

わが国の小児がんサバイバーの健康・社会生活状況
の実態解明に関する大規模調査研究
研究計画書
(観察研究)

研究責任者：

足立 壯一

日本小児がん研究グループ (JCCG) / 京都大学大学院医学研究科人間
健康科学系専攻臨床系医療科学講座

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

直通電話番号 075-751-3949

FAX 番号 075-751-3949

e-mail adachiso@kuhp.kyoto-u.ac.jp

研究事務局：

片岡 伸介

名古屋大学医学部附属病院 小児科

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地

直通電話番号 052-744-2294

FAX 番号 052-744-2974

e-mail s-kataoka@med.nagoya-u.ac.jp

2022年9月28日 作成 Ver. 1.0

2022年10月2日 作成 Ver. 1.1

2022年10月18日 作成 Ver. 1.2

2022年10月20日 作成 Ver. 1.3

2022年11月16日 作成 Ver. 1.4

目次

1. 研究の名称	1
2. 実施体制	1
2-1. 研究統括組織	1
2-2. 研究責任者	1
2-3. 研究事務局	1
2-4. 統計解析責任者	2
2-5. データマネジメント責任者	2
2-6. 研究運営委員	2
2-7. 共同研究機関	4
3. 目的	4
4. 背景・意義・科学的合理性	5
5. 研究方法	6
5-1. 研究デザイン	7
5-2. 研究期間	7
5-3. 研究対象者	7
5-3-1. 適格基準	7
5-3-2. 除外基準	7
5-3-3. 中止基準	7
5-3-4. 適格性判断に用いる基準	7
5-4. 目標登録症例数	8
5-5. 対象者のリクルート方法	8
5-6. 調査方法	8
5-6-1. 調査収集項目	8
5-6-2. 小児がんサバイバー、フォローアップ、トランジションの定義	9
5-6-3. データ収集方法	9
5-6-4. データの精度管理	9
5-7. 評価項目	9
5-7-1. 主要評価項目	10
5-7-2. 副次的評価項目	10
6. 統計解析	11
6-1. 解析方法	11
6-1-1. 主要評価項目の解析	12
7. 倫理的事項	14
7-1. 遵守すべき諸規則	14

7-2. 研究機関における実施許可の取得	14
8. 同意取得	14
9. 情報の管理	15
10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法	16
10-1. 試料の保管と廃棄	16
10-2. 情報の保管方法	16
10-3. 情報の 保管期間と廃棄の方法	16
10-4. 情報の利用	17
10-4-1. 結果の公表	17
10-4-2. データの二次利用	17
10-5. 情報の提供	17
11. 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	18
12. 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	18
13. 研究の資金源等、利益相反等	18
13-1. 研究の資金源	18
13-2. 利益相反	18
14. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼	18
15. 研究に関する情報公開の方法	19
16. 収集されたデータと成果の帰属	19
17. 将来の研究のために用いられる試料・情報について	19
18. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等	19
19. 遺伝的特徴等に関する取り扱い	19
20. モニタリング及び監査について	20
21. その他	20
21-1. 略語・用語	20
21-2. 文献	20
21-3. 別添	20

1. 研究の名称

和文：わが国の小児がんサバイバーの健康・社会生活状況の実態解明に関する大規模調査研究

英文：Large-scale survey research on the health and social life situation of childhood cancer survivors in Japan

2. 実施体制

2-1. 研究統括組織

特定非営利活動法人日本小児がん研究グループ(JCCG)

理事長 足立 壯一

副理事長 越永 従道（日本大学医学部小児外科）

副理事長 真部 淳（北海道大学大学院医学研究院小児科学）

理事 後藤 裕明（神奈川県立こども医療センター）

固形腫瘍分科会運営委員長 田尻 達郎（九州大学大学院医学研究院小児外科学）

血液腫瘍分科会運営委員長 多賀 崇（滋賀医科大学小児科）

JCCG事務局 〒460-0003 名古屋市中区錦三丁目6番35号 WAKITA名古屋ビル
8階

TEL：052-734-2182 FAX：052-734-2183 E-mail：office@jccg.jp

業務：本研究の最終管理責任を負う。

2-2. 研究責任者

足立 壯一（特定非営利活動法人日本小児がん研究グループ理事長 /京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻臨床系医療科学講座 教授）

住所 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

直通電話番号 075-751-3949

FAX 番号 075-751-3949

e-mail adachiso@kuhp.kyoto-u.ac.jp

業務：研究計画書の最終承認を行い、研究全体を統括する。

2-3. 研究事務局

片岡 伸介（名古屋大学医学部附属病院 小児科）

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地

直通電話番号 052-744-2294

FAX 番号 052-744-2974

e-mail s-kataoka@med.nagoya-u.ac.jp

業務：本研究の施行に当たる事務的手続きを行う。

2-4. 統計解析責任者

井上 永介（昭和大学統括研究推進センター）

E-mail : eisuke.inoue@med.showa-u.ac.jp

野間 久史（情報・システム研究機構統計数理研究所）

E-mail : noma@ism.ac.jp

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）

E-mail : crhhashi@med.nagoya-cu.ac.jp

松林 潤（滋賀医科大学臨床研究開発センター）

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

業務：研究計画書作成を支援し、本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

2-5. 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

TEL : 03-5494-7120 FAX : 03-5727-1267 E-mail : nchdc@ncchd.go.jp

業務：本研究における研究計画書作成支援、EDCシステム構築、データ管理を行う。

2-6. 研究運営委員・作業部会(WG)メンバー

委員長：足立 壯一（京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻臨床系医療科学講座）

委員：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）

梅田 雄嗣（京都大学大学院医学研究科発達小児科学）

宮村 能子（大阪大学大学院医学系研究科小児科学）

大園 秀一（久留米大学小児科）

岡田 賢（広島大学大学院医系科学研究科 小児科学）

石田 也寸志（愛媛県立中央病院小児医療センター）

隈部 俊宏（北里大学医学部脳神経外科）

清谷 知賀子（国立成育医療研究センター小児がんセンター）

檜山 英三（広島大学自然科学研究支援開発センター）

原 純一（大阪市立総合医療センター）

細井 創（京都府立医科大学）

真部 淳（北海道大学大学院医学研究院小児科学）

多賀 崇（滋賀医科大学小児科）

黒田 達夫（慶應義塾大学医学部小児外科）

塩田 曜子（国立成育医療研究センター小児がんセンター）

WG(STFS)長：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）

日高 もえ（東京大学医学部附属病院小児科）

加藤 元博（東京大学医学部附属病院小児科）

田村 真一（京都市立病院小児科）

米田 光宏（国立成育医療研究センター小児がんセンター小児外科
系専門診療部）

岩崎 史記（神奈川県立こども医療センター血液・腫瘍科）

長谷川 大一郎（兵庫県立こども病院血液腫瘍内科）

村松 秀城（名古屋大学小児科）

寺田 和樹（成田赤十字病院小児血液腫瘍科）

西川 英里（国立成育医療研究センター）

植村 優（兵庫県立こども病院血液腫瘍内科）

坂本 謙一（滋賀医科大学小児科）

WG(乳児発症)長：宮村 能子（大阪大学大学院医学系研究科小児科学）

荒川 ゆうき（埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科）

石原 卓（奈良県立医科大学小児科）

佐野 弘純（札幌北楡病院小児思春期科）

家原 知子（京都府立医科大学小児科）

川久保 尚徳（九州大学小児外科）

上別府 圭子（国際医療福祉大学大学院保健医療学専攻看護学分
野）

野上 由貴（国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科）

森谷 邦彦（防衛医科大学校病院小児科）

矢野 未央（京都市立病院小児科）

仲野 道代（岡山大学小児歯科）

西 眞範（佐賀大学小児科）

大植 孝治（兵庫医科大学小児外科）

片山 紗乙莉（東北大学病院小児科）

古賀 友紀（九州大学小児科）

WG(内分泌代謝合併症)長：岡田 賢（広島大学大学院医系科学研究科 小児
科学）

林 亜揮子 (横須賀共済病院小児科)
山崎 文之 (広島大学病院 脳神経外科)
加藤 実穂 (国立成育医療研究センター小児がんセンター)
柳 将人 (札幌北榆病院小児・思春期科)
嶋田 明 (自治医科大学小児科)
谷口 真紀 (広島大学大学院医系科学研究科 小児科学)
WG(二次がん)長：石田 也寸志 (愛媛県立中央病院小児医療センター)
石田 悠志 (岡山大学小児科)
福島 紘子 (筑波大学小児科)
藤 浩 (国立成育医療研究センター放射線診療部 放射線治療科)
服部 浩佳 (国立病院機構名古屋医療センター遺伝診療科)
田中 克侑 (東京慈恵会医科大学小児科)
奥野 啓介 (鳥取大学小児科)
永井 功造 (愛媛県立中央病院小児科)
谷村 一輝 (国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科)
鈴木 喬悟 (東京都立小児総合医療センター血液・腫瘍科)
本多 隆也 (東京慈恵会医科大学小児科)
前田 尚子 (国立病院機構名古屋医療センター小児科)
真田 昌 (国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター)
大嶋 宏一 (埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科)

WG(循環器合併症)長：清谷 知賀子 (国立成育医療研究センター小児がんセンター)

檜山 英三 (広島大学自然科学研究支援開発センター)
西川 拓朗 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野)
馬場 恵史 (新潟大学医歯学総合病院小児科)
下澤 克宜 (日本大学医学部附属板橋病院小児科)
高砂 聡志 (国立国際医療研究センター病院小児科)

業務：研究立案、計画書作成、症例登録の促進、解析結果の分析等を行う。

2-7. 共同研究機関

共同研究機関は別紙1に記す。

3. 目的

小児がんサバイバーの健康・社会生活状況の網羅的な実態解明を行うため、

小児がんサバイバーを診断後 5 年以上の生存者と定義し、以下の課題を明らかにする。

1. 医療機関におけるフォローアップ状況
2. 病気の認知度
3. 現在の健康状態
4. 身体的成長度
5. 社会的状況：学業・就業の実態把握、結婚・育児・妊孕性
6. 臓器別合併症の有無
7. 精神・心理社会的合併症の有無

さらに、以下の 5 つのテーマについて詳細な解析を行う。

1. 小児がん診断後 5 年以上生存者のその後の長期生存率、重篤な合併症の罹患率・それらを有さない生存率
2. 乳児期（1 歳未満）で小児がんと診断されたサバイバーの晩期合併症の発生頻度やそのリスク因子、臨床像を把握し、がん種や治療内容について要因分析を行う。乳児神経芽腫症例についてマススクリーニングの有無による解析を行う。
3. 脂質代謝異常症の発症頻度、および、そのリスク因子、臨床像を把握する。
4. 循環器合併症の発症頻度、および、そのリスク因子、臨床像を把握する
5. 二次がんの発症率とそのリスク因子を把握する。特に、網膜芽細胞腫患者を対象に、二次がんのがん種と発症時期、累積罹患率、二次がんによる死亡率、治療との関連性を把握する。

4. 背景・意義・科学的合理性

<研究の背景>

小児がんの生存率は向上し、5 年生存率は 80% を超え [1] [2]、多くの小児患者ががんを経験・克服し、成長・発達を遂げて社会に巣立っている。しかしながら、彼らは小児期に化学療法、放射線照射、外科治療などを受けており、がん治療を受けた結果、成人後に及ぶ健康障害や QOL に深刻な問題を引き起こすことが認められている。そのため、がん治療により引き起こされる二次がん、および、脳障害、成長障害、心合併症など各種臓器障害や心理社会的影響などの晩期合併症の実態を明らかにすることで、がん治療、および、治療後のフォローアップの最適化を図ることが求められる。欧米では 1990 年代後半よりこれらを視野に入れた小児がんサバイバー研究が大規模に行われており、多くの研究成果が報告されており [3] [4] [5]、体系的な情報が患者に提供されている [6]。わが国においても、多くの小・中規模調査研究が行われてきたが [7] [8]（総説を引用）、全国規模の小児がんサバイバーの調査研究が実施されておらず、十分な実態解明

ができていない。そのため、海外データや現場の経験に頼らざるを得ず、わが国の小児がんサバイバーの実態に基づく患者説明が必ずしも十分になされていない現状がある。このような現状を打開するため、今回、わが国のほぼすべての小児がん診療施設が参加する研究組織である日本小児がん研究グループ (JCCG) において、小児がんサバイバーの健康・社会生活状況の網羅的な実態解明を行う調査研究を実施し、それを基に小児がんサバイバーのレジストリ構築を行うことを計画した。

<研究の意義>

本研究は、わが国で初めて行われる小児がんサバイバーの大規模な健康・社会生活状況の実態調査である。それにより、小児期に化学療法や放射線照射、手術などを受けた小児がんサバイバーの晩期合併症の実態把握、および、リスク因子が解明され、今後の治療開発やフォローアップ体制の構築に役立つ情報が得られることが期待される。また、わが国の小児がんサバイバーに関する情報は、これから治療を受ける小児がん患者・家族に対して、将来への安心と不安への適切な対処法を提示することが可能となり、治療選択の判断の一助となることが期待される。

<研究の科学的合理性の根拠>

小児がんサバイバーの長期の健康状態の把握と分析は、数十年の観察期間を要するため、前向きコホート研究での評価は、数十年後しか結果が得られない。そのため、現在、生存中の小児がんサバイバーの健康状態について、大規模に後方視的に既存情報を収集して分析することが、可及的速やかに課題分析が可能となる最も現実的な方法である。小児がんサバイバーが受診中の医療機関の診療録から最終観察日および小児がん診断・治療時の状態に関する診療記録、検査所見等の既存情報を統合解析することで、小児がんサバイバーの最新の健康状態が把握でき、晩期合併症のリスク因子の解明が可能となる。また、全国の小児がん診療施設を網羅する JCCG 参加施設で診療している小児がんサバイバーの診療情報を網羅的に収集して少なくとも2万人規模のサバイバーレジストリを構築することで、わが国の小児がんサバイバーの全体像が把握でき、年齢階層別、疾患別の解析やリスク因子分析において高い統計学的確度での解析が可能となる。生存解析においては、全小児がん診断後5年以上生存者を母数とする必要があるため、既にすべての小児がん診断リストを作成所有している施設・診療科の症例を対象に解析する。

5. 研究の方法

5-1. 研究デザイン

後ろ向き観察研究

5-2. 研究期間

実施承認日～ 2026年 3月 31日

5-3. 研究対象者

5-3-1. 適格基準

- ・1990年1月1日から2017年12月31日までに小児がん（悪性新生物（ただし、良性脳腫瘍を含む））の診断を受けた症例
- ・診断時18歳未満の症例
- ・JCCG参加施設で診断・治療を受けた症例
- ・診断時から5年以上生存している症例
- ・自施設で診療した小児がん患者を容易に漏れなく把握できる施設・診療科においては、死亡例・フォローアップロス例を含む。

5-3-2. 除外基準

- ・参加の拒否を示した症例。

5-3-3. 中止基準

- ・なし

5-3-4. 適格性判断に用いる基準

- ・小児がんの診断と分類

小児がんは、以下の分類を用いる。造血器腫瘍：（急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄異形成症候群/骨髄増殖性疾患（MDS/MPN）、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、先天性免疫不全に随伴するリンパ増殖性疾患（LPD）、その他の造血器腫瘍）、固形腫瘍：（神経芽腫群腫瘍（神経節腫を除く）、網膜芽細胞腫、腎腫瘍、肝腫瘍、胚細胞腫瘍（中枢性を除く、成熟奇形腫を除く）、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、その他の骨腫瘍、その他の軟部腫瘍、その他の固形腫瘍）、脳・脊髄腫瘍：（星細胞系腫瘍、乏突起細胞系腫瘍、上衣系腫瘍、松果体実質腫瘍、脈絡叢腫瘍、髓芽腫、その他の胎児性腫瘍、その他の神経上皮性腫瘍、脳神経および脊髄神経腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍、類

皮腫・類表皮腫、嚢胞性病変、脊索腫・類骨肉腫、原発性頭蓋底部腫瘍（脊索腫・軟骨肉腫以外・鼻腔咽頭部の直接浸潤を含む）、悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍、その他の脳腫瘍、頭蓋底悪性腫瘍、頭蓋底良性腫瘍、その他の頭蓋骨腫瘍、眼窩内腫瘍、頭皮腫瘍、その他）

5-4. 目標登録症例数

目標登録症例数： 24,000 例

設定根拠：JCCG参加施設への事前アンケートで、各施設でフォローアップしている症例が少なくとも2万人との予備的情報がある。また、わが国における小児がんの年間発症者は2,000～2,500例で（国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん罹患モニタリング集計（MCIJ））、1990年～2017年の間に発症した症例数は約60,000例であり、このうち4割が対象者となる事を見込んで24,000例とした。

5-5. 対象者のリクルート方法

共同研究機関に通院している1990年～2017年に診断された小児がんサバイバー、および、1990年～2017年の間に自施設で診断・治療した小児がん患者リストを作成している施設においては、患者リストにあるすべての症例を加えて、症例登録を行う。

5-6. 調査方法

5-6-1. 調査収集項目

診療目的で採取された既存情報を収集する。

施設情報（施設名、診療科名、初回治療施設名など）、基本情報（性別、生年月日、基礎疾患の有無、トランジションの有無、固形腫瘍観察研究登録の有無、臨床試験参加歴、第2度近親者までのがん家族歴、一次性腫瘍について（診断について：診断名の大分類、診断日、1. 医療機関におけるフォローアップ状況；治療について：薬物療法の有無、動注化学療法施行の有無、薬物療法に用いた抗がん剤、外科治療の有無、放射線治療の有無、造血幹細胞移植・免疫細胞療法の有無、臓器移植の有無、一次性腫瘍の再発の有無）、二次性腫瘍について、三次性腫瘍について、四次性腫瘍について、最終観察日の患者の状態（生死、担がん状態の有無、死亡日、死因、病名の告知、病態の告知、ECOG PS スコア、Karnofsky/Lansky スコア、身長、体重、最終学歴、就労状況、婚姻歴、妊娠歴、妊孕性温存の有無、晩期合併症に対する治療の有無、臓器移植登録の有無、障害者手帳の有無）、臓器別合併症（皮膚疾患、筋骨格系障害、聴覚障害、視覚障害、内分泌代

謝性疾患、造血器・免疫系障害、呼吸器疾患、循環器合併症、腎・泌尿器系疾患、消化器疾患、神経系障害、歯科口腔関連疾患、精神疾患、神経心理学的・心理社会的疾患、性・生殖系障害、上記以外の合併症))の有無、など

詳細は、別紙2の収集項目参照 (REDCapの全展開PDF)

5-6-2. 小児がんサバイバー、フォローアップ、トランジションの定義

- ・小児がんサバイバー：診断後5年以上の生存者と定義
- ・フォローアップ：小児がんまたは晩期合併症のため通院中の医療機関を受診すること
- ・フォローアップ中の小児がんサバイバー：小児がんまたは晩期合併症のため通院中の医療機関に3年以内の受診歴のある場合とする。
- ・トランジション：フォローアップの主科を成人診療科に移行した場合

5-6-3. データ収集方法・期間

- ・データ収集方法
国立成育医療研究センターに 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設置し、調査は REDCap に入力することによって行う。
- ・データ収集期間 実施承認日～ 2023年 11月 30日
情報収集のタイミングは、同意取得時、および2027年(5年後)
- ・参加施設においてデータ入力補助が必要な場合は、参加施設、JCCG、SMO等臨床研究施設支援機関の3者契約の下に当該機関職員が入力補助を行う。

5-6-4. データの精度管理

- ・データセンターにおいて、REDCapに入力されたデータの不整合および二重登録のクリーニングを行い、必要に応じて、当該研究機関にクエリを発行する。
- ・収集されたデータのクリーニングは、主に国立成育医療研究センター小児がんデータ管理室において行うが、一部のデータクリーニングを国立成育医療研究センターと特定非営利活動法人臨床研究支援機構(以下、OSCR)の2者契約の下にOSCR職員が行う。

5-7. 評価項目

小児がんサバイバーの健康・社会状況の把握と分析のため、各課題（医療機関におけるフォローアップ状況、病気の認知度、現在の健康状態、身体的成長度、社会的状況：学業・就業の実態把握、結婚・挙児・妊孕性、臓器別合併症の有無、精神・心理社会的合併症の有無）について、後述の解析方法に従い、基本統計量、カテゴリ変数・二値変数についての解析を行う。

5-7-1. 主要評価項目

5つのテーマの主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

- 1) 小児がん病型ごとの5年サバイバー全生存予測率（OS：5年サバイバーの次の5年、10年、15年、20年、25年）および5年サバイバーにおける重篤な合併症を有さない生存予測率（STFS：5年サバイバーの次の5年、10年、15年、20年、25年）
- 2) 乳児期発症がん患者の晩期合併症の種類、発症率、転帰とリスク因子の評価
- 3) CCSにおける脂質代謝異常症発症のリスク因子の評価
- 4) 循環器合併症発生率（心機能低下（LVEF \leq 50%）、LVEF 10%以上低下、心不全、冠動脈疾患、弁膜疾患、不整脈、心膜疾患、高血圧、心電図異常、胸部X-P異常、心筋炎等）
- 5) 二次がんの累積罹患率、二次がんのSIRとAER（absolute excess risk）の推定、二次がん発生リスク因子解析、網膜芽細胞腫を一次性腫瘍とする症例の二次がんを遺伝性および非遺伝性で比較と上記1)から3)の項目を検討、網膜芽細胞腫を一次性腫瘍とする症例の年齢層別（～9歳、10～19歳、20歳～）の二次がんがん種と発生頻度

5-7-2. 副次的評価項目

5つのテーマの副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）

- 1) 小児がん全体、および、病型・有害事象ごとの5年全生存率および重篤な有害事象の無い5年生存率
- 2) 乳児期発症がん患者のがん種別の晩期合併症の種類、発症率、転帰とリスク因子の評価。乳児期発症がん患者の治療内容別の晩期合併症の種類、発症率、転帰とリスク因子の評価。乳児期発症がん患者の歯牙合併症の種類、発症率とその詳細。乳児期発症がん患者の聴覚・視覚障害など感覚器異常の種類、発症率、リスク因子の評価とその詳細。乳児期発症がん患者の内分泌機能について種類、発症率、リスク因子の評価とその詳細。乳児期発症がん患者の妊孕性について発症率、リスク因子とその詳

細。乳児期発症がん患者の神経合併症について種類、発症率、リスク因子の評価とその詳細。乳児期発症がん患者の二次がんの種類、発症率、リスク因子の評価とその詳細。乳児期発症がん患者の severe toxicity の種類、発症率、リスク因子の評価とその詳細。乳児期マススクリーニングを受けた乳児期発症神経芽腫の転帰、晩期合併症の種類、発症率とその詳細。

- 3) 脂質代謝異常症の特異的臨床像の把握、合併疾患としての耐糖能異常、NAFLD の臨床像の把握
- 4) 循環器合併症治療介入率、循環器合併症死亡率(心機能低下(LVEF \leq 50%)、LVEF 10%以上低下、心不全、冠動脈疾患、弁膜疾患、不整脈、心膜疾患、高血圧、心電図異常、胸部 X-P 異常、心筋炎等)、原疾患や治療内容別のリスク因子の評価と詳細。
- 5) 二次がん別のサブグループ解析、一次腫瘍別のサブグループ解析—累積発症率、リスク因子解析を行い、一次腫瘍によるリスク因子の違いを解析、二次がん別の予後解析

6. 統計解析

6-1. 解析方法

全般的な解析方針ならびに主要評価項目に対する解析方法を以下に示す。必要に応じて、解析実施前までに解析方法の詳細を記載した統計解析計画書を作成する。

<全般的な解析方針>

変数のタイプによって以下の解析を行なう。

- ・連続変数についての解析：

対象者全体での基本統計量(平均値・標準偏差・中央値・四分位など)を算出する。また、平均値・中央値については、必要に応じ、その信頼区間を併せて算出する。

また、研究対象者の背景要因に基づいて対象者を分類し、個々のグループにおける基本統計量を算出する。グループ間の差を検討する場合は、交絡を考慮しない解析として Mann-Whitney U 検定あるいは t 検定、交絡の調整を伴う解析として線形回帰モデルの当てはめなどを行う。

- ・カテゴリ変数・二値変数についての解析：

対象者全体での各スコアの割合を算出する。また必要に応じその信頼区間を併せて算出する。

また、研究対象者の背景要因に基づいて対象者を分類し、個々のグループにおける各スコアの割合を算出する。グループ間の差を検討する場合は、交絡を考慮しない解析として、カイ二乗検定あるいは Fisher 正確確率検定、交絡の調整を伴う解析としてロジスティック回帰モデル、修正ポアソン回帰モデルの当てはめなどを行う。

- ・生存時間の解析：

対象者全体での生存曲線・生存率を Kaplan-Meier 法を用いて算出する。また必要に応じその信頼区間を併せて算出する。競合リスクがある場合は、累積発生率を算出する。

また、研究対象者の背景要因に基づいて対象者を分類し、個々のグループにおける各スコアの生存曲線・生存率を算出する。グループ間の差を検討する場合は、交絡を考慮しない解析として、ログランク検定、交絡の調整を伴う解析としてコックス回帰モデルの当てはめなどを行う。競合リスクがある条件下でグループ間の差を検討する場合は、交絡を考慮しない解析として、Gray 検定、交絡の調整を伴う解析として Fine-Gray モデルの当てはめなどを行う。

- ・各評価項目間の関係の解析：

評価項目の間の関係を明らかにするため、関連の指標（Spearman の順位相関係数、Pearson の相関係数、カイ二乗統計量に基づく指標など）を算出し、その有意性の検定を行う。また必要に応じ、他の背景要因を含めた回帰モデルの当てはめなどの解析を行う。

6-1-1. 主要評価項目の解析

- ・生存率

全生存率においては、原疾患の診断日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間とする。生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。追跡不能例は追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

5年サバイバーにおける重篤な合併症を有さない生存率においては、重篤な合併症を定義し、原疾患の診断日から5年後を起算日として重篤な合併症が確認されるまでの期間とする。重篤な有害事象を有さない生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。追跡不能例は追跡不能となる以前で、重篤な有害事象を有さず生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

いずれにおいても、生存曲線・生存率の計算は Kaplan-Meier 法を用いる。その 95%信頼区間は Greenwood の公式を用いて算出する。

- ・乳児期発症のがん

乳児期発症がん患者を同定し、乳児期発症がん患者全体における晩期合併症の種類ごとの発症率とその95%信頼区間を求める。また同じ解析をサブグループ（がん種別、治療内容別）でも行う。また乳児期発症でないがん患者でも同様な集計を行った上で、発症時年齢層での比較のため、交絡を考慮しない解析として、カイ二乗検定あるいはFisher 正確確率検定、交絡の調整を伴う解析としてロジスティック回帰モデルの当てはめを行う。また晩期合併症のうち発症日（あるいは臨床的にみて発症日に代わるものとして利用できる日付）が同定できるものについては、累積発症率とその95%信頼区間を求め、さらにFine-Gray モデルの当てはめを行う。

- 脂質代謝異常

5年サバイバーを対象とし、各年代（5歳毎に層別化）での脂質代謝異常症、内服治療を要した脂質代謝異常症の有病率を算出し、カイ二乗検定を用いて日本人健常者でのデータ（厚生労働省令和元年国民栄養健康調査）と比較する。

脂質代謝異常症の有病状態と、治療開始時の肥満の有無別、一次性腫瘍種別、男女別、治療内容（放射線治療、造血幹細胞移植、ステロイド全身投与）などの関連を、修正ポアソン回帰分析によって評価し、リスク要因の分析を行う。

- 循環器合併症

解析1：2022年12月31日に生存している症例を対象として解析を行う。循環器合併症それぞれの割合を、全体、治療時と調査時の年齢区分別、治療後年数別、性別、ドキソルビシン換算累積投与量（あるいはアントラサイクリン薬物別投与量）、（心臓含む）胸部照射の有無と線量、アルキル化剤の有無、プラチナ製剤の有無、頭部照射の有無、頸部照射の有無、造血細胞移植の有無で算出する。これらの要因や、心エコー検査記録、バイオマーカー、付加因子（インスリン依存性糖尿病、高度腎機能低下、高血圧等）を用いて、循環器疾患発生有無に関連する要因をロジスティック回帰モデルで評価する。オッズ比とその95%信頼区間を算出する。

解析2：小児がんサバイバーのうち、すべての小児がん診断者リストを作成・所有している施設・診療科の症例（連続症例であることが分かる集団の症例）を対象として解析を行う。原疾患診断日から心機能低下（LVEF 50%以下）・LVEF 10%以上低下の診断日、心不全・冠動脈疾患・弁膜疾患・不整脈・心膜疾患・高血圧の治療開始日いずれか最も早い日までの期間を循環器疾患発生までの期間と定義する。循環器疾患が発生していない場合は最終観察日で打ち切りとする。任意の死亡を競合リスクとし、累積発現率（cumulative incidence）とその95%信頼区間を算出する。全体、治療時と調査時の年齢区分別、治療後年数別、性別、ドキソルビシン換算累積投与量（あるいはアントラサイクリン薬物別投与量）、胸部照射の有無と線量、アルキル化剤の有無、プラチナ製剤の

有無、頭部照射の有無、頸部照射の有無、造血細胞移植の有無別に算出する。これら要因や、バイオマーカー、付加因子（インスリン依存性糖尿病、高度腎機能低下、高血圧等）を用いて、リスク因子の評価を部分分布ハザード（subdistribution hazard）に基づく回帰モデル(Fine-Gray model)で行う。ハザード比とその95%信頼区間を算出する。

・二次がん

二次がんの累積罹患率は死亡を競合リスクとした cumulative incidence 法を用いて推定する。年齢層別に二次がんの種類別に人年法を用いて発生頻度を算出し、全国がん登録 2019 と比較して該当コホートの中で二次がんの SIR と AER を推定する。SIR の推定にはイベント数がポアソン分布にしたがうことを仮定した正確な信頼区間法を用いる。二次がん発症リスク因子の検討には Fine-Gray モデルを用いて解析する。

7. 倫理的事項

7-1. 遵守すべき諸規則

本研究では研究計画書および以下の法律等に従って実施する。

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報の保護に関する法律

7-2. 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、名古屋大学生命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。研究責任者は、研究計画書、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、各共同研究機関における施設責任者は、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。

8. 同意取得

研究対象者からは可能な限り文書による同意を取得するが、本研究の社会的重要性が高く、速やかな情報収集がその実施に不可欠であることから、情報等の収集期間内に通院しない研究対象者あるいは死亡している研究対象者等については、研究情報を公開することで、研究参加を拒否できる機

会を保障する。

同意取得の際には、研究責任医師または研究分担医師は、「7. 倫理的事項」に記載された要件を満たしており、名古屋大学生命倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を研究対象者本人に渡し、研究についての説明を行う。十分に考える時間を与え、研究対象者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究の参加について依頼する。研究対象者本人が研究参加に同意した場合、同意書に研究対象者本人による署名を得る。研究対象者が18歳以上の場合は、研究対象者本人に対して説明と文書による同意取得を行う。研究対象者が16歳以上18歳未満の場合は、代諾者及び研究対象者本人に対して説明と文書による同意取得を行う。研究対象者が16歳未満の場合は、代諾者に対して説明と文書による同意取得を行うが、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ることができる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、個々の研究対象者の知的成熟度に応じて対処する。なお、16歳未満で代諾者同意を登録した場合は、16歳を超えた段階で（同意能力があれば）本人同意に切り替える。

研究責任医師または研究分担医師は、同意書に説明を行った研究者名と説明日、説明を受けた研究対象者名、同意日の記載があることを確認する。同意文書の写しは研究対象者本人に手渡し、原本は診療録もしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

本研究実施期間中に、研究対象者もしくはその代諾者より研究協力への同意撤回の申し出があった際には、研究責任医師または研究分担医師は、同意撤回書の記載を依頼し、同意撤回書の写しの研究対象者名をレジストリIDに置き換えた後、研究事務局に送付する。研究事務局はデータマネジメント責任者に該当研究対象者の情報廃棄を依頼する。

9. 情報の管理

本研究で収集した情報は、データマネジメント責任者が監督する国立成育医療研究センター小児がんデータ管理科（以下、小児がんデータ管理科と略記する）内で管理される。本研究では研究対象者のプライバシーを保護するため、研究対象者の現住所の詳細、電話番号、Eメールアドレス、勤務先情報、通学先情報を取得しない。研究対象者の二重登録を管理するため生年月日、イニシャル、診療IDなど個人情報に関する項目を利用する。本研究では、研究対象者が登録された時点で小児がんデータ管理科からレジストリIDが発番され、研究対象者の情報はレジストリIDで管理される。研究対象者の情報を破棄する場合、及び研究の結果が公表される場合にも研究対象者の身元のプライバシー保護に配慮する。

10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

10-1. 試料の保管と廃棄

本研究では、研究対象者の試料を収集しない。

10-2. 情報の保管方法

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。小児がんデータ管理科における業務は、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。研究対象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、特定の個人を識別する情報を削除したレジストリIDを付与して匿名化する。

症例情報は、国立成育医療研究センターが管理するREDCap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（Amazon Web ServicesのWeb Application Firewall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対策などを講じている。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。

収集されたデータ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、レジストリIDを使用し個人情報が小児がんデータ管理科外に漏れないよう配慮する。ただし、収集されたデータのクリーニング業務の一部を国立成育医療研究センター、秘密保持契約を含むJCCG、特定非営利活動法人臨床研究支援機構(以下、OSCR)の3者契約の下に、個人情報の取り扱いに関わる教育を受けたOSCR職員が担当する。

10-3. 情報の 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10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。

電子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。

10-4. 情報の利用

本研究で収集した情報は研究責任者及び小児がんデータ管理科個人情報管理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責任者と共同研究者に加え、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。

10-4-1. 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、いかなる場合にも研究対象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、研究対象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。

10-4-2. データの二次利用

本研究で収集したデータは、「小児がんサバイバーにおける quality of life ならびにサルコペニア・神経心理学的合併症・心臓健康管理に関する WEB アンケート調査」および「わが国の小児がんサバイバーの健康・社会生活状況の実態解明に関する前向きコホート研究」で二次利用する。また、他の小児がん関連の観察研究に提供・使用される場合がある。その場合には、提供先の研究実施計画書の倫理審査承認、ならびに、JCCG 運営

委員会等の適切な審査機関での審査承認を得た上で使用される。

11. 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

起こりうる不利益として、研究参加により個人情報漏洩等のリスクが考えられる。収集した情報は厳重な管理を行い、第三者に知られないように通常可能な最大限のセキュリティ対策のもと、解析担当者以外はデータアクセスできないように管理し、情報の漏洩防止に努める。

本研究より治療の方針が変更されるなどは無く、研究対象者には、医療上の直接の利益や不利益は生じない。

12. 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、既存の情報を対象とし、健康被害は生じない。

13. 研究の資金源等、利益相反等

13-1. 研究の資金源

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業領域6で実施中の以下の8課題：「小児急性骨髄性白血病 (de novo AML) に対する標準的治療法の確立」（研究開発代表者：足立壯一）、「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」（研究開発代表者：塩田曜子）、「小児からAYA世代胚細胞腫瘍の治療毒性低減とmiRNA発現の生物学的特性解明を目指した国際共同臨床試験」（研究開発代表者：黒田達夫）、「ダウン症合併骨髄性白血病に対する標準的治療法の確立」（研究開発代表者：多賀 崇）、「小児急性リンパ性白血病に対する標準的治療法の確立：フォローアップ課題」（研究開発代表者：真部 淳）、「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」（研究開発代表者：細井 創）、「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」（研究開発代表者：原 純一）、「小児胎児性固形がんに対する標準的治療法開発」（研究開発代表者：檜山英三）、の課題間連携プロジェクトである小児がんサバイバーのレジストリ構築の一環として実施される。

13-2. 利益相反

本研究に関して、研究者等の研究に係る利益相反はない。

14. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼

本研究において研究参加により追加の検査は発生しない。本研究は診療目的で採取された既存情報を収集するため、補償は設定しない。また、本研究では、対象者に生じる経済的負担はない。研究対象者への謝礼の配布は行わない。

15. 研究に関する情報公開の方法

1) 研究対象者らへの開示について

研究対象者個人に対して個別の研究結果の開示は行わないが、ホームページ等での公表により研究結果を知ることができる。

2) 研究結果の社会への公表について

本研究の成果は、個人を特定できないようにした上で学会や論文等で公表する。JCCG や国立成育医療研究センター等のホームページ等ウェブサイトで一般向けに公開する

16. 収集されたデータと成果の帰属

本研究の成果・知的財産は、JCCG に帰属する。本研究の発表については、JCCG 規約(付則:論文・学会発表)に準拠する。

17. 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、患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。

18. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等

本研究は既存情報を用いる観察研究であるため、該当しない。

19. 遺伝的特徴等に関する取り扱い

本研究の収集項目には、二次がんの遺伝的素因等の解明のため「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の対象となる遺伝学的評価項目が含まれる。そのため、実地診療において、希望する患者への適

切な遺伝カウンセリングが共同研究機関内あるいは近隣医療機関において受けられるよう配慮されるべきである。

20. モニタリング及び監査について

本研究は、既存情報のみを扱う観察研究のためモニタリング及び監査を実施しない。

21. その他

21-1. 略語・用語

21-2. 文献

1. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/ SEER Cancer Statistics Review 1975-2017. . 2021.
2. 堀部敬三. 小児がん医療・研究の課題と展望. 日本小児血液・がん学会雑誌, 2021. 58: 331-339.
3. The Lancet Regional Health-Europe, 2021.11
4. Andrés-Jensen L, et al. Severe toxicity free survival: physician-derived definitions of unacceptable long-term toxicities following acute lymphocytic leukaemia. Lancet Haematol, 2021. 8: e513-e523.
5. Nandagopal R, Laverdiere C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. Horm Res. 2008;69(2):65-74.
6. Cecile Thomas-Teinuturier SS. Bull Cancer. 2015;102(7-8):612-621.
7. Ozono S, Ishida Y, Honda M, et al. General health status and late effects among adolescent and young adult survivors of childhood cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol 44(10): 932-940, 2014.
8. Ishida Y, Honda M, Kamibeppu K, et al. Social outcomes and quality of life of childhood cancer survivors in Japan: a cross-sectional study on marriage, education, employment and health-related QOL (SF-36). Int J Hematol 93:633-644, 2011.

21-3. 別添

別紙1 共同研究機関リスト

別紙2 調査収集項目