

4) さらに、CBDCA により腎障害が進行した状態で投与すれば、L-PAM 自体のクリアランスが低下し、そのために L-PAM の副作用が増強される可能性がある。したがって、L-PAM を先行させることは、クリアランスの面でも有利に働くものと考えられる

また、投与日程の変更に加えて、CBDCA の減量規定をより軽度の腎障害の症例にも適応することで、安全性を高めことができるものと考えた。一方で、L-PAM を他剤と同日に投与することが治療効果の面で勝る可能性があることは否定できない。しかし、有害事象の観点から危険の回避を優先させるべきであると考えた。今回のプロトコル修正が治療効果、危険のバランスがとれた方策であると考えられる。以上より MEC を以下のように変更した。

メルファラン(L-PAM) X X X mg/m²/日

第 X X 2 日 静注 or 点滴静注

エトポシド(VP-16) X X mg/m²/日

第 X X 4 日 点滴静注

カルボプラチン(CBDCA) X X mg/m²/日

第 X X 4 日 24 時間持続点滴静注

⑦MEC 変更後の有害事象

上記の MEC 変更を行った後の標準的試験では 2009 年 8 月 31 日までに 9 例中 8 例に L-PAM を先行させる MEC を行った。これまでのところこの 8 例からは重篤な有害事象の報告を受けていない。また標準的試験以外で神経芽腫に 2 例、Wilms 腫瘍に 1 例、横紋筋肉腫に 1 例の計 4 例に対し変更後の MEC が行われ 4 例とも重篤な有害事象を認めていない。合計 12 例で重篤な有害事象は認められておらず、現段階では変更 MEC の安全性の確保が得られたと判断できる。

2. 本試験の治療レジメンと設定根拠についての再検討

2.1 遅延局所療法概念と根拠

前述したように日米欧のこれまでの臨床研究では、寛解導入率は 90% 台と非常に高率であるが、その後の増悪・再発率が高く、最終的に 3~5 年

EFS (PFS) は 20~40% 台と低下し、満足のいく予後が得られていない。EFS 低下の要因の一つは増悪・再発であり、一つは合併症による死亡である。高リスク神経芽腫は、寛解導入から強化療法・地固め療法などの化学療法継続中や外科・放射線などの局所療法中などの、治療継続中のどの時期でも増悪を認めている。また、全治療が終了できてもその後の数年で大半が再発を認めている。増悪再発の原因は、単純に考えれば治療強度が弱いからと考えられる。治療強度の弱さという意味には、種々の種類の弱さ・要因が想起できるであろう。しかしながらそれらを我々はまだ科学的にはよく把握できていない。

現在我々が把握できている治療強度の弱さの一つは、使用薬剤の絶対的用量に関するものと、時間あたりの薬剤の使用用量(密度)に関するものであろう。これまでみてきたように、わが国で採用している寛解導入化学療法の強度は、1 回の多剤併用化学療法としては相当に強力であり、これ以上の強化は困難であると考えられる。あまりにも用量を増強すれば有害事象の増加につながり、ひいては合併症による死亡から EFS の低下をきたすであろう。JANB98 などの登録例を検討すると、1 回の化学療法を強化しすぎたことに起因する有害事象(重度の骨髄抑制からくる重症感染症や腎障害など)により予定した治療継続が妨げられ、かえって使用薬剤量の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たびたびみられている。なんらかの工夫による化学療法の時間強度と用量強度の総合的な増強が必要と考えられ、またこの点については現状でも対応を行うことが可能と考えられる。

また、局所の外科療法と放射線治療による化学療法の中絶期間の存在も治療強度の弱さの一つと考えられる。従来、手術による術後リンパ漏や bacterial translocation による敗血症などの合併症が起り、引き続いて施行しなければならぬ化学療法の開始が遅れることが報告されている。また、体外照射を行うことによる腸管合併症

などの放射線障害により化学療法の継続に支障が出ることもある。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の強化により、局所再発率は非常に減少し、増悪再発の多くは遠隔部位からの増悪再発となってきている。このことは現状の外科及び放射線療法による局所コントロールはかなり成熟した段階に来ていることを示唆していると考えられ、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し、遠隔部位の残存腫瘍に対する治療が減弱されることは望ましくないと考えられる。

これらの二つの問題に対し、遅延局所療法、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は、時間強度と用量強度の総合的な増強に寄与すると考えられる。

遅延局所療法を採用した場合の予測される利益と不利益に関する問題点は以下のように考える。

1) 診断時に原発腫瘍を全切除することが好ましくない症例あるいは遠隔転移を有する症例を対象とする場合には、外科療法による局所コントロールよりも化学療法による局所腫瘍のコントロールに加えて全身的なコントロールを重視する必要があると考えられる。以前は初期治療としてより早期の外科療法が重要視されていたが、その後の化学療法の成熟最適化により次第にその施行時期を遅らせる傾向にあり、現在では、より安全により確実に外科切除が可能になるまで遅延させる傾向が一般的となってきている。化学療法により原発巣のコントロールが維持されている患者では、局所療法を大量化学療法後に遅延させる悪影響はわずかであると推測される。

一方、大量化学療法後に腫瘍の外科切除を行うように設定した場合には、これまでの標準的治療よりも2~3か月長く体内に原発腫瘍が残存することになる。このことは、この間に原発部位から遠

隔転移をきたし腫瘍の増悪の原因となる可能性は理論的には否定できない。

2) 局所外科療法および局所放射線療法の時期を全化学療法後に行うことにより、その後に引き続き化学療法を早期に再開しなければならないということを考慮する必要が無く、局所コントロールを十全に計画的にかつ安全に行うことができる。このことは患者利益につながる。

3) 遅延局所療法を採用する事は、寛解導入化学療法および大量化学療法を連続して行うことが可能となり、化学療法用量強度と時間強度による総合的な治療強度・治療密度を上げることができ、有効性を高める事につながると考えられる。また、総合的な治療強度の増加のためには、行き過ぎた1回の多剤併用化学療法の用量設定の見直しが必要となり、ひいては化学療法の安全性の増加につながり、合併症死の減少からEFSの増加に寄与する可能性があり、患者利益につながる。総合的な治療強度の増強は、有害事象の増加につながる可能性はあり、この点は患者不利益につながる。

本試験で対象とする神経芽腫に対する試験治療として、有望な治療方針であると考えられ、またその安全と有効性を検証すべき仮説であると考えられる。

2.2 寛解導入化学療法

JNBSG 標準的試験および遅延局所試験と同様に本試験においても 05A3 を基本的な寛解導入化学療法として採用する。これは 98A3 でみられた腎障害や骨髄抑制遷延を軽減し、総合的な治療強度を増強するために CDDP の用量を 98A3 よりも減量したものであり、JNBSG 臨床試験のこれまでの結果から治療効果に遜色は無いと推測される。また寛解導入化学療法第1コース目は、いまだ化学療法が開始されていない状況であり、腫瘍の病勢が強く、腫瘍量も多く、貧血や血小板減少などの合併や胸水や腹水の合併など全身状態も不良である患者が多いと考えられるため、より有害事象の発生が少なくかつ治療効果も低くなく骨髄抑制も軽く

第2コースの寛解導入化学療法を開始する時期が遅延しにくいと考えられる 05A1 を採用する。治療回数は現在の世界標準と考えられる 5 コースを採用する。

2.3 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えた後に外科手術を行う事である。「2.2.3 外科療法」に述べたように、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する。

2.4 放射線療法

「2.2.4 放射線療法」に記載した標準的な方法を踏襲した。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 Gy x 11 fractions で合計 19.8 Gy 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 10.8 Gy 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。

2.5 大量化学療法と自家造血幹細胞移植

重篤な晩期障害などを排除する目的で、non-TBI による大量化学療法+自家造血幹細胞移植が望ましいと考えられる。現在世界的にもっとも頻用されている大量化学療法 MEC である。これら3つの薬剤は、05A1 及び 05A3 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望ましいと考えられる。

MEC 療法については安全性を重視した変更後の MEC を採用する。

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+自家造血幹細胞移植は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。

2.6 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。

3. 試験デザインとエンドポイントの設定根拠の再検討

本試験は、化学療法や外科療法、放射線療法のそれぞれの治療内容は変えず、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化学療法+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 II 相試験である。

有効性のエンドポイントは、標準的に使用される代替エンドポイントである 3 年無増悪生存割合を採択し、同時に 3 年全生存割合も算出する。また、セカンダリー エンドポイントとして、外科療法前における奏効割合を設定した。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。

C. 研究結果

臨床研究計画の再検討を行った結果、以下のような治療計画を立案した。

1. 化学療法

CPA/VCR/THP/CDDP からなる寛解導入化学療法を計 5 コース行い、その後に自家造血幹細胞移植を併用した L-PAM/VP-16/CBDCA からなる骨髄破壊的大量化学療法を行い、さらにその後に外科療法及び放射線療法を行う。

1.1 プロトコール治療と取り決め

プロトコール治療の概要

図のごとく以下の(1)～(6)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 05A1 療法を 1 コース施行する。
- (2) 引き続いて寛解導入化学療法として 05A3 療法を 4 コース繰り返す。
- (3) 寛解導入化学療法第 3～4 コース目が終了した後の骨髄回復期に自家末梢血幹細胞採取を施行する。
- (4) 寛解導入療法終了後、大量化学療法 (MEC 療法) + 自家造血幹細胞移植療法 (自家 SCT) を施行する。
- (5) 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。
- (6) 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。

4.2 寛解導入化学療法

4.2.1 05A1 療法と 05A3 療法

以下の薬剤投与計画を 05A1 療法、05A3 療法と名づける。

4 週 (28 日) ごとに定期的に繰り返す。

初回第 0 週は 05A1 療法を、その後の 4 回 (第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 16 週にそれぞれ開始する) は 05A3 療法を繰り返す。

《05A1 療法》

シクロホスファミド (CPA) 1,200 mg/m²/日
第 1 日 点滴静注
ビンクリスチン (VCR) 1.5 mg/m²/日
第 1 日 静注 (緩徐に静注)
ピラルビシン (THP) 40 mg/m²/日
第 3 日 静注 (点滴静注 or 緩徐静注)
シスプラチン (CDDP) 20 mg/m²/日
第 1-5 日 24 時間持続点滴静注

《05A3 療法》

シクロホスファミド (CPA) 1,200 mg/m²/日
第 1,2 日 点滴静注
ビンクリスチン (VCR) 1.5 mg/m²/日
第 1 日 静注 (緩徐に静注)

ピラルビシン (THP) 40 mg/m²/日
第 3 日 静注 (点滴静注 or 緩徐静注)
シスプラチン (CDDP) 20 mg/m²/日

第 1-5 日 24 時間持続点滴静注
末梢血幹細胞または自家骨髄の採取
採取時期と末梢血幹細胞動員
上記寛解導入化学療法第 3 コースめまたは第 4 コースめなどの化学療法終了後または好中球減少期から、造血幹細胞の末梢血中への動員のための用法用量で規定された方法で G-CSF (レノグラステム:10 μg/kg/日またはフィルグラステム:400 μg/m²/日) の連日皮下注射 (乳幼児または出血傾向のため皮下注射が困難な場合、静脈注射も可) により末梢血幹細胞動員を行い、血球回復期に末梢血幹細胞採取を行う。

末梢血幹細胞採取が不十分な場合の対応
末梢血幹細胞採取にて、CD34 陽性細胞数が 2x10⁶/kg 患者体重に満たない場合は、さらに 05A3 療法 1 コースを施行後に同様に末梢血幹細胞の動員を行い採取する。

CD34 陽性細胞数の合計が 2×10⁶/kg 患者体重に満たない場合は、第 20 週までに自家骨髄を追加採取して併用するか、あるいは自家骨髄単独に切り替えるなど、試験担当医師の判断と施設の状況によって最も適切と思われる方法で対処を行う。

大量化学療法および自家造血幹細胞救援療法
MEC 療法と造血幹細胞輸注

以下の薬剤投与計画を 09MEC 療法と名づける。詳細な投与量と投与方法は「7.4.3 薬剤の投与量・投与方法」を参照すること。このレジメンで骨髄破壊的大量化学療法を行った後の day 0 に、既に採取・凍結保存しておいた自家造血幹細胞を用いて救援療法を施行する。幹細胞輸注手技及びその後の支持療法に関しては、施設の取り決めに従って施行する。

《09MEC 療法》

メルファラン (L-PAM) XXmg/m²/日
第 XX 日 静注 or 点滴静注
エトポシド (VP-16) XXmg/m²/日

第 XXXX 日 点滴静注

カルボプラチン(CBDCA) XXmg/m²/日

第 XXXX 日 24 時間持続点滴静注

2. 原発巣の摘出

大量化学療法後の原発巣摘出手術を安全に施行するためには、外科療法開始基準を満たすまで患児の全身状態が改善していることが重要である。加えて、患児の全身状態を慎重に評価し、安全な外科治療を心がけることが必要である。

また、大量化学療法後の外科治療は、小児腫瘍手術に精通した外科医が、外科チームのリーダーシップをとって手術および周術期管理を行うことが望ましい。

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。腫瘍切除範囲に関して判断に迷う場合は外科治療委員会にコンサルトする必要がある。

(1) 副腎、後腹膜原発

- ① 肝、腎に関しては、手術時に active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。
- ② 機能のある腎は温存する。腎血管を巻き込んでいて剥離が困難な場合、腫瘍被膜内切除にて腎血管を温存し、腎合併切除を極力避ける。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続行し、腎温存に努める。
- ③ 広範な腎実質浸潤がある場合には、腎合併切除をする。腎合併切除を行っても、腫瘍全摘出困難な場合は、腎を温存して、できるだけ腫瘍切除を行う。
- ④ 腹腔動脈や上腸間膜動脈などの腹部大動脈からの主要な血管を巻き込んでいて剥離が困難な場合は、腫瘍被膜内切除にて血管を温存してできるだけ腫瘍を切除するものとする。
- ⑤ 脾臓への直接浸潤、あるいは、脾動静脈を巻き込んでいる場合、5才以上の症例では、脾合併切除による腫瘍摘出を行ってもよいが、5才未満の症例では、脾温存によるできるかぎりの腫瘍切除とする。

(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、合併症を避ける。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)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。
- ② 横隔膜は、できるだけ温存するが、active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

(3) 頸部

- ① 頸動脈、鎖骨下動脈などの主要血管、神経の損傷は避けてできるだけ腫瘍の切除を行う。
- ② 気管形成を必要とするような腫瘍切除は行わない。甲状腺に active な浸潤がある場合は、一部、合併切除を行う。

(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できるだけ腫瘍の切除を行う。神経根の温存にできるだけ留意する。

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ないものとする。
- (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) 2.0 cm以上のリンパ節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。

3. 放射線療法ガイドライン

ガイドラインを作成した。

4. 治療に関する相談

治療に関する疑問点がある場合には、以下の研究事務局に問い合わせること。

研究事務局

(プロトコール全般、寛解導入化学療法、大量化学療法・自家造血幹細胞採取)

七野浩之 日本大学医学部小児科
外科療法研究事務局(外科療法)

田尻 達郎 九州大学病院小児外科
放射線療法研究事務局（放射線療法）

正木 英一 国立成育医療センター放射線診療部

線量分布や物理学的疑問の問い合わせ先

國枝 悦夫 慶応義塾放射線科学教室

5. 統計学的事項

予定登録数・登録期間・追跡期間

日本では、2006年時点でのCOGリスク分類で高リスクに分類される1歳以上の神経芽腫患者は年間30～50人発生していると推測される。一方1歳未満のMYCN増幅患者は年間に1人程度と推測される。このうちの7割の患者が本試験に登録が見込めると仮定すると、年間21～35人の計算となり、このことから、3年間では63～105例の登録が可能であると考えられる。

以上より、予定登録数は3年間で最低60例、最大90例と規定する。なお3年間の登録数が60例に満たない場合は、60例に達するまで症例登録を継続することとする。

登録期間：3年。観察期間：3年。総研究期間：6年。

5. 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 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。

3 健康被害補償

本臨床試験は厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」に規定された介入研究に該当する。平成21年4月1日から見直された臨床研究に関する倫理指針によると、介入研究においては、過失責任がない場合でも、被験者保護の観点から一定の要件に該当した被験者を救済しようとするための補償措置を行うかどうかを規定するように求められている。

一般に、臨床試験において用いられる薬剤により健康被害が生じた場合、医薬品副作用被害救済制度に基づいて補償されることがある。本試験は通常の保険診療の範囲内で施行される性格のものであるが、対象としている疾患ならびに治療の特性を鑑みた場合、治療に関連した死亡を含む健康被害はやむを得ず発生することが予測される一方、本試験で用いられる抗がん剤、免疫抑制剤などの薬剤は適応内、適応外の如何に関わらず当該制度対象外医薬品である。

すなわち本臨床試験は、重篤な副作用が高頻度で発現することが予想される抗がん剤等の薬剤を多数使用するものであり、元来、補償保険の概念に馴染まないと考えられる。また、現時点では、損害賠償保険会社では抗がん剤や血液製剤あるいは免疫抑制剤等を使用した場合の損害については支払いの対象とならないとしており、実際の運用上も補償保険の契約を結ぶことはできない状況である。

このような場合には、過失責任がない場合の被験者保護については、実際の医療給付等の手段を講じることにより実質的に補完することが可能と考えられると厚生労働省指針でも解説されており、本試験でもこの考え方を採択する。

すなわち、本試験の実施中に何らかの健康被害が発生した場合には、速やかに適切な対応を実際の医療給付の手段として講じることとし、薬剤による健康被害や過失責任が無い健康被害に対する金銭的な補償は行わない。なお、本試験では金銭的な医療費の補助や報酬は無い。

本試験の実施に伴い、各医療機関における試験責任医師は、本研究に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合の履行措置として、各自が医師賠償責任保険に加入することが望ましい。

研究協力者

1 研究グループ

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）は、以下の文部科学省科学研究費補助金基盤研究および厚生労働省科学研究を中心とする複数の研究者によ

って構成され、主に公的研究費によって運営される多施設共同臨床研究グループである。

平成 21 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (A) (一般)

「神経芽腫臨床試験を基盤とした基礎医学的研究およびトランスレーショナルリサーチ」

研究代表者 金子道夫

平成 21 年度 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」班 主任研究者 池田均

2 グループ代表者

JNBSG 会長：池田均 (いけだ ひとし)

独協医科大学越谷病院小児外科

JNBSG 運営委員長：原純一 (はら じゅんいち)

大阪市立総合医療センター小児医療センター血液腫瘍科

JNBSG 事務局長：福島 敬 (ふくしま たかし)

筑波大学大学院疾患制御医学専攻小児科

3 本臨床試験の研究代表者と研究事務局

本臨床試験は JNBSG が行う臨床試験の一つとして行われるものである。本臨床試験の研究代表者および研究事務局を JNBSG 事務局とは別個に置く。

研究代表者：麦島秀雄 (むぎしま ひでお)

日本大学医学部小児科

研究事務局長：七野浩之 (しちの ひろゆき)

日本大学医学部小児科

4 放射線療法研究事務局

正木 英一 (まさき ひでかず)

国立成育医療センター 放射線診療部

5 外科療法研究事務局

田尻 達郎 (たじり たつろう)

九州大学病院小児外科

6 中央病理診断事務局

藤本 純一郎 (ふじもと じゅんいちろう)

国立成育医療センター研究所 副所長

中川 温子 (なかがわ あつこ)

国立成育医療センター 臨床検査部病理診断科

7 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

8 中央分子生物学的診断事務局

中川原 章 (なかがわら あきら)

千葉県がんセンター研究所

9 統計解析

高橋 秀人 (たかはし ひでと)

筑波大学大学院総合科学研究科 生命システム医学専攻疫学分野

10 データセンター

JNBSG データセンター

データセンター長 : 瀧本 哲也

成育医療臨床研究センター多施設臨床研究支援部門

D. 考察

より安全性を確保できる臨床研究計画書の起草を行った。また、全国 100 施設以上にアンケート調査を行い計画に同意を得、100 施設以上が集合した説明会を 2 回開催し周知を行った。以上の活動により、新規試験の開始準備が整ったと判断できる。

E. 結論

今後実際の臨床研究を開始する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ootsuka S, Asami S, Sasaki T, Yoshida Y, Nemoto N, Shichino H, Chin M, Mugishima H, Suzuki T: Analyses of novel prognostic factors in neuroblastoma patients. Biological Pharmaceutical Bulletin 30:2294-2299, 2007.

2) 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.

3) 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 40：2126-2127, 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> 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 41：2128, 2007.

5) 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.

6) Mugishima 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.

7) 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) 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, 宮城, 2007. 12

2) 七野浩之, 麦島秀雄：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相臨床試験平成19年度第3回進捗状況報告。JNBSG 総会, 東京, 2008. 1

3) Hiroyuki Shichino, Motoaki Chin, Naohiro Ryo, Maiko Hirai, Mikiya Inoue, Kiminobu Sugito, Tsugumichi Koshinaga, Tsutomu Saito,

Takeshi Kusafuka, Hideo Mugishima : A Pilot Study for Children with Advanced Neuroblastoma with Peripheral Blood Stem Cell Supported Time Intensive Induction Chemotherapy Followed by Myeloablative Therapy and Delayed Local Control Therapy. Advances in Neuroblastoma Research 2008, Chiba, 2008. 5

4) 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, 齋藤勉, 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, 千葉, 2008. 11

5) 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, 齋藤勉, 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, 千葉, 2008. 11

6) 七野浩之, 麦島秀雄, 菊地陽, 細井創, 土屋滋, 浅見恵子, 小阪嘉之, 福島敬, 牧本敦, 瀧本哲也, 中川温子, 正木英一, 中河原章, 池田均, 金子道夫, Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)：進行神経芽腫に対する遅延局所療法について。第12回神経芽腫研究会, 東京, 2009. 3.

7) 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.

特別講演

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 (教育講演 7: 神経芽腫). 第 24 回日本小児がん学会学術集会, 千葉, 2008. 11

2) 七野浩之: 高リスク神経芽腫の克服に向けて. 平成 21 年度厚生労働科学研究「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 研究成果発表会「一般向け」小児がんと闘う子どもたちのために, 東京, 2010. 2

パネルディスカッション

1) 七野浩之, 熊谷昌明, 家原知子, 上條岳彦, 高橋秀人, 瀧本哲也, 小川淳, 笠井千晴: 小児がんと闘う子どもたちのために～神経芽腫の治療開発研究と日本の小児がん医療のこれから～. 平成 21 年度厚生労働科学研究「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 研究成果発表会「一般向け」小児がんと闘う子どもたちのために, 東京, 2010. 2

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

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・治療の開発研究に関する研究

低・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験

研究分担者 家原 知子 京都府立医科大学小児発達医学 講師

研究要旨：日本における低・中間リスク神経芽腫に対して、標準治療を確立することを目的とする。神経芽腫は稀少疾患であり、臨床試験を組むに当り必要症例数が得られるかをする目的で、我が国での実態調査を行い、その結果を元に試験計画を作成した。

A. 研究目的

我が国における、低・中間リスク神経芽腫に対する標準治療を確立することを目的とする。臨床研究作成の資料とする目的で、我が国での神経芽腫の発生状況を知るために、症例調査を行った。低リスク群に関しては、治療特に手術合併症を最小限に抑え、治療成績を維持することを目的とした治療法の確立を目的とする。中間リスク群に関しては COG 分類で中間リスクと判定された症例のうち、本試験が対象とする神経芽腫の患者について化学療法と手術療法の併用による治療を施行し、有害事象を含む治療成績を評価し、標準治療法の確立を目的とする。

B. 研究方法

我が国での神経芽腫の発生状況を知る目的で、JNBSG 参加 107 施設に調査票を配布し、マススクリーニング終了後の 2004 年 4 月 1 日～2008 年 3 月 31 日の 3 年間の神経芽腫発生状況を調査し、臨床試験の症例集積見込みを計算した。過

去の我が国の乳児神経芽腫統一治療プロトコール登録例の解析結果や、諸外国の治療成績、治療関連合併症の発生頻度の結果を詳細に検討し、低・中間リスク群に対する標準治療法を作成した。臨床試験を組み倫理面への配慮：本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従って本臨床試験を実施する。登録に先立ち、担当医は説明文書または施設で改変を加え、施設の IRB 承認が得られた説明文書を本人および/または代諾者（法的保護者）に渡し、内容を詳しく説明する。なお、患者本人からも以下の基準を目安として同意又は理解を得る。16 歳以上の場合は本人からもインフォームドコンセントを取得する。16 歳未満の場合は年齢に応じた説明を行ない、理解を得るように努める。

C. 研究結果

低リスクの神経芽腫の治療；海外および我が国の乳児神経芽腫治療プロトコール

ルにおける5年生存率は、88~100%と極めて良好であった。基本的な治療は手術主体である。

本研究においては、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た。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を推奨する。化学療法は、摘出不能例に対して行い、乳児神経芽腫プロトコールで採用した低用量の抗がん剤を使用し、治療反応性により段階的に増量し治療強度を上げる。さらに、次期試験研究のためのパイロット研究として、予後良好が予想される群に対して、手術を行わずに、血液検査のみで血清中遊離DNAからの生物学的診断法を併用した、無治療観察研究を行う予定とした。

中間リスク；

限局例と遠隔転移を持つ症例に分類される。諸外国の報告では5年生存率は74%-93%であった。諸外国では限局例に対しては、CDDP, DXR, CPA, VP-16, VCR, CBDCAなどが用いられ、このうち2~4剤を併用し、周期的に行う比較的強力なものである。一方、本邦には1才以上の切除不能

の病期3症例に関するまとまった報告はない。

遠隔転移のある進展例についてであるが、上記の比較的強力な治療(9か月間)行い、強化療法として大量治療と維持療法を割り付けているが、大量治療の有効性は示されていない。フランスでは骨転移のある症例の内、初期治療で寛解に至らなかった一部の症例には大量治療を行っているが、2例の化学療法関連死亡が記載されている。本邦における乳児神経芽腫治療プロトコールの治療成績によると乳児のMYCN非増幅の病期4症例の5年EFSは93%であった。

以上から、中間リスク群に対する基本的な化学療法レジメンの骨格は本邦の乳児神経芽腫プロトコール9405, 9805で用いられてきたものを採用することとした。これは低リスク神経芽腫研究でも用いているレジメンであるが、既に多数例で実施された実績があるため、安全性については、ある程度担保されているためである。ただし、対象症例の特性を考慮して、変更を加えた。限局例に関しては、年長児の症例が入ることなどから低リスク群治療よりも治療強度を上げてVCR+CPA+CBDCA(C1)の治療を初期治療に用いることとした。そして治療反応性によりCPAの増量とTHPの併用、CBDCAのCDDPへの変更(D2)を行い、治療強度を上げて治療成績向上を図ることとした。

また、遠隔転移例に対しては本邦乳児神経芽腫プロトコールで用いられてきたD2レジメンを基本治療とした。

総計5ないし6クールの治療を行う中で遠隔転移が制御され、摘出手術が可能

となった段階で手術を行う方針とした。反応が不良である場合には高リスク群治療で用いられている 05A1 治療を用いることとした。また、欧米で頻用されてきた VP16、大量治療は二次がんなどの合併症の危険性があるため、使用しない方針とした。症例集積は、JNB SG84 施設 (78.5%) から回答があり、2004 年 4 月 1 日から 2008 年 3 月 31 日までの 4 年間に 399 例の発生があり、高リスク群 206 例、中間リスク群 62 例、低リスク群 121 例であった。低リスクには登録が 70%程度見込めると推定し、年間 20 例の症例集積が可能と考えられる。中間リスクは限局群が年間 10 例、遠隔群が 5.5 例の症例集積が可能と考えられる。

これらを参考に、低リスク群に関してはすでに治療法が確立していることから、これまで本邦で施行されてきた化学療法に加えて、IDRF に基づく手術適応決定の判断基準を推奨しつつ、本邦における低リスク群の治療成績を見ることを目的とするため、観察研究とする。予定登録数:60 例、研究期間:6 年間、登録期間:3 年間、追跡期間:3 年間とし、主要評価項目は 3 年全生存割合、副次的評価項目を有害事象発生割合・手術関連合併症の発生割合・3 年無増悪生存割合とした。

中間リスク群については第二相臨床試験とし、予定登録数 73 例、登録期間 5 年、観察期間 3 年、研究期間 8 年の試験とした。主要評価項目を 3 年累積無増悪生存率、副次的評価項目として、3 年累積全生存率、臨床的奏効割合、組織学的奏効割合とした。

D. 考察

日本での神経芽腫発生状況は JNB SG 施設への調査の結果から、低リスクが 15.5%、中間リスクが 30.3%と予想された。この結果から、年間症例集積見込みを算出した。

低リスク群においては、国際的なコンセンサスとなりつつある IDRF を諸外国に先駆けて導入することにより、手術による治療合併症を最小限に抑えた治療法で治療成績を損なわない成績が得られるものと期待される。

中間リスク群においては、低用量または中等量の抗がん剤の組み合わせで導入化学療法を施行し、反応性に応じて薬剤投与量及び薬剤の強度を増し、治療効果を上げる手法をとることにより、重篤な副作用の発生を抑えることが可能と考えた。中間リスクに対しては、我が国で今まで治療法が確立していなかったが、この試験によって諸外国の成績と同等の成果が得られることで、標準治療の確立ができるものとする。

E. 結論

我が国の諸施設への症例調査により、臨床試験の予想集積数が算出可能となった。低リスク群に関しては、IDRF を世界に先駆けて導入し、手術の合併症を最小限に押さえることを目的とした治療計画を立てた。

中間リスク群に関しては、治療反応性に応じて低容量から順に薬剤量の増量を図ることで、副作用を最小限に抑えた、臨床試験を組む計画を立てた。

以上のことから、我が国における低・

中間リスク群に対する標準治療の確立が可能となると考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Miyachi M, Kakazu N, Iehara T, et al. Restoration of p53 pathway by nutlin-3 induces cell cycle arrest and apoptosis in human rhabdomyosarcoma cells. Clin Cancer Res. 2009 Jun 15;15(12):4077-84.

Hosoi H, Kakazu A, Iehara T, et al. A novel PAX3 rearrangement in embryonal rhabdomyosarcoma. Cancer Genet Cytogenet. 2009 Mar;189(2):98-104.

Susan L Cohn, Andrew D J Pearson, Tomoko Iehara, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System. J Clin Oncol. 2009 Jan 10;27(2):289-97.

Matsubara T, Kusuzaki K, Iehara T, et al. A new therapeutic modality involving acridine orange excitation by photon energy used during reduction surgery for rhabdomyosarcomas. Oncol Rep. 2009 Jan;21(1):89-94.

Misawa A, Tanaka S, Iehara T, et al. RASSF1A hypermethylation in pretreatment serum DNA of neuroblastoma patients: a prognostic marker. Br J Cancer. 2009 Jan

27;100(2):399-404.

Tazoe J, Okuyama C, Iehara T, et al. Unusual fatty metamorphosis observed in diffuse liver metastases of stage 4S neuroblastoma. Pediatr Radiol. 2010 May; 40(5) :777-80.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

該当なし

希少疾患臨床試験における中間解析に関する研究

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】神経芽腫のような希少疾患に関する臨床試験では、新治療群と対照群の2群に対し、エフェクトサイズを明らかにするために統計学検定するという一般的なアプローチでは必要症例数を確保できないという問題があり、実行可能性の観点から小さいサイズが望まれている。また倫理的な観点から、利益よりも潜在する危険が高い場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない、ということから中間解析の実施が求められている。本研究は、希少疾患における中間解析の実施の方法論を提示し、適応に関する問題点を明らかにすることを目的にし、今後に資することを目的とする。

【方法】中間解析の方法論について、Pocockの方法、O'Brien-Flemingの方法、 α 消費関数、および適応型デザイン、および中間解析から最終結果を予測するためにも方法としてHalperinおよびベイズ流の考え方を紹介する。

【結果】中間解析のそれぞれの方法は、基本的に有意水準の5%を検定に応じて分配するような考え方で、Pocock型は初期の有意水準をよ大きめに最終に近づくにつれて小さくするような分配方式、O'Brien-Fleming型は始めの検定では小さめで、最終解析に近づくにつれて大きめな有意水準を残す方式となる。中間解析の結果から最終解析の結果を予測するときのHalperin、ベイズ法は、それぞれ中間解析の結果の下で、条件付き確率をもとめるか事前分布を用いるかの違いとなる。

【結論】中間解析は倫理上必要ではあるものの、小さいサイズゆえに多重性を考慮するとほとんど有意差を導くことが困難になることが予想される。今後の検討が期待される。

A 研究目的

神経芽腫の発症はよく知られているように、年間の発症例が200例程度であり、臨床試験は大きくその症例数の影響を受けている。また近年倫理的に中間解析の実施が求められる方向で、神経芽腫のようなサイズの小さい研究でも、その実施が望まれてきている。本研究は、希少疾患における中間解析の実施の方法論を提示し、適応に関する問題点を明らかにすることを目的にし、今

後に資することを目的とする。

B 研究方法

中間解析の方法論について、Pocockの方法、O'Brien-Flemingの方法、 α 消費関数、および適応型デザイン、および中間解析から最終結果を予測するためにも方法としてHalperinおよびベイズ流の考え方を紹介する。

C 研究成果

【基本理論】中間解析は基本的にグループ逐次デザインであり、以下の考え方にしがっている。

【Pocock(1977)の方法】エンドポイントが正規分布に従う変数で、両群 A,B 群の間に等分散 $\sigma_A^2 = \sigma_B^2 = \sigma^2$

を仮定する.Pocock の方法は、各時点における有意水準 α_i を一定とする。下表は全体を5%、中間解析の中間貝瀬の回数、各ステージ数の変化に伴う症例数等の変化がみられたものである。

表 Pocock(1977)によるグループ逐次デザインの特徴

中間解析の回数	各ステージでの有意水準 α'	各ステージで必要な症例数 n	最大症例数 nK	対立仮説の下での期待される症例数
1	0.05	51.98	51.98	52.00
2	0.0294	28.39	56.78	37.20
3	0.0221	19.73	59.19	33.70
4	0.0182	15.19	60.76	32.20
5	0.0158	12.38	61.90	31.30
10	0.0106	6.50	65.00	29.80
20	0.0075	3.38	67.60	29.50

H0: $\mu A = \mu B$
H1: $\mu A \neq \mu B$
effect size=1

【O'Brien-Fleming(1979)の方法】

O'Brien-Flemming の方法は、中間解析時において、驚きべき差でない場合は早期に有意にしないという考え方から、早期の有意水準を小さめに設定している(図 1)中間解析を実施する各時点において同じ症例数を設定するが、中間解析の回数の最大値を変更できる。

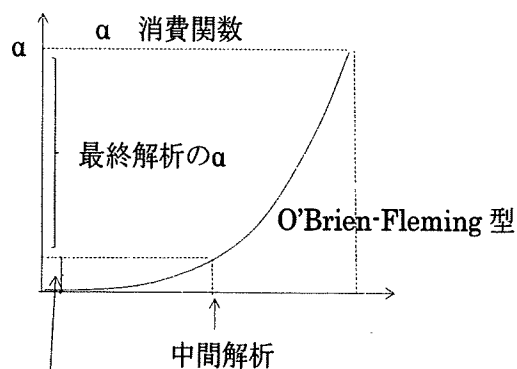


図 1

【 α 消費関数(1983)の考え方】

Pocock の方法、O'Brien-Flemming の方法のいずれも事前に決められた中間解析の回数 K に依存している。Lan DeMets らによって提唱された α 消費関数の考え方は、中

手法は、中間解析の結果から試験途中で試験デザインの変更を可能とする。

【適応型デザイン(1994)の考え方】上記 3

【中間解析後の分布】中間解析の時点で最終結果の予測については、確率打ち切り法とベイズ法により予測を実施することがある。確率打ち切り法では、仮説および中間

解析時のデータの下で通常の試験で有意になるときの確率(たとえば 5%, 10%, 20% 等)を計算する. たとえば有効性の試験で, サイズ 90 例とすると, (帰無仮説 $p=0.70$ 対立仮説 $p=0.85$ をあきらかにするためには), 中間解析時(60 例時点): 55 例(91.7%) に有効性が確認された. この状況を仮定し, 今後もこのように症例に有効性が生じると仮定. 最終解析時(さらに 30 例追加 計 90 例)に, 有効性発生数は 55 例~85 例のいずれかであり, このそれぞれの確率を計算する. 中間解析を行わない場合の棄却限界値($\alpha =$ 両側 5%)は, 71(上側)なので, 90 例中 71 例以上になる確率を計算し, この値があらかじめ定めた値(たとえば 5%, 10%, 20% 等)未満のとき, 研究を中止する.

ベイズ流の方法では, 中間解析時($n=60$ 例時点): $x=55$ 例(91.7%)に有効性が確認されたとき, 事前分布($p \sim U(0,1)$: 無情報分布)を仮定し, 事後分布はベータ分布 $B(1+x, 1+n-x) = B(56, 6)$ になることから, この分布に従って, 対立仮説の下で棄却される(90 例中 71 例以上になる)確率を計算する. この値があらかじめ定めた値(たとえば 5%, 10%, 20% 等)未満のとき, 研究を中止する. この値があらかじめ定めた値(たとえば 5%, 10%, 20% 等)未満のとき, 研究を中止する.

【結論】

希少疾患の臨床試験において, 中間解析は倫理上必要であるものの, その小さいサイズゆえに, きれいな形で実施することは難しい.

中間解析において, ほとんど有意性は示せないことが予想される(小さいサイズゆえ

に)

【参考文献】

1. Pocock, S, J et al.; Sequential methods in the design and analysis of clinical , 1977.
2. O'Brien-Flemming, P.C, and Fleming. T.R., A multiple comparison procedure for trials

【研究発表】

1. 論文発表
1. Hideto Takahashi, Simulation-based confidence interval of standardized mortality/morbidity ratio(SMR) when reference deaths/incidences have random variation., *Medicine and Biology*, 2009 153(5) 127-133.
2. Hideto Takahashi, The Condition to Adopt the Assumption That Deaths in the Reference Cohort Have Random Variation in an Inference on Standard Mortality/Morbidity Ratio (SMR) 2009, 153(7), 236-242.
3. Yoshinaga M, Ichiki T, Tanaka Y, Hazeki D, Horigome H, Takahashi H, Kashima K. , Prevalence of childhood obesity from 1978 to 2007 in Japan. *Pediatr Int* 2009.Jul.20. (Epub) .
4. Katayama Y, Horigome H, Takahashi H, Tanaka K, Yoshinaga M., Blood Rheology and its Determinants in Healthy Adults and Children Using the Microchannel Array Flow Analyzer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009.Jul.24. (Epub).
5. 宮崎あゆみ, 吉永正夫, 篠宮正樹, 田中裕治, 栗林伸一, 平田睦子, 西村和

子, 伊藤善也, 市田蒨子, 高橋秀人, 高校生を対象としたメタボリックシンドローム予防健診—鹿児島県・千葉県・富山県における健診結果の比較—肥満研究, 2009, 15(2), 2009, 217-221.

2. 学会発表

1. Takahashi H, Tamada K, Miyata J, Sairenchi T, Fukuda H, Haruyama Y, Hashimoto M, Muto T, Estimation of Reducible Annual Male Outpatient Medical Expense of the Metabolic Syndrome which Related to Improvement of Health Checkup Result by Health Insurance Offered by Health Insurance Society in Japan. The First Asia-Pacific Conference on Health Promotion and Education 2009.07 Abstract Book (The First Asia-Pacific Conference on Health Promotion and Education).

2. 高橋秀人 厚生労働省戦略研究「腎疾患重症化予防のための戦略研究 (かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を推進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診断システムの有用性を検討する

研究) : From-J」における統計的諸問題. 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (B) 19340020「生物情報を解明するための統計数学的基礎理論とその応用」シンポジウム 2009. 10 生物情報を解明するための統計数学的基礎理論とその応用講演予稿集.

3. 柏木聖代, 田宮菜奈子, 大山裕美子, 小林美貴, 佐藤幹也, 高橋秀人. 介護レセプトデータに基づく終末期要介護高齢者のサービス利用、居所変化の実態 第68回日本公衆衛生学会 2009. 10 日本公衆衛生雑誌.
4. Akihiro Oikawa, Hideto Takahashi, Hiroaki Satoh, Masafumi Okada, Nobuyuki Hizawa, Yukiko Wagatsuma Pattern randomness of distant metastasis of primary small cell lung cancer using the conditional probability 国際疫学会西太平洋地域学術会議 兼 第20回日本疫学会学術総会 2010. 01 国際疫学会西太平洋地域学術会議 兼 第20回日本疫学会学術総会講演集.

分担研究報告書

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「臨床試験デザインおよびデータマネージメント・再発例の治療」

研究分担者 牧本 敦 国立がんセンター中央病院 第二領域外来部・小児科 医長

研究要旨 平成 21 年 4 月から平成 22 年 3 月までの期間に再発または再燃を来たし、国立がんセンター中央病院で治療を行った神経芽腫患者の治療経過をカルテからレビューし、行われた治療の効果と妥当性を探索的に評価し、適切なセカンドライン、サードライン治療について後方視的に考察した。6 例中 4 例で、病状の制御が得られ、治療を継続している。有望な治療には適応外使用薬剤も含まれるため、有効性および安全性データを蓄積するための臨床試験の実施が望まれる。

A. 研究目的

再発神経芽腫に対する適切なセカンドライン、サードライン治療の実態を明らかにし、今後の治療開発に役立てる。

B. 研究方法

平成 21 年 4 月から平成 22 年 3 月までの期間に再発または再燃を来たし、国立がんセンター中央病院(現:国立がん研究センター中央病院)で治療を行った神経芽腫患者の治療経過をカルテからレビューし、行われた治療の効果と妥当性を探索的に評価した。

C. 研究結果

1. 表に示すごとく、6 名の患者(男 3 名、女 3 名)が抽出された。発症時年齢は、0 歳 9 ヶ月から 3 歳 5 ヶ月(中央値 2 歳 3 ヶ月)で、4 例が INSS ステ

ージ IV、2 例が INSS ステージ II であった。MYCN 増幅例は 4 例、INPC 分類の unfavourable 例は 4 例であった。当院転院時には、6 例全例が自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を経験していた。再発時の初期治療としては、ある程度殺細胞効果の強い薬剤による病状の安定を目指すべきであると考えており、初回治療でイホスファミド、カルボプラチン、エトポシド併用療法(ICE 療法)がなされていた症例 4 を除き、全例にイホスファミド、エトポシド併用療法(IE 療法)を実施した。このうち、症例 6 を除く 4 例で 3 週間を超える症状の改善が得られた。症例 4 については、トポテカン[適応外使用]、シクロホスファミド併用療法(TC 療法)を選択した。病状の安定が得られ、4 コース繰り返しが可能であった。以後の治療は、自家造血幹細胞移植後の骨髄機能の脆

弱化のため、イリノテカン[CPT; 適応外使用]を用いた治療を4例で選択した。うち、症例4および5では、イリノテカン単剤では治療効果が少なく、ビンクリスチン and/or テモゾロミド[TEM; 適応外使用]を併用したところ、一定の効果が認められた。毒性は、レジメンに関わらず血液毒性が主体であり、全例でグレードIVの血液毒性が認められた。うち、骨髄病変の制御が不能であった症例5および6では、最終的には輸血依存性となった。

2. 化学療法に併用しての治療としては、手術または放射線治療が目的に応じて選択された。症例3については、まず再発病変を切除した後の術後化学療法として以後の治療が継続された。症例4については、治療中に再燃・増大した骨病変および腹腔内病変を手術で摘出するという積極的治療を併用して化学療法の限界をカバーし、現在増悪なく治療を継続している。観察期間の短い症例1と、増悪スピードの速かった症例6以外の4例では、化学療法に放射線治療を併用し、再発局所の制御を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究は、カルテレビューによる後方視的研究であるため、特に臨床研究に関する倫理指針の遵守は求められない。

治療レジメンについては、海外データを含め、第II相試験による有効性エビデンスが示唆されるものを選択し、適応外薬剤については、国立がんセンター中央病院の適応外使用検討委員会での審議を経て、承認された薬剤のみを使用した。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た。

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)保護を厳守した。

D. 考察

一般に増悪・再発例に用いる化学療法レジメンは、大きく3種に大別できる。完全寛解と無病生存期間延長が目的の2nd line レジメン、生存期間延長は目指すが治癒を目的にしない3rd line レジメン、生存期間より疼痛や呼吸苦などの症状を緩和する palliative レジメンである。

現在、小児がんの2nd line レジメンはイホスファミドとエトポシド併用療法(IE療法)およびIE療法にカルボプラチンを加えたICE療法、トポテカン、シクロホスファミド併用療法(TC療法)の二種であるといえる。しかしながら、現状は個々の臨床医の判断で行われており、コンセンサスの得られた2nd line の標準レジメンは神経芽腫を初め、どのがん種においても存在しない。

イホスファミドとエトポシド併用療法(IE療法)は米国の2つの多施設臨床試験グループ POG と Children Cancer Group (CCG) が、それぞれ独立に1980年後半に開発したもので、イホスファミド1.8gもしくは2g(+メスナ)/日とエトポシド100mg/日を5日間行うレジメンである。Grade3~4の血液毒性はほぼ全例にみられるものの、非血液毒性は軽度の尿細管障害、血尿、まれに認める痙攣でいずれも対症療法により臨床的にコントロール可能であり、多量の抗がん剤使用歴がある再発例でも施行可能なコース数が中央値で4コース以上と実行可能性の高いレジメンといえる。増悪・再発例に対する奏効割合は40~50%、完全寛解は奏効例の3割程度である。

IE療法にカルボプラチンを加えた3剤併用療法がICE療法であり、1990年初頭に開発された。多剤併用レジメンで小児固形がんを対象とした用量決定試験(第I相)が確認できる最初のレジメンである。代表的な複数の多施設第II相試験(POGとCCG、ブラジルのグループ)で、血液毒性は初発時の標準レジメン同様強いが、非血液毒性はIEと比して大きな違いはなく、中央値で3~4コースの治療が可能としている。いずれも50%を超える奏効割合、うち15%以上の完全寛解を報告している。1年、2年生存割合も60%程度、45%程度と比較的高い推定値が得られている。

一方、カンプトテシン誘導体であるトポテカンのシクロホスファミドとの併用療法レジメンは、現在増悪・再発例に対しての後期第II相試験は終了し、米国では、神経芽腫およびニューイング肉腫において初発例に対しての検討に入っており、共にwindow phase II試験が終了。現在、進行神経芽腫の1st lineでの大量療法に関する第III相試験の通常化学療法部分に標準として用いられている。横紋筋肉腫ではビンクリスチンとの3剤併用療法がVAC療法との交替療法として第III相試験がnegative studyで終了している。

国立がんセンター中央病院では、上記のような医学的根拠に基づき、再発神経芽腫に対しては、まずIE療法を選択する事が通常である。例外として、既にイホスファミドを投与された後に再発・再燃を来した例に対して、TC療法を選択している。本研究対象となった6例では、すべて一定の有効性を示し、かつ血液毒性を除く臓器毒性は軽微であり、実行可能性の高いレジメンといえる。

一方で、神経芽腫においては、初回治療で自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が行われるため、このような大量のアルキル化剤を併用した化学療法を繰り返すと、重症血液毒性が遷延し、結果

的に治療の用量強度が弱くなり、治療効果が上がらなくなる事が懸念される。このため、特に自家造血幹細胞移植後間もなく再発した症例に対しては、少数回のIE療法を行ってある程度の病状制御を行った後、医師主導治験によって用量設定されたイリノテカン単剤による化学療法を、維持療法的に継続して、生存期間を延長させる試みを行っている。また、骨転移、リンパ節転移など、腫瘍形成性病変に対しては、手術や放射線治療といった局所治療を積極的に併用している。当院では、本研究で調査した症例以外にも、このようなアプローチで再発後5年以上生存している症例が2例存在しており、今後、再発治療の標準化への手掛かりになる事が期待される。

適応外薬剤に関しては、他の研究事業によって、医師主導治験、研究者主導型臨床試験を複数実施しており、今後、問題解決が図られる予定である。

E. 結論

再発神経芽腫に対する適切なセカンドライン、サードライン治療の実態を明らかにし、今後の治療開発に役立てるため、神経芽腫患者の治療経過をカルテからレビューし、行われた治療の効果と妥当性を探索的に評価した。いくつかの有望な治療には適応外使用薬剤も含まれるため、これらの薬剤の有効性および安全性データを蓄積するための臨床試験の実施が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし