

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的治療確立
および新規治療開発のための研究

平成16年度～平成18年度 総合研究報告書

主任研究者 金子 道夫

平成19(2007)年3月

目 次

I. 総合研究報告

- 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・・・ 1
金子道夫

(資 料)

1. 標準的治療の第Ⅱ相試験に関する研究・・・ 9
熊谷昌明
2. 新規治療開発の早期第Ⅳ相確認試験に関する研究・・・ 11
麦島秀雄
3. 乳児例を中心とした低リスク群の治療開発に関する研究・・・ 20
血清遊離 DNA を用いた MYCN 増幅判定法の開発
研究神経芽腫に対する gefitinib のアポトーシス誘導能
杉本 徹
4. 小児の臨床試験における放射線治療の品質管理に関する研究・・・ 26
正木英一
5. 神経芽腫における外科療法の最適化に関する研究・・・ 44
(進行神経芽腫に対するセンダイウィルスを用いた樹状細胞療法についての研究)
田尻達郎
6. リスク層別化と病態解明のためのトランスレーショナル研究・・・ 49
中川原章
7. 中央病理診断と検体二次利用のシステム確立・・・ 56
秦 順一
8. 神経芽腫の臨床試験デザインおよびデータマネージメント・・・ 61
牧本 敦
9. 日本神経芽腫スタディグループ (JNBSG) について・・・ 65
発足までの経緯
規約および組織図
参加施設一覧
運営委員会構成員一覧
第 1 回 (暫定) JNBSG 研究会プログラム・抄録
第 2 回 JNBSG 研究会プログラム・抄録・講演概要

- II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・ 99

- III. 研究成果の刊行物・別刷・・・ 103

I. 総合研究報告

進行神経芽腫に対する標準的治療確立および新規治療開発のための研究

主任研究者 金子 道夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

研究要旨 2005 年まで全国で広く治療に使われた 98 プロトコールの治療成績、副作用、研究体制の問題点を踏まえ、全く新しい体制で前方視的臨床試験を構築した。副作用を減じつつ治療強度をできるだけ下げないで実施可能な初期治療レジメン 05A3 を 5 クール施行し、これに引き続き全身照射を併用しない統一した前処置 Hi-MEC による自家造血幹細胞移植を行い、その後に局所療法を行うという治療方式の feasibility と安全性を評価する臨床試験を、2006 年 1 月に開始した。また、この局所治療遅延方式に対比するものとして、同じ 05A3 による初期治療を 4 クール施行後に手術を行いその後に同一の前処置法で造血幹細胞移植を施行する方式についても同様の前向き臨床試験として行うこととし、2006 年 9 月にキックオフされた。これらは、治療前生検組織を送付してすべて中央病理診断で行い、さらに治療の最後に得られる手術標本も同様に中央病理診断を行うことにより、遺残腫瘍細胞の再発に与える影響を評価する。このような治療方式より、従来困難とされた局所治療の評価をより科学的に可能にすることが出来るとともに、初期治療・統一した前処置による自家造血幹細胞移植の評価を局所治療と分離した形で評価してゆく。さらに、移植前処置法を HighMEC に替わって、L-PAM+Thiotepa を用いる施設限定型パイロットスタディもほぼ完成した。

これら進行神経芽腫の臨床試験を全国で可能にするため、2004 年から神経芽腫に関する全国組織日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）の設立準備を開始し、2006 年 5 月に正式に発足した。現在約 100 施設が加入し、標準治療プロトコールによる臨床試験はこの参加組織からの応募という形態を取った。今後、高リスク群の治療だけでなく、中間リスク、低リスク群の治療研究を JNBSG が主体となって行うことが決定し、実務作業に入った。質の高い臨床試験に基づいて基礎研究を行うことが研究面でもきわめて重要で、神経芽腫予後予測のため実用化した発現解析ミニチップの検証作業がこれら臨床試験とリンクして実施中である。臨床試験とリンクした translational research を可能にするため検体センター 2 カ所、さらに成育医療センター内に神経芽腫登録センターを設置した。データセンターは厚生労働省牧本班のデータセンターを使用している。

分担研究一覧

○熊谷昌明、国立成育医療センター血液腫瘍科医長

○麦島秀雄、日本大学医学部細胞再生移植医学教授

- 杉本徹、京都府立医科大学小児科学教授
- 正木英一、国立成育医療センター放射線診療部部長
- 田尻達郎、九州大学大学院医学研究院小児外科助教授
- 中川原章、千葉県がんセンター研究所長
- 秦順一、国立成育医療センター総長
- 牧本敦、国立がんセンター中央病院小児科医長

A. 研究目的

(1) 複数の臨床試験の推進による標準治療の確立および再発例への新規治療を開発する。(2) 臨床試験登録例からの患者由来検体を利用したトランスレーショナルリサーチ (TR) を推進する。

B. 研究方法

1. 具体的な臨床試験とその関係

標準治療のエビデンスを確立するためには、第III相無作為割付試験が必要であるが、現時点では標準アームに採用する治療レジメンの安全性・有効性のデータの質が保証されていないため、以下の(1)の研究を優先させて全国規模でこれを行う。同時に数施設で新しい試験治療の実行可能性・妥当性を検討するための第II相試験(下記(2))を進め、3年後を目処に科学的かつ倫理的な第III相無作為割付試験を開始できるように準備する。

(1) 標準治療の最適化のための有効性・安全性評価試験

既にごん研究助成金金子班の調査研究で明らかになったデータを元に、化学療

法・大量化学療法・放射線治療・手術療法を最適化した形で1アームの臨床試験を行う。これは、既に日本全国で幅広く用いられている治療法の再評価であり、治療開発段階としては、第IV相に当たる。有効性として2年の無増悪生存割合、安全性としてNCIの毒性規準を用いた客観的評価を行い、標準治療を確立する。この試験により治療の最適化が行われ、比較対照となる安全性・有効性データが確立した後に初めて、第III相無作為比較試験の倫理的かつ科学的な施行が可能となる。

(2) 試験アームに用いる新規治療方針の第II相 Feasibility研究

現在の標準治療は、手術療法などの局所療法は化学療法が3-4コース施行された後に行われ、その後さらに化学療法と大量化学療法が追加される。この問題点は、局所療法を間に入れることで、化学療法の中断を来し、その間、遠隔転移巣の増悪を来すことである。この危険性を回避するため、日本大学、大阪大学、筑波大学を中心とするグループは、局所療法を治療の一番最後に行う新たな治療方針(遅延局所療法 delayed local therapy)を行っている。これは標準治療と呼べず、また、現時点では施設による化学療法レジメンの差も大きいことから、第II相feasibility研究として施設限定での個別研究を行う。結果が有望であれば将来の第III相無作為比較試験の試験アームとして採用し、上記(1)で確立された標準治療との比較により優越性を確認する。また、05A3を初期治療とし、移植前処置のみをL-PAM+Thiotepa

とする治療方式も施設限定の臨床試験を行うこととした。

(3) 再発症例に対する新規薬剤を含む新規治療開発

牧本班で進行中のイリノテカン医師主導試験を含め、再発を来した症例をリクルートすることのできる新規治療の第I相または第II相試験を複数準備して、新規治療の開発を行う。結果が有望な治療であれば、将来の試験治療への組み入れを行い、より良い治療成績の達成を目指す。

2. 上記の前向き研究にリンクしたリスク層別化、病態解明、新規薬剤開発を目的としたトランスレーショナルリサーチ (TR)

従来の我が国の基礎研究は、その対象となる臨床材料の質がコントロールされておらず、臨床データの信頼性に問題があり、特に予後因子の解析ではきわめて問題が多かった。病理組織型や増殖因子、そのレセプター等は、疾患の性質や予後、病態生理に深く関わっている事が示唆されているが、リスク層別化や新薬開発のためにそれらを臨床応用するためには、基礎研究結果と臨床データが正確にかみ合った前向きの研究計画と厳密な研究遂行が必須である。患者由来検体を確実に集積し、倫理的に問題のない範囲で二次利用を促進するため、成育センター研究所を中心とした研究基盤を利用し、それらの検体を利用した TR を推進する。

倫理面への配慮

未だ標準的な倫理指針が確立していない小児がん領域の臨床試験を含む本研究では、臨床試験を受ける患者の権利

に関する啓蒙活動を推進し、治療施設における倫理面への配慮を徹底させると同時に、各方面からの委員を糾合して適正な指針の確立を目指す。具体的には、ヘルシンキ宣言や米国ベルモントレポート等の国際的倫理原則に従って以下を遵守すると同時に、我が国の実情にあった指針を策定する。

試験プロトコールにつき倫理審査委員会の承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。TRに関しても、既に国立成育医療センターの倫理委員会に承認された基盤を利用してこれを行う。

研究の第三者的監視：本研究班により、もしくは賛同の得られた他の研究者と協力して、効果・安全性評価委員会、監査委員会等を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

1. 進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家幹細胞移植および遅延局所療法の早期第II相試験、

これまでの 98 プロトコールの初期治療レジメン 98A3 の問題点を改善した、05A3 レジメンにて、初期治療を 1 クール減らして 5 クール行う。2006年1月より 10

施設 7 チームで 16 症例の登録を目標に臨床試験が開始された。これまでに 7 症例が登録されたが、1 例は神経芽腫でなく、1 例は生検不能のため不適合となった。登録例のうち 1 例が初期治療 1 クール目で生検後出血、腫瘍崩壊症候群、感染により非腫瘍死となった。直ちに効果安全性評価委員会が開催され、この非腫瘍死は症例特有の条件によるものとされた。登録後の病勢進行による全身状態悪化と治療遂行可能性の判断を事務局と密接な連携を図ることとした。このことはこの臨床試験で、効果安全性評価委員会が機能したことを立証したと評価した。

2. 高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相試験

上述のプロトコールの完成したことにより同一の初期治療レジメンで治療し、手術を従来 of 時期に行う治療方式での臨床試験が分担研究者熊谷昌明を試験責任者として、2006 年 9 月にキックオフが行われた。この臨床試験は広く参加を全国の施設の公募とした。それにむけて神経芽腫研究の全国組織日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) の組織の立ち上げが行われた (後述)。

3. 局所治療の Quality Assurance(QA)

進行神経芽腫のような局所進展が高度で手術困難な腫瘍で、しかも遠隔転移のコントロールが困難な腫瘍では、手術や放射線治療の方式の統一、その QA が非常に困難である。しかも、年間発生数が 100 例未満と予想されるので、一施設あたりの年間症例数も 2 例以下であることが殆どで

ある。そのため、臨床試験を走らせること自体がきわめて労力を要し、かつあらゆる面で効率の悪い宿命を抱えている。さらに、国際的な神経芽腫の統一リスク分類 (INRG) が進行中で、局所の進行度は外科医による手術所見評価から、画像診断にて行うことに決定した (Image-defined risk factors)。局所治療の QA を担保するため、外科治療委員会、放射線治療委員会を立ち上げた。特に、小児放射線治療の専門医はわが国では皆無ともいえる。そこで、分担研究者の国立成育医療センター放射線科の正木英一が中心となって、神経芽腫以外の腫瘍を含めた小児放射線治療委員会 (JROSG 小児腫瘍グループ) を 2005 年に設立し活動を開始し、さらに画像診断のコンサルテーションシステムと基準作成を行うことにした。

4. 神経芽腫スタディグループ(JNBSG)の結成

このような臨床研究を進行神経芽腫のみならず、神経芽腫全体で遂行するためには神経芽腫スタディグループの結成が必須である。その結成に向けて 2004 年度からきわめて精力的に活動した。その結果 2006 年 5 月に正式に発足した。全国一カ所の登録センターを成育医療センターに設け、国立がんセンターのデータセンターと直結して、高リスクを手始めに、今後臨床研究が行われる、中間・低リスク群についてもこの組織を基盤に診断・治療・研究を行う体制となった。関係する厚労省研究班 牧本班、秦班、中川原班と密接な連携のもとに活動する。さらに、この中で 05A3 を初期治療とし、移植前処置のみを

L-PAM+Thiotepa とする治療方式も施設限定の臨床試験の準備がほぼ完成した。

D. 考察

(期待される成果)

(1) 仮説を証明するための明確なエンドポイントを設定し、生物統計専門家による統計計画をベースとした科学的な臨床試験プロトコルを作成し、専任データマネージャーを擁するデータセンターにて正確なデータ管理を行うことで、臨床試験から信頼性の高いエビデンスを創生し、複数の臨床試験を連続的に、相互の結果を受け継ぎながら行うことを、新たに発足したJNBSGの中で継続的に可能とした。本研究では、新規発症の症例を対象として、現在日本で広く行われている治療法の有効性と安全性を確認試験で再検討する。同時に、新規治療法のfeasibility試験を行い、その臨床試験結果を持って、将来の無作為比較試験を計画・実行し、3年無増悪生存率を10%以上向上させることのできる標準治療を開発する。さらにパイロットスタディ1本がまもなく開始できる。また、この一連の試験にリクルートされる患者のうち、半数以上が再発・再燃を来すため、それらの患者を対象とした新規治療法の開発も必要であるが、これに関しては医師主導治験・自主研究に対して再発患者のリクルートを積極的に行い、神経芽腫に対する新規治療法の効果について迅速に結論を導く。これらの臨床試験活動によって、各施設、各専門医師間の相互評価を促進し、集学的治療体

制の確立に貢献すると考えられ、比較的短期間で小児がんの治療水準を向上させ、その成果を患者へ還元することが期待できる。ただし、小児腫瘍は稀少疾患であるため、成人がんの臨床試験に比較し、数倍の時間が必要で、継続的な財政援助が不可欠である。

(2) 前向きに登録された臨床試験症例の患者由来検体を用いて基礎研究を行えば、病理組織亜型・がん関連遺伝子の発現といった基礎研究データと、生存率や臨床プロファイルといった臨床データとの正確な相関関係を知ることができる。臨床におけるリスク判定や新薬開発のために基礎研究データを還元するためには、このようなTRのシステムが必要不可欠であるにも関わらず、このようなTRが行える基盤は成人領域を含めても日本には皆無である。最近、成育医療センター研究所を中心に整備が進んでいるこのシステムは、日本の重要なモデルケースであり、当該研究の実走を通して問題点が改善され、成人がんの領域など他分野にも応用され得ると期待される。

E. 結論

本研究班の第一号試験である「進行神経芽腫に対する術前化学療法としての大量化学療法併用自家造血幹細胞移植および遅延局所療法 (delayed local therapy) の早期第 II 相臨床試験」が開始され、7名のエントリーがあった。目標の16名にまもなく達する。

また、第二号臨床試験である「進行神経芽腫に対する多剤併用化学療法、局所療法および自家造血幹細胞救援療法を併用し

た大量化学療法を含む集学的治療法の後期第 II 相試験」が 2006 年 9 月にキックオフとなった。

局所治療の QA を目指した外科治療委員会、小児放射線治療委員会を立ち上げ、活動を開始した。

臨床試験とリンクした TR の体制を確立し、予後解析チップの有効性確認の試験を開始した。

神経芽腫全体の治療研究を行う全国組織として、神経芽腫スタディグループ (JNBSG) の結成に向けて活動し、2006 年 5 月に正式に発足し (会長：金子道夫)、参加施設は約 100 施設である。上記 2 試験およびパイロットスタディは JNBSG として行うことが承認された。今後低・中間リスク群での治療研究が立ち上がる。これで国際的に認知される活動母体が完成したことになる。

F. 研究発表

1. 発表論文

- 1) 金子道夫、平井みさ子. 日本における進行神経芽腫の治療成績. 小児外科、36(1): 11-15, 2004
- 2) 金子道夫、平井みさ子. 神経芽腫の治療. 小児科診療、67(4):583-589 2004
- 3) Isobe K, Yashiro T, Omura S, Kaneko M, Kaneko S, Kamma H, Tatsuno I, Takekoshi K, Kawakami Y. Expression of the human telomerase reverse transcriptase in pheochromocytoma and neuroblastoma tissue. *Endocrine Journal* 51(1):47-52, 2004
- 4) Ito R, Asami S, Kagawa S, Motohashi S, Shichino H, Chin M, Yoshida Y, Nemoto

N, Mugishima H, Suzuki T. Usefulness of tyrosine hydroxylase mRNA for diagnosis and detection of minimal residual disease in neuroblastoma. *Biol Pharm Bull.* 2004 Mar;27(3):315-8.

5) 澤田淳, 家原知子, 松本良文, 細井創, 杉本 徹. 神経芽腫マス・スクリーニング-過去と現在 日本のマス・スクリーニングが示したもの. *小児内科*, 2004, 36 巻 12 号, 1928-1932

6) Tajiri T, Tanaka S, et al. Clinical significance of a highly sensitive analysis for gene dosage and the expression level of *MYCN* in neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 39: 63-68, 2004

7) 秦 順一. 神経芽腫新国際分類 INPC について. *小児がん*, 41:11-14, 2004

8) Miyauchi J, Kiyotani C, Shioda Y, Kumagai M, Honna T, Matsuoka K, Masaki H, Aiba M, Hata J, Tsunematsu Y: Unusual chromaffin cell differentiation of a neuroblastoma after chemotherapy and radiotherapy: Report of an autopsy case with immunohistochemical evaluations. *Am. J. Surg. Pathol.* 28:548-553, 2004

9) 金子道夫. 神経芽腫の手術—これまでとこれから—. *日本外科学会雑誌*, 106(7):418-421, 2005

10) Gotoh T, Hosoi H, Iehara T, Kuwahara Y, Osone S, Tsuchiya K, Ohira M, Nakagawara A, Kuroda H, Sugimoto T. Prediction of *MYCN* amplification in neuroblastoma using serum DNA and real-time quantitative polymerase chain reaction. *J Clin Oncol*,

- 23:5205-5210, 2005.
- 11) Tanaka T, Iehara T, Sugimoto T, Hamasaki M, Teramukai S, Tsuchida Y, Kaneko M, Sawada T. Diversity in neuroblastomas and discrimination of the risk to progress. *Cancer Lett.* 228:267-270, 2005.
- 12) 大曾根眞也, 細井 創, 家原知子, 土屋邦彦, 杉本 徹. 神経芽腫統一プロトコールにおけるシスプラチンの腎障害-自験例における検討. *小児がん* 42(2) : P207-211, 2005.
- 13) 正木英一、北村正幸:K. 小児腫瘍 1. 白血病 2. 小児ホジキン病 3. 小児非ホジキンリンパ腫 4. ウイルムス腫瘍 5. 神経芽腫 6. 横紋筋肉腫 7. ユーイング肉腫 (PNET を含む) 8. 網膜芽細胞腫 コラム全身照射 (TBI) 久保敦司、土器屋卓志、安藤裕 編著:放射線治療グリーンマニュアル. pp274-298. 金原出版. 2005. 3. 20.
- 14) 正木英一、北村正幸、宮寄治、堤義之、鹿島恭子、宮坂実木子、佐藤宏朗、大楠郁子、黒崎仁寛、野坂俊介、岡田良行、松岡健太郎:小児 A. 悪性腫瘍の臨床. 田中良明、吉田祥二編著:癌・治療効果判定の画像診断. pp257-270. 医療科学社. 2005. 10. 20.
- 15) 正木英一、北村正幸、野坂俊介、岡田良行、宮寄治、堤義之、鹿島恭子、宮坂実木子、大楠郁子、岡本礼子:国立成育医療センターでの取り組みー標準的な小児がんの診断、治療構築を目指す. *新医療* 372:43-47. 2005.
- 16) 田尻達郎、木下義晶、他. 神経芽腫治療における外科治療の役割(一施設症例の解析からの考察). *小児がん*, 42 : 64-68, 2005
- 17) Abe M, Ohira M, Kaneda A, Yagi Y, Yamamoto S, Kitano Y, Takato T, Nakagawara A, Ushijima T. CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis in neuroblastomas. *Cancer Res.* 65:828-834, 2005
- 18) Ohira M, Oba S, Nakamura Y, Hirata T, Ishii S, Nakagawara A. A review of DNA microarray analysis of human neuroblastomas. *Cancer Lett.* 228:5-11, 2005
- 19) Ohira M, Oba S, Nakamura Y, Isogai E, Kaneko S, Nakagawa A, Hirata T, Kubo H, Goto T, Yamada S, Yoshida Y, Fuchioka M, Ishii S, Nakagawara A. Expression profiling using a tumor-specific cDNA microarray predicts the prognosis of intermediate-risk neuroblastomas. *Cancer Cell* 7:337-350, 2005
- 20) Aoyama M, Ozaki T, Inuzuka H, Tomotsune D, Hirato J, Okamoto Y, Tokita H, Ohira M, Nakagawara A. LMO3 interacts with neuronal transcription factor, HEN2, and acts as an oncogene in neuroblastoma. *Cancer Res.* 65:4587-4597, 2005
- 21) Okabe-Kado J, Kasukabe T, Honma Y, Hanada R, Nakagawara A, Kaneko Y. Clinical significance of serum NM23-H1 protein in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 96:653-660, 2005
- 22) Iinuma H, Okinaga K, Fukushima R, Inaba T, Iwasaki K, Okinaga A, Takahashi

- I, Kaneko M. Superior protective and therapeutic effects of IL-12 and IL-18 gene-transduced dendritic neuroblastoma fusion cells on liver metastasis of murine neuroblastoma. *J Immunol*, 176:3461-3469, 2006
- 23) Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, Nakagawara A, Kaneko M. Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 133:185-192, 2007
- 24) Shitara T, Shimada A, Hanada R, Matsunaga T, Kawa K, Mugishima H, Sugimoto T, Mimaya J, Manabe A, Tsurusawa M, Tsuchida Y. Irinotecan for children with relapsed solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23:103-110
- 25) Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, Tajiri T, Kusafuka T, Hiyama E, Kaneko M, Sasaki F, Sugimoto T, Sawada T. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer.* 2006, 94(10):1510-1515.
- 26) Tajiri T, Tanaka S, et al. Biological diagnosis for neuroblastoma using a highly sensitive analysis of prognostic factors. *J Pediatr Surg*, 41: 560-566, 2006
- 27) Tajiri T, Suita S, et al. Implications of MYCN amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy. *J Pediatr Surg*, 42:489-493, 2007
- 28) Machida T, Fujita T, Ooo M L, Ohira M, Isogai E, Mihara M, Hirato J, Tomotsune D, Hirata T, Fujimori M, Adachi W, Nakagawara A. Increased expression of proapoptotic BMCC1, a novel gene with the BNIP2 and Cdc42GAP homology (BCH) domain, is associated with favorable prognosis in human neuroblastomas. *Oncogene* 25:1931-1942, 2006
- 29) Niizuma H, Nakamura Y, Ozaki T, Ohira M, Isogai E, Kageyama H, Imaizumi M, Nakagawara A. Bcl-2 is a key regulator for the retinoic acid-induced apoptotic cell death in neuroblastoma. *Oncogene* 25:5046-5055, 2006.
- 30) Abe M, Westermann F, Nakagawara A, Takato T, Schwab M, Ushijima T. Marked and independent prognostic significance of the CpG island methylator phenotype in neuroblastomas. *Cancer Lett.* 247:253-258, 2007

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

名称；神経芽腫の体液による検査方法
特許第3901684号

分担研究「標準的治療の第Ⅱ相試験」

分担研究者 熊谷昌明 国立成育医療センター 血液科 医長

研究要旨 近年の小児がん治療の進歩にもかかわらず、進行神経芽腫の治癒率は40%に満たない。その中で、これまでに報告された本邦の治療成績は、最も優れたもののひとつである。しかし、臨床試験の体制の整わない時期の試験であったため、その治療の毒性評価、治療の遂行度、効果の評価が十分ではないことが問題点としてあげられている。本研究では、これまでの臨床試験で提起された化学療法、放射線照射、手術の問題点を検討、修正した治療レジメンを作成し、整備された臨床試験体制の下でその効果と毒性の評価を行うことを目的とした。また、先行して施行される遅延局所療法プロトコールとの比較において、局所治療のタイミングの優劣の検討を副次的目的とした。本臨床試験は平成17年に設立された全国を網羅した神経芽腫研究組織であるJNBSG（日本神経芽腫スタディグループ）参加施設のうち本試験に参加を表明した64施設において開始された。

A. 研究の目的

本研究では、進行神経芽腫症例に対する標準的治療法の確立のため、本邦および海外の臨床試験の結果を検討し、化学療法、放射線照射、手術の問題点を修正した治療レジメンを作成する。整備された臨床試験体制の下でその効果と毒性の評価を行うことを目的とする。

B. 研究方法

初年度：これまでに報告された本疾患における重篤な合併症・晩期障害と治療法・治癒率を検討することにより本疾患の治療における安全性の許容範囲を考察する。

第2年度：本邦における過去の進行神経芽腫臨床試験（85-、91-、98-プロトコール）

）において提起された化学療法、放射線照射、手術の問題点を検討し、レジメンの修正を行う。

第3年度：日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）参加施設のうち本臨床試験に参加を表明した64施設で試験を開始する。

C. 研究結果

初年度：

進行神経芽腫治療における合併症、晩期障害およびその原因の検討
本邦および欧米の化学療法レジメン、治療成績、合併症の頻度
許容される毒性の範囲と対処

第2年度：

本邦の過去の治療法における問題（化

学療法、放射線照射、外科療法、
大量化学療法)
各々の問題点への対応

第3年度：

臨床試験プロトコールを完成し、JNBSG 運営委員会の承認を経て、JNBSG 参加施設において試験を開始した。

D. 考察

進行神経芽腫において、化学療法のみでの治癒率は30%にみたない。しかし、わが国における現行の化学療法である98A3レジメンではシスプラチンによる腎障害が高頻度に生ずると報告され、治療遂行の障害となっていることが明らかとなった。本研究では、欧米からの報告をあわせて検討した結果、次期治療レジメンではシスプラチンの減量を行うことで、腎障害の軽減をはかるとともに、高度の骨髄抑制から生ずる感染症の合併頻度の低減と化学療法の遅延および聴力障害の軽減をはかることとした。しかし、その減量による治癒率の低下には十分な注意を払う必要がある。

また、外科療法、放射線療法についても統一されたレジメンを提言することで各施設間の差を減じ、治療成績の向上を図るものとした。

いまだに予後不良である進行神経芽腫の治療法について、新たな治療法を試みるためには、これまでの治療法の効果と毒性の評価が必須である。本研究では、現在の標準からみると遂行、評価ともに不十分な点がみられた過去の治療法を検討

することにより、問題点を修正した。その治療法について整備された臨床試験体制の下で効果と毒性の再評価をおこなうことで、新規治療法の基礎を作りたい。

E. 結論

本研究では、これまでの臨床試験で提起された化学療法、放射線照射、手術の問題点を検討し、その議論をもとに修正を加えた治療レジメンを作成した。本臨床試験は平成17年に設立された全国を網羅した神経芽腫研究組織であるJNBSG（日本神経芽腫スタディグループ）において施行される。

F. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：

森川信行，黒田達夫，本名敏郎，熊谷昌明，北野良博，渡邊宏治，寺脇幹，正木英一：当院における神経芽腫 stage III 症例23例の検討. 日本小児血液学会雑誌 20：383，2006

清谷知賀子，塩田曜子，崎山美知代，森鉄也，本名敏郎，黒田達夫，正木英一，松岡健太郎，中川温子，熊谷昌明：TEPA+L-PAMによる大量化学療法を行った stage4 神経芽細胞腫の8例. 日本小児血液学会雑誌 20:378，2006

進行神経芽腫に対する標準的治療法の確立および新規治療法開発のための研究

進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画（遅延局所療法 delayed local treatment）の早期第 II 相臨床試験

分担研究者 麦島秀雄 日本大学大学院医学研究科細胞再生・移植医学教授

研究要旨

遠隔臓器転移を有する 1 歳以上の進行神経芽腫患者の予後を改善するための新規治療法開発のための臨床研究を立案し、体制整備を行い、臨床研究を開始した。

すなわち、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法を立案した。その安全性と有効性を評価するために、施設限定多施設共同早期第 II 相臨床試験を計画立案した。この臨床研究は、小児神経芽腫を対象にしたものとしては本邦では初めての、欧米諸国で行われている臨床研究と同等のレベルのものである。すなわち、整備されたデータ管理体制、安全性の確保を保障する体制、統計学的評価体制等を整えた研究体制による臨床研究である。平成 16 年より準備を開始し、平成 17 年 11 月より臨床研究を開始した。本研究は総研究期間 3 年 3 ヶ月の予定で、予定登録数は 16 例である。現在治療開始後 1 年間が経過し 4 例が臨床試験に登録されている。

A. 研究の目的

本研究の目的は、進行神経芽腫に対する標準的治療法確立および新規治療法の開発である。その目的を達成するために、遠隔臓器転移を有する（神経芽細胞腫国際病期分類（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新規の治療法（遅延局所療法〔delayed local therapy〕と呼ぶ）を計画立案した。その後 それを実施し、その治療法の安全性と有効性の評価を行っている。

B. 研究方法

平成 16 年度には、まずはじめに、日本における進行神経芽腫に対するこれまでに行われた臨床研究の概要と治療レジメンの情報収集を行い、その問題点を検討した。次に新たな治療法の候補として数施設で先行して行なわれている遅延局所療法を個別詳細に検討し、新規治療法として採用可能か否かを討議した。その後、新規治療法計画の作成に移り、その臨床研究として国際的にも妥当な体裁を整え臨床計画書を作成した。

それと同時に、「厚生労働科学研究費補助金

(小児疾患臨床研究事業) 小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究「主任研究者牧本敦」で行われている小児がんの臨

床研究を行うための、データセンターの整備や倫理的な側面における教育や情報提示などの基盤整備を協力して並行して行った。また、腫瘍検体に対する先進的検査体制を整備し、組織バンク体制の整備に協力を行った。

平成 17 年度には引き続き臨床計画書の作成を行い、併せて臨床試験に必須のデータセンター整備や組織バンク、先進的検査項目の検査体制を整備した。17 年度は主として、実際に臨床研究を開始するための各参加施設および協力施設への準備を行った。本研究は研究的側面の強い臨床研究のため、参加施設を限定することとし、その選定を厳密に行ったのち、各参加施設に対し、実際の化学療法・外科療法・放射線療法などの治療法を周知徹底し、また小児がんにおける整備された臨床研究体制や倫理的に遵守すべき事項等を併せて周知徹底した。参加各施設でも臨床研究体制を整備し、臨床計画は IRB による承認を得た後、平成 17 年 11 月より臨床研究を開始した。

平成 18 年度は臨床試験の実施運営を行った。また、「厚生労働科学研究費補助金(小児疾患臨床研究事業) 小児肉腫等に対する治療開発を意図した多施設共同臨床試験に関する研究「主任研究者牧本敦」と協力し、小児がんの臨床研究を行う上で必須の、効果安全性評価委員会を実際に開催しその機能を確認した。

倫理面に対する配慮も整備を行い、患者個人情報保護や遺伝子情報に対する配慮の体制を整えた。

C. 研究結果

1. 日本においてこれまでに行われてきた進行神経芽腫に対する治療法の検討

(1) 治療効果

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 $1,200\text{mg}/\text{m}^2$, vincristine $1.5\text{mg}/\text{m}^2$, pirarubicin $40\text{mg}/\text{m}^2$, cisplatin $90\text{mg}/\text{m}^2$ 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を大きく上回る成績を報告した。2004 年に金子が報告した 85 年研究の成績では、stage 3 の 5 年 progression free survival (PFS) は 75%、stage 4 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。

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 $1,200\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ に、また cisplatin を $25\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ に増量し、vincristine の代わりに etoposide $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ に変更した。pirarubicin $40\text{mg}/\text{m}^2$ は引き続き採用した。また A1 療法のうち vincristine の代わりに etoposide $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 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。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。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。

以上の結果をふまえて、1998 年から 2005 年まで行われている 98 年研究では、以下の諸点が変更された。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)、③ MYCN 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。

(2) 安全性

2003 年 12 月に行われたがん研究助成金金子班会議において、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。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。うち 2 例は RS ウィ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。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/1.73 m²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。

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比較すると、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 (CCG-321P2:60mg/m², CCG-3891: 60mg/m², JANB85:90 mg/m², JANB91:125 mg/m²) 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 (CCG-A3973:301 mg/m²/100 日, JANB98A3:446 mg/m²/100 日)。同様にドイツの NB97 レジメンでは 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 (286 mg/m²/100 日) より高く、LMCE3 と同等である (476 mg/m²/100 日)。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。

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 $500/\text{mm}^3$ 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%)、 $40\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ 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。

2. 本試験の治療レジメンと設定根拠

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

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その後の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、骨髄回復遷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の継続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の強化と地固め療法としての骨髄破壊的大量化学療法の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+自家造血幹細胞救援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) 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、化学療法の強化・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、化学療法の治療密度を上げ、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、筑波大学、および大阪大学で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) 寛解導入化学療法

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。治療回数には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。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。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 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 5 日間、計 5 コースで総投与量 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

(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。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。

(4) 放射線療法

「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 $1.8\text{Gy} \times 11\text{ fractions}$ で合計 19.8Gy 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 10.8Gy 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、外照射の代替として IOR の使用を許容する。

(5) 大量化学療法と自家造血幹細胞移植

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 研究や GPOH 研究で採用されている 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。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。

(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。

(7) 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。

3. 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ふ戦略の実行可能性を検討し、可能であれば、次期試験として、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。

4. 検討中の次期臨床試験

本試験と平行して、寛解導入療法の途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、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。

5. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則を遵守して実施する。被験者のプライバシーの保護には十分配慮し、症例登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへは知らされることはない。登録患者の同定は登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日を用いて行われる。本研究の実施には本研究実施計画書および患者への説明文書が実施施設の臨床研究審査委員会（IRB）または倫理委員会で承認されなければならない。

6. 臨床研究の実際

上記のごとく新規治療法の検討を行い、その後、多施設共同早期第 II 相臨床試験を計画立案し、施設限定 10 施設 7 グループに周知徹底したのちに、平成 17 年 11 月より臨床研究を開始した。臨床試験計画の詳細は、平成 18 年度報告書に記載したので省略する。計画立案後、全施設で IRB 承認が得られ、登録が開始された。平成 18 年度 2 月 1 日現在これまでに登録候補症例は 7 例発生し、実際の登録例は 4 例である。進行神経芽腫は、発見