

Field 4-1-3

免疫チェックポイント阻害剤による肝機能障害に対するステロイド+MMF併用療法とステロイド単独療法のランダム化比較試験

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科/先端医療科
研究開発代表者名 (ふりがな) : 吉田 達哉 (よしだ たつや)

[COIの開示]
本課題に関連する開示すべきCOI関係にある企業等: アストラゼネカ株式会社、小野薬品工業株式会社、中外製薬株式会社、MSD株式会社、プリストル、マイアースクイブ

概要

- 近年、様々ながん種において免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の使用頻度が増加している。それに伴い、免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE)も増加しており、早期診断・適切な治療法の確立が求められている。
- irAEの一つである肝機能障害は、まずはステロイド治療が推奨され、症状が数日経過しても改善しない場合に追加の免疫抑制剤 (ミコフェノール酸モフェチル: MMF) が推奨される。一方で、MMFの開始タイミングに対する統一した見解はない。
- これまでirAEに対する免疫抑制剤の有用性を検証した前向き臨床試験は皆無である。さらにICIによる有害事象であるため、企業主導の治療を積極的に実施することは極めて困難である。また日本国内ではirAEに対して薬事承認を得た支持療法薬が存在しない。
- 本研究は、ICI投与後にirAEの一つである肝機能障害を発症した固形がん患者を対象にして、ステロイド+MMF併用療法がステロイド単剤療法よりも肝機能障害の改善効果を有すると共に、ステロイド総投与量を減らすことを検証するランダム化比較試験(予定登録数:50例、参加施設:8施設)である。



連絡先:
吉田達哉
tatyoshi@ncc.go.jp

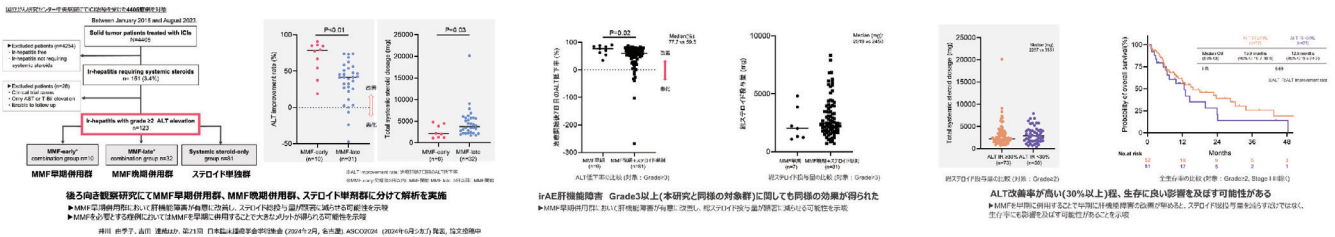
井川由季子
yushimod@ncc.go.jp

キーワード

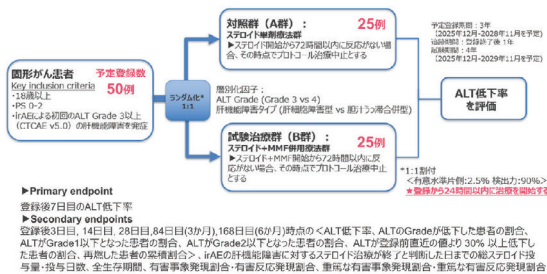
免疫チェックポイント阻害剤・免疫関連有害事象・肝機能障害・ミコフェノール酸モフェチル

研究内容と成果

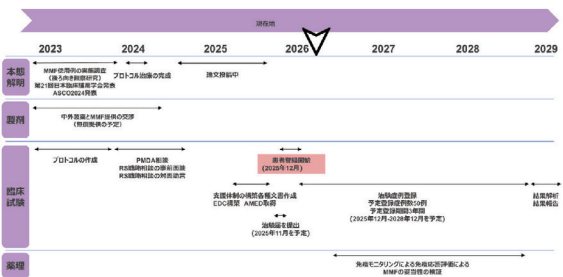
研究背景: irAE肝障害に対するMMFの有効性の検討



試験デザイン (ECLAT試験)



研究ロードマップ



今後の取り組みでみたいこと

- irAEに対する支持療法の標準化は非常に困難であったが、本研究において免疫抑制剤の使用法、減量時期および投与期間の妥当性を検証する。⇒irAEによる肝機能障害に対する治療の標準化を目指す。
- 本研究と並行して、免疫モニタリングを行い、MMF投与の妥当性、適切な投与方法、減量時期および投与期間などをさらに最適化することを目指す。

研究の意義 (解決したい課題)

- 本研究の結果により、標準治療の確立とともに、irAEによる肝機能障害に対するMMFの適応拡大申請を目指す。
- 肝機能障害だけではなく同様な問題を抱えている大腸炎など他のirAEに対する支持療法の開発の基盤となる可能性がある。

Field4-2-1

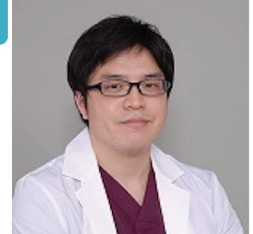
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

小児・AYA世代の限局性高悪性度骨肉腫に対して治癒率維持と晩期心合併症の低減を両立させる新たな初発治療の開発

研究代表者：国立がん研究センター中央病院 荒川歩（あらかわ あゆむ） 発表者：宮崎文平（みやざき ぶんぺい）

概要

- 限局性骨肉腫に対する化学療法は心筋障害の高リスクである
- ドキソルビシン(DXR)をピラルビシン(THP-ADR)に置き換えた治療の第II相試験を行い、同程度の有効性を評価する試験を行う
- 遺伝子解析やリキッドバイオプシーのための検体収集も行う



国立がん研究センター中央病院
小児腫瘍科
宮崎文平
bmiyazak@ncc.go.jp
趣味：妻のオタ活に付き合う

キーワード

骨肉腫、小児AYAがん、晩期合併症

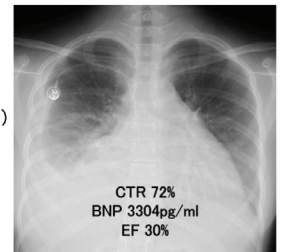
研究内容と成果

背景

骨肉腫への標準治療は化学療法(MAP療法)と手術¹⁾



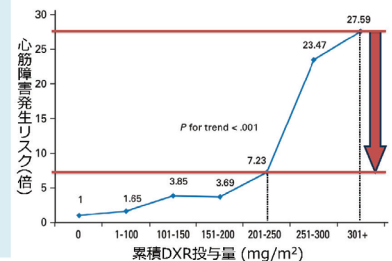
- 限局性骨肉腫の3年無病生存率 約70%²⁾
- ドキソルビシン(DXR)を420mg/m²使用
→心筋障害の高リスク (健常者の27倍)³⁾
→治療関連死のリスク
サバイバーシップの低下



- ピラルビシン(THP-ADR)
- 日本で創薬されたアントラサイクリン系抗がん剤
- 心毒性が軽減されている⁴⁾



- MAP療法のDXRをTHP-ADRに置換した場合、心毒性に関する投与量を0.5倍にできる
→心筋障害発生リスクを7倍まで下げられる
- 骨肉腫に対する小規模な後方視的研究や他がん種への試験の結果から、「THP-ADRはDXRに比べて非劣性」が示唆されている^{5) 6)}



研究内容と進捗

MAP療法のDXR(A)をTHP-ADR(T)に置き換えたMTP療法の第II相試験 (SAVE HEART試験)

先行研究をhistorical controlとし、MTP療法が同程度の有効性を示すか評価する

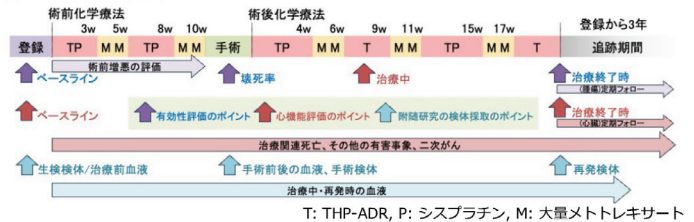
- MTP療法がMAP療法と同程度の有効性であることを示す

主要評価項目	期待生存率	閾値生存率	検出力	有意水準片側	必要症例数
3年無病生存率	70%	55%	70%	10%	55例/3年

- MTP療法が心毒性を軽減し長期のQOLを改善
- 新たな治療選択肢の1つとしてガイドラインへ反映

- 遺伝子解析、リキッドバイオプシーのための検体収集

- 病態解明や新規治療開発につながる新たな知見を得る



- 全ゲノム解析やPDXマウスモデル作成による骨肉腫の病態解明と新規治療開発
- ctDNAの解析と予後予測性の検討
- 心毒性に関わる薬剤代謝遺伝子多型の解析
- 治療による正常細胞への変異の蓄積の解析



今後の取り組みでみたいこと

- SAVE HEART試験の完遂
- 附随研究による骨肉腫の病態解明と新規治療の開発
- 試験結果の二次利用による骨肉腫への治療の最適化
- 骨肉腫以外の小児がんの晩期合併症の軽減

研究の意義 (解決したい課題)

- 骨肉腫のサバイバーシップの改善
- 希少がんである骨肉腫の病態解明と新規治療開発



1) 尾崎修平ら. 骨肉腫. 日本小児血液・がん学会編. 小児血液・腫瘍学 改訂第2版. 診断と治療社
文獻 2) Hiraga H, et al. J Clin Oncol 2025; 43(16): 1886-1897
3) Blanco JG, et al. J Clin Oncol 2012; 30(13): 1415-1421

4) 前田尚子ら. 心臓. 小児がん治療後の長期フォローアップガイド. クリニコ出版
5) Zheng S, et al. Am J Cancer Res 2015; 5: 411-422
6) Mori M, et al. Int J Hematol 2005; 81(3): 246-254

Field4-2-1：革新的がん医療実用化研究事業
小児がん・AYA世代のがんの標準的治療法確立のための臨床試験
初発中枢神経原発胚細胞腫瘍に対する分子分類に応じた化学療法併用放射線治療の低侵襲化に関する研究開発
代表機関：京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学
研究開発代表者名：荒川 芳輝（あらかわ よしき）

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません



E-mail: arakawa@kuhp.kyoto-u.ac.jp

連絡先、ホームページは下記のQRコードをご利用ください。



概要

中枢神経原発胚細胞腫瘍(central nervous system germ cell tumors, 以下CNSGCT)を、ジャーミノーマ群、悪性胚細胞腫瘍群、前向き観察群に分類し、次の1~4を目的とするJapan Children's Cancer Group (JCCG)の臨床試験CNSGCT2021を実施する開発研究です。

- 1)組織診断と補助的な腫瘍マーカーによる新リスク分類の妥当性を検証します。
- 2)ジャーミノーマ群を対象に、標準治療の化学放射線療法23.4 Gy/13回に対して、化学放射線療法18 Gy/10回を用いる試験治療の非劣性を検証します。
- 3)悪性胚細胞腫瘍群を対象に、全脳全脊髄照射 (craniospinal irradiation, CSI) 23.4 Gy/13回併用化学放射線療法の標準治療に対して、methotrexate 髄注併用化学放射線療法に一次治療後摘出困難な悪性腫瘍残存例に対する高用量化学療法 (high-dose chemotherapy; HDC) を用いる試験治療の優越性を検証します。
- 4)成熟奇形腫、未熟奇形腫とその混合腫瘍、播種のある悪性胚細胞腫瘍、脊髄胚細胞腫瘍患者を対象(前向き観察群)に、病状に応じた治療とその治療経過を追跡し、病態を解明します。

キーワード

中枢神経原発初発胚細胞腫瘍、ジャーミノーマ、悪性胚細胞腫瘍、腫瘍マーカー、バイオマーカー、小児脳腫瘍長期フォローアップ

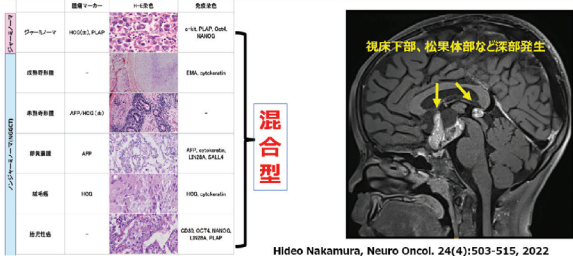
研究期間

研究開発：令和4年度～令和9年度(6年間)
 応用研究：令和7年度～令和9年度(3年間)

研究内容

中枢神経原発胚細胞腫瘍の特徴

- 5つの組織型とその混合型があり、複雑な腫瘍組織型である。
- 脳深部に発生し、外科的摘出が容易でない。
- 腫瘍マーカーAFPとHCGを診断に用いている。

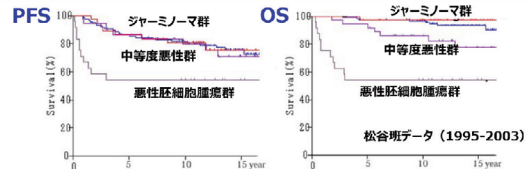


混合型

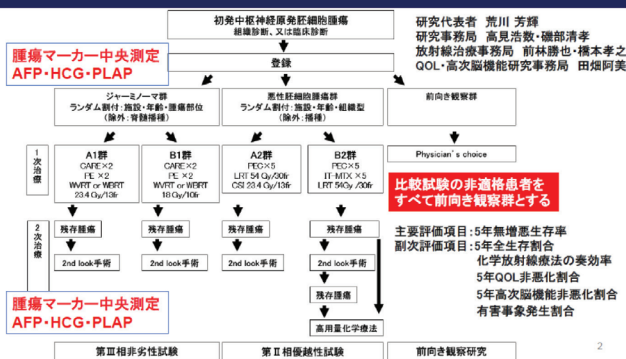
Hideo Nakamura, Neuro Oncol. 24(4):503-515, 2022

中枢神経原発胚細胞腫瘍の課題

- ・腫瘍マーカー
測定法統一、組織診断と腫瘍マーカーによる分類と治療の妥当性の検証が課題。
- ・ジャーミノーマ群
10年OSは約90%と良好だが、晩期の放射線治療関連有害事象が課題。
- ・悪性胚細胞腫瘍群
5年OSは60%以下で、生存期間と晩期の放射線治療関連有害事象が課題。
- ・その他の胚細胞腫瘍群
希少な分類の腫瘍性、予後が不明であることが課題。



研究計画シエマ



JCCG CNSGCT2021の現状と附随研究

- ・令和8年1月25日現在、登録可能施設数92施設、令和4年10月に第1例目が登録され、63施設より、ジャーミノーマ群116例(50%)、悪性胚細胞腫瘍群31例(60%)、前向き観察群105例、計252例が登録されている。
- ・前向き観察群は、ジャーミノーマ群および悪性胚細胞腫瘍群の登録が終了するまで登録を継続する。
- ・本試験は症例登録から症例情報までEDCが導入されている。
- ・腫瘍マーカー中央測定として、PLAP(髄液)、AFP(髄液・血液)、HCG(髄液・血液・尿)を測定するとともに、中央測定の残余検体および新規採取検体による附随研究を実施する。
- ・副次評価として、QOL非悪化割合、高次脳機能非悪化割合を評価するとともに、10年、20年後の予後や有害事象を調査研究する小児脳腫瘍長期フォローアップ研究と連携している。

今後の取り組んでみたいこと

附随研究として、以下の研究を予定しています。これらの附随研究の成果は、小児および思春期・若年成人世代に適した医療の実現に大きく貢献できます。

- 1) 小児脳腫瘍長期フォローアップ研究との連携
- 2) バイオマーカー探索研究
- 3) 腫瘍マーカー研究
- 4) 画像解析研究

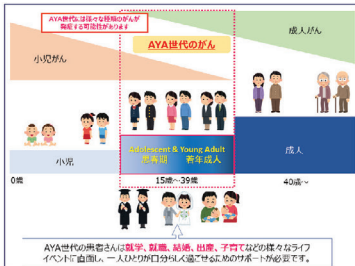
教えてください！

- ・髄液中placental alkaline phosphatase (PLAP)が腫瘍マーカーとして有用な可能性が示唆されていますが、未だ十分なマーカーがありません。
- ・新たなバイオマーカー、腫瘍マーカーの探索が必要ですので、良い方法があればご指導ください。

Field4-2-2 小児がん・AYA世代のがんを対象とした支持療法・緩和ケアの開発に関する前向き臨床研究 ウェブを利用したAYA世代がん患者支援の多施設前向き研究 国立がん研究センター中央病院 石木 寛人 (いしき ひろと)

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

概要



求められる多様な支援

身体症状緩和	子ども支援	ピアアランスケア
精神症状緩和	きょうだい支援	就労支援
妊孕性温存	親支援	就学支援
長期フォローアップ	情報提供	経済毒性の支援
移行ケア	ピアサポート	臨床試験の機謙し

現場の課題

- ・希少がんが多く、症例数が少ない
- ・多様な支援が必要だが、リソースが足りない
- ・支援の経験値を蓄積・共有しづらく、体系的に支援できない

- 【本研究の目的】**
- 1) 国内のAYA世代支援コンサルテーションシステムの確立
 - 2) 国際的QOL尺度開発
 - 3) AYA世代の多職種支援を通じた患者QOLの改善

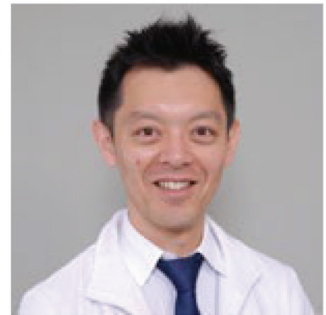
- 【本研究の成果物】**
- 1) AYA世代支援のスクリーニング体制とオンラインコンサルテーション体制
 - 2) どこでも受けられるピアサポートシステム
 - 3) AYA世代がん患者の国際的QOL尺度

- 【今後の展望】**
- 1) スクリーニングと支援介入の有効性が明らかになる
 - 2) 国内の支援体制の基盤が整備される
 - 3) AYA世代がん患者のQOLに関して国際的な比較が可能になる

【出口戦略】
AYA世代がん患者の苦痛評価を要件とするAYA支援チーム関連の診療報酬創設



15-39歳のAYA世代は個々のライフステージごとに異なる身体的、心理社会的問題(就学、就労、結婚、出産等)が生じ、個性が高い対策が必要である。第4期がん対策推進基本計画において、小児・AYA世代患者の「がん医療提供体制」「ライフステージに応じた療養環境への支援」の整備が施策として明記されているが、支援体制や受診患者数には地域差や施設間差があり、支援体制の均てん化は容易ではない。また、患者志向型治療開発が推進される背景を踏まえ、心理社会的支援の効果の測定だけでなく、治療開発の面からも、AYA世代の多様な課題を評価可能な健康関連QOL尺度のニーズが高まっている。本研究課題は前研究班で開発した在宅療養環境支援のためのモニタリングツールを利用する多職種複合的介入研究、メタバース空間を利用したピアサポートシステムの開発、国際的QOL尺度開発の3の研究開発項目に取り組む。この研究課題を通じ、国内のAYA世代がん患者の支援体制を施設内および施設間で整備し、受療機関を問わず、AYA世代がん患者に必要な支援が届くように実装することが期待される。出口戦略はAYA世代サポートチームに関連する診療報酬の創設である。

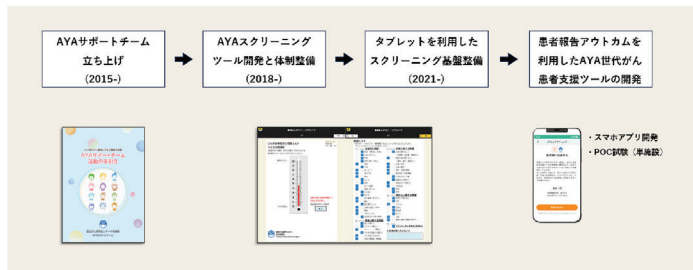


連絡先: hishiki@ncc.go.jp
国立がん研究センター中央病院
AYAサポートチーム
趣味: マラソン(目標サブスリー)
特技: カラス作り

研究期間

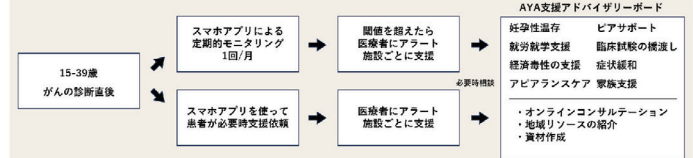
令和7~令和9年度

研究内容



研究開発項目1	研究開発項目2	研究開発項目3
スマートホンアプリを用いたAYA世代がん患者の苦痛モニタリングの有効性を調べるランダム化比較試験	メタバース空間を利用したピアサポートシステムの開発	AYA世代を対象とした国際的QOL尺度開発
目的: がんの診断直後のAYA世代患者の心理社会的支援ニーズの定期スクリーニングの有効性を調べる D: 多施設ランダム化比較試験 P: 初回治療開始前のAYA世代がん患者 I: スマートホンアプリによる苦痛のスクリーニングとオンラインコンサルテーション C: 患者が必要時に支援を受ける O: つらさの疼痛計スコア	目的: メタバース空間を利用したAYA世代がん患者のピアサポートの有効性の検討 D: 多施設前向き観察研究 P: AYA世代がん患者 E: メタバース空間を利用したピアサポート C: 前後比較 O: HADS-A、つらさの疼痛計スコア	目的: AYA世代を対象としたQOL尺度の妥当性を検証する D: 国際共同前向き観察研究 P: 14-39歳のAYA世代がん患者 E: AYA世代を対象としたQOL尺度の回答とインタビュー調査 O: 尺度妥当性、信頼性

CQ: 苦痛の定期的な遠隔モニタリングは、AYA世代がん患者の苦痛を軽減するか?
P: がんの診断直後 15-39歳の患者 I: スマートホンアプリによる苦痛のモニタリング C: 患者が必要時に相談
O: 【患者アウトカム】苦痛の疼痛計スコア、HADS-A、QOL、患者の満足度、悩みが解決した割合、相談できた割合
【医療者アウトカム】医療者の自己効力感、医療者の満足度、悩みが解決した割合、相談できた割合
【医療資源アウトカム】利用した支援、介入割合



【研究開発項目1】スマートホンアプリを用いたAYA世代がん患者の苦痛モニタリングの有効性を調べるランダム化比較試験
がんを診断された直後のAYA世代がん患者を対象とし、開発したスマートホンアプリによる定期苦痛モニタリングを行う。トリガーとなる閾値を超えたら施設ごとに可能な支援を行い、施設提供が困難な支援に関しては、多職種専門家からなるAYA支援アドバイザリーボードによるオンラインコンサルテーションを行う。患者アウトカム、医療者アウトカム、医療資源アウトカムによる多面的な評価を行い、主要評価項目は患者の苦痛疼痛計スコアである。

メタバース空間での患者交流

【研究開発項目2】メタバース空間を利用したピアサポートシステムの開発
メタバース空間を利用した患者ピアサポートを行い、AYA世代がん患者のつらさの前後比較を行う前向き観察研究である。メタバースを利用することにより、地域や施設のみならず、外見やADLに関係なくピアサポートを受けることができる。

【研究開発項目3】AYA世代を対象とした国際的QOL尺度開発
AYA世代に特化した国際的QOL尺度開発である。4相ある開発のうち第3相まで開発が済んでおり、この研究課題では、開発された尺度の妥当性を検証する国際共同研究に参画する。

Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
文庫レビュー 契約調整	デルファイ	パイロットテスト	妥当性検証

今後の取り組みでみたいこと

AYA世代を対象とした多診療科・多職種のマルチステークホルダーによる複合的介入研究(研究開発項目1)がR8年度より開始の予定で準備を進めています。

教えてください!

オールジャパンのチームビルディングの最中で
・AYA世代支援に興味がある方(多職種歓迎)を求めています
・様々な研究方法論の専門家のご支援を求めています
・複合的介入研究およびプロセス評価
・患者報告アウトカム/ePRO
・eConsent

領域4-2-1 小児がん・AYA 世代のがんの標準的治療法確立のための臨床試験 小児から成人をシームレスに対象としたB前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する前方視 的臨床試験による標準治療の開発研究

本課題に関連し、開示すべきCOI
関係にある企業等はありません。

代表機関 日本小児がん研究グループ (Japan Children's Cancer Group: JCCG)
研究開発代表者名 (ふりがな) : 康勝好 (こうかつよし)

概要

本研究開発では、ALLの中で最多の病型であるB前駆細胞性ALLを対象とし「中央診断による分子遺伝学的異常の正確な検出」と「MRD評価による治療反応性の評価と層別化への応用」を実装し、日本小児がん研究グループ (JCCG) と日本成人白血病治療共同研究グループ (JALSG) とで共同して、前方視的な多施設共同臨床試験「ALL-B19」を実行する。全年齢に小児型レジメンを適用し、年齢別投与量基準を設けることで有効性を保ちつつ、安全性の担保を図る。低リスク群に対する治療軽減、高リスク群に対する免疫療法薬 blinatumomab の有用性をランダム化比較試験で検証する。さらに世界でも類を見ない維持療法期間の最適化をランダム化比較試験で実現するユニークな試験である。症例集積は順調である。

キーワード

B前駆細胞性急性リンパ性白血病 (BCP-ALL)、小児-成人、blinatumomab、維持療法

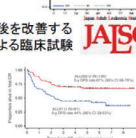
研究内容と成果

研究の基本構想: 背景

- 急性リンパ性白血病 (ALL)
 - 本邦での発症数: 700-900人/年、その8割がB前駆細胞性 (BCP) ALL
- 小児ALL
 - 長期生存率の向上: EFS 75-85%
 - 多剤併用化学療法による最適化
 - 国内でもJCCG (日本小児がん研究グループ) による臨床試験「ALL-B12」
 - 登録期間2012年11月～2017年11月
 - 1800例の登録 (カバー率>90%)
- AYA世代・成人ALL
 - 小児ALL型の強力な化学療法が予後を改善する
 - JALSG (日本成人白血病研究グループ) による臨床試験「ALL 202U」
 - 登録期間2002年～2011年
 - 小児型化学療法: 15-24歳を登録
 - EFS 44%→67%へ



Kato M et al. JCO 2024



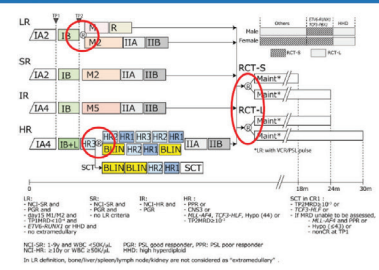
研究の基本構想: 必要性と目的

- 小児ALL
AYA-ALL
成人ALL
- 共通の治療手段
 - 小児ALLに対する臨床試験から開発された強力な多剤併用化学療法
 - 分子遺伝学的異常と治療反応性による層別化
 - 多施設共同臨床試験の積み重ね
 - 共通の課題
 - 長期生存率のさらなる向上と、合併症の軽減
 - さらに詳細な分子遺伝学性質に基づく個別化医療 (precision medicine)
 - 精密な治療反応性 (MRD) 評価に基づく層別化治療
- ALL**
- 小児～AYA世代～成人のB前駆細胞性ALLをシームレスに含んだ臨床試験「ALL-B19」
 - 中央診断による分子遺伝学的検査とMRD評価に基づく層別化
 - 前方視的試験による治療資格と強度のさらなる最適化

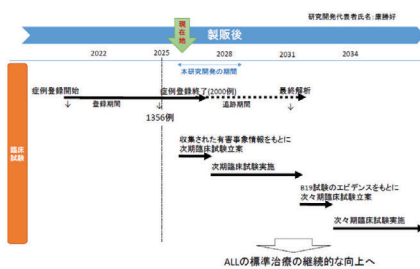
「ALL-B19」研究期間と研究計画

- 研究期間
 - 5年間の登録期間 (2021～2026年)
 - 1-64歳に発症したB前駆細胞性ALL2000例の登録を見込む
 - 研究デザイン
 - 前方視的Ⅲ相臨床試験
 - 小児型化学療法を全年齢に導入: 25歳以上は年齢に応じた減量基準を設定
 - 分子遺伝学的診断とMRD測定に基づく層別化
 - ランダム化によるエビデンスの創出
 - 低リスク群に対する治療軽減
 - 維持療法期間の最適化
 - 高リスク群に対するブリナツモマブ導入
- 生活の質を保った状態で治療率の向上
 - 新たな治療エビデンスの創出
 - 病態研究に向けた基盤の確保

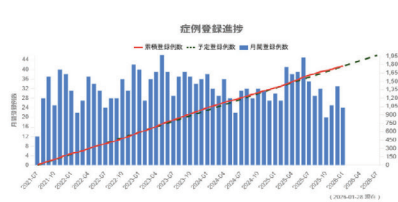
治療骨格



マイルストーンとロードマップ



B19試験: 目標症例数2000



2026年1月28日現在1774例、うちJALSG登録数 190例

今後の取り組みでみたいこと

- 本試験を踏まえた、次期臨床試験の立案
- 引き続き小児-成人のシームレスな試験
 - パネル検査の導入によるゲノムに基づく層別化
 - blinatumomab 等の免疫療法の全面導入

研究の意義 (解決したい課題)

- 小児型レジメンの年齢層別最適化
- 低リスク群に対する治療軽減
- 高リスク群におけるblinatumomabの有用性の検証
- 維持療法期間の最適化



発表者のメールアドレス:
ko.katsuyoshi@saitama-pho.jp

JCCG HP:
<https://jccg.jp/>

座右の銘: 情熱とサイエンスの
力で子供たちの未来を拓く
趣味: 読書、ワイン

Field4 小児・AYA 世代ホジキンリンパ腫におけるブレンツキシマブ・ベドチン先行投与反応性による治療層別化とアントラサイクリン系薬剤減量および放射線照射全廃を目指した治療の確立

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

代表機関 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 小児・思春期腫瘍科
 研究開発代表者名 (ふりがな) : 古賀 友紀 (こが ゆうき)

概要

小児・AYA 世代ホジキンリンパ腫において、ブレンツキシマブ・ベドチン(BV)先行投与後のPET 反応性に基づく治療層別化を行い、
1)アントラサイクリン系薬剤の累積投与量削減、2)放射線照射の全廃を実現することを目的とした、多施設共同・単群前向き臨床試験である。主要評価項目は試験治療終了時の完全寛解割合、副次評価項目として無イベント生存率、全生存率、安全性、晩期合併症を評価する。

キーワード

小児・AYA 世代ホジキンリンパ腫、治療層別化、晩期合併症軽減

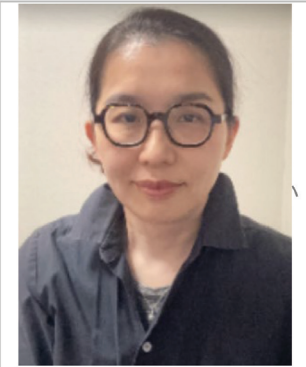
研究内容と成果

本研究(JPLSG-HL-20)は、初発全リスクの小児・AYA 世代ホジキンリンパ腫を対象に、BV単独先行投与後の FDG-PET による初期治療反応性を用いて治療層別化を行い、治癒率を維持しつつ、化学療法の減量および放射線照射全廃を目指す多施設共同前向き臨床試験である。BV 先行投与により高い初期奏効を得た症例では、アントラサイクリン系薬剤の累積投与量を大幅に減量し、全リスク群において放射線治療を行わない治療戦略を採用している。

日本における小児 HL は年間発症数が少ない希少疾患であり、欧米とは異なる疫学的・生物学的背景を有する可能性が示唆されている。これまで HL-14 試験により FDG-PET を用いた反応適応型治療の有用性が示されてきたが、放射線照射の全廃には至っていなかった。本研究は、BV を治療初期に導入することで、より早期に治療反応性を評価し、治療軽減を可能とする世界初の試みであり、将来的な国際共同試験や診療ガイドライン改訂への波及効果が期待される。

治療効果および予後予測因子の同定を目的として、付随研究を並行して実施している。初発時および治療経過中の検体を用い、血清サイトカイン解析、末梢血免疫表現型解析、EBV 関連解析、免疫遺伝子パネル検査を行うとともに、腫瘍組織を用いたシングルセル解析やリキッドバイオプシー解析を通じて、腫瘍微小環境や免疫応答の特徴を多角的に評価する。これらの探索的解析により、BV 先行投与に対する治療反応性や再発リスク、晩期合併症との関連を明らかにし、将来的な個別化治療および次世代治療開発につながる基盤的知見の創出を目指す。

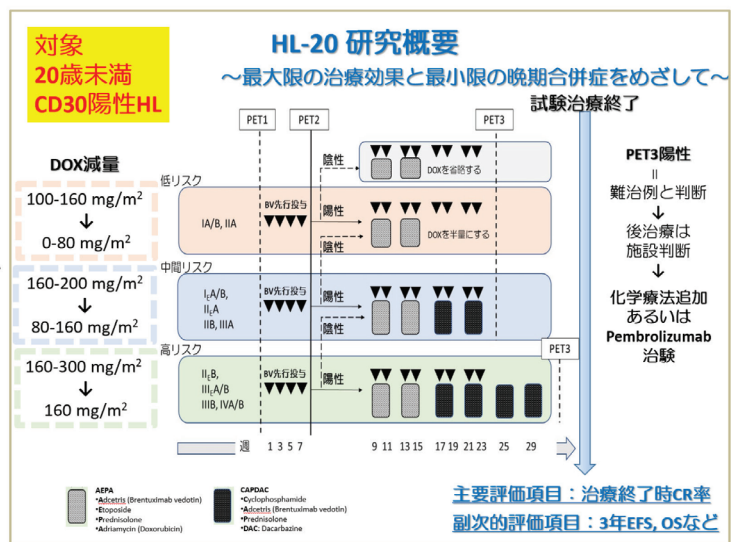
本試験は jRCT(jRCTs041250148)に登録後(2025年12月)、1例の症例登録あり。現在、140施設が参加表明、うち94施設がCOI提出済み、61施設において管理者許可書提出済み・登録可能となっている。



yuhkikoga@gmail.com

座右の銘
「丁寧に生きる」、です。

自分の歩みも、
この研究も、
丁寧に重ねていく——
そのような思いです。



今後の取り組みでみたいこと

本研究では、小児ホジキンリンパ腫の高い治癒率を前提に、治療後のサバイバーシップと家族を含めた支援体制の構築も視野に入れている。長期フォローアップ、QOL や妊孕性、就学・就労といった課題に多職種で取り組むとともに、家族会との連携や市民公開講座を通じて、患者・家族と医療者が共に学び、つながる場を広げていきたい。臨床医、コメディカル、研究者が垣根を越えて協働し、小児ホジキンリンパ腫サバイバーが安心して社会へ歩み出せる医療と研究を、共に育てる仲間を募集している。

研究の意義 (解決したい課題)

小児ホジキンリンパ腫は高い治癒率が得られる一方で、アントラサイクリン系薬剤や放射線治療による心障害、二次がん、妊孕性障害など、治療後の人生に影響する晩期合併症が大きな課題となっている。本研究は、治療初期の反応性を用いて治療強度を適切に調整することで、治癒率を維持しながら治療負担を最小化し、サバイバーと家族が安心して長い人生を歩める標準治療を確立することを目的とする。

領域6

研開発課題名 小児上衣腫に対する手術摘出度と分子学的マーカーを用いた治療層別化による集学的治療の安全性と有効性確立に向けた研究開発

代表機関 国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学
 研究開発代表者名 (ふりがな) : 齋藤 竜太 (さいとう りゅうた)

概要

日本小児がん研究グループ(JCCG)による初発小児・AYA世代上衣腫全症例の登録を目指した全国多施設臨床試験を実施する。30歳未満の初発上衣腫で播種を認めない症例を対象とする。1歳未満は観察研究とし、1歳以上の症例に対してリスク分類による層別化を行い治療介入する単群Phase II試験を行う。治療成績向上を目指し、手術後の中央摘出度判定と術後残存腫瘍に対する化学療法実施による積極的再摘出を可能とする治療法を確立する。予定登録：6年間、予定観察：最終症例登録から2年間、総研究：8年間とするが、別途JCCG固形腫瘍観察研究にも登録し、全生存期間も追跡する。小児・AYA世代の上衣腫の治療成績向上と晩期合併症低減の両立を目指した治療体系を確立する。

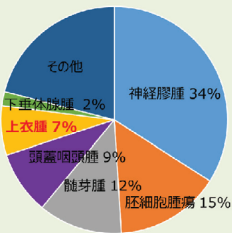
キーワード

脳腫瘍（上衣腫）、小児・AYA世代、日本小児がん研究グループ（JCCG）

研究内容と成果

上衣腫

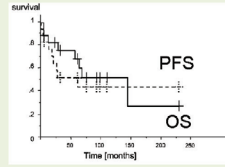
小児脳腫瘍(0-29歳)



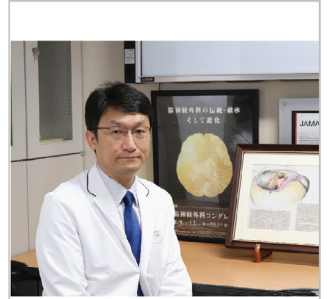
Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008).
 Neurol Med Chir (Tokyo)57(Suppl1):9-102, 2017

上衣腫は特に乳幼児～小児期に重要な疾患

原発性脳腫瘍の1%と稀
0～29歳では全脳腫瘍の7.0%
0～4歳まで限ると20.2%
 上衣腫の予後は厳しい
 →化学療法に生存延長効果なし
 →放射線の効果は限定的
 →**上衣腫は“Surgical Disease”**



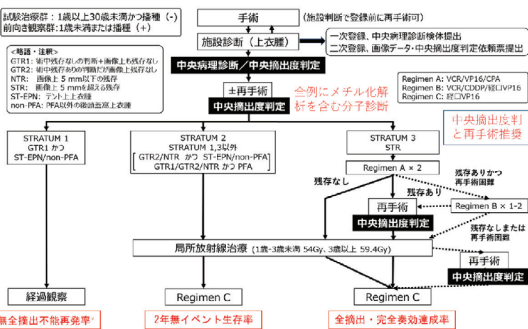
Saito R, et al. Neurosurg. Rev 33: 185-192, 2010



研究室URL
<https://med-nagoya-neurosurgery.jp/>

Instagram
<https://www.instagram.com/meidai.nouge/>

研究計画シエマ



【試験治療対象症例】

- ・1歳以上30歳未満
- ・頭蓋内上衣腫
- ・播種がない
- ・初回手術から6週間以内

年齢設定を設けず、すべての患者を登録対象とする。
比較試験の非適格患者をすべて前向き観察群とする。

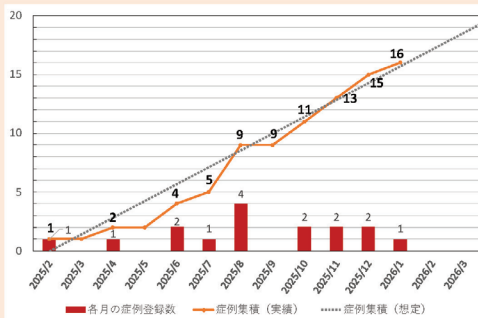
臨床試験の期間と計画

予定登録患者数：Stratum1～3 合計100例

必要症例数：Stratum 1：19例
 Stratum 2：37例
 Stratum 3：32例

- ・予定登録期間：6年
- ・観察期間：2年
- ・解析期間：1年、総研究期間：9年
- ・臨床研究の開始日：スタートアップミーティング終了後 (2025年2月3日開催済)
- ・臨床研究の終了予定日：2034年12月31日
- ・実施機関：JCCG参加施設 84施設 (参加施設をさらに増やす予定)

成果



症例登録状況 (2026/1/22現在)

- FPI：2025/2/28 試験開始月に1例目登録
- 現在16例登録済

登録数/必要症例数

Stratum 1：6/19 例
 Stratum 2：6/37 例
 Stratum 3：1/32 例
 未定：1 例
 中止：2 例 (診断違い)
 前向き観察群 1 例

今後の取り組んでみたいこと

1. 初回手術後残存腫瘍に対して化学療法を併用し、再手術による全摘出を目指す治療方法の確立 ⇒ **治療成績向上**
2. テント下PFA以外及びテント上衣腫に対して、全摘出後の放射線治療を行わないことで再発率を上昇させず、放射線治療による合併症を回避 ⇒ **晩期合併症低減**
3. 放射線治療後の化学療法が、歴史的対照群と比較し予後を改善させるか検討 ⇒ **治療成績向上**
4. 全症例に分子診断、メチル化解析を行うことで診断をより確実とし、分子学的予後因子を明らかにする ⇒ **世界への発信**

研究の意義 (解決したい課題)

領域6-1 小児から成人を対象にする臨床試験による T細胞性急性リンパ性白血病の小児型治療適用限界年齢の検討と 新規バイオマーカー探索に関する研究

代表機関 千葉大学医学部附属病院 血液内科 研究開発代表者名 (ふりがな) : 堺田 恵美子 (さかいだ えみこ)



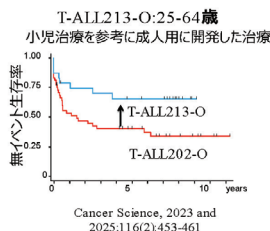
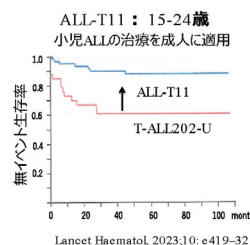
背景と概要

T細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) は、難治性の白血病である。ALLは小児領域で最も高頻度な悪性腫瘍であり、小児期の発症が多く、高い臨床試験登録率を背景に、治療開発が成人ALLより先行している。JALSGはJPLSGと共同で、小児ALLの治療を取り入れることによる成人ALL治療成績の改善を試みており、先行研究ALL-T11では、15-24歳症例に小児と同様の治療戦略による治療成績の改善に成功した。さらにT-ALL213-Oでは、25-64歳に対し、小児ALL治療で重要なMTX大量療法とT-ALL特異的な治療薬ネラビンを導入することによる治療成績の改善を認めている(右図)。こうした小児型治療の成人への適用に際しては、治療強度の高い小児型治療をどのように成人に適用するかが常に問題となってきた。

このような背景のもと、革新的がん医療実用化事業のサポートを受け、JALSGはJPLSGと共同で、0-64歳のT-ALLを、先行研究であるALL-T11のプロトコルをベースにしたプロトコルで治療する臨床試験ALL-T19を2021年より実施している。本試験はALL-T11をベースに、PCR-MRD測定不能時のFCM-MRDによる代替測定、L-asp活性測定によるsilent inactivation(SI)検出、L-asp投与不能症例/SI症例へのVD pulse代替療法追加することでこれらの有効性を検証し、さらにこのプロトコルに年齢に応じた段階的な減量を加えつつ成人に適用することで、小児型治療の適用限界年齢を検討することを目的としている。

また、本開発では、ALL-T19の遂行に加え、過去の臨床試験で収集したT-ALL遺伝子検体の網羅的解析を行い、小児から成人までの分子病型分類の完了を目指し、臨床情報と統合し分子病型ごとの予後を解析し、T-ALLの新たな予後因子を探索する研究も行なっている。

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

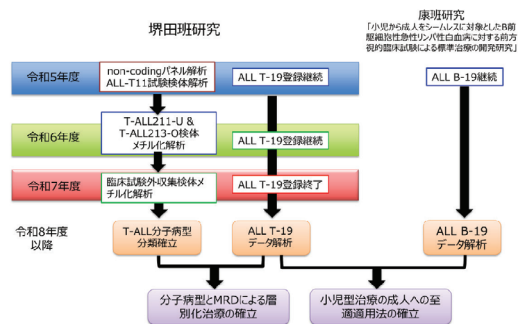


キーワード

急性リンパ性白血病、小児型治療、L-アスパラギナーゼ、予後層別化

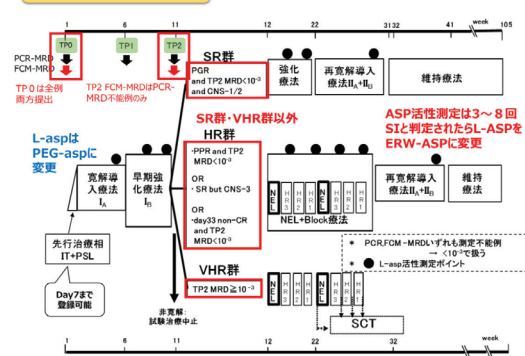
研究内容と成果

ロードマップ



治療層別化

全体図: 基本治療骨格は、T-ALL-211U



本研究課題のアピールポイント ALL克服を目指して、成人を対象とした研究グループ「JALSG」と小児を対象とした研究グループ「JCCG」が協働し、小児から成人までを一貫して捉える全国規模の研究体制を構築しています。この連携は、年齢横断型の治療開発を可能とする世界的にもまれな枠組みであり、日本ならではの強みを生かした挑戦です。

0歳から65歳のT-ALL患者が同一プロトコルで治療を行う研究は世界にも類を見ず、極めて取組みの独創性があり、小児、AYA世代、中高年齢のすべての年代において、最適な治療法を選択できる環境を整備することで、年齢間格差の解消を実現することに、本研究の最大の意義があります。

貴重な患者検体 (小児~成人) を用いた網羅的遺伝子解析の結果により、日本人T-ALLにおける小児と成人の疾患特性の違いが明らかとなりました。今後は、この成果を基盤として、予後の層別化および疾患リスク別治療法の開発を進め、個別化治療の実現につなげていきたい。

研究代表者 連絡先 堺田恵美子 Emiko Sakaida esakaida@faculty.chiba-u.jp

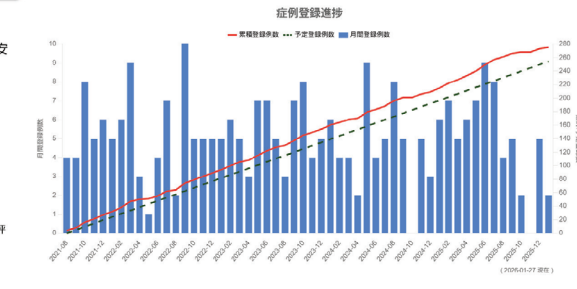
小児、AYA世代および成人T細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同後期第II相臨床試験 (ALL-T19)

《主要目的》

ALL-T11(T-ALL-211U) 骨格化学療法の65歳未満の初発T-ALL患者への有効性と安全性を評価すること 主要評価項目: 3年無イベント生存率

《副次的目的》

- 1. ALL-T11骨格化学療法の65歳未満の初発T-ALL患者への有効性を評価すること
2. L-aspサイレントインアクティベーションの発生率と治療効果に与える影響の評価
3. MRD評価にPCR-MRDとFCM-MRDを併用することによるリスク層別化率改善が治療効果に与える影響の評価
4. ALL-T11骨格化学療法の65歳未満の初発T-ALL患者への有効性を評価すること
5. ALL-T11骨格化学療法の65歳未満の初発SR11融合遺伝子陽性ALL患者への有効性を評価すること
6. ALL-T11骨格化学療法の65歳未満の初発T-ALL患者への安全性を評価すること
7. 小児用を開始したALL-T11骨格化学療法に65歳未満の初発T-ALL患者への対象拡大についての安全性を評価すること
8. ALL-T11骨格化学療法治療中の血栓症発生率と合併症治療効果の評価
9. ALL-T11骨格化学療法治療中患者のQOLを評価すること



症例登録は極めて順調に進み、予定登録数に到達し、2026年1月7日登録終了

今後の取り組みでみたいこと

成人T-ALL160例の遺伝子検体に対し、RNA-seqなどを行い、それらの結果から成人T-ALLを、10の分子病型に分類した。臨床情報と統合し予後良好、中間、不良の3群に分ける予後予測システムを考案した。この結果をもとに、次期試験では、予後層別化によるリスク別治療法の開発に取り組む。

研究の意義 (解決したい課題)

小児型治療の成人への適応限界を明らかにする。小児~成人T-ALL検体を用いた網羅的遺伝子解析の結果をもとに、予後層別化、治療法を開発したい。造血器腫瘍遺伝子パネル検査の活用には課題が残り、実装に向けた工夫も必要である。

領域名 革新的がん医療実用化研究事業 領域6-1
小児がん、AYA 世代のがんの標準的治療法の確立のための臨床研究
研究開発課題名：

小児および成人組織球症に対する晩期合併症阻止を目指した新規治療法と長期フォローアップの研究開発
代表機関： 国立成育医療研究センター
研究開発発表者名： 塩田 曜子 (しおだ ようこ)

本課題に関連し、開示すべきCOI
関係にある企業等はございません。



左から 森本 琢, 塩田 曜子, 今宿 晋作, 坂本 謙一 (敬称略)

概要 〈実施中の研究課題〉

- (1) AYA世代を含むランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) に対する介入試験の遂行 **LCH-19-MSMFB**
「小児および若年成人におけるLCHに対するリスク別多施設共同第II相臨床試験」
- (2) すべての組織球症を対象とした観察研究の遂行 **LCH-19-Histio**
「日本における組織球症Histiocytosisを対象とした前方視的観察研究」
- (3) 組織球症に対する長期フォローアップ体制の開発 **LCH-12-LTFU**
 - ①. 「LCH-12 登録例の不可逆性病変と予後に関する前方視的縦断観察研究」
 - ②. 全てのLCHと組織球症および小児がん全体に対する長期フォローアップ体制の検討

キーワード

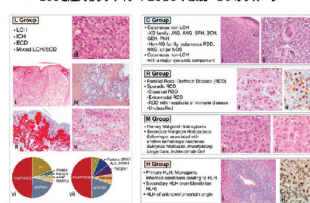
1. LCH&non-LCH
2. 再発
3. 晩期合併症
4. 尿崩症
5. 中枢神経変性症
6. 長期フォローアップ

研究内容と成果

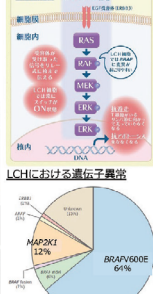
組織球症(Histiocytosis)とは?

The histiocytosis are rare disorders characterized by the accumulation of macrophage, dendritic cell, or monocyte-derived cells in various tissues and organs of children and adults.

・1987年 3つ LCH, non-LCH, MH(Malignant histiocytosis)
→ 100を超えるサブタイプ: 2016年改訂 5つのグループ



LCHにおける遺伝子異常



LCHの日本における年間発生率は約100例で、このうち約8割は小児と若年成人が占め、乳幼児に好発します。1980年代頃から海外や日本において小児を中心に治療開発が行われ、次第に成績が改良されてきました。

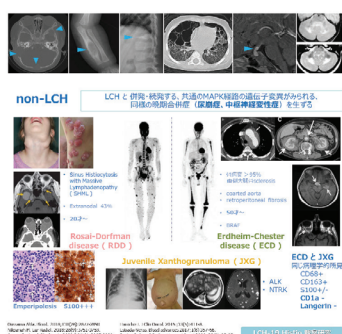
- LCHの課題: ① 標準治療がまだ確立されていないと ② 治療反応不良例の高い死亡率 ③ 30%を超える高い再発率 ④ 晩期合併症の尿崩症や中枢神経変性症の問題 ⑤ 成人の情報不足による診断や治療開発の遅れ

稀なnon-LCH: 診断自体が難しく、LCHとの続発や併発、他の悪性腫瘍との合併が報告されていますが、日本における実態は明らかではなく、治療方針も定まっていません。

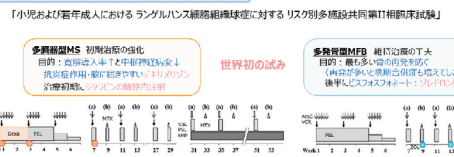
日本小児がん研究グループJCCGと成人白血病治療共同研究機構JALSGは、2000年からAMEDの支援を受け、2021年6月から**LCH-19-MSMFB**介入試験 JRCTs041210027、2022年5月から**LCH-19-Histio**観察研究 JRCT1030220548 を共同研究として遂行中です。

LCH-12-LTFU観察研究 JRCT1030220547 では、10年経過後にも生ずるLCH特有の晩期合併症に注目し、患者さんの支援につなげつつ、丁寧な長期フォローアップ体制構築の課題を明らかにし、「小児がん全体の長期フォローアップ観察研究の疾患別モデルとなること」を目指します。

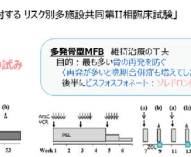
LCH ランゲルハンス細胞組織球症の特徴



LCH-19-MSMFB試験の進捗



新規LCHに対する介入研究



LCH-19-Histio



Non-LCHに対する観察研究

- 2025/12月時点 153例 登録
2024/12/14 17歳から60歳
- ・多発型LCH 8 (~70才)
 - ・単発型 SS 36 (~58才)
 - ・小児XG 10
 - ・ECD 7 (44,54,65,71,71,71,78才)
 - ・RDD 5 (8,21,63,68,74才)
 - ・Histiocytic Sarcoma 2 (38,44才)
 - ・診断済中 22
 - ・診断済 1

『小児がん全体の長期フォローアップ観察研究の疾患別モデルとなる』

年齢	n	両側コルゲレーション
0-9	63	JCCG画像診断委員会 3名
10代	30	JCCG中央画像診断システム
20代	12	病理症例検討会にて
30代	6	JCCG病理診断委員会、各施設
40代	9	幅広い症例の 臨床経過・画像所見・病理診断と治療をみながら
50代	10	
60代	11	
70代	11	
80代	1	

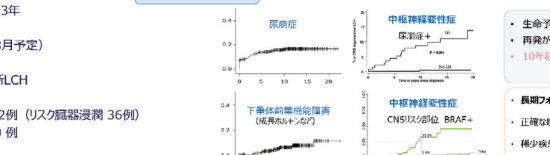
LCH-19-MSMFB



LCH-12-LTFU



LCHに対する長期フォローアップ研究



『小児がん全体の長期フォローアップ観察研究の疾患別モデルとなる』

- ・生命予後はよい、抗がん剤の投与量は少ない
- ・再発が多い30%、再発後は晩期合併症が多い
- ・10年経過後にも新たな問題を生ずる。15年頃にプラトー
- ・尿崩症、進行性中枢神経変性症
- ・長期フォローアップ登録後、約15年のフォローアップに2割が必要
- ・正確な晩期合併症の発症頻度を明らかにしたい
- ・稀な疾患であり、なるべく患者を少なくしたい
- 最新研究だけでなく 前方視的な長期の観察研究・年次調査

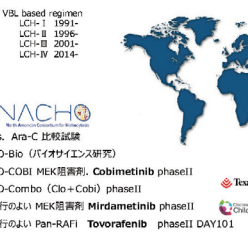
組織球症に対するMAPK阻害剤を用いた治療開発



北京 Beijing Children's Hospital
DAB → VBL + PSL + 4MP

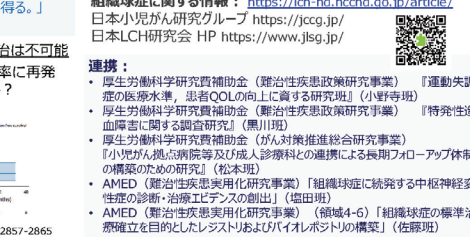
「タウシニラニ」(タウシニラニ) 新規薬品のBRAF阻害剤...
「ナルバニニ」(ナルバニニ) 「メキニニ」 効用...

研究連携
JCCG Japan Children's Cancer Group
JHAN
LCH患者会
JAISG 日本組織球症研究グループ



日本
Ara-C based regimen
JLSG-96
JLSG-02
LCH-12
LCH-19 MSMFB

*「再発難治性の組織球症患者は本剤の 投与対象となり得る。」
と関連する注意に記載。
組織球症に対するMAPK阻害剤承認状況
Cobimetinib → FDA承認 (成人組織球症)
タブラフェニブ (DAB) /トラメチニブ (Tra) → 国内承認 (再発難治性小児・成人組織球症)



今後の取り組みでみたいこと

- ① BRAFV600E変異「陽性」LCHに対するダブラフェニブ (DAB) /トラメチニブ (TRA) を導入した初発LCHに対する新規介入試験の立案
LCH-30 (MS/MFB-BRAFV600E 陽性) **化学療法と分子標的薬との交替療法** (※間隔点) DAB/TRAの適応は「再発難治性」組織球症
Maintenance A + Dab/Tra
w1,3, 17, 25, 29, 33 w1,5, 19, 23, 27, 31
Ara-C Dab Dab/Tra
VCR PSL
PSL
TIT
Maintenance C + Dab/Tra
w3, 4, 44, 48, 52, 56 w3, 42, 46, 50, 54
VBL Dab/Tra
PSL
GM/P p.o. daily
- ② BRAFV600E変異「陰性」LCHに対するMAPK阻害剤を用いた新規治療開発
LCH-30 (MS/MFB-BRAFV600E 陰性) **ダブラフェニブ (DAB) /トラメチニブ (TRA) は適応外であり既存の化学療法を継続?**
- ③ LCHを含めた組織球症に続発する神経変性症 (Histiocytosis-ND) に対する治療開発

研究の意義 (解決したい課題)

1. 「初発」BRAF変異陽性LCHに対するMAPK阻害剤の適応拡大
2. BRAF変異「陰性」LCHに対するMAPK阻害剤の治療開発
3. 日本で未開発のMAPK阻害剤に対する開発へむけて我々がやるべき事は?

Contact information:
塩田 曜子 shioda-y@ncchd.go.jp
国立成育医療研究センター 小児がんセンター
坂本 謙一 sakamoto-k@shinshu-u.ac.jp
信州大学医学部附属病院 小児科

領域 6 / Field4

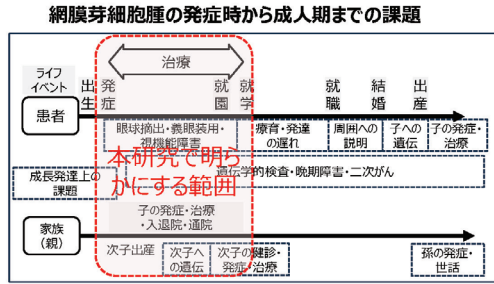
網膜芽細胞腫患者・家族の包括的支持緩和ケアの前向きコホート研究

代表機関：国立がん研究センター中央病院・眼腫瘍科

研究開発代表者名（ふりがな）：鈴木茂伸（すずきしげのぶ）

概要

- 網膜芽細胞腫患者が診断時から就学時に至るまでに直面する眼球摘出、義眼、視機能障害、療育・発達の遅れ、遺伝学的検査などの問題と家族の心理・社会的負担との関連要因を前向き観察研究により明らかにし、家族の心理社会不安及び抑うつに影響する因子を同定する。
- 観察研究を踏まえて構築した患者家族の負担を軽減するための支持緩和アプローチを介入試験により実施・検証する。



E-mail: sgsuzuki@ncc.go.jp

キーワード

網膜芽細胞腫、心理社会的負担、支持緩和

研究内容と成果

1. 前向きコホート観察研究

多機関共同前向き観察研究

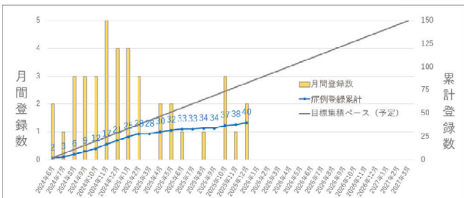
登録期間：～R9（2027）年3月までの3年間

登録目標数：150例

主要評価項目：RB-ePRO 6か月継続達成率

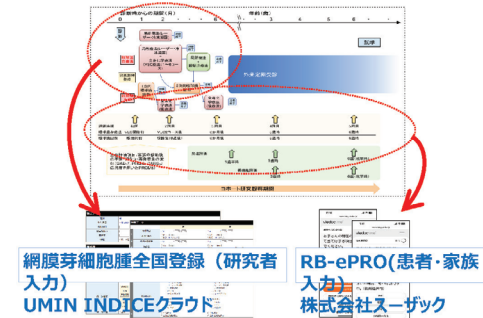
RB-ePRO研究 症例登録状況

症例登録ペース（2026年1月5日現在）



ブロック	施設名	研究責任者
北海道	北海道大学眼科	安部 亮
	東北大学眼科	楢森 紀子
	筑波大学眼科	平岡 孝浩
	千葉大学眼科	馬場 隆之
	埼玉医科大学眼科	神部 泰香
中部	神奈川医科大学眼科	浅野 みづ季
	国立成育医療研究センター眼科	仁科 季子
	国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科	鈴木 茂伸
	新潟大学眼科	高田良 雅之
	新潟大学眼科	大塚 幹
近畿	浜松医科大学眼科	彦谷 明子
	名古屋医歯薬センター眼科	久保田 敬信
	大阪大学眼科	森本 佳
	近畿大学眼科	日下 優次
	大阪母子センター眼科	通橋 高生
中国・四国	兵庫医科大学眼科	野村 耕治
	岡山大学眼科	定秀 文子
九州	九州大学眼科	田邊 美智

データ収集方法：
レジストリ利活用
+ electronic patient reported outcome
(網膜芽細胞腫全国登録 + RB-ePRO)



登録もれ症例の把握と研究者への登録意識づけのために

- ・臨床研究参加18施設に対する初診患者数の調査を月2回実施
- ・未登録症例の背景因子の検討

2. 支持緩和アプローチ項目開発のためのシステマティックレビュー

治療中から心理社会的課題のスクリーニング開始

多職種による長期フォローアップ体制の構築

SIOPにて発表



3. RB-ePROの中間解析

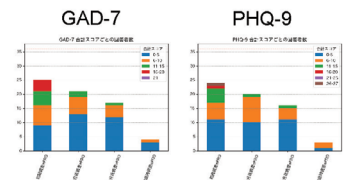
評価可能性

- ・治療開始時は高スコアが多い
- ・時間とともに不安は解消傾向

改善点

- ・登録率の向上

現在計画中の介入試験の対照群として活用



今後の取り組みでみたいこと

- ・眼動注療法の保険収載化
- ・遺伝学的検査の拡大、非発病者の保険内サーベイランス
- ・遺伝性腫瘍におけるサーベイランスの保険収載化
- ・患者会の国際化・国際協力

研究の意義（解決したい課題）

- ・患者家族に対する情報の均点化
- ・適切な支持緩和ケアの提供
- ・研究参加を通して診療に積極的に関与する

Field4

びまん性内在性橋グリオーマ（DIPG）のレジストリ構築および緩和ケアの実態解明とDX導入効果検証を目的とした多施設共同研究
 代表機関 埼玉医科大学/埼玉医科大学国際医療センター
 研究開発代表者： 鈴木智成（すずき ともなり）

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません



tmsuzuki@saitama-med.ac.jp

■ 研究事務局：
 新妻秀剛（東北大学）
 千葉謙太郎（東京女子医科大学）
dipg2023_office@grp.tohoku.ac.jp

■ DIPG情報サイト
<https://dipg2023.com/>

概要

びまん性内在性橋グリオーマ（DIPG）は予後不良であり、早期からの緩和医療介入と在宅期を含めた症状・QOLの継続的把握が重要である。本研究ではDIPGレジストリ「DIPG-2023」においてePROおよび患者・家族と医療者を結ぶICTを導入し、症状評価の質や情報共有体制を構築する。

キーワード

レジストリ研究、ePRO、ICT、ヒストリカルコントロール

研究内容と成果

研究の背景

- ・DIPGは学童期に好発し、**生存期間の中央値は1年に満たない難治疾患**。
- ・DIPGの診療で、**緩和ケアの果たす役割は極めて大きい**が現場における**標準化が進んでいない**
- ・我が国の**ヒストリカルデータが無く、DIPGに対する臨床試験が進んでいない**。
- ・家族会との交流を踏まえ、**患者家族と医療者のコミュニケーションの難しさ**が課題としてあげられた

研究の目的

- **DIPGに関するリアルワールドデータを、支持緩和医療を含め収集してDIPGレジストリを構築**
- **緩和ケア診療の実態を明らかにし、支持療法・緩和ケアの標準化のためのガイドを作成する**
- **ICTツールを通じた患者・医療者の情報共有体制の実装可能性、有用性を評価する**

研究の方法

DIPG-2023レジストリ研究

全国のDIPG症例について、以下の項目を含め

- ・ **初診時から終末期を含む症状**：疼痛、嘔吐、痙攣、せん妄、麻痺など
- ・ **支持療法を含む薬剤**：効果抗腫瘍治療薬、ステロイド、鎮静、昇圧薬
- ・ **転帰・復学・復職**
- ・ **終末期の療養状況**：人工呼吸器の有無、告知の有無、お看取り場所
- ・ **蘇生行為**：実施の有無とその内容
- ・ **家族サポート・利用した医療資源**：訪問看護、こどもホスピス

DIPG-2023レジストリ付随研究（DIPG-2023ICT）

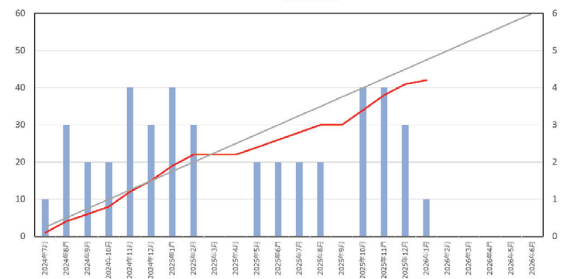
- ・ **ICT導入の実装状況（ePRO回答率、アプリでの相談件数）**
- ・ **ICT導入後の患者のQOLスコア（DIPG-QLBI, EQ-5D-3L）**

口画像中央診断

口支持緩和医療の標準化への取り組み

目次	ページ
1. はじめに	2
2. 目的と意義	3
3. 対象と対象外	4
4. 標準化の目的と意義	5
5. 標準化の範囲	6
6. 標準化の推進体制	7
7. 標準化の推進方法	8
8. 標準化の推進スケジュール	9
9. 標準化の推進評価	10
10. 標準化の推進に関するお問い合わせ	11

DIPG-2023 症例登録状況



研究の意義（解決したい課題）

意義

- ・ DIPGのヒストリカルコントロールと支持緩和の標準化
- ・ 患者家族を支える多職種協力体制の構築
- 解決したい課題
- ・ EDC入力促進
- ・ ICTの効果的な運用が課題

今後の取り組んでみたいこと

- ・ DIPG-2023レジストリの症例情報共有を進め、新規治療開発への貢献を目指す
- ・ ICTを用いた患者・家族と医療者の情報共有体制を構築する
- ・ 本モデルの社会実装を目指す

Field4

高リスク神経芽腫に対する免疫療法を併用した標準治療法確立のための臨床研究

代表機関 東京科学大学

研究開発代表者名 高木正稔 (たかぎ まさとし) :

概要

日本小児がん研究グループ(JCCG)神経芽腫委員会では、高リスク神経芽腫に対してはJN-H-07、11、15、20試験が行われてきた。JN-H-15試験においては、強力な寛解導入、自家幹細胞移植を併用した大量治療による強化療法、局所療法としての手術、放射線治療を行い、3年全生存率は80.3%であったが、3年無増悪生存率は55%と満足できるものではない。現在はJN-H-20試験が行われ、KIRミスマッチ臍帯血移植の有効性が検討されている。

2010年に高リスク神経芽腫に対して抗GD2抗体の有効性が報告され、2021年本邦においても抗GD2抗体ユニットキシンが承認された。海外における高リスク神経芽腫に対する現時点での標準療法は寛解導入化学療法、タンDEM自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法、手術、放射線療法、抗GD2抗体を用いた免疫療法、13-cis-レチノイン酸を用いた集学的治療である。13-cis-レチノイン酸は残念ながら本邦においては未承認薬であり、使用することはできないが、高リスク神経芽腫に対して本邦で利用可能な薬剤、投与方法を用いて、寛解導入化学療法、タンDEM自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法、局所遅延療法としての手術、抗GD2抗体併用放射線治療を骨格とした臨床試験をすることで、安全で最大効果が得られる標準治療となる治療法を開発する。

主要評価項目として、これまで本邦にて標準的な治療とされてきたJN-H-15と比較し、治療成績の向上がみられるかを明らかにする。今後、本研究の成果は今後明らかになるKIRミスマッチ臍帯血移植の効果を検討したJN-H-20試験の結果と比較検討することも可能になる。また今後の臨床試験開発には、難治性を予測するバイオマーカー開発が必須である。本研究においても前向きに腫瘍、血液、尿検体を収集し、MRDや腫瘍代謝サンプル、遊離DNAなどを検討する。



メールアドレス
m.takagi.ped@tmd.ac.jp

研究室の紹介ウェブページ
<https://www.tmd.ac.jp/med/peid/index.html>

科学で子どもの健康の未来を変える。

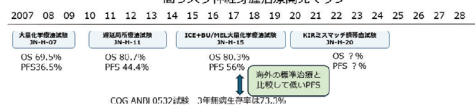
キーワード

神経芽腫、高リスク、免疫療法

研究内容と成果

これまでJCCG神経芽腫委員会は、高リスク群に対しては、寛解導入化学療法、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法、手術、放射線治療を基本とする複数の臨床試験(JN-H-07/11/15/20)を展開してきた。JN-H-07では5回の強化導入後に大量療法を組み合わせ3年OS 69.5%、PFS 36.5%であった。JN-H-11以降は治療強度維持と手術安全性向上のため、我が国独自の「局所遅延手術」を導入し、3年OS 69.5%、PFS 44.4%へ改善した。さらにJN-H-15ではICE導入療法とブスルファン/メルファラン大量療法を用いた強化により、3年OS 80.3%、PFS 56%へと予後は向上したが、依然として不十分である。現在、より高リスクの層別化とKIRリガンド不一致同種臍帯血移植を組み合わせた免疫療法を検証するJN-H-20が進行中である。また2021年に国内で抗GD2抗体が承認されたが、同種移植後の免疫療法との安全性は未解明であり、後方視的調査が進められている。JN-H-20の最終結果判明は2027年以降である。

高リスク神経芽腫治療開発マップ



高リスク神経芽腫に対して海外で標準療法とされる治療法に準じ寛解導入化学療法、タンDEM自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法、手術、放射線療法、抗GD2抗体を用いた免疫療法を臨床試験として実施し、また次々期臨床試験立案に必要なバイオマーカー探索をする。

神経芽腫高リスク群に対するタンDEM自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法および抗GD2抗体療法併用の多施設共同前向き非盲検単群試験 JN-H-25

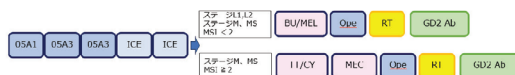
JRCTs031250042

多施設共同、前方視的、非盲検、単群

試験期間 症例登録期間:3年、観察期間:5年

目標症例数: 64例

シクロfosファミド、ピンクリスチン、ピラルピシン、シスプラチンよりなる化学療法を3コース行う。その後、イフォsfファミド、カルボプラチン、エトポシドよりなる化学療法を2コース行う。限局例L1、L2、MSまたは病期MでMSI <2の症例は、ブスルファン・メルファランを前処置に用いた自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を施行する。病期M、MSでMSI≥2の症例は、チオテパ・シクロfosファミドを前処置に用いた自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を施行し、その約2-3か月後にメルファラン・エトポシド・カルボプラチンを前処置に用いた自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を施行する。移植後、手術合併症のリスクが低いIDRF陰性の症例に対してのみ、腫瘍の全摘出を行う。手術による合併症が懸念されるIDRF陽性症例は、手術療法を回避する。以上の治療終了後、局所放射線療法(20-30Gy)を行った後、抗GD2抗体免疫療法を施行する。



主要評価項目
・3年無増悪生存期間

副次的評価項目
・3年全生存率
・5年全生存率
・累積再発率
・長期合併症の発生頻度
・腫瘍切除割合、全摘群と非全摘群における手術合併症発生率、全摘群/非全摘群/非切除群の局所再発割合の比較

探索的評価項目
・尿検体を用いたカテコラミン代謝マーカーの測定
・テロメア維持機構にかかわる分子異常の頻度と予後との関連解析
・がん遺伝子プロファイリング検査 (GenMine-TOP) の実施率、及びその結果の調査
・リキッドバイオプシーの実施可能性
・MRDと予後、再発の関連の検討
・腫瘍細胞GD2発現量と抗GD2抗体療法の有効性の相関に関する検討
・鏡視下(腹腔鏡・胸腔鏡)手術割合、切除率や合併症発生、局所再発割合
・患者の認知機能・社会性・QOLの調査

2025年4月より症例登録を開始し、これまで10例の参加登録をえた。

研究の意義 (解決したい課題)

海外の臨床試験で有効性が示されていても13-cis-レチノイン酸、ALK阻害剤やテモゾロミドのように本邦で未承認であったり、適応外などの薬剤がある。また併用療法により生存率の上昇が報告されている抗GD2抗体による免疫療法も、海外ではGM-CSFと併用や、寛解導入時から化学療法の併用が行われ良好な成績が得られているものの、本邦ではエビデンスのないG-CSFやIL2との併用や、大量化学療法後の使用に限られるなどの制限もあり、本邦独自の治療法を開発していく必要に迫られているのが現状である。

手術に関して、本邦で行われる局所遅延手術療法においては、全摘と亜全摘を比較し、亜全摘のほうが合併症が少なく、治療成績も良好であり、集学的な治療が強化されたために、外科療法が生存率に寄与する割合が減少していると考えられる。手術の最小化を行っても治療成績に影響がないと考え、この仮説を証明する前向き試験が必要と考える。

本研究は本邦で利用可能な薬剤、投与方法、最小化された局所遅延手術療法を用いて安全で、最大効果が得られる治療法を開発する。

今後の取り組みでみたいこと

本邦だけでは神経芽腫 高リスク群の症例数が少なく、3-5年の研究期間ではランダム化比較試験が困難である。アジアを中心とした研究グループと連携し国際共同の臨床試験へとつなげたい。



【領域6】

小児急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立のための臨床研究

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

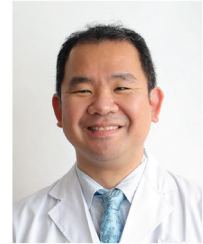
代表機関：国立研究開発法人国立成育医療研究センター／研究開発代表者：富澤 大輔¹⁾

研究開発分担者：辻本 信一²⁾、齋藤 明子³⁾、出口 隆生¹⁾、清河 信敬¹⁾、丹羽 香央里⁴⁾、平松 英文⁵⁾、柴 徳生²⁾、照井 君典⁶⁾、長谷川 大輔⁷⁾

1) 国立成育医療研究センター、2) 横浜市立大学、3) 国立病院機構名古屋医療センター、4) 三重大学、5) 京都大学、6) 弘前大学、7) 聖路加国際病院

研究概要

- 急性骨髄性白血病 (AML) は、小児白血病の約20%。ただし、**EFS 60-70%、OS 70-80%**にとどまる
- 細胞・分子遺伝学的異常と治療反応性に基づく『**リスク層別化治療**』が有用である
- 低リスク群：減弱した化学療法、- 中間リスク：強化化学療法、- 高リスク：強化化学療法+造血細胞移植
- 近年の網羅的ゲノム解析により、**小児AMLの新規ゲノム異常とそれに基づく病態**が明らかになりつつある
- このような背景のもと我々は、先行研究AML-12試験を実施し、以下の結果を得た
 - **大量シタラビン療法による寛解導入療法の強化では長期生存率の改善につながらなかった**
 - 寛解導入療法後の**フローサイトメトリー法を用いた測定可能残存病変 (FCM-MRD)**が長期生存率に影響する (Tomizawa D et al. *Leukemia* 2024;38:202-206)

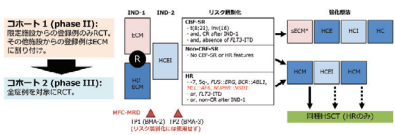


E-mail: tomizawa.d@ncchd.go.jp

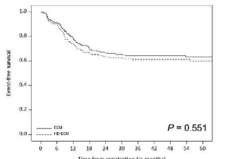
「すべての小児がん患者・経験者に明るい未来を!!」をモットーに小児の難治性白血病の治療開発に挑んでいます。趣味はクラシック音楽鑑賞と埼玉西武ライオンズの応援です。

AML-12臨床試験の試験骨格

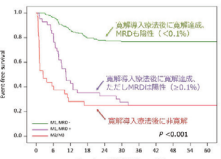
- 試験の主たる目的：
 - 寛解導入療法におけるHDACの意義を検討する (RCT: ECM vs. HD-ECM)
 - FCM-MRDの臨床的意義および中央診断による前向きなエニクリングの実行可能性を検討する



EFS: ECM vs. HD-ECM



EFS: FCM-MRDの意義



- 小児AMLの長期予後の改善には・・・
1. ゲノム異常とMRDを用いた適切なリスク分類
 2. 新規治療薬の導入
 3. さらに高精度のリスク層別化とゲノム異常に基づいた治療開発

- 本研究課題の目的
1. ゲノム異常とFCM-MRDを用いたより正確なリスク層別化の実装
 2. ゲムツスマブオゾガマイシンの導入による予後改善の試み
 3. マルチオミックス解析の実施による新規予後不良因子の同定
→より正確な予後予測と今後の小児AMLの新規治療開発の基盤整備

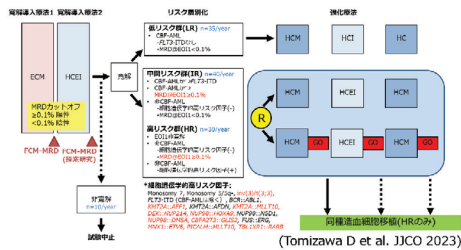
キーワード

1. 小児急性骨髄性白血病、2. リスク層別化治療、3. ゲムツスマブオゾガマイシン

現状内容と成果

課題①：小児急性骨髄性白血病を対象とした微小残存病変を用いた層別化治療、および非低リスク群に対する寛解導入後治療におけるゲムツスマブオゾガマイシン追加の有効性および安全性を検討するランダム化比較第III相臨床試験(AML-20)

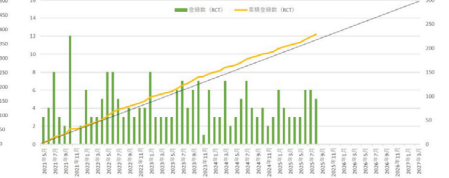
AML-20臨床試験の試験骨格



全症例の登録状況 (2021年5月～2025年11月)



RCT対象群 (IR+HR) の登録状況 (2021年5月～2025年8月)



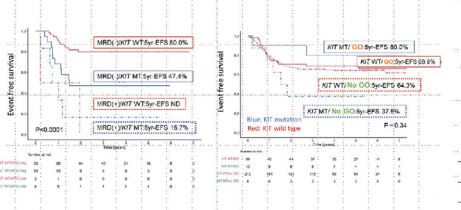
AML-20試験のポイント

1. 世界標準である、FCM-MRDとゲノム異常を融合した新たなリスク層別化の導入 → 正確なリスク層別化に基づいた治療戦略の開発
2. 難治とされる中間リスク群・高リスク群へのゲムツスマブオゾガマイシンの導入 → 新薬導入による長期生存率の改善

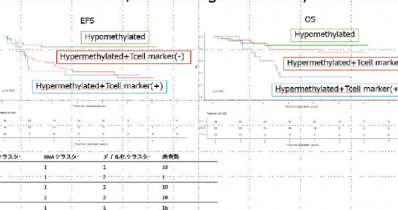
課題②：小児AMLにおける簡便かつ高精度のリスク層別化の構築：さらに正確な予後予測と予後不良群への新規治療開発の基盤整備

- ・ AML-12登録症例 372例のTarget capture sequence, RNA sequence, Methylation analysisを実施・AMED 全ゲノム解析プロジェクトと共同して統合解析を実施
- ・ 臨床情報、FCM-MRDの情報と統合解析を実施することで新たなリスク層別化の提案・TARGET dataなど公共データベースも融合した解析を実施

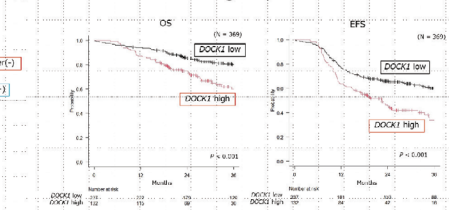
RUNX1::RUNX1T1 and KIT mutation



AML-MR/NOS integrated analysis



DOCK1 high expression



(Kato S, Tsujimoto S, Tomizawa D et al. *Haematologica* 2025)

(Unpublished data)

(Tsujimoto S, Shiba N, Tomizawa D et al. *Pediatric Blood Cancer*, 2025)

ゲノム解析のポイント

1. **RUNX1::RUNX1T1**かつ**KIT** exon17に変異のある症例は、FCM-MRDの多寡とは関係なく予後不良で、GOが有用である可能性がある
2. AML-myelodysplastic related (MR)やAML, not otherwise specified(NOS)症例の予後予測がメチル化解析とトランスクリプトーム解析の統合解析で可能となる可能性を見出した
3. **DOCK1**遺伝子の発現が高い症例は予後不良である

今後の展望

1. AML-20登録を推進し、ゲムツスマブオゾガマイシンを含めた小児AMLの標準治療の確立を行う。
2. 次期臨床試験の予後予測に新たなゲノム異常(**RUNX1::RUNX1T1**陽性かつ**KIT**変異陽性例など)を導入する。
3. 次期臨床試験にベネトクラクスやFLT3阻害剤などの新規薬剤を導入するための基盤整備とプロトコル作成を進める

領域6

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

研究課題名：小児およびAYA世代の再発急性リンパ性白血病に対するイノズマブ・オゾガマイシンとhyper-mini-CVDの併用療法の有効性・安全性を検討する第II相試験と疾患レジストリ構築

代表機関 三重大学

研究開発代表者名（ふりがな）： 豊田秀実（とよだひでみ）



E-mail: htoyoda@med.mie-u.ac.jp

大切にしている言葉：
Cure is not enough.
G J D'Angio 1975

概要

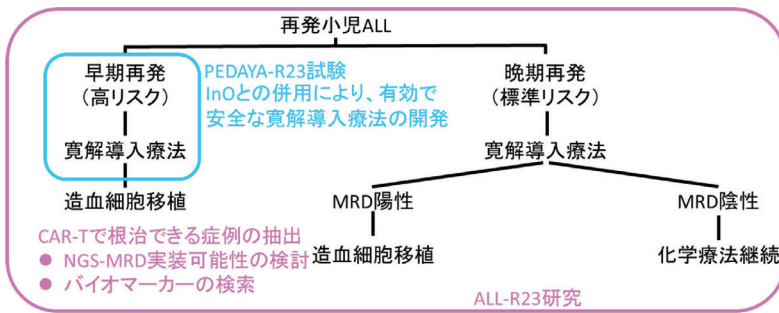
本研究では、小児AYA世代再発ALLを対象にした疾患レジストリを構築し、その治療実態と成績を明らかにするとともに、NGS-MRD、腸内環境、白血病免疫環境などのバイオマーカー解析を行う（ALL-R23研究）。また、第一再発B-ALL高リスク群を対象としてイノズマブ・オゾガマイシンと化学療法の併用による寛解導入療法の有効性と安全性を検証する多施設共同第II相臨床試験を行う（PEDAYA-R23試験）。

キーワード

小児AYA世代、再発急性リンパ性白血病、イノズマブ・オゾガマイシン、NGS-MRD

研究内容と成果

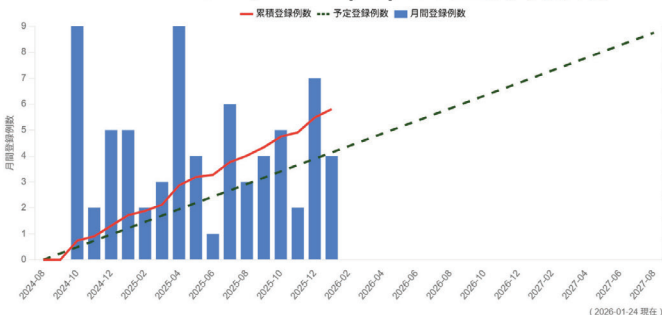
小児AYA世代再発急性リンパ性白血病（ALL）の治療成績は不良であり、予後の改善が望まれるとともに、造血細胞移植などの強力な治療による晩期合併症を低減した治療法の開発が求められている。本研究の目的は、小児AYA世代再発ALLに対し、晩期合併症の低減に配慮した有効な標準治療を開発し、再発ALLに対する造血細胞移植療法の最適化につなげることである。



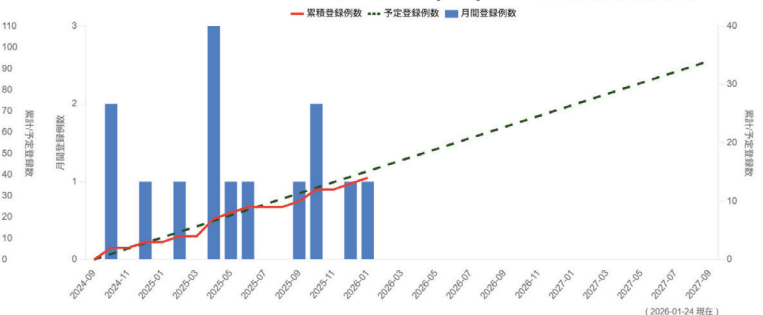
First course	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Day														
Dex (20mg/m ²)	○	○	○	○							○	○	○	○
CY (150mg/m ²)	○	○	○											
VCR (2mg/m ²)	○								○					
Ino (0.6+0.3mg/m ²)		○						○						
IT (MTX/AraC/PSL)	○						○							

Second course	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Day														
MTX (250mg/m ²)	○													
AraC (500mg/m ²)		○	○											
Ino (0.3mg/m ²)		○						○						
IT (MTX/AraC/PSL)	○						○							

ALL-R23 (2024/8/30登録開始)



PEDAYA-R23 (2024/9/27登録開始)



今後の取り組んでみたいこと

- 造血細胞移植を施行することなく、小児AYA世代再発ALLを治したい。

研究の意義（解決したい課題）

- 本寛解導入療法を標準リスク群に導入し、化学療法で治療できる例を増やす。
- CAR-Tのみで治療できる例を増やす。

ダウン症候群合併骨髄性白血病に対する DNAメチル化阻害薬を用いた新規標準的治療法の開発

代表機関：聖路加国際大学 / 研究開発代表者：長谷川 大輔（はせがわ だいすけ）



本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。



岐阜で生まれ、東京に育ち
イタリアへ留学
野球は阪神

概要

- ・ダウン症候群合併骨髄性白血病（ML-DS）全体の生存率を向上させることを目的として、日本小児がん研究グループ（JCCG）による多施設共同研究 **AML-D24**研究を実施する。
- ・合併症を増加させずに生存率の向上を目指した、予後因子に基づく**適切な層別化治療**を行う
 - 層別化因子：年齢、GATA1変異の有無、治療反応性
 - 予後良好群に対しては、先行研究の実績に基づいた**強度軽減治療**を行う
 - 予後不良群に対しては、新たに**azacitidine (AZA)**を導入する
- ・ゲノム・エピゲノム解析による**新規バイオマーカー**を開発する
- ・低芽球比率や骨髄穿刺困難が多いML-DSにおける、**新規診断・検査手法**を開発する

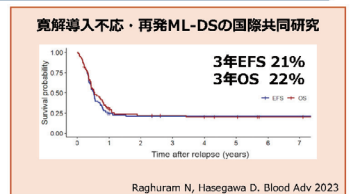
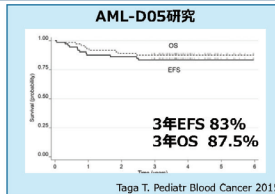
キーワード

1. ダウン症候群合併骨髄性白血病、2. azacitidine、3. 層別化治療

研究内容と成果

ML-DSは薬剤感受性が高く、重篤な合併症が起こりやすい。本邦ではML-DSに特化した**強度軽減化学療法**レジメンを世界に先駆けて採用し、**良好な治療成績**を得てきた。

一方で10-20%が寛解導入不応または再発をきたし、これら症例の救済は困難で**予後は極めて不良**である。



再発すると...

これによって

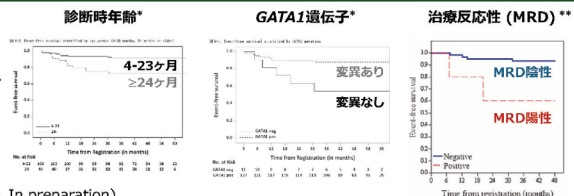
合併症を増加させずに ML-DS全体の生存率の向上を目指す

本研究の目的

1. 予後因子に基づく**治療強度の適切な層別化** = 急性毒性および晩期合併症の軽減
2. 高リスク例に対する**有効な新規治療法**の開発 = 寛解導入不応/再発例を予防する

新規層別化因子

先行研究の結果をもとに、**診断時年齢**、**GATA1変異**の有無、**治療反応性**（寛解の有無と、**微小残存病変：MRD**）を層別化因子として採用する。

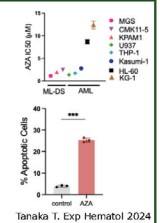


* AML-D05/11統合解析 (Hasegawa D. In preparation)
** AML11研究 (Taga T. Leukemia 2021)

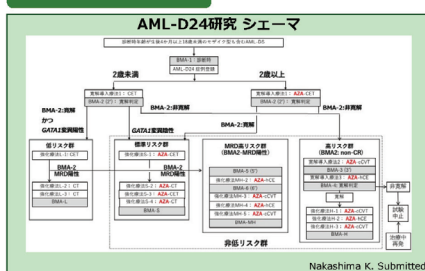
新規治療候補

ML-DSは**エピジネティック関連遺伝子異常**を有することが多い。

DNAメチル化阻害薬である**AZA**のML-DSに対する有効性がin vitroデータ及び症例報告にて示され、**新規治療薬の有効な候補**である。



AML-D24研究

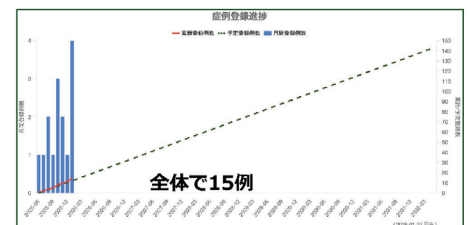


<主要目的>
非低リスク群における**AZA併用化学療法**の有効性

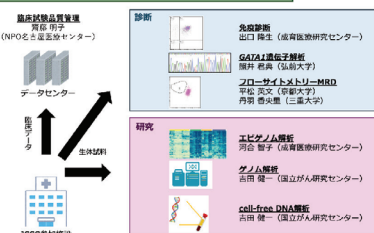
目標症例数 非低リスク群 47例 (全体 145例)
登録期間 7年、観察期間 3年

リスク群	寛解導入療法1後の寛解の有無	寛解導入療法1後のフローサイトメトリMRD	診断時年齢とGATA1変異
低リスク群	寛解	陰性	2歳未満かつ変異あり
標準リスク群	寛解	陰性	2歳以上または変異なし
MRD陽性リスク群	寛解	陽性	問わない
高リスク群	非寛解	問わない	問わない

登録状況 (2025年6月~2026年1月)



<研究体制>



<付随的研究>

1. AZA併用化学療法の反応性を予測するバイオマーカーを探索するため、**エピゲノム異常**の解析を行う。
2. 予後予測因子となるバイオマーカーを探索し、将来の臨床研究への実装を見据えた**ゲノム異常**の解析を行う。
3. ML-DSは低芽球比率症例が多く、しばしば骨髄線維化をきたし診断に適した検体を得ることが困難であるため、ML-DS診断における**cell-free DNA**の有用性について検討する。

今後の取り組みでみたいこと

- ・先行するAML-D16研究の本体/サブグループ解析および保存検体解析による予後因子の探索
- ・低リスク群に対する治療強度のさらなる軽減
- ・cell-free DNAのMRD解析への応用
- ・ダウン症候群患者団体との意見交換

研究の意義 (解決したい課題)

- ・AZA併用化学療法を組み込んだ**世界初の層別化治療**により寛解導入不応/再発を予防し、急性毒性および晩期合併症を最小限とした**質の高い治療**をML-DS患者にもたらすことを目指す
- ・より**高精度な層別化治療**を可能とする、**新規バイオマーカー**を開発する
- ・**cell-free DNA**を用いた**低侵襲かつ正確な診断法**を開発する

E-mail: hasedai1313@gmail.com

Field4-2-1

研開発課題名 小児・AYA 世代肝腫瘍の治癒率向上と合併症低減を目指した3D シミュレーションによる外科療法最適化:成人小児多施設共同研究 (2024-2026 年度)

代表機関 千葉大学大学院医学研究院小児外科学

研究開発代表者名 (ふりがな) : 菱木 知郎 (ひしき ともろう)



概要

日本小児がん研究グループ (JCCG) 肝腫瘍委員会とAMED日比班メンバーを中心とする成人肝臓外科医の協働により、小児・AYA世代肝腫瘍 (肝芽腫・肝細胞癌等) に対し、成人肝臓外科と小児外科の連携により、3Dシミュレーション画像に基づく、標準化した安全かつ合理的な外科療法を施行し、治癒率の向上をはかるとともに再発と晩期合併症を低減することを目的とする研究開発課題です。



キーワード

小児肝腫瘍、外科療法、多施設共同研究

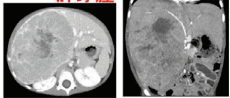
JCCG肝腫瘍委員会ウェブサイト
<https://home.hiroshima-u.ac.jp/eiso/>

研究内容と成果

研究の背景

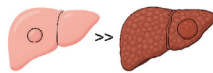
- 小児肝腫瘍: 小児悪性腫瘍の1-2%を占める稀な腫瘍
- 小児期肝腫瘍の2/3は悪性
- 本邦での発生は年間50-70例
- 肝芽腫 (乳幼児に好発) >> 肝細胞癌 (年長児に好発)

肝芽腫



- 巨大な原発巣が特徴
- 20%に初発時肺転移 (+)
- 外科的完全切除が予後に直結
- 化学療法と肝移植を含む外科療法の最適化が鍵
- 3年OS > 80%
- 日・欧・米で国際共同臨床試験 (PHITT) を実施中
- 転移症例と切除不能例に課題

肝細胞癌



- de novo腫瘍 (基礎肝疾患を伴わずに発生) が多い
- 慢性肝疾患を背景に発生する腫瘍 (代謝性疾患、ウイルス性肝炎など): まれ
- 3年OS 10~30%と不良; 実態が不明瞭 (AYA世代腫瘍の特徴)

研究の背景

これまでの小児肝腫瘍多施設共同臨床試験・国際共同臨床試験における診断・リスク分類統一と治療標準化の取り組みと解決すべき課題

- Step 1 世界共通の病理分類
- Step 2 世界共通の病期分類
- Step 3 世界共通のリスク分類

Lopez-Terrada et al. *Modern Pathology* 2016; 27:472-491
 International Pediatric Liver Tumor Consensus Classification
 Towbin et al. *Pediatric Radiology* 2018; 48:536-554
 2017 PRETEXT
 Meyers et al. *Lancet Oncol* 2017; 18: 122-31
 CHIC risk stratification

Step 4 質の高い試験: 標準化された運用 (JPLT-3.4)において実践)

化学療法レジメン・中央画像診断・中央病理診断・診療ガイドラインにより試験治療を標準化

実際の手術々は各グループ、施設にゆだねられ、標準化には至っていない

研究の基本構想

小児・AYA世代肝腫瘍

- 症例数が圧倒的に少ない
- 施設毎の医療提供体制・技術等の不均一性

成人肝腫瘍

- 圧倒的な症例数 (2019年 肝癌新規発症37,296例)
- 肝切除技術の革新的進歩
- 世界をリードする我が国の肝胆膵外科医の取り組みにより安全かつ合理的な肝切除 (肝移植含む) による治療成績向上



成人肝胆膵外科と小児腫瘍外科の連携

小児・AYA世代肝腫瘍の特性理解に基づく外科療法の標準化への取り組みが必要

肝芽腫の特性 肝細胞がん・HCN-NOSの特性 晩期合併症への対応

研究期間および研究開発計画 (2024-2026年)

①小児・AYA肝腫瘍の3Dシミュレーションに基づく術式立案システムの実行可能性の検証 (菱木、椛山、日比、阿部、進藤、齋藤、椛田、岡島、山田、内田、後藤、栗原)

「小児・AYA肝腫瘍における術前3Dシミュレーションとそれに基づく術式立案システムの実行可能性を検証するための多施設共同前視的観察研究」(JPLT-6) 登録中

> 主要評価項目:

①3D構築のためのCT, MRIの提出による、3Dシミュレーション画像の構築による肝切除推奨術式構築の可能な症例の割合とその年齢、小児肝がんのステージングに用いられるPRETEXT/POSTEXT分類割合

②3Dシミュレーション画像の構築までのターンアラウンドタイム

> 目標症例数 50例 (症例登録2年間)

②3D構築画像の年齢別最適条件設定 (AI画像再構成含む) (宮崎、田波)

年齢層別に3D再構築と精度の高い手術シミュレーションが可能な年齢層に応じた最適な撮像・再構築条件の策定 (過去の臨床試験で収集された画像も用いる) AIを導入した深層学習画像再構成法等、より簡便かつ正確な3D構築検討 解析中

③小児・AYA肝細胞癌・HCN-NOS実態解明と治療成績向上への提案 (栗原、小松、本田)

疫学を含めた実態が未解明の小児・AYA肝細胞癌・HCN-NOSについて、2011年以降の小児外科および消化器外科 (肝胆膵外科) 領域の National Clinical Database (NCD) を用いた小児・AYA世代の肝細胞癌・肝腫瘍の診療状況の調査を行う 解析中

千葉大学医学研究院	菱木知郎	金沢医科大学医学部	岡島英明
広島大学自然科学研究支援開発センター	椛山英三	慶應義塾大学医学部	山田洋平
熊本大学大学院生命科学研究部	日比素造	国立成育医療研究センター	内田 孟
慶應義塾大学医学部	阿部雄太	広島大学大学院医学系科学研究科	栗原 将
虎の門病院	進藤 潤一	熊本大学病院	後藤 徹
順天堂大学医学研究科	斎浦 明夫	熊本大学病院	本田正樹
愛媛大学大学院医学系研究科	椛田 祐三	千葉大学医学部附属病院	小松秀吾
		国立成育医療研究センター	宮崎 治

研究の意義 (解決したい課題)

小児・AYA世代肝腫瘍では、診断や化学療法は国際的に標準化が進んだ一方、外科手技は施設・術者間差が大きく、治療成績や合併症に影響している。本研究は、3Dシミュレーションと成人肝臓外科の知見を導入し、再現性のある安全な外科療法の標準化を実現することを課題とする。

今後の取り組んでみたいこと

- 成人グループとの共同研究により思春期・若年成人の肝腫瘍を対象としたトライアルの実現に向けコラボレーションを継続したい。
- 本研究開発課題の成果を導出し、次期国際共同臨床試験 (PHITT2) を立案する。

領域 6

小児胎児性固形がんに対する標準的治療法開発

代表機関 広島大学

研究開発代表者名 (ふりがな) : 檜山英三 (ひやま えいそう)

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

概要

日本小児がん研究グループ(JCCG)の臨床研究体制を基盤に、小児の胎児性がんである小児肝腫瘍と神経芽腫のリスク別の最適な標準療法の構築を目的とした研究

キーワード

肝芽腫、肝細胞癌、神経芽腫群腫瘍

研究内容と成果

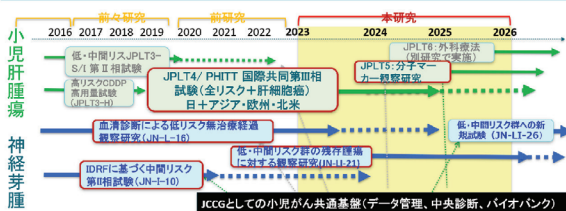


図1: 神経芽腫、小児肝腫瘍臨床試験のロードマップ

神経芽腫、肝芽腫などの胎児性固形がんは、腫瘍が局限し悪性度の低い低リスク群は90%以上生存するが、遠隔転移例や悪性度の高い高リスク群では予後不良例が少なくない。これらは希少がんであることから、日本小児がん研究グループ(JCCG)では、リスク別の標準治療法開発を全国さらに国際共同臨床試験として実施している(図1)。

本研究課題では、JCCGの臨床研究体制を基盤に、小児肝腫瘍では、日米欧で「肝細胞癌も含めた小児肝腫瘍のリスク別国際共同臨床試験JPLT4/PHITT」を実施し、令和5年度末に、アジアを含むJCCGで159例、欧米と合わせて1,089例が登録で登録を終了、経過観察とともに解析を開始している(図2)。さらに、次期国際共同試験を見据えて、「小児肝腫瘍におけるバイオマーカー検査の実行可能性を検証する多施設共同前向き観察研究 JPLT-5」として、マルチカラーデジタルPCRを用いたメチル化遺伝子解析について腫瘍検体提出から結果導出までの日数(turnaround time; TAT)を主要評価項目として開始、18例登録した(目的症例20例、TATは2~8(平均3.45)日)(図3)。

神経芽腫では、令和4年度に終了した低リスク群の「初診時血清診断による神経芽腫無治療経過観察研究 JN-LI-16」(46例登録、1年PFS 86.8%、1年OSは100%)のフォローアップの解析を行い、英文投稿した。令和5年に終了した中間リスク群の「IDRFに基づく手術適応時期の決定と段階的に強度を高める化学療法による第II相臨床試験JN-LI-10」(61例登録)では、解析対象の54例の3年OS 94.4%、3年PFS 87.0%で、局所例と転移例のPFSは91.7%、85.6%であった。その後の低・中間リスク群の「低・中間リスク群神経芽腫の残存腫瘍に対する観察研究 JN-LI-21」(図4)は症例登録を継続し(令和7年末27例登録)、その後継のJN-LI-26試験のプロトコル概念を作成している。

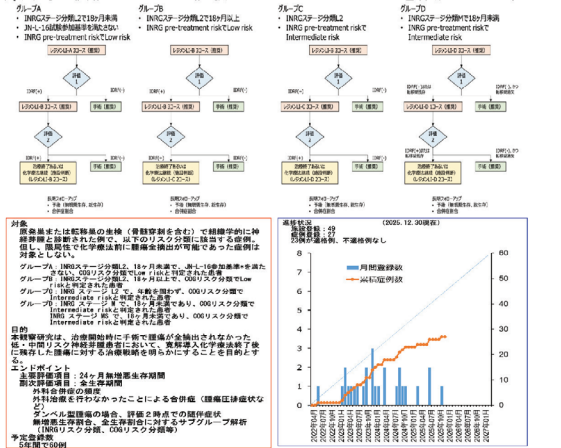


図4: JN-LI-21 試験の概要とその登録状況

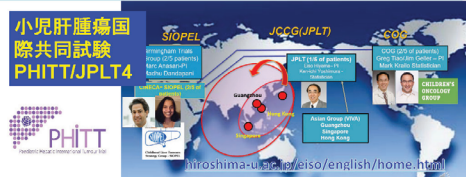
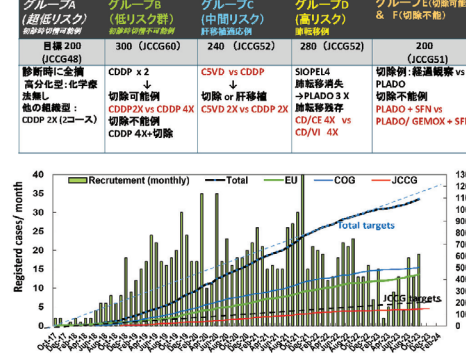


図2: 小児肝腫瘍国際共同試験(PHITT/JPLT4)概要と登録状況



【目的】小児肝腫瘍を対象として、分子遺伝学的解析を中央検査として行い、結果が報告されるまでの期間を確認し、リスク層別化された治療が実際に可能かどうかの実行可能性を評価する。

【目標症例数】20例(30例に変更) 現在18例

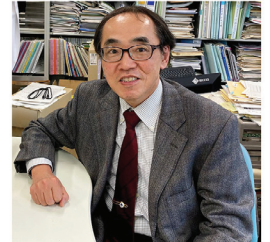
【研究期間】予定:承認後~2026年9月30日

【主な選択基準】初発診断時年齢18歳未満の小児肝腫瘍(肝芽腫、HCC、NOS、肝細胞癌)と診断されている、または疑われている。

【主要評価項目】バイオマーカー解析への腫瘍検体提出から、ddPCR法で解析されたメチル化解析の結果が得られるまでの日数(turnaround time; TAT)

【副次的評価項目】バイオマーカー解析の実施可能割合

これらの臨床試験の実施は、JCCGの小児固形腫瘍のデータセンターを運用し、さらにアジアを含めて中央診断するシステムを構築し、質の高い臨床試験を運用するための基盤を整備してきている。病理検体は、スライドグラスに加えて病理画像をクラウドにアップして診断することが可能となり、2017年から2021年の5年間で小児肝腫瘍526例、神経芽腫群腫瘍1,097例の中央病理診断を実施した。画像データは匿名化してDVDをデータセンターに送付し、クラウドにアップして、専門の小児放射線医や診療医がアクセスできるシステムを運用し、その数は年度毎に増加しており、2016年以降小児肝腫瘍245症例、神経芽腫146症例、447件の中央画像診断を行い、迅速かつ正確なリスク分類や治療効果判定が行える体制が構築されている。さらに、神経芽腫では中央診断がほぼ全例に行われ、小児肝腫瘍においても、80%以上の症例で同意を得て腫瘍検体が保存されており、バイオマーカー探索研究への体制を維持、強化して、上記の両腫瘍の臨床試験の運用を円滑に推し進めている。



基礎と臨床を往來する、グローバルな橋渡し研究
小児がんの死亡率をゼロにするために

Professor by Appointment,
Professor Emeritus,
Distinguished Professor,
Hiroshima University,
メールアドレス:
eiso@hiroshima-u.ac.jp
研究室URL:
<https://surgery1.hiroshima-u.ac.jp/about/staff/post-9.html>
JCCG:<https://jccg.jp/>
肝腫瘍委員会:
<https://home.hiroshima-u.ac.jp/eiso/>
神経芽腫委員会:
<http://www.jnbsg.jp/>

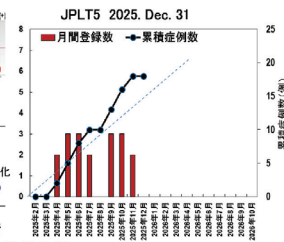


図3: JPLT5 試験の概要とその登録状況

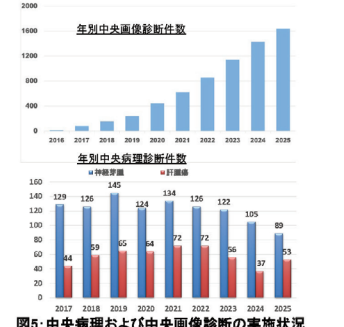


図5: 中央病理および中央画像診断の実施状況

今後の取り組み組んでいきたいこと

小児肝腫瘍においては、グローバルな臨床試験であるPHITT試験では、日米欧の3拠点の一つとしてアジアを含めた症例を集積し、中央画像診断、中央病理診断に加えて、共通のCRFと外科ガイドラインを使用して運用することで、希少がんでのランダム化試験が可能となった。今後は、JCCGがアジアの拠点を広げ、韓国、中国やシンガポール、インドなどの主要施設に参加を促し、グローバル試験におけるアジアの枠組みを拡大することで、日本がアジアをリードする小児がんのグローバル研究体制への発展が期待される。また、肝細胞癌などはAYA世代をターゲットとした小児と成人領域の連携によるAYAがんを含めた臨床試験の構築も目指している。

神経芽腫においては、将来、ノンハイリスク群(低中間リスク群)には、「どこまで治療を減られるか」をテーマに診断時血清診断(リキッドバイオプシー)を併用して残存腫瘍に対して経過観察することで治療を軽減し、晚期合併症を少なくする臨床試験を構築する。さらに、両腫瘍とも、ゲノム医療の応用を検討して、バイオマーカーによる適切なリスク分類と、個々の腫瘍に有効な個別化治療法を提供し、合併症の軽減と完全治癒が得られる治療法の開発を目指している。

また、希少がんであることから、中央診断による病理、画像、分子診断の構築は必須の基盤であり、国際共同試験を支えられる体制とともに、AIを応用した中央診断体制の構築をめざして、これらの体制構築にインフォマティクスや画像診断支援システムの専門家とこれらの課題に今後取り組んでいきたい。

研究の意義 (解決したい課題)

領域6

研開発課題名 「乳児急性リンパ性白血病の新規治療戦略確立をめざす国際共同第Ⅲ相試験」開発研究

代表機関 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学

研究開発代表者名：宮村 能子 (みやむら たかこ) 本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません

概要

- ・乳児KMT2A (MLL) 遺伝子再構成陽性急性リンパ性白血病 (KMT2A-rALL) は、本邦での発症は15-20例前後で、5年無イベント生存率 (EFS) 50%前後の稀少で難治な疾患である。
- ・乳児期の造血細胞移植を含む強力な治療による重篤な晩期合併症も課題であり、より適切なリスク層別化が求められてきた。
- ・乳児ALLの治療成績の向上のためには新規治療薬を導入した新規治療戦略の確立が必要であり、よりエビデンスレベルの高い治療開発のためには国際共同試験で症例を蓄積することが重要である。
- ・日本小児がん研究グループ (Japan Children's Cancer Group: JCCG) は、欧州のInterfantグループ、米国臨床試験グループCOGと国際共同試験実施に向けて協議してきた。標準治療骨格に試験治療アームのパイロット試験を行うこととなり、JCCGは第2世代プリン代謝拮抗薬クロファラビンを検証する特定臨床研究「JPLSG-MLL-17」をAMED助成で実施し、登録終了、観察期間中である。
- ・欧州Interfantグループは二重特異T細胞誘導 (BiTE) 抗体ブリナツモマブを検討するパイロット試験を実施し、良好な成績を得た。これをふまえてInterfantは、後継試験として、国際共同第Ⅲ相試験Interfant-21を計画し、2023年より開始した。JCCGもこれに参加するために準備を進め、AMED研究助成のもと、2024年8月よりInterfant-21に参加、国内登録を開始した。



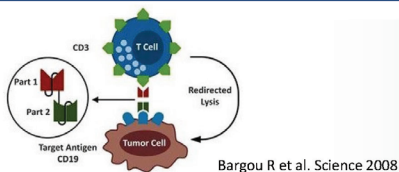
日本医科大学大学院医学研究科
大阪大学大学院医学系研究科
小児科学
宮村 能子
takako-miyamura@nms.ac.jp

キーワード

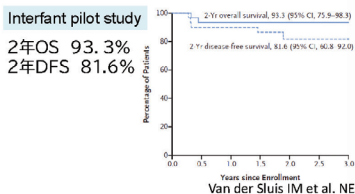
乳児KMT2A遺伝子再構成陽性ALL、国際共同研究、ブリナツモマブ

研究内容と成果

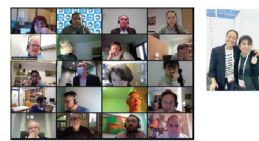
国際共同第Ⅲ相試験 Interfant21



B-ALL細胞 (CD19) に患者T細胞 (CD3) を誘導する二重特異T細胞誘導 (BiTE) 抗体: ブリナツモマブ



24か国、22臨床試験グループが参加



国際共同第Ⅲ相試験 Interfant-21

初発乳児KMT2A-rALL全例にブリナツモマブを導入し治療成績の向上を目指す



Interfant-21 JRCT公開ページ: <https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCTs051230126>

目的
新規発症の乳児KMT2A-rALL/MPALの治療成績をヒストリカルコントロールと比較して改善すること

対象
診断時の日齢 ≤ 365日
初発KMT2A遺伝子再構成陽性B細胞型急性リンパ性白血病またはB細胞型急性混合型白血病

主要評価項目 3年無イベント生存率 (EFS) **2024年8月国内登録開始!**

登録期間 3年間 (予定)

目標症例数 160例 (24か国、22臨床試験グループが参加) **日本からの目標症例数8例/年**

参加施設 19施設 (日本)

国内臨床試験体制としては特定臨床研究、国際共同研究としてはICH/GCP準拠

国内調整事務局 大阪大学未来医療開発部臨床研究センター (国内PI: 宮村能子)
特定臨床研究対応・CRB対応、薬剤輸入のサポート、globalとの調整、参加施設サポートなど
ICH/GCP準拠モニタリング: 外部委託 (ビープロジェクト)

EDC: Interfant側のEDC利用



日本の参加施設

北海道大学病院	三重大学病院
東北大学病院	名古屋大学病院
埼玉県立小児医療センター	大阪市立病院
国立成育医療研究センター	大阪市立総合医療センター
東京都立小児医療センター	京都大学病院
東京大学病院	京都府立医科大学病院
奈良県立川こども医療センター	兵庫県立こども病院
千葉大学病院	愛媛大学病院
静岡県立こども病院	広島大学病院
	鹿児島大学病院

登録症例 (JCCG): **7例**
(2024年8月~2025年7月)

Inclusions: 50

- NL: 7	- SA: 3	- HU: 1	- AU: 5	- PT: 1
- AR: 3	- DK: 1	- SE: 2	- JP: 7	- FR: 3
- CZ: 3	- FI: 1	- ES: 3	- BE: 1	
- SK: 2	- DE: 4	- IT: 2	- IE: 1	

オランダと並んで登録数1位!
日本からの登録は予定通りに進捗している

2025年7月~
他国で寛解導入療法中死亡 (感染) が多く (6/50例)
プロトコル改訂、登録を一時中断中
2026年2月改訂が欧州承認予定、**JCCG班会議で共有**
その後、日本でも早急に再開予定

ただし、国内での有害事象はgr4が1件のみ
重篤な疾病等: 1件 (菌血症 grade4: 回復)
非重篤な疾病等: 0件
重大な不適合: 0件
軽微な不適合: 2件 (薬剤投与延期)
第2回定期報告: 2024年11月~2025年11月

今後取り組んでいきたいこと

- ・ JCCGから国際共同試験Interfant-21への登録は順調で、ほぼ予定通りの進行である。今後、さらに登録を進め、乳児KMT2A-rALLの新規の治療戦略構築に貢献したい。
- ・ PK studyなどの国際的な付随研究への参加や、検体を用いた基礎研究の提案をJCCGから行ってきたい。
- ・ 有害事象に対する支持療法などが課題と考える。有害事象が少ない日本からの発信を試みたい。
- ・ 現在、後継試験IF-4立案についてInterfantグループと共同で考案している。JCCGから発案し、乳児KMT2A-rALLに対する新規治療戦略の確立に貢献する。

後継試験では有害事象を軽減し、免疫療法など有用な治療につなぐことが次の目標のひとつ