

第7条 この規程は運営委員会の承認をもって改廃することができる。

附則

この規程は平成22年5月8日から施行する。

現在の構成委員

石田裕二（静岡県立がんセンター小児科）

滝田順子（東京大学医学部無菌治療部・小児科）

青木一教（国立がん研究センター研究所）

山中竹春（国立がん研究センター東病院）

栗原千絵子（（独）放射線医学総合研究所）

張光陽（がんのこどもを守る会）

小川淳（新潟県立がんセンター新潟病院小児科）

C. 活動実績

平成25年度には審査案件は無かった。

平成24年度は2件「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」と「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」の審査を行い修正の

上承認している。

D. 考察

既に委員会規則に則った審査実績もあり特に問題無く審査が行われている。

E. 結論

本委員会設立の主旨は実現されている。

F. 健康被害管理

該当なし

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）

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 松本 公一 国立成育医療研究センター小児がんセンター長

神経芽腫新規治療開発に関する研究
－高リスク神経芽腫に対する JNBSG 次期プロトコールの考察－

【研究要旨】日本神経芽腫研究グループ（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）の成績を報告するとともに、次期プロトコールについて考察した。

JNBSG NBHR07 は、1 歳以上の COG 分類高リスク患者を対象に行った研究であり、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%±6.6%、3 年無増悪生存率(PFS)は 30.5%±7.9%であった。

次期プロトコールの治療骨格としては、寛解導入療法に ICE 療法を組み込み、大量化学療法として、BU+LPAM を用いることとした。サルベージ療法として、反応性が不良な症例に対して、大量療法前に Topo などを用いることを計画している。今後、抗 GD2 抗体の導入などが可能な状態となれば、免疫療法として抗 GD2 抗体を組み込むことが出来ると考えられる。

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（JNBSG NBHR07）の成績を報告し、次期プロトコールについて検討することを目的とする。

B. 研究方法

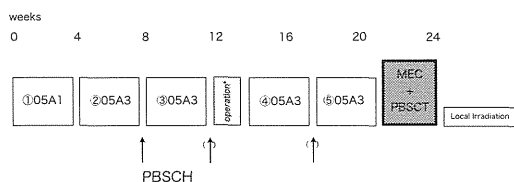


図1 JNBSG NBHR07プロトコール概要

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済療法を行う。転移巣、原発巣に対して放射線療法を行い、プロトコールを完了する。

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。症例の概要を表1に示す。

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。

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)	

C. 研究結果および考察

1) JNBSG NBHR07 の結果

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。

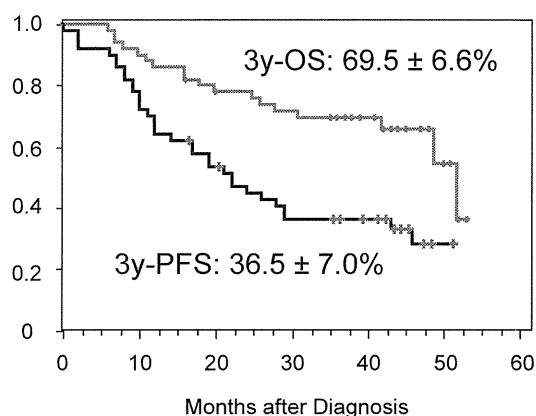


図2 3年無増悪生存率、粗生存率

2) 大量化学療法

JNBSG NBHR07において、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2)。この改正後は、Capillary Leak Syndromeの発症は認めなかった。

2011年ASCO総会で、Ladensteinらにより、SIOPENによるMEC療法とBU+LPAM療法のランダム化の結果が発表された。これによれば、MEC療法群282例の3年EFSは33±3%、BU+LPAM療法281例の3年EFSは49±3%であり、P<0.001で有意にBU+LPAM療法が良好であった。この成績の差は、病期に関わらず同様の傾向があり、BU+LPAM療法群で有意に再発率が低い(47% vs 60%, P=0.001)ことに関連していた。また、副作用としてBu使用によるVODの発症が危惧されたが、Grade3の発症率が5%と許容範囲と報告された。

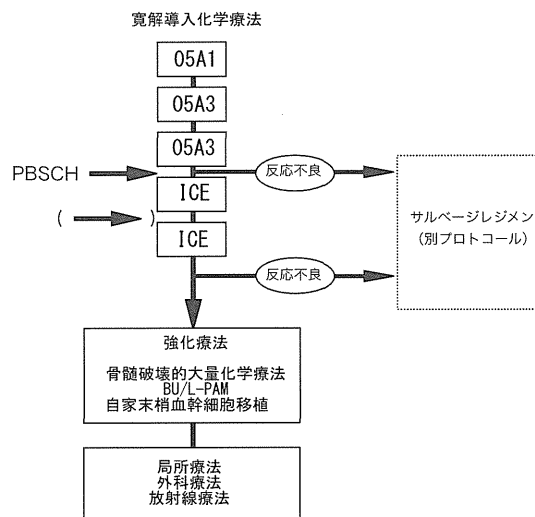
以上の結果を踏まえ、わが国でもBU+LPAM療法を導入する動きが高まり、次期プロトコルでは、大量化学療法としてBU+LPAM療法を採用することとなった。

3) 寛解導入療法の検討

寛解導入療法に関して、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った。これは、続く大量 MEC 療法が、より効果的となることを意図した治療戦略であった。今回、従来の寛解導入療法を継続した上で、大量 MEC 療法の代わりに BU+LPAM 療法を導入した場合、表に示すように、CBDCA や VP16 といった、神経芽腫に有効であると考えられる薬剤が入らないことになる。欧米の標準的寛解導入療法は、神経芽腫に効果があると考えられるほとんど全ての薬剤のコンビネーションで構成されており、その意味でバランスの悪さは否めない。

	SIOPEN (CEM)	SIOPEN (BU/MEL)	JNBSG	JNBSG (BU/MEL)	JNBSG (ICE)
CPM	4200	4200	10800	10800	6000
IFO	-	-	-	-	18000
DXR	90	90	-	-	-
THP-ADR	-	-	200	200	120
VCR	16	16	7.5	7.5	4.5
CBDCA	3200	1500	1600	-	1600
CDDP	320	320	500	500	300
VP16	2752	1400	1000	-	900
TOPO	15	15	-	-	-
MEL	210	140	200	180	180
BU	-	16mg/kg	-	16mg/kg	16mg/kg

ICE 療法は、東海地区の高リスク神経芽腫治療に用いられてきた治療法であり、海外でも神経芽腫治療の併用療法として評価が高い。次期プロトコルでは、従来の 05A3 療法の 2 コースをこの ICE 療法に変えることで、CBDCA や VP16 を寛解導入療法に組み込み、寛解導入率の向上に寄与できることを目指した。この導入によって、プラチナ系抗がん剤の使用量は SIOPEN とほぼ同様となり、VP16 の使用量も以前の大量 MEC 療法を用いた場合と遜色のないレベルにすることが可能となった。



4) サルベージプロトコルの検討

JNBSG NBHR07 では、50 例の登録中、プロトコル治療完了は 39 例で、11 例が治療中止となった。6 例が効果不十分であったため治療中止となっている。そのため、次期プロトコルでは、治療中止例を出来る限り減らすことを目的として、サルベージプロトコルを導入することを考えた。SIOPEN の NBL1.5 プロトコルでも、反応性が良くなかった症例を対象として、TVD (Topo+VCR+DXR) 療法を施行している。SIOPEN では、反応性の判断を寛解導入療法後の転移巣の制御によって規定して、転移巣の寛解が得られていない症例を対象に 2 コースの TVD 療法を追加している。

サルベージプロトコルの使用薬剤、プロトコルに入るための治療効果判定基準については、今後の検討が必要である。

5) 今後の治療プロトコル

抗 GD2 抗体に関して、臨床試験が行われているが、現在の所、対象症例は再発難治症例に限られているため、今回の次期プロトコルに組み込むことは、時期尚早と考えられる。しかし、今後、対象症例が初発例に拡大され

た場合、抗 GD2 抗体を大量療法後の免疫療法として、新規プロトコールに組み込む必要があるものと考えられる。

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。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。*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

JNBSG NBHR07 を、次期プロトコールの対象群として、臨床研究を行うこととした。治療骨格としては、寛解導入療法に ICE 療法を組み込み、大量化学療法として、BU+LPAM を用いることとした。サルベージ療法として、反応性が不良な症例に対して、大量療法前に Topo などを用いることを計画している。今後、抗 GD2 抗体の導入などが可能な状態となれば、免疫療法として抗 GD2 抗体を組み込むことが出来ると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表・論文発表

1) Miki Ohira, Takehiko Kamiyo, Yohko Nakamura, Kimikazu Matsumoto, Masa-aki Kumagai, Atsuko Nakazawa, Tetsuya Takimoto, Takashi Fukushima, Tatsuro Tajiri, Hitoshi Ikeda, Akira Nakagawara

RISK CLASSIFICATION OF NEUROBLASTOMA BASED ON GENOMIC PROFILES: FOR FUTURE TAILOR-MADE THERAPEUTIC STRATEGIES IN

JAPAN

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 七野 浩之 公立阿伎留医療センター小児科部長

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

我々日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）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 26 年 1 月 10 日現在で、予定登録数の 80%（47 例）が解析対象症例として登録された。そのうちの 44 例が適格例、3 例が不適格例であった。不適格例を除いた登録数が必要症例数の半数（30 例）に達した平成 25 年 11 月時点で有効性（無効中止）の中間解析を実施し、JNBSG 効果安全性評価委員会により無効中止の必要はないと判定された。

こ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 15 例が認められたが、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。

A. 研究目的

目的

アメリカ 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格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。

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、局所療法前における奏効割合

背景

神経芽腫は、脳腫瘍を除く小児悪性固形腫瘍の中では最も多く発生する。その生命予後は世界で最も良好な 3 年無増悪生存割合でも 40 % 台に過ぎず、またその急性毒性や晩期障害も重篤である。より有効性の高くより安全性の高い最適な治療法が求められている。

B. 研究方法

1) 化学療法

シクロホスファミド (CPA) /ビンクリスチン (VCR) /ピラルビシン (THP) /シスプラチン (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メルファラン (L-PAM) /エトポシド (VP-16) /カルボプラチン (CBDCA) からなる骨髄破壊的大量化学療法を行い、さらにその後外科療法及び放射線療法を行う。

2) プロトコール治療と取り決め

2)-1 プロトコール治療の概要

以下の(1)～(6)の順序で行う一連の治療をプロトコール治療と規定する。

(1) 寛解導入化学療法として 05A1 療を 1 コース施行する。

(2) 引き続き寛解導入化学療法と 05A3 療法を 4 コース繰り返す。

(3) 寛解導入化学療法第 3～4 コース目が終了した後の骨髄回復期に自家末梢血幹細胞採取を施行する。

(4) 寛解導入療法終了後、大量化学療法 (MEC 療法) + 自家造血幹細胞移植療法 (自家 SCT) を施行する。

(5) 大量化学療法後に状態が安定した後、外科療法を施行する。

(6) 術中放射線照射または外科療法後に局所放射線療法を施行する。

2)-2 寛解導入化学療法 (05A1 療法と 05A3 療法)

以下の薬剤投与計画を 05A1 療法、05A3 療法と名づける寛解導入療法を行う。

4 週 (28 日) ごとに定期的に繰り返す。

初回第 0 週は 05A1 療法を、その後の 4 回 (第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 16 週にそれぞれ開始する) は 05A3 療法を繰り返す。

05A1 療法

CPA1, 200 mg/m²/日、第 1 日、点滴静注

VCR1.5 mg/m²/日、第 1 日、静注 (緩徐に静注)

THP、40mg/m²/日、第 3 日、静注 (点滴静注 or 緩徐静注)

CDDP20mg/m²/日、第 1-5 日、24 時間持続点滴静注

05A3 療法

CPA1, 200mg/m²/日、第 1, 2 日、点滴静注

VCR) 1.5mg/m²/日、第 1 日、静注 (緩徐に静注)

THP40mg/m²/日、第 3 日、静注 (点滴静注 or 緩徐静注)

CDDP20mg/m²/日、第 1-5 日 24 時間持続点滴静注

3) 末梢血幹細胞または自家骨髄の採取

採取時期と末梢血幹細胞動員

上記寛解導入化学療法第 3 コース目または第 4 コース目などの化学療法終了後または好中球減少期から、造血幹細胞の末梢血中への動員のための用法用量で規定された方法で

G-CSF (レノグラスチム: 10 μg/kg/日またはフィルグラスチム: 400 μg/m²/日) の連日皮下注射 (乳幼児または出血傾向のため皮下注射が困難な場合、静脈注射も可) により末梢血幹細胞動員を行い、血球回復期に末梢血幹細胞採取を行う。

4) 末梢血幹細胞採取が不十分な場合の対応

末梢血幹細胞採取にて、CD34 陽性細胞数が 2x10⁶/kg 患者体重に満たない場合は、さらに 05A3 療法 1 コースを施行後に同様に末梢血幹細胞の動員を行い採取する。

CD34 陽性細胞数の合計が 2×10⁶/kg 患者体重に満たない場合は、第 20 週までに自家骨髄を追加採取して併用するか、あるいは自家骨髄単独に切り替えるなど、試験担当医師の判断と施設の状況によって最も適切と思われる方法で対処を行う。

5) 大量化学療法および自家造血幹細胞救援療法

MEC 療法と造血幹細胞輸注

以下の薬剤投与計画を 09MEC 療法と名づける。このレジメンで骨髄破壊的大量化学療法を行った後の day 0 に、既に採取・凍結保存しておいた自家造血幹細胞を用いて救援療法を施行する。幹細胞輸注手技及びその後の支持療法に関しては、施設の取り決めに従って施行する。

09MEC 療法

L-PAM100mg/m²/日、第-9、-8 の 2 日、静注 or 点滴静注

VP-16 200mg/m²/日、第-7~-4 の 4 日 点滴静注

CBDCA400 mg/m²/日、第-7~-4 の 4 日 24 時間持続点滴静注

6) 原発巣の摘出

大量化学療法後の原発巣摘出手術を安全に施行するためには、外科療法開始基準を満たすまで患児の全身状態が改善していることが重要である。加えて、患児の全身状態を慎重に評価し、安全な外科治療を心がけることが必要である。

また、大量化学療法後の外科治療は、小児腫瘍手術に精通した外科医が、外科チームのリーダーシップをとって手術および周術期管理を行うことが望ましい。

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。腫瘍切除範囲に関して判断に迷う場合は外科治療委員会にコンサルトする必要がある。このため外科療法ガイドラインを作成した。

7) 放射線療法ガイドライン

放射線療法を標準的に行うためにガイドラインを作成した。(詳細は省略)

8) 治療に関する相談

治療に関する疑問点がある場合には、研究事務局への問い合わせ体制を強化した。

C. 研究結果

1) 計画立案、施設参加、IRB 承認、登録開始
全国 J N B S G 参加施設に対し周知を行い、臨床試験への参加を要請した。その結果現在までに 52 施設で I R B 承認が得られ、登録が開始された。

予定登録数は 3 年間で 66 例、と規定した。なお 3 年間の登録数が 66 例に満たない場合は、66 例に達するまで症例登録を継続することとする。

登録期間: 3 年。観察期間: 3 年。総研究期間: 6 年。

有効性の中間解析については、登録途中で、予想よりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合には登録を中止する(無効中止する)目的で、登録期間中に 1 回の中間解析を行う。ただし、有効中止はしない。中間解析は不適格例を除いた登録数が必要症例数の半数(30 例)に達した時点で行う。

セカンダリー エンドポイントの一つである

「自家造血幹細胞移植後(外科療法前)における奏効割合」を用いて、試験中止の判断を行うための解析を行う。また、「自家造血幹細胞移植後(外科療法前)までのプロトコール治療中止症例割合」も試験中止の判断に用いる。自家造血幹細胞移植後(すなわち局所療法まで)のプロトコール治療中止の主な理由は進行病変のためと予測され、これは有効性を反映すると考えるためである。

2) 倫理的事項

患者の保護

本臨床試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本臨床試験を実施する。

プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

健康被害補償

本臨床試験は厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」に規定された介入研究に該当する。平成21年4月1日から見直された臨床研究に関する倫理指針によると、介入研究においては、過失責任がない場合でも、被験者保護の観点から一定の要件に該当した被験者を救済しようとするための補償措置を行うかどうかを規定するように求められている。一般に、臨床試験において用いられる薬剤により健康被害が生じた場合、医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償されることがある。本試験は通常の保険診療の範囲内で施行される性格のものであるが、対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑みた場合、治療に関連した死亡を含む健康被害はやむを得ず発生することが予測される一方、本試験で用いられる抗がん剤、免疫抑制剤などの薬剤は適応内、適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品である。

すなわち本臨床試験は、重篤な副作用が高頻度で発現することが予想される抗がん剤等の薬剤を多数使用するものであり、元来、補償保険の概念に馴染まないと考えられる。また、現時点では、損害賠償保険会社では抗がん剤や血液製剤あるいは免疫抑制剤等を使用した場合の損害については支払いの対象とならないとしており、実際の運用上も補償保険の契約を結ぶことはできない状況である。

このような場合には、過失責任がない場合の被験者保護については、実際の医療給付等の手段を講じることにより実質的に補完することが可能と考えられると厚生労働省指針でも解説されており、本試験でもこの考え方を採択する。

すなわち、本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合には、速やかに適切な対応を実際の医療給付の手段として講じることとし、薬剤による健康被害や過失責任が無い健康被害に対する金銭的な補償は行わない。なお、本試験では金銭的な医療費の補助や報酬は無い。

本試験の実施に伴い、各医療機関における試験責任医師は、本研究に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、各自が医師賠償責任保険に加入することが望ましい。

3) 登録進捗状況

平成26年1月現在での登録例は予定登録数の80.0% (47例) が登録された。

進行神経芽腫は、発見時すでに症状が相当に重篤な症例が少なくないため、臨床試験には登録できず、救命を優先して臨床実践を行わざるを得なかった症例が少なからず認められた。また、IRB未承認のために臨床試験に登録できない症例も少なからずみられたため、データセンターと研究事務局が協力し、参加施設にIRBの承認作業を進めるように依頼した。その結果現時点では登録の進捗状況は予定よりやや遅延しているがほぼ予定通りの登録がなされている。

4) データセンターによる臨床試験運営作業およびモニタリング作業内容

データセンターにおいて実際の症例登録を初めとした臨床試験の運営運用を行った。臨床

試験事務局はデータセンターと協力し、個々の問題となる案件について適宜判断を行なった。

データセンターにおける業務

- ① モニタリング毎の追跡調査
- ② CRF の回収状況チェック
- ③ 未回収 CRF についての問い合わせ
- ④ マニュアルチェック
- ⑤ CRF 不明点・未記入の問い合わせ
- ⑥ データ入力
- ⑦ 集計

上記のようにデータセンターと参加施設の努力により遅滞無く CRF が回収されている。研究事務局は CRF レビューを 25 年度は 2 回行なった。

5) 治療経過

臨床試験が継続中であり、治療経過についてはまだ公表される状況ではない。

登録 47 例中臨床試験治療中が 3 例、治療完了が 30 例、治療中止が 14 例である。

5)-1 プロトコール逸脱について

治療期間に関するもの

寛解導入化学療法：該当例なし

大量化学療法：1 例。開始予定気管内に急性副鼻腔炎となり治療開始を延期した。安全性を優先した適切な判断と評価する。

外科療法：1 例。外科療法開始が大量化学療法後の有害事象からの回復を待ち遅延した。

安全性を優先した適切な判断と評価する。

放射線療法：2 例。1 例は放射線療法開始が大量化学療法後の有害事象からの回復を待ち遅延した。安全性を優先した適切な判断と評価する。もう 1 例は外科治療の開始が遅れたためこの影響で放射線治療の予約待ちで遅れた。外科治療を安全に施行するための判断のため適切な判断と評価する。

5)-2 不遵守

投与開始規準の不遵守

該当例なし

投与日の不遵守

4 例。感染症および有害事象からの回復を待ち遅延した。適切な判断である。

投与量および投与量変更規準の不遵守

27 件。詳細は省略する。

検査と評価項目に関する不遵守

少なくない件数に認められた。いずれも注意喚起と判断した。さらに周知を行う。

5)-3 安全性の評価

重篤な有害事象

①治療関連死と報告された症例：該当症例なし

②治療期間中または治療終了 30 日以内の死亡：該当症例なし

③Grade4 の非血液毒性：15 例

④その他重大な医学的事象：1 例

D. 考察

本臨床試験の開始は、日本における進行神経芽腫に対する新規治療の開発を目指すものであり、その意義は以下の 4 つである。1985 年以来、我が国の地域標準として行われてきた化学療法レジメンを基本としながら、既に分かっている毒性のプロファイルを基に修正を施した 05A1 及び 05A3 レジメンの安全性評価を行い、寛解導入療法の最適化を図る。

局所遅延療法という新たな概念を適用する事によって、化学療法の治療強度を上げるという戦略の有効性を評価する事を目指す。

外科療法および放射線療法などの治療方針を可能な限り統一したガイドラインを設定し、施設間の手技格差によるバイアスを最小化するとともに、従来、臨床試験に慣れていなかった当該分野の専門医師の意識を高め、今後

の臨床試験の礎とする。

欧米諸国と同等レベルの整備された臨床研究体制の確立を行う。

現在まだ臨床試験の登録期間中であり、有効性については結論を出す段階ではない。

安全性についてのモニタリング・情報伝達・解析は逐次実施されており、順調に体制整備がなされていると考えられる。

E. 結論

臨床試験の運営は順調に行え、有害事象などの問題点発生時にも順当に運営が行えた。

F. 健康危険情報

施設からの有害事象報告で得られた情報は、これまでのところ全て臨床試験企画段階から予期された範囲内のものであり、いずれも効果安全性評価委員会の判断でも、臨床試験継続に問題なしと結論されている。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

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 上條 岳彦 千葉県がんセンター 部長

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

神経芽腫の新規リスク分類構築へ向けて、神経芽腫検体の網羅的遺伝子解析を行った。日本の神経芽腫 4S 症例において 11q LOH が重要な予後因子である可能性を見出した。

A. 研究目的

現在次期神経芽腫治療プロトコルの作成に向けて、現行のリスク分類の改定が検討されている。次期のリスク分類では既に欧米で導入されている INRG 分類が導入される予定であるが、このためには染色体 11q LOH の臨床的意義を明らかにする必要があり、過去の解析結果からこれを検討する。

B. 研究方法

千葉県がんセンター神経芽腫症例のアレイ CGH 解析を行い、特に病期 4S 症例において生存とゲノムパターン（11q）の関連を検討する。

（倫理面への配慮）

千葉県がんセンター倫理委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言、臨床研究指針に則って実施された。

C. 研究結果

病期 4s のゲノム解析（1p, 11q, 17q, MYCN, ALK）を JNBSG 登録症例 15 例、千葉がん登

録症例 27 例について行った。千葉がん登録症例中、2 例において 11qLOH が認められ、2 例とも死亡していた。JNBSG 登録症例中 2 例において 11qLOH が認められ、このうち 1 例で増悪が見られた。

D. 考察

症例数が少数であり、有意差は得られなかったが、病期 4S の神経芽腫症例では 11qLOH が重要な予後因子である可能性があり、病期 4S でゲノムパターンで P2S または P3S の症例では注意が必要であると思われる。

E. 結論

次期神経芽腫治療プロトコルの作成においては、世界各国に合わせてリスク分類の改定が必要であり、ゲノム情報特に 11q LOH の解析を行う必要があると認識された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takagi D, Kamijo T他. Shf, a novel adaptor protein, interacts with ALK receptor and negatively regulates its downstream signals in neuroblastoma. Cancer Sci.

104:563-572, 2013

2. Honda S, Kamijo T他 RASSF1A methylation indicates a poor prognosis in hepatoblastoma patients. Pediatr Surg Int. 2013 29:1147-52.

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 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病院教授

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨 日本全体の小児がん研究の統合に向けた日本小児がん研究グループ（JCCG）構想に対して、日本小児がん・白血病研究グループ（CCLSG）の運営委員長として準備委員会に参加し、今後の研究グループとしての在り方、方向性に関して意見を述べ、組織の構築に向け進行中である。

A. 研究目的

国内の造血器腫瘍と各固形腫瘍の臨床研究基盤を統一し、効率的に標準治療を開発し、海外との共同研究を進めながら、新規薬剤の開発、小児がんの基礎研究を推進し、小児がんの治療成績向上に貢献することである。

B. 方法

造血器腫瘍に対する臨床研究グループである JPLSG（TCCSG, CCLSG, JACLS, KYCCSG 統合組織）と各固形腫瘍研究グループ代表を中心とする準備委員会を結成し、在り方、方向性、タイムスケジュールを決定する。

C. 活動実績

これまで 4 回の設立準備委員会に参加し、JCCG の全体構想、法人化、研究体制、研究費獲得等について意見を述べた。これらの経緯、今後の方向性に関して CCLSG 内で報告し、グループ内の意見調整を行った。

D. 考察

CCLSG としては JCCG 全体構想には賛成であり、引き続き準備委員会に協力していくことが確認された。また、できるだけ議論の内容に関して透明性を持って公開してほしいという要望が出された。

E. 結論

JCCG 構想に向け協力していくことが確認された。

F. 健康被害管理

該当なし。

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）

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 副島俊典 兵庫県立がんセンター放射線部長

神経芽腫新規治療開発に関する研究

研究要旨

JNBSG HR10 試験の放射線治療の品質管理を行った。その結果、概ねプロトコールに準じた治療法で治療されていることが確認された。

A. 研究目的

多施設共同試験において放射線治療を適切に行なわれているかどうかの品質保証検証は重要である。海外においてもInternational Society of Paediatric Oncology (Europe) Neuroblastoma Group (SIOPEN) の検討で、48%の症例で適切な放射線治療が行われていなかったという報告もある。日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) での放射線治療の品質管理を現在登録集積中のJNBSG HR10試験について行うとともに、今後の放射線治療プロトコールについて検討した。

B. 研究方法

今回JNBSG HR10試験に登録された症例のうち14例の放射線治療品質保証を行っている。

(倫理面への配慮)

JNBSGにおける臨床試験に関してはJNBSGにて倫理審査を実施し、各参加施設においては倫理委員会もしくは治験審査委員会の承認を受けている。また、放射線治療に関する資料の提

出にあたってはID、氏名などの個人情報マスクして提出してもらった。

C. 研究結果

放射線治療の品質保証にて5例は遵守、9例は判定不能であったが、2次元的には大きな違反はないと考えられた。

D. 考察

今回の検討では放射線治療に関して概ねプロトコールに準じた治療を行なっていると判断した。しかし、現在大部分の放射線治療施設では3次元の放射線治療が施行されており、今後は腫瘍体積などの画像を提出していただき、放射線治療の品質保証を行うことが重要であると考えられた。

E. 結論

JNBSG HR10 試験の放射線治療の品質管理を行った。その結果、概ねプロトコールに準じた治療法で治療されていることが確認された。

F. 健康危険情報

分担研究報告書につき不記載(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

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 足立壮一 京都大学人間健康科学系専攻 教授

AML 新規治療開発に関する研究

—AML 研究の総括—

研究要旨 平成 22 年度から、小児 AML に対する標準的治療法の確立を目指して、全国の施設から登録が見込め、かつ質の高い臨床研究が可能である日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のもとに *de novo* AML に対する臨床研究 (AML-05) を実施してきた。AML-05 の治療成績はすでに論文報告し、世界トップレベルの治療成績を維持しているが、依然として他の造血器腫瘍疾患に比べて治癒率が低い。現在 AML-05 余剰検体を用いた新規予後因子探索を行っているが、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。

A. 研究目的

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、小児急性骨髄性白血病 (*de novo* AML) に対する標準的治療法を確立し、治療成績の向上を図る。

B. 研究方法

1. *De novo* AML に対する新規臨床試験の立案及び遂行

本邦初の小児 AML ナショナルスタディ AML-05 臨床試験では、2006 年 11 月～2010 年 12 月の間に計 485 例 (適格 443 例) の症例が登録され、2012 年 5 月にデータの固定を行い、解析を実施した。その結果 3 年 EFS 54.2%、3 年 OS 73.1%と、AML99 と遜色のない治療成績が得られた。このように、AML99、AML-05 と発展させてきた小児 AML に対する治療戦略を踏襲した上で、更なる治療成績の向上を図るべく、「小児急性骨髄性白血病を対象とした初

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比較検討、および寛解導入後早期の微小残存病変の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」を計画した。AML-12 では、初回寛解導入療法において、Ara-C の持続静注法とミトキサントロン (MIT)、VP-16 を組み合わせた標準的レジメン (ECM) に対して、大量 Ara-C 療法と MIT、VP-16 を組み合わせた試験レジメン (HD-ECM) のランダム化比較試験を実施し、小児 AML に対する初回寛解導入療法における大量 Ara-C 療法の意義を検証する。また、初回寛解導入療法後の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) が、小児 AML において最も強力な予後因子であることが明らかになったことを受けて、AML-12 臨床試験でも、MRD 検査システムを整備し、その臨床的意義についても検証することにした。AML-12 の主たるエンドポイントは、3 年 EFS と初回寛解導入療法後の MRD 陽性率である。

2. 多次元フローサイトメトリー法を用いた MRD 検出システムの確立

AML-D11, 再発 AML 観察研究における MRD 中央診断施設として、三重大学と協力して、AML-D11 登録症例及び、京大関連病院施設の de novo AML 症例の初診時及び寛解導入終了後の MRD 測定を多次元フローサイトメトリー (FACS) 法にて測定した。

3. AML-05 余剰検体による新規予後因子の同定

AML-12 の次期プロトコール作成時の治療層別化の指標となる予後因子の同定及び、de novo AML の WHO 第 4 版診断確定のため、以下の遺伝子解析を遂行した。(1)CEBPA 変異 (2)CBF-AML 症例における c-kit 変異 (3)MLL-AML 症例における Evi-1 発現量

C. 研究結果

1. De novo AML に対する新規臨床試験の立案及び遂行

AML-05臨床試験の解析により得られた5つの知見 1)予後良好のCore-binding factor (CBF)群のEFSがAML99と比較して低下したが、アントラサイクリン系抗がん剤の過度な減量が原因と考えられたこと、2)非CBF群ではAML99と比較して治療コース数および移植適応を減らしたにも関わらず同等の治療成績が得られたこと、3)乳児例では寛解導入療法中の合併症が多く、投薬量の調節が必要であること、4)骨髄異形性症候群 (MDS) 関連の異常を有するAMLは予後不良であること、5) FLT3-ITD陽性AMLでは寛解導入例の予後は第1寛解期における同種造血幹細胞移植により良好であったが寛解導入率自体が不良であったため陽性例全体の治療成績向上は得られなかったこと、について国際学会において報告を行った。更に1)および3)についてはそれぞれLeukemia誌とInternational Journal of Hematology誌に論文発表を行った。2), 4), 5)についても現在論文

作成中である。

次期AML-12臨床試験について、2012年12月17日にAML-12実施計画書第1版を完成させた。日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会の審査を経て2014年1月6日に承認された。今後、各参加施設のIRB審査を経て、2014年春の試験開始を予定している。

2. 多次元フローサイトメトリー法を用いた MRD 検出システムの確立

京都大学医学部附属病院及び京都大学人間健康科学系専攻の研究室において、AML-D11 登録症例及び de novo AML 症例の初発時及び寛解導入療法後の検体を用いて、多次元 FACS 法にて全例、解析可能であった。

3. AML-05 余剰検体による新規予後因子の同定

1)CEBPA 変異 ; AML-05 症例で解析可能であった 317 例中、変異なし 270 例、single 変異 26 例、double 変異 21 例であった。変異症例は正常核型に多く、FAB 分類で M1, M2 症例に多く見られた。Double 変異症例では、初診時白血球数が有意に高値であった。予後良好の CBF-AML 群を除くと多変量解析で、EFS, OS 共に変異群は有意に予後良好であった。

2)C-kit 変異 ; AML-05 登録 t(8;21)症例 122 例中、106 例が解析可能であり、dierct sequence 法で変異陽性例は 49 例 (46%) で、約半数が exon 17 変異例で、2 か所に変異を有する症例が、5 例であった。変異感度が 1% まで測定可能であった allele-specific PCR 法と上記の dierct sequence 法の双方で変異可能であった 73 例で exon 17 の変異解析を施行した。Dierct sequence 法では 10 例のみ変異陽性であったが、allele-specific PCR 法では 27 例が変異陽性例であり、allele-specific PCR 法のみで変異陽性であった症例は芽球の割合が低値であった。D816V, D816H, N822K 変異陽性例は、変異院生例と比較して有意に再発率が高く、D816V 変異例は

N822K 変異例と比較して再発率が高い傾向であった。以上より、c-kit 変異解析は、測定方法により、変異陽性率が異なり、また、変異部位により、再発率に差があることが示唆された。

3) Evi-1 発現量 ; AML-05 登録 MLL-AML 症例中 50 例が解析可能であった。高発現 18 例、低発現 32 例で、予後中間群で最も症例数の多い MLL-AF9 は 29 例で、高発現 11 例、低発現 18 例であった。多変量解析で MLL-AML 症例全体 MLL-AF9 症例共に、無病生存率 ($p < 0.01$) が有意に不良であった。

D. 考察

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方法について検討する重要な試験である。更に、本試験では、小児 AML における最も重要な予後因子となる可能性の高い多次元 FACS 法を用いた微小残存病変 (MRD) の意義についても検証が行われ、すでに解析系は検証済みである。今後、網羅的遺伝子解析を含む予後因子解析も精力的に行うことにより、小児 *de novo* AML に対する標準的治療法の確立および更なる治療成績向上に結び付くことが期待される。

E. 結論

AML-12 臨床試験の実施及び AML-05 余剰検体を用いた遺伝子解析、多次元 FACS 法による MRD 解析により、小児 *de novo* AML に対する標準的治療法の確立および治療成績の向上が期待される。

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化学療法、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、ここまできた白血病/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

雑誌

1) Damgaard Sandahl J, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kerndrup G, Adachi S, Auvrignon A, H Beverloo HB, Cayuela JM, Chilton L, Fornerod M, de Haas V, Harrison CJ, Inaba H, Kaspers GJL, Liang DC, Locatelli F, Masetti R, Perot C, Raimondi S, Reinhardt K, Tomizawa D, von Neuhoff N, Zecca M, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, and Haslet H. (6;9) (p22;q34)/DEK-NUP214 rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study on 62 patients. *Haematologica in press*

2) Daifu, T, Kato I, Kozuki K, Umeda K, Hiramatsu H, Watanabe K, Kamiya I, Taki T, Nakahata T, Heike T, Adachi S. The significance of genetic testing for t(8;16) (p11;p13) in congenital acute myeloid leukemia. *Ped Hematol Oncol in press*

3) Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y,

- Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer in press*
- 4) 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*
- 5) Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi 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.
- 6) Sano H, Shimada A, Tabuchi K, Taki T, Murata C, Park MJ, Ohki K, Sotomatsu M, Adachi S, Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. WT1 mutation in pediatric patients with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 2013 Oct; 98(4):437-45.
- 7) 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.
- 8) 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-MSDI* 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
- 9) 高橋浩之, 盛武浩, 照井君典, 井上彰子, 落合秀匡, 金井理恵, 豊田秀実, 松野良介, 塩原正明, 中尾朋平, 富澤大輔, 多賀崇, 多和昭雄, 足立壮一. 小児急性前骨髄球性白血病に対する三酸化ヒ素による治療. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2013; 50(1): 32-37.
- 10) 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