

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う

希少がん領域の人材育成に資する研究

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小寺 泰弘

令和5（2023）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究 小寺泰弘	-----1
--	--------

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 庄 雅之	-----16
2. 遺伝性腫瘍症候群である神経線維腫症1型に発症する悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドラインの作成 西田佳弘	-----24
3. 後腹膜肉腫についての国際共同研究に参画し、ガイドライン作成につなげる研究 川井 章、岩田慎太郎（研究協力者）	-----29
4. ガイドライン作成に向けた骨軟部腫瘍の病理学的診断に関する研究 小田義直	-----34
5. 陰茎癌診療ガイドライン作成に関する研究 神波大己	-----45
6. 頭頸部希少癌の診療ガイドライン作成に向けた研究 本間明宏	-----49
7. 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策定に関する研究 吉野孝之	-----52
8. 十二指腸癌診療ガイドラインにおける薬物療法の項の策定と、十二指腸癌を含む切除不能EGFR 遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムバムの第II相バスケット試験 室 圭	-----54
9. 希少癌の適切な医療の質向上のためのがんゲノム医療の役割についての研究（続編） 安藤雄一	-----64
10. GIST 診療ガイドライン改定に関する研究 廣田誠一	-----68
11. 希少癌および臓器横断的課題に対するガイドライン作成に関する研究 馬場英司	-----71
12. 日本泌尿器科学会主導で行われているガイドラインの作成・改訂の進捗状況 西山博之	-----75
13. 小腸癌の取り扱い規約の作成に関する研究 橋口陽二郎	-----80
14. 脳腫瘍診療ガイドラインの作成に関わる研究 杉山一彦	-----84

学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究

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

名古屋大学医学部附属病院長

研究要旨

先行研究である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」に引き続いて希少がんの診療ガイドラインの作成を促進することが本研究の根幹である。本研究年度には「頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版」と「脳腫瘍診療ガイドライン小児腫瘍編」が完成し、出版された。これまでの成果物である「十二指腸癌診療ガイドライン」の初版、「後腹膜肉腫診療ガイドライン」の初版は外部評価で高い評価を受けた。また、学会等で内容の紹介や周知が図られると同時に、「十二指腸癌診療ガイドライン」と「陰茎癌診療ガイドライン」の初版、「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改定」の改定第 3 版、「GIST 診療ガイドライン」の改定第 4 版は各々英文化が進められ、「後腹膜肉腫診療ガイドライン」については一般向けの解説書が企画されるなど、普及のための活動が継続されている。「十二指腸癌診療ガイドライン」、「頭頸部癌診療ガイドライン」においては改定に向けて若いメンバーを加えた新たな作成委員会が結成された。十二指腸疾患の分野では特に内視鏡的治療の進歩が著しく、本研究年度中に日本消化器病学会で様々な議論が行われ、本研究成果に刺激を受けた日本内視鏡学会から内視鏡的治療に特化した新たなガイドラインが作成されることとなった。

ガイドライン作成の過程では当該希少がんの診療や研究に関わる多診療科にまたがる人材の交流が促進され、かつ「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」に則った作成手法の機会となるので、ガイドライン作成をリードできる人材の育成が進んでいるとの手応えがある。また、エビデンスの不足を補う共同研究が行われる契機となる。例えば十二指腸癌診療ガイドラインの作成グループは肝胆膵外科高度技能医修練施設を対象としたアンケート調査の解析に続いて NCD データを用いた All Japan での十二指腸癌に対する臍頭十二指腸切除例の解析を進めている。また、ゲノム診療を推進するには分子標的治療薬の開発が必要であることから、分子標的治療薬ネシツムマブのバスケット試験を医師主導治験として先進医療 B で行い、症例の登録が開始されている。

<p>研究分担者</p> <p>室 圭 (愛知県がんセンター・部長)</p> <p>川井 章 (国立がん研究センター・中央病院・医長)</p> <p>小田 義直 (九州大学・医学研究院・教授)</p> <p>杉山 一彦 (広島大学・医学部附属病院・教授)</p> <p>西山 博之 (筑波大学・医学医療系・教授)</p> <p>神波 大己 (熊本大学・大学院生命科学研究部・教授)</p> <p>西田 佳弘 (名古屋大学・大学院医学系研究科・教授)</p> <p>安藤 雄一 (名古屋大学・医学部附属病院・教授)</p> <p>本間 明宏 (北海道大学・大学院医学研究科・教授)</p> <p>廣田 誠一 (兵庫医科大学・医学部・教授)</p> <p>橋口 陽二郎 (帝京大学・医学部・教授)</p> <p>庄 雅之 (奈良県立医科大学・教授)</p> <p>吉野 孝之 (国立がん研究センター・東病院・消化管内科長)</p> <p>馬場 英司 (九州大学・医学研究院・教授)</p>
<p>研究協力者</p> <p>岩田 慎太郎 (国立がん研究センター・中央病院・医員)</p> <p>三島 沙織 (国立がん研究センター・東病院・医員)</p> <p>舛石 俊樹 (愛知県がんセンター・医長)</p>

A. 研究目的

研究の背景

希少がんとは疫学的には年間の罹患率が人口10万人当たり6例未満のがんと定義されている (Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511)。それに加えて、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腫瘍を指すというのが2015年に行われた希少がん医療・支援のあり方に関する検討会で定められた希少がんの姿である。わが国の全国癌登録に基づいた調査によれば、希少がんの定義を満たすがんがすべてのがんの15%をしめると報告されている。すなわち、特定の希少がん罹患する確率は低い、がんと診断さ

れた時にそれが希少がんである可能性は想像以上に高い。エビデンスに基づいたがん診療が推進されて久しい現在、医療者にとってもエビデンスに乏しい疾患の診療を不安なく行うことは時にむづかしく、そうした不安が患者に伝わってしまうこともある。医療者も患者も情報を求めており、その対応は医療政策上の課題の一つとなっている。

希少がんは希少であるがゆえに治療方針の立案に必要なエビデンスが少ない。臨床の現場では希少がんと診断された段階で文献を検索してその治療方針を探らざるを得ないことがしばしばあり、疾患によっては症例報告レベルの論文の収集、解析が必要な場合すらある。しかし、こうした希少がんが学会レベルで取り上げられる機会は少なく、企業の関心も薄くなりがちで、臨床試験の対象となることも稀である。

こうした中で先行研究である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」(H29-がん対策一般-013)が開始されて1年が経過する2018年の時点でがんゲノム医療中核拠点病院が定められ、わが国のがん診療においてもゲノム情報に基づいてtumor agnosticに薬剤を選択する機運が高まってきた。多くの希少がんにおいて一次治療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現状を鑑みれば、臓器横断的に薬剤を適用できる可能性が出てきたことは福音となるが、現時点でゲノム情報にマッチする治療薬を実際に使用できる頻度は10%程度と低い。がんゲノム診療の機運をさらに高めるためには新規薬剤の開発は喫急の課題である。

その一方で、がんゲノム診療は一般的な癌種の中からも特殊な遺伝学的特徴を持つ希少フラクションを生み出すことになり、標準治療が確立されている場合にはかえって迷いを生じることもあり

得る。例えばmiss-match repair deficient (dMMR)な腫瘍においては通常の抗癌剤は効きにくいという知見もあるが、消化器癌においては現時点では遺伝子解析の保険適応は切除不能癌に限られており、dMMRであった場合の術前術後の補助化学療法の適応については明確な方針はない（たとえば欧州ではdMMR胃癌に対しては標準治療である術前化学療法を省いて手術を行う考え方もある）。また、ゲノム診療に用いる診断（検査）方法もすべてが同一の信頼性、汎用性を有するものとは限らない。従ってゲノム診療には今後共多くの新たなClinical Questionが発生する余地があり、これをカバーすべくガイドラインの追補ないしは改定作業を適切に行う体制が必要となっている。

研究の目的

臓器横断的にがんを扱う学会等の学術団体や各臓器を専門的に扱う学術団体に働きかけて臨床現場でのニーズが高い希少がんのガイドラインの作成を依頼する。このために、本研究では必要に応じてガイドライン作成委員会の開催や文献検索に必要な費用を支弁した。また、研究終了時にはこれらの学術団体の協力を得て、当該希少がんのガイドラインを持続的に改訂していく体制の構築を依頼した。

さらに、ガイドライン作成のために当該希少がんの診療及び研究に携わる医療従事者が集う機会を利用して、Clinical Questionを解決しうる新たなエビデンスの創出につながる多施設共同の調査や観察研究、さらには特定臨床研究や医師主導治験を行う体制を構築し、これらを支援することを目指す。

以上の活動を通じて、希少がんの診療に習熟しているという観点と希少がんのガイドライン作成に習熟しているという観点での人材育成につなげる。また、このような活動の成果物について学会や本研

究のホームページなどを通じて情報発信に努めると共に、講演会やウェブセミナーを通じて希少がんについての情報を医療者、市民に啓蒙する。研究の後半では希少がんセンター、希少がんホットラインの在り方についても実体験を通じて検討した。

B. 研究方法

先行研究「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」においては、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、日本臨床腫瘍学会等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、宿泊費、会議室利用費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のひとつとしていた。

本研究「学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少癌領域の人材育成に資する研究」においてもこうしたガイドライン作成作業を主な役割と考えて、継続している。新型コロナウイルス感染拡大を受けて、2020年度初頭には多くのガイドラインで作成委員会活動が中断されたが、その後作成委員会はwebで開催されるようになり、本研究年度（2022年）後半より徐々に対面での開催が復活している。

一方で、文献検索に始めるシステム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との提言を先行研究で発出したところであり、本研究の中では現時点では後腹膜腫瘍診療ガイドラインのみが国際医学情報センターの支援を受けているが、今後はこの形の支援を他

のガイドラインも依頼していく方向であると認識している。

その他、個別の案件として、NCDを使用したAll Japanでのデータ収集と解析（十二指腸癌）、ゲノム検査で生じる希少フラクションに対する先進医療による医師主導治験の実施（EGFR遺伝子増幅を有する上部消化管癌、乳癌）などを支援した。

C. 研究結果

頭頸部領域においては本研究期間内に改定作業の最終段階が行われた頭頸部癌診療ガイドライン第4版が出版された（資料1）。脳腫瘍領域では引き続き新しい癌種のガイドライン作成に取り組んでおり、その一部が「脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編2022年版」として出版された（資料2）。

その他に先行研究と本研究における多くの作業が実を結んで主に昨年度出版されたガイドラインがいくつかあるが、本研究期間については、これらのガイドラインの外部評価や英文化の作業が進められた。また、先行研究と本研究により作成が開始されたガイドラインの中にはこうした外部評価の結果を踏まえつつ改定を予定しているガイドラインもある（「十二指腸癌診療ガイドライン」、「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」）が、本研究は今年度で終了することから、こうしたガイドラインについては関係各学会と改めて相談し、今後の改定において持続可能な支援体制を確立した。

以下、領域別に概要を記載する。

1. 十二指腸癌診療ガイドライン

先行研究「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」においては、日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会に作成の承認と作成委員の派遣を依頼し、庄雅之研究分担者を作成委員長とした。Minds ガイドライン作成マニュアル

2017 版に準拠した作成を進め、「十二指腸癌診療ガイドライン第1版」は2021年8月に金原出版から出版された。2022年度には日本癌治療学会に外部評価を依頼し、同年11月にAGREE IIによる評価をいただいた（資料3）。初版にもかかわらず6という高い総合評価を得ることができた（7（強く同意）～1（強く不同意）で評価、平均値は5.2）。その上で日本癌治療学会ホームページのガイドラインサイトへの掲載を依頼している。また、ガイドラインの英語版を作成し、当初日本胃癌学会から委員を募っていたこともあり Gastric Cancer 誌への投稿も考えたが、胃癌に関する論文に限るという雑誌の編集方針もあつて断念し、Journal of Gastroenterology に投稿し、accept された（資料4）。

十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会の付随研究として、肝胆膵外科学会認定修練施設Aを対象に十二指腸癌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し、既に昨年度に Journal of Gastroenterology に掲載されている。このプロジェクトに平行して小寺研究代表者は今後のガイドライン作成に有意義と思われる別件の後向き研究を、NCD データベースを用いて実施する計画を立てており、2019年度に日本胃癌学会が公募したNCD研究に応募して採択されていた。しかしこの研究は上記の付随研究と調査対象となるデータが一部重なることが問題となり再検討を行った結果、別の研究期間である2018年～2021年分に膵頭十二指腸切除を行った十二指腸癌のデータに限定して2022年夏以降にNCD参加施設（すなわち国内で外科手術を行っているほぼ全施設）に入力を依頼する形での研究計画に変更することとなった（資料5）。このために必要となったNCDデータ

ベースの入力項目の再調整（資料6）については本研究費で負担した（資料7）。症例のNCDデータベース登録期間を2022年10月24日～2022年1月31日として、日本胃癌学会、肝胆膵外科学会からのメールで全てのNCD参加施設に依頼した（資料8）。この研究の成果は現在集計中であり、本研究報告書には間に合わないが、後日学会、英文論文等を介して報告予定であり、ガイドラインの改定時に役立つデータになるものと期待している。

2022年10月22日に日本癌治療学会学術集会で
行われた「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 がん診療ガイドラインの最近の動向」の演者として庄研究分担者が「十二指腸癌診療ガイドライン第1版」作成のポイントについて報告した。また、十二指腸癌診療ガイドライン作成の活動は日本消化器病学会で注目され、2021年11月に行われたJapan Digestive Disease Week 2021での統合プログラム「十二指腸腫瘍の診断と治療-外科と内科の接点」に引き続いて、2022年10月28日にも「ワークショップ7 非乳頭部十二指腸腫瘍の治療戦略」が開催され、庄研究分担者が座長をつとめ、岡田健一ガイドライン作成委員が演者として①-3のアンケート調査結果の概略を報告した。小寺研究代表者は特別発言の役割を与えられ、がん対策推進総合研究事業としての「十二指腸癌診療ガイドライン第1版」作成の経緯について述べた（資料9）。

本ガイドラインの作成には日本胃癌学会から多くの作成委員の派遣を受けているが、現時点では先行研究および本研究の研究費を財源として作成されている。しかし、日本胃癌学会のガイドライン作成委員会は胃癌治療ガイドラインの編纂のための委員会であり、同学会は現在では日本癌治療学会と合同で作成していたGIST診療ガイドラインからも手を引いている。一方、日本肝胆膵外科学会

は本ガイドラインを学会にとっても重要なガイドラインと位置づけている。したがって、これらの2つの学会と日本内視鏡学会が今後どのように協力して本ガイドラインの改定を進めていくかは重要な課題であり、日本胃癌学会においては2022年3月をもって理事長を退任した小寺研究代表者から掛地次期理事長に申し送りがなされた。

2022年4月には庄雅之研究分担者から改定第2版作成に向けての作成委員を選定に入る意向が示された。新規作成委員会メンバーを決定し、初回改定委員会は2023年1月29日に対面で開催し、第1版の作成報告と外部評価結果の報告をおこない（資料10）、第2版編集委員会の構成を紹介し（資料11）、改定方法の基本的な方針を決定した（議事録：資料12）。

成人、小児進行固形癌における臓器横断的ゲノム診療とその診療ガイドラインに関わる研究

先行研究「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」においては、ゲノム診療によって生じる固形がんの希少フラクションへの対応として「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」を作成した。そして、これをゲノム診療のガイドラインの第1版相当とみなして、引き続きNTRK阻害剤の保険収載を契機に「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」を作成し、2019年に金原出版より出版した。その後もミスマッチ修復蛋白の免疫組織学的検査の承認申請が行われたこと、NTRK阻害剤のラロトレクチニブが2021年度に保険適応となる予定であったこと、Tumor mutation burdenで判定した固形がんへのペンブロリズマブの保険適応が認可されること、HRD遺伝子異常を有する進行固形がんに対する

薬物療法の承認が近づいたことなどから、「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3版」を馬場研究分担者を作成委員長として2021年度に作成し、2022年2月に金原出版より出版した。このガイドラインの作成に際しては新たに日本小児血液・がん学会が参加することについて日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会の理事会で承認を受けた。

2022年度においては、第3版の外部評価を日本癌治療学会と日本医療機能評価機構に依頼した。その結果（資料13）を検討したが、前者では改定の過程が不明瞭である点、患者視点の記載がない点、作成委員にdiversityが欠ける点、エビデンスの選択基準や評価結果が明確に記載されていない点の評価が厳しかった。第2版から第3版までの期間が短く、かなり短時間でとりまとめている実態（中心メンバーで骨子を作成し、限られた時間でその採否や書き換えるべき点について作成委員会で議論を行い、推奨度を定めるためのvotingにつなげている）が反映されていると思われ、本研究期間においては、改定そのものは小休止とした。しかし、新たに実施可能となる検査項目が毎年のように増えることから、①BRAFの新規項目作成、②RETの新規項目作成、③dMMRの改訂（ドスタリマブ）などを加えるために同一のガイドライン作成委員会により第3版の補遺を作成することとなり、現在馬場英司研究分担者（作成委員長）が3学会あてに提出する企画書を作成した（資料14）。この間に、第3版の英訳を行った。これは膨大な作業となり、最終的には3分冊にまとめられてInternational Journal of Clinical Oncology誌に投稿し、現在査読を受けている。

3. 後腹膜肉腫診療ガイドライン

先行研究「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」において、川井章研究分担者を作成委員長、小寺研究代表者、西山博之研究分担者を統括委員として作成が開始された後腹膜肉腫診療ガイドラインは、2021年12月に医学図書出版から発行された（資料15）。その後は本研究や日本サルコーマ治療研究学会のホームページ等を通じて拡販に務めるとともに外部評価を依頼していたが、2023年4月には日本癌治療学会癌診療ガイドライン評価委員会によるAGREE IIによる評価結果が届き、初版にして全ガイドラインの平均点を上回り最高点とも言える7点という総合評価を受けることができた（資料16）。名古屋大学消化器外科、腫瘍外科では後腹膜肉腫診療ガイドラインを関連病院に送付して症例の集約化を訴えたが、その後これらの施設からの紹介が顕著に増加し、特に先行してサルコーマセンターを設立したものの大血管浸潤例について苦慮していた愛知県がんセンターからは定期的に手術困難症例の紹介が入るようになり、2022年から名古屋大学に設置された希少がんセンターの活動の上でも良き前例となった。また、後腹膜肉腫診療ガイドライン作成委員としてこれらの症例の手術治療に対応している名古屋大学外科周術期管理学の横山幸浩教授は2024年に会長として日本サルコーマ治療研究学会の学術集会を担当することとなった。

さらに川井研究分担者のグループはTransatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group : TARPSWG)の後腹膜肉腫に関する前向き国際協調レジストリ研究(RESAR)に参加し、国立がん研究センター中央病院からも43例を登録した。また、「The Natural History of Well-differentiated Liposarcoma in the Retroperitoneum」試験に川井章研究分担者、岩田慎太郎研究協力者の指導のもと、次世代の後腹膜肉腫診療を担う若手骨軟部腫瘍医が主体となって参加し、37例の症例データを登録した。

小田研究分担者はガイドライン作成委員として後腹膜肉腫診療ガイドラインの病理診断部門を担当するほか、同領域の病理コンサルテーションシステムのさらなる整備に尽力した。

4. 悪性末梢神経鞘腫瘍ガイドラインの作成

西田研究分担者は日本レックリングハウゼン病学会理事長として叢状神経線維腫、悪性末梢神経腫瘍ガイドライン作成に向けて統括委員会を組織し、日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本小児神経学会、日本人類遺伝学会に作成委員の選定を依頼し、15名の作成委員が選出された。さらに22名からなるシステマティックレビューチームを組織した。現在CQの選定と重み付けを行っている。叢状神経線維腫、悪性末梢神経腫瘍を専門としない委員もいるが、本来は多職種、多診療科によるチームで診ていく疾患であるため、本ガイドライン作成委員会自体が本疾患群に対応できる人材育成の契機になると期待される。

5. 頭頸部外科領域での希少癌ガイドライン作成

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、相当数の希少がんが含まれているが、まだ未掲載の癌種も多く存在する。しかし近年、頭頸部癌の領域では全国登録が充実し、2019年の時点でわが国の頭頸部癌の約3分の2の症例の精密な把握がなされていることから、多くは希少がんである各癌種で解析が進んでおり、すでにいくつかの解析が論文公表に至っている。

こうした中で、頭頸部癌診療ガイドラインについてはコロナ禍でも多数のメール会議による議論をベースに改定作業が進められ、パブリックコメントの収集とそれに基づく調整を経て2022年5月下旬に金原出版から発売された（資料1）。このガイドライ

ンには本研究の資金を利用した文献検索によって嗅神経芽細胞腫の基本的特徴についての記載が追加されている（資料17）が、今回はCQの作成には至っていない。



頭頸部癌 診療ガイドライン 2022年版

Japanese Society for Head and Neck Cancer
日本頭頸部癌学会
Japan Society for Head and Neck Cancer



金原出版株式会社

2023年に入り、このガイドラインの英語版の作成が開始されている。

6. 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とともに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先行研究「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」の開始当初に面会・討議して以来、緊密な協力関係を築くことができている。先行研究の一作目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その後改定されて脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編 2022年版の一部として出版された。本研究期間中には、びまん性浸潤性橋神経膠腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍、視路・視床下部神経膠腫、小児・AYA世代上衣腫のガイドラインが次々に作成され、膠芽腫のガイドラインが改訂された。これらは脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編 2022年

版として金原出版で2022年5月に発刊された(資料2)。

以後も数多く存在する脳腫瘍に対してひとつひとつガイドラインを作成・改訂する作業が継続されている。転移性脳腫瘍、中枢神経原発悪性リンパ腫の推奨表記を「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020」に準拠したものとし、新たな項目として成人Grade II/III神経膠腫を加えた「脳腫瘍診療ガイドライン成人脳腫瘍編2023年版」を令和5年度中に出版すべく作業を進めている。これと並行して2年後の全面改定に向けて脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会を2022年12月の日本脳腫瘍学会学術集会の際に編成し、2023年4月から委員長のバトンは杉山和彦研究分担者から山形大学脳神経外科の園田順彦氏に渡された。



7. 泌尿器科領域における希少癌の診療ガイドライン

「陰茎癌診療ガイドライン」については作成委員長である神波大己研究分担者のもと順調に作成が進み、2021年7月30日に医学図書出版から出版された。また、英文サマリーも International Journal of Urology に accept され2022年8月に掲載され

た(資料18)。そしてMindsガイドラインライブラリにも2022年8月23日に収載された。

本ガイドラインについては日本泌尿器科学会総会や教育セミナーを通じて解説を行うなどして普及に努めている。第74回西日本泌尿器科学会総会において、シンポジウム「希少癌; Next 10 Years」が企画されており、テーマの一つが「陰茎癌」で座長の1人をガイドライン作成委員長の神波研究分担者が務めた。また、九州泌尿器科連合地方会の共同研究として「九州沖縄地区における陰茎癌の診療実態調査」を神波研究分担者が中心となって行っており、現在論文執筆中である。

陰茎癌は人口10万人当たり1人未満と極めて希少な癌であり、ランダム化比較試験やそれらに基づくメタアナリシスは皆無であるため、ガイドライン作成に際しては文献検索等で得られる知見を記述するにとどめ、エビデンス総体や推奨の強さの評価は行わない方針がとられた。これはEAU(欧州泌尿器科学会)のガイドラインに準じたスタイルであり、Mindsガイドライン作成マニュアルのスタイルにどうしても準拠できない場合の方策として参考にするべき方策として、希少癌診療ガイドライン作成の一つのモデルケースと考えられる。

陰茎癌以外の泌尿器科領域としては、西山研究分担者を中心に「がん生殖医療診療ガイドライン」および「腎盂尿管癌診療ガイドライン」と「膀胱癌診療ガイドライン」の改訂を行ない、後者では希少癌 fraction の項目が追加された。その他、がん診療連携拠点病院の院内がん登録データベースをもとにした解析も行っており、2022年には副腎癌についての検討を論文報告し、膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌についての検討を進めた。

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・GIST研究会（現在では希少腫瘍研究会）の共同作業として初版が発行された。先行研究「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」において、廣田誠一ガイドライン作成委員長を研究分担者に加え、第4版における全面改訂に際しては「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」への準拠を依頼した。このためにシステマ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。また、Minds臨床ガイドライン作成の手引きに関する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依頼し、作成委員の中での理解の向上を図った。こうした過程に加えて新型コロナウイルス感染拡大の影響もあって改訂には時間を要したが、「GIST診療ガイドライン第4版」は2022年4月に金原出版より出版された（資料19）。現在までにこのガイドラインの英訳が若手の作成委員を中心に進められ、英文校正までが終了している。なお、今回の改訂から本ガイドラインは日本胃癌学会の手を離れ、編：日本癌治療学会、協力：希少腫瘍研究会（旧称 GIST研究会）となっている。2022年8月には、4次治療薬としての新たなGIST治療薬・ピミテスピブの製造承認・発売に対応するために、日本癌治療学会のホームページにその使用に関する情報を載せ（資料20）、同学会会員に対してもメールを送付した。また、2023年3月のGIST 診療ガイドライン第4版のWEB版の公開に際しては、GIST 診療ガイドライン第4版にピミテスピブ関係の情報を追加して部分改訂を行った。

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

成が開始されている。そのための小腸悪性腫瘍プロジェクト研究において、2008年1月から2017年12月までの間に、大腸癌研究会に加盟する44の施設から合計 2,388 の原発性小腸病変が収集され、本研究期間においてはそのうちの原発性小腸癌354例、358病変についての臨床病理学的特徴と予後を分析した。臨床病理学的特徴はTNM 分類および大腸癌取扱い規約に従って評価した。

その中でガイドライン作成の準備もかねて小腸癌手術におけるリンパ節郭清範囲について、空腸～近位側回腸に腫瘍が存在する場合（上腸間膜動脈より分岐する空腸動脈、回腸動脈より栄養される）、回盲弁より10 cm以上口側の遠位側回腸に存在する場合（上腸間膜動脈の末梢がすだれ状に分岐して栄養する）、回盲弁より10 cm以内に存在する場合（回結腸動脈からも支配を受ける）に分けて検討された。その結果、外科手術の切除範囲（D2・D3郭清）が定義され、ガイドラインにおいて具体的な手術方法を推奨することが可能となった。

日本腹膜播種研究会は2021年に腹膜播種診療ガイドライン第1版を出版した。このガイドラインについて小寺研究代表者はガイドライン評価委員として役割を果たした他、第2版においては希少がんである腹膜中皮腫を取り上げてもらえるよう依頼した。2021年10月23日に本研究で費用を負担して行った第2回日本腹膜播種研究会に続いて、小寺研究代表者を世話人として第3回日本腹膜播種研究会を2022年10月22日に、これも本研究で開催費用を負担して神戸国際会議場でハイブリッド開催した（資料21）。ここでは希少癌としては腹膜偽粘液腫瘍に対する完全減量切除と術中腹腔内温熱化学療法が重要なテーマとして取り上げられ、国立国際医療研究センター大腸肛門外科の合田良政医師による情報に富んだ発表を拝聴した。これは腹膜偽粘液腫瘍に対してはグローバルに標準治療として行われて

いるもののわが国ではデバイスも治療法も保険適応とはなっていない腹腔内温熱化学療法について、先進医療を終了し、長期フォローアップデータを待つ間に自由診療で診療を継続している国立国際医療研究センターの試みについて情報が共有された。小寺研究代表者のチームは2022年12月15日に国立国際医療研究センターを訪問し、同術式を見学し、技術的に実施不可能な治療ではないことや、腹腔内温熱還流中の腹膜偽粘液腫瘍の様子などを目の当たりにしての、胃癌腹膜播種との違いなどを実感した。腹腔内温熱化学療法に用いるデバイスは人工心肺であり、専門の臨床工学技士によって稼働されていた。この適応外使用についての承認と腹膜全切除という術式の保険承認が次のステップになると思われた。実施可能な施設に集約して行うべき医療の1つに挙げられると思われるが、国立国際医療研究センターのみでは全患者のカバーが難しいとの声も聞かされ、可能な範囲での善処を約束したところである。

10. 固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療に資する分子標的治療薬の医師主導型治験

「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」はゲノム診療に資するものであり、エビデンスが少ない希少がん領域においては遺伝子パネル検査による薬剤選定は極めて有用と考えられ、期待を集めている。しかし、現時点では遺伝子パネル検査としてマッチング可能な薬剤数が不十分であることから、より多くの分子標的薬を、固形がんを対象としたバスケット試験等により開発することが喫急の改題である。

室研究分担者舂石、俊樹研究協力者は十二指腸癌を含むEGFR遺伝子増幅陽性進行上部消化管がん、乳癌患者を対象として抗EGFR抗体薬ネシツムマブの有効性、安全性を検証する第Ⅱ相バスケット試

験を先進医療Bに申請して医師主導治験として実施する計画を立て、準備を進めてきた。ネシツムマブは、IgG1モノクローナル抗体であり、EGFRの細胞外ドメインIIIに結合することで受容体とリガンドの結合が阻害され、抗腫瘍効果を呈する。抗EGFR抗体薬の中でも、ネシツムマブは抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を持つ点がパニツムマブに対する長所であり、完全ヒト抗体である点がセツキシマブに対する長所である。

本臨床試験では名古屋大学先端医療開発部がARO機能を担い、これに伴う費用を本研究で負担すべく既に契約済みであり、West Japan Oncology Group(WJOG)による多施設共同試験として2022年4月13日には名古屋大学の先進医療審査委員会での審議が行われ、条件付きの承認を受けた。6月9日に厚生省先進医療合同会議承認(名古屋大学のみ)、8月18日に先進医療技術審査部会において協力医療機関(臨床研究中核病院3施設)が追加承認となった。9月5日に東海北陸厚生局長から先進医療の届け出の受理について通知を受け(資料22)、9月21日にスタートアップ・ミーティングをウェブ開催、10月7日にIRCT公開した。先進医療Bであるため最初の3例は臨床研究中核病院4施設からの登録が必要であったが、極めて希少なフラクションながら、何とかこのフェーズが終了する中で著効例も経験し、2023年4月20日に先進医療技術審査部会にて残る8施設が追加承認され、5月中に当初予定していた全12施設での登録が可能となる見通しである。これを踏まえ4月28日に再度全参加施設によるキックオフ・ミーティングが開催された。2022年度については、イーピーエス株式会社によるデータマネージメント業務を支援した(資料23)。

11. 名古屋大学医学部附属病院における希少がんセンターや希少がんホットラインの設立について

厚生労働研究「希少がんの情報提供・相談支援ネットワークの形成に関する研究」の研究代表者である川井章国立がん研究センター希少がんセンター長（本研究の研究分担者）と連携し、名古屋大学医学部附属病院に希少がんセンターを設置して東海地方のモデルケースとして機能させる準備を開始した。これは地域における希少がん診療に大きく貢献し、本研究とも深いつながりを持ちうることであるものとして小寺研究代表者、西田佳弘研究分担者らが中心的な役割を担いつつ行っているものである。

「希少がんの情報提供・相談支援ネットワークの形成に関する研究」においてはがんセンターの代表格として国立がん研究センター、大阪国際がんセンター、大学病院の代表格として九州大学病院を班員としていることから、名古屋大学としては特に国立がん研究センターと九州大学の取り組みを参考にし、特にがん相談部門に希少がんホットライン（相談窓口）を設置することを視野に計画を進めた。最終的には各診療科で対応可能な希少がんを指定し、これらについて詳細な情報が求められたときに円滑に相談に乗れる体制を構築する予定である。しかし、当初は相談内容を肉腫・後腹膜腫瘍として相談業務を試行することとした。そのためのセンター所属教員、専従相談員（看護師）などの人選も終わり、2021年6月9日にキックオフ集会を実施し、同年9月24日、11月12日、2022年5月6日に院内でコア会議を行って各部門での進捗状況を共有し、西田佳弘研究分担者が専従相談員とともに国立がん研究センターの希少がんセンターを見学するなどして準備を進めてきた。そして2022年8月より希少がんホットラインの業務を開始した。また、この件についてはプレスリリースを行い、中日新聞やNHKでの報道につながった。

2022年より名古屋大学消化器・腫瘍外科では後腹膜肉腫診療ガイドラインと十二指腸癌診療ガイドラ

インを関連病院に送付して新規ガイドラインの情報の拡散に努め、特に後腹膜肉腫については症例の集約化を訴えたが、その後これらの施設からの紹介が顕著に増加し、希少がんセンター設置に向けてのモデルケースとなった。特に名古屋大学医学部附属病院に先行してサルコーマセンターを立ち上げ、多くの後腹膜腫瘍を診療していた愛知県がんセンターから大血管への浸潤が疑われる多くの症例の紹介があり、最後の砦としての役割も果たすようになっている。また、こうした事情もあり、後腹膜肉腫診療ガイドライン作成委員であり、これらの症例の手術治療に対応している名古屋大学外科周術期管理学の横山幸浩教授は2024年に会長として日本サルコーマ治療研究学会の学術集会を担当することとなった。

1.2. 希少がん診療ガイドライン作成のヒント
国際的な診療ガイドライン作成方法であるGRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）は、エビデンスの要約の提示、エビデンスの質に対する評価、さらには系統的な推奨の作成といった作業工程が標準化された方法論的アプローチである。GRADE working groupは2015年に、質的解析の導入、エキスパートによる意見の収集、疾患レジストリの活用、非直接性の許容といった、希少疾患の診療ガイドライン作成に特化したフレームワークを提案した。これらを適用して作成された希少疾患の診療ガイドラインが発表されている（Pai M et al. Strategies for eliciting and synthesizing evidence for guidelines in rare diseases. BMC Med Res Methodol 2019;19:67）ことから、希少がんにおいてもGRADEアプローチによる診療ガイドラインの作成が可能になったと考えられる。

一方、本邦ではEBM普及推進事業（Minds）から2016

年に「希少疾患における診療ガイドライン作成に関する提言」が発出されている。ここでは、希少疾患における診療ガイドラインの作成の困難さを認めつつも、希少疾患においても他の疾患と同様、基本的にはシステマティックレビューを実施し、作成作業の厳密さや作成過程の透明性の確保に留意しつつ作成を進めることが推奨されている。また個別の留意点として、全国調査の成績や患者登録のデータなどを元にClinical Questionを設定すること、英文以外の論文についても検討すること、エビデンスが希薄な場合には定性的なシステマティックレビューの実施も有用であることなどの提言が行われている。

こうした状況を踏まえ、本研究でも様々な疾患レジストリの作成が行われた。頭頸部領域においては日本頭頸部癌学会による頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業、泌尿器科領域においてはがん診療連携拠点病院の院内がん登録データベース、十二指腸癌においては2008年1月1日～2017年12月31日に日本肝胆膵外科学会修練施設で集積された後ろ向きコホート研究、およびNCD登録機関で2018年～2021年に十二指腸癌に対して膵頭十二指腸切除術が施行された症例のレジストリ、小腸腫瘍においては2008年1月～2017年12月に44施設より計2,388例の小腸腫瘍（うち原発性小腸癌376例）を収集したレジストリなどが、今後のガイドライン作成に役立てられることになる。国際的な組織への参画については、後腹膜肉腫における Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group : TARPSWG)の多施設共同後方視的臨床研究への参加が好例としてあげられる。

Clinical Questionの構成要素としてPICOが用いられるが、希少がんの診療ガイドライン作成についてはアウトカムを極力絞り込むことが推奨される。文献検索ではキーワードを十分に吟味すること

が重要で、その上で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決定してレビューに進むことになるが、これに際してシステマティックレビューに関するe-learningを含む教育を手厚くすることが推奨される。

推奨作成に際して、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」とする、もしくは今後のエビデンス構築が必要な項目としてFuture research questionとする選択肢も「希少疾患における診療ガイドライン作成に関する提言」においては提案されている。しかし、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の見解もある。その場合には現時点のbest practiceと考えられるものを抽出し、医療情勢や実臨床を十分に考慮して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する。

一方、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、主に作成委員のコンセンサスに基づく推奨文、推奨レベルを決定するという方針をとったガイドラインもあった。

ガイドライン作成を開始する時点からの難しさとして、希少がん領域においては専門家の数が限られるという点がある。ガイドライン作成作業に加わることによって疾患についての知識も幅広く習得し、専門家に育成されていくという形でのOn the jobでの人材育成は、希少がん診療ガイドラインにおいては極めて重要である。

D. 考察

本研究期間は、先行研究の3年間を含む6年間の年月を経て、続々と診療ガイドラインの作成・改定

が完了するという収穫の期間となった。しかし、先行研究の3年目から新型コロナウイルス感染拡大が襲来し、これまで当然のように対面で開催されていたガイドライン作成委員会が開催できなくなった時期を経て、次第にリモート開催されるようになった。幸い多くのガイドラインの作成が先行する2年間で軌道に乗っており、一部のガイドラインについては学会の評価委員会による評価やパブリックコメントの収集に伴う修正や学会理事会などによる承認作業、出版社との原稿のやりとりなどに入っていたことから、半年前後の遅れでガイドラインの出版に行き着くことができた。

また、薬物療法の手段が少ない希少がんにおいてはがんゲノム診療の意義がクローズアップされた時期でもあった。こうした中で研究費の一部で先進医療による分子標的治療薬の医師主導型バスケット試験が計画され、症例登録が開始され、EGFR遺伝子増幅陽性進行固形癌というきわめて希少なフラクションでありながら順調に症例集積が進んでいる。もとよりそれで十分なわけではなく、数多くの大型資金が獲得されて癌の進展に関係する遺伝子変異等の全てを網羅できるほどの臨床試験が実施されないとパネル検査の結果として有用な薬剤にマッチングされる確率を診療上満足のできるレベルに向上させることはできない。分子標的薬の選択肢を充実させることは希少がんの薬物療法の発展には必須であり、われわれが行っている希少がんのガイドライン作成と並行して進めていかねばならない課題である。本研究費用による研究ではないが、小寺研究代表者の研究室では胃癌の転移形式別に治療標的となり得る分子を見いだしており、その一部についてはバスケット試験として臨床応用される日を夢見て核酸薬、抗体薬としての開発を進めている。

本研究の今後の展開としては、作成された各ガイド

ラインが客観的な評価を受けPDCサイクルを回す体制を構築するとともに、特にガイドラインの作成過程について議論を交わすことにより、さまざまなタイプの希少癌におけるガイドラインの作成方法について何らかの指針が出せることが望ましいと考えている。特に、今回第1版を作成することができたガイドラインについては数年の間に改定の気運が高まり、各学会の支援の元でsustainableな改定の体制が確立されることを期待しているが、それも今後行われる各ガイドラインの評価次第であろうと考えている。ガイドライン作成には費用がかかるとともに、多くの作成委員の時間を委員会のために拘束しなければならない。しかし、今回のアンケート調査の結果を見る限り対面による作成委員会の開催の需要も看過できないと思われ、今後のガイドライン作成に際しては対面開催とリモート開催を適切に使い分けることが求められる。また、ハイブリッド開催の体制を整えることが重要で、一般の会議室以外にハイブリッド開催の設備の整った学会の事務局を利用することも考慮に値する。

小寺研究代表者はがん診療連携拠点病院の指定要件の見直しをはかる厚労省の検討会の一員となり指定要件の状況を把握しつつあるが、希少がんへの対応が求められていることを改めて強く認識ものの、委員会としてはすぐに打てる有効な手段がないとの見解に達しつつあることを知った。GISTのように発生頻度の観点では希少がんの定義を満たしていても、従前より多くの研究がなされ、ガイドラインも改定を重ねていて、診療上大きな問題が生じていないものもあり、こうした希少がんは今後もガイドラインのタイムリーな改定により対応が可能である。しかし、特に困難な治療法を要する希少がんでは施設の集約化が必要であるとともに、その状況が情報として医療機関に把握されている必要がある。しかし、どの施設が真の専門施設であるかにつ

いては「手上げ制」では判定が困難であり、客観的に正確性を有する専門施設のリストが揃っていないと患者の役に立つ情報提供ができない点が希少がんセンターの役割の1つである希少がんホットラインの開設が困難な原因の1つとされた。しかし、各診療科で情報を結集し、可能な範囲の希少がんについて自施設、あるいは他施設である程度の自信を持って診療できるようにする第一歩として、小寺研究代表者の所属する医療機関においても希少がんセンターを開設したところである。本研究における十二指腸癌や後腹膜肉腫のガイドライン作成を通じて、ガイドライン作成そのものが専門家の育成に繋がるとともに、有用な情報交換の手段になることを痛感した点は、希少がんセンターの設立に際して大きな動機づけとなっている。

E. 結論

本研究年度には従来開始していた希少がん診療ガイドラインの多くが出版され、成果のわかりやすい1年となった。2022年度は研究最終年度となるので、本研究の最終到達点とすべく、ポストコロナにおいて実現可能な形での希少がん診療ガイドライン作成の道筋をとりまとめて報告することと、これまでの研究を通じて得られた人脈やノウハウを生かして希少がんセンターを充実させることに尽力する。

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. Nakamura M, Okamura Y, **Kodera Y** (著者23名中13番目), et al. Molecular genetic

positioning of small intestine and papilla of Vater carcinomas including clinicopathological classification. *Cancer Med* 2023, in press.

2. Okuno K, Watanabe S, **Kodera Y** (著者8名中6番目), et al. A liquid biopsy signature for predicting early recurrence in patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 2023;128:1105-1116.

3. Kanda M, Terashima M, **Kodera Y** (著者6名中6番目). A multi-institutional study to evaluate the feasibility of next-generation sequencing and genomic analysis using formalin-fixed, paraffin-embedded biopsies of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2023;26:108-115.

4. Miwa T, Yamada S, **Kodera Y** (著者10名中9番目), et al. Clip-guided local duodenectomy for safe and minimal local resection of nonampullary duodenal neoplasms. *BMC Surg* 2022;22:328.

5. Nakamura K, Hernandez G, **Kodera Y** (著者16名中12番目), et al. A liquid biopsy signature for the detection of patients with early-onset colorectal cancer. *Gastroenterology* 2022;163:1242-1251.

6. Nakagawa K, Sho M, **Kodera Y** (著者29名中29番目). Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021. *J Gastroenterol* 2022;57:927-941.

7. **小寺泰弘**. 希少がんの診療ガイドライン. *医学のあゆみ* 2022; 281(4): 325-329.

8. 山中雅也, **小寺泰弘** (著者7名中7番目). 十二指腸分類不能紡錘細胞の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2022;83:1052-1057.

9. 横山幸浩, **小寺泰弘** (著者6名中6番目). 後腹膜肉腫診断ガイドラインの要点と今後の展望. *臨*

床外科 2022:77:1108-1112.

10. 横山幸浩、小寺泰弘 (著者5名中5番目). 後腹膜腫瘍 術式選択のポイント. 臨床外科 2022:77:325-329.

11. 小寺泰弘. 胃癌外科のパラダイムシフトと今後の展望. 日本臨床外科学会雑誌 2022:83:1711-1721.

11. 小寺泰弘. 胃癌治療ガイドライン:NCCNガイドラインとの違いは何か. 日本臨床 2022:80:83-88.

12. 小寺泰弘. 外科医が担うがんの緩和医療について病院を統括する立場から思うこと. 臨床外科 2022:77:1146-1148.

2. 学会発表

1. 小寺泰弘. 胃癌治療ガイドライン第6版による術前・術後補助化学療法. JDDW 2022 福岡. 2022年10月29日.

2. 小寺泰弘. 特別発言 非乳頭部十二指腸癌の治療戦略. JDDW 2022 福岡. 2022年10月28日.

3. 田中健士郎, 清水大, 小寺泰弘 (著者11名中11番目). 後腹膜腫瘍に対する手術時に診断した脾症の1例. 日本臨床外科学会 福岡. 2022年11月24日～26日

4. 庄雅之 (著者8名中1番目)、中川顕志、小寺泰弘 (著者8名中8番目). がん診療ガイドラインの砂金の動向 十二指腸癌診療ガイドライン作成のポイント. 日本癌治療学会 神戸. 2022年10月22日.

5. 栗本景介, 高見秀樹, 小寺泰弘 (著者10名中10番目) 遺伝子パネル検査は肝・胆・膵癌の治療方針を変えたか? 当院の胆膵腫瘍におけるがん遺伝子パネル検査の実情と周術期におけるがん遺伝子パネル検査への期待. 日本消化器外科学会総会 横浜. 2022年7月.

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）

学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と

次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究

（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

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全国調査に着手した。

研究協力者

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学）

山上 裕機（和歌山県立医科大学外科学 探索的がん免疫学講座）

布部 創也（がん研有明病院 消化器外科）

黒田 新士（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科）

青山 徹（横浜市立大学 外科治療学）

山下 裕玄（日本大学医学部外科学系 消化器外科学分野）

金治 新悟（神戸大学大学院医学研究科外科学講座 食道胃腸外科学）

藤城 光弘（東京大学大学院医学系研究科 器官病態内科学講座 消化器内科学分野）

角嶋 直美（東京大学医学部附属病院 光学医療診

療部）

室 圭（愛知県がんセンター薬物療法部）

成田 有季哉（愛知県がんセンター薬物療法部）

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 消化器・小児外科学分野）

藤井 努（富山大学学術研究部医学系 消化器・腫瘍・総合外科）

山田 豪（名古屋セントラル病院 消化器外科）

江口 英利（大阪大学大学院医学研究科外科学講座 消化器外科学）

岡田 健一（和歌山県立医科大学 外科学第2講座）

井口 幹崇（和歌山県立医科大学 内科学第2講座）

浦岡 俊夫（群馬大学大学院医学系研究科内科学

講座 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 低侵襲療法研究開発部門)

金高 賢悟 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科)

堀松 高博 (京都大学大学院医学研究科 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・食道内科)

江島 泰生 (獨協医科大学 放射線医学講座)

廣瀬 崇 (名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学)

野中 哲 (国立がん研究センター中央病院 内視鏡科)

土肥 統 (京都府立医科大学 消化器内科学)

西塔 拓郎 (大阪大学大学院医学研究科外科学講座 消化器外科学)

田中 千恵 (名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学)

瀧下 智恵 (東京医科大学 消化器・小児外科学分野)

安田 里司 (奈良県立医科大学 消化器・総合外科学)

三島 沙織 (国立がん研究センター東病院 消化器内科)

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稀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 (NEN) 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Ⅲ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、腫瘍の局在や進展により術式は多岐に渡る。それぞれ比較的高難度手術であるが胃、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を各医師の経験に沿っ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急務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、システマ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を対象とした本邦における十二指腸癌診療の実態調査、およびシステマティックレビュー論文の作成を実施した。

（倫理面への配慮）

本診療ガイドラインは既報の医学論文を元にしたシステマティックレビューや公的機関発表データ（がん登録など）を元に作成するため倫理審査は必要ない。ただし附随する全国調査は、介入を伴わないが診療情報を含むヒトを対象とした臨床研究であるため、全研究参加施設で倫理審査委員会による承認およびオプトアウトの掲示後に実施した。

C. 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。

平成30年8月よりガイドライン作成に着手し、9回の会議を経て各CQに対する推奨文・推奨度・解説文と、診断・治療アルゴリズムを最終確定した。

日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会、日本消化器

内視鏡学会、日本放射線腫瘍学会、大腸癌研究会の各学会を通じてパブリックコメントを実施し、令和3年4月に診療ガイドライン原稿を完成した。数度の校正を経て、令和3年8月10日に金原出版より「十二指腸癌診療ガイドライン2021年版」を発刊した。

令和4年度は今後のガイドライン改定に向けて日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会に外部評価を依頼し、AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)を用いた公開後評価を実施した。また、ガイドラインを国内外に広く普及すべく英文化を実施し、令和4年12月に雑誌掲載された(Nakagawa K, Sho M, et al. J Gastroenterol. 2022 Feb;57(2):70-81.)。現在、日本癌治療学会ホームページ及びMinds診療ガイドラインライブラリに全文掲載の準備中である。令和5年1月29日に第1回十二指腸癌診療ガイドライン第二版作成委員会を開催した。令和7年度の発刊を目指し、初版作成の総括、改定版の作成方針、作成手法を確認した。

2) アンケート調査

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 2 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。本邦における十二指腸癌外科切除症例の予後、切除標本の病理学的所見を元にした原発部位/深達度別のリンパ節転移範囲および郭清すべき範囲、補助化学療法の有用性についてデータ解析した。その結果を論文化し、令和 4 年 2 月に雑誌掲載された(Nakagawa K, Sho M, et al. J Gastroenterol. 2022 Feb;57(2):70-81.)。また、本研究の要旨を令和 4 年 10 月 28 日 第 30 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2022FUKUOKA) で報告した。

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、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。ガイドライン作成委員は内科、外科、放射線科、病理等の多分野の構成とし、意見の偏りが最小限となるように努めた。また、現在の医療情勢や実臨床を十分に考慮し、委員長ならびに統括委員を除く全員投票とし、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重視した。

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。

本ガイドラインはパブリックコメント募集時に、日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会、日本消化器内視鏡学会、日本放射線腫瘍学会、大腸癌研究会に協力を依頼した。領域横断的な関連学会に作成協力を求めることで、多方面・多角的な意見を得ることが出来たとともに、希少疾患ガイドライン作成を広く周知することにつながると考えられた。一方、本年度に実施した公開後評価で、パブリックコメント以外の出版前外部評価の実施も提案された。しかしながら、希少癌の診療ガイドラインであり専門とする臨床医が存在しないこと、評価者によってはガイドライン作成方法論の対する評価となる可能性が懸念

される。稀少癌診療ガイドライン作成における外部評価の必要性には賛否両論があり、今後の検討課題である。

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る。また、本ガイドライン作成中に施行したCQに対するシステマティックレビューのうち、4編を論文化し雑誌掲載された。これらも次回改訂時にも重要な参考文献となる得ることが予想される。これら附随研究の実施は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と考えられた。

今後も医学の進歩や社会情勢の変化とともに十二指腸癌に対する診療内容も変化していくと予想される。実際に、本ガイドライン初版作成開始後に保険適用となった腹腔鏡内視鏡合同手術（LECS）やがんゲノム医療（遺伝子パネル検査）など、この数年間にもがん治療に大きな進歩が見られている。このガイドラインも継続的な見直しが必要になると考えられるが、疾患頻度に伴うエビデンス集積の見通しにも配慮が必要であると考えられる。

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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamoto T, Koyama F, **Sho M** (著者14名中14番目). In vitro analysis of exfoliated tumor cells in intraluminal lavage samples after colorectal endoscopic submucosal dissection. Int J Colorectal Dis 2022 Jan;37(1):161-170.
2. Obara S, Koyama F, **Sho M** (著者10名中10番目). Effect of preoperative asymptomatic renal dysfunction on the clinical course after colectomy for colon cancer. Surg Today 2022 Jan;52(1):106-113.
3. Nakagawa K, **Sho M** (著者17名中2番目), **Kodera Y** (著者17名中17番目). Japan Duodenal Cancer Guideline Committee. Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan. J Gastroenterol 2022;57:70-81.
4. Sekita-Hatakeyama Y, Fujii T, **Sho M** (著者13名中10番目), et al. Evaluation and diagnostic value of next-generation sequencing analysis of residual liquid-based cytology specimens of pancreatic masses. Cancer Cytopathol 2022;130:202-214.
5. Yabuuchi Y, Yoshida M, **Sho M** (著者10名中10番目). Japan Duodenal Cancer Committee. Risk Factors for Non-Ampullary Duodenal Adenocarcinoma: A Systematic Review. Dig Dis 2022;40:147-155.
6. Sasaki T, Nishiwada S, **Sho M** (著者10名中10番目). Integrative analysis identifies activated anti-tumor immune microenvironment in lung metastasis of pancreatic cancer. Int J Clin Oncol 2022; 27:948-957.
7. Nagai M, Nakagawa K, **Sho M** (著者10名中10番目). Clinically Relevant Late-Onset Biliary Complications After Pancreatoduodenectomy.

- World J Surg 2022;46:1465-1473.
8. Matsumoto S, Wakatsuki K, Sho M (著者8名中8番目). Impact of CT-assessed changes in tumor size after neoadjuvant chemotherapy on pathological response and survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2022;407:965-974.
 9. Kawaguchi C, Hokuto D, Sho M (著者7名中7番目). Advantages of skin closure with subcuticular suture for liver resection on postoperative and cosmetic outcomes: a propensity matched analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2022;407:1121-1129.
 10. Zuo S, Sawai T, Sho M (著者5名中5番目). Gallstones in patients with severe motor and intellectual disability. *Pediatr Int* 2022;64:e15220.
 11. Homma Y, Endo I, Sho M (著者25名中4番目), et al. Outcomes of lung metastasis from pancreatic cancer: A nationwide multicenter analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022;29:552-561.
 12. Sasaki T, Yang CY, Sho M (著者7名中7番目). Safety and Feasibility of Single-incision Laparoscopic Distal Pancreatectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2022;32:488-493.
 13. Nishiwada S, Sho M (著者17名中3番目), Kodera Y (著者17名中12番目), et al. Transcriptomic Profiling Identifies an Exosomal microRNA Signature for Predicting Recurrence Following Surgery in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2022;276:e876-e885.
 14. Kunishige T, Migita K, Sho M (著者10名中10番目). The Prognostic Significance of Preoperative Anemia in Gastric Cancer Patients. *In Vivo* 2022;36:2314-2322.
 15. Kamitani N, Nakamae I, Sho M (著者5名中5番目). Preclinical evaluation of pentagamavunone-1 as monotherapy and combination therapy for pancreatic cancer in multiple xenograft models. *Sci Rep* 2022;12:22419.
 16. Matsuo Y, Hokuto D, Sho M (著者11名中11番目). Impact of laparoscopic liver resection on liver regeneration. *Surg Endosc* 2022;36:7419-7430.
 17. Nakagawa K, Sho M (著者29名中2番目), Kodera Y (著者29名中29番目). Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021. *J Gastroenterol* 2022;57:927-941.
 18. Fujimoto K, Koyama F, Sho M (著者13名中13番目). Liver metastases of a neuroendocrine tumor arising from a tailgut cyst treated with interventional locoregional therapies: a case report and review of the literature on recurrent cases. *Int Cancer Conf J* 2022;12:93-99.
 19. Hokuto D, Yasuda S, Sho M (著者6名中6番目). Detailed analysis of recurrent sites after wedge resection for primary hepatocellular carcinoma considering the potential usefulness of anatomic resection: a retrospective cohort study. *Langenbecks Arch Surg* 2023;408:29.
 20. Kim HS, Song W, Sho M (著者57名中43番目), et al. Development, validation, and comparison of a nomogram based on radiologic findings for predicting malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: An international multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*

21. Yasuda S, Hokuto D, **Sho M (著者10名中10番目)**. Pre-and postoperative C-reactive protein as a risk factor of organ/space surgical site infection after hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2023:408:13.
22. Otsubo T, Kobayashi S, **Sho M (著者34名中24番目)**, et al. A nationwide certification system to increase the safety of highly advanced hepatobiliary-pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023:30:60-71.
23. Ioka T, Kanai M, **Sho M (著者21名中12番目)**, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- MITSUBA). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023:30:102-110.
24. Lee W, Hwang DW, **Sho M (著者37名中27番目)**, et al. Comparison of infectious complications after spleen preservation versus splenectomy during laparoscopic distal pancreatectomy for benign or low-grade malignant pancreatic tumors: A multicenter, propensity score-matched analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023:30:252-262.
25. Nishiwada S, **Kodera Y (著者12名中10番目)**, **Sho M (著者12名中11番目)**, et al. Clinical significance and functional role of adhesion G-protein-coupled receptors in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2023:128:321-330.
26. Imazu Y, Matsuo Y, **Sho M (著者9名中9番目)**. Distinct role of tumor-infiltrating lymphocytes between synchronous and metachronous colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2023: 408:72.

2. 学会発表

1. 横谷倫世, 池田直也, **庄 雅之 (著者7名中7番目)**. CDK4/6 阻害薬 PD 後、次治療についての検討. 2022. 04. 15 第 122 回日本外科学会定期学術集会. 熊本城ホール, 熊本市 (示説)
2. 西和田 敏, 中川顕志, **庄 雅之 (著者12名中12番目)**. リキッドバイオプシーによる膵癌術後再発予測への挑戦 -網羅的解析による Exosomal miRNA パネルの開発と今後の取り組み-. 2022. 04. 14 第 122 回日本外科学会定期学術集会. 熊本城ホール, 熊本市 (一般口演)
3. 浅沼ほのか, 寺井太一, **庄 雅之 (著者13名中13番目)**. 内視鏡併用下に胃局所切除で根治切除し得た巨大胃原発脂肪肉腫 1 例. 2022. 04. 15 第 122 回日本外科学会定期学術集会. 熊本城ホール, 熊本市 (一般口演)
4. 村上紘一, 小山文一, 久下博之, 中本貴透, 尾原伸作, 岩佐陽介, 竹井 健, 定光ともみ, 原田涼香, 藤本浩輔, **庄 雅之**. 低異型度虫垂粘液性腫瘍の術前画像診断. 2022. 04. 16 第 122 回日本外科学会定期学術集会. 熊本城ホール, 熊本市 (一般口演)
5. 村上紘一, 巽 孝成, **庄 雅之**. 腹腔鏡内視鏡合同手術で切除した表在性非乳頭部十二指腸腫瘍の 1 例. 2022. 07. 21 第 77 回日本消化器外科学会総会. パシフィコ横浜, 横浜市 (専攻医セッション)
6. **庄 雅之**, 中川顕志, 藤城光弘, 角嶋直美, 岡田健一, 堀松高博, 山上裕機, 小寺泰弘. 十二指腸癌診療ガイドライン作成のポイント. 2022. 10. 22 第 60 回日本癌治療学会学術集会. 神戸ポートピアホテル, 神戸市 (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)

7. 岡田健一，中川顕志，庄 雅之．全国調査に基づく十二指腸癌外科治療指針．2022.10.28 第30回日本消化器関連学会週間（JDDW2022FUKUOKA）．福岡国際会議場，福岡市（ワークショップ）
- H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究

（分担研究報告書）

遺伝性腫瘍症候群である神経線維腫症1型に発症する悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドラインの作成

研究分担者

西田 佳弘 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学・医学部附属病院・病院教授

研究要旨

神経線維腫症1型（NF1）において発症する希少がんである悪性末梢神経鞘腫瘍とその前駆病変である叢状神経線維腫に対する診療ガイドラインを策定し、診療を担当する様々な診療科の医師、医療関連職種、患者・家族に情報を発信することは患者のADL/QOL向上に寄与するだけでなく、生命予後改善につながる。日本レックリングハウゼン病学会と連携して、叢状神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン策定を開始した。日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本病理学会、日本臨床腫瘍学会、日本小児神経学会、日本人類遺伝学会から作成委員およびシステムティックレビュー委員を選出し、患者委員2名を含み、Mindsの推奨するGRADEアプローチによって実施している。一次スクリーニング、二次スクリーニングを終了し、抽出文献の評価を実施している。

A. 研究目的

神経線維腫症1型（NF1）はNF1遺伝子の異常による常染色体顕性遺伝性の疾患であり、カフェオレ斑と皮膚神経線維腫以外に多彩な症候を発症する指定難病である。一般と比較してNF1患者の寿命は15年程度短いとされる。その最大の要因は、希少がんである悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）の発症であることが報告されている。

NF1は、幼少期に診断され、カフェオレ斑と皮膚神経線維腫が特徴的なため、小児内科、皮膚科、形成外科で診療されることが多いが、整形外科、脳神経外科などの科も診療を担当することがある。MPNSTは神経線維腫症1型（NF1）患者の叢状神経線維腫

（PN）が悪性転化して発症することがわかっている。しかし、さまざまな診療科の医師が診療を独立して担当することが多いことから、本邦においてPNのスクリーニングやMPNSTへの悪性転化を検出する画像評価はほとんど実施されていない。

NF1患者において発症する希少がんであるMPNSTとその前駆病変であるPNに対する診療ガイドラインを策定し、診療を担当するさまざまな診療科の医師、医療関連職種、患者・家族に情報を発信することは患者のADL/QOL向上に寄与するだけでなく、生命予後改善につながる。また、遺伝性腫瘍症候群に発症する前駆病変と希少がんに対する診療ガイドラインを策定することは、遺伝性疾患医療、難病医

療、希少がん医療分野の質向上につながると考えられる。本研究では、PNとMPNSTの診療ガイドラインを策定することを目的とした。

B. 研究方法

西田佳弘研究分担者自身が理事長を務める日本レックリングハウゼン病学会と連携して、叢状神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン策定にむけて統括委員会を組織した。統括委員会には本研究班メンバーが3名（西田、今福、吉田）参画している。作成委員の選定に向けて、日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本病理学会、日本臨床腫瘍学会、日本小児神経学会、日本人類遺伝学会に推薦を依頼した。また患者2人に作成委員就任を依頼した。システマティックレビュー（SR）委員選定については、推薦された作成委員に各々2名のSR委員推薦を依頼した。

診療ガイドラインの作成方法は、EBM普及推進事業（Minds）の推奨するGrading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation（GRADE）アプローチの手法で行うこととした。（倫理面への配慮）

患者からの作成委員就任については、委員への氏名公開と疾患名の公開について十分な説明の後に承認を取得した。

C. 結果

作成委員は日本レックリングハウゼン病学会を中心に9学会から計15名が選出された。NF1患者におけるPNとMPNSTにおいて重要臨床課題を抽出し、その課題に基づいたクリニカルクエスチョン（CQ）を10個選定した。各々のCQに対して益と害を設定し、1-9点の重み付けをした。システマティックレビュー委員22名を選定した。

キーワードを設定し、国際医学情報センターに依頼して文献を抽出した。文献スクリーニングに先立ち、Mindsに診療ガイドラインについての教育と支援をお願いし、吉田雅博先生のweb講演を開催した。現在一次スクリーニング、二次スクリーニングを終了している。

D. 考察

遺伝性疾患であるNF1に発症するADL/QOLを低下させるPN、PNが悪性化した希少がんであるMPNSTの診療ガイドラインを作成するためには、診療に携わる遺伝診療科、小児内科、皮膚科、形成外科、整形外科および患者の参画が必要である。今回の作成委員会にはPNとMPNSTの専門家ではない委員が多く参画しており、専門的知識が少ないという短所はあるが、多彩な症候を示すNF1に対して広い視野から診療ガイドラインの作成が可能と考えられる。

本診療ガイドラインの作成自体は重要であるが、担当診療科が多岐にわたること、1施設でNF1に対する多科・多職種診療体制が整っている施設が少ないことが普及の障壁となることが予想される。今後、日本レックリングハウゼン病学会、患者会との連携などを通じて効果的に診療ガイドラインを発信するシステムの構築も重要である。

E. 結論

遺伝性疾患で指定難病であるNF1において、ADL/QOLを低下させるPN、PNが悪性化して発症し、NF1患者の寿命を短縮させるMPNSTに対する診療ガイドラインの策定を実施している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. **Nishida Y, Kawai A.** Surgical treatment for extremity rhabdomyosarcoma: longitudinal national questionnaire survey in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52:362-369.
2. Urakawa H, Nagano A, **Nishida Y** (著者 20 名中 7 番目), et al. A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone. *JCOG1610. Jpn J Clin Oncol* 2022;52:1021-1028.
3. **Kawai A, Araki N, Nishida Y** (著者 19 名中 13 番目), et al. Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020 - Secondary publication. *J Orthop Sci* 2022;27:533-550.
4. Yamashita K, Funauchi Y, **Nishida Y** (著者 13 名中 7 番目), et al. S100-negative epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor with possible perineurial differentiation. *Virchows Arch* 2022; 480:1269-1275.
5. Kozawa E, **Nishida Y** (著者 17 名中 2 番目), **Kawai A** (著者 17 名中 3 番目), et al. Clinical features and treatment outcomes of dedifferentiated and grade 3 chondrosarcoma: A multi-institutional study. *Cancer Sci* 2022;113:2397-2408.
6. Ito K, **Nishida Y** (著者 13 名中 2 番目), Hamada S, et al. Efficacy of auranofin as an inhibitor of desmoid progression. *Sci Rep* 2022;12:11918.
7. Takeuchi A, **Kawai A** (著者 21 名中 3 番目), **Nishida Y** (著者 21 名中 4 番目), et al. Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors: The REALIZE study. *Front Oncol* 2022;12:900010.
8. Sakai T, **Nishida Y** (著者 7 名中 2 番目), Ito K, et al. Clinical results of active surveillance for extra-abdominal desmoid-type fibromatosis. *Cancer Med* 2023; 12: 5245-5254.
9. Tanaka K, **Kawai A** (著者 34 名中 3 番目), **Nishida Y** (著者 34 名中 14 番目), et al. Perioperative Adriamycin plus ifosfamide vs. gemcitabine plus docetaxel for high-risk soft tissue sarcomas: randomised, phase II/III study JCOG1306. *Br J Cancer* 2022;127: 1487-1496.
10. Sakai T, Okuno Y, **Nishida Y** (著者 6 名中 6 番目). Case report: Novel NIPBL-BEND2 fusion gene identified in osteoblastoma-like phosphaturic mesenchymal tumor of the fibula. *Front Oncol* 2023;12:956472.
11. Morii T, Anazawa U, **Nishida Y** (著者 26 名中 9 番目), et al. Dedifferentiated liposarcoma in the extremity and trunk wall: A multi-institutional study of 132 cases by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). *Eur J Surg Oncol* 2023 ;49:353-361.
12. Nakashima Y, Yokoyama Y, **Nishida Y** (著者 13 名中 6 番目), et al. Which modality is better to diagnose high-grade transformation in retroperitoneal liposarcoma? Comparison of computed tomography, positron emission tomography, and magnetic resonance imaging. *Int J Clin Oncol* 2023;28:482-490.
13. Cortes-Ciriano I, Steele CD, **Nishida Y** (著者 31 名中 18 番目), et al. Genomic patterns of malignant peripheral nerve sheath tumor

(MPNST) evolution correlate with clinical outcome and are detectable in cell-free DNA. *Cancer Discov* 2023;13:654-671.

14. 西田佳弘 (著者 6 名中 1 番目)、小池 宏、生田国大 他. 【整形外科画像診断・評価の進歩】MRI 骨肉腫の術前化学療法評価における拡散強調画像の有用性. *整形外科* 2022;73:601-604.
15. 西田佳弘 (著者 6 名中 1 番目)、酒井智久、生田国大 他. 薬物療法の適応と限界 1・2 デスマイドに対する薬物治療. *日本整形外科学会雑誌* 2022;96:488-493.
16. 西田佳弘. 骨・軟部腫瘍に対する診療戦略の変遷. *日本整形外科学会雑誌* 2022;96:852-860.

2.学会発表

1. Koike H, Nishida Y (著者8名中2番目), Urakawa H, et al. The efficacy of ADC map for the treatment outcome in patients with osteosarcoma. ISOLS 2022 21st general meeting of the International Society of Limb Salvage. Los Angeles (USA) 2022.9.6-9 .
2. Ikuta K, Nishida Y (著者7名中2番目), Tsukushi S, et al. Useful reconstruction of the extensor mechanism supplemental with an iliotibial tendon after mega-prosthetic replacement of the proximal tibia (Poster). ISOLS 2022 21st general meeting of the International Society of Limb Salvage. Los Angeles (USA) 2022.9.6-9
3. Ikuta K, Nishida Y (著者 7 名中 2 番目), Tsukushi S, et al. Clinical outcomes in elderly patients over 80 years with soft tissue sarcomas. ISOLS 2022 21st general meeting of the International Society of Limb Salvage. Los Angeles (USA) 2022.9.6-9

4. 酒井 智久, 西田 佳弘 (著者 6 名中 2 番目), 生田 国大 他. 当院における腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する active surveillance の臨床成績. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022. 5. 19. 神戸
5. 西田 佳弘, 生田 国大, 夏目 敦至 他. NF1 関連悪性末梢神経鞘腫瘍の予後改善をめざした科横断的診療体制の確立と運用. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022. 5. 22. 神戸
6. 生田 国大, 西田 佳弘 (著者 11 名中 2 番目), 横尾 賢 他. 本邦における悪性末梢神経鞘腫瘍の治療成績 JMOG 多施設共同研究による中間報告. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022. 5. 22. 神戸
7. 小池 宏, 永野 昭仁, 西田 佳弘 (著者 9 名中 9 番目). 膝関節周囲軟部肉腫の術後の機能予後解析 東海骨軟部腫瘍コンソーシアム共同研究による中間報告. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022. 5. 22. 神戸
8. 生田 国大, 西田 佳弘 (著者 8 名中 2 番目), 筑紫 聡 他. 80 歳以上の高齢者軟部肉腫の治療成績. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
9. 生田 国大, 西田 佳弘 (著者 6 名中 2 番目), 酒井 智久 他. 専攻医に向けた骨・軟部腫瘍医のキャリアパス. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
10. 遠藤 誠, 岩田 慎太郎 (著者 20 名中 3 番目), 西田 佳弘 (著者 20 名中 7 番目), 小田 義直 (著者 20 名中 17 番目), 川井 章 (著者 20 名中 20 番目). 粘液型脂肪肉腫・滑膜肉腫・通常型軟骨肉腫における NY-ESO-1 の発現と臨床成績に関する研究 JMOG036 多施設共同研究. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン

11. 平井 利英, 岩田 慎太郎(著者 11 名中 5 番目), 西田 佳弘 (著者 11 名中 8 番目), 他. 骨外性骨肉腫の網羅的ゲノム解析. 骨軟部腫瘍コンソーシアム. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
12. 小池 宏, 生田 国大, 西田 佳弘 (著者 6 名中 6 番目). 下肢骨肉腫治療後の患肢機能および QOL 評価についての検討. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
13. 相羽 久輝, 生田 国大, 西田 佳弘 (著者 19 名中 19 番目). Tail-like lesion を有する悪性軟部腫瘍に対する術前療法の効果に関する検討 東海骨軟部腫瘍コンソーシアム多施設共同研究. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
14. 西田 佳弘(著者 6 名中 1 番目), 酒井 智久, 生田 国大, 他. 痛みと関節拘縮が問題となる肩甲帯-上肢発生デスモイドに対する治療戦略. ー薬物治療とリハビリテーションの重要性ー. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
15. 津田 祐輔, 西田 佳弘 (著者 11 名中 5 番目), 川井 章 (著者 11 名中 8 番目). Whole exome sequence/RNA sequence による腱滑膜巨細胞腫の新規融合遺伝子、遺伝子変異の同定. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
16. 福田 章真, 寺井 千晶, 西田 佳弘 (著者 5 名中 5 番目) 他. 骨盤広範切除+hip transposition 後早期に車椅子移乗を経ず tilt table でのリハビリテーションを実施した脱分化型軟骨肉腫の 1 例. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022. 7. 14-15 オンライン
17. 李 宇, 藤下 晃章, 西田 佳弘 (著者 7 名中 6 番目), 他. TGF- β シグナルはデスモイド形成を促進する (ポスター). 第 9. 29-10. 1. 横浜
18. 迫田 朋佳, 江崎 寛季, 西田 佳弘 (著者 11 名中 9 番目), 他. 骨肉腫における Meflin 陽性細胞を標的とした抗体薬物複合体の研究開発. 第 81 回日本癌学会学術総会 2022. 9. 30. 横浜

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究

（分担研究報告書）

後腹膜肉腫についての国際共同研究に参画し、ガイドライン作成につなげる研究

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长）

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医長）

研究要旨

難治性希少がんである後腹膜肉腫に関する診療ガイドラインについて、日本医療機能評価機構と日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会のそれぞれから受けた評価内容を検討した。作成方法などについて高評価を受けた一方、PPIの推進や他職種の参画などが今後の課題として浮かび上がった。さらに、患者や一般市民への普及を目的として、日本サルコーマ治療研究会ガイドライン委員会において後腹膜肉腫診療ガイドラインの一般向けハンドブックの作成が企画され、現在作業を開始している。

EORTCが実施する後腹膜肉腫の国際共同ランダム化第III相試験（STRASS 2）へのJCOG骨軟部腫瘍グループの参加にあたり、意欲の高い若手医師と協働して準備を進めている。3名の若手研究者をリエゾンに任命し、EORTC側との連携の任に当たっている。さらには後腹膜肉腫国際研究グループが実施する多施設共同試験において、国内研究責任者の指導のもと、若手医師が参画し研究が進められている。これらの経験は、次世代の後腹膜肉腫診療を担う人材のモチベーション向上につながるものと考えられる。

A. 研究目的

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が関与する multidisciplinary approach 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。

本研究では、代表的な難治性希少がんである後腹膜肉腫に対する診療の質向上を目的に、8つの関連学会から複数の専門家を招集して、我が国初の後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を行なった。また後腹膜肉腫に関する国際共同研究グループに参加し、共同研究を行うことで、国際的なエビデンスの創出に貢献するとともに、若手医師が実務を担当すること

による人材育成を目指した。

B. 研究方法

1. 後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成と普及

2019年より、後腹膜肉腫の診療に関与する関連学会を通じて、後腹膜肉腫診療に造詣の深い各専門領域の医師が集い、本邦における後腹膜肉腫診療ガイドラインの策定を目的として、診療ガイドライン作成グループが結成された（研究分担者の川井が作成委員長、研究協力者の岩田が作成事務局）。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（日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業作成）に沿って作成を進めた。

2. 後腹膜肉腫に関する国際共同研究への参加

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group が主導する後腹膜肉腫を対象とした国際共同臨床試験が現在欧州で開始されており、現在本試験への JCOG 骨軟部腫瘍グループとしての参加の準備を進めている。この作業において、国内の意欲の高い若手医師と協働して準備を進めた。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。本研究グループでの複数の多施設共同後方視的臨床研究に、国内研究責任者の指導のもと、若手医師が参画し研究が実施された。

(倫理面への配慮)

後腹膜肉腫に関する国際共同研究への参加に当た

っては、当該研究について国立がん研究センター倫理審査委員会に諮り承認を得た上で、個人情報保護に十分に留意した上で実施した。またそれぞれの主たる研究実施施設とは、Data Transfer Agreement を取り交わした上で患者情報を共有した。

C. 結果

1. 後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成と普及

本診療ガイドライン作成は、2019年に開催された統括委員会をもって作成作業が開始された。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）を作成主体として、各学会から統括委員、ガイドライン作成委員、システムティックレビュー (SR) 委員および事務局が任命された。本疾患領域においては、今回が初の診療ガイドライン作成の試みであり、また多診療科と連携しての作業となったため完成までにやや時間を要したが、約2年半の月日と数多くの後腹膜肉腫専門家の熱い情熱によって、2021年11月に完成し、12月15日に出版となった。本診療ガイドライン出版後の普及に向けての活動として、作成主体である日本サルコーマ治療研究学会、日本癌治療学会、日本泌尿器科学会などにおいて、講演会やシンポジウムでの発表を行った。ここでは、本診療ガイドラインの推奨内容や診療アルゴリズムの紹介に加え、後腹膜肉腫という希少がんに対する診療ガイドラインの作成方法やそのコツなどについても言及した。また同診療ガイドラインは、現在作成主体の一つである日本サルコーマ治療研究学会のホームページにおいて全文が公開されており、今後日本癌治療学会のホームページからも参照可能となる予定である。

診療ガイドライン作成後には、それが利用者にとつ

て使いやすいものであるか、また利用者を含む第三者がその確実性・信頼性を確認できるよう配慮がなされているかなどの点に関して、客観的な評価が行われ、作成者にフィードバックされ、次回の改訂時に反映されることが重要である。後腹膜肉腫診療ガイドラインにおいても、日本医療機能評価機構と日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会のそれぞれから診療ガイドラインの評価を受けた。この評価法はAGREE II (The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation) という、ガイドライン作成過程における作成手法の厳密さと透明性を評価するツールとして、国際的に使用されている評価方法である。

評価結果として、アルゴリズムの掲載や作成方法などについては高い評価を受けた。一方で、研究への患者・市民参画 (PPI) の推進や他職種の参画などが今後の課題として浮かび上がった。この結果を受け、日本サルコーマ治療研究学会ガイドライン委員会において、後腹膜肉腫診療ガイドラインを一般向けに解説するハンドブックの作成が企画された。これには、各推奨とその解説に関する一般向けサマリーが平易な言葉で追記され、一般市民にもわかりやすい解説書として活用していただけるように配慮される予定である。現在作成作業が開始されている。今後は本診療ガイドラインがさまざまな場面において適切に活用されるよう、引き続き活動を行っていく予定である。さらには、本診療ガイドラインの医療現場への導入や推奨の遵守状況を客観的に評価するため、Quality Indicatorなどの手法を用いたガイドラインの有効性評価を計画している。

2. 後腹膜肉腫に関する国際共同研究

EORTC Soft tissue and bone sarcoma groupが主導する「STRASS II: A randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery

versus surgery alone for patients with high risk retroperitoneal sarcoma」は、後腹膜発生高リスク脱分化型脂肪肉腫と平滑筋肉腫に対する術前補助化学療法追加の意義の検証を目的とした国際共同ランダム化第III相試験である。根治的手術のみの標準治療群に対し、術前化学療法3コースを行った後に根治的手術を行う試験治療群の優越性を、無病生存期間をprimary endpointとして検証する試験である。5.5年の試験期間で合計250例の患者登録を目標としており、2021年10月の試験開始以降、これまでに51例が登録されている。また昨年にはオーストラリア、ニュージーランド、カナダの臨床研究グループが同試験への患者登録を開始し、さらには米国の臨床研究グループの参加も間近となっている。一方本邦においては、JCOG骨軟部腫瘍グループとしての参加を計画しており、グループ内の意欲の高い若手医師の協力を得ながら、試験開始に向けての準備を進めている。これまでに研究計画書や説明文書などの翻訳、臨床研究法対応のためのGroup Specific Appendixの作成などが完了し、現在CRB承認を待つ状態となっている。本作業においては、3名の若手研究者をリエゾンに任命し、翻訳作業などを担当していただいております。また本試験の開始後はEORTC側との折衝を行なっていただく予定である。さらには、本試験への参加には国内の泌尿器科・消化器外科・腫瘍内科などの後腹膜肉腫専門医との連携が必要不可欠であると考えますが、前述の後腹膜肉腫診療ガイドライン作成時に確立した多診療科連携体制を生かし、各関連学会およびJCOGグループとの協調を進めていく予定である。

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、後腹膜肉腫に関する前向き国際協調レジストリ研究 (RESAR) が進行中である。RESARは、各施設で治療を受けた後腹膜肉腫患者に関する詳細な臨床病理学的情報を収集するレジストリ研究である。2018年より始まった本レジストリには、欧州および北米を中心とした51施設からこれまでに2,951例のデータが登録されており、国立がん研究センター中央病院からも43例の登録を果たしている。今後データセンターへの電子データ登録が始まる予定であり、さらなる集積の増加と、これを活用した臨床研究が進むことが期待される。本レジストリデータを活用した国際共同後方視的研究として、昨年度は国立がん研究センター中央病院から「**The Natural History of Well-differentiated Liposarcoma in the Retroperitoneum**」試験に参加した。本研究はDana-Farber Cancer InstituteのDr. FairweatherがPIとなり実施された多施設国際共同後方視的研究であり、後腹膜発生の高分化型脂肪肉腫の自然経過に関する情報を収集することで、脱分化の発生頻度や放射線治療の有効性について明らかにすることを目的としている。Data Transfer Agreementを取り交わした上で当院の37例の症例データを共有しており、本研究結果は昨年末の国際会議で発表され、現在論文作成中である。なお、本研究における英文プロトコルの翻訳と倫理審査委員会への申請、症例データの収集とCRFの作成、さらには海外とのコミュニケーションは、本研究分担者および研究協力者の指導のもと、次世代の後腹膜肉腫診療を担う若手骨軟部腫瘍医によって行われた

D. 考察

代表的な希少がんである後腹膜肉腫に関する診療ガイドラインの作成については、作成前より困難な作業となることが予想されていた。実際に、質

の高いエビデンスが少ないこと、また多くの診療科のエキスパートにご参加いただくことから、時に意見集約が困難であることもあった。これらの課題は、おそらく希少がんにおける共通のものであると考えられる。2013年に希少疾患に対する診療プラットフォームの整備を目的として、欧州で設立された RARE-Bestpractices においても、信頼のおけるエビデンスの少なさや質の低さ、重要なアウトカムや患者の価値観や好みに関する研究結果がほとんどないことなどが診療ガイドライン作成の阻害因子とされている (Pai Met al, Rare Dis. 2015)。今回の作成作業を通じて、希少がんの診療ガイドラインの作成における要点として、文献収集段階から作成委員と SR 委員の意見交換を積極的に行い、重要文献を漏らさないようにすることや、対象や介入、アウトカムなどの非直接性のある程度許容すること、さらには十分なエビデンスが無い場合には、Future Research Question として、将来的な研究の実施を奨励することなどが挙げられると考えている。多くの方々のお力をお借りして完成させることができた本診療ガイドラインがさまざまな場面で活用されるよう、今後も導入と普及のための活動を行なっていく予定である。後腹膜肉腫の国際研究への参加にあたり、将来を担う若手医師が実際のプロトコルや研究体制、海外の専門家との discussion などに触れることは、新鮮かつ貴重な経験となると思われる。また同時に、このような国際研究に本邦から積極的に参加していくことは、我が国のプレゼンスを保つと同時に、意欲に燃える若手医師が活躍できる場を提供していくことに繋がる重要な活動であり、我々の責務であると考えている。これらの経験は、次世代の後腹膜肉腫診療を担う人材のモチベーション向上につながるものと考えており、今後も積極的に進めていきたい。

E. 結論

希少がんの一種であり、多診療科が診療に参加する後腹膜肉腫の診療ガイドラインが、関連8学会の協力・連携のもと完成した。また海外における後腹膜肉腫診療の研究グループに参加し、共同研究を進めるにあたり、次世代を担う若手医師の登用、参加を推進してきた。これらの実績から、エビデンスの少ない希少がんにおいても、国民が求める質の高い医療の実践への取り組みと、希少がん領域の人材育成という目標が達成できたと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Kawai A** (著者19名中1番目), **Nishida Y** (著者19名中13番目), **Iwata S** (著者19名中19番目). Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020: Secondary publication. *J OrthopSci* 2022;27:533-550.
2. Noh S, Nessim C, **Iwata S** (著者54名中45番目), et al. Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group. Retrospective Analysis of Retroperitoneal-Abdominal-Pelvic Ganglioneuromas: An International Study by the Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Ann Surg* 2022, in press.

3. Morii T, **Iwata S** (著者54名中45番目), **Nishida Y** (著者54名中45番目), et al. Dedifferentiated liposarcoma in the extremity and trunk wall: A multi-institutional study of 132 cases by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). *Eur J Surg Oncol* 2022;49:353-361.

2. 学会発表

1. 岩田慎太郎. 後腹膜肉腫診療ガイドラインのエッセンス. 第11回RAINBOW conference. 東京, 2022. 6. 17.
2. 岩田慎太郎. 軟部肉腫診療における診療科連携の重要性. 第6回日本サルコーマ治療研究学会学術集会. 神戸, 2023. 2. 24.
3. 岩田慎太郎、田仲和宏、川井章、尾崎敏文. 我が国における後腹膜肉腫に対する診療科横断的診療の実態. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会. 福岡, 2023. 3. 16.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：無し
2. 実用新案登録：無し
3. その他：無し

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と

次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究

（分担研究報告書）

ガイドライン作成に向けた骨軟部腫瘍の病理学的診断に関する研究

（分担研究報告書）

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

他学会との連携による策定が行われてきた後腹膜肉腫診療ガイドラインは公開され、悪性骨腫瘍診療ガイドラインも近日中に公開予定である。今後これらのガイドラインの積極的な活用が期待される。希少癌のコンサルトに関しては日本病理学会と国立がん研究センターの病理診断コンサルテーションシステムの統合が今後の課題である。骨軟部腫瘍の中で臨床病理学的、分子病理学的解析が十分になされていない腫瘍の解析を行い、特に希少な腫瘍においてその臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにした。悪性軟部腫瘍における術前化学療法法の組織学的効果判定に際し客観的な基準を構築することができ、さらに予後予測に有用であることを明らかにした。

研究協力者

中島 康晴（九州大学整形外科）

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）

岩崎 健（九州大学病院病理診断科）

木下 伊寿美（九州大学病院病理診断科）

成富 文哉（九州大学病院病理診断科）

薄 陽祐（九州大学形態機能病理）

古川 寛（九州大学形態機能病理）

川口 健悟（九州大学形態機能病理）

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）

A. 研究目的

骨軟部肉腫などの希少がんの病理診断は、一般病理医はその確定診断に難渋することが少なくない。その一方で患者にとっては正しい診断に至らないがために適切な治療へ結びつかず不利益となりうる。希少がんにおける病理診断精度の向上ならびに病

理診断体制の適切な構築、さらには新たな治療を目指した研究は重要であり本研究ではこれらの課題に対する関与を行った。

B. 研究方法

希少がんの中でも特に骨軟部腫瘍ならびに小児腫

瘍に重点を置いて、以下のような活動ならびに研究を行った。

1) 骨軟部腫瘍の各種ガイドライン作成に関与
・悪性骨腫瘍診療ガイドライン策定およびその英語版作成

・悪性軟部腫瘍取り扱い規約の策定
・International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)のGIST group によるGIST病理診断dataset策定と英文雑誌への投稿 (Histopathology. 2023 Feb;82(3):376-384.

2) 希少がんコンサルテーション体制の整備および骨軟部腫瘍、小児腫瘍の各種コンサルテーションシステムの病理診断コンサルタントとして診断難解例の診断を行った

・日本病理学会での遺伝子解析有料化システムの運用
・日本病理学会コンサルテーションシステムおよび、国立がん研究センターコンサルテーションシステムでの診断依頼症例の病理診断
・小児腫瘍JCCG病理部会でのJRSJ横紋筋肉腫症例の中央病理診断
・JCOG1802およびJCOG2102における軟部腫瘍中央病理診断
・AMED 革新的がん医療実用化研究事業がん全ゲノム解析プロジェクト(骨軟部腫瘍グループ)における骨軟部腫瘍希少亜型の中央病理診断
・日本病理学会「希少がん診断のための病理医育成事業」に関与

3) 各種国内外学会での骨軟部腫瘍2020WHO分類に関する講演を行い、骨軟部腫瘍に関する国際シンポジウムを企画し、座長を務めた。

4) 2022年4月日本病理学会総会の「ワークショップ：骨軟部腫瘍の病理診断：コンサルテーションと中央診断」の中で「欧州における骨軟部腫瘍の中央病理診断体制と本邦の現状との比較」というタイトルで講演を行った。

5) 2022年10月の日本癌学会において「特別企画7：第3期がん対策推進基本計画の成果と展望」において「希少がん対策における中央病理診断ネットワーク構築のための課題と展望-肉腫を中心に」というタイトルで講演を行った。

6) 希少がんである骨軟部腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的解析

対象：未分化多形肉腫、軟骨肉腫、骨巨細胞腫、悪性骨巨細胞腫、粘液型脂肪肉腫、子宮平滑筋肉腫

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮が必要な骨軟部腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的解析に関する研究ではIRB審査済である。

C. 結果

1) 骨軟部腫瘍のガイドライン作成

・日本整形外科学会が策定する悪性骨腫瘍診療ガイドラインは編集済で2022年1月に南江堂から刊行され、さらにその英文化が待たれている状態である。

・日本整形外科学会主体で悪性軟部腫瘍取り扱い規約第4版が2023年3月に金原出版より刊行された。本規約の中で病理学的事項を担当し分担執筆している。

・International Collaboration on Cancer Reporting

ting (ICCR) のGIST group によるGIST病理診断datasetを策定しさらに英文論文として病理国際学雑誌への投稿し、掲載された (Histopathology. 2023 Feb;82(3):376-384.)

2) 希少がんコンサルテーション体制の整備および骨軟部腫瘍、小児腫瘍の各種コンサルテーションシステムの病理診断コンサルタントとして診断難解例の診断

・日本病理学会での遺伝子解析有料化システムの運用を行い順調に運営されている。

・日本病理学会コンサルテーションシステムおよび、国立がん研究センターコンサルテーションシステムでの診断依頼症例の病理診断をおこなった。病理学会と国立がん研究センターの間でこの2つのシステムの統合について、病理学会側から推進し遅くとも来年度からシステムを統合する予定である。

・小児腫瘍JCCG病理部会でのJRSG横紋筋肉腫症例、JRSG骨軟部悪性固形腫瘍およびJCOG0905, JCOG1802, JCOG2102における骨肉腫および軟部腫瘍症例の中央病理診断を行った。

・AMED 革新的がん医療実用化研究事業がん全ゲノム解析プロジェクト (骨軟部腫瘍グループ) における骨軟部腫瘍希少亜型の中央病理診断を行った。

・日本病理学会「希少がん診断のための病理医育成事業」にて希少がん病理診断支援検討委員会委員および病理学会理事長として、この事業の遂行を行った。

3) 各種国内外学会での骨軟部腫瘍2020WHO分類に関する講演ならびに、骨軟部腫瘍に関する国際シンポジウムの企画

・2022年5月12日オンラインで開催された韓国病理学会においてNew concepts in 2020 WHO Classification of Soft Tissue and Bone Tumors with their molecular featuresというタイトルで講演を行い、2020年骨軟部腫瘍WHO分類の内容を啓蒙した。

・2023年10月15日オーストラリア・シドニーで開催された国際病理アカデミー学術集会においてNTRK rearranged spindle cell neoplasm and its related tumorsというタイトルで新規軟部腫瘍組織型について解説を行った。

・2023年1月27日 小倉で開催された第33回骨軟部放射線研究会片山記念講演で「骨腫瘍病理診断における新たな疾患概念と分子遺伝学的知見」というタイトルで講演を行い骨腫瘍に於ける最近の分類、疾患概念の変化および分子遺伝学的特徴について解説、啓蒙を行った。

・2023年3月12日にニューオリンズで開催された北米病理学会において国際骨軟部腫瘍病理学会 (International Society of Bone and Soft Tissue Pathology: ISBSTP) のコンパニオンミーティングにおいて” Controversial Terminology in Bone and Soft Tissue Pathology: Future Considerations” というタイトルのシンポジウムを企画し座長を務めた。骨軟部腫瘍病理研究の国際的な第一人者であるDr. Andrew Eric Rosenbergに骨軟部腫瘍全体の疾患概念および用語に関する講演を (Names Matter - Improving Terminology in Bone and Soft Tissue Pathology)、

Dr. Julie C. Fanburg-Smithに特徴的な新規遺伝子異常を有する骨軟部腫瘍についての講演を(Update in Terminology For a) Tyrosine-Kinase Fusion Sarcomas and b) NFATc2 Tumors)、Dr. Shi WeiにUSP6遺伝子再構成を有する骨軟部腫瘍群に関する講演を(Update in Terminology for Aneurysmal Bone and Myositis Ossificans, Unifying USP6 Concept)、Dr. Andrew Folpeに新規の遺伝子異常を有する横紋筋性腫瘍についての講演を(Update in Terminology for Inflammatory Rhabdomyoblastic Tumor/Inflammatory Leiomyosarcoma/Histiocyte-rich Rhabdomyoblastic Tumor)行ってもらい好評であった。

4) 2022年4月日本病理学会総会において「ワークショップ：骨軟部腫瘍の病理診断：コンサルテーションと中央診断」の中で「欧州における骨軟部腫瘍の中央病理診断体制と本邦の現状との比較というタイトルで講演を行い、本邦の希少がん病理診断の問題点と今後の展望について解説した。

5) 2022年10月の日本癌学会において「特別企画7：第3期がん対策推進基本計画の成果と展望」において「希少がん対策における中央病理診断ネットワーク構築のための課題と展望-肉腫を中心に」というタイトルで講演を行い、病理学会と国立がんセンターの病理診断システムの統合の可能性についても言及を行った。

6) 希少がんである骨軟部腫瘍の臨床病理学的ならびに分子病理学的解析

- ・未分化多形肉腫、軟骨肉腫、骨巨細胞腫、悪性骨巨細胞腫、粘液型脂肪肉腫、子宮平滑筋肉腫

- ・未分化多形肉腫

未分化多形肉腫 (UPS) は予後不良とされている。近年、マクロファージの免疫チェックポイントであるシグナル制御タンパク質 α (SIRP α) や、T細胞やナチュラルキラー細胞の免疫チェックポイントであるT cell immunoreceptor with immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif domains (TIGIT) が、がん免疫療法のターゲットとして期待されている。本研究では、SIRP α とTIGITのUPSの予後因子としての価値を評価することを目的とした。cBio Cancer Genomics Portalを使用し、Cancer Genome AtlasのUPS50症例のmRNA発現データを解析した。49例のUPS臨床検体を検索し、免疫組織化学 (IHC) を行い、programmed death ligand 1 (PD-L1)、SIRP α 、CD68、CD163、TIGIT、CD155、CD8を検出した。SIRP α は、オープンアクセスデータおよびコホートのIHC ($p = 0.002$)により、CD163 (Pearsonの $r = 0.51$, $p = 0.0002$)と正の相関があり、SIRP α 陽性マクロファージ浸潤は、PD-L1発現1%以上のUPS細胞ではPD-L1未満のUPS細胞より高かったことがわかった ($p = 0.047$)。TIGITはPD-L1 ($r = 0.54$, $p < 0.0001$) およびCD8A ($r = 0.98$, $p < 0.0001$)と正の相関があった。49例中35例では、IHCにより腫瘍細胞上のTIGITの高発現が確認された。さらに、腫瘍細胞上のTIGIT発現は、CD155陽性 ($p = 0.0144$) およびCD8陽性 ($p = 0.0487$)細胞浸潤と負の相関があった。生存率解析では、SIRP α 陽性マクロファージ浸潤の高さは、全生存率の低下および転移と関連していた (それぞれ $p < 0.0001$, $p = 0.0006$)。SIRP α 陽性マクロファージはUPS細胞に浸潤しており、予後不良を予測した。腫瘍細胞でのTIGITの高発現は、UPSでの腫瘍浸潤マクロファージのレベル低下と関連していた。Ishihara S and Oda Y et al. : Clinical significance of signal regulatory protein alpha and T cell immunoreceptor with immunoglobulin an

d immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif domain expression in undifferentiated pleomorphic sarcoma.

J Cancer Res Clin Oncol. 2022 Jun 23.

・軟骨肉腫

軟骨肉腫は2番目に多い原発性悪性骨腫瘍であり、腫瘍性骨質や骨形成を伴わない軟骨性マトリックスを生成する。WHO軟部組織・骨分類（2020年版）における組織学的グレードは、従来の軟骨肉腫の臨床転帰を予測する上で最も重要な因子であるが、その詳細な定義が明確でないため、時として問題となることがある。ここでは、従来型軟骨肉腫の症例を検討し、組織学的所見の意義を検証した。さらに、従来型軟骨肉腫の新しいスコアリングシステムを提案した。従来型軟骨肉腫60例と脱分化型軟骨肉腫21例の臨床病理学的特徴を検討した。中等度から高度の核異型度は遠隔転移と相関していた。中等度から高度の核異型度、高細胞密度、1%以上の粘液質変化は、全生存率の悪化と相関していた。一方、核異型度が軽度の症例では、腫瘍関連死や転移は認められなかった。以上の結果から、核異型度（軽度：0、中度：+1、高度：+2）、細胞性（細胞性なし、軽度増加：0、中度、びまん性増加：+1）、壊死（細胞性なし、びまん性増加：+2）、壊死（細胞性なし、びまん性増加：+1）を基に、新しいスコアシステムを提案した。各グレードの定義は、軽度核異型度のみの症例をグレード1、軽度核異型度を除く総スコア1~3をグレード2、総スコア4または5をグレード3とした。グレード1は18例（30%）で、局所再発5例（28%）を含むが、転移や腫瘍関連死はなかった。グレード2は26例（43%）で、局所再発2例（8%）、転移3例（12%）、腫瘍関連死1例（4%）、グレード3は、局所再発4例（25%）、転移6例（38%）、腫瘍関連死5例（31%）を含む16例（27%）であった。組織

学的所見と脱分化との間には、統計的に有意な関連は見られなかった。本研究から、従来型軟骨肉腫のグレーディングのために、核異型度、細胞密度、壊死、粘液性変化に基づく新しい組織学的スコアリングシステムを提案した。このシステムを用いると、従来の軟骨肉腫は3つのグレードに明確に分類できる：グレード1、非転移性群、グレード2、転移するが生命を脅かすことはまれな群、グレード3、頻繁に転移し生命を脅かす群である。

Susuki Y and Oda Y et al.: A new scoring system for the grading of conventional chondrosarcoma: Its clinicopathological significance.

Pathol Res Pract. 2022 Sep 16;238

・骨巨細胞腫

デノスマブは骨巨細胞腫（GCTB）に対する画期的な薬剤であるが、GCTBの腫瘍骨化に関する臨床バイオマーカーは解明されていない。本研究では、Wnt/ β -cateninシグナルとGCTBの骨化との関係を調べ、内因性の核内 β -catenin発現がGCTBにおけるdenosumab誘発骨形成を予測するかどうかを評価した。患者由来の原発性GCTB腫瘍間質細胞は、骨芽細胞的特徴を示した。骨芽細胞マーカーと β -カテニン核内転位は分化誘導により有意に上昇し、Wntシグナル阻害剤GGTI-286や選択的Rac1-LEF阻害剤NSC23766で処理することにより抑制された。さらに、86個のGCTB臨床サンプルについて、内因性骨化と核内 β -カテニン転座を検討し、腫瘍内骨化と核内転位が有意に関連していることを明らかにした。また、腫瘍CT画像の3次元定量解析（ $n = 13$ ）により、ナイーブGCTBサンプルの核内 β -カテニン転位が、デノスマブによる腫瘍骨化に有意に関与していることが明らかになった。この結果は、核内 β -カテニン転位とGCTBの骨芽細胞分化の密接な関係を示唆するものである。ナイーブGCTBサンプルの核内 β -カテニ

ンを調べることは、デノスマブ治療後のGCTBの骨化を予測するバイオマーカーとして有望である。

Kimura A and Oda Y et al. Nuclear β -catenin translocation plays a key role in osteoblast differentiation of giant cell tumor of bone. Sci Rep. 2022 Aug 4;12(1):13438.

・悪性骨巨細胞腫

骨巨細胞腫 (GCTB) は、まれに一次または二次的に悪性化し、骨悪性巨細胞腫 (MGCTB) となることがあるが、その分子変化の詳細については未だ不明であった。本研究では、MGCTB9例 (原発性5例、続発性4例) の免疫組織化学、蛍光in situハイブリダイゼーション (FISH)、次世代シーケンサー (NGS) に基づいて、MGCTBの臨床病理学および分子的特徴を明らかにすることを目的とした。MGCTB9例中7例 (78%) がH3.3 G34Wに免疫組織化学的に陽性となった。2例 (22%) では、GCTB成分は局所的またはびまん性にH3.3 G34W陽性であったが、その悪性成分は完全にH3.3 G34W陰性であり、これはFISHによるH3F3Aのヘテロ接合性喪失と関連していた。4つのMGCTBのNGSでは、TP53 (n = 3)、EZH2 (n = 1) および他のいくつかの遺伝子に病原性変異が認められた。9つのMGCTBの免疫組織化学的解析により、p53の核内蓄積 (n = 5) とH3K27me3発現の消失 (n = 3) が確認され、これらは相互に排他的であることが示された。また、多形細胞または上皮細胞優勢のMGCTB5例中4例 (80%) がp53陽性、紡錘細胞優勢のMGCTB4例中3例 (75%) がヒストン3のリジン27でのトリメチル化 (H3K27me3) 陰性であった。この結果は、p53の変化とH3K27me3欠損に見られるヒストンメチル化の機能不全がGCTBの悪性化に重要な役割を果たし、MGCTBにおける表現型と遺伝子型の相関に寄与している可能性を示唆した。組織学的、免疫組織化学的、分子生物学的な情報を組み合わせ

ることで、困難な症例の診断に一部役立つと思われる。

Ishihara S and Oda Y et al. Histological and immunohistochemical features and genetic alterations in the malignant progression of giant cell tumor of bone: a possible association with TP53 mutation and loss of H3K27 trimethylation. Mod Pathol. 2022 May;35(5):640-648.

・粘液型脂肪肉腫

粘液性脂肪肉腫 (MLS) は脂肪肉腫の20~30%を占め、円形細胞成分 (RCC) は特有の予後不良因子であると考えられている。しかし、RCCの評価基準は曖昧であるため、病理医によって判定がまちまちである。本研究では、核異型度を評価するために確立された2つのグレーディングシステム (すなわち、WHO/国際泌尿器科病理学会と腎細胞がんにおけるFuhrmanグレーディング) を修正し、MLS64症例に適用した。細胞形態および細胞密度の詳細をソフトウェアベースの評価により行った。また、DNA変異解析、包括的なmRNA発現解析、免疫組織化学も実施した。その結果、修正Fuhrmanグレーディングシステムによる高核異型度グループは、無病生存率が有意に低いことが明らかになった (ハザード比: 4.43、95%信頼区間: 0.9-22.6、p = 0.047)。一方、細胞密度は、修正Fuhrman高悪性度群で有意に高かったが (hypercellular areaの割合でp = 0.010; 最大細胞密度でp = 0.003)、それ自体は生存解析における予後不良因子ではなかった。さらに、修正Fuhrman高悪性度群では、細胞周期関連遺伝子 (FOXM1、PLK1、CDK1など) が有意に発現していた。結論として、我々の解析は、(細胞密度ではなく) 核形態に焦点を当てた評価が、MLSの予後を予測する上でより信頼できることを示唆した。

Kawaguchi K and Oda Y et al. Prognostic value of nuclear morphometry in myxoid liposarcoma. *Cancer Sci.* 2023 Jan 20.

・子宮平滑筋肉腫

サイクリン依存性キナーゼ8 (CDK8) は、転写メダイエーター複合体に関連し、癌に関与するいくつかの転写因子を制御している。CDK8の発現は、免疫組織化学的に結腸および乳癌の予後不良マーカーである。RNAポリメラーゼII転写メダイエーターサブユニットMED12のエクソン2における体細胞変異は、子宮平滑筋肉腫 (ULMS) 症例の7-30%に生じ、これらの変化が腫瘍形成に寄与することが示唆されている。MED12およびCDK8の変異解析には、ULMS患者80名の公開ゲノム変異データを使用した。ULMS患者60名のコホートにおいて、MED12、CDK8、 β -カテニンの発現を免疫組織化学的に評価し、さらにMED12変異の状態、生存ステージも評価した。単変量解析をログランク検定で行い、独立した予後因子を特定するためにCox回帰を使用した。多変量Cox回帰分析の結果、進行期 ($p < 0.0001$) および高CDK8発現 ($p = 0.0014$) が予後不良の独立した予測因子であることがわかった。MED12変異の有無は、CDK8発現量 ($p = 0.6873$) およびDSS ($p = 0.8075$) と有意な関連はなかった。結論として、我々のデータは、CDK8発現が予後不良のULMS患者のサブセットを特定する可能性を示唆した。

Yasutake N and Oda Y et al. Cyclin-dependent kinase 8 is an independent prognosticator in uterine leiomyosarcoma. *Pathol Res Pract.* 2022 Jul;235:153920.

D. 考察

1) 悪性骨腫瘍診療ガイドラインおよび悪性軟

部腫瘍取り扱い規約ともに関連する診療科医師が連携をとりながら策定を進めたものであり、公開の後は汎用性が極めて高いことが期待される。ICCRによるGIST 病理診断data setも国際的に広く利用されることが期待できる。

2) 希少がんコンサルテーション体制の整備では国立がん研究センターと日本病理学会のコンサルテーションシステム統合について整備を進め、目処がついた。

3) 各種国内外学会での骨軟部腫瘍2020WHO分類に関する講演ならびに、骨軟部腫瘍に関する国際シンポジウムの企画では、新規疾患概念の啓蒙に有用であった。

4) 希少がんである骨軟部腫瘍の中で未分化多形肉腫、軟骨肉腫、骨巨細胞腫、悪性骨巨細胞腫、粘液型脂肪肉腫、子宮平滑筋肉腫に関する新たな臨床病理学的ならびに分子病理学的特徴を明らかにすることができた。

E. 結論

1) 悪性骨腫瘍診療ガイドラインおよび悪性軟部腫瘍取り扱い規約は刊行、公開され、汎用性が高いことが期待される。

2) 日本病理学会と国立がん研究センターの病理診断コンサルテーションシステムの統合について整備を進めた。

3) 骨軟部腫瘍の中で臨床病理学的、分子病理学的解析が十分になされていない腫瘍の解析を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Ishihara S, Yamamoto H, **Oda Y** (著者19名中19番目) . Histological and immunohistochemical features and genetic alterations in the malignant progression of giant cell tumor of bone: a possible association with TP53 mutation and loss of H3K27 trimethylation. *Mod Pathol* 2022; 35:640-648.
2. Kiyozawa D, Kohashi K, **Oda Y** (著者15名中15番目) . Approach for reclassification of collecting duct carcinoma and comparative histopathological analysis with SMARCB1/INI1-deficient renal cell carcinoma and fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2022;124:36-44.
3. Magarifuchi N, Yamada Y, Oishi Y, Kato K, Taguchi K, **Oda Y** (著者6名中6番目) . Neuroectodermal rosettes in immature teratomas are not the counterpart of embryonal tumours with multilayered rosettes. *Anticancer Res* 2022;42:4337-4344.
4. Yamada Y, Kinoshita I, **Oda Y** (著者31名中31番目) . Myxoid type and non-myxoid type of intimal sarcoma in large vessels and heart: review of histological and genetic profiles of 20 cases. *Virchows Arch* 2022;480:919-925.
5. Yamada Y, Kohashi K, **Oda Y** (著者32名中32番目) . Histological background of dedifferentiated solitary fibrous tumour. *J Clin Pathol* 2022 :75:397-403.
6. Yamamoto T, Kohashi K, **Oda Y** (著者10名中10番目) . Relationship between cellular morphology and abnormality of SWI/SNF complex subunits in pancreatic undifferentiated carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148:2945-2957.
7. Ito T, Hashimoto H, **Oda Y** (著者7名中6番目) , et al. NECTIN4 expression in sebaceous and sweat gland carcinoma. *Eur J Dermatol* 2022;32:181-186.
8. Kimura A, Toda Y, **Oda Y** (著者18名中17番目) , et al. Nuclear β -catenin translocation plays a key role in osteoblast differentiation of giant cell tumor of bone. *Sci Rep* 2022;12:13438
9. Li L, Irie T, **Oda Y** (著者13名中12番目) , et al. M-CSFR expression in the embryonal component of hepatoblastoma and cell-to-cell interaction between macrophages and hepatoblastoma. *Med Mol Morphol* 2022;55:236-247
10. Maki K, Hata J, **Oda Y** (著者9名中7番目) , et al. Serum uric acid levels and nephrosclerosis in a population-based autopsy study: the hisayama study. *Am J Nephrol* 2022;53:69-77
11. Negishi T, Matsunobu A, **Oda Y** (著者17名中16番目) , et al. An analysis of 20 cases of radiation-associated sarcoma, including 4 cases treated by carbon ion radiotherapy. *Oncology* 2022;100:148-154.
12. Shimada E, Matsumoto Y, **Oda Y** (著者16名中15番目) , et al. Methylation-mediated silencing of protein kinase C zeta induces apoptosis avoidance through ATM/CHK2 inactivation in dedifferentiated chondrosarcoma. *Br J Cancer* 2022;126:1289-1300.
13. Shirakura T, Yamada Y, **Oda Y** (著者16名中13番目) . Analysis of clinicopathological features and NAB2-STAT6 fusion variants of meningeal solitary fibrous tumor with ectopic salivary gland components in the cerebellopontine angle. *Virchows Arch* 2022;481::913-923.

14. Tanaka Y, Murata M, **Oda Y** (著者5名中4番目) et al. Nectin cell adhesion molecule 4 regulates angiogenesis through Src signaling and serves as a novel therapeutic target in angiosarcoma. *Sci Rep.* 2022;12:4031.
15. Tanigawa M, Koga Y, **Oda Y** (著者22名中21番目) et al. Pancreatic hamartoma: detection of harbouring NAB2-STAT6 fusion gene. *Histopathology* 2022;81:319-328.
16. Yasutake N, Iwasaki T, **Oda Y** (著者10名中10番目) . Cyclin-dependent kinase 8 is an independent prognosticator in uterine leiomyosarcoma. *Pathol Res Pract* 2022; 235:153920.
17. Takamatsu D, Kohashi K, Kiyozawa D, Kinoshita F, Ieiri K, Baba M, Eto M, **Oda Y** (著者8名中8番目) . TFE3-immunopositive papillary renal cell carcinoma: A clinicopathological, immunohistochemical, and genetic study. *Pathol Res Pract* 2023;242:154313.
18. Toda Y, Yamamoto H, **Oda Y** (著者19名中19番目) . Expression of SATB2, RUNX2, and SOX9 and possible osteoblastic and chondroblastic differentiation in chondroblastoma. *Pathol Res Pract* 2023;241:154239.
19. Bekki H, Matsumoto Y, **Oda Y**, (著者9名中7番目) , et al. The expression of insulin-like growth factor II messenger RNA-binding protein 3 upregulated in intradural extramedullary schwannomas. *Spine Surg Relat Res* 2023;7:36-41.
20. Endo M, Kataoka T, **Oda Y** (著者26名中24番目) et al. Protocol for the 2ND-STEP study, Japan Clinical Oncology Group study JCOG1802: a randomized phase II trial of second-line treatment for advanced soft tissue sarcoma comparing trabectedin, eribulin and pazopanib. *BMC Cancer* 2023;23:219.
21. Matsumoto K, Fujimori N, **Oda Y** (著者17名中15番目) , et al. Ampullary neuroendocrine neoplasm: clinicopathological characteristics and novel endoscopic entity. *Dig Dis* 2023;41:316-324.
22. Tanaka Y, Ito T, **Oda Y** (著者9名中8番目) , et al. Human epidermal growth factor receptor 3 serves as a novel therapeutic target for acral melanoma. *Cell Death Discov* 2023;9:54.
23. Hatae R, Mizoguchi M, **Oda Y** (著者10名中9番目) et al. Giant cranial angioliopoma with arteriovenous fistula: a case report. *Surg Neurol Int* 2022;13:314.:
24. Oketani H, Onaka S, **Oda Y** (著者5名中4番目) et al. Solitary fibrous tumor of the pineal region in the elderly: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2022;91:106802.
25. Ono Y, Toyokawa G, **Oda Y** (著者6名中5番目) et al. IgG4-related lung disease exhibiting the invasion into the diaphragm: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2022;28:223-226.
26. Tada Y, Yasunaga M, **Oda Y** (著者9名中8番目) et al. A case of malignant phyllodes tumor of the breast metastasizing to the ovary. *Int J Surg Pathol* 2022;30::427-431.:
27. Tanabe M, Yoshikawa H, **Oda Y** (著者5名中4番目) et al. A case of primary orbital solitary fibrous tumor with lung metastases 41 years after initial treatment. *Orbit* 2022;41:810-814.
28. Sugimoto R, Uesugi N, **Oda Y** (著者11名中10番目) et al. Gastroblastoma mimics the embryonic mesenchyme of the foregut: a case report. *Diagn Pathol* 2023;18:24

29. Hornick JL, Webster F, Oda Y (著者12名中6番目), et al. Dataset for reporting of gastrointestinal stromal tumours: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Histopathology* 2023; 82:376-384.

30. 小田義直. 2020年骨・軟部腫瘍WHO分類における新疾患概念. *日本整形外科学会雑誌* 2022;96:878-886.

2. 学会発表

1. Oda Y. Symposium: Soft tissue: NTRK rearranged spindle cell neoplasm and its related tumours. Immunohistochemistry or molecular tests for diagnosis and therapeutic implication in surgical pathology. XXXIVth Congress of the International Academy of Pathology. 2022.10.15, Sydney, Australia

2. 小田義直. 骨軟部腫瘍の病理診断：コンサルテーションと中央診断, 欧州における骨軟部腫瘍の中央病理診断体制と本邦の現状との比較. 第111回日本病理学会総会. 神戸, 2022. 4. 16.

3. 小田義直. 特別企画：第3期がん対策推進基本計画の成果と展望, 希少がん対策における中央病理診断ネットワーク構築ための課題と展望：肉腫を中心に. 第81回日本癌学会学術総会. 横浜, 2022. 10. 1.

4. 小田義直. 片山記念講演：骨腫瘍病理診断における新疾患概念と分子遺伝学的知見, 第33回骨軟部放射線研究会. 北九州国際会議場. 2023. 1. 27

5. 高松大, 孝橋賢一, 小田義直 (著者6名中6番目). TFE3高発現乳頭型腎細胞癌の臨床病理学的意義の検討. 第111回日本病理学会総会. 神戸. 2022. 4. 16.

6. 入江友章, 吉井大貴, 小田義直 (著者7名中6番目) 他. IL-34 を介した肝芽腫の腫瘍増殖, 第111

回日本病理学会総会. 神戸. 2022. 4. 14.

7. 岩崎健, 松本崇雅, 小田義直 (著者5名中5人目). エピトランスクリプトミクス異常からみた軟部平滑筋肉腫の病態解明. 第81回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜, 2022. 9. 29.

8. 川口健悟, 孝橋賢一, 小田義直 (著者9名中9番目). 粘液型脂肪肉腫における予後予測ツールとしての新規核異形度分類の提案とその分子遺伝学的背景の検討. 第81回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜, 2022. 9. 29.

9. 石原新, 山元英崇, 小田義直 (著者11名中11番目). 悪性骨巨細胞腫の組織と遺伝子変異の検討—TP53遺伝子変異とH3K27me3の消失に関して—. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 2022. 7. 16-8. 31.

10. 戸田雄, 孝橋賢一, 小田義直 (著者15名中15番目). 骨巨細胞腫における免疫微小環境の検討—デノスマブ前後で主にPD-L1とSIRP α の発現に着目して—. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀, 2022. 7. 14-15.

11. 遠藤誠, 小田義直 (著者20名中2番目), 川井章 (著者20名中14番目), 他. 高悪性度非円形細胞軟部肉腫における術前化学療法 of 組織学的効果判定法の標準化と予後的意義—JCOG0304附随研究—. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀, 2022. 7. 14-15.

12. 遠藤誠, 岩田慎太郎 (著者20名中3番目), 西田佳弘 (著者20名中7番目), 小田義直 (著者20名中17番目), 川井章 (著者20名中20番目). 粘液型脂肪肉腫・滑膜肉腫・通常型軟骨肉腫におけるNY-ESO-1の発現と臨床成績に関する研究—JMOG036多施設共同研究—. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀 2022. 7. 16-8. 31.

13. 金堀将也, 松本嘉寛, 小田義直 (著者11名中10

- 番目), 他. 悪性軟部腫瘍の転移過程における腫瘍浸潤リンパ球プロファイルの変化. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀 2022. 7. 14-15.
14. 國分康彦、藤原稔史、小田義直 (著者10名中9番目), 他. 足部・足関節の骨・軟部腫瘍・腫瘍類似疾患の術後成績. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀 2022. 7. 14-15.
15. 鍋島央、久野修、小田義直 (著者11名中10番目), 他. 軟部肉腫に対する術後放射線治療の治療成績. 第55回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. タワーホール船堀 2022. 7. 14-15.
16. 玉城昭彦、川久保尚徳、小田義直 (著者7名中7番目), 他. 当院で経験した先天性間葉芽腎腫の組織学および遺伝子学的解析. 第64回日本小児血液・がん学会学術集会. 虎ノ門ヒルズフォーラム, 2022. 11. 25-27.
17. 藤本翔大、山本将義、小田義直 (著者11名中11番目). 骨軟部腫瘍の細胞診に関する後方視的検討と有用性について. 第61回日本臨床細胞学会秋期大会. 仙台サンプラザホテル・ホール, 2022. 11. 6.
18. 梶原大雅、山口知彦、小田義直 (著者11名中11番目). 尿細胞診における高異型度尿路上皮癌の重要所見の検討. 第37回日本臨床細胞学会九州連合会学会. 佐賀市アバンセ, 2022. 7. 23-24.
19. 並河真美、大久保文彦、小田義直 (著者11名中11番目). 胆管癌に対する胆汁、胆管擦過細胞診の診断精度に関する後方視的検討. 第37回日本臨床細胞学会九州連合会学会. 佐賀市アバンセ, 2022. 7. 23-24.
20. Takamatsu D, Kohashi K, Oda Y (著者6名中5番目), et al. TFE3 immunopositive papillary renal cell carcinoma: A clinicopathological, immunohistochemical, and genetic study. 第74回西日本泌尿器科学会総会. 北九州国際会議場 2022. 11. 5.
21. 谷口緑、山元英崇、小田義直 (著者16名中16番目). 肺癌遺伝子検査AmoyDx成功に向けた病理検体至適条件の検討. 第18回日本病理学会カンファレンス. 東北大学医学部星陵オーデトリウム, 2022. 7. 29.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

ポートすること、② 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、③ ガイドライン作成を通じて希少癌の臨床的課題を明確化し課題解決の体制を構築することである。

B. 研究方法

Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017に可能な限り準拠することを基本とするが、陰茎癌においてはランダム化比較試験やそれらに基づくメタアナリシスは皆無であるため、エビデンスレベルの高い研究が極めて少ない項目に関しては網羅的文献検索を行った上で、現時点で得られる知見を記述するにとどめ、エビデンス総体や推奨の強さの評価は行わない。後方視的研究であっても比較的多くの研究が存在する項目についてはCQを設定するが、システマティックレビューによりエビデンス総体をまとめることは事実上困難であるため、作成委員会のコンセンサスパネルにより推奨の評価およびエビデンスの強さを議論して決定する。

(倫理面への配慮)

ガイドライン作成は既出版されている文献のレビューに基づくものであり、倫理面への特段の配慮は必要ない研究であると考えられる。

C. 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：舛森直哉（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）

斎藤誠一（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

2019年度末までに本ガイドラインで取り上げた以下の各領域（①疫学、②病理、③診断、④治療、⑤経過観察、⑥QOLとし、さらに③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、④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）について、それぞれの領域を分担する委員を選出し、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、文献の抽出ののち各委員による総論およびCQの推奨文執筆が開始された。2020年7月末にすべての初回原稿が完成し、委員による相互査読にもとづいた修正原稿が同年10月末までに作成された。予め日本泌尿器科学会ガイドライン委員会により選定された出版社（医学図書出版株式会社）にて出版用にレイアウトされた初稿が作成され、2021年1月末に委員による初回校正が終了した。同年2月8日に委員会によるコンセンサスパネルを開催し、CQ文面の最終確認を行うとともに、「推奨の評価」「エビデンスの強さ」について合議の

のち投票による決定を行なった。また診療アルゴリズムの確認、修正も併せて行なった。2021年3月末に最終校正が終了した。本ガイドライン評価委員会（委員長：山本新吾 兵庫医科大学泌尿器科教授、委員：松山豪泰 山口大学泌尿器科教授、酒井英樹 長崎大学泌尿器科教授、北村寛 富山大学泌尿器科教授）による評価ののち、日本泌尿器科学会ガイドライン委員会、日本泌尿器科学会理事会の承認、パブリックコメントの募集とそれにもとづく最終修正を経て、2021年7月30日に出版された。国内外に広く発信するため、英文サマリー版を作成し、「International Journal of Urology」誌2022年29巻8号780-792頁に掲載された。

また、本研究とは別ではあるが分担研究者が所属する九州泌尿器科連合地方会における共同研究として「九州・沖縄地区における陰茎癌の診療実態調査研究」が企画され、その成果を「ガイドライン発刊前の陰茎癌診療実態および治療成績」として現在、英文誌に投稿中である。

D. 考察

陰茎癌は希少癌であり、大規模なRCTは皆無である。本ガイドラインでは、①疫学、②病理、③診断、④治療、⑤経過観察、⑥QOLの各領域に複数のCQを設定してシステマ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による現時点でのstate-of-the-artを総論として記述することを中心とした。また、比較的高いレベルのエビデンスが存在する領域のみCQを設定し、推奨の評価、エビデンスの強さ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。

本ガイドラインが発刊され1年半以上が経過する中で日本泌尿器科学会総会、日本泌尿器科学会教育ウェビナーを通してガイドラインの解説を行なう

とともに、英文サマリー版が学会英文誌に掲載され、分担研究者が所属する九州泌尿器科連合地方会における共同研究として「九州・沖縄地区における陰茎癌の診療実態調査研究」の成果も英文誌に投稿中である。このような国内外への発信活動を通して陰茎癌診療の標準化とその普及に努めたい。また、ガイドライン発刊後の診療実態を調査し、発刊前の診療実態と比較すること、また本診療ガイドラインの長所短所について批判的検証を行うことにより、将来の改訂に活かす必要があると考えられた。

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、エビデンスの不足している分野が明らかとなり今後の臨床研究テーマが抽出しやすくなるものと考えられた。また、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期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi T, **Nishiyama H** (著者27名中15番目), **Ando Y** (著者27名中23番目), **Kamba T** (著者27名中27番目). Summary of the clinical practice guidelines for penile cancer 2021 by the Japanese Urological Association. Int J Urol 2022;29:780-792.
2. Tasaki M., Misumi Y., **Kamba T.** (著者5名中4番目), et al. Detection of semenogelin 1 amyloidosis through immunohistochemical staining with novel antiserum developed

based on mass spectrometric peptide

mapping analysis. *Amyloid* 2022;29:278-280.

3. Tsukamoto H., Komohara Y., **Kamba T.** (著者 13 名中 11 番目), et al. Aging-associated and CD4-cell-dependent ectopic CXCL13 activation predisposes to anti-PD-1 therapy-induced adverse events. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119:e2205378119.
4. Funasaki S., Mehanna S., Ma W., Nishizawa H., Kamikubo Y., Sugiyama H., Ikeda S., Motoshima T., Hasumi H., Linehan WM., Schmidt LS., Ricketts C., Suda T., Oike Y., **Kamba T.** (著者 16 名中 15 番目) et al. Targeting chemoresistance in Xp11.2 translocation renal cell carcinoma using a novel polyamide-chlorambucil conjugate. *Cancer Sci* 2022;113:2352-2367.
5. Mukai S., Sakamoto N., **Kamba T.** (著者 19 名中 15 番目), et al. Serum IgG4 concentration is a potential predictive biomarker in glucocorticoid treatment for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Clin Med* 2022;11:3538.
6. 陰茎癌診療ガイドライン作成委員会 (山口隆大、杉山豊、**神波大己**、他) : 陰茎癌診療ガイドライン 2021 年版. 医学図書出版 1-116, 2021.
7. 山口隆大、**神波大己** : 陰茎部分切除術. *Medical View* 社 Urologic Surgery Next 8 陰茎・陰囊・アンドロロジーの手術, 2-8, 2021.
8. **神波大己** : HPV 関連腫瘍としての陰茎癌. *Monthly Book ENTONI* 281(3), 49-58, 2023
9. **神波大己** : 日本初の陰茎癌診療ガイドライン 2021 年版について. *癌と化学療法* 50(1), 55-58, 2023

2. 学会発表

1. **神波大己**, 齊藤誠一. シンポジウム4『希少がん : Next 10 Years.』第74回西日本泌尿器科学会総会. 小倉. 2022年11月4日.
2. **神波大己**. 陰茎癌の診断と治療 : 陰茎癌診療ガイドラインの解説. JUA教育委員会主催 Webinar. 2022年2月~3月.
3. **Kamba T.** The 1st Japanese Clinical Guidelines on Penile Cancer. JUA-AUA Joint Symposium. The 109th JUA Annual Meeting. December 8th, 2021.
4. **神波大己**. 『陰茎癌に遭遇して困らないための陰茎癌診療ガイドライン』. シンポジウム5. 明日出会うかもしれない泌尿器科希少癌 : そのとき困らないために. 第109回日本泌尿器科学会総会. 横浜. 2021年12月7日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
（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。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あつ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、2021年7月30日「陰茎癌診療ガイドライン2021年版」を発刊することができた。英文サマリー版もInternational Journal of Urology 誌に2022年29巻8号に掲載された。

A. 研究目的

希少がんは、一般的に人口10万人当たり6例未満が罹患するがんとされ、全てのがんのおよそ22%をしめる。厚生労働省による希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書（平成27年8月）では、「希少がんは症例数が少なく、臨床研究や治験を進めにくいことから、標準的治療の確立やガイドラインの策定が困難」であること、「経験が豊富な医師が育ちにくい。同時に、医師以外の医療スタッフにおいても経験を積む機会が乏しいため、集学的医療に必要な医療チームが育成されにくい」ことが課題とされた。

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫があるが、その中でも陰茎癌は罹患率が人口10万人当たり1人未満の希少がんであり、本邦のガイドラインは現在まで存在せず、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ボリューム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もと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。

そこで厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業の支援のもと、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、① 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、② 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、③ ガイドライン作成を通じて希少癌の臨床的課題を明確化し課題解決の体制を構築することである。

B. 研究方法

Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017に可能な限り準拠することを基本とするが、陰茎癌においてはランダム化比較試験やそれらに基づくメタアナリシスは皆無であるため、エビデンスレベルの高い研究が極めて少ない項目に関しては網羅的文献検索を行った上で、現時点で得られる知見を記述するにとどめ、エビデンス総体や推奨の強さの評価は行わない。後方視的研究であっても比較的多くの研究が存在する項目についてはCQを設定するが、システマティックレビューによりエビデンス総体をまとめることは事実上困難であるため、作成委員会のコンセンサスパネルにより推奨の評価およびエビデンスの強さを議論して決定する。

(倫理面への配慮)

ガイドライン作成は既に出版されている文献のレビューに基づくものであり、倫理面への特段の配慮は必要ない研究であると考えられる。

C. 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）

斎藤誠一（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

2019年度末までに本ガイドラインで取り上げた以下の各領域（①疫学、②病理、③診断、④治療、⑤経過観察、⑥QOLとし、さらに③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、④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）について、それぞれの領域を分担する委員を選出し、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、文献の抽出ののち各委員による総論およびCQの推奨文執筆が開始された。2020年7月末にすべての初回原稿が完成し、委員による相互査読にもとづいた修正原稿が同年10月末までに作成された。予め日本泌尿器科学会ガイドライン委員会により選定された出版社（医学図書出版株式会社）にて出版用にレイアウトされた初稿が作成され、2021年1月末に委員による初回校正が終了した。同年2月8日に委員会によるコンセンサスパネルを開催し、CQ文面の最終確認を行うとともに、「推奨の評価」「エビデンスの強さ」について合議の

のち投票による決定を行なった。また診療アルゴリズムの確認、修正も併せて行なった。2021年3月末に最終校正が終了した。本ガイドライン評価委員会（委員長：山本新吾 兵庫医科大学泌尿器科教授、委員：松山豪泰 山口大学泌尿器科教授、酒井英樹 長崎大学泌尿器科教授、北村寛 富山大学泌尿器科教授）による評価ののち、日本泌尿器科学会ガイドライン委員会、日本泌尿器科学会理事会の承認、パブリックコメントの募集とそれにもとづく最終修正を経て、2021年7月30日に出版された。国内外に広く発信するため、英文サマリー版を作成し、「International Journal of Urology」誌2022年29巻8号780-792頁に掲載された。

また、本研究とは別ではあるが分担研究者が所属する九州泌尿器科連合地方会における共同研究として「九州・沖縄地区における陰茎癌の診療実態調査研究」が企画され、その成果を「ガイドライン発刊前の陰茎癌診療実態および治療成績」として現在、英文誌に投稿中である。

D. 考察

陰茎癌は希少癌であり、大規模なRCTは皆無である。本ガイドラインでは、①疫学、②病理、③診断、④治療、⑤経過観察、⑥QOLの各領域に複数のCQを設定してシステマ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による現時点でのstate-of-the-artを総論として記述することを中心とした。また、比較的高いレベルのエビデンスが存在する領域のみCQを設定し、推奨の評価、エビデンスの強さ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。

本ガイドラインが発刊され1年半以上が経過する中で日本泌尿器科学会総会、日本泌尿器科学会教育ウェビナーを通してガイドラインの解説を行なう

とともに、英文サマリー版が学会英文誌に掲載され、分担研究者が所属する九州泌尿器科連合地方会における共同研究として「九州・沖縄地区における陰茎癌の診療実態調査研究」の成果も英文誌に投稿中である。このような国内外への発信活動を通して陰茎癌診療の標準化とその普及に努めたい。また、ガイドライン発刊後の診療実態を調査し、発刊前の診療実態と比較すること、また本診療ガイドラインの長所短所について批判的検証を行うことにより、将来の改訂に活かす必要があると考えられた。

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、エビデンスの不足している分野が明らかとなり今後の臨床研究テーマが抽出しやすくなるものと考えられた。また、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期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi T, **Nishiyama H** (著者27名中15番目), **Ando Y** (著者27名中23番目), **Kamba T** (著者27名中27番目). Summary of the clinical practice guidelines for penile cancer 2021 by the Japanese Urological Association. Int J Urol 2022;29:780-792.
2. Tasaki M., Misumi Y., **Kamba T.** (著者5名中4番目), et al. Detection of semenogelin 1 amyloidosis through immunohistochemical staining with novel antiserum developed

based on mass spectrometric peptide

mapping analysis. *Amyloid* 2022;29:278-280.

3. Tsukamoto H., Komohara Y., **Kamba T.** (著者 13 名中 11 番目), et al. Aging-associated and CD4-cell-dependent ectopic CXCL13 activation predisposes to anti-PD-1 therapy-induced adverse events. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119:e2205378119.
4. Funasaki S., Mehanna S., Ma W., Nishizawa H., Kamikubo Y., Sugiyama H., Ikeda S., Motoshima T., Hasumi H., Linehan WM., Schmidt LS., Ricketts C., Suda T., Oike Y., **Kamba T.** (著者 16 名中 15 番目) et al. Targeting chemoresistance in Xp11.2 translocation renal cell carcinoma using a novel polyamide-chlorambucil conjugate. *Cancer Sci* 2022;113:2352-2367.
5. Mukai S., Sakamoto N., **Kamba T.** (著者 19 名中 15 番目), et al. Serum IgG4 concentration is a potential predictive biomarker in glucocorticoid treatment for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Clin Med* 2022;11:3538.
6. 陰茎癌診療ガイドライン作成委員会 (山口隆大、杉山豊、**神波大己**、他) : 陰茎癌診療ガイドライン 2021 年版. 医学図書出版 1-116, 2021.
7. 山口隆大、**神波大己** : 陰茎部分切除術. *Medical View* 社 Urologic Surgery Next 8 陰茎・陰囊・アンドロロジーの手術, 2-8, 2021.
8. **神波大己** : HPV 関連腫瘍としての陰茎癌. *Monthly Book ENTONI* 281(3), 49-58, 2023
9. **神波大己** : 日本初の陰茎癌診療ガイドライン 2021 年版について. *癌と化学療法* 50(1), 55-58, 2023

2. 学会発表

1. **神波大己**, 齊藤誠一. シンポジウム4『希少がん : Next 10 Years.』第74回西日本泌尿器科学会総会. 小倉. 2022年11月4日.
2. **神波大己**. 陰茎癌の診断と治療 : 陰茎癌診療ガイドラインの解説. JUA教育委員会主催 Webinar. 2022年2月~3月.
3. **Kamba T.** The 1st Japanese Clinical Guidelines on Penile Cancer. JUA-AUA Joint Symposium. The 109th JUA Annual Meeting. December 8th, 2021.
4. **神波大己**. 『陰茎癌に遭遇して困らないための陰茎癌診療ガイドライン』. シンポジウム5. 明日出会うかもしれない泌尿器科希少癌 : そのとき困らないために. 第109回日本泌尿器科学会総会. 横浜. 2021年12月7日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

頭頸部希少癌の診療ガイドライン作成に向けた研究

（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

【目的】頭頸部癌診療ガイドラインを定期的に改訂していく体制を日本頭頸部癌学会の協力を得て構築する。頭頸部癌の全国登録、そのデータから得られたエビデンスをガイドラインの改訂に反映させる。また、作業を通じて将来を担う人材の育成を行う。

【方法】頭頸部癌の全国登録の整備を進め、そのデータを解析し、次回の頭頸部癌診療ガイドラインの改訂に反映させる。ガイドラインの改訂作業を行うと同時に新規の日常臨床を変えるようなインパクトのある臨床試験の結果について頭頸部癌学会のHPにガイドライン委員会で要約・コメントを発出する。また、CQの更新も適宜行う。現在まで行ってきた研究を論文化する。

【結果】全国悪性腫瘍登録の登録数は年々増加し、2020年は13,780例であった。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安定して把握できるようになった。その結果はすでに論文化され、次回改訂のガイドラインに反映される見込みである。ガイドライン改訂作業は、今年度も新型コロナ感染流行のためface to faceでの話し合いはできなかつたためメールで議論を重ねたが、現在まで1,500回以上のやり取りで議論を深めることができ、令和4年度月上旬にガイドラインの改訂版を発刊できる見込みである。

また、令和3年度も最新の重要な2つのインパクトのある臨床試験の結果について日本頭頸部癌学会のHPにガイドライン委員会で要約・コメントを発出し、最新の重要な情報の発信にも努めた。

【結論】日本頭頸部癌学会で行っている全国悪性腫瘍登録は体制の整備が整い、登録数が年々増加し、予後調査も軌道に乗り、これからさらに登録事業から新たなエビデンスが得られることが期待される。

ガイドライン作成の作業は新型コロナ感染流行のためメール議論で行ったが、作成作業を通して若手の成長は著しく将来の頭頸部癌診療・研究を担う人材の育成に貢献できているものと考えている。

A. 研究目的

数多の希少がんがある中で、全ての希少がんについてガイドラインを作成することは困難であることから、臓器横断的ながんを扱う学術団体や各臓器を専門的に扱う学術団体に所属する医療従事者等におけるニーズを把握し、臨床現場におけるニーズの高い希少がんについてガイドラインの作成を進める。また、これらの学術団体の協力を得て、当該希少がんのガイドラインを持続的に改訂していく体制を構築する。さらに、作成を通じて当該希少がんの診療及び研究に携わる医療従事者が集うことで、診療を担う人材を育成するとともに、ガイドライン作成を通じて抽出された臨床的な諸課題を解決するエビデンスの創出が可能な多施設共同の研究体制を構築することを目指す。

分担研究者として、希少癌である頭頸部癌の全国登録、そのデータも利用した頭頸部癌診療ガイドラインの改訂を目指す。

B. 研究方法

先行研究である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」ではネット検索内容の解析と国立がん研究センター希少がんホットラインに寄せられた問い合わせの解析からガイドライン作成が必要と思われる希少癌を同定し、これらを中心に各臓器の学会に働きかけてガイドラインを作成した。先行研究の検索結果からさらに候補となる希少癌を選択するとともに、先行研究を通じて共同研究を提案するに至った現在の班員（消化器科、脳神経科、泌尿器科、整形外科、耳鼻咽喉科など多くの領域にわたり、ゲノム診断、薬物療法、外科的治療の専門家が揃っている）および日本癌治療学会のガイドライン作成・改訂委員（上記に加え、婦人科、乳腺科、小児外科、緩和医療の専門家も含

まれる）と協議して、新規ガイドラインの対象となる希少癌を選択することとする。

頭頸部癌ガイドラインの改訂版の発刊は今年度中を目指しているが、それまでの間に新規の日常臨床を変えるようなインパクトのある臨床試験の結果について頭頸部癌学会のHPにガイドライン委員会で要約・コメントを発出する。また、CQの更新も適宜行う。

希少癌である頭頸部癌のなかでも希少な疾患についても日本頭頸部癌学会のHPに疾患の基本的特徴を公開する。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 結果

日本頭頸部癌学会で行っている全国悪性腫瘍登録は体制の整備が整い、2016年は11,716例であったが年々増加し、2019年は13,658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2011～2014年度の登録症例を対象に予後調査も開始、その結果を公表しており、そのデータを用いた喉頭癌、中咽頭癌、また高齢者の解析も進められている。

ガイドライン改訂作業は、新型コロナ感染流行によりface to faceでの話し合いはできなかつたためメールで議論を重ねたが、現在まで1,500回以上のやり取りで議論を深めることができた。今年度、最終校正を行い、5月にガイドラインの改訂版を発刊した。

D. 考察

頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業が整備され、本邦の約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。また、新規治療開発のための参考データとしても活用されている。

ガイドライン改訂作業については、新型コロナウイルス感染流行によりface to faceでの話し合いはできなかったが、多くのことを行うことができた。ガイドライン委員会委員には若手を積極的に登用したが、ガイドライン作成の作業を通じて成長していることが実感され、将来の頭頸部癌診療・研究を担う人材の育成に貢献できていると考えている。

E. 結論

日本頭頸部癌学会で行っている全国悪性腫瘍登録は体制の整備が整い、登録数が年々増加し、予後調査も軌道に乗り、これから登録事業からさらに新たなエビデンスが得られることが期待される。

ガイドライン作成の作業は新型コロナウイルス感染流行のためメール議論で行っているが、作業は順調に進み、予定通り令和4年度月上旬に改訂版の発刊できる見込みである。作成作業を通して若手の成長は著しく将来の頭頸部癌診療・研究を担う人材の育成に貢献できるものと考えている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

・頭頸部癌診療ガイドライン2022年版. 日本頭頸部癌学会編. 金原出版, 東京. 2022.

・本間明宏. ここが変わった! 頭頸部癌診療ガイドライン改訂のポイントと2022年版の特徴. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 10:902-904, 2022.

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
（分担研究報告書）

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策定に関する研究

研究分担者 吉野 孝之 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
副院長（研究担当）、医薬品開発推進部門長、消化管内科医長

研究要旨

急速に進化する臓器横断的ゲノム診療に対応するため、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国内ガイドライン（第3版）の策定が行われた（2022年2月17日に発刊）。令和5年度は、本ガイドラインの外部評価及び啓発活動を行なった。具体的には、MINDS評価、学会主催セミナー開催による啓発活動、および英語論文文化である。それぞれ一定の成果を挙げたと判断する。今後の複数学会を横断したガイドラインの策定および啓発活動の見本となる可能性がある。

A. 研究目的

急速に進化する臓器横断的ゲノム診療に対応するため、2022年2月17日に発刊した成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療の国内ガイドラインの外部評価及び啓発活動を行うこと。

B. 研究方法

・日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本小児血液・がん学会が協働し、2022年2月17日に発刊した『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3版（以下、本ガイドライン）の外部評価及び啓発活動を行う。

（倫理面への配慮）

ガイドライン策定に関する研究のため該当なし

C. 結果

・MINDS評価；2022年8月24日に日本医療機能評価機構EBM 医療情報部Minds により評価結果レポートが作成された。第3版の改定については、成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療に関する重要なテーマを取り扱った診療ガイドラインであること、図やフローチャート、アルゴリズム等が多用され、ボックス内に推奨が要約されていて、読みやすくするための工夫がみられるため、臨床現場で活用しやすいと評価された。

・学会主催「一緒に学ぼうガイドラインセミナー」開催による啓発活動；2022年9月25日（日）に、公益社団法人・日本臨床腫瘍学会主催により、「第2回一緒に学ぼう！日本臨床腫瘍学会関連ガイドライン」がweb開催され、同セミナーにおいて成人小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診断の

ガイドラインセミナーとして、ガイドランスの解説、症例検討（TMB H を有する固形がん、新しい臓器横断的バイオマーカー）、質疑応答・総合討論を行った。

・英語論文化；2023年3月に、以下の3編を

International Journal of Clinical Oncology誌に投稿し、現在査読中である。

1. Japanese Society of Medical Oncology/
Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and pediatric patients with neurotrophic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumor, Third Edition.
2. Japanese Society of Medical Oncology/
Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with tumor mutational burden high tumors, Third Edition.
3. Japanese Society of Medical Oncology/
Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with DNA mismatch repair deficient (dMMR) tumors, Third Edition.

D. 考察

日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本小児血液・がん学会が協働し、2022年2月17日に発刊した

『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3版の外部評価及び啓発活動を行った。具体的には、MINDS評価、学会主催セミナー開催による啓発活動、および英語論文化である。それぞれ一定の成果を挙げたと判断する。

E. 結論

複数学会を横断したガイドラインを策定し、令和5年度は、この外部評価及び啓発活動を行なった。今後の複数学会を横断したガイドラインの策定および啓発活動の見本となる可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

現在英語版を投稿中（学術論文掲載予定）

2. 学会発表

2022年9月25日（日）に、公益社団法人・日本臨床腫瘍学会主催により、「第2回一緒に学ぼう！日本臨床腫瘍学会関連ガイドライン」を開催。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

該当無し

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
（分担研究報告書）

十二指腸癌診療ガイドラインにおける薬物療法の項の策定と、十二指腸癌を含む切除不能EGFR
遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムバムの第II相バスケット試験

研究分担者 室 圭 愛知県がんセンター 副院長 兼 薬物療法部 部長
研究協力者 成田有季哉 同 薬物療法部医長（十二指腸がん診療ガイドライン）
研究協力者 舛石俊樹 同 薬物療法部医長（第II相バスケット試験）

研究要旨

1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）策定と英語版（論文）の公表

2021年8月金原出版から発刊された、「十二指腸癌診療ガイドライン」は、希少癌である十二指腸癌の適切な医療を提供する上で、大きく貢献し得る成果物であり、診療指針である。さらに、その作成において、次世代を担う若手腫瘍内科医複数名にもシステマティックレビュー等を担当し、密接に関与したことは、次世代を担う希少がん領域の人材育成に大きく寄与するものと考え。また、2022年10月、日本消化器病学会の機関誌であるJournal of Gastroenterology誌にpublishしたことは、国内外へのアピールに貢献するものと考え。

2) 切除不能EGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムバムの第II相バスケット試験（WJOG 15021M）

EGFR遺伝子増幅陽性固形癌は希少フラクションであり、かつ癌種横断的に存在することから、現在のところ第III相試験で有効性が示された治療法はない。EGFR遺伝子増幅を有する固形癌の治療はアンメットメディカルニーズであり、治療開発の意義は極めて高いと考える。そこで、奏効割合を主要評価項目とし、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合等を副次的評価項目としたバスケット型第II相試験を計画した。本試験は、抗EGFR抗体薬であるネシツムバムの有効性・安全性・proof of concept（POC）を評価し、検証的な試験に進むべきかどうかの判断をすることを目的とした、先進医療Bの特定臨床研究であり、WJOG関連施設で行う多施設共同試験（WJOG 15021M）である。本試験では、安全性評価のため最初の3例を臨床研究中核病院から登録すること、安全性確認後には、全国12施設で登録を行う予定とする多施設共同研究である。2022年11月30日に第1例目登録、2023年1月16日第2例目、1月30日第3例目が臨床研究中核病院から登録された。2023年3月24日WJOG効果安全性評価委員会での審議の結果、研究の継続が認められた。3月28日WJOG効果安全性評価委員会の結果

を厚生労働省医政局研究開発政策課に提出、3月29日先進医療技術審査部会にて先進医療Bの継続可と判断され、同日、臨床研究中核病院4施設で登録再開となった。4月20日先進医療技術審査部会にて協力医療機関（臨床研究中核病院以外8施設）が追加承認され、5月末頃から全国12施設での登録が可能となる予定である。

A. 研究目的

1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）

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、発症頻度は低いものの、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

（Gastrointestinal Stromal Tumor: GIST）や膵・消化管神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine Neoplasm: NEN）ではガイドラインがすでに作成されている。消化器悪性腫瘍における代表的な希少がん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、本邦では十分な科学的根拠を元に確立された診療ガイドラインはなく、その基盤となる疫学データや第III相臨床試験のようなエビデンスも不足している。そのため、日常診療においては、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、今後さらに発見される機会が増加していくことが予想される。患者に適切な医療を提供する上で医療者・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に着手した。とくに薬物療法に関して、十二指腸癌を対象にした臨床試験は皆無に等しく、小腸癌を含めてケースシリーズや症例報告レベルのエビデンスに留まっている状況であり、現場の医療者が適切な薬物療法を施すことが困難な状況であった。まさに希少がんが抱える問題の象徴とも言えるような状況にあるなかで、ある程度の確かな治療指針を示す必要があると考え、十二指腸癌（小腸癌を含む）

薬物療法のガイドライン策定を企図した。さらに、国内外への啓発とアピールを目的に、本ガイドラインの英語版（英語論文）作成を企図した。

2) 切除不能EGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムマブの第II相バスケット試験（WJOG 15021M）

本邦での2018年のがん死亡者数は373,584人であり死因の1位である。臓器別では、多い順に肺、大腸、胃、膵臓、肝臓、胆道である。世界的に、がんによる死亡は今後も増え続けるものと予測されており、2030年には131,000,000人に達すると推定されている。固形癌は白血病や悪性リンパ腫、骨髄腫等の造血器から発生する癌（以下、「血液悪性腫瘍」という）を除き、肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、子宮癌、卵巣癌、頭頸部癌等の上皮細胞から発生する癌、また骨肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、血管肉腫等の、非上皮性細胞である骨や筋肉から発生する癌を含み、血液悪性腫瘍と治療体系が大きく異なる。

治癒切除可能固形がんでは、外科的切除±周術期化学療法もしくは化学放射線療法等が標準治療であり、治癒が期待できる。一方で、治癒切除不能な進行・再発の固形癌は致死的な疾患であり、臓器別に確立された標準的な全身薬物療法が施行される。新規治療薬の開発により、悪性固形腫瘍の予後は徐々に改善してはきているものの、薬物療法による治癒は困難であり、ほぼ全ての治癒切除不能な進行・再発の固形癌は難治的な疾患である。したがって治癒切除不能な進行・再発の固形癌に対する治療開発が

必要不可欠である。

切除可能例では根治切除により治癒が期待できる一方、切除不能な進行・再発例では臓器別に薬事承認された抗悪性腫瘍薬による全身化学療法が標準治療であるものの、その生存期間中央値は8-30か月程度と予後不良である。

Epidermal growth factor receptor (EGFR or ERBB1) は細胞表面に存在する約170kDaの膜貫通型受容体型チロシンキナーゼであり、EGFを含むリガンド結合によってホモもしくはヘテロ二量体化し活性化される。そして、細胞内ドメインがチロシンリン酸化され、MAPK経路、PI3K-Akt 経路、 JAK-STAT経路を介して細胞が増殖・生存する。非臨床試験結果から、EGFR遺伝子増幅を有する食道扁平上皮癌、胃腺癌、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) の細胞株は、異常活性により増殖すること、さらに、尿路上皮癌を加えた4癌種において、EGFR阻害薬により細胞増殖が阻害されることが示されている。

Guardant360によるctDNAの解析では、EGFR遺伝子増幅は全固形腫瘍の8.5%に認められ、大腸癌 (16%)、非小細胞肺癌 (9%)、泌尿器癌 (8%)、皮膚癌/悪性黒色腫 (7%)、乳癌 (7%)、頭頸部癌 (6%)、食道癌・胃癌 (4-6%)、小細胞肺癌 (5%)、婦人科癌 (2%) などで頻度が高い。なお、小腸癌における頻度 (腫瘍組織の解析) は1.3%と報告されている。また、SCRUM-Japan GI-SCREENでは、腫瘍組織検体に対するNGS (Oncomine Comprehensive Assay) でEGFR遺伝子増幅 (copy number cut-off, 8) が食道癌 4.2% (15/356)、胃癌2.1% (24/1121)、小腸癌1.1% (1/91) で認められた (未公開データ)。以上より、EGFR遺伝子増幅は希少であり、いずれの癌種においても非常に頻度が低い、希少フラクションと言える。EGFR遺伝子増幅陽性の食道・胃・乳癌は増幅陰性例に比べて予後不良であることが示唆されている。切除不能胃癌では、ハザード比 (hazard ratio: HR)

1.68 (p=0.07)、切除可能胃癌では、HR 1.67 (p=0.03)、HR 2.46 (p<0.001)、HR 2.64 (p=0.03)、切除可能食道扁平上皮癌では予後不良な傾向が複数の報告から示唆されている。また、切除可能TNBCではEGFR copy number高値例は低値例に比べて予後不良 (p=0.027) であることが示唆されている。なお、食道・胃癌以外の癌種でも同様にEGFR遺伝子増幅陽性例は予後不良であることが示唆されている。しかし、前述のとおり、EGFR遺伝子増幅陽性固形癌は希少フラクションであり、かつ癌種横断的に存在することから、現在のところ第III相試験で有効性が示されたEGFR遺伝子増幅陽性例に対する治療法はない。

以上より、EGFR遺伝子増幅を有する固形癌の治療はアンメットメディカルニーズであり、癌種横断的に治療を開発することは臨床的な意義が極めて高いと考えられる。以下、各種癌における抗EGFR阻害薬の非臨床・臨床の有効性データを示す。

・EGFR遺伝子増幅陽性食道癌に対する抗EGFR阻害薬の有効性

非臨床試験において、EGFR遺伝子増幅陽性食道扁平上皮癌のPDXモデルに対し、ゲフィチニブなどのEGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) が抗腫瘍効果を認めたことが報告されている。臨床データとしては、1レジメン以上の化学療法歴のある食道がん (扁平上皮癌、約25%; 腺癌、約75%) に対するゲフィチニブ vs. プラセボの第III相試験が行われ、OSは中央値3.7 vs. 3.7か月 (HR, 0.90; p=0.29) であり、ゲフィチニブの優越性を示すことができなかったことが報告されている。しかし、EGFR-FISH陽性におけるOSは中央値4.2 vs. 3.3か月 (HR, 0.59; p=0.05)、PFSは中央値1.9 vs. 1.1か月 (HR, 0.55; p=0.03)、FISH陰性におけるOSは中央値4.1 vs. 3.0か月 (HR, 0.90; p=0.46)、PFSは中央値1.6 vs.

1.1か月 (HR, 0.86; p=0.28) であり、有意に *EGFR*-FISH陽性例においてゲフィチニブのOSとPFSが延長した。さらに、*EGFR*増幅陽性例に限ると、OSは中央値4.2 vs. 1.7か月 (HR, 0.21; p=0.006)、PFSは中央値1.9 vs. 1.0か月 (HR, 0.29; p=0.021) であり、有意に *EGFR*増幅陽性例においてゲフィチニブのOSとPFSが延長した。また、*EGFR*増幅陽性食道扁平上皮癌 (N=20) に対するicotinibの第II相試験では、奏効割合20%、病勢制御割合45%、PFS中央値60日、OS中央値218日であった。以上の非臨床・臨床データより、*EGFR*-TKIではあるものの、*EGFR*遺伝子増幅陽性食道癌に対して*EGFR*阻害薬が有効である可能性が示唆された。

・*EGFR*遺伝子増幅陽性胃癌に対する抗*EGFR*阻害薬の有効性

非臨床試験において、*EGFR*遺伝子増幅陽性胃腺癌のPDXモデルに対し、抗*EGFR*抗体薬であるセツキシマブが抗腫瘍効果を認める一方で、*EGFR*遺伝子増幅陰性胃腺癌のPDXモデルでは抗腫瘍効果を認めないことが報告されている。臨床データとしては、以下の複数の報告がある。*EGFR*遺伝子増幅陽性胃腺癌もしくは食道腺癌7例に対する抗*EGFR*抗体薬単剤もしくは抗*EGFR*抗体薬+FOLFOX/FOLFIRIでは、5例 (57%) に奏効を認めた。抗*EGFR*抗体薬単剤 (全てセツキシマブ) 3例に限ると、CRとPR各1例の2例 (67%) に奏効を認めた。同2例のPFSは、CR例12か月以上、PR例4か月であった。1例がPDであったことに加えPR1例のPFSが短かった理由として、MAPK経路における*EGFR*の下流である*KRAS*の増幅が共存していたことが原因と考えられた。一方で、CR例はMAPK経路関連遺伝子異常を有していなかったことが長期PFSに寄与したものと考えられた。また、*EGFR*遺伝子増幅陽性胃腺癌1例の報告では、セツキシマブ単剤開始後、CEA/CA19-9の著減、PET-CTにおける多発骨転移の

FDG取り込み低下が示された。一方でセツキシマブ開始9-10週ころよりCA19-9の再増加を認め、ctDNAより*EGFR*変異とMET増幅が検出されており、抗*EGFR*抗体薬の耐性機序と考えられた。同症例は、セツキシマブ開始前のctDNAにおいてMAPK経路における*EGFR*の下流である*BRAF*増幅が共存しており、PFSが短かった一因となった可能性がある。さらに、*EGFR*遺伝子増幅陽性食道胃接合部腺癌1例報告では、セツキシマブ+エルロチニブ (*EGFR*チロシンキナーゼ阻害薬, *EGFR*-TKI) により70%程度の腫瘍縮小、18か月のPFSが得られた。本症例は、MAPK経路関連遺伝子異常を有していなかったことが長期PFSに寄与したものと考えられた。一方で、食道胃腺癌に対するエピルビシン+オキサリプラチン+カペシタビン (EOX) vs. EOX+パニツムマブの第III相試験におけるpost-hoc解析では、*EGFR*遺伝子増幅例におけるパニツムマブの上乗せ効果は認められなかった (奏効割合, 78% vs. 50%; 6か月PFS, 71% vs. 40%, p=0.48)。食道胃腺癌のオルガノイドを用いた非臨床試験において、*EGFR*増幅陽性食道胃腺癌オルガノイドでは、エピルビシン単独では腫瘍が縮小するものの、エピルビシンにセツキシマブもしくはゲフィチニブを加えると腫瘍がむしろ増大した。一方で、*EFGR*-diploid食道胃腺癌オルガノイドでは、エピルビシンにセツキシマブもしくはゲフィチニブを加えても、エピルビシン単独と同程度の抗腫瘍効果が示されたことから、*EFGR*増幅陽性例においてエピルビシンの併用がEOXの抗腫瘍効果を低下させたことが、原因と考えられた。また、パニツムマブ併用群では非併用群に比べて、EOXのオキサリプラチンとカペシタビンの用量が減量されていることからパニツムマブの上乗せが正確に評価できていないことも一因と考えられる。さらに、*EGFR*増幅陽性固形がんに対するゲフィチニブのパイロット試験における胃癌3例では奏効割合0%、腫瘍制御割合67%であ

った。SD1例とPD1例に*EGFR*変異が共存していたことが低い有効性の原因であった可能性があるが、総じて*EGFR*増幅陽性胃腺癌に対するEGFR阻害薬は、EGFR-TKIより抗EGFR抗体薬で有効例が報告されており、抗EGFR抗体薬の有効性がより高い可能性が示唆される結果であった。以上の非臨床・臨床データより、*EGFR*遺伝子増幅陽性胃癌に対してEGFR阻害薬、特に抗EGFR抗体薬が有効である可能性が示唆された。

・EGFR遺伝子増幅陽性乳癌に対する抗EGFR阻害薬の有効性

非臨床試験において、*EGFR*遺伝子増幅陽性トリプルネガティブ乳癌（TNBC）の細胞株に対し、抗EGFR抗体薬であるセツキシマブ・パニツムマブによる抗腫瘍効果を認めたことが報告されている。臨床データは限られているが、以下の複数の報告がある。乳癌（TNBC）において、*EGFR*遺伝子増幅陽性例に対する抗EGFR抗体薬+EGFR-TKIの有効性に関する報告がある。3次治療におけるペムブロリズマブ単剤に不応となり、その時点でのctDNAにおいて*EGFR*遺伝子増幅が認められたため、セツキシマブとエルロチニブが投与された。治療開始後2か月でctDNAにおける*EGFR*遺伝子増幅は陰転化し、4か月時点でSDを維持しているとの報告であった。抗EGFR抗体薬単剤の治療ではないものの、*EGFR*遺伝子増幅陽性乳癌にEGFR阻害薬が有効である可能性を示唆する症例と考えられた。以上の非臨床・臨床データより、*EGFR*遺伝子増幅陽性乳癌に対してEGFR阻害薬が有効である可能性が示唆された。

・EGFR遺伝子増幅陽性尿路上皮癌に対する抗EGFR阻害薬の有効性

非臨床試験において、*EGFR*遺伝子増幅陽性尿路上皮癌の細胞株に対し、抗EGFR抗体薬であるセツキシマ

ブによる抗腫瘍効果を認め、一方で*EGFR*遺伝子増幅陰性尿路上皮癌の細胞株に対しては抗腫瘍効果を認めなかったことが報告されている。臨床データに関する報告はない。

・その他のEGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR阻害薬の有効性

抗EGFR抗体薬は、本邦において切除不能大腸癌、扁平上皮非小細胞癌、頭頸部癌で薬事承認されており、*EGFR*遺伝子増幅陽性が抗EGFR抗体薬の効果予測因子であることが報告されている。進行大腸癌では*EGFR* copy number高値例が低値例に比べて抗EGFR抗体薬単剤（セツキシマブもしくはパニツムマブ）の奏効割合が高かった（89% vs. 5%）。扁平上皮非小細胞癌では、カルボプラチン+パクリタキセル±ベバシズマブへのセツキシマブの全生存期間における上乗せ効果が、*EGFR*FISH陽性例で高かった（HR 0.58, p=0.007）。また、ゲムシタビン+シスプラチンへのネツツムマブの全生存期間における上乗せ効果が、*EGFR* FISH陽性例で高かった（HR 0.45, p=0.03）。頭頸部癌に関して、頭頸部扁平上皮癌細胞株において、*EGFR* copy numberと抗EGFR抗体薬であるセツキシマブもしくはEGFR-TKIであるゲフィチニブの抗腫瘍効果に関連があることが報告された。以上の非臨床・臨床データより、複数の*EGFR*遺伝子増幅陽性固形癌においてEGFRの異常活性により細胞増殖すること、さらには抗EGFR阻害薬（抗EGFR抗体薬、EGFR-TKI）により細胞増殖が阻害されることが示されていることから、癌種横断的に*EGFR*遺伝子増幅を有する症例に対して抗EGFR阻害薬の抗腫瘍効果が期待できると考えられた。本試験では*EGFR*遺伝子増幅陽性に対する抗腫瘍効果として多数の非臨床・臨床データを有する抗EGFR抗体薬を選択した。

B. 研究方法

1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）

本ガイドラインは非乳頭部十二指腸上皮性悪性腫瘍（腺腫・粘膜内癌を含む）の存在が疑われる患者、非乳頭部十二指腸上皮性悪性腫瘍と診断された患者を対象集団として編集した。対象の性別や年齢は特に限定せず、実臨床での使用を想定し指針を作成した。また、本ガイドラインの利用対象者は、専門医のみならず十二指腸癌診療に携わるすべての臨床医とし、広く十二指腸癌診療の指標となるようにこころがけた。

作成はMinds 診療ガイドライン作成マニュアル2017に準拠した。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、外科治療、薬物（化学・放射線）療法の領域ごとに Clinical Question (CQ)を設定した。PubMed や医中誌を使用して文献検索を行い、システマ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、推奨決定会議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。

最終的に、「十二指腸癌診療ガイドライン」として、2021年8月金原出版から発刊された、希少癌である十二指腸癌の適切な医療を提供する上で、大きく貢献し得る成果物であり、診療指針である。さらに、その作成において、次世代を担う若手腫瘍内科医複数名にもシステマティックレビュー等を担当し、密接に関与したことは、次世代を担う希少がん領域の人材育成に大きく寄与するものとする。また、2022年10月、日本消化器病学会の機関誌である Journal of Gastroenterology誌にpublishした。

2) 切除不能EGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムマブの第II相バスケット試験 (WJOG 15021M)

現在、本邦で承認されている抗EGFR抗体薬は、セツ

キシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブの3剤である。ネシツムマブは、IgG1モノクローナル抗体であり、EGFRの細胞外ドメインIIIに結合することで受容体とリガンドの結合が阻害され、抗腫瘍効果を呈する。抗EGFR抗体薬の中でも、ネシツムマブは抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を持つ点がパニツムマブに対する長所であり、完全ヒト抗体である点がセツキシマブに対する長所である。このように、セツキシマブとパニツムマブの長所を共に有することから、ネシツムマブを選択した。ネシツムマブは、800 mgをday1, 8に投与する。day 15は休薬して、21日おきに反復する。

本試験の臨床的仮説は、「EGFR遺伝子増幅陽性切除不能固形癌に対するネシツムマブは有効である」である。本試験は、EGFR遺伝子増幅陽性切除不能固形癌を対象としてネシツムマブの有効性・安全性・proof of concept (POC) を評価し、検証的な試験に進むべきかどうかの判断をすることであるため、単アーム第II相試験とした。また、希少フラクションを対象としていること、癌種横断的な固形癌で有効性が期待できることから、複数の癌種を含むバスケット試験とすることが適切と考えられたため、単アーム第II相バスケット試験とした。

現時点（2023年4月）で、本邦の実地臨床では、腫瘍組織を用いた次世代シーケンサー (NGS) -based assayであるFoundationOne CDxまたは NCC オンコパネルシステムが実施され、EGFR遺伝子増幅陽性患者が同定される。FoundationOne CDxにおけるEGFR遺伝子増幅は、copy number (CN) ≥ 6 で陽性と判定され、CN <8 はequivocalと判定されるため、本試験ではCN ≥ 8 を陽性と判断して組み入れることとする。NCCオンコパネルシステムにおけるEGFR遺伝子増幅は、CN ≥ 8 もしくはCN比 ≥ 4 で陽性と判定される。報告書にはCN比が記載されるため、本試験ではCN比 ≥ 4 を陽性と判断して組み入れることとする。

一方で、血中循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA ; ctDNA) の解析は、非侵襲的に不均一な遺伝子異常を有する腫瘍全体の遺伝子異常を抽出できる手法として開発が進められ、FoundationOne Liquid CDxが既に承認、Guardant360も承認され、薬価収載待ちの状況である。Guardant360は、Guardant Health社の解析によると、plasma CN (pCN) ≥ 4 をcutoffとすることで、ほとんどのnon-focal amplificationを除外することが判明しているため（未公開データ）、本試験ではpCN ≥ 4 を陽性と判断して組み入れることとする。FoundationOne Liquid CDxに関しては、適切なcutoffに関するデータがないため、Guardant360と同様にpCN ≥ 4 を陽性と判断して組み入れることとする。

切除不能大腸癌において、抗EGFR抗体薬に対する負の効果予測因子としてKRAS変異、NRAS変異、BRAF^{V600E}変異が報告されている。また、抗EGFR抗体薬不応時には、それらの遺伝子変異だけではなく、EGFR/MAP2K変異、KRAS/BRAF/ERBB2増幅が出現し、抗EGFR抗体薬における獲得耐性としての遺伝子異常であり、負の効果予測因子と考えられる。さらに、HER2陽性も抗EGFR抗体薬の不応因子であることが報告されている。以上より、上記の遺伝子異常もしくはタンパク発現を有する症例は、ネシツムマブの効果が期待できない可能性が高く、除外することとした。

他の希少がんや臓器横断的な固形癌の希少遺伝子フラクションの事例—2019年6月、極めてまれなNTRK融合遺伝子陽性進行・再発固形腫瘍に対するエヌトレクチニブが、NTRK融合遺伝子陽性進行・再発固形腫瘍を対象とした第II相試験の奏効割合の結果に基づき、薬事承認された—を鑑みて、本試験でも、低頻度の遺伝子異常を有する進行・再発固形腫瘍を対象としており、第III相試験の実施が困難であることから、奏効割合を主要評価項目としたバス

ケット試験とすることが妥当であると考えた。以上から、主要評価項目をRECIST ver1.1に基づき担当医師によって判定された客観的奏効割合（確定あり）とする第II相試験とし、副次評価項目を奏効期間、無増悪生存期間、病勢制御割合、全生存期間、有害事象発生割合と設定した。

主要な適格基準と除外基準を以下に示す。

<選択基準>

1. 年齢20歳以上
2. 組織学的もしくは細胞学的に食道・胃・小腸・尿路上皮・乳癌と診断されている
3. 切除不能な進行・再発の食道・胃・小腸・尿路上皮・乳癌である
4. 腫瘍組織もしくは血液を用いたNGS法によりEGFR遺伝子増幅陽性と診断されている
5. 少なくとも、食道・小腸・尿路上皮癌は1レジメン以上、胃癌は2レジメン以上に不応・不耐、アンストラサイクリンとタキサン治療歴のある乳癌
6. RECIST version 1.1に基づく測定可能病変を有する
7. ECOG Performance Statusが0または1である
8. 3ヶ月以上の生存が期待される
9. 主要臓器機能が保たれている
10. 妊娠可能な女性のうち、投与開始に先立ち、同時点における妊娠リスクを最小限に抑えるため、試験が規定する適切な避妊法のいずれか1つを適切な期間（製品ラベル及び所定の治験薬概要書の記載に基づく）使用することに同意する女性
11. 文書同意が得られた患者

<除外基準>

1. EGFR 阻害薬の投与歴がある
2. EGFR (増幅除く)、RAS、BRAF、MAP2K、ERBB2に遺伝子異常を有する
3. HER2 陽性胃・乳癌 (IHC 3+もしくは IHC 2+かつ ISH+) と診断されている

4. 症状のある脳転移や髄膜播種を有する
5. 臨床的に問題となる心疾患の既往を有する
6. 登録時に同時性重複癌又は無病期間が3年以内の異時性重複癌を有する。
7. ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変、全身治療を必要としない非転移性前立腺癌、その他の治療を必要としない又は本プロトコール治療が不利益とならないと予想される固形癌については、しかるべき委員会等で協議の上、患者の予後に影響しないと判断された場合は組み入れ可能である。
8. 本試験への登録前の規定の期間内に以下のいずれかの治療を受けている
 - 殺細胞性抗がん剤の最終投与が登録前2週間以内である
 - 登録前4週間以内に、生物製剤、免疫療法、又は未承認の抗癌剤を投与した
 - 登録前2週間以内に大手術（リンパ節生検、針生検、ポート留置等の小手術は該当しない）を受けた
9. HIVの感染が確認されている（HIV抗体検査は未検でも登録可能）
10. 妊娠中、授乳中である
11. その他重篤、急性、慢性の医学的に重大な異常を持つ患者

（倫理面への配慮）

本試験は、認定特定非営利活動法人西日本がん研究機構（WJOG）を母体として研究管理・プロトコール管理を行い、名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部がARO機能を担ってEDC構築・維持、統計解析を行い、愛知県がんセンターの認定臨床研究審査委員会（CRB）の承認を得た上で行う、第3項先進医療（先進医療B）、特定臨床研究である。各機関で厳正な

る審議を経ることから、研究対象者への人権擁護上の配慮は十分なされるものと考ええる。すでに、2021年7月22日WJOG理事会承認、同年8月23日Guardant Health社においてTR研究承認、同年9月3日先進医療事前相談（厚労省）、同年11月15日愛知県がんセンターのCRB承認が得られた。同年4月4日先進医療申請書類の厚労省事前確認を終了、4月13日申請医療機関である名古屋大学先進医療審査委員会承認、4月19日開発戦略につき、PMDA（審査マネージメント部）に相談、4月28日厚労省へ先進医療申請書類を提出した。

研究対象者の予想される利益は、本試験への参加によりネシツムマブ療法を行うことで、標準治療より優れた生存期間延長効果や症状緩和効果を得られることが期待される。なお、本試験で用いる薬剤は、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する承認、保険償還が得られているものの、本試験の対象には承認、保険償還が得られていない薬剤であり、製造販売元である日本化薬株式会社より無償提供される。

一方、予想される不利益は以下の通りである。本試験対象に対するネシツムマブ療法の安全性に関する十分なデータは存在しない。また、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲムシタビン+シスプラチン+ネシツムマブ併用療法の第III相試験結果から同併用療法の安全性データは十分にあるもののネシツムマブ単独療法の安全性データはない。しかし、ゲムシタビン+シスプラチン+ネシツムマブ併用療法よりネシツムマブ単独療法の有害事象が高頻度となる可能性は低い。また、全固形癌を対象としたネシツムマブ単独療法の第I相試験が海外、本邦で実施済みであることから、本試験対象における有害事象に関する特別な懸念はないと考えられる。一方で、有害事象による不利益を最小化するため、患者選択基準・治療変更基準・

併用支持療法などを慎重に検討して本試験を計画した。重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には効果安全性評価委員会への報告、参加施設への周知など必要な対策が講じられる体制がとられている。

C. 結果

1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）

既出版物として、「十二指腸癌診療ガイドライン」が2021年8月金原出版から刊行され、英語版（英語論文）が、2022年10月、日本消化器病学会の機関誌であるJournal of Gastroenterology誌に公表された。

現在（2023年4月）、「十二指腸癌診療ガイドライン」の改訂版作成のための作業が開始され、CQについて議論している。

2) 切除不能FGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムマブの第II相バスケット試験（WJOG 15021M）

本試験のプロトコールは、各種審議体において承認されている。予定登録数22例、研究施設数12施設、研究期間2年6か月、登録期間1年6か月、追跡期間を最終症例登録日より6か月、解析期間を追跡期間終了後6か月とした。2022年6月先進医療合同会議で承認され、同年8月先進医療技術審査部会にて協力医療機関（臨床研究中核病院3施設）の追加となった。9月厚生労働大臣告示適用開始となり、10月jRCT公開、臨床研究中核病院4施設で登録開始となった。11月30日に第1例目、2023年1月16日第2例目、1月30日第3例目がそれぞれ臨床研究中核病院から登録された。2月21日初期3例がすべて2サイクル目開始となり、全3症例の安全性評価期間が終了した。この期間の安全性情報をもとに、2023年3月24日WJOG効果安全性評価委員会で審議された結果、本研究の継

続が認められた。3月28日このWJOG効果安全性評価委員会の結果を厚生労働省医政局研究開発政策課に提出、3月29日先進医療技術審査部会にて先進医療Bの継続可と判断され、同日、臨床研究中核病院4施設で登録再開となった。同年4月20日先進医療技術審査部会にて協力医療機関（臨床研究中核病院以外8施設）が追加承認され、5月末頃から全国12施設での登録が可能となる予定である。

D. 考察

1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）

十二指腸癌診療ガイドラインはあくまでも作成時点での最も標準的な指針であり、ガイドラインに記載した適応と異なる診療方法を実施することを規制するものではない点に留意すべきである。個々の症例に応じて、施設の実情（人員、経験、機器など）や患者の特性を加味して対処法を患者・家族と診療に当たる医師やその他の医療者などと話し合いで決定することが大切である（Shared decision making）。十二指腸癌診療において、医師は患者とともに本ガイドラインを参照し、各診断・治療法の位置づけと内容を平易に説明して患者の理解を得るよう努めることが望ましい。先述したように、現在、改訂版作成中であり、さらにup-to-dateなエビデンスを収集し、委員によるvoting等をもとに各CQに対する推奨を決定して、「十二指腸癌診療ガイドライン（改訂版）」を策定していく予定である。

2) 切除不能FGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムマブの第II相バスケット試験（WJOG 15021M）

本試験対象のような希少フラクションに対して、大規模な第III相試験を行うことは困難である。本試験で、全体として一定の有効性、もしくは特に有効性の高い集団が認められれば、単群での有効性評価

に基づく承認申請を目指した治験の計画につき、薬剤提供者である日本化薬と協議する予定である。

E. 結論

1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）

2021年8月金原出版より十二指腸癌診療ガイドライン2021年版として刊行、2022年10月には、英語版をJournal of Gastroenterology誌に公表した。

2) 切除不能FGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムマブの第II相バスケット試験（WJOG 15021M）

最短で2022年11月30日に第1例目が症例登録され、現在（2023年4月末）までに4例が登録されている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakagawa K, **Sho M** (著者29名中2番目), **Muro K** (著者29名中25番目), **Kodera Y** (著者29名中29番目). Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021 J Gastroenterol 57: 927-941, 2022

2. 学会発表

1. **室 圭**: dMMR/MSI-H胃癌に対する周術期化学療法の課題と今後の展望. 第77回日本消化器外科学会総会. 横浜, 2022. 7.
2. Kawakami H, Kadowaki S, **Muro K** (著者16名中16番目), et al. Investigator-initiated phase II study of nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy for microsatellite instability-high advanced gastric or esophagogastric junction cancer (NO LIMIT, WJOG13320G/CA209-7W7). ESMO2022, Poster session, Paris, 2022.9.
3. 松原淳一、向井久美、**室 圭** (著者13名中9番目), 他. 化学療法未施行切除不能進行がんに対する遺伝子パネル検査の有用性を評価する臨床研究. 第60回日本癌治療学会学術集会. 神戸, 2022. 10月
4. 衣斐寛倫, 松原淳一, **室 圭** (著者14名中13番目), 他. 化学療法未施行切除不能進行がんに対するがん遺伝子パネル検査の有用性を評価する前向き臨床研究 (先進医療B: FIRST-Dx study). 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会. 福岡, 2023. 3. 1-2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
（分担研究報告書）

「希少癌の適切な医療の質向上のためのがんゲノム医療の役割についての研究（続報）」

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：

希少癌の診療におけるがん遺伝子パネル検査（パネル検査）の役割と課題の抽出のため、2021年度に引き続き自施設におけるパネル検査の実施状況を調査した。その結果、2021年7月より2023年3月までの324例のうち、16才以上の成人は307例、16才未満の小児は17例であった。パネル検査が正常終了した304例のうち、エキスパートパネルで治療が提案されたのは62例（20%）、治療薬投与に至ったのは12例（19%、全体の4%）であった。成人では骨軟部腫瘍、原発性脳腫瘍、唾液腺癌を含む頭頸部領域の癌、十二指腸癌でパネル検査のニーズが高かった。

2019年6月に包括的がんゲノムプロファイリング検査（パネル検査）が、標準治療が終了もしくは終了見込みの進行固形がん患者を対象に保険収載された。全国のがんゲノム医療中核拠点病院および同拠点病院に設置されたエキスパートパネルでは、パネル検査で検出される遺伝子異常をもとに保険適用薬の使用や臨床試験・治験への参加が検討される。直近のデータによれば、エキスパートパネルが提案した治療が行われているのはパネル検査を受けた患者の7%である（第4回 がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ資料2022年7月）。このようなパネル検査の結果と科学的な合理性を根拠に治療を決定する診療アルゴリズムは、希少癌の診療には特に重要である。なぜなら、臨床試験のエビデンスが乏しくても一般診療として分子標的治療薬を用いた治療が可能になるからである。本研究では、近年のがんゲノム医療が希少癌の医療の質向上にどのような影響をもたらして

いるかを検討するため、2021年度に引き続き、自施設におけるパネル検査の現状からその役割と課題の抽出を行った。

A. 研究目的

自施設（名古屋大学医学部附属病院、名大病院）におけるパネル検査の現状を希少癌に着目して調査した。

B. 研究方法

2021年7月より2023年3月までに名大病院でパネル検査を行った症例を対象とした（注：連携病院の症例は含めていない）。検査の成否、エキスパートパネルによる治療の推奨および実施された治療導入について後方視的に解析した。希少癌は「新規に診断される症例の数が10万人あたり年間6例未満のがん」と定義されるが、本研究では全体的な傾向の把握が目的であるため、組織型を区別せずに原発臓器

から大まかに「希少癌」と定義した。したがって、胆道癌、卵巣癌、悪性黒色腫は希少癌に含めていない。本研究では16才未満を「小児」と定義した。

(倫理面への配慮) 本研究は名大病院ゲノム解析研究専門審査委員会(2021-0416)、症例報告(G. 1. 1)は観察研究専門審査委員会(2021-0324)によって承認された。

C. 結果

調査対象期間中に324例にパネル検査が実施された。そのうち、16才以上の成人は307例、16才未満の小児は17例であった。パネル検査の内訳は、Oncoguide™NCCオンコパネルシステムが205例(63%)、FoundationOne®CDxがんゲノムプロファイルが100例(31%)であった。324例のうち304例(94%)で検査が正常終了した。

表2 パネル検査内訳 小児 17例

神経芽細胞腫	10例 (59%)
その他 各1例	
脳橋角部腫瘍(聴神経鞘腫)	
胞巣状軟部肉腫	
退形成性上皮腫	
骨芽細胞型骨肉腫	
びまん性橋脚腫	
乳児型繊維肉腫	
膠芽腫	

成人307例のうち、希少癌は72例で全体の23%を占めた。内訳は骨軟部肉腫22例(脱分化型脂肪肉腫5例)、原発性脳腫瘍14例(膠芽腫8例)、頭頸部領域の癌8例(唾液腺癌3例、腺様嚢胞癌3例、口腔内扁平上皮癌2例)で希少癌の6割を占め、他に皮膚領域3例(有極細胞癌1例、皮脂腺癌1例、乳房外パジェット病1例)、消化器領域15例(十二指腸癌8例、肛門癌3例、小腸癌2例、GIST1例、腹膜中皮腫1例、虫垂粘液性腺癌1例)、膵内分泌腫瘍2例であった(表1)。希少癌以外では胆道癌56例、膵臓癌49例、結腸直腸癌32例が上位を占めた。一方、小児17例はすべて希少癌であり、神経芽細胞腫が10例(59%)を占め

た(表2)。なお、本研究では、希少なサブタイプについての解析が行われていない点に注意が必要である。

検査が正常終了した304例のうち62例(20.4%)に治療が提案された。そのうち保険診療は14例、NCCH1901試験(受け皿試験)を含む臨床試験・治験は53例、それら両方が7例に提案された。希少癌72例のうち9例(12.5%)に治療が提案された。62例のうち治療薬投与に至ったのは12例(19%、全体の4%)であった。この12例のうち、保険診療は8例、NCCH1901試験(受け皿試験)は3例、治験は1例であった。これらのうち本研究が定義する希少癌は小児1例を含めて4例であり、いずれも保険診療が行われた。内訳は、TMB-Highを有する膠芽腫2例にペムブロリズマブ(うち1例はMSI-Highとも判定)、HER2陽性唾液腺癌1例にトラスツズマブ+ドセタキセル、*NTRK*融合遺伝子陽性の乳児型繊維肉腫1例にラロトレクチニブが投与された。

D. 考察

昨年度の解析では、パネル検査全体に占める希少癌の割合は30.4%であったが、今年度は23%とやや低下していた。これはパネル検査が一般診療に普及するにつれて、もともと絶対数が多いコモンキャンサーの症例でパネル検査を実施する機会が増えたためと考えられる。希少癌の内訳は骨軟部腫瘍、原発性脳腫瘍、唾液腺癌を含む頭頸部領域の癌、十二指腸癌が上位を占めており、この傾向は昨年度と同様であった。これらの希少癌では標準治療が十分に確立していないため、パネル検査のニーズが特に高いことがうかがえる。このうち唾液腺癌は、TRK阻害薬が保険適用になり、唾液腺癌の中の分泌癌に高頻度に*NTRK*融合遺伝子陽性例が認められることから、積極的にパネル検査が行われたと考えられる。希少癌以外では、胆道癌、膵癌、結腸直腸癌、前立腺癌が上位を占めたが、これらには希少サブタイプに対

表1 パネル検査内訳 成人 307例

希少癌 72例 (23%)	
骨軟部肉腫	22 (30.6%)
原発性脳腫瘍	14 (19.4%)
頭頸部領域の癌	8 (11%)
十二指腸癌	8 (11%)
肛門癌	3 (4.2%)
その他	17 (23.6%)
希少癌以外 235例 (77%)	
胆道癌	56 (23.7%)
膵臓癌	49 (15.9%)
結腸直腸癌	32 (10.4%)
前立腺癌	27 (8.7%)
非小細胞肺癌	15 (4.8%)
悪性黒色腫	13 (4.2%)
卵巣癌	12 (3.9%)
乳癌	5 (1.6%)
子宮癌	5 (1.6%)
胃・食道癌	5 (1.6%)
その他	16 (5.5%)

して*FGFR*融合遺伝子や*BRC1A*遺伝子変異など特定の遺伝子異常の検出を念頭にパネル検査が行われた症例が含まれていたと考えられる。一方、一般にがん罹患率の上位を占める肺癌、胃癌、乳癌の検査数が少ないのは、特定の遺伝子異常がコンパニオン診断で既に判明している、あるいは標準治療が複数存在することが理由であろう。

小児では神経芽細胞腫を筆頭に、原発性脳腫瘍、骨軟部肉腫で全てであり、この傾向は昨年と同様であった。特記すべき点として、乳児型線維肉腫の症例で保険診療として行われたTRK阻害薬が著効した。治療薬の投与に至った症例は全体で4%であり、昨年度の調査(7.3%)および直近の全国データ(7%)と比較して低かった。エキスパートパネルで治療を提示した割合は同等(昨年度19.5%, 今回20.4%)であったが、臨床試験・治験を提案されても登録に至らなかった症例が目立った。希少癌で治療につながった全例が保険診療であったことから、希少癌では特に臨床試験・治験につなげる仕組みが必要である。

遺伝子異常やタンパク質の発現異常をバイオマーカーとして分類されたサブタイプに対して数多くの分子標的治療薬が開発され、近年のがんゲノム医療の展開につながっている。希少がんや希少サブタイプの症例は臨床試験の実施が困難であり、日常診療では乏しいエビデンスのなかで疾患病態や薬物の作用機序等を考慮しながら治療方針を選択せざるを得ない。そのような背景からも、希少癌の診療におけるがんゲノム医療の役割は大きい。

E. 結論

希少癌診療におけるパネル検査の役割と課題の抽出のため、昨年度に引き続き自施設におけるパネル検査の現状を調査した。その結果、希少癌は成人の23%、小児の全例を占めていた。成人では骨軟部腫瘍、原発性脳腫瘍、唾液腺癌を含む頭頸部領域の癌、十二指腸癌においてパネル検査のニーズが高いと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Ando Y** (著者10名中1番目), Morita S, Shimokata T, et al. A rapid and durable response to larotrectinib in a patient with *NTRK* fusion-positive secretory carcinoma originating from the external auditory canal. *Int Cancer Conf J* 2022;11:242-246.
2. Yamaguchi T, **Nishiyama H** (著者 27 名中 15 番目), **Ando Y** (著者 27 名中 23 番目), **Kamba T** (著者 27 名中 27 番目). Summary of the clinical practice guidelines for penile cancer 2021 by the Japanese Urological Association. *Int J Urol* 2022;29:780-792.
3. 近藤千晶、河田健司、**安藤雄一**. 本邦における

がん遺伝子パネル検査の実施体制と課題. 胆と
膵43巻6号, 医学図書出版, p517-522, 2022

2. 学会発表

1. 安藤雄一. 転移性脳腫瘍に対するがん薬物療法：アップデート. 第40回日本脳腫瘍学会学術集会. 2022年12月4日-6日 千葉県鴨川市
2. 安藤雄一. An exit strategy for

comprehensive genomic profiling for
patients with cancer. シンポジウム 第96回日
本薬理学会年会/第43回日本臨床薬理学会学術
総会. 2022年11月30日-12月3日 横浜市

- ## 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）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
(分担研究報告書)

GIST診療ガイドライン改定に関する研究

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

希少癌の一つであるGIST (Gastrointestinal stromal tumor) は、その希少性のため一般臨床医の診断・治療の経験が十分でなく、一般臨床医が適切な診療を行うためには診療ガイドラインは必須のものである。前年度までの改訂作業を踏まえ、2022年4月にはMinds診療ガイドライン作成の手引きに準拠した、GIST 診療ガイドライン第4版を、新たなエビデンスを追加して全面改訂・発刊した。その後、2022年8月には、4次治療薬としての新たなGIST治療薬・ピミテスピブの製造承認・発売に対応するために、日本癌治療学会のホームページにその使用に関する情報を載せ、同学会会員に対してもメールを送付した。また、2023年3月のGIST 診療ガイドライン第4版のWEB版の公開に際しては、GIST 診療ガイドライン第4版にピミテスピブ関係の情報を追加して部分改訂を行った。さらに、日本のGIST 診療ガイドライン第4版の内容を英文論文において引用できるようにするために、4月からGIST 診療ガイドライン第4版の英語版の作成に取り組み、英文校正を経て、投稿の直前の段階にまで至った。本研究の中で、次世代を担う若手研究者に各種作業に関与してもらい、人材育成にも寄与できた。

A. 研究目的

希少癌であるGISTに関し、GIST 診療ガイドライン改訂にあたり、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の全面改訂を行うことを支援する。また、GISTに関連した新たな治療薬の情報提供支援やGIST 診療ガイドラインWEB版公開における支援、GIST 診療ガイドラインの英語版の作成作業の支援なども行う。その中で、次世代を担う若手研究者にガイドラインの策定に関与してもらい、人材育成にも寄与する。

B. 研究方法

前年度までの改訂作業を踏まえ、Minds診療ガイドライン作成の手引きに準拠した、GIST 診療ガイドライン第4版を、新たなエビデンスを追加して全面改訂・発刊するため、最終確認作業を行う。GISTに対する新たな治療薬の承認がされれば、その使用に関する詳細な情報を日本癌治療学会のホームページに載せるとともに、日本癌治療学会会員に対してその情報についてメールも送付する。また、GIST診療ガイドライン第4版のWEB版の公開に際し、必要に応じて、新たに使用できる薬剤の情報を追加

したうえで、部分改訂版として公表する。日本のGIST 診療ガイドライン第4版の内容を英文論文内で引用できるようにするために、GIST 診療ガイドライン第4版の英語版の作成に取り組む。

(倫理面への配慮)

ガイドライン策定等に関する研究であり、倫理的な問題は発生しない。

C. 結果

前年度までの改訂作業を踏まえ、2022年4月にはMinds診療ガイドライン作成の手引きに準拠した、GIST 診療ガイドライン第4版を、新たなエビデンスを追加して全面改訂・発刊した。その後、4次治療薬として新たなGIST治療薬・ピミテスピブの製造承認・発売がされたことに対応するため、2022年8月には日本癌治療学会のホームページにその使用に関する情報を載せるとともに、日本癌治療学会会員に対してピミテスピブの情報についてメールも送付した。また、2023年3月のGIST診療ガイドライン第4版のWEB版の公開に際しては、部分改訂としてGIST 診療ガイドライン第4版にピミテスピブ関係の情報を追加した。さらに、英文論文において日本のGIST 診療ガイドライン第4版の内容を引用できるようにするために、4月からGIST 診療ガイドライン第4版の英語版の作成に取り組み、英文校正を経て、投稿の直前の段階にまで至った。

D. 考察

GIST診療ガイドライン第4版は、当初の予定よりは改訂作業が遅れたが、ようやく刊行にこぎつけることができた。また、新たな治療薬の承認・発売に際して新たにGIST診療ガイドラインの改訂を行うのではなく、その情報をいち早く一般臨床医に伝えるべく、日本癌治療学会のホームページに載せると

ともに、日本癌治療学会会員に対してピミテスピブの情報についてメールを送付したことは適切な対応であったと考える。また、その情報をWEB版のGIST診療ガイドラインに反映させて部分改訂できたことも対応としては適切であったと考えている。日本のGIST診療ガイドラインを海外に発信することや日本のGIST 診療ガイドライン第4版の内容を英文論文内で引用できるようにするために、GIST 診療ガイドライン第4版の英語版の作成したことも有益な作業であったと考える。

E. 結論

希少癌の一つである GIST (Gastrointestinal stromal tumor) は、その希少性のため一般臨床医の診断・治療の経験が十分でない。一般臨床医が適切な診療を行うためには診療ガイドラインは必須のものであることから、Minds診療ガイドライン作成の手引きに準拠した、GIST 診療ガイドライン第4版を、新たなエビデンスを追加して全面改訂・発刊できたことは有意義であった。また、2022年8月に行った、4次治療薬としての新たなGIST治療薬・ピミテスピブの製造承認・発売への対応やGIST 診療ガイドライン第4版のWEB版の公開への対応、GIST 診療ガイドライン第4版の英語版の作成への取り組みも適切に行うことができた。これらの作業の中で、多くの若手研究者に関与してもらえたことで、今後のGIST診療に関連した各種の作業における人材育成にも寄与できたと考える。

。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Teranishi R, Takahashi T, **Hirota S** (著者15名中4番目), et al. Efficacy and safety of Regorafenib in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol* 2022;27:1164-1172.
 2. Nishida T, Sato S, **Hirota S** (著者12名中8番目), et al. STAR ReGISTry Investigators. Long-term adjuvant therapy for high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world. *Gastric Cancer* 2022;25:956-965.
 3. Fukada A, Takahashi T, **Hirota S** (著者16名中14番目), et al. Laparoscopic resection for recurrent gastrointestinal stromal tumors and paraganglioma in a patient with Carney-Stratakis syndrome: A case report. *Asian J Endosc Surg* 2023;16:90-94.
 4. Kanda T, Naito T, **Hirota S** (著者6名中5番目), et al. Late recurrence of low-risk gastrointestinal stromal tumor of jejunum diagnosed 30 years after tumor resection: A case report and literature review. *Oncol Lett* 2023;25:50.
 5. Sasaki K, Kanda T, **Hirota S** (著者6名中5番目), et al. Sunitinib therapy for imatinib-resistant and/or intolerant gastrointestinal stromal tumors: comparison of safety and efficacy between standard and reduced dosage regimens. *Jpn J Clin Oncol* 2023;53:297-303.
 6. Teranishi R, Takahashi T, **Hirota S** (著者20名中17番目), et al. Combination of pimitespib (TAS-116) with sunitinib is an effective therapy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer* 2023;152:2580-2593.
 7. Teranishi R, Takahashi T, **Hirota S** (著者19名中15番目), et al. Plasma trough concentration of imatinib and its effect on therapeutic efficacy and adverse events in Japanese patients with GIST. *Int J Clin Oncol* 2023;28:680-687.
 8. Sano D, Kihara T, **Hirota S** (著者8名中8番目). Characterization of cell line with dedifferentiated GIST-like features established from cecal GIST of familial GIST model mice. *Pathol Int* 2023, In press
2. 学会発表
1. 木原多佳子, **廣田誠一**, 他. KIT-Asp820Tyr 変異を有する家族性 GIST マウスモデル由来細胞株の樹立. 第 111 回日本病理学会総会, 2022
 2. 大畑麻衣, **廣田誠一**, 他. 大網で発見された GIST の一例. 第 111 回日本病理学会総会, 2022
 3. 木原多佳子, **廣田誠一**, 他. コネキシン43はGIST細胞の遊走能、浸潤能、血管内皮細胞への接着、血管内皮細胞間の遊走能を高める. 第112回日本病理学会総会, 2023
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
- 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
希少癌および臓器横断的課題に対するガイドライン作成に関する研究

（分担研究報告書）

希少癌および臓器横断的課題に対するガイドライン作成に関する研究

研究分担者 馬場英司 九州大学大学院医学研究院連携社会医学分野 教授

研究要旨

本邦の希少がん診療においては、診断や治療に関する適切な情報をガイドラインとして広く情報提供を行うことや、希少がんについての知識経験を有する人材の育成が求められている。そのため本研究では、各種の希少がん診療ガイドラインの策定や、希少がん診療の人材育成を目的としている。分担研究者は複数の診療科、職種、医療機関が連携した臨床研究を推進した。極めて希な傍髄膜頭頸部横紋筋肉腫、再発悪性葉状腫瘍、心臓原発肉腫を対象として症例を集積し、包括的がんゲノム解析結果も含めて、集学的治療の効果・安全性に関して報告した。また日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会と継続して連携を行い、希少がんも対象として含まれる臓器横断的課題に対する各種のガイドライン策定に努めた。

A. 研究目的

希少がんは、個別の疾患としては発症頻度が極めて低く臨床研究や治験が進めにくいことから、標準的治療の確立に至っておらず、患者および医療者のいずれにとっても対応が困難である。一方で、希少がん全体は全がん種の約22%を占めているため、この対応は国民の健康福祉の観点から重要な課題である。本研究ではエビデンスの乏しい希少がんに対しても質の高い適切な医療を国内で提供できる基盤を作ることを目指し、ガイドラインの作成を推進することを目的とする。

そしてこれを通じて個々の希少がんについて知識や経験の豊富な医師、医療スタッフを育成する。本分担研究者は、所属の医療機関（大学病院・大学院）において、診療や研究を通じた希少がんに対

応できる人材の育成を目指すとともに、公益社団法人日本臨床腫瘍学会のガイドライン委員会との連携を行った。

B. 研究方法

(1) 希少がんを診療・研究する人材育成を目指し、本分担研究者の所属する九州大学病院・大学院医学研究院において、複数の診療科の医師らと協力して、地域連携する医療機関で診療された多種の希少がんを含む患者集団の臨床データを後方視的に収集し、治療効果や予後との相関について検討する臨床研究、症例検討を行った。

(2) 日本臨床腫瘍学会のガイドライン委員会に係る定期的な会議（理事会、ガイドライン委員会、学術集会プログラムなど）を通じて、同学会の主に

臓器横断的ながん種に対するガイドライン作成と、本研究の希少がん、希少フラクションを対象としたガイドライン作成が協調して推進できるよう検討を行った。

(倫理面への配慮)

臨床データを用いる後方視的臨床研究、症例検討では、個々の研究計画について当該医療機関の臨床試験倫理審査委員会における審査・承認を得て行った。治療を終了した臨床データを用いた後方視研究については、研究計画に基づき医療機関のホームページなどによるオプトアウトを行った。また研究実施する研究者に対しては、大学病院の臨床研究認定制度に基づいて実施される新規・継続認定研修の受講を求め、これを修了した者のみが研究に参加した。

C. 結果

(1) 希少がんに関する臨床研究

・傍髄膜頭頸部横紋筋肉腫成人例の治療成績の後方視研究

希少がんである傍髄膜頭頸部横紋筋肉腫は、特に希でかつ極めて予後不良の疾患であり、切除不能例に対する標準治療は薬物療法のレジメンは確立されていない。腫瘍内科、頭頸部外科、放射線科などが共同で、本疾患の治療成績の後方視的解析を行った。10症例の傍髄膜頭頸部横紋筋肉腫(女性7例、年齢25-63歳)を対象とし、PAX3-FOXO1 融合遺伝子陽性7例、MYO11変異陽性1例であり、COG-STS中間リスク7例、高リスク3例であった。全例で集学的治療が行われ、無増悪生存期間中央値は11.4月(95%CI 5.2-25.8)、全生存期間中央値は40.8月(95%CI 9.1-NR)であった。本疾患の成人例の予後は不良であり、二次治療に反応した一部の症例で長期生存が認められた(Isobe T, et al. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会, M020-3, 2023年3月, 福岡)

・悪性葉状腫瘍における化学療法の有効性および安

全性の検討

悪性葉状腫瘍は希な線維上皮性の乳腺腫瘍であり、再発例の標準治療は確立されていない。本研究では5例の成人転移性葉状腫瘍症例に対する化学療法の有効性、安全性を検討した。一次治療として4例はアドリアマイシンとイフォスファミド併用(AI)、1例はアドリアマイシン単剤療法を受けた。3例でPR、1例でSDが見られ、生存期間中央値は8.6月(6.4-20.8月)、無増悪生存期間中央値は2.5月(1.4-9.2月)であった。がん遺伝子パネル検査の結果、1例においてFGFR1 N546K変異を検出し、FGFR1シグナル阻害の効果を有するパゾパニブ療法が約7ヶ月間奏効した。本疾患は希少がんであるががんゲノム医療が有効である可能性が示唆された。

(Takigawa A, et al. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会, M021-6, 2023年3月, 福岡)

・心臓原発肉腫におけるがん治療関連心機能障害(CTRCD)の高い発生率について

心臓原発肉腫は極めて予後不良な疾患であり、治療には開胸心臓手術、放射線療法、薬物療法を含む集学的治療が必要である。これらの治療により腫瘍制御が達成できても、高率に心機能障害を来すことが経験されている。しかし希な疾患であるため治療関連心機能障害(CTRCD)の実態は明らかでない。本研究では心臓原発肉腫7例と非心臓原発肉腫101例を対象として、腫瘍治療に関連する心機能障害を評価した。全体で92例がアントラサイクリン(蓄積用量中央値180mg/m²)を投与されていた。心臓原発3例(43%)、非心臓原発9例(8.9%)にCTRCDが見られ、非調整モデルにて心臓原発のCTRCD オッズ比は7.67(95%CI 1.48-39.8)、調整モデルでも同様の傾向であったことから、心臓原発肉腫はより高率にCTRCDを発症することが示された。(Uehara K, et al. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会, M021-6, 2023年3月, 福岡)

(2) 日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会との連携

日本臨床腫瘍学会では主に臓器横断的ながん種対象のガイドライン発刊に努めてきた。2022年度では、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022」、「骨転移診療ガイドライン改訂第2版」、「がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン2023」、「原発不明がん診療ガイドライン改訂第3版(WEB)」、「がん免疫療法ガイドライン改訂第3版」、「腫瘍循環器診療ガイドライン」、などが関連学会との共同編集を含め発刊された。今後も、希少がんを対象としたガイドライン策定の可能性について引き続き本委員会と密接な連携、情報交換を行ってゆく。

D. 考察

希少がんの知識、経験が豊富な人材を育成するためには、医療機関において各希少がんに対する最新の情報を共有した診療を実施すると共に、臨床研究を立案、実施することが重要と考えられる。症例数が少ないことからエビデンスレベルの高い研究成果に到達し難い傾向はあるが、近年の包括的ながんゲノム検査データの利用など、新たな技術が希少がん診療の向上に繋がる可能性が期待される。本研究では、「希少がんの情報提供・相談支援ネットワークの形成に関する研究」(20EA0501, 研究代表者:国立がん研究センター中央病院 川井章)との連携により、分担研究者が中心となって当院に設置された希少がんセンターを活用し上述の研究を実施した。当院内では本センターが中心となって多数の診療科の希少がんの診療、研究を繋ぐ役割を担っており、当院外の地域の医療機関とは、希少がんに関する情報提供を行うことで、診療、教育、研究の連携体制の強化を目指している。

E. 結論

各種の希少がんを対象とした臨床研究を複数の診療科、医療機関と協力して実施し報告した。適切なガイドライン策定のため、日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会と密接な情報交換を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishikawa K, Hironaka S, **Baba E** (著者14名中13番目), et al. A multicentre retrospective study comparing site-specific treatment with empiric treatment for unfavourable subset of cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52:1416-1422.

2. 学会発表

1. Isobe T, Tsuchihashi K, **Baba E**, et al. Outcome of parameningeal head and neck rhabdomyosarcoma in adults: Kyushu Medical Oncology Group Study. Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting, Fukuoka, 2023.3.
2. Takigawa A, Nio K, **Baba E**, et al. Efficacy and safety of chemotherapy in metastatic malignant phyllodes tumors. Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting, Fukuoka, 2023.3.
3. Uehara K, Moriyama S, **Baba E**, et al. High incidence of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction in the patients with cardiac sarcoma. Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting, Fukuoka, 2023.3.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

②泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型や腎機能障害のような診療科横断的でありエビデンスが乏しい領域に関する診療ガイドライン作成および作成したガイドラインの普及における問題点を明らかにする。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。

③学会等の団体を通して、希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査を行う。

B. 研究方法

研究目的別に研究方法を記載する。

① 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。新たに2009年、2015年の予後付きデータを入手し、生存期間の解析を行った。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、今年度は膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌の予後解析を実施した。

②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および腎機能障害のような診療科横断的でありエビデンスが乏しい領域に関する診療ガイドライン作成および作成したガイドラインの普及に関する研究

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、文献の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場合のガイドライン作成としてbasic-questionやFuture-questionをどのように活用してガイドラインを作成すると良いか等を検討し、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。

③ 希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査研究

前年度までに分野横断的なガイドライン作成に関する問題点等を抽出するために、日本泌尿器科学会でアンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

院内がん登録全国集計データ利用に関する研究は筑波大学附属病院倫理委員会の承認を得た上で、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、実施した。ガイドライン作成は既出版されている文献のレビューに基づくものであり、倫理面へ

の特段の配慮は必要ない研究であると考えられる。

C. 結果

1. 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。これまでに腎盂尿管がん、尿道がん、精巣腫瘍、尿膜管がん、陰茎がん、後腹膜肉腫に関する解析を行い、英文論文として公表してきた。今年度は副腎癌における解析を論文発表し、膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌の予後解析を実施した。

1-1. 副腎癌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、副腎悪性腫瘍と診断されたのは989例であった。このうち副腎皮質癌が26.4%と最も多く、続いて悪性リンパ腫は25.4%、神経芽腫は22.2%、悪性褐色細胞腫は11.9%であった。副腎皮質癌の臨床病期はステージ4の症例が46.3%と多く、若年の症例では手術に加えて薬物療法が行われており、集学的治療が行われられている傾向であった。2008～2009年の院内がん登録データでは、副腎皮質癌(49例)の5年生存率は56.2%、悪性褐色細胞腫(23例)の5年生存率は86.4%であった。このように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。この研究成果をInternational Journal of Urology誌で論文発表を行った。

1-2. 膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌における院内がん登録データベース予後解析結果

膀胱癌の組織型は主に尿路上皮癌であり、本邦における希少組織型に関する長期予後データは乏しい。そこで、院内がん登録の2009年の予後付きデータを用いて、組織型別の生存解析を行った。尿路上皮癌(4327例)と比較して非尿路上皮癌(211例)の10年生存率は有意に低く、扁平上皮癌は腺癌や小細胞癌に比べ予後不良であった。特に扁平上皮癌では尿路上皮癌と比較して、局所進行癌での成績が不良であり、解析を進めることでその原因を詳細に調査する予定である。

陰茎癌は泌尿生殖器領域における希少がんの1つであるが、本邦における生命予後に関するデータは乏しい。院内がん登録の2013年の予後付きデータを用いて、陰茎扁平上皮癌における臨床病期別の生存率を算出した。0期、I期、II期、III期、IV期の3年生存率はそれぞれ75.0%、67.4%、73.7%、55.6%、23.8%であった。進行期の陰茎癌診療の課題が浮き彫りになったと考えられる。

このように本邦における希少がんの生命予後を把握する上で、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。来年度はさらに解析を進め、これらの研究成果を来年度中に学会発表し、論文投稿を行う予定である。

2. 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

記の診療ガイドラインの作成・改訂作業および取扱い規約改訂を行っている。

1. 陰茎癌診療ガイドライン 新規作成 (R3 出版)
2. 後腹膜肉腫診療ガイドライン 新規作成 (R3 出版)
3. 腎盂尿管膀胱癌取扱い規約 第2版作成 (R3 出版)
4. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022 (R4 出版)
5. 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 改訂中 (R5 出版予定)
6. 小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 改訂中 (R5 出版予定)
7. 血尿診断ガイドライン 改訂中 (R5 出版予定)

③希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査研究

ガイドライン・取扱い規約作成における関連学会との連携のため日本泌尿器科学会でアンケート調査を実施した。(1)委員の選任に関して問題があったか、(2)関連学会主導でのガイドライン作成の際の日本泌尿器科学会との連携について、(3)日本泌尿器科学会主導でのガイドライン・規約作成の際の関連学会や他領域学会との連携について、(4)ガイドライン・規約全般に関して今後の課題と思われるもの、について調査を行った。その中で、作成・改訂にあたっての関連学会との連携については、関連学会との定期的な情報共有の場を設けることやガイドライン作成の覚書が必要ではないかとの意見が挙がった。また、日本泌尿器科学会として、領域横断的ガイドライン・取扱い規約への対応方針を

検討することが提案された。さらに、今後の課題として、ガイドライン作成に関する教育・人材育成、ガイドラインの評価や利活用、ガイドラインの作成・改訂作業、将来の在り方について様々な意見を抽出することができた。今後は小寺班の会議において、他領域の委員と意見交換を行う予定である。

D. 考察

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、がん診療連携拠点病院における院内がん登録データベースの検討を行った。本年度は、2009年診断の10年予後付きデータ、2013年診断の5年予後付きデータ、2015年診断の3年予後付きデータを新たに入手し、膀胱非尿路上皮癌と陰茎癌の予後解析を行った。泌尿生殖器希少がんの解析を通じて、本邦における希少がんの現状を把握するうえで極めて有用であると考えられた。今後は、他の希少がんの予後解析を通じて、希少がん診療の実情を調査する予定である。

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、希少がんである尿膜管がん・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てきた。この成果を生かし、腎盂尿管膀胱癌取扱い規約の改訂に際し、尿膜管がん・尿道がんおよび稀な組織型に関する記載を行った。現在、改訂作業中の腎盂・尿管癌診療ガイドラインにおいても同様に、稀な組織型に関するエビデンスを記載することを予定している。

小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン、血尿診断ガイドラインの改訂作業を行っている。このように近年、領域横断的ガイドラインの重要性は増しており、日本泌尿器科学会におけるアンケート調査でも他領域学会

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
希少癌および臓器横断的課題に対するガイドライン作成に関する研究

（分担研究報告書）

日本泌尿器科学会主導で行われているガイドラインの作成・改訂の進捗状況

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、比較的頻度の低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、がん診療連携拠点病院院内がん登録データベースの解析を行っており、2022年度は膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌の解析結果を報告する。また、2022年度における日本泌尿器科学会主導で行われているガイドラインの作成・改訂の進捗状況を報告する。さらに、診療科横断的なガイドラインの作成・改訂の進捗状況、領域横断的ガイドライン作成に関する日本泌尿器科学会におけるアンケート調査結果について報告する。

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少ない。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や腎機能障害のような診療科横断的でありかつエビデンスが乏しいがん診療領域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3つの目的で研究を行った。

①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。

②泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型や腎機能障害のような診療科横断的でありエビデンスが乏しい領域に関する診療ガイドライン作成および作成したガイドラインの普及における問題点を明らかにする。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。

③学会等の団体を通して、希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査を行う。

B. 研究方法

研究目的別に研究方法を記載する。

① 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。新たに2009年、2015年の予後付きデータを入手し、生存期間の解析を行った。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、今年度は膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌の予後解析を実施した。

②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および腎機能障害のような診療科横断的でありエビデンスが乏しい領域に関する診療ガイドライン作成および作成したガイドラインの普及に関する研究

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、文献の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場合のガイドライン作成としてbasic-questionやFuture-questionをどのように活用してガイドラインを作成すると良いか等を検討し、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。

③ 希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査研究

前年度までに分野横断的なガイドライン作成に関する問題点等を抽出するために、日本泌尿器科学会でアンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

院内がん登録全国集計データ利用に関する研究は筑波大学附属病院倫理委員会の承認を得た上で、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、実施した。ガイドライン作成は既に出版されている文献のレビューに基づくものであり、倫理面へ

の特段の配慮は必要ない研究であると考えられる。

C. 結果

1. 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。これまでに腎盂尿管がん、尿道がん、精巣腫瘍、尿膜管がん、陰茎がん、後腹膜肉腫に関する解析を行い、英文論文として公表してきた。今年度は副腎癌における解析を論文発表し、膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌の予後解析を実施した。

1-1. 副腎癌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、副腎悪性腫瘍と診断されたのは989例であった。このうち副腎皮質癌が26.4%と最も多く、続いて悪性リンパ腫は25.4%、神経芽腫は22.2%、悪性褐色細胞腫は11.9%であった。副腎皮質癌の臨床病期はステージ4の症例が46.3%と多く、若年の症例では手術に加えて薬物療法が行われており、集学的治療が行われられている傾向であった。2008～2009年の院内がん登録データでは、副腎皮質癌(49例)の5年生存率は56.2%、悪性褐色細胞腫(23例)の5年生存率は86.4%であった。このように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。この研究成果をInternational Journal of Urology誌で論文発表を行った。

1-2. 膀胱非尿路上皮癌、陰茎癌における院内がん登録データベース予後解析結果

膀胱癌の組織型は主に尿路上皮癌であり、本邦における希少組織型に関する長期予後データは乏しい。そこで、院内がん登録の2009年の予後付きデータを用いて、組織型別の生存解析を行った。尿路上皮癌(4327例)と比較して非尿路上皮癌(211例)の10年生存率は有意に低く、扁平上皮癌は腺癌や小細胞癌に比べ予後不良であった。特に扁平上皮癌では尿路上皮癌と比較して、局所進行癌での成績が不良であり、解析を進めることでその原因を詳細に調査する予定である。

陰茎癌は泌尿生殖器領域における希少がんの1つであるが、本邦における生命予後に関するデータは乏しい。院内がん登録の2013年の予後付きデータを用いて、陰茎扁平上皮癌における臨床病期別の生存率を算出した。0期、I期、II期、III期、IV期の3年生存率はそれぞれ75.0%、67.4%、73.7%、55.6%、23.8%であった。進行期の陰茎癌診療の課題が浮き彫りになったと考えられる。

このように本邦における希少がんの生命予後を把握する上で、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。来年度はさらに解析を進め、これらの研究成果を来年度中に学会発表し、論文投稿を行う予定である。

2. 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

記の診療ガイドラインの作成・改訂作業および取扱い規約改訂を行っている。

1. 陰茎癌診療ガイドライン 新規作成 (R3 出版)
2. 後腹膜肉腫診療ガイドライン 新規作成 (R3 出版)
3. 腎盂尿管膀胱癌取扱い規約 第2版作成 (R3 出版)
4. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2022 (R4 出版)
5. 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 改訂中 (R5 出版予定)
6. 小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 改訂中 (R5 出版予定)
7. 血尿診断ガイドライン 改訂中 (R5 出版予定)

③希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査研究

ガイドライン・取扱い規約作成における関連学会との連携のため日本泌尿器科学会でアンケート調査を実施した。(1)委員の選任に関して問題があったか、(2)関連学会主導でのガイドライン作成の際の日本泌尿器科学会との連携について、(3)日本泌尿器科学会主導でのガイドライン・規約作成の際の関連学会や他領域学会との連携について、(4)ガイドライン・規約全般に関して今後の課題と思われるもの、について調査を行った。その中で、作成・改訂にあたっての関連学会との連携については、関連学会との定期的な情報共有の場を設けることやガイドライン作成の覚書が必要ではないかとの意見が挙がった。また、日本泌尿器科学会として、領域横断的ガイドライン・取扱い規約への対応方針を

検討することが提案された。さらに、今後の課題として、ガイドライン作成に関する教育・人材育成、ガイドラインの評価や利活用、ガイドラインの作成・改訂作業、将来の在り方について様々な意見を抽出することができた。今後は小寺班の会議において、他領域の委員と意見交換を行う予定である。

D. 考察

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、がん診療連携拠点病院における院内がん登録データベースの検討を行った。本年度は、2009年診断の10年予後付きデータ、2013年診断の5年予後付きデータ、2015年診断の3年予後付きデータを新たに入手し、膀胱非尿路上皮癌と陰茎癌の予後解析を行った。泌尿生殖器希少がんの解析を通じて、本邦における希少がんの現状を把握するうえで極めて有用であると考えられた。今後は、他の希少がんの予後解析を通じて、希少がん診療の実情を調査する予定である。

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、希少がんである尿膜管がん・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てきた。この成果を生かし、腎盂尿管膀胱癌取扱い規約の改訂に際し、尿膜管がん・尿道がんおよび稀な組織型に関する記載を行った。現在、改訂作業中の腎盂・尿管癌診療ガイドラインにおいても同様に、稀な組織型に関するエビデンスを記載することを予定している。

小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン、血尿診断ガイドラインの改訂作業を行っている。このように近年、領域横断的ガイドラインの重要性は増しており、日本泌尿器科学会におけるアンケート調査でも他領域学会

との連携やガイドライン作成の基本方針の定めることが議題に挙がっている。したがって、希少癌やエビデンスの乏しい癌治療領域におけるガイドライン作成手法の標準化や他領域学会との連携が重要な課題であると考えられた。

E. 結論

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上で院内がん登録データベースは極めて有用であり、引き続き新たなデータを入手して解析を継続していく。また、今後は希少癌やエビデンスの乏しい癌治療領域におけるガイドライン作成手法の標準化や他領域学会との連携が重要な課題であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okubo R, Hoshi SL, **Nishiyama H** (著者11名中9番目), et al. Cost-effectiveness of mass screening for dipstick hematuria in Japan. Clin Exp Nephrol 2022;26(5):398-412.
- 2) Suzuki N, Takai Y, **Nishiyama H** (著者17名中17番目). Guidance on the need for contraception related to use of pharmaceuticals: the Japan Agency for Medical Research and Development Study Group for providing information on the proper use of pharmaceuticals in patients with reproductive potential. Int J Clin Oncol 2022; 27(5):829-839.

- 3) Yamaguchi T, **Nishiyama H** (著者26名中15番目), **Kamba T** (著者26名中26番目).

Summary of the Clinical Practice Guidelines for Penile Cancer 2021 by the Japanese Urological Association. Int J Urol 2022;29(8):780-792.

- 4) Chihara I, Nagumo Y, **Nishiyama H** (著者19名中19番目). Clinicopathological features of adrenal malignancies: Analysis of hospital-based cancer registry data in Japan. Int J Urol 2022;29 (11):1331-1377.

- 5) Matsuoka A, Shimazu T, **Nishiyama H** (著者7名中5番目). A nationwide, cross-sectional, web-based survey on healthcare providers' knowledge about, attitudes toward, and perceived barriers to adherence to clinical practice guidelines for anticancer drug therapy for older patients with cancer in Japan. J Geriatr Oncol 2023;14(1):101399.

2. 学会発表

- 1) **西山博之**. 泌尿器がんにおけるがん薬物療法と腎機能障害. 第60回日本癌治療学会.
- 2) **西山博之**. 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 ～改訂ポイントと臨床現場での使い方～. 第48回尿路悪性腫瘍研究会.
- 3) **西山博之**. 腎機能患者に対するがん薬物療法の適応と投与方法. 第65日本腎臓学会学術総会.
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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）
希少癌および臓器横断的課題に対するガイドライン作成に関する研究

（分担研究報告書）

小腸癌の取り扱い規約の作成に関する研究

研究分担者 橋口陽二郎

研究協力者 田中信治、岡 志郎

研究要旨

[背景] 小腸癌治療ガイドライン作成の準備段階として、2018年7月に大腸癌研究会「小腸悪性腫瘍プロジェクト研究」を立ち上げデータ収集を行った。ついで、2021年1月に小腸癌取り扱い規約作成委員会を立ち上げ、2021年7月、2022年1月、7月、および2023年1月に委員会を開催した。その結果、プロジェクト研究のデータ、大腸癌取り扱い規約およびTNM分類をもとに解析とコンセンサス会議を経て、小腸癌取り扱い規約最終案を作成した。

[目的] 小腸癌治療ガイドライン作成に当たり、その基盤となる小腸癌取り扱い規約を作成する。

[方法] 小腸の解剖学的特徴について文献的に調査し、手術ビデオにて確認した。リンパ節転移、病理学的事項についてはプロジェクト研究の集積データ、大腸癌取り扱い規約、TNM分類を背景として独自の小腸癌取り扱い規約を作成する。

[結果] 小腸癌の壁深達度、リンパ節転移、遠隔転移について以下のように規定した。

- 1) 壁深達度 T0, Tis, T1, T2, T3, T4a（癌が漿膜表面に露出している）, T4b（癌が直接他臓器に浸潤している）。
- 2) リンパ節転移 NX：リンパ節転移の程度が不明である。N0：リンパ節転移を認めない。N1：リンパ節の転移総数が1個または2個。N2：リンパ節の転移総数が3個以上。
- 3) 遠隔転移 M0（遠隔転移がない）, M1a（腹膜播種を除く1臓器）, M1b（腹膜播種を除く2臓器以上）, M1c（腹膜播種）

[結語] 小腸癌取り扱い規約の作成により小腸癌の系統的な記載が可能となり、ひいては詳細なガイドラインの作成が可能となる。一方、その妥当性については、症例の集積と検証が必要である。

A. 研究目的

小腸癌治療ガイドライン作成に当たり、その外科治療について至適郭清範囲を検討する。

B. 研究方法

小腸悪性腫瘍プロジェクト研究において、2008年1月から2017年12月までの間に、大腸癌研究会に加盟する44の施設から合計 2,388 の原発性小腸病変が収集され、そのうち原発性小腸癌354例、358病変についての臨床病理学的特徴と予後が分析された。臨床病理学的特徴はTNM 分類および大腸癌取扱い規約に従って評価された。

上記プロジェクト研究で得られた予後とトライツ靱帯以下の小腸の解剖学的特徴を踏まえて、大腸癌取扱い規約に準拠した郭清範囲を検討した。

(倫理面への配慮)

小腸悪性腫瘍プロジェクト研究の患者データは、大腸癌研究会の倫理委員会（承認日：2019年8月30日）および各参加機関の承認を受けている。本プロジェクト研究は、介入を伴わず後方視的に連結不能匿名化データを集積し、患者の人権、個人データ保護に十分に留意して行った。小腸の解剖学的特徴については文献的に検討した。

C. 結果

小腸腺癌は約45%が十二指腸、35%が空腸、そして20%が回腸に発生するとされている。当研究では、トライツ靱帯以下の小腸癌を集積しているが、空腸：回腸は2対1であり、やはり空腸が多かった。大腸癌取扱い規約に基づくStage別再発率はStage0～I, II, IIIで7%, 19%, 34%であり、腹膜再発が多かった。空腸癌は回腸癌よりも予後不良であった。壁深達度分類については、トライツ靱帯以下の小腸の構造が胃よりも大腸に類似している事実に鑑み、

TNM分類ではなく大腸癌取扱い規約に準じた壁深達度分類を採用した（図1）。

図1

壁深達度分類

TX：壁深達度の評価ができない。
T0：癌を認めない。
Tis：癌が粘膜内（M）にとどまり、粘膜下層（SM）に及んでいない。
T1：癌が粘膜下層（SM）までにとどまり、固有筋層（MP）に及んでいない。
T2：癌が固有筋層（MP）まで浸潤し、これを越えていない。
T3：癌が固有筋層を越えて浸潤している。
T4：癌が漿膜表面に露出している（SE）、または直接他臓器に浸潤している（S1）。
T4a：癌が漿膜表面に露出している（SE）。
T4b：癌が直接他臓器に浸潤している（S1/A1）。
注1：壁深達度はT分類で記載する。腸壁の各層や他臓器浸潤をM, SM, MP, SS, S1の記号を用いて表す。なお、S1は漿膜を有する部位で漿膜を貫通して他臓器浸潤を意味する。

血管支配については小腸の中で部位的な特徴があり、空腸から口側回腸については上腸間膜動脈（SMA: superior mesenteric artery）から比較的太い空腸動脈・回腸動脈が分岐しており、腸管に近づく隣接した動脈間で多数の交通枝を分岐し、網目状となって小腸に流入している。一方、遠位回腸においては、SMA末梢がすだれ状に分岐して網目状の交通枝を形成しつつ流入する。終末回腸付近では回結腸動脈と上腸間膜動脈の二重支配を受けている。これらの解剖学的特徴と大腸癌取扱い規約との整合性を考慮して、小腸癌における主リンパ節、中間リンパ節、傍腸管リンパ節の定義と小腸リンパ節の位置分類を図2、図3のごとくとした。

図2

リンパ節転移〔N〕

NX：リンパ節転移の程度が不明である。
N0：リンパ節転移を認めない。
N1：リンパ節の転移総数が1個または2個。
N2：リンパ節の転移総数が3個以上。

ただし、N因子の分類（図4）においては、国際的な整合性を踏まえてTNM分類に準拠した。また、Stage IVの分類については、プロジェクト研究で腹膜播種頻度が高いことに鑑み、大腸癌取扱い規約に準

図 3

領域リンパ節の分類

領域リンパ節

リンパ節を、領域リンパ節とその他に区分し、領域リンパ節への転移の有無と転移の程度をN0～N2に分類して記載する。

領域リンパ節は腸管傍リンパ節、中間リンパ節、主リンパ節の3群に分類される（資料参照）。

領域リンパ節の具体的な範囲は、腫瘍の局在と主幹動脈との解剖学的な位置関係により個々に規定される。

上腸間膜動脈からの第1分岐を小腸の主幹動脈と考えると、回結腸動脈、回腸動脈、空腸動脈がある。小腸における腸管傍リンパ節の範囲は、小腸の解剖学的特徴、腫瘍と支配動脈の位置関係から決定する。

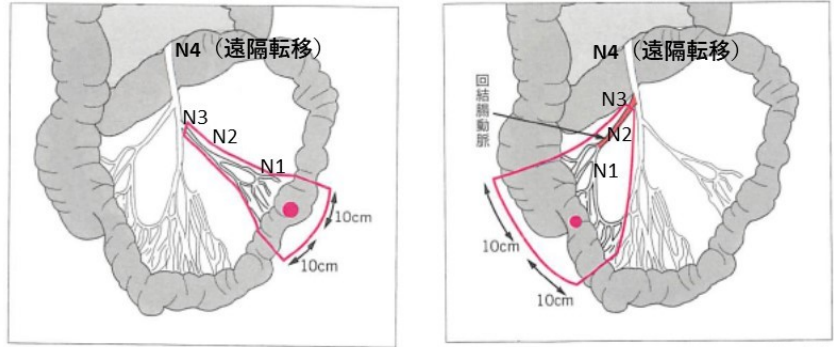


図 4

リンパ節番号

3.2.1.2 リンパ節番号

空腸・回腸のリンパ節番号は300番台3桁の数字で表示する。回結腸動脈のリンパ節は大腸癌取扱い規約に準じた200番台で表記する。

1桁目は群分類を表し、腸管傍リンパ節を1、中間リンパ節を2、主リンパ節を3とする。
2桁目は主幹動脈を表し、回結腸動脈を0、回腸動脈を1、空腸動脈を0とする。

3桁目は臓器を表し、大腸（回結腸動脈）を2、小腸（回腸動脈、空腸動脈）を3とする。（例 201, 302）

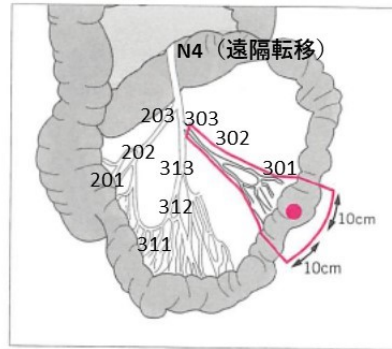


Fig.2 空腸～近位回腸に腫瘍が存在する場合の切除範囲。

じた細分類を採用し、M0（遠隔転移がない）、M1a（腹膜播種を除く1臓器）、M1b（腹膜播種を除く2臓器以上）、M1c（腹膜播種）とした。

最終的な臨床病期分類は図5のごとくとした。

図5 小腸癌 Stage分類

遠隔転移		M0			M1		
		N0	N1	N2	M1a	M1b	M1c
リンパ節転移	Tis	0			Nに関係なく		
壁深達度	T1	I			IV		
	T2						
	T3	IIa	IIIa	IIIb			
	T4a	IIb					
	T4b						

D. 考察

小腸悪性腫瘍プロジェクト研究の集積データ、小腸の解剖学的検討、本邦の大腸癌取扱い規約と小腸癌に対するTNM分類を勘案した本邦独自の小腸癌取扱い規約を作成した。TNM分類は十二指腸、空腸および回腸をまとめて定義するように作成されているが、トライツ靭帯より上の十二指腸と以下の空腸・回腸では解剖学的な構造、血管支配、外科手術の方法などが大きく異なっており、空腸・回腸のみを対象とした取扱い規約を作成することは臨床的な意義があると考えられた。

今回定義したリンパ節の位置分類に準拠して外科手術の切除範囲（D2・D3郭清）が定義可能となり、ガイドラインにおいて具体的な手術方法を推奨することが可能となる。本取扱い規約に基づくD3郭清を施行すると、切除範囲は以下のようになる。

1. 空腸および近位回腸の手術においては、中枢方向の郭清については腫瘍より10cm以内の小腸に流入する栄養血管を同定し、それらがSMA本幹から分岐するところで切離する。
2. 回盲弁より10cm以内に腫瘍が存在する場合。

この部の回腸は回腸動脈と回結腸動脈の血行を受けるため、回盲弁を含む回盲部切除が必要である（口側回腸は腫瘍より10cmを確保）。

E. 結論

Treitz靭帯より遠位の原発性空腸・回腸癌の治療については取扱い規約が存在しないために所見の系統的な記載が困難であったため、エビデンスが乏しく、術式・治療法は確立していない。本規約の妥当性については、今後の症例集積と検証が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

橋口陽二郎 (著者 13 名中 1 番目). 原発性小腸癌の外科手術 現状と問題点. 胃と腸 2022: 57:803-809

2. 学会発表

浅古 謙太郎, 端山 軍, **橋口 陽二郎** (著者12名中12番目). 腹腔鏡下回盲部切除を行った腸重積を合併した低異型度虫垂粘液腫瘍の1例. 第59回日本腹部救急医学会総会. 沖縄, 2023. 3. 9.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
（分担研究報告書）

脳腫瘍診療ガイドラインの作成に関わる研究

研究分担者 杉山 一彦

研究要旨

脳腫瘍診療ガイドラインは脳腫瘍の腫瘍型ごとにガイドラインを発刊してきたが、2022年度は新しい分野のガイドラインとして小児脳腫瘍編を発刊した。小児腫瘍、小児に好発する腫瘍として中枢神経原発胚細胞腫瘍、びまん性橋膠腫、視神経視床下部神経膠腫、小児・AYA世代上衣腫、髄芽腫、上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）を取り上げ、2022年5月に発刊した。既に発刊済みの成人脳腫瘍編（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）を併せ、日常臨床で多く遭遇する脳腫瘍をほぼ網羅した診療ガイドラインが完成した。

A. 研究目的

本年度は小児脳腫瘍診療ガイドラインを発刊し、既に反感している成人脳腫瘍ガイドラインと併せ、脳腫瘍診療ガイドラインの完成を目指す。

B. 研究方法

2021年度より随時、NPO法人日本脳腫瘍学会ホームページに公開している小児脳腫瘍編のガイドラインを2022年度にすべて公開し、これらをまとめて脳腫瘍ガイドライン小児脳腫瘍編として発刊する。

（倫理面への配慮）

作成にかかわる委員ならびにシステマティックレビュー委員のCOIについては過去3年分を収集し、脳腫瘍学会COI管理委員会で本ガイドライン作成に関わることについてCOIを審査した。

C. 結果

小児腫瘍、小児に好発する腫瘍として中枢神経原発

胚細胞腫瘍、びまん性橋膠腫、視神経視床下部神経膠腫、小児・AYA世代上衣腫、髄芽腫、上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）を取り上げ、2022年5月に発刊した。作成委員ならびにシステマティックレビュー委員について過去3年分のCOIを収集、審査したが、問題となるようなCOIを認めなかった。

D. 考察

小児脳腫瘍編についてはMinds2014に準拠して作成した。これまでの成人脳腫瘍編はMinds2007に準拠して作成しているため、特に推奨の表記方法が両ガイドラインで異なっているため、現在、成人脳腫瘍編の推奨表記についてMinds2014に準拠したものに変更して、部分改訂を行っている。それと並行して既刊ガイドラインを2-3年後を目指して全面改定する新しいガイドライン作成委員会を立ち上げ、脳腫瘍診療ガイドラインの改定や新規項目の作成をさらに活発化する計画が進行している。

E. 結論

脳腫瘍診療ガイドライン作成作業はいったん完結したが、2-3年後を目指して全面改訂を行う計画が進行しつつある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakamura H, Takami H, Sugiyama K (著者26名分26番目) . The Japan Society for Neuro-Oncology Guideline on the Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Germ Cell Tumors. Neuro Oncol. 2022;24:503-515.

2. 学会発表

1. 杉山一彦. アフタヌーンセミナー3-6 脳神経外科医にとって必要な臨床統計学. 第81回日本脳神経外科学会. 横浜, 2022/9/30.
2. 杉山一彦. 領域任命理事セッション 最新知見アップデート 脳腫瘍ガイドライン 今後の展望. 第40回日本脳腫瘍学会. 鴨川, 2022/12/5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
西田佳弘	8. 骨軟部腫瘍	池田 浩／高平尚伸	PT・OTの整形外科学	文光堂	東京	2022	123-143
西田佳弘	I肩関節 上腕骨近位骨軟部腫瘍に対する切除と人工骨頭置換/リバース型人工肩関節置換術	今井晋二	OS NEXUS 上肢の人工関節手術	メジカルビュー社	東京	2023	15-22
西田佳弘	II腫瘍による切断 下肢の切断術の実際	田仲康仁、富村奈津子	四肢切断術のすべて	メジカルビュー社	東京	2023	147-157
小田義直 (分担執筆)	悪性軟部腫瘍取り扱い規約 第4版	日本頭消え編	病理診断	金原出版株式会社		2023	21-92
本間明宏		日本頭頸部癌学会	頭頸部癌診療ガイドライン2022年版	金原出版株式会社	東京	2022	1-227

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimizu D, Taniue K, Matsui Y, Haeno H, Araki H, Miura F, Fukunaga M, Shiraiishi K, Miyamoto Y, Tsukamoto S, Komine A, Kobayashi Y, Kitagawa A, Yoshikawa Y, Sato K, Saito T, Ito S, Masuda T, Niida A, Suzuki M, Baba H, Ito T, Akimitsu N, Kodera Y , Mimori K.	Pan-cancer methylome analysis for cancer diagnosis and classification of cancer cell of origin	Cancer Gene Therapy	29(5)	428-436	2022
Miwa T, Yamada S, Shibuya K, Hirano K, Takami H, Watanabe T, Hayashi M, Yoshioka I, Kodera Y , Fujii T	Clip-guided local duodenectomy for safe and minimal local resection of nonampullary duodenal neoplasms	BMC Surg	22(1)	328(1-7)	2022
横山幸浩、砂川真輝、栗本景介、江畑智希、 小寺泰弘	後腹膜肉腫診療ガイドラインの要点と今後の展望	臨床外科	77(9)	1108-1112	2022
Kanda M, Terashima M, Kinoshita T, Yabusaki H, Tokunaga M, Kodera Y .	A multi-institutional study to evaluate the feasibility of next-generation sequencing and genomic analysis using formalin-fixed, paraffin-embedded biopsies of gastric cancer	Gastric Cancer	26(1)	108-115	2023

Nakamura M, Okamura Y, Ohshima K, Sugiura T, Ashida R, Ohgi K, Bando E, Fujiya K, Shiomi A, Kagawa H, Imamura T, Nakayama G, Kodera Y , Uesaka K, Ohike N, Norose T, Sasaki K, Sugino T, Ohnami S, Nagashima T, Urakami K, Akiyama Y, Yamaguchi K.	Molecular genetic positioning of small intestine and papilla of Vater carcinomas including clinicopathological classification.	Cancer Medicine		in press	2023
Nakagawa K, Sho M , Fujishiro M, Kakushima N, Horimatsu T, Okada KI, Iguchi M, Uraoka T, Kato M, Yamamoto Y, Aoyama T, Akahori T, Eguchi H, Kanaji S, Kanetaka K, Kuroda S, Nagakawa Y, Nunobe S, Higuchi R, Fujii T, Yamashita H, Yamada S, Narita Y, Honma Y, Muro K, Ushiku T, Ejima Y, Yamaue H, Kodera Y.	Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021	J Gastroenterol.	Dec;57(12)	927-941	2022
Yabuuchi Y, Yoshida M, Kakushima N, Kato M, Iguchi M, Yamamoto Y, Kanetaka K, Uraoka T, Fujishiro M, Sho M	Risk Factors for Non-Ampullary Duodenal Adenocarcinoma: A Systematic Review	Dig Dis.	40(2)	147-155	2022
Nishida Y , Kawai A.	Surgical treatment for extremity rhabdomyosarcoma: longitudinal national questionnaire survey in Japan.	Jpn J Clin Oncol.	52(4)	362-369	2022
Urakawa H, Nagano A, Machida R, Tanaka K, Kataoka T, Sekino Y, Nishida Y , Takahashi M, Kunisada T, Kawano M, Yoshida Y, Takagi T, Sato K, Hiruma T, Hatano H, Tsukushi S, Sakamoto A, Akisue T, Hiraoka K, Ozaki T.	A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone. JC OG1610.	Jpn J Clin Oncol.	52(9)	1021-1028	2022
Kawai A, Araki N, Ae K, Akiyama T, Ozaki T, Kawano H, Kunisada T, Sumi M, Takahashi S, Tanaka K, Tsukushi S, Nakanishi N, Nishida Y , Miyachi M, Yamamoto N, Yoshida A, Yonemoto T, Yoshida M, Iwata S.	Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020 - Secondary publication.	J Orthop Sci.	27(3)	533-550	2022
Yamashita K, Funauchi Y, Hayakawa K, Ae K, Matsumoto S, Ikuta K, Nishida Y , Ueno T, Shimoyama Y, Hiruta N, Machinami R, Kawachi H, Takeuchi K.	S100-negative epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor with possible perineurial differentiation.	Virchows Arch.	480(6)	1269-1275	2022

Kozawa E, Nishida Y , Kawai A, Hayakawa K, Nokitaka S, Kawashima H, Iwata S, Tsuchiya H, Tsukushi S, Takenaka S, Imanishi J, Baba I, Nagano A, Morii T, Shirai T, Shimizu K, Kawano H.	Clinical features and treatment outcomes of dedifferentiated and grade 3 chondrosarcoma: A multi-institutional study.	Cancer Sci.	113(7)	2397-2408	2022
Ito K, Nishida Y , Hamada S, Shimizu K, Sakai T, Ohkawara B, Alman BA, Enomoto A, Ikuta K, Koike H, Zhang J, Ohno K, Imagama S.	Efficacy of auranofin as an inhibitor of desmoid progression.	Sci Rep	12(1)	11918	2022
Takeuchi A, Endo M, Kawai A, Nishida Y , Terauchi R, Matsumine A, Aiba H, Nakamura T, Tandai S, Ozaki T, Hoshi M, Kayano D, Okuda M, Yamamoto N, Hayashi K, Miwa S, Igarashi K, Yoshimura K, Nomura A, 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: The REALIZE study.	Front Oncol	12:900010		2022
Sakai T, Nishida Y , Ito K, Ikuta K, Urakawa H, Koike H, Imagama S.	Clinical results of active surveillance for extra-abdominal desmoid-type fibromatosis.	Cancer Med.	12(5)	5245-5254	2022
Tanaka K, Machida R, Kawai A, Nakayama R, Tsukushi S, Asanuma K, Matsumoto Y, Hiraga H, Hiraoka K, Watanuki M, Yonemoto T, Abe S, Katagiri H, Nishida Y , Nagano A, Suehara Y, Kawashima H, Kawano M, Morii T, Hatano H, Toguchida J, Okuma T, Takeyama M, Takenaka S, Akisue T, Furuta T, Emori M, Hiruma T, Outani H, Yamamoto T, Kataoka T, Fukuda H, Ozaki T, Iwamoto Y.	Perioperative Adriamycin plus ifosfamide vs. gemcitabine plus docetaxel for high-risk soft tissue sarcomas: randomised, phase II/III study JCOG1306.	Br J Cancer	127(8)	1487-1496	2022
Sakai T, Okuno Y, Murakami N, Shimoyama Y, Imagama S, Nishida Y . Front Oncol.	Case report: Novel NIPBL-BEND2 fusion gene identified in osteoblastoma-like phosphaturic mesenchymal tumor of the fibula.	Front Oncol.	12:956472.		2023

Morii T, Anazawa U, Sato C, Iwata S, Nakagawa M, Endo M, Nakamura T, Ikuta K, Nishida Y , Nakayama R, Udaka T, Kawamoto T, Kito M, Sato K, Imanishi J, Akiyama T, Kobayashi H, Nagano A, Outani H, Toki S, Nishisho T, Sasa K, Suehara Y, Kawano H, Ueda T, Morioka H.	Dedifferentiated liposarcoma in the extremity and trunk wall: A multi-institutional study of 132 cases by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG).	Eur J Surg Oncol.	49(2)	353-361	2023
Nakashima Y, Yokoyama Y, Ogawa H, Sakakibara A, Sunagawa M, Nishida Y , Mizuno T, Yamaguchi J, Onoe S, Watanabe N, Kawakatsu S, Igami T, Ebata T.	Which modality is better to diagnose high-grade transformation in retroperitoneal liposarcoma? Comparison of computed tomography, positron emission tomography, and magnetic resonance imaging.	Int J Clin Oncol.	28(3)	482-490	2023
Cortes-Ciriano I, Steele CD, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Eulo V, Bui MM, Chatzipli A, Dickson BC, Borchering DC, Feber A, Galor A, Hart J, Jones KB, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, Miller C, Nishida Y , Proszek PZ, Serrano J, Sundby RT, Szymanski JJ, Ullrich NJ, Viskochil D, Wang X, Snuderl M, Park PJ, Flanagan AM, Hirbe AC, Pillay N, Miller DT.	Genomic patterns of malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) evolution correlate with clinical outcome and are detectable in cell-free DNA.	Cancer Discov.	13(3)	654-671	2023
西田佳弘 、小池 宏、生田国大、酒井智久、伊藤鑑、今釜史郎	【整形外科画像診断・評価の進歩】MRI 骨肉腫の術前化学療法評価における拡散強調画像の有用性	整形外科	73 巻 6 号	601-604	2022
西田佳弘 、酒井智久、生田国大、小池 宏、伊藤鑑、今釜史郎	薬物療法の適応と限界 1・2 デスモイドに対する薬物治療	日本整形外科学会雑誌	96 巻 7 号	488-493	2022
西田佳弘	骨・軟部腫瘍に対する診療戦略の変遷	日本整形外科学会雑誌	96 巻 10 号	852-860	2022
Kawai A	The Shape of Tumor Treatment in this Country.	Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association.	27(3)	511-513	2022

Kawai A , Iwata S, et al.	Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020 - Secondary publication.	Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association.	27(3)	533-550	2022
Kawai A , Narahara H, Kobayashi E, et al.	Safety and effectiveness of eribulin in Japanese patients with soft tissue sarcoma including rare subtypes: a post-marketing observational study.	BMC cancer	22(1)	528	2022
Morii T, Anazawa U, Sato C, Iwata S, et al.	Dedifferentiated liposarcoma in the extremity and trunk wall: A multi-institutional study of 132 cases by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG).	Eur J Surg Oncol.	(22)00631-X	S0748-7983	2022
神波大己	HPV 関連腫瘍としての陰茎癌	Monthly Book ENTOMI	281(3)	49-58	2023
神波大己	日本初の陰茎癌診療ガイドライン 2021 年版について	癌と化学療法	50(1)	55-58	2023
Yamaguchi T, Kamba T , et al.	Summary of clinical practice guidelines for penile cancer 2021 by the Japanese Urological Association	Int J Urol	29(8)	780-792	2022
本間明宏	ここが変わった！頭頸部癌診療ガイドライン改訂のポイントと 2022 年版の特徴	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	94(11)	902-904	2022
Nakagawa K, Sho M, Fujishiro M, Kakushima N, Horimatsu T, Okada KI, Iguchi M, Uraoka T, Kato M, Yamamoto Y, Aoyama T, Akahori T, Eguchi H, Kanaji S, Kanetaka K, Kuroda S, Nagakawa Y, Nunobe S, Higuchi R, Fujii T, Yamashita H, Yamada S, Narita Y, Honma Y, Muro K , Ushiku T, Ejima Y, Yamaue H, Kodera Y	Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021	J Gastroenterol	57(12)	927-941	2022
Yuichi Ando , et al.(他に著者 9 名)	A rapid and durable response to larotrectinib in a patient with NTRK fusion-positive secretory carcinoma originating from the external auditory canal.	Int Cancer Conf J.	11(4)	242-246	2022
Takahiro Yamaguchi, Yuichi Ando , Tomomi Kamba, et al.(他に著者 24 名)	Summary of the Clinical Practice Guidelines for Penile Cancer 2021 by the Japanese Urological Association.	Int. J. Urol	29(8)	780-792	2022
近藤千晶、河田健司、 安藤雄一	本邦におけるがん遺伝子パネル検査の実施体制と課題。	胆と膵	43 巻 6 号	517-522	2022

Teranishi R, Takahashi T, Nishida T, Hirota S , Kurokawa Y, Saito T, Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka K, Makino T, Motoori M, Omori T, Nakajima K, Eguchi H, Doki Y.	Efficacy and safety of Regorafenib in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors.	Int J Clin Oncol.	27	1164-1172	2022
Nishida T, Sato S, Ozaka M, Nakahara Y, Komatsu Y, Kondo M, Cho H, Hirota S , Kagimura T, Kurokawa Y, Kitagawa Y; STAR ReGISTry Investigators.	Long-term adjuvant therapy for high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world.	Gastric Cancer.	25	956-965	2022
Fukada A, Takahashi T, Kurokawa Y, Asaoka T, Teranishi R, Saito T, Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka K, Makino T, Nakajima K, Umeda D, Morii E, Hirota S , Eguchi H, Doki Y.	Laparoscopic resection for recurrent gastrointestinal stromal tumors and paraganglioma in a patient with Carney-Stratakis syndrome: A case report.	Asian J Endosc Surg.	16	90-94	2023
Kanda T, Naito T, Wakai A, Iwafuchi Y, Hirota S , Ajioka Y.	Late recurrence of low-risk gastrointestinal stromal tumor of jejunum diagnosed 30 years after tumor resection: A case report and literature review.	Oncol Lett.	25	50	2023
Sasaki K, Kanda T, Matsu moto Y, Ishikawa T, Hirota S , Saijo Y.	Sunitinib therapy for imatinib-resistant and/or intolerant gastrointestinal stromal tumors: comparison of safety and efficacy between standard and reduced dosage regimens.	Jpn J Clin Oncol.	53	297-303	2023
Teranishi R, Takahashi T, Obata Y, Nishida T, Ohkubo S, Kazuno H, Saito Y, Serada S, Fujimoto M, Kurokawa Y, Saito T, Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka K, Makino T, Nakajima K, Hirota S, Naka T, Eguchi H, Doki Y.	Combination of pimitespid (TAS-116) with sunitinib is an effective therapy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors.	Int J Cancer.	152	2580-2593	2023
Sano D, Kihara T, Yuan J, Kimura N, Ohkouchi M, Hashikura Y, Ohkubo S, Hirota S .	Characterization of cell line with dedifferentiated GIST-like features established from cecal GIST of familial GIST model mice.	Pathol Int.			2023, in press
Teranishi R, Takahashi T, Nishida T, Kurokawa Y, Nakajima K, Koh M, Nishigaki T, Saito T, Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka K, Makino T, Motoori M, Omori T, Hirota S , Hayashi Y, Takehara T, Eguchi H, Doki Y.	Plasma trough concentration of imatinib and its effect on therapeutic efficacy and adverse events in Japanese patients with GIST.	Int J Clin Oncol.	28	680-687	2023

Nishikawa K, Hironaka S, Inagaki T, Komori A, Otsu S, Mitsugi K, Makiyama A, Watanabe K, Tamura S, Okumura Y, Kusaba H, Esaki T, Baba E , Shirao K	A multicentre retrospective study comparing site-specific treatment with empiric treatment for unfavourable subset of cancer of unknown primary site.	Jpn J Clin Oncol	52	1416-1622	2022
近藤千紘、 西山博之 ほか	【がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022版のポイント】がんサバイバーにおける慢性腎臓病のマネジメント	癌と化学療法	49 巻	1200-1204	2022
石塚修、 西山博之 ほか	ガイドライン・取扱い規約作成における関連学会との連携	日本泌尿器化学雑誌	113 巻	S62-S64	2022
井上高光、 西山博之	【Onconephrology】泌尿器科医から見たonconephrology	日本腎臓学会誌	64 巻	433-439	2022
橋口陽二郎 , 松田圭二, 野澤慶次郎, 端山軍, 島田竜, 金子建介, 福島慶久, 大野航平, 浅古謙太郎, 岡田有加, 宮田敏弥, 岡志郎, 田中 信治	【原発性小腸癌-見えてきたその全貌】原発性小腸癌の外科手術 現状と問題点	胃と腸 (0536-2180)	57 (6)	803-809	2022
Shun Ishiyama, Takeshi Yamada, Masato Nakamura, Masanobu Enomoto, Kiichi Sugimoto, Hajime Yokomizo, Chihiro Kosugi, Ryo Ohta, Kei Ishimaru, Hiromichi Sonoda, Keiichiro Ishibashi, Hidekazu Kuramochi, Yoichiro Yoshida, Daisuke Ichikawa, Keiji Hirata, Hiroshi Yoshida, Yojiro Hashiguchi , Hideyuki Ishida, Keiji Koda, Kenji Katsumata, Kazuhiro Sakamoto	Efficacy and safety of regorafenib dose-escalation therapy for Japanese patients with refractory metastatic colorectal cancer (RECC study)	International Journal of Clinical Oncology	27(8)	1300-1308	2022
松田圭二, 橋口陽二郎 , 宮田敏弥, 浅古謙太郎, 福島慶久, 金子建介, 島田竜, 端山軍, 野澤慶次郎	【術前画像の読み解きガイド-的確な術式選択と解剖把握のために】小腸・大腸 良性疾患 潰瘍性大腸炎 術式選択のポイント 解剖把握と術中所見	臨床外科	77 (11)	125-129	2022
Katsunori Sakamoto, Goro Honda, Toru Beppu, Kenjiro Kotake, Masakazu Yamamoto, Keiichi Takahashi, Itaru	Comprehensive data of 4,502 patients newly diagnosed with colorectal liver metastasis between 2015 and 2017, and prognostic data of 2,427 patients newly diagnosed with colorectal liver metastasis in 2013 and 2014: Third report of a nationwide survey in Japan.	Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences.			2022

<p>Toru Beppu, Kensuke Yamamura, Katsunori Sakamoto2, Goro Honda, Shin Kobayashi, Itaru Endo, Kiyoshi Hasegawa, Kenjiro Kotake, Michio Itabashi, Yojiro Hashiguchi, Yoshihito Kotera, Tatsuro Yamaguchi, Soichiro Natsume, Ken Tabuchi, Hirotoshi Kobayashi, Kensei Yamaguchi, Satoshi Morita, Ken Kikuchi, Masaru Miyazaki, Kenichi Sugihara, Masakazu Yamamoto, Keiichi Takahashi</p>	<p>Validation study of the <sc>JSHBPS</sc> nomogram for patients with colorectal liver metastases who underwent hepatic resection in the recent era - a nationwide survey in Japan</p>	<p>Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences</p>			<p>2022</p>
--	--	---	--	--	-------------

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏名 木村 宏

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年4月7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 丹羽 康正

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
- 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

氏 名 中釜 斉

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 骨軟部腫瘍科・リハビリテーション科・科長(氏名・フリガナ) 川井章・カワイアキラ

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	国立がん研究センター	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 石橋 達朗

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う

希少がん領域の人材育成に資する研究

- 研究者名 (所属部署・職名) 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

令和5年5月8日

厚生労働大臣 殿

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

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う

希少がん領域の人材育成に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院 ・ 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永田 恭介

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学医療系腎泌尿器外科学・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 小川 久雄

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

2023年 4月 4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

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

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と

次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年 3月 30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

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

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と

次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

令和5年3月10日

厚生労働大臣 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金 清博

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 兵庫医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 鈴木敬一郎

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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5年2月1日

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4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 中釜 斉

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 国立がん研究センター東病院 副院長(研究担当)、医薬品開発推進部門長、消化管内科医長(氏名・フリガナ) 吉野 孝之・ヨシノ タカユキ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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:)

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 石橋 達朗

次の職員の令和4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 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う
希少がん領域の人材育成に資する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 馬場 英司・ババ エイシ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。