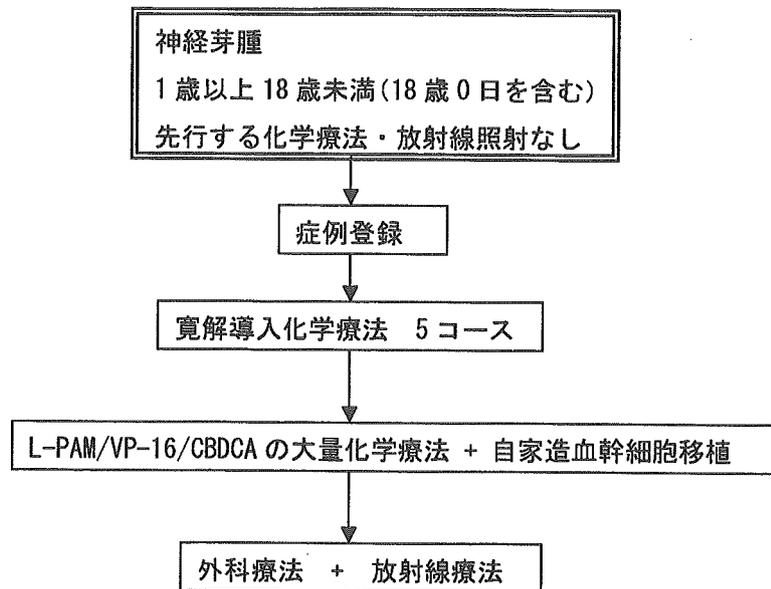


0. 概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

遠隔臓器転移を有する (INSS ステージ 4) 1歳以上の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法及び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を先行させ、局所療法としての外科療法及び放射線療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療 (遅延局所療法 [delayed local therapy] と呼ぶ) の安全性と有効性を評価する。

Primary endpoint

治療第12週を起点とした1年無増悪生存割合

Secondary endpoints

2年無増悪生存割合および全生存割合、治療第12週および外科療法前における奏効割合、有害事象発生割合、

0.3 対象

遠隔臓器転移を有する (INSS ステージ 4) 1歳以上の神経芽腫患者。

0.4 治療

寛解導入化学療法として、CPA/VCR/THP/CDDP からなるレジメンを計5コースの投与と、自家造血幹細胞救済を併用したL-PAM/VP-16/CBDCAの大量化学療法のア後に、外科療法及び放射線療法を施行する。

0.5 予定登録数と研究期間

予定登録数 : 16例

登録期間 : 2年。観察期間 : 15か月。総研究期間 : 3年3か月

0.6 問い合わせ先

適格規準、治療変更基準、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

| | |
|-------------------------------------------|----|
| 0. 概要 | 2 |
| 0.1 シェーマ | 2 |
| 0.2 目的 | 2 |
| 0.3 対象 | 2 |
| 0.4 治療 | 2 |
| 0.5 予定登録数と研究期間 | 2 |
| 0.6 問い合わせ先 | 3 |
| 1. 目的 | 10 |
| 2. 背景と試験計画の根拠 | 10 |
| 2.1 対象疾患 | 10 |
| 2.2 対象に対する標準治療 | 11 |
| 2.2.1 寛解導入療法 | 11 |
| 2.2.2 大量化学療法と自家造血幹細胞移植（自家造血幹細胞救援療法） | 14 |
| 2.2.3 外科療法 | 16 |
| 2.2.4 放射線療法 | 18 |
| 2.2.5 後治療 | 18 |
| 2.3 日本における進行神経芽腫に対する臨床研究の概要と治療レジメンの問題点 | 18 |
| 2.4 本試験の治療レジメンと設定根拠 | 20 |
| 2.4.1 遅延局所療法（delayed local therapy）の概念と根拠 | 20 |
| 2.4.2 寛解導入化学療法 | 21 |
| 2.4.3 外科療法 | 22 |
| 2.4.4 放射線療法 | 22 |
| 2.4.5 大量化学療法と自家造血幹細胞移植 | 22 |
| 2.4.6 後治療 | 23 |
| 2.5 試験デザインとエンドポイントの設定根拠 | 23 |
| 2.6 本臨床試験の意義 | 23 |
| 2.7 検討中の次期臨床試験 | 24 |
| 3. 薬剤情報 | 25 |
| 3.1 VINCRISTINE（VCR）： 硫酸ビンクリスチン | 25 |
| 3.2 PIRARUBICIN（THP）： 塩酸ピラルビシン | 25 |
| 3.3 CYCLOPHOSPHAMIDE（CPA）： シクロホスファミド | 26 |
| 3.4 CISPLATIN（CDDP）： シスプラチン | 27 |
| 3.5 MELPHALAN（L-PAM）： メルファラン | 28 |
| 3.6 CARBOPLATIN（CBDCA）： カルボプラチン | 28 |
| 3.7 ETOPOSIDE（VP-16）： エトポシド | 29 |
| 3.8 MESNA： メスナ | 30 |
| 4. 本試験で用いる規準・定義 | 31 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1 神経芽腫の定義 | 31 |
| 4.2 神経芽細胞腫国際病期分類 (INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA STAGING SYSTEM/INSS) | 31 |
| 4.3 効果判定規準 | 33 |
| 4.4 組織学的治療効果判定規準 | 34 |
| 4.4.1 検索および病理標本作製方法 | 34 |
| 4.4.2 組織学的治療効果判定基準 | 34 |
| 5. 患者選択規準 | 35 |
| 5.1 適格規準 | 35 |
| 5.2 除外規準 | 36 |
| 6. 登録・中央病理診断・中央分子生物学的診断・検体送付 | 37 |
| 6.1 登録の手順 | 37 |
| 6.1.1 参加施設登録 | 37 |
| 6.1.2 神経芽腫登録 (分子生物学的診断用検体送付用登録) | 37 |
| 6.1.3 症例登録 | 37 |
| 6.1.4 治療開始 | 37 |
| 6.2 登録に際しての注意事項 | 38 |
| 6.2.1 登録の定義 | 38 |
| 6.2.2 治療の開始について | 38 |
| 6.2.3 登録受付時間 | 38 |
| 6.3 中央病理診断のための検体送付 | 38 |
| 6.3.1 中央病理診断のための検体とその準備 | 38 |
| 6.3.2 中央病理診断のための検体送付時期と方法 (付表5を参照) | 39 |
| 6.4 分子生物学的診断のための検体送付 | 40 |
| 6.4.1 分子生物学的診断のための検体とその準備 | 40 |
| 6.4.2 分子生物学的診断のための検体送付時期と方法 | 40 |
| 7. 治療計画と治療変更規準 | 41 |
| 7.1 プロトコール治療と取り決め | 41 |
| 7.1.1 プロトコール治療の概要 | 41 |
| 7.1.2 体表面積および薬剤投与量の算出方法 | 41 |
| 7.2 寛解導入化学療法 | 42 |
| 7.2.1 05A3療法 | 42 |
| 7.2.2 寛解導入化学療法の開始時期及び延長規定 | 42 |
| 7.2.3 薬剤の投与量・投与方法 | 42 |
| 7.3 末梢血幹細胞または自家骨髄の採取 | 44 |
| 7.3.1 採取時期と末梢血幹細胞動員 | 44 |
| 7.3.2 末梢血幹細胞採取手技と保存 | 44 |
| 7.3.3 骨髄転移例の採取条件 | 44 |
| 7.3.4 末梢血幹細胞採取が不十分な場合の対応 | 44 |

| | |
|-------------------------------|----|
| 7.4 大量化学療法および自家造血幹細胞救援療法 | 44 |
| 7.4.1 MEC療法と造血幹細胞輸注 | 44 |
| 7.4.2 大量化学療法の開始時期 | 45 |
| 7.4.3 大量化学療法：薬剤の投与量・投与方法 | 45 |
| 7.5 外科療法ガイドライン | 46 |
| 7.5.1 生検 | 46 |
| 7.5.2 原発巣の摘出 | 46 |
| 7.5.3 リンパ節の郭清 | 47 |
| 7.6 放射線療法ガイドライン | 47 |
| 7.6.1 適応 | 47 |
| 7.6.2 装置 | 48 |
| 7.6.3 標的体積の定義 | 48 |
| 7.6.4 標的体積に関するプロトコール | 48 |
| 7.6.5 放射線治療のタイミング | 49 |
| 7.6.6 ターゲット線量 | 49 |
| 7.6.7 中断、変更および中止 | 50 |
| 7.6.8 治療技術 | 50 |
| 7.6.9 正常組織の遮蔽 | 50 |
| 7.6.10 線量計算と記載 | 51 |
| 7.6.11 精度保証に関する記載 | 52 |
| 7.6.12 放射線治療終了後2週間以内に提出すべきデータ | 52 |
| 7.7 プロトコール治療中止・完了規準 | 53 |
| 7.7.1 プロトコール治療完了の定義 | 53 |
| 7.7.2 プロトコール治療中止の規準 | 53 |
| 7.8 治療開始規準 | 53 |
| 7.8.1 寛解導入化学療法コース開始規準 | 53 |
| 7.8.2 大量化学療法の開始規準 | 54 |
| 7.8.3 外科療法と放射線療法の開始規準 | 55 |
| 7.9 治療変更規準 | 55 |
| 7.9.1 寛解導入化学療法の変更規準 | 55 |
| 7.9.2 大量化学療法の変更規準 | 58 |
| 7.9.3 放射線療法の変更規準 | 59 |
| 7.10 治療中止規準 | 59 |
| 7.10.1 寛解導入化学療法の中止規準 | 59 |
| 7.10.2 大量化学療法の中止規準 | 59 |
| 7.10.3 放射線療法の中止規準 | 59 |
| 7.11 併用療法・支持療法 | 59 |
| 7.11.1 推奨される併用療法・支持療法 | 59 |
| 7.11.2 許容される併用療法・支持療法 | 60 |
| 7.11.3 許容されない併用療法・支持療法 | 60 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| 7.12 後治療 | 61 |
| 7.13 治療に関する相談 | 62 |
| 8. 予期される有害反応 | 63 |
| 8.1 有害事象/有害反応の評価 | 63 |
| 8.2 予期される有害反応 | 63 |
| 8.2.1 化学療法により予期される薬物有害反応 | 63 |
| 8.2.2 外科的切除術により予期される有害反応/手術合併症 | 63 |
| 8.2.3 放射線照射により予期される急性期有害反応 | 63 |
| 8.2.4 大量化学療法により予期される急性期有害反応 | 63 |
| 9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール | 64 |
| 9.1 登録前評価項目 | 64 |
| 9.1.1 登録前14日以内（登録日と同一曜日まで）の検査を許容する項目 | 64 |
| 9.1.2 登録前7日以内（登録日と同一曜日まで）の検査を許容する項目 | 64 |
| 9.2 治療期間中の検査と評価項目 | 65 |
| 9.2.1 プロトコール治療中、週1回以上評価する安全性評価項目 | 65 |
| 9.2.2 寛解導入化学療法コースごとに評価する安全性評価項目 | 65 |
| 9.2.3 大量化学療法の前に評価する安全性評価項目 | 65 |
| 9.2.4 外科療法前に評価する安全性評価項目 | 65 |
| 9.2.5 外科療法後に評価する安全性評価項目 | 66 |
| 9.2.6 放射線療法後に評価する安全性評価項目 | 66 |
| 9.2.7 プロトコール治療中の有効性評価項目 | 66 |
| 9.3 治療終了後の検査と評価項目 | 66 |
| 9.3.1 治療終了後の安全性評価項目 | 66 |
| 9.3.2 治療終了後の有効性評価項目（必須） | 67 |
| 9.4 スタディカレンダー | 68 |
| 10. データ収集 | 69 |
| 10.1 記録用紙の種類と提出期限 | 69 |
| 10.2 記録用紙の送付方法 | 69 |
| 11. 有害事象の報告 | 71 |
| 11.1 報告義務のある有害事象 | 71 |
| 11.1.1 急送報告義務のある有害事象 | 71 |
| 11.1.2 通常報告義務のある有害事象 | 71 |
| 11.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順 | 71 |
| 11.2.1 急送報告 | 71 |
| 11.2.2 通常報告 | 72 |
| 11.3 研究代表者/研究事務局の責務 | 72 |
| 11.3.1 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断 | 72 |
| 11.3.2 効果・安全性評価委員会への報告 | 72 |

| | |
|-------------------------------------------------------------|----|
| 11.3.3 定期モニタリングにおける有害事象の検討 | 73 |
| 11.4 効果・安全性評価委員会での検討 | 73 |
| 12. 効果判定とエンドポイントの定義 | 74 |
| 12.1 効果判定 | 74 |
| 12.1.1 International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) | 74 |
| 12.1.2 効果判定の時期 | 74 |
| 12.1.3 腫瘍縮小効果判定のための検査 | 74 |
| 12.2 解析対象集団の定義 | 75 |
| 12.2.1 全登録例 | 75 |
| 12.2.2 全適格例 | 76 |
| 12.2.3 全治療例 | 76 |
| 12.3 エンドポイントの定義 | 76 |
| 12.3.1 2年全生存割合 | 76 |
| 12.3.2 2年無増悪生存割合 | 76 |
| 12.3.3 治療後第12週を起点とした1年無増悪生存割合 | 77 |
| 12.3.3 奏効割合 | 77 |
| 12.3.4 有害事象（有害反応）発生割合 | 77 |
| 13. 統計学的事項 | 78 |
| 13.1 主たる解析と判断規準 | 78 |
| 13.2 予定登録数・登録期間・追跡期間 | 78 |
| 13.3 中間解析と試験の早期中止 | 78 |
| 13.3.1 有効性の中間解析について | 78 |
| 13.3.2 安全性の中間解析の目的と時期 | 78 |
| 13.3.3 安全性の中間解析の方法 | 78 |
| 13.3.4 中間解析の報告と審査 | 79 |
| 13.4 SECONDARY ENDPOINTS の解析 | 79 |
| 13.4.1 安全性の secondary endpoints の解析 | 79 |
| 13.4.2 有効性の secondary endpoints の解析 | 80 |
| 13.4.3 その他の secondary endpoints の解析 | 80 |
| 13.5 最終解析 | 80 |
| 14. 倫理的事項 | 81 |
| 14.1 患者の保護 | 81 |
| 14.2 インフォームドコンセント | 81 |
| 14.2.1 患者および代諾者への説明 | 81 |
| 14.2.2 同意 | 82 |

| | |
|-------------------------------|------------------------|
| 14.3 プライバシーの保護と患者識別 | 82 |
| 14.4 プロトコールの遵守 | 82 |
| 14.5 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認 | 82 |
| 14.5.1 試験参加開始時の承認 | 82 |
| 14.5.2 IRB 承認の年次更新 | 82 |
| 14.6 プロトコールの内容変更について | 82 |
| 14.6.1 プロトコールの内容変更の区分 | 82 |
| 14.6.2 プロトコール改正/改訂時の施設 IRB 承認 | 83 |
| 14.7 健康被害補償 | 83 |
| 15. モニタリングと監査 | 84 |
| 15.1 定期モニタリングおよび監査 | 84 |
| 15.1.1 モニタリングの項目 | 84 |
| 15.1.2 プロトコール逸脱・違反 | 84 |
| 15.2 施設訪問監査 | 85 |
| 15.3 記録の保存 | 85 |
| 16. 特記事項 | 86 |
| 16.1 病理診断の中央判定（中央病理診断） | 86 |
| 16.2 附随研究 | 86 |
| 16.3 適応外医薬品の取り扱いについて | 86 |
| 17. 研究組織 | 87 |
| 17.1 班研究グループ | 87 |
| 17.2 グループ代表者 | 87 |
| 17.3 本臨床試験の研究代表者と研究事務局 | 87 |
| 17.4 放射線療法研究事務局 | 88 |
| 17.5 外科療法研究事務局 | 88 |
| 17.6 中央病理診断事務局 | 88 |
| 17.7 中央病理診断委員 | 88 |
| 17.8 分子生物学的診断事務局 | 89 |
| 17.9 参加施設 | 89 |
| 17.10 効果・安全性評価委員会 | 89 |
| 17.11 データセンター | 89 |
| 17.12 プロトコール作成 | 90 |
| 18. 研究結果の解析と公表 | 91 |
| 19. 文献 | 92 |
| 20. 付表 | エラー! ブックマークが定義されていません。 |

1. 目的

遠隔臓器転移を有する（INSS ステージ 4）1 歳以上の神経芽腫患者に対して、寛解導入化学療法及び自家造血幹細胞救援療法を併用した骨髄破壊的大量化学療法を先行させ、局所療法としての外科療法及び放射線療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療（遅延局所療法〔delayed local therapy〕と呼ぶ）の安全性と有効性を評価する。

(1) Primary endpoint：治療第 12 週を起点とした 1 年無増悪生存割合

(2) Secondary endpoints：2 年無増悪生存割合および全生存割合、治療第 12 週および外科療法前における奏効割合、有害事象発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1 対象疾患

神経芽腫は小児悪性固形腫瘍の中で脳腫瘍について多く発生し、年齢、病期、発生部位、病理学的特徴、遺伝子異常の増幅の有無などにより著しく予後が異なるサブタイプを包含する。進行神経芽腫の予後は近年の化学療法、骨髄破壊的大量化学療法＋造血幹細胞救援療法及び支持療法の進歩により改善がみられるようになったが、いまだに世界的にも 3 年無増悪生存割合は 20～40%台に過ぎず、現在でも治療法開発段階の疾患である¹⁾。

神経芽腫は 1900 年頃から存在が知られ、Pipper は 1901 年に肝と腎上部にみられた先天性肉腫を報告し²⁾、Hutchinson は 1907 年に頭蓋骨に転移を認めた腎上部の肉腫の症例報告を行っている³⁾。当時は sympathogonioma あるいは Sympathicoblastoma などと呼ばれていたが、1910 年に Wright が初めて neuroblastoma という用語を使用し⁴⁾以後この名称が広く使われるようになった。

神経芽腫は胎生期の神経堤（neural crest）を起源とする神経芽細胞が成熟分化せずに腫瘍化したものと考えられている^{1,5)}。Beckwith ら⁶⁾は解剖を行った新生児約 200 例に 1 例の割合で副腎に病理学的に神経芽腫と区別できない小結節がみられたと報告し、この頻度は臨床上の神経芽腫患者の頻度の約 40 倍以上であることから、胎生期には多数の in situ neuroblastoma が存在し、その大多数が自然に成熟または消退し、残りのごく一部が神経芽腫になるものと推定している。

神経芽腫の発生は 1 歳以下のピークと 3～4 歳のピークの二峰が存在し、1 歳以上の多くは予後不良例と考えられている。この年齢分布は日本だけでなくアメリカ、オランダ、デンマークなどの報告でも同様に認められ、神経芽腫の持つ特徴の一つであると考えられる⁷⁾。

神経芽腫は、脳腫瘍を除く 0 歳から 15 歳までの小児固形腫瘍の 7～10%を占めるとされており、アメリカでは 7,000 人出生に対し 1 人の割合で発生し、年間約 600～650 人の発生すなわち 10.4 人/100 万人/年の頻度とされる^{1,8)}。日本の小児がん登録事業は整備中であり、神経芽腫の正確な発生頻度は把握されていない。平成 14 年度（財）がんの子供を守る会小児がん全国登録委員会の小児悪性新生物・全国登録委員会報告事業には 189 人⁹⁾、平成 12 年度小児慢性特定疾患治療研究事業の登録では 431 人の新規診断例が登録されている¹⁰⁾。これらは神経芽腫マスキング事業によって無症候性に発見される神経芽腫症例を含むため、進行神経芽腫のみの発生頻度は不明である。仮に米国と同頻度で神経芽腫が発生すると仮定し、米国と日本との人口比と出生率比から計算すると、日本における神経芽腫の頻度は年間 180～200 人で、そのうち進行神経芽腫は 60～70 人と予想される。

進行神経芽腫を対象とした厚生省がん研究助成金による班研究への登録数は、土田班当時の1995年～1998年の4年間にステージIIIとIVの進行例は93人で年平均にすると23人であり、金子班の1998年から2003年までの期間では年平均30人であり、ステージ4の症例はこの8～9割を占め¹¹⁾、日本で発生する進行神経芽腫の半数～1/3が厚生省がん研究助成金班研究に登録されていると推測できる。

神経芽腫の好発部位は副腎が65%で最も多く、その他は頸部、後縦隔、後腹膜、骨盤腔などの交感神経節である。左右差は3:2の割合で左に多い^{1,5)}。症状は腹部膨満、顔面蒼白、貧血、食欲不振などが病期の進んだ症例にみられることがあり、また遠隔転移の症状として眼球突出、眼瞼出血、跛行、骨痛などが認められることがあるが、発熱のみや偶然に腹部腫瘤を触知されるまで無症状であることも多い。特殊な症状として、Horner症候群やopsomyoclonusあるいは脊椎管内への腫瘍進展による神経麻痺などがみられる。腫瘍は交感神経起源のため腫瘍自体からカテコラミンが産生されることが多く、そのため異常な発汗や高血圧がみられることがある^{1,5)}。

主な再発形式は骨あるいは骨髄再発であり、骨髄破壊的大量化学療法+自家造血幹細胞救援療法施行直後から2年以内にほとんどの再発がみられ、その後も少数ながら4～5年にわたり再発例がみられる¹⁾。原発巣局所に対する外科及び放射線療法が進歩してきた現在では、以前よりも原発巣局所からの再発率は減少している¹⁾。

神経芽腫は腫瘍の発生部位・発症年齢・進展度などにより経過や治療反応性も多彩である。従来から各種予後因子等を基に日米欧それぞれにリスク分類が行われ、それぞれのリスクに基づいた治療戦略が開発されてきた。1990年代に入り国際標準化の必要性からstage分類、病理分類に関してそれぞれInternational Neuroblastoma Staging System (INSS, 1987, 1991の国際会議で決定)^{12,13)}、International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC)^{14,15)}の国際的合意が成立した。本邦でも1998年以降の厚生省がん研究助成金 金子班研究ではこれを採用している。現時点で日米欧いずれにおいてもINSS stage及びINPCに基づく組織所見、MYCN増幅の有無、DNA indexといくつかの因子をもとにリスク分類がなされている。この他にも予後因子として染色体異常、trk-Aの発現、組織型など重要なものがあり、translational researchを利用した新たな分類の開発が望まれている¹⁾。

2.2 対象に対する標準治療

1980年代から日米欧で進行神経芽腫に対する臨床研究が進められてきているが、それぞれの臨床研究で異なる化学療法の治療計画である。またそれらにより達成されている治療成績も、現在でも未だに3～5年無増悪生存割合が20～40%台であり、いわゆる標準治療法は確立されていない。現在日米欧で一般的に行われている進行神経芽腫の治療戦略では、初発時には原発巣が全摘出できる症例がほとんどないこと、および骨・骨髄転移例が多く速やかな全身化学療法の開始が必要であることから、初回手術は診断目的の生検に留められ、寛解導入療法としての化学療法(Neoadjuvant)を数コース行った後、局所療法として外科切除術および局所放射線療法を組み合わせた治療を行い、その後強化した化学療法かあるいは骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法(Adjuvant)を行うものが多い。すなわち多剤併用寛解導入化学療法→二次的的外科切除術(→放射線療法)→多剤併用強化化学療法→地固め療法としての骨髄破壊的大量化学療法±全身放射線療法を用いた造血細胞救援療法という治療骨格である^{1,16,17)}。

2.2.1 寛解導入療法

1960年代から進められてきた治療不応性の神経芽腫に対する単剤の第II相試験により、

cyclophosphamide¹⁸⁻²²⁾、doxorubicin 等の anthracyclin 系薬剤²³⁻²⁷⁾、vincristine²⁸⁻³⁰⁾、cisplatin³¹⁻³³⁾、topoisomerase II 阻害剤^{34, 35)}等が 34~43%の奏効率を示す事が報告され、これらが後の多剤併用化学療法に用いられるようになった。また、1990 年代に行われた新規発症患者を対象とした第 II 相ウインドウ試験において、ifosfamide が 44~45%^{36, 37)}、carboplatin が 54%³⁷⁾の奏効率を示す事も報告された。複数の併用療法の臨床試験結果から、それぞれの薬剤の特長についてまとめると以下のものである。

- ① vincristine と cyclophosphamide: 1960 年代において利用可能な薬剤として存在したこの 2 剤を組み合わせた James 療法³⁸⁾は、現在でも低リスク神経芽腫に対して日常診療で用いられており、神経芽腫治療における基本骨格であると見なされている。
- ② アントラサイクリン系薬剤: 1970 年代に daunorubicin が試験されたが、その後、doxorubicin がより効果的であることが示され²³⁻²⁷⁾、1970 年代後半に vincristine、cyclophosphamide との併用療法が行われるようになった。nitrogen mustard、vincristine、doxorubicin、dacarbazine との 4 剤併用レジメンにて 75%の奏効率が報告されている³⁹⁾。
- ③ トポイソメラーゼ II 阻害剤と cisplatin: POG-8104 では、cyclophosphamide、doxorubicin 併用療法と teniposide+cisplatin 併用療法のランダム化比較試験が行われ、奏効率は 59% 対 64%、手術後の完全寛解率は 13%対 22%といずれも teniposide+cisplatin 併用療法で良好な傾向であった⁴⁰⁾。また、後方視的研究において、手術不能の限局性腫瘍に teniposide+cisplatin を併用した化学療法を行った群の生存率 93%に対して、それ以外の治療を行った群の生存率は 43% (p=0.02) であり、この 2 剤の重要性が示された⁴¹⁾。

上記の知見より、神経芽腫に対する寛解導入療法としては、cisplatin、トポイソメラーゼ II 阻害剤、アントラサイクリン系薬剤、vincristine、cyclophosphamide のうちから 3~5 種類の薬剤を選択し組み合わせた多剤併用療法が一般的に行われている。治療回数は間に外科手術や放射線治療を挟む形で 5~7 回程度行われる計画が多い^{1, 16, 17)}。例えば、アメリカの Children's Cancer Group (CCG)-3881 研究では cisplatin 60mg/m²、doxorubicin 30mg/m²、etoposide 100mg/m² × 2、cyclophosphamide 900mg/m² × 2 の組み合わせによる多剤併用化学療法を行い⁴²⁾、CCG-3891 研究では ifosfamide 2.5g/m² (day0-3)、cisplatin 60mg/m² (day0)、doxorubicin 30mg/m² (day2)、etoposide 100mg/m² (day2-5)、cyclophosphamide 1,000mg/m² (day3, 4) の組み合わせによる寛解導入療法を 28 日ごとに 5 サイクルを行う方法である⁴³⁾。後述するように日本では厚生省がん研究助成金による班研究として進行神経芽腫に対する研究が行われており、1985 年からの澤口重徳班研究 (JANB-85 研究) の寛解導入療法である A1 治療には cyclophosphamide 1,200mg/m²、vincristine 1.5mg/m²、pirarubicin 40mg/m²、cisplatin 90mg/m²の組み合わせによる寛解導入化学療法を 28 日ごとに 6 サイクル行う方法である^{16, 17, 44, 45)}。その他の代表的な化学療法を下表 2-1 に示した。このように寛解導入療法は多彩である。

CR、VGPR、PR を寛解と定義した場合の寛解導入率は、アメリカの Pediatric Oncology Group (POG)、CCG などの研究では 59~93%^{37, 40, 42, 43)}であり、ヨーロッパの共同研究 European Neuroblastoma Study Group (ENSG)では 68~96%⁴⁶⁾であり、日本では澤口重徳班研究 (JANB-85 研究)で 93%、1991 年からの土田嘉昭班研究 (JANB-91 研究)で 92%といずれも良好な寛解導入率である^{16, 17, 45)}。具体的な薬剤の組み合わせと寛解導入率の関係は表 2-1 のようである。

表 2-1 寛解導入レジメンと寛解導入率

| 研究名称 | 研究期間 | N | 寛解導入療法レジメン | | | 寛解導入率 | 文献 | |
|------------|-----------|-----|------------|------------|---------------------------------|-------------|-----|----|
| POG-8104-A | 1981-1984 | 70 | day1-7 | CPA | 150mg/m ² /d (p. o.) | 21 日毎 x5 回 | 59% | 40 |
| | | | day8 | DXR | 35mg/m ² | | | |
| POG-8104-B | 1981-1984 | 64 | day1 | CDDP | 90mg/m ² | 21 日毎 x5 回 | 64% | 40 |
| | | | day3 | teniposide | 100mg/m ² | | | |
| CGG321P2 | 1985-1989 | 207 | day1 | CDDP | 60mg/m ² | 8 日毎 x5-7 回 | 76% | 42 |
| | | | day3 | DXR | 30mg/m ² | | | |
| | | | day3, 6 | VP-16 | 100mg/m ² | | | |
| | | | day4, 5 | CPA | 900mg/m ² | | | |
| POG-8742-1 | 1987-1991 | 111 | day1-5 | CDDP | 40mg/m ² | 42 日毎 x5 回 | 77% | 37 |
| | | | day2-4 | VP-16 | 100mg/m ² | | | |
| | | | day22-28 | CPA | 150mg/m ² /d (p. o.) | | | |
| | | | day29 | DXR | 35mg/m ² | | | |
| POG-8742-2 | 1987-1991 | 115 | day1 | CDDP | 90mg/m ² | 21 日毎 x5 回 | 93% | 37 |
| | | | day2 | VP-16 | 100mg/m ² | | | |
| | | | day3-10 | CPA | 150mg/m ² /d (p. o.) | | | |
| | | | day11 | DXR | 35mg/m ² | | | |
| CGG-3891 | 1991-1996 | 539 | day1 | CDDP | 60mg/m ² | 28 日毎 x5 回 | 78% | 43 |
| | | | day3 | DXR | 30mg/m ² | | | |
| | | | day3, 6 | VP-16 | 100mg/m ² | | | |
| | | | day4, 5 | CPA | 900mg/m ² | | | |
| JANB-85-A1 | 1985-1990 | 301 | day1 | VCR | 1.5mg/m ² | 28 日毎 x6 回 | 93% | 17 |
| | | | day1 | CPA | 1200mg/m ² | | | |
| | | | day3 | THP-ADR | 40mg/m ² | | | |
| | | | day5 | CDDP | 90mg/m ² | | | |

CGG: Children's Cancer Group, JANB: 神経芽腫に対する厚生省がん研究助成金班研究, POG: Pediatric Oncology Group.

表 2-1 に示される通り、寛解導入療法に用いられる各薬剤の用量設定には、各研究グループ間で幅があるものの、1985 年以降の研究のみを比較してみれば奏効率に大きな差はない。それぞれの薬剤量は、臨床試験の世代が進む毎に増加傾向にあり、我が国のレジメン開発も同様に用量強度の強化の傾向で進んできた。以下の①～③に用量設定に関する重要な所見をまとめる。

① 英国 ESNG の後方視的研究⁴⁶⁾およびドイツの後方視的研究⁴⁷⁾により、薬剤の総投与量と奏効率に相関がある事が示された。

② POG-8742 研究によって高用量 cisplatin 90mg/m²を用いた群で良好な奏効率 (77%対 68%)を示し、cisplatin の用量設定が有効性に関係する事が報告された³⁶⁾。

③ 高用量 cisplatin 90mg/m²を採用した日本の 85 年研究 (JANB85) で、93%の奏効率と、5 年全生存率 76.9%(stage3)および 34.4%(stage4)という良好な治療成績が報告された^{17, 44, 48)}。

この治療開発過程で、cisplatin の増量に伴う腎障害や cyclophosphamide 増量に伴う血球減少の遷延と感染症の発生が増加の傾向にある⁴⁹⁾。これらのデータを基に、有効性と安全性のバランスの

とれた用量設定が模索されているのが現状である（表 2-2）。

表2-2 各国で使用されているレジメンにおける各薬剤の用量強度（計画日数100日当たり）

| | CCG-3891 ⁴³⁾ | CCG-A3973 ⁵⁴⁾ | German97 ^{*47)} | LMCE3 ⁵⁰⁾ | JANB85A1 ¹⁷⁾ | JANB98A3 |
|------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------|----------|
| CDDP | 194 | 301 | 286 | 476 | 321 | 446 |
| CPA | 6,493 | 12,632 | - | 3,571 | 4,286 | 8,571 |
| DXR/ THP** | 97 | 225 | 143 | 143 | 143 | 143 |
| VP-16 | 649 | 902 | 952 | 1,190 | - | - |
| VCR | - | - | - | - | 5.4 | 5.4 |
| 奏効率 | 78% | NA | NA | NA | 92% | NA |

*表に記した薬剤以外に、DTIC、イホスファミド、ビンデシンを使用している。**THPはJANBのみで使用
 薬剤用量の単位はいずれもmg/m²/100日 JANB：神経芽腫に対する厚生省がん研究助成金班研究

2.2.2 大量化学療法と自家造血幹細胞移植（自家造血幹細胞救援療法）

進行神経芽腫に対する骨髄破壊的大量化学療法の有効性は、近年行われた CCG による 2 つの臨床研究により明らかになった。1996 年の Stram らによる CCG321-P2 研究と CCG321-P3 研究の報告⁴²⁾では、13 コースの通常化学療法群の 4 年 Event Free Survival (EFS) が 19%であったのに対し、骨髄破壊的大量化学療法群では 40%で有意 (p=0.019) に優れていた。また、1999 年の Matthey らによる CCG-3891 研究の報告⁴³⁾では、大量化学療法群と通常量より強化した非骨髄破壊的化学療法群の比較による第 III 相無作為割付比較試験の結果、非骨髄破壊的化学療法群の 3 年 EFS が 22±4%であったのに対し、骨髄破壊的大量化学療法群では 34±4%で有意 (p=0.034) に優れていた。これらの結果より、地固め療法では造血幹細胞移植を併用した骨髄破壊的大量化学療法が通常化学療法の繰り返しより有意に有効であることが明らかとなった。これを受けて現在欧米日で行われている後続の臨床研究では、骨髄破壊的大量化学療法が地固め療法として採用されている。

表 2-3 大量化学療法の有効性に関するデータ

| 研究名称 | 研究期間 | N(通常/大量) | 大量化学療法レジメン | EFS | 文献 |
|-------------|-----------|----------|--------------------------|---------------------|----|
| CCG321-P2/3 | 1985-1994 | 74/67 | VAMP+TBI/PEM+TBI/CEM+TBI | 19%/40%(4年) P=0.019 | 24 |
| CCG3891 | 1991-1996 | 190/189 | CEM +TBI | 22%/34%(3年) P=0.034 | 25 |

VAMP：VM26, DXR, Melphalan, CDDP. PEM：CDDP, Etoposide, Melphalan. CEM：CBDCA, Etoposide, Melphalan

神経芽腫が放射線に高い感受性を持つことは一般的に受け入れられている¹⁾。そのため、全身的な微小転移巣特に骨・骨髄転移の根絶を期待して、1980 年代以降、進行神経芽腫に対して全身放射線照射 (TBI) を併用した骨髄破壊的大量化学療法による自家造血幹細胞救援療法の臨床研究が次々と行われた^{42, 43, 51)}。これらの臨床研究の結果、TBI を併用した大量化学療法レジメンの有効性が示唆されたものの、TBI による急性毒性に加えて、成長障害、内分泌障害、白内障、二次がんなどの晩期毒性の頻度は決して低くなく^{43, 52)}、大きな問題であることが明らかとなってきた。短期的な毒性としては、Matthey らの報告で TBI 群では Grade3 または 4 の腎障害は 18%、間質性肺炎が 10%、VOD が 9%にみられている^{43, 52)}。成長障害も顕著であり、平均 3 歳時に TBI レジメンで造血幹細胞移植を受けた 16 例では 5 年後の身長が -2.0SD と報告されている⁵²⁾。

このような毒性データから、近年は、non-TBI レジメンによる骨髄破壊的大量化学療法+自家造血幹細胞救援療法を採用した治療開発が進行している。治療開発の手法上は、TBI と non-TBI による無作為割付第 III 相臨床試験を行い、治療の優越性を決定する事が最良の方法であると考えられるが、実際は上記の毒性データと以下のような non-TBI レジメンのデータを加味し、比較試験を行うことなく、患者の生活の質 (Quality of Life; QOL) を重視した non-TBI レジメンが試される傾向となっている (表 2-4)。

CCG91-LA6 研究 (第 I 相臨床試験) では、CCG321-P3 研究で用いられた CEM +TBI とほぼ同じ大量化学療法レジメンを用いた non-TBI レジメンを採用し、1999 年の SIOP の場で、3 年 EFS を 62% と推定し報告している⁵³⁾。また Children' s Oncology Group (COG) A3973 研究では non-TBI レジメンの CEM レジメンが採用され、2003 年 11 月に東京で行われた第 19 回日本小児がん学会総会の招待講演で、Seeger により 3 年 EFS 推定値は 49% と報告された⁵⁴⁾。また 2003 年の SIOP で発表されたドイツの GPOH グループによる大量化学療法群と通常化学療法群の比較による第 III 相臨床試験でも、大量化学療法群として non-TBI レジメンの CEM が採用され、その 3 年 EFS 推定値は 43% と報告された⁵⁵⁾。これらの臨床研究による non-TBI レジメンによる大量化学療法群の成績は、TBI レジメンである CCG3891 研究⁴³⁾ の大量化学療法群の 3 年 EFS 34±4% と同等かそれ以上と評価されている。

アメリカ National Cancer Institute (NCI) の Web ホームページ上でみられる現在進行中の臨床試験では、もはや TBI レジメンは採用されておらず、欧米の現状では non-TBI レジメンの開発が基本的な方針であると考えられる。

表 2-4 non-TBI 大量化学療法レジメンを用いた自家造血幹細胞移植の治療成績

| 研究名称 | 報告年 | 大量化学療法レジメン | EFS | 文献 |
|-----------|------|------------|-----------|----|
| CCG91-LA6 | 1999 | CEM | 62% (3 年) | 53 |
| COGA3973 | 2003 | CEM | 49% (3 年) | 54 |
| GPOH | 2003 | CEM | 43% (3 年) | 55 |

CCG: Children' s Cancer Group, COG: Children' s Oncology Group, GPOH: German Pediatric Oncology

骨髄破壊的大量化学療法レジメンとして日米欧でこれまでに最も多く使用されてきたのは Melphalan + Etoposide + Carboplatin の組み合わせによる MEC (HiMEC) レジメン (あるいはアメリカでは CEM レジメンと呼ばれる) である (表 2-4)。この他に検討されているのは Cisplatin + Melphalan + Etoposide や Busulfan + Melphalan、Thiotepa + Melphalan、Melphalan + Etoposide + Carboplatin + Doxorubicin などである¹⁾。日本では金子班研究以来 MEC が繁用されている^{16,17)} が、施設によってはそれ以外のレジメンも採用されており、統一されてはいない。また、同じ MEC (CEM) の組み合わせでも、non-TBI レジメンを採用している COG-A3973 研究⁵⁴⁾ や GPOH 研究⁵⁵⁾ ではそれまでの TBI 併用レジメンに比較して、治療強度を保つ目的で etoposide の増量が行われており、これまでに日本で常用されていた JANB-91 研究や PBSCT 研究会における MEC レジメンの etoposide 使用量よりも多くなっている (表 2-5)。

表 2-5 MEC (GEM) レジメンにおける各薬剤の用量比較

| | 金子班 | PBSCT 研究会 | CCG 3891 | COG A3973 | GPOH (S10P) |
|-------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Melphalan | 200 mg/m ² 2days | 180 mg/m ² 2days | 210 mg/m ² 2days | 210 mg/m ² 3days | 180 mg/m ² |
| Etoposide | 500 mg/m ² 5days | 800 mg/m ² 4days | 640 mg/m ² 4days | 1352 mg/m ² 4days | 1200 mg/m ² |
| Carboplatin | 1,500 mg/m ² 5days | 1,600 mg/m ² 4days | 1,000 mg/m ² 4days | 1,700 mg/m ² 4days | 1,500 mg/m ² |

2.2.3 外科療法

外科療法に関しては、寛解導入療法期間におけるその施行時期と、腫瘍の切除度合という二つの最適化が問題となっている。

外科療法の施行時期については、有効な化学療法が開発される前は、診断後速やかに手術が行われていたが、現在ではいわゆる delayed primary surgery と呼ばれる方法が一般的である。すなわち、診断時の進行神経芽腫は広範な全身転移を有すること、非常に出血しやすいこと、主要な血管を広範に取り巻き切除がきわめて困難なことから、診断時に完全摘出を行うことは避け、診断のための生検に止めるべきであるという点については意見が一致している。しかし、その後のどの時期に局所療法としての外科療法を行うべきかについての結論は、いまだに議論の多い点であり、標準的な方法が定まっていない。現在報告されている方法は、3~5 コースの寛解導入化学療法施行後に原発巣全摘出術を行うというように幅がある。これは、外科療法も寛解導入化学療法の一部として、それぞれの臨床研究のデザインの中で外科療法の時期が決定されているためである。

もう一つの問題点である腫瘍の切除度合は、生命予後の改善及び局所再発を防ぐために gross total resection (GTR) /complete resection が必要であるのか、それとも外科手技による周囲臓器の侵襲を少なくし、治療の早期継続を目指し、正常臓器の障害を少なくして後障害をなくすため、血管周囲の少量の遺残腫瘍は許容してもよい (partial resection;PR) かという点である。これについても種々の報告がなされており、上記合併症の問題とのバランスから、意見は一致していない。GTR 群の方が生存率が優れているとするのは、Hasse による CCSG からの報告⁵⁶⁾、La Quaglia による Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) からの報告⁵⁷⁾があり、また我が国では Tsuchida による JANB-85 研究からの報告⁵⁸⁾、Kuroda による国立成育医療センターからの報告⁵⁹⁾がある (表 2-6)。

表 2-6 外科療法として完全切除・準完全切除を支持するデータ (後向き研究)

| 研究グループ/報告者 | 研究期間 | 結果 | 文献 |
|------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| CCSG/Haase | 1991 年報告 | GTR の 23/39 が DFS (median20 月)、PR の 6/23 が DFS で有意差有 P=0.0011 | 56 |
| MSKCC/La Quaglia | 1972-1992 | GTR は有意に (P=.03) 局所コントロールと生存率が優れている | 57 |
| JANB-85/Tsuchida | 1985-1990 | III で 17/19 が GTR で、4 年生存率は 70%。 IV で 81/102 が GTR で P<.05 で有意に PR より生存率が高い | 58 |
| NCCHD/Kuroda | 1985-2001 | GTR 29 例の DFS は 51.7%(平均 6.9 年)、肉眼的残存 4 例は死亡 | 59 |

CCSG: Children's Cancer Study Group, DFS: Disease-free survival, GTR: Gross total resection,

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, JANB: 厚生労働省進行神経芽腫班研究, NCCHD: 国立成育医療センター,

一方 GTR でも PR でも生存率に差を認めないとする報告も見られ、1983 年 Sitarz (CCSG)⁶⁰⁾、1993 年 Losty (Ireland)⁶¹⁾、1994 年 Kiely (England)⁶²⁾らの報告がみられる。我が国でも 1997 年に Kaneko⁶³⁾が、筑波大学での経験を報告し、1985 年以降の 14 人の進行性神経芽腫の外科切除と生存率について検討した結果、術前術後の化学療法と術中放射線照射を組み合わせた治療強度を強化した治療を行うことにより GTR は必要ないと結論している (表 2-7)。

表 2-7 外科療法として完全切除・準完全切除を支持しないデータ (後向き研究)

| 研究グループ/報告者 | 研究期間 | 結果 | 文献 |
|---------------------|-----------|-------------------------------------------------|----|
| Ireland/Losty | 1979-1989 | GTR 群の生存は median 19 か月、PR 群は median 8 か月で延命効果のみ | 61 |
| England/Kiely | 1985-1994 | 切除割合に係わらず、stage III の 2/3、IV の 1/3 が生存 | 62 |
| Tsukuba Univ/Kaneko | 1985-1996 | 8/14 は PR で、5 年 DFS は 43%、局所再発は 2 例 | 63 |

DFS: Disease-free survival, GTR: Gross total resection, PR: Partial resection.

前向き研究の報告としては、2003 年に Haas-Kogan が、CCG-3891 研究の結果を、外科および放射線照射による局所療法の点から検討して再報告している。これによると、自家造血幹細胞移植 (ABMT) 群と維持化学療法群、それぞれで GTR 群と PR 群を比較しても、局所体外放射線照射の有無では差が出るが、原発巣に対する外科切除の程度が GTR であるか PR であるかについては、生存率に差が認められていない (表 2-8)⁶⁴⁾。また、2002 年に Spain の Castel による報告では、GTR 群と種々の PR 群との比較では 5 年生存率に差が認められていない (表 2-9)⁶⁵⁾。

表 2-8 CCG-3891 研究における外科療法の切除割合と生存割合

| 研究名称 | 研究期間 | | 切除割合 | N | EFS (5 年) | | 文献 |
|---------|-----------|---------|------|-----|-------------|-------------|----|
| | | | | | 体外放射線照射 (-) | 体外放射線照射 (+) | |
| CCG3891 | 1991-1996 | ABMT 群 | GTR | 82 | 37±8% | 50±18% | 64 |
| | | | PR | 25 | 36±21% | 49±16% | |
| | | 維持化学療法群 | GTR | 134 | 24±5% | 36±9% | |
| | | | PR | 64 | 26±13% | 28±8% | |

ABMT: Autologous Bone Marrow Transplantation, EFS: Event-free survival, GTR: Gross total resection, PR: Partial resection.

表 2-9 スペインの前向き研究における外科療法の切除割合と局所再発率

| 研究名称 | 研究期間 | stage | 切除割合 | N | 局所再発率 | EFS (5 年) | 文献 |
|------------------|-----------|-------|-----------|----|-------|-----------|----|
| Spain/ Castel | 1992-1999 | IV | 全症例 | 70 | 17% | 32% | 65 |
| | | | GTR | 35 | 14% | 33% | |
| | | | >90% PR | 20 | 20% | 44% | |
| | | | 50-90% PR | 7 | 28% | 31% | |
| | | | <50% PR | 3 | 33% | 25% | |
| | | | biopsy | 5 | - | 0% | |

EFS: Event-free survival, GTR: Gross total resection, PR: Partial resection.

結論として、寛解導入化学療法強化、骨髄破壊的大量化学療法強化及び局所放射線療法の徹底、13cis-RA療法などによる集学的な治療が強化されたために、手術時の遺残腫瘍量は多くの症例できわめて少なく、外科療法が生存率に寄与する割合が減少していると考えられ、この状況下で放射線療法と組み合わせて周囲臓器の侵襲を最小限にするような手術手技を選択することは、十分に根拠があると考えられる。

2.2.4 放射線療法

本試験の対象となる進行神経芽腫に対しては、腫瘍巣に対する術後照射と骨転移部への放射線治療15~30 Gyを局所療法として採用することにより局所制御率が高まった¹⁾。

1980年代、大量化学療法を用いない旧来の治療法では、POG staging system C (1歳以上の予後不良群)の化学療法後の手術とその3週間以内の術後照射(1歳以上2歳までは24Gy/3週間、2歳以上は30Gy/3~4週間)を行うことにより、術後照射を行わない群より明らかに予後が改善した⁶⁶⁾。

1990年代になり、大量化学療法を用いるようになると、術後残存腫瘍および骨転移部へ10Gy/5分割照射を行い、その後の骨髄移植を前提としたTBI(12Gy/6分割)を行うことにより予後がさらに改善された⁶⁷⁾。初診時の腫瘍巣を術後照射野とする術後照射20Gy以上では局所再発率が10%であった⁶⁸⁾。また、術後照射10Gyのみでは局所再発率が52%と高く、TBIを10Gy加えることにより局所再発率が22%と下がることも明らかとなった⁶⁴⁾。

「2.2.2 大量化学療法と自家造血幹細胞移植」に述べたように、最近ではTBIを用いない大量化学療法が選択される傾向にあるが、大量化学療法への影響を避けるため、放射線治療は末梢血幹細胞移植療法後に行われることが多い。アメリカのCOG研究では、照射野として化学療法により縮小した腫瘍巣をGTVとし、腫瘍巣に1cmマージンを設け、また初診時のリンパ節転移巣には頭尾側1.5cm、側方1cmマージンを設けたCTV、さらに0.5cmマージンを設けたPTVにて21Gy/14分割(肉眼的残存腫瘍には9Gyブースト照射)を行っている。13-cis-retinoic acidにて維持療法とすることにより、2年期待局所再発率を7%に落とすことが出来ている⁶⁹⁾。

化学療法を術直後から実施でき、腫瘍巣にのみ照射することが可能な術中照射では、電子線エネルギー6MeV 10~12Gyにて顕微鏡的残存腫瘍は制御されている^{70,71)}。

骨転移巣に対する放射線治療はTBI 10Gyのみでは転移局所再発率が31%と高いため⁷²⁾、転移局所へ多分割照射21Gy/14分割/7日間を行うことで局所再発率を7.7%と下げることが可能となった⁶⁸⁾。

2.2.5 後治療

COG-3891研究では、大量化学療法終了後に後治療として13-cis-retinoic acidを内服させる無作為割付第III相臨床試験を行い、1歳以上のstage 4の生存率を約10%向上させるとして有効であると報告されている⁴³⁾。

2.3 日本における進行神経芽腫に対する臨床研究の概要と治療レジメンの問題点

日本では厚生省がん研究助成金による班研究として1985年澤口重徳班、1991年土田嘉昭班、1998年金子道夫班と継続して進行神経芽腫に対する研究が行われてきた。これらの研究は研究デザインの不備等から欧

米の臨床研究と同一の段階で比較できないが、以下にその概要をまとめた。

85年研究(JANB85)では、A1療法として cyclophosphamide 1,200mg/m², vincristine 1.5mg/m², pirarubicin 40mg/m², cisplatin 90mg/m² を行い、わが国の小児外科学会分類の stage III、IV を対象に両 stage で同一の治療法を行い、寛解導入率は93%、stage III 症例で4年生存率75%、stage IV 症例で4年生存率39%とその当時における従来の報告を大きく上回る成績を報告した⁴⁴⁾。2004年に金子が報告した85年研究の成績では、stage3の5年 progression free survival (PFS) は75%、stage4の5年 PFS は32%であった。またこれらの症例のうちの一部23人にA1療法にTBI、L-PAM、VP-16を大量化学療法レジメンとした自家造血幹細胞移植が併用され、その5年生存率は45.6%であった⁷³⁾。

91年研究(JANB91)では、当時の高リスク群に対して治療強化したA3療法を採用し、cyclophosphamideを1,200mg/m²×2に、またcisplatinを25mg/m²×5に増量し、vincristineの代わりにetoposide 100mg/m²×5に変更した。pirarubicin 40mg/m²は引き続き採用した。またA1療法のうちvincristineの代わりにetoposide 100mg/m²×5に変更したnew A1(91A1)療法を採用した。その結果、寛解導入率は92%と好成績であった^{16,17)}。またMYCN増幅例の5年EFSは、85年研究のA1療法では23.2%であったが、91年研究では、A3療法を行った群では49.0%、new A1療法を行った群では37.0%(大量化学療法併用)、47.0%(大量化学療法非併用)と改善した^{16,17)}。しかし、MYCN非増幅例の5年EFSは、85年研究では33.3%、91年研究でも32.2%と改善は見られなかった。また91年研究ではetoposideに関連すると考えられる二次性白血病/骨髄異形成症候群の発生をみた¹⁷⁾。

以上の結果をふまえて、1998年から現在まで行われている98年研究では、以下の諸点に変更された。すなわち、1) INSSを用いたstage分類を採用し、2) リスク群を①MYCN非増幅のstage3、②MYCN増幅のstage3およびMYCN非増幅のstage4 (moderately poor risk group)、③MYCN増幅のstage4 (extremely poor risk group) の3群に分けて治療を層別化し、3) 91年研究で採用したetoposideを二次性白血病/骨髄異形成症候群の発生を受けてvincristineに戻した。98年研究の治療成績はいまだ論文としては報告されていない。

2003年12月に行われたがん研究助成金金子班班会議において、98年研究A3療法の間解析結果が報告され、安全性に関する二つの問題点が提起された¹¹⁾。ひとつは1コース目の化学療法前後の治療関連死亡で、これは最新の集計によると168例中5例(3.0%)であった^{11,73)}。うち2例はRSウイルス感染症が死亡原因で、化学療法に伴う免疫抑制と因果関係は否定できないものの、偶発的要素の強いものであり、詳細な調査によると、2例とも治療開始時に呼吸器症状が見られていた事が判明し、治療開始規準を厳守する事で回避できるものと考えられた。あとの3例は、癌性胸膜炎による胸水貯留、アスペルギルス肺炎、DICの合併による死亡が1例、敗血症性ショック1例、頭蓋内出血1例であった^{11,73)}。また、これ以外の治療関連死亡は第5コース後に死亡した敗血症の1例のみであることから、特に第1コース後の問題が注目された。もう一つの問題点は腎障害であり、クレアチニンクリアランス70ml/分/1.73m²未満となった症例は全体の30%に上った。腎不全症例や腎障害による死亡例はみられなかったが、この副作用のため、その後の化学療法を減量しなければならない症例が7例存在した⁷³⁾。

腎障害に関しては、cisplatinの用量との関連が示唆される。日米の過去3世代の臨床試験において、寛解導入療法に用いられる各薬剤の用量設定の推移を表2-10にまとめた。過去2つの試験においては概して日本のレジメンの方が高用量であり、特にcisplatinが高用量である事が目立つ。一方、最新のCOG-A3973とJANB98A3の比較では、1コースで投与される薬剤量はCOG-A3973が全て上回っている。ただし、総投与量および用量強度で比較すると、cisplatinのみJANB98が約1.5倍多い。同様にドイツのNB97レジメン⁴⁷⁾では1コース当たりのcisplatin用量が160mg/m²、フランスのLMCE3レジメン⁵⁰⁾では1コース当たりのcisplatin用量が200mg/m²と、いずれも日本に比べて高用量を用いているが、両者ともCOG-A3973と同様の交互レジメ

ンであるため、総投与量および用量強度で比較すると JANB98A3 の cisplatin 用量は NB97 より高く、LMCE3 と同等である（表 2-2 を参照）。すなわち、欧米各国のレジメンに比較して考えると、JANB98A3 で使用する cisplatin の投与量は、1 コース当たりでは標準的またはむしろ低用量であるが、総投与量で計算すると高用量の傾向にあり、これが腎障害の出現に関わっていると考えられる。

表2-10 1コースに使用される薬剤の用量の推移（日米比較）

| | 1985～ | | 1991～ | | 最新 | |
|------------|-----------|-----------|----------|-----------|------------|-----------|
| | CCG-321P2 | JANB85 | CCG-3891 | JANB91* | COG-A3973' | JANB98* |
| CDDP | 60 x 1d | 90 x 1d | 60 x 1d | 25 x 5d | 50 x 4d | 25 x 5d |
| CPA | 900 x 2d | 1200 x 1d | 900 x 2d | 1200 x 2d | 2100 x 2d | 1200 x 2d |
| DXR/ THP** | 30 x 1d | 40 x 1d | 30 x 1d | 40 x 1d | 25 x 3d | 40 x 1d |
| VP-16 | 100 x 2d | - | 100 x 2d | 100 x 5d | 200 x 3d | - |
| VCR | - | 1.5 x 1d | - | - | 0.67 x 3d | 1.5 x 1d |

*いずれもA3レジメンの用量 **THPはJANBのみで使用 薬剤用量の単位はいずれもmg/m²

'VCR+DXR+CPA療法とCDDP+VP-16療法を3週毎に交互投与する。他のレジメンは全て28日毎。

98A3 治療における腎障害以外の有害事象の割合に関しては詳細なデータは出ていない。85 年研究で治療された 157 例の有害事象データは、白血球数が 500/mm³ 未満に達した例が 52 例（33%）、血小板輸血を要した例が 105 例（67%）、軽度の出血性膀胱炎および血尿を来した例が 102 例（65%）、40ml/min/m² 未満のクレアチニンクリアランスの低下を認めた例が 33 例（21%）、心電図変化 9 例（6%）、聴覚障害 2 例（1%）であった⁴⁸⁾。

2.4 本試験の治療レジメンと設定根拠

2.4.1 遅延局所療法 (delayed local therapy) の概念と根拠

これまでに述べてきたように、日本の JANB85 及び JANB91 年研究は、寛解導入率は 90%台と非常に高率であったが、その後の増悪、再発率が高く、最終的に EFS は 23～49%と低下している。米国 CCG の結果でも高い寛解導入率に比べ EFS は 40%台以下であり、長期無増悪生存割合、全生存割合はいまだ満足いく結果ではない。日米欧ともに、完全または部分寛解を達成した後も短期間のうちに再発する例が多く、特に *MYCN* 増幅例では 1～1.5 年の間の再発割合が非常に高い。これは、寛解導入後の地固め療法などにさらに改善が求められることを示唆している。また寛解導入後の局所療法中及びその後の化学療法中の再発も多く認められる。これらの原因としては、寛解導入療法を強化したことにより起因する臓器障害により予定した治療継続が妨げられ、かえって治療軽減を行わざるをえないことや、骨髄回復遅延による治療間隔の延長が一因と考えられる。

また、局所の外科療法と放射線治療を行うことによる化学療法の中断期間の存在も一因と考えられる。従来、手術を徹底的に行うと術後大量リンパ漏が続き、引き続いて施行しなければならない化学療法の開始が遅れる。また、大動脈とその分枝の自律神経が切除されることによって引き起こされる腸管の運動異常が長期化し、骨髄抑制時に うっ滞した腸内容からの bacterial translocation により敗血症を来しやすくなり、このことによりさらに化学療法継続が妨げられる。また、放射線療法を術中照射のみで行う場合にはそれによる術後化学療法の遅延は少ないが、体外照射を行う場合には化

学療法に支障が出るのが度々である。一方、前述のように、近年の各臨床研究では寛解導入化学療法強化と地固め療法としての骨髄破壊的大量化学療法強化及び局所放射線療法の徹底や13cis RA療法などいわゆる集学的な治療が1980年代に行われた各臨床研究よりもはるかに強化されており、局所外科療法が生存率に寄与する割合が減少していると推測され、このような状況で局所外科療法による合併症で化学療法が遅延することは望ましくないと考えられる。

これらの問題に対し、外科療法及び放射線療法などの局所療法を骨髄破壊的大量化学療法＋自家造血幹細胞救済療法の後に行うという治療計画＝「遅延局所療法」は一つの解決方法と考えられる。すなわち、全ての化学療法を先行させ、化学療法完了後に待機的に原発巣を切除する治療法である。

以下の事実から、この「遅延局所療法」は、本対象に対する試験治療として、十分に安全かつ有望な治療方針であると考えられる。1)「対象」の項で述べたように、遠隔転移を有する症例のみを対象とするので、本試験治療による「原発巣に対する局所療法の遅延」が患者に与える悪影響はわずかであると見なせる。2)「2.2.3 外科療法」の項で述べたように、元来、当該疾患に対する初期治療として行われてきた外科手術は、化学療法強化・最適化によって、その比重を軽くし、次第に二次的なものとなりつつある。3)「遅延局所療法」を採用する事によって、寛解導入化学療法および大量化学療法を、連続して短い間隔で行うことが可能となり、化学療法治療密度を上げ、有効性を高める事につながるという仮説である。

この「遅延局所療法」は、すでに日本大学⁷⁴⁾、筑波大学、および大阪大学⁷⁵⁾で20例ほどに試行されている。その結果は小児がん学会や金子班班会議などで報告されている。日本大学では9例の進行神経芽腫症例に対し、遅延局所療法による集学的治療を行った。対象の性別は男5例、女4例で、年齢は2～8歳、病期はStage3が1例、stage4が8例、Shimada分類でUFHG7例、FHG2例、不明1例であり、COG risk分類でHigh-risk9例であった。MYCN増幅は3例であった。これらの症例に対し、自家末梢血幹細胞救済療法を導入し初期化学療法から大量化学療法までを可能な限り4週間毎の集集中度(time intensity)を維持して連続的に行い、外科療法を大量化学療法終了後に行った。初期化学療法には厚生省神経芽腫班プロトコール98A3療法を採用した。98A3療法毎に末梢血幹細胞救済療法を行い初期化学療法を定期的に継続施行を目指した。HiMECを前処置としたPBSCTを初期化学療法6コース後に引き続いて行った。外科療法はPBSCT後に行った。全身または局所の放射線療法を可能な限り施行した。その結果、外科療法は7例で治療最終に行えた。外科療法施行前に原疾患が増悪しコントロール不能となった症例はなかった。他の2例は外科療法施行前に感染症で死亡したため外科療法を行えなかった。治療評価可能7例のPBSCT後の評価は、7例中3例がVGPR、3例がNR、1例は評価不能であり、転移巣は5例がCR、1例がPD、1例は転移無しであった。死亡例は2例で、1例は初期化学療法中の α 溶連菌による敗血症性ショックで発熱出現後24時間で死亡した。この感染以前に α 溶連菌の感染既往はなかった。1例はPBSCT中の敗血症での死亡である。有害事象としてはCCr70ml/分/1.73m²未満への低下等の腎機能障害が4コース後に見られる症例が3例あった。現在観察期間は1年3か月から6年4か月で、6例が無病生存中で1例が再発死亡し、2例が治療関連死した。再発の1例は原発巣からの再発ではなく骨再発である。また大阪大学では6例中6例が無病生存(15か月～127か月)しているなど、観察期間は短いながら一定の安全性と有効性が報告されており、有望な治療戦略と考えられる。

2.4.2 寛解導入化学療法

「2.2.1 寛解導入療法」に前述したように、神経芽腫に対する寛解導入療法としては、cisplatin、