

令和5年（2023）

厚生労働省 第12回今後のがん研究のあり方に関する有識者会議

小児がん

今後の研究のあり方について

日本小児血液・がん学会理事長
九州大学大学院医学研究院成長発達医学

大賀 正一

2023年6月28日(水)

9:00～12:00 Web 7分 東京

本日の内容

～小児がん・AYA世代がん～

1. 現在の課題 患者・家族・医療者・社会
2. 今後10年間に取り組むべき研究の方向性

乳幼児から思春期、若年成人まで幅広い年齢に発症し、希少で多種多様ながん種からなるといった多様性に着目した治療開発研究とともに、未承認薬や適応外薬の早期実用化をめざした臨床研究を強化します。

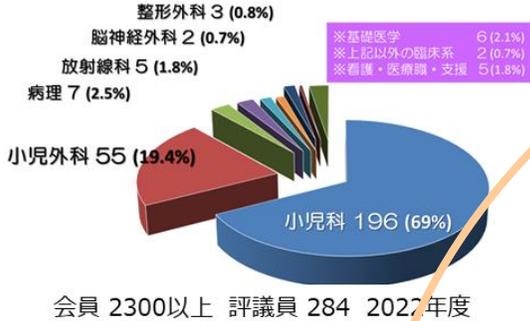
- ① 未承認薬や適応外薬を対象とした小児がん治療薬の実用化をめざした臨床研究
- ② 難治性小児がんなどに対する治癒率の向上をめざした新規治療開発研究
- ③ 小児がん治療の長期的な安全性、QOL 向上をめざした研究
- ④ AYA (Adolescent and Young Adult) 世代のがんの実態解明と治療開発のための研究

「がん研究10か年戦略」2014の小児がんに関する研究より

小児がん領域の研究体制ネットワーク

日本小児血液・がん学会 JSPHO

The Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology



小児血液・がん領域の資格認定
 研修施設 105施設,
 専門医 358名, 指導医 175名,
 小児がん認定外科医 111名
 新規認定 (2021年→22年)
 小児血液・がん指導医 13 → 13
 小児がん認定外科医 16 → 22
 R4年度報告

小児領域ガスパシアルイ
 として専門医機構認定準備中 2023
 遺伝専門医との関わり

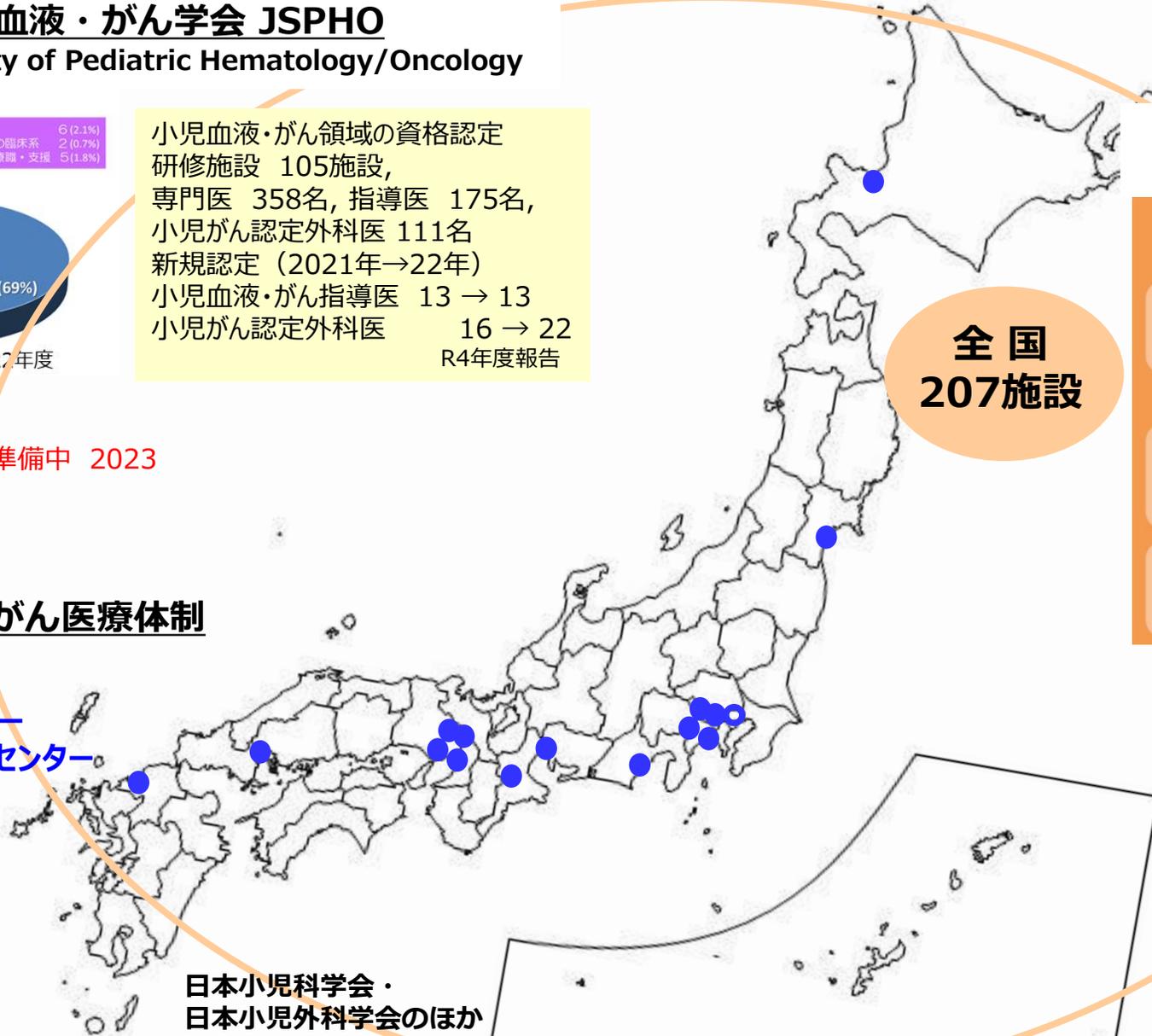
日本小児がん研究グループ JCCG Japan Children's Cancer Group



全国
 207施設

小児・AYA世代のがん医療体制

- 小児がん中央機関
 国立がん研究センター
 国立成育医療研究センター
- 小児がん拠点病院
 7ブロック15病院
- 小児がん連携病院
 7ブロック143病院



日本小児科学会・
 日本小児外科学会のほか
 成人領域関連学会との連携

公的研究班(AMEDなど) 39件
 <JCCGが行う臨床研究>

広域研究	5件
国際共同研究	5件
血液腫瘍分科会	
特定臨床研究	31件
他の介入研究	16件
観察研究	12件
固形腫瘍分科会	
特定臨床研究	17件
他の介入研究	17件
観察研究ほか	12件

2022年度JCCG事業報告書より

課題① 小児がん中央診断システムの経済的基盤の脆弱性

白血病中央診断は2019年度から成育衛生検査センターにて受託

	2019			2020			2021			2022		
	総数	拠点病院	割合%									
ALL	481	121	25.2	474	135	28.5	510	133	26.1	494	131	26.5
リンパ腫	69	24	34.8	62	14	22.6	67	22	32.8	67	26	38.8
AML/MDS	173	47	27.2	160	44	27.5	188	55	29.3	190	69	36.3
CML	10	2	20.0	13	6	46.2	13	1	7.7	19	7	36.8
TAM	29	9	31.0	57	16	28.1	64	19	29.7	55	14	25.5
その他	177	58	32.8	154	43	27.9	119	39	32.8	109	23	21.1
新規合計	939	261	27.8	920	258	28.0	961	269	28.0	934	270	28.9
再発ALL	48	18	37.5	74	31	41.9	76	29	38.2	78	27	34.6
再発リンパ腫	13	6	46.2	9	2	22.2	7	2	28.6	6	4	66.7
再発AML	35	8	22.9	10	3	30.0	21	10	47.6	22	8	36.4
再発その他	11	1	9.1	6	3	50.0	2	0	0.0	3	2	66.7
再発合計	107	33	30.8	99	39	39.4	106	41	38.7	109	41	37.6
微小残存病変	331	135	40.8	674	292	43.3	1,079	410	38.0	783	341	43.6
合計	1,377	429	31.3	1,693	550	34.5	2,146	679	33.3	1,826	652	35.7
キメラスクリーニング検査	278			477			534			521		

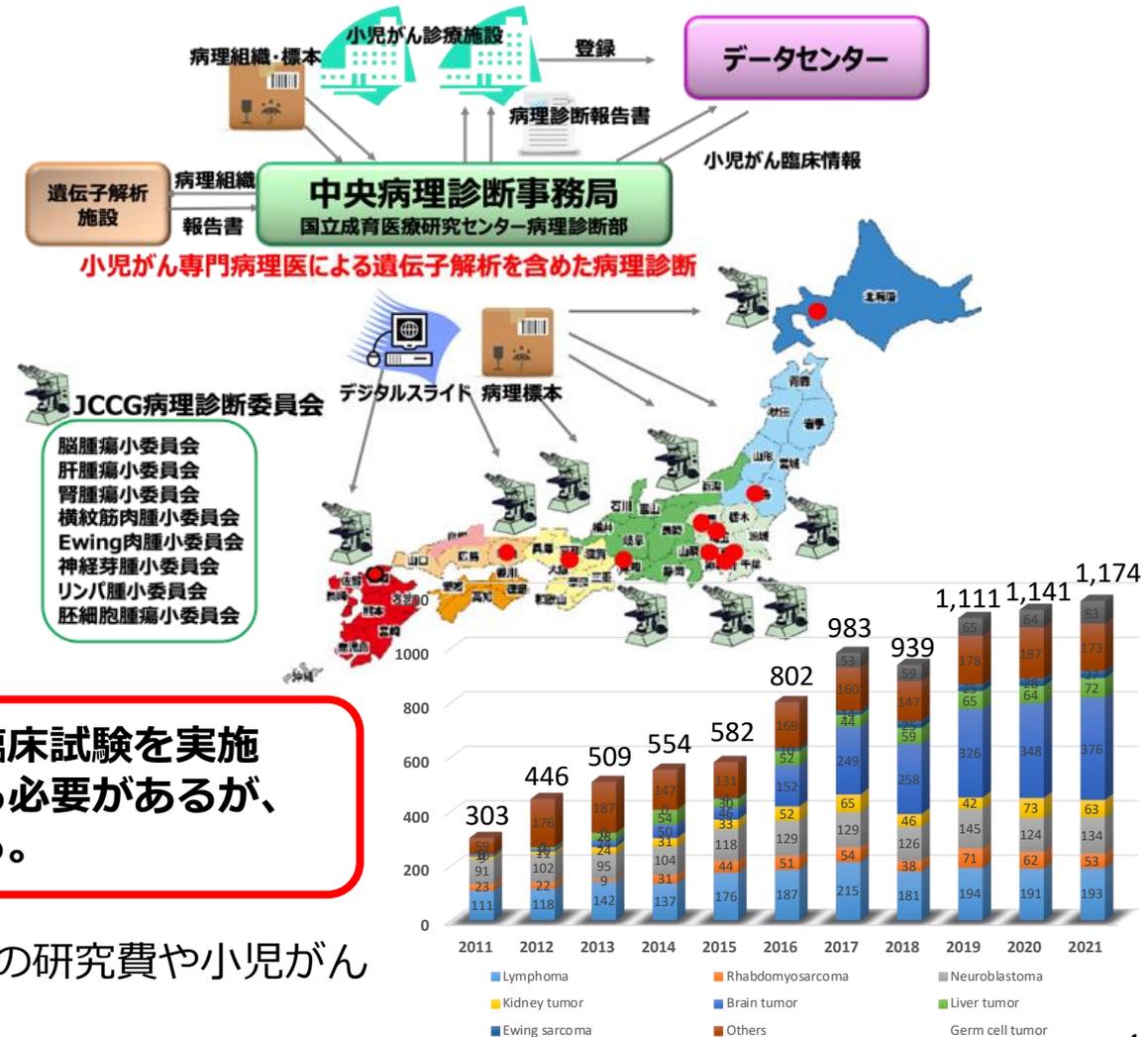
収支は大幅赤字で、中央機関事業費や研究費等から補填して維持

より正確な診断・リスク分類のもと、晩期合併症に配慮した臨床試験を実施するために、既存の中央診断システムにゲノム診断を融合する必要があるが、中央診断システムの経済的基盤が脆弱であることが課題である。

固形腫瘍や悪性リンパ腫に対する中央病理診断についても、短期の研究費や小児がん中央機関の業務の一環として運用されているが十分ではない。

小児がんは正確な診断が重要である

中央病理診断体制 (JCCG)



課題② 標準治療の開発と向上をめざす臨床研究

JCCG参加施設



JSPHO : 日本小児血液・がん学会 小児がん拠点病院・連携病院

臨床研究・研究開発

啓発活動

研究-研修施設の整備・専門医養成・

JCCG血液腫瘍分科会実績

(2013年以降 NHO名古屋医療センターDC支援)

JCCG固形腫瘍分科会実績

(2013年以降 成育医療センターDC支援)

施設数	
中央値 (全試験)	106施設
範囲 (全試験)	12-156施設
中央値 (特定臨床研究)	105施設
範囲 (特定臨床研究)	12-156施設

多施設共同臨床研究	
特定臨床研究	31試験
倫理指針 (介入)	12試験
倫理指針 (観察)	9試験
合計	52試験

登録症例総数	
特定臨床研究	5,041症例
倫理指針 (介入)	1,022症例
倫理指針 (観察)	16,828症例
合計	22,891症例

施設数	
中央値 (全試験)	54施設
範囲 (全試験)	6-143施設
中央値 (特定臨床研究)	74施設
範囲 (特定臨床研究)	15-97施設

多施設共同臨床研究	
特定臨床研究	12試験
倫理指針 (介入)	12試験
倫理指針 (観察)	15試験
合計	39試験

登録症例総数	
特定臨床研究	602症例
倫理指針 (介入)	347症例
倫理指針 (観察)	9,823症例
合計	10,772症例

中央診断を含む前方視的研究

(CHM-14と小児固形腫瘍観察研究) を入り口に、多数の臨床試験 (特定臨床研究を含む) が行われ、各疾患の治療成績向上に貢献している。また、付随した研究により病態の理解を深めることに貢献している。

“新生児期から若年成人期までのがん研究”を推進する基盤となるデータを継続的に集積することが可能な体制を構築する。

小児患者とご家族の様々な情報を集積して、その解析結果を国際的に情報発信するとともに、小児がん拠点病院から小児がん患者・経験者の個別医療へ還元する。

課題③ 未承認薬や適応外薬へのアクセス改善をめざした臨床研究

国立がんセンター 小川千登世先生より

※小児がん治療開発コンソーシアム

解決すべき問題

がん遺伝子パネル検査が保険適用となり遺伝子異常に適合する医薬品があっても、小児がん患者では

- 保険診療下で使用できる薬はわずかである
- 参加可能な治験が少ない
- 小児用量が決まっておらず現行の患者申出療養の利用も困難

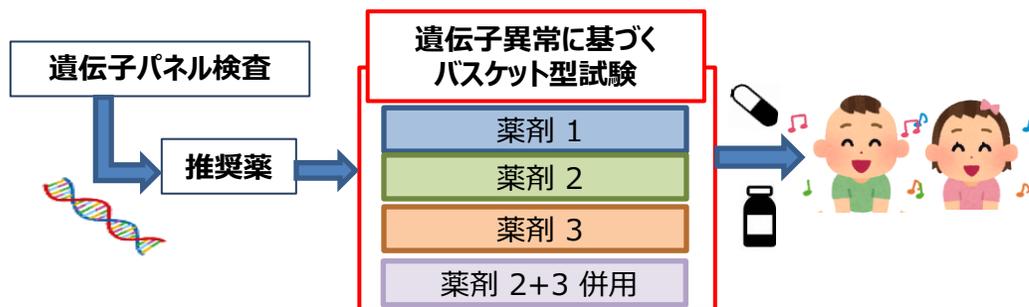
解決のために

小児がんに特化した治療開発の実施基盤(小児がん治療開発コンソーシアム)を構築し、小児がん治療薬開発を活性化し、治療薬アクセスを改善する

- 恒常的な小児早期開発体制の整備による保険適用薬剤の増加が必要
- 企業治験への小児組み入れを促進し、医師主導治験を恒常的に実施
- 小児に特化した患者申出療養に基づくプラットフォーム試験の立案

小児がん患者のドラッグアクセスの改善

遺伝子パネル検査結果に基づく治療薬の選択肢・アクセスを増やす



長期的には 保険診療で使用できる医薬品を増やす

- 治験を安全かつ効率的に実施するための治療ネットワークを整備する
- 国外/国内の企業治験の呼び込みにより治験数の増加をはかる
- 企業が着手できない場合は医師主導治験を行い開発を進める

短期的には マスタープロトコルを用いた患者申出療養制度に基づく特定臨床研究の実施

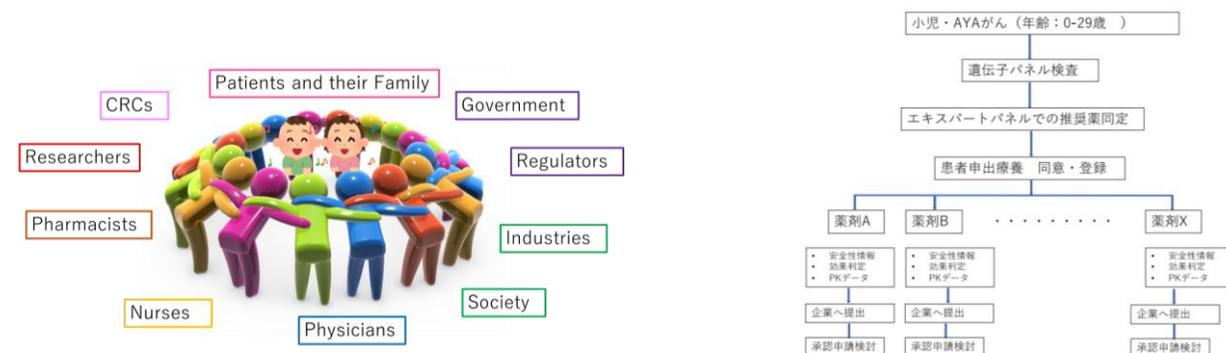
- あらかじめマスタープロトコルを用意し、遺伝子パネル検査結果に基づく推奨薬コホートを複数用意することで、治療選択肢を増やす
- 特定臨床研究の結果を利用し薬事承認を目指す

(取り組むべき施策)

がん対策推進基本計画(第4期)
001077913.pdf (mhlw.go.jp) より抜粋

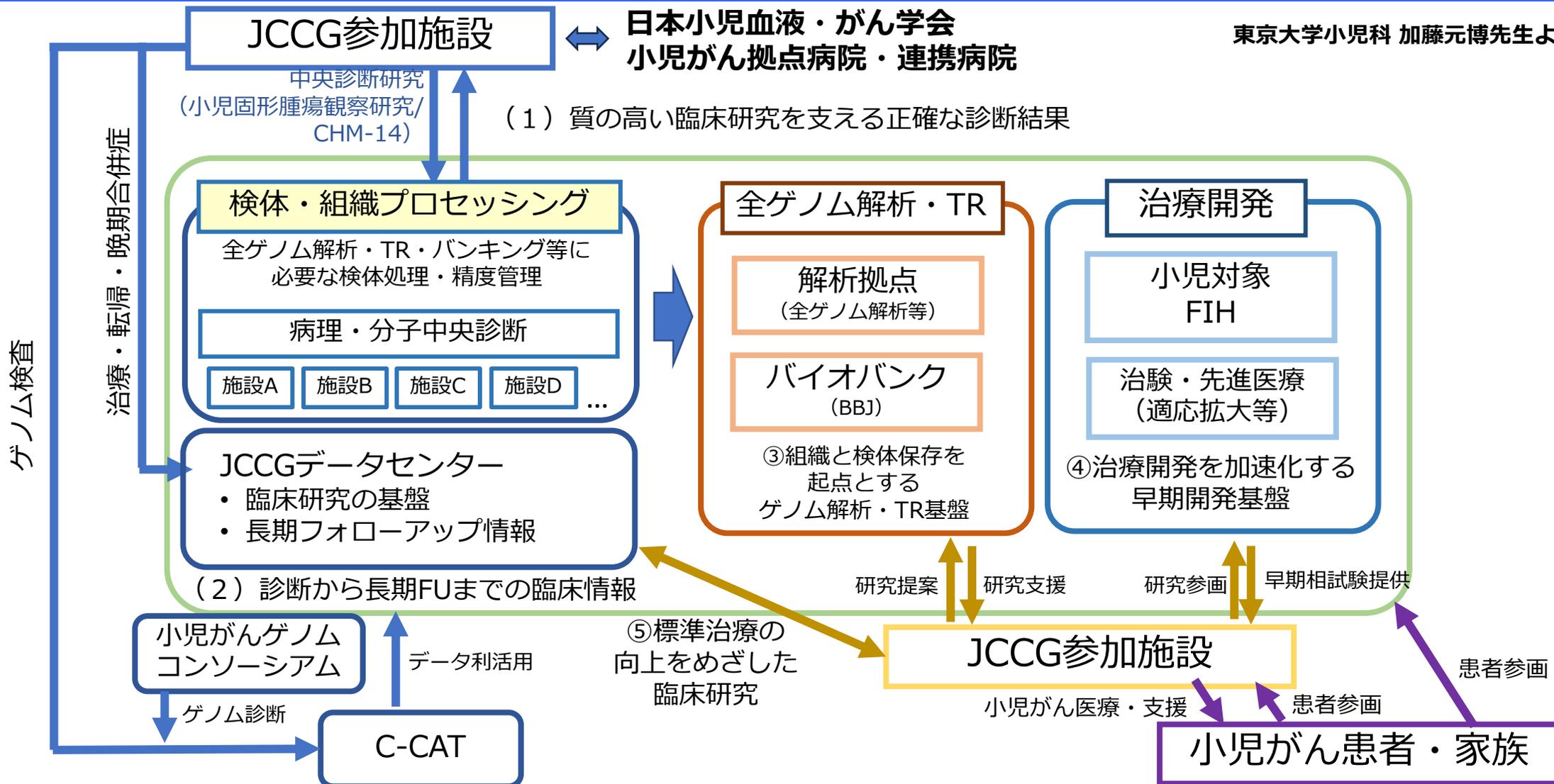
国は、小児がん領域における**薬剤アクセスの改善に向けて**、日本の薬事規制等の海外の中小バイオ企業への周知等を通じ、日本での早期開発を促すなど治験の実施(国際共同治験への参加を含む。)を促進する方策を検討するとともに、**小児がん中央機関、小児がん拠点病院等、関係学会及び企業等と連携した研究開発**を推進する。

小児・AYAがんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養(PARTNER試験) NCCH2220



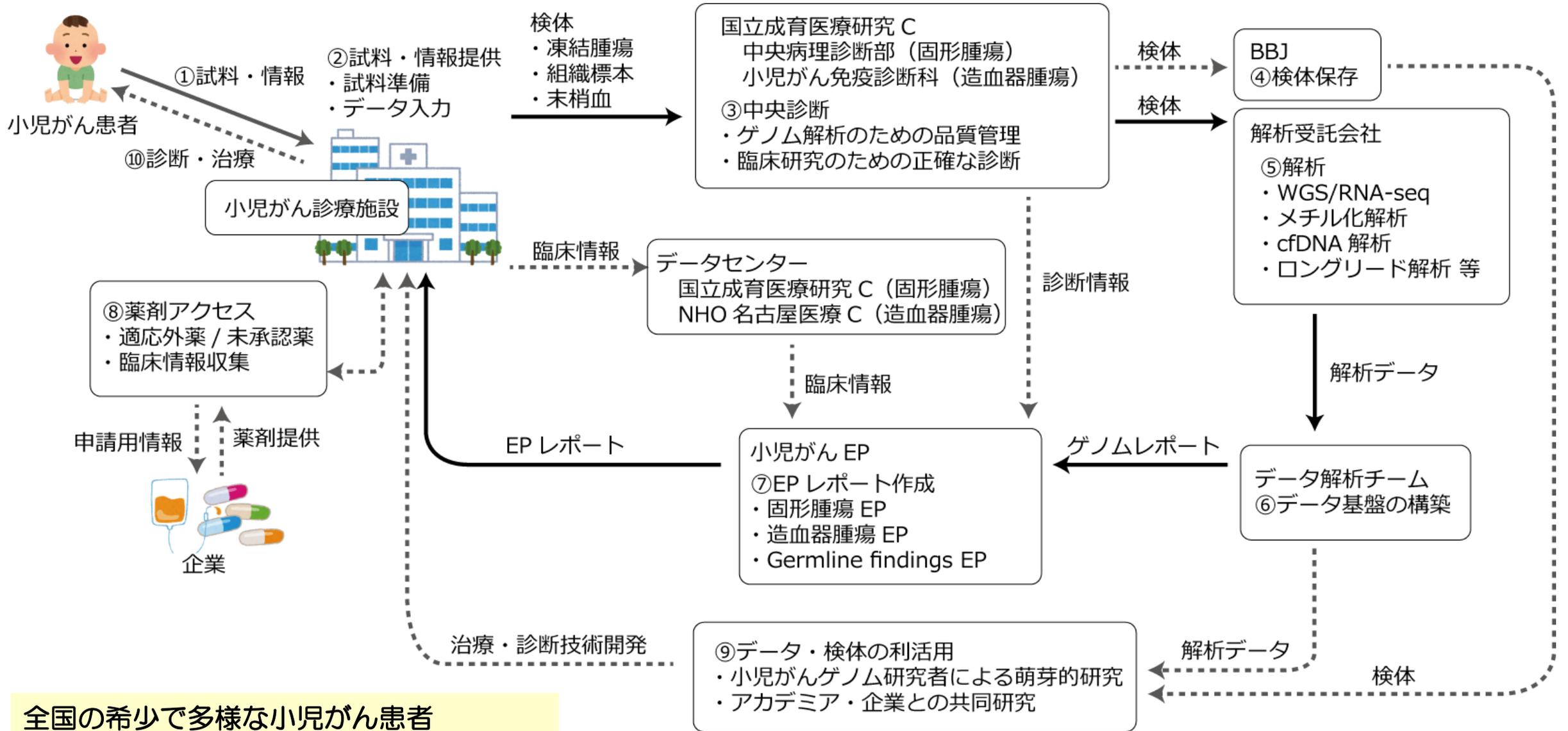
小児がん研究を支える基盤（全国プラットフォーム）

東京大学小児科 加藤元博先生より



小児がん研究開発プラットフォーム運営管理に求められる体制：
 オール・ジャパンで推進するゲノム解析プロジェクト等を基盤として、診断からLTFUまでの診療・臨床研究や、組織プロセッシングを起点とするゲノム解析・TR等の推進、出口となる治療開発（小児対象第一相試験や適応拡大等を目的とする治験・先進医療等の主導）をはじめとして、JCCGのもと**マルチ・ステークホルダーによる小児がん研究開発体制の協調的なマネジメント**が求められる

全国規模の小児がんゲノム研究構想



全国の希少で多様な小児がん患者
正確性と迅速性 → フィードバックと
 データの集積・解析

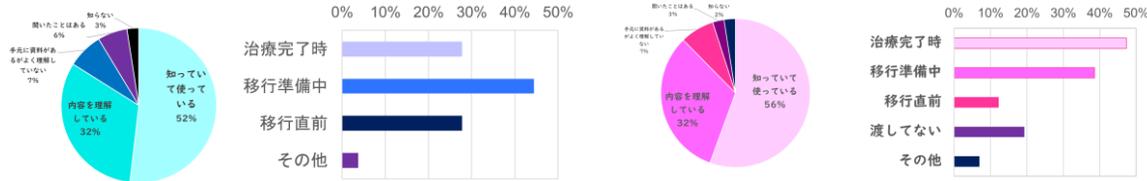
課題④ 長期フォローアップ (LTFU) ・移行期医療研究との統合

小児期発症 血液・腫瘍疾患患者への成人医療移行支援ガイド/E-learning

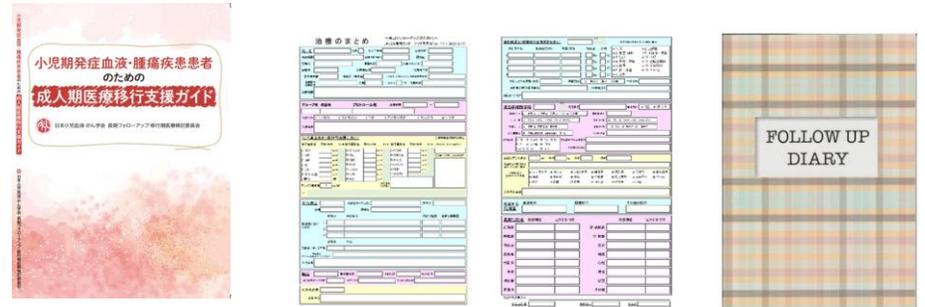
JSPHO LTFU・移行期医療委員会
大園秀一先生より

2023年移行期医療の調査 81施設 (16%小児がん拠点 82%小児がん連携) 2023年6月13日

- ①治療のまとめ (サリ-) : 認知度は半数、渡す時期は移行準備中
- ②フォローアップ手帳: 認知度は半数、渡す時期は治療完了時



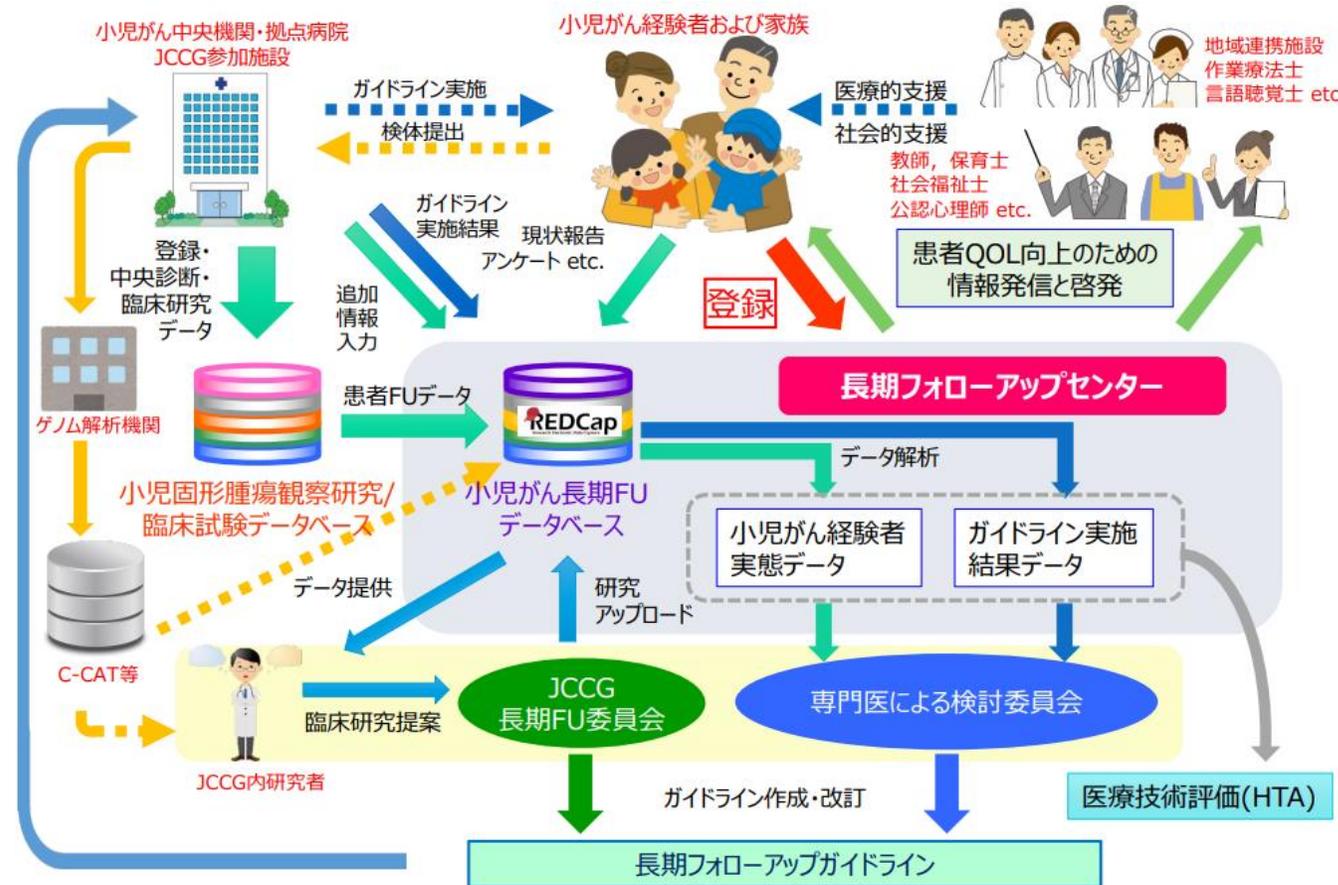
欧米にある大規模なWebベースと同等のサポートシステム構築



成人移行の時期の最適化へ向けて

- 18~20歳以降: 小児慢性特定疾患中止時期 福田班
- 社会背景: 進学や就職のための転居 黒澤彩子先生より
- 原病の寛解: 寛解後5年など
- 病識の確立: 病名・治療歴の理解と単独受診可能など

JSPHOと日本造血・免疫細胞療法学会の連携開始



国立成育医療研究センター 松本公一先生より

現在進行中: 大規模観察研究など

今後10年間に取り組むべき小児がん研究の方向性

乳幼児から思春期、若年成人まで幅広い年齢に発症し、希少で多種多様ながん種からなるといった多様性に着目した治療開発研究とともに、未承認薬や適応外薬の早期実用化をめざした臨床研究を強化します。

- ① 未承認薬や適応外薬を対象とした小児がん治療薬の実用化をめざした臨床研究
- ② 難治性小児がんなどに対する治癒率の向上をめざした新規治療開発研究
- ③ 小児がん治療の長期的な安全性、QOL向上をめざした研究
- ④ AYA（Adolescent and Young Adult）世代のがんの実態解明と治療開発のための研究

現行の「がん研究10か年戦略」の小児がん研究より

乳幼児からAYA世代までの幅広い年齢に発症する希少で多種多様ながん種に対して、正確な診断とそれに基づく治療開発研究および未承認薬や適応外薬の早期実用化に関する臨床研究を強化します。

- ① 安定した基盤で実施される中央診断・検体保存・臨床情報収集と連携したゲノム研究
- ② 治癒率の向上と晩期合併症の軽減をめざした標準治療を開発する多施設共同臨床研究
- ③ 難治性小児がんなどに対する未承認薬や適応外薬を対象とした小児がん治療薬の実用化をめざした臨床研究
- ④ 海外と連携可能な永続性のある日本のLTFUシステムを構築し、日本におけるChildhood Cancer Survivor: CCSの情報を集積し発信する研究

さらに、次世代の遺伝相談と個別介入へと展開したい。

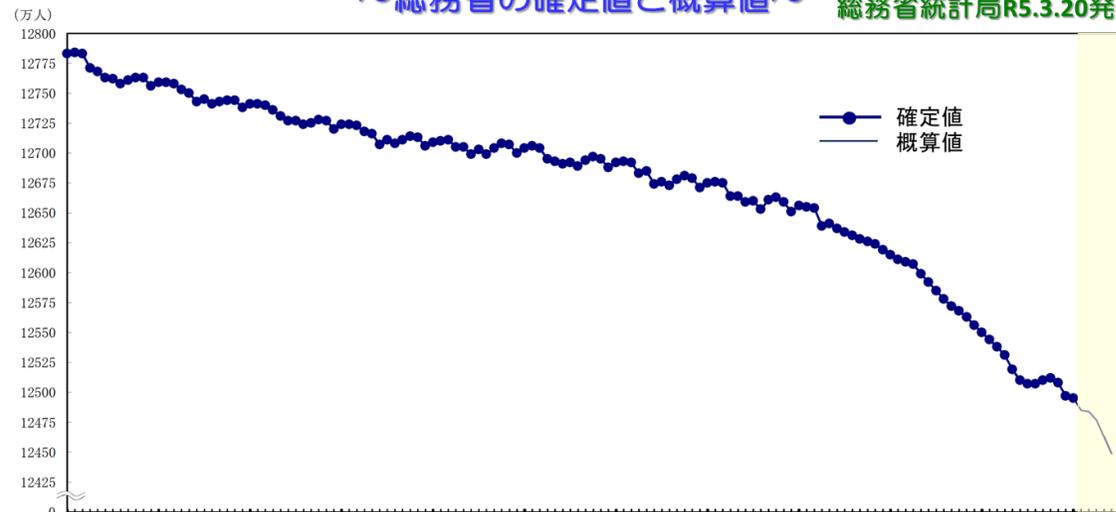
令和4年（2023）2023年6月28日(水) 9:00～12:00 Web 7分 東京
厚生労働省 第12回今後のがん研究のあり方に関する有識者会議

資 料

小児がんとAYAがん：疫学

わが国の総人口の推移

～総務省の確定値と概算値～ 総務省統計局R5.3.20発表

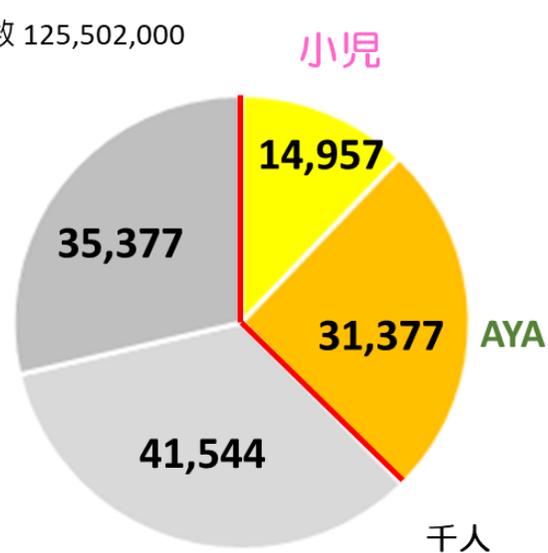


年月	2022年												2023年				
	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月				
総人口(千人)	125,103	125,071	125,072	125,104	125,125	125,082	124,971	124,947	P 124,850	P 124,840	P 124,770	P 124,630	P 124,490				
前年同月比(%)	-0.65	-0.62	-0.56	-0.49	-0.44	-0.44	-0.47	-0.44	P -0.47	P -0.43	P -0.43	P -0.45	P -0.49				

P: 概算値

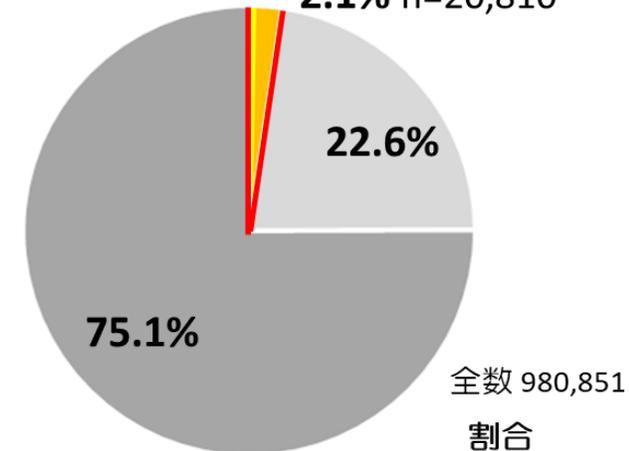
2020年10月1日現在 人口構成
総務省統計局HPより作成

全数 125,502,000



0～14歳 15～39歳
40～64歳 65歳以上

小児 0.21% n=2,094
AYA 2.1% n=20,810



0～14歳 15～39歳
40～64歳 65歳以上

小児とAYAのがんは全悪性腫瘍の0.2%と2%

AYA世代(15～39歳)のがんは、年齢によりがんの種類が異なっている。20歳以上のがんは女性に多く、20～39歳のがんでは約80%を女性が占めている。

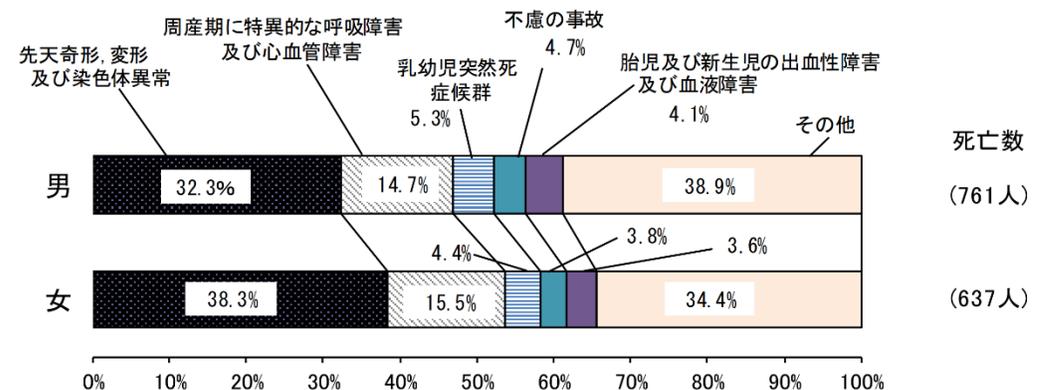
小児がん と AYAがん：年齢と死因

小児年齢別死因順位（人口動態統計R3 2021）

年齢	1位	2位	3位	4位	5位
0	先天奇形等 490	呼吸障害等 211	乳幼児突然死症候群 68	不慮の事故 60	出血性障害等 54
1~4	先天奇形等 98	悪性新生物 52	不慮の事故 50	心疾患 26	呼吸障害等 16
5~9	悪性新生物 88	不慮の事故 45	先天奇形等 44	心疾患等 17	
10~14	自殺 128	悪性新生物 82	不慮の事故 52	先天奇形等 32	心疾患 20
15~19	自殺 632	不慮の事故 161	悪性新生物 126	心疾患 39	先天奇形等 21

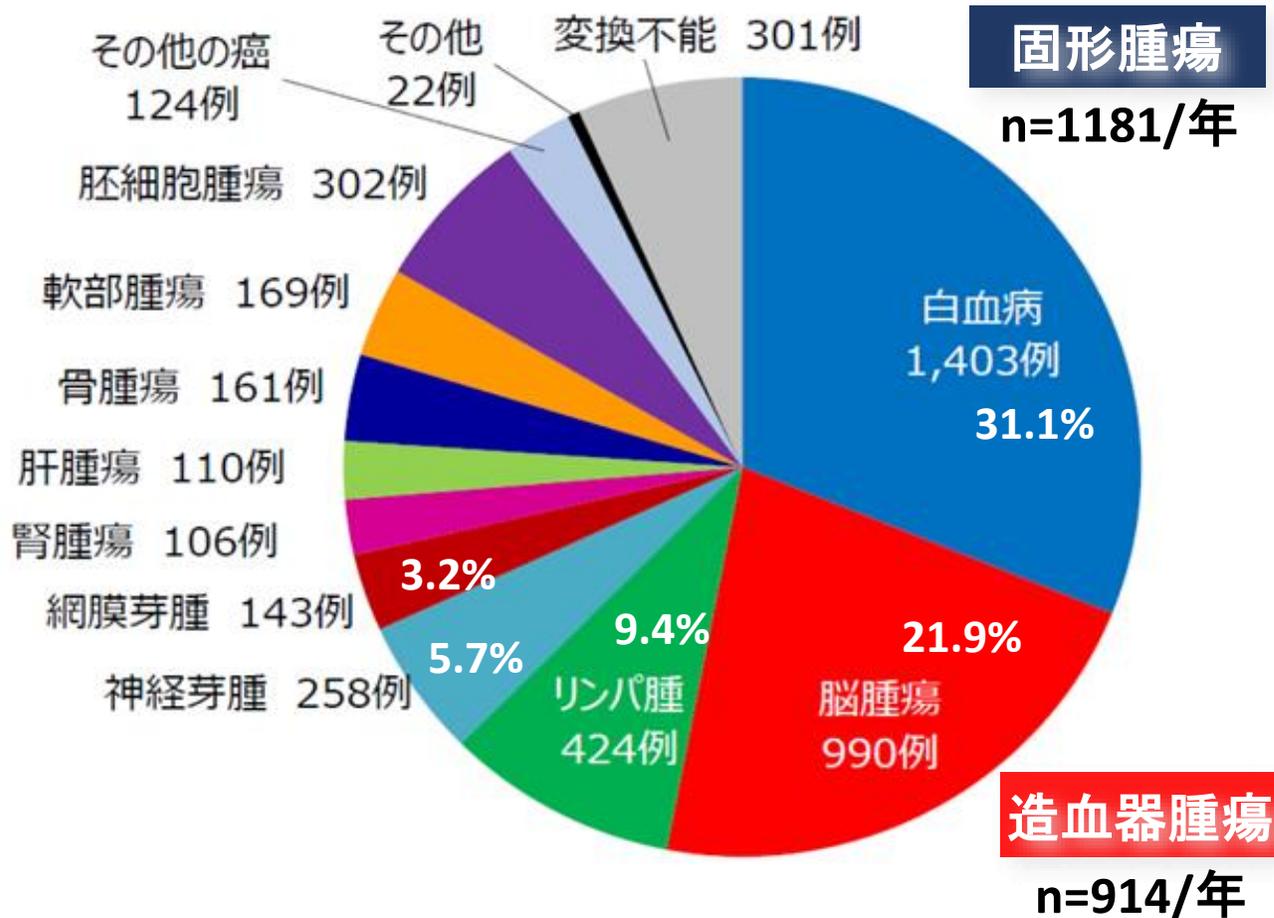
乳児死亡の主な死因の構成割合（人口動態統計R3 2021）

成人に比較すると小児期に発生する悪性新生物の数は少ないが1歳から20歳までの主たる死因である！



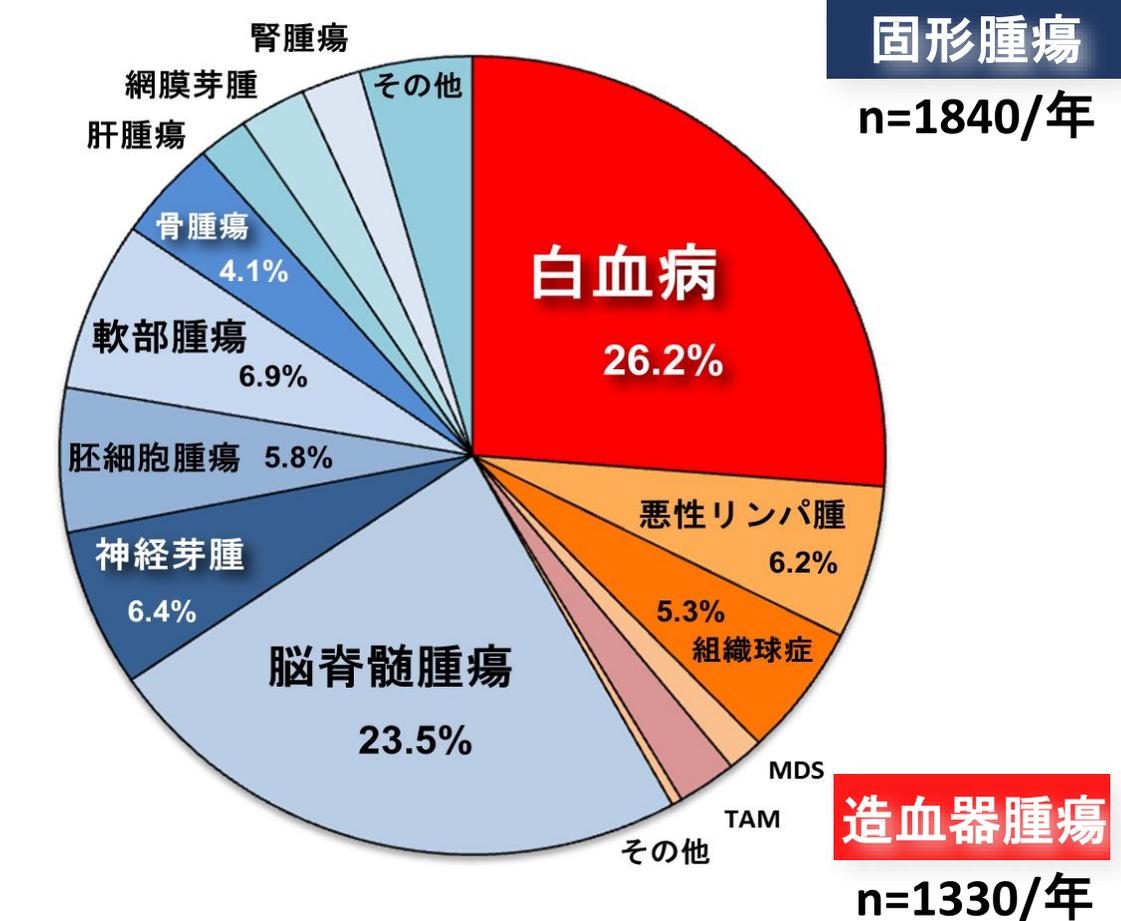
小児がん と AYAのがん：データベース毎のがん種内訳（1）

2257例/年 2016-2017年



2016-2017年に自施設初回治療を開始した15歳未満の4513例
 院内がん登録 小児・AYA世代がん集計
 ～小児がん中央機関による初めてのデータのまとめ～がん診療連携拠点病院等
 院内がん登録小児AYA集計報告 2019年10月18日

3170例/年 2018-2020年



小児がん拠点病院情報公開 2018-20年集計
 (小児がん診療病院 163 施設)

小児がん と AYAがん：データベース毎のがん種内訳（2）

その他（固形腫瘍） 76例（3.8%）

胚細胞・絨毛性・性腺新生物
215例（11%）

軟部腫瘍・他の骨外性肉腫
105例（5.2%）

悪性骨腫瘍 73例（3.6%）

肝腫瘍 57例（2.8%）

腎腫瘍 53例（2.6%）

網膜芽腫 53例（2.6%）

神経芽腫・他の末梢神経細胞腫
139例（6.9%）

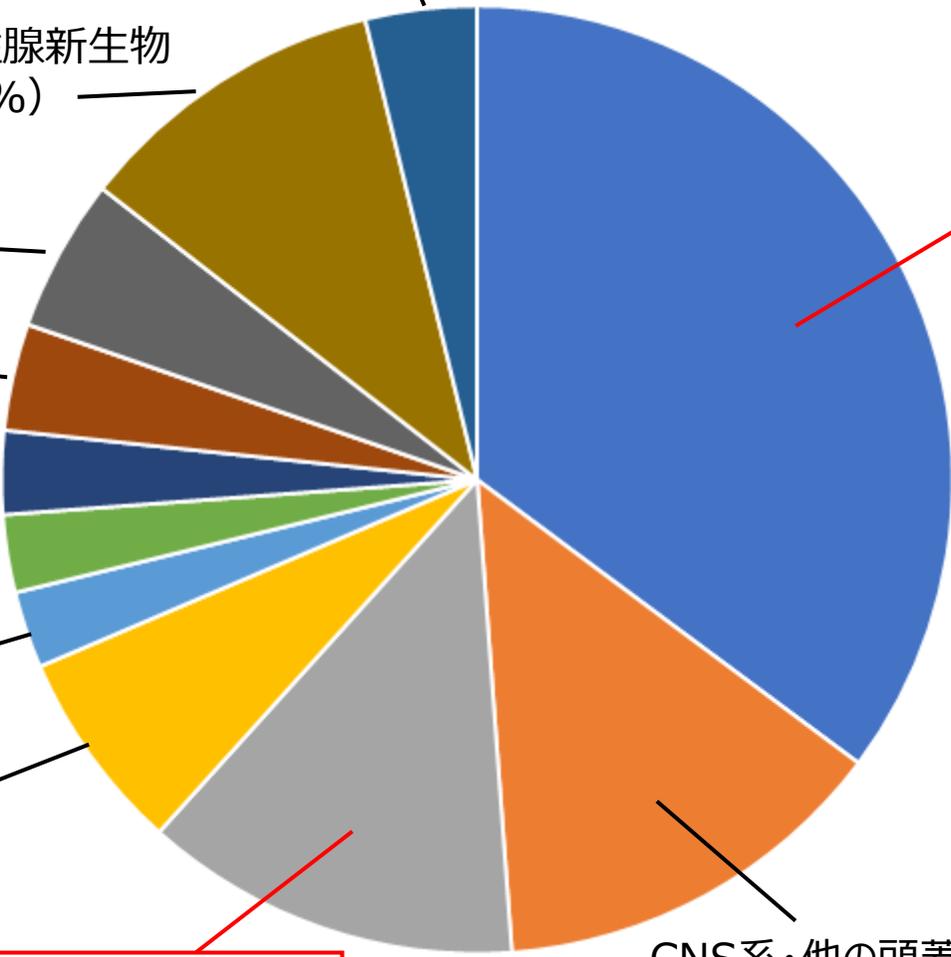
リンパ腫・細網内皮系腫瘍
258例（13%）

CNS系・他の頭蓋内/脊髄内新生物
275例（14%）

白血病/MPD/MDS
708例（35%）

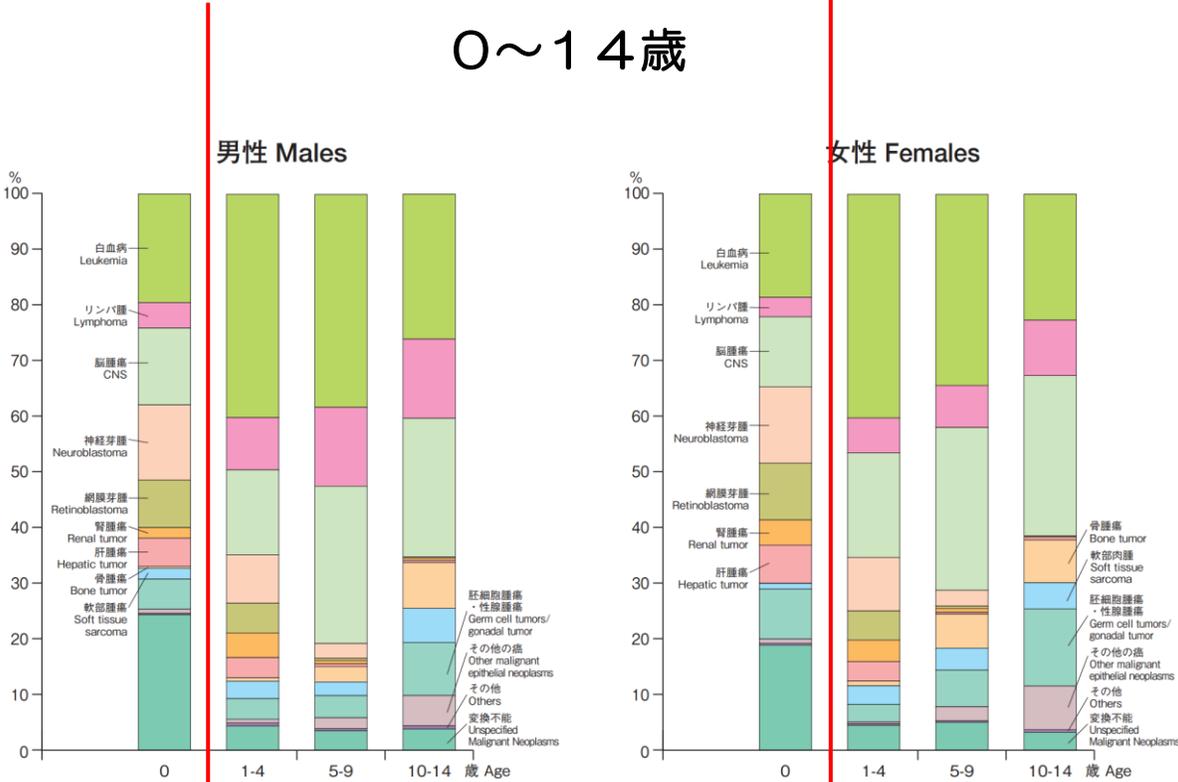
造血器腫瘍
n=966/年

固形腫瘍
n=1046/年



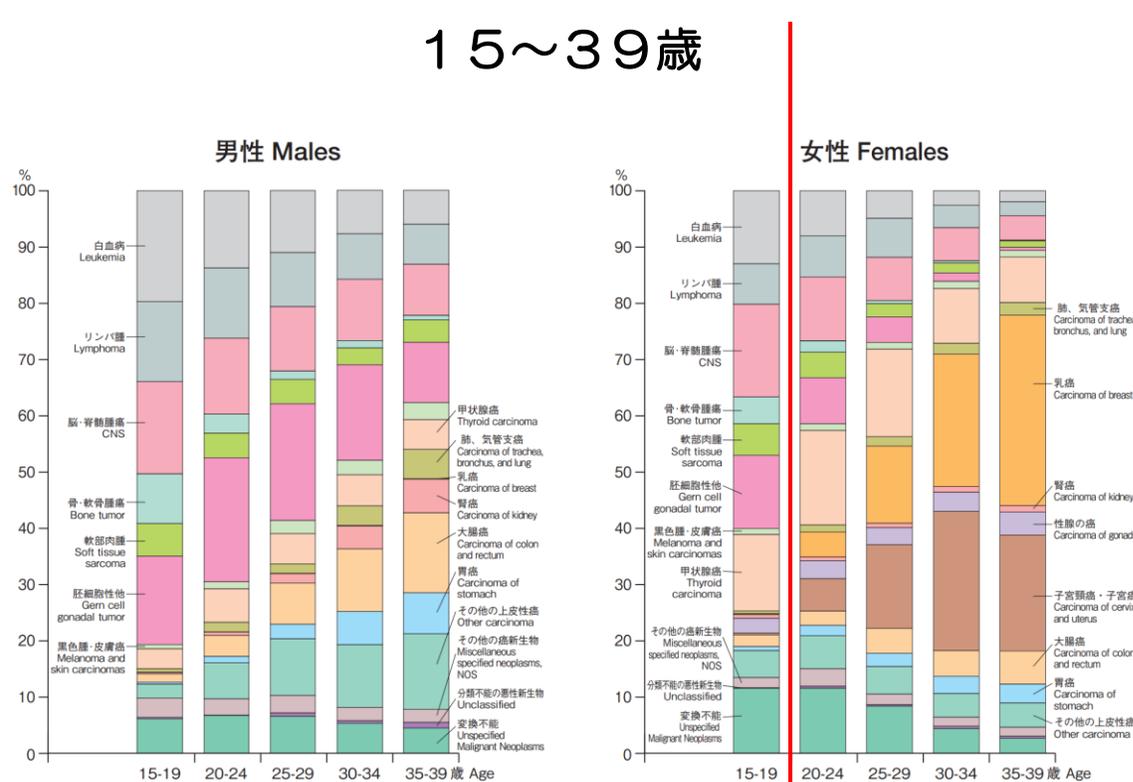
院内がん登録における小児がんとAYAがんの内訳（2016-17）

0～14歳



院内がん登録は、15歳未満の新規がんの84%以上をカバーしている。卵巣境界悪性腫瘍は集計から除外した。
 ※変換不能には、若干数上皮内癌等が含まれる。
 The Hospital-Based Cancer Registries covered more than 84% of new cancer cases under 15 years old. The cancer cases of ovarian borderline malignancies were excluded.
 ※ Carcinomas in situ were included.

15～39歳



院内がん登録は、40歳未満の新規がんの75%以上をカバーしている。卵巣境界悪性腫瘍と上皮内癌は集計から除外した。
 The Hospital-Based Cancer Registries covered more than 75% of new cancer cases under 40 years old. The cancer cases of ovarian borderline malignancies and carcinoma in situ were excluded.

1歳未満は特徴が異なり性差はない

20歳以降に女性患者数がより増加する
 (婦人科関連腫瘍が多くなる)

地域がん登録における小児・AYAがんの主ながん種別生存率 (2002-06追跡例 男女計%)

0～14歳 Age 0-14 yrs.

がん種 Cancer type		診断時 From diagnosis	1年サバイバー 1-year survivors	2年サバイバー 2-year survivors	3年サバイバー 3-year survivors	4年サバイバー 4-year survivors	5年サバイバー 5-year survivors
白血病 Leukemia	C91-C95	79.6	83.9	88	92.3	95.3	96.1
急性リンパ性白血病 Acute lymphoid leukemia		82.3	84.6	87.7	91.7	94.7	95.5
悪性リンパ腫 Malignant lymphoma	C81-C85, C96	90.2	94.1	95.7	96.6	98.3	98.3
脳・中枢神経系 Brain, nervous system	C70-C72	64.7	74.2	85.1	89.5	88.8	89.7

15～29歳 Age 15-29 yrs.

がん種 Cancer type		診断時 From diagnosis	1年サバイバー 1-year survivors	2年サバイバー 2-year survivors	3年サバイバー 3-year survivors	4年サバイバー 4-year survivors	5年サバイバー 5-year survivors
白血病 Leukemia	C91-C95	56.9	64.6	75.3	84.9	89.2	92.3
急性リンパ性白血病 Acute lymphoid leukemia		42.2	48	61.6	74.7	84.8	87.4
悪性リンパ腫 Malignant lymphoma	C81-C85, C96	78.4	85.9	90.4	92.1	93	93.6
脳・中枢神経系 Brain, nervous system	C70-C72	70.5	78.5	82.2	81.6	82	83.5

サバイバー生存率: 診断から一定年数後生存している者(サバイバー)の、その後の生存率。英語では「conditional survival rate」(条件付き生存率)と表現される。例えば1年サバイバーの5年生存率は、診断から1年後に生存している者に限って算出した、その後の5年生存率(診断から合計6年後)。https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html

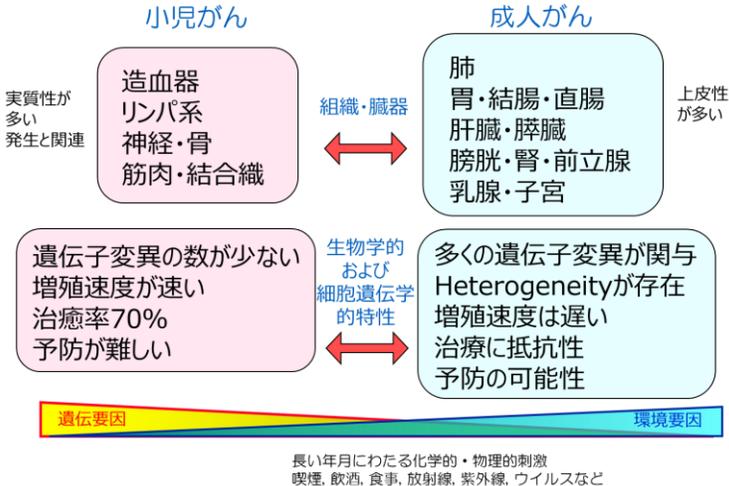
Conditional survival rate: the probability of surviving a given additional years, given that the person has already survived a certain years.

https://ganjoho.jp/en/professional/statistics/table_download.html

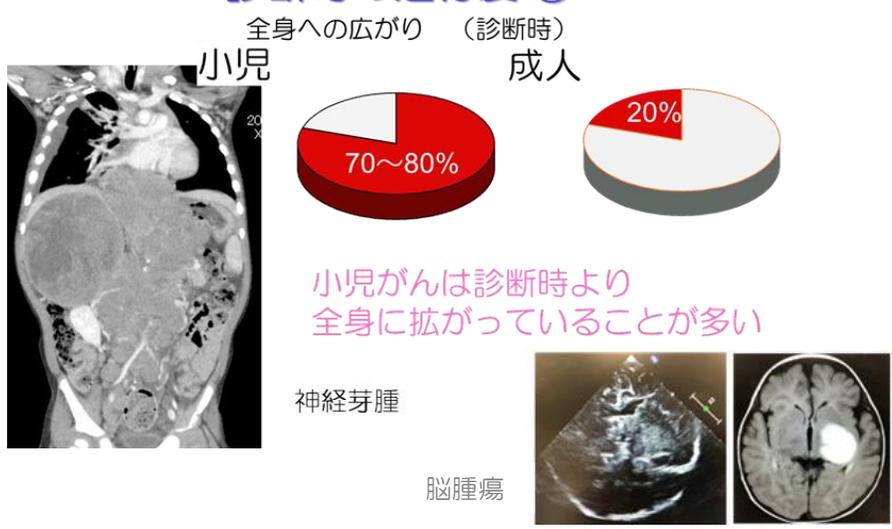
脳・中枢神経系腫瘍の生命予後は若年でより不良、造血器腫瘍の生命予後は年長でより不良である。

小児がんの特性

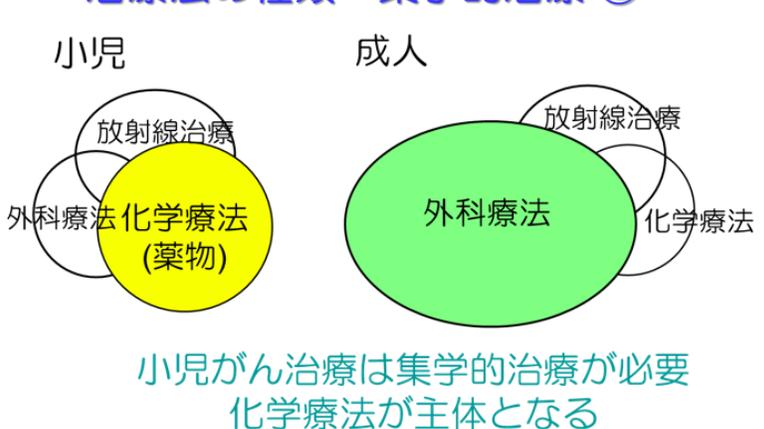
発症部位と細胞生物学的特性 ①



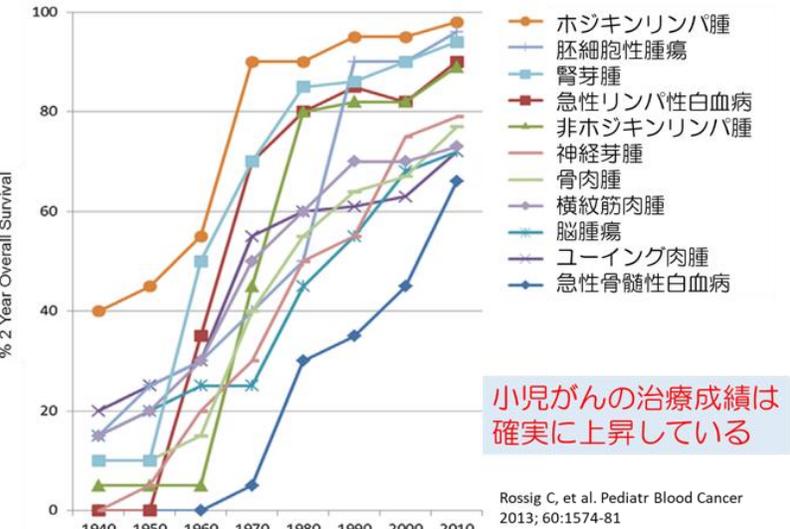
診断時の進行度 ②



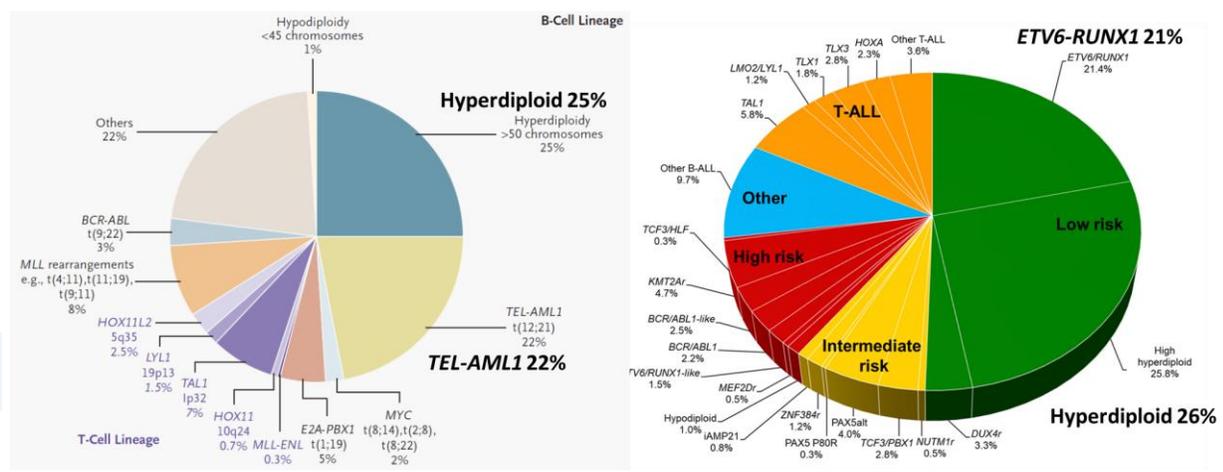
治療法の種類：集学的治療 ③



小児がん生存率の年次推移



白血病の遺伝子異常の内訳



ゲノム情報と診療情報を活用して、適切な診断と治療、難治・再発例に対する新規治療開発を行うことが課題！

Pui CH, et al. *N Engl J Med*. 2004 ;350:1535-48.

Inaba & Pui. *J Clin Med*. 2021;10:1926

小児がん・AYAがんにおけるゲノム医療の実装

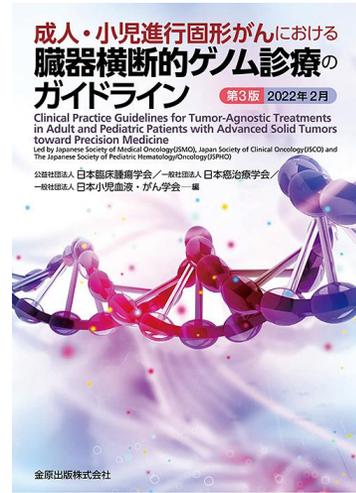
診断と検査

固形腫瘍 日本小児血液・がん学会
 日本臨床腫瘍学会 日本癌治療学会
 2022年第3版改訂 2023年補遺版作成中

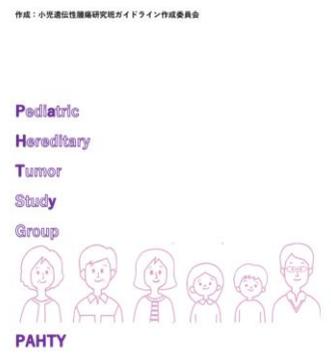
造血器腫瘍 厚生労働科学研究
 造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の提供体制構築
 およびガイドライン作成 (20EA1029) 赤司班 (~R5.3) 他

CAR-T治療と造血・免疫細胞および固形臓器移植

新規治療に関する“広域連携”および“成人診療科”との連携の必要性



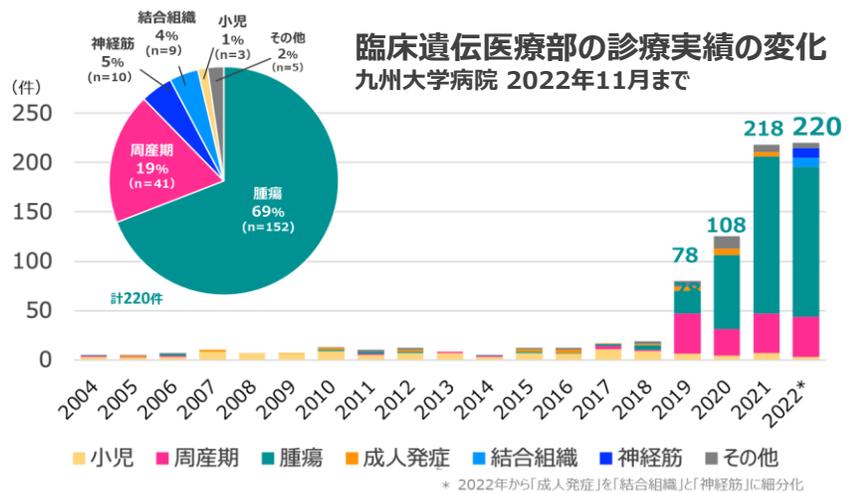
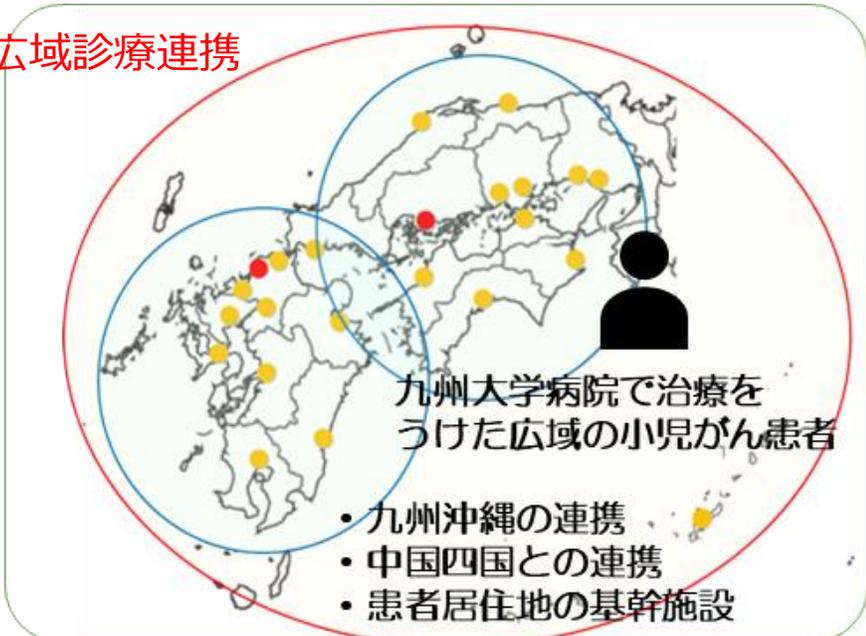
リー・フラウメニ症候群
 診療ガイドライン
 2019



CAR-T治療は成人と小児に対する造血細胞移植の経験豊富な施設で広がっている



コロナ禍の広域診療連携



がん患者とご家族への対応

1. 周産期-出生-小児-成人のライフサイクル
2. 居住地の変化 広域での対応
3. 専門医と多職種との連携
4. AIとDXの活用 (安全安心な体制整備)