

7.13 治療に関する相談

治療に関する疑問点がある場合には、以下の研究事務局に問い合わせること。

研究事務局

(プロトコール全般、寛解導入化学療法、大量化学療法・自家造血幹細胞採取)

七野浩之 (しちの ひろゆき)

日本大学医学部小児科

住所：〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

電話：03-3972-8111 (8964 院内 PHS)

FAX：03-3957-6186

e-mail：shichino@palette.plala.or.jp

hshichno@med.nihon-u.ac.jp

外科療法研究事務局 (外科療法)

金子道夫 (かねこ みちお)

筑波大学臨床医学系小児外科

住所：〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

電話：029-853-3086

FAX：029-853-3149

e-mail：mkaneko@md.tsukuba.ac.jp

放射線療法研究事務局 (放射線療法)

正木 英一 (まさき ひでかず)

国立成育医療センター放射線診療部

住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-5494-7149

FAX：03-5494-8269

e-mail：masaki-h@ncchd.go.jp

線量分布や物理学的疑問の問い合わせ先

國枝 悦夫 (くにえだ えつお)

慶応義塾放射線科学教室

住所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

電話：03-3353-1211

FAX：03-3359-7425

e-mail：kunieda@sc.itc.keio.ac.jp

8. 予期される有害反応

8.1 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「NCI-CTCAE ver. 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いる。有害事象の Grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容に最も近いものに Grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTC では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることになっているが、本試験の記録用紙への記入においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記入し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において、Grade 5 とするかどうかが決定される。)

「9.2. 治療期間中の検査と評価項目」、「9.3. 治療終了後の検査と評価項目」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過報告書)に Grade を記載する。それ以外の毒性については Grade 2 以上が観察された場合のみ治療経過報告書のその他の有害事象の欄に毒性項目と Grade を記載する。

8.2 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応については以下のとおりである。薬剤別の予期される薬物有害反応については「3. 薬剤情報」に記載した。それらも予期される有害反応として扱う。

8.2.1 化学療法により予期される薬物有害反応

骨髄抑制、脱毛、感染/発熱性好中球減少、悪心・嘔吐、イレウス(神経性便秘)、下痢、口内炎、血尿(出血性膀胱炎)、肝機能障害、腎機能障害、電解質異常、神経障害、けいれん、意識障害、不随意運動、聴器障害、心筋障害、不整脈、SIADH、尿細管性アシドーシス、Fanconi 症候群、肝中心静脈閉塞症、播種性血管内凝固症候群、腫瘍崩壊症候群、血栓性微小血管炎、溶血性尿毒症症候群

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

手術部位の機能障害、出血、臓器損傷、合併切除、低血圧、高血圧、換気障害、無呼吸、悪性高熱症、低体温、無気肺、嘔吐・誤嚥、過剰輸血、過少輸血、創感染、イレウス、術後出血、消化管の瘻孔、消化管縫合不全、消化管穿孔、血腫、疼痛、水腎・水尿管、無機能腎

8.2.3 放射線照射により予期される急性期有害反応

粘膜炎、神経障害、放射線皮膚炎、肝機能障害、腎機能障害、イレウス、心筋障害、血栓性微小血管炎、溶血性尿毒症症候群

8.2.4 大量化学療法により予期される急性期有害反応

発疹・皮膚炎、感染/発熱性好中球減少、便秘、下痢、口内炎・咽頭炎、悪心・嘔吐、肝機能障害、腎機能障害、心機能障害、肝中心静脈閉塞症、血栓性微小血管炎、溶血性尿毒症症候群、造血細胞生着症候群

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

本章には、臨床試験として必要な最低限度の項目を記載した。記載されていない項目であっても、臨床上の必要性に基づいて、各施設で適切に判断し、追加して行うこと。

9.1 登録前評価項目

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

(1) 安全性評価のベースライン

- ① 12誘導心電図
- ② 心エコー

(2) 有効性評価のためのベースライン

- ① 胸部XP（正面および側面）
- ② 病変部位のCTもしくはMRI
- ③ MIBGシンチグラフィ
- ④ 骨髄検査（両側後腸骨稜における穿刺吸引細胞診および両側後腸骨稜における生検）
- ⑤ 尿中VMA・HVA
- ⑥ NSE
- ⑦ MIBGシンチグラフィで陽性であった骨転移部位の単純X線写真
- ⑧ 骨シンチグラフィ（MIBGシンチグラフィで陰性であった場合には必須）

骨髄検査の施行にあたってはケタラル麻酔やあるいは麻酔科医による全身麻酔など各施設で習熟した方法により十分な鎮痛処置を行うことが望ましい。

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

(1) 安全性評価のためのベースライン

- ① 全身状態 : PS (Karnofsky/Lansky score)、体重、身長
- ② 末梢血算 : 白血球数、好中球数（桿状核球+分節核球）、ヘモグロビン、血小板数
- ③ 血液生化学 : ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、BUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP、血清β2ミクログロブリン、
- ④ SpO₂
- ⑤ 尿検査（随時尿） : 尿沈渣、尿蛋白定性、尿潜血、尿中β2ミクログロブリン、尿中NAG
- ⑥ 24時間クレアチニンクリアランス（体表面積1.73m²補正）
〔24時間蓄尿が困難な場合は、12時間蓄尿や以下の簡易式による推定値でも可。〕
- ⑦ 自他覚症状（CTCAEの有害事象項目）

Schwartzの式： $\text{estimated GFR (ml/分/1.73 m}^2\text{)} = k \times L / \text{Pcr}$

$K=0.55$ （女児）、 0.70 （男児）、 L =身長（cm）、 Pcr =血清Cr値**

**酵素法やHPLCで測定されたPcrの値は、Schwartzの式で用いられているJaffe法より0.2低い場合、この計算式に当てはめる場合には、酵素法あるいはHPLC法で得られた値に0.2を加えて計算する。

(Schwartz GJ, et al : Pediatr Clin North Am. 34:571-590.1987)

(2) 有効性評価のためのベースライン

- ① 体表から触知できる病変の測定（触診による）

9.2 治療期間中の検査と評価項目

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

- ① 末梢血算 : 白血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板数
- ② 血液生化学 : ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、BUN、
クレアチニン、AST、ALT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP
- ③ 尿検査（随時尿） : 尿沈渣、尿蛋白定性、尿潜血、
- ④ 自他覚症状（CTCAEの有害事象項目）
特に、疲労、発熱、感染/発熱性好中球減少、食欲不振、悪心/嘔吐、便秘、イレウス、下痢、口内炎/咽頭炎、神経障害-知覚性、等に注意して評価する。

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

各コース開始当日ないし前3日の検査を許容する。

- ① PS (Karnofsky/Lansky score)、体重、身長
- ② 24時間クレアチニンクリアランス（体表面積補正）
〔24時間蓄尿が困難な場合は、12時間蓄尿や簡易式による推定値でも可。〔5.1 適格規準〕参照。〕
- ③ 自他覚症状（CTCAEの有害事象項目）

9.2.3 大量化学療法の前に評価する安全性評価項目

大量化学療法開始の前3日以内から開始当日まで（大量化学療法のDay -10～Day -7）の検査を許容する（〔7.8.2 大量化学療法の開始規準〕参照）。

- ① 全身状態 : PS (Karnofsky/Lansky score)、身長、体重
- ② 末梢血算 : 白血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板数
- ③ 血液生化学 : ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、BUN、
クレアチニン、AST、ALT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP、
血清β2ミクログロブリン
- ④ 尿検査（随時尿） : 尿沈渣、尿蛋白定性、尿潜血、尿中β2ミクログロブリン、
尿中NAG
- ⑤ 24時間クレアチニンクリアランス（体表面積補正）
〔必ず24時間蓄尿にて測定し、この値を基にカルボプラチンの投与量を計算すること。〔7.9.2 大量化学療法の変更規準〕参照。〕
- ⑥ 12誘導心電図、心エコー
- ⑦ SpO₂

9.2.4 外科療法前に評価する安全性評価項目

各施設にて臨床上必要な安全性評価（術前検査）を行う

9.2.5 外科療法後に評価する安全性評価項目

手術終了後2週間以内に術中・術後有害事象の評価を行う

- ① 自覚症状：低血圧、高血圧、低体温、消化管の瘻孔、イレウス、腹部膨満、消化管吻合不全、消化管穿孔、出血、血腫、感染、疼痛、無呼吸、その他

9.2.6 放射線療法後に評価する安全性評価項目

放射線療法終了後2週間以内に治療中・治療後の有害事象評価を行う

- ① 自覚症状（CTCAEの有害事象項目）

9.2.7 プロトコール治療中の有効性評価項目

(1) 有効性評価の時期

- ① 寛解導入化学療法1コース終了後（2コース目開始日の1週間前〔同一曜日〕まで許容）
- ② 寛解導入化学療法3コース終了後（4コース目開始日の1週間前〔同一曜日〕まで許容）
- ③ 寛解導入化学療法5コース終了後（大量化学療法開始日1週間前〔同一曜日〕まで許容）
- ④ 自家造血幹細胞移植後30日（前後7日間を許容）

(2) 有効性評価の項目

- ① 胸部XP（正面および側面）
- ② 病変部位のCTもしくはMRI
- ③ MIBGシンチグラフィ
- ④ 骨髄検査*（両側後腸骨稜における穿刺吸引細胞診および両側後腸骨稜における生検）
- ⑤ 尿中VMA・HVA
- ⑥ NSE

*骨髄検査は寛解導入療法3コース終了後と自家造血幹細胞移植後30日（外科療法前）に行う。これ以外のポイントでも研究担当者が必要と判断した場合は適宜追加して行うこと。

9.3 治療終了後の検査と評価項目

治療終了後とは、プロトコール治療完了（「7.7.1 プロトコール治療完了の定義」参照）した後と定義する。

9.3.1 治療終了後の安全性評価項目

治療終了後の安全性評価は、臨床上の必要性に基づいて行う。以下の項目は、放射線治療完了後30日（前後7日間を許容）に一度行って、プロトコール治療の最終的な安全性評価とする。以降は1カ月に1回程度施行することを推奨する。

- ① PS (Karnofsky/Lansky score)
- ② 末梢血算：白血球数、好中球数（桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板数
- ③ 血液生化学：ナトリウム、カリウム、カルシウム、BUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CRP、血清 β 2ミクログロブリン
- ④ 尿検査（随時尿）：尿沈渣、尿蛋白定性、尿潜血、尿中 β 2ミクログロブリン、尿中NAG

- ⑤ 自覚症状（NCI-CTCの有害事象項目）：

白血球、好中球/顆粒球、血小板数、心血管系、神経障害（脳神経）、二次性悪性腫瘍

9.3.2 治療終了後の有効性評価項目（必須）

(1) 有効性評価の時期

- ① 放射線治療完了後 30 日（前後 7 日間を許容）
- ② 治療第 12 週から 1 年（第 3 コースの第 29 日を起点に 1 年目、前後 14 日間を許容）
- ③ 症例登録後 2 年（前後 14 日間を許容）

(2) 有効性評価の項目

- ① 胸部 XP（正面および側面）
- ② 病変部位の CT もしくは MRI
- ③ MIBG シンチグラフィ
- ④ 尿中 VMA・HVA
- ⑤ NSE

治療終了後の骨髄検査は必須項目としない。

9.4 スタディカレンダー

| 週 | 前 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |
|------------------|--------|--------------|---|---|---|--------------|---|---|---|--------------|---|----|----|--------------|----|----|----|--------------|----|----|----|
| 治療 | | 05A3 (1コース目) | | | | 05A3 (2コース目) | | | | 05A3 (3コース目) | | | | 05A3 (4コース目) | | | | 05A3 (5コース目) | | | |
| PS・体重 | ○ | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | | |
| 血算・ 生化学 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SpO ₂ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Ccr | ○ | | | | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | | | ○ | | | |
| ECG・ 心エコー | ○ ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自他覚症 状 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 有効性評 価項目 | ○ | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | | | | ○ |

| 週 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 放 治 終 了 後 30 日 以 内 | 治 療 第 12 週 か ら 1 年 | 登 録 か ら 2 年 |
|------------------|--------|----|----|----|---------------------------------|-------|----|----|----|-----------------------|------------------------------------|-------------|
| 治療 | MEC | | | | 手術 | 放射線治療 | | | | | | |
| PS・体重 | ○ | | | | 必 要 な 術 前 検 査 | | | | | ○ | 臨 床 上 の 必 要 に 応 じ 各 種 検 査 を 行 う | |
| 血算・ 生化学 | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| SpO ₂ | ○ | | | | | | | | | | | |
| 尿検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| Ccr | ○ | | | | | | | | | ○ (推奨) | | |
| ECG・ 心エコー | ○ ○ | | | | | | | | | | | |
| 自他覚症 状 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | | |
| 有効性評 価項目 | | | | ○ | | | | | | ○ | ○ | ○ |

10. データ収集

10.1 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙（Case Report Form：CRF）と配布時期、提出期限は以下のとおり

| 種類 | 配布時期 | 提出期限 |
|----------------------------|------------------------------|---|
| 症例登録票 | 参加医師へ予め送付 | 症例発生～治療開始前 |
| 試験開始報告書 | 登録後データセンターより送付 | 登録終了後1週間以内 |
| 寛解導入療法報告書 (第1コース～第5コース) | | 当該コース治療終了または中止後 2週間以内 |
| 大量化学療法報告書 | | それぞれの治療終了後2週間以内 ただし、大量化学療法は造血幹細胞 輸注後30日から数えて2週間以内 |
| 手術報告書* | | |
| 放射線治療報告書** | | |
| 放射線治療報告書(転移巣に対して)** | | 転移巣に対しての放射線治療施行 の場合は施行後2週間以内、施行し ない場合はその決定後 |
| 腫瘍縮小効果報告書 | 登録後1年3ヶ月目の評価終了後 2週間以内***a | |
| 追跡調査報告書 (プロトコール中止症例も含む) | 6カ月に1回、データセンターより 送付 | 調査日から1ヶ月以内 |

*手術記録のコピーを（患者名・患者IDをマスクして）同時に送付すること。

**下記の(1)(2)を（患者名・患者IDをマスクして）同時に送付すること。

- (1) 治療を行った位置決め写真や照射野写真（リニアックグラフィあるいはポータルイメージ）のコピー
- (2) 必要な部位及び規準点における投与線量、毎日の線量、累積線量を含む患者の放射線治療記録（各施設で使用している照射録用紙）のコピー〔個人情報マスクする事〕。

***登録後2年目に追加追跡調査を行う。

10.2 記録用紙の送付方法

「症例登録票」は、迅速性が要求されるためデータセンターにFAX送信とする。

その他すべてのCRFおよび手術記録や放射線治療記録等の資料は郵送にてデータセンターに送付する。

データセンター

牧本班小児がんデータセンター

国立がんセンター中央病院（7階 全国臓器がん登録室内）

住所：〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

電話：03-3542-2511（内線 2615）

FAX: 03-3542-1007

「急送有害事象報告書」「有害事象報告書」は、報告すべき有害事象が発生した時に、下記の研究事務局宛にFAX送信する。詳細な手順に関しては、「11. 有害事象の報告」および「付表4 有害事象報告マニュアル」を参照のこと。

研究事務局

七野浩之（しちの ひろゆき）

日本大学医学部小児科

住所：〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1

電話：03-3972-8111 (2442)

FAX：03-3957-6186

e-mail：shichino@palette.plala.or.jp

hshichno@med.nihon-u.ac.jp

11. 有害事象の報告

本研究における有害事象の報告は「付表4 有害事象報告マニュアル」に基づく手順に従う。

重篤な有害事象または予期されない有害事象が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局へ報告する。なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

11.1 報告義務のある有害事象

11.1.1 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

①プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば急送報告の対象となる。（「30日」とは、最終プロトコール治療日をday0とし、その翌日から数えて30日を指す）

②予期されないGrade4の非血液毒性（NCI-CTCAE version3.0）

「8.2. 予期される有害反応」に記載されていないものが該当する

11.1.2 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

①最終プロトコール治療日から31日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡
治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

②予期されるGrade4の非血液毒性（NCI-CTCAE version3.0における血液/骨髄区分以外の有害事象）

「8.2 予期される有害反応」に記載されているGrade4の非血液毒性は、予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意

③予期されないGrade2、Grade3の有害事象

「8.2 予期される有害反応」に記載されていないGrade2~3相当の有害事象

④永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、VOD、二次がん等

⑤その他重大な医学的事象

11.1.1の①②、11.1.2の①~④のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

11.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.2.1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。

施設研究責任者に連絡が取れない場合は施設コーディネーターまたは担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1 次報告；

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「急送 1 次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付及び電話連絡の両者を行う。

2 次報告；

さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告（A4 自由書式）を別紙として作成し、両者を、有害事象発生を知ってから 7 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

追加報告；

2 次報告に不備があった場合のみ行う。

11.2.2 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局/研究代表者へ郵送または FAX 送付する。

11.3 研究代表者/研究事務局の責務

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

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止（データセンターと全参加施設へ連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書（FAX・郵送・電子メール）による連絡も行う。

11.3.2 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「11.1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから 15 日以内に効果・安全性評価委員会（委員会事務局宛）に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。その際、施設から送付された「急送 1 次報告書」および「有害事象報告書」に研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）等を含めること。また、11.1.1①の 30 日以内の死亡、11.1.2. ①の 31 日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、11.1.2④ 予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。（adverse event (AE：有害事象)、adverse reaction (AR：有害反応)、adverse drug reaction (ADR：薬物有害反応) は通常報告の対象となる。なお、集学的治療（手術、放射線療法を含む）の場合は AR、医薬品の場合は ADR となる。）

11.3.3 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表者は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

11.4 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1 効果判定

12.1.1 International Neuroblastoma Response Criteria (INRC)

腫瘍縮小効果の判定には、International Neuroblastoma Response Criteria (INRC)¹³⁾に従った以下の手順により行う。

Complete response (CR), Very good partial response (VGPR), Partial response (PR), Mixed response (MR), No response (NR)については、規定されたすべての要件を満たしていることが必要である。Progressive disease (PD) に関しては、規定されたいずれかの要件を満たした状態である。

表 12-1 International Neuroblastoma Response Criteria

| | 原発巣 | 転移巣 | 骨髄病変 | MIBG シンチ | 新病変出現 | 尿中カテコラミン |
|------|--|------------------|--------|----------|-------|----------|
| CR | 腫瘍なし | 腫瘍なし | なし | 陰性 | なし | 正常 |
| VGPR | 90-99%縮小 | 腫瘍なし | なし | 陰性 | なし | 正常 |
| PR | 50%以上縮小 | 骨転移の病変数が 50%以上減少 | 0-1*箇所 | 陽性 or 陰性 | なし | 問わず |
| MR | 50%以上縮小する測定可能病変がある、一方で 50%未満の縮小や 25%未満の増大を示す | | 問わず | 問わず | なし | 問わず |
| NR | 測定可能病変が 50%未満の縮小や 25%未満の増大を示す | | 問わず | 問わず | なし | 問わず |
| PD | 25%以上の増大を示す病変を認める | | 新たな出現 | 問わず | あり | 問わず |

*初診時に複数の骨髄転移巣を認めた場合のみ、1 箇所の骨髄転移巣を認めても PR と判定する。

12.1.2 効果判定の時期

効果判定の時期は、寛解導入化学療法で 1 コース終了後、3 コース終了後、5 コース終了後各々について、次コース開始前とする。また、自家末梢血幹細胞移植後の血球回復後、外科療法+放射線療法施行後 1 か月以内、治療第 12 週を起点とした 1 年目、および登録後 2 年目に評価を行う（「9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」を参照）。

12.1.3 腫瘍縮小効果判定のための検査

- (1) 計測可能な病変部位に対しては CT 及び/或いは MRI による三次元測定を施行して縮小率(初診時を対照とする)、増大率(前回値を対照とする)を体積により算出する。
- (2) 骨病変に対しては MIBG シンチグラフィを用いて病変数の減少を評価する(初診時を対照とする)。骨シンチは骨代謝を反映しているために、骨転移の治癒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。

- (3) 骨髄病変に対しては、治療前、3コース終了後、外科手術前に、両後上腸骨稜における穿刺吸引細胞診と生検の計4箇所の評価を行う。(「9.2.6 プロトコール治療中の有効性評価項目」および「9.3.2 治療終了後の有効性評価項目(必須)」参照)。
- (4) 骨髄検査を除き、MIBGシンチグラムを含む全ての検査は、新病変のスクリーニングの目的で、「9.2.6 プロトコール治療中の有効性評価項目」および「9.3.2 治療終了後の有効性評価項目(必須)」に規定された全てのタイミングにおいて施行する。

表 12-2 腫瘍縮小効果判定のための検査

| 腫瘍部位 | 推奨される検査 |
|-------------------|--|
| 原発巣 | CT 及び/或いは MRI ^{注1} による三次元測定 可能であれば MIBG シンチグラフィ ^{注2} |
| 転移巣 ^{注2} | |
| 骨髄 | 両側の後腸骨稜での骨髄吸引および骨髄生検 1ヶ所でも陽性所見が得られれば骨髄浸潤が陽性と判断する。 生検組織には軟骨を除いて1cm以上の骨髄組織が含まれる事が望ましい。 |
| 骨 | MIBG シンチグラフィ MIBG シンチグラフィが陰性あるいは施行 陽性部位の骨レントゲン写真が推奨される |
| リンパ節 | 触診 組織学的確認 CT 及び/或いは MRI による三次元測定 (触知できない病変に対して) |
| 腹部・肝臓 | CT 及び/或いは MRI による三次元測定 |
| 胸部 | 胸部レントゲン写真 前後像と側面像 胸部レントゲン写真で陽性所見を認めるときや腹部の腫瘍/リンパ節が 胸部に達する時は CT 或いは MRI が必要である |

注1 三次元測定のために超音波画像を用いるのは適切でない

注2 MIBG シンチグラフィはすべての病変部位の評価に応用できる

12.2 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。
最終解析および中間解析における有効性のエンドポイントの解析には全適格例を用い、安全性の解析には全治療例を用いる。

12.2.1 全登録例

「6.1 登録の手順」によって登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

12.2.2 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医・施設実務担当者・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

12.2.3 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコール治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上決定してよい。

12.3 エンドポイントの定義

12.3.1 2年全生存割合

全生存期間 (overall survival) は、登録日を起算日としあらゆる原因による死亡日までの期間である。それに対し、打ち切りを考慮して推定した登録後2年の全生存割合（点推定値および区間推定値）を、2年全生存割合とし、本試験ではこちらを secondary endpoint とする。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

12.3.2 2年無増悪生存割合

無増悪生存期間 (Progression-free survival) は、登録日を起算日とし増悪/再発と判断された日、またはあらゆる原因による死亡日のうち早いほうまでの期間である。

打ち切りを考慮して推定した登録後2年の無増悪生存割合（点推定値および区間推定値）を、2年無増悪生存割合とし、本試験ではこれを secondary endpoint とする。

・「増悪 progression」は、「12.1 効果判定」における画像上のPD（進行）、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。

・増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

・毒性や患者拒否等の理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。

・増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日でなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日を持ってイベントとする。

・再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断しえず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

・二次がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

12.3.3 治療後第12週を起点とした1年無増悪生存割合

上記12.3.2と同様の考えで、打ち切りを考慮して推定した治療第12週（第3コースの第29日）を起点とした1年の無増悪生存割合（点推定値および区間推定値）を、治療後第12週を起点とした1年無増悪生存割合とし、これを primary endpoint とする。

12.3.3 奏効割合

適格例のうち、「12.1 効果判定」による判定が CR, VGPR, PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

12.3.4 有害事象（有害反応）発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコール治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ NCI-CTCAE ver. 3.0 日本語訳による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

血液/骨髄：白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板

全身状態：疲労、発熱

皮膚科/皮膚：発疹/皮膚炎

心血管系（不整脈）

胃腸：食欲不振、悪心/嘔吐、便秘、イレウス、下痢、口内炎/咽頭炎、

肝臓：ビリルビン、AST、ALT

腎/泌尿生殖器：クレアチニン、血尿

感染/発熱性好中球減少：発熱性好中球減少

神経学その他：内耳（聴力）、神経障害（脳神経）、神経障害（知覚性）

上記以外の有害事象（毒性）については、血液毒性以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合にのみ各経過報告書に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

13. 統計学的事項

13.1 主たる解析と判断規準

本試験の主たる目的は、標準治療に比べて外科手術と放射線治療の施行時期を遅らせ、寛解導入療法と自家造血幹細胞救済療法を併用した大量化学療法を共に完了した後に行う「遅延局所療法」の安全性と有効性を評価することである。「遅延局所療法」が安全かつ有効である、と結論するためには、化学療法3コース終了後の治療第12週に外科手術を行う標準治療に対して、外科手術を遅らせてもそれによる再燃・増悪が明らかに増えない事を確認する必要がある。この目的のために、標準治療を歴史対照として、本来外科手術が行われる治療第12週の時点から1年の間に増悪しない生存割合を算出し、歴史対象のデータと比較することによって、局所治療の遅れが早期の再発再燃につながるか否かを推測することができる。

よって、治療第12週を起点とした1年無増悪生存割合を本試験のプライマリエンドポイントとする。歴史対照に用いるべきデータとして、転移性神経芽腫に対する世界各国における臨床試験成績はほぼ類似しており、それぞれの報告の生存曲線から読み取ると約80%である。この事から閾値成功率を70%、期待成功率を90%として、 $\alpha=0.1$ (両側)、 $\beta=0.2$ にて算出すると、必要被験者数は14例となる。10%の脱落を見込んで全16例を登録する。

13.2 予定登録数・登録期間・追跡期間

厚生労働省がん研究助成金・金子班による進行神経芽腫研究の登録実績から推測すると、ステージ4の神経芽腫は年間25~30例の登録が見込める。一方日本大学では最近5年間の治療実績では平均年間2~3例の患者がみられ、その他の施設では平均1~3例と推測される。このため日本大学と他の6施設の協力により、2年間で16例の登録は可能であると考えられる。以上より、本試験の予定登録数は16例、登録期間2年、観察期間は15ヵ月、と設定する。

13.3 中間解析と試験の早期中止

13.3.1 有効性の中間解析について

本試験は、全登録予定症例全16例の実行可能性試験であるため、有効性の中間解析は行わない。

13.3.2 安全性の中間解析の目的と時期

安全性に関して、寛解導入化学療法および大量化学療法と自家造血幹細胞救済におけるそれぞれの重篤な有害事象の早期発生をモニタリングし、発生割合が30%を越えるベイズの事後確率が97.5%以上の場合に効果安全性評価委員会に諮り、研究の継続を審議する。ただし、対象症例数が4例以下の時点で重篤な有害事象が2例以上発症した場合にはその時点で効果安全性評価委員会に諮り、研究の継続を審議する。

13.3.3 安全性の中間解析の方法

(1) 寛解導入化学療法の早期安全性

年2回の定期モニタリング時と、寛解導入化学療法4コース目の開始時点(寛解導入化学療法開始後約90日)までに重篤な有害事象が発生した時に、強化化学療法4コース目の開始時点(約90日)までの重篤な有害事象の発症割合が30%を越える事後確率が97.5%を越えているかを確認する。た

ただし、対象症例が4例以下の時点では2例以上重篤な有害事象が発生した場合を規準とする。重篤な有害事象を発症せず、強化化学療法4コース目を開始していない症例は計算に含めない。

(2) 大量化学療法と自家造血幹細胞救援の早期安全性

年2回の定期モニタリング時と、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法終了後30日までに重篤な有害事象が発生した時に、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法終了後30日までの重篤な有害事象の発症割合が30%を越える事後確率が97.5%を越えているかを確認する。ただし、対象症例が4例以下の時点では2例以上重篤な有害事象が発生した場合を規準とする。重篤な有害事象を発症せず、30日が経過していない症例は計算に含めない。

対象症例数をN人、発症例数をn人とし、事後分布はBeta(0.5+n, 0.5+N-n)を用いる。対象症例数別に発症例数が何人以上の場合に試験が中止となるかを表に示す。

表 13-1 割合が30%を越える事後確率が97.5%を越える例数（対象症例数5人より）

| 対象症例数 | 重篤な有害事象 発症例数 | 対象症例数 | 重篤な有害事象 発症例数 |
|-------|-----------------|---------|-----------------|
| 5人 | 4人以上 | 11, 12人 | 7人以上 |
| 6, 7人 | 5人以上 | 13, 14人 | 8人以上 |
| 8~10人 | 6人以上 | 15, 16人 | 9人以上 |

13.3.4 中間解析の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとして、データセンターより効果安全性評価委員会へ提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

中間解析レポートの審査により、効果安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコル改正願い」を文書で提出する。効果安全性評価委員会の承認を経て、研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者は効果安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てをできるが、効果安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には研究グループ代表である厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「進行神経芽腫に対する標準治療確立および新規治療開発のための研究」班 主任研究者 金子道夫の意見に従う。

13.4 Secondary endpointsの解析

13.4.1 安全性のsecondary endpointsの解析

(1) 有害事象（有害反応）発生割合

12.3.4で規定される有害事象発生人数と割合を算出する。割合の区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。12.3.4に挙げた有害事象に関しては、それぞれの発生人数と割合、Grade別発生人数と割合を算出する。

(2) 重篤な有害事象（有害反応）発生割合

12.3.5 で規定される重篤な有害事象発生人数と割合を算出する。区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。

13.4.2 有効性の secondary endpoints の解析

(1) 治療第 12 週（寛解導入療法 3 コース後）の完全寛解割合

完全寛解割合について、両側 95%信頼区間を算出する。区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。第 12 週の完全寛解と第 25 週（大量化学療法後）の完全寛解の関連をみるため分割表を作成する。

(2) 2 年全生存割合および 2 年無増悪生存割合

12.3.1 で規定される 2 年全生存割合 2 年無増悪生存割合について、両側 95%信頼区間を算出する。累積生存曲線、年次全生存割合の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて両側 95%信頼区間を求める。

13.4.3 その他の secondary endpoints の解析

(1) 切除標本における病理学的奏効割合

病理学的奏効の定義は「4.4 病理学的奏効の規準」を参照。分子に病理学的奏効が得られた症例数、分母は大量化学療法後に外科手術を施行し、中央病理診断への標本提出が行われた症例数として、百分率によって計算する。

13.5 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後に、すべてのエンドポイントに対する解析を行う。ただし、2 年全生存割合および 2 年無増悪生存割合に関しては推定生存割合を算出することとし、その後の追跡で最終登録症例のフォローアップが 2 年を越えた時点で追加追跡結果として解析する。それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合をのぞき、primary endpoint、有効性の secondary endpoints の解析を行わない。

最終解析結果はデータセンターが統計解析担当者と協力の上「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、金子道夫班長に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、研究グループ代表者の金子道夫に提出する。

研究グループ代表者 金子道夫の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

14. 倫理的事項

14.1 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（付3）に従って本臨床試験を実施する。

14.2 インフォームドコンセント

14.2.1 患者および代諾者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人および/または代諾者に施設の IRB 承認が得られた説明文書（付表7）の説明文書または施設で改変を加えた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

(1) 病名、病期、推測される予後に関する説明

(2) 本試験が厚生労働省の公的班研究として行われる臨床試験であること。

臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い

(3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)

(4) プロトコル治療の内容

(5) 病理中央診断や研究用の検体採取について

(6) プロトコル治療により期待される効果

(7) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

(8) 費用負担と補償

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明

(9) 代替治療法

現在の一般的治療法や標準治療法の内容、効果、毒性等代替治療を選択した場合の利益と不利益

(10) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

(11) 病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明

(12) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと

(13) 人権保護

氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること

(14) データの二次利用

本研究班主任研究者が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること

(15) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する