

未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD))

「希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」

研究実施計画書

研究代表者

水澤 英洋

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 理事長特任補佐

東京都小平市小川東町 4-1-1 042-341-2711 (代)

作成日：2022年5月20日 (Ver. 8.01)

目次

研究の概要.....	3
略号解説.....	5
用語の解説.....	6
1. 背景.....	8
2. 意義・目的.....	8
3. 対象患者（紹介基準）.....	9
4. 研究参加への同意を得る方法及び同意を撤回する方法.....	9
4.1 同意を得る方法.....	9
4.2 同意を撤回する方法.....	11
5. 研究の方法.....	11
5.1 IRUD 診断体制の構築（概要）.....	11
5.2 IRUD 診断体制の構築（紹介～エントリーまで）.....	11
5.3 患者登録.....	12
5.4 試料・情報の種類、量.....	12
5.5 IRUD 診断体制の構築（エントリー～解析まで）.....	13
5.6 遺伝学的解析.....	13
5.7 IRUD 診断委員会による診断.....	14
5.8 試料の保管について.....	14
5.9 データシェアリング.....	14
6. 個人情報等の取扱い.....	15
7. 遺伝情報の開示に関する考え方.....	16
8. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制.....	17
9. 試験実施期間およびエントリー期間.....	17
10. 目標症例数および設定根拠.....	17
11. 試料・情報の品質管理の方法及び遺伝情報の安全管理の方法.....	17
12. 予測されるリスク・利益及びリスクを最小化する対策.....	18
13. 被験者の費用負担（および謝金等の支払い）.....	18
14. 健康被害の補償.....	19
15. 倫理指針およびヘルシンキ宣言等への対応.....	19
16. 試料・情報の保存および廃棄の方法等.....	19
16.1 試料・情報の保存方法及びその必要性.....	19
16.2 収集・分譲終了後の試料・情報の取扱い.....	19
16.3 試料・情報の廃棄方法及びその際の匿名化の方法.....	19

16.4	試料・情報の外部機関への提供や研究の一部を委託する場合の匿名化方法等..	19
16.5	既存試料・情報を使用する場合の同意の有無・内容・指針への適合性等.....	20
17.	研究計画の登録および研究結果の公表	20
17.1	研究計画の登録	20
17.2	研究結果の公表	20
18.	研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	20
19.	研究の資金源及び研究機関・研究者の利益相反に関する状況	20
20.	研究機関の長への報告内容及び方法	21
21.	委託業務内容及び委託先の監督方法	21
22.	IRUD 実施体制	21
	【図 1】 IRUD 体制図.....	22
	【図 2】 IRUD 診断連携	22

研究の概要

項目	内容
研究課題名	希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究
研究の目的	<ol style="list-style-type: none"> 1. 未診断疾患の診断のための全国的な体制構築 2. 国際連携可能なデータベースの構築ならびに積極的データシェアリング 3. 希少・未診断疾患の研究開発推進
研究デザイン	多施設共同臨床研究（観察研究、軽微な侵襲）
対象疾患	日本国内に居住する 0 歳以上の未診断疾患患者、患者両親およびその他の血縁者（担当医が未診断疾患の診断に必要と判断した範囲）
選択基準	<p>以下の 1. または 2. を満たし、6 ヶ月以上にわたって持続し、生活に支障のある症状があり、診断がついていない状態。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2 つ以上の臓器にまたがり、一元的に説明できない他覚的所見を有すること。 2. なんらかの遺伝子異常が疑われる病状であること。（血縁者、兄弟に同じような症状が認められる場合を含む。）
除外基準	なし
予定被験者数	12000 例
試験実施期間	倫理審査承認後～（西暦）2024 年 3 月 31 日
研究方法	<p>IC 取得後、成人においては、末梢血（原則 19mL）と、担当医が必要と判断した場合は組織〔頬粘膜（唾液）、毛根、爪、歯牙、尿沈渣、表皮、手術切除残余標本の一部等〕を取得する。小児においては、末梢血（原則 3~8mL）と、担当医が必要と判断した場合は組織〔頬粘膜（唾液）、毛根、爪、歯牙、臍帯（臍帯血）、尿沈渣、表皮、手術切除残余標本の一部等〕を取得する。</p> <p>コンサルトシートには、年齢、性別、身長、体重、主訴、病歴、実施済み検査等の臨床情報を記載する。IRUD 患者シートには、紹介元医師等からのコンサルトシート記載内容に加え、IRUD 拠点病院・高度協力病院における診察内容や追加検査結果等（症状、検査結果、検討内容、匿名化後の管理番号等）を記載する。</p> <p>採取した血液検体・組織から、ゲノム DNA・RNA・タンパク質等（以下、ゲノム DNA 等とする）の抽出と、B 細胞リンパ芽球細胞・iPS 細胞などの細胞株樹立を行う。遺伝学的解析が必要とされた症例については、IRUD 解析センター等において遺伝学的解析を実施する。遺伝学的解析にあたっては、既知遺伝子変異の検索、新規病因遺伝子の同定を目指し、連鎖解析、エクソーム解析、全ゲノム配列解析などを別途定める解析手順書に従って、症例毎に必要な</p>

解析を検討したうえで行う。その他に、代謝産物やタンパク質、糖鎖解析等も IRUD コーディネーティングセンターや IRUD 拠点病院・高度協力病院との協議のうえで行う。

診断結果について、希望があった場合には IRUD 拠点病院・高度協力病院における担当医から直接面談にて説明する。さらに、被験者または代諾者からの希望があった場合や、担当医が必要と判断した場合は、日本遺伝カウンセリング学会・日本人類遺伝学会が共同認定する「認定遺伝カウンセラー」の有資格者による遺伝カウンセリングを行う。

採取試料は、原則として IRUD コーディネーティングセンター、IRUD 解析センターにおいて保管する。IRUD コーディネーティングセンター以外の IRUD 拠点病院・高度協力病院においても保管する場合がある。バイオバンクに登録する同意が取得された場合には、個人が特定できないように措置を行った上で IRUD コーディネーティングセンターのバイオバンクに提供する。

IRUD では、被験者の診断確定等を目的として、要約情報または要約情報と詳細情報を様々なデータベースに登録する。登録の際は、匿名化を行う。要約情報および詳細情報は、IRUD Exchange、病的バリエーションデータベース、海外の類似希少・未診断症例照会システムの 3 種類のデータベースを中心として共有を行う。さらに、研究成果について適宜学会、論文等でも公表する。

略号解説

略号	正式英名	和名
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
HPO	Human Phenotype Ontology	ヒト表現型オントロジー
IC	Informed Consent	インフォームド・コンセント
IRUD	Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases	未診断疾患イニシアチブ
NGS	Next Generation Sequencer	次世代シーケンサー

用語の解説

用語	解説
IRUD Exchange	IRUD 研究の中で得られたデータを管理し共有する IRUD Exchange と呼ばれるシステムを構築する。IRUD Exchange には、要約情報 [標準化・コード化された表現型 (HPO)、候補遺伝子名、確定遺伝子名] および詳細情報 [カルテサマリーや画像等を含む臨床情報、遺伝子情報、複数候補遺伝子の情報 (バリエントを含む)] が登録される。IRUD Exchange では、データの閲覧可能範囲を被験者毎に決定でき、IRUD 研究グループメンバー内で閲覧可能範囲を決めて共有する。
IRUD データネットワーク	IRUD Exchange を用いた、IRUD 研究グループメンバー内で情報共有を行う連携体制を IRUD データネットワークと呼ぶ。登録された情報を保存するサーバーを IRUD データセンターに設置する。
IRUD 解析センター	IRUD 診断委員会が必要とされた症例について、次世代シーケンサーを用いて遺伝子配列等の遺伝学的解析を行うもので、全国で数カ所設置する。
IRUD 協力病院	IRUD 拠点病院に協力し未診断疾患疑い患者の事前検討の一部を担う施設であり、IRUD 拠点病院からの推薦に基づき、IRUD 推進会議にて審査・認定する。 IRUD 協力病院においては、IRUD 拠点病院・IRUD 高度協力病院への未診断疾患疑い患者の紹介を行う。 ただし、IRUD 拠点病院・IRUD 高度協力病院に設置された IRUD 診断委員会の委員が、IRUD 協力病院にて、検体採取を行うことは可能である。
IRUD 拠点病院	総合的な診断が可能な施設で、全国の各地域に IRUD 拠点病院を設定する。IRUD 拠点病院を中心に IRUD 診断委員会及び IRUD 拠点事務局を構成し、登録の判定、同意説明、試料取得、IRUD Exchange への被験者情報登録等を行う。
IRUD 高度協力病院	患者のアクセス等を考慮して、IRUD 拠点病院に準じた機能を有する施設であり、IRUD 高度協力病院候補施設からの申請、IRUD 解析センター又は IRUD コーディネーティングセンターからの推薦に基づき、IRUD 推進会議にて審査・認定を経て、IRUD コーディネーティングセンターから、申請した IRUD 高度協力病院並びに推薦した IRUD 解析センターに通知される。 IRUD 高度協力病院においては同意取得や検体採取を行い、また、IRUD 診断委員会に相当する多診療科による診断委員会が構築され、

	臨床検討会の開催を IRUD 拠点病院に準じて行う。
IRUD 診断委員会	IRUD 拠点病院ごとに設置され、IRUD 拠点病院における被験者情報の流れを管理するとともに、解析前検討会、解析後検討会を開催し診断の検討を行う。委員長を置き、その業務の取りまとめと推進を行う。委員会メンバーは、幅広い診療科の医師、臨床遺伝専門医等のほか、地域の医師会に所属する臨床医など。運営にあたる事務局担当者をおき、書類の受付や関係する医師や患者との連絡・日程調整、データの入力や管理等を行う。
IRUD 臨床専門分科会	IRUD 診断委員会に所属する各疾患領域の全国レベルの専門家からなり、個々の疾患領域における、より専門性の高い検討を行う。
IRUD コーディネーティングセンター	本研究全体のとりまとめを行う。
IRUD 解析センターとりまとめ機関	IRUD 解析センターのとりまとめを行う。
IRUD 拠点病院とりまとめ機関	IRUD 拠点病院、IRUD 診断委員会のとりまとめを行う。
共同研究機関	IRUD 拠点病院、IRUD 高度協力病院、IRUD コーディネーティングセンター、IRUD 解析センター、IRUD データセンターを共同研究機関と総称する。

1. 背景

臨床的な所見を有しながら通常の医療の中で診断に至ることが困難な患者（未診断疾患患者）は、多数の医療機関で診断がつかず、原因もわからず、治療方法も見つからないうまま、様々な症状に悩んでいる。

我が国においては、1972年に難病対策要綱が制定されて以降、40年以上にわたる難病研究・支援の歴史がある。2015年には、難病の患者に対する医療等に関する法律、改正児童福祉法が施行され、指定難病、小児慢性特定疾病として、医療費助成が法定化されるとともに対象疾患が大幅に拡大された。新規に指定された疾患の多くは遺伝性疾患である。

近年、遺伝子配列解析技術の革新が進み、次世代シーケンサー (NGS: Next Generation Sequencer) と呼ばれる機器の開発により、以前より安価かつ網羅的に遺伝子を解析することが可能となった。約7,000存在すると推定されている単一遺伝子疾患のうち、3,000余りは原因遺伝子が確定しておらず、これらの研究の進展へのNGSの貢献は非常に大きいと期待されている。

海外では、このNGSを利用して、未診断疾患患者の遺伝学的解析を進め、診断を目指すプロジェクトが一定の成果を上げつつある。これらプロジェクトとしては、米国のUDP (Undiagnosed Diseases Program) とそれを引き継いだUDN (Undiagnosed Diseases Network)、カナダのFORGE (Finding of Rare Disease Genes)、英国のGenomics EnglandやDDD (Deciphering Developmental Disorders)等が挙げられる。一方でわが国では、未診断疾患患者の体系的診療システムや未診断疾患患者に関する情報の収集蓄積システムはかつて確立していなかった。このような状況を受け、AMEDが主導し、2015年7月からはそれまでの厚生労働省の研究班を引き継いだ「原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析」(小児IRUD研究班)、2015年10月からは新たに「成人における未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」(成人IRUD研究班)を開始し、2017年4月には両研究班を統合しオールジャパン体制の構築を進めてきた。2018年4月からは、新たに公募・採択されたAMED事業により、国内の体制をより充実させて網羅性を向上させるとともに、国際連携を発展させて、未診断にとどまる症例の情報共有と診断確定の更なる推進を図る。

2. 意義・目的

本研究開発では、厚生労働省及びAMEDと連携し、これまでの成果を引き継いで、本邦における未診断疾患に対する診断プログラムの構築を推進する[未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD)]。IRUDは、個別領域の研究にとどまらず、日本全国の、多様な症状を有し得る未診断疾患患者の診断を行う体制を構築することを通じて、診断結果を患者に還元することに加え、患者・家族を支援す

る環境整備に資するものである。具体的には、未診断患者に対する効果的な診断プログラムを構築し、実際に診断を確定することにより患者にフィードバックすること、及びその結果、希少・難治性疾患の治療にも結びつく新たな知見の創出を目指す。

すなわち、本邦における未診断疾患の現状の把握、未診断疾患に対する医療機関間の連携を含む診断スキームの構築、未診断患者と掛かり付け医への本研究の周知と得られた診断情報の提供、臨床情報・遺伝学的情報・診断結果等を含むデータベースと管理運営体制の構築を推進する。これらの活動により、新規疾患原因遺伝子の発見、未診断患者に対する必要な鑑別診断や新規疾患概念の確立とともに、治療薬シーズの創出にも貢献することが期待される。また、他の難病研究と緊密に連携すると共に、諸外国の稀少疾患や未診断疾患の研究とも国際協力を進める。

本研究では、以下の3つの内容を目的として研究を実施する。

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 未診断疾患の診断のための全国的な体制構築2. 国際連携可能なデータベースの構築ならびに積極的データシェアリング3. 希少・未診断疾患の研究開発推進 |
|--|

3. 対象患者（紹介基準）

日本国内に居住する0歳以上の未診断疾患患者、患者両親およびその他の血縁者（担当医が未診断疾患の診断に必要と判断した範囲）を対象とする。ここで未診断疾患を下記のように定義する。

以下の1または2を満たし、6ヶ月以上にわたって持続し（乳幼児は除く※）、生活に支障のある症状があり、診断がついていない状態。

※ 乳幼児の場合は6ヶ月以上にわたって持続していない場合でも対象となる（生後6ヶ月未満でも対象となりうる）。

1. 2つ以上の臓器にまたがり、一元的に説明できない他覚的所見を有すること。
2. なんらかの遺伝子異常が疑われる病状であること（血縁者、兄弟に同じような病状が認められる場合を含む。）

対象患者の選択理由：すでに関連する遺伝子変異等が特定されている遺伝性疾患を除外するため、対象患者を設定した。遺伝性疾患あるいは未知因子を同定するにあたり、未診断疾患患者に加え、患者両親およびその他の血縁者を同時に解析することで、より正確な診断が可能となる。

4. 研究参加への同意を得る方法及び同意を撤回する方法

4.1 同意を得る方法

IRUDへのエントリー対象とされた場合、担当医は倫理委員会の承認を受けた

説明文書・同意書を用いて、各 IRUD 拠点病院及び IRUD 高度協力病院（以下、IRUD 拠点病院・高度協力病院とする）の研究責任者または研究分担者の医師がインフォームド・コンセント（IC）を取得する。被験者に説明文書にて説明し、文書による同意を取得し、同意書を保管する。また、患者両親およびその他血縁者等に対しても同様に説明して同意を取得し、同意書を保管する。なお、IRUD 協力病院の被験者、患者両親およびその他血縁者等に対して、IRUD 拠点病院・高度協力病院の研究責任者または研究分担者の医師が、電気通信回線を通じたテレビ電話会議システム（Teams、Zoom、WebEx 等）を用いて IC を取得することや関係する資料を提供することは可能である。その際は、IRUD 拠点病院・高度協力病院の説明文書にて説明し、IRUD 協力病院の被験者、患者両親およびその他血縁者等に文書による同意を取得し、その同意書は IRUD 拠点病院・高度協力病院にて保管する。また、IRUD 協力病院の担当医は、当該 IC が取得されたことについて確認し、同意書の記載欄に署名する。説明の際には、遺伝学的解析とその結果がもたらす意味に関して十分に情報提供を行う。小児及び理解不十分な成人の患者については適切な代諾者による同意取得をおこなう。

16 歳未満の小児については保護者等代諾者による同意取得に加え、倫理委員会の承認を受けたアセント用文書を用いて、可能な限りインフォームド・アセントも取得する。

16 歳以上で十分な判断力がある未診断疾患患者については、保護者等代諾者による同意取得に加え、患者本人からも必ず IC を取得する。

被験者が成人で十分な判断力がない場合または意識のない場合は、代諾者に説明文書を用いて説明し、代諾者の同意を取得する。当該研究の対象疾患には、高次機能障害を呈する疾患が含まれているため、同意能力のない被験者も対象に加える必要がある。代諾者は、後見人、配偶者、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者より選定する。なお、患者両親およびその他血縁者においても、本人からの同意が難しい場合には、代諾者による同意取得を行う場合がある。

また、同意取得から 5 年間が経過した時点で、被験者またはその代諾者、被験者両親およびその他の血縁者に、同意の撤回ないし試料・臨床情報の保存延長の意向について再度確認する。その際は、IC の代わりに、必要な情報を本研究のポータルサイト（<http://irud.umin.jp/index.php>）に掲載することで研究対象者に拒否できる機会を保障する。公告文書は、倫理委員会の承認の得たものを使用する。

なお、本研究の先行研究である「原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析」（小児 IRUD 研究班）、「成人における未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」（成人 IRUD 研究班）で収集した試料・情報についても、本研究のデータベース（「5.9 データシェアリング」を参照）に

登録する。その際は、IC の代わりに、必要な情報を本研究のポータルサイト (<http://irud.umin.jp/index.php>) に掲載することで研究対象者に拒否できる機会を保障する。公告文書は、倫理委員会の承認の得たものを使用する。

4.2 同意を撤回する方法

一旦同意を得た場合でも、被験者またはその代諾者、被験者両親およびその他の血縁者の希望により同意が撤回された場合、試料や解析結果等は廃棄する。倫理委員会の承認を受けた同意撤回書を用いて文書で同意撤回を取得する。

なお、同意を撤回された場合においても、すでに論文などに発表されている場合や、個人が特定できないよう措置を行った上でバイオバンクへの提供やデータベースへの登録が済んでいる場合は、提供試料・登録情報や解析結果等は破棄しない。

5. 研究の方法

5.1 IRUD 診断体制の構築（概要）

IRUD コーディネーティングセンターは、IRUD 診断体制のスキーム【図1】に従い、地域性を考慮した IRUD 拠点病院・高度協力病院、IRUD 診断委員会と、専門性を考慮した領域毎の臨床専門分科会等から構成される、IRUD 診断連携 (IRUD 診断マトリックス)【図2】を構築する。

5.2 IRUD 診断体制の構築（紹介～エントリーまで）

①本研究の目的を含む研究の実施について、パンフレット等を用いて、医師会、学会等に対して周知を行う。

②未診断疾患患者はかかりつけ医や地域病院、IRUD 協力病院等を通じて、各地区に設定された IRUD 拠点病院・高度協力病院を紹介受診する。

未診断疾患患者の紹介元医師は、ポータルサイト、パンフレット等の情報から、IRUD 拠点病院・高度協力病院への受診の対象であるかについて判断し、IRUD への登録を申請するコンサルトシートを作成し、近隣などの適切な IRUD 拠点病院・高度協力病院に未診断疾患患者を紹介する。

ポータルサイト：<http://irud.umin.jp/index.php>

③各 IRUD 拠点病院・高度協力病院において、他の IRUD 拠点病院・高度協力病院と連携して IRUD 診断委員会を設置し、コンサルトシートに基づき、IRUD 紹介基準を満たしているか検討する。

IRUD 診断委員会はコンサルトシートに基づき、IRUD 拠点病院・高度協力病院への受診の対象となるかどうかを判断し、その結果を紹介元医師に連絡する。情報が不十分で判断できない場合には、追加が推奨される検査についても連絡し、提出

された検査結果をもとに再度判断することもある。特定の疾患が疑われる場合には、難治性疾患実用化研究事業及び難治性疾患政策研究事業で採択されている研究班（難病研究班）等の対象疾患リスト情報等をもとにして、患者に説明のうえ他施設への紹介を行う場合もある。

IRUD 拠点病院・高度協力病院への受診の対象と判断された患者は、IRUD 拠点病院・高度協力病院の定められた外来を紹介受診し、保険診療内で、IRUD 拠点病院・高度協力病院の担当医による診察・追加検査等を受け、担当医が必要と判断した場合は IRUD 診断委員会と相談し、IRUD へのエントリーについて判断する。

なお、IRUD コーディネーティングセンターおよび IRUD 拠点病院とりまとめ機関は、各 IRUD 拠点病院・高度協力病院および各 IRUD 診断委員会間の連携・調整等のとりまとめを行う。

本研究の中で情報共有が必要な施設間の匿名化された臨床情報及び遺伝学的解析結果等の情報の提供・収集には、安全が確保された医療分野向け文書管理クラウドサービスを使用する。このシステムの安全性は、日本国内のデータベースに構築され、障害・災害対策を含め国が指定するヘルスケア/ライフサイエンス分野の規制要件を満たすことにより、確保されている。

5.3 患者登録

IRUD 診断委員会において、本計画書「3. 対象患者（紹介基準）」に従い、IRUD へのエントリー対象とすることが妥当と判断された場合、各 IRUD 拠点病院・高度協力病院の担当医は文書による IC を取得し、IRUD 患者シートを作成する。IC の取得後、試料・臨床情報を取得する。また、患者両親およびその他血縁者に対しても説明同意を行い、同様に試料・臨床情報を取得する。

5.4 試料・情報の種類、量

IC 取得後、各 IRUD 拠点病院・高度協力病院において試料等の採取を行う。

成人においては、末梢血（原則 19mL）と、担当医が必要と判断した場合は組織〔頬粘膜（唾液）、毛根、爪、歯牙、尿沈渣、表皮、手術切除残余標本の一部等〕を取得する。

小児においては、末梢血（原則 3~8mL）と、担当医が必要と判断した場合は組織〔頬粘膜（唾液）、毛根、爪、歯牙、臍の緒（臍帯血）、尿沈渣、表皮、手術切除残余標本の一部等〕を取得する。

コンサルトシートには、年齢、性別、身長、体重、主訴、病歴、実施済み検査等の臨床情報を記載する。

IRUD 患者シートには、紹介元医師等からのコンサルトシート記載内容に加え、IRUD 拠点病院・高度協力病院における診察内容や追加検査結果等（症状、検査結

果、検討内容、匿名化後の管理番号等）を記載する。

5.5 IRUD 診断体制の構築（エントリー～解析まで）

IRUD 診断委員会は、IRUD にエントリーされた被験者について、IRUD 診断委員会が必要と判断した場合は解析前検討会において検討を行い、さらに IRUD 診断委員会が追加での検討が必要と判断した場合は、全国縦断的に組織される領域毎の臨床専門分科会において、Web 会議等を通じて専門的な追加検討を行う。追加検討内容を IRUD 患者シートに追記し、IRUD 診断委員会へフィードバックする。IRUD 診断委員会等は、全ての検討結果を IRUD 患者シートへ段階的に記載するとともに、IRUD Exchange に臨床情報・画像データ等を登録する。解析前検討会で診断が確定した場合には、担当医から被験者または代諾者へ適切な結果説明を行う。エクソーム解析等の遺伝学的解析が必要とされた症例については、被験者、被験者両親およびその他の血縁者の試料から、ゲノム DNA を抽出して遺伝学的解析を行う。また、解析の進捗に応じて必要な場合、RNA やタンパク質等を抽出し、解析する可能性も想定される。

5.6 遺伝学的解析

採取した血液検体・組織から、ゲノム DNA・RNA・タンパク質等（以下、ゲノム DNA 等とする）の抽出と、B 細胞リンパ芽球細胞・iPS 細胞などの細胞株樹立を行う。ゲノム DNA 等の抽出および細胞株樹立は、原則として委託先の検査会社において行う。抽出したゲノム DNA 等は IRUD コーディネーティングセンターおよび解析センターに送付し、樹立した細胞株は IRUD コーディネーティングセンターに送付する。各 IRUD 拠点病院・高度協力病院の担当医が必要と判断した場合は、各 IRUD 拠点病院・高度協力病院においてゲノム DNA 等の抽出を行う場合もある。IRUD 拠点病院・高度協力病院において DNA 等の抽出を行った場合には、検体に匿名化番号を付記して、DNA 等抽出検体は解析センターに送付する。

遺伝学的解析が必要とされた症例については、IRUD 解析センター等において遺伝学的解析を実施する。必要に応じて、秘密保持契約を締結の上、遺伝学的解析を解析受託会社に委託する。解析を実施する IRUD 解析センター等には匿名化された DNA 検体の一部が送付される。遺伝学的解析にあたっては、既知遺伝子変異の検索、新規病因遺伝子の同定を目指し、連鎖解析、エクソーム解析、全ゲノム配列解析などを別途定める解析手順書に従って、症例毎に必要な解析を検討したうえで行う。その他に、代謝産物やタンパク質、糖鎖解析等も IRUD コーディネーティングセンターや IRUD 拠点病院・高度協力病院との協議のうえで行う。その後、解析結果は IRUD コーディネーティングセンター及び解析を実施した IRUD 解析センター等に保管され、各 IRUD 拠点病院・高度協力病院の IRUD 事務局に

書面もしくは IRUD Exchange を通じて報告される。さらに、解析結果は IRUD Exchange に登録される。

5.7 IRUD 診断委員会による診断

IRUD 診断委員会は、IRUD 解析センターからの報告を受けて解析後検討会を開催し、総合的な診断を検討する。遺伝子変異が複数存在した場合や、新規疾患原因遺伝子変異が疑われた場合等、確定診断に至らなかった場合には、IRUD Exchange 等を通じたデータシェアリングを行う。2 家系以上で同一の遺伝子変異及び臨床症状が確認される場合等、新規の疾患として同定される可能性がある。

診断結果について、被験者または代諾者から説明の希望があった場合には、IRUD 拠点病院・高度協力病院における担当医から直接面談にて説明する。さらに、被験者または代諾者からの希望があった場合や、担当医が必要と判断した場合は、日本遺伝カウンセリング学会・日本人類遺伝学会が共同認定する「認定遺伝カウンセラー」の有資格者による遺伝カウンセリングを行う。

5.8 試料の保管について

採取試料は、原則として IRUD コーディネーティングセンター、IRUD 解析センターにおいて保管する。IRUD コーディネーティングセンター以外の IRUD 拠点病院・高度協力病院においても保管する場合がある。

バイオバンクに登録する同意が取得された場合には、個人が特定できないように措置を行った上で IRUD コーディネーティングセンターのバイオバンクに提供する。また、AMED「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」研究班で構築する「難病バイオバンク」へ提供し、全ゲノム配列解析から得られたゲノム情報と臨床情報を「難病ゲノムデータベース」で保管する。なお、「難病ゲノムデータベース」ではゲノム情報と臨床情報は物理的に異なるサーバーに保管する。さらに、AMED が指定する公的バイオバンクに将来的に入れる可能性がある。

5.9 データシェアリング

未診断疾患患者を診断する上で、研究者間での患者データの共有をすることが極めて重要である。多くの未診断疾患患者のデータが共有・比較されることで、診断に至る可能性がある。IRUD では、被験者の診断確定等を目的として、以下に示す要約情報または要約情報と詳細情報を様々なデータベースに登録する。登録の際は、匿名化を行う。

なお、本研究の先行研究である「原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析」（小児 IRUD 研究班）、「成人における未診断疾患に

対する診断プログラムの開発に関する研究」(成人 IRUD 研究班)で収集した試料・情報についても、当該データベースに登録する。

	要約情報	詳細情報
臨床情報	標準化・コード化された表現型 (HPO)	カルテサマリーや画像等を含む臨床情報
遺伝学的解析結果	候補遺伝子名 確定遺伝子名	遺伝子情報 複数候補遺伝子の情報 (バリエントを含む)

要約情報および詳細情報は、以下の 3 種類のデータベースを中心として共有を行う。

①IRUD Exchange : IRUD Exchange には要約情報および詳細情報 (画像データ含む) が登録される。IRUD Exchange では、被験者毎にデータの閲覧可能範囲を登録者が決定できる。IRUD 研究グループメンバー内でデータ共有ポリシーを定め、閲覧可能範囲を決めて共有する (これを IRUD データネットワークとする)。また、AMED の難治性疾患実用化研究事業、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業、およびそれらの後継事業の研究班とも共有する。

②病的バリエントデータベース : 確定診断のついた症例については、要約情報を臨床ゲノム情報統合データベース (Amed Genome group sharing Database (AGD)、Medical Genomics Japan Variant Database (MGeND)) 等の病的バリエントデータベースに登録する。

③海外の類似希少・未診断症例照会システム : International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) および Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH) の 2017 年 3 月 31 日時点でのデータシェアリングポリシー要件を満たすプラットフォームを用いて、国内外の類似症例を照らし合わせる照会システムにおいて要約情報を共有し、登録されたデータは非制限公開される。これによって、希少・未診断疾患患者に関する研究開発に貢献する。

さらに、研究成果について適宜学会、論文等でも公表する。

6. 個人情報等の取扱い

各 IRUD 拠点病院・高度協力病院において、どの被験者、両親およびその他の血縁者の臨床情報であるかが直ちに判別できないように個人情報 that 匿名化され、匿名化番号が

付与される。対応表は試料採取した IRUD 拠点病院・高度協力病院の指定された個人情報管理者が、本計画書「11. 試料・情報の品質管理の方法及び遺伝情報の安全管理の方法」に従い、厳重に保管する。また、それぞれの試料についても匿名化番号を用いて取り扱う。各 IRUD 拠点病院・高度協力病院は、個人識別情報を切り離れた試料・臨床情報を、試料の輸送業務を委託した検査会社を介して、IRUD 解析センターに送付する。IRUD 解析センターが必要と判断した場合は遺伝学的解析を解析受託会社に委託する。遺伝学的解析結果は、IRUD コーディネーティングセンターを通じて、IRUD 拠点病院・高度協力病院に送付される。受診した IRUD 拠点病院・高度協力病院以外の IRUD コーディネーティングセンター・IRUD 解析センター・解析業務や試料輸送業務の委託先では匿名化された試料・臨床情報のみを取り扱う。

本研究の中で情報共有が必要な施設間の匿名化された臨床情報及び遺伝学的解析結果等の情報の提供・収集には、安全が確保された医療分野向け文書管理クラウドサービスを使用する。このシステムの安全性は、日本国内のデータベースに構築され、障害・災害対策を含め国が指定するヘルスケア/ライフサイエンス分野の規制要件を満たすことにより、確保されている。

確定診断のついた症例については、個人が特定できないように措置を行い、疾患に関連する限られた臨床情報と変異情報を臨床ゲノム情報統合データベースに登録する。バイオバンクに登録する同意が取得された場合には、個人が特定できないように措置を行い、バイオバンクに提供する手続きを行う。

7. 遺伝情報の開示に関する考え方

当該疾患に関連する遺伝学的解析結果について、被験者または代諾者から遺伝学的情報の開示希望があった場合には、以下の①②③に相当する情報については、開示希望の内容に従い担当医から直接面談で開示する。④については開示しない。

- ① 当該疾患との関連が確立している遺伝子変化が現時点で判明した場合（既知疾患）
- ② 当該疾患と関連があると担当医により判断される遺伝子変化が現時点で判明した場合（新規疾患）
- ③ ①または②の遺伝子変化が現時点で判明しなかった場合でも、当該疾患と関連があると担当医により判断される遺伝子変化が将来的に判明した場合
- ④ それ以外の当該疾患との関連が不明確だと担当医による判断される遺伝子変化

被験者または代諾者が家族に対する開示を承諾する意思表示があった場合、担当医から直接面談にて、家族に対する情報の開示を行う。なお、小児及び理解不十分な成人被験者に関して代諾者が同意した場合においても、可能な限りで被験者本人からも家族に対する開示を承諾する意思表示を確認する。

8. 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

遺伝学的解析研究についての不安や疑問に対応し判断を支援するため、被験者・家族の求めに応じ、IRUD 拠点病院・高度協力病院において遺伝カウンセリングを実施する。以下の 1)~3)等の可能性に留意し、発症前診断に準ずるような手厚いカウンセリング体制を検討する。

- 1) 原因遺伝子の特定及び確定診断に結びつかない
- 2) 診断時点で想定されない疾患名が告知される
- 3) 浸透率が極めて高い既知の遺伝子疾患であると判明する

特に、3)の場合は、影響の範囲が被験者の血縁者にまで広がることから、その可能性について被験者及びご家族に十分に説明が行われる必要があり、家族性の遺伝子疾患であることが明らかになった場合に被験者及びご家族の心理的負担を軽減できるようなカウンセリング体制等につき準備を行う。各 IRUD 拠点病院・高度協力病院の遺伝カウンセリング担当部門が対応する。なお、Web 会議または電話会議システムを利用して、遠隔遺伝カウンセリングとして主治医の同席のもとで実施する場合がある。

9. 試験実施期間およびエントリー期間

試験実施期間： 倫理審査承認後～2024年3月31日

エントリー期間： 倫理審査承認後～2024年3月31日

10. 目標症例数および設定根拠

目標症例数： 12000例

設定根拠： 年間2000例の登録が見込まれているため、6年間における目標症例数を12000例とした。

11. 試料・情報の品質管理の方法及び遺伝情報の安全管理の方法

各 IRUD 拠点病院・高度協力病院の個人情報管理責任者の統括のもと、以下の安全管理を行う。

- ① 組織的安全管理措置：個人情報の安全管理措置を講じるための組織体制を整備する。個人情報の安全管理措置を定める規定等の整備と規定等に従った運用を行う。個人情報の安全管理措置の評価、見直し及び改善を行う。事故または違反への対処を行う。
- ② 人的安全管理措置：研究者等の雇用契約時及び委託契約時における非開示契約・秘密保持契約の締結を行う。研究者等に対する教育・訓練の実施を行う。具体的には、所属施設における倫理セミナー受講を義務づける。
- ③ 物理的安全管理措置：入退館(室)管理の実施、盗難等の防止、機器・装置等の物理的保護を行う。具体的には、所属施設の物理的安全管理措置を遵守する。本研究の

ために、施錠された一室を準備し、関連する者のみの立ち入りを許可する。臨床情報等の本研究に関わる情報は、施錠された棚の中に保管し、厳重に管理する。

- ④ 技術的安全管理措置：個人情報へのアクセスにおける識別と認証を行う。個人情報へのアクセス制御を行う。個人情報へのアクセス権限の管理を行う。個人情報へのアクセス記録を行う。個人情報を取り扱う情報システムについての不正ソフトウェア対策を行う。個人情報の移送・通信時の対策を行う。個人情報を取り扱う情報システムの動作確認時の対策を行う。個人情報を取り扱う情報システムの監視を行う。基本的に個人情報は Stand alone の PC で管理し、アクセスにおける識別と認証、アクセス制御、アクセス記録を行う。インターネット環境に接続された PC では、コード化された臨床情報を取り扱う。

1 2. 予測されるリスク・利益及びリスクを最小化する対策

① 利益

確定診断がついた場合は、難病研究班等に紹介等することにより、最新の知見についての情報を得られる可能性がある。また、未知・新規因子が同定された場合は、IRUD 以外の研究班等との連携を通じて、疾患メカニズムの解明、革新的治療法の研究開発等につながる可能性がある。

② 予測されるリスク

静脈採血に伴って生じうる一般的な危険と採血に伴う不快があるが、ここで実施する採血は、診療行為として日常的に行われている手技であって、一般的な日常診療行為における場合と同等の配慮をもって行う。臍帯血や組織は医療上必要な検査の残渣を用いたり、軽微な侵襲方法（頬粘膜細胞の採取等）で行うため、予想されるリスクは小さい。

③ リスクを最小化する対策

病気に対する不安、疑問や遺伝学的不安、疑問等に対し、臨床遺伝医学を専門とする医師等のカウンセリングを行う。研究に関連する点については、被験者、被験者両親およびその他の血縁者に経済的負担をかけないで対応する。

1 3. 被験者の費用負担（および謝金等の支払い）

通常の保険診療における医療費（診断のための追加検査を含む）の自己負担分は被験者の負担となる。また、交通費は、遠隔地からの受診等の IRUD 拠点病院・高度協力病院の取り決めに基づき、AMED 研究費より被験者に支払われる場合がある。なお、謝金の支払いは行わない。

本研究における追加採血や遺伝学的解析等にかかる費用は、「1 9. 研究の資金源及び研究機関・研究者の利益相反に関する状況」に記載されている研究費により負担する。

1 4. 健康被害の補償

本研究における追加採血は、通常の保険診療上の診療行為として日常的に行われている手技のため、補償はない。

1 5. 倫理指針およびヘルシンキ宣言等への対応

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針及び最新版のヘルシンキ宣言を遵守して実施する。

1 6. 試料・情報の保存および廃棄の方法等

16.1 試料・情報の保存方法及びその必要性

試料は原則として IRUD コーディネーティングセンターおよび IRUD 解析センターに保管する。IRUD コーディネーティングセンター以外の IRUD 拠点病院・高度協力病院においても保管する場合がある。臨床情報は IRUD コーディネーティングセンターを含む各 IRUD 拠点病院・高度協力病院、IRUD 解析センターおよび IRUD Exchange に保管される。保存期間は研究終了報告日から 5 年または最終の研究結果報告日から 3 年の、いずれか遅い方とするが、解析の過程において追加の解析等を行う場合があるため、試料・情報提供者（被験者、被験者両親およびその他の血縁者）または代諾者の同意が得られた場合には、研究終了後も試料・情報を適切な方法で保存する。

16.2 収集・分譲終了後の試料・情報の取扱い

研究終了後も試料・情報を保存することに関して試料・情報提供者（被験者、被験者両親およびその他の血縁者）または代諾者の同意が得られた場合には、適切な方法で管理する。研究終了後 5 年間で試料・情報提供者から提供された試料と情報のうち、研究終了後も保管することに関して同意が得られていない試料と情報は原則廃棄される。同意取得後も試料・情報提供者または代諾者からの同意撤回があれば直ちに試料と情報を廃棄する。

16.3 試料・情報の廃棄方法及びその際の匿名化の方法

試料については、匿名化番号を含む検体番号などを完全に削除し、個人が特定できないように措置を行ったうえで廃棄する。情報については、原データおよび解析から生じた中間データ・最終データの全てを電子記録媒体から完全に消去する。なお、廃棄の際には廃棄が完了した旨の通知・記録等を適切に残す。

16.4 試料・情報の外部機関への提供や研究の一部を委託する場合の匿名化方法等

各 IRUD 拠点病院・高度協力病院において、個人情報匿名化され、匿名化番号が付与される。対応表は受診した IRUD 拠点病院・高度協力病院の指定された管理者が厳重に保管する。試料についても匿名化番号を用いて取り扱う。受診した IRUD 拠点病院・高度協力病院以外の IRUD コーディネーティングセンター・

IRUD 解析センター・IRUD データセンターでは、匿名化された個人情報のみを取り扱う。委託先および共同解析機関へ試料提供する際も、匿名化番号を用いる。

16.5 既存試料・情報を使用する場合の同意の有無・内容・指針への適合性等

研究終了後も試料・情報を保管し、研究機関・研究者及び、国内のみならず海外に拠点を置く民間企業への二次利用、第三者提供を可能とすることに関して、予め、本研究において、試料・情報提供者（被験者、両親およびその他の血縁者）あるいは代諾者から文書による同意を得る。また、将来的に他の研究で使用する際は、新たな研究計画書を作成し、事前に倫理審査委員会に申請し審査・承認を受けたうえで使用する。なお、民間企業による医薬品の研究開発など、営利目的での研究に使用する場合は、医療分野の発展に資する研究に限って使用する。

17. 研究計画の登録および研究結果の公表

17.1 研究計画の登録

本研究は介入研究ではないため、臨床研究計画公開データベースへの研究計画の登録・更新等を行わないが、本研究専用のポータルサイトを設置し、研究概要について情報公開を行う。

17.2 研究結果の公表

個人を特定できないようにした上で、当該研究の成果が公表される可能性がある。また、IRUD における解析結果および臨床情報は、個人が特定できないように措置を行った上で、病的バリエーションデータベースに登録し公開する。また、これらの研究成果については、適宜学会、論文等でも公表する。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

以下のポータルサイトを設置し、サイト上に IRUD 拠点病院・IRUD 高度協力病院の一覧や各問い合わせ先などを記載する。また、よくある質問等については、FAQ を掲載する。

ポータルサイト：<http://irud.umin.jp/index.php>

19. 研究の資金源及び研究機関・研究者の利益相反に関する状況

研究資金は、

- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
(研究代表者：国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋)
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 (研究代表者：東京大学大学院医学系研究科分子神経学 辻 省次)
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 (研究代表者：慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 小崎健次郎)

より負担する。

本研究に係る研究機関及び研究者個人の利益相反は生じない。

20. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究計画の実施が許可された日より1年ごとに、研究の進捗等について報告を行う。

21. 委託業務内容及び委託先の監督方法

ゲノム DNA 抽出および細胞株樹立を検査会社等に委託する。IRUD 解析センターが必要と判断した場合は遺伝学的解析を解析受託会社に委託する。また、IRUD Exchange はシステム会社に構築・管理を委託する。委託は秘密保持契約、委託業務の内容や秘密の保全、個人情報保護等に関して取り決めた業務委託契約を締結して行う。委託元の IRUD コーディネーティングセンター、IRUD 解析センター、IRUD データセンター、並びに IRUD 拠点病院・高度協力病院は、委託先より報告書を受領し、委託先に対して監督を行う。

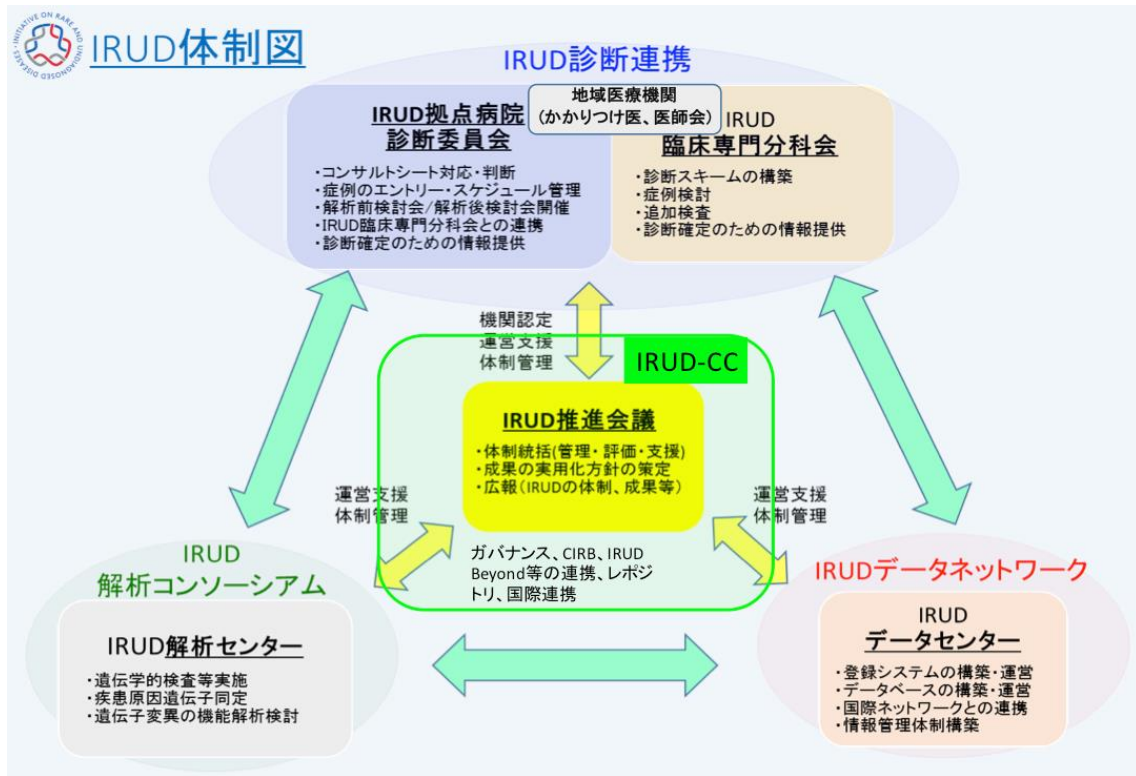
22. IRUD 実施体制

IRUD 実施体制（図 1 参照）

IRUD 参加施設および各施設研究責任者等（別紙 1）

- IRUD コーディネーティングセンター
- IRUD 解析センターとりまとめ機関
- IRUD データセンター
- IRUD 拠点病院とりまとめ機関
- IRUD 臨床専門分科会とりまとめ機関
- IRUD 解析センター
- IRUD 拠点病院・IRUD 高度協力病院一覧
研究責任者、所属機関、診療科、職名
- IRUD 協力病院
- IRUD 診断委員会
- IRUD 臨床専門分科会
- 委託先（検査会社）

【図 1】 IRUD 体制図



【図 2】 IRUD 診断連携

IRUD診断連携

