

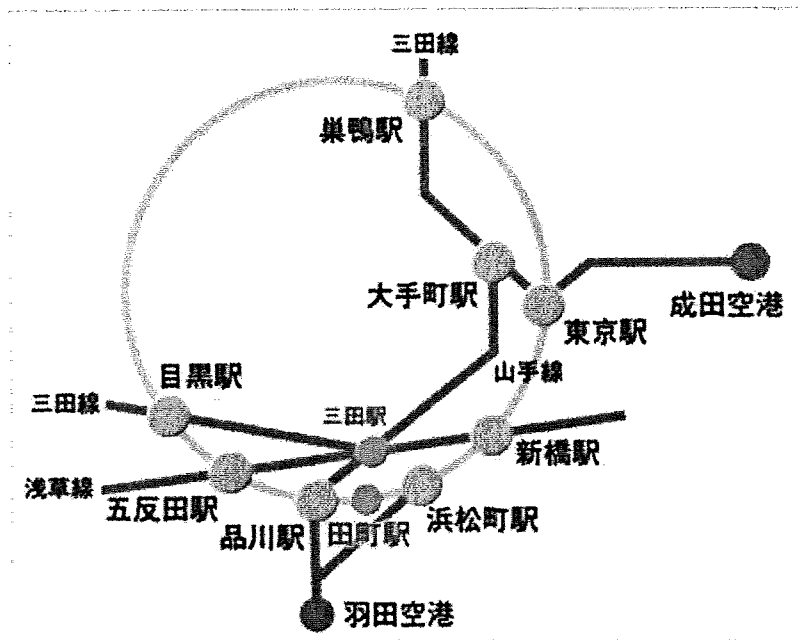
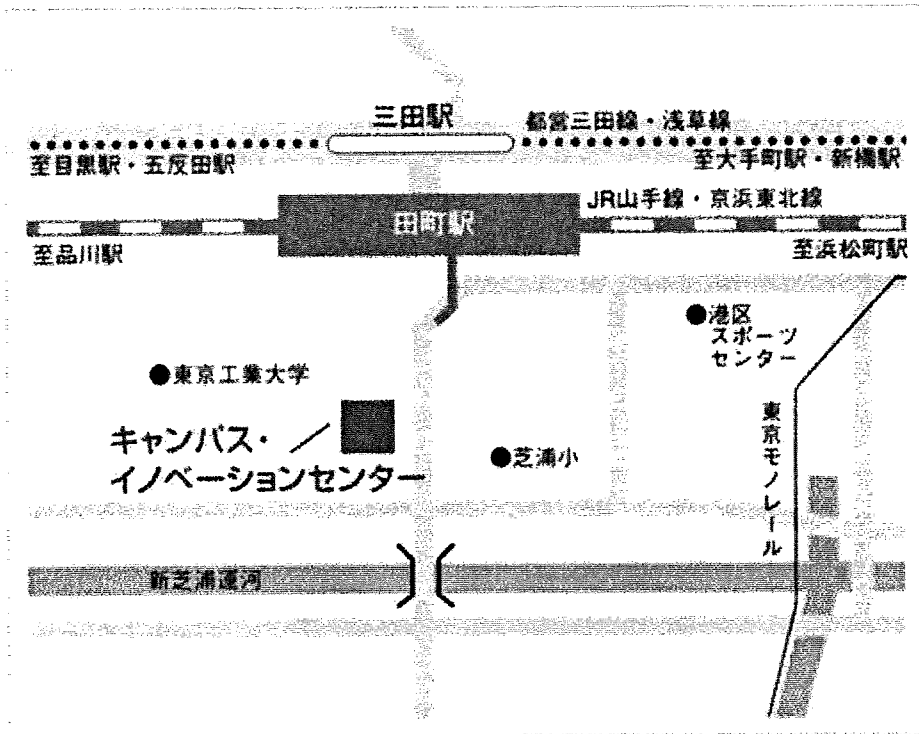
13. 大平美紀1、大羽成征2、中村洋子3、小島俊男4、丹羽崇史4、滝田順子5、加藤元博5、小川誠司5、石井信2、上條岳彦6、中川原 章
1千葉がんセ・研・がんゲノム、2京大・院・情報学・論理生命、3千葉がんセ・研・がん先進治療開発、4理研・基幹研・応用システムバイオロジー、5東大・医・がんゲノミクス、6千葉がんセ・研・発がん制御

アレイCGHによる神経芽腫の新規リスク分類の開発

【目的】我々はこれまでに網羅的ゲノム異常パターンにより、神経芽腫のリスク分類が可能であることを示した。今回新規症例を加え計343例の臨床発見例についてアレイCGHによるリスク分類の再現性とALK遺伝子異常の予後への寄与について検討した【結果】各ゲノムグループの予後は高い再現性が確認された。すなわち、MYCN 非増幅のsilent群、whole gain/loss群は生存率 80%以上と予後良好であり、MYCN 増幅を伴うsilent 群や、1pと11qが欠失したpartial gain/loss群は非常に予後不良であった（生存率 16%以下）。ALK遺伝子異常は6%に見られ、異常の種類により予後に与える影響は多様であった。よるリスク分類の再現性とALK遺伝子異常の予後への寄与について検討した。【結論】さらに前向き研究が必要だが、以上の結果から、ゲノムサブグループとALK異常の組み合わせで、さらに高精度なリスク分類が実用化できると期待される。

キャンパス・イノベーションセンター東京 地図

- JR 山手線・京浜東北線 田町駅下車・・・徒歩1分
- 都営三田線・浅草線 三田駅下車・・・徒歩5分



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 相臨床試験について

分担研究者 麦島秀雄 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 教授

研究要旨

神経芽腫高リスク群に対する新規治療法開発を目的に、平成 17 年度より臨床研究の企画立案・研究体制整備・研究実施を行っている。平成 21 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。

最も予後不良と考えられる遠隔臓器転移を有する 1 歳以上の進行神経芽腫患者に対する新規治療法として、「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。この臨床研究は欧米諸国と同等の臨床研究体制を目指し、そのためのデータ管理体制、安全性確保の保障体制、統計学的評価体制等の種々の研究体制を整備し、その実際の運用を行った。参加施設は進行神経芽腫治療に習熟している全国 10 施設 7 グループに限定した。

平成 17 年 11 月より臨床研究を開始し、合計で 11 例が本臨床試験で治療を行った。登録症例の中で病勢進行例が 4 例出現したため、平成 20 年度には安全性の担保を目的に試験登録を一時停止した。平成 20～21 年度に多方面から安全性を慎重に審査した結果、安全性には問題はなく試験の継続は可能と判断した。しかしすでに登録期間が終了しているため、臨床研究は終了とし、経過観察を継続している。また、本研究を受け、次期の臨床研究を計画中である。

分担研究者

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

研究協力者

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

放射線療法研究事務局：正木英一

国立成育医療センター放射線診療部 部長

外科療法研究事務局：金子道夫

筑波大学臨床医学系小児外科 教授

中央病理診断事務局：

藤本 純一郎

国立成育医療センター研究所 副所長

中川 温子

国立成育医療センター 臨床検査部病理検査室医長

中央病理診断委員：

中川 温子：国立成育医療センター

田中 祐吉：神奈川県立こども医療センター

北條 洋：福島県立医科大学

分子生物学的診断事務局：中川原 章

千葉県がんセンター研究所・ゲノムセンター

効果・安全性評価委員会：

委員長 奥坂 拓志 : 国立がんセンター
中央病院 肝胆膵内科

委員 岡田 昌史 : 筑波大学社会医学
系疫学

事務局 細野 亜古 : 国立がんセンター
中央病院 小児科

データセンター：小児がんデータセンター（国立
がんセンター中央病院全国臓器がん登録室内）
データセンター長：牧本敦

国立がんセンター中央病院小児科医長
統計担当：森田智視

名古屋大学大学院医学系研究科

データマネージャー：高井理恵子、木原美和

参加施設：京都府立医科大学附属病院＋国立病院
機構舞鶴医療センター

研究責任医師：細井創 京都府立医科大学小
児科 教授

実務担当者：家原知子 京都府立医科大学小
児科 講師

外科治療担当者：常盤和明 国立病院機構舞
鶴医療センター 医員

放射線治療担当者：小泉雅彦 京都府立医科
大学放射線科 講師

参加施設：埼玉県立小児医療センター

研究責任医師：菊地 陽 血液腫瘍科副部長
実務担当者：菊地 陽 同

外科治療担当者：岩中 督 小児外科 部長
放射線治療担当者：関根 広 放射線科

参加施設：筑波大学附属病院

研究責任医師：金子道夫 小児外科 教授
実務担当者：福島 敬 小児科 講師

外科治療担当者：金子道夫 教授
放射線治療担当者：大原 潔 放射線科 助
教授

参加施設：東北大学医学部附属病院＋宮城県立こ
ども病院

研究責任医師：土屋 滋 東北大学小児腫瘍
科 教授

実務担当者：久間木悟 東北大学小児腫瘍科
助教授

：今泉益栄 宮城県立こども病院
血液腫瘍科 部長

外科治療担当者：林 富 東北大学小児外科
教授

放射線治療担当者：根本健二 東北大学放射
線治療科 助教授

参加施設：新潟県立がんセンター新潟病院＋新潟
大学医歯学総合病院

研究責任医師：浅見恵子 新潟県立がんセン
ター新潟病院 小児科部長

実務担当者：小川 淳 新潟県立がんセンタ
ー新潟病院 小児科部長

外科治療担当者：窪田正幸 新潟大学小児外
科 教授

放射線治療担当者：笹井啓資 新潟大学放射
線科 教授

参加施設：日本大学医学部附属板橋病院

研究責任医師：麦島秀雄 小児科学系小児
科学分野 教授

実務担当者：七野浩之 小児科学系小児科学
分野 助教

外科治療担当者：草深竹志 外科学系小児外
科学分野 教授

放射線治療担当者：齋藤勉 放射線医学系
放射線腫瘍学分野

参加施設：兵庫県立こども病院

研究責任医師：小阪嘉之 血液腫瘍科 部長
実務担当者：長谷川大一郎 血液腫瘍科 医長

外科治療担当者：連 利博 小児外科部長
放射線治療担当者：金川公夫 放射線科 部長

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（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：

神経芽腫は小児悪性固形腫瘍の中で脳腫瘍について多く発生し、年齢、病期、発生部位、病理学的特徴、遺伝子異常の増幅の有無などにより著しく予後が異なる。進行神経芽腫の予後は近年の化学療法、骨髄破壊的大量化学療法＋造血幹細胞救援療法及び支持療法の進歩により改善がみられるようになったが、いまだに世界的にも3年無増悪生存割合（Event Free Survival（EFS））は20～40%台に過ぎず、現在でも治療法開発段階の疾患である。

標準的治療法：

いわゆる標準治療法は確立されていない。現在日米欧で一般的に行われている進行神経芽腫の治療戦略では、初発時には原発巣が全摘出できる症例がほとんどないこと、および骨・骨髄転移例が多く速やかな全身化学療法の開始が必要であることから、初回手術は診断目的の生検に留められ、寛解導入療法としての化学療法（Neoadjuvant）を数コース行った後、局所療法として外科切除術および局所放射線療法を組み合わせた治療を行い、その後強化した化学療法かあるいは骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法（Adjuvant）を行うものが多い。すなわち多剤併用寛解導入化学療法→二期的

外科切除術（→放射線療法）→多剤併用強化化学療法→地固め療法としての骨髄破壊的大量化学療法±全身放射線療法を用いた造血細胞救援療法という治療骨格である。

本試験の治療レジメンと設定根拠

遅延局所療法（delayed local therapy）の概念と根拠

日本のこれまでの研究では、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 Children's Cancer Group（CCG）の結果でも、高い寛解導入率に比べ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、骨髄回復遅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ことが度々である。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＋自家造血幹細胞救済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) 外科療法については元来、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厚生労働省がん研究助成金 金子班 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、stage 4 が 8 例、Shimada 分類で UFHG7 例、FHG2 例、不明 1 例であり、COG risk 分類で High-risk 9 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のため発熱出現後 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 $CCr70ml/分/1.73m^2$ 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 2 年 3 か月から 7 年 4 か月で、6 例が無病生存中で 1 例が再発死亡し、2 例が治療関連死亡した。再発の 1 例は原発巣からの再発ではなく遠隔骨再発である。また大阪大学では 6 例中 6 例が無病生存 (27 か月～139 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。

B. 研究方法

1. プロトコール治療の概要

以下の(1)～(5)の順序で行う一連の治療をプロトコール治療と規定する。

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

3. 研究実施計画

①対象疾患

遠隔臓器転移を有する INSS ステージ 4 で 1 歳以上の神経芽腫患者

②対象者 (選択基準・除外基準)

患者選択規準

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

i. 適格規準

(1) 年齢

登録時の年齢が 1 歳以上 18 歳未満である。ただし 18 歳 0 日を含む。

(2) 組織学的診断

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

(3) 病期、予後因子

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

(4) 先行治療

他のがん種に対する治療も含め、化学療法および放射線照射の既往がないこと。

(5) 臓器障害

本試験におけるプロトコール治療の妨げとなる重篤な臓器障害がないこと。

1) 全身状態:performance status

(PS) Karnofsky/Lansky PS で 30 以上であること。

2) 造血機能

白血球数 $\geq 2000/\text{mm}^3$ であること。

3) 肝機能

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

4) 腎機能

血清クレアチニンが下記の年齢別血清クレアチニン規準値以下であること。

5 歳未満 : 0.8 mg/dl

5 歳以上 10 歳未満 : 1.2 mg/dl

10 歳以上 18 歳未満 : 1.5mg/dl

5) 心機能

治療が必要な心疾患がないこと。

(6) 感染症

活動性感染症がないこと。

(7) 文書による同意

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

ii. 除外規準

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

③治療計画

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。

寛解導入化学療法

4週(28日)ごとに定期的に5回(第0

週、第4週、第8週、第12週、第16週にそれぞれ開始する)繰り返す。

《05A3療法》

シクロホスファミド(CPA)

***mg/m²/日:第1,2日;点滴静注

ビンクリスチン(VCR)

**mg/m²/日:第1日;静注(緩徐に静注)

ピラルビシン(THP)

**mg/m²/日:第3日;静注

シスプラチン(CDDP)

**mg/m²/日:第1-5日;24時間持続点滴静注

大量化学療法

《MEC療法》

メルファラン(L-PAM)

***mg/m²/日:第-5,-4日;静注 or 点滴静注

エトポシド(VP-16)

***mg/m²/日:第-7,-6,-5,-4日;点滴静注

カルボプラチン(CBDCA)

***mg/m²/日:第-7,-6,-5,-4日;24時間持続点滴静注

外科療法

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。

放射線療法

原発部位ならびにリンパ節に対する規準線量と分割法を以下のように計画する。

肉眼的残存腫瘍が認められない場合には総線量は術後外照射では**Gy、照射はすべて1日1回**Gyで週5回行なう。

術中照射では総線量**Gyとし、電子線エネルギーは放射線腫瘍医が手術所見を勘案し腫瘍背側が95%領域に入るように決定する。

肉眼的残存腫瘍が認められる場合にはブーストとして体外照射で** Gy追加照射を行う。

骨転移巣は放射線治療を必要とする。

(6) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール治療中止/終了日は、(1)～(4)と(6)の場合プロトコール治療中止と判断した日、(5)の場合死亡日とする。

④中止基準

プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。治療中止の判断に迷う場合は研究事務局に相談する。

- (1) 治療開始後に進行病変(PD)と判定された場合
- (2) 有害事象などによりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① Grade4 の非血液毒性によりプロトコール治療が継続できない場合
(非血液毒性：CTCAEver3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
 - ② 有害事象により次コース開始が29日以上遅延した場合
 - ③ 造血幹細胞採取が不可能などの理由により大量化学療法・自家造血幹細胞救済の施行が不可能な場合
 - ④ 治療変更規準でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ⑤ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合
- (3) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- (4) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- (5) プロトコール治療中の死亡

⑤実施期間

登録期間：2年。観察期間：15か月。総研究期間：3年3か月

⑥目標症例数

この臨床研究を行う全施設で16例

⑦評価方法(主たる評価項目・有効性の評価基準)

- (1) Primary endpoint：治療第12週を起点とした1年無増悪生存割合
- (2) 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

⑧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、本試験において予測される有害反応については以下のとおりである。薬剤別の予測される薬物有害反応については割愛する。それらも予測される有害反応として扱う。

化学療法により予測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

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・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

⑨遺伝子情報の場合、研究終了後の管理方法

別に定める実施計画書の腫瘍検体の取扱いに従って、分子生物学的診断事務局に集積された腫瘍検体のうち、附随研究プロトコルに定める附随研究の同意が得られたものに関しては、プロトコルに基づいた研究に利用される。また、説明文書によって検体保存と二次利用の同意が得られた検体については、検体保存と二次利用の規定に基づき、国立成育医療センター研究所内の組織バンクへ移送、保存される。附随研究を含む保存・二次利用に対する同意の得られなかった検体に関しては、研究事務局の指示に従って、分子生物学的診断事務局がこれを破棄する。

⑩倫理的事項

(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に従って本臨床試験を実施する。

(2) インフォームドコンセント

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

氏名や個人情報を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

同意

試験についての説明を行った後に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人および/または代諾者が試験参加に同意した場合、同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は実務担当者が保管する。原本はカルテに保管する。

プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。個人情報漏洩の危険は常に存在するが、本研究班のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかんにかかわらず、患者登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会またはIRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。IRB承認が得られた場合、各施設の施設実務担当者はIRB承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB承認文書原本は施設実務担当者が保管、コピーは研究事務局が保管する。

IRB承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会またはIRBの審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。IRBの年次更新承認書の提出は求めない。

C. 研究結果

1. 臨床研究の経過

本研究は平成 20 年度日本神経芽腫研究会 (JNBSG) 運営委員会により JNBSG 研究として承認された。

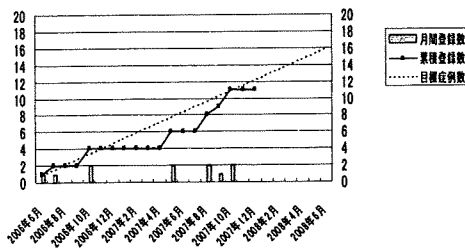
上記のごとく多施設共同早期第 II 相臨床試験を計画立案し、施設限定 10 施設 7 グループに周知徹底したのちに、平成 17 年 11 月より臨床研究を開始した。直ちに全施設で IRB 承認が得られ、登録が開始された。(表 1)

平成 19 年 12 月の時点で登録例は予定登録数の 68.8% (11 例) が登録された。(図 1)

あわせて登録 11 例の背景因子を表 2 に示す。

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



年齢	1 歳 6 ヶ月未満: 3 1 歳 6 ヶ月以上: 8	転移巣 (複数選択)	リンパ節: 7 骨(多): 6 腹膜/腹腔内: 0 肝臓: 4	軟部組織: 0 骨髄: 8 皮膚: 0 その他: 0	骨(単): 1 胸膜: 1 対側副腎: 0
性別	男: 4 女: 7				
病理診断	神経芽腫: 9 神経節芽腫: 2	特異症状 (複数選択)	凝固障害: 3 下大静脈圧迫: 1	消化管閉塞: 0 呼吸促進: 0	尿路系閉塞: 0
原発部位	副腎(左): 1 頸部: 0 後腹膜: 2 その他: 胸部 1、不明 1		脊髄圧迫によるもの: 0 その他: 股関節痛・歩行障害 1、腫瘍内出血 1、 眼球突出・眼球結膜出血 1、発熱 1	Opsoclonus/Myoclonus: 1	
ダンベル型	はい: 0 いいえ: 11	表2	なし: 4		

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、登録の進行状況は予測どおりの順調な登録がなされていた。

その後、登録 11 例中 4 例で進行性病変 (PD) 例が出現し、また寛解導入療法中の死亡例が 1 例、大量化学療法中の死亡例が 1 例見られたため、安全性を考慮して、効果・安全性評価委員会との討議の上、JNBSG 運営委員会での決定により新規登録を平成 20 年 2 月で一時停止した。(表 3)

登録番号	中止時期	中止理由
S061001	第 4 コース終了	PD
S061002	第 1 コース終了	死亡
S061004	大量化学療法コース終了	PD
S061005	大量化学療法コース途中	死亡
S061006	大量化学療法コース終了	同意撤回
S061007	第 2 コース終了	PD
S061009	第 4 コース終了	PD

登録一時停止後、1 年間経過観察を行い、また登録症例の生物学的背景因子などを検討した。登録一時停止後に新たに PD を発症した症例はなか

った。種々の検討から、本臨床試験での PD 例の集積は偶然の集積と判断した。

平成 21 年 1 月 23 日の池田班班会議において登録一時停止後の検討結果を含めて臨床研究進行状況の報告が行われコアメンバー会議および総会で承認された。本試験は同日を持って終了とした。一時登録停止に関する検討結果は後述する。

2. データセンターによる臨床試験運営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。

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
- ②CRF 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
- ⑤CRF 不明点・未記入の問い合わせ
- ⑥データ入力
- ⑦集計

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。

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。データセンターは今年度に入り成育医療センター内のデータセンターへ移行されたが、移行作業も問題なく行えた。研究事務局は CRF レビューを 21 年度は 1 回行った。

3. 臨床試験治療経過

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。

CRF 回収状況	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	5	2
手術報告書	4	3	1
放射線治療報告書 原発	3	3	-
転移巣 術中照射	1	1	-
	-	-	-
治療終了後安全性評価	3	3	-
試験中止報告書	7	7	-
腫瘍縮小効果判定用紙	8	7	1

4. 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

1例：投与開始前ALT検査値：逸脱

③ 投与量の不遵守

1例：体重換算による投与量計算：逸脱

④ 投与量変更規準の不遵守

4例：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

32件認められた。施設に注意を喚起した。

⑥ その他の不遵守

1例：放射線照射に関する線量：逸脱

4. 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。

その他の重大な医学的事象を1例に認めた。うっ血性心不全であり、参加施設に注意喚起を行った。

5. 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	進行

		終了	
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「うっ血性心不全」の報告あり	終了	回復後プロトコル治療継続し、大量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 (ベイズの事後確率) 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、ベイズの事後確率が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大量化学療法の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規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/m²+VCr1.5mg/m²+THP40mg/m²+CDDP100mg/m²) であるのに対し、05A1 (CPA1.2g/m²+VCr1.5mg/m²+THP40mg/m²+CDDP100mg/m²) 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 Matthay ら N Engl J Med 1999; 341:1165-73 によると、初期 8 週間で PD 16 例 死亡 3 例、初期 9~20 週での PD 52 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%・VOD 9% 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PD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、施設ごとにかんが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 Tomioka1, 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ので、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臨床上実施しやすいこと、②化学療法の骨髄抑制の遷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。

4) 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

今後観察期間が終了した時点で有効性および安全性が評価される。

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

1) 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄 : 第24回日本小児がん学会教育セッション 神経芽腫に対する集学的治療法: 化学療法を中心に. 小児がん 47:46-52, 2010.

2. 学会発表

1) 平井麻衣子, 七野浩之, 浦上達彦, 大熊啓嗣, 西川英里, 加藤麻衣子, 梁尚弘, 谷ヶ崎博, 稲毛康司, 陳基明, 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, 高橋元一郎, 麦島秀雄: 進行神経芽腫生存者における内分泌負荷試験による内分泌障害の検討. 第25回日本小児がん学会学術集会, 舞浜, 2009. 11. 27.

8) 七野浩之, 陳基明, 平井麻衣子, 大熊啓嗣, 西川英里, 齋藤宏, 加藤麻衣子, 梁尚弘, 谷ヶ崎博, 井上幹也, 池田太郎, 萩原紀嗣, 越永従道, 草深竹志, 齋藤勉, 高橋元一郎, 麦島秀雄: 単一施設における高リスク神経芽腫に対するMEC療法の安全性についての検討. 第25回日本小児がん学会, 舞浜, 2009. 11. 28.

9) 杉藤公信, 植草省太, 吉澤信輔, 川島弘之, 古屋武史, 大橋研介, 井上幹也, 池田太郎, 萩原紀嗣, 越永従道, 草深竹志, 七野浩之, 陳基明, 麦島秀雄: 進行神経芽腫治療後の肝腫瘍性病変に対する 123I - MIBG SPECT imaging, Doppler US, SPI0-enhanced MRI の有用性. 第25回日本小児がん学会, 舞浜, 2009. 11. 28.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

放射線治療の確立に関する研究

分担研究者 正木英一 国立成育医療センター放射線診療部長

研究要旨

日本神経芽腫研究グループ（Japan Neuroblastoma Study Group: JNBSG）における多施設共同研究が開始され、JNBSG 放射線治療委員会委員を選定し、その放射線治療委員会として放射線治療ガイドライン策定を行い、神経芽腫に対する放射線治療を小児がん放射線治療の経験が少ない放射線腫瘍医においても精度良く行うことを目指した。今年度まで継続されていた「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」のコンサルテーションから得られた情報から、JNBSG 放射線治療ガイドラインの不明確な記載を改め、JNBSG 放射線治療ガイドライン修正を行い、新たな「予後不良神経芽腫に対する化学療法の間強度を増強し局所療法を遅延させる治療の早期第 II 相臨床試験」の放射線治療ガイドラインとした。

神経芽腫の初診時画像検査および治療効果判定として必須の MIBG シンチ検査において、従来 ^{131}I -MIBG しか保健適応が無かったが、分担研究者正木を医学専門家として招聘した ^{123}I -MIBG 治療「遠隔転移巣を有する神経芽腫患児を対象とした D-7508 の容量および撮像時期を設定するための後期第 II 相臨床試験」が平成 21 年 11 月承認され、適応拡大として神経芽腫の保健適応が認められた。これにより、放射線被ばくが少なく、画質が格段に優れ、診断能があがった ^{123}I -MIBG シンチをプロトコールに記載することが可能となった。

A. 研究目的

日本神経芽腫研究グループ（Japan Neuroblastoma Study Group: JNBSG）による治療研究が平成 18 年 9 月 2 日キックオフ・ミーティング開催され、進行神経芽腫治療研究が開始された。この JNBSG 治療研究における局所療法としての放射線治療に関して神経芽腫放射線治療ガイドラインを分担研究者（正木英一）が策定した。

その神経芽腫放射線治療ガイドラインに関して周知徹底させるため、「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」の放射線治療コンサルテーションを受けてきたが、そのガイドラインにおいて説明が不十分なことが明らかとなり、その JNBSG 放射線治療ガイドラインの不明確な記載を改め、JNBSG 放射線治療ガイドライン修正を行い、ガイドライン遵守ができる施設

環境を得ることを研究目的とした。

また、神経芽腫の特異的診断法として MIBG シンチグラフィがあり、その中で ^{123}I -MIBG が欧米のガイドラインで記載されているが、本邦においては放射線被ばくが多く、画質の劣る ^{131}I -MIBG のみが神経芽腫に対して保険適応となっている。被ばくが少なく、画質の良い ^{123}I -MIBG は「心シンチグラフィ」としての効能・効果しか認められておらず、神経芽腫に対する効能追加を、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通達による「小児薬物療法根拠情報収集事業」の中で検討していただくことを模索したが、欧米のエビデンスを基にした要望書では効能追加が認められず、「遠隔転移巣を有する神経芽腫患児を対象とした D-7508 の容量および撮像時期を設定するための後期第Ⅱ相臨床試験」を行った。

B. 研究方法

小児がん治療の経験が少ない施設に於いて、集学的治療の際に必要な放射線治療に関して問題を抱えている施設が多いことが明らかとなっている。これは、成長する小児に放射線治療を選択するという行為が、即ち放射線により晩期合併症を必ずもたらすという認識により優秀な放射線腫瘍医においては放射線治療を選択することを躊躇させることとなっているためである。

そのような現状に於いて、小児がん集学的治療を推進する治療研究において最適な放射線治療を行うために放射線治療ガイドラインが必須である。このためにガイドラインを策定し、その実行に関して多施設共同研究参加施設放射線腫瘍医からのコンサルテーションを受けるシステムを構築したが、JNBSG 放射線治療ガイドラインの不明確な記載があり、

これを改めるべく、JNBSG 放射線治療ガイドライン修正を行う。この修正放射線治療ガイドラインをもって、今後の高リスク群を対象とした臨床試験である、遅延局所療法 of 臨床試験、ICE を含む寛解導入療法、新たな大量化学療法、再発・治療抵抗例を対象とする phase I、II 試験等への放射線治療ガイドラインとする。

【 ^{123}I -MIBG 治験】

神経芽腫の特異的診断法として MIBG シンチグラフィがあり、その中で ^{123}I -MIBG が欧米のガイドラインで記載されているが、本邦においては放射線被ばくが多く、画質の劣る ^{131}I -MIBG のみが神経芽腫に対して保険適応となっている。被ばくが少なく、画質の良い ^{123}I -MIBG は「心シンチグラフィ」としての効能・効果しか認められておらず、神経芽腫に対する効能追加を、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通達による「小児薬物療法根拠情報収集事業」の中で検討していただくことを模索した。欧米のエビデンスを基に既知の事実をもって独立行政法人医薬品医療機器総合機構に ^{123}I -MIBG によるシンチグラフィの神経芽腫への効能追加申請を行ったが要望書では効能追加が認められず、「遠隔転移巣を有する神経芽腫患児を対象とした D-7508 の容量および撮像時期を設定するための後期第Ⅱ相臨床試験」を行うこととした。

(倫理面への配慮)

個人情報 は取り扱わない。

C. 研究結果

平成 19 年度より開始した日本神経芽腫研究グループ「高リスク神経芽腫に対する標準