

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化  
および新規診断・治療法の開発研究（H19-がん臨床-一般-031）

分担研究：高リスク群に対する新規治療開発のための臨床試験

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  
臨床試験の運営について

分担研究者 七野浩之 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 助教

研究要旨

我々は、神経芽腫高リスク群に対する新規治療法を開発するために、平成 17 年度より臨床研究を立案し、体制整備を行い、研究を開始した。平成 19 年度も引き続き臨床研究を継続し新規治療法の開発を進めた。

すなわち、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に企画された新規治療法である「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」を継続した。平成 17 年 11 月より実際の臨床研究を開始し、平成 18 年度には 4 例を登録し、さらに平成 19 年度には 7 例が追加登録され、合計で 11 例が本臨床試験で治療を行っている。現在臨床試験の継続中であるため結果はまだ評価の段階ではないが、19 年度の運用状況について報告する。

分担研究者

臨床試験研究事務局：七野浩之  
日本大学医学部小児科学系小児科学分野  
助教

研究協力者

臨床試験研究代表者：麦島秀雄  
日本大学医学部小児科学系小児科学分野  
教授

以下研究協力者の詳細については本厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）「神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究（H19-がん臨床-一般-031）」分担研究者麦島秀雄の分担研究報告書を参照のこと。

A. 研究の目的・背景：

1. 目的：

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の一環として、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の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。

2. 背景：略

分担研究者麦島秀雄の分担研究報告書を参照のこと。

## B. 研究方法

### 1. プロトコル治療の概要

以下の(1)～(5)の順序で行う一連の治療をプロトコル治療と規定する。

- (1) 寛解導入化学療法として 05A3 療法を 5 コース繰り返す。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

### 2. 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。

### 3. 研究実施計画

#### 対象症例

- (1) 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) 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) 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) 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) 本試験におけるプロトコル治療の妨げとなる重篤な臓器障害がないこと。
- (6) 活動性感染症がないこと。
- (7) 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。

#### エンドポイント

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

予定登録数、登録期間、追跡期間、総研究期間

予定登録数 : 16 例、登録期間 : 2 年、観察期間 : 15 ヶ月、総研究期間 : 3 年 3 ヶ月

#### 中間解析

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。

登録状況、安全性の中間解析を年に 2 回行なう。

#### 本臨床研究施行中に予測される副作用

主な副作用として、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割愛する。それらも予期される有害反応として扱う。

#### 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

#### 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

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

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

C. 研究結果

1. 計画立案、施設参加、IRB承認、登録開始

上記のごとく多施設共同早期第 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。直ちに全施設で IRB 承認が得られ、登録が開始された。(表 1)

2. 登録進捗状況

平成 19 年度 3 月 1 日現在これまでに登録例は予定登録数の 68.8% (11 例) が登録された。(図 1)

施設別登録状況を表 2 に示す。

進行神経芽腫は、発見時すでに症状が相当に重篤な症例が少ないため、臨床試験には登録できず、救命を優先して臨床実践を行わざるを得なかった症例が少なからず認められたが、登録の進捗

状況は推定どおりの順調な登録がなされている。

施設名	IRB承認日	施設名	IRB承認日
日本大学医学部附属板橋病院	2005/12/20	東北大学病院	2006/3/20
筑波大学附属病院	2005/12/27	宮城県立こども病院	2006/1/11
京都府立医科大学附属病院	2006/4/24	新潟県立がんセンター新潟病院	2006/1/11
国立病院機構舞鶴医療センター	2007/5/22	新潟大学医学総合病院	2005/12/26
埼玉県立小児医療センター	2005/12/22	兵庫県立こども病院	2006/2/2

表 1

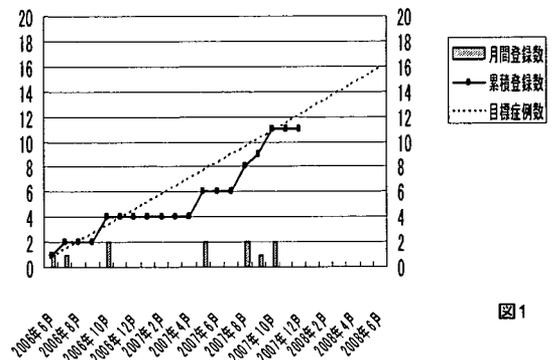


図 1

登録番号	施設名	登録番号	施設名
S061001	東北大学病院	S061007	京都府立医科大学附属病院
S061002	埼玉県立小児医療センター	S061008	兵庫県立こども病院
S061003	埼玉県立小児医療センター	S061009	京都府立医科大学附属病院
S061004	兵庫県立こども病院	S061010	新潟県立がんセンター新潟病院
S061005	兵庫県立こども病院	S061011	東北大学病院
S061006	筑波大学附属病院		表 2

3. データセンターによる臨床試験運操作業およびモニタリング作業内容

データセンターにおいて実際の症例登録を初めとした臨床試験の運営運用を行った。臨床試験事務局はデータセンターと協力し、個々の問題となる案件について適宜判断を行なった。

臨床試験計画書に規定したデータ収集および

モニタリング・有害事象報告の規定を別に本報告書の巻末に付表として示す。

データセンターにおける業務

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

CRF の回収状況を示す。

症例登録票		11 例
試験開始報告書		11 例
経過報告書	第 1 コース	11 例
	第 2 コース	9 例
	第 3 コース	8 例
	第 4 コース	6 例
	第 5 コース	4 例
	大量化学療法	4 例
手術報告書		1 例
放射線治療報告書	原発	1 例
	転移巣	1 例
治療終了後安全性評価		1 例
腫瘍縮小効果判定用紙		4 例
試験中止報告書		4 例

上記のようにデータセンターと参加施設の努力により遅滞無く CRF が回収されている。

研究事務局は CRF レビューを 19 年度は 2 回行なった。

#### 4. 治療経過

臨床試験が継続中であり、治療経過についてはまだ公表される状況ではない。

#### 5. プロトコル逸脱について

##### ① 治療期間に関するもの

【寛解導入化学療法】 投与予定日(前コース開始日 28 日後)より-3 または+28 日以上異なる症例

該当例なし

【大量化学療法】 投与開始が、第 5 コース開始日+56 日以上遅延した症例

該当例なし

【外科療法】 手術日が、PBSCT から 90 日を越えた症例

該当例なし

【放射線療法】 治療開始日が、PBSCT から 100 日を越えた症例、または、総治療期間が 70 日以上 of 症例

該当例なし

##### ② 投与開始規準の不遵守

該当例なし

##### ③ 投与量の不遵守

該当例なし

##### ④ 投与量変更規準の不遵守

2 例に不遵守を認めたが、臨床研究計画書の解説に困難が認められるため、今後は事務局と相談の上で決定することとした。

##### ⑤ 検査と評価項目に関する不遵守

14 件認められたがいずれも許容範囲内と判断した。

#### 6. 安全性の評価

重篤な有害事象が 2 例に認められた。2 例ともに治療関連死と報告された。有害事象は直ちに施設から研究代表・事務局に報告された。研究事務局では個々の事例を検討し、参加全施設への連絡を直ちに行なった。また、臨床試験の規定に従い、効果・安全性評価委員会へ報告し審査を依頼した。

##### ① 重篤な有害事象 1 例目：

第 1 コース終了後腫瘍からの出血、胸水、骨髄抑制、腫瘍崩壊症候群、腎不

全、呼吸不全、肝胆道系障害、感染症により死亡した。効果安全性評価委員会へ諮問し、審査の結果有害事象は症例特異的な事象であると判断された。試験続行に問題なしと判定された。

#### ②重篤な有害事象2例目

大量化学療法・移植後 発熱→腎不全→緑膿菌敗血症→肝腫大黄疸工アンモニア肝不全→突然徐脈血圧低下で死亡した。効果安全性評価委員会へ諮問し、予期される有害事象であり、試験続行に問題なしと判定された。

2例ともに、効果安全性評価委員会での審査の結果、予期される有害事象であり、臨床研究を中止する必要は無いと判断されたため、臨床試験は継続された。

2例目の有害事象の発生時には、臨床試験事務局での検討に時間を要し、効果安全性評価委員会に報告することが遅れたため、効果安全性評価委員会より注意を受けた。

Grade4の非血液毒性が2例に認められたが、死亡例によるものであった。その他の有害事象には問題となるGrade4のものは無かった。

現在安全性についての中間解析を行なっている。

#### D. 考察

本臨床試験の開始は、日本における進行神経芽腫に対する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4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、既に分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「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。
- 4) 欧米諸国と同等レベルの整備された臨床研究体制の確立を行う。

現在まだ臨床試験の継続中であり、結論を出す段階ではない。

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

#### E. 結論

今後登録例が増え研究結果が得られた時点で有効性および安全性が評価されるが、現在までのところ、臨床研究遂行の上での安全性の確保の体制は順調に起動していると評価できる。

#### F. 健康危険情報

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

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ①Susumu Ootsuka, Satoru Asami, Takae Sasaki, Yoshikazu Yoshida, Norimichi Nemoto,

Hiroyuki Shichino, Motoaki Chin, Hideo Mugishima, Takashi Suzuki: Analyses of novel prognostic factors in neuroblastoma patients. Biol. Pharm. Bull. 30: 2294-2299, 2007.

- ②七野浩之：神経芽腫．小児内科 38 増刊号:568-570, 2006.
- ③福島敬，七野浩之，熊谷昌明：神経芽腫—難治希少疾患への挑戦—癌と化学療法 34:167-174, 2007.
- ④七野浩之：臨床試験の基礎Q & A<臨床試験に参加しよう> ガイドライン診療と臨床試験は何が違うのですか？小児内科 39: 2121-2123, 2007.
- ⑤七野浩之：臨床試験の基礎Q & A<臨床試験に参加しよう> 標準治療とはなんですか？小児内科 39: 2124-2125, 2007.
- ⑥七野浩之：臨床試験の基礎Q & A<臨床試験に参加しよう> 治療ガイドライン、プロトコール、レジユメの違いはなんですか？小児内科 39: 2126-2127, 2007.
- ⑦七野浩之：臨床試験の基礎Q & A<臨床試験に参加しよう> 臨床試験から脱落した症例はどうしたらよいのでしょうか？小児内科 39: 2128, 2007.

## 2. 学会発表

- ①七野浩之、平井麻衣子、梁尚弘、陳基明、星野真由美、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、齋藤勉、草深竹志、麦島秀雄：初期化学療法に対する反応性と難治性神経芽腫の予後—日本大学、難治性血液腫瘍疾患研究会，東京，2007. 9
- ②七野浩之、陳基明、梁尚弘、星野真由美、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、齋藤勉、麦島秀雄：難治性進行神経芽腫症例に対するCPT-11の使用経験．第23回日本小児がん学会，仙台，2007. 12

- ③七野浩之，麦島秀雄，梁尚弘，中村昌徳，陳基明，稲毛康司，原田研介，星野真由美，井上幹也，杉藤公信，池田太郎，萩原紀嗣，越永従道，草深竹志，齋藤勉，田中良明：全身放射線照射を併用した大量化学療法後の進行性神経芽腫患者の晩期障害（ワークショップ2次がん）第22回日本小児がん学会学術集会，大阪，2006. 11

## 分担研究：高リスク群に対する新規治療開発のための臨床試験

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  
臨床試験の運営について

付表

分担研究者 七野浩之 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 助教

### 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 SpO<sub>2</sub>
- 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時間クレアチンクリアランス（体表面積1.73m<sup>2</sup>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 自覚症状（CTCAEの有害事象項目）

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

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低いいため、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-感覚性、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7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7日以内から開始当日まで（大量化学療法のDay -14～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 SpO<sub>2</sub>

### 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ヵ月に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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 <sub>2</sub>	○																				
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 <sub>2</sub>	○											
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**		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
放射線治療報告書(転移巣に対して)**		
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 ヶ月に 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〔個人情報をもスクする事〕。

\*\*\*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

## 神経芽腫臨床試験においてサイズにより受ける制約に関する研究

分担研究者 高橋秀人 筑波大学大学院人間総合科学研究科(医学) 准教授

### 研究要旨

【目的】サイズの小さい臨床試験において、そのサイズが与える影響を文献検討およびシミュレーションを用いて具体的に提示し、今後に資することを目的とする。

【方法】文献検討では PubMed より「神経芽腫」の臨床試験で第一相試験を除く研究を探索した。各群のサンプルサイズが  $n=40,60,120$  の場合、奏効率(割合)に関する二項検定と生存時間解析における log-rank 検定について、対照群の値 10%,30%,50,70%,80%に対し、介入群で検出可能な上積み効果(検出可能な差)を、有意水準 5%、検出力 80%の下で提示した。

【結果】探索した 16 件の文献におけるサンプルサイズは平均 61 例、標準偏差 55.1 例、メジアン 43.5 例であった。年間あたりの集積人数は、1.4 例/年から 24 例/年であった。各群のサイズが 120 例(両群 240 例)規模の大きなサイズの研究において、二項検定の対照群の奏効率(割合)が 50%の場合、介入群では 67.7%と 17.7%の差異を見込む必要があった。log-rank 検定でも対照群の生存確率(累積生存率)が 50%の場合、介入群では 75.5%と 25.5%の差異を見込む必要があった。

【結論】現在神経芽腫の臨床試験は世界的にみても 200 例未満の規模である。希少疾患の臨床試験を考えると、現状のサイズで検出できる差異の大きさを理解し把握することは重要である。すなわち両群で 240 例規模の大きなサイズの研究において、二項検定でも log-rank 検定でも、少なくとも 12%以上の差異を見込むような研究を考える必要がある。日本での発症例数、その登録体制などの基盤整備などにより、より大きなサイズでの試験は可能と考えるが、より小さい差を短期間で検出するような試験は、国際共同研究などの枠組みの下で考えることが必要となっている。

### A 研究目的

神経芽腫の発症はよく知られているように、0歳が最多で3歳時にも小さなピークがあり、その後年齢とともに減少していく。年間の発症例が 200 例程度であり、臨床試験は大きくそのサイズの影響を受けている。本研究は神経芽腫の臨床試験において、サイズが与える影響を文献検討およびシミュレーションを用いて具体的に提示し、今後に資することを目的とする。

### B 研究方法

文献研究は PubMed で、2006 年 2007 年に出版された「神経芽腫」の臨床試験で第一相試験を除く研究を探索した。すなわち、「Neuroblastoma」をタイトルに含み、出版年が“2006”年または“2007”年であり、“Clinical Trial”をキーワードに含むが“Phase I”を含まないすべての研究についてサンプルサイズ等を提示した。次に各群のサンプルサイズが

n=40,60,120 の場合、奏効率(割合)に関する二項検定と生存時間解析における log-rank 検定について、対照群の値 10%, 30%, 50%, 70%, 80%に対し、介入群で検出可能な上積み効果(検出可能な差)を、有意水準 5%, 検出力 80%の下で提示する。

### C 研究成果

表 1はPubMedにおいて 2006年と2007年に出版された「神経芽腫」の臨床試験で第一相試験を除く研究で該当したもの 16件である。出版年、筆頭著者、サンプルサイズ、データ集積期間、年間集積例数、統計学的検定の実施の有無およびその有意性について、またデータ収集の期間を提示した。Matthay, KK et al.(2007), Kohler, JA et al.(2007), Schmidt,M et al. (2007) および Kushner BJ et al.(2007),および Navarro S.(2006)は多施設共同研究である。

サンプルサイズは、Buckley,SE(2007) 3例, Nishimura, H(2007) 14例, Matthay, KK(2007) 164例, Simon, T(2007) 40例, Kohler, JA(2007) 47例, Rubie, H(2006) 15例, Schmidt, M (2006) 111例, Adamson, PC(2006) 17例, Kushner, BJ(2006), 124例, Fenig, E(2006) 11例, Navarro, S(2006) 120例, Kushner, BH(2006) 66例となり、平均 61例, 標準偏差 55.1例, メジアン 43.5例であった。

データの集積期間については 4件に記載があり、Nishimura, H(2007)については、1995～2005(11年間), Kohler, JA(2007)については 1999～2002(4年間), Fenig, E(2006)については 1999～2002(4年間), Navarro, S(2006)については 1995～1999年(5年間)であり、それぞれ年間あた

りの集積人数は、1.4例/年, 11.8例/年, 2.8例/年, 24例/年であった。予想されたように文献研究では、小さいサイズでの研究が多数であり、100例を超える研究はすべて多施設共同研究となっていた。

表 2は奏効率(割合)の検定について、サンプルサイズが各群 n=40, 60, 120で対照群の割合(p1)がそれぞれ 10%, 30%, 50%, 70%, 80%のときに、検出可能となる介入群の値について計算した結果である。両群 40例ずつで対照群の奏効率が 10%のとき、介入群の検出可能な奏効率は 36.0%となり、差として 26.0%を見込む必要がある。対照群の奏効率が 50%のときは介入群の奏効率として 79.5%として 29.5%を見込む必要がある。各群それぞれ 60例ずつの臨床試験においては、対照群の奏効率が 10%のとき、介入群の検出可能な奏効率は 30.3%となり、差として 20.3%を見込む必要がある。対照群の奏効率が 50%のときは介入群の奏効率として 74.5%として 24.5%を見込む必要がある。同様に各群それぞれ 120例ずつの臨床試験においては、対照群の奏効率が 10%のとき、介入群の検出可能な奏効率は 23.4%となり、差として 13.4%を見込む必要がある。対照群の奏効率が 50%のときは介入群の奏効率として 67.7%として 17.7%を見込む必要がある。

表 3は生存時間解析における log-rank 検定について、サンプルサイズが各群 n=40,60,120 のときの結果である。対照群の生存確率(累積生存率:S1)がそれぞれ 10%, 30%, 50%, 70%, 80%のときに、検出可能となる介入群の生存確率(累積生存率)について計算した結果である。両群 40例ずつで対照群の生存確率が 10%のとき、介入群の検

出可能な生存確率は 49.1%となり、差として 39.1%の差を見込む必要がある。対照群の生存確率が 50%のとき、介入群の検出可能な生存確率は 94.1%となり、差として 44.1%の差を見込む必要がある。両群 60 例ずつで対照群の生存確率が 10%のとき、介入群の検出可能な生存確率は 39.0%となり、差として 29.0%の差を見込む必要がある。対照群の生存確率が 50%のとき、介入群の検出可能な生存確率は 86.1%となり、差として 36.1%の差を見込む必要がある。両群 120 例ずつで対照群の生存確率が 10%のとき、介入群の検出可能な生存確率は 27.9%となり、差として 17.9%の差を見込む必要がある。対照群の生存確率が 50%のとき、介入群の検出可能な生存確率は 75.5%となり、差として 25.5%の差を見込む必要がある。

#### D 考察

小児がん、とくに神経芽腫のような希少疾患(日本全国において年間 200 例程度発症)に関する臨床試験をサイズ設計の観点から、2006 年、2007 年の 2 年間に発表された研究のサイズを求め、また日本の現在の状況で検出可能な差異を算出した。

文献研究では予想されたように、多くの研究のサイズは小さく、100 例を超える研究はすべて多施設共同研究であった。年間あたりのサイズの集積状況は、1.4 例、2.8 例、および 11.8 例、24 例と 2 極化していたがこれは協力施設数に依存していたと考えられる。

日本の現在の神経芽腫の発症の状況が年間 200 例の規模であることを考え、この規模でどの程度の差異を明らかにできるか、

シミュレーションを用いて、代表的な検定として、奏効率(割合)と生存確率(累積生存率)について、片群のサイズが 40,60,120 例(従った両群では 80, 120, 240 例)の場合について算出した。どちらの検定においても表 2, 表 3 に示されるように、大きな差が見込まれるような研究でなければ差異を検出することが困難であることが示された。この例は単年度での計算であるので、複数年、例えば 3 年程度を考えれば単純には 600 例規模(両群で)の研究の実施の可能性が考えられる。このサイズの規模の研究になれば、二項検定では 10%に対しては 17.9%(7.9%の差を見込みこれを検出する)、30%に対しては 40.9%(10.9%を見込む)、50%に対しては 61.3%(11.3%を見込む)、70%に対しては 79.9%(9.9%を見込む)、80%に対しては 88.3%(8.3%を見込む)の差を検出することが可能となる。生存時間解析では同様に生存確率 10%に対しては 20%(10%を見込む)、30%に対しては 45.3%(15.3%)、50%に対しては 66.1%(16.1%)、70%については 83.9%(13.9%)の差を検出することが可能となる。

日本のこのような状況で、質の高い臨床試験を実施するために次の 3 点に気をつける必要があると考える。まず(1)できるだけ多くの発症者に研究参加してもらえようような基盤を整備すること、次に(2)症例対照研究の枠組みで研究の実施可能かを検討すること。そして(3)国際共同研究の実施の検討である。

(1)のできるだけ多くの発症者に研究参加してもらえようような基盤を整備することについては、現在実施されているような患者

登録について、医師側の問題としてより多くの施設に参加いただくように働きかけることが重要であろう。

(2)の症例対照研究の枠組みについては、一般論として介入研究ではなく観察研究に属し、新治療の比較には向かないが、観察研究の中ではこのような登録状況では、同じ観察研究であるコホート研究と同じ効率や精度が保たれることが理論的に示されているし、稀な疾患では症例としてこの患者群を構成できることから、この枠組みは効率的である。観察研究ではあるが症例対照研究の利用を検討することも有用であろう。

(3)次に国際共同研究の実施の検討については、発想そのものは単純であるが、実施するためには大変なことが予想される。患者側の問題としては、同じ神経芽腫とはいえ人種や民族の差異が治療に対して一様でないという点、医師側の問題としては診断、治療法を統一できるかという点、医療体制などが異なる点、あるいは同一のプロトコルを作成できるか、など多くの問題がある。

サイズが小さいために 5%の有意差を導くことができないということから、神経芽腫研究では有意差を例えば 10%のように、少しゆるくして統一して用いるというような発想があるかもしれない。これは一つの考え方で、この分野全体がこの統一された有意水準 10%という基準を用いることについては、有意水準 5%という基準設定が厳密ではないという意味からは許容的かもしれない。しかし有意水準 5%ということを経第一種の過誤(差がないにもかかわらず、差があると判断する誤りの確率)の観点から

みると、有意水準が 5%(信頼度 95%)であることは 20 回に一回程度は検定の結果が誤っている(認められた有意差は、真には差がない状況を含んでいる)ことを示し、有意水準 10%ではこれが 10 回に一回程度と 2 倍に高まることを意味する。研究に検定が 10 回使用されていたとすれば、単純に計算すればそれぞれの検定の有意水準が 5%の場合(各検定の信頼度 95%)、これらの検定の結果がすべて正しいとする信頼度は  $0.95^{10}=59.9\%$  となり、検定の結果のうちどこがひとつでも間違っている(有意差があるとした検定が実は有意差がなかった)とする確率は 40.1%になる。同じことを有意水準 10%の場合について行くと、10 回の検定結果が信頼できる確率が、 $0.9^{10}=34.9\%$  となり、誤りの入っている確率が 64.1%となる。論文中で検定の行われている回数を考えると(ひとつの表内の右一列に検定結果を表す p 値が表示されていることなど)、有意水準は高めに設定しておく方が妥当であろう。

## E 結論

現在神経芽腫の臨床試験は世界的にみても 200 例未満の規模である。希少疾患の臨床試験を考えると、現状のサイズで検出できる差異の大きさを理解し把握することは重要と考える。つまり両群で 240 例規模の大きなサイズの研究において、二項検定でも log-rank 検定でも、最小でも 12%以上の差異を見込むような研究を考える必要がある。日本での発症例数、その登録体制などの基盤整備などにより、より大きなサイズでの試験は可能と考えるが、より小さい差を短期間で検出するような試験は、国際