

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上に関する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小寺 泰弘

令和2(2020)年 5月

## 目 次

I . 総括研究報告		
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上	-----	1
小寺泰弘		
II . 分担研究報告		
1. 十二指腸癌診療ガイドライン作成に関する研究	-----	10
庄 雅之、藤原俊義		
2. 臓器横断的ゲノム診療のガイドライン策定に関する研究		
DNA ミスマッチ修復機能欠損異常の検査法と免疫チェックポイント阻害薬、並びに		
NTRK 遺伝子異常の検査法と TRK 阻害薬の適応に関するガイドライン策定について	---	16
室 圭		
3. 後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に関する研究	-----	23
川井 章、岩田慎太郎（研究協力者） 加藤陽子（研究協力者）		
4. 軟部肉腫の生物学的動態に関する臨床病理学的研究	-----	26
小田義直		
5. 脳腫瘍診療ガイドラインの改定と新項目追加に関わる研究	-----	31
杉山一彦		
6. 泌尿器悪性腫瘍における希少癌及び希少組織型に対する診療		
ガイドライン作成に向けた基盤構築に関する研究	-----	34
西山博之		
7. 陰茎癌診療ガイドライン作成に関する研究-	-----	39
神波大己		
8. 希少軟部腫瘍の診療ガイドライン作成と国際・国内連携基盤の確立に関する研究	-----	42
西田佳弘		
9. 頭頸部希少癌の診療ガイドライン作成に向けた研究	-----	46
本間明宏		
10. GISTガイドライン改定に関する研究	-----	48
廣田誠一		
11. 小腸癌診療ガイドライン作成に向けた小腸腫瘍データベース構築、		
小腸腫瘍取り扱い規約作成に関する研究	-----	50
橋口陽二郎、田中信治（研究協力者）		
12. がんゲノム医療における分子標的治療薬の適応外使用の課題		
：小児の適応症に関する研究	-----	52
安藤雄一		
13. 希少がんガイドラインの作成のコツ	-----	55
杉山一彦		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	58

## 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上

研究代表者

小寺 泰弘 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授

## 研究要旨

希少癌の中からガイドラインが作成されておらず、かつ需要が高いと思われる癌種を様々な方法で検索し、それらの疾患の診療を担当している学会・研究会に働きかけて診療ガイドラインの作成を促し、作成委員会費用や人材を提供するのが本研究の主な目的である。作成は可能な限り Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに則って行うが、このようなガイドライン作成作業から得られる教訓を生かし、診療に関わる情報やエビデンスが極めて少ない希少癌におけるガイドライン作成の成功例を経験し、そこから希少癌のガイドライン作成の新たな手法を確立することが本研究の副次的な目的である。これまでの研究期間内で大きな進展のあった脳腫瘍領域、作成に向けて大きく踏み出せた DNA ミスマッチ修復機能欠損固形癌、さらには NTRK 癒合遺伝子陽性固形癌において成果物を得ることができた。さらに十二指腸癌、後腹膜肉腫、陰茎癌のガイドラインが 2020 年度内に完成の見通しとなっている。

## 研究分担者

室 圭（愛知県がんセンター・中央病院・部長）  
 藤原 俊義（岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授）  
 川井 章（国立がん研究センター・中央病院・医長）  
 小田 義直（九州大学・医学研究院・教授）  
 杉山 一彦（広島大学・医学部附属病院・教授）  
 西山 博之（筑波大学・医学医療系・教授）  
 神波 大己（熊本大学・大学院生命科学研究部・教授）  
 西田 佳弘（名古屋大学・大学院医学系研究科・教授）  
 安藤 雄一（名古屋大学・医学部附属病院・教授）  
 本間 明宏（北海道大学・大学院医学研究科・教授）  
 廣田 誠一（兵庫医科大学・医学部・教授）  
 橋口 陽二郎（帝京大学・医学部・教授）  
 庄 雅之（奈良県立医科大学・教授）

## 研究協力者

岩田 慎太郎（国立がん研究センター・中央病院・医員）  
 吉野 孝之（国立がん研究センター・東病院・消化管内科長）  
 三島 沙織（国立がん研究センター・東病院・医員）

## A．研究目的

## 研究の背景

希少癌とは疫学的には年間の罹患率が人口10万人当たり6例未満の癌というように数字に基づいて定義されている(Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511)が、より重要な概念として、数が少ないがゆえに診療・受療上、不利な状況にあると考えられる癌種を指すというものがある。希少癌は診療に必要な情報に乏しいために、診断された場合に患者側のみならず医療者側も戸惑うことが多く、その対応は医療政策上の課題の一つとなっている。希少であるがゆえに病態の解明、治療開発も推進しにくいため、治療方針の立案に必要なエビデンスも少ない。臨床の現場では希少癌と診断された段階で文献を検索し、その治療方針を探ることになり、疾患によっては症例報告レベルの論文の収集、解析が必要な場合もある。また、切除不能、再発の場合には薬物療法が必要となるが、多くの希少癌においては一次治療において、あるいは二次治療以降において保険収載されてい

る薬物が存在しない。さらに小児腫瘍においては、成人と同一疾患名であっても小児においてのみ保険収載されていない薬物が多数存在する。このような場合には、当該施設の倫理審査委員会等に適応外使用を申請して診療にあたる必要があり、特に地域医療の最後の砦を担う大学病院等においては日常的に申請が行われ、時に病院負担で治療が行われている状況がある。また、このような事情は倫理審査を行う側にとっても大きな負担となっている。

一方、看過できない事実は希少癌の定義を満たす癌がすべての癌の22%をしめる (Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511) と報告されていることである。すなわち、特定の希少癌に罹患する確率は低い、癌と診断された時にそれが希少癌である可能性は想像以上に高い。ゆえにできる限り多くの希少癌について、それが診断された時にどの医療機関でどのような治療を受ければいいのか、その概要が患者、医療者の双方にわかるようにするニーズがある。ただし、一般的な診療内容で対処可能な希少癌においては、集約化、すなわち医療機関の機能を限定することにつながる情報は、患者のために医療への円滑なアクセスを確保する見地からは適切ではない。すなわち、診療内容に特殊な技術や医療資源を必要としない場合（希少癌でありながら標準治療が確立されているGISTは好例である）には診療ガイドラインを作成し、同レベルの対応が可能な医療機関の幅を広げるべきであろう。また、病理診断に特化した問題点は日本病理学会のコンサルテーションシステムの活用という選択肢がある（依頼を受ける病理医に負担をおかけしているシステムである点には留意が必要である）。この辺りの事情を見極め、適切に選択された希少癌に関する診療ガイドラインを作成する需要が生じている。

#### 研究の目的

ガイドライン作成の需要が高い希少癌を取捨選択し、可能な限りMinds診療ガイドライン作成マニュアルの方針に沿ってガイドラインを作成することを本研究の主たる目的とし、そのために各学会に協力を要請し、ガイドライン作成に必要な費用を支弁した。さらに、その積み重ねによりエビデン

スが少ない領域でガイドラインを作成するノウハウを確立することを副次的な目的とした。また、その過程で希少癌全般に関わる様々な情報を収集し、少しでも希少癌診療について理解を深めるよう尽力することとした。

#### B．研究方法

これまでの経緯より、十二指腸癌、後腹膜肉腫、陰茎癌、脳腫瘍、ゲノム解析等で特定の分子生物学的特徴が示された固形癌（希少癌フラクション）のガイドライン作成を、作成主体となる各学会と調整しながら支援した。具体的には、各学会の理事長やガイドライン委員長と討議し、要請があればガイドライン作成に必要な人材（腫瘍内科医、放射線治療医、病理医など）を日本癌治療学会から推薦することと、文献検索や、委員会開催に必要な交通費、会議室などの諸費用を提供することで作成に協力することを本研究班の重要な使命とした。

日本肝胆膵外科学会から推薦を受け十二指腸癌診療ガイドラインの作成委員長となった庄雅之教授、丹生健一教授に代わって日本頭頸部癌学会の診療ガイドライン委員長に就任した本間明宏教授が新たに研究分担者に加わった。

#### C．研究結果

ここでは、各希少癌におけるガイドライン作成状況を中心に結果を報告する。

##### 1．十二指腸癌診療ガイドライン

本ガイドライン作成までの経緯と作成員の選出、初期段階の討議内容等については2018年度の報告書に記載した。その後令和元年9月22日に第5回のガイドライン作成委員会が開催され、絞り込まれたClinical Questionが披露され、システムティックレビューとvotingの方法などが検討された。その後分野別にステートメントが作成され、2020年2月23日の全体会議ですべてのClinical Questionにおける推奨度を決めるvotingが行われたが、一部で最終結論に至らず、追加の会議が予定されている。ガイドラインは2020年度内に完成予定である。

このガイドラインの作成委員会においては日本胃癌学会（胃癌）、日本肝胆膵外科学会（膵癌）のこれまでのガイドライン作成委員会と比較すると比

較的若手の委員が活躍しており、Minds 診療ガイドライン作成マニュアルについての理解が 2019 年 7 月 3 日に日本医療機能評価機構で開催されたオンデマンドセミナーなどを通じて進んでおり、討議内容のレベルが向上していることが実感された。ガイドライン作成の付随研究として、肝胆膵外科学会認定修練施設を対象に外科治療症例に関するアンケート調査を行い、そこで得られた後方視的なデータに基づいて現時点で推奨される切除範囲、郭清範囲等についてのデータを収集することとした。この調査が 2019 年後半～2020 年にかけて行われ、そのデータを解析した内容はガイドラインの改定時に使用されることとなった。これに加えて、今後のガイドライン作成に有意義と思われる前向き研究を、NCD データベースを用いて実施する計画が立てられ、2019 年度に日本胃癌学会が公募した NCD 研究に応募し、採択された。これについては 2019 年度後半に研究協力者を募集し、NCD データベースに必要な項目を追加したものに前向きの症例登録を行う予定としていたが、NCD との協議の中で一部の内容が介入研究に相当して NCD がそのデータベースに不向きであることが指摘され、All Japan での症例集積を目指した後方指摘研究にすることが提案された。この提案に沿ったデータベースの改築が行われたが、先に行われた肝胆膵外科学会認定修練施設 A を対象とした後方視的研究とデータが重複することについての懸念がガイドライン委員会内で指摘され、再度検討の上、改築されたデータベースをそのまま利用して前向きの観察研究に変更する方向で 2020 年 3 月 18 日にウェブ会議が行われた。この研究では肝胆膵外科学会認定修練施設 A とそれ以外の施設における術後合併症などを含む短期成績の比較も可能であり、同じくガイドライン改定の際に有用なデータになると考えている。

## 2. ゲノム解析等によって同定される希少な固形癌フラクションにおける診療ガイドライン

固形癌における希少癌フラクションとしての DNA ミスマッチ修復機能欠損症例 (dMMR 固形癌) については、室圭研究分担者と吉野孝之国立がん研究センター東病院消化内科長を中心にガイドライン作成が提案された。2019 年に「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言」が公開されたが、その概要は三島沙織研

究協力者によって 2019 年 10 月に日本癌治療学会学術集会で公表され (学会発表 1)、英語版は 2020 年に Open access で公表された (論文発表 1)。このプロジェクトは 2019 年に入って NTRK 癒合遺伝子陽性固形癌に言及することとなり、その際には小児腫瘍領域を内包することになり、檜山英三広島大学小児外科教授を中心に日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会より小児腫瘍の専門医を委員に加えた。これについてもガイドライン作成委員会を経てスピード感をもって Clinical Question と解答としての Statement が作成され、2019 年 8 月 3 日のプロジェクト会議で推奨を決定する voting が行われ、パブリックコメントを経て「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第 2 版」として 2019 年 10 月に金原出版より出版された。なお、第 1 版に相当するのは先述の「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言」である。ガイドライン第 2 版の英語版は 2020 年に Open access で公表された (論文発表 2)。これらの内容の一部は 2019 年 10 月 25 日に日本癌治療学会で行われた ASCO/ESMO/ JSCO/JSMO/JCA Joint Symposium「臓器横断的適応症のある進行固形がんに対する診断・治療戦略 各国の専門家からの臨床提言」において討議され、さらに日本癌治療学会後に ASCO, ESMO の代表者を交えた会議が開催され、基本的にこれらの学会とも共通の国際的なガイドラインとするための新たな voting が実施された。その成果物は 2020 年 3 月に Ann Oncol に掲載が決まった (論文発表 3)。

## 3. 後腹膜肉腫診療ガイドライン

2018 年 5 月 10 日の班会議で西山博之研究分担者も交え、診療科横断的な希少癌として後腹膜由来の軟部腫瘍のガイドラインを作成することが提案され、2018 年 10 月 19 日にガイドライン統括委員会が開催され、領域横断的なガイドライン作成委員会を策定し、国際医学情報センターの支援を受けながら作成を進めることとなった。ここでの協議事項を基に各学会 (日本整形外科学会、日本癌治療学会、日本泌尿器科学会、日本臨床腫瘍学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本婦人科腫瘍学会、日本サルコーマ治療研究学会) に働きかけ、作成委員会、Systematic Review Team を編成した。また、目標とする期日までに作成するた

めのスケジュール管理について国際医学情報センターの支援を受けることとなり、契約に基づいてその費用を本研究費から支弁した。

2019年3月4日に第1回作成委員会が行われ、疾患トピックの基本的特徴と診療アルゴリズムが示された。2019年11月4日に第2回作成委員会が開催されSCOPEが完成した。この後システムティックレビューが行われステートメントが完成する予定であり、2020年度中にはガイドライン作成が終了する予定となっている。なお、ガイドライン作成の参考資料とすべく、研究代表者の施設における後腹膜肉腫の診療科横断的解析を行った（論文発表4）。

#### 4. 脳腫瘍診療ガイドライン

日本脳腫瘍学会と日本脳神経外科学会が作成する脳腫瘍診療ガイドラインについては、脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の杉山一彦委員長と2017年6月に面会・討議して以来、緊密な協力関係を築くことができている。本研究の一部として作成された小児上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)の診療ガイドラインは日本脳腫瘍学会のホームページにて公開されており、エビデンスが不足する中多くの困難を乗り越えてMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠したガイドライン作成を行ったひとつの模範例である。本班研究の目的の一つである希少癌のガイドライン作成方法の確立においてモデルケースとなっており、その詳細は今年度の分担研究報告書に掲載される。

成人膠芽腫、中神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍のガイドラインが改定され、これらは2019年5月に脳腫瘍診療ガイドライン第2版として刊行され、本研究を代表する成果物となった。現在日本脳腫瘍学会のホームページにも公開されている。さらに2019年9月14・15日および10月12日にガイドライン作成委員会が開催され、髄芽腫、視路・視床下部神経膠腫、成人グレード2神経膠腫、成人グレード3神経膠腫について検討が進められた。また、びまん性浸潤性橋神経膠腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍のガイドラインの原案が完成した。その後も2020年1月11日、2月5日と活発に作成委員会が重ねられ、前述の項目については最終版が2020年上半期に完成予定である。このように脳腫瘍領域においてはガイドライン

作成に関わる委員会が本研究班の研究費を使用して熱心で開催され、ガイドライン作成作業は順調に進んでいる。

#### 5. 泌尿器科領域における希少癌の診療ガイドライン

泌尿器科領域では比較的希少な癌が多いが、日本泌尿器科学会は従来よりガイドライン作成に力を入れており、いくつかのガイドラインが完成している。しかし、陰茎癌、副腎癌、尿膜管癌など未整備な癌もあり、これらの癌種においてはガイドライン作成の基盤となるデータも不足している。また、ガイドラインが整備されている癌腫においても稀な組織型を呈することがあり、そうした特殊型に対してClinical Questionを設定し、何らかの推奨を行う必要性は西山博之研究分担者らにも指摘されている。その結果の研究成果として、今年度は尿膜管癌と尿道上皮癌亜型について研究を進め、特に後者は年間に500例程度の症例が診断されている実情が判明した。副腎癌についてはその後の調査で日本内分泌外科学会と共同で診療ガイドライン作成が進められており、既に完成間近であることが確認されたので、本研究の対象外とした。

陰茎癌についてはガイドライン作成委員長である神波大己研究分担者のもと、2019年4月13日と10月24日に作成委員会全体会議が開催され、2020年4月に第3回の会議が予定され、ここまでで文献検索が終了予定である。

#### 6. 整形外科領域での希少癌ガイドライン作成

四肢の軟部肉腫については既に診療ガイドラインが存在するが、レックリングハウゼン病(神経線維腫症1型、以下NF1)患者の生命予後を最も低下させる悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)については他の軟部肉腫と異なる性格を有し、別項目としてガイドラインが必要となる。診療に際し、先行する叢状神経線維腫の悪性転化するタイミングの判断が重要となる。したがって病理診断科の参加が極めて重要であり、また外科治療は整形外科、皮膚科、形成外科で実施され、内科治療は腫瘍内科、NF1が遺伝病であることから遺伝カウンセラーの参加も必要となる。研究分担者の西田は日本レックリングハウゼン病学会の理事であり、同理事会でMPNST診療ガイド

ライン策定について了承を得た。現在各科、遺伝カウンセラーのガイドライン委員メンバーを選定している。

## 7. 日本頭頸部外科学会との連携

日本頭頸部外科学会においては、既に頭頸部癌診療ガイドラインが存在し、2017年に小寺研究代表者がその改定版の査読を依頼され実施したところ、そこには既に多くの希少癌が含まれていた。それでも粘膜悪性黒色腫、聴器癌、頸動脈小体腫瘍、唾液腺導管癌、嗅神経芽細胞腫、腺様嚢胞癌など多くの希少癌が未掲載である。頭頸部外科学会は頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業を整備し、ビッグデータを活用してエビデンスを創出する体制を構築し、ガイドライン作成の準備を開始した。

日本頭頸部癌学会の診療ガイドライン委員長が丹生健一教授から本間明宏教授に変更となったことから、2019年度には本間教授に研究分担者に加わっていただいた。同時にガイドライン委員がかなり若返ったので、2019年7月3日に日本医療機能評価機構で開催されたオンデマンドセミナー)、さらには2019年9月にこの委員会メンバーのために行われたMindsガイドライン作成マニュアルに関する小セミナーなどで研修の機会を設けられた。その後ガイドライン作成の動きが活発化しているが、2020年に入り新型コロナウイルスの感染拡大もあり、様々な議論は主にメール審議で進められている。

## 8. GIST診療ガイドラインの改定

GIST診療ガイドラインについては2008年に日本癌治療学会・日本胃癌学会の共同作業として作成されている。今回はその全面改訂にあたり、廣田誠一作成委員長に研究分担者に加わっていただき、Mindsガイドライン作成マニュアルに準拠した改定をお願いした。このためにシステムティックレビューチームを新たに立ち上げ、文献収集は日本医学図書館協会に委託した。若手主体となるシステムティックレビューチームがMindsガイドライン作成マニュアルにおける手法に不慣れであることもあり、システムティックレビューの方法についてMindsから講演者を招聘して行った講演会への参加の機会を提供した。改定作業は2020年3月の時点で継続中である。

## 9. そのほかの消化器癌領域での希少癌ガイドライ

## ン作成

大腸癌研究会では橋口陽二郎研究分担者を中心に将来的に小腸癌を含む小腸腫瘍のガイドラインの作成を視野に入れ、まずは小腸腫瘍取扱い規約の作成を開始した。その過程で診療科横断的なプロジェクト研究委員会が立ち上げられ、国内の施設で十二指腸癌を除外した2008～2017の小腸腫瘍症例を対象とするアンケート調査が実施された。このうち原発性小腸癌は227例が集積されており、73%が外科的切除、9%が内視鏡的切除、41%が薬物療法を受けていた。臨床試験はほとんど行われておらずエビデンスレベルは低いながら、このデータと文献検索に基づいてガイドラインを作成する意義があるとの結論に至っている。

## **D. 考察**

### 希少癌作成に関わる問題点

本研究を実施したことで、希少癌のガイドライン作成に際しどのような組織を主体として作成を進めるかについては様々な判断があり、一筋縄ではいかない場合もあることを学んだ。当初の構想は、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会のガイドライン作成委員会を通じて、両学会の人材の力を結集して希少癌ガイドラインの作成にあたるというものであった。このため研究代表者は研究費獲得の前年、日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員長に就任した際にその時点での日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員長(室圭研究分担者)、日本癌治療学会ガイドライン統括・連絡委員長(藤原俊義研究分担者)、国立がん研究センター希少がんセンター長(川井章研究分担者)、公益財団法人日本医療機能評価機構EBM医療情報部(Minds)部長(吉田雅博氏)をはじめ、各臓器の癌診療に造詣の深い会員を委員会に加え、本研究に備えた。しかし、日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会で討議を深めるにつれ、診療科によっては日常的に診療する腫瘍の多くが希少癌に相当する場合もあり、そのような診療科が担当するガイドラインにおいてはそもそも含まれている疾患すべてが発生頻度としては希少癌の定義を満たしていること、あるいは項目のひとつとして希少癌が扱われていることもしばしばであることが分かってきた。逆に言えば、希少癌の「診療・受療

上、不利な状況にあると考えられる癌種」という概念的な定義は、「診療ガイドラインが作成されていない癌種」に置き換えることも可能かもしれない。そして、こうした臓器別診療ガイドラインは各臓器、あるいは領域を代表する学会によって作成されていることから、今後新たな希少癌についてガイドライン作成を企図する場合にも、必ずしも日本癌治療学会、あるいは日本臨床腫瘍学会といった臓器・領域横断的な学会が主導して作成できるものではないことが判明した。唯一の例外と言えるのが、日本癌治療学会と日本胃癌学会が合同で作成しているgastrointestinal stromal tumor (GIST)の診療ガイドラインであるが、これは胃に圧倒的に多いとはいえ、主に消化管で臓器横断的に発生する腫瘍である。このような事情から、当初考えていた研究組織や研究方法では不十分であり、対象疾患を様々な方法であぶりだすだけでなく、臓器別各学会に積極的に働きかけて新規のガイドライン作成、あるいは既存のガイドラインに掲載されることが望ましい疾患の特定のために議論を重ねる必要があることが研究初年度（2017年度）に判明していた。以後、本年度（2018年度）に入ってからいくつかの学会と相談を継続した結果、新規ガイドライン作成を開始することが出来た。

臓器横断型学会と各臓器に特化した学会がともに同一のガイドライン作成に関わる際には各々の学会の役割を明確化する必要があり、これは必ずしも容易ではないことも確認された。泌尿器科学会との連携において、比較的早期に陰茎癌診療ガイドライン作成という方向性が決まったにもかかわらず作業開始が遅れた背景に、ガイドライン作成に際して日本癌治療学会がどのように関わるかについてのコミュニケーション内容が不明瞭であった点があり、これが2017年度の本研究の活動における研究代表者としての反省点となっている。日本癌治療学会が主体的に希少癌のガイドライン作成に関わるという研究開始前のコンセプトと、その後到達した臓器別各学会を主体として作成するのが現実的という修正案とのずれが会議の中で十分に解消されないままであったことから、日本泌尿器科学会としてスタートを切りかねていたという事情がわかり、従来からガイドライン作成に習熟している日本泌

尿器科学会に2018年度に入ってから全面的に委任するかたちで話がまとまったが、委員の選考や理事会での承認などに予想以上に時間がかかり、作成開始は2019年度にずれ込んだ。すべての担当者が所属医療機関において本来の業務を抱える中で、希少癌のガイドライン作成はプラスアルファとしての貢献を強いる作業であり、曖昧な点を残すと作業を開始するという第一のハードルを越える前にあつという間に無為な時間が経過することを学んだ。幸い、現在ではこのガイドラインについてのキックオフを修了し、作成が開始されている。

学会間のコラボレーションも重要であった。小腸腫瘍は大腸外科医が手術することが多く、小腸腫瘍のガイドラインを作成するのは大腸癌と同様に大腸癌研究会と考えられていた。しかし、その一部に分類される十二指腸癌の治療の主体は解剖学的な事情から多岐に渡っていた。専門病院においては占拠部位が十二指腸球部である場合には胃外科医が関わることも多いが、下行部、水平部においては膵頭十二指腸切除術が行われることになり肝胆膵外科医が担当することが多い。一方、診断においては近年上部内視鏡における観察範囲が十二指腸に及び、比較的早期の症例が内視鏡医によって診断される機会が増えている。そこで診断・内視鏡治療から薬物療法までを網羅するために日本胃癌学会と日本肝胆膵外科学会の合同プロジェクトにする必要があり、日本胃癌学会から主に内視鏡医、腫瘍内科医、日本肝胆膵外科学会から外科医の委員を推薦いただき、作成委員会を組織した。昨今診断される機会が増えているうえに、早期癌や腺腫を対象とした腹腔鏡内視鏡合同手術(LECS)の保険収載を目指していた時期と重なったため内視鏡医の関心も深く、また、ちょうど小腸癌の薬物療法について関心がもたれ始めていた時期に重なり腫瘍内科医からも注目されるガイドラインとなった。こうした事情からガイドライン作成委員の意識は高く、強い熱意をもって課題に取り組みながらvotingに至ったことが特筆される。また、胃癌や膵癌のガイドライン作成委員より若い世代の委員が多く、Mindsガイドライン作成マニュアルについての学習の要望もあり、作委員会における討議の機会に加えて、講演会等を通じてガイドライン作成に習熟した若手医師を多く育



成できたと実感している。

一方、ゲノム情報等をもとに臓器横断的な治療を提案できる分野においては臓器横断的学会の力がいかに発揮された。「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言」については、当初は日本癌治療学会を中心に編纂されていたが、日本臨床腫瘍学会からも多くの作成委員に協力いただいております、その改訂版として「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」の作成を開始する際は日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会の共同のプロジェクトとして進めることとなった。また、改定に際してNTRK融合遺伝子陽性固形癌を新たに対象に加えたことから、日本癌治療学会の檜山英三理事(広島大学小児外科教授)を中心に小児も含んだ内容とすることとなった。保険適応の確立した治療法が極めて乏しい希少癌が多い小児固形癌領域についても、今後は治療法の開発が進めやすくなるものと期待したい。この分野では、「これまで手つかずであった希少癌において各学会に提案してガイドライン作成する」という本研究班の流れとは別に、急激に進むゲノム医療と歩調を合わせるべくスピーディーな展開が必要とされており、それに応じたスケジュールでガイドライン作成が進んでいる。

#### 希少癌ガイドラインを作成するmotivationについて

研究期間を通じてもっとも活動性が高かったのは脳腫瘍診療ガイドラインの作成委員会であった。この点については日常的に診療する癌種の大部分が希少癌であるという診療科特有の事情が高い意識につながっているとの考察がなされている。十二指腸癌診療ガイドラインにおいてもガイドライン作成の提案から約3か月で第1回の作成委員会が開催されるという異例のスピード感を体験した。その背景には、上部内視鏡が主に胃癌のスクリーニングに用いられるようになったのを契機に十二指腸癌の早期診断例が増加しており、これに伴い特に内視鏡治療の分野で新しい手技が生み出され、倫理審査のうえで臨床研究として実施されている現状があった。これらの手技や適応について国内でコンセンサスを得てガイドラインを作成

することの重要性が強く認識されていたタイミングでもあり、熱意をもってこの事業に取り組む作成委員の積極的な関与に恵まれ、ガイドライン作成は順調に進んでいる。希少癌とは言え、ひとたびニーズが共有されればガイドライン作成は強力に進められるものであることが実感された。

また、十二指腸癌においては日本肝胆膵外科学会の高度技能医修練施設Aを対象とした後方視的調査と、National Clinical Database (NCD) を利用した参加施設全てを対象とした調査が企画され、手術手技の安全性や至適なリンパ節郭清範囲を含む検討がなされることになった。こうした研究を契機に研究者間の交流が深まり、希少癌に関する情報が増えることが期待される。

#### 希少なvariant subtypeに関わるガイドライン

「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」といったゲノム解析等に基づく希少癌フラクションにおけるガイドラインの作成が進んだ。

一方、このような分子遺伝学的情報に基づく希少フラクションとは別に、組織型や発生母地を通常と異にするvariant-subtypesといわれる希少フラクション(胃内分泌細胞癌、食道癌肉腫、膀胱扁平上皮癌など)が存在することは病理学的な記述が充実した各癌種の取扱い規約などでは以前から知られている。こうした癌の生物学的特性や薬物療法に対する反応などは通常型の癌(胃腺癌、食道扁平上皮癌、膀胱尿路上皮癌など)とは異なることが多いが、既存のガイドラインでは十分な記載がなされていないことが2018年5月の班会議で指摘されている。こうしたvariant subtypeについてひとつずつでもCQと解説を作成して既存のガイドラインに加えることができれば、それも本研究の成果として意義があると考えられたが、2019年度には既に開始されているガイドラインの作成作業で手一杯となり、この見地からの進捗が得られなかった。

#### 希少癌ガイドライン作成のコツについて

本研究を通じて、以下のようにまとめておくこととする。

システマティックレビューに際して、領域毎に採用する文献の選定基準を取り決め（例：10 例未満の症例集積は除外、症例報告は除外する等）吟味を行うとよい。また、システマティックレビューにはプロである図書館司書や業者の支援を受けることが望ましい。システマティックレビューを円滑に行うには PICCO(patient, intervention, comparisons, outcome)における outcome をできるだけ少なくすることも考慮に値する。また、Outcome 毎に評価シートを作成しなければならないので、評価シート作成の過程で必要かどうか迷うようであればさらに減らしてもよい。希少がんでのエビデンス総体作成には多くの場合定性的評価シートを用いることとなる。このシートにはバイアスリスク、非一貫性、不正確、非直接性、出版バイアス、など聞き慣れない項目が多いが、Minds のガイドライン作成マニュアルやその関連の講習会に参加し、理解することが重要である。一方、作成委員全員がエビデンス総体を理解するには定性的評価シートのみでは困難であり、古典的な構造化抄録も作成して委員全体に情報を共有することが推奨される。

推奨度決定に際して、エビデンスが乏しい CQ に関しては「明確な推奨が出来ない」、もしくは今後のエビデンス構築が必要な項目いわゆる「Future research question」とする方法もあるが、希少癌領域では将来的にも明確なエビデンスが出ないことも予想されるため、エビデンスレベルが低くとも現段階で判明している内容に基づいて推奨すべき診療内容を示す意義があると考え。特に薬物療法においては保険適用となっていないケースもあり慎重な記載が要求されるが、それでも実地臨床の場で「治療法が存在しない」という説明で完結とならない以上、得られるエビデンスの範囲内で現時点の best practice と考えられる治療法を抽出する意義はある。

エビデンスの補完にはがん登録や NCD などのビッグデータの応用も有用である。現在までに得られている知見を統合した総論の記述を中心とし、高いレベルの存在する領域のみ総論とは別個に CQ を設定し、推奨文、推奨レベルを決定するという編集方針となることもありうる。

## E. 結論

希少癌診療ガイドラインの作成には臓器別のガイドライン作成に関わっている関係各学会の主体的

な関与が不可欠である。疾患によっては複数の学会の関与を要し、調整が必要である。ガイドライン作成のプロセスにおいて多施設共同の研究を含む付随的な研究が行われる可能性が生じ、エビデンスの増加が期待できる。

研究期間内に「脳腫瘍診療ガイドライン2019年版」、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」を出版できたが、他に十二指腸癌診療ガイドライン、後腹膜肉腫診断ガイドライン、陰茎癌診療ガイドラインが新規ガイドラインとして完成間近である。こうしたガイドライン作成の過程で活発な人材交流が行われ、人材育成がなされたのも本研究の成果と考えている。最後になるが、ガイドライン作成にはやはり資金が必要である。熱意のみでは長期的展望に立ったガイドライン作成は困難である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

研究代表者：小寺 泰弘

### 1. 論文発表

1. Mishima S, Muro K (著者 16 名中 9 番目), Nishiyama H(著者 16 名中 11 番目), Kodera Y(著者 16 名中 15 番目) et al. Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. Int J Clin Oncol 2020; 25:217-239.
2. Naito Y, Nishiyama H(著者 26 名中 12 番目), Kodera Y(著者 16 名中 24 番目), et al. Japan society of clinical oncology/Japanese society of medical oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and periatric patients with neurotropic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors, cooperated by the Japanese society of pediatric hematology/oncology. Int J Clin Oncol 2020; 25:403-417.
3. Yoshino T, Pentheroudakis G, Kodera Y(著者 19 人、15 番目) et al. JSCO/ESMO/ASCO/JSMO/TOS:

International expert consensus recommendations for tumor-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. Ann Oncol 2020 Apr 6 [Epub ahead of print].

4. Sassa N, Yokoyama Y, **Kodera Y** (著者 9 名中 8 番目), et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of retroperitoneal tumors: a comprehensive data collection from multiple departments. Int J Clin Oncol 2020 Jan 16 [Epub ahead of print].
5. Japanese Gastric Cancer Association (corresponding author: **Y. Kodera**). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5<sup>th</sup> edition). Gastric Cancer 2020 Feb 4 [Epub ahead of print].
6. Mizuno K, Ito T, **Kodera Y** (著者23名中16番目), et al. Real world data of injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies. J Gastroenterol 2020 Mar 2 [Epub ahead of print].
7. Okada N, Iwama S, **Kodera Y** (著者33名中24番目), et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by

anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study. Br J Cancer 2020 122(6):771-777.

## 2. 学会発表

1. 三嶋沙織、谷口浩也、**小寺泰弘**、吉野孝之. Current clinical practice pattern in routine deficient DNA mismatch repair tests to identify patients who are appropriate for immunotherapy: Internet questionnaire across Japanese Oncology Societies. 第57回日本癌治療学会学術集会 International Oral Session. 2019年 福岡

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上  
（分担研究報告書）

十二指腸癌診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者

庄 雅之 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 教授  
藤原俊義 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 教授

研究要旨

消化器悪性腫瘍における代表的な希少癌である十二指腸癌は、臨床病理学的に小腸癌の一部と考えられるが、十分な科学的根拠を元に確立された治療ガイドラインが存在しない。そのため、各医師の経験に基づいて胃癌や大腸癌に準じた治療が行われてきた。しかしながら、消化管内視鏡検査技術や画像検査など診断モダリティの進歩により、今後更に診断される機会が増加していくことが予想される。適切な医療を提供するうえで医療者・患者双方からのニーズが高い疾患であると考えられるため、十二指腸癌診療ガイドライン作成および十二指腸癌に関わる全国調査に着手した。

研究協力者

小寺 泰弘（名古屋大学消化器外科）  
山上 裕機（和歌山県立医科大学外科学第二講座）

布部 創也（がん研有明病院消化器外科）  
黒田 新士（岡山大学消化器外科）  
青山 徹（横浜市立大学外科治療学）  
山下 裕玄（東京大学胃食道外科）  
金治 新悟（神戸大学食道胃腸外科学）  
藤城 光弘（名古屋大学消化器内科）  
角嶋 直美（静岡県立静岡がんセンター内視鏡科）  
室 圭（愛知県がんセンター中央病院薬物療法部）  
成田 有季哉（愛知県がんセンター中央病院薬物療法部）  
牛久 哲男（東京大学医学系研究科人体病理学・病理診断学）  
樋口 亮太（東京女子医科大学消化器外科）  
永川 裕一（東京医科大学外科）  
藤井 努（富山大学消化器・腫瘍・総合外科）  
山田 豪（名古屋大学消化器外科学）  
江口 英利（大阪大学消化器外科学）  
岡田 健一（和歌山県立医科大学外科学第二講座）  
井口 幹崇（和歌山県立医科大学消化器内科）  
浦岡 俊夫（群馬大学消化器・肝臓内科学分野）  
山本 頼正（昭和大学藤が丘病院消化器内科）  
加藤 元彦（慶応義塾大学腫瘍センター）  
金高 賢悟（長崎大学移植・消化器外科）  
堀松 高博（京都大学腫瘍薬物治療学講座）

本間 義崇（国立がん研究センター中央病院頭頸部内科）

江島 泰生（獨協医科大学放射線医学講座）

A．研究目的

消化器悪性腫瘍には多彩な癌腫があり、同一臓器から発生する悪性腫瘍においても希少な組織型である場合がある。また、小腸の様に悪性腫瘍の発生頻度が他臓器に比べて低い部位もある。以上の様に、消化器悪性腫瘍における希少癌は病理組織型と発生部位の観点で大別されると言える。

消化器悪性腫瘍では胃癌、大腸癌、肝癌、膵癌、食道癌、胆道癌の診療ガイドラインが整備されている。また、発症率は低いものの、領域横断的に発生するため標準治療が確立した消化管間質腫瘍（GIST）や膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）ではガイドラインがすでに作成されている。一方で、小腸癌・十二指腸癌に関しても日常診療でGIST・NETと同程度経験することがあるが本邦でのガイドラインはなく、その基盤となる疫学データや第 Ⅰ 相臨床試験のような科学的根拠も不足している。

とりわけ十二指腸癌においては、近年の内視鏡治療及び画像診断技術の進歩に伴い、内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection; ESD）や腹腔鏡内視鏡合同手術（Laparoscopy and

Endoscopy Cooperative Surgery; LECS) 等が施行される機会が増えつつあるが、その適応には不明な点が多い。また、内視鏡的治療適応外病変に関しては、リンパ節郭清を伴う外科的切除が根治的治療法として施行されてきたが、十二指腸の解剖学的特性から局所切除術、膵頭十二指腸切除術、膵温存十二指腸切除術など、腫瘍の局在や進行度により術式は多岐に亘る。それぞれの術式は比較的高難度であるが胃、膵臓、胆管など隣接する他臓器の手術に習熟していれば実施可能である。しかし、進行度に応じた術式や郭清範囲の選択に資する情報に乏しく、過大な手術や不十分な手術が行われるリスクがある。更に薬物療法においても単施設が一定期間に経験する症例は少数であり、治療成績や予後因子などについてまとまった報告が少ないため、胃癌や大腸癌に準じた治療などが各医師の経験に基づいて行われているのが実情である。

上述の通り、十二指腸癌診療ガイドラインの作成は、患者に適切な医療を提供するうえで医療者側のニーズに応える面でも重要であると考えられる。

## B. 研究方法

本研究ではMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し、診療ガイドラインを作成する。マニュアルに沿って、診療アルゴリズムの作成、疫学・診断、内視鏡治療、外科的治療、薬物(化学・放射線)療法の領域毎にClinical Question (CQ)を設定する。PubMedや医中誌を使用して文献検索を行い、システムティックレビューを経て、各CQを担当するガイドライン委員が草案を記載し、メール審議の上で委員会を開催して推奨度の投票を行うという模範的な方法で作成する。また、診療ガイドライン作成に並行して、high volume centerを対象として本邦における十二指腸癌診療の実態をアンケート調査する。

## C. 研究結果

### 1) 診療ガイドライン作成

診療ガイドライン作成委員は庄雅之(奈良県立医科大学消化器・総合外科学)委員長を中心に、アカデミックな利益相反にも配慮して消化管内視鏡治療、消化管外科、膵胆道外科、腫瘍内科、放射線治療、病理診断の各専門医より構成される。

2018年8月よりガイドライン作成に着手し、昨年度までに3回の会議を経て診療アルゴリズム及び

CQ草案を作成した。第4回診療ガイドライン作成委員会会議を2019年4月13日(東京)に開催し、CQの選定を行った。決定したCQを元に文献検索を行いシステムティックレビューに用いる文献の抽出を開始した。

第5回会議を2019年9月22日(東京)にガイドライン作成委員24名、作成協力者1名の参加にて開催した。各CQに対するシステムティックレビューの進捗報告を行うとともに、推奨作成方針の討議と作成スケジュールの再確認を行った。システムティックレビュー作成においては、作成協力者を交えてのシステムティックレビュー・メタアナリシスなどの文献評価方法の勉強会や、各グループ会議を随時開催した。

第6回会議を2020年2月23日(東京)にガイドライン作成委員25名の参加にて開催し、推奨度決定方法の確認の上、システムティックレビューを元に作成された推奨草案の提示と推奨度の投票を行った。本会議において19あるCQのうち、13のCQで推奨文及び推奨度を決定した。

今後は残りのCQの推奨文と推奨度を決定し、解説文の完成後に外部評価を行った上で2020年度上半期のガイドライン完成の予定となっている。

### 2) アンケート調査

内視鏡的治療は日本消化器内視鏡学会の附置研究会にて多施設共同研究が進行中であるため、本研究では外科治療症例に関する全国調査を行う方針とした。十二指腸癌に関する臨床病理学的特徴と予後に関する検討の報告は少なく、少数例の症例集積研究に留まるのみである。そこで、医学的根拠の乏しい十二指腸癌治療の現状を調査するため、日本を代表する消化器外科のHigh volume centerによる多施設共同研究を発案した。本研究では2008年1月1日～2017年12月31日に調査対象施設で集積された十二指腸癌外科的治療情報を元に、臨床病理学的特徴と予後との関連を検証する予定とした。研究デザインは後ろ向きコホート研究とし、患者情報は匿名化情報としてデータを集約する。ガイドライン作成委員の意見を元に作成された研究計画を、2019年5月に奈良県立医科大学医の倫理審査委員会の承認を得た上で、同年6月よりアンケート調査を開始した。2020年12月でアンケート回収を終了し、113施設から1377症例を集積した。現在データ解析中であり、

今後論文発表する予定である。

#### D. 考察

CQは臨床上の重要課題を委員より広く募り、各領域の代表者を取りまとめを行った。その結果、領域毎に7-8項目のCQが提言されたが、情報量や時間的制約等を鑑みて、重複する項目や新規性の高い項目はできる限り絞り込みを行った。また、疫学的事項はいわゆるBackground CQとして推奨作成は行わない方針とした。

ガイドライン作成上の問題点として、各CQに対するシステマティックレビューを行うために文献検索を実施したが、いずれのCQにおいても質の高いエビデンスは乏しく、少数例の後方視的研究、症例集積研究に留まるのみであった。エビデンスの総量は推奨作成に影響するが、議論を行う上で何らかの指針を作成する必要があるとあり、領域毎にシステマティックレビューに採用する文献の選定基準を取り決め（例：10例未満の症例集積は除外、症例報告は除外する等）、吟味を行う方針とした。同様に、推奨度決定に際しても、エビデンスが乏しいCQに関しては「明確な推奨が出来ない」、もしくは今後のエビデンス構築が必要な項目いわゆる「Future research question」とする案も検討されたが、希少癌領域では将来的にも明確なエビデンスが出ないことも予想されるため、エビデンスレベルが低くとも現段階で判明している内容に基づいてガイドラインを示す意義があるという結論に至った。そこで、現在の医療情勢や実臨床を十分に考慮し、投票によりガイドライン作成委員の意見を反映したコンセンサスを決定した。

また、化学療法に使用される薬剤のほとんどは十二指腸癌に保険適用となっていない。診療ガイドラインを一般市中病院にも広く浸透させて診断・治療の均てん化を図ることを念頭に置くと、ガイドラインにはその内容を慎重に記載する必要があると思われた。一方で、十分な科学的根拠がまだない場合でも、現時点のbest practiceとして記載すべきであるという結論に達した。これらは他の希少疾患ガイドライン作成上においても同様に問題点としてあげられると考えられる。Mindsのセミナーやガイドライン作成に詳しい識者の講義を通じた作成法の学習の他、他の希少疾患ガイドライン作成経験を

共有することが必要であると考えられた。

本研究では診療ガイドライン作成と並行して全国調査を実施した。調査方法には特定施設を対象としたアンケートやNational Clinical Databaseなどを用いる方法などが挙げられた。検討項目はCQを補完する内容に設定したため、今回の調査結果が次回以降のガイドライン改訂に反映される可能性があり、エビデンスの乏しい希少癌においては非常に意義が高い研究であると考えられた。

#### E. 結論

十二指腸癌ガイドライン作成を通じて医療の質向上への貢献になるとともに、作成経験が本研究の本質である希少疾患ガイドライン作成の方法論確立の一助になると考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

研究分担者：庄 雅之

1. Motoi F, Satoi S, Honda G, Wada K, Shinchi H, Matsumoto I, **Sho M**, Tsuchida A, Unno M; Study Group of Preoperative therapy for Pancreatic cancer (PREP). A single-arm, phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and S1 in patients with resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: PREP-01 study. *J Gastroenterol* 2019;54(2):194-203.
2. Motoi F, Murakami Y, Okada KI, Matsumoto I, Uemura K, Satoi S, **Sho M**, Honda G, Fukumoto T, Yanagimoto H, Kinoshita S, Kurata M, Aoki S, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS). Sustained Elevation of Postoperative Serum Level of Carbohydrate Antigen 19-9 is High-Risk Stigmata for Primary Hepatic Recurrence in Patients with Curatively Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *World J Surg* 2019;43(2):634-641.
3. Nagai M, **Sho M**, Akahori T, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, Tanaka T, Nishiofuku H, Kichikawa K, Ikeda N. Risk Factors for Late-Onset Gastrointestinal Hemorrhage After Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Cancer. *World J Surg* 2019;43(2):626-633.
4. Nakamura K, **Sho M**, Akahori T, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Tanaka T, Kichikawa K, Tamamoto T, Hasegawa M, Mitoro A, Yoshiji H, Ikeda N. A Comparison Between Plastic and

- Metallic Biliary Stent Placement in Patients Receiving Preoperative Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Resectable Pancreatic Cancer. *World J Surg* 2019;43(2):642-648.
5. Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, **Sho M**. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer. *Surg Today*. 2019 Apr;49(4):334-342.
  6. Tsujimoto A, Ueda T, Kuge H, Inoue T, Obara S, Nakamoto T, Sasaki Y, Nakamura Y, Koyama F, **Sho M**. Long-term survival after adrenal metastasectomy from colorectal cancer: a report of two cases. *Surg Case Rep*. 2019 Apr 15;5(1):61.
  7. Akahori T, **Sho M**, Yanagimoto H, Satoi S, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Ikeda N. Phase II Study of the Triple Combination Chemotherapy of SOXIRI (S-1/Oxaliplatin/Irinotecan) in Patients with Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Oncologist*. 2019 Jan 24.
  8. Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Nakade H, Kunishige T, Miyao S, **Sho M**. Anastomotic leakage following retrosternal pull-up. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 May;404(3):335-341.
  9. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, **Sho M**. Postoperative Serum C-Reactive Protein Level Predicts Long-Term Outcomes in Stage I Gastric Cancer. *J Surg Res*. 2019 May 23; 242:323-331.
  10. Nakagawa K, **Sho M**, Akahori T, Nagai M, Nakamura K, Takagi T, Tanaka T, Nishiofuku H, Ohbayashi C, Kichikawa K, Ikeda N. Significance of the inflammation-based prognostic score in recurrent pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2019 Jul;19(5):722-728.
  11. Kamitani N, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, **Sho M**. Association of skeletal muscle loss with the long-term outcomes of esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Surg Today*. 2019 Dec;49(12):1022-1028.
  12. Sasaki Y, Hokuto D, Inoue T, Nomi T, Yoshikawa T, Matsuo Y, Koyama F, **Sho M**. Significance of Herpesvirus Entry Mediator Expression in Human Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Nov;26(12):3982-3989.
  13. Yoshikawa T, Nomi T, Sakai K, Hayakawa M, Hokuto D, Matsuo Y, **Sho M**, Matsumoto M. Ischaemia-reperfusion injury with Pringle's maneuver induces unusually large von Willebrand factor multimers after hepatectomy. *Thromb Res*. 2019 Nov; 183:20-27.
  14. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, **Sho M**, Honda G, Matsumoto I, Wada K, Furuse J, Matsuyama Y, Unno M; Study Group of Preoperative Therapy for Pancreatic Cancer (Prep) and Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer (JSAP). Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;49(2):190-194.
  15. Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, Murakami Y, Yamaue H, Satoi S, Unno M, Isaji S, Endo I, **Sho M**, Fujii T, Takishita C, Hijikata Y, Suzuki S, Kawachi S, Katsumata K, Ohta T, Nagakawa T, Tsuchida A. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jun;26(6):1629-1636.
  16. Aoki S, Motoi F, Murakami Y, **Sho M**, Satoi S, Honda G, Uemura K, Okada KI, Matsumoto I, Nagai M, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS). Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients. *BMC Cancer*. 2019 Mar 21;19(1):252.
  17. Nishiguchi Y, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Ohmori H, Kishi S, Mori S, Goto K, Yasui W, **Sho M**, Kuniyasu H. Targeting claudin-4 enhances CDDP-chemosensitivity in gastric cancer. *Oncotarget*. 2019 Mar 15;10(22):2189-2202.
  18. Shioyama E, Mitoro A, Ogawa H, Kubo T, Ozutsumi T, Kitagawa K, Yoshikawa M, Ueda S, Akahori T, Marugami NA, Hatakeyama K, Yamao J, **Sho M**, Ohbayashi C, Yoshiji H. A pancreatic mucinous cystic neoplasm undergoing intriguing morphological changes over time and associated with recurrent pancreatitis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(28): e16435.
  19. Mizuno S, Kato H, Yamaue H, Fujii T, Satoi S, Saiura A, Murakami Y, **Sho M**, Yamamoto M, Isaji S. Left-sided Portal Hypertension After Pancreaticoduodenectomy With Resection of the Portal Vein/Superior Mesenteric Vein Confluence in Patients With Pancreatic Cancer: A Project Study by the Japanese Society of

Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *Ann Surg.* 2019 Jul 26.

20. Tanaka T, Sato T, Nishiofuku H, Masada T, Tatsumoto S, Marugami N, Otsuji T, Kanno M, Koyama F, **Sho M**, Kichikawa K. Selective TACE with irinotecan-loaded 40µm microspheres and FOLFIRI for colorectal liver metastases: phase I dose escalation pharmacokinetic study. *BMC Cancer.* 2019 Aug 1;19(1):758.
21. Shibuya K, Jang JY, Satoi S, **Sho M**, Yamada S, Kawai M, Kim H, Kim SC, Heo JS, Yoon YS, Park JS, Hwang HK, Yoshioka I, Shimokawa T, Yamaue H, Fujii T. The efficacy of polyglycolic acid felt reinforcement in preventing postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy in patients with main pancreatic duct less than 3 mm in diameter and soft pancreas undergoing pancreatoduodenectomy (PLANET-PJ trial): study protocol for a multicentre randomized phase III trial in Japan and Korea. *Trials.* 2019 Aug 9;20(1):490.
22. Sasaki T, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Mori S, Luo Y, Ohmori H, Kawahara I, Goto K, Nishiguchi Y, Mori T, **Sho M**, Kondo M, Kuniyasu H. Targeting claudin-4 enhances chemosensitivity of pancreatic ductal carcinomas. *Cancer Med.* 2019 Nov;8(15):6700-6708.
23. Ohtsuka T, Nagakawa Y, Toyama H, Takeda Y, Maeda A, Kumamoto Y, Nakamura Y, Hashida K, Honda G, Fukuzawa K, Toyoda E, Tanabe M, Gotohda N, Matsumoto I, Ryu T, Uyama I, Kojima T, Unno M, Ichikawa D, Inoue Y, Matsukawa H, Sudo T, Takaori K, Yamaue H, Eguchi S, Tahara M, Shinzeki M, Eguchi H, Kurata M, Morimoto M, Hayashi H, Marubashi S, Inomata M, Kimura K, Amaya K, **Sho M**, Yoshida R, Murata A, Yoshitomi H, Hakamada K, Yasunaga M, Abe N, Hioki M, Tsuchiya M, Misawa T, Seyama Y, Noshiro H, Sakamoto E, Hasegawa K, Kawabata Y, Uchida Y, Kameyama S, Ko S, Takao T, Kitahara K, Nakahira S, Baba H, Watanabe M, Yamamoto M, Nakamura M. A multicenter prospective registration study on laparoscopic pancreatectomy in Japan: report on the assessment of 1,429 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Oct 30.
24. Nishiguchi Y, Oue N, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Ohmori H, Kishi S, Mori S, Mori T, Ikeda N, Matsumoto S, Wakatsuki K, Luo Y, Yasui W, **Sho M**, Kuniyasu H. Role of Metastasis-Related Genes in Cisplatin Chemoresistance in Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.*
- Fushimi T, Shoji R, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Umeda Y, Teraishi F, Urata Y, Mizuguchi H, **Fujiwara T**. Oncolytic virus-mediated targeting of the ERK signaling pathway inhibits invasive propensity in human pancreatic cancer. *Mol Ther Oncolytics.* 2020;17:107.
2. Shirakawa Y, Noma K, Maeda N, Tanabe S, Sakurama K, **Fujiwara T**. Microanatomy-based standardization of left upper mediastinal lymph node dissection in thoroscopic esophagectomy in the prone position. *Surg Endosc* 2020; Epub ahead of print.
3. Hashimoto M, Shiwakawa Y, Maeda N, Tanabe S, Noma K, Sakurama K, Katsui K, Nishizaki M, **Fujiwara T**. Induction chemoradiotherapy including docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for locally advanced esophageal cancer. *Esophagus* 2020;17:127.
4. Kanaya N, Kuroda S, Kakiuchi Y, Kumon K, Tsumura T, Hashimoto M, Morihito T, Kubota T, Aoyama K, Kikuchi S, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, Mizuguchi H, Urata Y, **Fujiwara T**. *Mol Ther* 2020;28: 794.
5. Sakamoto S, Kagawa S, Kuwada K, Ito A, Kajioka H, Kakiuchi Y, Watanabe M, Kagawa T, Yoshida R, Kikuchi S, Kuroda S, Tazawa H, **Fujiwara T**. Intraperitoneal cancer-immune microenvironment promotes peritoneal dissemination of gastric cancer. *Oncoimmunology* 2019;8:e16711760.
6. Ieda T, Tazawa H, Okabayashi H, Yano S, Shigeyasu K, Kuroda S, Ohara T, Noma K, Kishimoto H, Nishizaki M, Kagawa S, Shirakawa Y, Saitou T, Imamura T, **Fujiwara T**. Visualization of epithelial-mesenchymal transition in an inflammatory microenvironment-colorectal cancer network. *Sci Rep* 2019;9:16378.
7. Hirata K, Imamura M, **Fujiwara T**, Fukui T, Furukawa T, Gotoh M, Hakamada K, Ishiguro M, Kakeji Y, Konno H, Miyata H, Mori M, Okita K, Sato M, Shibata A, Takemasa I, Unno M, Yokoi K, Nishidate T, Nishiyama M. Current status of site-specific registry system for the clinical researches: aiming for future contribution by the

#### 研究分担者：藤原俊義

1. Koujima T, Tazawa H, Ieda T, Araki H,



assessment of present medical care. Int J Clin Oncol 2019; 24: 1161-1168.

8. Matsueda K, Kanzaki H, Matsueda K, Nasu J, Yoshioka M, Nakagawa M, Inoue M, Inaba T, Imagawa A, Takatani M, Takenaka R, Suzuki S, Tomoda J, Yagi T, Fujiwara T, Tanaka T, Okada H. The

clinicopathological differences of sporadic non-ampullary duodenal epithelial neoplasm depending on tumor location. J Gastroenterol Hepatol 2019; 34:1540.

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上  
（分担研究報告書）

臓器横断的ゲノム診療のガイドライン策定に関する研究

DNA ミスマッチ修復機能欠損異常の検査法と免疫チェックポイント阻害薬、並びに *NTRK (neurotrophic receptor tyrosine kinase)* 遺伝子異常の検査法と TRK 阻害薬の適応に関するガイドライン策定について

研究分担者 室 圭 愛知県がんセンター 薬物療法部 部長

研究要旨

DNA ミスマッチ修復機能欠損 (Deficient Mismatch Repair: dMMR) した進行固形がんにおいて免疫チェックポイント阻害薬の有効性が多数報告されており、本邦においても臓器横断的に高頻度マイクロサテライト不安定性 (Microsatellite Instability-high: MSI-H) を有する固形がんのがん化学療法増悪例に、2018 年抗 PD-1 抗体薬 (ペムプロリズマブ) が、その後 2020 年には MSI-H 大腸がんのがん化学療法増悪例に抗 PD-1 抗体薬 (ニボルマブ) がそれぞれ承認された。dMMR/MSI-H 固形がんは頻度の少ない希少フラクションであり、臨床現場での円滑な検査・治療実践のためにはガイドラインなど参考となる手引書が必要となった。そこで、日本癌治療学会が中心となり、日本臨床腫瘍学会の協力のもと、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の恩恵を得られる可能性が高い dMMR を有する患者群を選別するために行われる各種 dMMR 判定検査に関して、また、検査や診療を行うにあたっての適正な臨床的対応に関して、ガイドライン (提言) 策定を行い、2019 年 3 月「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言」を公開した。さらに、*NTRK (neurotrophic receptor tyrosine kinase)* 融合遺伝子陽性の成人・小児進行固形がんに対して、TRK 阻害剤であるエヌトレクチニブが 2019 年 6 月、世界に先駆けて本邦で薬事承認された。*NTRK* 融合遺伝子は dMMR/MSI-H よりさらに頻度の低い希少フラクションであり、検査方法やそのタイミング、治療や診療体制等に関して、臨床現場での混乱を最小化する診療指針が必要となる。そこで、先の臨床的提言の続編として、日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会が中心となり、日本小児血液・がん学会の協力を得て、成人・小児進行固形がんにおける「臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」第 2 版を 2019 年 10 月発刊した。今後も BRCAness、HRD (homologous recombination deficiency), *KRAS*, *ROS1* など、とくに有効な治療に結びつく drugable な希少フラクションの臓器横断的ゲノム診療の指針が必要になることが想定される。

A. 研究の背景と研究目的

本邦では悪性新生物 (がん) により年間約 38 万人が死亡し、死因の第 1 位である。がんの治療成績向上は国民にとって非常に重要な課題である。がん薬物療法の分野では、有効な新規治療薬の登場とともに治療成績が向上し、予後が改善してきた。同時に治療前に有効性が期待できる集団を同定するバイオマーカーの開発も、がんの治療成績向上に寄与して

きた。

1) がんミスマッチ修復機能

DNA 複製の際に生じる相補的ではない塩基対合 (ミスマッチ) を修復する (Mismatch Repair: MMR) 機能は、ゲノム恒常性の維持に必須の機能である。MMR 機能が低下している状態を MMR deficient (dMMR)、機能が保たれている状態を MMR proficient (pMMR) と表現する。MMR の機能欠損を

評価する方法としてMSI検査、MMRタンパクに対する免疫染色 (Immunohistochemistry: IHC)、NGSによる評価法がある。MMR機能の低下により、1から数塩基の繰り返し配列 (マイクロサテライト) の反復回数に変化が生じ、この現象をマイクロサテライト不安定性という。マイクロサテライト不安定性により、腫瘍抑制、細胞増殖、DNA修復、アポトーシスなどに関与する遺伝子群に修復異常による変異が集積し、腫瘍発生、増殖に関与すると考えられている。マイクロサテライト不安定性が高頻度に認められる場合をMSI-High (MSI-H)、低頻度に認められるまたは認められない場合をMSI-Low/Microsatellite Stable (MSI-L/MSS) と呼ぶ。

一部のがんでは、MMR機能の低下が認められる。主には、MMR遺伝子変異やプロモーター領域の異常メチル化による発現低下などが知られている。MLH1、MSH2、MSH6、PMS2遺伝子の病的バリエーションや、MSH2遺伝子の5'側に隣接するEPCAM遺伝子の欠失が先天的に片アレルに認められるものリンチ症候群と呼び、そこから発生する腫瘍をリンチ症候群関連腫瘍 (Lynch-associated tumor) と呼ぶ。まれな疾患としてMMR遺伝子の両アレルに先天的に病的バリエーションを認める体質性ミスマッチ修復欠損症候群 (Constitutional mismatch repair deficiency: CMMRD) も報告されており、小児期より大腸がんあるいは小腸がんを発症する事が知られている。一方、散発性のdMMR固形がん (sporadic dMMR tumor) では、主にMLH1遺伝子のプロモーター領域の後天的な高メチル化が原因となることが多い。

DNAミスマッチ修復機能欠損 (Deficient Mismatch Repair: dMMR) を有するがんでは損傷したDNAを修復する機能に欠けることからマイクロサテライト不安定性 (MSI-H) をきたす。これらはミスマッチ修復に関わる蛋白の免疫染色による検出やPCRによるMSI Test、次世代シーケンサーによるゲノム配列検索など、様々な方法で検出することが可能である。最近の報告では、dMMR/MSI-H陽性の腫瘍においては、抗PD-1抗体薬による免疫療法に感受性が高いこと、通常の抗がん剤による治療効果が低いことが明らかとなっている。

2017年5月米国FDAは、がん種を問わず、dMMR/MSI-H陽性と判定されたすべての固形癌の既治療例

において、抗PD-1抗体薬 (ペムプロリズマブ) を承認した。2018年3月に同様の承認要件を目指して厚生労働省に承認申請がなされ、2018年12月、本邦においても、進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性を有する固形がんに対する抗PD-1抗体薬ペムプロリズマブの薬事承認が得られた。また、同年同月、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的ながんゲノムプロファイルを取得する目的で、および、一部の分子標的治療薬の適応判定のために体細胞遺伝子異常を検出する目的などで、FoundationOne CDxが製造販売承認された。FoundationOne CDxにはNGS法によるMSI判定も付随していることから、それぞれのがん種毎に、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査対象及び時期で、包括的ながんゲノムプロファイリング検査と同時にMSI検査 (NGS法) が実施されることが予想される。

ペムプロリズマブ承認により、dMMR/MSI-H陽性固形がんを同定するための検査体制の構築、適応疾患の決定、一連の医療体制構築が求められる。なお、切除不能進行・再発の固形がんにおけるdMMR/MSI-Hの陽性率は、子宮内膜がん10%前後、大腸がん・胃がん5%前後、肺がん、乳がん2%未満と非常に低く、各がん種の中での希少フラクションと言える。さらに、希少がんの一つである十二指腸がんを含む小腸がんでは20-30%という高い陽性率が報告されており、その他の希少がんにおいてもdMMR/MSI-Hの解析が必要であり、今後の検討課題である。いずれにせよ、このような希少フラクションであるdMMR/MSI-Hの診断と治療を実装化するためには、病理を含む診断体制の整備、診断に用いられたゲノム解析に伴って、incidental findings (IF)/secondary findings (SF) が判明した場合の取扱いや遺伝カウンセリング等の医療体制の整備、診断・治療に関する指針 (ガイドラインを含む) 等を発信する責務のある癌関連学会の連携、医療現場における臓器横断的な診療体制の強化と整備、など、わが国の医療体制を抜本的に見直ししていくことが必要となる。2020年2月、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸がんにおいて、ニボルマブが適応拡大され、大腸がんにおいては2剤が使用可能となった。

## 2) *NTRK*遺伝子異常(とくに*NTRK*融合遺伝子)

がん遺伝子としての*NTRK1*遺伝子は、1982年 Puciani, Barbacidらによって大腸がん組織を用いた gene transfer assayの中で発見された。現在では*NTRK*遺伝子ファミリーは、*NTRK1*~*3*まで知られており、*NTRK1*~*3*はそれぞれ受容体チロシンキナーゼである tropomyosin receptor kinase (TRK) A, TRKB, TRKCをコードする。TRKAは神経系に発現し、neurotrophin nerve growth factor (NGF)が結合するとリン酸化される。TRKB に対しては brain-derived neurotrophic factor (BDNF)とNT-4, TRKC に対してNT-3がそれぞれリガンドとして知られる。NT-3は他のTRKにも結合するが、TRKCへの親和性が最も高い。TRKAは疼痛や体温調節、TRKBは運動、記憶、感情、食欲、体重のコントロール、TRKCは固有感覚に影響する。TRKにリガンドが結合すると、細胞内チロシン残基の自己リン酸化が起こり、下流のPLC- 経路、MAPK経路、およびPI3K/AKT経路などの活性化が起こり、細胞の分化、生存や増殖などが引き起こされる。

*NTRK*遺伝子変化はさまざまなものがあるが、悪性腫瘍の治療上重要なのは、*NTRK*遺伝子のミスセンスバリエーションと*NTRK*融合遺伝子である。

*NTRK*遺伝子バリエーションは、大腸がん、肺がん、悪性黒色腫、急性白血病、などで報告されているが、いずれもTRKキナーゼ活性はwild typeと同程度かむしろ低下している。*NTRK*遺伝子のミスセンスバリエーションと悪性腫瘍発生との関連については確立されていないが、キナーゼ領域にかかわる遺伝子のミスセンスバリエーションが認められると、TRK阻害薬であるラロトレクチニブやエヌトレクチニブの耐性となることが報告されている。一方、*NTRK1* splice variant TRKAIIIとinframe deletion mutant (TRKA)が神経芽腫と急性骨髄性白血病で報告され、腫瘍原性が認められる。また、*NTRK*遺伝子増幅は、乳がん、皮膚基底細胞がん、肺がん、神経芽腫などで報告されている。神経芽腫におけるTRKA, TRKCの発現は予後不良であることが報告されているが、現在のところ腫瘍原生や治療標的としての意義は確立されていない。

*NTRK*融合遺伝子は多くのがん種において報告さ

れている腫瘍原生の遺伝子変化である。クロモソーム内あるいはクロモソーム間での転座により、*NTRK1*~*3*のキナーゼ部分を含む遺伝子の3'側と、パートナーとなる遺伝子(さまざまなものが報告されている)ので、5'で融合遺伝子が形成される。これにより、リガンド非依存性にキナーゼの活性化を来すようになると、発がんに寄与すると考えられている。*NTRK*融合遺伝子は、幅広いがん種にわたって認められる。しかし、その頻度は低く、TCGAデータベース(n=9,966)での検討では、0.31%であった。その一方で、希な疾患ではあるが、*NTRK*融合遺伝子を高頻度に認めるがん種も存在する。例えば、唾液腺分泌がん(乳腺類似分泌がん)、乳腺分泌がん、乳児型線維肉腫(先天性線維肉腫)、先天性間葉芽腎腫などである。

*NTRK*融合遺伝子を検出する方法としては、NGS法による検査、RT-PCR, FISH, IHCなどがある。NGS検査は、DNAシーケンスだけでなく、RNAシーケンスによる方法も行われる。DNAシーケンスは多くの場合、他の遺伝子変化も併せて解析するものであり、本邦でもがんゲノムプロファイル検査として、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム、FoundationOne CDxがんゲノムプロファイルが薬事承認を得ている。

治療薬であるが、TRK阻害活性を有するいわゆるTRK阻害薬のうち、現在本邦で臨床開発が進んでいるのは、エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブである。エヌトレクチニブは、*NTRK*融合遺伝子を認める各がん種54例で57.4%の高い奏効割合が確認され、本邦で2019年6月に*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発固形がんに対して薬事承認された。

## B. 研究方法

### 1) dMMR/MSI-H陽性固形腫瘍に対するガイドライン策定するまでの準備

まずは本研究班を国立がん研究センター、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会を中心に立ち上げ、2018年3月4日にフクラシア八重洲においてプロジェクト会議が開催された。また、三菱総合研究所を介し、国内の腫瘍内科医にdMMR/MSI-H陽性固形がんに関するアンケート調査が行われた。その後、日本癌治療学会のホームページを通じて、全国の各臓器が

んを診療している全診療科から、MSI-H固形がん診療に関して、大規模なアンケート調査を行った。プロジェクト会議では、こうした腫瘍の生物学的特性や検査方法に詳しい識者からの講義を拝聴し、今後の研究対象（小児がんを含むべきかどうか等）について討議した。これらを受けて、2018年夏から秋にかけてガイドライン策定のためのワーキンググループを組閣し、「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する提言」（案）を策定した。「ガイドライン」とせず「提言」としたのは、この領域において現時点で十分なエビデンスがあるとは言い難い点、内容としても専門家のコンセンサスが多く含まれる点が挙げられる。最終的には「暫定的臨床提言（Provisional Clinical Opinion）」とした。この領域における日進月歩の新規知見やワーキンググループ内での多くの議論を経て、また、先述したように、本邦において2018年12月進行・再発のMSI-Hを有する固形がんに対する抗PD-1抗体薬ペムブロリズマブの薬事承認、さらに固形がん患者を対象としたNGSとしてのFoundationOne CDxが製造販売承認されたことなどを踏まえて、2019年3月、「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言」を公開した。

### C.研究結果 1 - 提言策定のためのワーキンググループ組閣

以下のメンバーをワーキンググループとして組閣し、提言策定を行っている。

#### 委員長

吉野 孝之（国立がん研究センター東病院）

#### 副委員長

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科）

#### 作成委員

赤木 究（埼玉県立がんセンター）

池田 公史（国立がん研究センター東病院）

高野 忠夫（東北大学病院）

谷口 浩也（国立がん研究センター東病院）

土原 一哉（国立がん研究センター）

西原 広史（慶應義塾大学腫瘍センター）

西山 博之（筑波大学医学医療系）

馬場 英司（九州大学大学院医学研究院）

平沢 晃（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）

藤原 豊（三井記念病院）

前田 修（名古屋大学医学部附属病院）

三島 沙織（国立がん研究センター東病院）

室 圭（愛知県がんセンター）

谷田部 恭（愛知県がんセンター）

### C.研究結果 2 - 暫定的臨床提言

推奨に関して、以下に要約される

1. 標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を強く推奨する。
2. MMR機能に関わらず抗PD-1/PD-L1抗体薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を考慮する。
3. 局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を推奨しない。
4. 抗PD-1/PD-L1抗体薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を推奨しない。
5. すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を推奨する。
6. 抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判定するためのdMMR判定検査として、MSI検査を強く推奨する。
7. 抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判定するためのdMMR判定検査として、IHC検査を推奨する。
8. 抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判定するためのdMMR判定検査として、分析学的妥当性が確立されたNGS検査を推奨する。
9. 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫関連有害事象への十分な対応が可能な環境のもと投与することを強く推奨する。

### C.研究結果 3 - NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発固形がんに対するエヌトレクチニブの本邦承認を踏まえて、先に公開した暫定臨床提言から、臓器横断的ゲノム診療のガイドラインへの昇華

提言策定のメンバーに以下のメンバーを加えてガイドライン作成を強化した。

## 作成委員（追加）

岡野 晋（国立がん研究センター中央病院）

加藤 俊介（順天堂大学医学部）

寺島 慶太（国立成育医療研究センター）

内藤 陽一（国立がん研究センター東病院）

檜山 英三（広島大学病院）

細井 創（京都府立医科大学附属病院）

## 作成協力委員（追加）

五十嵐 中（横浜市立大学医学群）

## C. 研究結果 4 - 臓器横断的ゲノム診療のガイドライン

推奨に関して、以下に要約される

1. *NTRK*融合遺伝子と相互排他的な遺伝子異常を有する固形がん患者では、*NTRK*融合遺伝子検査を推奨しない。
2. *NTRK*融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、*NTRK*融合遺伝子検査を強く推奨する。
3. 上記1, 2以外のすべての転移・再発固形がん患者で、TRK阻害薬の適応を判断するために*NTRK*融合遺伝子検査を行うことを推奨する。
4. *NTRK*融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、根治治療可能な固形がん患者に対しても、*NTRK*融合遺伝子の検査を推奨する。
5. 上記4以外のすべての早期固形がん患者で、TRK阻害薬の適応を判断するために*NTRK*融合遺伝子を行うことを考慮する。
6. 標準治療開始前あるいは標準治療中から*NTRK*融合遺伝子の検査を行うことを強く推奨する。
7. TRK阻害薬の適応を判断するために、分析的妥当性が確立されたNGS検査を強く推奨する。
8. *NTRK*融合遺伝子のスクリーニング検査法としてFISHを推奨しない。
9. *NTRK*融合遺伝子のスクリーニング検査法としてPCRは現時点で推奨を決定することはできない。
10. *NTRK*融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、FISHあるいはPCRによる*NTRK*融合遺伝子（とくに*ETV6-NTRK3*融合遺伝子）検査を行っても良い。

11. *NTRK*融合遺伝子のスクリーニング検査としてIHCを推奨する。

12. TRK阻害薬の適応を判断するためにはIHCを推奨しない。

13. TRK阻害薬の適応を判断するためのTRK阻害薬の適応を判断するための*NTRK*融合遺伝子の検査法としてNanoStringを推奨しない。

14. *NTRK*融合遺伝子を有する切除不能・転移・再発固形がんに対してTRK阻害薬の使用を強く推奨する。

15. 初回治療からTRK阻害薬の使用を推奨する。

## D. 考察

現時点でのNCCNやESMOガイドライン、そしてわが国の各種臓器別がんのガイドラインでは、臓器横断的なdMMR/MSI-H陽性固形腫瘍の検査や治療、そして、*NTRK*融合遺伝子の検査方法や治療対象等に十分対応することはできない。欧米では、ミスマッチ修復機能欠損に対する検査（dMMR判定検査）として、マイクロサテライト不安定性検査、およびミスマッチ修復タンパク免疫染色も行われている一方で、最近ではNGS検査にシフトしていく傾向が明らかである。今回策定した臓器横断的ゲノム診療のガイドラインは、このような将来的な動向も加味して、本邦の保健承認や保険償還にとらわれることなく、エビデンスベースでの推奨文とした。

今後も、臓器横断的な枠組みでの遺伝子異常に基づいた診療（検査と治療）が注目されている。とくに、BRCAness、HRD (homologous recombination deficiency)、*KRAS*、*ROS1*など、高い奏効割合など有効な治療に結びつくdrugableな希少フラクションの臓器横断的ゲノム診療の指針が必要になることが想定される。

## E. 結論

本研究班の活動の一環として、日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会が中心となり、日本小児血液・がん学会の協力を得て、成人・小児進行固形がんにおける「臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」第2版を策定し、2019年10月発刊した。

## E. 研究発表

### < 学会 >

1. **Muro K** : Are there geographical variations in immunotherapy outcome around the globe? Education Session, ASCO 2019, Chicago, 2019 June
2. **Muro K**: Pushing forward with immunotherapy in upper GI cancers. Combination strategies: Primary tumour location specific or agnostic, Special Symposium, ESMO 2019, Barcelona, September

### < 論文 >

1. **Muro K**, Lordick F, Tsushima T, Pentheroudakis G, Baba E, Lu Z, Cho BC, Nor IM, Ng M, Chen LT, Kato K, Li J, Ryu MH, Zamaniah WIW, Yong WP, Yeh KH, Nakajima TE, Shitara K, Kawakami H, Narita Y, Yoshino T, Van Cutsem E, Martinelli E, Smyth EC, Arnold D, Minami H, Tabernero J, Douillard JY: Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 30: 34-43, 2019
2. **Muro K**, Van Cutsem E, Narita Y, Pentheroudakis G, Baba E, Li J, Ryu MH, Zamaniah WIW, Yong WP, Yeh KH, Kato K, Lu Z, Cho BC, Nor IM, Ng M, Chen LT, Nakajima TE, Shitara K, Kawakami H, Tsushima T, Yoshino T, Lordick F, Martinelli E, Smyth EC, Arnold D, Minami H, Tabernero J, Douillard JY: Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 30: 19-33, 2019
3. Mitani S, Taniguchi H, Sugiyama K, Masuishi T, Honda K, Narita Y, Kadowaki S, Ura T, Ando M, Tajika M, Yatabe Y, **Muro K**: The impact of the Glasgow Prognostic Score on survival in second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with *BRAF* V600E mutation. *Ther Adv Med Oncol eCollection* 2019
4. **Muro K**, Jen MH, Cheng R: Is ramucirumab and paclitaxel therapy beneficial for second-line treatment of metastatic gastric or junctional adenocarcinoma for patients with ascites? Analysis of RAINBOW phase 3 trial data. *Cancer Manag Res* 20: 2261-2267, eCollection 2019
5. Watari J, Mitani S, Ito C, Tozawa K, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Kadowaki S, Natsume S, Senda Y, Tajika M, Hara K, Yatabe Y, Shimizu Y, **Muro K**, Morimoto T, Hirota S, Das KM, Miwa H: Molecular alterations and PD-L1 expression in non-ampullary duodenal adenocarcinoma: Associations among clinicopathological, immunophenotypic and molecular features. *Sci Rep* 9:10526, 2019
6. Honda K, Kadowaki S, Kato K, Hanai N, Hasegawa Y, Yatabe Y, **Muro K**. Durable response to the ALK inhibitor alectinib in inflammatory myofibroblastic tumor of the head and neck with a novel SQSTM1-ALK fusion: a case report. *Invest New Drugs* 37: 791-795, 2019
7. Fujii S, Yoshino T, Yamazaki K, **Muro K**, Yamaguchi K, Nishina T, Yuki S, Shinozaki E, Shitara K, Bando H, Mimaki S, Nakai C, Matsushima K, Suzuki Y, Akagi K, Yamanaka T, Nomura S, Esumi H, Sugiyama M, Nishida N, Mizokami M, Koh Y, Abe Y, Ohtsu A, Tsuchihara K: Histopathological factors affecting the extraction of high quality genomic DNA from tissue sections for next-generation sequencing. *Biomed Rep* 11: 171-180, 2019
8. Hashiguchi Y, **Muro K**, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 25: 1-42, 2020
9. Mishima S, Taniguchi H, Akagi K, Baba E, Fujiwara Y, Hirasawa A, Ikeda M, Maeda O, **Muro K**, Nishihara H, Nishiyama H, Takano T, Tsuchihara K, Yatabe Y, Kodera Y, Yoshino T: Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. *Int J Clin Oncol* 25: 217-239, 2020
10. Nakajima TE, Yamaguchi K, Boku N, Hyodo I, Mizusawa J, Hara H, Nishina T, Sakamoto T, Shitara K, Shinozaki K, Katayama H, Nakamura S, **Muro K**, Terashima M: Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil/1-leucovorin versus

5-fluorouracil/l-leucovorin plus paclitaxel administered to patients with severe peritoneal metastases of gastric cancer (JCOG1108/WJOG7312G). *Gastric Cancer*. 2020 Feb 8. doi: 10.1007/s10120-020-01043-x. [Epub ahead of print]

11. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, Tsuji A, Moriwaki T, Tanioka H, Shinozaki K, Uchino K, Yasui H, Tsukuda H, Nishikawa K, Ishida H, Yamanaka T, Yamazaki K, Hironaka S, Esaki T, Boku N, Hyodo I, Muro K:

Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol* 2020 Mar 24: JCO1903077. doi: 10.1200/JCO.19.03077

- F. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし



## 「後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に関する研究」

研究分担者 川井 章 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 科長  
研究協力者 岩田慎太郎 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科  
研究協力者 加藤陽子 国立がん研究センター希少がんセンター

### 研究要旨

我が国における後腹膜肉腫診療ガイドラインの策定を目指し、多診療科にまたがる後腹膜肉腫の専門家を中心に作業を進めている。これまでに診療アルゴリズムと疾患の基本的特徴の共有、重要臨床課題とクリニカルクエスションの設定、評価対象文献のスクリーニング、独立したシステマティックレビュー委員によるエビデンス総体の評価を行ってきた。今後作成委員による推奨作成行い、今年度中のガイドラインの完成を目指している。また後腹膜肉腫の国際研究グループに参加し、実際に複数の研究に患者登録を行うこと、さらに現在改定作業中の国際的後腹膜肉腫診療ガイドラインの会議に参加することで、世界の希少がんコミュニティへの日本からの貢献を行うと同時に、リアルタイムな情報交換を行っている。

代表的な希少がんである軟部肉腫は全身のいかなる部位にも発生しうるが、その15 - 20%は後腹膜に発生するとされる。後腹膜肉腫は外科的切除の困難さと再発率の高さが特徴的であり、その診療には画像・病理診断、手術・薬物療法・放射線治療など多診療科にまたがる集学的アプローチが必須とされている。一方、その希少性と多様性ゆえに、信頼に足るエビデンスも少なく、診療の現場では治療選択に苦慮することも少なくないことから、我が国における適切な診療行為の指針となる診療ガイドラインの作成が求められている。

### A．研究目的

本研究は、国内外における後腹膜肉腫の診療上の課題や、現存する後腹膜肉腫診療に関するエビデンスの収集と統合、および今後の新たなエビデンス確立のための国内・国際研究への参加、さらに国際的後腹膜肉腫診療ガイドラインとの連携をすすめることで、日本初の後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を行うことを目的とした。

### B．研究方法

#### 1．後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成

昨年より、後腹膜診療に関与する関連学会を通じて、各診療科から後腹膜肉腫診療の専門家が集まり、後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を進めている。本作業は、エビデンスに基づく診療ガイドラインの作成方法として広く普及している

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017（日本医療評価機構 EBM 普及推進事業作成）に沿って作成を進めている。

#### 2．後腹膜肉腫に関する国際共同研究

後腹膜肉腫に関する国際共同研究グループ（Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group：TARPSWG）は欧州・北米・オーストラリアの後腹膜肉腫の専門家を中心として2013年に設立された国際共同研究グループである。本研究グループに参加し、複数の個別研究への患者登録を行った。

#### 3．国際診療ガイドラインとの連携

TARPSWG が作成した原発および再発後腹膜肉腫の診療ガイドラインは、発表からすでに5年が経過し、現在改定作業が行われている。本作業に参加することで、最新の情報を収集し、海外の専門家との意見交換を行った。

### C．研究結果

#### 1．後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成

後腹膜肉腫診療ガイドライン作成は、後腹膜肉腫の診療に携わる医師の所属する8学会（日本サルコーマ治療研究学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本婦人科腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会）を作成主体とした。各学会から統括委員を1名ずつ選出いただき、統括委員によっ

て、ガイドライン作成委員 11 名、システマティックレビュー委員 20 名、事務局 1 名が任命された。

統括委員会により本診療ガイドライン作成の基本方針が定められた後、作成委員会において、作成手順およびスケジュールについての検討を行った。後腹膜肉腫の診療アルゴリズムと疾患の基本的特徴について意見交換を行い、本診療ガイドラインで取り扱う対象疾患や後腹膜肉腫の疾患概念・治療方針につき共通認識を形成した。

続いてガイドライン作成委員による協議によって、3つの重要臨床課題『診断、初発病変の診療、転移再発病変の診療』と13個のクリニカルクエスチョン(CQ)が決定され、さらに各CQのアウトカムが設定された。

評価対象文献の選択については、「後腹膜肉腫」をキーワードとして一括検索が行われ、独立したシステマティックレビュー(SR)委員によって2005年以降の402文献から各CQあたり平均25の文献が選択された。さらに作成委員のクロスチェックによる再選択と重要論文の補完を行い、最終的に各CQあたり平均13の文献がエビデンス総体として収集された。

なお、SR委員からのフィードバックにより2つのCQが不適当との意見が出された。作成委員会において十分な協議を行い、これらの2つのCQは取り下げとなったが、この一連の経過は、ガイドライン作成委員会、SR委員会それぞれの独立性と決定手順の透明性が担保されている証左と考えられる。

収集されたエビデンスをもとに、SR委員によりエビデンス総体の評価が実施された。この評価作業は、Mindsの提唱する方法に沿って、各文献のリスクバイアス評価をもとに行われたが、その作業内容は一般医療者には馴染みのうすいものであるため、専門家を招聘して複数の講習会を開催することで、SR委員の方法論の習熟に努めた。またCQによっては、複数の文献で統合可能なデータが存在する場合には、メタアナリシスが実施可能であった。これらは本診療ガイドライン独自のエビデンスとして創出されたものであり、将来的には論文化も検討している。

今後、上記作業により作成されたエビデンス総体の評価をもとに、作成委員による推奨作成(推奨草案作成、推奨の強さの判定、解説文の執筆)を経てガイドラインの最終化を行う予定である。

## 2. 後腹膜肉腫に関する国際共同研究

TARPSWGは、これまでに後腹膜肉腫切除後の再発様式の検討や、術後予後予測のためのノモグラム作成、粘液型脂肪肉腫に対する放射線治療など、希少な後腹膜肉腫の領域で多施設共同研究による貴重なエビデンスを創出している

(<https://tarpswg.org>)。また現在、後腹膜肉腫レ

ジストリ研究(RESAR)、術前化学療法の有用性に関する後方視的研究、骨盤軟部肉腫の後方視的研究(PelviSarc)など複数の研究を実施中である。

RESARは、後腹膜肉腫患者に関する詳細な臨床病理学的情報を前向きに収集するレジストリ研究である。欧州および北米を中心とした28施設からすでに1,220人のデータが登録されている。国立がん研究センター中央病院は、本研究へわが国から初(アジアで2施設目)の参加を行い、現在症例の登録を進めている。今後、集積されたデータをもとに、術後合併症予測スコアリングシステムの開発や術前針生検の信頼性などに関する研究が立案されており、これらへの参加も計画している。同時に、後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に参画している国内の他の施設にも情報共有を進めていく予定である。

PelviSarcは骨盤原発軟部肉腫を対象とした後方視的研究である。後腹膜肉腫に関する知見は蓄積されつつある一方で、骨盤腔内に発生した肉腫の分類や発育様式、治療法や予後などに関しては未だ不明な部分が多い。本研究は、この稀な疾患に関する詳細な病理臨床学的情報を全世界から収集することで、新たな診療方針の確立をめざしている。国立がん研究センター中央病院は本研究へ参加し、過去14年間の30例(手術例15、非手術例15)の骨盤肉腫症例のデータを収集した。手術例では3例に外科的治療を要する術後合併症の発生を認め、入院期間中央値は合併症非発生例の35日間に對し69日間となっていた。周術期死亡は認めなかった。現在、全世界より集積されたデータによる解析が進められている。

## 3. 国際診療ガイドラインとの連携

TARPSWGは、2015年に原発後腹膜肉腫、2016年に再発後腹膜肉腫に対する診療指針をconsensus paperの形式で発表している。このconsensus paperは、エビデンスが少なく、難治がんである後腹膜肉腫に対する診療指針として、我が国を含めた全世界で広く利用されている。現在、このconsensus paperの改定作業が行われており、昨年行われたTARPSWGの会議において意見の募集があった。我々は、我が国の後腹膜肉腫診療ガイドライン作成グループのメンバーとして本会議に参加し、意見を述べるとともに、今後の双方の診療ガイドライン作成においても連携してゆくことを確認した。

## D. 考察および結語

今年度は、実際に後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成作業を進めたが、この作業において、特に希少がんにおけるエビデンスの少なさや、多診療科間におけるコンセンサス形成の難しさを実感した。しかしながら、希少がんにおいても、可能なかぎ

りレベルの高いエビデンスを構築することは重要であり、Minds は 2016 年に「希少疾患など、エビデンスの少ない領域での診療ガイドライン作成」に関する提言を公表している。その中で、レジストリデータの活用や定性的システマティックレビューの実施、さらには解決すべき臨床的クエスチョンであるにもかかわらず評価しうるエビデンスがない場合には、Future research question として今後の研究を促進すべきとの提案を行っている。我々も、エビデンスの少ない後腹膜肉腫の領域において、自ら、より高いエビデンスの創出を行っ

てゆく必要性を感じている、そのためにも国際的なレジストリ研究などへの積極的な参加を行うとともに、国内においても多施設共同データベースの設立など、信頼性の高いレジストリ研究の実施を検討している。

**F . 健康危険情報**

該当なし

**G . 研究発表**

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（がん対策推進総合研究事業）  
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上  
（分担研究報告書）

軟部肉腫の生物学的動態に関する臨床病理学的研究

研究分担者

小田 義直 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 教授

研究要旨

軟部肉腫の発生頻度は全悪性腫瘍の1%未満と稀であることに加えて組織型が極めて多く、さらに同一組織型においても組織像が多彩であることから、病理診断が困難でありその生物学的動態が不明であるものも多い。今回軟部肉腫の中でも比較的頻度が高く四肢に好発する粘液線維肉腫と、生物学的動態に一定の見解が得られていない中間群腫瘍である孤立性線維性腫瘍において予後に影響を与える臨床病理学的因子を解析した。粘液線維肉腫においては粘液量、細胞密度、核異型が予後因子として重要であった。孤立性線維性腫瘍では予後不良因子である脱分化現象に富細胞性領域と多結節状構造が重要であると思われた。

研究協力者

小田 義直（九州大学形態機能病理）  
中島 康晴（九州大学整形外科）  
古江 増隆（九州大学皮膚科）  
山元 英崇（九州大学形態機能病理）  
孝橋 賢一（九州大学形態機能病理）  
山田 裕一（九州大学形態機能病理）  
木下 伊寿美（九州大学形態機能病理）  
吉本 昌人（九州大学形態機能病理）  
戸田 雄（九州大学形態機能病理）  
石原 新（九州大学形態機能病理）  
伊東 良広（九州大学形態機能病理）  
薄 陽祐（九州大学形態機能病理）  
岩崎 健（JCHO 九州病院病理診断科）  
隈 有希（九州大学皮膚科）  
古賀 裕（九州大学形態機能病理）  
橋迫 美貴子（九州大学形態機能病理）  
野崎 優衣（九州大学形態機能病理）  
清澤 大祐（九州大学形態機能病理）  
北原 大地（福岡赤十字病院病理診断科）  
成富 文哉（九州大学形態機能病理）  
井上 健（大阪市立総合医療センター病理診断科）  
向 崇徳（厚生連高岡病院病理診断科）  
本田 由美（熊本大学病院病理診断科）  
豊川 剛二（九州医療センター呼吸器外科）  
土橋 賢二（九州大学病態修復内科）  
伏見 文良（九州中央病院病理診断科）  
田口 健一（九州がんセンター病理診断科）  
西山 憲一（福岡赤十字病院病理診断科）

田宮 貞史（北九州医療センター病理診断科）  
大城 由美（松山赤十字病院病理診断科）  
鈴木 諭（九州大学神経病理）  
岩城 徹（九州大学神経病理）

1. 粘液線維肉腫と未分化多形肉腫の比較研究：  
病理組織学および臨床病理学的再分類

【研究の背景】粘液線維肉腫は豊富な粘液間質を有する悪性線維芽/筋線維芽細胞性腫瘍である。四肢や体幹の浅部軟部組織に好発し、頻回に局所再発、時として遠隔転移を起こすといった臨床的特徴をもつ。組織形態学的に、特に高悪性度粘液線維肉腫が未分化多形肉腫との区別が難しい場合がある。

【方法】本研究では、162例の粘液線維肉腫と43例の未分化多形肉腫の臨床情報及び組織学的データを再検討した。粘液線維肉腫における粘液領域の割合の定義は一定の見解が得られていないが本研究では粘液領域の割合10%を基準値として、粘液線維肉腫と未分化多形肉腫を区別した。

【結果】全体として、52例(34.4%)の粘液線維肉腫と9例(20.9%)の未分化多形肉腫が局所再発し、18例(12.2%)の粘液線維肉腫と19例(44.2%)の未分化

多形肉腫が遠隔転移し、13例(9.5%)の粘液線維肉腫と13例(9.5%)の未分化多形肉腫が腫瘍関連死していた。統計学的には、粘液線維肉腫の方が未分化多形肉腫より予後良好であった。さらに、より粘液領域が少ない粘液線維肉腫は予後不良の傾向がみられた。組織学的悪性度の指標であるFNCLCC gradeは、統計学的に有意に予後と相関していた(遠隔転移:p=0.0021, 腫瘍関連死:p=0.0021)。細胞密度と核異型のみ、統計学的に予後不良の傾向がみられた。粘液領域が10%未満になり、未分化多形肉腫様に形態変換された粘液線維肉腫の全生存率は、未分化多形肉腫の全生存率に近接していた。【結論および考察】粘液線維肉腫は分子生物学的に未分化多形肉腫と異なる腫瘍であると考えられ、粘液が少ない粘液線維肉腫はより予後不良の傾向を示した。我々は粘液量、細胞密度、核異型が予後因子として重要であると考えた。粘液線維肉腫は局所再発を介して、形態学的及び生物学的観点から未分化多形肉腫の組織学的悪性度に類似する可能性がある。

## 2. 後腹膜原発粘液線維肉腫の存在の可能性について

【研究の背景】粘液線維肉腫は主に高齢患者の四肢や体幹に好発するが、まれに後腹膜原発粘液線維肉腫が報告されており、一般的に、後腹膜発生は非常にまれであるか、または存在しないと言われている。それらは、後腹膜に頻繁に発生しMDM2遺伝子増幅の分子学的特徴を持つ高分化型脂肪肉腫または脱分化型脂肪肉腫の一部をみている可能性があるといった議論がある。本研究は後腹膜粘液線維肉腫の存在について精査した。

【方法】当施設に登録されている後腹膜肉腫239例を調査し、臨床病理学的、分子遺伝学的に再分類した。

【結果】脱分化型脂肪肉腫が最も多く見られた(104例、43.3%)。「粘液型悪性線維性組織球腫：現在の未分化多形肉腫」および「粘液性肉腫」と診断された6症例を抽出し、これらが、核異型を伴う紡錘形から多形の腫瘍細胞の多結節性増殖、粘液間質、繊細なスリット状の血管、偽脂肪芽細胞を伴うといった粘液線維肉腫の形態学的特徴と相違ない

ことを確認した。免疫組織化学染色においてMDM2およびCDK4陽性を示した症例は、脱分化型脂肪肉腫として除外した。次に、MDM2陰性であった症例に対して、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)を用いてMDM2遺伝子増幅の有無を調べた。その結果、組織像が粘液線維肉腫と一致し、MDM2とCDK4の免疫組織化学的染色とFISHによるMDM2遺伝子増幅の両方で陰性を示した症例が2例認められた。

【結論および考察】真の後腹膜発生の粘液線維肉腫は実在する可能性があり、同様の組織像を示す脱分化型脂肪肉腫と過去に診断された症例中に隠れている可能性がある。本研究は後腹膜原発粘液線維肉腫の存在を示唆しており、その診断には臨床病理学のおよび分子遺伝学的アプローチが必要であると考えられる。

## 3. 孤立性線維性腫瘍の脱分化現象を誘起する組織学的背景に関する研究

【背景】骨軟部腫瘍における脱分化とは、ある特定の分化を有する既知の腫瘍内あるいは腫瘍に隣接して明らかに高悪性度肉腫の成分が明瞭な境界を有して出現する現象であり、様々な腫瘍において報告されている。孤立性線維性腫瘍(Solitary fibrous tumor: SFT)は四肢のみならず胸腔内、腹腔内および中枢神経にも発生し、病理組織学的にその予後を推定するのは困難であることから良悪性中間群に分類されている。SFTにおいても脱分化が生じることがこれまでに報告されており、脱分化を起こしたSFT(脱分化SFT)は通常のSFTと比較して極めて予後不良であることが知られている。本研究においては、脱分化を起こすSFTに共通した組織学的特徴ないし分子生物学的特徴がないかを調査し、脱分化を起こしやすいSFTの特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】145例の原発性SFTの症例に関して、臨床、組織病理学、免疫染色および融合遺伝子パターンの情報を収集し、統計学的解析を行った。

【結果】145例中、富細胞性領域が見られたのが45例(31%)、多数の有糸分裂像が観察されたのが16例(11%)、壊死が観察されたのが11例(7.5%)、多結節状構造が観察されたのが39例(29.5%)であ

った。脱分化を起こした6例中5例には背景に多結節状構造および富細胞性領域が観察された。免疫染色では、腫瘍はp16に23例(16.4%)が、p53に3例(2.1%)が、IMP3に16例(16%)が陽性であった。p16陽性症例においては、富細胞性領域と脱分化領域でp16のびまん性陽性像が観察された。RB1タンパク発現欠失は17例(15.4%)で認められた。6例の脱分化症例のうち4例ではRB1他の欠失が認められた。統計学的には、富細胞性領域および多結節状構造は脱分化と有意差を持って相関があり、p16陽性およびp53も脱分化と相関があることが明らかとなった。多変量解析により富細胞性領域が遠隔転移における独立した危険因子であり、多数の有糸分裂像が腫瘍死における独立した危険因子であることが明らかとなった。

【結論および考察】以上の結果より、SFTにおいては富細胞性領域と多結節状構造が、脱分化が起こる組織学的背景であると思われた。さらに、富細胞性成分と多結節状構造はp16過剰発現およびRbタンパク発現欠失によって起こった組織学的現象であると思われた。SFTの脱分化はRB1遺伝子欠失とp53変異をきたして多段階的に発生した悪性化現象であることが推定される。

## 結論

希少な軟部肉腫において正しく病理診断された組織型別に生物学的動態に関する臨床病理学的事項を明らかにしてゆくことは、希少疾患ガイドライン作成の一助になると考えられる。

## 研究発表

### 1. 論文発表

研究協力者：小田 義直

1. Tsuruta S, Ohishi Y, Fujiwara M, Ihara E, Ogawa Y, Oki E, Nakamura M, **Oda Y**. Gastric hepatoid adenocarcinomas are a genetically heterogeneous group; most tumors show 'chromosomal instability,' but 'MSI' tumors do exist. *Hum Pathol*. 2019 Jun;88:27-38.
2. Yamada Y, Kohashi K, Kinoshita I, Yamamoto H, Iwasaki T, Yoshimoto M, Ishihara S, Toda Y, Ito Y, Koga Y, Hashisako M, Nozaki Y, Kiyozawa D, Kitahara D, Inoue T, Mukai M, Honda Y,

Toyokawa G, Tsuchihashi K, Matsushita Y, Fushimi F, Taguchi K, Tamiya S, Oshiro Y, Furue M, Nakashima Y, Suzuki S, Iwaki T, **Oda Y**. Clinicopathological review of solitary fibrous tumors: dedifferentiation is a major cause of patient death. *Virchows Arch*. 2019 Oct;475(4):467-477.

3. Yamamoto H, Nozaki Y, Kohashi K, Kinoshita I, **Oda Y**. Diagnostic utility of pan-Trk immunohistochemistry for inflammatory myofibroblastic tumors. *Histopathology*. 2019 Oct.
4. Hirata M, Asano N, Katayama K, Yoshida A, Tsuda Y, Sekimizu M, Mitani S, Kobayashi E, Komiyama M, Fujimoto H, Goto T, Iwamoto Y, Naka N, Iwata S, Nishida Y, Hiruma T, Hiraga H, Kawano H, Motoi T, **Oda Y**, Matsubara D, Fujita M, Shibata T, Nakagawa H, Nakayama R, Kondo T, Imoto S, Miyano S, Kawai A, Yamaguchi R, Ichikawa H, Matsuda K. Integrated exome and RNA sequencing of dedifferentiated liposarcoma. *Nat Commun*. 2019 Dec;10(1):5683.
5. Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Ichiki T, Kuma Y, Tanaka Y, Ide T, Ohno F, Wada-Ohno M, Yamada Y, **Oda Y**, Furue M. Intra- and Inter-Tumor BRAF Heterogeneity in Acral Melanoma: An Immunohistochemical Analysis. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec;20(24).
6. Ito T, Takeda A, Fujiwara K, Hasegawa E, Nakao S, Ohishi Y, **Oda Y**, Yoshikawa H, Sonoda KH. Risk factors for failure of vitrectomy cell block technique in cytological diagnosis of vitreoretinal lymphoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 May;257(5):1029-1036.
7. Kohsaka S, Tatsuno K, Ueno T, Nagano M, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Takai D, Ikegami M, Kobayashi H, Kage H, Ando M, Hata K, Ueda H, Yamamoto S, Kojima S, Oseto K, Akaike K, Suehara Y, Hayashi T, Saito T, Takahashi F, Takahashi K, Takamochi K, Suzuki K, Nagayama S, **Oda Y**, Mimori K, Ishihara S, Yatomi Y, Nagase T, Nakajima J, Tanaka S, Fukayama M, Oda K, Nangaku M, Miyazono K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H. Comprehensive Assay for the Molecular Profiling of Cancer by Target Enrichment From Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Specimens. *Cancer Sci*. 2019 Apr;110(4):1464-1479.
8. Miki M, Oono T, Fujimori N, Takaoka T, Kawabe K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Saito D, Nakamura M, Ohkawa Y, **Oda Y**, Suyama M, Ito T, Ogawa Y. CLEC3A, MMP7, and LCN2 as novel markers for predicting recurrence in resected G1 and G2 pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Med*. 2019 Jul;8(8):3748-3760.

9. Murayama R, Nishie A, Hida T, Baba S, Inokuchi J, **Oda Y**, Honda H. Uptake of 18F-FDG in Adrenal Adenomas Is Associated With Unenhanced CT Value and Constituent Cells. *Clin Nucl Med*. 2019 Dec;44(12):943-948.
10. Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Y, Takemoto J, Shibui Y, Kohashi K, Hayashida M, **Oda Y**, Ohga S, Taguchi T. Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients. *Pediatr Surg Int*. 2019 May;35(5):551-557.
11. Tsuda Y, Hirata M, Katayama K, Motoi T, Matsubara D, **Oda Y**, Fujita M, Kobayashi H, Kawano H, Nishida Y, Sakai T, Okuma T, Goto T, Ogura K, Kawai A, Ae K, Anazawa U, Suehara Y, Iwata S, Miyano S, Imoto S, Shibata T, Nakagawa H, Yamaguchi R, Tanaka S, Matsuda K. Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations. *Int J Cancer*. 2019 Dec;145(12):3276-3284.
12. Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M, Matsumoto S, Hida T, **Oda Y**, Iwasaki A, Nabeshima K. Highly expressed EZH2 in combination with BAP1 and MTAP loss, as detected by immunohistochemistry, is useful for differentiating malignant pleural mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia. *Lung Cancer*. 2019 Apr;130:187-193.
13. Hori Y, Yamamoto H, Nozaki Y, Fujiwara M, Taguchi K, Nishiyama K, Nakamura S, **Oda Y**. Colorectal diffuse large B-cell lymphoma: molecular subclassification and prognostic significance of immunoglobulin gene translocation. *Hum Pathol*. 2020 Feb;96:67-78.
14. Okumura Y, Kohashi K, Tanaka Y, Kato M, Maehara Y, Ogawa Y, **Oda Y**. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin pathway in combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: significant correlation between p-4E-BP1 expression in cholangiocarcinoma component and prognosis. *Virchows Arch*. 2020 Jan.
15. Tsuruta S, Kohashi K, Yamada Y, Fujiwara M, Koga Y, Ihara E, Ogawa Y, Oki E, Nakamura M, **Oda Y**. Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: Deficiency of mismatch repair and SWI/SNF complex. *Cancer Sci*. 2020 Mar;111(3):1008-1019.
16. Yoshimoto M, Yamada Y, Ishihara S, Kohashi K, Toda Y, Ito Y, Yamamoto H, Furue M, Nakashima Y, **Oda Y**. Comparative Study of Myxofibrosarcoma With Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: Histopathologic and Clinicopathologic Review. *Am J Surg Pathol*. 2020 Jan;44(1):87-97.
17. Basturk O, Weigelt B, Adsay V, Benhamida JK, Askan G, Wang L, Arcila ME, Zamboni G, Fukushima N, Gularte-Mérida R, Da Cruz Paula A, Selenica P, Kumar R, Pareja F, Maher CA, Scholes J, **Oda Y**, Santini D, Doyle LA, Petersen I, Flucke U, Koelsche C, Reynolds SJ, Yavas A, Deimling AV, Reis-Filho JS, Klimstra DS. Sclerosing epithelioid mesenchymal neoplasm of the pancreas - a proposed new entity. *Mod Pathol*. 2020 Mar; 33(3):456-467.
18. Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Furue K, Shen C, **Oda Y**, Furue M. Immunohistochemical BRAF V600E Expression and Intratumor BRAF V600E Heterogeneity in Acral Melanoma: Implication in Melanoma-Specific Survival. *J Clin Med*. 2020 Mar;9(3).
19. Narazaki T, Shiratsuchi M, Matsushima T, Tsuda M, Tsukamoto Y, Muta H, Masuda T, Kimura D, Takamatsu A, Yamamoto H, **Oda Y**, Miyoshi H, Ohshima K, Matsuda Y, Sakamoto R, Nakashima Y, Ogawa Y. Clinico-pathological Characteristics of Primary Adrenal Lymphomas - Potential Efficacy of Autologous Stem Cell Transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2020 Feb; 1-3.
20. Ohmura H, Ito M, Uchino K, Okada C, Tanishima S, Yamada Y, Momosaki S, Komoda M, Kuwayama M, Yamaguchi K, Okumura Y, Nakano M, Tsuchihashi K, Isobe T, Ariyama H, Kusaba H, **Oda Y**, Akashi K, Baba E. Methylation of drug resistance-related genes in chemotherapy-sensitive Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *FEBS Open Bio*. 2020 Jan;10(1):147-157.
21. Ueda T, Koga Y, Yoshikawa H, Tanabe M, Yamana K, Oba Y, Nakashima K, Ono H, Ichimura T, Hasegawa S, Kato W, Kobayashi T, Nakayama H, Sakai Y, Yoshitake T, Ohga S, **Oda Y**, Suzuki S, Sonoda K, Ohga S. Survival and Ocular Preservation in a Long-Term Cohort of Japanese Patients With Retinoblastoma. *BMC Pediatr*. 2020 Jan; 20(1):37.
22. Yahiro K, Matsumoto Y, Yamada H, Endo M, Setsu N, Fujiwara T, Nakagawa M, Kimura M, Shimada E, Okada S, **Oda Y**, Nakashima Y. Activation of TLR4 Signaling Inhibits Progression of Osteosarcoma by Stimulating CD8-positive Cytotoxic Lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother*. 2020 Feb.
23. Yamamoto M, Yoshida Y, Tuneyoshi M, Gion T, Tominaga Y, Koga Y, **Oda Y**. "Gastric Perivascular Epithelioid Cell Tumor: A Case

Report"Ann Case Report 11: 239.

24. Yugawa K, Yoshizumi T, Kohashi K, Kurihara T, Yoshiya S, Takeishi K, Itoh S, Harada N, Ikegami T, Soejima Y, **Oda Y**, Mori M. Solitary fibrous tumor in the liver: case report and literature review.Surg Case Rep. 2019 Apr;5(1):68.
25. Izuwa A, Toyokawa G, Shoji F, Yamazaki K, Momosaki S, Furuya K, Yamada Y, **Oda Y**, Takeo S. First Case of a Primary Lung Granulosa Cell Tumor With a Mutation in the Forkhead Box L2 Gene.J Thorac Oncol. 2019 May;14(5):e100-e102
26. Masuda Y, Tsukamoto Y, Zenitani M, **Oda Y**, Kinoshita I, Kohashi K, Takemoto J, Hirota S, Shibata A, Koda T, Takeshima Y. A newborn case of jejunal ALK-negative inflammatory myofibroblastic tumor with ETV6-NTRK3 fusion.Pediatr Blood Cancer. 2019 Oct;66(10):e27902.
27. Miki K, Yoshimoto K, Yamada Y, Kabashima A, Kuga D, **Oda Y**, Iihara K. Rapid growth of metastatic brain tumor from gastric undifferentiated pleomorphic sarcoma: A case report. Surg Neurol Int. 2019 Apr;10:74.
28. Yorita K, Togashi Y, Nakagawa H, Miyazaki K, Sakata S, Baba S, Takeuchi K, Hayashi Y, Murakami I, Kuroda N, **Oda Y**, Kohashi K, Yamada Y, Kiyozawa D, Michal M, Michal M. Vocal cord inflammatory myofibroblastic tumor with mucoid deposits harboring TIMP3-ALK fusion: A potential diagnostic pitfall.Pathol Int. 2019 Jun;69(6):366-371.
29. Wang H, Yoshizumi T, Itoh S, Ikegami T, Harada N, **Oda Y**, Mori M. Retroperitoneal schwannoma preoperatively diagnosed as liver metastasis from colon cancer: A case report.Int J Surg Case Rep. 2019 Sep;64:31-34.
30. Iwasaki T, Kohashi K, Ohno M, Taguchi T, **Oda Y**. Establishment and Characterization of a Novel Primitive Yolk Sac Tumour Cell Line, C587.Anticancer Res. 2020 Feb;40(2):759-766.
31. Yugawa K, Kohashi K, Itoh S, Yoshizumi T, Sakamoto I, Tsutsui H, Mori M, **Oda Y**. Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma After Tetralogy of Fallot Repair: A Case Report and Review of Literature.Pathol Res Pract. 2020 Feb.
32. Toya M, Yamada Y, Yokoyama R, Taguchi K, Nabeshima K, Isayama T, **Oda Y**. Dedifferentiated Low-Grade Central Osteosarcoma With Extensive Cystic Change Initially Treated as a Simple Bone Cyst.Pathol Res Pract.152832 2020 Jan.

#### 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



## 脳腫瘍診療ガイドラインの改定関わる研究

杉山一彦 広島大学病院化学療法科 教授

### 研究要旨

脳腫瘍診療ガイドライン第1版に含まれている成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍の3章を改定した。これらとすでにネット公開していた上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインをあわせて、2019年5月に脳腫瘍診療ガイドライン第2版として刊行した。その他、びまん性浸潤性橋神経膠腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍のガイドライン草稿がほぼ完成し、現在、パブリックコメント応募の準備中である。小児上衣腫については2020年度下半期、髄芽腫、視路・視床下部神経膠腫、成人神経膠腫については2020年下半期にその草稿を完成予定であり、包括的脳腫瘍診療ガイドライン作成を目指していきたい。また、この過程で経験した方法論を他領域の希少がんガイドライン作成に反映していきたい。

### A．研究目的

- 1．希少癌のガイドラインを作成する。
- 2．エビデンスが少ないなど希少癌に特有な不利な状況の中でのガイドライン作成の経験を共有し、その方法論を確立する。

以上の目的で、脳腫瘍領域でガイドライン作成を進めることとした。

### B．研究方法

脳腫瘍診療ガイドラインは2009年、日本癌治療学会より日本脳神経外科学会に脳腫瘍ガイドラインの作成依頼があり、日本脳神経外科学会が日本脳腫瘍学会に作業を依頼したことを嚆矢とする。同年末、日本脳腫瘍学会に脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会が発足、同学会理事を中心に作成の準備が開始された。原発性脳腫瘍は病理分類が150種類以上存在する上、委員会構成メンバーのガイドライン作成の経験は乏しく、なかなか作業は進まなかったが、2012年夏、成人脳腫瘍で代表的な3分野、成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍に絞ってガイドラインを作成しながら、手順を理解する方針が確定した。また、新たに脳腫瘍の放射線治療を専門とする3名の委員を追加して作成作業を進めることとした。

この間、2014年小児・血液がん学会や結節性硬

化症学会より作成の要請のあった上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドライン作成に着手した。2016年6月上記3部門についての脳腫瘍診療ガイドライン第1版が完成、出版された。2017年には小児5分野（髄芽腫、上衣腫、びまん性浸潤性橋神経膠腫、視路・視床下部神経膠腫、中枢神経系胚細胞腫瘍）と成人グレード2/3神経膠腫のガイドライン作成working group（WG）が構成され、それぞれの部門のガイドライン作成が開始された。また、成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍の改訂WGも作られた。小児脳腫瘍は作成の先行していた上衣下巨細胞性星細胞腫ガイドラインについてMINDS2014に準拠して作業を進め、作成手順を委員会全体に共有することとした。

こうした中、2017年6月29日に本研究班の概要について説明を受けた。2016年版の脳腫瘍診療ガイドラインには成人膠芽腫、成人転移性脳腫瘍、中枢神経系原発悪性リンパ腫という3つの癌種しか含まれていない現状を確認し、2018年の後半に予定されている次期ガイドライン改定に向けて取り扱う疾患を増やすこととし、本班研究と連携して作成を進めることとなった。2018年度は小児上衣下巨細胞性

星細胞腫の診療ガイドラインと上記3部門の改訂が作業の主眼となった。小児上衣下巨細胞性星細胞腫の診療ガイドラインはMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し、まずアルゴリズムの作成に伴って5つのClinical Question (CQ)を設定し、PubMedを主に使用して文献検索を行い、システムティックレビューを経て、各CQを担当するガイドライン委員が草案を記載し、メール審議の上で委員会を開催して推奨度の投票を行うという模範的な方法で作成した。3部門の改訂においては、膠芽腫3項目、転移性脳腫瘍4項目、中枢神経系悪性リンパ腫10項目(内4項目は旧項目の再分割)の推奨の変更や新推奨の追加を検討した。

### C. 研究結果

2014年に小児血液学会の要請で作成を開始していた小児上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドライン案が2017年10月に完成し、パブリックコメントを求める状況となった。その後拡大委員会で最終承認を得たのちに2018年12月、日本脳腫瘍学会ホームページに公開された。また、改訂3部門については2018年10月の拡大委員会で承認され、2019年2月同ホームページに公開された。尚、これらの成果は2019年5月脳腫瘍診療ガイドライン第2版として出版した。その他、びまん性浸潤性橋神経膠腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍のガイドライン作成がほぼ完成し、現在、パブリックコメント応募の準備中である。小児上衣腫については2020年度下半期、髄芽腫、視路・視床下部神経膠腫、成人神経膠腫については2020年下半期に完成予定である。髄芽腫や神経膠腫については希少がんといえ、それぞれの癌腫に数本から十数本のランダム化比較試験が存在する。そこで2020年2月5日、MINDにご協力を頂き、メタ解析の講習会をwebを使用して脳腫瘍ガイドライン拡大委員会のメンバー、SR委員に対して行った。概論中心であったが、参加者からはメタ解析に概念がよく理解できた好評を得た。今後、Review Managerを使用したメタ解析の実践についての講習会を予定している。

### D. 考察

小児上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインに

おいては、定期的な画像診断、非急性症候性(増大あり)または無症候性の段階での外科的摘出、外科的切除にならない場合のmTOR阻害薬の投与か放射線治療を行うことについて、いずれも「提案する」というレベルの推奨であり、エビデンスが極めて少ない現状を表していた。Minds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠して作成されており、希少癌に特有な状況の中でのガイドライン作成のモデルケースとなりうると考察される。そこには、本ガイドラインの作成に際し、Mindsのセミナー等で学習するほか、Mindsのスタッフとコンタクトを取りながら、作成法を学びつつその方針を遵守して作成したという背景があり、周到な準備の結果作成されたガイドラインである。このようなガイドライン作成の経験を班会議等において研究班の中で共有し、本研究班の目的のひとつである希少癌ガイドライン作成の方法論の確立に役立てることになる。

また、改定作業においては想像以上に追加エビデンスの公表があり、改訂部分と次期全面改定への課題部分が洗い出される結果となったが、逆に全面改定への意欲の高まりや作業過程の短縮に繋がり、まず、形を残すことの重要さが実感できた。

### E. 結論

期間内に小児上衣下巨細胞性星細胞腫ガイドラインの第一版と成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍ガイドラインの改定案が2019年5月に完成した。前者は極めて希少癌な癌種のガイドライン作成のモデルケースとなりうるガイドラインであり、PICOの策定方法や定性的評価シートの記入方法のこつなどを経験することができた。今後は髄芽腫や神経膠腫等のガイドライン策定を通じて、定量的評価シートの記入方法やエビデンス総体の作成情報の共有方法、メタ解析の実践等を経験し、包括的な脳腫瘍ガイドラインを作成していきたい。

### G. 研究発表

- ・脳腫瘍診療ガイドラインの作成 2018\_10\_20\_第56回日本癌治療学会学術集会 がん診療ガイドライン統括・連絡委員会企画シンポジウム
- ・ 広島県がん診療連携拠点病院におけるWHO2016 神経膠腫診断体系の現状(シンポジウム)

ム 脳腫瘍の分子チャート), 第 37 回日本脳腫瘍病理学会, 2019.6.1, 名古屋市  
・ AYA 世代脳腫瘍における問題点 germinoma 長期生存者の観点から. 第 57 回日本癌治療学会学術集会(教育シンポジウム AYA 世代がんの診断と治療). 2019.10.25: 福岡市

## 文献

- 1) Wakabayashi T, **Sugiyama K**, et al; Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG). JCOG0911 Integra study; a randomized screening phase II trial of interferon beta plus temzolomid in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma. J Neurooncol. 2018;138(3):627-636.
- 2) Kayama T, **Sugiyama K**, et al; Japan Clinical Oncology Group. Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504): A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2018 Jun 20: [Epub ahead of print]
- 3) Yamasaki F, **Sugiyama K** et al. Effect of bevacizumab against cystic components of brain tumors. Cancer Med. 2019;8:6519-6527.
- 4) 日本脳腫瘍学会編集 (脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会 委員長 杉山一彦) 脳腫瘍診療ガイドライン2019年版、金原出版、東京、2019年
- 5) Takami H, **Sugiyama K**, et al; Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium (the iGCT Consortium). Intratumoural immune cell landscape in germinoma reveals multipotent lineages and exhibits prognostic significance. Neuropathol Appl Neurobiol. 2020; 46: 111-124.

泌尿器悪性腫瘍における希少癌及び希少組織型に対する  
診療ガイドライン作成に向けた基盤構築に関する研究

研究分担者 西山 博之 筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科 教授

研究要旨

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫があるが、この内、前立腺癌、膀胱癌、腎癌、腎盂尿管癌、精巣腫瘍及び褐色細胞腫では診療ガイドライン（以下ガイドライン）が整備されている。一方で、比較的頻度の高い陰茎癌を含め副腎癌や尿膜管がん等ではガイドラインはなく、その基盤となるデータも不足している。また、ガイドラインが整備されている癌腫においても稀な組織型を呈することがあり臨床問題となる。このような希少組織型に関する記述は極めて限定されている。

本研究では膀胱癌診療ガイドライン（2019年版）の改訂に際し、尿膜管がん・尿道がんおよび稀な組織型を呈する膀胱癌に関するエビデンスを検索し、ガイドラインに反映した。さらに希少癌及び希少組織型に対する診療ガイドライン作成に向けた基盤構築を目的として、泌尿器悪性腫瘍を例として2009-2010年および2012年-2015年のがん診療連携拠点病院院内がん登録データベースを検討し、希少癌に関する診療の中核化の現状や症例数、予後等の本邦におけるエビデンスの創出に有用であることが示唆された。現在、日本泌尿器科学会主導で陰茎癌ガイドラインの作成が行われている。さらに、腎盂尿管膀胱癌取扱い規約の改訂も行われており、取扱い規約においても尿膜管がんや尿道がんや非尿路上皮癌についても追加記載が必要であることが示唆された。

A．研究目的

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫がある。また、同一臓器から発生する癌においても希少な組織型である場合があり、Variantとして臨床問題となる。泌尿器悪性腫瘍では前立腺癌、膀胱癌、腎癌、腎盂尿管癌では診療ガイドライン（以下ガイドライン）が整備されている。また発症率は低いものの標準治療が確立した精巣腫瘍や褐色細胞腫でもガイドライン（マニュアル）が整備されている。一方で、精巣腫瘍について頻度の高い陰茎癌では本邦でのガイドラインはなく、その基盤となる疫学データも不足している。また、希少組織型に注目すると大部分が尿路上皮癌である腎盂尿管膀胱及び尿道癌でも非尿路上皮癌が存在することが知られているが、これらに関する全国的なデータ

はなく、また現行の診療ガイドラインにも非尿路上皮癌に関する記載はない。同様に組織型の大部分が胚細胞癌である精巣腫瘍においても非胚細胞癌が存在し、治療体系が全く異なるが、本邦における発生頻度は明確ではない。本研究では、泌尿器悪性腫瘍における希少癌及び希少組織型に対する診療ガイドライン作成に向けた基盤構築を目的として、次の二つの目的で研究を行った。

がん診療連携拠点病院（以下、拠点病院と略す）の院内がん登録データベースを基に、泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型を示す腫瘍の発生割合を明らかにし、その予後や診療体制等についてのエビデンスを構築する。

文献検索を通して、泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型に関するエビデンスを明

らかにし、診療ガイドラインに反映させ、ガイドラインとしての情報発信を行う上での問題点を明らかにする。

## B．研究方法

研究目的別に研究方法を記載する。

### 院内がん登録データベースを基にした泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型を示す腫瘍のエビデンスの構築に関する研究

平成19年4月に施行されたがん対策基本法を受けて、全国の拠点病院においては院内がん登録の実施が指定要件の一つとなり、これまで、国立がん研究センターがん対策情報センターにおいて、2007年以降の診断(初診)症例が収集されている。また、2008年からは施設別の集計が行われるようになり、より詳細ながん診療の状況が明らかになっている。本研究では全国集計にデータが提供された症例のうち、2012年1月1日～2015年12月31日に登録された陰茎、腎盂尿管・膀胱・尿道・尿膜管、精巣、精巣上体・精索、腎、前立腺、後腹膜から発生した悪性腫瘍を対象として、症例数、組織型、症例毎の病期別症例数などを検討した。研究デザインは後ろ向きコホート研究とし、患者情報は院内がん登録全国集計データ利用規約に則り、対応表のない匿名化情報としてデータを入手した。これらのうち、今年度は陰茎癌、腎盂尿管・膀胱・尿道癌、精巣腫瘍について解析した。なお、本研究は筑波大学附属病院倫理委員会の承認を得た上で実施した。

### 泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型に関するエビデンスを基にした診療ガイドラインの作成・改訂に関する研究

診療ガイドライン作成および改訂に際しては、基本的にクリニカルクエスション(CQ)の設定および論文評価は「Minds診療ガイドライン作成お手引き2014」に準拠した。CQの設定はPICO形式の評価シートを作成することを原則としている。一方、尿膜管がんや尿道がん等の希少癌および希少組織型の記載に際してはCQを設定することは、文献的エビデンスレベルや全体としてのCQ数等の関係から困難であったため、主としてKey-wordによる文献検索を日本医学図書館協会のご協力のもと行い、その他重要と

判断した論文については適宜ハンドサーチで追加する作業を行った。

## C．研究結果

### 院内がん登録データベースを基にした泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型を示す腫瘍のエビデンスの構築に関する研究結果

院内がん登録では、がん診療連携拠点病院等における医療の状況を的確に把握するために、患者背景や各がん種の病期、初回治療内容等の情報が各施設より登録されている。2018年全国集計報告書には、2018年に登録された主な各がん種の登録数、集計対象施設数、施設別登録件数などが詳細に報告されている。本研究では腎盂尿管がん、尿道がん、精巣腫瘍、尿膜管がん、陰茎がんに関する解析を行った。

#### 1．腎盂尿管がん、膀胱がん、尿道がんにおける院内がん登録データベース解析結果

腎盂尿管癌は、膀胱癌と同様に尿路上皮癌がその多くを占めるが、膀胱癌と比較してその数は少なく、泌尿器科医にとっては比較的希ながんとして認識されている。ここで施設別平均年間登録件数をみると、腎癌までは年間20例以上と比較的によく遭遇するがん種であるが、腎盂尿管癌は年間11例と少ないことが分かる。腎盂尿管癌・膀胱癌・尿道癌は各々31,211例、114,564例及び845例が登録された。組織型の分布には臓器別に著明な差異が見られ、腎盂尿管癌・膀胱癌では尿路上皮癌が81%及び93%と大部分を占めたが尿道癌では54%に留まった。尿道癌における尿路上皮癌以外の組織型を集計すると腺癌(21%)、扁平上皮癌(13%)、悪性黒色腫(4%)、悪性リンパ腫(1%)と多彩な癌腫が認められた。

#### 2．精巣腫瘍における院内がん登録データベース解析結果

泌尿生殖器における希少がんのなかでも、腎盂尿管癌に次いで遭遇する頻度が高いと思われるがん種として、精巣腫瘍、陰茎癌、尿膜管癌、副腎癌が挙げられ、2012年～2015年の院内がん登録データを用いた我々の集計では、初回治療を受けた泌尿生殖器がん397,745例のうち、精巣腫瘍は6,781例(1.7%)、陰茎癌は1,773例(0.45%)、尿膜管癌は390例(0.10%)

副腎癌は334例(0.084%)であった。2015年登録数と施設数から施設別平均年間登録件数をみると、精巣腫瘍は年間4例、陰茎癌、尿膜管癌、副腎癌は年間1-2例である。希少がんは正確には罹患率で定義されることを明記するが、このように施設別平均年間登録件数をみると、日常の臨床で感じている頻度の印象に近いものがうかがえる。精巣に発生する悪性腫瘍のうち、組織型としては胚細胞癌が最多で81%を占めた。その他の組織型としては悪性リンパ腫が15%と多く、肉腫1.3%、ライデッヒ細胞腫またはセルトリ細胞腫(0.3%)、悪性中皮腫12例(0.1%)などがこれに続いた。院内がん登録は、がん診療拠点病院等のみから提供されたものであり、全施設の診療状況を反映するものではないものの、新規がん診断症例の約70%をカバーするとされている。今後、本邦における希少がんの診療実態を把握する上で、この院内がん登録は泌尿生殖器領域に限らず、有用なツールになると思われた。

### 3.陰茎がんにおける院内がん登録データベース解析結果

陰茎がんは泌尿生殖器における希少がんの中では、精巣腫瘍に次いで多く遭遇するがん種である。欧米諸国からの報告<sup>5,6</sup>では、陰茎癌の罹患率は人口10万人あたり0.5-1.8人と報告されているが、1992年の本邦の報告<sup>7</sup>では人口10万人あたりわずか0.4-0.5人とされている。一方で、希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書<sup>8</sup>によると、2008年~2011年の院内がん登録を用いた陰茎上皮性腫瘍の推定罹患率は、人口10万人あたり0.3人であり、1992年の報告と同様の人数である。泌尿器科医にとって、陰茎癌は希少がんの中でも遭遇する頻度が高いが、これまで本邦ではまとまった報告がなく、エビデンスに乏しいものであった。

我々が2012年~2015年の院内がん登録データを用いて陰茎癌の解析を行った結果、合計1,773例のうち92%の1012例が扁平上皮癌で、その年齢中央値は74歳であった。<sup>9</sup>全体の61%を占める局所限局性(stage 0-)では、約90%の症例が手術単独で治療されており、放射線治療やレーザー治療は希であった。一方で、局所進行性ないし転移性(stage -)は26%を占め、うち32-41%の症例が手術、化学

療法、および放射線治療を含む併用療法を受けていた。しかしながら、stage 0-でも56%の症例が化学療法を受けておらず、年齢が80歳以上の高齢者群では、それ以下の群と比較して有意に化学療法を受けた割合が低かった。(14.3% vs. 53.2%, p=0.0086)。陰茎癌の組織型は扁平上皮癌が最多で57%であり、扁平上皮癌前癌病変34%がこれに続いた。前癌病変としてはページェット病が多くボーエン病がこれに続いた。また扁平上皮癌以外の組織型として登録された中では、基底細胞癌が最多であったがその他に、多彩な組織型が認められた。

### 4.尿膜管がんにおける院内がん登録データベース解析結果

尿膜管癌は膀胱頂部の尿膜管を発生母地とする腫瘍で、全膀胱悪性腫瘍の約0.5%を占めるとされている。膀胱癌における組織型は大半が尿路上皮癌であるが、尿膜管癌は腺癌が多くを占める。膀胱腺癌においては、尿膜管癌と非尿膜管癌に分かれるが、前者は尿膜管由来のため膀胱頂部ないし前壁に主座を置くことが特徴的である。しかしながら、大腸や子宮腺癌の膀胱浸潤の症例では鑑別に苦慮することもある。尿膜管癌は特に症状が出にくいことから、進行症例で診断されることが多く、予後不良な疾患であるが、現在でも手術治療以外に有効な標準治療は存在せず、ケースレポートやケースシリーズに基づいて治療が行われているのが現状である。これまで本邦では大規模な疫学的データはなく、患者背景や治療内容の現状についてエビデンスは乏しいものであった。

2008年~2009年、および2012年~2015年の院内がん登録データを用いて行った我々の解析では、合計456例が組織学的に尿膜管癌と診断されていた。年齢中央値は61歳で、過去の報告と同様に80%が腺癌であった。全体の74%が局所限局性ないし局所進行性の症例で、うち79%の症例が手術単独で治療されていた。リンパ節転移を伴う進行症例であっても、遠隔転移がなければ33%の症例が手術単独で治療されており、手術および化学療法の症例は44%にとどまっていた。手術治療以外に有効な治療が存在しないことが、治療選択に大きく影響しているものと思われた。一方で遠隔転移を伴う症例は13%を占め、

5年全生存率は12%と、予後は極めて不良であった。

## 泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型に関するエビデンスを基にした診療ガイドラインの作成・改訂に関する研究

泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型に関するエビデンスについて文献検索を通して下記2つの診療ガイドラインの作成・改訂に反映させた。

### 1. 泌尿器悪性腫瘍におけるMSI-H腫瘍に関する診療ガイドラインの記載に関する研究

現在、本邦では腫瘍検体に高度のマイクロサテライト不安定性（MSI-H）が認められる場合、抗PD-1抗体薬のペンブロリズマブが使用可能である。日本人における泌尿器科腫瘍におけるMSI-Hの正確な頻度は不明であるが、The Cancer Genome Atlas（TCGA）の次世代シーケンサー（NGS）による全エクソーム塩基配列解析を用いた、MANTISアルゴリズムによる研究では、39のがん種におけるMSI-Hの頻度は全体で3.8%、泌尿生殖器がんでは、前立腺癌3/498例（0.60%）、腎臓明細胞癌5/339例（1.47%）、膀胱癌2/412例（0.49%）、精巣腫瘍0/150例（0.0%）、副腎癌4/92（4.35%）と報告されていた。一方で、MSK-IMPACTのNGS解析結果を用いた、MSI sensorアルゴリズムによる50以上のがん種、15,045例の解析では、326例（2.2%）がMSI-Hだったと報告されており、前立腺癌に限った解析では、23/1033例（2.2%）でMSI-Hが認められたとされている。このように、MSI-Hの頻度は参照データベースや使用するアルゴリズムによって異なることに注意を要する必要性があることが示唆された。

泌尿器科がんの臨床的特徴としては、dMMRを示す腎盂尿管がんは、inverted growth patternやLow gradeを示すという特徴がみとめられるが、腫瘍発生部位は特徴がない。特にリンチ症候群関連疾患としては一般的な腎盂尿管がんよりも発症年齢が低く、女性の発症リスクが男性と同レベルに上昇するとされている。

### 2. 尿膜管がん・尿道がん・膀胱がん

## variant-histologyに関する診療ガイドラインの記載に関する研究

従来、尿膜管がん・尿道がん・膀胱がん variant-histologyに関して本邦の診療ガイドラインには記載がなかった。これは主に本邦の診療ガイドラインがMINDsに基づくエビデンス構築に従って記載するため、エビデンスレベルが高い内容が中心となっていたためと考えられる。本研究では、膀胱癌診療ガイドラインの改訂に際して、VIII. 希少癌という章を新設し、Key-wordサーチによる文献検索の上、CQを立てずに総論という形式で文献検索結果を記述した。具体的には疫学・病理所見については通常の組織型である膀胱癌の疫学、病理所見とは別に記載した。治療法についても組織型別に神経内分泌腫瘍では術前補助化学療法による予後改善の可能性が、少ない症例でかつSEERデータベースのような大規模データベース解析から示唆されている事等を記載した。また、腺癌等においてはFOLFOXやGemFLP、神経内分泌腫瘍（小細胞癌）ではエトポシド+シスプラチンという膀胱癌では保険承認されていない治療レジメンが組織型に準じて使用されていること等を記載した。同様に尿道がんおよび尿膜管がんについてもそれぞれの病期分類や診断方法、予後等について記載をおこなった。

### D. 考察

本研究では膀胱癌診療ガイドライン（2019年版）の改訂に際し、尿膜管がん・尿道がんおよび希少な組織型を呈する膀胱癌に関するエビデンスを検索し、ガイドラインに反映した。さらに希少癌及び希少組織型に対する診療ガイドライン作成に向けた基盤構築を目的として、泌尿器悪性腫瘍を例として2009-2010年および2012年 2015年のがん診療連携拠点病院院内がん登録データベースの検討を行った。泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫があるが、この内、前立腺癌、膀胱癌、腎癌、腎盂尿管癌、精巣腫瘍及び褐色細胞腫では診療ガイドライン（以下ガイドライン）が整備されている。一方で、比較的頻度の高い陰茎癌を含め副腎癌や尿膜管がん等ではガイドラインはなく、その基盤となるデータも不足している。また、ガイドラインが整備されている癌腫においても希少な組織型を呈す

ることがあり臨床上問題となる。このような希少組織型に関する記述は極めて限定されている。今回の集計で拠点病院に限定しても年間500例以上の新規陰茎癌が登録されていることが示された。この結果を踏まえて、日本泌尿器科学会主導で陰茎癌ガイドラインの作成が開始されつつある。ガイドライン作成に当たっては、尿道がんや尿管がんは腎盂尿管・膀胱・尿道癌のうち発生割合としては数%に留まるが実数としては年間200例以上が登録されており、また組織型として非尿路上皮癌が約半数を占めるなど腎盂尿管・膀胱と異なった組織型分布を示すことが明らかになった。一方で、現行の腎盂尿管がん取扱い規約では尿道癌や尿管癌に関する記載はなく、今後は希少癌や希少組織型の記載等の標準化のために、ガイドラインのみならず診療の基本となる取扱い規約にも反映させる必要があると考えられた。精巣腫瘍では胚細胞腫以外の組織型として悪性リンパ腫が年間300例以上登録されていた。現行の精巣腫瘍ガイドラインでは悪性リンパ腫に関する言及は無く、悪性リンパ腫ガイドラインでも極めて限定された記載に留まっていることから、今後の改訂にあたってはこの点について検討する必要があると考えられた。

## E. 結論

今後、新規作成が必要なガイドライン、及び既存のガイドラインに追加記載が必要な希少組織型としてどのような病型を提案するかを検討するうえで拠点病院院内がん登録データベースが極めて有用であることが示された。現行の前立腺癌、腎癌でも希少組織型に関する記載は限定されており、今後これらについても解析する予定である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Clinicopathological features of malignant urachal tumor: A hospital-based cancer registry data in Japan. Nagumo Y, **Nishiyama H** et al. Int J Urol. 27(2) 157-162 2020

A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian

tissue for cancer patients. Sanada Y, **Nishiyama H**, et al. J Obstet Gynaecol Res. 45(10) 2021-2028. 2019

Characteristics of penile cancer in Japan: An analysis of nationwide hospital-based cancer registry data in International Journal of Urology has the following publication status. Tanaka K, **Nishiyama H** et al. Int J Urol. 2020 in press.

④Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. Mishima S, **Nishiyama H**, et al. Int J Clin Oncol. 25(2) 217-239, 2020

Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 edition by the Japanese Urological Association: Revision working position paper. Matsumoto H, **Nishiyama H**, et al Int J Urol. 2020 Epub ahead of print

### 2. ガイドライン作成・改訂

成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療ガイドライン 第二版 2019年10月 日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会編（金原出版）

膀胱癌診療ガイドライン 2019年版 日本泌尿器科学会編（医学図書出版）

### 3. 学会発表

第57回日本癌治療学会学術集会  
院内がん登録を用いた尿管癌の臨床的検討 西山博之 ほか8名  
2019年10月25日 福岡国際会議場

第57回日本癌治療学会学術集会  
後腹膜および男性生殖器由来の肉腫の特徴：院内がん登録を用いた予後解析  
西山博之 ほか8名  
2019年10月24日 福岡国際会議場

第57回日本癌治療学会学術集会  
院内がん登録を用いた我が国における腎細胞がん診療実態に関する研究  
西山博之 ほか8名  
2019年10月24日 福岡国際会議場

第107回日本泌尿器科学会総会  
本邦における後腹膜および男性生殖器由来の肉腫の特徴：院内がん登録を用いた解析  
西山博之 ほか8名  
2019年4月19日 名古屋国際会議場

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上  
（分担研究報告書）

陰茎癌診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者

神波大己 熊本大学大学院生命科学研究部 泌尿器科学講座 教授

研究要旨

陰茎癌は希少癌であるものの、泌尿器科の日常診療において遭遇しうる疾患であるため標準的な診療指針が望まれている。組織学的には扁平上皮癌が大半を占めるため皮膚癌など他部位の治療が参考になることもあるが、世界的にもエビデンスレベルの高い陰茎癌独自の知見は少なく、国内は皆無に近い。このような状況下において陰茎癌診療レベルを上げるために、あらゆる知見を精査した上で現状での state-of-the-art となる診療ガイドラインを作成することの意義は大きい。2019年4月に陰茎癌診療ガイドライン作成委員会が発足しガイドライン作成に着手した。この1年間における進捗状況と今後の進行予定について報告する。

A . 研究目的

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫があり、同一臓器から発生する癌においても希少組織型が臨床上問題となる。前立腺癌、膀胱癌、腎癌、腎盂尿管癌、精巣腫瘍、褐色細胞腫では診療ガイドライン（以下ガイドライン）が整備されている。一方で、精巣腫瘍について頻度の高い陰茎癌では本邦でのガイドラインはなく、その基盤となる疫学データや治療成績についての全国的なデータも乏しい。施設毎の陰茎癌の診療ポリシーは非常に少ないにも関わらず、一定の診療指針によらず経験則やNCCNガイドラインやEAU（欧州泌尿器科学会）ガイドラインなどの海外ガイドライン、あるいは他領域の扁平上皮癌の治療を参考にした診療が施設単位で行われているのが現状である。陰茎癌の診療レベルの底上げを図るためには、現時点での世界のstate-of-the-artを知り、本邦の実情にも配慮した診療ガイドラインを作成すること、そしてガイドラインに基づいた診療による治療成績を発信していくことが重要である。

このような背景に基づき、2018年11月に陰茎癌ガイドラインの作成が日本泌尿器科学会により承認された。本ガイドライン作成における目的は、エ

ビデンスの少ない陰茎癌の本邦における診療をサポートすること、エビデンスの少ない希少癌のガイドライン作成の方法論を確立すること、である。

B . 研究方法

2019年4月13日にキックオフ会議が開催され、本ガイドラインでは陰茎癌診療におけるエビデンスが未だ十分に蓄積されていないため、総論としての記述を中心として、エビデンスのある項目についてはMinds2017に準じたCQを作成することとなった。

C . 研究結果

1) 診療ガイドライン作成委員会

診療ガイドライン作成委員はアカデミックな利益相反にも配慮して泌尿器科、腫瘍内科、放射線治療科、放射線診断科、病理診断科の各専門医より構成されている。

委員長：神波大己（熊本大学泌尿器科）

保険委員長：高橋悟（日本大学泌尿器科）

委員： 舩森直哉（札幌医科大学泌尿器科）

西山博之（筑波大学腎泌尿器外科）

矢尾正祐（横浜市立大学泌尿器科）

古家琢也（岐阜大学泌尿器科）

三宅秀明（浜松医科大学泌尿器科）

雑賀隆史（愛媛大学泌尿器科）  
齋藤誠一（琉球大学腎泌尿器外科）  
秋元哲夫（国がん東病院放射線治療科）  
玉田勉（川崎医科大学放射線診断学）  
安藤雄一（名古屋大学がん薬物療法学）  
都築豊徳（愛知医科大学病理診断科）

文献検索：樋之津史郎（札幌医科大学医療統計学）

事務局： 山口隆大（熊本大学泌尿器科）

杉山豊（熊本大学泌尿器科）

## 2) 診療ガイドライン作成の進捗状況

2019年4月20日にキックオフ会議を開催し、ガイドライン作成に着手した。ガイドラインで取り上げる大領域を疫学、病理、診断、治療、経過観察、QOLとし、さらには1)局所(1.生検、2.画像診断)、2)所属リンパ節、3)遠隔転移、4)病期分類、5)腫瘍マーカー、は1)局所(1.手術、2.放射線)、2)所属リンパ節(1.手術、2.放射線)、3)全身化学療法、4)再発治療の小領域を設定した。それぞれの領域を分担する委員を選出し、文献検索に必要なキーワードおよび文献検索の正確性を担保するための必須のキー論文の選出、各領域でCQが設定できるか否かの検討、設定できる場合のCQの文案作成を行うこととなった。

2019年10月24日の第二回会議においてキーワード、キー論文、CQ草案の確認を行った。また事務局にて作成した診療アルゴリズム草案が提示され、各領域の原稿と照合した上で次回会議までにブラッシュアップすることも合わせて確認した。

事務局と各委員毎のメール会議を数回行い、2020年1月6日に総論を記載する26領域のキーワード、キー論文および8つのCQ最終案が固定され、同月17日より文献の抽出を開始した。文献は順次各委員に届けられ、各委員は総論執筆およびCQの推奨文と推奨度の決定に着手している。

今後は委員間で原稿の相互査読をした上で第三回会議にて評価を行い、解説文の完成後に外部評価を行った上で2020年度下半期でのガイドライン完成の予定となっている。

## D. 考察

陰茎癌はエビデンスレベルの高い知見が非常に少ないため、NCCNガイドラインやEAUガイドラインといった海外のガイドラインを紐解いてもRCTや複数のRCTのメタ解析といった高いレベルのエビ

デンスに基づいた推奨がなされている領域は少なく、エキスパートによるコンセンサスに基づいた推奨となっている領域がほとんどであると言える。そのため、本ガイドライン作成においては、疫学、病理、診断、治療、経過観察、QOLの各領域毎に複数のCQを設定してシステムティックレビューを行うことは現実的ではなく、現在までに得られている知見を統合した総論の記述を中心とし、高いレベルの存在する領域のみ総論とは別個にCQを設定し、推奨文、推奨レベルを決定するという方針をとった。このスタイルはEAUガイドラインに準じたものである。

初版として作成される本ガイドラインが活用される中で、今回採用された方針がエビデンスの乏しい希少癌の診療ガイドライン作成に適切であったかどうか、批判的に検証されるべきであろう。その上で長所短所について詳細に検討し、将来の改訂に活かすことが肝要である。

## E. 結論

陰茎癌ガイドライン作成により医療の質向上に資するとともに、本ガイドラインの長所短所を議論することにより希少疾患ガイドライン作成の方法論確立の方向性がより明確になると考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 山口隆大、杉山豊、神波大己：陰茎癌の診断と治療 特に原発巣について。臨床泌尿器科 73(11), 832-836, 2019.
- Sueta D., Tabata N., Ikeda S., Saito Y., Ozaki K., Sakata K., Matsumura T., Yamamoto-Ibusuki M., Murakami Y., Jodai T., Fukushima S., Yoshida N., **Kamba T.**, Araki E., Iwase H., Fujii K., Ihn H., Kobayashi Y., Minamino T., Yamagishi M., Maemura K., Baba H., Matsui K., Tsujita K. Differential predictive factors for cardiovascular events in patients with or without cancer history. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17602.
- Baba M., Furuya M., Motoshima T., Lang M., Funasaki S., Ma W., Sun HW., Hasumi H., Huang Y., Kato I., Kadomatsu T., Satou Y., Morris N., Karim BO., Ileva L., Kalen JD.,

Wilan Krisna LA., Hasumi Y., Sugiyama A., Kurahashi R., Nishimoto K., Oyama M., Nagashima Y., Kuroda N., Araki K., Eto M., Yao M., **Kamba T.**, Suda T., Oike Y., Schmidt LS., Linehan WM. TFE3 Xp11.2 translocation renal cell carcinoma mouse model reveals novel therapeutic targets and identifies GPNMB as a diagnostic marker for human disease. Mol Cancer Res. 2019;17(8):1613-26.

4. Kurahashi R., Kadomatsu T., Baba M., Hara C., Itoh H., Miyata K., Endo M., Morinaga J., Terada K., Araki K., Eto M., Schmidt LS., **Kamba T.**, Linehan WM., Oike Y. MiR-204-5p: a novel candidate urinary

biomarker of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. Cancer Sci. 2019;110(6):1897-1908.

## 2 . 関連研究

日本泌尿器科学会九州連合地方会第 22 回共同研究  
「九州沖縄地区における陰茎癌の実態調査」  
研究責任者：神波大己（熊本大学泌尿器科）

## H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上  
（分担研究報告書）

「希少軟部腫瘍の診療ガイドライン作成と国際・国内連携基盤の確立に関する研究」

研究分担者 西田佳弘 名古屋大学医学部附属病院 リハビリテーション科

研究要旨

骨軟部腫瘍領域は希少癌、希少腫瘍の集合体であり、個々の肉腫や中間型腫瘍の性格が異なることから組織型特有の診療ガイドラインの作成が求められている。しかしその希少さから国内だけでのエビデンス構築やコンセンサス形成は困難である。また国内での症例集積に難渋することが多い。本研究では、希少骨軟部腫瘍の代表的疾患であるデスマイド型線維腫症と悪性末梢神経鞘腫瘍について、国際連携による診療ガイドラインおよび共同研究基盤を構築し、より高いエビデンスの創出とガイドライン策定をめざした。また国内では患者会との連携により、希少疾患症例の効率的な集積と情報の発信体制の構築をめざした。デスマイド型線維腫症については国内初の診療ガイドラインを令和元年8月1日に発刊し、Minds 診療ガイドラインライブラリに掲載した。また国際的には、欧米および日本のエキスパートが集結し、デスマイドの国際診療ガイドラインを策定し、consensus paper を発刊した。悪性末梢神経鞘腫瘍の欧米および日本による国際共同研究基盤を確立し、position paper を出版した。悪性末梢神経鞘腫瘍の基盤となる疾患である神経線維腫症1型の患者団体をNPOとして設立し、医療セミナー等を実施したことで効率的な情報発信と症例集積が容易となる基盤を形成した。今後、悪性末梢神経鞘腫瘍の診療ガイドライン策定についての患者団体からの参加も容易となった。

**A . 研究目的**

腹腔外発生デスマイド型線維腫症（以下デスマイド）に対する診療ガイドライン策定作業が進み、最終化を行っているところである。希少疾患については、国内だけでは経験、知識が不足するため、国際的コンセンサス形成が重要となる。国内の診療ガイドライン完成とともに、国際的ガイドライン策定をめざした。悪性末梢神経症腫瘍（以下MPNST）は軟部肉腫に分類されるが、遺伝病である神経線維腫症1型（以下NF1）を基盤として発症する点が他の軟部肉腫と異なる。この特殊な肉腫については診療の手順、ガイドラインを策定することは診療担当者、患者にとってきわめて重要である。MPNSTの国際的なコンセンサスを得る体制を、欧米のエキスパートともに構築することを目的とした。また国内のMPNSTについては、NF1患者がその発症リスクに関する知識を持たない状況である。有効に患者を早期の発見

し、集積、診療するために、またより高いエビデンス構築に向けた症例集積を有効に行うことを目的にNF1患者団体をNPO法人としてたちあげることをめざした。患者向けの医療セミナー、治験情報発信を実施することも目的とした。

**B . 研究方法**

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「腹腔外発生デスマイド型線維腫症患者の診断基準、重症度分類および診療ガイドライン確立に向けた研究」班（研究代表者：名古屋大学整形外科 西田佳弘、研究分担者：川井章）（平成26-29年度）、それに引き続いた体制として、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究」班（研究代表者 石川秀樹、研究分担者 西田佳弘）（平成30年度）と連携して、デスマイドに対する診療ガイドライン作成は

最終段階に入り、パブリックコメントに対する対応と日本整形外科学会における承認を得ることで発刊をめざした。また、デスマイド診療に対する国際コンセンサス会議の一員となり、世界共通の診療ガイドライン策定、consensus paperの発刊に向けて、国際会議開催、メール審議を実施した。その結果をまとめて英文誌に投稿した。MPNSTについては診療ガイドラインが存在しない。軟部肉腫に対する診療ガイドライン第3版は委員長川井（本研究の研究分担者）、委員西田（本研究の研究分担者）により、策定されつつあるが、MPNSTに関する記載はほとんどない。しかし遺伝病であるNF1に多く発症するMPNSTは特殊な診療手順が必要であることから、その認識を深めるためにMPNSTに対する国際共同会議への参加、挙動研究体制確立、そのconsensus paper発刊をめざした。一方、国内ではNF1患者のほとんどはMPNST発症のリスクに関する知識を持たず、どのように医療機関を受診するべきかを知らない。医療者参加型の患者団体が必要と考え、NPO法人設立をめざした。またこの団体を通じて有用な情報の発信と共有をめざした。

### C. 研究結果

デスマイド診療ガイドラインに対する関連諸学会からのパブリックコメントおよび患者からのコメントに対して、診療ガイドライン委員会で対応を協議し、返答した。最終版を決定し、ガイドライン完成版として令和元年8月1日に発刊し、日本整形外科学会のホームページに医療者、患者・家族からもアクセス、および閲覧できるサイトとして掲載した(<https://www.joa.or.jp/public/bone/pdf/desmoid.pdf>)。公益財団法人日本医療機能評価機構の情報センターである「Minds (マインズ)」のガイドラインライブラリにpdfファイルとして掲載(<https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0391/G0001130>)するとともに、Mindsより診療ガイドライン評価結果フィードバックを受けた。デスマイドの国際コンセンサス会議に参加後、consensus paperの作成に協力し、メール会議を繰り返し、以下の論文を発刊した(The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. Desmoid T

umor Working Group. (Eur J Cancer. 2020;127:96-107.)。

2016年に米国国立衛生研究所で開催されたMPNST診療に対する国際コンセンサス会議に日本からは唯一参加した。この会議を基盤として国際共同研究組織が構築された。毎年1回の会議がボストンで開催され、2019年は4月28-29日に開催され、本研究分担者も参加した。共同研究体制とその取り組みについてposition paperを発刊した(Genomics of MPNST (GeM) Consortium: Rationale and Study Design for Multi-Omic Characterization of NF1-Associated and Sporadic MPNSTs. Genes (Basel). 2020 Apr 2;11(4):E387)。MPNSTの多くが発症するNF1については、患者・家族が適切な情報を得ることが困難であることが問題であった。患者・家族と本研究分担者を含めたメンバーが中心となり、NPO法人を立ち上げた(特定非営利活動法人レックリングハウゼン病ネットワーク)。また、2019年8月24日には名古屋大学医学部附属病院にてレックリングハウゼン病:中部地区医療セミナーを開催し、MPNSTに関する有用な情報を提供した。

### D. 考察

希少癌・腫瘍については国内にとどまらず、国際連携による知識の共有、エビデンスの構築が必要となる。本研究でデスマイドとMPNSTについては、日本国内の診療手順、ガイドラインが国際標準と変わらないことを確認し、また新たなエビデンス構築の基盤を構築することができた。一方、国内でのNF1患者団体のNPO法人化を達成したことで、稀少疾患のガイドライン策定、エビデンス構築のための効率的な症例集積の基盤を作ることができた。このような取り組みが稀少疾患・がんの診療ガイドライン策定には重要であると考えられた。

### E. 結論

骨軟部腫瘍領域の希少疾患であるデスマイドおよびMPNSTについて、国内診療ガイドラインの策定、策定のための基盤を構築できた。患者団体との有機的な関係構築も重要であり、NF1-MPNSTにおいてはその基礎を立ち上げることができた。

F . 健康危険情報  
該当なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Urakawa H, Mizusawa J, Tanaka K, Eba J, Hiraga H, Kawai A, **Nishida Y**, Hosaka M, Iwamoto Y, Fukuda H, Ozaki T. A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1610. *Jpn J Clin Oncol*. 2019 Apr 1;49(4):379-382. doi: 10.1093/jjco/hyz004
2. **Nishida Y**, Kawai A, Toguchida J, Ogose A, Ae K, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Takahashi K, Nishida K, Ozaki T, Clinical features and treatment outcome of desmoid-type fibromatosis: based on a bone and soft tissue tumor registry in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2019 Jul 22. doi: 10.1007/s10147-019-01512-z
3. **Nishida Y**, Ikuta K. Treatment of tenosynovial giant-cell tumour types. *Lancet Oncol*. 2019 Aug;20(8):e399 doi: 10.1016/S1470-2045(19)30398-5
4. **Nishida Y**, Sakai T, Koike H, Ito K. Pazopanib for progressive desmoid tumours: children, persistent effects, and cost. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):e555 doi: 10.1016/S1470-2045(19)30543-1
5. Shimizu K, Hamada S, Sakai T, Ito S, Urakawa H, Arai E, Ikuta K, Koike H, Ishiguro N, **Nishida Y**. MRI characteristics predict the efficacy of meloxicam treatment in patients with desmoid-type fibromatosis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019 Dec;63(6):751-757. doi: 10.1111/1754-9485.12940.
6. Milea J.M. Timbergen, Chiara Colombo, Michel Renckens, Hee Sung Kim, Joost van Rosmalen, Sébastien Salas, John T. Mullen, MD, Piergiuseppe Colombo, **Yoshihiro Nishida**, MD, Erik A.C. Wiemer, Cornelis Verhoef, Stefan Sleijfer, Alessandro Gronchi, Dirk J. Grünhagen. The prognostic role of  $\beta$ -catenin mutations in desmoid-type fibromatosis undergoing resection only: a meta-analysis of individual patient data. *Ann Surg*. 2019 Dec 2. doi: 10.1097/SLA.0000000000003698.
7. Sassa N, Yokoyama Y, **Nishida Y**, Yamada S, Uchida H, Kajiyama H, Nagino M, Kodera Y, Gotoh M. Clinical characteristics and surgical outcomes of retroperitoneal tumors: a comprehensive data collection from multiple departments. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jan 16. doi: 10.1007/s10147-020-01620-1.
8. Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, **Nishida Y**. Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis. *Haematologica*. 2020 Feb; 105(2): e61–e64 doi: 10.3324/haematol.2019.218735
9. Koike H , **Nishida Y**, Shinomura T, Zhuo L, Hamada S, Ikuta K, Ito K, Kimata K, Ushida T, Ishiguro N. Forced Expression of KIAA1199, a Novel Hyaluronidase, Inhibits Tumorigenicity of Low-Grade Chondrosarcoma. *J Orthop Res*. 2020 Feb 18. doi: 10.1002/jor.24629.
10. Desmoid Tumor Working Group. (Alman B, **Nishida Y**, et al) The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020 Jan 28;127:96-107. 2020 Mar;127:96-107. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.013
11. Hamada S, **Nishida Y**, Takanari K, Ota T, Urakawa H, Ikuta K, Sakai T, Tsukushi S, Kamei Y, Ishiguro N. Functional evaluation following deltoid muscle resection in patients with soft tissue sarcoma *Jap J Clin Oncol*. 2020 Apr 6. pii: hyaa039. doi: 10.1093/jjco/hyaa039
12. Shimizu K, Hamada S, Sakai T, Koike H, Yoshida M, **Nishida Y**. Efficacy of low dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with extra-abdominal desmoid-type fibromatosis : A systematic review. *Jpn J Clin Oncol*, 2020 Apr 7;50(4):419-424. doi: 10.1093/jjco/hyz204.
13. Miller DT, Cortés-Ciriano I, Pillay N, Hirbe AC, Snuderl M, Bui MM, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Dickson BC, Hart J, Jones K, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, **Nishida Y**, Ullrich NJ, Wang X, Park PJ, Flanagan AM. Genomics of MPNST (GeM) Consortium: Rationale and Study Design for Multi-Omic Characterization of NF1-Associated and Sporadic MPNSTs. *Genes (Basel)*. 2020 Apr 2;11(4):E387. doi: 10.3390/genes11040387.

2 . 国際学会発表

1. ISOLS 2019 20th General Meeting of the International Society of Limb Salvage Athens (Greece) 2019.9.11-14  
Hiroshi Koike, **Yoshihiro Nishida**, Shinji Ito, Kunihiro Ikuta, Hiroshi Urakawa, Eisuke Arai, Tomohisa Sakai, Koki Shimizu, Naoki Ishiguro

The importance of apparent diffusion coefficient map for differentiation of benign from malignant peripheral nerve sheath tumors.

2. ISOLS 2019 20th General Meeting of the International Society of Limb Salvage Athens (Greece) 2019.9.11-14  
**Yoshihiro Nishida**, Tomohisa Sakai, Hiroshi Urakawa, Eisuke Arai, Kunihiro Ikuta, Hiroshi Koike, Naoki Ishiguro  
Function preserving, R1 surgery for selected patients with desmoid-type fibromatosis. (Poster)
3. The CTOS 2019 Annual Meeting Tokyo (Japan) 2019.11.13-16  
Hiroshi Urakawa, Eisuke Arai, Kunihiro Ikuta, Tomohisa Sakai, Hiroshi Koike, Naoki Ishiguro, **Yoshihiro Nishida**  
Osteonecrosis of Jaw after use of denosumab in Patients with Giant Cell Tumor of bone. (Poster)
4. The CTOS 2019 Annual Meeting Tokyo (Japan) 2019.11.13-16  
Tomohisa Sakai1; Norihiro Murakami2; Eisuke Arai1; Hideaki Muramatsu2; Daisuke Ichikawa2; Shuji Asai1; Yoshie Shimoyama3; Naoki Ishiguro1; Yoshiyuki

Takahashi2; Yusuke Okuno4; **Yoshihiro Nishida** 5

- Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis (Poster)
5. The CTOS 2019 Annual Meeting Tokyo (Japan) 2019.11.13-16  
**Yoshihiro Nishida**, MD, PhD1; Tomohisa Sakai2; Hiroshi Koike2; Hiroshi Urakawa2; Eisuke Arai2; Kunihiro Ikuta2; Yuichi Ando3; Koki Shimizu4; Naoki Ishiguro2  
Two weeks interval of methotrexate and vinblastin chemotherapy shows the similar effect as weekly administration (Poster)
6. The CTOS 2019 Annual Meeting Tokyo (Japan) 2019.11.13-16  
Kunihiro Ikuta, MD1; **Yoshihiro Nishida** 2; Eiji Kozawa3; Satoshi Tsukushi4; Hiroshi Urakawa1; Eisuke Arai1; Tomohisa Sakai1; Hiroshi Koike1; Naoki Ishiguro1  
Surgical outcomes in elderly patients over 80 years of age with soft tissue sarcomas (Poster)

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（がん対策推進総合研究事業）  
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上  
（分担研究報告書）

頭頸部希少癌の診療ガイドライン作成に向けた研究

研究分担者 本間明宏  
北海道大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

研究要旨

我が国における頭頸部がんの年間発生数は院内がん登録の集計から約2万例と推定される。頭頸部領域は口腔、鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、甲状腺、唾液腺、など多岐にわたり、それぞれの部位に分けると症例数は更に少ない。厚生労働省の定義にしたがうとすべての頭頸部がんは「希少癌」であり、大規模な無作為化臨床試験を実施して、ガイドラインの根拠となるエビデンスを創出することは難しい。こうした背景から、日本頭頸部癌学会が運営する頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業を整備し、ビッグデータを活用してエビデンスを創出する体制を構築した。外部組織にデータマネージメントを委託し、院内がん登録のデータを一括入力できる入力支援ツールを開発したことにより登録数は増加し、わが国の頭頸部癌の約3分の2の症例の精密な臨床情報を把握できるようになった。基本データだけでは解決できないクリニカル・クエスチョンに対しては、悪性腫瘍登録と連結してweb-based Case Report Form (CRF)を作成し、非介入観察研究を展開できるシステムを作り、近年、急速に増加しているHPV関連中咽頭癌について多施設共同研究を展開し、700例を超える症例の登録例を解析している。一方、頭頸部がんのなかには発生数が年間数十例の更に希少な嗅神経芽細胞腫、頸動脈小体腫瘍、外耳道癌などが存在する。これらの症例は扱う施設が限られ症例が集約する傾向にあり、これらの腫瘍に対しては各々研究班を発足させ、ガイドライン作成に向けて動き出している。

**A . 研究目的**

頭頸部がんの我が国における年間新規発生数は院内がん登録の集計から約2万例と推定される。頭頸部がんは口腔、鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、甲状腺、唾液腺、原発不明癌などからなる総称で、部位によってがんのbehaviorは異なり、予後も異なり、治療法にも違いがある。それぞれの部位に分けると症例数は更に少なくなり、厚生労働省の定義にしたがうとすべての頭頸部がんは「希少癌」であり、大規模な無作為化臨床試験を実施して、ガイドラインの根拠となるエビデンスを創出することは難しい。一方、頭頸部がんの多くは粘膜から発生した扁平上皮癌が占めるが、嗅上皮から発生した嗅神経芽細胞腫や頸動脈小体から発生する頸動脈

小体腫瘍、外耳道癌など発生数が年間数十例の更に希少な腫瘍が存在する。これらの症例は扱う施設が限られ症例が集約する傾向にある。これらの希少癌に対するガイドラインの作成、そして、その根拠となるエビデンスの創出を目指した。

**B . 研究方法**

口腔、鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、甲状腺、唾液腺、原発不明癌に関しては、日本頭頸部癌学会が運営する頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業を整備し、ビッグデータを活用してエビデンスを創出する体制を構築している。和歌山医大臨床研究センターにデータマネージメントを委託し、院内がん登録のデータを一括入力できる入力支援ツール



を開発し運用している。基本データだけでは解決できないクリニカル・クエスチョンに対しては、悪性腫瘍登録と連結してweb-based Case Report Form (CRF)を作成し、非介入観察研究を展開できるシステムを作り、近年、急速に増加しているHPV関連中咽頭癌について多施設共同研究を展開している。

頸動脈小体腫瘍については日本頸動脈小体腫瘍研究会、外耳道癌、下咽頭癌についてはJCOG頭頸部がんグループ、頸部食道癌については日本気管食道学会「頸部食道癌に関する全国実態調査」研究班を発足させ、データ収集・解析を行っている。

### C . 研究結果

全国悪性腫瘍登録は体制の整備が整い、2016年は11,716例、2017年は13106例、2018年は13657例と、わが国の頭頸部癌の約3分の2の症例の精密な臨床情報を把握できるようになった。観察期間が5年を超える2011～2013年度の登録症例を対象に予後調査も開始され、そのデータを用いた声門癌、中咽頭癌の解析も進められている。HPV関連中咽頭癌の非介入観察研究では700例を超える症例が登録され、早期癌、進行癌に対する最適な治療法、化学放射線療法におけるCDDPの至適投与量について解析し、現在、論文投稿中である。

日本頸動脈小体腫瘍研究会では全国316施設から過去20年間399例の症例が登録された。現在、原因遺伝子であるコハク酸脱水素酵素の遺伝子変異について多施設共同研究が進行している。

JCOG頭頸部癌グループ外耳道癌研究班では17施設から181例の登録が得られ、進行癌に対する最適な治療法について解析し、その結果を論文化し、投稿中である。

### D . 考察

頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業が整備され、我が国の約3分の2の症例について精度の高い臨床情報が毎年蓄積される体制が整った。予後調査も開始され、web-based CRFを用いた観察研究も順調に遂行されている。今後、ビッグデータを活用して個々の頭頸部癌患者に対する最適な治療法を示すガイドラインの根拠となるエビデンスの創出が期待される。

一方、年間発生数が50例に満たない更に希少な癌腫については、症例が限られた施設に集約する傾向があり、全国登録による解析には馴染まない。各腫瘍ごとに集約する施設が異なるため、それぞれの腫瘍について研究班を立ち上げ、ガイドラインの作成を進めて行くべきであると考えられる。

### E . 健康危険情報

該当なし

### F . 研究発表

#### 1.論文発表

1. **本間 明宏**. 進行上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法を併用した放射線治療による新規治療法開発に関する研究. 日耳鼻 122:844-847, 2019.
2. Head and Neck Cancer Study Group (HNCSG), Monden N, Asakage T, Kiyota N, **Homma A**, Matsuura K, Hanai N, Kodaira T, Zenda S, Fujii H, Tahara M, Yokota T, Akimoto T, Iwae S, Onitsuka T, Ogawa T, Okano S, Takahashi S, Shimizu Y, Yonezawa K, Hayashi R. A review of head and neck cancer staging system in the TNM classification of malignant tumors (eighth edition). Jpn J Clin Oncol. 2019;49:589-595.
3. Hanai N, Asakage T, Kiyota N, **Homma A**, Hayashi R. Controversies in relation to neck management in N0 early oral tongue cancer. Jpn J Clin Oncol. 2019;49:297-305.
4. Hamauchi S, Yokota T, Mizumachi T, Onozawa Y, Ogawa H, Onoe T, Kamijo T, Iida Y, Nishimura T, Onitsuka T, Yasui H, **Homma A**. Safety and efficacy of concurrent carboplatin or cetuximab plus radiotherapy for locally advanced head and neck cancer patients ineligible for treatment with cisplatin. Int J Clin Oncol. 2019;24:468-475.

### G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上  
（分担研究報告書）

**GIST ガイドライン改訂に関する研究**

研究分担者 廣田 誠一 兵庫医科大学 病理学病理診断部門 教授

**研究要旨**

GIST (Gastrointestinal stromal tumor) は年間 10 万人に 1-1.5 人程度が発症する希少癌の一つである。GIST 診療ガイドラインは 2008 年に初版が発行され、これまでに第 3 版まで改訂が行われてきたが、これまでのガイドラインは Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準拠した形式では作成されてこなかった。本研究は、Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準拠した第 4 版の GIST 診療ガイドライン全面改訂にあたり、それを支援するものである。当初の予定からは後れを生じているが、現在、第 4 版の GIST 診療ガイドライン改定作業は終盤に近づいており、2020 年度内の発行が見込まれる。その後は引き続き、英語版ガイドラインの作成や次の改訂への作業を継続していく予定である。

**A . 研究目的**

希少癌である GIST に関し、Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準拠した形式のガイドラインとして全面改訂を行うことを支援する。

**B . 研究方法**

GIST 診療ガイドラインは、2014 年に第 3 版が発行されてから時間が経過したこと、また、大型胃 GIST に対する術前補助療法の有用性に関する新たな知見が報告されたこと等から、第 4 版として改訂が必要な状況となった。2017 年 10 月 4 日に改訂に向けた最初の作業として、改訂ワーキンググループ会議が開催され、これまでのガイドラインが Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準拠した形式では作成されてこなかった経緯を踏まえ、第 4 版は Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準拠した形式で作成することが確認された。そのため、ワーキンググループ内にシステマティックレビューチームを立ち上げることとなり、人選を行って、協力に対する承諾を得た。また、文献収集作業については一般社団法人日本医学図書館協会に委託して行ってもらった。そして、システマティックレビューチームによる論文の一次スクリーニングと二次スクリーニング、個別文献のエビデンスの評価、エビデンス総体の評価を行ってきた。そのなかで、Minds 診療ガイドライン作成に則ったガイドラインの作成方法に関する情報入手のために、ガイドライン作成に精通した講師をお呼びして情

報収集に努めた。システマティックレビューが終了後に推奨を策定する予定である。

**C . 研究結果**

GIST 診療ガイドラインの改訂は、スコープに沿って、放射線・病理・外科・内科の各領域でアルゴリズムとクリニカルクエスチョン (CQ) の策定が行われ、メール会議を含み数回の改訂ワーキンググループ会議を開催し、アルゴリズムと CQ が確定された。その後、一般社団法人日本医学図書館協会に委託して文献収集作業を行い、収集された多くの文献の中から、システマティックレビューチームによる論文の一次スクリーニングが行われ、各委員に Minds 診療ガイドライン作成の手引きに沿った今後のシステマティックレビューの方向性を理解してもらうために、Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準拠したガイドライン作成に関する講演を拝聴し、質疑の時間を設けた。システマティックレビューチームによる文献の二次スクリーニングが終了したことから、構造化抄録の作成を行い、エビデンスの評価・統合の作業を進めることとなった。エビデンスの評価・統合の作業を円滑に進めるため、2019 年 6 月 16 日にはシステマティックレビューの方法を中心とした講演を、日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部客員研究主幹の吉田雅博先生にいただいた。同時に、システマティックレビューチームの委員が個別文献のエビデンス評価を試行した CQ について、吉田雅博先生から講評をいただき、それに関する質疑応答が行われた。この講演会での内容を踏まえ、現

状の PICO・CQ 設定に問題がある CQ があることが指摘され、また BQ への変更が適切と判断される CQ が存在することも明らかになり、チーム単位で PICO・CQ の見直しを行い、これを GIST 診療ガイドライン改訂ワーキンググループで一括承認することとなった。

#### D. 考察

当初の予定よりは改訂作業が遅れてはいるが、ようやくエビデンスの評価・統合の作業の終盤に近づいており、推奨の策定に移行する状況にある。初期段階で各委員が、Minds診療ガイドライン作成の手引きに関しての十分な知識を有していなかったことが遅れの要因と思われ、日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部客員研究主幹の吉田雅博先生の2回の講演を拝聴して理解の促進を図ったものの、それでも、Minds診療ガイドライン作成の手引きに則ったガイドラインの作成に関して、特にシステムティックレビューおよび個別文献のエビデンスの評価、エビデンス総体の評価の過程を十分に理解することには困難が付きまとうことが危惧された。何とかエビデンス総体の評価を終了させ、推奨の策定の段階に進み、2020年度中には第4版GIST 診療ガイドラインを発刊したい。

#### E. 結論

2020年度内での、Minds診療ガイドライン作成の手引きに則ったGIST 診療ガイドラインの発刊を目指している。適切なガイドライン作成のためには、システムティックレビューチームの各委員、そしてワーキンググループの各委員のMinds診療ガイドライン作成の手引きに記載された作業内容の十分な理解が必要と考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

1. Ogata M, Satake H, Ogata T, Hatachi Y, Hara S, Hirota S, Yasui H. Reduction and escalation in the dose of sunitinib were adequately effective against gastrointestinal

stromal tumor of the small intestine: a case report. **Intern Med.** 58:3243-3246, 2019.

2. Iemura Y, Katsushima H, Kataoka TR, Hirota S, Shimada T. An unusual case of duodenal gastrointestinal stromal tumour combined with the neuronal elements. **Pathol Int.** 69:414-419, 2019.
3. Katayanagi S, Yokoyama T, Makuuchi Y, Osakabe H, Iwamoto H, Sumi T, Hirano H, Katsumata K, Tsuchida A, Hirota S, Kawachi S. Long-term survival after multidisciplinary treatment including surgery for metachronous metastases of small intestinal gastrointestinal stromal tumors after curative resection: a case report. **Am J Case Rep.** 20:1942-1948, 2019.
4. Nishida T, Sakai Y, Takagi M, Ozaka M, Kitagawa Y, Kurokawa Y, Masuzawa T, Naito Y, Kagimura T, Hirota S; members of the STAR ReGISTry Study Group. Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world. **Gastric Cancer.** 23:118-125, 2020.
5. Saito Y, Takahashi T, Obata Y, Nishida T, Ohkubo S, Nakagawa F, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Nishigaki T, Sugase T, Koh M, Ishida T, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Nakajima K, Yamasaki M, Hirota S, Naka T, Mori M, Doki Y. TAS-116 inhibits oncogenic KIT signalling on the Golgi in both imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. **Br J Cancer.** 122:658-667, 2020.
6. Arima J, Hiramatsu M, Taniguchi K, Kobayashi T, Tsunematsu I, Kagota S, Sakane J, Suzuki Y, Hirota S. Multiple gastrointestinal stromal tumors caused by a novel germline *KIT* gene mutation (Asp820Gly): A case report and literature review. **Gastric Cancer.** Epub ahead of print

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上  
（分担研究報告書）

小腸癌診療ガイドライン作成に向けた  
小腸腫瘍データベース構築、小腸腫瘍取扱い規約作成に関する研究

研究分担者 橋口 陽二郎 帝京大学医学部外科学講座  
研究協力者 田中 信治 広島大学大学院医系科学研究科内視鏡医学

研究要旨

小腸癌治療ガイドライン作成の準備段階として、まず、小腸悪性腫瘍の記述や記録を本邦で統一するための小腸腫瘍取扱い規約作成のためのデータ集積を行った。本研究では、大腸癌研究会において小腸悪性腫瘍プロジェクト研究を立ち上げ、まず、大腸癌研究会参加施設のうち小腸悪性腫瘍プロジェクト研究委員会メンバー（内科・外科・病理）の各施設に小腸腫瘍に関するアンケート調査を行い、小腸悪性腫瘍（良性腫瘍も含めて）の実態（疫学、診断、病態、治療、予後など）を明らかにする。こととし、小腸腫瘍の臨床診断、病理診断・分類、治療法などを整理して「小腸腫瘍取扱い規約」の作成に必要な基礎資料を集積した。

集計結果

50 施設から 1600 例以上の小腸腫瘍を集積できた。

最も頻度が多いのは悪性リンパ腫と小腸癌で、それぞれ 30% 程度。小腸癌のうち原発性小腸癌の占める割合は 50%、転移性小腸癌が約 40%、内分泌細胞癌が 10% であった。

原発性小腸癌は 227 例を集積でき、治療法（重複あり）は、73% が外科的切除、41% が薬物療法、9% が内視鏡治療であり、治療成績は 3 年生存率 63.6%、5 年生存率 49.8% であった。

希少癌領域では臨床試験は殆ど行われておらず、エビデンスレベルが低くとも、現段階で集積したデータと文献検索に基づいてガイドラインを示す意義があると考えられる。

A . 研究目的

大腸癌研究会参加施設にアンケート調査を行い、小腸悪性腫瘍（良性腫瘍も含めて）の実態（疫学、診断、病態、治療、予後など）を明らかにする。小腸癌の臨床診断、病理診断・分類、治療法などを整理して「小腸癌取扱い規約」を作成に必要な基礎資料を作成する。

B . 研究方法

研究期間：2018年7月～2020年1月（2年間）

対象：

原発癌，転移癌（原発巣は自由記載），腺腫（家族性大腸腺腫症，その他），過誤腫（PJS，その他），NET（カルチノイド），GIST，IFP，脂肪腫，迷入腺，リンパ管腫，血管腫，悪性リンパ腫（FL，DLBCL，M

ALToma，腸管症型T細胞リンパ腫，その他），

アンケート項目

- ・年齢，性別，既往歴，家族歴
- ・腫瘍径（mm）または周在性
- ・局在：空腸，回腸，びまん性，具体的にわかれば自由記載（バウヒン弁から cm など）
- ・発見契機：症状の精査，偶発的（他の検査など），不明
- ・自覚症状：貧血，嘔吐，腹痛，腸閉塞，その他
- ・小腸内視鏡検査の有無（重複可能）：CE，DBE，SBE，その他
- ・治療法
- ・治療開始日，最終生存確認日，観察期間（月）
- ・生死：生存，死亡，不明
- ・死因：原病死，他因死，不明

## C . 研究結果

### 集計結果

1600例以上の小腸腫瘍を集積できた。

最も頻度が多いのは悪性リンパ腫と小腸癌で、それぞれ30%程度。小腸癌のうち原発性小腸癌の占める割合は50%、転移性小腸癌が約40%、内分泌細胞癌が10%であった。

原発性小腸癌は227例を集積できた。

原発性小腸癌症例の臨床病理学的特徴について(年齢、性別、発見契機、自覚症状、腫瘍径、局在、小腸内視鏡検査、主組織型、進達度、脈管侵襲、遠隔転移、Stage、治療法、生存率)を検討したところ治療法(重複あり):73%が外科的切除、41%が薬物療法、9%が内視鏡治療

治療成績:原発性小腸癌患者の3年生存率63.6%、5年生存率49.8.%

現在、集積データ公表のための複数の論文作成が行われている。

## D . 考察

小腸腫瘍に対する総合的な取扱い規約を作成するため、種々の小腸腫瘍を集計し、1600例のデータを集積できた。これらの集積結果は論文として発表予定である。今後、規約委員会を立ち上げて、小腸腫瘍取扱い規約の作成に取りかかる予定である。「小腸癌ガイドライン」を作成するに当たっては、「小腸腫瘍取扱い規約」に準拠した形で、集積データと文献検索に基づき、信頼性が高く、わかりやすく実用的な小腸癌治療ガイドラインを作成する予定である。

現状としては、小腸癌を2つにわけ、トライツ靭帯より口側は肝胆膵領域、上部消化管領域で「十二指腸癌治療ガイドライン」が作成された。本研究では、トライツ靭帯より肛門側の小腸(空腸、回腸)を対象とし、十二指腸を除く、小腸癌治療ガイドラインを作成する予定である。

## E . 結論

小腸癌のような希少な癌のガイドラインを作る場

合は、大腸癌治療ガイドラインのように臨床試験に準じて作成するのではなく、症例報告を集めて解析するといった方法でやる必要もあるため特殊性がある。本研究では、50施設から1600例以上の小腸腫瘍のデータ、300例近くの原発性小腸癌のデータを集積し、解析を進めている。

希少癌領域では将来的にも明確なエビデンスが出ないことも予想され、エビデンスレベルが低くとも現段階で集積したデータと文献検索に基づいてガイドラインを示す意義があると考えられる。

## G . 研究発表

1. Shinto E, Omata J, Sikina A, Sekizawa A, Kajiwara Y, Hayashi K, **Hashiguchi Y**, Hase K, Ueno H. Predictive immunohistochemical features for tumour response to chemoradiotherapy in rectal cancer. *BJs open*. 2020;4(2):301-9.
1. Hayama T, **Hashiguchi Y**, Okada Y, Ono K, Nemoto K, Shimada R, et al. Significance of the 7th postoperative day neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35(1):119-24.
3. **Hashiguchi Y**, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2020;25(1):1-42.
4. Hayama T, **Hashiguchi Y**, Okamoto K, Okada Y, Ono K, Shimada R, et al. G12V and G12C mutations in the gene KRAS are associated with a poorer prognosis in primary colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2019;34(8):1491-6.
5. Ueno H, Kanemitsu Y, Sekine S, Ishiguro M, Ito E, **Hashiguchi Y**, et al. A Multicenter Study of the Prognostic Value of Desmoplastic Reaction Categorization in Stage II Colorectal Cancer. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2019;43(8):1015-22.

## H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 「がんゲノム医療における分子標的治療薬の適応外使用の課題：小児の適応症に関する研究」

研究分担者 安藤雄一 名古屋大学医学部附属病院化学療法部 教授

### 研究要旨

がんゲノム医療の実装において大きな課題となっている分子標的治療薬の適応外使用について、本研究は希少疾患の割合が高い小児の悪性腫瘍に注目し、小児と成人との適応症の国際間比較によって、日本における希少疾患(癌)のガイドライン作成の課題と対応を検討することを目的に行った。研究の結果、日本、米国、欧州のいずれかの地域で成人に承認されている分子標的薬は103種類あったが、小児に承認されているものは19種類(18.4%)にとどまることが明らかとなった。とくに3地域全てにおいて承認されている薬剤は、成人の66種類(64.1%)に対して小児は3種類(2.9%)であり、その差が顕著であった。また、小児の悪性腫瘍において遺伝子変異の頻度が高く治療標的となりうる6遺伝子(NRAS、ABL1、JAK2、KIT、ALKおよびBRAF)を標的とする薬剤について、3地域いずれかにおいて成人に承認されている薬剤16種類のうち、小児に適応症を有する薬剤は3種類(18.8%)であった。本研究により、小児に承認されている分子標的治療薬は成人と比較して少ないことを確認するとともに、日本、米国、欧州間で顕著な差を認めた。また、小児の悪性腫瘍において治療標的となりうる遺伝子変異を標的とする薬剤のうち、成人で承認されていて小児で承認されていない薬剤は、小児への適応拡大の良好な候補薬であると考えられていた。

前年度の研究「適応外使用の現状把握と希少癌を対象とする診療ガイドライン作成に関する」において、大学病院における適応外使用の現状把握を行った結果、がん診療に関わる適応外使用の申請の9割は薬物療法に関わるものであり、その8割以上について科学的なエビデンスは乏しいという現状が明らかとなった。名古屋大学医学部附属病院において平成29年4月から平成31年3月までに申請のあった適応外使用232件のうち、がん治療に関連した申請は136件(59%)であり、そのうち診療ガイドラインで推奨されているものは18件(13%)であった。とくに、がん薬物療法の適応外申請の約半数を小児が占めており、小児では希少疾患の割合が高いこと、小児に承認されている薬剤が少ないという重要な課題を反映している。

一方、昨年度中に2種類のがん遺伝子パネル検査が保険収載され、日本においてもがんゲノム医療の実装化が始まっている。パネル検査の結果は、がんゲノム医療中核拠点病院および拠点病院のエキスパートパネルにおいて検討が行われる。しかし、アクションナブルな遺伝子変異が見つかる可能性は約3割程度であり、期待できる薬剤がみつかったも適応外使用や臨床試験の適格基準を満たさないなどの理由のため、パネル検査の結果が治療や臨床試験・治験につながる場合はおよそ1割程度にとどまるのが実情である。効果が期待できる治療薬が見つかりながら、治療が受けられない患者に対して、既

承認薬として流通している薬剤の適応外使用を希望して患者申出療養やそれを利用した「受け皿試験」などが整備されているが、手続きが煩雑で時間がかかること、利用できる薬剤の種類が限られているなど問題点は多い。とくに小児の悪性腫瘍は希少疾患の割合が高く、小児に承認されていなかったり至適用量が明確でなかったりするため、実際には使用できないことが多い。

そこで本研究は、「ガイドライン作成の需要がある癌種の選択」と「Minds診療ガイドラインに沿ったガイドライン作成」という全体課題のために、がんゲノム医療の実装において大きな臨床上の課題となっている分子標的治療薬の適応外使用に着目し、小児と成人との適応症の国際間比較により、日本における希少疾患(癌)のガイドライン作成の課題と対応を検討することを目的とした。

### A．研究目的

本研究は、日本における希少疾患(癌)のガイドライン作成の課題と対応を検討すること、および小児への適応拡大に向けた良好な候補薬で候補を特定することを目的に、分子標的治療薬の適応外使用について小児と成人の適応症の国際間比較を行った。

### B．研究方法

日本、米国、または欧州で承認された分子標的抗腫瘍薬をリストアップし、小児適応症の状況を確認した。小児への安全性および効果が確認されていないと記載されている場合は「承認されていない」と判断した。

さらに、2つの小児の悪性腫瘍の大規模な遺伝子解析研究から、重複を除いて、遺伝子変異の頻度が高く治療標的となりうる61遺伝子を同定した(Grobner, Nature 2018;555(7696):321; Ma, Nature 2018;555(7696):371-376)。これらの遺伝子を標的とする薬剤のうち、OncoKBでレベル3以上、CanDLでTier 2以上、国内ガイドラインで3A以上の全てを満たす候補薬を抽出した。

#### データソース(最終アクセス 2020年2月)

京都遺伝子ゲノム百科事典(KEGG), 米国食品医薬品局(FDA), 欧州医薬品庁(EMA), 医薬品医療機器庁(PMDA)のウェブサイト、OncoKB, CanDL, 「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン(第1.0版)」。

なお、本研究の実施にあたり、名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部講師の西脇聡史博士の協力を得た。

### C. 研究結果

日本、米国、欧州のいずれかの地域で成人に承認されている分子標的薬は103種類あったが、一方、そのうち小児に承認されているものは19種類(18.4%)であった(表1)。

表1 小児に適応症を有する分子標的治療薬

ATC	Active ingredient	Pediatric indication		
		U.S.	E.U.	JP
L01XC02	Rituximab	N	N	Y
L01XC05	Gemtuzumab ozogamicin	Y	N	N
L01XC11	Ipilimumab	Y	Y	N
L01XC12	Brentuximab vedotin	N	N	Y
L01XC16	Dinutuximab	Y	Y	NA
L01XC17	Nivolumab	Y	N	N
L01XC18	Pembrolizumab	Y	N	N
L01XC19	Blinatumomab	Y	Y	Y
L01XC31	Avelumab	Y	N	N
L01XE01	Imatinib mesylate	Y	Y	N
L01XE06	Dasatinib	Y	Y	N
L01XE08	Nilotinib hydrochloride hydrate	Y	Y	Y
L01XE10	Everolimus	Y	Y	Y
L01XE12	Vandetanib	N	Y	N
L01XE53	Larotrectinib sulfat	Y	Y	NA
L01XE56	Entrectinib	Y	NA	Y
L01XX14	Tretinoin	Y	NA	Y
L01XX27	Arsenic trioxide	Y	N	Y
L01XX67	Tagraxofusp	Y	NA	NA

ATC, The anatomical therapeutic chemical codes; U.S., United States; E.U., European Union; JP, Japan; Y, Yes; N, No; NA, Not approved for either adults or children.

3地域全てにおいて承認されている薬剤は、成人では103種類のうち66種類(64.1%)であったが、

小児では19種類のうち3種類(ブリナツモマブ、ニロチニブ、およびエベロリムス, 2.9%)に過ぎなかった。3地域いずれかにおいて承認されている薬剤は、成人では103種類のうち16種類(15.5%)であったが、小児では19種類のうち8種類(42.1%)を占めていた。すなわち、成人と比較して、承認されている薬剤の地域間の差は小児で顕著であった。

小児の悪性腫瘍において遺伝子変異の頻度が高く治療標的となりうる61遺伝子のうち、24遺伝子にはいずれか1つのデータベースにおいて一定以上のエビデンスを有する薬剤が存在した。そして、6遺伝子(NRAS, ABL1, JAK2, KIT, ALK および BRAF)にはすべてのデータベースにおいて一定以上のエビデンスを有する薬剤が存在した。これら6遺伝子の変異頻度は3.7~9.4%であった。6遺伝子それぞれを標的とする薬剤の日本、米国、欧州での承認状況は、3地域のいずれかにおいて承認されている薬剤は成人では16種類であったが、小児に承認されているものは3種類(18.8%)であった(表2)。日本のコピメチニブを除くすべての薬剤は成人に承認されているが、ニロチニブだけが3地域すべてで小児の適応症を有していた。ダサチニブとイマチニブは米国および欧州で小児の適応症を有していた。

表2 小児悪性腫瘍において遺伝子変異の頻度が高く治療標的となりうる遺伝子を標的とする薬剤

Target gene	Frequency (%)*	Potentially actionable drug**	Approval status				
			U.S.	E.U.	JP		
NRAS	1-3.8	Binimetinib**1	A	A	A		
ABL1	1.2	Dasatinib	A&P	A&P	A		
		Imatinib	A&P	A&P	A		
		Ponatinib	A	A	A		
		Nilotinib	A&P	A&P	A&P		
		Bostinib	A	A	A		
JAK2	1	Ruxolitinib	A	A	A		
		KIT	0.5-1	Regorafenib	A	A	A
				Imatinib	A&P	A&P	A
ALK	0-1.9	Sunitinib	A	A	A		
		Crizotinib	A	A	A		
		Alectinib	A	A	A		
BRAF	0-0.5	Ceritinib	A	A	A		
		Dabrafenib+Trametinib	A	A	A		
		Vemurafenib+Cobimetinib	A	A	NA		
		Trametinib**2	A	A	A		

\* Frequency of genomic abnormalities in childhood cancers.

\*\* Not only for the primary target. Drugs with clinical evidence were listed according to the reference data base.

\*\*1 A MEK inhibitor which has clinical evidence for NRAS mutations.

\*\*2 A MEK inhibitor which has clinical evidence for BRAF alterations.

U.S., United States; E.U., European Union; JP, Japan; A, Adult indication; A&P, Adult and pediatric indications; NA, Not approved for either adults or children.

### D. 考察および結語

本研究により、小児に承認されている分子標的治療薬は成人と比較して少ないことを確認するとともに、日本、米国、欧州間で顕著な差を認めた。また、小児の悪性腫瘍において治療標的となりうる遺伝子変異を標的とする薬剤のうち、成人で承認されていて小児で承認されていない薬剤は、小児への適応拡大の候補薬であると考えられる。

欧米では小児用の医薬品開発のために臨床試験を行うよう法律で求められており、製薬会社には



いくらかのインセンティブもある。しかし、希少疾患であるか、疾患が成人に特有である場合はその限りではない。例えば、ALK 陽性腫瘍は小児の悪性腫瘍全体の 0~1.9%を占めるが、小児では非小細胞肺癌はまれであるため、ALK 阻害剤であるクリゾチニブ、アレクチニブ、およびセリチニブの適応症はいずれも成人の ALK 陽性非小細胞肺癌である。成人と小児では疾患や臓器別のドライバー遺伝子変異の頻度が異なることから、臓器別に定められている従来の薬剤の適応症の在り方は小児への適応拡大にとって障害となるだろう。また、医薬品規制調和国際会議(ICH) E11A ガイドラインでは、「モデリングとシミュレーション」による成人から小児への外挿について議論がされている。最近、NTRK 阻害薬であるラロトレチニブとエントレクチニブは、小児への投与量についてモデリングとシミュレーションデータに基づいて、小児への適応が認められている。

本研究では小児の悪性腫瘍における遺伝子変異の頻度に応じた標的薬の優先順位付けを提案した。小児と成人に共通する遺伝子を薬剤開発の有力な候補と見なした。驚いたことに、3つすべての参照ソースで臨床的証拠があるのは6つの遺伝子だけでした。成人で承認されていて小児で承認されていない薬剤は、小児への適応拡大の有望な候補薬であると考えらる。

さらに、日本、米国、欧州の国際比較から明らかになったことは、成人と比較して小児では承認されている薬剤の地域間差が顕著であったことである。これは、小児での適応症の基準に国際間で相違があることを示唆しており、小児への適応拡

大に向けたグローバルスタンダードの確立が必要であると考えられる。

なお、本研究の成果は査読のある英文雑誌に投稿中である：Nishiwaki S, Ando Y. Gap between pediatric and adult indications of molecular targeted drugs.

## E . 健康危険情報

該当なし

## F . 研究発表

### 1. 学会発表

1. **安藤雄一** .がんゲノム医療における Precision Medicine の現状と課題 . 特別講演 1 . 第 40 回日本臨床薬理学会学術総会 .2019 年 12 月 5 日 東京
2. **安藤雄一** .ゲノム医療の展望 . 特別講演 . 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術集会 2019 . 2019 年 11 月 10 日 名古屋市
3. 柴田剛志、**安藤雄一**、寺師浩人、田仲和宏、堀内圭輔、小川淳、久岡正典 . 骨・軟部肉腫患者に対する適応外使用の問題/課題/要望抽出のためのアンケート結果 . 第 3 回日本サルコーマ治療研究学会学術集会 . 2020 年 2 月 21-22 日 大阪
4. 村崎由佳、森田佐知、森川真紀、畠山未来、**安藤雄一** . 名古屋大学病院における「がんゲノム外来」の現状 . 第 17 回日本臨床腫瘍学会学術集会 . 2019 年 7 月 18-20 日 京都市

## G . 知的財産権の出願・登録状況

なし



### 「希少がんガイドライン作成のコツ」

杉山一彦 広島大学病院化学療法科 教授

#### 研究要旨

がんゲノム医療の実装において大きな課題となっている分子標的治療薬の適応外使用について、本研究は希少疾患の割合が高い小児の悪性腫瘍に注目し、小児と成人との適応症の国際間比較によって、日本における希少疾患(癌)のガイドライン作成の課題と対応を検討することを目的に行った。研究の結果、日本、米国、欧州のいずれかの地域で成人に承認されている分子標的薬は 103 種類あったが、小児に承認されているものは 19 種類(18.4%)にとどまることが明らかとなった。とくに 3 地域全てにおいて承認されている薬剤は、成人の 66 種類(64.1%)に対して小児は 3 種類(2.9%)であり、その差が顕著であった。また、小児の悪性腫瘍において遺伝子変異の頻度が高く治療標的となりうる 6 遺伝子(NRAS、ABL1、JAK2、KIT、ALK および BRAF)を標的とする薬剤について、3 地域いずれかにおいて成人に承認されている薬剤 16 種類のうち、小児に適応症を有する薬剤は 3 種類(18.8%)であった。本研究により、小児に承認されている分子標的治療薬は成人と比較して少ないことを確認するとともに、日本、米国、欧州間で顕著な差を認めた。また、小児の悪性腫瘍において治療標的となりうる遺伝子変異を標的とする薬剤のうち、成人で承認されていて小児で承認されていない薬剤は、小児への適応拡大の良好な候補薬であると考えられていた。

#### はじめに

日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会は 2009 年に発足し、手探りの状態から脳腫瘍ガイドラインを作成してきた。その途中に Minds2014 と Minds2017 が相次いで発表、出版され、作成方法が大きく改訂されてきた。脳腫瘍は多くの亜分類、細分類からなる集合体で有り、それぞれに治療法が異なるため、悪性脳腫瘍のガイドライン作成は希少がんガイドライン作成の繰り返し、継続と感じている。本ガイドライン作成で感じたことをここに記して、皆様のご参考にして頂ければ幸甚である。

#### 脳腫瘍診療ガイドラインの作成背景

最新の脳腫瘍病理分類(WHO2016 第 4 版 up-date 番)においては、原発性脳腫瘍は細目数でいうと 200 種類近くに分類されている。亜分類でいうと髄膜腫、膠芽腫を含む神経膠腫、下垂体腺腫、神経鞘腫のいわ

ゆる 4 大脳腫瘍が原発性脳腫瘍の 70%を締める。原発性脳腫瘍の発生率は人口 10 万人あたり年間最大 20 人程度と言われており、膠芽腫を含む神経膠腫は原発性脳腫瘍の約 20%をしめるので、手術のみで治療が完結しない脳腫瘍の代表である神経膠腫は本邦で年間約 4000 人発生する希少がんに相当する。神経膠腫に含まれる上衣腫、びまん性浸潤性橋神経膠腫(diffuse intrinsic pontine gliom: DIPG)や視路・視床下部神経膠腫なども当然希少がんとなる(国立がんセンター中央病院 希少がんセンターの HP より)。

4 大腫瘍以外の原発性脳腫瘍の 30%をしめる悪性脳腫瘍はどうであろうか? 国立がんセンター中央病院 希少がんセンターの HP より抜粋してみると原発性脳腫瘍にしめる割合、年間推定発生患者数の順に、髄芽腫 0.8%、150 人、中枢神経系胚細胞腫 1.7%、350 人、中枢神経系悪性リンパ腫

3.5%、707人となり、いずれも希少がんの範疇に入ることがわかる。その他、発生頻度が大変低い悪性脳腫瘍も数多く有り、腫瘍毎の治療法、対応も異なるため、悪性脳腫瘍治療医は個々の腫瘍に適した（異なった）治療法を施行していかなければならないことがわかる。すなわち、悪性脳腫瘍治療医は頻度が比較的高い特定の悪性腫瘍だけに対応すればこと足る訳でもなく、10種類以上の悪性腫瘍にまんべんなく精通することが求められることとなる上に、小児症例・AYA症例が多いのも特徴で、患者・家族と長期間つきあっていくことが必要になる。

このため、脳腫瘍診療ガイドラインは膠芽腫、悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍、上衣下巨細胞性星細胞腫、DIPG、中枢神経系胚細胞腫、小児上衣腫、視路・視床下部神経膠腫、髄芽腫、グレードII/III神経膠腫と10種類もの希少悪性脳腫瘍に対応しなければならなかったが、それぞれの分野に専門家が十数名おられ、working groupの構成やsystematic review委員の選定も非常に円滑に行うことができた。

他分野の希少がんガイドラインの管見

悪性脳腫瘍治療を専門とするものから、他分野の希少がんの置かれている状況やそのガイドライン作成について批判を恐れずに触れてみたい。脳腫瘍治療分野の状況と異なるのは、それぞれの分野で避けては通れない発生頻度が高い圧倒的な癌腫が存在することである。たとえば消化器がんでは食道がん、胃がん、大腸がん、膵がん、肝がん等、泌尿器科領域であれば腎がん、尿路上皮がん、前立腺がん等の腫瘍があり、

これら数種類の癌腫への対応が大半の仕事をお占めていると想像される。そこに年間発症率0.22%の小腸腺がん(年間22人発症)同0.2%の陰茎がん(年間20人発症)が発生するのである。また、消化器がんや泌尿器科がんの治療施設数は脳腫瘍治療施設数より圧倒的に多いため、一施設あたりの経験症例数は圧倒的に少なくなると想像される。治療経験はなんと言っても医療者側がその疾患に興味を持つきっかけになるが、このような状況ではそのきっかけがきわめて希薄になると推測される。

一施設あたりの経験症例数が

圧倒的に少ない場合は、前回の治療経験を持つスタッフが新規症例治療の際にはすでに在籍しておらず、また、最初から勉強し直さなければならない。さらには、当該分野研修において発生頻度が高い圧倒的な癌腫の研修だけでよいようなカリキュラムが作成されがちになる。このような状況が長期間継続すると、本邦において当該疾患の専門家が大幅に少なくなる状況が想像される。

ガイドラインもなく、医療者個々の経験値もきわめて低く、本邦での当該疾患専門家もきわめて少ない状況では、ガイドラインへの期待は高まるが、作成する人材がいなかったということになってしまうのではないだろうか。

この状況でガイドラインを作成するためにはどうしたらいいのであろうか？まず、核となる専門家2名以上を何とか選定して、ガイドラインの構想を話し、箇条書きでも良いので作成する(項目草稿と呼んでいる)。次にこれら専門家がガイドライン作成実務者を選定指名する。10名弱が目標人数であり、これらはworking groupの構成員

で有り、臨床疑問や臨床疑問に対する PICO を作成することとなる。ここで重要なのは PICO の outcome を多く作成せず、最低 4 個以内に絞ることである。作成過程で outcome がさらに必要と思われたら、そのとき増やせば良い。systematic review 委員は指名でも良いし、公募で選ぶこともできる。大事なことは systematic review に対する e-learning を含む教育を手厚くすることである。また、多くの分野では高頻度の悪性腫瘍に対するガイドラインが作成済みであるので、systematic review に対する教育はそれらを転用できる。脳腫瘍ガイドラインの作成ではこのあたりが手探りであったため、進捗が困難であった。

最後に希少がんのガイドライン作成の実際で特に大切なことを 5 点述べる。1 .PICO の作成においては outcome をできるだけ少なくして、評価シート作成過程でさらに少なくしてもよい。Outcome 毎に評価シートを作成しなければならないので、必要かどうか迷うようであれば、まずは outcome から外すのがよい。

2 . 希少がんでは RCT はまず無いので、エビデンス総体作成には定性的評価シートを用いることとなる。このシートはバイアスリスク、非一貫性、不正確、非直接性、出版バイアス、など聞き慣れない項目が多い

が、Minds の講習会等に参加すれば直ぐ慣れてくる。また、症例報告や単施設の後方的解析の論文がほぼすべとなるので、バイアスリスク、非一貫性、不正確、非直接性、出版バイアスなどの評価は多くは - 2 となることも理解できるであろう。

3 . 多くの作成委員がエビデンス総体を理解するのは定性的評価シートだけでは困難である。特にエビデンス総体作成に関わっていなければ理解不能である。これらを克服するためにはやはり古典的な構造化抄録を作成して、委員全体に情報を共有するのが一番である。

4 . systematic review にはやはりプロである図書館司書や業者に参加してもらうべきである。

5 . ガイドライン作成にはやはり資金が必要である。熱意、手弁当では長期的展望に立ったガイドライン作成は困難である。

最後に

脳腫瘍診療ガイドライン作成を通じて感じはことを記載した。希少がんガイドライン作成に携わっておられる先生方に少しでもお役に立てば幸いである。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## &lt; ガイドライン &gt;

- ・脳腫瘍診療ガイドライン2019年版（金原出版株式会社）
- ・ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言

## &lt; 論文 &gt;

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mishima S, <b>Muro K</b> (著者 16名中9番目), <b>Nishiyama H</b> (著者 16名中11番目), <b>Kodera Y</b> (著者 16名中15番目) et al.	Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition.	Int J Clin Oncol	25	217-239	2020
Naito Y, <b>Nishiyama H</b> (著者 26名中12番目), <b>Kodera Y</b> (著者 16名中24番目), et al.	Japan society of clinical oncology/Japanese society of medical oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and periatric patients with neurotropic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors, cooperated by the Japanese society of pediatric hematology/oncology.	Int J Clin Oncol	25	403-417	2020
Yoshino T, Pentheroudakis G, <b>Kodera Y</b> (著者 19人、15番目) et al.	JSCO/ESMO/ASCO/JSMO/TOS: International expert consensus recommendations for tumor-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions.	Ann Oncol	Epub ahead of print.		2020
Sassa N, Yokoyama Y, <b>Kodera Y</b> (著者 9名中8番目) et al.	Clinical characteristics and surgical outcomes of retroperitoneal tumors: a comprehensive data collection from multiple departments.	Int J Clin Oncol	Epub ahead of print.		2020
Japanese Gastric Cancer Association (corresponding author: <b>Y. Kodera</b> ).	Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5 <sup>th</sup> edition).	Gastric Cancer	Epub ahead of print.		2020
Mizuno K, Ito T, <b>Kodera Y</b> (著者 23名中16番目) et al.	Real world data of injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies.	J Gastr oenterol	Epub ahead of print.		2020

Okada N, Iwama S, <b>Kodera Y</b> (著者 33 名中 24 番目), et al.	Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-pragamed cell death-1 antibodies: a prospective study.	Br J Cancer	122(6)	771-777	2020
Haga Y, Hiki N, Kinoshita T, Ojima T, Nabeya Y, Kuwabara S, Seto Y, Yajima K, Takeuchi H, Yoshida K, <b>Kodera Y</b> , Fujiwara Y, Baba H.	Treatment option of endoscopic stent insertion or gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction due to gastric cancer: a propensity-matched analysis.	Gastric Cancer	Epub ahead of print		2020
Nakagawa N, Yamada S, Sonohara F, Takami H, Hayashi M, Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, <b>Kodera Y</b> .	Clinical implications of Naples prognostic score in patients with resected pancreatic cancer.	Ann Surg Oncol	27(3)	887-895	2020
Sunagawa Y, Yamada S, Sato Y, Morimoto D, Sonohara F, Takami H, Inokawa Y, Hayashi M, Kanda M, Tanaka C, Kobayashi D, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, Fujii T, <b>Kodera Y</b> .	Novel prognostic implications of DUPAN-2 in the era of initial systemic therapy for pancreatic cancer.	Ann Surg Oncol	Epub ahead of print		2019
Misawa K, Mochizuki Y, Sakai M, Teramoto H, Morimoto D, Nakayama H, Tanaka N, Matuuio T, Ito Y, Ito S, Tanaka K, Uemura K, Morita S, <b>Kodera Y</b> .	Randomized clinical trial of extensive intraoperative peritoneal lavage versus standard treatment for resectable advanced gastric cancer (CCOG1102 trial)	Br J Surg	106(12)	1602-1610	2019
Hattori N, Nakayama G, Uehara K, Aiba T, Ishigure K, Sakamoto E, Tojima Y, Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Yanada S, Koike M, Fujiwara M, Nagino M, <b>Kodera Y</b> .		Int J Clin Oncol	25(1)	118-125	2020
<b>Muro K</b> , Lordick F, Tsushima T, Pentheroudakis G, Baba E, Lu Z, Cho BC, Nor IM, Ng M, Chen LT, Kato K, Li J, Ryu MH, Zamaniah WIW, Yong WP, Yeh KH, Nakajima TE, Shitara K, Kawakami H, Narita Y, Yoshino T, Van Cutsem E, Martinelli E, Smyth EC, Arnold D, Minami H, Tabernero J, Douillard JY	Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS.	Ann Oncol	30	34-43	2019
<b>Muro K</b> , Van Cutsem E, Narita Y, Pentheroudakis G, Baba E, Li J, Ryu MH, Zamaniah WIW, Yong WP, Yeh KH, Kato K, Lu Z, Cho BC, Nor IM, Ng M, Chen LT, Nakajima TE, Shitara K, Kawakami H, Tsushima T, Yoshino T, Lordick F, Martinelli E, Smyth EC, Arnold D, Minami H, Tabernero J, Douillard JY	Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS.	Ann Oncol	30	19-33	2019
Mitani S, Taniguchi H, Sugiyama	The impact of the Glasgow	Ther			2019

K, Masuishi T, Honda K, Narita Y, Kadowaki S, Ura T, Ando M, Tajika M, Yatabe Y, <b>Muro K</b>	Prognostic Score on survival in second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with <i>BRAF</i> V600E mutation	Adv Med Oncol eCollection			
<b>Muro K</b> , Jen MH, Cheng R	Is ramucirumab and paclitaxel therapy beneficial for second-line treatment of metastatic gastric or junctional adenocarcinoma for patients with ascites? Analysis of RAINBOW phase 3 trial data.	Cancer Manag Res	20	2261-2267	2019
Watari J, Mitani S, Ito C, Tozawa K, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Kadowaki S, Natsume S, Senda Y, Tajika M, Hara K, Yatabe Y, Shimizu Y, <b>Muro K</b> , Morimoto T, Hirota S, Das KM, Miwa H:	Molecular alterations and PD-L1 Molecular alterations and PD-L1 expression in non-ampullary duodenal adenocarcinoma: Associations among clinicopathological, immunophenotypic and molecular features.	Sci Rep	9	10526	2019
Honda K, Kadowaki S, Kato K, Hanai N, Hasegawa Y, Yatabe Y, <b>Muro K</b> .	Durable response to the ALK inhibitor alectinib in inflammatory myofibroblastic tumor of the head and neck with a novel SQSTM1-ALK fusion: a case report.	Invest New Drugs	37	791-795	2019
Fujii S, Yoshino T, Yamazaki K, <b>Muro K</b> , Yamaguchi K, Nishina T, Yuki S, Shinozaki E, Shitara K, Bando H, Mimaki S, Nakai C, Matsushima K, Suzuki Y, Akagi K, Yamanaka T, Nomura S, Esumi H, Sugiyama M, Nishida N, Mizokami M, Koh Y, Abe Y, Ohtsu A, Tsuchihara K	Histopathological factors affecting the extraction of high quality genomic DNA from tissue sections for next-generation sequencing.	Biomed Rep	11	171-180	2019
Hashiguchi Y, <b>Muro K</b> , Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer.	Int J Clin Oncol	25	1-42	2020
Mishima S, Taniguchi H, Akagi K, Baba E, Fujiwara Y, Hirasawa A, Ikeda M, Maeda O, <b>Muro K</b> , Nishihara H, Nishiyama H, Takano T, Tsuchihara K, Yatabe Y, Kodera Y, Yoshino T	Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society	Int J Clin Oncol	25	217-239	2020

	of Medical Oncology, First Edition.				
Nakajima TE, Yamaguchi K, Boku N, Hyodo I, Mizusawa J, Hara H, Nishina T, Sakamoto T, Shitara K, Shinozaki K, Katayama H, Nakamura S, <b>Muro K</b> , Terashima M	Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil/l-leucovorin versus 5-fluorouracil/l-leucovorin plus paclitaxel administered to patients with severe peritoneal metastases of gastric cancer (JCOG1108/WJOG7312G).	Gastric Cancer	Epub ahead of print		2020
Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, Tsuji A, Moriwaki T, Tanioka H, Shinozaki K, Uchino K, Yasui H, Tsukuda H, Nishikawa K, Ishida H, Yamanaka T, Yamazaki K, Hironaka S, Esaki T, Boku N, Hyodo I, <b>Muro K</b>	Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2- positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study).	J Clin Oncol	JCO19 03077		2020
Koujima T, Tazawa H, Ieda T, Araki H, Fushimi T, Shoji R, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Umeda Y, Teraishi F, Urata Y, Mizuguchi H, <b>Fujiwara T</b> .	Oncolytic virus-mediated targeting of the ERK signaling pathway inhibits invasive propensity in human pancreatic cancer.	Mol Ther Oncolytics,	17	-107-117	2020
Shirakawa Y, Noma K, Maeda N, Tanabe S, Sakurama K, <b>Fujiwara T</b> .	Microanatomy-based standardization of left upper mediastinal lymph node dissection in thoracoscopic esophagectomy in the prone position.	Surg Endosc	Epub ahead of print		2020
Hashimoto M, Shiwakawa Y, Maeda N, Tanabe S, Noma K, Sakurama K, Katsui K, Nishizaki M, <b>Fujiwara T</b> .	Induction chemoradiotherapy including docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for locally advanced esophageal cancer.	Esophagus	17	127-134	2020
Kanaya N, Kuroda S, Kakiuchi Y, Kumon K, Tsumura T, Hashimoto M, Morihiro T, Kubota T, Aoyama K, Kikuchi S, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, Mizuguchi H, Urata Y, <b>Fujiwara T</b> .	Immune Modulation by Telomerase-Specific Oncolytic Adenovirus Synergistically Enhances Antitumor Efficacy With Anti-PD1 Antibody	Mol Ther	28(3)	794-804	2020
Sakamoto S, Kagawa S, Kuwada K, Ito A, Kajioka H, Kakiuchi Y, Watanabe M, Kagawa T, Yoshida R, Kikuchi S, Kuroda S, Tazawa H, <b>Fujiwara T</b> .	Intraperitoneal cancer-immune microenvironment promotes peritoneal dissemination of gastric cancer.	Oncoimmunology	8(12)	e1671760	2019
Ieda T, Tazawa H, Okabayashi H, Yano S, Shigeyasu K, Kuroda S, Ohara T, Noma K, Kishimoto H, Nishizaki M, Kagawa S, Shirakawa Y, Saitou T, Imamura T, <b>Fujiwara T</b> .	Visualization of epithelial-mesenchymal transition in an inflammatory microenvironment-colorectal cancer network.	Sci Rep	9(1)	16378	2019
Hirata K, Imamura M, Fujiwara T, Fukui T, Furukawa T, Gotoh M, Hakamada K, Ishiguro M, Kakeji Y, Konno H, Miyata H, Mori M, Okita K, Sato M, Shibata A, Takemasa I, Unno M,	Current status of site-specific registry system for the clinical researches: aiming for future contribution by the assessment of present medical care.	Int J Clin Oncol	24(9)	1161-1168	2019

Yokoi K, Nishidate T, Nishiyama M, <b>Fujiwara T.</b>					
Matsueda K, Kanzaki H, Matsueda K, Nasu J, Yoshioka M, Nakagawa M, Inoue M, Inaba T, Imagawa A, Takatani M, Takenaka R, Suzuki S, Tomoda J, Yagi T, <b>Fujiwara T</b> , Tanaka T, Okada H.	The clinicopathological differences of sporadic non-ampullary duodenal epithelial neoplasm depending on tumor location.	J Gastroenterol Hepatol	34(9)	1540-1544	2019
Asano N, Takeshima H, Yamashita S, Takamatsu H, Hattori N, Kubo T, Yoshida A, Kobayashi E, Nakayama R, Matsumoto M, Nakamura M, Ichikawa H, <b>Kawai A</b> , Kondo T, Ushijima	T.Epigenetic reprogramming underlies efficacy of DNA demethylation therapy in osteosarcomas.	Sci Rep.	9(1)	20360	2019
Doi T, Matsubara N, <b>Kawai A</b> , Naka N, Takahashi S, Uemura H, Yamamoto N	Phase I study of TAS-115, a novel oral multi-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs.				2019
Tanaka K, Mizusawa J, Naka N, <b>Kawai A</b> , Katagiri H, Hiruma T, Matsumoto Y, Tsuchiya H, Nakayama R, Hatano H, Emori M, Watanuki M, Yoshida Y, Okamoto T, Abe S, Asanuma K, Yokoyama R, Hiraga H, Yonemoto T, Morii T, Ae K, Nagano A, Yoshikawa H, Fukuda H, Ozaki T, Iwamoto Y.	Ten-year follow-up results of perioperative chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide for high-grade soft-tissue sarcoma of the extremities: Japan Clinical Oncology Group study JCOG0304.	BMC Cancer.	19(1)	890	2019
Nakagawa M, Nakatani F, Matsunaga H, Seki T, Endo M, Ogawara Y, Machida Y, Katsumoto T, Yamagata K, Hattori A, Fujita S, Aikawa Y, Ishikawa T, Soga T, <b>Kawai A</b> , Chuman H, Yokoyama N, Fukushima S, Yahiro K, Kimura A, Shimada E, Hirose T, Fujiwara T, Setsu N, Matsumoto Y, Iwamoto Y, Nakashima Y, Kitabayashi I.	Selective inhibition of mutant IDH1 by DS-1001b ameliorates aberrant histone modifications and impairs tumor activity in chondrosarcoma.	Oncogene.	38(42)	6835-6849	2019
Kobayashi E, Naito Y, Asano N, Maejima A, Endo M, Takahashi S, Megumi Y, <b>Kawai A</b> .	Interim results of a real-world observational study of eribulin in soft tissue sarcoma including rare subtypes.	Jpn J Clin Oncol.	49(10)	938-946	2019
Sanada Y, Harada M, Kunitomi C, Kanatani M, Izumi G, Hirata T, Fujii T, Suzuki N, Morishige KI, Aoki D, Irahara M, Tsugawa K, Tanimoto M, Nishiyama H, Hosoi H, Sugiyama K, <b>Kawai A</b> , Osuga Y.	A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients.	J Obstet Gynaecol Res.	45(10)	2021-2028	2019
Nishida Y, <b>Kawai A</b> , Toguchida J, Ogose A, Ae K, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Takahashi K, Nishida K, Ozaki T.	Clinical features and treatment outcome of desmoid-type fibromatosis: based on a bone and soft tissue tumor registry in Japan.	Int J Clin Oncol.	24(11)	1498-1505	2019
Sekimizu M, Ogura K, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka S, Inagaki K,	Development of nomograms for prognostication of patients	BMC Cancer.	19(1)	657	2019



<b><u>Kawai A</u></b>	with primary soft tissue sarcomas of the trunk and extremity: report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan.				
Toki S, Kobayashi E, Yoshida A, Ogura K, Wakai S, Yoshimoto S, Yonemori K, <b><u>Kawai A</u></b> .	A clinical comparison between dedifferentiated low-grade osteosarcoma and conventional osteosarcoma.	Bone Joint J.	101-B(6)	745-752	2019
Yoshida A, Arai Y, Tanzawa Y, Wakai S, Hama N, <b><u>Kawai A</u></b> , Shibata T.	KMT2A (MLL) fusions in aggressive sarcomas in young adults.	Histopathology.	75(4)	508-516	2019
Makise N, Sekimizu M, Kobayashi E, Yoshida H, Fukayama M, Kato T, <b><u>Kawai A</u></b> , Ichikawa H, Yoshida A	Low-grade endometrial stromal sarcoma with a novel MEAF6-SUZ12 fusion.	Virchows Arch	475(4)	527-531	2019
Asano N, Matsuzaki J, Ichikawa M, Kawauchi J, Takizawa S, Aoki Y, Sakamoto H, Yoshida A, Kobayashi E, Tanzawa Y, Nakayama R, Morioka H, Matsumoto M, Nakamura M, Kondo T, Kato K, Tsuchiya N, <b><u>Kawai A</u></b> , Ochiya T.	A serum microRNA classifier for the diagnosis of sarcomas of various histological subtypes.	Nat Commun.	10(1)	1299	2019
Urakawa H, Mizusawa J, Tanaka K, Eba J, Hiraga H, <b><u>Kawai A</u></b> , Nishida Y, Hosaka M, Iwamoto Y, Fukuda H, Ozaki T	A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1610.	Jpn J Clin Oncol.	49(4)	379-382	2019
Takeuchi A, Nomura A, Yamamoto N, Hayashi K, Igarashi K, Tandai S, <b><u>Kawai A</u></b> , Matsumine A, Miwa S, Nishida Y, Nakamura T, Terauchi R, Hoshi M, Kunisada T, Endo M, Yoshimura K, Murayama T, Tsuchiya H.	Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors: a study protocol.BMC	BMC Musculoskelet Disord.	20(1)	68	2019
Tashiro K, Arikawa M, Kagaya Y, Kobayashi E, <b><u>Kawai A</u></b> , Miyamoto S.	Flap reconstruction after groin and medial thigh sarcoma resection reduces the risk of lower-extremity lymphedema.	J Plast Reconstr Aesthet Surg.	72(4)	685-710	2019
Yamazaki F, Nakatani F, Asano N, Wakai S, Sekimizu M, Mitani S, Kubo T, <b><u>Kawai A</u></b> , Ichikawa H, Yoshida A.	Novel NTRK3 Fusions in Fibrosarcomas of Adults.	Am J Surg Pathol.	43(4)	523-530	2019
Oyama R, Kito F, Qiao Z, Sakumoto M, Shiozawa K, Toki S, Yoshida A, <b><u>Kawai A</u></b> , Kondo T.	Establishment of novel patient-derived models of dermatofibrosarcoma protuberans: two cell lines, NCC-DFSP1-C1 and NCC-DFSP2-C1.	Vitro Cell Dev Biol Anim.	55(1)	62-73	2019
Koike H, Nishida Y, Kohno K, Shimoyama Y, Motoi T, Hamada	Is immunohistochemical staining for $\beta$ -catenin the	Hum Pathol.	84	155-163	2019

S, <b>Kawai A</b> , Ogose A, Ozaki T, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Ae K, Gokita T, Sakai T, Shimizu K, Ishiguro N.	definitive pathological diagnostic tool for desmoid-type fibromatosis? A multi-institutional study.				
Makise N, Sekimizu M, Konishi E, Motoi T, Kubo T, Ikoma H, Watanabe SI, Okuma T, Hiraoka N, Fukayama M, <b>Kawai A</b> , Ichikawa H, Yoshida A.	H3K27me3 deficiency defines a subset of dedifferentiated chondrosarcomas with characteristic clinicopathological features.	Mod Pathol.	32(3)	435-445	2019
Tashiro K, Arikawa M, Fukunaga Y, Nakatani F, Kobayashi E, <b>Kawai A</b> , Miyamoto S.	Free latissimus dorsi musculocutaneous flap for external hemipelvectomy reconstruction.	Microsurgery.	39(2)	138-143	2019
Okuma HS, Yonemori K, Narita SN, Sukigara T, Hirakawa A, Shimizu T, Shibata T, <b>Kawai A</b> , Yamamoto N, Nakamura K, Nishida T, Fujiwara Y.	MASTER KEY Project: Powering Clinical Development for Rare Cancers Through a Platform Trial.	Clin Pharmacol Ther.	Epub ahead of print		2020
Frezza AM, Assi T, Lo Vullo S, Ben-Ami E, Dufresne A, Yonemori K, Noguchi E, Siontis B, Ferraro R, Teterycz P, Duffaud F, Ravi V, Vincenzi B, Gelderblom H, Pantaleo MA, Baldi GG, Desar I, Fedenko A, Maki RG, Jones RL, Benjamin RS, Blay JY, <b>Kawai A</b> , Gounder M, Gronchi A, Le Cesne A, Mir O, Czarnecka AM, Schuetze S, Wagner AJ, Adam J, Barisella M, Sbaraglia M, Hornick JL, Meurgey A, Mariani L, Casali PG, Thornton K,	Stacchiotti S. Systemic treatments in MDM2 positive intimal sarcoma: A multicentre experience with anthracycline, gemcitabine, and pazopanib within the World Sarcoma Network.	Cancer.	126(1)	98-104	2020
Nagano A, Matsumoto S, <b>Kawai A</b> , Okuma T, Hiraga H, Matsumoto Y, Nishida Y, Yonemoto T, Hosaka M, Takahashi M, Yoshikawa H, Kunisada T, Asanuma K, Naka N, Emori M, Kubo T, Kawashima H, Kawamoto T, Yokoyama R, Tsukushi S, Sato K, Okamoto T, Hiraoka K, Morioka H, Tanaka K, Takagi T, Iwamoto Y, Ozaki T.	Osteosarcoma in patients over 50 years of age: Multi-institutional retrospective analysis of 104 patients.	J Orthop Sci.	25(2)	319-323	2020
Yoshida A, Wakai S, Ryo E, Miyata K, Miyazawa M, Yoshida KI, Motoi T, Ogawa C, <b>Iwata S</b> , Kobayashi E, Watanabe SI, <b>Kawai A</b> , Mori T.	Expanding the Phenotypic Spectrum of Mesenchymal Tumors Harboring the EWSR1-CREB Fusion	Am J Surg Pathol.	43(12)	1622-1630	2019
Hirata M, Asano N, Katayama K, Yoshida A, Tsuda Y, Sekimizu M, Mitani S, Kobayashi E,	Integrated exome and RNA sequencing of dedifferentiated liposarcoma.	Nat Commun.	10(1)	5683	2019

Komiyama M, Fujimoto H, Goto T, Iwamoto Y, Naka N, <u>Iwata S</u> , Nishida Y, Hiruma T, Hiraga H, Kawano H, Motoi T, Oda Y, Matsubara D, Fujita M, Shibata T, Nakagawa H, Nakayama R, Kondo T, Imoto S, Miyano S, <b>Kawai A</b> , Yamaguchi R, Ichikawa H, Matsuda K.					
Yoshida KI, Nakano Y, Honda-Kitahara M, Wakai S, Motoi T, Ogura K, Sano N, Shibata T, Okuma T, <u>Iwata S</u> , <b>Kawai A</b> , Ichimura K, Yoshida A.	Absence of H3F3A mutation in a subset of malignant giant cell tumor of bone.	Mod Pathol.	32(12)	1751-1761	2019
Tsuda Y, Hirata M, Katayama K, Motoi T, Matsubara D, Oda Y, Fujita M, Kobayashi H, Kawano H, Nishida Y, Sakai T, Okuma T, Goto T, Ogura K, <b>Kawai A</b> , Ae K, Anazawa U, Suehara Y, <u>Iwata S</u> , Miyano S, Imoto S, Shibata T, Nakagawa H, Yamaguchi R, Tanaka S, Matsuda K.	Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations.	Int J Cancer.	145(12)	3276-3284	2019
Kinoshita H, Orita S, Yonemoto T, Ishii T, <u>Iwata S</u> , Kamoda H, Tsukanishi T, Inage K, Abe K, Inoue M, Norimoto M, Umimura T, Fujimoto K, Shiga Y, Kanamoto H, Furuya T, Takahashi K, Ohtori S.	J Med Case Rep.		13(1)	116	2019
Kobayashi H, <u>Iwata S</u> , Wakamatsu T, Hayakawa K, Yonemoto T, Wasa J, Oka H, Ueda T, Tanaka S.	Efficacy and safety of trabectedin for patients with unresectable and relapsed soft-tissue sarcoma in Japan: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group study.	Cancer.	126(6)	1253-1263	2020
Oyama R, Kito F, Takahashi M, Hattori E, Noguchi R, Takai Y, Sakumoto M, Qiao Z, Toki S, Sugawara M, Tanzawa Y, Kobayashi E, Nakatani F, <u>Iwata S</u> , Yoshida A, <b>Kawai A</b> , Kondo T.	Establishment and characterization of patient-derived cancer models of malignant peripheral nerve sheath tumors.	Cancer Cell Int.	20	58	2019
Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, <u>Iwata S</u> , Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, <b>Kawai A</b> .	Minimal clinically important differences in Toronto Extremity Salvage Score for patients with lower extremity sarcoma.	J Orthop Sci.	(2)	315-318	2020
Yoshimatsu Y, Noguchi R, Tsuchiya R, Sei A, Sugaya J, <u>Iwata S</u> , Sugiyama M, Yoshida A, <b>Kawai A</b> , Kondo T	Establishment and characterization of NCC-ssRMS1-C1: a novel patient-derived	Hum Cell.			2020

	spindle-cell/sclerosing rhabdomyosarcoma cell line.				
Yoshimatsu Y, Noguchi R, Tsuchiya R, Sei A, Sugaya J, <u>Iwata S</u> , Yoshida A, <u>Kawai A</u> , Kondo T.	Establishment and characterization of NCC-SS3-C1: a novel patient-derived cell line of synovial sarcoma.	Hum Cell			2020
Yoshimatsu Y, Noguchi R, Tsuchiya R, Kito F, Sei A, Sugaya J, Nakagawa M, Yoshida A, <u>Iwata S</u> , <u>Kawai A</u> , Kondo T.	Establishment and characterization of NCC-CDS2-C1: a novel patient-derived cell line of CIC-DUX4 sarcoma.	Hum Cell.	33(2)	427-436	2020
<u>Yoko Katoh</u> , Yasushi Goto, Wataru Munakata, Taro Shibata, Takuro Sakurai, Shintaro Iwata, <u>Akira Kawai</u> , Toshirou Nishida.	Meet the Expert on Rare Cancer - Social Contribution by Rare Cancer Center Annals of Oncology:30.		Issue Suppl-6		2019
<u>Yoko Katoh</u> , <u>Akira Kawai</u> , Taro Shibata, Yasushi Goto, Tatsuya Suzuki, Shintaro Iwata, Kan Yonemori, Wataru Munakata, Eriko Satomi, Akihiko Yoshida, Takuro Sakurai, Tomoko Takayama, Takahiro Higashi, Tosirou Nishida.	Rare Cancer Center - All Activities for Rare Cancer Patients!Annals of Oncology:30		Issue Suppl-6		2019
Tsuruta S, Ohishi Y, Fujiwara M, Ihara E, Ogawa Y, Oki E, Nakamura M, <u>Oda Y</u> .	Gastric hepatoid adenocarcinomas are a genetically heterogenous group; most tumors show 'chromosomal instability,' but 'MSI tumors do exist.	Hum Pathol	88	27-38	2019
Yamada Y, Kohashi K, Kinoshita I, Yamamoto H, Iwasaki T, Yoshimoto M, Ishihara S, Toda Y, Itou Y, Koga Y, Hashisako M, Nozaki Y, Kiyozawa D, Kitahara D, Inoue T, Mukai M, Honda Y, Toyokawa G, Tsuchihashi K, Matsushita Y, Fushimi F, Taguchi K, Tamiya S, Oshiro Y, Furue M, Nakashima Y, Suzuki S, Iwaki T, <u>Oda Y</u> .	Clinicopathological review of solitary fibrous tumors: dedifferentiation is a major cause of patient death.	Virchows Arch	475(4)	467-477	2019
Yamamoto H, Nozaki Y, Kohashi K, Kinoshita I, <u>Oda Y</u> .	Diagnostic utility of pan-Trk immunohistochemistry for inflammatory myofibroblastic tumors.	Histopathology.	76(5)	774-778	2019
Hirata M, Asano N, Katayama K, Yoshida A, Tsuda Y, Sekimizu M, Mitani S, Kobayashi E, Komiyama M, Fujimoto H, Goto T, Iwamoto Y, Naka N, Iwata S, Nishida Y, Hiruma T, Hiraga H, Kawano H, Motoi T, <u>Oda Y</u> , Matsubara D, Fujita M, Shibata T, Nakagawa H, Nakayama R, Kondo T, Imoto S, Miyano S,	Integrated exome and RNA sequencing of dedifferentiated liposarcoma.	Nat Commun.	10(1)	5683	2019

Kawai A, Yamaguchi R, Ichikawa H, Matsuda K.					
Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Ichiki T, Kuma Y, Tanaka Y, Ide T, Ohno F, Wada-Ohno M, Yamada Y, <b>Oda Y</b> , Furue M.	Intra- and Inter-Tumor BRAF Heterogeneity in Acral Melanoma: An Immunohistochemical Analysis	Int J Mol Sci.	20(24)	6191	2019
Ito T, Takeda A, Fujiwara K, Hasegawa E, Nakao S, Ohishi Y, <b>Oda Y</b> , Yoshikawa H, Sonoda KH.	Risk factors for failure of vitrectomy cell block technique in cytological diagnosis of vitreoretinal lymphoma.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	257(5)	1029-1036	2019
Kohsaka S, Tatsuno K, Ueno T, Nagano M, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Takai D, Ikegami M, Kobayashi H, Kage H, Ando M, Hata K, Ueda H, Yamamoto S, Kojima S, Oseto K, Akaike K, Suehara Y, Hayashi T, Saito T, Takahashi F, Takahashi K, Takamochi K, Suzuki K, Nagayama S, <b>Oda Y</b> , Mimori K, Ishihara S, Yatomi Y, Nagase T, Nakajima J, Tanaka S, Fukayama M, Oda K, Nangaku M, Miyazono K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H.	Comprehensive Assay for the Molecular Profiling of Cancer by Target Enrichment From Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Specimens.	Cancer Sci	110(4)	1464-1479	2019
Miki M, Oono T, Fujimori N, Takaoka T, Kawabe K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Saito D, Nakamura M, Ohkawa Y, <b>Oda Y</b> , Suyama M, Ito T, Ogawa Y.	CLEC3A, MMP7, and LCN2 as novel markers for predicting recurrence in resected G1 and G2 pancreatic neuroendocrine tumors.	Cancer Med.	8(8)	3748-3760	2019
Murayama R, Nishie A, Hida T, Baba S, Inokuchi J, <b>Oda Y</b> , Honda H.	Uptake of 18F-FDG in Adrenal Adenomas Is Associated With Unenhanced CT Value and Constituent Cells.	Clin Nucl Med.	44(12)	943-948	2019
Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Y, Takemoto J, Shibui Y, Kohashi K, Hayashida M, <b>Oda Y</b> , Ohga S, Taguchi T.	Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients.	Pediatr Surg Int.	35(5)	551-557	2019
Tsuda Y, Hirata M, Katayama K, Motoi T, Matsubara D, <b>Oda Y</b> , Fujita M, Kobayashi H, Kawano H, Nishida Y, Sakai T, Okuma T, Goto T, Ogura K, Kawai A, Ae K, Anazawa U, Suehara Y, Iwata S, Miyano S, Imoto S, Shibata T, Nakagawa H, Yamaguchi R, Tanaka S, Matsuda K.	Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations.	Int J Cancer	145(12)	3276-3284	2019
Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M, Matsumoto S, Hida T, <b>Oda Y</b> , Iwasaki A, Nabeshima K.	Highly expressed EZH2 in combination with BAP1 and MTAP loss, as detected by immunohistochemistry, is useful for differentiating malignant pleural mesothelioma from reactive mesothelial	Lung Cancer	130	187-193	2019

	hyperplasia.				
Hori Y, Yamamoto H, Nozaki Y, Fujiwara M, Taguchi K, Nishiyama K, Nakamura S, <u>Oda Y.</u>	Colorectal diffuse large B-cell lymphoma: molecular subclassification and prognostic significance of immunoglobulin gene translocation.	Hum Pathol.	96	67-78	2019
Okumura Y, Kohashi K, Tanaka Y, Kato M, Maehara Y, Ogawa Y, <u>Oda Y.</u>	Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin pathway in combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: significant correlation between p-4E-BP1 expression in cholangiocarcinoma component and prognosis.	Virchows Arch.	Epub ahead of print		2020
Tsuruta S, Kohashi K, Yamada Y, Fujiwara M, Koga Y, Ihara E, Ogawa Y, Oki E, Nakamura M, <u>Oda Y.</u>	Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: Deficiency of mismatch repair and SWI/SNF complex.	Cancer Sci.	111(3)	1008-1019	2020
Yoshimoto M, Yamada Y, Ishihara S, Kohashi K, Toda Y, Ito Y, Yamamoto H, Furue M, Nakashima Y, <u>Oda Y.</u>	Comparative Study of Myxofibrosarcoma With Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma: Histopathologic and Clinicopathologic Review,	Am J Surg Pathol.	44(1)	87-97	2020
Basturk O, Weigelt B, Adsay V, Benhamida JK, Askan G, Wang L, Arcila ME, Zamboni G, Fukushima N, Gularte-Mérida R, Da Cruz Paula A, Selenica P, Kumar R, Pareja F, Maher CA, Scholes J, <u>Oda Y</u> , Santini D, Doyle LA, Petersen I, Flucke U, Koelsche C, Reynolds SJ, Yavas A, Deimling AV, Reis-Filho JS, Klimstra DS.	Sclerosing epithelioid mesenchymal neoplasm of the pancreas - a proposed new entity.	Mod Pathol.	33 (3)	456-467	2020
Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Furue K, Shen C, <u>Oda Y</u> , Furue M.	Immunohistochemical BRAF V600E Expression and Intratumor BRAF V600E Heterogeneity in Acral Melanoma: Implication in Melanoma-Specific Survival.	J Clin Med.	9(3)		2020
Narazaki T, Shiratsuchi M, Matsushima T, Tsuda M, Tsukamoto Y, Muta H, Masuda T, Kimura D, Takamatsu A, Yamamoto H, <u>Oda Y</u> , Miyoshi H, Ohshima K, Matsuda Y, Sakamoto R, Nakashima Y, Ogawa Y.	Clinico-pathological Characteristics of Primary Adrenal Lymphomas - Potential Efficacy of Autologous Stem Cell Transplantation.	Leuk Lymphoma.		1-3	2020
Ohmura H, Ito M, Uchino K, Okada C, Tanishima S, Yamada Y, Momosaki S, Komoda M, Kuwayama M, Yamaguchi K, Okumura Y, Nakano M, Tsuchihashi K, Isobe T, Ariyama H, Kusaba H, <u>Oda Y</u> , Akashi K, Baba E.	Methylation of drug resistance-related genes in chemotherapy-sensitive Epstein-Barr virus-associated gastric cancer.	FEBS Open Bio.	10(1)	147-157	2020

Ueda T , Koga Y , Yoshikawa H, Tanabe M, Yamana K, Oba Y, Nakashima K, Ono H, Ichimura T, Hasegawa S, Kato W, Kobayashi T, Nakayama H, Sakai Y, Yoshitake T, Ohga S, <u>Oda Y</u> , Suzuki S, Sonoda K, Ohga S.	Survival and Ocular Preservation in a Long-Term Cohort of Japanese Patients With Retinoblastoma.	BMC Pediatr	20 (1)	37	2020
Yahiro K, Matsumoto Y, Yamada H, Endo M, Setsu N, Fujiwara T, Nakagawa M, Kimura M, Shimada E, Okada S, <u>Oda Y</u> , Nakashima Y.	Activation of TLR4 Signaling Inhibits Progression of Osteosarcoma by Stimulating CD8-positive Cytotoxic Lymphocytes.	Cancer Immunol Immunother.	69(5)	745-758	2020
Yamamoto M, Yoshida Y, Tuneyoshi M, Gion T, Tominaga Y, Koga Y, <u>Oda Y</u> .	"Gastric Perivascular Epithelioid Cell Tumor: A Case Report"	Ann Case Report	11	239	2020
Yugawa K, Yoshizumi T, Kohashi K, Kurihara T, Yoshiya S, Takeishi K, Itoh S, Harada N, Ikegami T, Soejima Y, <u>Oda Y</u> , Mori M.	Solitary fibrous tumor in the liver: case report and literature review.	Surg Case Rep	5(1):	68	2019
Izuwa A, Toyokawa G, Shoji F, Yamazaki K, Momosaki S, Furuya K, Yamada Y, <u>Oda Y</u> , Takeo S.	First Case of a Primary Lung Granulosa Cell Tumor With a Mutation in the Forkhead Box L2 Gene.	J Thorac Oncol	14(5)	e100-e102	2019
Masuda Y, Tsukamoto Y, Zenitani M, <u>Oda Y</u> , Kinoshita I, Kohashi K, Takemoto J, Hirota S, Shibata A, Koda T, Takeshima Y.	A newborn case of jejunal ALK-negative inflammatory myofibroblastic tumor with ETV6-NTRK3 fusion. Pediatr	Blood Cancer.	66(10)	e27902	2019
Miki K, Yoshimoto K, Yamada Y, Kabashima A, Kuga D, <u>Oda Y</u> , Iihara K.	Rapid growth of metastatic brain tumor from gastric undifferentiated pleomorphic sarcoma: A case report.	Surg Neurol Int.	10	74	2019
Yorita K, Togashi Y, Nakagawa H, Miyazaki K, Sakata S, Baba S, Takeuchi K, Hayashi Y, Murakami I, Kuroda N, <u>Oda Y</u> , Kohashi K, Yamada Y, Kiyozawa D, Michal M, Michal M.	Vocal cord inflammatory myofibroblastic tumor with mucoid deposits harboring TIMP3-ALK fusion: A potential diagnostic pitfall.	Pathol Int.	69(6)	366-371	2019
Wang H, Yoshizumi T, Itoh S, Ikegami T, Harada N, <u>Oda Y</u> , Mori M.	Retroperitoneal schwannoma preoperatively diagnosed as liver metastasis from colon cancer: A case report	Int J Surg Case Rep.	64	31-34	2019
Iwasaki T, Kohashi K, Ohno M, Taguchi T, <u>Oda Y</u> .	Establishment and Characterization of a Novel Primitive Yolk Sac Tumour Cell Line, C587.	Anticancer Res.	40(2)	759-766	2019
Yugawa K, Kohashi K, Itoh S, Yoshizumi T, Sakamoto I, Tsutsui H, Mori M, <u>Oda Y</u> .	Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma After Tetralogy of Fallot Repair: A Case Report and Review of Literature.	Pathol Res Pract.	216(5)	152908	2020
Toya M, Yamada Y, Yokoyama R, Taguchi K, Nabeshima K, Isayama T, <u>Oda Y</u> .	Dedifferentiated Low-Grade Central Osteosarcoma With Extensive Cystic Change Initially Treated as a Simple Bone Cyst.	Pathol Res Pract.	152832		2020
Yamasaki F, <u>Sugiyama K</u> et al.	Effect of bevacizumab against	Cancer	8(15)	6519	2019

	cystic components of brain tumors.	Med.		-6527	
日本脳腫瘍学会編集（脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会 委員長 杉山一彦）	脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版	金原出版			2019
Takami H, <b>Sugiyama K</b> , et al.	Intratumoural immune cell landscape in germinoma reveals multipotent lineages and exhibits prognostic significance.	Neuropathol Appl Neurobiol.	46(2)	111-124	2020
Nagumo Y, <b>Nishiyama H</b> et al.	Clinicopathological features of malignant urachal tumor: A hospital-based cancer registry data in Japan.	Int J Urol.	27(2)	157-162	2020
Sanada Y, <b>Nishiyama H</b> , et al.	A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients	J Obstet Gynaecol Res.	45(10)	2021-2028	2019
Tanaka K, <b>Nishiyama H</b> et al.	Characteristics of penile cancer in Japan: An analysis of nationwide hospital-based cancer registry data in International Journal of Urology has the following publication status.	Int J Urol.	Epub ahead of print		2020
Mishima S, <b>Nishiyama H</b> , et al.	Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition.	Int J Clin Oncol.	25(2)	217-239	2020
Matsumoto H, <b>Nishiyama H</b> , et al	Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 edition by the Japanese Urological Association: Revision working position paper.	Int J Urol.	Epub ahead of print		2020
山口隆大、杉山豊、 <u>神波大己</u>	陰茎癌の診断と治療 特に原発巣について	臨床泌尿器科	73(11)	832-836	2019
Sueta D., Tabata N., Ikeda S., Saito Y., Ozaki K., Sakata K., Matsumura T., Yamamoto-Ibusuki M., Murakami Y., Jodai T., Fukushima S., Yoshida N., <b>Kamba T.</b> , Araki E., Iwase H., Fujii K., Ihn H., Kobayashi Y., Minamino T., Yamagishi M., Maemura K., Baba H., Matsui K., Tsujita K.	Differential predictive factors for cardiovascular events in patients with or without cancer history.	Medicine (Baltimore)	98(44)	e17602	2019
Baba M., Furuya M., Motoshima T., Lang M., Funasaki S., Ma W., Sun HW., Hasumi H., Huang Y., Kato I., Kadomatsu T., Satou Y.,	Schmidt LS., Linehan WM. TFE3 Xp11.2 translocation renal cell carcinoma mouse model reveals novel therapeutic	Mol Cancer Res.	17(8)	1613-1626	2019



Morris N., Karim BO., Ileva L., Kalen JD., Wilan Krisna LA., Hasumi Y., Sugiyama A., Kurahashi R., Nishimoto K., Oyama M., Nagashima Y., Kuroda N., Araki K., Eto M., Yao M., <b>Kamba T.</b> , Suda T., Oike Y.	targets and identifies GPNMB as a diagnostic marker for human disease.				
Kurahashi R., Kadomatsu T., Baba M., Hara C., Itoh H., Miyata K., Endo M., Morinaga J., Terada K., Araki K., Eto M., Schmidt LS., <b>Kamba T.</b> , Linehan WM., Oike Y.	MiR-204-5p: a novel candidate urinary biomarker of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma.	Cancer Sci.	110(6)	1897-1908	2019
Urakawa H, Mizusawa J, Tanaka K, Eba J, Hiraga H, Kawai A, <b>Nishida Y</b> , Hosaka M, Iwamoto Y, Fukuda H, Ozaki T.	A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1610.	Jpn J Clin Oncol.	49(4)	379-382	2019
<b>Nishida Y</b> , Kawai A, Toguchida J, Ogose A, Ae K, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Takahashi K, Nishida K, Ozaki T	Clinical features and treatment outcome of desmoid-type fibromatosis: based on a bone and soft tissue tumor registry in Japan.	Int J Clin Oncol.	24(11)	1498-1505	2019
<b>Nishida Y</b> , Ikuta K.	Treatment of tenosynovial giant-cell tumour types.	Lancet Oncol	20(8)	e399	2019
<b>Nishida Y</b> , Sakai T, Koike H, Ito K.	Pazopanib for progressive desmoid tumours: children, persistent effects, and cost.	Lancet Oncol.	20(10)	e555	2019
Shimizu K, Hamada S, Sakai T, Ito S, Urakawa H, Arai E, Ikuta K, Koike H, Ishiguro N, <b>Nishida Y</b> .	MRI characteristics predict the efficacy of meloxicam treatment in patients with desmoid-type fibromatosis.	J Med Imaging Radiat Oncol.	63(6)	751-757	2019
Milea J.M. Timbergen, Chiara Colombo, Michel Renckens, Hee Sung Kim, Joost van Rosmalen, Sébastien Salas, John T. Mullen, MD, Piergiuseppe Colombo, <b>Yoshihiro Nishida</b> , MD, Erik A.C. Wiemer, Cornelis Verhoef, Stefan Sleijfer, Alessandro Gronchi, Dirk J. Grünhagen.	The prognostic role of $\beta$ -catenin mutations in desmoid-type fibromatosis undergoing resection only: a meta-analysis of individual patient data.	Ann Surg.			2019
Sassa N, Yokoyama Y, <b>Nishida Y</b> , Yamada S, Uchida H, Kajiyama H, Nagino M, Kodera Y, Gotoh M.	Clinical characteristics and surgical outcomes of retroperitoneal tumors: a comprehensive data collection from multiple departments.	Int J Clin Oncol	Epub ahead of print		2020
Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, <b>Nishida Y</b>	Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis.	Haematologica	105(2)	e61–e64	2020
Koike H, <b>Nishida Y</b> , Shinomura T, Zhuo L, Hamada S, Ikuta K, Ito K, Kimata K, Ushida T, Ishiguro N.	Forced Expression of KIAA1199, a Novel Hyaluronidase, Inhibits Tumorigenicity of Low-Grade Chondrosarcoma.	J Orthop Res	Epub ahead of print		2020
Desmoid Tumor Working Group. (Alman B, <b>Nishida Y</b> , et al)	The management of desmoid tumours: A joint global	Eur J Cancer.	127	96-107	2020

	consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients.				
Hamada S, <b>Nishida Y</b> , Takanari K, Ota T, Urakawa H, Ikuta K, Sakai T, Tsukushi S, Kamei Y, Ishiguro N.	Functional evaluation following deltoid muscle resection in patients with soft tissue sarcoma	Jap J Clin Oncol	pii	hyaa 039	2020
Shimizu K, Hamada S, Sakai T, Koike H, Yoshida M, <b>Nishida Y</b>	Efficacy of low dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with extra-abdominal desmoid-type fibromatosis : A systematic review.	Jpn J Clin Oncol	50(4)	419-424	2020
Miller DT, Cortés-Ciriano I, Pillay N, Hirbe AC, Snuderl M, Bui MM, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Dickson BC, Hart J, Jones K, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, <b>Nishida Y</b> , Ullrich NJ, Wang X, Park PJ, Flanagan AM.	Genomics of MPNST (GeM) Consortium: Rationale and Study Design for Multi-Omic Characterization of NF1-Associated and Sporadic MPNSTs.	Genes (Basel)	11(4)	E387	2020
<b>本間 明宏</b> .	進行上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法を併用した放射線治療による新規治療法開発に関する研究.	日耳鼻	122	844-847	2019
Monden N, Asakage T, Kiyota N, <b>Homma A</b> , Matsuura K, Hanai N, Kodaira T, Zenda S, Fujii H, Tahara M, Yokota T, Akimoto T, Iwae S, Onitsuka T, Ogawa T, Okano S, Takahashi S, Shimizu Y, Yonezawa K, Hayashi R.	A review of head and neck cancer staging system in the TNM classification of malignant tumors (eighth edition).	Jpn J Clin Oncol.	49	589-595	2019
Hanai N, Asakage T, Kiyota N, <b>Homma A</b> , Hayashi R.	Controversies in relation to neck management in N0 early oral tongue cancer.	Jpn J Clin Oncol	49	297-305	2019
amauchi S, Yokota T, Mizumachi T, Onozawa Y, Ogawa H, Onoe T, Kamijo T, Iida Y, Nishimura T, Onitsuka T, Yasui H, <b>Homma A</b> .	Safety and efficacy of concurrent carboplatin or cetuximab plus radiotherapy for locally advanced head and neck cancer patients ineligible for treatment with cisplatin.	Int J Clin Oncol.	24	468-475	2019
Ogata M, Satake H, Ogata T, Hatachi Y, Hara S, <b>Hirota S</b> , Yasui H.	Reduction and escalation in the dose of sunitinib were adequately effective against gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: a case report.	Intern Med.	58	3243-3246	2019
Iemura Y, Katsushima H, Kataoka TR, <b>Hirota S</b> , Shimada T.	An unusual case of duodenal gastrointestinal stromal tumour combined with the neuronal elements.	Pathol Int.	69	414-419	2019
Katayanagi S, Yokoyama T, Makuuchi Y, Osakabe H, Iwamoto H, Sumi T, Hirano H, Katsumata K, Tsuchida A, <b>Hirota S</b> , Kawachi S	Long-term survival after multidisciplinary treatment including surgery for metachronous metastases of small intestinal gastrointestinal	Am J Case Rep.	20	1942-1948	2019

	stromal tumors after curative resection: a case report.				
Nishida T, Sakai Y, Takagi M, Ozaka M, Kitagawa Y, Kurokawa Y, Masuzawa T, Naito Y, Kagimura T, <b>Hirota S</b>	Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world.	Gastric Cancer	23	118-125	2020
Saito Y, Takahashi T, Obata Y, Nishida T, Ohkubo S, Nakagawa F, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Nishigaki T, Sugase T, Koh M, Ishida T, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Nakajima K, Yamasaki M, <b>Hirota S</b> , Naka T, Mori M, Doki Y.	TAS-116 inhibits oncogenic KIT signalling on the Golgi in both imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours.	Br J Cancer.	122	658-667	2020
Arima J, Hiramatsu M, Taniguchi K, Kobayashi T, Tsunematsu I, Kagota S, Sakane J, Suzuki Y, <b>Hirota S</b> .	Multiple gastrointestinal stromal tumors caused by a novel germline <i>KIT</i> gene mutation (Asp820Gly): A case report and literature review.	Gastric Cancer.	Epub ahead of print		
Shinto E, Omata J, Sikina A, Sekizawa A, Kajiwarra Y, Hayashi K, <b>Hashiguchi Y</b> , Hase K, Ueno H.	Predictive immunohistochemical features for tumour response to chemoradiotherapy in rectal cancer.	BJS open.	4(2)	301-309	2020
Hayama T, <b>Hashiguchi Y</b> , Okada Y, Ono K, Nemoto K, Shimada R, et al.	Significance of the 7th postoperative day neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer.	Int J Colorectal Dis.	35(1)	119-124	2020
<b>Hashiguchi Y</b> , Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al.	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer.	Int J Clin Oncol.	25(1)	1-42	2020
Hayama T, <b>Hashiguchi Y</b> , Okamoto K, Okada Y, Ono K, Shimada R, et al.	G12V and G12C mutations in the gene KRAS are associated with a poorer prognosis in primary colorectal cancer.	Int J Colorectal Dis.	34(8)	1491-1496	2019
Ueno H, Kanemitsu Y, Sekine S, Ishiguro M, Ito E, <b>Hashiguchi Y</b> , et al.	A Multicenter Study of the Prognostic Value of Desmoplastic Reaction Categorization in Stage II Colorectal Cancer.	Am J Surg Pathol.	43(8)	1015-1022	2019
Motoi F, Satoi S, Honda G, Wada K, Shinchi H, Matsumoto I, <b>Sho M</b> , Tsuchida A, Unno M;	A single-arm, phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and S1 in patients with resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: PREP-01 study.	J Gastroenterol	54(2)	194-203	2019
Motoi F, Murakami Y, Okada KI, Matsumoto I, Uemura K, Satoi S, <b>Sho M</b> , Honda G, Fukumoto T, Yanagimoto H, Kinoshita S, Kurata M, Aoki S, Mizuma M, Yamaue H, Unno M;	Sustained Elevation of Postoperative Serum Level of Carbohydrate Antigen 19-9 is High-Risk Stigmata for Primary Hepatic Recurrence in Patients with Curatively Resected Pancreatic Adenocarcinoma.	World J Surg	43(2)	634-641	2019
Nagai M, <b>Sho M</b> , Akahori T, Nishiwada S, Nakagawa K,	Risk Factors for Late-Onset Gastrointestinal Hemorrhage	World J Surg	43(2)	626-633	2019

Nakamura K, Tanaka T, Nishiofuku H, Kichikawa K, Ikeda N.	After Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Cancer.				
Nakamura K, <b>Sho M</b> , Akahori T, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Tanaka T, Kichikawa K, Tamamoto T, Hasegawa M, Mitoro A, Yoshiji H, Ikeda N.	A Comparison Between Plastic and Metallic Biliary Stent Placement in Patients Receiving Preoperative Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Resectable Pancreatic Cancer.	World J Surg	43(2)	642-648	2019
Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, <b>Sho M</b> .	Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer.	Surg Today	49(4)	334-342	2019
Tsujimoto A, Ueda T, Kuge H, Inoue T, Obara S, Nakamoto T, Sasaki Y, Nakamura Y, Koyama F, <b>Sho M</b> .	Long-term survival after adrenal metastasectomy from colorectal cancer: a report of two cases.	Surg Case Rep.	5(1)	61	2019
Akahori T, <b>Sho M</b> , Yanagimoto H, Satoi S, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Ikeda N.	Phase II Study of the Triple Combination Chemotherapy of SOXIRI (S-1/Oxaliplatin/Irinotecan) in Patients with Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	Oncologist.			2019
Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Nakade H, Kunishige T, Miyao S, <b>Sho M</b> .	Anastomotic leakage following retrosternal pull-up.	Langenbecks Arch Surg.	404(3)	335-341	2019
Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, <b>Sho M</b> .	Postoperative Serum C-Reactive Protein Level Predicts Long-Term Outcomes in Stage I Gastric Cancer.	J Surg Res.	242:	323-331	2019
Nakagawa K, <b>Sho M</b> , Akahori T, Nagai M, Nakamura K, Takagi T, Tanaka T, Nishiofuku H, Ohbayashi C, Kichikawa K, Ikeda N.	Significance of the inflammation-based prognostic score in recurrent pancreatic cancer.	Pancreatology.	19(5)	722-728	2019
Kamitani N, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, <b>Sho M</b> .	Association of skeletal muscle loss with the long-term outcomes of esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy.	Surg Today.	49(12)	1022-1028	2019
Sasaki Y, Hokuto D, Inoue T, Nomi T, Yoshikawa T, Matsuo Y, Koyama F, <b>Sho M</b> .	Significance of Herpesvirus Entry Mediator Expression in Human Colorectal Liver Metastasis.	Ann Surg Oncol.	26(12)	3982-3989	2019
Yoshikawa T, Nomi T, Sakai K, Hayakawa M, Hokuto D, Matsuo Y, <b>Sho M</b> , Matsumoto M.	Ischaemia-reperfusion injury with Pringle's maneuver induces unusually large von Willebrand factor multimers after hepatectomy.	Thromb Res.	183	20-27	2019
Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, <b>Sho M</b> , Honda G, Matsumoto I, Wada K, Furuse J, Matsuyama Y, Unno M;	Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer	Jpn J Clin Oncol.	49(2)	190-194	2019

	(Prep-02/JSAP05).				
Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, Murakami Y, Yamaue H, Satoi S, Unno M, Isaji S, Endo I, <b>Sho M</b> , Fujii T, Takishita C, Hijikata Y, Suzuki S, Kawachi S, Katsumata K, Ohta T, Nagakawa T, Tsuchida A.	Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery.	Ann Surg Oncol.	26(6)	1629-1636	2019
Aoki S, Motoi F, Murakami Y, <b>Sho M</b> , Satoi S, Honda G, Uemura K, Okada KI, Matsumoto I, Nagai M, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Mizuma M, Yamaue H, Unno M;	Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients.	BMC Cancer	19(1)	252	2019
Nishiguchi Y, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Ohmori H, Kishi S, Mori S, Goto K, Yasui W, <b>Sho M</b> , Kuniyasu H.	Targeting claudin-4 enhances CDDP-chemosensitivity in gastric cancer.	Oncotarget.	10(22)	2189-2202	2019
Shioyama E, Mitoro A, Ogawa H, Kubo T, Ozutsumi T, Kitagawa K, Yoshikawa M, Ueda S, Akahori T, Marugami NA, Hatakeyama K, Yamao J, <b>Sho M</b> , Ohbayashi C, Yoshiji H.	A pancreatic mucinous cystic neoplasm undergoing intriguing morphological changes over time and associated with recurrent pancreatitis: A case report.	Medicine (Baltimore).	98(28)	e16435	2019
Mizuno S, Kato H, Yamaue H, Fujii T, Satoi S, Saiura A, Murakami Y, <b>Sho M</b> , Yamamoto M, Isaji S.	Left-sided Portal Hypertension After Pancreaticoduodenectomy With Resection of the Portal Vein/Superior Mesenteric Vein Confluence in Patients With Pancreatic Cancer: A Project Study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.	Ann Surg.			2019
Tanaka T, Sato T, Nishiofuku H, Masada T, Tatsumoto S, Marugami N, Otsuji T, Kanno M, Koyama F, <b>Sho M</b> , Kichikawa K.	Selective TACE with irinotecan-loaded 40µm microspheres and FOLFIRI for colorectal liver metastases: phase I dose escalation pharmacokinetic study.	BMC Cancer.	19(1)	758	2019
Shibuya K, Jang JY, Satoi S, <b>Sho M</b> , Yamada S, Kawai M, Kim H, Kim SC, Heo JS, Yoon YS, Park JS, Hwang HK, Yoshioka I, Shimokawa T, Yamaue H, Fujii T.	The efficacy of polyglycolic acid felt reinforcement in preventing postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy in patients with main pancreatic duct less than 3 mm in diameter and soft pancreas undergoing pancreaticoduodenectomy (PLANET-PJ trial): study protocol for a multicentre randomized phase III trial in Japan and Korea.	Trials	20(1)	490	2019
Sasaki T, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Mori S, Luo Y, Ohmori H,	Targeting claudin-4 enhances chemosensitivity of pancreatic	Cancer Med.	8(15):	6700-670	2019

Kawahara I, Goto K, Nishiguchi Y, Mori T, <b>Sho M</b> , Kondo M, Kuniyasu H.	ductal carcinomas.			8	
Ohtsuka T, Nagakawa Y, Toyama H, Takeda Y, Maeda A, Kumamoto Y, Nakamura Y, Hashida K, Honda G, Fukuzawa K, Toyoda E, Tanabe M, Gotohda N, Matsumoto I, Ryu T, Uyama I, Kojima T, Unno M, Ichikawa D, Inoue Y, Matsukawa H, Sudo T, Takaori K, Yamaue H, Eguchi S, Tahara M, Shinzeki M, Eguchi H, Kurata M, Morimoto M, Hayashi H, Marubashi S, Inomata M, Kimura K, Amaya K, <b>Sho M</b> , Yoshida R, Murata A, Yoshitomi H, Hakamada K, Yasunaga M, Abe N, Hioki M, Tsuchiya M, Misawa T, Seyama Y, Noshiro H, Sakamoto E, Hasegawa K, Kawabata Y, Uchida Y, Kameyama S, Ko S, Takao T, Kitahara K, Nakahira S, Baba H, Watanabe M, Yamamoto M, Nakamura M.	A multicenter prospective registration study on laparoscopic pancreatectomy in Japan: report on the assessment of 1,429 patients.	J Hepato biliary Pancre at Sci.			2019
Nishiguchi Y, Oue N, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Ohmori H, Kishi S, Mori S, Mori T, Ikeda N, Matsumoto S, Wakatsuki K, Luo Y, Yasui W, <b>Sho M</b> , Kuniyasu H.	Role of Metastasis-Related Genes in Cisplatin Chemoresistance in Gastric Cancer.	Int J Mol Sci.			

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について  
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

年 月 日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名

所属研究機関長 職 名

氏 名 \_\_\_\_\_ 印

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 \_\_\_\_\_
2. 研究課題名 \_\_\_\_\_
3. 研究者名 (所属部局・職名) \_\_\_\_\_  
(氏名・フリガナ) \_\_\_\_\_

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針				
遺伝子治療等臨床研究に関する指針				
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(3)				
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針				
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: _____)				

(1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講	未受講

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 無 (無の場合はその理由: _____)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 無 (無の場合は委託先機関: _____)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 無 (無の場合はその理由: _____)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 無 (有の場合はその内容: _____)

(留意事項) ・該当する にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 **名古屋大学**

所属研究機関長 職名 **大学院医学系研究科長**

氏名 門松 健治 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 教授  
(氏名・フリガナ) 小寺 泰弘 (コデラ ヤスヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



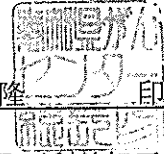
令和2年 4月 9日

厚生労働大臣 殿

機関名 愛知県がんセンター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 高橋 隆



次の職員の平成31年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
- 2. 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 副院長 兼 薬物療法部・部長  
(氏名・フリガナ) 室 圭 ・ムロ ケイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知県がんセンター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

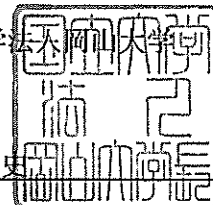
令和 2年 4月 1日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博史



印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業

2. 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授

(氏名・フリガナ) 藤原 俊義・フジワラ トシヨシ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

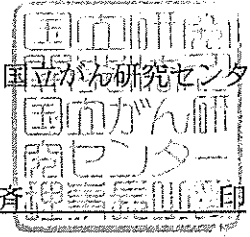
2020年 4月 15 日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 中金 斉伸 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 がん対策推進総合研究事業 (がん政策研究事業)
- 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
- 研究者名 (所属部局・職名) 中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 科長  
(氏名・フリガナ) 川井 章 ・カイ アキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

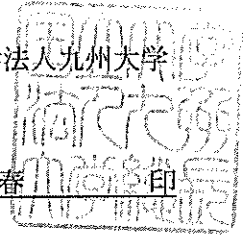
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人九州大学  
 所属研究機関長 職名 総長  
 氏名 久保 千春



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
- 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院 ・ 教授  
 (氏名・フリガナ) 小田 義直 (オダ ヨシナオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。  
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年4月 / 日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人 広島大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 越智光夫 印

次の職員の平成 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理について  
は以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業
- 2. 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 広島大学病院 がん化学療法科 ・教授  
(氏名・フリガナ) 杉山 一彦・ スギヤマ カズヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

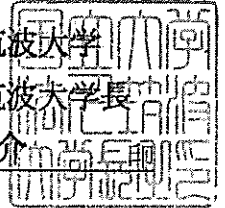
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年4月17日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人筑波大学  
所属研究機関長 職名 国立大学法人筑波大学長  
氏名 永田 恭介



次の職員の平成31年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系・教授  
(氏名・フリガナ) 西山 博之・ニシヤマ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

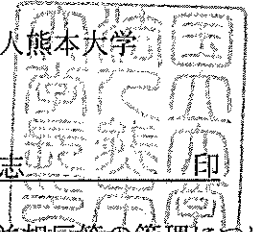
令和2年2月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 原田 信志



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業

2. 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院生命科学研究部 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 神波 大己 ・ カンバ トモミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年3月31日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人 **名古屋大学**

所属研究機関長 職名 名古屋大学医学部附属病院長

氏名 小寺 泰弘 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院 教授  
(氏名・フリガナ) 安藤 雄一 (アンドウ ユウイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和2年4月13日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名  
所属研究機関長 職名  
氏名

兵庫医科大学  
学長野口光一



次の職員の平成 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 廣田誠一・ヒロタセイイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

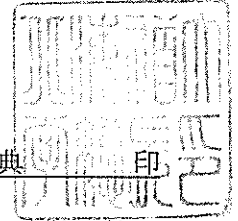
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣  
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
 (国立保健医療科学院長)

機関名 北海道大学  
 所属研究機関長 職名 総長職務代理  
 氏名 笠原 正典



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授  
 (氏名・フリガナ) 本間 明宏・ホンマ アキヒロ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3 月 31 日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 **名古屋大学**  
所属研究機関長 職名 **医学部附属病院長**  
氏名 **小寺 泰弘** 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
- 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院 病院教授  
(氏名・フリガナ) 西田 佳弘 (ニシダ ヨシヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

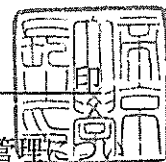
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年4月27日

厚生労働大臣 殿

機関名 帝京大学  
所属研究機関長 職名 学 長  
氏名 冲 永 佳 史



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
- 2. 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 帝京大学医学部外科学講座 教授  
(氏名・フリガナ) 橋口 陽二郎 ハシグチ ヨウジロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

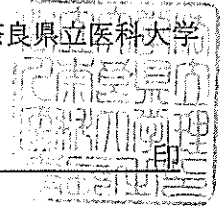
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 細井 裕司



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業2. 研究課題名 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授(氏名・フリガナ) 庄 雅之・ショウ マサユキ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。