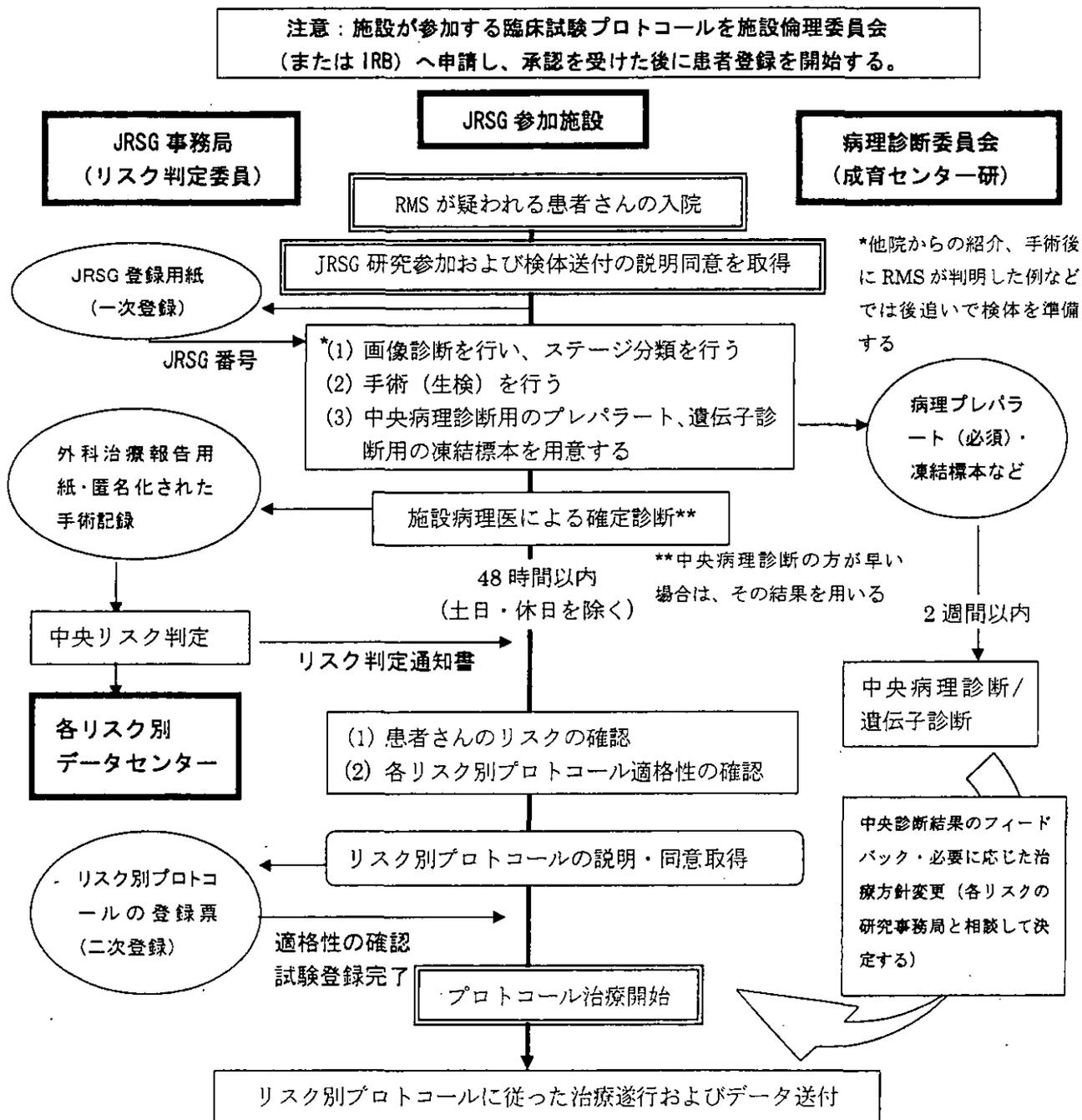


- (6) 当該リスクのデータセンターから症例登録確認の通知が送られた後に、当該プロトコルの記述に従って治療（化学療法）を開始します。
- (7) JRSO 病理診断委員会が上記(2-3)-①の病理スライドを受け取ってから2週間以内に、中央病理診断の結果が施設宛に返送されます。
 中央病理診断の結果が施設病理診断と異なり、患者さんのリスクに変化がある場合には、必要に応じて当該研究事務局と相談の上、治療方針を決定して下さい。
- (8) 患者さんの状態が落ち着き、保護者の方の気持ちが落ち着かれたのを見計らって、「小児がん研究のための余剰検体の提供に関するお願い」を用いて、検体の保存と二次利用に関する説明を行って同意を取得し、「検体保存に関する同意取得報告書」を検体センター（FAX 03-3416-3100）へFAXして下さい。

図1. JRSO 参加施設の患者登録手順と検体送付手順（略図）



3. 中央病理診断腫瘍検体準備および送付の手順

3-1. 提出すべき検体

A. 組織標本

- 1) 登録施設は、根拠となる病理診断が下された代表的な組織標本（初発時、もしくは再発時）のHE染色標本2枚、未染標本10枚（ホルマリン固定パラフィン切片、シランコートスライドガラス使用）を提出する。

注1) 複数回の生検を行っている症例では、最も診断的根拠が高いと考える検査時の標本、すなわち施設の登録根拠となった標本を送付する。送付標本は上記内容を満たしていれば、初発時、再発時の何れでも可とする。

注2) 中央診断委員会が診断上必要と判断した場合は未染標本の追加提出を依頼する場合がある。

注3) 未染標本10枚の提出が困難な場合は、可能な枚数の未染標本の提出を求める。

注4) 未染標本がない場合には、登録施設で保管されている診断の根拠となった染色済み標本を提出する。

注5) 病理組織診断を行うための検体が提出されない場合は本試験への参加を不可とする。

B. 凍結検体

以下の1) または2) の方法で作成した凍結検体

- 1) OCT コンパウンドによる凍結検体（免疫染色および遺伝子解析両方に使用が可能であり推奨される。標準的方法は以下の通りである。

- ・ 1cm角の生検または手術材料を、予めアルミフویلで作成した簡単な容器の中に容れる。

↓

- ・ その上からOCTコンパウンド（病理検査室で迅速標本作製の際に用いるのり状のもの）を検体よりやや多めに入れる。

↓

- ・ 検体とOCTが入ったアルミフویل容器を、予め用意しておいたドライアイス・アセトン内に静置する。その際、検体内に絶対にアセトンが入らないようにする。

↓

- ・ 数分後に完全に凍結終了するので、完了したら凍結したものをよく振ってアセトンを飛ばす。そのまま運搬まで凍結状態でディープフリーザーの中で保管する。

なお、以上の方法が標準的であるが、OCTコンパウンドによる凍結は迅速病理診断の際に通常に行われる方法であり、施設の方法に準じて行えばよい（施設病理医と相談）。

- 2) エッペンドルフなどのチューブに腫瘍組織を容れ、液体窒素またはドライアイス・アセトンでそのまま凍結（Snap freeze）→保管

★OCTコンパウンドで凍結した検体がより望ましいが、2)の方法でもよい。手術などで採取できた腫瘍組織が大きい場合は2個以上検体センターに送る。

★凍結検体は凍結後検体センターに到着するまで絶対に融解しないように十分な注意が必要である。

★★以下の検体は可能な限り、検体センターに送付する。

①ホルマリン固定組織（1cm角程度、肉眼的に質の異なった場所1個以上）

②パラフィン包埋ブロック

③新鮮手術材料（無菌的に培養液に入れたもの。4℃）

④捺印標本（腫瘍組織をスライドグラスに軽く捺印し、風乾後未固定、室温のものを送付）

3-2. 標本提出時期

症例一次登録に際して速やかに、検体センターに提出する。

3-3. 検体の搬送手順

登録施設と検体センターとの間の検体の搬送は以下の通り行う。

- 1) 搬送に際してはSRL 病院間メール等を利用する。
- 2) HE 染色標本および凍結検体などは検体センターに同時に送付することが望ましいが、用意のできた検体から別々に送付してもよい。
- 3) 検体を送付する際には、紛失、検体の取り違いを防ぐため、所定の用紙を用いる検体を送付する旨、予め連絡することが望ましい。

送付先：〒154-8567 世田谷区太子堂 3-35-31

国立成育医療センター研究所 秦 順一

TEL:03-3416-0181(内線 8725)

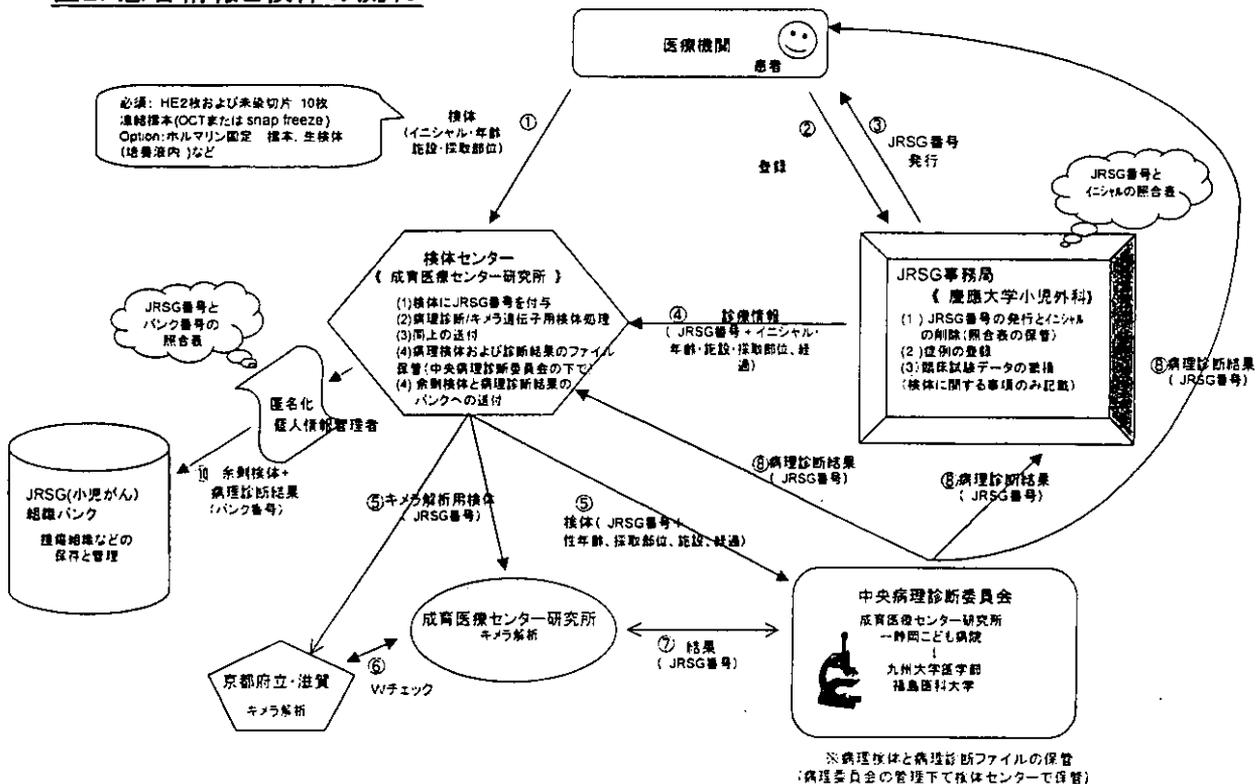
E-mail:jhata@nch.go.jp

- 4) HE 染色標本および未染標本（10枚のプレパラート）には症例のイニシャルと施設名を鉛筆で記入することが望ましい。
- 5) 凍結検体は絶対に融解させないよう必要な処置を講ずる。

4. JRSO 研究における患者情報および検体の流れ（図2 参照）

この項では、JRSO 研究における患者情報および患者由来検体が、どのような経路を通して利用され、保管されるか、患者さんの個人情報保護を基本とした倫理的要件がどのように守られるかについて、簡単に説明いたします。

図2. 患者情報と検体の流れ



4-1. 患者情報の流れ (JRSG 事務局)

- (1) 患者情報を JRSG 事務局に送付する前に、本マニュアルの手順が施設倫理委員会に承認されていることが必要です。4つの JRSG 臨床試験(低リスク A、低リスク B、中間リスク、高リスク)の巻末に付けられているので、一つ以上のプロトコルを倫理委員会へ提出して承認を受ければ、本マニュアルの手順も承認された事になります。施設によっては、本マニュアル単独の審査、承認を行ってくれる倫理委員会もあるかもしれませんが、ただしこの場合、患者さんの JRSG 一次登録は可能ですが、該当プロトコルが施設倫理委員会の承認を受けるまで、実際の患者さんを試験に登録して治療することは出来ませんのでご注意ください。
- (2) 各症例における施設と JRSG 事務局とのやりとりは「JRSG 登録用紙」の送付で始まります。この時には患者に関わる以下の情報が FAX にて施設から JRSG 事務局へ知らされます(図 2-②)。

患者イニシャル、性別、生年月日、年齢、手術(生検)年月日、手術(生検)を行った施設、施設名・科名、登録医師名、初発症状、症状発現年月日、画像にて腫瘍が確認された日、原発部位、原発巣の腫瘍サイズ、遠隔転移の有無と部位、その他手続きに係る項目
- (3) JRSG 事務局は、直ちにコンピュータープログラムを用いて当該患者さん固有の「JRSG 番号」を発行し、施設に知らせます(図 2-③)。ついで「JRSG 登録用紙」の患者情報からイニシャルと生年月日を削除し、JRSG 番号を付加した情報を JRSG データベースに登録します。この際に、JRSG 事務局は JRSG 番号とイニシャル・生年月日の照合表を「JRSG 症例台帳」に残し、FAX された「JRSG 登録用紙」は、一括して鍵付き保管庫へ保管します。
- (4) 次に、施設は「JRSG 外科治療報告用紙」を JRSG 事務局へ FAX し、同時に「手術記録のコピー」を JRSG 事務局へ郵送します。手術記録のコピーに記入されている、患者氏名と患者 ID 番号は、施設の医師がマジック等で塗りつぶし、代わりに患者イニシャルを記入します。外科治療報告用紙の内容は、症例の中央リスク判定に使用され、リスク判定結果は JRSG データベースに登録されると共に、リスク判定通知書によって施設へ知らされます。また、「JRSG 外科治療報告用紙」に記入されたイニシャルを用いて手術記録のコピーおよび「JRSG 症例台帳」と対応させた後、これらの情報からイニシャルを外し、JRSG 番号を付けて管理します。
- (5) この手順以降、施設、データセンター、各リスクの研究事務局、検体センターおよび JRSG 事務局の間の患者情報のやりとりは、すべて JRSG 番号によって行われ、患者の特定が可能な個人情報(イニシャル、生年月日)が用いられることはありません。

4-2. 検体の流れと中央病理診断 (JRSG 検体センター)

- (1) JRSG 研究に利用される患者由来検体(病理プレパラートおよび凍結検体)は、JRSG 事務局を通さず、国立成育医療センター内の「JRSG 検体センター」に直接送付されます(図 2-①)。患者由来検体には、施設担当医によって、施設名と患者イニシャルが記載されています。この時には、JRSG 番号はまだ発行されていない事が多いので、検体センター内では患者イニシャルによる同定を用います。JRSG 研究では中央病理診断の結果が患者の治療に反映されるため、患者取り違えを防止するためにイニシャルを用いる事は倫理的に妥当であると考えています。「JRSG 病理・遺伝子検査用検体送付票」によって検体センターへ知らされる患者情報は以下の通りです。

施設名、登録医、患者イニシャル、年齢、性別、原発部位、検体採取年月日
- (2) 上記 4-1-(2)の手順の後、JRSG 事務局より、JRSG 検体センターに以下の診療情報が伝達されます(図 2-④)。

JRSG 番号、患者イニシャル、年齢、施設、採取部位、経過
- (3) JRSG 検体センターは、患者由来検体から個人情報を削除し、「JRSG 番号」を付与します。これから後の中央病理診断の各ステップは基本的に「JRSG 番号」を用いて行われ、患者の特定が可能な個人情報(イニシャル、生年月日)が用いられることはありません。
- (4) 中央病理診断では、以下の病理医によって JRSG 番号の付いた病理プレパラートがレビューされます。この際、中央病理診断に必要な患者情報として、年齢、性別、採取部位、施設、簡単な臨床経過、が、検体センターより知らされます(図 2-⑤)。

JRSG 中央病理診断委員会

秦 順一	国立成育医療センター研究所 (委員長)
浜崎 豊	静岡県立こども病院臨床検査科
恒吉正澄	九州大学大学院医学研究院形態機能学
北條 洋	福島県立医科大学病理学

- (5) JRSG 検体センターにおいて、凍結検体のキメラ解析用処理 (RNA 抽出および cDNA 合成) が行われた後、検体センターはこの検体に JRSG 番号を付加して、以下のキメラ解析施設へ送付します。キメラ解析結果は中央病理診断委員会へ通知され、中央病理診断に加味されます (図 2-⑦)。各解析施設でキメラ解析が行われた後、余剰検体は JRSG 検体センターへ返却されます。

キメラ解析担当者および施設

大喜多 登	国立成育医療センター研究所
細井 創	京都府立医科大学小児科
太田 茂	滋賀医科大学小児科

- (6) 中央病理診断結果は、委員長から JRSG 検体センター事務局、JRSG 事務局および施設へ通知されます (図 2-⑧)。

4-3. 余剰検体の保存と匿名化

- (1) 施設の担当医は、「小児がん研究のための余剰検体の提供に関するお願い」に基づき、余剰検体の保存と二次利用に関する同意を得ます (上記 3-(8))。その後、JRSG 検体センター事務局は、同意の取得を確認した後、個人情報管理者 (成育医療センター研究所 掛江 直子) に依頼して、Secure Clinical Data Transfer System 21 (SCTS 21) を用いた連結可能匿名化を実施し、バンク番号を発行します。JRSG 番号とバンク番号の照合表は、個人情報管理者が保管し、第三者がこれを知ることはありません。
- (2) バンク番号および病理診断結果の付加された余剰検体は、「小児がん組織バンク」JRSG 検体保存責任者 (成育医療センター研究所 藤本純一郎) に移送され、保管されます (図 2-⑩)。
- (3) JRSG 臨床試験の各プロトコールに記載された患者登録期間と規定の経過観察期間が終了した時点で、JRSG 事務局はこれに付随する基礎研究の進捗を確認し、進行中の基礎研究における保存検体の利用が終了していることを確認します。その後、JRSG 検体センター事務局へ連絡し、これを受けた JRSG 検体センター事務局は個人情報管理者に依頼して、該当する試験参加患者の余剰検体を 連結不可能匿名化 して、再度「小児がん組織バンク」に保存します。
- (4) これら保存された検体は、JRSG 参加施設の先生方から申請され、JRSG 研究審査委員会にて審査・承認を受けた基礎研究計画 (表 1-3-(1)) のために提供されます。

5. 本マニュアルに記載された事項に関連する JRSG 研究組織

○事務局:

慶応義塾大学外科学教室助教授 森川康英
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : 03-3353-1211、FAX : 03-3355-4707

○JRSG 検体センター責任者/JRSG 病理診断委員会 (委員長):

国立成育医療センター研究所 所長 秦 順一
〒154-8567 東京都世田谷区太子堂 3-35-31
TEL : 03-3416-0181、FAX : 03-3414-3100

○JRSG 研究審査委員会（委員長）

東北大学医学部小児腫瘍学 林 富
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL : 022-717-7236、FAX : 022-717-7240

○個人識別情報管理責任者：

国立成育医療センター研究所成育保健政策科学研究室長 掛江直子
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL : 03-3416-0181、FAX : 03-3414-3100

○キメラ遺伝子解析責任者：

国立成育医療センター研究所 大喜多 肇
〒154-8567 東京都世田谷区太子堂 3-35-31
TEL : 03-3416-0181、FAX : 03-3414-3100

○小児がん組織バンク（JRSG 検体保存責任者）：

国立成育医療センター研究所 副所長 藤本 純一郎
〒154-8567 東京都世田谷区太子堂 3-35-31
TEL : 03-3416-0181、FAX : 03-3414-3100

○日本横紋筋肉腫研究グループ代表幹事：

群馬県立小児医療センター院長 土田嘉昭
〒377-8577 群馬県勢多郡北橋村下箱田 779
TEL : 0279-52-3551、FAX : 0279-52-2045

FAX 送付状

送付先：JRSG 事務局

慶應義塾大学外科教室 森川康英 宛

FAX：03-3356-8804 (JRSG 登録専用)

TEL：03-3353-1211 (内線 62334) または 03-5363-3802 (ダイヤルイン)

事務局使用欄

登録年月日

西暦 年 月 日

JRSG 登録番号

JRSG 登録用紙**I. 施設情報**

施設名・科名		登録医師名	
FAX		TEL	
記入年月日	20 年 月 日	E-mail	

II. 患者情報

患者イニシャル	(姓) (名)	生年月日	年 月 日
年齢	歳 ヶ月	性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
手術 (生検) 年月日、または予定年月日		20 年 月 日	(済み・予定) いずれかに○
手術 (生検) を行った (行う予定の) 施設		<input type="checkbox"/> 自施設 <input type="checkbox"/> 他施 (具体的に)	

III. チェック項目

1. 18歳以下である	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
2. JRSG 研究への参加および検体の送付の手順について施設倫理委員会の承認を得ている	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
3. JRSG 研究への参加および検体の送付に関して、患者または家族に対して説明が行われ、文書による同意を得た	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
4. 初発例で先行する化学療法の既往がない	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
5. 重篤な合併症がない	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

IV. 詳細

1. 初発症状	具体的に	
2. 症状発現年月日	20 年 月 日	
3. 画像にて腫瘍が確認された日	20 年 月 日	
4. 原発部位		
5. 原発巣の腫瘍サイズ	_____ X _____ X _____ cm	
6. 遠隔転移の有無	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (具体的に)	
7. 中央診断への検体送付の説明同意	<input type="checkbox"/> 済み <input type="checkbox"/> これから行う	
8. 中央診断への検体送付	<input type="checkbox"/> 済み <input type="checkbox"/> これから行う (送付予定 20 年 月 日)	
送付 (予定) の検体 (チェックして下さい)	病理スライド	<input type="checkbox"/> HE 染色標本 <input type="checkbox"/> 未染標本 <input type="checkbox"/> その他 (具体的に)
	凍結組織	<input type="checkbox"/> OCT コンパウンド <input type="checkbox"/> snap freeze
	その他	<input type="checkbox"/> 新鮮組織 <input type="checkbox"/> 他 (具体的に)

(本用紙を FAX した後、手術記録のコピーを郵送して下さい)

1. 施設・患者情報

施設名・科名		TEL/FAX	/
登録医師名		E-mail	
患者イニシャル	姓 名	JRSG番号	
手術年月日	西暦 年 月 日	記入日	西暦 年 月 日
施設病理診断*	<input type="checkbox"/> 胎児型 <input type="checkbox"/> 葡萄肉腫型 <input type="checkbox"/> 紡錘形細胞型 <input type="checkbox"/> 退形成型 <input type="checkbox"/> 中央病理診断) <input type="checkbox"/> 胞巣型 <input type="checkbox"/> 多形型 <input type="checkbox"/> 未分化肉腫 <input type="checkbox"/> その他()		

*中央病理診断が施設病理診断より早く判明した場合は中央病理診断にチェックをしてその内容を記載

2. ステージ (治療開始前の病期分類)

stage	原発部位	T	size	N	M
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 眼窩 <input type="checkbox"/> 頭頸部 (傍髄膜を除く) <input type="checkbox"/> 泌尿生殖器 (膀胱、前立腺を除く) <input type="checkbox"/> 胆道	<input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2	<input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N1 <input type="checkbox"/> Nx	<input type="checkbox"/> MO
<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 膀胱、前立腺 <input type="checkbox"/> 四肢 <input type="checkbox"/> 傍髄膜 <input type="checkbox"/> 他	<input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Nx	<input type="checkbox"/> MO
<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 膀胱・前立腺 <input type="checkbox"/> 四肢 <input type="checkbox"/> 傍髄膜 <input type="checkbox"/> 他 → (右をチェック)	<input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2	<input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> N1 <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N1 <input type="checkbox"/> Nx	<input type="checkbox"/> MO <input type="checkbox"/> MO
<input type="checkbox"/> 4	すべて	<input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2	<input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Nx	<input type="checkbox"/> M1

1. 原発腫瘍(T) T1: 原発部位に限局
T2: 原発部位を越えて進展または周囲組織に癒着
2. 大きさ(size) a: 最大径で5cm以下
b: 最大径で5cmを超える
3. 領域リンパ節(N) NO: リンパ節転移なし
N1: 領域リンパ節に転移あり(画像または理学所見上)
Nx: 転移の有無は不明(特に領域リンパ節転移の評価困難な部位)
4. 遠隔転移 MO: なし
M1: あり

3. グループ (化学療法開始時の術後病期分類)

<input type="checkbox"/> I	組織学的に全摘出された限局性腫瘍 <input type="checkbox"/> a. 原発臓器または筋に限局 <input type="checkbox"/> b. 原発臓器または筋を超えて(筋膜を超えて)周囲に浸潤 ただし、いずれの場合も領域リンパ節に転移は認めない。
<input type="checkbox"/> II	肉眼的に全摘出された領域内進展腫瘍 <input type="checkbox"/> a. 切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残あり。ただし領域リンパ節に転移を認めない。 <input type="checkbox"/> b. 組織学的にリンパ節の完全切除を行ったが、郭清した領域リンパ節に組織学的に転移を認め(N1)、かつ郭清した最も遠位のリンパ節に組織学的に転移を認めない <input type="checkbox"/> c. 原発巣の切除断端に顕微鏡的腫瘍残存があり、かつ郭清した最も遠位の領域リンパ節に転移を認める(N1)
<input type="checkbox"/> III	肉眼的な腫瘍遺残 <input type="checkbox"/> a. 生検のみ施行 <input type="checkbox"/> b. 亜全摘除(≥90%)または50%以上の部分摘除を施行
<input type="checkbox"/> IV	遠隔転移 <input type="checkbox"/> a. 遠隔転移 (<input type="checkbox"/> 肺 <input type="checkbox"/> 肝 <input type="checkbox"/> 骨 <input type="checkbox"/> 脳 <input type="checkbox"/> 遠隔筋組織 <input type="checkbox"/> 遠隔リンパ節 <input type="checkbox"/> その他()) <input type="checkbox"/> b. <input type="checkbox"/> 脳脊髄液 <input type="checkbox"/> 胸水 <input type="checkbox"/> 腹水中に腫瘍細胞が存在 <input type="checkbox"/> c. <input type="checkbox"/> 胸膜播種 <input type="checkbox"/> 腹膜(大網)播種を伴う

4. 手術の内容

手術の内容	<input type="checkbox"/> Primary resection <input type="checkbox"/> PRE <input type="checkbox"/> 初回手術なし
転移巣に対する手術	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(部位)
術中・術後合併症	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(具体的に)
手術方針の決定	<input type="checkbox"/> 外科ガイドラインを参照 <input type="checkbox"/> JRSG事務局へ相談(以下) <input type="checkbox"/> いずれでもない
JRSG事務局への相談内容を具体的に記載	

(重要) 手術記録のコピーは「患者氏名・患者ID番号」を黒く塗りつぶし、患者イニシャルを付記して提出して下さい

★JRSJG 病理・遺伝子検査用検体送付票

送付年月日 20__年__月__日

下記の検体を、本送付票とともに SRL 病院間メール等により以下の JRSJG 検体センターにお送り下さい。
(本送付票は検体送付時毎にコピーし、最下欄の該当する検体にチェックしてお送り下さい)

☆送付検体

- (1) [必須] HE 標本/未染スライド (標本完成後速やかに)
- (2) [キメラ遺伝子解析用] 凍結検体
- (3) [任意] 培養液入り新鮮腫瘍組織、ホルマリン固定標本、パラフィン包埋ブロック、腫瘍捺印標本

※これらの検体は可能な限りまとめて速やかにお送り下さい。
別々に送る場合にも本送付票はその度ごとに付けて下さい。

☆検体送付先<JRSJG 検体センター>

〒154-8567 東京都世田谷区太子堂 3-35-31 国立成育医療センター研究所 秦 順一
TEL 03-3416-0181 (ext. 8725) FAX 03-3414-3100 E-mail: jhata@nch.go.jp

施設名: _____ 登録医: _____

TEL: _____ FAX: _____

E-mail: _____ @ _____

患者イニシャル: _____ 年齢: ____ 歳 ____ 月 ____ 日 性別: 男 女

原発部位: _____ 採取年月日: 20__年__月__日

- (1) HE 標本/未染スライド 室温 必須
HE 染色標本 (_____ 枚) 未染標本 (_____ 枚)
 生検組織 切除組織
 原発巣 転移巣
 (送付可能な場合)凍結切片[迅速診断スライド] (_____ 枚)

- (2) 凍結組織 (OCT または Snap) ドライアイスと共に-20℃以下
 OCT コンパウンド snap freeze
 生検組織 切除組織
 原発巣 転移巣

- (3) その他の提出検体
 培養液入り新鮮組織検体 4℃ ホルマリン固定標本
 パラフィン包埋ブロック 腫瘍捺印標本 (_____ 枚)

※検体を受領した際、検体センターから「検体受け取り確認票」を送付いたしますので、御確認下さい

検体センター記入欄

JRSJG 番号: _____ 受領年月日: 20__年__月__日

FAX 送付状

送付先：JRSG 検体センター
国立成育医療センター研究所
秦 順一 先生

FAX: 03-3414-3100

検体センター使用欄
受領年月日
西暦 年 月 日

小児がん組織バンク

検体保存に関する同意取得報告書

患者情報

JRSG 番号	
年齢	歳 月
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女

上記の患者さまに対して「小児がん研究のための余剰検体の提供に関するお願い」に基づいた説明を行い、既に「JRSG 検体センター」に保管している患者さまの腫瘍組織の匿名化、「小児がん組織バンク」への移動・保存に関して、文書による同意を得ましたので、ここに報告します。

20 年 月 日

施設名： _____

担当医師名(自署)： _____

連絡先電話番号： _____

付表8. 有害事象マニュアル

はじめに

試験中に生じる有害事象や有害反応などの安全性情報を速やかに収集し、参加施設に周知して注意を促すと共に、効果安全性評価委員会などの中央機関による客観的評価とそのフィードバックによって適切な措置を講じることは、臨床試験における倫理性確保のための重要な一条件である¹⁻³⁾。従来の小児がん領域の臨床試験においても、各自主研究グループ内で独自の方法を工夫して行っていた経緯があるが、採用された毒性規準や報告のコンプライアンスはまちまちであり、今後、その標準化を行いシステムの品質確保を行うことが必要である。

平成14年度、厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）により、小児がんの分野で2課題が採用となり、これらの班研究を通して質の高い臨床試験を推進することが至上命題となった。このため、これまで各自主研究グループ内でまちまちに行われていた「有害事象報告システム」を抜本的に見直し、臨床試験に参加していただく患者様の安全性確保のための一要件として、全国の小児がん専門医が臨床試験において実践しうる確固たるガイドラインの設定を行う事とした。

この「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」を作成するに際し、既に成人悪性腫瘍の分野で同じ目的のためのガイドラインを作成し、平成9年以降、その実践を行ってきた Japan Clinical Oncology Group (JCOG) のガイドライン⁴⁻⁶⁾を基本的に踏襲した。しかしながら、小児がん治療の特性である「有害事象発生を前提とした強力な治療法」を鑑みると、恐らく数多く発生するであろう有害事象の中から、特に重篤または重要なものを層別化して報告することが重要である。この目的のため、International Conference on Harmonization (ICH) のガイドライン E2, E6 および米国 National Cancer Institute (NCI) の Investigator's Handbook および Guidelines を再度見直し、それらを主な根拠として、より実現可能性の高い有害事象報告システムとなるよう修正した。

なお、JCOG で行われている安全性情報のデータベース化、共有化については、その重要性は疑いないものの、現時点では各種小児がん研究グループが疾患特異的にそれぞれ独立した活動を行っている背景を鑑み、当面は各将来的な努力目標とせざるを得ず、本ガイドラインでは割愛した。

1. 用語の定義と解説

1. 基本用語

まず、報告される対象である有害事象 (adverse event or adverse experience, AE)、薬物有害反応 (adverse drug reaction, ADR)、有害反応 (adverse reaction, AR) という用語について、ICH のガイドライン⁸⁾およびJCOG のガイドライン⁹⁾に準拠し、下記のように定義する。

1) 有害事象 (adverse event, AE)

医薬品が投与された患者または臨床試験研究の被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該治療との因果関係があるとは限らない。つまり有害事象とは、医薬品の使用または放射線治療、外科手術と関連したあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（例えば、臨床検査の異常値を含む）、症状、または病気のことであり、当該医薬品や放射線・手術との因果関係の有無は問わない。

2) 薬物有害反応 (adverse drug reaction, ADR)

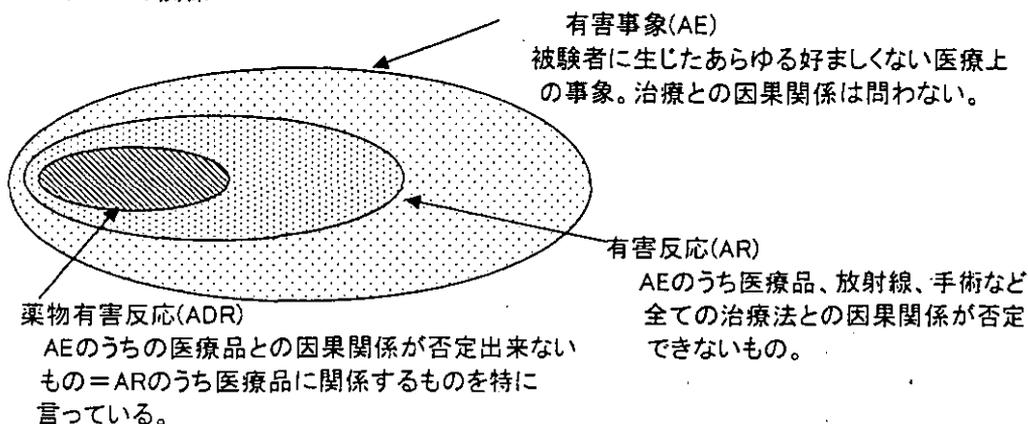
治験薬並びに非承認薬については、その薬品の投与量に関係して起こる反応のうち、すべての有害でかつ意図しない反応は、薬物有害反応と考えるべきである。市販薬については、人において普通に用いられている投与量で起こる、有害で意図しない、医薬品に対する反応をいう。「医薬品に対する反応」とは、医薬品と有害事象との間の因果関係を否定できないものを意味する。

3) 有害反応 (adverse reaction, AR)

これはICH のガイドライン⁸⁾の定義にはなく、ICH ガイドラインの用例からみるとAR もADR と同様に医薬品に

関係した有害な反応の一つの表現として用いられている。しかし、JCOG のガイドライン⁹⁾では医薬品に関係した AR のほかに、便宜的に放射線治療、外科手術などの治療との関係が否定できない AE を AR に含めることとなっており、本ガイドラインでもこの定義を踏襲する。

図1 AE/AR/ADRの関係



附)副作用(side effect)

我が国の薬事法における「副作用」および一般によく用いられる「副作用」という用語は、慣習上、有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できず、意図的でないもの、つまり薬物有害反応(adverse drug reaction)の意味で用いられている。

ICH-GCPガイドライン⁹⁾および関係ガイドライン¹⁰⁾では“adverse drug reaction”と主作用に対する“side effect”とは明確に区別されている。

この点を念頭におき、一般用語として患者への説明時や日常よく使われる「副作用」という言葉と、学術用語としての、またはICH-GCP で規定される“side effect(副作用)”、“adverse event(有害事象)”、“adverse drug reaction(薬物有害反応)”などの用語とその日本語訳とをよくわきまえて使い分けるべきである。

2. 「重篤度」および「予期性」に関する用語

有害事象や有害反応の報告の目的は、有害事象/反応に関する新しい重要な情報を規制当局、研究者、およびその他の適切な関係者に知らせることによって、被験者の安全性を確保することである。したがって、臨床試験中に起こった有害事象/反応の報告に際して、その重要性と緊急性を左右するのは「重篤度」および「予期性」である。すなわち、「重篤」で、かつ「予期されない」有害事象/反応が急送報告の対象となる。このため、有害事象の重篤度およびその予期性について客観的に定義する必要がある。

1) 「重篤な」有害事象、有害反応または薬物有害反応(serious AE/AR/ADR)

「重篤な(注1)」有害事象、有害反応または薬物有害反応とは、医薬品の投与量にかかわらず、その投与の際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、次のようなものと定義する。

- ①死に至るもの
- ②生命を脅かすもの(注2)
- ③治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤先天異常・生まれながらの欠陥を来すもの(注3)
- ⑥その他の重大な医学的事象(注4)

注1: 「重篤な(serious)」と「重症な(severe)」という用語は同義語ではない。「重症」という用語は、特定の事象の強度(重症度)を記述するためにしばしば用いられている(例えば、軽い、中等度の、または重症の心筋梗塞というように)。

かし、事象そのものは、医学的重要性が比較的低いもの(重症な頭痛のように)であってもよい。一方、「重篤」は患者の生命または機能に対し、危険となる事象と通常関連している患者/事象の転帰に基づくものである。重篤度(重症度ではない)は規制上の報告義務を定義するための尺度となるものである。

注2:「重篤」という定義の中の「生命を脅かすもの」という用語は、その事象が起こった時に患者は死の危険があったという事象のことをいっている。それがより重症であったならという仮定的な場合に、死に至ったかも知れないという事象のことをいっているのではない。

注3:通常がんの臨床試験においては、「妊娠中および妊娠の可能性のある女性」は適格除外規準となるため、本項目は重要性が低く、JCOGプロトコルマニュアルの第11章でも割愛されている。ただし、小児がん患者の長期生存の可能性を考慮し、小児がんの臨床試験プロトコルにおいてはこの項目を残す事とする。

注4:その他の状況、すなわちただちに生命を脅かしたり、死亡したり、もしくは入院することなどに至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記の定義に書かれたその他の転帰の一つを防ぐために①から⑤に記載されたような結果に至らぬように処置を必要とするような「重大な医学的事象」のような場合には、急送報告を必要とするか否かを決定する際に、医学的および科学的判断を働かせるべきである。通常、それらも重篤と考えるべきである。

2)「予期していない」有害事象、または有害反応(Unexpected AE/AR)

「予期していない」有害事象/反応とは、関係する原資料にある情報とその性質や重症度が一致しないものをいう。すなわち、当該医薬品の薬理学的性質から予想されるかも知れないということに基づくものではなく、現在までに観察されたものの見通しから、予期される/予期していないということの意味する。その原資料が改訂されるまでは、その反応の追加発生に対しても急送報告が必要となる。

ある有害事象/反応が予期されるものか否かを決定するため、次のような資料または状況が用いられる。

- ①市販/承認された医薬品については、添付文書が原資料となる。
- ②既知で重篤な薬物有害反応でも、その特殊性や重症度に関して重要な情報が加わるような報告は予期していない事象とみなす。例えば、添付文書に記載されている以上に、より特殊な事象、またはより重症である事象は予期していないものと考えられる。
- ③治験薬/未承認薬では企業が作成した治験薬概要書が原資料となる。
- ④抗がん剤の併用療法、手術、放射線療法、ならびにこれらを組み合わせた集学的治療法では、上記のほか、信頼できる、公表された論文報告が原資料となる。

附) 予期していない薬物有害反応(Unexpected Adverse Drug Reaction)

上記のうち、予期していない薬物有害反応に関しては、ICHガイドラインの中で特に「薬物有害反応のうち、その性質や重症度が当該医薬品情報(すなわち、添付文書内容および信頼できる、公表された論文報告などを含む資料)の記載に一致しないもの」と定義されている。

3) 有害事象グレード(Grade of Adverse Event)

有害事象/反応の評価規準として、NCI-CTC version 2.0日本語訳JCOG版を用いる。有害事象のgradingに際しては、それぞれのgrade の定義内容に最も近いものにgradingする。適合する定義内容が存在しない場合は次のようなガイドラインに従って分類される。すなわち、「重篤な」有害事象とは、通常Grade 4以上にgradingされるものを指す。

- ①Grade 0: なし、または正常範囲内
- ②Grade 1: 軽度
- ③Grade 2: 中等度
- ④Grade 3: 重症
- ⑤Grade 4: 重篤(生命を脅かす/後遺障害を起こしうる)
- ⑥Grade 5: 致命的

なお、治療関連死の場合、NCI-CTC原版では原因となった有害事象を「grade 5」としているが、JCOG試験では「grade 4」として記載することとなっている。

3. 「因果関係」に関する用語

AE/AD/ADR とプロトコルで規定された治療内容(薬物、放射線、外科)との因果関係の程度は下記の用語^{1-3,13,14)}を用いて分類する。また死亡の場合では、これらのAE/AD/ADR と死亡との因果関係の程度も下記の用

語を用いて分類する。但し、死因がNCI-CTC の有害事象と関係ない場合は、「事故(Accident)、殺人(Homicide)、腫瘍増悪(Progressive Disease)、急死(Sudden Death)、自殺(Suicide)、不明(Unknown)」の用語で死因を記載する¹⁴⁾。

- ①definite(certain) 明確な[プロトコール治療との因果関係は、明らか(plausible)で、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等では説明できないもの]
- ②probable(likely) 多分、十中八九は[プロトコール治療との因果関係は妥当(reasonable)であり、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等によるものではない(unlikely)なもの]
- ③possible ありそうな[プロトコール治療との因果関係は妥当で(reasonable)あるが、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等でも説明できる]
- ④unlikely ありそうにない[プロトコール治療との因果関係は明らかでなく(improbable)、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等で説明されるもの]
- ⑤not related (unrelated) 関係ない(プロトコール治療との因果関係はなく、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等で明らかに説明できるもの)
- ⑥unassessable (conditional) 評価不能[判断するデータが不十分で、より詳細なデータが必要なもの(conditional)、又は評価困難なもの]

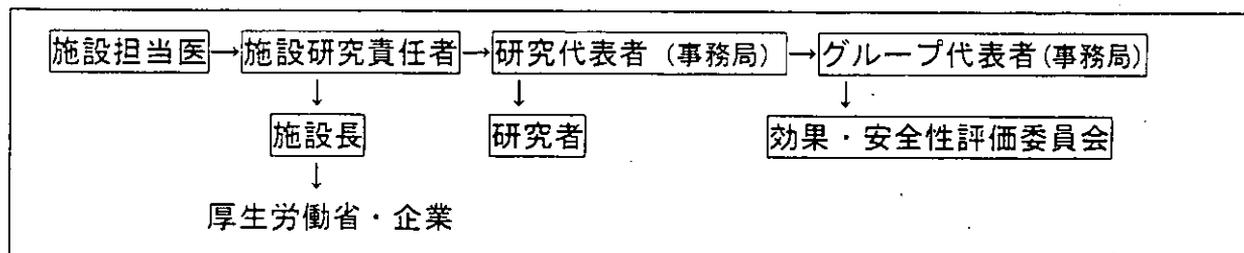
なお、同時発生の複数のAE/AR/ADR や複合的な有害事象が起こった場合も、その構成要素としての個々の有害事象はNCI-CTC 日本語訳JCOG 版の規定に従って記載し、プロトコール治療との因果関係の程度並びに死亡との因果関係の程度をそれぞれ判定する。

II. 有害事象報告に関する取決め

臨床研究中有害事象が起こり、もしそれが当該医薬品との因果関係(薬物有害反応)が疑われるなら、医薬品の臨床評価(例えば、用量、対象患者、必要なモニタリング、同意書式など)に重要な変更を来すほど重要なものかも知れない。

上記1-2に記された通り、臨床試験中に起こった有害事象/反応の報告に際して、その重要性和緊急性を左右するのは「重篤度」および「予期性」である。すなわち、「重篤」で、かつ「予期されない」有害事象/反応が急送報告の対象となる。そのような有害事象は図2に示す経路に従って、ただちに研究代表者(研究事務局)を通じて研究者へ周知され、最終的には当該研究の最高責任機関であるグループ事務局、グループ代表者、および規制当局へ報告されるべきである。

図2. 有害事象の報告経路



1. 有害事象報告の種類と期限

1) 急送報告

① 対象となるAE/AR/ADR

当該臨床試験において、発生した以下のadverse event (AE: 有害事象)、adverse reaction (AR: 有害反応)、

adverse drug reaction (ADR:薬物有害反応)はすべて急送報告の対象となる。なお、集学的治療(手術、放射線療法を含む)の場合はAR、医薬品の場合はADRとなる。

- (1) プロトコル治療中または最終治療日から30日以内のすべての死亡
プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から30日以内であれば急送報告の対象となる。「30日」とは、最終プロトコル治療日をday0とし、その翌日から数えて30日を指す)
- (2) 予期されないGrade4の非血液毒性(NCI-CTCにおける血液/骨髄区分以外の有害事象)

②急送報告の期限

- (1) 急送一次報告:
AE/AR/ADRが上記に規定される急送報告の対象となると判断したときには、72時間以内に電話またはファックスで「研究事務局」に報告する。報告内容は「急送一次報告書」の記載に従う。
- (2) 二次報告:
研究事務局は、その事例が急送報告の対象となると知った日から15日以内のできるだけ早い時期に当該施設の研究責任者より可能な限りの完全な報告書「有害事象報告書(二次)」を入手し、それを速やかに「効果・安全性評価委員会事務局」に提出すべきである。なお、効果・安全性評価委員会への提出については、研究代表者がグループ代表者と相談のうえ判断する。この報告書には、同一または類似医薬品/同一または類似の治療法に関連する過去の経験を含めて、その新しい知見の重要性および影響の評価、ならびにこの間に行った対応策等(例えば、症例登録の一時中止、研究グループ代表者への報告、研究者への周知、および今後の対応策)を含めなければならない。
- (3) 施設長・厚生労働省・企業への報告
担当医から当該施設長への報告、厚生省が事業として行っている「医薬品等安全性情報報告」、および当該企業への「副作用自発報告」などは当該施設の規定に従ってそれぞれ行うものとする。通常は、薬剤部(DI: drug information 室)を通して施設長が厚生労働省および企業へ報告を行う。なお、手術や放射線療法に関係すると思われるものも当該施設の規定に従って報告する。

2)通常報告

①対象となるAE/AR/ADR

当該臨床試験において、発生した以下のadverse event (AE:有害事象)、adverse reaction (AR:有害反応)、adverse drug reaction (ADR:薬物有害反応)は通常報告の対象となる。なお、集学的治療(手術、放射線療法を含む)の場合はAR、医薬品の場合はADRとなる。

- (1) 最終プロトコル治療日から31日以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡。治療関連死の疑いがある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。
- (2) 予期されるGrade4の非血液毒性(NCI-CTCにおける血液/骨髄区分以外の有害事象)
当該研究プロトコルの「予期される有害反応」に重篤な有害反応として記載されているGrade4の非血液毒性。予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意。
- (3) 予期されないGrade2,Grade3の有害事象
当該研究プロトコルの「予期される有害反応」に記載されていないGrade2~3相当の有害事象。
- (4) 永続的または顕著な障害
再生不良性貧血、骨髄異形性症候群、二次がん等。
- (5) その他重大な医学的事象
上のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ・研究班内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

さらに、定期モニタリングおよび中間解析等により、薬剤の添付文書や文献に記載されている既知のAR/ADRの頻度が増した場合、通常報告に準じて報告し、周知を図り、適切な対応を取らなければならない。

②通常報告の期限(急送報告の二次報告と同じ手順)

研究事務局は、その事例が急送報告の対象となると知った日から15日以内のできるだけ早い時期に当該施設の研究責任者より可能な限りの完全な報告書「有害事象報告書(二次)」を入手し、それを速やかに「効果・安全性評価委員会事務局」に提出すべきである。なお、効果・安全性評価委員会への提出については、研究代表者がグループ代表者と相談のうえ判断する。この報告書には、同一または類似医薬品/同一または類似の治療法に関連する過去の経験を含めて、その新しい知見の重要性および影響の評価、ならびにこの間に行った対応策等(例えば、症例登録の一時中止、研究グループ代表者への報告、研究者への周知、および今後の対応策)を含めなければならない。

III. 報告に必要な最小限の項目

報告書の書式は、巻末に定めるので参照の事。

1. 急送報告書

1) 急送一次報告

- ・患者の特定に関する情報
- ・重篤で予期していないと判断される事象とその転帰
- ・関連の疑われている治療薬/治療法について
- ・臨床研究においては疑われている治療薬/治療法と当該事象または転帰との因果関係が否定できないこと
- ・報告の情報源の特定

2) 追加報告(二次および追加報告)

より詳細な情報の入手に積極的に努め、入手次第報告すべきである。

1. 症例情報(特に1.1、1.3の項目は、研究代表者レベルで④扱いとする)

1.1 イニシャル(姓) (名)

1.2 年齢

1.3 身長・体重 cm kg

1.4 登録番号

2. AE/AR/ADRに関する情報

2.1 転帰

A. 重篤度

1) 死亡

①AR/ADR であるかどうか

②治療中最終治療日より30日以内、又は31日以降かどうかを明確にする。

2) 生命を脅かすAR/ADR

3) 永続的または顕著な障害/機能不全()

4) その他()

B. 予期性 ①予期されるもの、②予期していないもの、を明確にする。

C. 報告の迅速性 ①急送、②通常、を明確にする。

2.2 発生日(年 月 日)

2.3 研究事務局への報告日(年 月 日)

2.4 その詳細と問題点について、症例報告の形式で、日付、時間を明示した経時的な記載: 発現部位と重症度、ならびに重篤とした報告に関してその基準を含めた反応の詳細を記載する。報告された徴候、症状の記述に加え、可能ならいつでも、その反応の診断名を特定するよう努めるべきである。

①反応の発現日時

②反応の消失日時または持続期間

- ③投与中止後および、再投与後の情報
- ④場所(例えば病院、外来診療所など)
- ⑤転帰:治療経過ならびに回復状況と後遺症に関する情報:
必要とした特定の試験または治療とその結果;
死亡症例については、死因および疑われている反応との因果関係の可能性についてのコメントを記載する。

入手できる場合は剖検結果、もしくはその他の死後の知見(検死官のレポートを含む)も提出する。

- 2.5 関連する臨床検査値、画像診断など(検査日を含む経時的な所見)
- 2.6 その他の関連する既往歴、合併症、家族歴など(アレルギー、肝腎機能障害など)

3. 被疑薬/治療法に関する情報

- 3.1 使用された薬品名(商品名、製薬企業名)、治療法(手術術式、放射線治療)
- 3.2 薬剤では1日投与量、投与回数、投与経路;手術は術式;放射線治療は線質、照射の部位及び範囲、照射線量(総照射線量、一回照射線量、照射回数)
- 3.3 治療開始日と時刻、中止日と時刻、および投与された治療コースの時期
- 3.4 併用薬と併用期間、併用治療の種類と併用期間

4. 告者に関する情報(研究代表者レベルで④扱いとする)

- 4.1 施設名
- 4.2 名前
- 4.3 住所
- 4.4 電話番号、FAX

5. 管理上のデータ

- 5.1 研究事務局(研究代表者)への報告(20 年 月 日)
- 5.2 グループ事務局(グループ代表者)への報告(20 年 月 日)
- 5.3 効果・安全性評価委員会への審査依頼日(20 年 月 日)

2. 通常報告書

上記III-1-2)の急送追加報告の記載と同様に行う。

3. 症例報告の内容

急送・通常の報告書のほかに、急送2次及び通常報告書以降には出来る限り症例報告の詳細(A4版)を添付する。症例報告書には、上記III-1-2)-2.4~2.6 及び3.で規定されている内容を含めて記載する。

4. 研究事務局の意見書の提出

研究事務局は当面の対応と今後の方針(研究者への周知、プロトコル改訂、研究中止なども含め)を記載した意見書を効果・安全性評価委員会への審査依頼時に提出しなければならない。

VI. 守秘義務

患者の身元などプライバシーなどに関する事項の守秘義務を厳守しなければならない。また、研究者名や施設名などの扱いにも注意すべきである。

急送有害事象報告書

この報告書は重篤な有害事象の発生が判明してから72時間以内に当該施設長（院長など）に口頭で報告した後、研究事務局へFAXして下さい。

研究事務局/研究代表者への報告日：西暦 20 年 月 日

施設・科名： _____ 担当医師名： _____
 FAX： _____ TEL： _____
 記入者： _____

有害事象発生日：西暦 20 年 月 日

治療中及び最終治療日から30日以内に発生したすべての死亡
 治療に関連して発生した重篤で、予期していないGrade 4の非血液毒性
 その他

有害事象の内容（具体的内容、関連する治療歴やデータを含む）

患者情報

登録番号： _____ イニシャル：姓 _____ 名 _____
 有害事象発生時の年齢： _____ 性別：男・女 _____ 身長 _____ cm 体重 _____ kg

有害事象と因果関係が疑われる治療

薬物療法 放射線療法 外科的治療 その他の治療

薬剤名： _____ 投与日：20 年 月 日 投与量： _____
 薬剤名： _____ 投与日：20 年 月 日 投与量： _____
 薬剤名： _____ 投与日：20 年 月 日 投与量： _____

プロトコール治療との因果関係についての報告者の評価

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> definite (明確な) | <input type="checkbox"/> unlikely (ありそうにない) |
| <input type="checkbox"/> probable (多分、十中八九は) | <input type="checkbox"/> not related (関係ない) |
| <input type="checkbox"/> possible (ありそうな) | <input type="checkbox"/> unassessable (評価不能) |

研究代表者の記録

報告書受領日：20 年 月 日 研究代表者署名： _____

かんじゅ
患者さんへ

しんこうせい てんいせいおうちんきんにくしゅ たい じ か ぞうけつかんさいぼう
「進行性・転移性横紋筋肉腫に対する自家造血幹細胞

きゅうえんりょうほう へいよう たいりょうかがくりょうほう だい2 そうしけん
救援療法を併用した大量化学療法の第II相試験」について

こどもほんにんよう
(子供本人用)