

対する標準的集学的治療の後「期第Ⅱ相臨床試験」(JNBSG-NBHR07)に登録された症例50例(エントリー期間:2007年3月-2009年2月)について、アレイCGHによるゲノム分類とALK遺伝子異常解析を進めた。実際の解析可能例は、同意取得状況が不明の16例と検体量の少ない1症例を除いた33例(ステージ3:3例、ステージ4:43例)であった。JNBSGデータセンターよりH24年2月までの3年の追跡期間を経た臨床情報を取得し、ゲノムマーカーを合わせた予後解析を行ったところ、以下の結果が得られた。①32例のゲノム大分類はpartial gains and losses groupであり、1例のみがwhole gains and losses groupであった。②本高リスク症例群(解析33例中、増幅例15例)ではMYCN増幅は有意な予後マーカーではなく、新たなマーカーの組み合わせの必要性が示された。③高頻度に含まれていたゲノム亜分類は1p lossとMYCN増幅を伴うP1a群(11例、3-year PFS:55%)と、MYCN非増幅で11q lossのみのP3s群(11例、3-year PFS:41%)であり、P1a腫瘍はP3s群より早期に増殖がみられるものの、腫瘍増悪あるいは不十分な反応によりプロトコール逸脱に至った6例に着目すると、P1a群1例に対し、P3s群では4例含まれていた。④ALK遺伝子異常は33例中F1174Lが2例、R1275Qが2例に認められ、前者2例は腫瘍死、後者2例は生存中であった。⑤343例のゲノム分類構築に用いた予後情報を含む基礎データと今回の症例の予後情報との比較から、各ゲノムグループにおける本登録症例33例の生存率の向上が示唆された。

#### D. 考察

臨床試験登録症例の追跡情報に基づく解析に、ゲノムリスクマーカーを加えた解析を行うことで、腫瘍の分子生物学的個性ごとに分類した精度の高い治療効果評価が可能になると期待される。実際高リスク群ではMYCN増幅は強力な予後マーカーではなく、ALK異常の特徴と1p loss、11q lossの有無などの治療に対する腫瘍の反応性の特徴が明らかになりつつある。今回ゲノムマーカーを解析した33例に加え、本年度JNBSG

事務局を通じ再同意取得の努力がなされ、解析開始時点で同意状況が不明であった16例のうち8例の取得が確認された。今後も同意状況の再確認を進めて症例数を増やし、中央病理診断情報との対比、予後関連DNAメチル化マーカーなど他のマーカーも追加することにより、解析の精度向上に努める。

#### 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. 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
2. Yoshihara Y, Wu D, Kubo N, Sang M, **Nakagawara A**, Ozaki T. Inhibitory role of E2F-1 in the regulation of tumor suppressor p53 during DNA damage response. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2421:57-63. 2012
3. Kamijo T, **Nakagawara A**. Molecular and genetic bases of neuroblastoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 17:190-195. 2012
4. Hossain S, Takatori A, Nakamura Y, Suenaga Y, Kamijo T, **Nakagawara A**. NLRR1 Enhances EGF-Mediated MYCN Induction in Neuroblastoma and Accelerates Tumor Growth In Vivo. *Cancer Res.* 72:4587-4596. 2012
5. Tonini GP, **Nakagawara A**, Berthold F. Towards a turning point of neuroblastoma therapy. *Cancer Lett.* 326:128-134. 2012

6. Schleiermacher G, Mosseri V, London WB, Maris JM, Brodeur GM, Attiyeh E, Haber M, Khan J, **Nakagawara A**, Speleman F, Noguera R, Tonini GP, Fischer M, Ambros I, Monclair T, Matthay KK, Ambros P, Cohn SL, Pearson AD. Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer*. 107:1418-1422. 2012
  7. Shum CK, Lau ST, Tsoi LL, Chan LK, Yam JW, Ohira M, **Nakagawara A**, Tam PK, Ngan ES. Krüppel-like factor 4 (KLF4) suppresses neuroblastoma cell growth and determines non-tumorigenic lineage differentiation. *Oncogene*. 2012 Oct 8. doi: 10.1038/onc.2012.437. [Epub ahead of print]
  8. Chand D, Yamazaki Y, Ruuth K, Schönherr C, Martinsson T, Kogner P, Attiyeh EF, Maris J, Morozova O, Marra MA, Ohira M, **Nakagawara A**, Sandström PE, Palmer R, Hallberg B. Cell and Drosophila model systems define three classes of ALK mutations in neuroblastoma. *Dis Model Mech*. 2012 Oct 25. [Epub ahead of print]
  9. Nozato M, Kaneko S, **Nakagawara A**, Komuro H. Epithelial-mesenchymal transition-related gene expression as a new prognostic marker for neuroblastoma. *Int J Oncol*. 42:134-140. 2013
  10. Wu D, Ozaki T, Yoshihara Y, Kubo N, **Nakagawara A**. Runt-related Transcription Factor 1 (RUNX1) Stimulates Tumor Suppressor p53 in Response to DNA Damage Through Complex Formation and Acetylation. *J Biol Chem*. 288:1353-1364. 2013
  11. Kubo N, Wu D, Yoshihara Y, Sang M, **Nakagawara A**, Ozaki T. Co-chaperon DnaJC7/TPR2 enhances p53 stability and activity through blocking the complex formation between p53 and MDM2. *Biochem Biophys Res Commun*. 430: 1034-1039. 2013
  12. Sugimoto T, Gotoh T, Yagyu S, Kuroda H, Iehara T, Hosoi H, Ohta S, Ohira M, **Nakagawara A**. A MYCN-amplified cell line derived from a long-term event-free survivor among our sixteen established neuroblastoma cell lines. *Cancer Lett*. 2012 Dec 23. doi:pii: S0304-3835 (12) 00728-8.10.1016/j.canlet.2012.12.011. [Epub ahead of print]
  13. Kiyoshi Asada, Naoko Watanabe, Yohko Nakamura, Miki Ohira, Frank Westermann, Manfred Schwab, **Akira Nakagawara**, and Toshikazu Ushijima. Stronger prognostic power of the CpG island methylator phenotype than methylation of individual genes in neuroblastomas. *JCO*
- 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  
実施について

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、まずパイロット研究として平成17年度より「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」を行った。その結果を受けて、平成22年度から「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」を開始している。本試験の目的は、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である。本研究の予定登録数は66例、登録期間3年間、観察期間3年間、合計6年間の臨床研究である。平成25年1月12日までに46施設で施設倫理審査委員会の承認が得られ35例が登録された。これまでに1年半が経過しているが、登録集積ペースは予定通り順調である。現時点で予定登録数の半数が登録されたので、今後有効性の中間解析を行う予定である。

### 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+CBDC + 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 CBDC 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) でよいの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過ごせない致命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/m<sup>2</sup>、VP16 1352mg/m<sup>2</sup>、L-PAM 210mg/m<sup>2</sup>。ドイツ : CBDCA 1500mg/m<sup>2</sup>、VP16 40mg/kg (1200mg/m<sup>2</sup>)、L-PAM180mg/m<sup>2</sup>。JNBSG : CBDCA1600mg/m<sup>2</sup>、VP16 800mg/m<sup>2</sup>、L-PAM 200mg/m<sup>2</sup>。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/m<sup>2</sup>、L-PAM 180mg/m<sup>2</sup>。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//m<sup>2</sup>/day に分割して day1、2、3、4、VP-16 40mg/kg を day5 の 1 日、CBDCA は 500mg//m<sup>2</sup>/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 <sup>2</sup> /日
第-9、-8の2日	静注 or 点滴静注
エトポシド(VP-16)	200mg/m <sup>2</sup> /日
第-7~-4の4日	点滴静注
カルボプラチン(CBDCA)	400 mg/m <sup>2</sup> /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

の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待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。

#### 4. 本臨床試験治療計画

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。

##### 4. 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。

##### 4. 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

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. 1. 2 寛解導入化学療法 (05A1 療法と 05A3 療法)

以下の薬剤投与計画を 05A1 療法、05A3 療法と名づける寛解導入療法を行う。

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/m<sup>2</sup>/日 第 1 日 点滴静注  
ビンクリスチン (VCR) 1.5 mg/m<sup>2</sup>/日 第 1 日 静注 (緩徐に静注)  
ピラルビシン (THP) 40 mg/m<sup>2</sup>/日 第 3 日 静注 (点滴静注 or 緩徐静注)  
シスプラチン (CDDP) 20 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/日 第 1,2 日 点滴静注  
ビンクリスチン (VCR) 1.5 mg/m<sup>2</sup>/日 第 1 日 静注 (緩徐に静注)  
ピラルビシン (THP) 40 mg/m<sup>2</sup>/日 第 3 日 静注 (点滴静注 or 緩徐静注)  
シスプラチン (CDDP) 20 mg/m<sup>2</sup>/日 第 1-5 日 24 時間持続点滴静注

##### 4. 1. 3. 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 (レノグラスチム: 10 μg/kg/日またはフィルグラスチム: 400 μg/m<sup>2</sup>/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

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  $2 \times 10^6/\text{kg}$  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  $2 \times 10^6/\text{kg}$  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。

#### 4. 1. 4 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) 100mg/m<sup>2</sup>/日

第-9、-8 の 2 日 静注 or 点滴静注

エトポシド(VP-16) 200mg/m<sup>2</sup>/日

第-7~-4 の 4 日 点滴静注

カルボプラチン(CBDCA) 400 mg/m<sup>2</sup>/日

第-7~-4 の 4 日 24 時間持続点滴静注

#### 4. 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。

4.3. 放射線療法ガイドライン  
ガイドラインを作成した。

## 4.4. 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

## 4.5. 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66例、



と規定する。なお3年間の登録数が66例に満たない場合は、66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。

有効性の中間解析については、登録途中で、予想よりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合には登録を中止する(無効中止する)目的で、登録期間中に1回の中間解析を行う。ただし、有効中止はしない。中間解析は不適格例を除いた登録数が必要症例数の半数(30例)に達した時点で行う。

セカンダリー エンドポイントの一つである「自家造血幹細胞移植後(外科療法前)における奏効割合」を用いて、試験中止の判断を行うための解析を行う。また、「自家造血幹細胞移植後(外科療法前)までのプロトコール治療中止症例割合」も試験中止の判断に用いる。自家造血幹細胞移植後(すなわち局所療法まで)のプロトコール治療中止の主な理由は進行病変のためと予測され、これは有効性を反映すると考えるためである。

#### 4.7. 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。

#### 4.8. 研究協力者

##### 1) 研究グループ

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」  
池田均班

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）

##### 2) グループ代表者・事務局長

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）主任研究者：池田均  
独協医科大学越谷病院小児外科  
JNBSG 会長：池田均

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

JNBSG 運営委員長：原純一  
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  
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

研究代表者：麦島秀雄

日本大学医学部小児科  
研究事務局長：七野浩之  
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  
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  
京都府立医科大学小児外科

##### 6) 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  
中澤 温子  
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

中澤 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  
上條岳彦  
千葉県がんセンター研究所

##### 9) 統計解析

高橋 秀人  
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

#### 4.9. 日本小児がん学会臨床研究審査委員会審査

日本小児がん学会臨床研究審査委員会に申請し審査を受け、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。これを受け全国の参加希望施設に周知し、各施設における臨床研究審査を開始するように依頼した。2013年1月12日時点では43施設で施設倫理審査委員会の承認が得られた。

札幌北楡病院  
北海道大学病院  
北海道立こども総合医療・療育センター  
秋田大学医学部附属病院  
東北大学病院  
弘前大学医学部附属病院  
福島県立医科大学附属病院  
山形大学医学部附属病院  
茨城県立こども病院  
筑波大学附属病院  
獨協医科大学とちぎ子ども医療センター  
群馬県立小児医療センター  
群馬大学医学部附属病院  
千葉大学医学部附属病院  
聖路加国際病院  
順天堂大学医学部附属順天堂医院  
帝京大学医学部附属病院  
東京都立小児総合医療センター  
日本大学医学部附属板橋病院  
東海大学医学部附属病院  
長野県立こども病院  
静岡県立こども病院  
岐阜市民病院  
岐阜大学医学部附属病院  
京都大学医学部附属病院

京都府立医科大学附属病院  
京都市立病院  
北野病院  
滋賀医科大学医学部附属病院  
金沢医科大学病院  
富山大学附属病院  
神戸大学医学部附属病院  
兵庫医科大学病院  
兵庫県立塚口病院  
兵庫県立こども病院  
近畿大学医学部奈良病院  
日本赤十字社和歌山医療センター  
川崎医科大学附属病院  
岡山医療センター  
島根大学医学部附属病院  
大分大学医学部附属病院  
福岡大学病院  
佐賀県立病院好生館  
熊本赤十字病院  
熊本大学医学部附属病院  
宮崎大学医学部附属病院  
今後約100施設程の施設で承認を得、臨床試験を行う計画である。

## C. 結果

### 1. 登録状況

2013年平成25年1月12日現在で35例が登録された。うち適格例は33例、不適格例1例、要検討例1例である。集積ペースは予定ペース通りであり、順調である。

### 2. モニタリング作業

各種安全性情報および有効性情報のCRFの回収は順調である。現在の時点では回収必要CRFのうち未回収は2例6件である。

### 3. 治療経過要約

対象35例中臨床試験治療中が19例、治

療完了が 10 例、治療中止が 6 例である。

#### D. 考察

種々のデータをもとに慎重に検討を重ね、より安全性を確保できる臨床研究計画書の起草を行い、日本小児がん学会の臨床研究審査委員会の承認を得ることができた。

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 43 施設で施設倫理審査委員会の承認が得られた。

その後順調に症例集積がなされており、残り 1 年半で予定登録数の達成が見込まれている。

#### E. 結論

今後臨床研究の進行に伴い、各種データを集積し、高リスク神経芽腫の予後改善を図ることができる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) Hiroyuki Shichino, Hideo Mugishima\*, Akira Kikuchi, Yoshiyuki Kosaka, Shigeru Tsuchiya, Keiko Asami, Tomoko Iehara, Michio Kaneko, Tetsuya Takimoto, Atsushi Makimoto, Hideto Takahashi, Atsuko Nakazawa, Junichi Hata, Tatsuro Tajiri, Hidekazu Masaki, Akira Nakagawara,

Takashi Fukushima, Junichi Hara, Hitoshi Ikeda: The Japan Neuroblastoma Study Group : FEASIBILITY OF DELAYED LOCAL CONTROL TREATMENT IN PATIENTS WITH HIGH RISK NEUROBLASTOMA: REPORT OF A PILOT STUDY FROM THE JAPAN NEUROBLASTOMA STUDY GROUP (JNBSG) 7th SIOP ASIA, YOGYAKARTA INDONESIA 2012. 4. 22~24

2) 大熊啓嗣、七野浩之、西川恵英里、平井麻衣子、下澤克宜、加藤麻衣子、谷ヶ崎博、金丸浩、唐沢賢祐、鮎沢衛、陳基明、能登信孝、住友直方、麦島秀雄: 小児がん長期生存者に認められた心室中隔壁の異常運動について. 第 115 回日本小児科学会学術集会、福岡、2012. 4.

3) Katsuyoshi Shimozawa, Hiroyuki Shichino, Hiroshi Yagasaki, Maiko Hirai, Maiko Kato, Kiminobu Sugito, Tsugumichi Koshinaga, Tsutomu Saito, Motoaki Chin, Hideo Mugishima : A TRIAL TREATMENT OF LONG-TERM MAINTENANCE CHEMOTHERAPY FOR REFRACTORY NEUROBLASTOMA : A SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE IN 7 PATIENTS. Advanced in Neuroblastoma 2012 TRONTO, 2012. 6.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし