

【背景情報資料】

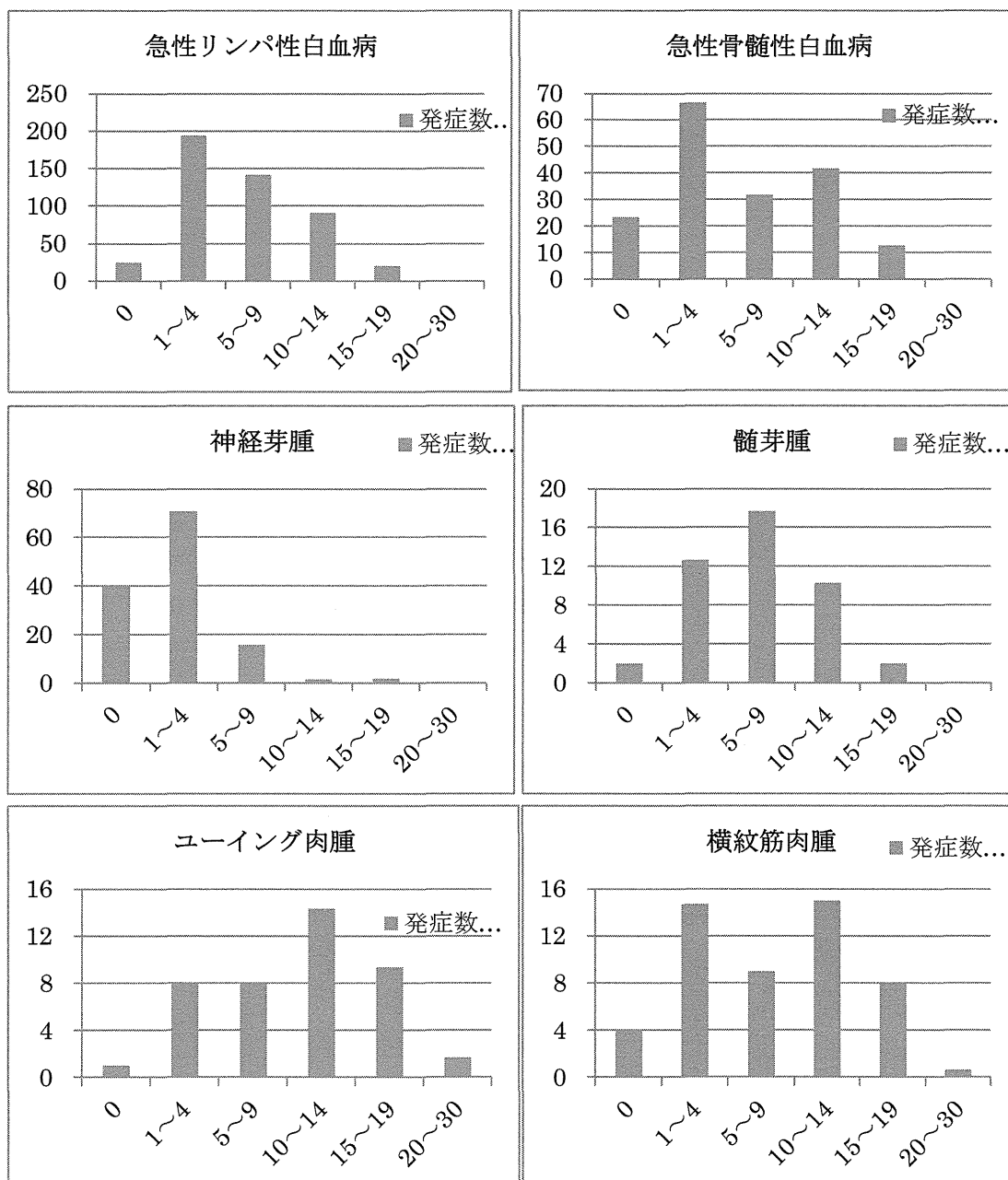
表 各小児悪性腫瘍の種類と国内における推定年間発症例数

| 小児悪性腫瘍の種類 | 主な疾患         | 国内における推定年間発症例数 | 再発・難治例の国内における推定年間発症例数 |
|-----------|--------------|----------------|-----------------------|
| 造血器腫瘍     | 急性リンパ性白血病    | 490*           | 98（うち難治 44）           |
|           | 急性骨髄性白血病     | 180*           | 54                    |
|           | 慢性骨髄性白血病     | 25             | 6（治療抵抗性）              |
|           | リンパ腫         | 150*           | 15                    |
| 固形腫瘍      | 神経芽腫         | 150**          | 41                    |
|           | ウィルムス腫瘍/他腎腫瘍 | 34/15**        | 4 / 5                 |
|           | 肝芽腫/他肝腫瘍     | 54/9 **        | 15 / 算出不能             |
|           | 横紋筋肉腫        | 53**           | 21                    |
|           | ニューイング肉腫     | 35**           | 12                    |
|           | 骨肉腫          | 45**           | 15                    |
|           | 網膜芽細胞腫       | 59**           | 2                     |
| 脳腫瘍       | 中枢神経外胚細胞性腫瘍  | 106**          | 5                     |
|           | 低悪性度神経膠腫     | 100***         | 30                    |
|           | 高悪性度/脳幹神経膠腫  | 50             | 45                    |
|           | 髄芽腫/他胎児性腫瘍   | 60             | 20                    |
|           | 上衣腫          | 25             | 10                    |
|           | 胚細胞腫瘍        | 50             | 10                    |
|           | その他          | 215            | 50                    |

\* Horibe K. IJH2013;98:74-88 における 5 年間平均. \*\* 学会登録 3 年間の平均数

\*\*\*日本脳神経外科学会脳腫瘍全国集計報告(2009)より推計

図 小児がん発症年齢分布



小児血液・がん学会雑誌 2013年より引用

2009年～2011年3年間に登録された各疾患の1年あたり登録数

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

「小児固形腫瘍の臨床評価に関する研究」

研究分担者 小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院 小児科部長

研究要旨

小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価法を確立し、希少疾患である小児がんへの新規薬剤の導入を促進する目的で、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」、および「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」を基礎資料とし、『小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（仮称）』に盛り込むべき内容の内主に固形腫瘍に関する資料を作成し、班会議内で議論を行った。

A. 研究目的

成人領域の悪性腫瘍とは異なる背景と性質をもつ小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価法を確立し、希少疾患である小児がんへの新規薬剤の導入を促進し、小児がんの治療成績改善を通して国民福祉に寄与する。

例数を調査し小児悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価に際して留意すべき事項を抽出する。

- 上記 1. で作成した資料を基に、小児固形腫瘍の開発について素案を作成し班会議で検討を加え、最終目標として「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（仮称）」を作成するための準備を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、主に公開文書の記載に基づいた調査研究であり、倫理面の問題は極めて少ない。ただし、例外的に非公開情報を取扱う場合には、守秘義務及び個人情報保護を厳守する。

B. 研究方法

- 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 17 年 11 月 1 日薬食審査発第 1101001 号）」、および「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号）」を基礎資料とし、更にユーイング肉腫、骨肉腫、網膜芽細胞腫、中枢神経外胚細胞性腫瘍の国内における推定年間症例数および再発・難治例の国内における推定年間発症

C. 研究結果

- 『小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨

床評価方法に関するガイドライン（仮称）』に盛り込むべき内容を検討するにあたって、ユーイング肉腫、骨肉腫、網膜芽細胞腫、中枢神経外胚細胞性腫瘍の国内における推定年間症例数は小児血液がん学会全数把握登録事業集計より算定した。また再発・難治例の国内における推定年間発症例数は国内にデータが無いため米国 SEER における各疾患の 5 年生存率から難治例の割合を算定しそれを基準に国内における症例数を推定した。

2. 上記 1. およびその他資料を基に班会議で議論を行った結果、小児固形腫瘍においては早期開発段階における癌腫の包括的な取扱による早期の臨床導入の必要性が明らかになった。同時に、行政側との意見交換も行われた。

#### D. 考察

小児がんは、成人領域の悪性腫瘍とは生物学的特性として異なるのみならず、発生症例数が極めて少なく、疾患や治療に関する情報を集積しにくいという背景を持つ。このため、抗悪性腫瘍薬の開発を考える場合に、小児用開発であること、希少疾患用開発であること、さらには薬剤上市後の企業戦略まで加味すると、極めて難しい応用問題であることは間違いない。

本研究の最終目標は、「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（仮称）」を作成することであり、本年度はその原案を作成した。優れたガイドラインの作成によって、小児悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬の臨床試験のあり方の指針を示すのみならず、薬事承認ラインの明確化により開発戦略が立てやすくなり、企業の薬剤開発インセンティブに

もつながると考えられる。

#### E. 結論

小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価法を確立し、希少疾患である小児がんへの新規薬剤の導入を促進する目的で、「『小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（仮称）』に盛り込むべき内容の策定のため小児固形腫瘍の国内における推定年間症例数および再発・難治例の国内における推定年間発症例数を推定した。その結果その他の資料をもとに原案を作成したして班会議内で議論を行った。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

（雑誌論文）

1. Kato, M., Ogawa, A., et al., Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. Bone marrow transplantation, 2012. 47(10): p. 1307-11.

#### 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  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

「小児がんの臨床評価に関する研究」

研究分担者 米田 光宏 大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科副部長

研究要旨

小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価法を確立し、希少疾患である小児がんへの新規薬剤の導入を促進する目的で、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」および「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」を基礎資料とし、『小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (仮称)』を作成するための研究を行った。ガイドライン作成のための基礎研究として、本邦における主な小児悪性固形腫瘍の年間発生数および難治例の症例数について資料を作成し班会議内で議論を行った。

A. 研究目的

成人領域の悪性腫瘍とは異なる背景と性質をもつ小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価法を確立し、希少疾患である小児がんへの新規薬剤の導入を促進し、小児がんの治療成績改善を通して国民福祉に寄与する。

新規抗悪性腫瘍薬の臨床試験の初期段階においては、再発難治症例が対象となることが多いことから、主な小児悪性固形腫瘍の本邦における難治例の症例数について検討を行った。

B. 研究方法

1. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (平成 17 年 11 月 1 日薬食審査発第 1101001 号)」、および「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号)」

を基礎資料として、小児悪性固形腫瘍のうち代表的疾患である神経芽腫、肝芽腫、腎芽腫、横紋筋肉腫の国内年間発症数および再発・難治例の国内における推定年間発症例数を推定し、小児悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価に際して留意すべき事項を抽出する。

2. 小児血液・がん学会 (旧日本小児がん学会) の「小児がん全数把握登録事業」で得られた登録データをもとに、2008 年から 2010 年の 3 年間の登録数をもとに、神経芽腫、腎悪性腫瘍、肝悪性腫瘍、横紋筋肉腫について、その年間発症数を推計する。また、米国 (The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) ) の生存率を用いて難治例の症例数を推計する。
3. 上記 2. で作成した資料を基に、班会議で検

討を加え、最終目標として「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（仮称）」を作成するための準備を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、主に公開文書の記載に基づいた調査研究であり、倫理面の問題は極めて少ない。ただし、例外的に非公開情報を取扱う場合には、守秘義務及び個人情報保護を厳守する。

### C. 研究結果

1. 小児固形がん国内における推定年間発症例数および再発・難治例の国内における推定年間発症例数は以下の通りであった

#### ① 神経芽腫

年間発症数： $150+\alpha$ （学会登録3年間の平均数）

難治例推定数： $41+\alpha$ （神経芽腫生存率72.5%より算出）

#### ② ウィルムス腫瘍/他腎腫瘍

年間発症数： $34/15+\alpha$ （学会登録3年間の平均数）

難治例推定数： $4+\alpha$ （腎芽腫生存率88.7%より算出）/ $5+\alpha$ （RTKは全例+CCSK生存率79%より算出）

#### ③ 肝芽腫/他肝腫瘍

年間発症数： $54/9+\alpha$ （学会登録3年間の平均数）

難治例推定数： $15+\alpha$ （肝芽腫生存率71.3%より算出）/稀少例にて算出不能

#### ④ 横紋筋肉腫

年間発症数： $53+\alpha$ （学会登録3年間の平均数）

難治例推定数： $21+\alpha$ （横紋筋肉腫生存率

61.2%より算出）

2. 上記1. およびその他資料を基に班会議で議論を行った結果、薬剤としての国内の承認状況（成人での承認の有無）、海外エビデンスの質と量、対象疾患、併用療法の有無、など、いろいろなパターンに対応できるようなカテゴリー分けを行って検討を加え、行政側との意見交換も行われた。

### D. 考察

小児がんは、成人領域の悪性腫瘍とは生物学的特性として異なるのみならず、発症症例数が極めて少なく、疾患や治療に関する情報を集積しにくいという背景を持つ。このため、小児用開発であること、希少疾患用開発であること、さらには薬剤上市後の企業戦略まで加味すると、小児の抗悪性腫瘍薬開発は、極めて困難な状況にあると言える。

新規薬剤の臨床試験は、その初期段階において再発難治例が対象となることが多いと予想される。今回、小児悪性固形腫瘍の国内における推定年間発症例数および再発・難治例の国内における推定年間発症例数を検討したが、最も多数例である神経芽腫においても年間発症数150例強、難治例は40例強で、他の疾患において年間発症数は何れも二桁以下であった。このような稀少疾患においては、十分な数の臨床試験の対象症例をリクルートするのは極めて難しいと考えられた。より稀少な疾患においては、国際共同研究による薬剤開発も選択肢とせざるを得ない可能性がある。

本研究の最終目標は、「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（仮称）」を作成することであり、本分担研

究では実際に海外での小児がんに対する抗悪性腫瘍薬開発の具体例について資料収集を行い、これを1つのモデルとして検討し、わが国の実情も加味した形でこの目標達成に向けて寄与することを図った。優れたガイドラインの作成によって、小児悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬の臨床試験のあり方の指針を示すのみならず、薬事承認ラインの明確化により開発戦略が立てやすくなり、企業の薬剤開発インセンティブにもつながると考えられる。

#### E. 結論

小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価法を確立し、希少疾患である小児がんへの新規薬剤の導入を促進する目的で、『小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（仮称）』作成のための基礎研究として、小児悪性固形腫瘍の国内における推定年間発症例数および再発・難治例の国内における推定年間発症例数等を算定した。いずれも極めて稀少な疾患であることが浮き彫りとなり、薬剤開発にとって根本的な問題と考えられ、対応策について班会議内で議論を行った。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

(雑誌論文)

1. Yoneda A, Usui N, Taguchi T, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, et al. Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of

a nationwide Japanese survey. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(11):1119-1125.

(学会発表)

1. Yoneda A, Nishikawa M, Inoue M, Kubota A, Kawahara H, Tazuke Y, Tani G, Ishii T, Goda T, Umeda S, Hirano K, Nakayama M, Kawa K, Fukuzawa M. REVISED EVALUATION OF IMAGE DEFINED RISK FACTORS FOR LOCALIZED NEUROBLASTOMA ACCORDING TO THE NEW GUIDELINE FROM THE INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP (INRG) PROJECT. 45<sup>th</sup> International Society of Pediatric Oncology, Hong Kong, 2013
2. 米田光宏、井上雅美、窪田昭男、川原央好、田附裕子、谷岳人、石井智浩、合田太郎、梅田聡、平野勝久、西川正則、中山雅弘、河敬世、福澤正洋. 難治性小児がんの集学的治療における小児外科医の役割—神経芽腫に対する集学的治療における外科療法の意義—. 第113回日本外科学会, 福岡市, 2013
3. 米田光宏、西川正則、井上雅美、田附裕子、山中宏晃、石井智浩、松浦玲、出口幸一、竹内真、中山雅弘、河敬世、福澤正洋. 新ガイドライン導入による神経芽腫 Image Defined Risk Factor (IDRF) 判定の変化. 第55回日本小児血液・がん学会, 福岡市, 2013

#### 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  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

「小児造血器腫瘍に対する臨床評価法の確立」

研究分担者 富澤 大輔 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 助教

研究要旨

小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価法を確立し、希少疾患である小児がんへの新規薬剤の導入を促進する目的で、『小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス』の作成を行う。今年度は「小児造血器腫瘍に対する臨床評価法の確立」を担当し、小児造血器腫瘍における年間発症者数の調査、開発戦略および臨床試験デザインについて提言を行い、素案を作成した。これを基に、ガイダンス完成に向けて班会議内で議論を行った。

A. 研究目的

成人領域の悪性腫瘍とは異なる背景と性質をもつ小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価法を確立し、希少疾患である小児がんへの新規薬剤の導入を促進し、小児がんの治療成績改善を通して国民福祉に寄与する。

B. 研究方法

1. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 17 年 11 月 1 日薬食審査発第 1101001 号）」、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号）」、「日米 EU 医薬品規制調和国際会議(以下 ICH とする)-E5: 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」、「ICH -E11: 小児集団における医薬品の臨床試験

に関するガイドライン」を基礎資料とした。

また、小児造血器腫瘍の本邦における年間発症数については、日本小児血液・がん学会の疾患登録データ (Horibe K. Int J Hematol 2013; 98: 74-88) を用いて算出する。更に海外における小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の開発における具体例 (ソラフェニブ) について資料を収集・検討し、これを開発モデルの一つとして、小児悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価に際して留意すべき事項を抽出する。

2. 上記 1. で作成した資料を基に、『小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス』の「小児造血器腫瘍に対する臨床評価法の確立」を担当して素案を作成する。班会議において検討を加え、最終的にガイダンスの完成を目指す。

(倫理面への配慮)

本研究は、主に公開文書の記載に基づいた調査研究であり、倫理面の問題は極めて少ない。ただし、例外的に非公開情報を取扱う場合には、守秘義務及び個人情報保護を厳守する。

### C. 研究結果

1. 『小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドンス』に盛り込むべき内容を検討するにあたって、小児がんにおける新規抗悪性腫瘍剤開発の 1 つのモデルとして、ソラフェニブを海外における実例の 1 つとして資料を収集・検討した。
2. 上記 1. およびその他資料を基に班会議で議論を行い、ガイドンス素案を作成した。素案は 1. 背景、2. 小児悪性腫瘍全般にける開発戦略、3. 臨床試験デザイン、4. 薬物動態試験、5. 製造販売後調査の各項からなる。特に開発戦略と臨床試験デザインについて、当該薬剤の国内の承認状況（成人での承認の有無）、海外エビデンスの質と量、対象疾患、併用療法の有無等、いろいろなパターンに対応できるようなカテゴリー分けが必要であることから、重点的に討議および検討を行った。同時に、行政側との意見交換も行われた。

### D. 考察

小児がんは、成人領域の悪性腫瘍とは生物学的特性として異なるのみならず、発生症例数が極めて少なく、疾患や治療に関する情報を集積しにくいという背景を持つ。このため、抗悪性腫瘍薬の開発を考える場合に、小児用開発であること、希少疾患用開発であること、さらには薬剤上市後の企業戦略まで加味すると、極めて

難しい応用問題であることは間違いない。

本研究の最終目標は、『小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドンス』の作成であり、本分担研究では実際に海外での小児がんに対する抗悪性腫瘍薬開発の具体例について資料収集を行い、これを 1 つのモデルとして検討し、わが国の実情も加味した形で小児造血器腫瘍における開発戦略と臨床試験デザインについての提言をまとめて、素案を作成した。今後、本素案を基に班会議内で討議を重ねてガイドンスの完成を目指す。優れたガイドンスの作成によって、小児悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬の臨床試験のあり方の指針を示すのみならず、薬事承認ラインの明確化により開発戦略が立てやすくなり、企業の薬剤開発インセンティブにもつながると考えられる。

### E. 結論

小児がんに対する抗悪性腫瘍薬の臨床評価法を確立し、希少疾患である小児がんへの新規薬剤の導入を促進する目的で、「小児造血器腫瘍に対する臨床評価法の確立」を担当し、『小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドンス』素案を作成し、班会議内で議論を行った。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

(雑誌論文)

本研究に関する雑誌論文の発表はなし

(学会発表)

本研究に関する学会発表はなし

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  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

「小児がんの臨床評価法に関する生物統計学的考察に関する研究」

研究分担者 吉村 健一 神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター 特命准教授

研究要旨:小児がんの臨床評価法に関して、生物統計学的考察を行う。本年度は、デザインにおける統計学的考慮点について整理し、特にベイズ流アプローチのガイドライン上での言及の可能性について検討を行った。

A. 研究目的

小児がんの臨床評価法に関して、生物統計学的考察を行う。本年度は、デザインにおける統計学的考慮点について、特にベイズ流アプローチのガイドライン上での言及の可能性について検討を行う。

B. 研究方法

小児がんの臨床評価法に関して、生物統計学的考察を行う。本年度は、デザインにおける統計学的考慮点に関する議論を以下の点について行う。本年度は稀少であり、また標準的治療が限定されていることなどにより医療的ニーズが高い難治性の再発小児固形腫瘍を対象として検討をすすめる。

1) 小児がんを対象とする臨床開発においてデザイン上考慮すべき事項の整理

2) ベイズ流アプローチ

(倫理面への配慮)

臨床試験のデザインに関する検討に際しては、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)を遵守し、倫理的な観点から十分な配慮を行う。

C. 研究結果

1) 小児がんを対象とする臨床開発においてデザイン上考慮すべき事項の整理

小児がん臨床試験をデザインする上での特徴を以下のように整理した。

- ・ 試験の対象集団が少ない。
- ・ 検証的結果を得るためには長期の試験期間を必要とする。
- ・ BSCなどを同時対照群として設定することが実施可能性上も倫理上も困難であることが多い。
- ・ 疾患の自然経過に関して重要な情報を有する疾患レジストリまたは観察研究のデータをヒストリカル対照として用いることを積極的に検討すべきである。
- ・ 難治性の再発小児固形腫瘍では、サブタイプを問わず、実地臨床では同様の治療がなされることが多い。

2) ベイズ流アプローチ

ベイズ流アプローチを臨床開発の中で用いた場合に可能となることとして、以下のようにまとめることができる。

- ・ 類似の先行研究データを明示的に事前情報として取り込むことが可能で、これにより試験の標本サイズを減少させることが可能であ

る。

- ・ 中間モニタリングという手法により、試験途中でそれまでに蓄積された情報を用いて試験の早期中止を検討することが可能である。
- ・ 事後確率を、定量的なものとして利用することが可能であり、をより柔軟性高い情報に基づいて臨床開発の上での判断を行うことが可能となる。

### 3) デザインにおける統計的考慮点

上記 1)および 2)の整理に基づいて、デザインにおける統計学的考慮点について以下のようにまとめた。

試験の対象集団が少ないなどの理由により、検証的結果を得るためには長期の試験期間を必要とし、實際上その実施が困難と判断される場合には、効率的な臨床試験デザインの採用を検討すべきである。例えば、何らかの理由により同時対照を置くことが困難な場合、疾患の自然経過に関して重要な情報を有する疾患レジストリまたは観察研究のデータをヒストリカル対照として用いることを考慮すべきである。また、Bayes 流の方法を用いれば、類似の先行研究データを明示的に取り込んで試験の標本サイズを減少させるといった仕方で試験の効率を上げることができるかもしれない(文献)。ただし、試験にこの種の外部情報を取り込む際には、その情報の信頼性について保証する手立てを講じておくことが前提となる。さらに、主に倫理的な面から試験中に蓄積された情報を用いて試験の早期中止を検討するといった中間モニタリングを伴う適応的デザインを採用することが有益な場合があるかもしれない。

### D. 考察

ここでは小児がん領域で臨床開発を進めていく状況について、本年度は特に難治性の再発小児固形腫瘍を対象として、臨床試験デザインにおける統計学的考慮点について整理を行った。稀少性が高いことから実施可能性の問題があり、また標準的治療が限定されていることなどにより医療的ニーズが高いことを念頭に開発を進めていく必要がある。次年度以降、本年度の検討に基づいて、より具体的な内容の検討、および規制当局との規制科学もふまえた検討を行っていく必要がある。

### E. 結論

小児がんの臨床評価法に関して、生物統計学的考察を行った。ここでは、デザインにおける統計学的考慮点について整理し、特にベイズ流アプローチのガイドライン上での言及の可能性について検討を行った。

### G. 研究発表

該当なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

「小児がんの臨床評価法に関する生物統計学的考察」

研究分担者 手良向 聡 金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任教授

研究要旨：小児がんなどの希少疾病に対する多くの臨床試験は2値エンドポイントを用いた単群試験である。この設定において、私たちはベイズ流適応的デザイン（予測標本サイズ選択デザイン、PSSD: predictive sample size selection design）およびその拡張版を提案した。このデザインは、無益性または安全性による試験の早期中止のための中間解析、標本サイズ選択を許容し、効率的かつ柔軟性の高いデザインとして特に探索的臨床試験において有用である。

A. 研究目的

本研究の目的は、2値エンドポイントを伴う探索的単群臨床試験において、効率的かつ柔軟性の高い臨床試験デザインを提供することである。

B. 研究方法

2種類の事前分布（デザイン事前分布、解析事前分布）を用いるベイズ流の方法により、試験開始前に標本サイズを決定する。その際、臨床的デザイン事前分布に加えて、懐疑的デザイン事前分布を用いて、2つの標本サイズ（NおよびNmax）を決定する。

試験開始後、中間モニタリングを行い、効果発現確率が低い場合は早期中止を行い、必要に応じて標本サイズの選択（NまたはNmax）を行う。中間モニタリングおよび標本サイズの選択には、解析事前分布に基づくベイズ流予測確率を用いる。また、有効性に加えて安全性を同時に（より頻回に）モニタリングすることも可能である。

C. 研究結果

シミュレーション研究により、頻度論的な動作特性を確認したところ、多くの状況において、第I種、第II種の過誤確率をそれほど増大させることなく、期待標本サイズを減少させることが示された。また、安全性モニタリングを加えた拡張版デザインでは、検出力を大きく低下させることなく、有効性の劣る、または安全性に問題のある治療を早期に中止させることが可能であった。

D. 考察

提案したデザインは、標本サイズ決定における不確実性を考慮して、試験途中で標本サイズを見直すという適応型デザインである。今まで提案されたデザインにはない特長を有しており、効率的かつ柔軟性の高いデザインとして有用と考える。

#### E. 結論

今後、本デザインを実際の臨床試験に適用し、その有用性について実地で検証していく必要がある。

#### 2. 実用新案登録

該当なし

#### 3. その他

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

1. Teramukai S, Daimon T, Zohar S. A new design for phase II single-arm clinical trials: Bayesian predictive sample size selection design. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31 (suppl; abstr 6576).
2. Teramukai S, Daimon T, Zohar S. An extension of Bayesian predictive sample size selection design for monitoring efficacy and safety in single-arm clinical trials. 34th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (C28.2). 2013.8.28. Munich, German.
3. 手良向聡. 探索的臨床試験における標本サイズ再設定デザイン. 東京大学データ管理学講座シンポジウム(東京). 2013.5.10.
4. 手良向聡. 探索的臨床試験における臨床家との協同. *臨床薬理* 2013;44(Suppl.):S165.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名   | 発表誌名                     | 巻号     | ページ       | 出版年  |
|---|---|--------------------------|--------|-----------|------|
| Yoneda A, Usui N, Taguchi T, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, et al. | Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey. | <i>Pediatr Surg Int.</i> | 29(11) | 1119-1125 | 2013 |

## **IV. 研究成果の刊行物・別刷**

# Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey

Akihiro Yoneda · Noriaki Usui · Tomoaki Taguchi · Yoshihiro Kitano · Haruhiko Sago · Yutaka Kanamori · Tomoo Nakamura · Shunsuke Nosaka · Mari S. Oba

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

## Abstract

**Purpose** To identify the impact of the histological diagnosis on the prognosis of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma (SCT), we analyzed the data obtained during prenatal surveillance and assessed the postnatal outcomes in a large cohort of fetuses with SCT in Japan.

**Methods** A nationwide retrospective cohort study was conducted among 97 fetuses prenatally diagnosed with SCT between 2000 and 2009. Of these, 84 had a histological diagnosis. In addition, we conducted a second surveillance program of the prognosis of 72 patients who were reported to be alive at the initial surveillance conducted 2 years previously.

**Results** The tumors comprised 51 (61 %) mature teratomas, 33 (39 %) immature teratomas and 0 (0 %) malignant teratomas. Immature teratomas were also associated with a significantly higher mortality rate (immature teratomas: 8/31, mature teratomas: 2/48). Late recurrence was observed in six of 72 cases (8.3 %). Among these six cases,

recurrence with a malignant component was observed in four patients. All six patients were successfully treated.

**Conclusions** Mature teratoma was the most common histological type observed in this study. The patients with immature teratomas exhibited an increased risk of mortality. Late recurrence was observed in 8.3 % of the cases.

**Keywords** Sacrococcygeal teratoma · Histology · Prenatal diagnosis · Multicenter survey · Recurrence

## Introduction

A teratoma is defined as a tumor derived from three germinal layers. The sacrococcygeal region is the most common primary location of germ cell tumors in fetuses and neonates, observed in 40 % of cases [1]. Recent progress in prenatal diagnosis has enabled clinicians to obtain precise information regarding the fetus. Although sacrococcygeal

---

A. Yoneda (✉)  
Department of Pediatric Surgery, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, 840 Murodo-cho, Izumi, Osaka 594-1101, Japan  
e-mail: ayoneda@mch.pref.osaka.jp

N. Usui  
Department of Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0721, Japan

T. Taguchi  
Department of Pediatric Surgery, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

Y. Kitano · Y. Kanamori  
Division of Surgery, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

H. Sago · T. Nakamura  
Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

S. Nosaka  
Department of Radiology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

M. S. Oba  
Department of Biostatistics and Epidemiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 22-2 Seto, Kanazawa-ku, Yokohama City, Kanagawa 236-0027, Japan

teratoma (SCT) is one of the most frequent prenatally detected diseases, neonates sometimes develop severe clinical conditions after delivery despite receiving maximum intensive care.

Several reports of fetuses and neonates with SCT have been published in the English literature; however, there are few large cohort studies and such studies are rarely designed for the characteristics of Asian populations. In order to identify methods of treating severely affected babies, a nationwide Japanese retrospective cohort study of fetuses prenatally diagnosed with SCT at major Japanese perinatal centers was conducted [2].

Histologically, teratomas are classified according to their components: mature teratomas, containing well-differentiated tissue; immature teratomas, containing varying degrees of immature fetal tissue, most often neuroectodermal; and malignant teratomas, containing at least one malignant germ cell element [3]. It has been reported that the overall mortality rate of children with mature teratomas is significantly lower than that of children with immature tumors [4]. However, the association between tumor histology and the prognosis of patients with prenatally diagnosed SCT has not been well studied.

Sacrocoxygeal teratoma is known to have the highest rate of recurrence among germ cell tumors. According to previously published series, the recurrence rate of SCT ranges from 2 to 35 % [5]. The United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) reported that 14 % of 51 cases of neonatal SCT involved recurrence. However, studies evaluating recurrence exclusively in patients with neonatal SCT are rare.

This study was conducted as part of a nationwide Japanese study with a particular focus on identifying the impact of tumor histology on the prognosis, including mortality and recurrence, among patients with prenatally diagnosed SCT.

## Materials and methods

A nationwide retrospective cohort study was conducted among fetuses prenatally diagnosed with SCT at major Japanese perinatal centers [2]. A total of 97 fetuses prenatally diagnosed with SCT between January 2000 and December 2009 at 46 Japanese perinatal centers were included.

Among the 97 fetuses, 84 had a histological diagnosis established based on the findings of tumor specimens obtained during either surgery or autopsy. A questionnaire form was distributed, containing a list including the histological types of mature teratoma, immature teratoma and malignant teratoma. One of these pathological categories

was selected according to the pathological diagnosis determined by the local pathologist at each perinatal center.

The patient demographics, including the gestational age at diagnosis, occurrence of polyhydramnios, signs of hydrops fetalis, prenatal outcome, mode of delivery, gestational age at delivery, gender of the fetus and birth weight, were reviewed. The tumor component type, tumor location, maximum tumor diameter and postnatal outcome were also reviewed [2]. Clinical factors regarding the prenatal course, perinatal data and postnatal outcome were analyzed according to the tumor histology.

The diagnostic criteria for each clinical feature were defined precisely to prevent conflicting diagnoses [2]. As shown by a diagram in the report by Usui et al. [2], the type of tumor component was selected from one of four categories, including the cystic type (>90 % of the tumor is cystic), predominantly cystic mixed type (50–90 % of the tumor is cystic), predominantly solid mixed type (50–90 % of the tumor is solid) and solid type (>90 % of the tumor is solid). The cases were classified according to the protocol described in the questionnaire. The tumor location was categorized according to Altman's classification [6] determined based on the operative results or diagnostic imaging findings. Tumor growth rate (cm/w) was calculated by dividing difference between maximum diameters of the tumor in two different points of measurement by weeks between two measurement points.

In addition, we conducted a second surveillance program of the prognosis of 72 patients who were reported to be alive at the initial surveillance conducted 2 years previously.

The continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation (SD) or medians (range). Frequencies and percentages were used to describe categorical data. *t* test and Chi square test were used for the comparison of the continuous and categorical variable, respectively. *P* values of <0.05 were considered to indicate statistical significance. The statistical analyses were performed using the JMP software program (version 9; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). This retrospective survey was approved by the institutional review boards of the five participating institutions (IRB approval No. 09392 National Center for Child Health and Development).

## Results

### Impact of the histological type on the clinical features

The tumors comprised 51 (61 %) mature teratomas, 33 (39 %) immature teratomas and 0 (0 %) malignant teratomas.