

JCOG研究における
病理中央診断に関するSOP

Standard Operation Procedure
of Central Pathology Review in
JCOG Study

2023.1.5 Ver. 1.1.0

JCOG 病理委員会

JCOG Pathology Committee

I. 概要・目的

臨床研究の遂行に際し、登録症例の適格性の保証など病理学的品質管理が必要な場合、病理中央診断が実施される。本標準手順書は、JCOGが行う臨床研究における病理中央診断が、参加施設の病理担当部門の理解と協力を得て効率的かつ安全に実施され、当該研究に求められる病理診断学の役割を十分に果たすこと目的として、試験開始準備から病理中央診断固定に至るまでの業務全般に関する規定を記載するものである。これは、病理中央診断を計画するすべての臓器グループ、各研究の病理中央診断パネル、JCOG病理委員会(以下、病理委員会)委員、および研究参加施設の研究責任者と病理部門担当者に適用される。

II. 組織

1 グループ病理リエゾン

- 1) グループ内で行われるJCOG研究(附随研究を含む)の病理学的事項全般に関する実務を担当する病理専門医。原則としてグループ単位で1名とし、グループ代表者の推薦により、JCOG病理委員会事務局が委嘱する。
- 2) グループ病理リエゾンは、当該臓器がんの病理診断について理解と経験が深く、グループ内の研究者および病理委員会と密に連絡をとることができる病理専門医に委嘱する。なお、グループ病理リエゾンの任期は3年で、再選を妨げない。
- 3) グループ病理リエゾンは、グループ内で行われる各研究の研究事務局を補佐し、研究プロトコールの作成にあたって助言するとともに、下記の病理中央診断パネルの組織を研究代表者と協議もしくは立案し、JCOG病理委員会事務局とともに実施手順書を確認する。

2 中央病理診断パネルおよび標本染色担当者

2.1 中央病理診断パネルの承認

- 1) 病理中央病理診断パネルは、研究代表者・研究事務局とグループ病理リエゾンが協議したうえで少なくとも3名以上の候補者を選定し、JCOG病理委員会事務局の了承をもって決定する。
- 2) 病理中央病理診断パネルには、所属施設・勤務地域・病理医としての経歴などにおいて偏りのない病理専門医が選任されることが望ましい。た、中央判定病理医の人選に困るようなことがあれば、グループ責任者やJCOG病理委員会事務局と協議する。なお、グループ病理リエゾンが評価者として入ることは、評価の公平性が保たれるのであれば問題ない。
- 1) 病理中央病理診断パネルの内、1名は病理中央診断パネル代表者として登録し、病理中央診断パネル事務局をおくこともできる。

2.2 標本染色担当者

- 2.3 未染プレパラートの提供を受けて新たに病理中央診断用に染色を行う場合は、精度管理の観点から1施設で担当することが望ましい。中央病理診断パネルのメンバーがその所属施設で染色を行うことも可能であるが、臨床検査会社に委託することもできる。

III. 診断

1 施設診断

当該研究の対象となる病変に対して、症例登録施設において診療録に保管されている病理診断報告書の病理診断名、またはこれを決定する行為。なお、JCOGが症例登録の要件として認定する施設病理診断の定義は別に定める。

2 中央病理個別診断(各個診断)

各研究の病理中央診断決定の過程において、中央病理診断パネルが個別に鏡検して記録する病理診断名、またはこれを決定する作業。

3 コンセンサス診断

中央診断決定の過程で、病理中央診断会議において中央病理診断パネルメンバーによって合意された病理診断名、またはこれを決定する作業。たとえば、コンセンサス会議においてパネルメンバーの過半数が合意し、かつ強硬な反対者がいない場合その診断名をもってコンセンサス診断として記録される。その詳細な方法は研究毎に予め決定・確認しておき、後述の実施手順書に記載すること。コンセンサス診断は、中央病理診断パネル代表者がJCOGデータセンターの協力を得て不整合や誤りを修正したのち固定し、中央診断として採用される。

4 中央診断

JCOG臨床研究における病理学的適格性判定等の根拠となる病理診断名。病理中央診断会議で記録されたコンセンサス診断は、病理中央診断パネル代表者から研究代表者・研究事務局に提出される。

5 症例固定

記録されたコンセンサス診断には、症例の重複や診断変更などによる診断名の不整合が見られる場合がある。病理中央診断パネル代表者は、JCOGデータセンターの協力を得た研究代表者から情報を受け、これを修正し、病理標本の提出された全症例の診断名を確定する。症例固定された診断名すなわち中央診断は、中央病理診断パネル代表者により研究代表者・研究事務局に提出される。

IV. 病理中央診断会議

病理中央診断会議は次の二つの作業・会議の総称である。

1 中央病理個別診断(各個診断)

全病理中央病理診断パネルメンバーが、提出された病理標本に対し、研究プロトコールおよび病理中央診断手順書に定められた方法や診断基準を用い、独自に病理診断名や診断コード等を記録する。

2 コンセンサス会議

個別診断をもとに、コンセンサス診断を決定・記録するための合同会議。パネルメンバー全員のほか、研究事務局が出席するものとする。研究に参加した各施設の病理診断医もオブザーバーとして出席することも考慮する。

V. 手順

臨床研究の計画立案から中央診断確定までの主な流れを下記に示す。

1. 病理中央診断の要否の決定	研究代表者・研究事務局が研究立案の段階から、グループ病理リエゾンと協議し必要性の有無を協議する
2. 研究実施計画書(プロトコール)の作成 中央病理診断パネルの組織 プロトコールへの記載 病理中央診断実施手順書の作成 病理中央診断実施手順書の審査・承認	研究代表者・研究事務局が作成 判定の中立性が保たれるよう、研究代表者・研究事務局とグループ病理リエゾンとが協議して人選し、JCOG病理委員会事務局が承認する 研究代表者・研究事務局・中央病理診断パネル代表者 研究代表者・研究事務局が中央病理診断パネル代表者と具体的な手順や費用負担を協議して作成し、グループ病理リエゾンが内容を確認する。必要に応じて、JCOG病理委員会事務局と調整・協議を行う。 JCOG病理委員会事務局が承認
3. 参加予定施設への協力要請	研究代表者・研究参加施設
4. プロトコール審査・承認	JCOGプロトコール審査委員会
5. 参加施設の管理者許可やIRB承認等	JCOG臨床研究が遵守する法律や指針に則って、参加施設の許可を得る
6. 試験開始 施設診断による登録・治療開始	施設・研究代表者・研究事務局
7. 病理中央診断会議 実施打ち合わせ 施設による提出用標本作製 標本回収・染色 個別鏡検 コンセンサス会議	研究代表者・研究事務局と中央病理診断パネル代表者と協議して決定し、開始の際はグループ病理リエゾンおよびJCOG病理委員会事務局に報告する。 施設病理部門 研究事務局・標本染色担当者(必要な場合のみ) 中央病理診断パネル 研究代表者・研究事務局・中央病理診断パネル
8. 標本の返却	中央病理診断パネル代表者もしくは研究事務局
9. 病理中央診断の固定と提出	中央病理診断パネル代表者・JCOGデータセンター
10. 参加施設への結果通知	研究代表者・JCOGデータセンター
11. 標本の保管等	研究事務局もしくは病理中央診断パネル代表者にて保管し、中央判定の再検査などのために一定期間保有後、研究事務局より各施設に返却される。新たに染色された標本などについては、JCOG病理委員会事務局を通じて、NC C中央病院 組織プロセッシングコアにて系統的に保管する。

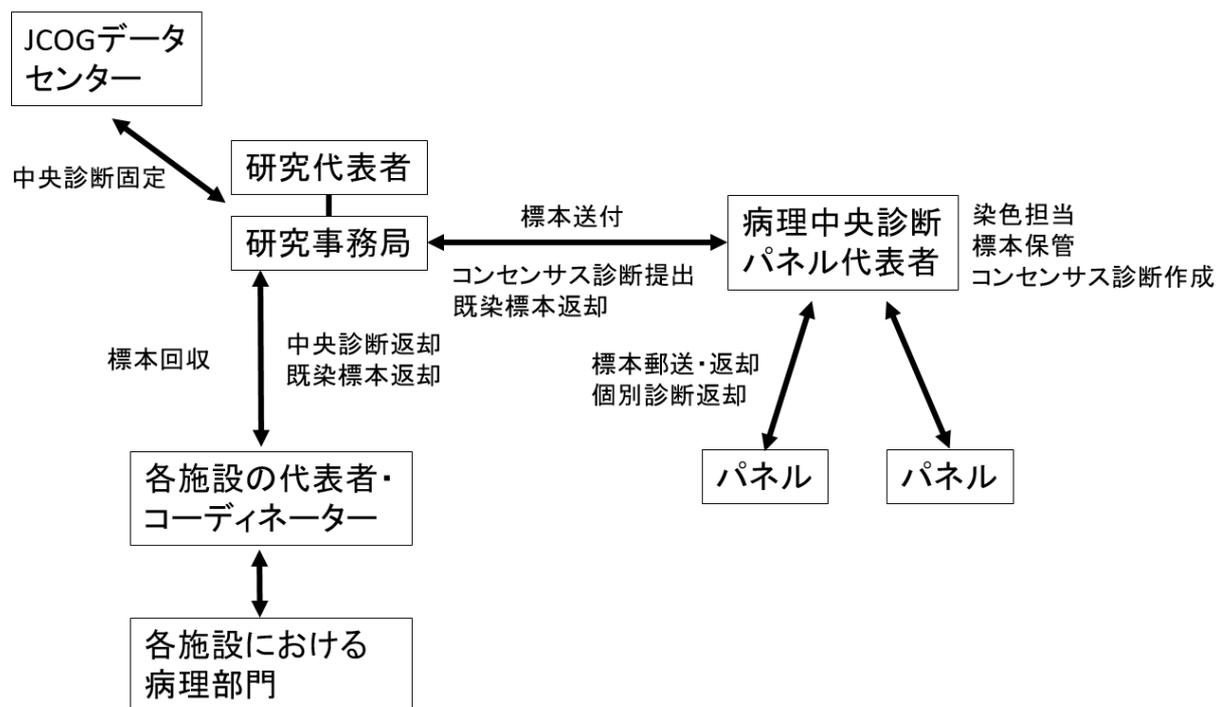


図1 病理中央診断の流れ

1 病理中央診断の準備

1.1 病理中央診断の要否の決定

研究代表者・研究事務局はグループ病理リエゾンと協議し、これから行おうとする臨床研究に病理中央診断が必要か否かを、対象とする臓器がんの種類、病理学的適格条件などを考慮のうえ決定する。判断にあたり、必要に応じて病理委員会と協議する。

1.2 中央病理診断パネルの組織

上記「II. 組織」を参照のこと。

1.3 プロトコールへの記載

当該研究において病理中央診断が必要であり、これを実施することが記載されること。プロトコール本文中の「背景」(例えば 2.4 試験デザインの項)ならびに「特記事項」に記載する。詳細は JCOG プロトコールマニュアルの最新版を参照のこと。

1.4 実施手順書の作成・審査・承認

研究代表者・研究事務局はプロトコールとは別に、グループ病理リエゾンの協力を得て「JCOGXXXX病理中央診断実施手順書」を作成する。同手順書には、当該研究における病理中央診断の実施細則が網羅的に記載される。特に、コンセンサス診断を得るための方法を明記する。「資料1」を雛形とし、必要に応じた改変を加えて作成する。同手順書案は、グループ病理リエゾンが確認するとともに、最終的にJCOG病理委員会事務局による承認が必要であるため、グループ病理リエゾンとJCOG病理委員会事務局とが必要に応じて協議する。JCOG病理委員会事務局は、当該研究の実施手順書が承認されたことを研究代表者へ報告する。

病理中央診断手順書には、詳細な手順の記載のほか、各施設病理医に配布することを

想定した最低限の必要事項をまとめた簡略版を最終ページに設ける。

作成に当たって、新たに染色をするために未染標本を各施設に求める場合は1症例10枚程度を目安とする。標本提供時(薄切)から1か月以上たった標本では免疫染色のための抗原性が低下するとともに、核酸が分解されてしまうことが知られている。各施設から提供を受けて速やかに解析を行う体制を構築するとともに、余分な未染標本の作製は慎むべきである(その結果の信ぴょう性は低いことから、付随研究で使うかもしれないので取りあえず集めておくなどは避けるべきである)。

1.5 参加予定施設への協力要請

1.5.1 施設研究責任者・施設コーディネーターへの協力依頼

病理中央診断実施にあたり、当該研究の研究代表者・グループ病理リエゾンならびに各施設研究責任者・施設コーディネーターは、標本作製・提出などの面で自施設の病理担当部門の協力が得られるように配慮すべきである。研究代表者は、資料2を用いるなど、施設研究責任者・施設コーディネーターに対し書面による概略説明と協力要請を行って配慮を促す。

1.5.2 施設病理担当部門への協力依頼

当該研究の研究代表者ならびに各施設研究責任者・施設コーディネーターは、資料3などを用い、自施設の病理担当部門に対し当該臨床研究計画に対する理解を求め、施設病理担当部門にとって負担となる標本作製や標本貸出などにおける協力を要請する。標本作製料として標準的な未染10枚当たりおおむね1.5万円(2023年現在)が妥当な代償であることを認識し、当該病理部と費用についての合意を得るようにする。

2 病理中央診断の取り決め

病理中央診断業務を確実に効率よく実施し、また品質の安定した病理中央診断を供給するためには、各施設における症例登録から、固定・切り出しなど病理検体の取扱いや標本提出・回収、中央診断、標本管理、結果通知方法など、詳細な取り決めを、フローチャートなども使って実施手順書等にわかりやすく記録しておくことが必要である。

2.1 参加施設における検体の取り扱い(固定・切り出し方法など)に関する取り決め

取り決めは実施手順書に明記し、これに基づいて施設研究責任者が自施設の病理担当部門責任者に十分な説明をすると同時に理解を促し、了解を得ること。加えて、グループ代表者が各参加施設の病理担当部門責任者の出席を求めて、種々の取り決めに関して事前に説明会等を開催することは有用な方法である。

2.2 標本提出に関する手順

登録施設に対して提出を求める標本の数量、染色の有無とその種類、未染標本の場合は用途、さらには搬送に関する取り決め等を実施手順書に明記する。複製不能な既染標本しか保存されていない症例の扱いは、個々の状況に依存するため、研究毎に実施手順書に定めることとする。

2.2.1 施設内規程の尊重

施設からの標本提供にあたっては、提出元となる各施設が定める院内規程・手続きに従うことを原則とする。当該標本が、登録施設以外の医療施設等からの借用標本で複製不能であり、施設における組織再採取が適応でないために借用標本の「又貸

し]を要する場合も、これを行うか否かについて当該施設の院内規程がまず優先されるべきであることは同様である。院内規程が明確でない場合、病理中央診断が終了(診断固定完了)後に返却することを前提として、研究代表者もしくは施設コーディネーターの責任において借用標本の提出を受けることを妨げるものではない。

2.2.2 提出標本の受付および受領書等の発行

標本提供(または借用・返却)に関する研究者側窓口は、各施設コーディネーターとし、ある施設から登録される症例の標本は、その施設の院内規程に抵触しない限り施設病理担当部門から施設コーディネーターを介して研究事務局に提出される。すなわち、原則として施設の病理担当部門と中央病理診断パネルなどが直接標本のやりとりを行うことはない。提出標本の移動にあたっては、必ず標本借用・受領・返却に関する記録を書面(「資料1」の付表1-4)にて取り交わす。

2.2.3 標本の搬送

標本搬送の際には標本・資料の紛失・破損などの事故防止に細心の注意を払う必要がある。そのため、送付に関しての容器や発送ラベル(着払い)の準備は研究事務局で用意する。搬送にはトラック可能な郵送・宅急便などを利用できるが、円滑な収集のために着払いのラベルを用意することを勧める。搬送担当者が固定されている場合はこれを実施手順書に明記する。搬送費用は当該研究における研究費等で負担し、各施設の負担とならないよう配慮する。

2.2.4 提出標本に付帯する個人識別情報について

施設から提出される標本には、その標本と当該登録症例を連結できる最低限の個人識別情報の付帯が必要である。最低限の個人識別情報として、未染プレパラートには「施設病理番号」のみを、また標本借用・受領・返却に関する記録を書面には施設名のほか「症例登録番号」と「施設病理番号」を明記することを標準とする。これらの提出資料に個々の患者氏名やイニシャル、診療録番号(カルテ番号)などを記入してはならない。このうち、中央病理診断パネルによる鏡検に供するプレパラートおよび臨床情報資料(JCOG データセンターより提供)には、「症例登録番号」のみが記載されることとする。

2.3 標本染色に関する取り決め

未染標本の提供を受けて、新たに病理中央診断用に染色する場合、染色項目、標本染色担当者名を明記する。免疫染色については、使用抗体名や染色方法を明らかにする。これらの情報は標本染色担当者の元に書面が保管され、求めに応じて閲覧可能であること。また、染色費用についても、コンプライアンスの観点で当該研究費などでの支払いを考慮すべきであり、あらかじめ研究代表者と標本染色担当者と協議する。

2.4 標本返却について

施設借用要件における規定がある場合はそれを尊重し、それがない場合で返却が必要となる場合は最長6か月を限度に中央病理診断を完了する。また、提出後に診療上緊急に返却が必要になった場合に備えて連絡先も明記しておく。返却に際しては、提出と同様の返却・受領の記録を書面(「資料1」の付表1-4)にて取り交わす。

2.5 データ管理についての打ち合わせ

2.5.1 研究代表者との打ち合わせ

病理中央診断のための手順が確定した時点で、実際に中央診断を行う前に、個別

診断およびコンセンサス診断のデータの記録と管理の方法について、中央病理診断パネル代表者は研究代表者と打ち合わせを行う。

2.5.2 デジタルスライドについての打ち合わせ

標本をデジタル化してデータベースとして保存する場合は、プロトコルに明記するとともに、JCOG病理委員会事務局と協議しその手順を確認する。標本返却の期間内に標本返却がなされるなど、時間的な制約を回避するための手段としても利用可能であり、その場合もJCOG病理委員会事務局と協議する。

2.6 鏡検診断に関する取り決め

2.6.1 個別診断の実施方法

標本を回覧するのか、鏡検場所を固定してパネルメンバーが集まるのか、など。診断時に参照する臨床情報として必要な項目を決め、その入手先を決めておく。個別診断はどのように記録するのかなどを決め、実施手順書に明記しておく。

2.6.2 コンセンサス診断

個別診断を中央病理診断パネル代表者または研究事務局が集計し、コンセンサス会議ではこれをもとにコンセンサス診断を決定する。コンセンサス診断として決定するための取り決めを予め定めて、これを実施手順書に明記しておく。例えば、「コンセンサス会議においてパネルメンバーの過半数が合意し、かつその評価に強い反対者がいない場合その診断名をもってコンセンサス診断と擦る」などである。施設診断との間に不可解な不一致がある症例については、研究事務局を介して施設コーディネーターに照会し、提出標本や臨床情報を確認したのち後日コンセンサス診断を得るか検討する。記録されたコンセンサス診断は中央病理診断パネル代表が研究代表者に提出する。

2.6.3 コンセンサス会議の開催

研究代表者、研究事務局は開催のタイミング(全例の標本染色終了時や、50例染色終了毎など)を大まかに決めておく。中央病理診断パネル全員の出席および研究事務局から1名以上を原則とする。必要に応じてオンライン会議でも可能とする。施設病理医の希望を募り、コンセンサス会議へのオブザーバー参加を認めることをグループ代表者の努力目標とする。

2.7 病理中央診断の決定と固定

2.5の取り決めに従ってJCOGデータセンターへ提出されたコンセンサス診断は、JCOGデータセンターの協力を得て最終的に確認して症例固定し、研究代表者・研究事務局に通知する。

2.8 提出標本の保管・管理に関する取り決め

病理中央診断に用いられるすべての病理標本は、病理中央診断の全過程を通じて患者個人を特定し得る情報(施設名、患者名、イニシャル、診療録番号(カルテ番号)など)と切り離して管理される。標本は受領時から当該臨床試験終了時まで研究代表者もしくは中央病理診断パネル代表者が、試験終了後はJCOG病理委員会事務局を通じてNCC中央病院 組織プロセッシングコアで保管する。附随研究として二次利用を希望する場合はJCOGの取り決めに従った必要の手続きを経る。

2.9 登録施設への結果通知に関する取り決め

固定された病理中央診断は、必要に応じて参加施設へ自施設登録症例に限って、研究代表者および中央病理診断パネルの連名で研究事務局より施設研究責任者へ通知され、そのコピーが施設病理担当部門責任者双方へ送付される。中央診断が施設診断と異なった診断結果となった場合は、できるだけ中央病理診断パネルのコメントを添えて通知されることが望ましい。この通知に対する施設病理担当部門（施設病理医）からの問い合わせについては、病理中央診断パネル代表とグループ病理リエゾン、必要に応じてJCOG病理委員会事務局が協力し、応ずるように努める。

2.10 登録施設における中央診断結果の取扱い

登録施設における診療実施上の根拠となる病理診断は、施設において発行される病理診断報告書に記載され、診療録に保管されているものが唯一である。中央診断は施設における診療の根拠となる診断ではなく、臨床試験の品質を保証するための資料であり、通知された中央診断を、当該患者の施設におけるその後の診療の根拠とすることはできない。ただし、施設の病理医の判断により病理診断報告書に当該内容の記載を含む追加報告書が発行された場合は、診療根拠となりうる病理診断となる。

3 論文発表に際しての記載

当該臨床研究の結果発表に際しては、病理中央診断が施行されたことを明記し、中央病理診断パネル代表者を共著者に含めるとともに、他の中央病理診断パネルメンバーも共著者とするか謝辞に記名する。その判断はグループ代表者と協議し、研究代表者が行う。ただし、病理性の評価が主たる成果となる研究については別に定める。