

令和4年（2022）

厚生労働省 第82回がん対策推進協議会

小児がん・AYA世代のがんの現状と課題

～ 第4期基本計画に向けて～

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

2022年9月20日(火)
17:00～19:00 Web 10分 東京

本日の内容

小児・AYA世代がんに関する現状と課題

1. 第3期までの取り組みと現状
2. 現在の課題
患者・医療者・拠点病院の現場から
3. 次期がん対策推進基本計画におけるポイント

小児・AYAがんにおけるがんゲノム医療の実装を進めるための基盤整備を小児がん拠点病院を中心に地域・広域の特性を生かしながら進める

- ① 小児がんのドラッグラグを解決する
- ② 長期フォローアップと治療の広域連携を強化する

第3期までの取り組み

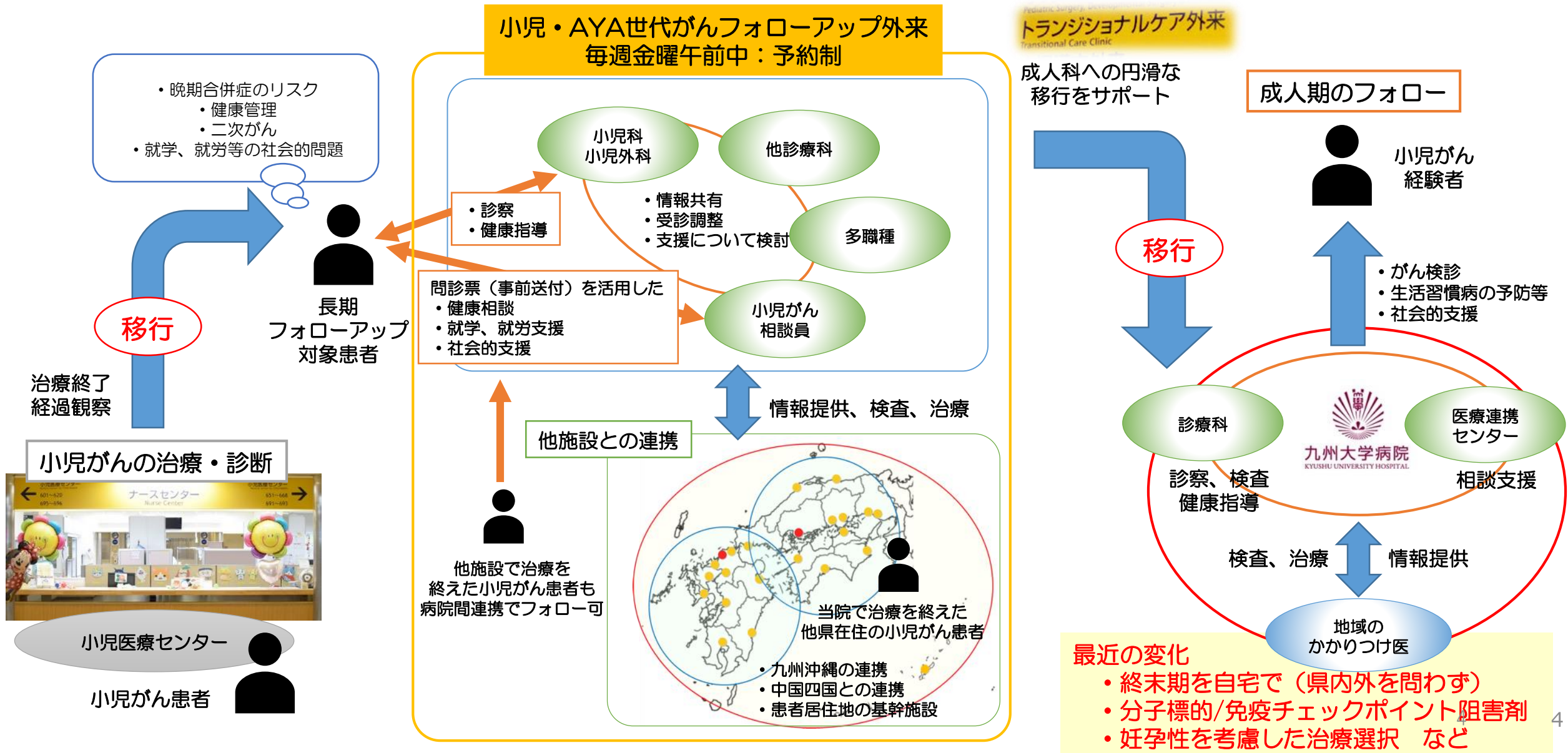
小児がん拠点病院を中心とした診療の質向上：集約化と均霑化

1. 15拠点病院 各ブロックで関連病院・行政ほかとの連携
造血細胞移植・放射線治療・長期フォローなどの連携開始
2. 集学的治療と長期フォローアップの推進
Tumor boardは各拠点病院内である程度整備
長期フォローアップ（LCAS）・専門医(職)・研修施設
→ 日本小児血液・がん学会(JSPHO)と連携
臨床研究：診断と治療 → 日本小児がん研究グループ(JCCG)と連携
3. がんゲノム医療の開始

LCAS: Lifetime Care and Support for Child, Adolescent and Young Adult Cancer Survivors
JSPHO: The Japanese Society of Pediatric Hematology / Oncology
JCCG: Japan Children's Cancer Group

小児・AYA世代がんフォローアップ外来：九州大学病院

治療を乗り越えた子どもたちへ ～院内、院外の連携で切れ目のない支援を目指します～



小児・AYA世代のがん診療における2年間の進歩

①ゲノム医療

②造血免疫細胞・分子標的療法

正確な診断

固形腫瘍を生検 病理・遺伝子診断

*EWS-FLI*転座→ Ewing肉腫と診断治療

骨髄の白血病細胞

*IgH-MYC*転座→ リンパ腫の骨髄転移

治療の応用

層別化

反応性：

微小残存病変

標的治療薬の適応

薬剤代謝の多型

B前駆細胞白血病

*ETV6-RUNX1*転座が陽性

高い無病生存率→ 化学療法を軽減

*TCF3-HLF*転座が陽性

低い無病生存率→ 化学療法を強化

造血細胞移植

間葉系細胞

CAR-T細胞

慢性骨髄性白血病 (CML) *BCR-ABL1*転座

TKI:チロシンキナーゼ阻害剤

イマチニブ/ダサチニブ/ニロチニブ

→ CML長期生存率：90%以上

成長などへの影響から中止可能か？

遺伝カウンセリング

体細胞か？生殖細胞か？

がん遺伝子パネル (profiling) 検査

Foundation One[®],

NCCオンコパネル[™],

CDX, PleSSision

遺伝性腫瘍パネル検査

myRisk[®], VistaSeq[®],

CancerNext[®]

造血器腫瘍は“偶然の積み重ね”で発症し、遺伝的背景の関与は限定的とされてきたが、発症には遺伝的好発素因 (predisposition) がこれまで想定されていたよりも関与する →

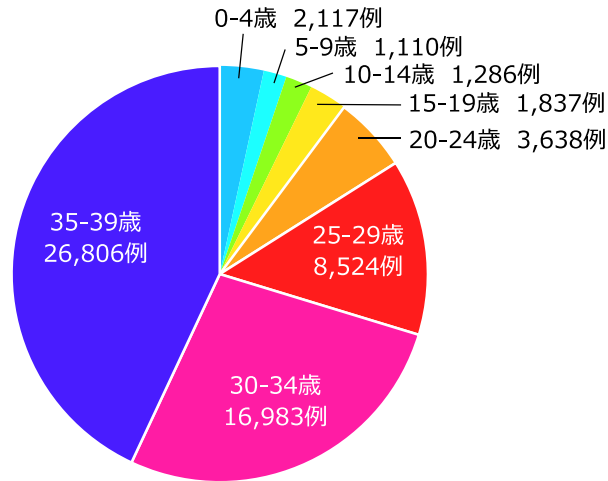
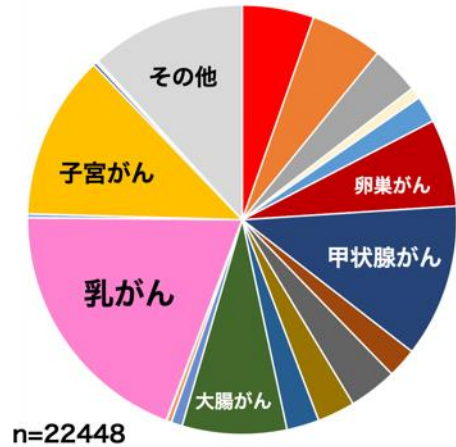
生殖細胞系列変異 (pathogenic germline variant) の取り扱い

AYA世代のがんの課題

がん診療連携拠点病院等
院内がん登録 2016-2017年小児AYA集計
発症時年齢別の割合
自施設初回治療開始例 (0歳~39歳) 62,301例

AYA世代がんの種類

2016 全国がん登録データより



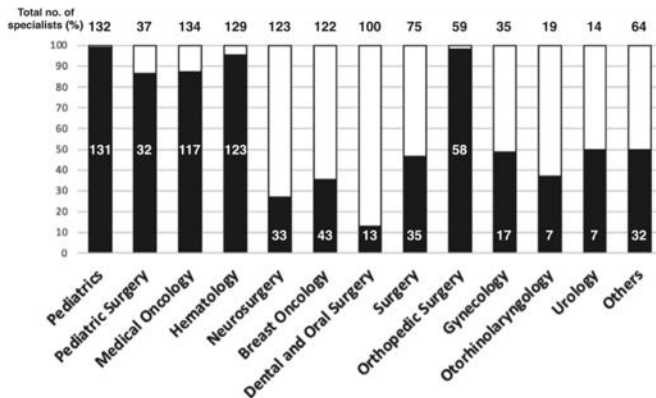
AYA世代がんの分類

- 1) 白血病やリンパ腫など**小児科、内科に共通**な疾患
- 2) 骨軟部腫瘍、脳腫瘍など**外科系診療科がメイン**である疾患
- 3) 胃がん、大腸がん、乳がん、卵巣がん、子宮がんなど**成人**に比較的多く認められるがん
- 4) **希少がん**で、発症部位や診断名が多岐にわたるもの
- 5) 小児がん経験者の**二次がん**として発症するAYAがん

Matsumoto K, et al. Pediatr Int (2022) 64, e15119

AYAという言葉の認知度は診療科によって異なる

がん専門医に対するアンケート調査より

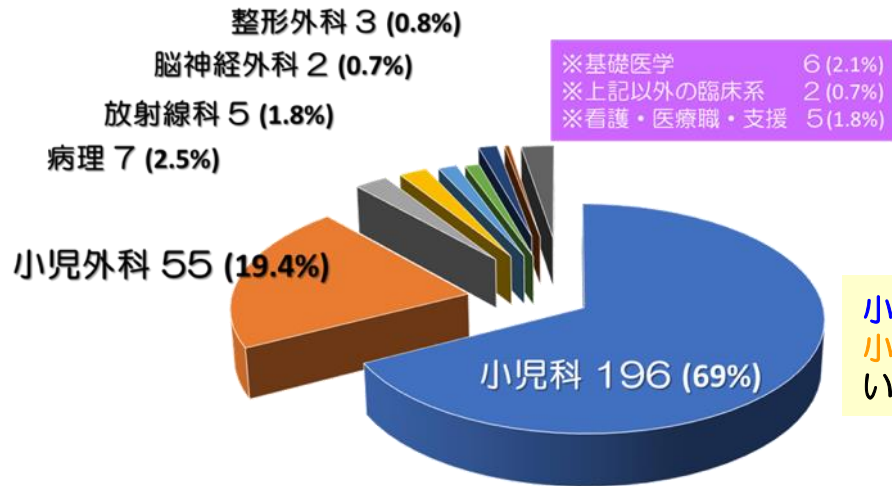


疾患、年齢に応じた成人診療科との連携が必要

AYA世代がんは、A世代 (15~19歳) とYA世代 (20~39歳) に分かれ、それぞれで疾患は異なり、課題も異なる。成人診療科の中でも、AYAがんの認知度は差があり、成人診療科との連携は、年齢と疾患によって分けて考える必要がある。一部の白血病などでの連携は必要であるが、大多数を占める成人診療科特有のがんに関しては連携はそれほど重要ではない可能性がある。長期フォローアップや小児でもみられる希少がんに関しては、小児でのノウハウを成人診療科と共有する必要があるものとする。

小児がん拠点病院・連携病院と陽子線治療施設

日本小児血液・がん学会の評議員2022



総数 284

2022年8月5日 事務局資料

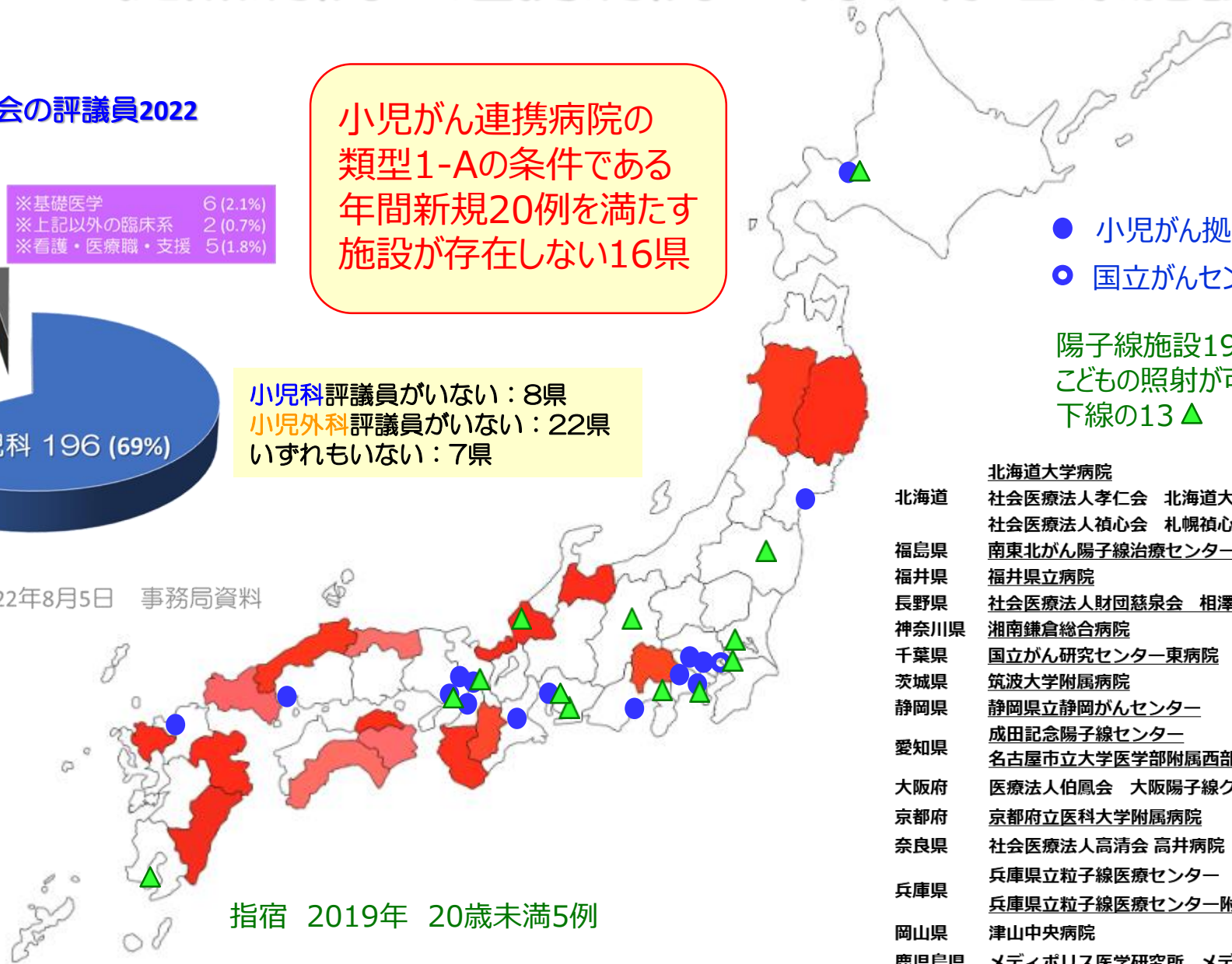
・小児がん精通した小児外科、脳神経外科、整形外科、眼科、放射線科と病理医も足りない。

・CLS*は全国で絶対数不足 35施設49名, R4年5月現在

*CLS: Child life specialist

小児がん連携病院の
類型1-Aの条件である
年間新規20例を満たす
施設が存在しない16県

小児科評議員がない：8県
小児外科評議員がない：22県
いずれもない：7県



- 小児がん拠点病院 7ブロックに15
- 国立がんセンター

陽子線施設19のうち
こどもの照射が可能な施設は
下線の13 ▲

- | | |
|------|---|
| 北海道 | 北海道大学病院
社会医療法人孝仁会 北海道大野記念病院
社会医療法人禎心会 札幌禎心会病院 |
| 福島県 | 南東北がん陽子線治療センター |
| 福井県 | 福井県立病院 |
| 長野県 | 社会医療法人財団慈泉会 相澤病院 |
| 神奈川県 | 湘南鎌倉総合病院 |
| 千葉県 | 国立がん研究センター東病院 |
| 茨城県 | 筑波大学附属病院 |
| 静岡県 | 静岡県立静岡がんセンター
成田記念陽子線センター |
| 愛知県 | 名古屋市立大学医学部附属西部医療センター |
| 大阪府 | 医療法人伯鳳会 大阪陽子線クリニック |
| 京都府 | 京都府立医科大学附属病院 |
| 奈良県 | 社会医療法人高清会 高井病院 |
| 兵庫県 | 兵庫県立粒子線医療センター
兵庫県立粒子線医療センター附属神戸陽子線センター |
| 岡山県 | 津山中央病院 |
| 鹿児島県 | メディポリス医学研究所 <u>メディポリス国際陽子線治療センター</u> |

指宿 2019年 20歳未満5例

現場が抱える現在の課題

1. 新規治療(**CAR-T療法など**)・造血細胞移植・放射線治療施設の偏在
2. 治療に繋ぐゲノム医療の実装：
固形と造血器（リキッドバイオプシー 分子標的療法）, 脳腫瘍など
ドラッグラグ：患者申し出療養の困難さ
3. 各拠点病院と医療圏内病院の連携：都市から地方まで
先進医療から緩和までの広域連携、成人診療科との連携
専門医療人の育成： 専門職/研修施設におけるサブスペシャリティ教育
関連多職種育成：CLS, **遺伝カウンセリング**, 心理士など
4. 小児がん拠点病院間および関連領域の拠点病院間との連携
5. 成人がんの共生や予防・健診に相当する対策
長期フォローアップ・トランジション(LCAS) → 全数登録とコホート, エコチルと連携など
遺伝性腫瘍・素因と二次がんなど晩期障害の関連性
5歳未満（がん死亡第一位）, AYAもAとYAに分けて考える
AYA世代の発症者とAYA世代へcarry overする者（次世代・**生殖医療**）
6. 研修施設認定とサブスペシャリティ 専門医機構
7. 学校教育支援と小児・AYA世代のがんについて社会への啓発

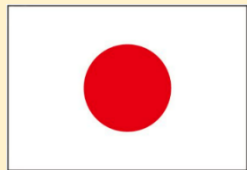
小児がん米国で承認を受けた医薬品の国内での承認状況

(2010-2022年:適応症ベースでの比較)

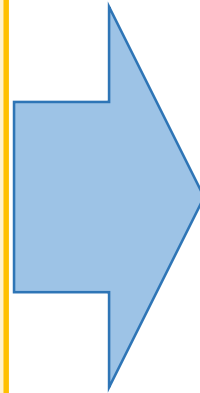
RACE法成立前 承認薬 (2010-2016)



4の小児がんに



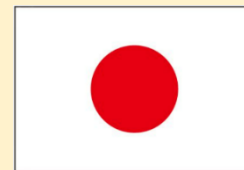
何年か遅れて
4つとも承認



RACE法成立年からの承認薬 (2017-2022.3月)



27



わずか6
(22%)

米国ではRACE法成立後、小児分野における分子標的薬の開発を促進する取組が進んでおり、分子標的薬の時代に入って、日米間のドラッグラグが拡大する懸念が指摘されている

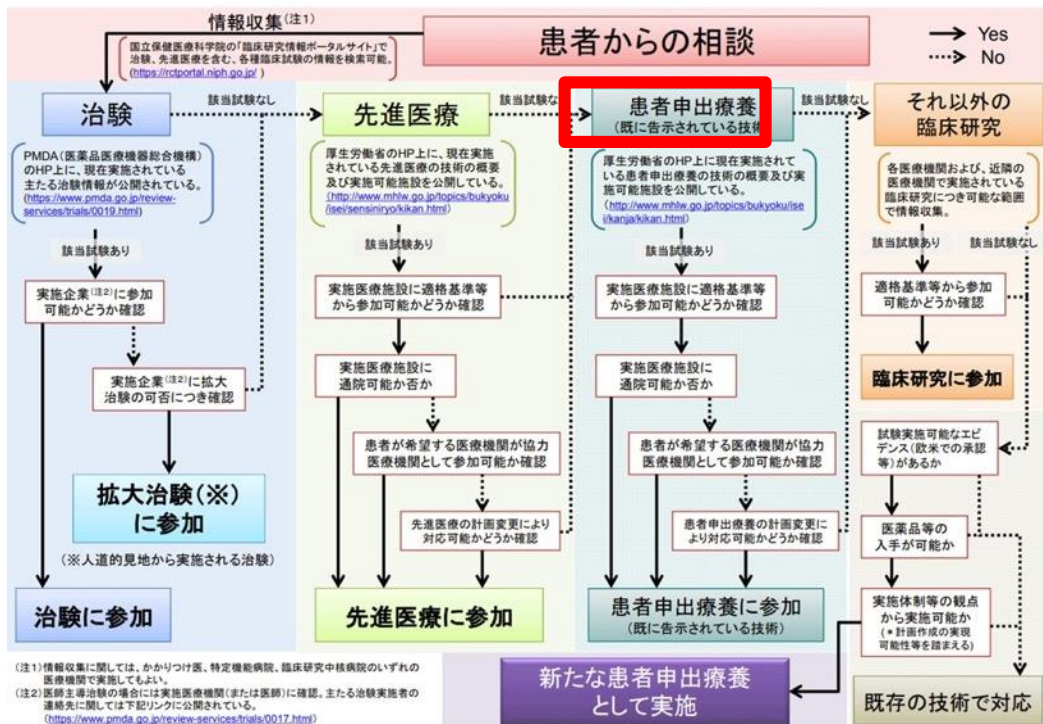
一方で、欧米企業のグローバル開発(国際共同試験)の機会の増加も期待できる可能性がある

RACE法 (Research to Accelerate Cure and Equity for Children Act):

成人で開発する薬の小児での開発を義務化する法律

ドラッグラグとその対策：患者申し出療養の課題

未承認・適応外の治療を行うための制度



<https://www.mhlw.go.jp/moushideryouyou/professional.html> 厚生労働省HP

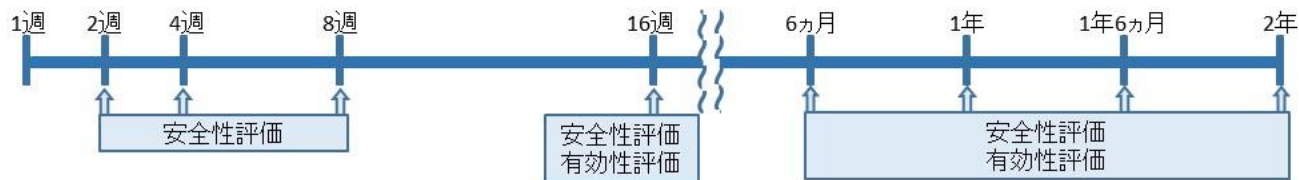
BRAF V600変異陽性進行性神経膠腫を有する小児に対する患者申出療養～立ち上げの実際と診療実績について～

◆ 対象と目的

- ・BRAFV600変異陽性の神経膠腫を有し、かつ実施すべき標準治療が存在しない15歳未満の小児患者
- ・ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性と安全性を評価

◆ 投与方法と評価スケジュール

- ・年齢及び体重に基づく用量で、ダブラフェニブ1日2回経口投与とトラメチニブ1日1回経口投与
- ・安全性評価は、投与開始後16週までは以下の時点、それ以降は6ヶ月、1年、1年6ヶ月、2年で実施。
- ・投与期間中は、投与開始後16週、6ヶ月、1年、1年6ヶ月、2年の時点で有効性評価を実施。



◆ 主要評価項目: 投与開始後16週までの最良総合効果

◆ 副次評価項目: 無増悪生存期間、有害事象

◆ 症例登録予定

- ・症例数見込み: 4症例、登録期間: 18ヵ月、追跡期間: 初回投与から少なくとも2年間

九州大学病院

がん化学療法で治療抵抗性の脳腫瘍（神経膠腫）の幼児

激しい嘔吐と意識障害

→ VCL-ALK新規融合遺伝子の同定

アレクチニブが奏効

再発難治の腭腫瘍（腭芽腫）の学童

化学療法と外科手術後に再発し転移

→ IQSEC1-RAF1新規融合遺伝子の同定

ダブラフェニブとトラメチニブの併用が奏効

長期経過後に悪性化した間葉系腫瘍の青年

10年以上経過して急激に増大

→ TPM3-NTRK1融合遺伝子の同定

ラトレクチニブとこれに続くエヌトレクチニブが奏効

- ・症例数と登録期間費用面などの制限
- ・全国から問い合わせ → 継続性

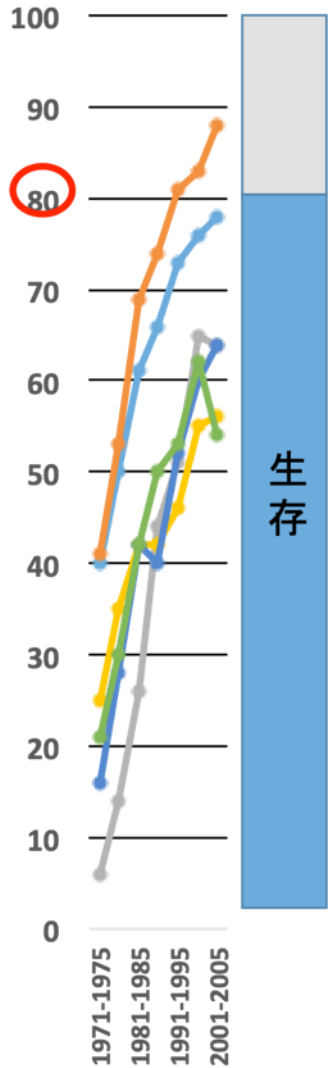
がんゲノム医療における第3期からの課題

- ✓ 第3期「がん対策推進基本計画（平成30年3月）」には、「ゲノム医療を必要とするがん患者が、全国どこにいても、がんゲノム医療を受けられる体制を段階的に構築する」と記載され、その後がん遺伝子パネル検査が保険適用となり、成人ではがんゲノム医療の実装が始まっている。
- ✓ 成人がんにおいても治療薬へのアクセスが課題となっているが、小児は一層の課題となっている。その理由としては、小児がんでは治療薬の候補が見つかったとしても、保険診療下で使用できる薬がほとんどない、参加可能な治験が少ない、小児用量が決まっていない薬剤が多く現行の患者申出療養制度の利用も困難、などがあげられ、ゲノム医療における「小児がんドラッグラグ」というべき状況にある。
- ✓ がん遺伝子パネル検査で治療候補薬が見つかった患者・家族などからの薬剤アクセス確保への要望が高まっている。

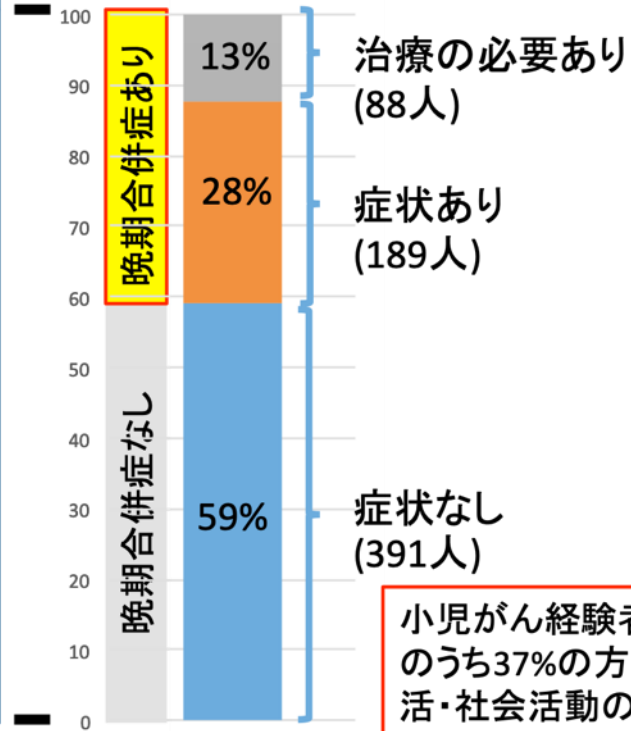
第4期での「小児がんドラッグラグ」の解消に向けて

- ✓ この「小児がんドラッグラグ」の解消に向けて、患者数の少ない小児がんでの治療薬開発を促進するためには、企業開発の増加をはかるとともに、医師主導等での開発も必要である。
- ✓ 短期的には、今現在、治療薬を必要とする小児がん患者に患者申出療養制度や臨床試験も含めた薬剤アクセスを確保することが必要であり、長期的には小児がんの治験を実施しやすくする環境整備によって、保険診療で使用できる医薬品を増やすことを目指す。
- ✓ 小児においてもがんゲノム医療が実装できれば、治癒できる小児がん患者が増えるのみならず、現在の課題の一つである晩期合併症の少ない治癒を可能とすることが期待される。
- ✓ 「小児がんドラッグラグ」の解消を目的として、学会、企業等からも協力を得られる形で小児がんに特化した早期相試験の実施基盤を構築・維持することが必要不可欠である。

小児がん長期フォローアップは喫緊の課題



40%の方に何らかの症状あり



症状はいくつありますか？

1種類	63%
2種類	23%
3種類	10%
4種類	3%
5種類	1%

37%

生活・社会活動の制限は？

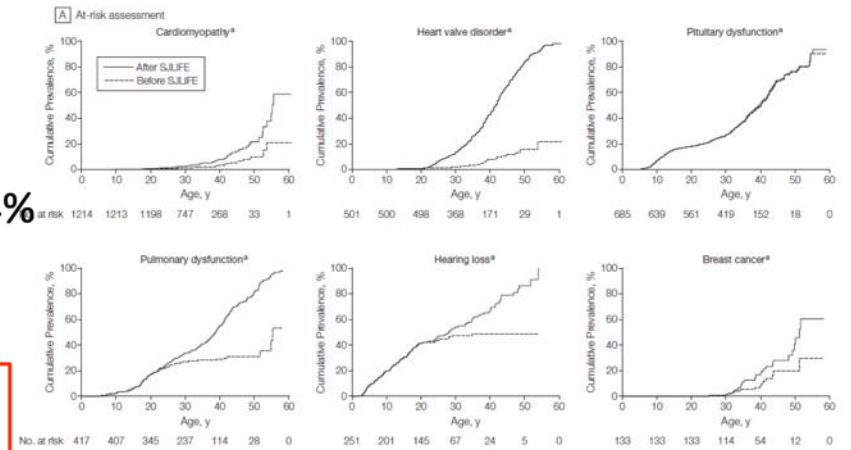
特になし	87%
要生活制限	9%
社会参加困難	4%
要生活制限 + 社会参加困難	1%

14%

小児がん経験者の40%に晩期合併症の症状があり、そのうち37%の方は複数の症状がある。また、14%は生活・社会活動の制限を経験している。これらの症状・障害・困難は減ることはなく、増え続ける。

5年以上生存している米国の小児がん経験者のうち、66%(5-19歳)から88%(40-49歳)に何らかの慢性的な問題があった。

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 2014 24(4); 653-63.



フォローアップを正しく行うことで潜在的な晩期合併症も明らかになる

JAMA. 2013;309(22):2371-2381

小児がん経験者668例に対する医師らを対象とした調査結果
(厚労科研・黒田班)：診断日から調査日まで平均13年

小児がん経験者のおよそ40%に晩期合併症があるとされるが、前向きフォローアップではないため、国内での正確なデータは不明である。さらに、システムティックなフォローアップによって、潜在的な晩期合併症が明らかになるとされ、早期に治療介入が必要となる場合もあるため、小児がん経験者の前向きフォローアップシステム開発が望まれる。

小児・AYA世代がんの長期フォローアップ体制整備

厚生労働省から小児血液・がん学会に委託された事業。長期フォローアップを担当する多職種協働チームの育成と支援を行うことで、日本における小児・AYA世代がんの長期フォローアップ体制の整備をおこなっている。

厚生労働省委託事業

小児・AYA世代のがんの
長期フォローアップ体制整備事業



Lifetime Care and Support for Child, Adolescent and Young Adult Cancer Survivors

一般社団法人 日本小児血液・がん学会
The Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology



LCASは、年3-4回開催する多職種による長期フォローアップ研修会である。2017年から2021年までに総計853名が参加した。

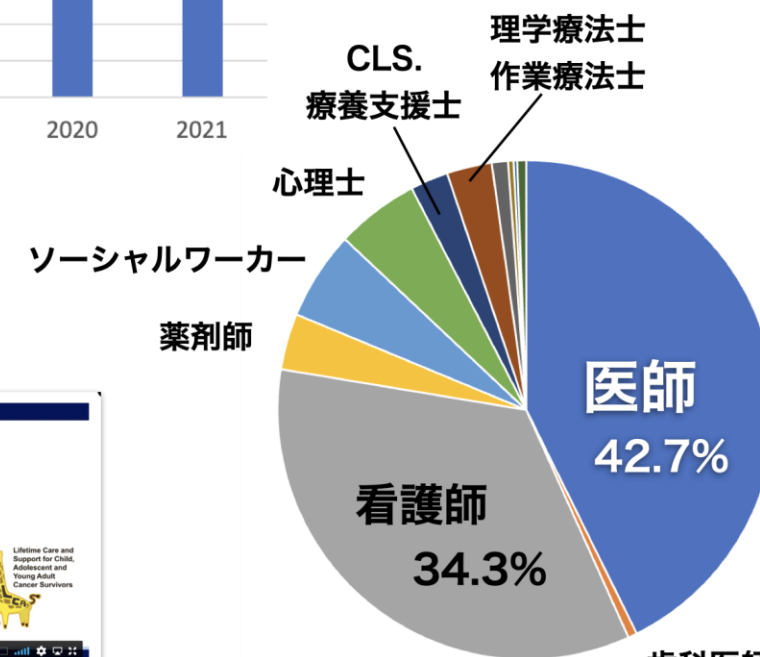
e-Learningの講義内容

No	講義内容
1	小児がん・AYA世代がんの長期フォローアップ総論
2	晩期合併症各論1 (治療別合併症/臓器別合併症)
3	晩期合併症各論2 (認知機能/心理/社会/家族の心理)
4	健康管理・がん検診
5	移行期支援
6	小児がん・AYA世代がん治療と男性の妊孕性、妊孕性温存
7	小児がん・AYA世代がん治療と女性の妊孕性、妊孕性温存



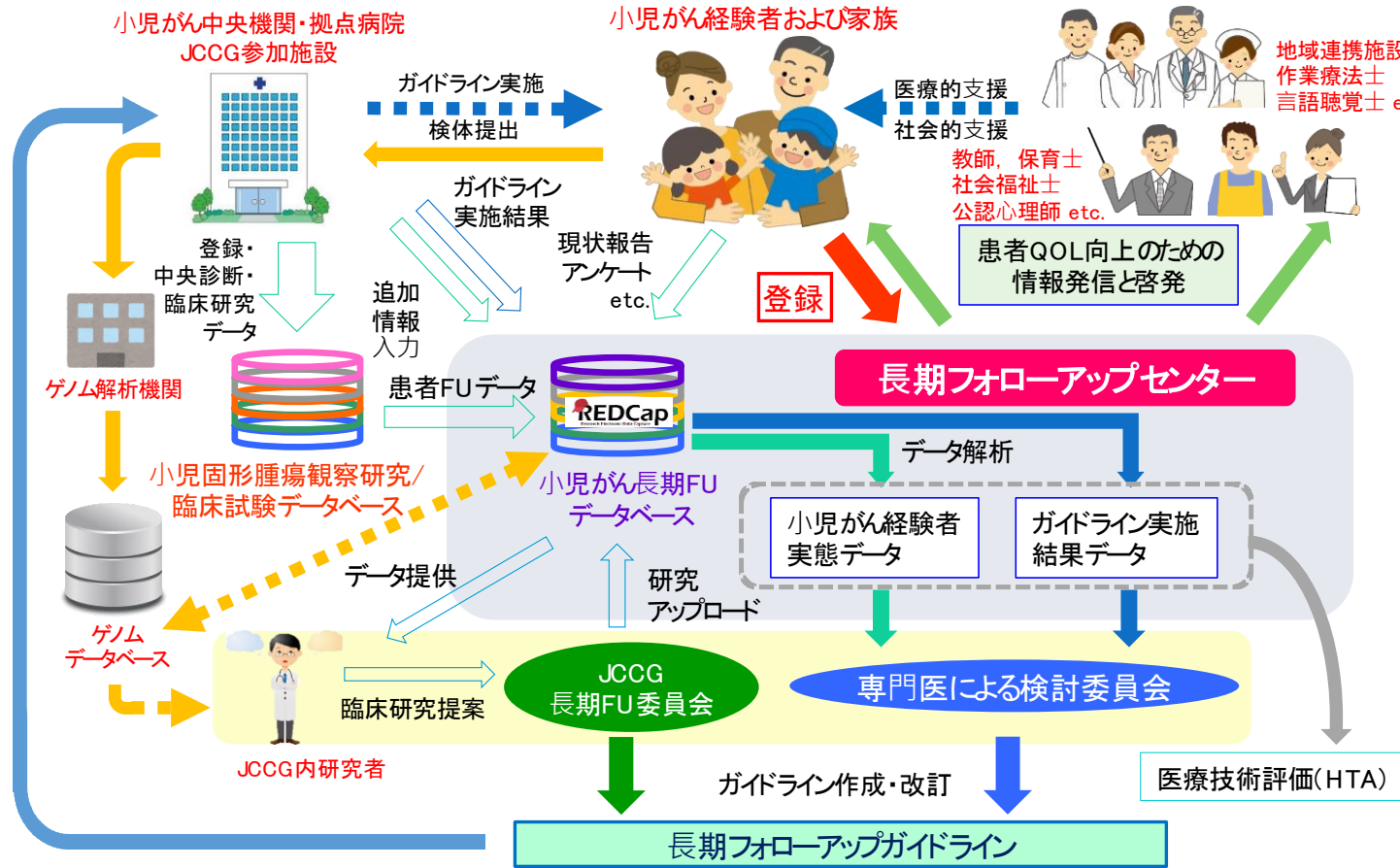
受講後の継続研修として、アドバンス研修を実施。具体的な実例を通して、多職種研修をおこなっている。

長期フォローアップと小児がんに関するe-learning教材を作成し、学会員および参加者に公開している。



853名の受講

全国規模で前向きの情報収集・発信を行う長期フォローアップセンターが必要



LTFU情報 X ゲノムデータ

↓

個別医療への還元・研究推進



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

欧米にある大規模なWEBベースと同等の小児がん経験者サポートシステムとして、長期フォローアップセンターを設立することが今後の課題となる。長期フォローアップセンターは、治療歴などを前向きに収集し、小児がん経験者に情報発信を行うデータセンターである。さらに、これらの長期フォローアップデータにゲノムデータを組み合わせることで、個別医療への還元・研究推進が可能となる。