

**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

#### 神経芽腫

年間発症数：150+ (学会登録3年間の平均数)

難治例推定数：41+ (神経芽腫生存率72.5%より算出)

#### ウィルムス腫瘍/他腎腫瘍

年間発症数：34/15+ (学会登録3年間の平均数)

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

#### 肝芽腫/他肝腫瘍

年間発症数：54/9+ (学会登録3年間の平均数)

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

#### 横紋筋肉腫

年間発症数：53+ (学会登録3年間の平均数)

難治例推定数：21+ (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、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