

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業

「小児および AYA 世代のランゲルハンス細胞組織球症 LCH に対するシタラビン/ビンクリスチンを中心とした晩期合併症阻止を目指した新規治療法の開発と長期フォローアップ研究」

(研究代表医師：塩田 曜子)

「小児および若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対する多施設共同臨床試験の遂行」

(研究代表医師：坂本 謙一)

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(LCH-12-LTFU)

研究計画書 (0.2 版)

JPLSG LCH-12-LTFU

研究代表者

(氏名) 塩田 曜子

(所属) 国立研究開発法人

国立成育医療研究センター小児がんセンター

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL : 03-3416-0181 FAX : 03-3416-2222

E-mail : shioda-y@ncchd.go.jp

研究事務局

(氏名) 坂本 謙一

(所属) 滋賀医科大学医学部附属病院 小児科

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

TEL : 077-548-2228 FAX : 077-548-2230

E-mail : sken1@belle.shiga-med.ac.jp

20XX 年 XX 月 XX 日 (1.0 版)

制定・改訂履歴

版番号	制定・改訂日	作成者	改訂内容
0.1	2021 年 09 月 30 日	坂本 謙一	研究計画書初案
0.2	2022 年 01 月 18 日	坂本 謙一	プロトコールレビュー委員会からの回答に対する修正
0.3	2022 年 3 月 10 日	坂本 謙一	運営委員会提出

目次

1. 概要	4
1-1. 研究の名称	4
1-2. 研究実施体制	4
1-2-1. 研究責任者	4
1-2-2. 研究事務局	4
1-2-3. 統計解析責任者	4
1-2-4. データマネジメント責任者	4
1-2-5. 認知機能データマネジメント責任者	4
1-2-6. 研究機関	4
1-2-7. 業務委託施設	4
1-2-8. 研究運営委員	4
2. 背景	5
2-1. 対象に関する背景	5
2-2. 日本における先行研究	6
3. 目的	7
4. 研究方法	7
4-1. 研究デザイン	7
4-2. 研究期間	7
4-3. 研究対象者	8
4-3-1. 適格基準	8
4-3-2. 除外基準	8
4-4. 目標登録者数	8
4-5. 研究対象者のリクルート方法と登録方法	8
4-5-1. 研究参加施設登録	8
4-5-2. 症例登録	8
4-6. 調査方法	9
4-6-1. 調査項目	9
4-6-2. データ収集方法	12
4-6-3. データの精度管理	14
5. 統計解析	14
5-1. 解析方法	14
5-1-1. 対象患者	14
5-1-2. 有効性の解析	14
5-2. 中間解析	17
6. 倫理的事項	17
6-1. 遵守すべき諸規則	17
6-2. 研究機関における実施許可の取得	17
7. 同意取得	17
8. 情報の管理	17
8-1. 個人情報取扱	17
9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法	17
9-1. 保管方法	17

9-2. 保管期間と廃棄の方法	18
9-3. 情報の利用	18
9-3-1. LCH-12 臨床試験データの二次利用について	18
9-3-2. 結果の公表	18
9-3-3. データの二次利用	19
9-4. 情報の提供	19
10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益	19
11. 本研究にともなう侵襲（軽微な侵襲を除く）の有無について	19
12. 研究の資金源等、利益相反等	19
13. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼	19
14. 研究に関する情報公開の方法	20
15. 収集されたデータと成果の帰属	20
16. 将来の研究のために用いられる試料・情報について	20
17. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等	20
18. 研究により得られた結果等の説明	20
19. モニタリング及び監査について	20
20. その他	20
20-1. 文献	20
20-2. 別添	22

1. 概要

1-1. 研究の名称

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(LCH-12-LTFU)

1-2. 研究実施体制

1-2-1. 研究責任者

塩田 曜子 (国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 小児がんセンター)
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL : 03-3416-0181 FAX : 03-3416-2222 E-mail : shioda-y@ncchd.go.jp

1-2-2. 研究事務局

坂本 謙一 (滋賀医科大学医学部附属病院 小児科 助教)
〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
TEL : 077-548-2111 FAX : 077-548-2230 E-mail : sken1@belle.shiga-med.ac.jp

1-2-3. 統計解析責任者

坂本 謙一 (滋賀医科大学医学部附属病院 小児科 助教)
〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
TEL : 077-548-2228 FAX : 077-548-2230 E-mail : sken1@belle.shiga-med.ac.jp

1-2-4. データマネジメント責任者

瀧本 哲也、加藤 実穂 (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
FAX : 03-5727-1267 TEL : 03-5494-7120 E-mail : nchdc@ncchd.go.jp

1-2-5. 認知機能データマネジメント責任者

佐藤 聡美 (聖路加国際大学専門職大学院 公衆衛生学研究科 准教授)
〒104-0045 東京都中央区築地 3-6-2 大村進・美枝子記念聖路加臨床学術センター5階
TEL : 03-5550-4101 FAX : 03-5550-4114 E-mail : satomisa@slcn.ac.jp

1-2-6. 研究機関

研究機関は別紙 1 に記す。

1-2-7. 業務委託施設

本研究では業務委託を行わないため、該当しない。

1-2-8. 研究運営委員

JCCG 血液腫瘍分科会 HLH/LCH 委員会

委員長 :

塩田 曜子 (国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 小児がんセンター)

委員 :

森本 哲 (自治医科大学 医学部)

川原 勇太 (自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科)

五味 玲 (自治医科大学とちぎ子ども医療センター 脳神経外科)

工藤 寿子 (藤田医科大学病院 小児科)

工藤 耕 (弘前大学 小児科)

坂本 謙一 (国立大学法人滋賀医科大学小児科学講座)

藤野 寿典（大阪赤十字病院 小児科）
小野 林太郎（聖路加国際病院 小児科）
金兼 弘和（東京医科歯科大学 小児地域成育医療学講座）
柳沢 龍（信州大学医学部附属病院 輸血部）
中沢 洋三（信州大学医学部 小児医学講座）
土居 岳彦（広島大学病院 小児科）
谷口 真紀（広島大学病院 小児科）
寺下 友佳代（北海道大学病院 小児科）
川島 希（名古屋大学医学部附属病院 小児科）

研究協力：

東條 有伸（東京医科歯科大学 特任教授）
川俣 豊隆（東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科）
佐藤 亜紀（東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科）
伊川 泰広（金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科）
細谷 要介（聖路加国際病院 小児科）
浦山ケビン（国立成育医療研究センター社会医学研究部/聖路加国際大学専門職大学院公衆衛生学研究科）
今宿 晋作（宇治徳洲会病院）
橋本 大哉（名古屋市立大学病院 臨床研究開発支援センター）

JCCG 長期フォローアップ委員会：

末延 聡一（大分大学医学部 大分こども急性救急疾患学部門医療・研究事業）

JCCG 支持療法委員会：

森谷 邦彦（東北大学病院 小児科）

2. 背景

2-1. 対象に関する背景

ランゲルハンス細胞組織球症（Langerhans cell histiocytosis, LCH）は、LCH 細胞が異常増殖し全身の臓器に多彩な症状をきたす疾患である[1] [2]。2010 年に LCH の約半数に BRAF 遺伝子の発がん性変異があることが報告されて以降、急速に LCH の病態解明が進んでおり、LCH の病態形成には、「MAPK 経路の遺伝子異常（腫瘍）」と「炎症細胞浸潤とサイトカイン・ケモカイン放出（炎症）」という 2 つの要素が重要であり、LCH は炎症性骨髄性腫瘍”Inflammatory myeloid neoplasm”と定義され、「小児がん」の一つとして認識されている[3] [4]。

化学療法の導入により、LCH の生命予後は著明に改善したものの、LCH 特有の晩期合併症すなわち中枢神経関連の不可逆性病変（尿崩症、成長ホルモン分泌不全などの下垂体前葉機能低下症、神経変性症）や、難聴、歯科的な異常、骨の変形や側彎といった整形外科的問題、肝や肺などの浸潤臓器の問題、皮膚の癬痕や脱毛などの LCH 病変を生じた部位による非中枢神経関連の不可逆性病変を多臓器型の 70%以上に、単一病変型の 24%に発生することが問題となっている[5] [6]。不可逆性病変は、多臓器型、再発例などで発症率が高いが多いことが報告されており[5] [7] [8]、特に眼窩や上顎などの顔面骨、側頭骨、頭蓋底などの「中枢神経リスク部位」とされる部位の病変例では中枢神経関連の不可逆性病変を高率に生ずることが明らかとなっている[8] [9]。さらに、一部の LCH 症例では、LCH 発症から 5-10 年経過した後に、小脳や基底核などに中枢神経変性症を生ずる事が近年明らかとなってきている。LCH 発症から数年経過したのちに、頭部 MRI で基底核や小脳歯状核に左右対称性の信号異常が出現し、神経症状や学習障害が数年かけて出現進行し、重篤な例では自由な活動が次第に困難となる[10] [11]。治療法は確立しておらず、回復困難であることから、LCH 患者の QOL 低下に関わる重大な不可逆性病変として認識されているが、それによる具

体的な影響の全貌については必ずしも明らかではない。

LCHに伴うこれらの不可逆性病変(PCs, permanent consequences)は、LCH発症から10年以上経過した後にも発症することが知られており[12]、LCH患者の診療において長期フォローアップは非常に重要な位置を占めている。他の小児がんと異なり、LCHに伴う晩期合併症の大半は疾患自体に伴うものであることが特徴的であり、がん薬物療法による影響は問題にならないことが多い。このように、LCHの生命予後は良好であるものの、LCH患者のQOLは必ずしも良好ではないことが明らかとなっている。

さらに通常、小児における認知機能の脆弱性や不全は、固定化された慢性的な状態を指すが、LCHにおいては認知機能が徐々に低下していく懸念がある。中枢神経系の不可逆性病変が認知機能を脆弱にし、社会的に適応的な行動がとれなくなり、QOLが低下するというモデルが考えられる。そのため、本研究によってそのモデルが検証できれば、予後の長い患者の教育、それに続く就労を支援するための基礎的データを提示することが可能となる。加えて、研究により明らかになった認知機能の脆弱性や不適応行動に対して、個別の支援計画を立てトレーニングを行うことにより患者を支援することも可能となる。

2-2. 日本における先行研究

本邦では、日本ランゲルハンス細胞組織球症研究グループ(JLSG)がランゲルハンス細胞組織球症の治療研究を主導してきた。JLSGでは2つの多施設共同研究(JLSG-96 [13]、JLSG-02 [14] [15])が行われた。JLSG-96、JLSG-02では、Egelerら[16]が行ったビンクリスチン

(Vincristine, VCR)とPSLにAra-Cを組み合わせた治療を参考に、「Ara-C, VCR, PSL」の3剤を中心とした「Ara-C based chemotherapy」を標準治療と位置づけている。

JLSG-96/02に登録された症例の10年を超える長期フォローアップ結果については、坂本らが2つの報告をしている。1つ目は、317例(多臓器型206例、多発骨型111例)の小児LCH患者の長期フォローアップ結果(平均観察期間多臓器型12.7年、多発骨型11.7年)を対象として、中枢性尿崩症(CDI, Central diabetes insipidus)と神経症状を有する神経変性症(cND, Clinical neurodegenerative disease)についての報告で、CDIは多発骨型の4/111例(2.7%)、多臓器型の46/206例(22.3%)に生じていた[8]。このうちLCHと診断後に新たに尿崩症を発症したものは、多発骨型では4例全例、多臓器型では21/46例であった。CDI発症のリスク因子としては、再発の中でもCNSリスク部位への再発が有意なリスク因子として抽出された。さらに、cNDは多発骨型の4/111例(2.7%)、多臓器型の11/206例(5.3%)に生じていた。このように、cNDは、CDIの存在が有意なリスク因子であり、CDI発症を抑えること、つまりはLCH再発を抑えることがLCHに伴う不可逆性病変の発症抑制に重要であることが示唆された。

2つ目の報告では、JLSG登録例における多種多様なPCsの発症頻度を明らかにしている[17]。多臓器型LCHでは、78/206(37.9%)の患者が何らかのPCを有しており、中枢神経関連不可逆性病変(CNS-related PCs)(=尿崩症を始めとする内分泌関連PCsおよび神経関連PCs)が58/206(28.1%)、非中枢神経関連不可逆性病変(Non-CNS-related PCs)(=整形外科的PCs、難聴など)が20/206(9.7%)に認められた。一方で多発骨型LCHでは、31/111(27.9%)の患者が何らかの不可逆性病変を有しており、CNS-related PCs)が10/111(9.0%)、Non-CNS-related PCs)が21/111(18.9%)に認められた。表1にJLSG-96/02で認められたPCsの一覧を示すが、多くのLCH患者が何らかの不可逆性病変を有しており、そのQuality of life(QOL)を低下させていることが示唆された。

表 1 : JLSG-96/02 における不可逆性病変発生頻度[17]

	MFB			MS		
	Total (n = 111)	JLSG-96 (n = 29)	JLSG-02 (n = 82)	Total (n = 206)	JLSG-96 (n = 59)	JLSG-02 (n = 147)
CNS related consequences						
Diabetes insipidus	4 (3.6%)	2 (6.9%)	2 (2.4%)	46 (22.3%)	11 (18.6%)	35 (23.8%)
Neurological Consequences	6 (5.4%)	1 (3.5%)	5(6.1%)	21 (10.2%)	6 (10.2%)	15 (10.2%)
CNS neurodegeneration	4 (3.6%)	2 (6.9%)	2 (2.4%)	16 (7.8%)	6 (10.2%)	11 (7.5%)
Radiological / Clinical	-	0 / 2	0 / 2	-	2 / 4	4 / 7
Intellectual disability	4 (3.6%)	1 (3.5%)	3 (3.7%)	13 (6.3%)	3 (5.0%)	10 (6.8%)
Epilepsy	1 (0.9%)	-	1 (1.2%)	1 (0.5%)	-	1 (0.7%)
Anterior pituitary hormone deficiency	2 (1.8%)	1 (3.5%)	1 (1.2%)	20 (9.7%)	5 (8.5%)	15 (10.2%)
Growth hormone deficiency	2 (1.8%)	1 (3.5%)	1 (1.2%)	16 (7.8%)	3 (5.1%)	13 (8.8%)
Pan hypopituitarism	1 (0.9%)	-	1 (1.2%)	2 (1.0%)	-	2 (1.4%)
Hypogonadism	1 (0.9%)	1 (3.5%)	-	6 (2.9%)	1 (1.7%)	5 (3.4%)
Precocious puberty	0	-	-	1 (0.9%)	1 (1.7%)	-
ACTH deficiency	0	-	-	5 (2.4%)	1 (1.7%)	4 (2.7%)
TSH deficiency	0	-	-	8 (3.9%)	-	8 (5.4%)
Non-CNS related consequences						
Orthopedic consequences*	14 (12.6%)	2 (6.9%)	12 (14.6%)	13 (6.3%)	3 (5.1%)	10 (6.8%)
Hearing loss	6 (5.4%)	2 (6.9%)	4 (4.9%)	3 (1.5%)	2 (3.4%)	1 (0.7%)
Ophthalmologic consequences	0	-	-	6 (3.0%)	4 (6.8%)	2 (1.4%)
Loss of teeth	1 (0.9%)	-	1 (1.2%)	3 (1.5%)	-	3 (2.0%)
Pulmonary consequences**	0	-	-	4 (1.9%)	2 (3.4%)	2 (1.4%)
Skin problems	1 (0.9%)	1 (3.5%)	-	3 (1.5%)	1 (1.7%)	2 (1.4%)
Hepatic consequences	0	-	-	1 (0.9%)	-	1 (0.7%)
Diabetes mellitus	0	-	-	5 (2.4%)	1 (1.7%)	4 (2.7%)
Facial nerve paresis	1 (0.9%)	1 (3.5%)	-	0	-	-
Obesity	1 (0.9%)	1 (3.5%)	-	0	-	-
Second cancer***	2 (1.8%)	1 (3.5%)	1 (1.2%)	3 (1.5%)	1 (1.7%)	2 (1.4%)
Total consequences	30 / 111 (27.0%)	9 / 29 (31.0%)	22 / 82 (26.8%)	79 / 206 (38.3%)	21 / 59 (35.6%)	58 / 147 (39.5%)
CNS related consequences	10 / 111 (9.0%)	4 / 29 (13.8%)	6 / 82 (7.3%)	58 / 206 (28.1%)	16 / 59 (27.1%)	42 / 147 (28.6%)
Non CNS related consequences	22 / 111 (19.8%)	6 / 29 (20.1%)	16 / 82 (19.5%)	31 / 206 (15.0%)	10 / 29 (34.5%)	21 / 147 (14.3%)

3. 目的

本研究では、JPLSG が行った多施設共同臨床試験である、LCH-12 に登録された患者を対象として、再発様式や不可逆性病変の発生を中心としたフォローアップデータを集積し、多種多様な不可逆性病変の内容と発症頻度、およびその発症リスク因子を明らかにすることを目的とする。

4. 研究方法

4-1. 研究デザイン

本研究のデザインは、前向き観察研究（人体から採取された試料を用いない研究）である。

【デザインの根拠】

本研究の対象は JPLSG の前向き臨床研究である LCH-12 の登録例である。そのため、診断に必要な試料などは既に臨床研究において提出されているため、本研究ではあらたに人から採取された試料を用いる必要はない。また、本研究では JPLSG 長期フォローアップガイドラインなどを参考にした LCH の再発および不可逆性病変評価のための診察および各種検査を推奨した上でこれらの臨床情報と検査結果を含めたデータの収集を行うが、これらの検査は LCH の長期フォローアップにおいて本来必要な検査であるため、本研究に参加する事で軽微な侵襲を伴う検査が新たに生じる事はない。そのため、本研究は前向き観察研究として実施する。

4-2. 研究期間

登録期間：各参加施設の倫理委員会承認日から 3 年間

追跡期間：登録期間終了～2032 年 11 月 30 日まで

（LCH-12 の最終症例登録から 15 年間）

* 登録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仰ぐ。なお、研究期間が延長

されず終了した場合でも、収集された情報および本研究計画書は、追跡期間が終了した日から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保管される

4-3. 研究対象者

4-3-1. 適格基準

1) LCH-12 に登録された LCH 患者

2) 本研究参加について、以下の如く年齢に応じて患者本人及び/または代諾者から文書同意が得られている

- ・ 20 歳以上：本人に理解能力がある場合、本人の文書同意のみで可
- ・ 16 歳以上 20 歳未満：本人に理解能力がある場合、本人と代諾者両方の文書同意が必要
- ・ 15 歳未満：代諾者の文書同意（及び可能ならば本人からアセントを取得する）

*なお、本研究登録時点では多くの患者が未成年者であることが予想されるため、本人に対する説明・同意取得が可能となった時点で、改めて患者本人から文書による同意取得を行う必要がある。

4-3-2. 除外基準

該当なし

4-4. 目標登録者数

本研究は先行研究である LCH-12 臨床試験の登録症例を対象とするため、研究対象者数は LCH-12 臨床試験の登録集団に基づいて設定する。

LCH-12 登録全症例：221 人

(LCH-12 試験治療対象：169 人、対象外[観察研究対象例]：52 人)

- ・ LCH-12 試験治療対象 (169 人)：多臓器型：116 人、多発骨型：47 人
- ・ LCH-12 試験治療対象外[観察研究対象例] (52 人)

4-5. 研究対象者のリクルート方法と登録方法

詳しい施設登録手順、患者登録手順については別紙「参加手順書」を参照すること。

4-5-1. 研究参加施設登録

1) 各施設の研究責任者は、本研究計画書に基づいた研究を実施することについて、原則的に研究代表者施設での施設倫理審査委員会 (IRB) による一括審査および各施設長の実施許可を得る必要がある。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センターにメールで送付する。

2) データセンターは、研究参加施設に「施設登録確認書」を送付する。「施設登録確認書」の受領をもって、研究参加施設登録が完了し、症例登録が可能となる。

4-5-2. 症例登録

本研究に対して施設倫理審査の承認を受けた協力施設では、本人または代諾者の同意を得て登録する「施設ベース登録」を行う。その際、施設からの臨床情報収集、LCH-12 で得た情報との結合、および本人からのフォローアップ情報収集の同意を得る。

1.施設担当者は対象者に説明文書を用いて説明し、文書同意を得て本人または代諾者（参加希望者）に登録用 QR コードと登録方法を案内する。

2.参加希望者は登録用 QR コードから登録用 URL に自らアクセスして、web 上の登録用画面で氏名などの必要事項と同意内容、説明同意を受けた施設名を入力する。

3.データセンターが登録内容の確認作業を行ったあと施設担当者に確認依頼メールが送られ、施設担当者は内容を確認して性別・イニシャル・生年月日を入力して登録を認証する。

4.施設の登録認証後に、データセンターで連結可能匿名化のための Study ID (LCH-12-LTFU-ID) を付与され、以後の情報のやりとりは Study ID (LCH-12-LTFU-ID) を用いて行われる。

5.登録の際、LCH-12 臨床研究で収集した情報との結合や、施設からの臨床情報提供、対象者から直接のフォローアップ情報収集についても同意を得る。

* 参加希望者（患者）の登録は「実名」を用いて行うが、データセンターにて Study ID (LCH-12-LTFU-ID) 付与後は、全て Study ID (LCH-12-LTFU-ID) を用いてデータのやり取りを行う。このため、「LCH-12 試験登録番号」は、データセンターは保有しておらず、「LCH12 試験登録番号」と「実名」が、同一の PC に存在することは一切ない。このため、LCH-12 データの匿名性は保持される。

<LCH-12-LTFU 研究 症例登録 問い合わせ先>

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

住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

FAX: 03-5727-1267 TEL: 03-5494-7120 (内線：4310)

Email : ncchdc@ncchd.go.jp

4-6. 調査方法

4-6-1. 調査項目

本研究では、データは下記の eCRF により収集する。提出する eCRF および収集される項目やその収集方法については表 1 及び以下の通りとする。

1. ベースラインデータ登録書：本研究登録時に提出（LCH 初発時データなどについては、LCH-12 試験初診時 CRF など収集した情報を最終解析時に利用する）。
2. 年次調査書：年に 1 回に提出。
* 全例提出。
3. 再発報告書：年に 1 回に提出。
* 再発が認められた症例のみ提出。
4. 不可逆性病変報告書：年に 1 回に提出。
* 不可逆性病変新規発症例のみ提出。
5. QOL 質問書 (SF-36v2,CCSS-NCQ)：登録時および年に 1 回実施。
* 16 歳以上の患者のみ提出。
★ 登録時にデータセンターから患者に QOL 調査依頼文が Web で送られ、患者自身が Web から REDCap へアクセスして SF-36v2 および CCSS-NCQ に回答する。
6. 認知機能・適応行動評価書：登録時および 5 歳、9 歳、14 歳を目安に実施する。
★ 施設担当医師は公認心理師に認知機能・適応行動評価を依頼する。検査後すみやかに各種検査結果をデータセンターに郵送する。結果は本研究担当の後任心理師が REDCap へ入力するため、施設担当医は入力不要である。

表1：提出する eCRF

提出する書類	開始時	年1回
1. ベースラインデータ登録書	○	-
2. 年次調査書		○
3. 再発報告書		△*
4. 不可逆性病変報告書		△*
5. QOL 質問書 (SF-36v2、CCSS-NCQ)	○	○**
6. 認知機能・適応行動評価書	○	△***

* 必要症例のみ

** 調査は16歳以上の患児に対して年次調査のタイミングで行う。

** 開始時および5歳、9歳、14歳を目安に提出

【調査項目】

4-6-1-1. 患者情報

本研究の対象となる患者は JPLSG の前向き臨床研究である LCH-12 に登録されているため、初診時所見、治療内容、および LCH-12 観察期間内の臨床情報、については個人を特定できないよう匿名化された上で OSCR データセンターにて管理されており、データ固定後は LCH-12 研究代表者へと譲渡されている。本研究では、これらの既存情報、つまり個々の症例の初診時臨床情報、治療内容、および LCH-12 観察期間内の臨床情報を最終解析時に収集する。また、本研究登録後の再発や不可逆性病変などの長期フォローアップ情報については、本研究の症例報告書(eCRF)に適宜記載する。

4-6-1-2. 転帰情報 (年次調査)

原病の再発、不可逆性病変の新規発症、生存転帰 (生死、最終観察日) などの転帰情報については、年1回調査を行う。この調査は「年次調査専用の症例報告書 (eCRF)」を用いて行う。調査の際に再発が認められた症例については「再発報告専用の eCRF」を用いて、不可逆性病変の新規発症症例については「不可逆性病変発生報告専用の eCRF」を用いて別途報告を行う。

4-6-1-3. 再発時情報

年次調査において再発が認められた症例については下記の情報を収集する。

1. 再発時の浸潤臓器
2. 再発後の治療内容
3. 転帰

* 再発の定義

寛解に到達した後、不可逆性病変以外の新たな病変が出現した場合を再発とする。ただし、不可逆性病変のうち尿崩症は再発とする。再発が疑われる場合、病変部位より生検することが望ましいが必須ではない。他の原因が除外できる場合には、理学所見と画像所見から再発と判断してもよい。ただし、溶骨性病変で画像所見のみで再発が疑われ無症状の場合、直ちに再発とは判断しない。1-2 か月経過観察し、画像所見が悪化する、または症状が出現した場合に再発とし、再発が確定した日を再発日とする。

4-6-1-4. 不可逆性病変情報

年次調査において不可逆性病変が新規に発症した症例については下記の情報を収集する。

1. 不可逆性病変の新規発症日
2. 不可逆性病変に伴う活動性の LCH 病変の有無
3. 不可逆性病変に対する治療（ホルモン補充など）
4. 不可逆性病変の転帰

* 不可逆的病変の定義

LCH 病変に伴って生じた、尿崩症(*1)、下垂体前葉機能不全、甲状腺機能低下症、整形外科的障害、硬化性胆管炎、長期間固定した肝機能・呼吸機能障害、中枢神経変性症(*2)、神経障害(*3)、難聴、視力障害、歯牙欠損、皮膚瘢痕、などを不可逆的病変とする。

* 1 尿崩症（中枢性）の定義：

以下の 5 項目を満たす。

1. 多尿(3000 mL/m²/日以上または 3 L/日以上)
2. 尿検査で尿糖陰性、尿浸透圧低値 (300 mOsm/L 以下)
3. 5%高張食塩水負荷試験で ADH 分泌機能低下
4. 頭部 MRI による視床下部・下垂体領域の異常
5. デスモプレシン投与により尿浸透圧 300 mOsm/L 以上に上昇

LCH 診断後に発症した尿崩症は、再発かつ不可逆的病変とする。

* 2 中枢神経変性症の定義：

脳 MRI で、両側・左右対称性に、小脳歯状核などの灰白質に T2 または FLAIR 画像で高信号病変または大脳基底核に T1 高信号病変を認める。病変は橋や延髄にも及ぶことがある。これらの所見と同時に、小脳や大脳の萎縮を認める場合がある。

★ LCH に対する長期フォローアップ方法について ★

LCH 症例の長期フォローアップの具体的な評価時期・評価方法については、JPLSG 長期フォローアップ委員会の発行する「小児がん治療後の長期フォローアップガイド」、日本小児内分泌学会 CCS 委員会の発行する「小児がん経験者(CCS)のための内分泌フォローアップガイド」を参考に、症例毎に必要な診察および検査を行う。フォローアップスケジュールに関しては、「小児がん治療後の長期フォローアップガイド」などを参考にすること。

4-6-1-5. 認知機能・適応行動評価

開始時および 5 歳、9 歳、14 歳を目安に下記の検査を行うことを推奨する。

i) WISC-IV/WAIS-IV 知能検査（検査時間 90 分間）

検査者が患児に知能検査を実施する。

ii) CCSS-NCQ (The Childhood Cancer Survivor Study-Neurocognitive Questionnaire)

(検査時間 10 分間)

16 歳以上には認知機能の脆弱性の自覚症状を尋ねる。

iii) Vineland-II（検査時間 30 分）

検査者が患児の親に面談をし、患児の社会的適応行動について調査をする。

上記検査を組み合わせることで、認知機能の水準と適応行動の有無から障害分野を特定し、将来の適切な支援の提供につなげることが期待される。また、LCH における認知機能評価のデータは日本に存在せず、のちの研究につながるヒストリカルコントロールともなり得る。

4-6-1-6. QOL 調査

SF-36v2 日本語版 (使用登録済)

あなたの健康について 問 1~問 11 (36 項目)

* 調査は 16 歳以上の患児に対して年次調査のタイミングで行う。

* 認知機能・適応行動評価・CCSS-NCQ 調査について

認知機能・適応行動評価に用いられるテストバッテリーは年齢によって異なる。

- ・ 患児が 0 歳以上 5 歳未満の場合：親に Vineland-II による面談調査のみを実施する。
- ・ 5 歳以上 16 歳未満：親に Vineland-II を行い、患児に WISC-IV 知能検査を施行する。
- ・ 患児が 16 歳以上の場合：親に Vineland-II、患児に WAIS-IV 知能検査、CCSS-NCQ(認知機能質問紙)、SF-36v2 (健康関連 QOL 質問紙) を実施する。

表 2 : 患児の年齢に応じたテストバッテリー

本人	質問紙	SF-36 (健康関連QOL) CCSS-NCQ (認知機能)																			
本人	知能検査	WAIS-IV WISC-IV																			
親	面接	Vineland-II (適応行動)																			
			患児の年齢 (歳)																		
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18≤

*5 歳、9 歳、14 歳での検査施行を推奨する。

* 自施設の検査実施体制あるいは患者の状況により、心理士による検査 (ウェクスラー式知能検査一式および Vineland-II) の実施が困難である場合、下記のいずれかを採用する。

- ・ 適宜専門施設に紹介した上で検査を行う事を考慮する。
- ・ 十分な検査が実施出来ない場合、質問紙調査 (SF-36v2 および CCSS-NCQ) のみの回答を許容する。

4-6-2. データ収集方法

本研究のデータ収集は、国立成育医療研究センターに REDCap (Vandebilt 大学により開発されたクリニカルデータベース) を利用したデータセンターを設置し、調査は REDCap を用いて行う。

4-6-2-1. 協力施設調査

施設ベース FU 登録者に関しては、症例登録終了後、本研究に登録された症例を対象に、「4-6-1 調査項目」に記載した 6 種類の eCRF を用いた調査を行う。

症例情報は、Electronic Data Capture (EDC) システムである REDCap 上の電子 CRF に入力する。REDCap を利用するためには、REDCap ユーザー登録 (初回利用時のみ) および、本臨床研究へのアクセス申請が必要である。REDCap の利用については、JCCG 固形腫瘍分科会事務局ホームページ (<http://jccg-on.online>) に掲載されている「REDCap 利用開始の手引き」を参照すること。

なお、通常診療以外に受診しての検査や検体の解析などを含む調査を行う場合は「6.3.3.検査などを伴う横断的研究や既存検体解析研究への参加依頼」を行う。同意撤回の場合、以後の調査は行わない。

4-6-2-2. 追加調査

特定の治療や合併症報告のあった患者に対して追加調査を行うことがある。受診しての検査や検体の解析などを含む調査を行う場合は、「6.3.3.検査などを伴う横断的研究や既存検体解析研究への参加依頼」を行う。定期調査や特定の症状・問題点以外の調査を依頼する場合もあるが、その際は調査協力の可否を聞き、同意を得た場合のみ調査依頼を送る。

4-6-2-3. 検査などを伴う横断的研究や既存検体解析研究への参加依頼

この調査研究登録者を対象に受診しての検査や検体の解析などを含む調査を行う場合は、別途研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得たうえで行う。

<eCRF 入力についての問い合わせ先>

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

住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

FAX: 03-5727-1267 TEL: 03-5494-7120 (内線：4310)

Email : nchdc@ncchd.go.jp

4-6-2-4. 登録者調査

すべての研究登録者に対し、1年に1回のフォローアップ情報の定期調査を行う。定期調査では基本的な健康調査を行う。質問項目は、今後晩期合併症についての理解が進むに連れ変更となる可能性がある。同意撤回の場合、以後の調査は行わない。

4-6-2-5. 認知機能・適応行動評価

<登録時（開始時）>

1. 医師による同意の取得

<各評価時期>

2. 必要な時期に検査のリマインドが REDCap を通じて主治医と認知機能データセンターに通知される
3. 登録症例番号のついた検査キットが検査予定日の1か月前に、各施設の主治医へ送付される
4. 各施設の公認心理士などが検査を実施し、検査結果を指定の送付先へ郵送する
(検査用紙には、氏名などの個人情報に記載しない。)
5. 本研究担当公認心理師により誤記等の確認作業を行った後、REDCap 上でデータ管理を行う。

<認知機能検査結果の送付先>

国立成育医療研究センター 社会医学研究部 LCH 事務局 担当：長谷川 文香

住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

FAX: 03-5494-7490 TEL: 03-3417-2647 (内線 4363)

Email : hasegawa-ayk@ncchd.go.jp

<認知機能検査についての問い合わせ先>

聖路加国際大学専門職大学院 公衆衛生学研究科 佐藤 聡美

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 3-6-2 大村進・美枝子記念 聖路加臨床学術センター5階

TEL : 03-5550-4101 (内線：4413) FAX:03-5550-4114

Email : satomisa@slcn.ac.jp

4-6-2-6. QOL 調査

<各評価時期>

16 歳以上の患者のみに対し、開始時、及び年次調査時。
年一回のサーベイの時期に事前に施設担当者へメールで連絡と協力依頼文が届く。

<手順>

1. 施設担当医が患者さんへ「QOL 調査への協力依頼文（QR コードや Web URL 記載あり）」を手渡す。
2. 患者さんが Web 上で QR コードや Web URL 経由で REDCap にアクセスする。
3. 患者さんが REDCap 上で SF-36v2 と CCSS-NCQ の質問回答を行う。

<QOL 調査についての問い合わせ先>

大分大学医学部

大分こども急性救急疾患学部門医療・研究事業（小児科） 末延 聡一

住所：〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1 番地

電話：097-586-6830（小児科外来：平日 14 時～16 時）

Email：suenobu@oita-u.ac.jp

4-6-3. データの精度管理

該当なし

5. 統計解析

5-1. 解析方法

5-1-1. 対象患者

登録症例、除外症例、病型別の症例数をフローチャートに示す。

【人口統計学のおよび他の基準値の特性】

全登録例、年齢区分別リスク別に要約統計量を示す。

5-1-2. 有効性の解析

<主要評価項目>

中枢神経関連不可逆性病変（中枢性尿崩症、下垂体前葉機能低下症、中枢神経変性症）の発症頻度（全体）（累積発症率）

<副次的評価項目>

1. 累積再発率、再発部位、再発に対する治療、再発治療効果
2. 1 つ以上の中枢神経関連不可逆性病変を持つ患者の発症頻度（病型別、世代別、BRAF 遺伝子変異パターン別、CNS リスク部位別）（累積発症率）
3. 1 つ以上の不可逆性病変を持つ患者の発症頻度（累積発症率）
4. 1 つ以上の全非中枢神経関連不可逆性病変を持つ患者の発症頻度（累積発症率）
5. 整形外科的関連不可逆性病変の発症頻度（累積発症率）
6. 難聴の発症頻度（累積発症率）
7. 個々の中枢神経関連不可逆性病変の発症頻度
8. 個々の非中枢神経関連不可逆性病変の発症頻度
9. 認知機能・適応行動評価（推奨時期：5 歳、9 歳、14 歳）
10. 患者 QOL 評価（認知機能評価の時期に準ずる）
11. 全生存期間（OS）、無イベント生存期間（EFS）、無再発生存期間（RFS）
12. 無不可逆性病変期間（PC Free Survival）、無 CNS 関連不可逆性病変期間（CNS-related PC Free Survival）、無非 CNS 関連不可逆性病変期間（non-CNS-related PC Free

Survival)

13.無尿崩症期間 (CDI Free Survival)、無下垂体前葉機能低下症期間 (APHD Free Survival)、無 Clinical ND 期間 (Clinical ND Free Survival)

<探索的評価項目>

1. 主な中枢神経関連の不可逆性病変 (尿崩症、下垂体前葉機能低下症、神経変性症) における診断時 BRAFV600E 陽性割合
2. 血漿中 IL17 と中枢神経関連の不可逆性病変 (尿崩症、下垂体前葉機能低下症、神経変性症) との関連性 (IL17 値別、病型別)
3. 血漿中サイトカイン・ケモカインと中枢神経関連の不可逆性病変 (尿崩症、下垂体前葉機能低下症、神経変性症) との関連性 (各サイトカイン・ケモカインに対する時間依存性 ROC 曲線下面積 (AUC_5year, 10year, 15year))
4. ccf-DNA 中 BRAFV600E 変異の有無と中枢神経関連の不可逆性病変との関連性 (発症時、寛解導入療法終了時の ccf-DNA 中 LCH 細胞浸潤の有無別、病型別)
5. 各中枢神経関連不可逆性病変 (尿崩症、下垂体前葉機能低下症、神経症状を有する中枢神経変性症) と診断時病変・臨床経過・他の中枢神経関連不可逆性病変との関係 (Swimmer plot)
6. 放射線学的神経変性症 (Radiological ND) と神経学的神経変性症 (Clinical ND) との関係 (Swimmer plot)
7. 整形外科的不可逆性病変と骨病変部位との関連性
8. 難聴・平衡障害と病変部位との関連性

<主要評価項目の解析>

・主な中枢神経関連の不可逆性病変 (尿崩症、下垂体前葉機能低下症、中枢神経変性症 (神経症状ありのみ)) の個々の累積発症率

尿崩症、下垂体前葉機能低下症、中枢神経変性症 (神経症状有り) に対して、それぞれ競合リスクを考慮した **cumulative incidence** 法により累積発現率を図示し、試験治療開始後 3 年後の累積発現率とその信頼区間を推定する。

起算日；治療開始日

イベント；尿崩症、下垂体前葉機能障害、中枢神経変性症 (神経症状ありのみ)

競合リスク；当該イベント発生前の死亡

打ち切り；当該イベントが発現しなかった生存例は最終観察日をもって打ち切り

<副次評価項目の解析>

1. 不可逆性病変の累積発症頻度 (1 つ以上の中枢神経関連の不可逆性病変をもつ患者、全ての不可逆性病変のうち 1 つ以上をもつ患者、1 つ以上の非中枢神経関連の不可逆性病変を持つ患者の累積発症率、整形外科的関連不可逆性病変、難聴・平衡障害、cfDNA 中 BRAFV600E 変異の有無別)

各サブグループについて、競合リスクを考慮した **cumulative incidence** 法により累積発現率を図示し、観察開始後 3 年後および 5 年後の累積発現率とその信頼区間を推定する。

治療開始後のデータに基づくサブグループ解析では、サブグループを規定するデータ取得時点でイベント未発生例を対象に解析を行う。

起算日；治療開始日 (単一臓器型については LCH 診断日)

イベント；全不可逆性病変

競合リスク；当該イベント発生前の死亡

打ち切り；当該イベントが発現しなかった生存例は最終観察日をもって打ち切り

2. 全生存期間 (OS) (全体、リスク別、診断時 BRAFV600E 遺伝子変異パターン別、など)

全体及び各サブグループの全生存率について、生存曲線を図示し、試験治療開始後 5,10,15 年後の全生存率とその信頼区間を推定する。

治療開始後のデータに基づくサブグループ解析では、サブグループを規定するデータ取得時点でイベント未発生例を対象に解析を行う。

起算日；治療開始日 (単一臓器型については LCH 診断日)

イベント；死亡

打ち切り；生存例は最終観察日をもって打ち切り

3. 無イベント生存期間 (EFS) (全体、リスク別、診断時 BRAFV600E 遺伝子変異パターン別、など)

全体及び各サブグループの無イベント生存率について、生存曲線を図示し、試験治療開始後 5,10,15 年後の無イベント生存率とその信頼区間を推定する。

治療開始後のデータに基づくサブグループ解析では、サブグループを規定するデータ取得時点でイベント未発生例を対象に解析を行う。

起算日；治療開始日 (単一臓器型については LCH 診断日)

イベント；寛解導入不能、治療中の増悪、プロトコール治療終了時に NAD 未達成、再発 (尿崩症を含む)、二次がん、すべての死亡、有害事象による試験治療中止

打ち切り；当該イベントが発現しなかった生存例は最終観察日をもって打ち切り

4. 再発率(全体、リスク別、診断時 BRAFV600E 遺伝子変異パターン別、など)

全体及び各サブグループについて、競合リスクを考慮した cumulative incidence 法により累積再発率を図示し、NAD 達成後 5,10,15 年後の累積発現率とその信頼区間を推定する。また、再発までの期間の中央値を推定する。

治療開始後のデータに基づくサブグループ解析では、サブグループを規定するデータ取得時点でイベント未発生例を対象に解析を行う。

起算日；NAD 達成確認日 (単一臓器型については LCH 診断日)

イベント；再発(尿崩症を含む)

競合リスク；当該イベント発生前の死亡

打ち切り；当該イベントが発現しなかった生存例は最終観察日をもって打ち切り

5. 無不可逆性病変生存期間 (PC free survival)(全体、中枢神経関連不可逆性病変、尿崩症、下垂体前葉機能低下症、神経変性症)

全体及び各サブグループの無不可逆性病変生存率について、生存曲線を図示し、試験治療開始後 5,10,15 年後の無不可逆性病変生存率とその信頼区間を推定する。

治療開始後のデータに基づくサブグループ解析では、サブグループを規定するデータ取得時点でイベント未発生例を対象に解析を行う。

起算日；治療開始日 (単一臓器型については LCH 診断日)

イベント；全ての中枢神経関連不可逆性病変

競合リスク；当該イベント発生前の死亡

打ち切り；当該イベントが発現しなかった生存例は最終観察日をもって打ち切り

5-2. 中間解析

研究開始から3年おきに中間集計を行う。中間集計は、年次調査回収実施率と調査の正確性を確認するため、再発頻度および不可逆性病変の発生頻度を主として行う。最終解析は、研究対象者の全てのデータが固定されたのちに実施する。

6. 倫理的事項

6-1. 遵守すべき諸規則

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則り研究を実施する。

6-2. 研究機関における実施許可の取得

本研究は、本研究実施前及び研究実施期間中を通じて、国立成育医療研究センター倫理審査委員会において、本研究の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から一括した審査を行うものとする。研究代表者は、研究計画書、症例調査票の見本、説明文書・同意書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出する。また、各研究責任者は、倫理審査委員会の承認後に、その結果及び当該倫理審査委員会に提出した書類、その他研究機関の長が求める書類を研究機関の長に提出し、当該研究機関における当該研究の実施について、許可を受ける。

7. 同意取得

研究の実施に先立ち、研究者が研究対象者に文書及び口頭で研究の概要を説明する。同時に研究参加は研究対象者本人の自由意思で決定でき、研究に参加しないことによって不利益を受けることがないこと、一旦同意した場合でも、いつでも同意を撤回することができること、同意を撤回した場合も不利益を受けることなどを説明する。そのうえで、研究参加への協力が得られる場合は、同意書に署名を得る。

また、研究対象者が15歳未満である場合、研究対象者本人から有効な同意を得ることは難しいと考えられる。そのため、本研究では研究対象者の親権者を代諾者とする。研究の実施に先立ち、研究者が代諾者に文書及び口頭で研究の概要を説明する。ただし、研究対象者が研究を実施されることについて自らの意向を表すことができると判断されるときには、インフォームド・アセントを得るよう努めなければならない。個々の研究対象者の知的成熟度に応じて対処する。同時に研究参加は代諾者の自由意思で決定でき、研究に参加しないことによって不利益を受けることがないこと、一旦同意した場合でも、いつでも同意を撤回することができること、同意を撤回した場合も不利益を受けることなどを説明する。そのうえで、研究参加への協力が得られる場合は、代諾者から同意書に署名を得る。

8. 情報の管理

8-1. 個人情報の取扱

施設からの臨床情報は、本研究の「登録コード」によって匿名化された上で管理される。施設の個人情報管理者は、試料等提供者の個人情報と登録コードとの対応表を作成して保管する。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。

9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

9-1. 保管方法

データ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、小児がん疫学臨床研究センターの「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。データセンターにおける業務は、個人情報の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。同意登録は個人の意思確認を確実に

行うため実名で行うが、研究参加者の個人を識別できる情報は小児がんデータ管理科内にとどめられ、氏名等特定の個人を識別する情報を削除した Study ID を付与して匿名化する。

症例情報は、国立成育医療センターが管理する REDCap (Vanderbilt 大学により開発されたクリニカルデータベース) を利用したデータセンターをクラウドに設置し、Electronic Data Capture (EDC) システムである REDCap 上の電子 CRF で管理する。Web サーバーは特定の環境 (AWS の WAF や暗号化によるセキュリティ対策の施されたサーバー上) で稼働しかつ暗号化でのみ接続でき、データベースのサーバーは外部のネットとは隔離されている。また REDCap 内ユーザーのプロジェクトへのアクセス制限、施設コードでのユーザー管理などを行うことで慎重に管理されており、その他アクセス制限や監視システム、web 対策など講じている。開発元の米国で発行された「医療保険の携行と責任に関する法律」に基づき、医療情報の電子化の推進とそれに関係する病気や診療に関するプライバシー性の高い情報のセキュリティ確保について定めた法律も遵守しており安全性は十分に担保されている。

識別対応表は小児がんデータ管理科内の、外部からはアクセスできないがメールは届く施設のファイアーウォールに守られかつセキュリティソフトの稼働している PC など施設の規定に従って保管される。PC へのアクセスは ID パスワード設定で保護される。データセンターや施設との情報のやりとりの際は、Study ID を使用し個人情報小児がんデータ管理科外に漏れないよう配慮する。

9-2. 保管期間と廃棄の方法

本研究で取り扱う情報の保管期間と廃棄方法は以下のとおりである。いずれの情報も研究終了後の 5 年間もしくは、研究結果の最終公表日から 3 年が経過したいずれか遅い日までの期間 (以下、「保管期間」) を経過後まで保管する。

同意書：「保管期間」が経過した後に、シュレッダーによって裁断したうえで破棄する。

対象者一覧表：電子データは、「保管期間」が経過した後で、PC から削除する。

CRF：これらの情報は、いずれも「保管期間」が経過した後に破棄する。ただし、作成された電子データは、個人を特定できるすべての情報を削除した状態で、長期的に保存し、研究成果の公表に役立てる。

9-3. 情報の利用

本研究で収集した情報は研究責任者が上記に示した方法で厳重に管理をする。その情報にアクセスする権利は研究代表者と共同研究機関の研究責任医師に加え、研究責任者が指名した者のみとし、匿名化情報を含め研究グループ以外の第三者には提供しない。

9-3-1. LCH-12 臨床試験データの二次利用について

本研究は JCCG の臨床試験登録症例の長期予後および晩期合併症を調査することを目的としている。そのため、本研究参加症例が別途参加している LCH-12 で収集されたデータは、LCH-12 の研究代表者および研究事務局に提供されている。提供されたデータの二次利用については、CHM-14 および LCH-12 研究同意取得時に得ているため、本研究の同意を得た後に本研究の研究代表者/研究事務局に必要なデータを提供することに問題はないと考えている。

9-3-2. 結果の公表

本研究で得られた結果は、JCCG の総会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。ただし、いかなる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、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。

9-3-3. データの二次利用

本研究で得られた臨床データは、本研究の対象者が同時に参加している各臨床研究の研究代表医師に提供される場合がある。また、本研究で得られた臨床データは、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」、その他の公的ながん登録、他の小児がん関連の登録に提供される場合がある。他の観察研究や学会登録等において本研究で得られた臨床データを提供・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 先の研究実施計画書を審査し、承認を得たうえで使用する。また、研究利用の際には、「人を対象とする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。

9-4. 情報の提供

研究者は、本研究で収集した情報を提供する際には、提供に関する授受記録を作成する。研究者（提供側）は情報を提供した日から3年間、研究責任者（受領側）は当該研究の終了について報告された日から5年間、当該記録を保管する。

10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究の対象者は、研究参加施設を受診し、LCH-12 に登録された小児ランゲルハンス細胞組織球症患者である。本研究で実施する調査項目は、いずれも実地診療においても必要な検査であるため、本研究に参加することによって研究対象者に新たに侵襲が加わるなどの不利益が生じる事はない。治療後の長期フォローアップを行う事で、再発や不可逆性病変の早期発見が可能となり、研究対象者にとって有益であると考えられる。さらに本研究の結果は、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。本研究で得られた成果によって小児ランゲルハンス細胞組織球症の長期予後や不可逆性病変についての貴重な情報が得られ、将来の小児ランゲルハンス細胞組織球症の患者の治療法の改善、不可逆性病変に対する対策、社会支援の向上等に生かすことができると考えられる。

11. 本研究にともなう侵襲（軽微な侵襲を除く）の有無について

本研究はカルテ情報を用いた研究であり、通常の診療に伴う情報のみを用いるため研究対象者本人からの本研究のためだけに新たなデータ収集はおこなわない。そのため、本研究にともなう侵襲はない。

12. 研究の資金源等、利益相反等

本研究の実施にあたり、必要な経費は 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 研究開発費（革新的がん医療実用化研究事業）「小児および AYA 世代のランゲルハンス細胞組織球症 LCH に対するシタラビン/ビンクリスチンを中心とした晩期合併症阻止を目指した新規治療法の開発と長期フォローアップ研究」（研究代表医師：塩田 曜子）、および、公益財団法人 難病医学研究財団医学研究奨励助成事業「小児および若年成人におけるランゲルハンス細胞組織球症に対する多施設共同臨床試験の遂行」（研究代表医師：坂本 謙一）により実施される。また、研究者等の研究に係る利益相反はない。

13. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼

本晩期障害の評価のために必要な検査は各々ガイドライン等で推奨される診療上必要な検査であり、本研究に参加する事で新たに費用負担の必要な検査が発生することはない。従って、

これらの検査の費用については通常の保険診療の中で実施する。

14. 研究に関する情報公開の方法

本研究で得られた結果は、JCCG の総会等 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。ただし、いかなる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、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。

15. 収集されたデータと成果の帰属

本研究のデータを用いて学会発表や論文投稿をしたい場合は、その内容について具体的なプロポーザルを作成し、委員会から許可を得て、あらかじめ規定された期限までに解析・論文化を行うこととする。（中心仮説に関わらない研究仮説にかぎり、委員会外からの研究計画提出について認める。）原則としてプロポーザルを提出した者が第一著者になる、もしくは第一著者を指名できる。責任著者は研究責任者もしくはプロポーザルを提出した者になるものとする。共著者には、委員会の全メンバーと、その学会発表や投稿論文の作成に具体的な貢献をしたものとする。

16. 将来の研究のために用いられる試料・情報について

研究終了後、本研究で収集したデータは小児がんデータ管理科（個人情報管理者：瀧本 哲也、加藤 実穂）にて保管を継続する。保管される既存データを新たな研究に利用する場合は、新たな研究の研究計画書等を倫理審査委員会に付議し、承認されてから利用する。また、その際はオプトアウトの手続きにより情報公開文書を作成し、研究対象者が研究参加を拒否する機会を保障する。他研究機関の研究者に既存データを提供する場合は、インフォームド・コンセントの範囲で提供を行い、対応表は提供せず個人の識別ができないよう措置を行う。

17. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等

本研究では承認等を受けていない医薬品又は医療機器は使用しない。

18. 研究により得られた結果等の説明

本研究では、得られる結果については、研究対象者へ個別に開示はしない。

19. モニタリング及び監査について

本研究ではモニタリング及び監査の実施は行わない。

20. その他

20-1. 文献

1. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. N Engl J Med. 2018; 379:856-68.
2. Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Int. 2014; 56:451-61.
3. Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, Donadieu J, Charlotte F, Idbaih A, et al. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. The Lancet Oncology. 2017;18: e113-e25.
4. Berres ML, Allen CE, Merad M. Pathological consequence of misguided dendritic cell differentiation in histiocytic diseases. Advances in immunology. 2013; 120:127-61.

5. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42:438-44.
6. Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C, Bertrand Y, Lambilliotte A, Miron J, et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br J Haematol*. 2016; 174:887-98.
7. Minkov M, Steiner M, Potschger U, Arico M, Braier J, Donadieu J, et al. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry. *J Pediatr*. 2008; 153:700-5, 5 e1-2.
8. Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S, Japan LCHSG. Central diabetes insipidus in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis: Results from the JLSG-96/02 studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; e27454.
9. Grois N, Potschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46:228-33.
10. Wnorowski M, Prosch H, Prayer D, Janssen G, Gadner H, Grois N. Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2008; 153:127-32.
11. Grois N, Prayer D, Prosch H, Lassmann H, Group CLC-o. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain*. 2005; 128:829-38.
12. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, Brugieres L, Plantaz D, Emile JF, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr*. 2004; 144:344-50.
13. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer*. 2006; 107:613-9.
14. Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Kawaguchi H, Sakashita K, et al. Intensified and prolonged therapy comprising cytarabine, vincristine and prednisolone improves outcome in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study. *Int J Hematol*. 2016.
15. Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Kitoh T, Kawaguchi H, et al. Intensification of induction therapy and prolongation of maintenance therapy did not improve the outcome of pediatric Langerhans cell histiocytosis with single-system multifocal bone lesions: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study. *Int J Hematol*. 2018.
16. Egeler RM, de Kraker J, Voute PA. Cytosine-arabioside, vincristine, and prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: experience at a single institution. *Med Pediatr Oncol*. 1993; 21:265-70.
17. Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S. Long-term complications in uniformly treated paediatric Langerhans histiocytosis patients disclosed by 12 years of follow-up of the JLSG-96/02 studies. *Br J Haematol*. 2021; 192:615-20.
18. 小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン, JPLSG 長期フォローアップ委員会, 医薬ジャーナル社
19. 小児がん経験者のための内分泌フォローアップガイド, 日本小児内分泌学会 CCS 委員会

20-2. 別添

1. 研究機関リスト