

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG)

I D R F (Image Defined Risk Factors) に基づく手術適応時期の決定と、段階的に強度を高める化学療法による、神経芽腫中間リスク群に対する
第Ⅱ相臨床試験

Ver 1.0
(平成22年11月11日)

JNBSG中間リスク臨床試験

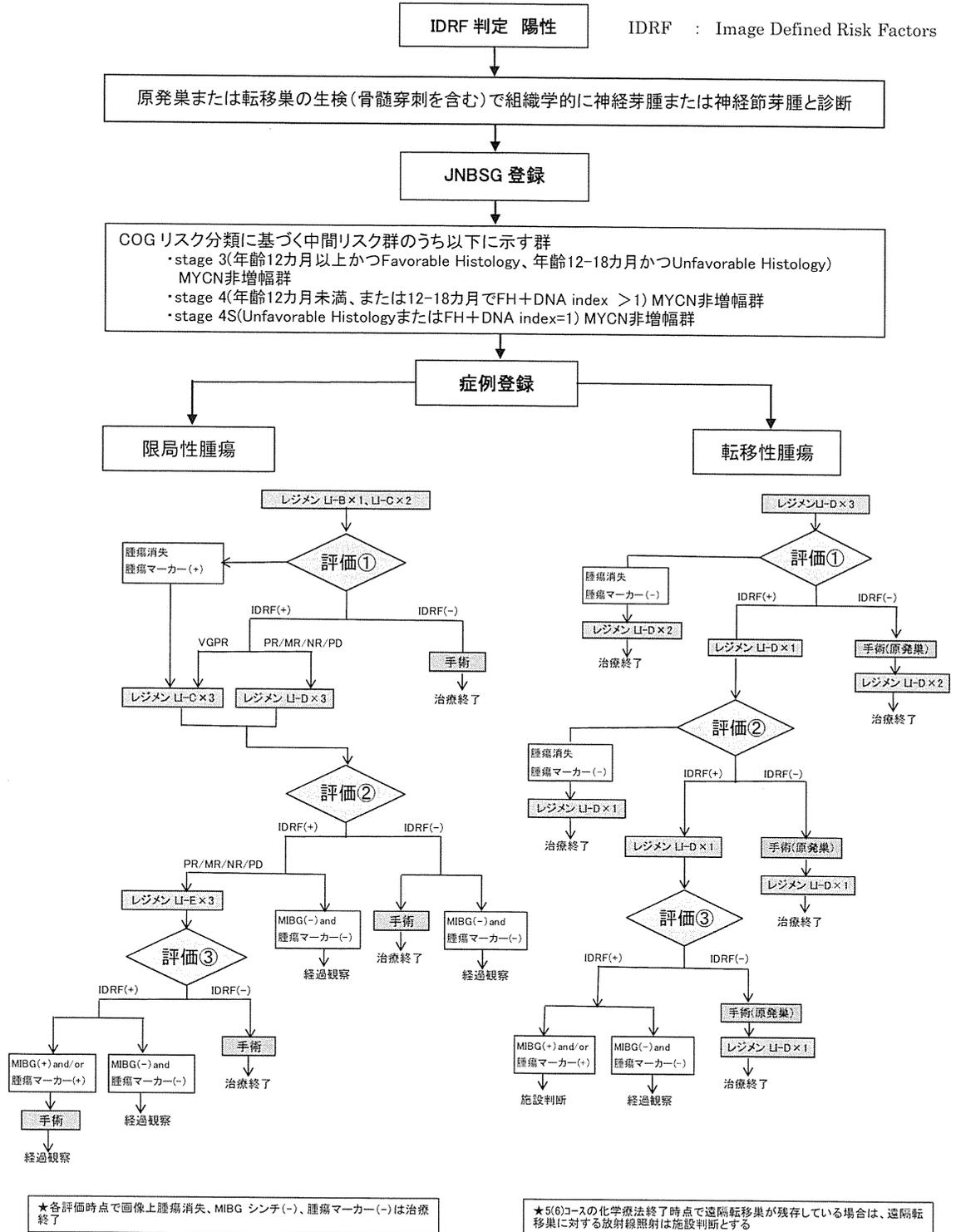
原案第 1.0 版作成 平成 20 年 9 月 18 日
原案第 2.0 版作成 平成 21 年 6 月 30 日
原案第 3.0 版作成 平成 21 年 9 月 21 日
原案第 4.0 版作成 平成 22 年 1 月 31 日
原案第 5.0 版作成 平成 22 年 4 月 30 日
原案第 6.0 版作成 平成 22 年 8 月 24 日
原案第 7.0 版作成 平成 22 年 11 月 1 日

JNBSG 研究審査委員会承認 平成 22 年 11 月 10 日



0. 概要

0.1 シェーマ



* 注意：限局性腫瘍で、JNBSG登録前のIDRF判定（初回判定）で、IDRF陰性の場合は全摘手術を行う（この場合には、本プロトコールの対象外である）

0.2 目的

本邦における神経芽腫中間リスク症例の標準的治療の確立への第一歩として、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する。また、本試験では対象症例に対して低用量の術前化学療法、および大量化学療法を併用しない治療計画、IDRF（Image Defined Risk Factors）に基づく手術時期の決定により、治療合併症の軽減と治療期間の軽減を図ることも目指している。

0.3 対象

・ 原発巣または転移巣の生検（骨髄穿刺を含む）で組織学的に神経芽腫と診断された例 ・ COGリスク分類に基づく中間リスク群のうち以下に示す群			治療アーム
Stage3	日齢365日以上	Favoable Histology、MYCN非増幅	限局性腫瘍
	日齢365日以上546日以下	Unfavoable Histology、MYCN非増幅	
Stage4	日齢364日以下	MYCN非増幅	転移性腫瘍
	日齢365日以上546日以下	Favoable Histology、DNA index >1、MYCN非増幅	
Stage4S	日齢364日以下	Unfavoable Histology、MYCN非増幅	
	日齢364日以下	Favoable Histology、DNA index =1 MYCN非増幅	

ただし、限局性で化学療法開始前に一期的な腫瘍全摘が可能であった例は、対象としない。

0.4 治療

シエーマに示すように、限局性腫瘍に対しては、寛解導入療法(LI-B/C)を行い、レジメン3コース毎に手術摘出可能かどうかの評価を行う。評価時の効果が不十分と判定された際には、治療強度を上げたレジメン(LI-DあるいはLI-E)に変更する。転移性腫瘍に対しては、寛解導入療法(LI-D)を行い、3コース終了以降に評価を行い、手術摘出可能であれば外科療法を施行する。その後、術前術後を通じて化学療法を計5コース（手術時期によっては6コース）となるように追加施行する。

0.5 予定登録数と研究期間

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

0.6 評価項目

主要評価項目(primary endpoint)
3年無増悪生存率（適格症例全体）
副次的評価項目(secondary endpoints)

3年無増悪生存率（限局群，遠隔転移群別）
3年全生存率（適格症例全体および限局群，遠隔転移群別）
臨床的奏効割合，組織学的奏効割合
有害事象発生割合

0.7 問い合わせ先

適格規準，治療変更規準，臨床的判断を要するもの：研究事務局

家原 知子（いえはら ともこ）

京都府立医科大学 小児科

〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465

TEL:075-251-5571 FAX:075-252-1399

E-mail: iehara@koto.kpu-m.ac.jp

登録手順，記録用紙（CRF）記入等に関するもの：データセンター

瀧本 哲也（たきもと てつや）

国立成育医療研究センター 臨床研究センター 臨床研究推進室

〒157-8535 世田谷区大蔵2-10-1 国立成育医療研究センター研究所3F

TEL:03-5494-7120（内線 4310） FAX:03-5727-1267

E-mail: takimott@nch.go.jp

有害事象に関するもの：研究事務局

家原 知子（いえはら ともこ）

京都府立医科大学 小児科

〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465

TEL:075-251-5571 FAX:075-252-1399

E-mail: iehara@koto.kpu-m.ac.jp

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

神経芽腫新規リスク診断の開発研究

分担研究者 千葉県がんセンター 中川原 章

研究要旨

我々はこれまでにアレイ CGH 法を用いて世界に先駆けて神経芽腫の新しいゲノムリスク分類を開発し、343例を対象とした後方視的解析を行った。平成22年度にはこれを日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）の前方視的検証研究として行っていくことが承認され、他の遺伝子発現プロファイルやゲノムメチル化による予後予測法等の附随研究と共に、検証研究を開始した。また、ゲノムリスク分類に ALK 遺伝子異常を加えた新しいリスク分類も開発した。一方、JNBSG 登録検体は着実に増え、第一検体センターとしての機能はより充実した。さらに、今年度は「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」に登録された症例を対象に研究を実施した。

A. 研究目的

近年、小児がんの治癒率は著しく改善した。しかしながら、現在もなお治癒率の極めて低い難治性神経芽腫の生存率を高めるため、日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）の遺伝子診断および検体センターとしての役割を確立すると共に、わが国独自の網羅的なゲノム異常情報に基づいたリスク分類を確立し、日本神経芽腫スタディグループ（JNBSG）と連携して治癒率の向上を図ることを目的とした。

B. 研究方法

神経芽腫ゲノム異常によるゲノムリスク分類のための解析は、最終的には散発性神経芽腫 343 例を対象とし、Affymetrix 社の SNPs アレイおよびAgilent社のアレイ CGH を用いて行った。ALK 遺伝子の増幅とゲノム異常の解析は、上記方法を用いて行い、点突然変異の有無はゲノム DNA または cDNA のシーケンスによって明らかにした。胚細胞性変異の有無は、当センター倫理審査委員会の承認を受け、匿名化されたサンプルを用いて行った。

C. 研究結果

1. 新しいゲノムリスク分類の前向き臨床研究

千葉県がんセンター研究局において、343例の散発性神経芽腫を対象にして開発したアレイ CGH 法を用いたゲノムリスク分類（大分類である silent group, partial gains and losses group, whole gains and losses group に、1p loss, MYCN amplification, 11q loss, 17q loss を組み合わせた亜分類）に、ALK 遺伝子異常を組み合わせた新しいゲノムリスク分類を開発し、JNBSG の臨床研究審査委員会に申請して承認を得た。他の遺伝子発現プロファイルやゲノムメチル化による予後予測法等の附随研究と共に、検証研究を開始した。本付随研究は昨年1月末に承認を得、まずは JNBSG 登録症例のうちフォロー期間が比較的長い、「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」に登録された症例を対象に開始した。プロトコール登録は50例あるも、同意取得状況が不明のものが16例含まれており、実際に解析可能な例数は34例であった。

3. JNBSG 登録検体に対する検査

平成5年11月より開始した千葉県がんセンター神経芽腫検体センターには、総計2900検体が寄せられ、国際的にも良質の組織バンクとなっている。また、JNBSGは2006年に発足したが、千葉県がんセンターでのこれまでのJNBSG登録検体数は330検体、うち平成23年度（H234月～H241月）の受付け検体数は81検体であった。

D. 考察

平成5年11月より当検体センターに収集されたわが国の神経芽腫検体は現在までに2150例を超え、その他の依頼検体保存を含めると2900例を超す神経芽腫腫瘍バンクが形成された。我々が開発したわが国発のゲノムリスク分類が前向き検証段階に入ることになり、その意味は大きい。今回は34例の解析であったが、今後JNBSG事務局を通じ再同意取得等を検討して症例数を増やし、解析の精度を向上したい。

E. 結論

ALK遺伝子異常を加えた我々独自の新しい神経芽腫ゲノムリスク分類が確立し、前向き検証研究が可能となった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. Takenobu H, Shimozato O, Nakamura T, Ochiai H, Yamaguchi Y, Ohira M, **Nakagawara A**, Kamijo T. CD133 suppresses neuroblastoma cell differentiation via signal pathway modification. *Oncogene*.30:97-105, 2011.
2. Zhang L, Haraguchi S, Koda T, Hashimoto K, **Nakagawara A**. Muscle atrophy and motor neuron degeneration in human NEDL1 transgenic mice. *J Biomed. Biotechnol.* 2011:831092. 2011
3. Iwama E, Tsuchimoto D, Iyama T, Sakumi K, **Nakagawara A**, Takayama K, Nakanishi Y, Nakabeppu Y. Cancer-related PRUNE2 protein is associated with nucleotides and is highly expressed in mature nerve tissues. *J. Mol. Neurosci.* 44: 103-114. 2011
4. Ryu M, Hamano M, **Nakagawara A**, Shinoda M, Shimizu H, Miura T, Yoshida I, Nemoto A, Yoshikawa A. The benchmark analysis of gastric, colorectal and rectal cancer pathways: toward establishing standardized clinical pathway in the cancer care. *Jpn J Clin Oncol.* 41:2-9. 2011
5. Ozaki T, **Nakagawara A**. p53: the attractive tumor suppressor in the cancer research field. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011: 603925. 2011
6. Okoshi R, Kubo N, Nakashima K, Shimozato O, **Nakagawara A**, Ozaki T. CREB represses p53-dependent transactivation of MDM2 through the complex formation with p53 and contributes to p53-mediated apoptosis in response to glucose deprivation. *Biochem Biophys Res Commun.* 406:79-84. 2011
7. Kimura M, Takenobu H, Akita N, Nakazawa A, Ochiai H, Shimozato O, Fujimura YI, Koseki H, Yoshino I, Kimura H, **Nakagawara A**, Kamijo T. Bmi1 regulates cell fate via tumor suppressor WWOX repression in small cell lung cancer cells. *Cancer Sci.* 102:983-990. 2011
8. Kawahara N, Sugimura H, **Nakagawara A**, Masui T, Miyake J, Akiyama M, Wahid IA, Hao X, Akaza H. The 6th Asia Cancer Forum: What Should We Do to Place Cancer on the Global Health Agenda? Sharing Information Leads to Human Security. *Jpn J Clin Oncol.* 1:723-729. 2011
9. Ozaki T, **Nakagawara A**. Role of p53 in cell death and human cancers. *Cancers* , 3:994-1013. 2011
10. Takahashi A, Tokita H, Takahashi K, Takeoka T, Murayama K, Tomotsune D, Ohira M, Iwamatsu A, Ohara K, Yazaki

- K, Koda T, Nakagawara A, Tani K, A novel potent tumour promoter aberrantly overexpressed in most human cancers, *Scientific Reports*, 1, 15, 06, 2011
11. Isogai E, Ohira M, Ozaki T, Oba S, Nakamura Y, **Nakagawara A**. Oncogenic LMO3 collaborates with HEN2 to enhance neuroblastoma cell growth through transactivation of Mash1. *PLoS ONE* 6(5):e19297. 2011
 12. London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, Berthold F, **Nakagawara A**, Ladenstein RL, Iehara T, Matthay KK. Clinical and Biologic Features Predictive of Survival After Relapse of Neuroblastoma: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Project. *J. Clin. Oncol.* 29:3286-3292. 2011
 13. Nakajima T, Yasufuku K, **Nakagawara A**, Kimura H, Yoshino I. Multi-gene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by EBUS-TBNA. *Chest.* 140:1319-1324. 2011
 14. Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, Soda M, Mano H, Iizasa T, Matsui Y, Yoshino M, Shingyoji M, Itakura M, Itami M, Ikebe D, Yokoi S, Kageyama H, Ohira M, **Nakagawara A**. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. *Lung Cancer.* 75:66-72. 2012
 15. Kawahara N, Roh JK, Akaza H, Inoue H, Shibuya K, Iwasaki M, Tsuji T, Nishiyama M, **Nakagawara A**, Watanabe K, Nozaki S, Inoue M, Sugimura H, Miyake J, Li F. The 7th Asia Cancer Forum: from the perspective of human security, how can we collaborate as Asians in order to place cancer on the global health agenda? How can we fill in the gaps that exist among us? *Jpn. J. Clin. Oncol.* 41:825-831. 2011
 16. Shih YY, Lee H, **Nakagawara A**, Juan HF, Jeng YM, Tsay YG, Lin DT, Hsieh FJ, Pan CY, Hsu WM, Liao YF. Nuclear GRP75 Binds Retinoic Acid Receptors to Promote Neuronal Differentiation of Neuroblastoma. *PLoS One.* 6(10):e26236. 2011
 17. Taggart DR, London WB, Schmidt ML, Dubois SG, Monclair TF, **Nakagawara A**, De Bernardi B, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, Matthay KK. Prognostic Value of the Stage 4S Metastatic Pattern and Tumor Biology in Patients With Metastatic Neuroblastoma Diagnosed Between Birth and 18 Months of Age. *J. Clin. Oncol.* 29:4358-4364. 2011
 18. Ozaki T, Yamada C, **Nakagawara A**. A novel role of RUNX3 in the regulation of p53-mediated apoptosis in response to DNA damage. *Seikagaku*, 83:751-754. Japanese. No abstract available, 2011
 19. Akter J, Takatori A, Hossain S, Ozaki T, Nakazawa A, Ohira M, Suenaga Y, **Nakagawara A**. Expression of NLRP3 orphan receptor gene is negatively regulated by MYCN and Miz-1, and its down-regulation is associated with unfavorable outcome in neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 17:6681-6692. 2011
 20. Shih YY, **Nakagawara A**, Lee H, Juan HF, Jeng YM, Lin DT, Yang YL, Tsay YG, Huang MC, Pan CY, Hsu WM, Liao YF. Calreticulin Mediates Nerve Growth Factor-Induced Neuronal Differentiation. *J Mol Neurosci.* 2011 [Epub ahead of print]
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
神経芽腫における標準治療の確立と新規治療の開発に関する研究
（H22-がん臨床-一般-041）

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
「高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第Ⅱ相臨床試験」の
開始準備について

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

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、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」を平成 22 年度まで行った。この研究の結果を受けて、平成 22 年度からは、同様の治療計画をさらに全国多施設に対象を拡大した新規臨床研究を企画立案し臨床試験を開始した。

すなわち、「高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第Ⅱ相臨床試験」を準備し開始した。平成 22 年度には臨床研究計画書の立案・起草、新規データセンターの体制整備、全国多施設を招聘しての臨床研究案提示、参加同意取得を行った。また日本小児がん学会臨床研究審査委員会に研究審査申請し、多施設共同研究として臨床研究を行うことの承認を 23 年 1 月 26 日に得た。その後全国の参加希望施設に周知し、臨床研究を開始した。各施設では施設の臨床研究審査・承認が開始され、現時点では 33 施設で施設倫理審査委員会の承認が得られた。今後約 100 施設での承認を取得し、登録期間 3 年間、観察期間 3 年間、合計 6 年間の臨床研究を行う。

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長：七野浩之
日本大学医学部小児科学系小児科学
分野 助教

その他の研究協力者については本文中に示す。

A. 研究の目的・背景：

1. 目的

アメリカ Children's Oncology Group (COG) リスク分類で高リスクと判定されかつ診断時原発腫瘍を切除することが不適格であると判断される 180 日以上 18 歳 0 日以下の神経芽腫患者の予後を改善するための治療計画、すなわち寛解導入化学療法及び骨髄破壊的大量化学療法（自家造血幹細胞移植を併用）を外科療法及び放射線療法より先行して行うこ

とにより化学療法の時間強度と全体の治療強度を増す治療計画の安全性と有効性を評価することを目的とする。

プライマリー エンドポイント：3年無増悪生存割合

セカンダリー エンドポイント：3年全生存割合、有害事象発生割合、局所療法前における奏効割合

2. 背景

2.1 対象疾患

神経芽腫は、脳腫瘍を除く小児悪性固形腫瘍の中では最も多く発生する。その生命予後は世界で最も良好な3年無増悪生存割合でも40%台に過ぎず、またその急性毒性や晩期障害も重篤である。

2.1.1 神経芽腫の病態生理

①起源

神経芽腫は胎生期の神経堤を起源とする神経芽細胞が成熟分化せずに腫瘍化したものと考えられる。

②病態

高リスク神経芽腫は進行が早く、発見後あるいは化学療法中にも、原発部位の増大だけでなく骨・骨髄・リンパ節・肝・後腹膜・後縦隔などに急速に転移・浸潤し病勢が進展する例が少なからずみられる。また、集学的治療が奏効し治療を終了できても、その後早期に再発を認めることが多い。現在では原発巣局所からの再発は減少している。主な再発形式は骨あるいは骨髄再発である。

③リスク因子

神経芽腫では、発症時年齢・INSS・INPCとMYCN増幅の有無及びDNA indexの5因子は、予後と密接に関連していることが

明らかとなっている。2009年現在世界的にリスク分類を統一し、共通基盤で評価を行い、真の神経芽腫の治療成績の把握とその改善を目指す世界的な共同研究が開始されている。

2.1.2 神経芽腫患者発生頻度

日本における高リスク神経芽腫の発生は、種々の論文・登録・アンケート調査から推測して30～50人と推測される。

2.2 対象に対する標準治療

2.2.1 現在の標準的治療

現在日米欧では、初発時には腫瘍の大きさや位置する場所の特徴から原発巣を一次的に全摘出できる症例はほとんどなく、また骨・骨髄転移例がほとんどのため速やかに全身化学療法を開始することが必要であるという点で意見が一致している。初回手術は診断目的の生検に留められ、迅速に寛解導入化学療法が開始される。寛解導入療法を数コース行った後、次に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、その終了後に強化した化学療法および骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法を行う計画が多い。この骨格が世界的に標準的である。

2.2.2 寛解導入化学療法

1960年代から行われた単剤の第II相試験により、CPA、DXR等のanthracyclin系薬剤、VCR、CDDP、topoisomerase II阻害剤などが単独で34～43%の奏効率を示す事が報告された。また1990年代に行われた第II相ウインドウ試験により、IFMが45%、CBDCAが54%の奏効率を示す事が報告された。これらの結果、現在高

リスク神経芽腫に対する寛解導入化学療法や強化化学療法には、上記薬剤のうちから2～5種類の薬剤を選択して組み合わせた多剤併用療法が一般的である。治療回数は間に外科手術や放射線治療を挟む形で5～7回程度行われる計画が多い。CR、VGPR、PRを寛解と定義した場合の寛解導入率は、米国のPediatric Oncology Group (POG)、CCGなどの研究では59～93%、欧州の共同研究European Neuroblastoma Study Group (ENSG)では68～96%、日本では澤口重徳班研究(JANB85)で93%、1991年からの土田嘉昭班研究(JANB91)で92%といずれも寛解導入率は良好である。

2.2.3 大量化学療法

進行神経芽腫に対する骨髄破壊的大量化学療法は、これまでに行われた臨床研究の結果により有効であると考えられている。1996年のCCG321-P2研究とCCG321-P3研究では、13コースの通常化学療法群の4年Event Free Survival (EFS)が19%に比し、CBDCA+VP-16+L-PAM (CEM=MEC)による骨髄破壊的大量化学療法群では40%と有意 ($p=0.019$) に優れていた。また、1999年のCCG-3891研究では、MEC群と通常量より強化した非骨髄破壊的化学療法群の比較により、非骨髄破壊的化学療法群の3年EFSが $22\pm 4\%$ に比し、MEC群では $34\pm 4\%$ で有意 ($p=0.034$) に優れていた。2005年のGPOH-NB97研究では、MEC群と通常量の経口CPA群の比較による第III相無作為割付比較試験の結果、非骨髄破壊的化学療法群の3年EFSが 31% (95% CI 23-39)に対し、MEC群では 47% (95% CI 38-55)で有意 ($p=0.0221$) に優れていた。これらの結果より、地固

め療法では造血幹細胞移植を併用した骨髄破壊的大量化学療法(通常はMEC療法)が通常化学療法の繰り返しより有意に有効であることが明らかとなった。

神経芽腫は放射線に対し高い感受性を持つため、全身的な微小転移巣特に骨・骨髄転移の根絶を期待して、1980年代以降進行神経芽腫に対して全身放射線照射(TBI)を併用した骨髄破壊的大量化学療法による臨床研究が次々に行われた。これらの臨床研究は一定の割合の有効性が示唆されたが、その一方でGrade3または4の腎障害(18%)、間質性肺炎(10%)、VOD(9%)などのTBIによる急性毒性と、二次がん・成長障害・内分泌障害・白内障などの晩期毒性の問題が無視できないほど大きいことが明らかになった。

このような毒性データから、比較試験を行うことなく、患者の生活の質を重視して、近年はnon-TBIによる骨髄破壊的大量化学療法を採用する治療開発方針が採用されている。CCG91-LA6研究では、non-TBI CEMを採用し、1999年のSIOPで、3年EFSを62%と推定し報告している。またCOG A3973研究ではnon-TBI CEMが採用され、2008年5月のANRで、3年EFSは49%と報告された。GPOH-NB97によるnon-TBI CEMの3年EFSは43%と報告された。これらの臨床研究によるnon-TBIによる大量化学療法群の成績は、TBI併用治療であるCCG3891研究の大量化学療法群の3年EFS $34\pm 4\%$ と同等かそれ以上と評価されている。世界的にはnon-TBIによる大量化学療法が基本的な方針であると考えられる。

骨髄破壊的大量化学療法として日米欧でこれまでに最も多く使用されてきたのはL-PAM + VP-16 + CBDCAの組み合わせ

による MEC (CEM) である。このほかにも CDDP + L-PAM + VP-16、BU+L-PAM、Thiotepa + L-PAM、L-PAM + VP-16+ CBDCA + DXR など種々の大量化学療法が考案されている。また、同じ MEC でも使用薬剤用量に相違がみられ、総じて non-TBI 大量化学療法を採用している研究では抗腫瘍薬の増量が行われている。JNBSG 標準的試験および遅延局所試験ではこれらを受けて JANB98 での MEC よりも VP-16 と CBDCA を増量している。

2.2.4 外科療法

① 施行時期の問題

外科療法の施行時期については、有効な化学療法が開発される前は、診断後速やかに手術が行われていたが、診断時の進行神経芽腫は広範な全身転移を有すること、非常に出血しやすいこと、主要な血管や臓器を広範に取り巻き切除がきわめて困難なことなどから、種々の合併症が多く見られ危険性が高かった。その経験を受けて、診断時に無理をして完全摘出を行うことは避け、診断のための生検に止めるべきであるという点について現在では意見が一致している。現在では寛解導入化学療法を数コース行った後の、いわゆる delayed primary surgery と呼ばれる方法が一般的である。しかし、寛解導入化学療法のどの時期に局所療法としての外科療法を行うべきかについての結論は、いまだに議論の多い点であり、標準的な方法は定まっていない。現在報告されている方法は、3～5 コースの寛解導入化学療法施行後に原発巣全摘出術を行うというように幅がある。これは、外科療法も寛解導入療法の一部として、それぞれの臨床研究計画の中で時期が決定

される必要があるためである。最近では次第に寛解導入化学療法の終盤近くに外科療法を行う計画が多くなってきている。

② 腫瘍の切除度合の問題

生命予後の改善及び局所再発を防ぐためには、広範囲に完全に切除する gross total resection (GTR) / complete resection が必要であるのか、それとも外科手技による周囲臓器の侵襲を少なくし治療の早期継続を目指し正常臓器の障害を少なくして後障害をなくすため血管周囲の少量の遺残腫瘍は許容してもよい部分切除 partial resection (PR) でのいかという問題がある。これについても種々の報告がなされており意見は一致していない。Hasse、La Quaglia、Tsuchida、Kuroda らは GTR 群の方が生存率が優れているとする一方、Sitarz、Losty、Kiely、Kaneko らは GTR でも PR でも生存率に差を認めないと報告している。

前向き研究の報告としては、2003 年に Haas-Kogan が、CCG-3891 研究の結果を、外科および放射線照射による局所療法の点から検討して再報告している。これによると、自家造血幹細胞移植 (ABMT) 群と維持化学療法群、それぞれで GTR 群と PR 群を比較しても、局所体外放射線照射の有無では差が出るが、原発巣に対する外科切除の程度が GTR であるか PR であるかについては、生存率に差が認められていない。また、2002 年に Spain の Castel による報告では、GTR 群と種々の PR 群との比較では 5 年生存率に差が認められていない。

恐らくは、寛解導入化学療法の強化、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、などによる集学的な治療が強化されたために、手術時の遺残

腫瘍量は多くの症例できわめて少なく、外科療法が生存率に寄与する割合が減少していると考えられ、この状況下で放射線療法と組み合わせて周囲臓器の侵襲を最小限にするような手術手技を選択することは十分に根拠があると考えられる。

2.2.5 放射線療法

高リスク神経芽腫に対しては、腫瘍巣に対する術後照射と骨転移部への放射線治療 15～30 Gy を局所療法として採用することにより局所制御率が高まった。1980年代、大量化学療法を用いない旧来の治療法では、POG staging system C（1歳以上の予後不良群）の化学療法後の手術とその3週間以内の術後照射（1歳以上2歳までは24Gy/3週間、2歳以上は30Gy/3～4週間）を行うことにより、術後照射を行わない群より明らかに予後が改善した。

1990年代になり、大量化学療法を用いるようになると、術後残存腫瘍および骨転移部へ10Gy/5分割照射を行い、その後の骨髄移植を前提としたTBI（12Gy/6分割）を行うことにより予後がさらに改善された。初診時の腫瘍巣を術後照射野とする術後照射20Gy以上では局所再発率が10%であった。また、術後照射10Gyのみでは局所再発率が52%と高く、TBIを10Gy加えることにより局所再発率が22%と下がることも明らかとなった。

「2.2.3 大量化学療法」に述べたように、最近ではTBIを用いない大量化学療法が選択される傾向にあるが、大量化学療法への影響を避けるため、放射線治療は末梢血幹細胞移植療法後に行われることが多い。アメリカのCOG研究では、照射野として化学療法により縮小した腫瘍

巣をGTVとし、腫瘍巣に1cmマージンを設け、また初診時のリンパ節転移巣には頭尾側1.5cm、側方1cmマージンを設けたCTV、さらに0.5cmマージンを設けたPTVにて21Gy/14分割（肉眼的残存腫瘍には9Gyブースト照射）を行っている。13-cis-RAの維持療法をすることにより、2年期待局所再発率を7%に落とすことが出来ている。

化学療法を術直後から実施でき、腫瘍巣にのみ照射することが可能な術中照射では、電子線エネルギー6MeV 10～12Gyで顕微鏡的残存腫瘍は制御されている。骨転移巣に対する放射線治療はTBI 10Gyのみでは転移局所再発率が31%と高いため、転移局所へ多分割照射21Gy/14分割/7日間を行うことで局所再発率を7.7%と下げることが可能となった。

2.2.6 後治療

CCG-3891研究では、大量化学療法終了後に後治療として13-cis-RAを内服させる無作為割付第III相臨床試験を行い、1歳以上の4期の生存率を約10%向上させ有効であると報告されている。しかしわが国では13-cis-RAは承認されていない。

B 研究方法

先行する臨床研究を多施設に拡大するために種々の臨床研究データおよび文献学的考察を行い臨床研究計画の再検討を行った。

1. 臨床研究計画の再検討

先行する「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」をより安全に多施設で臨床試験が行うことができるように、安全性に重視して臨床研究計画の見直しを行った。

1.1 先行する JNBSG 標準的試験について明らかになった MEC 療法の安全性についての検討

①臨床試験開始から登録終了までの経緯

標準的試験では、2007年3月1日から2009年2月28日までの2年間に、IRBの承認を受けた全国参加施設57施設において、50人の1歳以上の高リスク神経芽腫患者が登録された。この臨床試験の概要は以下の通りである。対象は1歳以上のCOG高リスク神経芽腫患者で、寛解導入化学療法には初回は05A1を行いその後は05A3を4コース施行し、大量化学療法には遅延局所試験と同じMECを採用した。外科療法及び放射線療法は、寛解導入化学療法を3ないし4コース施行後に施行する。プライマリーエンドポイントは3年無増悪生存割合で、セカンダリーエンドポイントは3年全生存割合・有害事象発生割合である。参加施設はJNBSG参加施設で施設限定はせず、予定登録数は40例で、登録期間は2年、観察期間は3年、総研究期間は5年の計画である。2009年2月28日現在、予定登録数に達し登録期間が終了したため登録は終了している。これまでのモニタリングレポートによれば重篤な有害事象は6例にみられている。

②MEC療法にみられた重篤な有害事象について

標準的試験登録例の中で、2009年2月の時点までに17例にMEC大量療法が施行されたが、そのうちの4例にMEC療法直

後に発生した血管障害に由来すると考えられる重篤な有害事象発生した。これら4例に共通する臨床所見として腎機能障害・低酸素血症・呼吸不全を認め、検査所見としてはAST・ALT・LDH、BUN・Crの上昇がみられ、またフェリチンは全例で著しい上昇を示すなど、微小血管障害

(micrangiopathy・血管漏出症候群、高サイトカイン血症)が生じた可能性が高いと考えられた。1例が心不全・呼吸不全・多臓器障害により死亡し、もう1例が下痢・下血・血球貪食症候群が制御できずに死亡している。他の2例のうち1例は酸素投与のみで改善、1例は呼吸不全、腎不全のため一時的にICU管理、血液透析が施行されたがその後は離脱している。

③大量化学療法についての早期安全性の評価

この有害事象は、大量化学療法に伴い発生すると予期される有害事象の一つである。また現時点の発生頻度は大量化学療法が施行された17例中4例(うち2例が死亡)である。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17例の場合は9例以上であり、本研究では4例のため大量化学療法の早期安全性には問題はないと判断できる。

④MECの変更について

しかし、JNBSG化学療法委員会高リスクワーキンググループで検討した結果、これらの合併症は見逃ごせない致死的な事象であると判断しより安全性を重視して大量化学療法の見直しを行うことを決

定した。しかし大幅な治療法の変更は臨床試験の継続を危うくする。安全性を重視した大幅な減量は有効性を低下させる危険性を孕む。安全性を増しかつ有効性には影響が出ないと考えられ、試験の継続にも影響の少ない必要最小限の変更に留めたいと考えた。

⑤MEC の治療関連死割合

標準的試験で採用した MEC 療法は、日米欧で神経芽腫の治療として採用されている最も標準的な大量化学療法である。しかし、長期生存率が 20-40%という高リスク神経芽腫においては、治療を危険なレベルにまで強化することもやむを得ず、通常化学療法を含めて一定の割合で重篤な有害事象・治療関連死亡の発生を避けることは難しい。許容される有害事象の発生割合については一定の見解はないと考えられる。これまでに報告された治療関連死亡の割合をみると、これらの諸国での治療関連死亡率は 1.3~19.2%と大きく差がみられる。低い死亡率を示す研究では、Frapaz の LMCE5 の報告のように、大量化学療法を L-PAM 単独に軽減したところ、合併症死は LMCE3 の 10%から 4%へと減じたが、逆に EFS は 29%から 8%と 21%も大きく低下している。最も最近のまとまった学会報告 (ANR2008) である COGA3973 研究では、移植関連死は 3.4%であったが、移植を行わなかった症例が全体の約 1/4 にのぼり、そのうちの 11.6% (121 例中 14 例) に合併症死を認めており、したがって全体の合併症死亡は 8.2% (489 例中 26 例) と考えられた。神経芽腫については、大量化学療法の利益は報告により差がみられ、したがってその利益との比較において大量療法に許

容される危険の限界を判定することは難しく、現時点では大量療法に付随する合併症死をどの程度まで許容して大量化学療法の強度を設定するかについての統一された見解はないものと考えられる。そのような現状で、我々は、大量化学療法を行わなかった場合の EFS が 20%程度であることを鑑み、合併症死の割合をおおよそ 10%未満としたいと考えた。

⑥MEC の変更根拠

討議の結果、GPOH からの報告を参考にして L-PAM を他の 2 剤と重ならない投与日に変更する方法を考案した。MEC の投与量については各国でほぼ同等の投与量が用いられている。米国：CBDCA 1700 mg/m²、VP16 1352mg/m²、L-PAM 210mg/m²。ドイツ：CBDCA 1500mg/m²、VP16 40mg/kg (1200mg/m²)、L-PAM180mg/m²。JNBSG：CBDCA1600mg/m²、VP16 800mg/m²、L-PAM 200mg/m²。フランスの Wilms 腫瘍に対する大量化学療法：CBDCA AUC4mg×min/ml ×5、VP16 1000mg/m²、L-PAM 180mg/m²。フランスからの報告は、CBDCA と VP-16 を同日に投与し、L-PAM のみを 1 日で投与している。米国 COG からの報告では、L-PAM を day1、2、3、CBDCA と VP-16 を day1、2、3、4 と L-PAM と同日に投与している。この試験では移植関連死亡を 368 例中 12 例 (3.4%) に認めた。また、移植関連の合併症として今回の有害事象と重なる部分がある腎不全を 13 例 (4%)、VOD が 20 例 (5%) に認めている。ドイツでは L-PAM を先行させ、45mg//m²/day に分割して day1、2、3、4、VP-16 40mg/kg を day5 の 1 日、CBDCA は 500mg//m²/day を day6、7、8 としている。

以上の報告を比較した結果、ドイツにおける移植関連死亡が212例中5例(2.4%)と低率であることから、この投与方法に準じて、L-PAMを単独で先行投与することは安全性を高める可能性があるものと考えた。しかも投与日程の大幅な変更が、治療効果の評価に影響を与え試験の継続に悪影響が出る可能性があるものと考え、L-PAMのみを先行させる変更を計画した。CBDCAとVP-16はICE療法などの代表的な通常化学療法において同日に投与されている組み合わせであり、また、MEC療法においても米国フランスでは同日投与が行われており、この2剤を同日に投与することには大きな危険がないものと考えた。

L-PAMを先行させることにより、有害事象の発生が減ずると考える理由としては以下の点が考えられる。

- 1) CBDCAの大量投与では一定の腎障害(血管障害)を生ずることは明らかである。しかし、ICE療法の経験などからCBDCAとVP-16の2剤の併用では急性かつ重篤な血管障害、血管漏出症候群は生じにくいものと考えられる。したがって、今回の有害事象には3剤の相互作用を含めてL-PAMの強い関与が疑われる
- 2) CBDCAにより血管障害を生じた後にL-PAMを投与することが、今回報告された有害事象の発生に影響を与えた可能性があるものと推測される
- 3) また、L-PAMをCBDCA、VP-16と同日に投与することによる影響も否定できない
- 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、安全性を高める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点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。今回のプロトコール修正が治療効果、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)	100mg/m ² /日
第-9、-8の2日	静注 or 点滴静注
エトポシド(VP-16)	200mg/m ² /日
第-7~-4の4日	点滴静注
カルボプラチン(CBDCA)	400 mg/m ² /日
第-7~-4の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える。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断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ない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た。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た。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、その後に引き続く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遷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得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

重篤な晚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。