	0.40	22	54	
	0.80	0.75	1093	1230
0.70		296	370	
0.65		142	195	
0.60		86	128	
0.55		58	95	
0.50		43	75	
0.45		33	62	
0.40		27	54	
0.75		0.70	1245	1370
		0.65	330	396
	0.60	155	202	
	0.55	92	128	
	0.50	62	92	
	0.45	45	71	
	0.40	34	58	

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

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)

研究分担者 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

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

局所性神経芽腫の手術リスクを予測する Image Defined Risk Factor (IDRF) 判定方法について、2011 年に新ガイドライン (NG) が発表された。この中で腎動静脈が腫瘍に接した状態 (contact) を IDRF 陽性と判定することが提唱されたが、これにより多くの症例において IDRF の判定結果が陽性化することが予測される。IDRF は本邦の神経芽腫低中間リスクプロトコールにおいて、手術を選択するかどうかを決定する基準として用いられているため、NG を適用した場合、手術非施行例が大幅に増加すると思われる。そこで実際に NG を適用した場合のシミュレーションとして、自施設で治療した 84 例の限局性神経芽腫を対象として NG に従って IDRF 再判定を行った。その結果、NG 適用により IDRF 陽性率は、32% から 70% と著明に増加した。その結果、手術による腎合併症予測に対する IDRF の感度は 50% から 100% に上昇し、特異度は 71% から 27% に低下した。NG を導入すれば、IDRF 陰性例は確実に安全な手術が可能となるが、84 例中 32 例 (38%) の症例において初期治療が手術から化学療法に変更されることが判明した。また、NG 導入を行って primary operation を回避した IDRF 陽性例において、化学療法後の手術に起因する腎合併症発生リスクが高いことも明らかとなった。国際標準である IDRF の判定基準が大きく変化することは、IDRF を用いている臨床試験の結果に大きく影響することになるため、NG の導入については慎重に検討を行う必要がある。

A. 研究目的

Image Defined Risk Factor (IDRF) は局所性神経芽腫の手術リスク評価目的に開発され、2009 年 International Neuroblastoma Risk Group (INRG) による国際術前病期分類に取り入れられた¹⁾。その後、2011 年に IDRF 判定方法について詳細な新ガイドライン (NG) が提唱された²⁾。この中で、腎動静脈に関しては、それまで IDRF 陰性と判定されていた「腫瘍と接して

いる状態 (contact)」も IDRF 陽性と判断することとなった。

IDRF は日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) における低中間リスクプロトコール^{3, 4)}において摘出術を行うかどうかの治療方針決定基準として用いられている。したがって、NG を適用した場合、初期治療として手術を行う症例が大幅に減少すると思われる。低中間リスクプロトコールでは、初期治療で手術による全摘出が

行えた場合、化学療法を行うことなく治療を終了することができる。ところがNGにより IDRf が陰性から陽性と判定変更される症例においては、これまで行われていなかった化学療法が施行されることになり、不利益を被る可能性がある。

そこで、NG 導入によるシミュレーションを行い、IDRF 判定がどのように変化するかを検討し、NG 導入のメリットとデメリットを考察した。

B. 方法

自施設で治療を行った 84 例の限局性神経芽腫を対象として NG に従って IDRf 再判定を行った。なお 84 例中 NG 導入前の IDRf 陽性例は 27 例 (32%) であった。

IDRF の陽性率の変化、陰性から陽性に变化した症例の特徴、NG 導入前後の手術における腎合併症の発生率について検討を行った。

C. 活動実績

NG を導入すると、84 例中 59 例 (70%) が IDRf 陽性となった。したがって NG により IDRf 陰性から陽性に判定変更されたのは 32 例であった。これを副腎または後腹膜原発 64 例に絞って検討すると、IDRF 陽性例は、NG 導入しない場合 16 例 (25%)、NG 導入後は 48 例 (75%) となり、副腎または後腹膜原発例の半数の症例において IDRf が陰性から陽性と変化することとなる。

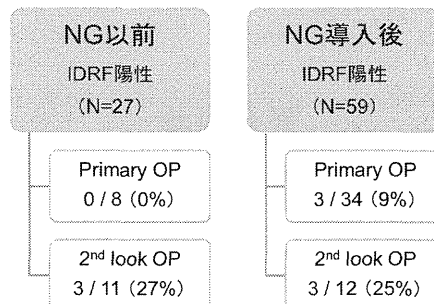
IDRF が陰性から陽性となった 32 例の月齢は、12 ヶ月未満が 30 例で、他は 18 ヶ月、22 ヶ月であった。原発巣は副腎 21 例、後腹膜 11 例で左右差はなかった。International Neuroblastoma Staging System (INSS) による病期では、stage 1:19 例、stage 2A:3 例、stage 2B:7 例、stage 3:3 例であった。32 例中 primary operation が行われたのは 27 例で、うち 3 例 (11%) に腎合併症が認められた。また、2nd

look operation が行われたのは 1 例のみで、腎合併症は生じなかった。なお、他の 5 例においては無治療経過観察⁵⁾が施行され、いずれも腫瘍縮小が得られている。

手術施行例に注目して NG 導入の影響を検討してみると、NG 導入による IDRf 陽性 59 例中 34 例に primary operation が施行され、うち 3 例 (9%) に腎合併症が認められた。NG を導入しない場合の IDRf 陽性 27 例中、primary operation を行った 8 例においては腎合併症を認めなかった。NG 導入後 IDRf 陽性例中化学療法後の手術 (2nd look op) が行われたのは 11 例で、このうち 3 例 (27%) に腎合併症を認め、NG を導入しない場合の IDRf 陽性例中 12 例に 2nd look op が行われ、3 例 (25%) に腎合併症を認めた (図 1)。

図 1

IDRF陽性例における腎合併症

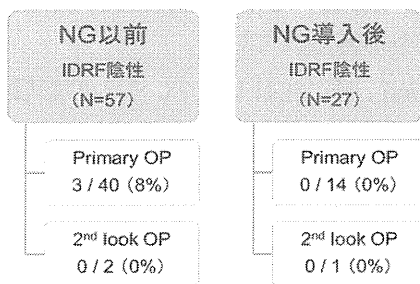


NG 導入後も IDRf 陰性と判定された 27 例中 primary operation が行われた 14 例全例において腎合併症は認めず、NG 導入前の IDRf 陰性 57 例中 primary operation が行われた 40 例中 3 例 (8%) において腎合併症が認められた。NG 導入後 IDRf 陰性例中化学療法後の手術 (2nd look operation) が行われたのは 1 例、NG を導入しない場合の IDRf 陰性例中 2 例に 2nd look operation が行われ、いずれも腎合併症を認めなかった (図 2)。

図 2

図 2

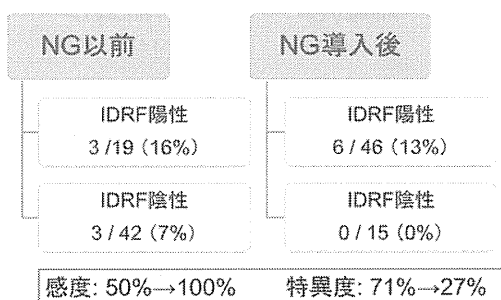
IDRF陰性例における腎合併症



したがって、NG 導入シミュレーションの結果を総合すると、NG 導入前は、IDRF 陽性 19 例中 3 例 (16%)、IDRF 陰性 42 例中 3 例 (7%) に腎合併症を認めたのに対し、NG 導入により IDRF 陽性 46 例中 6 例 (13%) に腎合併症を認めたが、IDRF 陰性 15 例には腎合併症は生じなかった。したがって、NG 導入により、腎合併症に対する IDRF の感度は 50%から 100%に上昇するが、特異度は 71%から 27%に低下することが判明した (図 3)。

図 3

腎合併症



* 自然退縮または化学療法による縮小のため、23例には摘出術を施行せず。

D. 考察

NG 導入により局所性神経芽腫の IDRF 陽性率は、32%から 70%と著明に増加した。これを副腎または後腹膜原発 64 例に絞って検討すると、NG 導入しない場合 IDRF 陽性は 16 例 (25%)、NG 導入後は 48 例 (75%) で、副腎または後腹膜原発例の半数の症例が IDRF 陰性から陽性に変化することとなる。遠隔転移のない神経芽腫の多くは低または中間リスクに分類されると予想されるため^{3, 4)}、副腎又は後腹膜原発の局

所性神経芽腫のほぼ半数において、初期治療が手術から化学療法に変更されることになる。これは臨床試験を施行する上で極めて重大な問題である。

NG 導入により腎合併症のリスクがどの程度低下するかを検討するために、IDRF が陽性化した 32 例に注目して後方視的に解析を加えた。Primary operation が行われたのは 27 例で、このうち 3 例 (11%) に腎合併症が認められた。また、2nd look operation が行われたのは 1 例のみでこの症例において腎合併症は生じなかった。したがって、NG を導入することにより、3 例の腎合併症を回避できる可能性がある。しかしながら、NG を導入しなければ手術のみで治療を終了でき、かつ腎合併症が生じなかった 24 例においては、NG 導入により化学療法が行われることになる。なお今回の検討症例は現在の低中間リスクプロトコール施行以前の症例であるため、この 24 例中 9 例に対しては、術後に化学療法が行われている。したがって後方視的検討においては化学療法なしで全治療を終了できたのは 15 例となる。なお、手術を行わなかった 5 例においては無治療経過観察が施行され、いずれも腫瘍縮小が得られている。このように低中間リスク症例においては、無治療経過観察⁵⁾を効果的に導入することにより、治療合併症を最小限に抑えるという考え方も重要と思われる。

IDRF 陽性かつ手術施行例における検討 (図 1) では、NG 導入による IDRF 陽性例中 primary operation を行った 34 例中 3 例 (9%) に腎合併症が認められた。NG を導入しない場合の IDRF 陽性 primary operation 施行 8 例において腎合併症を認めなかったことから、この 3 例において NG 導入により腎合併症が回避される可能性が考えられる。しかしながら、化学療法後の手術に注目すると、NG 導入により 11 例中 3 例 (27%)、NG を導入しない場合 12 例中 3 例 (25%) に腎合併症を認めた。つまり、

NG を導入して初期治療において手術リスクを回避できたとしても、化学療法後の手術において合併症が生じるリスクが高いという結果であった。

次に IDRF 陰性かつ摘出術を行った症例に注目すると (図 2)、NG 導入後も IDRF 陰性と判定され、かつ primary operation を施行した 14 例において腎合併症を認めなかった。これに対し NG 導入しない場合に IDRF 陰性かつ primary operation 施行例 40 例中 3 例 (8%) に腎合併症が生じており、NG 導入後に IDRF 陰性例の手術リスク予想が改善することになる。

以上より、摘出術を施行した症例に注目して腎合併症の予測能を検討すると (図 3)、NG 導入により感度は 50% から 100% に上昇し、特異度は 71% から 27% に低下する結果となった。NG 導入後 IDRF 陰性例は確実に安全に手術可能となるが、初期治療が手術から化学療法に変更となる症例が大幅に増加することが判明した。また、NG 導入を行って primary operation を回避した IDRF 陽性例において、化学療法後の手術に起因する腎合併症発生率が 25% と高率であったことから、NG を導入してもこれらの症例の手術リスクは必ずしも減少しないと予想される。

いずれにしても、手術リスクを予想するための国際標準である IDRF の判定基準が大きく変化することは、IDRF を用いている臨床試験の結果に大きく影響することになるため、NG の導入については慎重に検討を行う必要がある。現行の低中間リスクプロトコールは当面、NG 導入以前の判定基準で臨床試験を進めていく方針であるが、新規プロトコールにおける NG の導入については、現行のプロトコール登録症例を詳細に検討することにより判断するべきであると考えられる。

C. 結論

NG 導入により局所性神経芽腫の IDRF 陽性率

は、32% から 70% と著明に増加した。

IDRF の腎合併症予測能の検討では、NG 導入により感度は 50% から 100% に上昇し、特異度は 71% から 27% に低下することが判明した。

NG 導入後 IDRF 陰性例は確実に安全に手術可能となるが、初期治療が手術から化学療法に変更となる症例が大幅に増加する。

しかしながら、NG 導入を行って primary operation を回避した IDRF 陽性例において、化学療法後の手術に起因する腎合併症発生リスクが高いことも明らかとなった。

国際標準である IDRF の判定基準が大きく変化することは、IDRF を用いている臨床試験の結果に大きく影響することになるため、NG の導入については慎重に検討を行う必要がある。

参考文献

- 1) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27:298-303, 2009
- 2) Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al: Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 261:243-257, 2011
- 3) 家原知子, 菊田敦, 菊地陽, 他: 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗 神経芽腫低リスク群・中間リスク群. *小児外科* 43:1179-1183, 2011
- 4) 田尻達郎, 米田光宏, 家原知子, 他: 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗 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
- 5) Yoneda A, Oue T, Imura K, et al: Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: a "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol*

36:160-162., 2001

F. 健康被害管理

なし

G. 研究発表

1) Akihiro Yoneda, Masanori Nishikawa, Masami Inoue, Akio Kubota, Hisayoshi Kawahara, Yuko Tazuke, Gakuto Tani, Tomohiro Ishii, Taro Goda, Satoshi Umeda, Katsuhisa Hirano, Masahiro Nakayama, Keisei Kawa, Masahiro Fukuzawa.

Revised Evaluation of Image Defined Risk Factors for Localized Neuroblastoma According to the New Guideline from International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Project.

45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Hong Kong, Sept25-28, 2013

2) Tomoro Hishiki, Tatsuo Kuroda, Tatsuro Tajiri, Akihiro Yoneda, Kazuaki Tokiwa, Toshihiro Muraji, Kiminobu Sugito, Kimikazu Matsumoto, Masaaki Kumagai, Toshinori

Soejima, Tetsuya Takimoto, Hideto Takahashi, Atsushi Matsumoto, Junichi Hara, Hitoshi Ikeda, Akira Nakagawara

Japanese Neuroblastoma Study Group

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)

45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Hong Kong, Sept25-28, 2013

米田光宏、西川正則、井上雅美、田附裕子、山中宏晃、石井智浩、松浦 玲、出口幸一、竹内真、中山雅弘、河 敬世、福澤正洋

新ガイドライン導入による神経芽腫 Image Defined Risk Factor (IDRF) 判定の変化

第55回日本小児血液・がん学会学術集会、福岡市、平成25年11月30日-12月1日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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)

研究分担者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 部長

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨 JNBSG 倫理審査委員会は JNBSG (Japan Neuroblastoma Study Group) : 日本神経芽腫研究グループにおける付随研究、検体利用研究、疫学研究等の研究審査に際し、主に倫理審査に関する業務を行い、研究実施の妥当性を審査する目的で設置されている。本年度は審査案件を持たなかった。

A. 研究目的

JNBSG 倫理審査委員会は JNBSG における付随研究、検体利用研究、疫学研究等の研究審査に際し、主に倫理審査に関する検討を行い、研究実施の妥当性を審査する目的で設置されている。

B. 方法

委員会規約を以下に記す。

(名称)

第1条 本委員会の名称は日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 倫理審査委員会 (以下、委員会) とする。

(目的)

第2条 委員会は JNBSG における付随研究、検体利用研究、疫学調査等の研究審査に際し、主に倫理審査に関する業務を行う。

(業務)

第3条 運営委員会および委員会が必要と定める以下の業務を行う。

1) 研究計画の倫理性を主に評価し、研究実施の妥当性を審査する。

(組織および召集等)

第4条 委員会は委員長および委員若干名をもって構成する。

2. 委員長は幹事会が推薦し、運営委員会の承認を得る。

3. 委員長は委員を選任し、運営委員会の承認を得る。

4. 委員長は随時、委員会を召集および開催し、業務を遂行また総括する。

(任期)

第5条 委員長の任期は3年間とし、連続再任は1回までとする。委員の任期は特に定めない。

(細則)

第6条 委員会の業務を遂行するにあたって必要な細則または内規を別途定めることができる。

(規程の改廃)