

トポソメラーゼ 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)}。寛解導入療法に用いられる各薬剤の用量設定に関しては標準用量が確定しておらず、各研究グループ間で薬剤の用量には幅があるものの、奏効率に大きな差はないのが現状である(表 2-1)。これらのことを根拠に、我が国の神経芽腫治療の歴史の中で 1985 年以降に用いられてきた cyclophosphamide, vincristine, pirarubicin, cisplatin の 4 剤併用レジメンの骨格は、標準的な治療と見なせる範囲内にあると判断し、本試験においても採用する事とした。

ただし、98A3 療法の腎障害に関しては、上述の海外レジメンとの比較においても、我が国で使用している cisplatin の総投与量が多い事が原因と考えられること、また、腎障害が出現すればその後の cisplatin 量は現実的には減量せざるを得ない事、さらに日本の保険適応用量を越えている事などを勘案して、本試験治療レジメンにおける cisplatin の用量を 20mg/m²/日 5 日間、計 5 コースで総投与量 500mg/m²に減量して設定する事にした。他の 3 剤については 98A3 療法と同様とした。このレジメンを 05A3 療法と定義する。また治療コース数は、現在の世界標準と考えられる 5 コースを採用した。

2.4.3 外科療法

本試験治療の遅延局所療法のコセプトは、出来る限りの化学療法を行って最善の効果を得た後に外科手術を行う事である。「2.2.3 外科療法」に述べたように、化学療法の強化によって全体の治療に占める外科手術の比重は小さくなっていると考えられるため、必ずしも完全切除を目指さない手術方法を採用して「外科治療ガイドライン」を設定した。

2.4.4 放射線療法

「2.2.4 放射線療法」に記載した標準的な方法を踏襲し、「放射線治療ガイドライン」を設定した。寛解導入化学療法後、大量化学療法前に画像等で評価された病変を基に標的体積を設定し、線量は 1.8 Gy x 11 fractions で合計 19.8 Gy を照射する。肉眼的残存腫瘍または手術不能例に対しては、さらに 10.8 Gy を追加照射する。また、寛解導入化学療法後、大量化学療法前に MIBG シンチグラムにて残存が認められる骨および骨髄転移に対しても、同様に 19.8Gy を照射する。なお、照射のタイミングは、外科療法の終了後とし、この治療終了時をもってプロトコール治療を終了する。なお、当該臨床試験に参加する予定の施設では、臨床実践として電子線を用いた術中放射線照射 (IOR) を行っている施設も複数存在するため^{70,71)}、外照射の代替として IOR の使用を許容する。

2.4.5 大量化学療法と自家造血幹細胞移植

上記背景の項で述べたように、non-TBI レジメンによる自家造血幹細胞移植が世界で主流となりつつある。このような大量化学療法レジメンとして日米欧で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 あるいは CEM) レジメンである。これら 3 つの薬剤は、05A3 レジメンで用いられる薬剤と重ならず、交差耐性を回避するという点からは望ましいと考えられる。COG-A3973 研究⁵⁴⁾や GPOH 研究⁵⁵⁾で採用されている CEM レジメンと、日本でこれまで使用経験のある HiMEC 療法の用量を比較検討し、本試験治療における大量化学療法の用量を設定した。

なお、3~4 コースの寛解導入化学療法後に採取した自家造血幹細胞には腫瘍細胞の混入の可能性が少ないことから自家造血幹細胞採取は寛解導入化学療法3回目以降とする^{76,77)}。また毒性と治療遂行性を考え骨髄破壊的大量化学療法+自家造血幹細胞救援療法は1回が一般的であり、移植ソースとしては自家末梢血幹細胞移植を行うことが標準的かつ実行可能であると考えられる。ただし、骨髄浸潤のある患者等では自家末梢血幹細胞の採取量が不十分なこともありえるため、自家骨髄採取も可能とする。

2.4.6 後治療

後治療は許容されない。プロトコール治療完了後に転移または再発を認めた場合の後治療は規定しない。

2.5 試験デザインとエンドポイントの設定根拠

本試験は、化学療法レジメンや外科療法、放射線療法のそれぞれの治療コンポーネントの内容は変えず、外科療法を治療の最後に遅延させて行う事により、術前化学療法としての寛解導入療法+大量化学療法を連続して治療強度を保ちながら行う事で、治療全体の有効性を高める事が出来るという仮説を証明するための第一段階として、この「遅延局所療法」の実行可能性をみるための早期第II相試験である。

有効性のエンドポイントを、治療第12週を起点とした1年無増悪生存割合としたが、これは、治療初期から化学療法に不応な一群を除いた対象症例において、外科療法を遅延させて原発巣を長期に残すことによって治療後半の増悪・再発が増加しないことを確認するために設定した。また、セカンダリエンドポイントとして、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及び有害事象発生割合を設定した。奏効割合は治療第12週（すなわち寛解導入療法3コース終了後）及び外科療法前（すなわち大量化学療法終了後）の2ポイントで評価し、それぞれ、寛解導入療法および大量化学療法の有効性の指標とする。有害事象発生割合は安全性のエンドポイントとして設定し、化学療法のコース毎に評価を行う。

2.6 本臨床試験の意義

本臨床試験は、日本における進行神経芽腫に対する標準治療の確立を目指す初めての本格的 controlled clinical trial として行うものであり、その意義は以下の3つである。

- ① 1985年以來、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、既にわかっている毒性のプロファイルを基に修正を施した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。
- ② 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実行可能性を検討し、可能であれば「2.7 検討中の次期試験」に記載するように、検証的デザインの試験によってこの有効性を評価する事を目指す。
- ③ 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。

2.7 検討中の次期臨床試験

本試験と平行して、寛解導入療法の中で外科療法を行う標準治療の後期第Ⅱ相試験を施行し、標準治療の確認と最適化を行う予定である。本試験治療の実行可能性が示されれば、次期臨床試験として、本試験治療が標準治療になり得るかどうかが、標準治療とのランダム化第Ⅱ相比較試験を行って決定する予定である。さらに、研究期間内に別の有望な治療が開発されれば、それも取り入れた形のランダム化第Ⅱ相試験を企画する可能性もある。

3. 薬剤情報

ここでは薬物情報の主なものを記述している。巻末の薬剤添付文書も必ず参照すること。なお、全ての薬剤に共通の禁忌事項である「本剤に対する過敏症を有する患者」は割愛してある。

3.1 vincristine (VCR) : 硫酸ビンクリスチン

商品名 : オンコビン (日本イーライリリー、塩野義)

剤形・容量 : 注 1 mg

特徴・作用機序

作用機序の詳細は不明だが、微小管および/または構成蛋白であるチューブリンに関連したものと考
えられている。

適応

白血病、悪性リンパ腫、小児腫瘍（神経芽腫、ウイルス腫瘍、横紋筋肉腫等）

主な薬物動態

T_{1/2} : α 期 (約 5 分)、 β 期 (2.27 時間)、 γ 期 (85 時間)

排泄 : 胆汁中 : 28.4 %、尿中 : 26.2 %、糞便中 : 2.6 %

主な薬物有害反応

神経毒性、骨髄抑制（軽度）、嘔気・嘔吐、粘膜皮膚症状（血管外漏出により強い炎症）、脱毛
重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

神経麻痺、筋麻痺、痙攣、錯乱、昏睡、イレウス、SIADH、アナフィラキシー様症状、心筋梗塞、
脳梗塞、難聴、息切れおよび気管支痙攣

禁忌

髄腔内投与

主な相互作用

併用禁忌 : なし

併用注意 : アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール) : 筋神経系の副作用増強

フェニトイン : 抗痙攣剤の血中濃度低下

白金含有の抗悪性腫瘍剤 : 第 VIII 脳神経障害が増強

他の抗悪性腫瘍剤

マイトマイシン C

3.2 pirarubicin (THP) : 塩酸ピラルビシン

商品名 : テラルビシン (明治製菓)、ピノルビン (メルシヤン—日本化薬)

剤形・容量 : 注 10・20mg

特徴・作用機序

本剤は癌細胞へ速やかに取り込まれ、核画分に移行して核酸合成を阻害し、細胞に障害を与える。
細胞分裂の G₂ 期で細胞回転を止めて癌細胞を致死させると考えられる。

適応

頭頸部癌、乳癌、胃癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）、卵巣癌、子宮癌、急性白血病、
悪性リンパ腫

主な薬物動態

T_{1/2} : α 0.89 分、 β 0.46 時間、 γ 14.2 時間(30 mg/m² 静注)

主な薬物有害反応

白血球減少、血小板減少等の骨髄抑制、食欲不振・悪心・嘔吐等の消化管障害、下痢、腹痛、消化管出血、イレウス、便秘、脱毛、色素沈着、全身倦怠、心電図異常、頻脈、不整脈、肝障害 (GOT (AST)、GPT (ALT)、Al-P、 γ -GTP、LDH、総ビリルビン上昇等)、腎障害 (蛋白尿、BUN 上昇、クレアチニン上昇等)

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

心筋障害、心不全 (総投与量が 950mg/m² を超えらうと血性心不全を起こすことが多くなる)、骨髄抑制、ショック、間質性肺炎、萎縮膀胱 (膀胱内注入時)、静脈内投与時に薬液が血管外に漏れると硬結・壊死。

禁忌

心機能異常またはその既往歴のある患者、他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量 (塩酸ドキソルビシンでは 500 mg/m²、塩酸ダウノルビシンでは 25 mg/kg) に達している患者

主な相互作用

併用禁忌 : なし

併用注意 : 放射線照射、他の抗悪性腫瘍剤

3.3 cyclophosphamide (CPA) : シクロホスファミド

商品名 : エンドキサン (塩野義)

剤形・容量 : 注 100・500 mg

特徴・作用機序

Nitrogen mustard 系に属する抗悪性腫瘍薬であり、生体内で活性化されてのち、悪性腫瘍細胞の核酸代謝を阻害することにより、作用を発揮すると言われている。

適応

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、乳癌、急性白血病、肺癌、神経腫瘍 (神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

主な薬物動態

T_{max} : 2-3 時間後

排泄 : 尿中約 62 % (2 日以内) 糞便中約 1.8 % (4 日以内) 呼気中約 0.9-1.4 % (4 日以内)

主な薬物有害反応

肝障害、嘔気・嘔吐、脱毛、水分貯留 (低 Na 血症)、内分泌 (副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等)、性腺 (無精子症、卵巣機能不全、無月経等)

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

骨髄抑制、出血性膀胱炎、排尿障害、イレウス、胃腸出血、間質性肺炎、肺線維症、心筋障害、心不全

禁忌

ペントスタチンを投与中

主な相互作用

併用禁忌 : ペントスタチン

併用注意 : 他の抗悪性腫瘍薬、アロプリノール、放射線照射 : 骨髄抑制等の副作用が増強、
フェノバルビタール、副腎皮質ホルモン薬、クロラムフェニコール、インスリン、
オキシトシン、バソプレシン

3.4 cisplatin (CDDP) : シスプラチン

商品名 : ブリプラチン (プリストル)、ランダ (日本化薬)

剤形・容量 : 注 10・25・50mg

特徴・作用機序

癌細胞内の DNA と結合し、DNA 合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

適応

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 : 悪性骨腫瘍、子宮体癌 (術後化学療法、転移・再発時化学療法)

主な薬物動態

T_{1/2} : β 相の半減期は 100 時間前後、投与後 14 日目の血中においても白金化合物が検出された。
排泄 : 尿中排泄は、投与後 24 時間では 15.6~51.3%で、投与後 5 日目でも 45~75%。

主な薬物有害反応

消化器症状 (悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎)、
発疹、ほてり、末梢神経障害 (しびれ、麻痺等)、言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミッテ徴候、GOT (AST) 上昇、GPT (ALT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇、動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症状、血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、テタニー様症状、脱毛、そう痒、色素沈着、全身倦怠感、発熱、眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

急性腎不全、汎血球減少等の骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー様症状、聴力低下・難聴、耳鳴、うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、溶血性尿毒症症候群、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈、溶血性貧血、間質性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔、急性膀胱炎、高血糖、糖尿病の悪化、横紋筋融解症、

禁忌

重篤な腎障害のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

主な相互作用

併用禁忌 : なし

併用注意 : 抗悪性腫瘍剤、放射線照射 : 骨髄抑制を増強

パクリタキセル : (1) 併用時、本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。(2) 併用により末梢神経障害

が増強するおそれがある。

アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、注射用アムホテリシンB、フロセミド：腎障害、聴器障害

頭蓋内放射線照射：聴器障害が増強することがある

フェニトイン：フェニトインの血漿中濃度が低下

3.5 melphalan (L-PAM) : メルファラン

商品名 : アルケラン (グラクソ・スミスクライン)

剤形、容量 : 注 50mg

特徴・作用機序

細胞内に取りこまれた後に DNA 鎖間又は DNA 鎖内架橋形成あるいは DNA-蛋白架橋形成を通して抗腫瘍作用や骨髄抑制作用を示すものと考えられる。

適応

白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍における造血幹細胞移植時の前処置

主な薬物動態

T1/2: α 6.5~16分、 β 41~83分

主な薬物有害反応

食欲不振、皮疹 (斑状丘疹性皮疹、蕁麻疹)、そう痒、浮腫、脱毛、温熱感、刺痛感、卵巣機能不全、月経異常

重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

感染症及び出血、ショック、アナフィラキシー様症状、悪心・嘔吐、下痢、口内炎・粘膜炎、直腸潰瘍、重篤な肝機能障害、黄疸 GOT (AST)・GPT (ALT) の上昇、ビリルビン値上昇、Al-P 上昇、LDH の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸、肝中心静脈閉塞症、心筋症、不整脈、間質性肺炎、肺線維症、溶血性貧血

禁忌

重症感染症を合併している患者

主な相互作用

併用禁忌：なし

併用注意：シクロスポリン、タクロリムス：腎不全等の腎障害

ナリジクス酸：下痢 (血便) を発現し死亡 (剖検で出血性腸炎を認めた) したとの報告がある。

3.6 carboplatin (CBDCA) : カルボプラチン

商品名 : パラプラチン (ブリストル・マイヤーズ)

剤形・容量 : 注 50mg (5ml)・150mg (15ml)・450mg (45ml)

特徴・作用機序

癌細胞内の DNA 鎖と結合し、DNA 合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

適応

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌

主な薬物動態

T_{1/2} : α 相 0.16~0.32 時間、 β 相 1.29~1.69 時間、 γ 相 22~32 時間

排泄 : 尿中 57~82%(24 時間)

主な薬物有害反応

悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、腹痛、便秘、口渇、血尿、蛋白尿、乏尿、発疹、そう痒感、末しょう神経障害（しびれ等）、頭痛、耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安、GOT (ALT) 上昇、GPT (AST) 上昇、AI-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、頻脈、心電図異常（期外収縮）、心悸亢進、電解質（血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等）異常、抗利尿ホルモン分泌異常症候群、脱毛、色素沈着、爪の変色、皮膚疾患、全身けん怠感、発熱、浮腫、疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆

重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

汎血球減少等の骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー様症状、脳梗塞、急性腎不全、麻痺性イレウス、間質性肺炎、溶血性尿毒症症候群、心筋梗塞、うっ血性心不全

禁忌

重篤な骨髄機能抑制、妊婦あるいは妊娠の可能性のある婦人

主な相互作用

併用禁忌 : なし

併用注意 : 抗悪性腫瘍剤、放射線照射 : 骨髄抑制等の副作用が増強することがある
アミノグリコシド系抗生物質 : 腎障害及び聴器障害が増強することがある

3.7 etoposide (VP-16) : エトポシド

商品名 : ペプシド（プリストル） ラステッド（日本化薬）

剤形・容量 : 注 100 mg

特徴・作用機序

細胞周期の S 期後半および G₂ 期にある細胞に対して殺細胞作用を示し、その機序は DNA に対する直接作用ではなく、DNA 鎖切断を誘起するものと考えられる。また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する。

適応

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患

主な薬物動態

T_{1/2} : α 0.13-0.39 時間、 β 3.33-4.85 時間（5 日間連続点滴静注）

排泄 : 尿中 6-30 % (24 時間)、32-61 % (5 日間)

主な薬物有害反応

肝障害、腎障害、悪心・嘔吐、過敏症、脱毛、電解質異常

重篤な薬物有害反応（重大な副作用）

骨髄抑制、ショック、間質性肺炎

禁忌

重篤な骨髄機能抑制、妊婦あるいは妊娠の可能性

主な相互作用

併用禁忌 : なし

併用注意 : 他の抗悪性腫瘍薬、放射線照射

3.8 mesna : メスナ

商品名 : ウロミテキサン (塩野義)

剤形・容量 : 注 100 mg (1ml)・400mg (4ml)

特徴・作用機序

イホスファミド及びシクロホスファミドの尿中代謝物アクロレインが膀胱障害を誘発するが、アクロレインの二重結合にメスナが付加し無障害性の付加体を形成する。また、イホスファミド及びシクロホスファミドの抗腫瘍活性物質 4-ヒドロキシ体がメスナと縮合して、無障害性のメスナ縮合体を形成することによりアクロレインの生成が抑制される。

適応

イホスファミド投与又はシクロホスファミド (造血幹細胞移植の前治療) 投与に伴う泌尿器系障害 (出血性膀胱炎, 排尿障害等) の発現抑制

主な薬物動態

T1/2 : 10分

排泄 : 尿中 単回投与時の12時間までに82.5%排泄

主な薬物有害反応

注射部位の刺激症状 (疼痛, 腫脹)、頭痛、悪心、嘔吐、GOT (AST) 上昇、GPT (ALT) 上昇
重篤な薬物有害反応 (重大な副作用)

なし

禁忌

チオール化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

主な相互作用

併用禁忌 : なし

併用注意 : イホスファミド : 併用により脳症があらわれることがある

4. 本試験で用いる規準・定義

4.1 神経芽腫の定義

「神経芽腫」の定義は、一般的には組織学的な狭義の神経芽腫と神経節芽腫及び神経節腫の3種類の腫瘍を総称するものである。狭義の神経芽腫は、クロマチンに富む核と乏しい細胞質からなる小円形腫瘍細胞と、わずかな神経線維とからなり、その間に間質細胞が存在する。神経節芽腫は、未分化な神経芽細胞と分化した神経節細胞が混在するものである。本試験では、狭義の神経芽腫と神経節芽腫を対象とすることとし、本試験における「神経芽腫」は狭義の神経芽腫と神経節芽腫を指すこととする。

診断は原発腫瘍または転移巣の開創生検を行い、病理組織学的に確定診断をされたものとする。針生検による病理診断は認めない。また一般に、骨髄穿刺で神経芽腫細胞の転移が確認できる場合、あるいは尿中VMA/HVAが明らかに高値である場合は、神経芽腫としてよいとされるが、本試験では、必ず、開創生検を行い診断された症例のみを登録可能例とする。

4.2 神経芽細胞腫国際病期分類 (International Neuroblastoma Staging System/INSS)

病期4の定義

本試験での病期分類は下表の通り INSS の病期分類に従う。すなわち、病期4の定義は、「いかなる原発腫瘍であるかに関わらず、遠隔リンパ節及び/または、骨、骨髄、肝、皮膚、他の臓器に播種している。(4Sは除く)」である。

表 4-1 神経芽細胞腫国際病期分類 (International Neuroblastoma Staging System / INSS)

病期	定義
1	限局性腫瘍で、肉眼的に完全切除。組織学的な腫瘍残存は不問。同側のリンパ節に組織学的な転移を認めない。(原発腫瘍に接し、一緒に切除されたリンパ節転移はあってもよい)
2 A	限局性腫瘍で、肉眼的に不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認めない。
2 B	限局性腫瘍で、肉眼的に完全または不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認める。対側のリンパ節に転移を認めない。
3	切除不能の片側性腫瘍で、正中線(対側椎体縁)を越えて浸潤。同側の局所リンパ節の転移は不問。または、片側発生の限局性腫瘍で対側リンパ節転移を認める。または、正中発生の腫瘍で椎体縁を越えた両側浸潤(切除不能)か、両側リンパ節転移を認める。
4	いかなる原発腫瘍であるかに関わらず、遠隔リンパ節、及び/または、骨、骨髄、肝、皮膚、他の臓器に播種している。(4Sは除く)
4 S	限局性腫瘍(病期1、2A、2B)で、播種は皮膚、及び/または、肝、骨髄に限られる(1歳未満の患者のみ)。骨髄中の腫瘍細胞は有核細胞の10%未満で、それ以上は病期4である。MIBGシンチが行われるならば骨髄への集積は陰性。

注 病期診断の進め方

主訴が腹部腫瘍であれば、腹部単純写真と小児の腫瘍検索手段の first choice とされている超音波検査により病期診断を進めることになるのが一般的であるが、治療評価を正確に行うための初診時での原発巣、リンパ節転移、肝転移などの把握には CT スキャンおよび/または MRI を用いなくてはならない¹³⁾。

神経芽腫は骨転移を主訴とすることが多く、骨／骨髄転移の評価には I-123 metaiodo-benzylguanidine (MIBG) シンチグラフィを実施し、陽性病変には単純 X 線撮影および Tc-99 を用いた骨シンチにて骨転移か骨髄転移かの鑑別を行うことが推奨される。また、I-123 MIBG シンチで陰性である場合は、骨皮質転移を検索するために Tc-99 を用いた骨シンチを追加して行う必要がある¹³⁾。

4.3 効果判定規準

効果判定規準は以下の International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) による判定規準に従い評価を行う。CR、VGPR、PR、MR、NR については定義に述べられた全ての要件を満たしていることが必要である。PD に関しては定義に述べられたいずれかの要件を満たした状態である。

表 4-3 International Neuroblastoma Response Criteria (INRC)

評価	原発巣 ^{注1}	転移巣 ^{注1}
CR (complete response)	腫瘍無し	腫瘍無し カテコールアミン代謝産物正常化
VGPR (very good partial response)	90% - 99% 縮小	腫瘍無し カテコールアミン代謝産物正常化 骨シンチでの集積は残存していてもよい (MIBG シンチは陰性化していなければならぬ)
PR (partial response)	50%以上縮小	測定可能病変が 50%以上縮小 骨転移の病変数が 50%以上減少 骨髄転移の病変数は 0-1 ヶ所 ^{注2} (MIBG シンチでの集積は残存していてもよい)
MR (mixed response)	新病変の出現なし 原発巣および転移巣の測定可能病変において 50%以上縮小する病変を認める 同時に他の病変は 50%未満の縮小や 25%未満の増大を示す	
NR (no response)	新病変の出現なし 原発巣および転移巣の測定可能病変は、50%未満の縮小や 25%未満の増大を示す	
PD (progressive disease)	新病変の出現 あるいは原発巣および転移巣の測定可能病変において 25%以上の増大を示す病変を認める もしくは骨髄の転移病変の新たな出現	

注1 原発巣および転移巣の評価方法は「12.1.3 腫瘍縮小効果判定のための検査」を参照

注2 診断時に複数の骨髄転移巣を認めた場合のみ評価時に骨髄転移巣を 1 ヶ所認めてもよい

注3 転移巣の評価は I-123 MIBG シンチで行うことが必要である。I-123 MIBG シンチにて転移巣が CR になっていることを確認することは、その後の治療法の選択に必要となる。骨シンチは骨代謝を反映しているために、骨転移の治療過程でも陽性所見を認め、治療効果判定には用いることが出来ない¹³⁾。

4.4 組織学的治療効果判定規準

4.4.1 検索および病理標本作製方法

- ① 先ず摘出腫瘍の最大断面を切る。さらに最大断面に沿って約1cmの厚さでスライスする。断面の肉眼所見の観察を充分に行う。
- ② 最大断面は全て病理標本用に切り出す。その他のスライスでは最大断面と肉眼的に異なった所見を示す部を含んだ切片を切り出す。
- ③ 以上の標本にHE染色を施す。また、線維化、シュワン細胞を見分けるためにはAzan(またはマロリー)染色、S100抗体による免疫染色を施す必要がある。

4.4.2 組織学的治療効果判定基準

神経芽腫では治療により腫瘍組織の壊死、消失、肉芽組織形成またはシュワン細胞ないしは線維組織による置換が治療効果の本質である。また、神経芽腫治療後にしばしば成熟した組織が認められる(神経芽腫の特徴である)。これらは、1)腫瘍組織のうち、未熟成分(未熟な神経芽細胞)のみが壊死、消失し、成熟した組織成分(シュワン細胞と交感神経節様の大型細胞からなる)のみが残存した結果である場合、2)腫瘍自体が治療によって分化・成熟を遂げた結果である場合が考えられる。

治療効果判定を行う際には、以上の神経芽腫の治療に対する反応性を充分理解した上で、判断する必要がある。

治療効果の基準は以下とする。

-
- ① Ef0 (効果0) : 無効、治療による効果を殆ど認めないもの
 - ② Ef1 (効果1) : 軽度の効果
 - Ef1a : ごく軽度の効果、約 1/3 未満に腫瘍細胞の壊死、肉芽組織、線維化が認められる。
 - Ef1b : 軽度の効果、1/3 以上、2/3 未満に腫瘍細胞の壊死、肉芽組織、線維化が認められる。
 - ③ Ef2 (効果2) : 中等度の効果、2/3 以上に腫瘍細胞の壊死、肉芽組織、線維化が認められる。
 - ④ Ef3 (効果3) : 著効、ほぼ全ての腫瘍組織が壊死ないしは線維性組織に置換している場合(生残した腫瘍細胞が認められない)、または神経節腫様に分化・成熟している場合。
-

* 付記事項 :

神経芽腫は治療により、腫瘍細胞が治療前と著しく異なった像を示す場合があり、腫瘍の退縮または再増殖を判定する参考になる場合があるので、治療効果の程度とともに、その形態像を記載する。主なものは以下である。

- ・ 腫瘍細胞の多形性、異型化、退形成が目立つ場合
- ・ 広範な壊死が認められる一方、残存腫瘍が未熟で active な増殖を示している場合(再増殖の可能性があり、効果判定にRを付す(例 Ef2-R))

5. 患者選択規準

5.1 適格規準を全て満たし、5.2 除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

5.1 適格規準

(1) 年齢

登録時の年齢が1歳以上18歳未満である。ただし18歳0日を含む。

(2) 組織学的診断

原発巣または転移巣の開創生検で組織学的に神経芽腫と診断されており、治療開始前に原発巣の完全切除が不適切であると判断される例。

(3) 病期、予後因子

神経芽細胞腫国際病期分類 International Neuroblastoma Staging System (INSS) で病期4の患者である。*MYCN*増幅やINPC分類などの生物学的な予後因子は問わない。

(4) 先行治療

他のがん種に対する治療も含め、化学療法および放射線照射の既往がないこと。

(5) 臓器障害

本試験におけるプロトコール治療の妨げとなる重篤な臓器障害がないこと。

① 全身状態 performance status (PS)

Karnofsky/Lansky PSで30以上であること（付表2参照）。

② 造血機能

白血球数 $\geq 2000/\text{mm}^3$ であること。

③ 肝機能

ALTが300 IU/L以下かつT.Bilが2.0 mg/dl以下であること。ただし体質性黄疸によるT.Bilの上昇と判断される場合はこの制限の外とする。

④ 腎機能

血清クレアチニンが下記の年齢別血清クレアチニン規準値以下であること。

5歳未満	0.8 mg/dl
5歳以上 10歳未満	1.2 mg/dl
10歳以上 18歳未満	1.5 mg/dl

⑤ 心機能

治療が必要な心疾患がないこと。

(6) 感染症

活動性感染症がないこと。

(7) 文書による同意

患者または代諾者により、試験参加について文書による同意が得られていること。また、患者本人にも理解力に応じた説明を行い、アセントを取得するように努力する。

5.2 除外規準

- (1) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん）。
- (2) 妊娠中の女性・妊娠している可能性がある女性・授乳中の女性。
- (3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- (4) その他、本試験のプロトコール治療に耐えられないことが予想される疾患を合併している。

6. 登録・中央病理診断・中央分子生物学的診断・検体送付

6.1 登録の手順

6.1.1 参加施設登録

- (1) 施設研究責任者は、各施設の規定に従って施設倫理委員会あるいは臨床研究審査委員会 (IRB) へ本臨床研究計画書の審査依頼を提出する。
- (2) IRB 承認が得られた後、施設研究責任者は「IRB 承認報告書」をデータセンターへ FAX 送信する。
- (3) データセンターは、参加施設へ「施設登録確認書」を FAX 送信し、症例登録セットを郵送する。
- (4) 参加施設は、データセンターからの「施設登録確認書」の受領をもって症例登録が可能となる。

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)

- (1) 担当医師は、stage4 の神経芽腫と考えられる症例が発生した時点 (病理学的確定診断がされる以前) で データセンターへ電話連絡し、検体送付番号を取得する。付表 5 および以下に述べる中央病理診断および分子生物学的診断用検体送付時には、この 検体送付番号 を識別番号として「中央病理診断用検体送付票」、「分子生物学的診断用検体送付票」、病理プレパラートおよび検体容器に記載する。
- (2) (1) の電話連絡時に、担当医は以下の情報を電話を通してデータセンターに通知する。
①施設名、②担当医名、③患者イニシャル、④年齢、⑤性別、⑥原発部位、⑦手術 (生検) 予定日、⑧検体送付予定日、⑨症例登録予定日
- (3) この時点では中央病理診断および分子生物学的診断用検体送付用の番号を取得しただけであり、本臨床試験に「症例登録」したことにはならない。

6.1.3 症例登録

- (1) 担当医師は、各施設において 患者の病理確定診断が得られた後、対象症例が患者選択規準の適格規準 (5.1) に該当し除外規準 (5.2) に該当しないことを確認し、「症例登録票」に必要事項を全て記入の上、「症例登録票」をデータセンターへ FAX 送信する。その際、病理診断の最終報告書を、名前など個人が特定できる箇所を消して「症例登録票」と一緒に FAX 送信する。 病理の最終報告書が返却されていない場合は、「症例登録票」に診断した病理医のサインをもらうか、仮レポートがある場合は名前など個人が特定できる箇所を消して「症例登録票」と一緒に FAX 送信する。
- (2) データセンターは症例の適格性の確認を行い、症例登録日を決定する。
- (3) データセンターは「症例登録票」に記載された担当医師に「症例登録確認書」を FAX 送信する。
(登録完了)

6.1.4 治療開始

担当医師は、症例登録完了後 7 日以内にプロトコール治療を開始する。

6.2 登録に際しての注意事項

6.2.1 登録の定義

データセンターによる症例適格性の確認が行われた上で症例登録がなされ、症例登録番号が発行される。FAX による登録の場合はデータセンターから FAX される「症例登録確認書」の発行をもって、電話登録の場合は症例登録番号の通知をもって「登録」とする。データセンターに「症例登録票」を FAX しただけではまだ「登録」とはならない。「症例登録票」の記載が不十分な時は、全て満たされるまで登録は受け付けられない。

一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報および登録番号を採用する。

誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積等の値は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設で計算して確認すること。

6.2.2 治療の開始について

プロトコール治療は必ず登録がなされている(症例登録番号が発行されている)ことを確認した上で開始する。治療開始後の登録は例外なく認められない。

6.2.3 登録受付時間

登録の受付時間は平日の 10 時から 17 時に、下記のデータセンターに FAX を用いて登録手続きを行う。

牧本班小児がんデータセンター TEL: 03-3542-2511 (内線 2615 全国臓器がん登録室内) FAX: 03-3542-1007

17 時以降の受信の FAX は原則として翌日処理となる。ただし病勢の急速な進行等やむを得ない事情により、祝祭日、土日曜日、夜間の登録を行う場合は、データセンター長へ直接電話連絡を行い、症例登録番号の確認をする。電話登録の場合、2 日以内に症例登録票をデータセンターに FAX 送付する。

データセンター長 牧本 敦 携帯番号: 090-4363-4211

6.3 中央病理診断のための検体送付

6.3.1 中央病理診断のための検体とその準備

本臨床試験登録例は全例、症例発生時の診断的手術(生検)後の摘出検体、および遅延局所療法としての外科手術後の摘出検体を用いて、二回の中央病理診断を行う。

(1) stage4 の神経芽腫と考えられる症例が発生した場合、診断のための手術(生検)の施行時に、

施設病理医と相談の上、以下の病理プレパラートを準備する。

症例発生時の中央病理診断：HE 染色スライド 2 枚・未染色スライド 10 枚

(2) 遅延局所療法としての外科手術後の摘出腫瘍が得られた場合、4.4.1 および付表 5 参照の上、以下の病理プレパラートと資料を準備する。

外科手術後の効果判定：摘出腫瘍の最大断面から作成した HE 染色スライドのうち、代表的な部位を複数箇所と、スライド作製部位を記入した断面の写真（又はコピー）。可能であれば、作成した HE 標本すべて、および代表的な部位の未染色スライド 2 枚

手術が紹介元（紹介先）の他院で施行された場合にも、当該病院の担当医と相談の上、借用プレパラートを準備し、送付すること。

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）

(1) 診断時、HE 染色スライド・未染色スライドの送付

① 施設病理医により病理学的に神経芽腫と診断された時点で、6.1.3 の症例登録を行う。

施設は症例登録後 7 日以内に、検体送付番号を記載した「中央病理診断用検体送付票（初回診断用）」と共に、病理スライドを以下の中央病理診断事務局へ送付する。病理スライドは破損しないよう厳重に梱包の上、郵政公社などを利用して下記の病理中央診断事務局へ送付する（付表 5 を参照）。

② 中央病理診断事務局は、中央病理診断医と相談し、病理スライドを受理して 2 週間以内に中央病理診断報告書をデータセンターと登録施設に送付する。データセンターは中央病理診断報告書および施設からの症例登録票の情報を併せて研究事務局へ報告し、研究事務局は当該症例へのプロトコール治療の妥当性を含めて登録施設に情報提供を行う。

(2) 遅延局所療法としての外科手術後、HE 染色スライド・未染色スライド・断面写真の送付

① 施設は手術後 14 日以内に、検体送付番号を記載した「中央病理診断用検体送付票（効果判定用）」と共に、病理スライドと最大断面の写真（又はコピー）を以下の中央病理診断事務局へ送付する。病理スライドは破損しないよう厳重に梱包の上、郵政公社などを利用して下記の病理中央診断事務局へ送付する（付表 5 を参照）。

② 中央病理診断事務局は、中央病理診断医と相談し、病理スライドを受理して 4 週間以内に中央病理診断報告書をデータセンターと登録施設に送付する。データセンターは中央病理診断報告書および施設からの症例登録票の情報を併せて研究事務局へ報告する。

中央病理診断事務局（中央病理診断用標本送付先）

秦 順一（はた じゅんいち）

国立成育医療センター

〒157-8535 世田谷区大蔵 2-10-1

TEL：03-5494-8265（直）03-3416-0181（代表）内線 5010

FAX：03-3416-0336

Email：jhata@nch.go.jp

秘書：服部和子

hattori-k@ncchd.go.jp

6.4 分子生物学的診断のための検体送付

6.4.1 分子生物学的診断のための検体とその準備

本臨床試験の登録例は全例で、分子生物学的な中央診断を行う。測定検査項目は、*MYCN* コピー数 (FISH 法・サザン法・PCR 法) と DNA ploidy である。必要とされる検体は、①凍結組織 (-20°C) 5mm 角検体を 1~2 個、②冷蔵組織 (4°C) 5mm 角検体を 1 個、③末梢血 (EDTA 血 : 常温または 4°C) 3~5 ml、である。このうち、*MYCN* コピー数を測定するための①凍結検体は必須であり、その他の検体も極力送付することとする。

stage4 の神経芽腫と考えられる症例が発生した場合、診断のための手術(生検)の施行時に、付表 5 を参照して検体①②③を準備、送付すること。

手術が紹介元の他院で既に施行されていた場合には、前担当医と相談の上、検体①(可能であれば②③)を準備し、送付すること。

6.4.2 分子生物学的診断のための検体送付時期と方法

(1) 腫瘍検体の送付

- ① 診断のための手術(生検)の施行時に、施設は、検体送付番号を記載した「分子生物学的診断用検体送付票」と共に、腫瘍検体を以下の分子生物学的診断事務局へ送付する。研究事務局指定の輸送業者を利用して送付する(付表 5 を参照)。
- ② 分子生物学的診断事務局は、腫瘍検体を受理して 3 週間以内に分子生物学的診断報告書をデータセンター、研究事務局及び登録施設に送付する。

分子生物学的診断事務局 中川原 章 (なかがわら あきら) 千葉県がんセンター研究所・ゲノムセンター 住所 : 〒260-0801 千葉県千葉市中央区仁戸名町666-2 電話 : 043-264-5431 FAX : 043-265-4459 E-mail : akiranak@chiba-cc.jp

7. 治療計画と治療変更規準

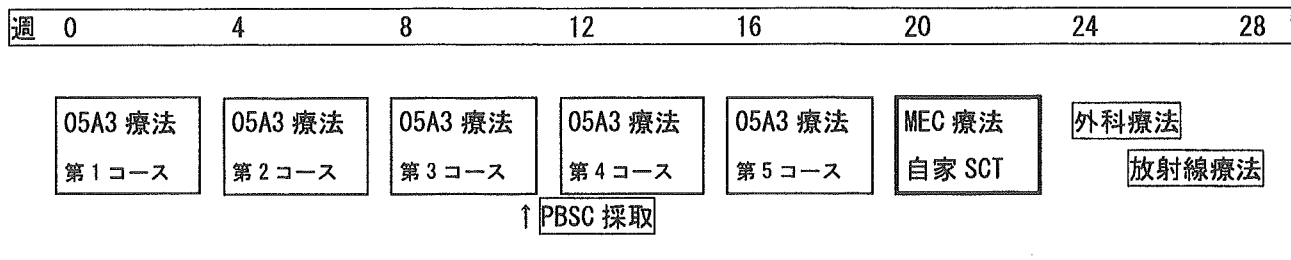
7.1 プロトコール治療と取り決め

7.1.1 プロトコール治療の概要

図 7-1 のごとく以下の(1)～(5)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 05A3 療法を 5 コース繰り返す〔7.2〕。
- (2) 05A3 療法 3 コース目が終了した後の骨髄回復期に自家造血幹細胞採取を施行する〔7.3〕。
- (3) 寛解導入療法終了後、大量化学療法+自家造血幹細胞移植療法を施行する〔7.4〕。
- (4) 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〔7.5〕。
- (5) 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〔7.6〕。

図 7-1 治療スケジュール



PBSC: 末梢血幹細胞, SCT: 造血幹細胞救援療法

7.1.2 体表面積および薬剤投与量の算出方法

- (1) 薬剤投与量を決定するための体表面積は以下の数式を用いて算出する。算出に用いる身長は小数点以下 1 桁目を四捨五入して用い、体重は小数点以下 2 桁目を四捨五入して用いる。算出された体表面積は小数点以下 3 桁目を四捨五入して用いる。

$$\text{体表面積} = (\text{身長 cm} \times \text{体重 kg} \div 3600) \text{の平方根}$$

- (2) 使用する身長と体重の値は各コース開始直前の測定値を用いる。
- (3) 体重が 10kg 未満の患者では、体表面積 $1 \text{ m}^2 = 30 \text{ kg}$ として体重換算を行った量を規定している。例えばシクロホスファミド $1,200 \text{ mg/m}^2$ は体重 10kg 未満では 40 mg/kg である。
- (4) 体表面積から計算された各薬剤の投与量は以下の方法で決定する。
 - ① CPA、THP、CDDP、VP-16、CBDCA、L-PAM は有効数字を 2 桁とし、次桁を四捨五入する。VCR は小数点以下 1 桁まで有効数字とする。それぞれ次桁を四捨五入して決定する。
 - ② なお、VCR の最大投与量は 2 mg とする。それ以外の CPA、THP、CDDP、VP-16、CBDCA、L-PAM には最大投与量を設けない。
 - ③ 薬剤投与量の実計算量の上下 5% 以内の増減は許容する。