

小児固形腫瘍観察研究実施計画書

(第 4.1 版)

令和 3 年 10 月 18 日

日本小児がん研究グループ固形腫瘍分科会

第 1.0 版作成	2010 年 4 月 8 日
小児がん学会臨床研究審査委員会第 1 回審査	2010 年 7 月 6 日
改訂第 1.01 版作成	2010 年 8 月 23 日
小児がん学会臨床研究審査委員会第 2 回審査	2010 年 11 月 15 日
改訂第 1.1 版作成	2010 年 12 月 22 日
小児がん学会臨床研究審査委員会承認	2010 年 12 月 27 日
改訂第 2.0 版作成	2014 年 12 月 3 日
改訂第 2.1 版作成	2015 年 2 月 10 日
改訂第 2.2 版作成	2016 年 4 月 20 日
改訂第 3.0 版作成	2017 年 5 月 29 日
改訂第 4.0 版作成	2020 年 12 月 10 日
改訂第 4.1 版作成	2021 年 10 月 18 日

目次

1. 研究の背景と意義	1
1.1 わが国の小児がんをめぐる現状と問題点	1
1.2 本研究を計画した理由と意義	2
2. 本研究の目的	3
3. 研究対象と実施体制	5
4. 研究項目	5
4.1 中央診断	5
4.1.1 中央病理診断	5
4.1.2 中央分子生物学的診断	5
4.1.3 中央画像診断	6
4.1.4 中央診断結果および治療に関するコンサルテーションの責任について	6
4.2 患者情報	6
4.2.1 初診時	6
4.2.2 がんゲノムプロファイリング検査実施症例	6
4.2.3 治療終了時	7
4.2.4 フォローアップ	7
4.3 検体保存と研究利用	7
5. 研究の実施手順	8
5.1 研究参加施設登録	8
5.2 登録と中央診断用検体提出の手順（初発時）	8
5.2.1 一次登録	8
5.2.2 中央診断への検体提出	9
5.2.3 小児固形腫瘍観察研究登録	10
5.3 治療終了時報告とフォローアップ	10
5.4 再発時の手順	10
5.4.1 観察研究登録患者が再発した場合	10
5.4.2 初診時に研究不参加施設を受診した例が、再発後に研究参加施設を受診した場合	11
5.4.3 臨床試験参加例が再発した場合	11
5.5 データベースセンター	11
5.6 データベースセンターにおけるデータクリーニング	11
6. 研究期間	12
7. 本研究参加に際して予想される利益と不利益	12
8. 本研究の参加者に対するインフォームドコンセント	12
9. 倫理的事項	13
9.1 研究参加者に対する倫理的配慮	13
9.2 患者情報の取り扱い、余剰検体の保存および廃棄	14
9.2.1 試料等の匿名化	14
9.2.2 検体の保存および廃棄	14
9.2.3 患者情報の取り扱い	14
9.2.4 試料の分譲	16

9.2.5 遺伝情報の開示について	16
10. 統計学的事項および研究で得られた試料・情報の利用	17
10.1 予想される年間患者数	17
10.2 統計解析	17
10.3 研究結果の公表	18
10.4 試料・情報の二次的な研究利用	18
11. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	19
12. 研究組織	19
12.1 研究責任者	19
12.2 JCCG 委員会	19
12.3 研究資金の調達、利益相反	21
13. 文献	22

1. 研究の背景と意義

1.1 わが国の小児がんをめぐる現状と問題点

小児がんの発症数は成人のそれと比較すると極めて少ない。わが国においては公的で網羅的な小児がん登録システムがないため、現時点ではいくつかの個別の集計報告から推定する以外に疾患ごとの正確な発症頻度を知る手がかりはないが、後述するように、総数で年間2500人を超えないと考えられる。また小児がんの治療成績についても、全体的には向上してきたものの、特に固形腫瘍には未だ標準治療が確立せず、治療成績が満足すべき域に達していないものも少なくない。

標準治療の確立・改良には多施設臨床試験が必須であり、小児がん領域でも、全国規模の臨床試験が行われるようになってきた。しかし、種々の理由で臨床試験に参加しない（できない）場合も少なくなく、そのような患者の転帰は不明なのが実状である。また小児がんは経過が急速で入院後ただちに緊急の治療が必要なことが多いため、臨床試験に参加できなかった患者は、往々にして重症例である。疾患が希少であることを考慮すれば、このような重症例が含まれないことは、臨床試験の結果の解釈に大きな影響を及ぼす可能性がある。再発患者についても同様で、臨床試験が行われていないことが多いため、治療成績向上に必要な正確な臨床情報は、現在ほとんど得られていない。

したがって、臨床試験に参加した患者だけでなく、不参加の患者や再発患者についても転帰を含む臨床情報を収集するシステムの構築が必要と考えられる。

さらに、わが国では小児がんの治療施設の集約化が不十分なために患者が分散し、施設ごとの経験患者数は多くない。このような状況では、近年の医学の進歩に伴って複雑化している診断技術の維持・向上を個々の施設レベルで行うことは困難であり、中央で熟練した専門医による診断を一括して行うことの意義は大きい。特に病理診断については、初診時の病名診断だけではなく、化学療法施行後の病理学的変化も、予後の判定や以後の治療方針決定のために重要な情報を提供すると思われる。また病理診断に限らず、分子生物学的診断や放射線画像診断など種々の中央診断検査項目について、今後は国際的な比較検討のためにも、同じプラットフォームで系統的に中央診断を行う必要性が増している。

また中央診断は臨床試験に参加した患者に限るものではなく、臨床試験に不参加の場合であっても、実地診療において適切な治療を選択するために有用であることは論を俟たない。特に現在、小児がんの分子診断とリスク分類を目的とした小児がん遺伝子パネル検査体制の整備が進んでおり、今後小児がんの診断に重要な位置を占めることが予想されている。

小児がん領域における治療開発の今後の方向性を考えた場合、成人がん領域で急速に普及しつつある分子標的薬を始めとする新規抗がん剤を、小児がん領域でも導入して行く必要がある。そのためにはトランスレーショナル研究がこれまで以上に重要となり、それに必要な腫瘍サンプルの集積が必須である。また今日では、がんの病態解明には腫瘍細胞（体細胞）のみを対象とした異常の解析だけではなく、正常細胞（生殖細胞系列）を対象とした遺伝学的な特性や遺伝子変異の解析、さらには小児がんゲノムの網羅的な解析が必要となっており、これに伴って研究者の裾野も広がっている。このため、小児がん領域においても中央診断後の余剰検体を系統的に収集・保存するだけでなく、正常細胞（主として末梢血リンパ球）も保存の対象とし、より広範囲の研究者に提供することによって公平に小児がん検体を利用した研究が実施できるシステムの構築が求められている。さらに保存検体を用いた海外

との共同研究の機会も増加しつつあることから、このような研究を実施できる体制の整備も必要となっている。

治療成績については、再発・難治例の予後は今なお極めて不良である一方で、既存薬を用いた小児がんの治療成績はほぼ限界に達しているのが実状であり、新規治療の開発は急務となっている。しかしながら、小児がんの各疾患の患者数が極めて限られているため、薬剤開発のための臨床試験に参加できる症例数も限られており、実臨床における薬剤の使用実績や長期的な影響等の効率的な調査も容易ではない。

平成 27 年 9 月発出の「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス」には、小児における抗悪性腫瘍薬の臨床評価について『疾患の希少性などの理由から、内部対照をおいた比較試験の実施が困難な場合には、試験の実施可能性を考慮した上で、疾患レジストリ、先行研究等のヒストリカルデータを参考とした第Ⅱ相試験の実施を検討することは可能である。』と記載されており、これは希少な小児がんを対象とする薬剤開発において実際的な解決法になるものと思われる。ただしこのような第Ⅱ相試験を実施するためには、例えば治験対照群データとして利用可能なヒストリカルデータを提供できるような体制が必須となる。

近年、小児がんの治療成績の向上とあいまって、治癒後の患者の QOL が注目されるようになってきた。小児がん経験者の心身面での健康管理の充実が急務であるが、患者のフォローアップの結果を全国規模で把握するシステムが存在しないため、小児がん経験者の長期の QOL については実態すら明らかではないのが実状である。

以上のように、わが国の小児がんについては、発症頻度や転帰の把握、中央診断や腫瘍検体を利用した研究の推進、長期フォローアップ体制の確立など、多くの課題がある。これらの問題を解決するには、全国的なネットワークの構築が必要なことは明らかである。

1.2 本研究を計画した理由と意義

小児がんのうち、小児造血器腫瘍については、現在日本小児血液・がん学会疾患登録によって、高い精度で疾患ごとの年間患者数が把握されている。一方で、平成 28 年からは法制化された全国がん登録も開始されている。このため、研究としての小児がんの疾患登録を整理する作業の一環として、日本小児血液・がん学会登録と日本小児外科学会の悪性腫瘍登録の登録内容が統一され（統合学会登録）、さらに本研究とオンライン登録システムを連携させることになった。なお、小児固形腫瘍の関連諸学会による臓器別がん登録としての登録システムの整備が進んでいるが、対象とする疾患が当該学会関連のものに限定されるため、対象外の希少な固形腫瘍について詳細な臨床像や臨床経過等についての情報収集は困難である。さらに、いずれの登録も中央診断を採用していないため診断名の正しさは担保されておらず、また臨床試験とも連携していない。放射線学的診断や治療においても、画像の読影に専門的な知識が要求される小児がんが増加しつつある。

本研究は全ての種類の小児固形腫瘍を対象とするが、疾患ごとの発症頻度の把握が目的ではなく、発症時に登録を行って匿名化したうえで、病理診断をはじめとする疾患に応じた各種の中央診断を行い（疾患の特性のために初診時には中央診断を行わない場合にも診断根拠となった情報を収集する）、正確な診断のもとに個々の患者ごとの臨床情報の収集とフォローアップによる転帰調査を行うことを意図している。本研究の実施主体に含まれる日本小児がん研究グループ（JCCG）疾患委員会が実施する臨床試験の対象疾患については、登録情報が

当該の疾患委員会へ提供される。これによって、小児がんの正確な診断を参加施設へ提供して治療戦略の決定に資するだけでなく、正確な診断に裏打ちされた転帰を含む疾患情報が収集でき、また効率的な臨床試験へのリクルートが可能となることが期待される。

また本研究では中央診断後の余剰検体（放射線画像を含む）を患者本人（または代諾者）の同意を得て保存するが、登録やフォローアップと連携しているため、必要に応じて臨床情報と連結することも可能となり、小児がんの生物学的特性の解明や治療開発にも有用である。

以上のような理由から計画された本研究は、JCCG 固形腫瘍分科会が実施する多施設共同研究であるが、JCCG 固形腫瘍分科会を構成する施設だけでなく、本研究計画に賛同する全国の全ての施設からの参加が可能である（参加施設については別添参照）。

日本病理学会小児腫瘍組織分類小委員会は、日本小児科学会および日本小児外科学会の要請を受けて組織され、これまで小児固形腫瘍の研究グループの臨床試験において、病理中央診断に関与してきたが、JCCG 内部に病理診断委員会が設立されたことに伴い、同委員会のメンバーとして引き続き本研究に関与することになった。

なお令和 2 年に、小児がん遺伝子パネル検査を実施した結果（ゲノム情報と臨床情報）を収集し、将来の診療と研究のために活かすことを目的として設立された国立がん研究センターのがんゲノム情報管理センター（C-CAT）と JCCG が連携し、本研究と C-CAT の収集情報との連結を行うことによって臨床情報やゲノム情報等の効率的な連結を図ることが決定された。この連携を活かして小児がんの分子診断やそれに基づくリスク分類の実施体制を確立していくことが求められている。また、厚生労働省の「全ゲノム解析等実行計画」には全ゲノムデータと臨床情報を公的データベースに集約して国民の財産として利用できるようにすることが謳われ、対象とするがん種には希少がんおよび遺伝性のがんとして「小児がんを含む」ことが明記されている。JCCG は今後、このような公的ながんゲノム解析にも協力していくべきと考えられる。

また本研究で収集される臨床情報等を小児がんの新薬開発目的の臨床試験のための対照群・ヒストリカルデータや、症例数予測等の試験設計などに活用したり、本研究参加例に対する開発目的の臨床試験の紹介等につなげることができれば、小児がん領域における新薬開発や治療成績の向上にも役立つものと考えられる。

2. 本研究の目的

本研究は研究代表者所属施設の倫理審査委員会による承認を受けて実施することを原則とするが、共同研究機関の状況に応じて個別の倫理審査委員会の審査・承認を受けることも許容する。本研究計画の実施について一括倫理審査の承認結果をふまえた研究機関の長の許可（あるいは共同研究機関の倫理審査委員会の承認結果をふまえた研究機関の長の許可）を得た施設において、新規発症あるいは再発した全ての種類の小児固形腫瘍患者を対象として、患者本人（または代諾者）の同意を得たうえで一次登録を行い、下記を実施する。

- ① 病理学的、および小児固形腫瘍の病型に応じた他の適切な生物学的指標、および放射線画像について中央診断を行い、正確な診断を参加施設に提供するとともに、所見をデータベースに記録する。また、必要に応じて化学療法等を施行した後の変化の診断も実施する。

再発腫瘍と原発腫瘍を比較検討するために、中央診断は初診時だけでなく再発時の検体も対象とする。

- ② 発症時、および転帰を含む以後のフォローアップの臨床的データを集積し、データベースに記録する。
- ③ 中央診断に送付された検体の余剰分のうち、余剰検体（放射線画像を含む）の保存と研究利用に関する同意が得られたものに関しては、中央診断終了後に検体保存センターで保存する。ただし、余剰検体を用いた生殖細胞系列の遺伝子変異の解析の検査については、自由意思で拒否できるものとする。
- ④ ゲノムの網羅的な解析を含む遺伝子解析についての同意が得られた場合、余剰検体のうちバイオバンクジャパン（BBJ）の保存の基準を満たすものについては腫瘍検体から抽出された DNA、および正常試料（末梢血リンパ球から抽出した DNA、血漿）を BBJ で保存する。
- ⑤ 本研究で収集された臨床情報等を、提供者の同意のもとに小児がんの新薬開発目的の臨床試験のための対照群・ヒストリカルデータや、症例数予測等の試験設計などに活用することによって、小児固形腫瘍を対象とした新規医薬品の早期実用化につなげる。

なお、ここでいう余剰検体とは、中央診断を行った後の病理診断、分子生物学的診断用検体の余剰であり、未染プレパレート、新鮮凍結検体、RNA、cDNA、生（なま）検体、DNA、捺印標本、血液に由来する血清・血漿などが含まれる。保存と研究利用の同意取得の際には、これにさらに放射線画像を含め、「余剰検体（放射線画像を含む）」とする。

このようにして蓄積された中央診断の結果、およびデータベースに蓄積された臨床データを用いて、探索的な解析（具体的な項目は 10.2 参照）を行うことにより、本邦における小児固形腫瘍の臨床的特徴を明らかにするとともに、研究のために保存された検体を必要に応じて臨床情報と連結することができるシステムを構築することを本研究の目的とする。

また、先述の C-CAT との連携に基づき、小児がん遺伝子パネル検査結果を臨床情報等と連結することによって遺伝子パネル検査の有用性を検証したり、公的ながんゲノム解析等にも協力することによって、本研究の成果を将来の診療と研究のために活かすことも本研究の重要な目的となる。

なお中央診断項目については今後、増加してくることも予想されるが、例えば生殖細胞系列のゲノム解析のように倫理的な面で明らかに別途考慮が必要な場合を除いて、現在の中央診断と同様に扱うこととする。また、JCCG 委員会が正常検体を保存して付随研究を行うことがあり得るが、この場合には別途、JCCG 委員会ごとに定め、参加施設に通知する。

一次登録は国立成育医療研究センター小児がんデータ管理科内のデータベースセンター（以下、データベースセンター）で行う。

登録患者の以後のフォローアップは、臨床試験に参加しない患者、あるいは臨床試験が存在しない疾患については、データベースセンターで行うが、臨床試験参加患者については、フォローアップが重複する煩瑣を避けるため、臨床試験を実施している疾患委員会の合意のうえで、臨床試験のデータセンターから必要な臨床情報の提供を受ける（なお、JCCG 固形腫瘍分科会が実施する臨床試験のデータセンターは国立成育医療研究センター内にある）。これによって臨床試験が実施されている疾患について、臨床試験参加例と不参加例のデータと合わせることによって、比較検討や該当疾患の全貌把握も可能となる。

ただし、臨床試験不参加の症例を対象とする中央診断の実施については、疾患や疾患委員会によって制限がある場合がある。また、送付された検体の量や質などの点から中央診断の品質が担保できないと考えられる場合には、中央診断を行わないこともある。

3. 研究対象と実施体制

本研究の実施について、一括倫理審査の承認結果をふまえた研究機関の長の許可（あるいは共同研究機関の倫理審査委員会の承認結果をふまえた研究機関の長の許可）を得た施設において診断された、診断時年齢 30 歳未満の新規発症および再発小児固形腫瘍患者のうち、本研究に参加する事に関して、インフォームドコンセントが得られた患者（患者が未成年の場合はその代諾者、代諾者とは親権者または法定代理人が相当する）を対象とする。ただし、疾患委員会が実施する臨床試験の対象年齢が 30 歳以上を対象としている場合には、30 歳以上であっても中央診断を目的とした一次登録は可能とする（臨床試験不参加の場合の二次登録は不要）。

具体的な対象疾患名は、脳腫瘍、神経芽腫、横紋筋肉腫、腎腫瘍、骨肉腫、Ewing 肉腫、網膜芽細胞腫、肝腫瘍、頭蓋外胚細胞腫瘍、その他の稀な小児固形腫瘍であるが、中央診断実施時には診断名が未定であることが多いので、一次登録・中央診断提出時にこれらの病名が確定している必要はない。

本研究は主に国立成育医療研究センターにデータセンターおよび検体保存センターをおき、匿名化やデータクリーニング、資料の収集・保存などを実施する。研究実施体制の詳細については「12. 研究組織」参照のこと。共同研究機関は JCCG 参加施設である（個別の施設名・責任者名などの詳細は別添）。

4. 研究項目

4.1 中央診断

中央診断用の検体提出の詳細な手順については、小児固形腫瘍検体提出の手引き（以下、「検体提出の手引き」）の記載に従うこと。

4.1.1 中央病理診断

中央病理診断は、JCCG 病理診断委員会（事務局：国立成育医療研究センター病理診断部）が中心となり、各分野の専門医の協力を得て行う。原則として 2 名以上の専門病理医のコンセンサス診断とする。病理組織学的所見に加え、下記の分子生物学的中央診断の結果を総合し、最終的な病理診断とする。病理診断に用いる分類（WHO 分類など）は、最新版を用いることが望ましく、必要に応じて、免疫染色や分子生物学的診断を加えて再検討を行う。

4.1.2 中央分子生物学的診断

中央分子生物学的診断は、神経芽腫、横紋筋肉腫、Ewing 肉腫、脳腫瘍、小児腎腫瘍などの疾患を対象とし、病理組織所見から鑑別やリスク分類に必要と判断された場合には積極的に行うこととする。軟部腫瘍等においては、鑑別に必要な既知の融合遺伝子の検索を行うことがある。検査項目は、適宜追加・変更されていくため、最新の項目や提出手順について「検体提出の手引き」を参照して確認すること

一方、RT-PCR 法と比較した FISH 法の利点は、凍結組織がなくても捺印標本あるいはパラフィン切片で行えること、細胞所見、組織所見と対比し、腫瘍細胞を確認しながら判定が行えること、Ewing 肉腫のように多種類の融合遺伝子を形成する場合でも、EWS 転座の有無を一度に判定できることである。したがって分子診断の精度を上げるためには、これらの方法を病理組織所見に基づき、適宜組み合わせる行うことが望ましい。

分子生物学的診断については、現在進行中の小児がんの分子診断とリスク分類を目的とした小児がん遺伝子パネル検査の全国的な体制整備に伴い、今後段階的に整理されていく可能性があるため、本研究計画書では実施体制の詳細について規定しない。

4.1.3 中央画像診断

放射線治療の設計には、放射線画像診断が必須である。また近年、神経芽腫等では手術適応の決定に放射線画像診断の所見が用いられるようになってきている。このように、放射線画像診断は小児固形腫瘍の治療において大きな位置を占めるにもかかわらず、その読影には専門的な知識や経験が必要な場合も少なくない。このような背景のもとに、JCCG 画像診断委員会によって中央画像診断が実施される機会は増加しつつある。また、中央画像診断の結果等に基づいて外科治療や放射線療法など治療方針に関するコンサルテーションが行われることもある。対象となる症例は疾患委員会ごとに決定された方針に従う。

4.1.4 中央診断結果および治療に関するコンサルテーションの責任について

本研究における中央診断および治療に関するコンサルテーションは、研究目的のものである。実際の診療に役立てることは可能であるが、中央診断結果の施設での診断結果との一致の有無に関わらず、中央診断結果の採用や治療方針の決定についての責任は、あくまで施設に存するものとする。

4.2 患者情報

4.2.1 初診時

施設情報（医療機関名、担当医師名、施設連絡先）のほかに、「小児固形腫瘍共同データベース一次登録」（以下、一次登録）で以下の患者情報を収集する。

- ① イニシャルおよび姓名の名のカナ文字、②初診時年齢・生年月日、③性別、④患者住所（市区郡まで）、⑤手術（生検）予定日、⑥手術（生検）実施（予定）施設、⑦施設診断、⑧初診までの臨床経過、⑨初発日（または再発日）、⑩原発・病変部位、⑪先行する一次がんの有無、⑫腫瘍マーカーと stage（一部の疾患のみ）、⑬検体送付予定、⑭臨床試験参加予定の有無

臨床試験に参加しない例については、診断が確定した時点でさらに二次登録に該当する小児固形腫瘍観察研究登録を行って、疾患ごとの臨床情報を収集する（臨床試験参加例は改めての二次登録は不要）。登録内容については、疾患別の「観察研究症例登録票」を参照のこと。

4.2.2 がんゲノムプロファイリング検査実施症例

がんゲノムプロファイリング検査（パネル検査）の実施時に、がんゲノム情報センター（C-CAT）に登録がなされ、ゲノム検査に関する情報が同意のもとに収集されている。C-CAT に収集される情報と、本研究で収集される情報を突合できるように、パネル検査実施例については「C-CAT 登録 ID（1 患者の 1 がん種ごとに発番される番号）」を施設から収集する。

4.2.3 治療終了時

治療終了時報告にて、簡単な治療内容と、治療終了の時点での転帰を収集する。収集する治療内容は疾患の特性に合わせて異なっている。臨床試験参加症例については、臨床試験のデータセンターから該当する情報の提供を受けるため、治療終了時報告を入力する必要はない。

4.2.4 フォローアップ

追跡調査票にて、年1回、転帰（生死、死亡の場合はその原因、再発・増悪の有無）、および長期的合併症についての情報を収集する。臨床試験参加症例については、臨床試験のデータセンターからフォローアップ情報の提供を受けるため、本観察研究の追跡調査票を入力する必要はない。

4.3 検体保存と研究利用

中央診断後に余剰腫瘍検体が生じた場合には、それを用いた基礎研究の実施を目的として、患者本人あるいは代諾者の同意のもと、中央診断施設または JCCG 検体保存センターにおいて定められた手順にしたがって余剰検体を保存する。保存期間は本研究の実施中とし、本研究の期間が延長される場合にはそれに合わせて延長するものとする。ここでいう余剰検体の保存は、JCCG 固形腫瘍分科会が実施する研究で使用することを想定しているが、保存検体を用いて実施する研究は本研究とは別とみなし、別途研究計画書を作成するものとする。

一方、より広範囲の研究者への分譲も視野に入れたバイオバンクへの試料提供は、余剰検体の提供とは別に行うものとし、同意も独立して取得する。同意が得られた場合には、腫瘍検体および末梢血から DNA を抽出し、血漿とあわせて検体保存センターおよび BBJ で保存する。検体保存センターの保存分の検体は JCCG 固形腫瘍分科会での利用が、BBJ 保存分の検体のうち半分は公的な分譲、他は JCCG 固形腫瘍分科会での利用が想定されている。ただし BBJ の体制変更に伴い、JCCG 外の研究者を対象とする BBJ での検体分譲は 2018 年 3 月までの保存検体について行うものとし、これ以降の保存検体については BBJ での保存分も含め、原則的に JCCG 内の研究者が利用するものとする。

保存検体を疾患委員会内で研究に利用する際には JCCG の規定に従って別途研究計画書を作成し、研究者の所属施設の倫理委員会の承認、JCCG が設ける研究審査委員会あるいは研究グループが設ける研究審査委員会など（以下、研究審査委員会と総称）による審査、JCCG 運営委員会（以下、運営委員会）での審議を経たうえで、選定された研究計画に対して検体が供与される。BBJ から分譲される試料（2018 年 3 月までの保存検体）については、BBJ の規定に従って研究利用についての審査が行われた上で分譲される。検体の保存・管理については、「小児固形腫瘍共通検体取扱い手順書（以下、検体取扱い手順書）参照のこと。

本研究で収集された臨床情報等の新規薬剤開発のための臨床試験への利活用は、研究参加時に個別の同意が取得された症例のみを対象とするが、実際に利活用する場合には、JCCG 固形腫瘍分科会が開発企業と別途契約を締結するものとし、詳細な手順等についてはその際に規定する。

5. 研究の実施手順

本研究は、以下の手順で行われる（囲み数字は p.23 の図に対応）。

一次登録時に、①中央診断およびフォローアップデータを含む臨床情報提供、②余剰検体（放射線画像を含む）の保存と研究利用、について同意を取得する。中央診断後の余剰検体を用いた研究利用（臨床情報を含む）については、特に遺伝情報に関わるゲノムの網羅的な解析を含む遺伝子解析についての同意の有無を明確にする。なお②については、不同意であっても本研究に参加できるものとする。

なお、一次登録や中央診断の依頼、診断時の臨床情報記載に用いるオンライン画面は、疾患によらず同一である（検体送付先を除く；診断確定後は必要に応じて診断名に応じた画面を用いる）。以下の登録や臨床データ送付はオンラインの登録システムを用いて実施される。

5.1 研究参加施設登録

1) 施設研究責任者は、本研究計画書に基づいた研究を実施することについて研究代表者施設の一括倫理審査の承認結果をふまえた自施設の長の許可、または自施設の施設倫理審査委員会による承認結果をふまえた研究機関の長の許可を得る。これらの承認が得られた後、施設研究責任者は承認文書のコピーをデータベースセンターに送付する（①）。

本研究計画書が変更される場合には、同様に研究代表者施設の一括倫理審査の承認および自施設の長の許可、または自施設倫理審査委員会による承認結果をふまえた研究機関の長の許可を得ることとする。これらの承認が得られていない場合は、JCCG 固形腫瘍分科会の決定によって以後の登録が許可されないことがある。

2) データベースセンターは、研究参加施設に「施設登録確認書」を送付する（②）。「施設登録確認書」の受領およびメールによるログイン ID、初期パスワードの通知をもって研究参加施設登録が完了し、症例登録が可能となる。

5.2 登録と中央診断用検体提出の手順（初発時）

本研究への一次登録および小児固形腫瘍観察研究登録は、治療開始後であってもさしつかえない（なお臨床試験への二次登録の場合には、通常は治療開始後の登録は不可）。

5.2.1 一次登録

1) 研究参加施設の医師は、小児固形腫瘍と診断あるいは疑われた患者について、患者本人あるいは代諾者に説明文書を用いて説明を行い、一次登録の同意が得られた場合には、一次登録票を入力する（③）。

一次登録の際に、中央診断およびフォローアップデータを含む臨床情報提供、余剰検体（放射線画像を含む）の保存と研究利用についても説明し、同意を取得する（前者は研究参加に必須；余剰検体保存と研究利用の同意は必須ではない）。特にゲノムの網羅的な解析を含む遺伝子解析の同意の有無についても明確にする。

一次登録票に記載される情報は、以下のとおりである。

- ◎ 4.2.1 に示した初診時患者情報等
- ◎ 中央診断および臨床情報提供、余剰検体の保存と研究利用についての同意の有無
- ◎ 臨床試験の参加予定の有無（臨床試験不参加の場合には、不参加の理由についても記載する）

研究参加施設が、JCCG 疾患委員会に所属している場合には、疾患委員会ごとの登録番号が、一次登録時あるいは登録後に付される。

もし一次登録そのものに同意が得られなかった場合でも、一次登録票で「小児固形腫瘍共同データベース一次登録の同意なし」のみにチェック（患者情報に関する項目はすべて空欄でよい）して入力すること。

なお、一次登録・中央診断提出時には、臨床試験参加についての確実な意思の確認が現実には困難な場合がある。したがって、臨床試験参加予定については、あくまでも一次登録時の方針でよい。当初「臨床試験参加予定あり」であっても、結果的に参加しなかった場合、不参加が確定した時点で二次登録として観察研究症例登録票（二次登録）を入力する（⑨、「5.2.3 小児固形腫瘍観察研究登録」参照）。

- 2) データベースセンターは、各々の患者に一次登録を行い、一次登録コード（および疾患委員会登録番号）を施設の実務担当者にオンラインシステム上で通知する（④）。

一次登録コードが施設に通知された時点で、施設において患者氏名と一次登録コードの対応表を作成すること（匿名化）。ただしこの対応表は、いかなる場合も提出を求められることはなく、施設にて厳重に管理するものとする。

一次登録票で「中央診断およびフォローアップデータを含む臨床情報提供」の同意が「あり」で、かつ「臨床試験の登録予定なし」の場合、小児固形腫瘍観察研究の二次登録を行う（⑨、「5.2.3 小児固形腫瘍観察研究登録」参照）。

なお「臨床試験の登録予定あり」の場合には、臨床試験の登録票等を臨床試験プロトコールの記載に従って入手すること。

5.2.2 中央診断への検体提出

- ◎ 中央診断を行わない場合は、本項の手順は省略する。また臨床試験の研究計画書等に記載がある場合には、そちらの手順に従うこと。
 - ◎ 一次登録に続いて、中央診断を提出する場合には、「5.2.1 一次登録」に続いて、以下の手順で中央診断に検体を提出する。
 - ◎ 中央診断の検体提出時期は治療開始前が原則であるが、治療開始後や治療終了時でもかまわない。手順は一次登録に続いて中央診断を行う場合に準じる。
 - ◎ second look や delayed primary 手術時の検体の提出も可であるが、病理診断以外の特殊検査は不能のことがある。
- 1) 施設の実務担当者は、中央診断用検体送付票を入力する（⑤）。画像中央診断のために放射線画像を送付したり、これに基づく治療方針等のコンサルテーションを行う場合には、「JCCG 固形腫瘍画像診断/コンサルテーション依頼票」を JCCG 画像診断/コンサルテーション事務局に送信した後、疾患委員会の実実施計画書等に記載された方法に従って画像を匿名化したうえで送付する。なお、この手順は現在オンライン化が進められており、整備が完了した時点でオンライン入力に移行する。
 - 2) 施設の実務担当者は、1)で入力した中央診断用検体送付票をプリントアウトして同封し、「検体提出の手引き」の記載にしたがって、病理中央診断用の検体や試料を提出する（⑦）。
 - 3) 中央診断の結果は、オンラインで閲覧できる（⑧）。

中央診断およびフォローアップデータを含む臨床情報提供の同意が得られた患者については、データベースセンターでも診断結果が閲覧可能となる(⑧)。

一次登録票で余剰検体保存と研究利用の同意が「あり」であった場合のみ、検体保存センターにおいて中央診断後の余剰検体が保存される。

5.2.3 小児固形腫瘍観察研究登録

- ◎ 小児固形腫瘍観察研究登録(以下、観察研究登録)は、臨床試験に参加しない場合にのみ行う二次登録である。
- ◎ 臨床試験に参加する場合には、一次登録に続いて該当する臨床試験の登録を行う(本項の観察研究登録を行う必要はない)。これは、臨床試験参加症例は当該の臨床試験を管理するデータセンターから必要な臨床情報を収集できるので、二重登録の手間を避けるためである。
- ◎ 観察研究への二次登録は、該当疾患の画面(固有の画面が存在する場合)に入力する。
- ◎ 一次登録後、一定期間経過後も臨床試験登録も観察研究登録もない場合にはデータベースセンターから状況を確認させていただくことがある。
- ◎ 小児固形腫瘍観察研究登録を行った例は、施設の希望および登録対象者の同意のもとに以後の登録データを日本小児血液・がん学会/日本小児外科学会の小児腫瘍登録とデータを共有させることも可能である。
 - 1) 施設の実務担当者は「観察研究症例登録票」を入力する(⑨)。
 - 2) データベースセンターは、各々の患者に観察研究症例登録を行い、小児固形腫瘍観察研究症例番号(以下、観察研究症例番号)を発行する。観察研究症例番号は施設の実務担当者に通知される(⑩)。以後の管理は原則として観察研究症例番号を用いる。

5.3 治療終了時報告とフォローアップ

観察研究登録された患者の治療終了時に、参加施設の実務担当者は治療内容等を「治療終了時報告」に入力する(⑪)。「治療終了時報告」は疾患ごとの画面を使用する。その後のフォローアップについては、「小児固形腫瘍観察研究追跡調査票(以下、「追跡調査票」)に入力する(⑫)。

患者が転院した場合には、転院に先だって、転院前の施設が「転院届」を入力する。転院後の施設が本研究に参加している場合には、引き続きフォローされるが、参加していない場合には、フォローアップは転院の時点で打ち切りとなる。転院届が入力されないと転院先の施設でその後の入力ができないので注意すること。

なお日本小児血液・がん学会/日本小児外科学会の小児腫瘍登録には転院の情報は移行されない(学会の方針による)。

5.4 再発時の手順

5.4.1 観察研究登録患者が再発した場合

- 1) 研究参加施設の実務担当者は、「転帰報告書(追跡調査票と同一)」を入力してデータベースセンターに再発を報告する。
- 2) 再発時の検体送付を行う際、初診時に中央診断の同意が得られている場合には、オンラインシステム上で初診時の一次登録コードを選択、検体送付票を入力し、「検体提出の手引き」にしたがって、中央診断用の検体を提出する。

- 3) 再発時の臨床経過については、一次登録を再度行うのではなく、中央診断用検体送付票画面にある「初発からの経過」の欄（既に登録されている一次登録票の内容がコピーされている）に追記すること。
- 4) 中央病理診断や中央分子生物学的診断の結果が、オンラインで初診時同様施設の実務担当者に連絡され、同時に各々の中央診断施設からデータベースセンターにも通知される。
- 5) 実務担当者は「5.3 治療終了時報告とフォローアップ」に準じた手順でフォローアップデータを入力する。

5.4.2 初診時に研究不参加施設を受診した例が、再発後に研究参加施設を受診した場合

研究参加施設を初診した再発患者（したがって一次登録、中央診断およびフォローアップデータを含む臨床情報提供等の説明が行われていない）については、実務担当者は「5.2 登録と中央診断用検体提出の手順（初発時）」に準じた手順で、患者本人あるいは代諾者に説明文書を用いて説明を行い、同意が得られれば一次登録および中央診断用の検体を提出し（一次登録票では「再発」の項をチェックし、臨床経過の項に病理診断の参考になりそうな治療内容を記入すること）、臨床試験に参加しない場合には観察研究症例登録を行う。以後の手順も同様である。初発時の検体についても、初発時の施設と連絡を取るなどして、できるだけ中央診断に提出する。

5.4.3 臨床試験参加例が再発した場合

ひき続いて当該臨床試験のフォローアップの対象となるため、あらためて本研究計画に登録する必要はない。

5.5 データベースセンター

小児固形腫瘍共同データベースセンター：

国立成育医療研究センター小児がんセンター 小児がんデータ管理科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 国立成育医療研究センター研究所バイオバンク棟 2F

https://secure-followup.net/sisetu_login

TEL：03-5494-7120 内線：4281、4283 E-mail：nch-cca@ncchd.go.jp

受付：平日 9～16 時（オンライン登録は 24 時間可能（但しメンテナンス時間を除く））

登録に関する注意事項

- * 時間外に登録された場合は、登録結果の通知が次の平日の 9～16 時になりますのでご注意ください。ただし、患者登録日は施設からの一次登録票をデータベースセンターが受信した日とします。
- * 登録はオンラインシステムでのみ可能です。
- * 患者登録の前に、研究参加施設登録（5.1 参照）を行ってください。
- * 登録票の記載内容が不十分な場合は、すべて満たされるまで登録をお受けできません。ただし個人情報に関する項目に関しては各施設の規定に従ってください。

5.6 データベースセンターにおけるデータクリーニング

データベースセンターでは、一次登録票、観察研究登録票、治療終了時報告、追跡調査票などに入力された臨床情報について、記載内容をチェックし、空欄や内容矛盾、その他の不備につい

て、オンラインシステム上または電話、FAX、メールなどによって記載者に直接問い合わせを行って内容を確定したうえで、適宜修正作業を行う。

6. 研究期間

研究期間は2011年1月以降の各参加施設の倫理委員会承認日から2030年12月までとする。この期間に各参加施設を受診された患者を登録し、2030年12月までフォローアップする。この期間終了後に研究期間を延長する場合には、その時点で倫理委員会の判断をいただくものとする。なお、研究期間が延長されず終了した場合でも、収集された試料・情報および本研究計画書は、終了した日から5年を経過した日あるいは研究の最終結果の公表から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間以上、保管される。

7. 本研究参加に際して予想される利益と不利益

本研究の対象者は、研究参加施設を受診した、小児固形腫瘍が疑われる患者である。本研究で実施する中央診断項目は、実地診療においても適切な治療法選択に有用な情報であるため、本研究の中央診断に基づいて診断が確定し、治療法が選択されることは、研究参加者にとって有益であると考えられる。なお臨床試験に参加する場合には、本研究とは別に同意を得て参加することになる。

本研究は特定の治療介入を目的とするものではなく、また本研究の検体保存は、日常臨床上必要な、生検あるいは摘出手術によって得られた組織の余剰分を用いるものであり、検体保存のみを目的とした手術を実施することはない。また、余剰検体（放射線画像を含む）を利用した研究の結果は公表される（10.3参照）が、余剰検体は検体提供者が特定されない形で提供されるため、検体を提供した研究参加者には、利益も不利益も生じることはない。さらに予後調査などの結果は、匿名化を行った上で処理され、個人情報保護されるため、研究参加者に対して不利益を生じることはないと考えられる。

なお、ゲノムの網羅的な解析を含む遺伝子解析についての同意が得られた場合には末梢血5mL（乳児は2～5mL）の保存も行うが、この量の採取は、医療上必要とされる採血時に同時に実施することを心がけるため、危険性は最小限であると考えている。

本研究で得られた成果によって小児がんの病態や予後、あるいは生物学的な特徴などについての貴重な情報が得られ、将来の小児固形腫瘍の患者の診断や新規治療法の改善、新たな創薬等に生かすことができると考えられる。

8. 本研究の参加者に対するインフォームドコンセント

本研究の参加に先立って、施設の実務担当者は患者本人または代諾者に対して、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年3月23日）に規定された、本研究の意義、目的、方法、検体の保存や使用手順、および本研究に参加することで予想される結果および利益・不利益などについて、本研究計画書に添付した説明文書等を用いて十分な説明を行い、文書による同意を取得する。本人または代諾者への説明事項は以下のとおりである。

- ・小児固形腫瘍の中央診断と臨床情報の提供について

- 余剰検体（放射線画像を含む）の保存と研究利用、および保存検体を用いて実施する研究の概要
- ゲノムの網羅的な解析を含む遺伝子解析を行う可能性について
- 試料・情報の研究利用の手順
- 臨床データや中央診断の結果の C-CAT の収集情報との連結
- 個人情報保護されること
- 予想される利益と不利益
- 研究結果の公表および開示と二次的な研究利用
- 研究協力の任意性と同意撤回の自由
- 研究から生じる知的財産権の帰属
- 本研究の資金源について
- 本研究に関するご質問は自由に行えること

患者が未成年者であっても、「小児集団における医薬品の臨床試験におけるガイダンスに関する質疑応答集（平成 13 年 6 月 22 日、厚生労働省医薬局審査管理課）」に準じて可能なかぎり同意またはアセントの取得に努める。アセントでは、中央診断、観察研究および余剰検体の保存と研究利用について主治医等から直接説明する。また患者が 16 歳に達した時点で患者本人からもインフォームドコンセントをうけることとする。

同意文書は原本を診療録へ保管し、コピーを患者本人または代諾者へ手渡す。同意の取得内容は、一次登録の際にデータベースセンターにおいて確認される（「5.2.1 一次登録」の 1）参照）。

患者または代諾者は、随時、不利益を受けることがなく臨床情報提供、あるいは検体保存について同意の撤回ができる。この場合、施設の実務担当者はデータベースセンターに同意の撤回があった旨を連絡する。登録そのものや、既に収集した臨床情報については、個人を特定できる情報が含まれておらず、また研究結果全体に影響を及ぼす可能性があるため、消去することは望ましくないが、希望があれば削除も可能である。データベースセンターは、臨床情報提供についての同意撤回の場合には、当該患者について以後の臨床情報を収集しないこととし、検体保存についての同意撤回の場合には、保存検体の廃棄を検体保存センターおよび BBJ に連絡する。ただし、同意撤回の時点ですでに研究者に試料が使用されていたり、学会や論文等で発表されている場合などには、試料や研究結果を廃棄することができないことがある。

なお、先述のように JCCG 外の研究者を対象とする BBJ での検体分譲は 2018 年 3 月までの保存検体についてのみ行う（BBJ では検体の保存のみを継続する）こととなったため、バイオバンクへの試料提供について新規の同意取得は行わない。

中央診断後の余剰検体を用いた遺伝情報に関わるゲノムの網羅的な解析を含む遺伝子解析や、新規薬剤開発のための開発企業と契約に基づく臨床情報等の利活用については、独立の同意事項とし、同意の得られた症例のみを対象とする。

9. 倫理的事項

9.1 研究参加者に対する倫理的配慮

患者の個人名と一次登録コードの対応表は、患者が受診した施設にのみ存在し、いかなる理由があっても、提出を依頼されることはない。本研究計画書に記載された内容のうち、研究参加施設における観察研究参加例をデータベースセンターに登録し、疾患ごとの発生数や臨床的特徴等

のデータを集積する研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の適用対象となるため、この指針を遵守して行う。

一方、余剰検体として検体保存センターに保存された検体を利用して、または BBJ からの分譲（2018 年 3 月までの保存検体のみ）を通じて、基礎研究やトランスレーショナルリサーチを行う際にも、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則って新たに研究計画書を作成し、当該研究を実施する施設の倫理委員会または IRB の承認を得た後に、研究審査委員会の審査・承認後に行うものとする（「4.3 検体保存と研究利用」の項参照）。

研究責任者は研究の進捗状況や有害事象その他の問題の発生状況、試料・情報の保管や他機関への提供状況等について、研究機関の長に文書によって原則として年 1 回報告する。詳細な手順は研究機関ごとに定める。データベースセンターや検体保存センター等の試料・情報を収集する施設は、提供元の研究機関名・研究責任者/提供者名、取得の経緯（診療の過程で得られた中央診断用の試料および中央診断後の残余検体）、試料・情報の項目、研究用 ID、個々の対象者の IC の有無と内容を記録・保管し、提供元の機関の求めに応じていつでもこれらの記録を提供する。報告の内容や方法は参加研究機関ごとの取り決めに従う。

本研究で得られた成果については、ウェブサイトや学会、論文などで公表し、研究参加者への情報提供に努めるとともに、連絡先を明記し、問合せなどに対応できるような体制を維持する。

9.2 患者情報の取り扱い、余剰検体の保存および廃棄

9.2.1 試料等の匿名化

施設からの試料提供は、採取された試料と臨床情報に 5.2.1 で示した手順によって付与された一次登録コードを付して行う。施設の個人情報管理者は、試料等提供者の個人情報と一次登録コードとの対応表を作成して保管する。

9.2.2 検体の保存および廃棄

中央診断後の余剰検体およびバイオバンク用検体の保存、廃棄の手順については、「検体取り扱い手順書」に従って行う。国立成育医療研究センターで保存される余剰検体には、固有の検体保存番号のみが付され、検体提供者が直接特定される情報は一切付与されることはない。BBJ で保存される検体についても同様に、BBJ の専用 ID のみが付され、提供者が特定される情報は一切付与されない。

一次登録コードと検体保存番号、および BBJ の専用 ID の対応表、提供された試料の種類は国立成育医療研究センターの JCCG 検体保存センター事務局で管理され（匿名化されて保存）、対応表についてはいかなる場合にも施設外に提供されることはない。余剰検体保存の同意が得られなかった検体については、中央診断結果の再確認の必要がなくなったと判断された時点で、中央診断施設において廃棄される。

なお、同意を取得して保存した検体については原則として診療施設や患者に返却しない。

9.2.3 患者情報の取り扱い

データベースセンターにおける本研究登録患者に関する患者情報の取り扱いについては、小児がんデータ管理科の「多施設共同臨床研究支援における患者情報保護に関するガイドライン」に従う。概要は以下のとおりである。

1) データベースセンタースタッフへの個人情報の取り扱いに関する教育

データベースセンターにおける業務は、個人情報取り扱いに関わる教育を受けた、またはそれに相当する知識を有する者が担当する。

2) データベースセンター内での安全管理体制

- ① データベースセンターの施錠と入室者制限、ランダムテンキーロックの使用と定期的な暗証番号の変更
- ② 外部のネットワークに直接接続しないクライアントコンピューターとファイルサーバーからなるイントラネットによるデータ管理
- ③ ID とパスワードによるクライアントコンピューターへのアクセス制限
- ④ ファイルサーバーへのセキュリティ対策（アクセス制限およびアクセス記録の保存）、システムログ監視と定期的なバックアップ
- ⑤ イントラネットの内部ファイアウォールによる保護とクライアントコンピューターでのウイルス対策ソフトウェアの運用
- ⑥ データベースセンター内の患者情報が含まれる患者報告書等の文書保管庫の施錠
- ⑦ データベースセンター内でデータ管理業務に用いる PC のワイヤーロックによる盗難防止措置
- ⑧ 電子媒体等を用いたデータの移動は原則として行わない。やむを得ず利用する場合は、パスワードによる暗号化処理を必ず行う。

3) オンライン登録システムの安全性確保

オンラインによる登録は、以下の方法によって登録システムの安全性を確保する。

患者登録や経過報告などの情報登録に使用するオンライン登録システムは、株式会社 CAXIS（東京都港区芝 3-15-13YODA ビル 4F）と国立成育医療研究センターとが開発し、管理する。

(1) ネットワークセキュリティ

- ① システムデータを保存するデータベースサーバーは、外部のインターネットとは隔離された、安全なネットワークに置かれており、システム本体が稼働する Web サーバーを介してのみアクセス可能となる。
- ② Web サーバーへのアクセスはサブシステム（施設向け、中央診断向け、データセンター向け）単位でアクセス可能なクライアント側の IP アドレスを制限する。
- ③ Web サーバーの URL は関連施設以外には非公開とし、検索エンジン(Google, Yahoo!, etc.)の対象外とする設定を行う。
- ④ Web サーバーはファイアウォールにて保護する。
- ⑤ データ通信内容は Secure Socket Layer(SSL)方式による暗号化で保護されている。
- ⑥ 毎日、セキュリティログ監視とシステム動作確認を行っている。

(2) システムセキュリティ

- ① システム利用にはユーザー認証（ユーザーID とパスワード）が必要である。
- ② ユーザーへ1年ごとにパスワードの変更を促す。
- ③ パスワード連続入力ミスの最大回数が設定されている（設定回数は開示しない）。

なお、最大回数を超えた場合、ユーザーID は無効になり、管理者が対応するまで利用できなくなる。

- ④システム利用時のユーザー側 IP は記録され、不正アクセスが確認された場合は、問題の IP からのアクセスを拒否できる。
- ⑤OS のアップデートとセキュリティパッチの適用は適宜迅速に行われる。

(3) システム障害対策

- ① 不慮の災害に備え、地理的にも離れた場所にメインと同様の機能を持ったバックアップシステムを構築する
- ② バックアップシステムは、通常は IP アドレスでアクセスを制限し、メインシステム以外からのアクセスを拒絶する。
- ③ メインシステム からバックアップシステムへは定期的にデータバックアップを行う。また、データセンターにおいてもデータベースのバックアップを日に数回のペースで定期的に行う。
- ④ 障害発生時はバックアップからのデータ復旧が適宜迅速に行われる。
- ⑤ 機械的な故障などによってデータのみの復元では復旧不可能な場合は、バックアップシステムへメインシステムを切り替える。
- ⑥ システム内部のデータが修正または変更された場合、変更者、変更日時、変更内容などの履歴は一定期間保存される。

4) 不要となった情報、および試料・情報の提供に関する記録の廃棄

研究が終了したなどの理由により不要となった個人に関する情報や試料・情報の提供に関する記録等のデータを廃棄する場合には、紙媒体の場合はシュレッダーで処理し、電子媒体の場合はデータベースより消去する。また、個人に関するデータを取り扱った情報機器を廃棄する場合は、記憶装置内の個人に関するデータを復元不可能な形に消去して廃棄する。

9.2.4 試料の分譲

試料の分譲に際しては、成育医療研究センターで保存されている検体については成育医療研究センター固有の検体保存番号を付して、また BBJ で保存されている検体（2018 年 3 月までの保存検体のみ）については BBJ の保存用コードからさらに分譲用コードに変更されて分譲される。分譲の時点で、一次登録コードと検体保存番号、および BBJ の保存コードの対応表をもつ JCCG 検体保存センターは検体保存番号、および BBJ の保存コードを疾患委員会の登録番号（一次登録コード等）に変換して、データセンターに必要な臨床情報を請求する。提供された臨床情報はふたたび検体保存番号および BBJ の保存コードに変換され、検体と併せて分譲される。いずれの場合も試料の提供者が同定できる情報が付されることはない。

9.2.5 遺伝情報の開示について

本研究における中央診断で実施する検査は、あくまでも病理学のおよび他の適切な生物学的指標について、実地診療において適切な治療法選択に有用な情報の提供を目的として行われるものであり、生殖細胞系列の遺伝子解析は含まない。

一方、同意を得て保存された余剰検体や BBJ に提供された検体については、これらを用いて生殖細胞系列のゲノムの網羅的解析が実施されることがあるため、研究の過程で患者本人及び血縁者の遺伝的素因に関連した異常が見つかる可能性がある。ただしこれらの研究は本研究とは独立した、保存検体を用いて実施される研究であることから、これらの異常について

の開示を行うかどうかは、保存検体を用いて遺伝子解析を実施する個々の研究計画書に明記したうえで別途研究審査を受けるものとし、ここでは言及しない。

10. 統計学的事項および研究で得られた試料・情報の利用

10.1 予想される年間患者数

全国で最も精度が高いといわれている大阪府の地域がん登録の集計では、2005年の小児がん発生数は120人であり、15歳未満の小児人口が121万人であることから、小児がんの罹患率はおおよそ小児1万人にひとりと考えられる。この割合は5年に一度行われている集計のうち1990年以降ほぼ一定である。これをもとに推計すると、全国の小児人口が1759万人（2005年）なので日本全国では約1800人と推計され、登録漏れなどの存在を考慮しても年間の小児がん発生頻度は2500人を超えないと考えられる。もちろん、小児がんはさらに多くの疾患に細分類され、平成14年度の日本小児がん全国登録委員会による小児悪性新生物・全国登録委員会報告事業によると、小児固形腫瘍は小児がんの約60%であり、登録例数は脳腫瘍75例、神経芽腫群腫瘍203例、網膜芽腫84例、Wilms腫瘍33例、肝腫瘍28例、胚細胞腫瘍70例、横紋筋肉腫20例、骨腫瘍18例などとなっている¹⁾。一方、大阪府の地域がん登録でも固形腫瘍は約60%を占めているが、これから推計される全国の疾患別患者数はおおむね脳腫瘍500例、神経芽腫群腫瘍175例、網膜芽腫70例、Wilms腫瘍145例、肝腫瘍18例、胚細胞腫瘍70例、横紋筋肉腫150例、骨腫瘍90例程度と考えられ²⁾、前記の統計とはかなり隔たりがある。

本研究は、JCCG病理診断委員会が、JCCG疾患委員会と協力して、本邦から広く患者を集めて正確な診断を提供し、臨床情報を収集して解析するとともに、余剰検体保存システムを構築することを意図しているが、疾患別の発症頻度を知ることは目的ではない。したがって患者数の予測は必須ではないが、わが国の小児固形腫瘍が年間1000~1500例であることから、その約60%が登録されるとすれば、年間600~900例が登録されることになる。

なお、本邦での疾患別の発症頻度を知る目的では、日本小児血液・がん学会の小児がん登録事業（20歳未満に発症する血液疾患と小児がんに関する疫学研究）や日本小児外科学会の小児腫瘍登録が実施されている。本邦での小児がん診療施設は限られているため、施設から同一患者を複数回登録する煩瑣を避けるためにも、本研究と日本小児血液・がん学会/日本小児外科学会のオンライン登録との連携も可能とする（「10.4 データの研究利用」参照）。

10.2 統計解析

本研究で得られた患者数、中央診断結果、フォローアップ結果を含む臨床情報に関するデータを用いて統計解析を実施する。主要な解析内容は、1)1年ごとのデータを用いて性、年齢、ステージ、予後因子などの因子に基づいた記述疫学的な解析、2)蓄積されたデータから発生頻度の年次推移、地域差などの分析、3)死亡頻度の解析およびKaplan-Meier法による全生存率の推定であり、これを中央診断の結果と関連させることによって小児固形腫瘍の組織型ごとの臨床的特徴を明らかにする。これらの統計解析はすべて探索的に行うものとする。

10.3 研究結果の公表

本研究で得られた結果は、JCCG の総会や疾患委員会の会合等で報告することによって研究参加施設の医師に還元される。また研究結果は、ウェブサイトのほか、研究責任者あるいは共同研究者が、しかるべき論文発表や学会発表など複数の方法を用いて広く国民に情報を提供する。

また近年、遺伝子解析研究で得られたデータをより多くの研究者と共有できるようにするため、セキュリティが頑強な公的なデータベースに収集する取り組みが進んでいる。これによって解析データや試料の付随情報を、公的データベースを介して研究者が利用可能となり、新しい技術の開発や疾患の原因解明、治療法・予防法の確立に役立つことが期待される。本研究で保存した検体を用いて遺伝子解析研究を行った場合には、その結果を独立行政法人科学技術振興機構（JST）バイオサイエンスデータベースセンター（NBDC）をはじめとする公的データベースに登録する。また、厚生労働省の「全ゲノム解析等実行計画」では全ゲノムデータと臨床情報を公的データベースに集約する予定とされているため、この方針に沿った情報公開を行う。このような公的なデータベースに提供されたゲノム情報や臨床情報は、診療・研究だけでなく、新しい治療薬の開発等の目的で企業に利用される可能性もある。そのため、このような公的データベースへのゲノム情報や臨床情報の公開については、診療・研究や企業を含む一般にも利用される可能性があること、また、HP 等の情報公開によりオプトアウトで公開拒否の機会を設けること（ただし、公開後の情報の削除が不可能な場合があること）を説明し、同意を取得するものとする。

新規薬剤開発のために本研究で得られた臨床情報等を利用する場合の個人情報保護の手順の詳細については、本研究計画書に加えて JCCG 固形腫瘍分科会が開発企業と締結する契約においてもあらためて規定するものとする。

ただし、上記のいずれの場合にも登録患者の個人を特定できる情報が提供されたり、公表されることはない。また研究発表の時期および方法は、運営委員会の審議を経て決定する。

なお、本研究で得られる研究参加者に説明すべき事項としては中央診断結果が挙げられるが、これは研究機関の担当医等から説明することとする。そのため研究参加者からの研究結果に関する個別の問い合わせを受けることは行わない。

10.4 試料・情報の二次的な研究利用

本研究で得られた臨床データは、登録内容を比較検討して疾患の頻度や病態等をより詳しく解明するために日本小児血液・がん学会が実施する「20 歳未満に発症する血液疾患と小児がんに関する疫学研究」、日本小児外科学会の悪性腫瘍登録や公的ながん登録、他の小児がん関連の登録に提供される場合がある。また、がんゲノムプロファイリング検査（パネル検査）実施例については、C-CAT 登録番号を収集することで、がんゲノム情報センター（C-CAT）で収集されるゲノム検査に関する情報と本研究で収集される情報との突合が可能な状態とする。さらに、今後の国際的な共同研究体制が構築されるなかで、本研究で得られた試料や情報が、希少な疾患の病態解明や人種差の検討などの目的で提供者個人を特定することができない形で海外との共同研究のために提供されることもある。ただし、海外との共同研究への提供の是非については施設ごとに決定してよい。

他の臨床研究や学会登録等において本研究で得られた試料や臨床データを提供・使用する場合には、JCCG 研究審査委員会等の適切な審査機関および施設の倫理委員会において研究

利用先が作成した研究実施計画書を審査し、承認を得たうえで、指針に従って研究の目的等の研究対象者への通知・公開および必要に応じて同意撤回の機会を保証して使用する。想定される研究には、本邦あるいは海外との連携による疾患ごとの頻度や詳細な臨床情報などを検討する疫学研究や、特定の遺伝子異常（生殖細胞系を含む）に伴う臨床や病理像の解明を目的とする研究、先述の厚生労働省の「全ゲノム解析等実行計画」を含む小児がんゲノムの網羅的な解析研究、ゲノムパネル解析やAI等を用いた新たな診断法を開発する研究、患者由来異種移植（patient-derived xenograft：PDX）モデルの作成などがある。また研究利用の際には、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、個人を特定できる情報が提供・使用されることは一切ないが、研究内容をウェブサイトに掲載する等によって患者本人または代諾者が容易に知り得るようにするものとする。

同意が得られている症例に限り、JCCG 固形腫瘍分科会が開発企業と締結した契約に基づいて、本研究で収集された臨床情報等を小児がんの新薬開発目的の臨床試験のための対照群・ヒストリカルデータや、症例数予測等の試験設計などに活用することがある。

この他、余剰検体の保存と研究利用の同意が取得された患者の病理診断のために作成したスライドや放射線画像等の試料を医療従事者の研修目的で使用することがある。ただし、この場合にも患者個人が同定できるような情報はすべて削除して使用する。

11. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

これまで述べたように、研究参加者からの研究結果に関する個別の問い合わせを受けるとは行わないが、これ以外の研究の内容あるいは個人情報取り扱い等について不明な点があれば、施設の担当医または相談内容に応じて研究組織の担当者から回答する。連絡先については、説明文書に明記するものとする。

12. 研究組織

12.1 研究責任者

国立成育医療研究センター小児がんセンター 小児がんデータ管理科 瀧本哲也
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 TEL: 03-5494-7120 FAX: 03-5727-1267

12.2 JCCG 委員会

1) JCCG 病理診断委員会

埼玉県立小児医療センター臨床研究部	中澤温子
慶應義塾大学病院 病理診断科	大喜多肇
福島県立医科大学会津医療センター臨床医学部門病理診断科	北條 洋
神奈川県立こども医療センター臨床研究所・病理診断科	田中祐吉
公立富岡総合病院病理診断科	平戸純子
九州大学大学院医学研究院形態機能病理学	小田義直
大阪市立総合医療センター 病理診断科	井上 健
岡山大学病院病理診断科	柳井広之

静岡県立こども病院 臨床病理科	岩淵英人
九州大学大学院医学研究院形態機能病理学	孝橋賢一
国立がん研究センター中央病院 病理診断科	吉田朗彦
群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野	信澤純人
国立成育医療研究センター病理診断部	義岡孝子
九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学	木下伊寿美
北海道立子ども総合医療・療育センター 病理診断科	木村幸子
国立がん研究センター中央病院 病理診断科	里見介史
北海道大学病院病理診断科	高桑恵美
大阪府立母子保健総合医療センター病理診断科	竹内 真
群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野	友政 蘭
国立成育医療研究センター病理診断部	羽賀千都子
大阪市立十三市民病院病理診断科	福島裕子
大阪急性期・総合医療センター病理科	松岡圭子
藤田医科大学病院病理診断科	山田勢至
奈良県立医科大学付属病院病理診断学講座	佐々木 翔
東京慈恵会医科大学付属病院病理診断部	深澤 寧
埼玉医大国際医療センター病理診断科	本間 琢
国立成育医療研究センター病理診断部	中野 雅之
2) JCCG 固形腫瘍分科会	
運営委員長	
九州大学小児外科	田尻達郎
・神経芽腫委員会（日本神経芽腫研究グループ：JNBSG）	
委員長：九州大学小児外科	田尻達郎
・横紋筋肉腫委員会（日本横紋筋肉腫研究グループ：JRSG）	
委員長：新潟大学小児外科	木下義晶
・脳腫瘍委員会	
委員長：北里大学脳神経外科	隈部俊宏
・腎腫瘍委員会（日本ウィルムス腫瘍研究グループ：JWiTS）	
委員長：兵庫医科大学小児外科	大植孝治
・ユーズング肉腫委員会（日本ユーズング肉腫研究グループ：JESS）	
委員長：岡山大学整形外科	尾崎 敏文
・肝腫瘍委員会（日本小児肝癌研究グループ：JPLT）	
委員長：千葉大学小児外科	菱木知郎
・胚細胞腫瘍委員会	
委員長：慶應義塾大学小児外科	黒田達夫
・Rare Tumor ワーキンググループ	
委員長：国立成育医療研究センター	米田光宏
3) データベースセンター	
国立成育医療研究センター小児がんセンター 小児がんデータ管理科	瀧本哲也
4) 検体保存センター	

- | | |
|---------------------------------|-------|
| 国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部 | |
| 慶應義塾大学病院 病理診断科 | 大喜多 肇 |
| 埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 (JNBSG) | 上條岳彦 |
| 5) データ解析担当者 | |
| 国立成育医療研究センター小児がんセンター 小児がんデータ管理科 | 瀧本哲也 |
| 6) 中央分子生物学的診断担当者 | |
| 国立成育医療研究センター病理診断部 | 義岡孝子 |
| 慶應義塾大学病院 病理診断科 | 大喜多 肇 |
| 埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 (JNBSG) | 上條岳彦 |
| 国立病院機構 大阪医療センター (JPMNG) | 金村米博 |
| 順天堂大学医学部脳疾患連携分野研究講座 | 市村幸一 |
| 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野 | 信澤純人 |
| 7) JCCG 画像診断委員会：委員長 | |
| 神奈川県立こども医療センター放射線科 | 野澤久美子 |

12.3 研究資金の調達、利益相反

本研究の実施にあたり、必要な経費は研究者が獲得している研究費（公的研究費、民間の助成金など）をあてる。ただし臨床実践に必要な最小限の経費（容器代、送料など）は、各実務担当者またはその所属施設の経費を使用する場合がある。

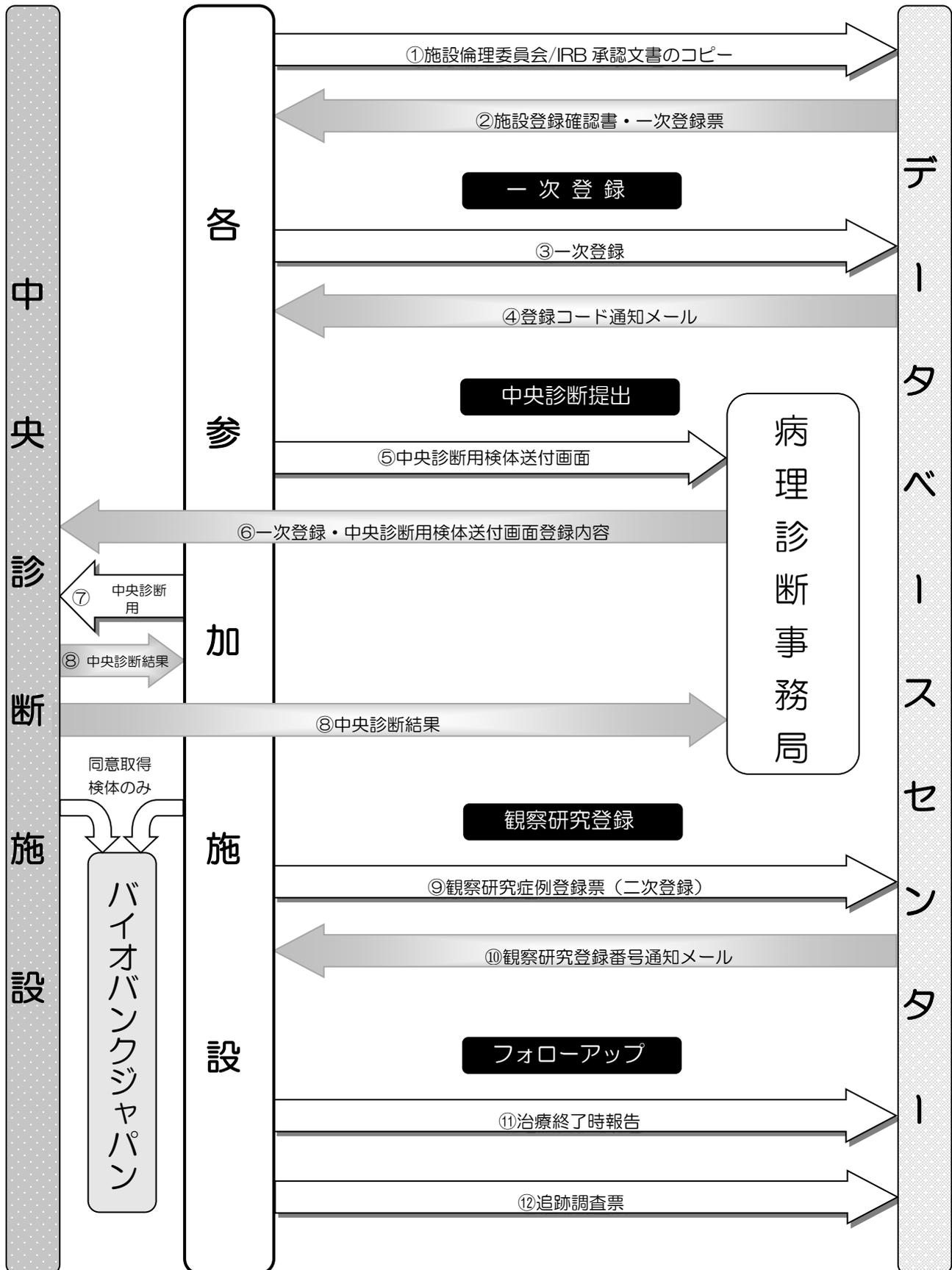
他には特定の団体からの資金提供や資材や労務等の提供は受けないので、研究実施体制全体に関して起こりうる利益相反はない。ただし、将来 JCCG 固形腫瘍分科会が開発企業と締結した契約に基づいて、本研究で収集された臨床情報等を新規薬剤開発のための臨床試験において利活用する場合には、寄付や研究費援助などによって COI が生じる可能性がある。この場合には COI についてあらかじめ開示するものとする。

現時点で獲得している競争的公的研究費（令和 3 年度）を以下に挙げる。

- ゲノム創薬基盤推進研究事業「小児がんに対する個別化医療を可能にするゲノム基盤情報の構築」（研究代表者：加藤元博、国立成育医療研究センター）
- 臨床研究・治験推進研究事業「小児がんレジストリーを用いた転移性肝芽腫に対する薬剤開発戦略としての国際共同臨床試験」（研究代表者：檜山 英三、広島大学小児外科）
- 革新的がん医療実用化研究事業「小児胎児性固形がんに対する標準的治療法開発」（研究代表者：檜山 英三、広島大学小児外科）
- 革新的がん医療実用化研究事業「小児特有の脳腫瘍に対する標準治療確立のための全国多施設共同研究」（研究代表者：原 純一、大阪市立総合医療センター）
- 革新的がん医療実用化研究事業「小児および AYA 世代の横紋筋肉腫患者に対するリスク層別化臨床試験実施による標準的治療法の開発」（研究代表者：細井 創、京都府立医科大学小児科）
- 厚生労働科学研究費補助金「小児がん拠点病院等の連携による移行期を含めた小児がん医療提供体制整備に関する研究」（研究代表者：松本 公一、国立成育医療研究センター）
- 医療研究連携推進本部横断的研究推進費「小児・AYA 世代のがん患者の全国ゲノム診断プラットフォームの構築と長期サバイバーシップ支援に関する研究」（研究代表者：鈴木達也、国立がん研究センター）

13. 文献

- 1) 日本小児がん全国登録委員会：平成 16 年度小児悪性新生物・全国登録委員会報告.
小児がん 42；281-306 (2005).
- 2) 恒松由記子，伊藤千賀子，味木和喜子：わが国の小児がんの疫学的動向. 小児科診療 62；
1129-1136 (19)



*再発の場合は、「転帰報告書」を参加施設からオンラインシステムにて登録し、⑤以後、初診時と同様の手順で行う。