

38.4±4.3%、EFSは32.2±3.7%であった。

単変量解析の結果、移植前寛解状態、タンデム移植、LPAM使用、TBIの使用が、有意差を持ってOS、EFSに影響していた(表2)。TBIレジメンのEFSは

表2. 進行神経芽腫に対する自家造血細胞移植のEFS、OSの予後因子(単変量解析)

	No.	5-year OS	p	5-year EFS	p
Disease status at transplantation					
CR	101	43.7 ± 5.3		38.2 ± 5.0	
nonCR	55	23.3 ± 6.8	0.0138	17.6 ± 5.4	<0.0001
Number of transplantation					
single	145	34.4 ± 4.6		27.7 ± 4.0	
planned tandem	23	62.1 ± 11.0	0.0404	59.7 ± 10.5	0.0073
High dose chemotherapy					
LPAM containing	150	34.7 ± 4.1		34.7 ± 4.1	
others	18	11.1 ± 7.4	<0.0001	11.1 ± 7.4	0.0004
Total body irradiation					
TBI(+)	42	59.3 ± 8.0		50.1 ± 8.1	
non TBI	126	32.1 ± 4.7	0.0381	26.1 ± 4.1	0.0057

50%であるのに対して、nonTBIレジメンは26%であった(p=0.0057)。

また、多変量解析の結果、移植前寛解状態(CR vs non-CR; RR=2.21, p<.0001)、タンデム移植(tandem vs single; RR=2.61, p=.006)、LPAM使用(LPAM vs others; RR=2.01, p=.012)、TBIの使用(TBI vs non-TBI; RR=1.88, p=.014)がEFSに関して有意差を認めた。

TBIの生存率に及ぼす影響を明らかにするため、LPAM使用かつ第一寛解期単回自家造血細胞移植

表3. 進行神経芽腫に対する自家移植169例のうち、LPAMを用いた第一寛解期移植で、計画的Tandem移植を施した80例の概要

	All patients n=80	TBI n=23	non-TBI n=57	p
Gender(F/M)	34/46	9/14	25/32	0.805
median age at onset (y)	3.35	3.67	2.86	0.977
(range)	(1.0-11.4)	(1.0-9.0)	(1.1-11.4)	
median age at SCT (y)	4.25	4.43	3.94	0.995
(range)	(1.6-12.8)	(1.6-10.0)	(1.8-12.8)	
MYCN				
amplified	4	1	3	0.178
not amplified	1	1	0	
unknown	75	21	54	
Interval from diagnosis to SCT				
median (day)	262	209	256	0.484
(range)	(109-862)	(127-862)	(109-715)	
Preconditioning chemotherapy				
VP16 (yes/no)	15/8	5/2	5/5	0.008
CBDCA (yes/no)	13/10	5/7	5/5	0.005
TEPA (yes/no)	0/23	4/5	0/5	0.319

SCT, stem cell transplantation; CR, complete remission; TBI, total body irradiation  
LPAM, melphalan; NS, not significant

の80例(TBI群 23例、非TBI群57例)に限定して解析を行った。それぞれの群の概要は表3に示した通りである。

移植前処置の詳細は、TBI群では、LPAM+CBDCA+VP16+TBI群が11例(48%)、LPAM+TBIが6例(26%)であった。非TBI群では、

LPAM+CBDCA+VP16およびその関連前処置が50例(88%)と大半を占めていた。

EFSはTBI群で60.6±10.3%、非TBI群で28.7±6.2%(p=.048)と有意差を認めた。OSはそれ

ぞれ64.3±10.3%、38.3±6.7%(p=.054)であった(図2)。

死因を検討したところ、原病再発は死因全体の75%を占めていたが、再発率はTBI群で41.3±10.3%、非TBI群で67.8±6.2%(p=.052)であった(図3)。それ以外には、感染、肺合併症、腎不全、出血、多臓器不全が認

められ

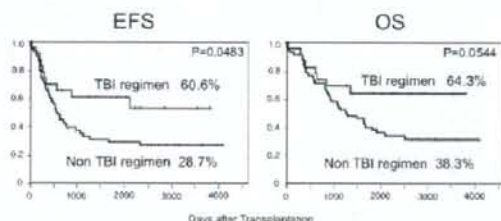


図2. 進行神経芽腫に対する自家造血細胞移植80例のEFS、OS

た。自家移植を行った169例中3例で二次がんの発症をみたが、すべて nonTBI 群からの発症であり、TBI 群では認められなかった。

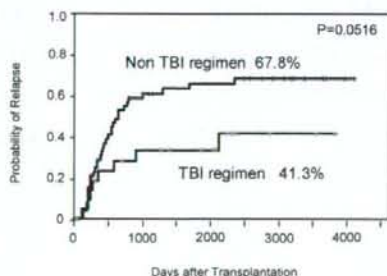


図3. 進行神経芽腫に対する自家造血細胞移植80例の再発率

#### D. 考察

今回の検討は日本における進行神経芽腫治療のレトロスペクティブな解析であるが、移植前処置

にTBIを用いることで、EFSに関して利点が認められ、生存率に関して有意差を認めないとする従来の欧米の報告とは異なる結果となった。

2008年、LadensteinらによるEBMTの報告では、TBIを用いた322例の5年のOSは34%であるのに対して、nonTBIレジメンであるBu+LPAMによる343例の5年のOSは48%と有意差をもって高いものになっている。さらに、nonTBIレジメン全てを合わせた場合も、5年のOSは41%と、TBIレジメンを凌駕する結果となっており、TBIの有用性は否定されている。しかし、今回の報告では、日本におけるTBIレジメンのEFSは50%であり、EBMTのTBIレジメンの成績とは大きく異なっている。

神経芽腫が放射線に高い感受性を持つため、全身的な微小転移巣特に骨・骨髄転移の根絶が期待でき、再発率の減少に寄与することが期待される。今回の検討でも、再発率はTBI群で41%、非TBI群で68%であり、有意差はなかったが、TBI群で再発率が低い傾向にあった。

TBIを移植前処置に併用した場合、その急性毒性に加えて、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、大きな問題であることが明らかになってきている。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5年後の身長が-2.0SDと報告されている。

今回の検討では、二次がんに関しては、TBI群では1例も発症しなかったが、nonTBI群で3例の発症が認められ、二次がんの問題は、TBIに限った話ではないことが明らかにされた。また、成長障害などの晩期障害の頻度は明らかではないが、今後、日本において長期のフォローアップ体制を

確立する必要があると考えられた。

## E. 結論

進行神経芽腫の造血細胞移植において、TBI前処置は非TBI前処置よりもEFSに関して利点が認められた。しかしながら、TBI使用例における成長障害、不妊などの問題も含め、今後より長期の観察と調査が必要であり、長期フォローアップの体制作りが重要な課題である。

## F. 学会発表・論文発表

1) Matsumoto K, Watanabe N, Kato K, The Stem Cell transplantation Committee in Japanese Society of Pediatric Hematology

Reconsideration of total body irradiation for stem cell transplantation of high-risk neuroblastoma

The 13<sup>th</sup> Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation, Taipei, April 25-27, 2008

2) Matsumoto K, Watanabe N, Kato K, The Stem Cell transplantation Committee in Japanese Society of Pediatric Hematology

Impact of total body irradiation for autologous stem cell transplantation of high-risk neuroblastoma

The 13<sup>th</sup> Advances in Neuroblastoma Research 2008, Chiba, May21-24, 2008

3) 松本公一、加藤剛二、日本小児血液学会造血細胞移植委員会：進行神経芽腫に対する自家造血細胞移植にTBIは必要か 第24回日本小児がん学会 千葉 2008年11月14-16日

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

神経芽腫に対する標準的外科療法の確立

（低・中間リスク群の局所手術における Imaged Defined Risk Factor の導入）

分担研究者 田尻達郎 九州大学大学院医学研究院 准教授

研究要旨

日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）における低・中間リスク WG グループにおける活動を中心に行い、低・中間リスク群における外科治療ガイドラインの作成において、手術前の画像診断によって腫瘍摘出に対する Risk Factor を判定する Image Defined Risk Factors (IDRF) を導入して、安全な画一的な外科手術の確立を目指している。

A. 研究目的

JNBSG における低・中間リスク群における外科治療ガイドラインの確立と Image Defined Risk Factors (IDRF) を導入した安全な画一的な外科手術の確立

B. 研究方法

JNBSG における低・中間リスク WG グループにおける活動において、文献的検索、本邦における過去神経芽腫症例の検討から本邦における IDRF システムの確立、及び、IDRF を導入した外科治療ガイドラインの作成、IDRF 記載用紙、外科治療報告用紙、外科的有害事象報告用紙の作成を試みた。

C. 研究結果

1) IDRF に関して

画像評価（造影 CT または MRI）より以下の項目の有無について判定する。項目のうち一つでも「有」と判断されれば、IDRF 陽性とする。以下、現時点での IDRF 案を示す。

片側腫瘍が、2 つの体幹区内に進展している。

（頸部-胸部、胸部-腹部、腹部-骨盤部）

(1) 頸部：

① 腫瘍が総頸動脈、あるいは椎骨動脈、あるいは内頸静脈を巻き込んでいる。

② 腫瘍が頭蓋底に浸潤している。腫瘍が気管を圧排している。

(2) 頸・胸部接合部：

① 腫瘍が腕神経叢を巻き込んでいる。

② 腫瘍が鎖骨下静脈、あるいは椎骨動脈、あるいは総頸動脈を巻き込んでいる。

③ 腫瘍が気管を圧排している。

(3) 胸部：

① 腫瘍が大動脈あるいは主分岐血管を巻き込んでいる。

② 腫瘍が気管あるいは主気管支を圧排している。

③ T9 と T12 間の横隔膜と椎体の接合部に浸潤している縦隔腫瘍。

(4) 胸腹部：

① 腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。

(5) 腹部・骨盤部：

① 腫瘍が肝門部または肝十二指腸靱帯に浸潤している。

② 腫瘍が腸間膜根部での上腸間膜動脈の分枝に浸潤している。



- ③ 腫瘍が腹腔動脈あるいは上腸管膜動脈の根部を巻き込んでいる。
  - ④ 腫瘍が腎実質に浸潤している。
  - ⑤ 腫瘍が大動脈あるいは下大静脈を巻き込んでいる。
  - ⑥ 腫瘍が腸骨血管群を巻き込んでいる。
  - ⑦ 骨盤部腫瘍が坐骨切痕を越えて伸展している。
- (6) ダンベル型腫瘍：
- ① どの部位であっても神経症状を伴うダンベル腫瘍であれば IDRF あり。
  - ② 症状のないダンベル腫瘍は記載のみに留め、IDRF とはしない。
- (7) 周囲臓器への直接浸潤：
- ① 心嚢、横隔膜、腎、肝、十二指腸、脾、腸間膜。
- (8) 以下の項目については、記載されるべきだが、IDRF とは見なさない。
- ① 多中心性腫瘍
  - ② 胸水（悪性細胞を含む、含まないに関わらず）
  - ③ 腹水（悪性細胞を含む、含まないに関わらず）
- 2) 低・中間リスク群外科治療ガイドライン
- 本研究（低リスク群は観察研究、中間リスク群は臨床試験）においては、治療成績を損なわない外科療法の軽減と手術合併症の減少を目標のひとつとしている。限局性神経芽腫に対して、外科的リスク因子を有する症例では完全切除率が低下し、外科関連合併症が増加するとの報告がなされ、一定の基準により画像所見から手術のリスクを推定し、初期手術として摘出を試みるのか生検のみを行うのかを判定するための評価項目として Image Defined Risk Factors (IDRF) という概念が国際的に提唱されつつある。本研究においても、IDRF に基づいて初期手術の適応を判定することとする。従って、全症例において、初期手術前に造影 CT ま

たは MRI を撮影し、施設の外科医、放射線科医による IDRF の判定を行い、初期手術の適応及び方法を決定する。また、施設において IDRF の判定が困難な症例に関しては、コンサルトシステムに相談を行う。

#### 1 初期手術適応について

##### (1) 一期的手術

- ① 術前画像評価（造影 CT または MRI）による Image Defined Risk Factors (IDRF) を有しない症例

##### (2) 生検

- ① 術前画像評価（造影 CT または MRI）による IDRF をひとつでも有する症例

#### 2 一期的初期手術ガイドライン：

原発部位に関わらず、IDRF が陰性であれば、原則として周囲臓器を温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。ただし主要臓器を合併切除しなければならない場合、主要血管を犠牲にしなければならない場合は敢えて全摘を完遂する必要はなく、臓器・血管温存に努める。

##### (1) 副腎、後腹膜原発

- ① 肝、腎、脾、脾臓を温存して腫瘍を摘出する。腎動脈の攣縮にはキシロカインに浸したガーゼで包み、攣縮を軽減しつつ手術を施行し、腎温存に留意する。

##### (2) 縦隔

- ① ダンベル型の場合、神経根は椎間孔入口部のレベルまで切除し、神経損傷を避ける。
- ② また、椎弓切除は原則的には行わない。（後腹膜原発の場合も同様とする）
- ③ ただし、脊髄圧迫症状出現後、短期間（通常 72 時間以内）で手術が可能な場合は脊椎管内腫瘍摘出を行ってもよい。

### (3) 頸部

- ① 頭動脈、鎖骨下動脈などの主要血管、神経の損傷は避けて腫瘍の切除を行う。

### (4) 仙骨前

- ① 内外腸骨動脈などの主要血管の損傷をさけて腫瘍の切除を行う。
- ② 神経根の温存に留意する。

### (5) リンパ節の郭清

- ① 原則として系統的リンパ節郭清は行わず、stagingのためのサンプリングのみを行う。
- ② 転移リンパ節と思われる2.0 cm以上のリンパ節は切除する。それ以下の大きさであっても、肉眼、触診上で active な腫瘍があると考えられるリンパ節は切除する。

## 3 生検ガイドライン：

- (1) 組織学的診断と同時に、腫瘍の生物学的特性の評価や遺伝子検索のための検体も確保できるよう、可能な限り十分量の組織の採取を行う。
- (2) すなわち少なくとも1cm角相当の腫瘍を採取することが望ましく、針生検による腫瘍採取は本ガイドラインでは推奨しない。
- (3) 生検部位としては原発巣が望ましいが、明らかに転移を有する大きなリンパ節からでも良い。
- (4) 腫瘍塊をみて肉眼的に性状が異なる（白色部と赤色部）と判断される場合には、両者から生検を行う。
- (5) 中心壊死している場合があるので、被膜直下の部を出来るだけ鋭的に（腫瘍壊滅を避けるため）採取する。
- (6) これらの作業は鏡視下で行える場合は、その侵襲度の軽減というメリットから鏡視下生検を考慮してもよいが、現時点では腹腔鏡下生検術は、推奨できる証拠がない。また、内視鏡下生検は保険診療範囲外となる。

## 4 Second look operation 適応について

限局性神経芽腫 (stage3) に対して

所定の化学療法が終了し、IDRF 陰性で、腫瘍マーカー陽性、あるいは MIBG シンチ陽性の場合には Second look operation の適応となる。ただ、IDRF 陰性で、腫瘍マーカー陰性かつ MIBG シンチ陰性の場合の Second look operation の施行に関しては施設判断とする。また、所定の化学療法が終了後に IDRF 陽性でも症例毎に各施設の判断で手術を施行することを妨げない。Second look operation の施行の有無に関わらず、IDRF の有効性の評価もこの試験の目的の範囲であるので、化学療法後の IDRF 評価を CRF として報告する。

切除に関しては一期的初期手術と同じく、原発巣の摘出に関しては、原発部位に関わらず、原則として周囲臓器をできるだけ温存して原発巣を全摘出する。原発巣と一塊になったリンパ節は原発巣とともに切除を目指す。リンパ節郭清に関しても、一期的初期手術と同様であるが、2.0 cm 以上の腫大したリンパ節が手術時にない場合、治療前に転移の見られた部位のリンパ節サンプリングを行う。

\* stage 4 症例の Second look operation のガイドラインについて

stage 4 症例に関しての原発巣の second look operation に関しては、原則的に、高リスク群の外科療法ガイドラインに準ずることとする。

IDRF 記載用紙、外科治療報告用紙、外科的有害事象報告用紙に関しては別紙記載。

## D. 考察

JNBSG の外科療法委員会として以下の項目に関して、今後、活動を予定している。

1. 低・中間リスク群の臨床試験に組み込まれた外科治療ガイドラインの確立。
2. IDRF の判定に関するコンサルトシステムを放射線科医と検討する。
3. 現在、JNBSG において進行中の高リスク群神経芽腫に対する外科治療の CRF のチェックと解析。

#### E. 結論

JNBSG における低・中間リスク WG グループにおける活動を中心に行い、低・中間リスク群における外科治療ガイドラインの作成において、IDRF を導入して、安全な画一した外科手術の確立を目指している。また、現在、JNBSG において進行中の高リスク群神経芽腫に対する外科治療の CRF のチェックと解析も今後、同時進行で行う予定である。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし。

#### G. 知的財産権の出願、登録状況

1. 論文発表
2. 学会発表

#### H. 知的財産権の出願、登録状況



## IDRF Checklist

1

ID	INSS	画像種類	CT	MRI	撮影日
原発巣	右 左	副腎 後腹膜 胸部	頸部	骨盤	その他

separate contact    encased    stretched if encased or stretched → IDRF positive  
 no                    yes                    if yes → IDRF positive

**Neck**

Right carotid artery	separate contact	encased	stretched
Right vertebral artery	separate contact	encased	stretched
Right internal jugular vein	separate contact	encased	stretched
Left carotid artery	separate contact	encased	stretched
Left vertebral artery	separate contact	encased	stretched
Left internal jugular vein	separate contact	encased	stretched
Extending to base of skull	no	yes	
Compressing the trachea	no	yes	

**Cervico-thoracic junction**

Encasing right brachial plexus roots	no	yes	
Right subclavian vessels	separate contact	encased	stretched
Right vertebral artery	separate contact	encased	stretched
Right carotid artery	separate contact	encased	stretched
Encasing left brachial plexus roots	no	yes	
Left subclavian vessels	separate contact	encased	stretched
Left vertebral artery	separate contact	encased	stretched
Left carotid artery	separate contact	encased	stretched
Compressing the trachea	no	yes	

**Thorax**

The aorta and/or major branches	separate contact	encased	
Compressing the trachea and/or principal bronchi	no	yes	
Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12	no	yes	

**Thoraco-abdominal**

The aorta	separate contact	encased	
Vena cava	separate contact	encased	

**Abdomen / Pelvis**

Infiltrating the porta hepatis	no	yes		
Infiltrating the hepatoduodenal ligament	no	yes		
Branches of SMA at mesenteric root	separate	contact	encased	
The origin of the celiac axis	separate	contact	encased	
The superior mesenteric artery	separate	contact	encased	
Right renal artery	separate	contact	encased	stretched
Right renal vein	separate	contact	encased	stretched
Invading right renal pedicle	no	yes		
Left renal artery	separate	contact	encased	stretched
Left renal vein	separate	contact	encased	stretched
Invading left renal pedicle	no	yes		
The aorta	separate	contact	encased	
Vena cava	separate	contact	encased	
Right iliac artery	separate	contact	encased	stretched
Right iliac vein	separate	contact	encased	stretched
Left iliac artery	separate	contact	encased	stretched
Left iliac vein	separate	contact	encased	stretched
Pelvic tumor crossing the sciatic notch	no	yes		

**Dumbbell tumor**

With symptoms of spinal cord compression	no	yes		
--	----	-----	--	--

**Infiltration of adjacent organs/structures**

Pericardium	no	yes		
Diaphragm	no	yes		
Right kidney	no	yes		
Left kidney	no	yes		
Duodeno-pancreatic block	no	yes		
Mesentery	no	yes		

**Not considered as IDRF but should be recorded**

Multifocal primary tumors	no	yes		
Pleural effusion with/without malignant cells	no	yes		
Ascites with/without malignant cells	no	yes		

コメント(判定や記入上の問題点があれば、ご記載下さい):



低・中間リスク神経芽腫手術記録記載用紙

記入日	20 年 月 日	登録番号	
記入責任者		施設名	
		担当医師名	
		患者イニシャル	

手術記録

手術日	20 年 月 日	手術時間	時間	分
原発部位	(1. 右, 2. 中央, 3. 左)		麻酔	(1. 全, 2. 全+硬)
手術時患者体重	kg			
術中出血量	ml	術中輸血量	MAP	ml, PLT ml
腎血管攣縮予防	(1. 有, 0. 無)	有りの場合、具体的方法:		

肉眼的所見

腫瘍サイズ	x	x	cm、	腫瘍重量	g
周囲の臓器への浸潤	(1. 有, 0. 無)				
有りの場合、その臓器と浸潤程度					
臓器 (1. 腎、2. 肝、3. 骨盤内臓器、4. その他 (詳細:	)				
浸潤程度 (1. 高度、2. 中等度、3. 軽度)					
主要な血管の巻き込み	(1. 有, 0. 無)				
有りの場合、その血管と浸潤程度					
血管 (1. 腹腔動脈、2. 上腸間膜動脈、3. 腎動脈、4. その他 (詳細:	)				
浸潤程度 (1. 高度、2. 中等度、3. 軽度)					
2cm以上のリンパ節	(1. 有, 0. 無)				
有りの場合、その部位と転移の程度					
:リンパ節の数と分布を別添えの模式図に記載。					
2.0cm以下で肉眼的に転移陽性のリンパ	(1. 有, 0. 無)				
有りの場合、その部位と転移の程度					
:リンパ節の数と分布を別添えの模式図に記載。					
ダンベル型(亜鈴型)	(1. 有, 0. 無)				
有りの場合、その浸潤部位と範囲					
:腫瘍の分布を別添えの模式図に記載。					
備考(特殊な浸潤形式などがあれば記載してください。)					

術式

腫瘍全摘術	(1. 実施, 0. 実施せず)
全摘術を実施しなかった場合、切除の程度および残存腫瘍の分布	
切除の程度 (1. 90%以上切除、2. 50%以上、3. 50%未満)	
:残存腫瘍の分布を別添えの模式図に記載。	
リンパ節サンプリング	(1. 実施, 0. 実施せず)
サンプリングしたリンパ節の部位:	
:別添えの模式図に記載。	
ダンベル型(亜鈴型)	
1. 脊柱管内腫瘍を摘出、2. 椎間孔入口部レベルまで切除、3. その他(詳細:	)

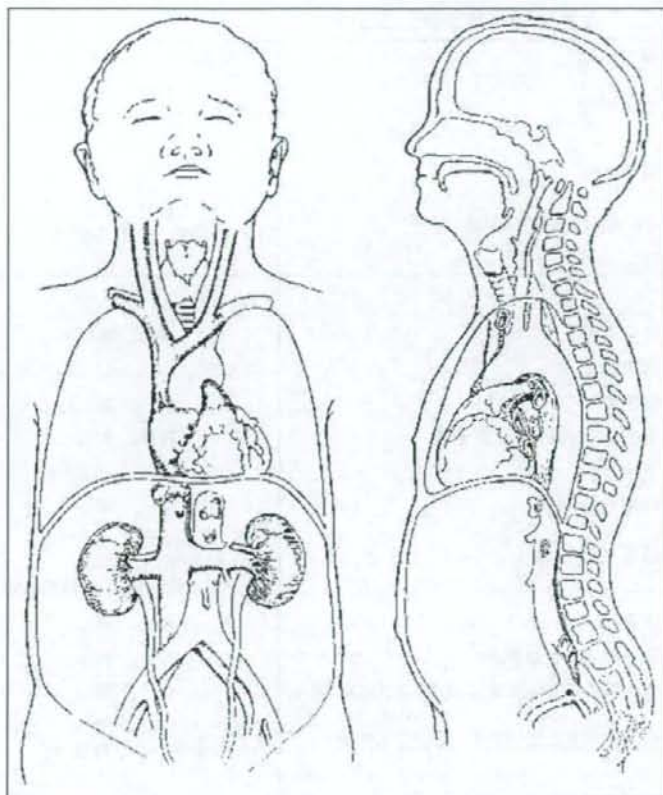
IDRFとの合致度

(1. 合致している、2. ある程度合致している、3. 合致していない)
手術所見と術前のIDRFが合致していない場合は、備考に記した内容を参考に合致していないところを記載してください。
備考

- 頸部:内頸動脈や静脈、周囲の骨や気管などの関係
- 頸胸部:腕神経叢、鎖骨下動脈、椎骨動脈、気管などの位置関係
- 胸腹部:大動脈やその枝、気管、主気管支、T9-12の椎間孔への浸潤などについての評価
- 腹部:肝十二指腸韧带への浸潤程度、腹腔動脈、上腸間膜動脈、結腸動脈、腎動脈、腸骨動脈、坐骨神経への浸潤の程度

術前の腫瘍分布と、亜全摘手術の場合は残存腫瘍の分布を色を変えて記載して下さい。また、サンプリングしたリンパ節の局在を図示してください。

施設名	
担当医師名	
患者イニシャル	



備考欄

外科的切除に関連した有害事象/手術合併症

発生時期による分類	有害事象/手術合併症の種類	評価
術中合併症	術中出血*	クラス I, II, III, IV
	血管損傷	有り、無し (有りの場合、その血管名は )
	尿管損傷	有り、無し
	その他(リドカイン中毒など)	有り、無し (有りの場合、その内容は )
術後合併症	早期(術後一ヶ月以内)	
	肺合併症	有り、無し
	術後出血*	クラス I, II, III, IV
	創感染	有り、無し
	創感染以外の術後感染症	有り、無し
	下痢	有り、無し
	麻痺性腸閉塞	有り、無し
	癒着性腸閉塞	有り、無し (有りの場合、治療は 保存的治療、外科的治療)
	腸重積	有り、無し
	乳び腹水、乳び胸水	有り、無し
Horner症候群(術後に発生したものに限り)	有り、無し	
その他(胆嚢炎、膵炎、腸管穿孔など)	有り、無し (有りの場合、その内容は )	
後期(術後一ヶ月以降)	癒着性腸閉塞	有り、無し (有りの場合、治療は 保存的治療、外科的治療)
	腎萎縮	有り、無し
	腎性高血圧	有り、無し
	神経麻痺	有り、無し (有りの場合、その神経名は )

備考\* 出血量の評価は米国外科学会に準じて下記のように定める。

クラス I : 全血液量の15%未満の出血。臨床所見は軽微かほとんど認められない。

クラス II : 全血液量の15~30%の出血。心拍数や血圧の起立性変化を認める。重要臓器血流は維持されるが尿量の減少が見られる。

クラス III : 全血液量の30~40%の出血。非代償性の循環血液量減少性ショックが起きる。

クラス IV : 40%以上の出血。低血圧と亡尿が著明となり不可逆になる可能性がある。

上記で全血液量EBV(estimated blood volume)は、新生児が90ml/Kg、幼児と学童が80ml/Kg、思春期以降が65~78ml/Kgで計算する。



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（H20ーがん臨床ー一般ー31）

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 20 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。その後臨床試験登録例に進行病変例が 4 例認められたため、安全性を確認するために登録を一時停止した。その後詳細な検討を行い、安全性に問題はなく、偶然の集積であると判断した。

#### 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」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: 略

分担研究者 麦島秀雄の分担研究報告書を参照のこと。

## 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 20 年 12 月現在での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くないため、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	新潟大学医学部総合病院	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

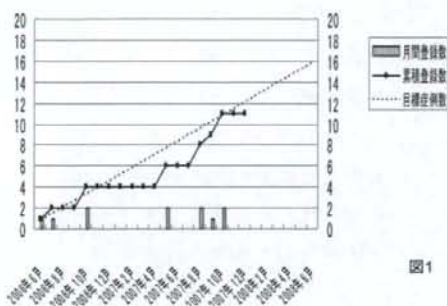


図1

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った。

### 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。

	回収	データ確定	確認中
症例登録票	11	11	-
試験開始報告書	11	11	-
経過報告書			
第1コース	11	11	-
第2コース	10	10	-
第3コース	9	9	-
第4コース	9	9	-
第5コース	7	7	-
大量化学療法	7	4	3
手術報告書	4	1	3
放射線治療報告書			
原発	3	2	1
転移巣 術中照射	1 -	1 -	- -
治療終了後 安全性評価	2	2	-
試験中止報告書	7	7	-
腫瘍縮小効果判定用紙	6	6	-

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20年度は2回行った。

### 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

PBSCT 105日後	開始を100日以内に設定して準備していましたが、直前に原因不明の発熱があり、そのために遅延した結果100日を超えました。 発熱の原因はカテーテル感染でカテーテルを抜去した結果解熱しました。発熱と治療・原疾患には因果関係がないと判断しています。
----------------	--

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。

7. 登録一時停止及びその後の検討について

1. 登録一時停止の経緯

本研究の予定登録数は16例で、登録期間は2年、観察期間は15ヶ月間、総研究期間は3

年3か月の予定であり、平成21年1月21日まで登録状況は、全登録数は11例で、1例目の登録が平成18年6月なので、平成20年5月31日までの登録期間の予定であった。

PD (progressive disease 新病変の出現) および治療関連死が登録症例のはじめの数例に集積したために、平成20年2月2日に、安全性を確保することを目的に、登録を一時停止している。登録一時停止期間は2009年1月末までの予定とした。

## 2. これまでの安全性の評価

これまでに重篤な有害事象報告は3例見られ、うち急送報告は2例、通常報告は1例である。進行状況は下表の通り。

### 【進行状況】

症例番号	経緯	大量化学療法終了	進行
S061001	第1コース終了後 PD (骨)	なし	4コース後試験中止。中止から5ヵ月後原病死。
S061002	第1コース終了後 死亡	なし	急送報告あり・死亡
S061003	外科療法が必要な部位が見られず、外科療法を実施せずにプロトコル治療終了	終了	終了から76日後再発し、89日後死亡
S061004	大量化学療法終了後 PD で中止 (骨髄)	終了	現在有病生存中。13cisRA内服のみ。
S061005	大量化学療法・移植後 死亡	終了	急送報告あり・死亡
S061006	第3コース開始後	終了	回復後プロトコル治療継続し、大量

	「うっ血性心不全」の報告あり		化学療法終了後に同意撤回によりプロトコル中止。通常有害事象報告あり。中止後再発。生存。
S061007	第2コース終了後 PD (骨)	なし	2コース後試験中止。中止後1年2ヶ月後死亡。
S061008	治療終了	終了	全治療終了。生存。
S061009	第3コース終了後 PD (骨)		4コース後試験中止。生存中。
S061010	治療終了	終了	生存中
S061011	治療終了	終了	生存中

安全性の中間解析は「13.3.3 安全性の中間解析の方法」の項に規定されており、中間解析時には「重篤な有害事象の発生割合が30%を越える事後確率(ペイズの事後確率)が97.5%を越えているかどうか」を確認することになっている。

### ①寛解導入化学療法の早期安全性についての評価

11例中、7例が5コース目まで終了し、2例が4コース目まで終了してPDとなったため中止、また1例が2コース目まで終了してPDとなったため中止している。また1例は1コース目に治療関連死しています。11例中2例に寛解導入療法中に重篤な有害事象が発生している。

重篤な有害事象の発生割合が試験終了時に30%を超えると推定される症例数を、ペイズの事後確率が97.5%を超える有害事象の発症例数で推測すると、対象症例数が11例の場合は7例以上に重篤な有害事象が見られた場合である。本研究では2例のため、現状では安全性には問題はないと判断できる。効果安全性評価委員会への諮問を行なう規準を満たさないと判断した。



## ②大量化学療法早期安全性についての評価

現在 11 例中 7 例に大量化学療法が終了している。このうち 1 例は大量化学療法投与終了後に重篤な有害事象が発生している。また、3 例は PD による中止のために大量化学療法を施行していない。また 1 例は治療関連死亡していますので大量化学療法を施行していない。

重篤な有害事象の発生割合が 30%を超えると推定されるベイズの事後確率が 97.5%を超える有害事象の発症例数は、対象症例数が 7 例の場合は 5 例以上である。本研究では 1 例のため、現状では安全性には問題はないと判断できる。効果安全性評価委員会への諮問を行なう基準を満たさないと判断した。

## 3. 登録一時停止後の検討

### ①PD および死亡について

上記のように PD および死亡例の集積を認めたため、平成 20 年 2 月の段階で安全性に対する懸念から本研究の登録を一時停止した。その後、本研究および、同一の進行性神経芽腫を対象とし、類似の寛解導入療法・大量化学療法を行う臨床研究である「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 相臨床試験（標準的臨床試験）」の進行状況を慎重に検討してきた。

本研究では、その平成 20 年 2 月以降にはプロトコル治療継続中に新たに PD となった症例はなく、また重篤な有害事象の報告もなかった。また、治療効果についての情報開示はまだできないが、安全性確認の観点から死亡例に着目すると、これまでのところプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡例はない。

また、類似の研究である標準的臨床試

験では、PD 例は 44 例登録中 1 例 (2.3%) に過ぎず、重篤な有害事象も 2 例の報告のみである。

本研究と標準的臨床試験との治療法の相違は、本研究の初回寛解導入療法が 05A3 (CPA2, 4g/m<sup>2</sup>+VCR1, 5mg/m<sup>2</sup>+THP40mg/m<sup>2</sup>+CDDP100mg/m<sup>2</sup>) であるのに対し、05A1 (CPA1, 2g/m<sup>2</sup>+VCR1, 5mg/m<sup>2</sup>+THP40mg/m<sup>2</sup>+CDDP100mg/m<sup>2</sup>) となっており、化学療法が減量されている。その後の 2~5 コース目の寛解導入化学療法は全く同一の 05A3 である。大量化学療法も同一の MEC 療法である。もう一つの治療の相違は外科療法のタイミングが本研究では大量化学療法後であるのに対し、標準的臨床試験では 3 コース後または 4 コース後に設定されていることである。

したがって本研究で PD が多発し (11 例中 4 例 (36.4%)) ているのに、標準的臨床試験で PD が少ない (2.3%) ことから、本研究で PD が多発していることの原因として、寛解導入化学療法が弱いからという判断は当たらないと考えられる。

また逆に、化学療法が強すぎて有害事象が増え、そのために治療開始基準を満たさないために治療開始が遅延し、それにより PD となっていることも推測できるが、PD 例においては化学療法開始の遅延は認められていないので、これにもあたらない。

また、外科療法が標準的臨床試験では寛解導入療法 3 ないし 4 コース後に設定されているのに対し、本研究では大量化学療法後に設定されており、タイミングとして 2~3 か月の間体内に原発腫瘍が残存するために、原発部位から転移をきたし PD となる可能性は理論的には否定できない。しかしながら、本研究での PD 例では、PD となった時期が 4 例中 3 例で寛解導入化学療法第 1 コース後・第 2 コース後・第 3 コース後とそれぞれ標準的臨床試験



での外科療法前のタイミングに PD となっている。このことから、原発巣が遅くまで残されていたから PD が集積したとは考えにくいと思われる。本研究での PD 例は全例が骨病変による PD であり原発部位が増大した PD ではなかった。このことは、原発部位のコントロールを良くするためには一刻も早く原発部位を摘出すべきであるという判断を支持するものではないと考えてよいと思われる。

## ②文献的報告

進行性神経芽腫に対するアメリカ合衆国の CCG からの報告である、Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid: KK Mattheyら N Engl J Med 1999; 341:1165-73 によると、初期 8 週間で PD16 例 死亡 3 例、初期 9~20 週での PD52 例 死亡 2 例 (52/379; 13.7%)、移植開始までの PD 合計 68 例 死亡合計 5 例と報告されており、死亡例も、全 539 例中 323 例死亡で、PD による死亡が 301 例、治療関連死は 22 例と報告されている。また重篤な感染症も、同じ文献では、初期化学療法中の敗血症 17%、移植例では敗血症 26%・重篤な感染症 53%・腎障害 18%・間質性肺炎 10%・VOD9% と報告されている。

この研究での外科療法は 4 コース後に行われる計画であり、この報告から判断すると PD となる例のほとんどは外科療法前であると判断できる。

## ③アンケート調査

本研究参加施設に対して、後方視的なアンケート調査を行い、過去の進行神経芽腫経験例における PD 例の数を調査した。6 施設で 87 例の進行神経芽腫の経験が報告され、そのうちの 18 例 (20.7%) が P

D 例であった。PD18 例中 10 例が治療 4 コース目終了後 (外科療法の直前) までに PD となっていた。

このアンケート調査から判断しても、外科療法前に PD となる症例が約半数と判断できる。

また、このアンケート調査では、施設ごとの PD 例が判明し、それぞれ 1/18・5/12・5/12・1/20・6/20・0/5 例と、施設ごとにかかなりの偏りがあることが分かった。これは本研究と標準的臨床試験において PD 例の発生数に大きな差が生じていることの一つの回答であると考えられ、100 例に満たない抽出集団では、何らかの事象が集積する可能性が常にあると推測できた。このことから、本研究での PD の集積は、対象母集団からの抽出が少数例の場合に起きた偶然の集積と考えることを支持するものがあると考える。

## ④Array CGH と Mini Chip 検査および、病理組織学的検査

Array CGH と Mini Chip 検査および、病理組織学的検査をもとに、生物学的・病理学的な特性の検討を行った。その結果、PD 例 4 例中 3 例には何らかの予後不良因子が同定されている。このことから、本研究において偶然に予後不良因子を持つ症例が集積したために PD 例が集積した可能性があると考えられた。

(Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature: N Tomioka, 2, 3, 11, Oncogene (2008) 27, 441-449)

## ⑤池田班及び JNBSG 高リスクワーキング検討会での検討

現在登録中断中の遅延局所臨床試験における PD の集積は、以上の経過から偶然の集積と考えられると池田班班会議及び

JNBSG 高リスクワーキング検討会で討議した。しかし、本臨床試験はすでにプロトコール規定による登録期間を終了しているため、本試験を再開することは行わず、このまま終了とすることに決定した。

今後は、遅延局所療法を組み込んだ新たな臨床試験を行う方向を提案することになった。JNBSG 高リスクワーキンググループとしては、遅延局所療法のほうが、①臨床実施しやすいこと、②化学療法の骨髄抑制の遅延や手術合併症による影響を受けにくいこと、③そのため化学療法耐性クローンの出現も防ぎやすいとの仮説に基づき、さらに遅延局所療法の安全性、有効性について検証していきたいと考えている。

#### 8. 結語

以上より、本臨床試験は終了とすることに決定した。

#### 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。

- 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観察期間中であり、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

臨床試験の運営は順調に行え、有害事象などの問題点発生時にも順当に運営が行えた。

#### 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

- ① Susumu 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 Asami S, Chin M, Sasaki T, Shichino H, Yoshida Y, Nemoto N, Mugishima H, Suzuki T: Treatment of Ewing's sarcoma using an antisense oligodeoxynucleotide to regulate the cell cycle. Biol Pharm Bull 34:391-394, 2008.

- ③Mugishima H, Chin M, Suga M, Shichino H, Ryo N, Nakamura M, Harada K. Hypercalcemia induced by 13 cis-retinoic acid in patients with neuroblastoma. *Pediatrics International* 50:235-237, 2008
- ④七野浩之:小児がん治療の晩期障害と対策 進行神経芽腫のTBI併用大量化学療法 小児外科 40: 653-657, 2008.

## 2. 学会発表

- ①七野浩之:神経芽腫に対する集学的治療法:化学療法を中心に 第24回日本小児がん学会 2008年11月14日-16日、千葉市幕張
- ②西川英里、七野浩之、陳基明、梁尚弘、平井麻衣子、村井健美、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、斉藤勉、麦島秀雄 : 診断時全身状態不良 stage4 神経芽腫に対するVCR/THP/CPA初回寛解導入療法の試み 第24回日本小児がん学会 2008年11月14日-16日、千葉市幕張
- ③七野浩之、陳基明、梁尚弘、平井麻衣子、井上幹也、杉藤公信、池田太郎、萩原紀嗣、越永従道、草深竹志、斉藤勉、麦島秀雄 : 再発進行神経芽腫症例に対する中等度の薬剤強度寛解導入療法の試み 第24回日本小児がん学会 2008年11月14日-16日、千葉市幕張

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし