

研究実施計画書

研究課題名

視神経脊髄炎スペクトラム障害レジストリ
(神経免疫疾患レジストリ【RADDAR-J[79]】)

研究代表者：中島一郎

所属：東北医科薬科大学医学部脳神経内科学

住所：仙台市宮城野区福室1-15-1

連絡先：nakashima@tohoku-mpu.ac.jp

作成年月日：2023年10月05日 第1.01版

2024年08月28日 第2.00版

2024年10月10日 第2.01版

1 要約

<p>研究代表者： 大学法人 東北医科薬科大学医学部 脳神経内科学 中島一郎</p>
<p>対象疾患： 視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患</p>
<p>研究課題名： 視神経脊髄炎スペクトラム障害レジストリ（NMOSD レジストリ） （神経免疫疾患レジストリ【RADDAR-J[79]】）</p>
<p>研究の目的： 視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者およびMOG 抗体関連疾患（MOGAD）の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、NMOSD 及びMOGAD の自然歴や予後因子の解明につなげる。また、臨床試験を行う際に、特定の患者の効率的なリクルートを可能にする体制を構築し、将来的にNMOSD やMOGAD の新しい治療法の開発や確立に貢献する。</p>
<p>研究期間： 研究全体の実施期間：研究機関の長の許可を受けた日～永年 被登録者の参加期間：患者登録後～永年 但し、5年（以内）ごとに見直し、変更追加申請を行うものとするため、今回の京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会への申請は5年間とする。</p>
<p>研究デザイン： 多機関共同レジストリ研究</p>
<p>選択・除外基準： 【選択基準】 NMOSD 1) Wingerchuk 2015 基準（International Panel 基準）を満たす患者 2) 本人又は代諾者から同意説明文書による研究参加の同意が得られている患者 MOGAD 1) International Panel 2023 基準を満たす患者 2) 本人又は代諾者から同意説明文書による研究参加の同意が得られている患者 【除外基準】 1) 研究者等の判断により対象として不適当と判断された患者</p>
<p>目標症例数： NMOSD は合計 1000 例を目標とする。MOGAD は症例数を定めない。</p>

研究の方法：

1) 各研究機関の倫理審査委員会

研究代表者は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会に審査を依頼し、研究実施について研究機関の長の許可を得る。

各研究機関の研究者等は、所属する医療機関及び研究機関の長より本研究の実施に関して中央倫理審査委員会への審査を依頼する旨の許可を得、研究代表者に倫理審査依頼書を提出する。

2) 被登録者候補の同意

各研究機関の研究者等は、倫理審査委員会の審査を経た同意説明文書を用いて、被登録者候補（又は代諾者）に対して本研究の概要を説明し、本研究への参加について文書で同意を取得する。

3) 登録票（医師記入）、調査票（医師記入）、同意書（写）の送付

各研究機関の研究者等は、同意を取得した被登録者候補の臨床情報を記載した登録票（医師記入）、調査票（医師記入）及び同意書（写）を追跡可能な形式で研究事務局に送付し、被登録者候補の登録手続きを進める。

4) 登録票（医師記入）、調査票（医師記入）、同意書（写）の受領・確認

研究事務局は、各研究機関の研究者等から送付された登録票（医師記入）、調査票（医師記入）及び同意書（写）の内容を確認し、研究登録に問題ないか否かを確認する。

5) 患者の登録及び初回調査

研究事務局は、送付された登録票（医師記入）、調査票（医師記入）及び同意書（写）の内容を確認し、被登録者候補を本研究に登録する。研究事務局は、登録票（医師記入）もしくは調査票（医師記入）の内容に不足があった場合には、研究者等もしくは直接被登録者本人に問い合わせを行い、必要な情報を収集する。なお、登録された被登録者の研究参加期間は、登録後から永年とする。

6) 各研究機関からの試料（検体）の送付（初回登録時）

各研究機関の研究者等は、同意を取得した被登録者のID化された試料（検体）を臨床検査会社に送付する。臨床検査会社は、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査等）データを研究者等に送付するとともに、バイオレポジトリ用及びゲノム解析用の検体を共同研究機関の保管施設（京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターおよび国立国際医療研究センター）に送付する。臨床検査データは研究事務局にも送付する。研究事務局は、臨床検査データを被登録者の臨床情報として登録する。（臨床検査会社を経由しない場合もあり）

7) 試料・情報の収集

追跡調査時の被登録者の詳細な臨床情報（カルテ記載情報等）は、各研究機関の研究者等が収集する。ただし、研究者等が収集した臨床情報に不足があった場合／研究者等から被登録者に連絡を取ることができない場合、研究事務局は被登録者に連絡を取り、必

要な情報を収集する。また、追跡調査時も試料（検体）を取得する場合は、初回登録時と同様に臨床検査会社を通して研究者等及び研究事務局が臨床検査データを入手する。（臨床検査会社を経由しない場合もあり）

8) バイオレポジトリ用生体試料の保管

研究代表者は、共同研究機関より受領した試料・情報（生体試料）をバイオレポジトリ用の生体試料として、共同研究機関の保管施設（京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターおよび国立国際医療研究センター）にて、適切な条件下で保管する。

9) ゲノム解析の実施

研究事務局は、ゲノム解析用の試料（検体）を京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターおよび国立国際医療研究センターに提供し、京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターおよび国立国際医療研究センターはゲノム解析を実施する。

評価項目：

- 1) EDSS、Functional Score、mRS
- 2) 再発の有無、時期
- 3) 髄液所見、画像（MRI）所見
- 4) 治療歴
- 5) 有害事象
- 6) EQ-5D-5L 調査

2 目次

1	要約	1
2	目次	4
3	用語の定義一覧	8
4	略号一覧	11
5	諸言	12
5.1	研究の背景	12
5.2	NMOSD、MOGADの疫学、治療選択肢	12
5.3	研究の科学的合理性の根拠	12
6	研究課題名	12
7	研究の目的及び意義	13
7.1	研究の目的	13
7.2	研究の意義	13
8	研究デザイン	13
8.1	研究デザイン	13
8.2	研究のフロー	13
9	評価項目	15
10	被登録者の選定	15
10.1	選択基準	15
10.2	除外基準	15
11	目標症例数	15
11.1	目標症例数	15
11.2	目標症例数設定根拠	15
12	研究期間	15
13	研究の方法（実施手順）	16
13.1	各研究機関の倫理審査委員会	16
13.2	研究フロー：パターン1における実施手順（フロー図は8.2項を参照のこと） ..	16
13.2.1	被登録者候補の同意	16
13.2.2	登録票（医師記入）、調査票（医師記入）、同意書（写）の送付	16
13.2.3	登録票（医師記入）、調査票（医師記入）、同意書（写）の受領・確認	16
13.2.4	患者の登録及び初回調査	16
13.2.5	各研究機関からの試料（検体）の送付（初回登録時）	16
13.2.6	試料・情報の収集	17
13.2.8	ゲノム解析の実施	17
13.3	研究フロー：パターン2における実施手順（フロー図は8.2項を参照のこと） ..	17

13.3.1	被登録者候補の参加申し込み	17
13.3.2	参加申し込み書類の送付	17
13.3.3	被登録者候補の通院する担当医師への参加連絡と調査票の記載依頼（任意）	18
13.3.4	研究参加申し込み書類の返送	18
13.3.5	研究参加申し込み書類の受領・確認	18
13.3.6	患者の登録	18
13.3.7	追跡調査時の診療情報の取得	18
14	観察・検査	18
14.1	観察・検査の項目	18
14.1.1	臨床情報の調査項目	18
14.1.2	その他の生体試料	21
14.2	観察・検査のスケジュール	22
14.3	観察、検査の実施方法	22
14.3.1	臨床情報の調査方法	22
14.3.2	臨床検査の実施方法	22
14.4	ゲノム解析の実施方法	22
15	研究の中止	23
15.1	被登録者ごとの研究の中止	23
15.2	研究の中止	23
16	原資料の定義	23
17	症例報告書の取り扱い	24
18	データの収集	24
18.1	データ収集時期及び期間	24
18.2	収集されたデータの分類	24
18.3	独立したデータの管理保存	24
18.4	「個人を直接特定できる個人情報」に該当するデータ保存のセキュリティ	25
18.5	「個人を直接特定できる個人情報」を研究事務局で保管する必要性	25
20	統計解析	26
21	研究に係る試料・情報等の保管	27
21.1	試料・情報の保管の方法	27
21.2	試料・情報の保管及び管理	27
21.3	試料・情報の廃棄の方法	27
21.4	試料・情報の共同研究機関への提供	27
22	倫理的事項	27
22.1	研究の実施	27
22.2	倫理審査委員会	28

22.2.1	研究実施の審査及び許可	28
22.2.2	研究実施計画書・同意説明文書の改訂	28
22.2.3	倫理審査委員会への報告事項	28
22.3	個人情報の取り扱い	28
22.3.1	本研究で扱う個人情報	28
22.3.2	試料・情報のID化の時期と方法、対照表の管理方法	28
22.3.3	個人情報の取得範囲	29
22.3.4	個人情報に関する安全管理	29
22.3.5	遺伝情報に関する安全管理	29
23	インフォームド・コンセント	29
23.1	インフォームド・コンセントの取得	29
23.1.1	被登録者候補本人から同意を得る場合	29
23.1.2	代諾者から同意を得る場合	29
23.1.3	同意の撤回	30
23.2	説明事項	30
23.3	同意説明文書に変更があった場合	31
23.4	インフォームド・アセント	31
23.4.1	インフォームド・アセントの取得	31
23.4.2	説明事項（インフォームド・アセント）	31
24	被登録者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益	32
24.1	被登録者に生じる負担並びに予測されるリスク	32
24.2	被登録者に生じる利益	32
25	研究機関の長への報告	32
26	利益相反	33
26.1	研究の資金源	33
26.2	利益相反の管理	33
27	研究に関する情報公開	33
27.1	研究の概要及び結果の登録	33
27.2	研究結果の公表	33
27.3	研究結果の帰属	33
27.4	研究に関する資料の入手及び閲覧	33
28	被登録者等からの相談等への対応	33
29	被登録者への費用負担及び負担軽減等	34
30	被登録者への情報の提供や共有	34
31	被登録者への遺伝情報の開示の方針	34
32	遺伝カウンセリングの必要性及びその体制	35

33	研究に関する業務の委託	35
34	難病プラットフォーム	35
34.1	難病プラットフォームについて	35
34.2	難病プラットフォームの構成について.....	35
34.2.1	ゲノム情報統合部門について.....	35
34.2.2	臨床情報統合部門について.....	35
34.2.3	個人情報管理部門について.....	36
35	本研究で収集されたデータの難病プラットフォームとのデータ共有.....	36
35.1	難病プラットフォームとのデータ共有.....	36
35.2	共有するデータの分類	36
36	二次利用者へのデータ共有・提供	36
36.1	制限共有データの二次利用者への提供.....	36
36.1.1	二次利用者からの直接依頼.....	37
36.1.2	二次利用者からの難病プラットフォーム経由による依頼.....	37
36.2	制限公開データの二次利用者への提供.....	37
36.3	非制限公開データの利用	37
36.4	バイオレポジトリに保管された試料（検体）の二次利用.....	37
37	過去に収集した試料・情報の活用及びデータ共有・提供.....	37
37.1	過去に収集した試料・情報の活用及びデータ共有・提供に関する同意取得.....	37
37.2	試料・情報の活用及びデータ共有・提供について文書による同意が困難な場合	38
37.3	被登録者への拒否機会の提供方法.....	38
38	研究の実施体制	40
38.1	研究代表者	40
38.2	レジストリ検討委員会	40
38.3	研究事務局	40
38.4	個人情報管理者	40
38.5	統計解析	40
38.6	共同研究機関一覧	40
38.7	二次利用機関一覧	42
38.8	臨床検査測定機関	42
38.9	出資支援機関	42
38.10	研究協力機関	42

3 用語の定義一覧

本研究実施計画書で用いる用語の定義を下表に示す。

用語	定義
研究機関	研究が実施される法人もしくはは行政機関又は研究を実施する個人事業主をいう。
研究機関の長	研究が実施される法人の代表者、行政機関の長又は個人事業主をいう。
共同研究機関	研究実施計画書に基づいて共同して研究が実施される研究機関をいい、本研究のために被登録者から新たに試料・情報を収集し、他の研究機関に提供を行う機関を含む。
研究代表者	本研究に係わる業務の実施及び本研究全体を統括する者をいう。多機関共同研究を実施する場合に、複数の研究機関の研究責任者を代表する研究責任者をいう。
研究事務局	本研究に関連する手順書等に従って、研究を円滑に推進させるための業務や窓口業務を行う事務局をいう。
研究者等	研究代表者を除いた本研究の実施に携わる関係者をいう。
研究責任者	研究の実施に携わるとともに、所属する研究機関において当該研究に係る業務を統括する者をいう。
キュレーター	研究代表者から指名・教育を受けた研究事務局に所属する看護師・CRC等の医療知識を有する研究者等で、被登録者より直接、試料・情報を収集する者をいう。
レジストリ検討委員会	レジストリ検討委員会は、本研究に関する適切な運営と、難病プラットフォーム以外の外部機関（国内外の商業利用を含む研究機関及び企業、行政機関、公共データベース等。以下、「二次利用機関」という）へのデータの二次利用について検討する委員会で、研究代表者が運営委員長を兼務する。レジストリ検討委員は、レジストリ検討委員長により指名され、臨床疫学専門家、生物統計学専門家、知的財産担当者等により構成される。
被登録者	次に掲げるいずれかに該当する者（死者を含む。）をいう。 1) 研究に参加する者（研究に参加することを求められた者を含む。） 2) 研究に用いられる既存試料・情報を提供した者
代諾者	生存する被登録者候補の意思及び利益を代弁できると考えられる者であって、当該被登録者候補がインフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される場合に、当該被登録者候補の代わりに、研究者等に対してインフォームド・コンセント又は適切な

	同意を与えることができる者をいう。
個人情報	生存する個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と照合することができ、それにより特定の個人を識別することができるものを含む。）又は、個人識別符号が含まれるものをいう。
個人識別符号	特定の個人の身体の一部の特徴を電子計算機の用に供するために変換した文字、番号、記号その他の符号であって、当該特定の個人を識別することができるものをいう。これにはゲノムデータ（細胞から採取されたデオキシリボ核酸（別名 DNA）を構成する塩基の配列を文字列で表記したもの）のうち、全核ゲノムシーケンスデータ、全エクソームシーケンスデータ、全ゲノム一塩基多型（single nucleotide polymorphism : SNP）データ、互いに独立な 40 箇所以上の SNP から構成されるシーケンスデータ、9 座位以上の 4 塩基単位の繰り返し配列（short tandem repeat : STR）等の遺伝型情報により本人を認証することができるようにしたものや顔、虹彩、声紋、歩行の様態、手指の静脈、指紋・掌紋が含まれる。
ID 化	「個人を直接特定できる個人情報」の一部又は全部に、個人と直接関わりのない記述等への置換（一意的な ID の附番を含む）や削除などの加工を施し、直ちに特定の個人が識別できないようにすることをいう。
個人を直接特定できる個人情報	難病プラットフォームで定義する「個人を直接特定できる個人情報」とは、その情報単独で被登録者を特定できる情報で、氏名、住所、電話番号、顔写真などが該当し、主に被登録者に直接連絡をするための手段に用いられる個人情報をいう。
試料・情報	被登録者から収集された本研究に用いられる試料及び被登録者から収集された本研究に用いられる情報をいう。例えば、血液、顔写真、病歴等。
症例報告書	調査票や診療録等の原資料に基づくデータを転記してとりまとめた報告書をいう。紙媒体のものや電磁的記録媒体によるものがある。
難病	発病の機構が明らかでなく、治療方法が確立していない、希少な疾病であって、長期の療養を必要とする疾患をいう。
難病プラットフォーム	日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業および厚生労働省の難治性疾患政策研究事業の難病研究班を対象とした横断的な情報統合基盤。ゲノム情報統合部門、臨床情報統合部門、個人情報管理部門より組織される。

ゲノム情報統合部門	難病プラットフォームの組織の一つ。難病研究班から共有されたデータのうち、オミックス情報の管理・運用を行い、遺伝子解析支援を行う。
臨床情報統合部門	難病プラットフォームの組織の一つ。難病研究班から共有されたデータのうち、臨床情報の管理・運用を行い、統合解析を行う。
個人情報管理部門	難病プラットフォームの組織の一つ。難病研究班から共有された「個人を直接特定できる個人情報」を管理し、名寄せ機能による突合結果をゲノム情報統合部門及び臨床情報統合部門へ通知する。
二次利用	難病プラットフォームで定義する「二次利用」とは、本研究及び難病プラットフォームで管理、運用されているデータが、海外を含む二次利用機関へ提供されることをいい、データの有償提供や公開データベースへの登録も含める。
ER/ES 指針	電磁的記録の信頼性を確保するために遵守する「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」の指針をいう。
コンピュータ化システムバリデーション (CSV)	人間の生命に影響を与える医薬品や医療機器などの開発から製造において使用されるコンピュータシステムが、計画に基づき正しく開発、導入され、手順書に従い運用されることを確実に確認し文書化しておくことで、コンピュータシステムが完全性、正確性、信頼性及び目的とした機能を満たしていることを保証することをいう。

4 略号一覧

本研究実施計画書で用いる略号の一覧を下表に示す。

略号	省略しない表記（日本語名）
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder 視神経脊髄炎スペクトラム障害
MOGAD	myelin-oligodendrocyte glycoprotein-antibody associated disorder ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質抗体関連疾患
EDSS	expanded disability status scale 拡張（総合）障害度スケール
mRS	modified Rankin scale 修正ランキンスケール
MRI	magnetic resonance imaging 核磁気共鳴画像
EQ-5D-5L	EuroQOL 5 dimensions 5-level

5 諸言

5.1 研究の背景

近年の免疫療法の進歩により神経免疫疾患の生命予後、機能予後は改善しつつあるが、依然として難治例・重症例が多く存在する。また、生物学的製剤を中心とした治療薬には高価なものが多く、治療反応性・投与期間を見極めて投与することが重要である。しかし、疾患自然歴・治療介入した場合の長期予後などに関するエビデンスとなる臨床研究は少ないのが現状であり、今後の神経免疫疾患の治療のさらなる発展にはエビデンス構築に向けた体制の確立が急務である。本研究の目的は、自己抗体が関与する中枢神経の脱髄疾患である視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) および MOG 抗体関連疾患 (MOGAD) のレジストリを構築することにより、長期にわたる縦断的なデータを収集の上これらの疾患の臨床経過を明らかにし、至適な治療法、新規治療薬の開発により患者の長期予後を向上させることを目的とする。

5.2 NMOSD、MOGAD の疫学、治療選択肢

NMOSD に関しては、2012 年から 2013 年にかけて全国疫学調査が行われ、全国における患者数は 4,377 人 (有病率 3.42 人/10 万人) と推計された。MOGAD に関しては、2021 年に全国疫学調査が行われ、全国における患者数は 1,695 人 (有病率 1.34 人/10 万人) と推計された。

NMOSD ではこれまでにエクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブ、リツキシマブについて多施設共同の治療が実施され、いずれも有意な再発予防効果が認められ本邦において AQP4 抗体陽性の NMOSD での適用が承認された。一方で、MOGAD に関しては複数の国際共同治療が進んでいるものの、2023 年 6 月時点で承認された薬剤はない。

5.3 研究の科学的合理性の根拠

NMOSD や MOGAD は患者数が少なく、さまざまな医療機関に患者が点在するため、患者情報が集約できていないことが病態の解明や治療研究の進展を遅らせる原因となっている。本研究では、神経免疫疾患レジストリ研究ホームページを開設して対象患者の登録を幅広く行うため、点在する神経免疫疾患患者の情報を集約することが可能となり、収集した多くの臨床情報を基にあらゆる角度から解析を行う。それらの結果を基にして、NMOSD や MOGAD の自然歴の解明及び新規臨床試験の患者リクルートの効率化が可能となる。

6 研究課題名

視神経脊髄炎スペクトラム障害レジストリ
(神経免疫疾患レジストリ 【RADDAR-J[79]】)

7 研究の目的及び意義

7.1 研究の目的

NMOSD 及び MOGAD 患者の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、NMOSD 及び MOGAD の自然歴や予後因子の解明につなげる。また、臨床試験を行う際に、特定の患者の効率的なリクルートを可能にする体制を構築し、将来的に NMOSD 及び MOGAD の新しい治療法の開発や確立に貢献する。

7.2 研究の意義

罹患者の ADL、QOL を大きく阻害する神経疾患の中で、NMOSD 及び MOGAD は免疫治療で再発を予防することにより疾患予後を改善させることが可能である。しかし、そのためには長期的かつ高額な免疫治療を要する。病因・病態の解明、診断・治療・予防法の開発を推進するために、NMOSD 及び MOGAD 患者のデータ収集を行い、患者や治療に関する情報を集約することで、今後の NMOSD 及び MOGAD の病態解明及び治療研究を推進することが可能となる。

本研究では、NMOSD 及び MOGAD 患者の症例集積体制を確立し、患者背景、生活環境、生活状況、再発状況、後遺症状、検査所見及び治療歴等を追跡調査する。多くの臨床情報の収集を行い、各省庁、機関等とも連携することで、日本人 NMOSD 及び MOGAD の自然歴が解明され、病態の理解及び新規治療法開発が促進されると期待できる。

8 研究デザイン

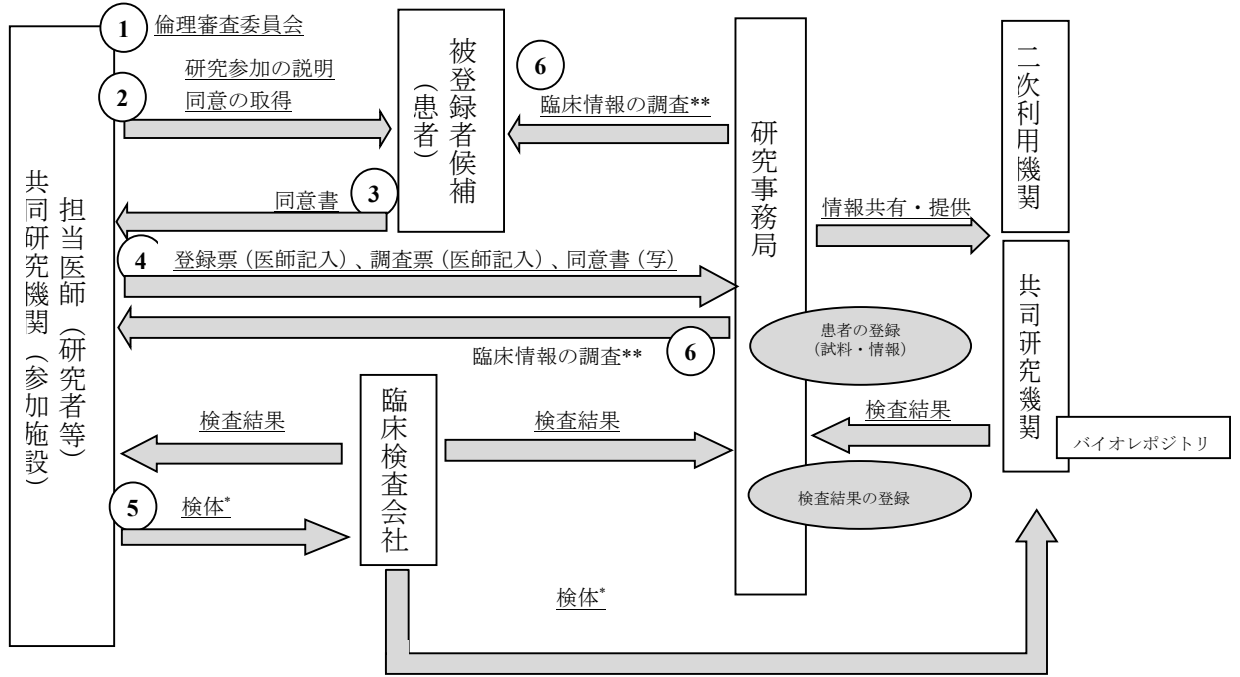
8.1 研究デザイン

多機関共同レジストリ研究

8.2 研究のフロー

本研究は、1) 研究者から被登録者候補へ研究の趣旨を説明した上で、同意を取得し、被験者登録を行う場合と、2) 被登録者候補が研究事務局へ直接問い合わせ、研究参加の意思を示し、研究事務局にて被験者登録が行われる場合など、いずれかのパターンにより被験者の登録を行い、研究を実施する。以下に各々の研究フローを示す。

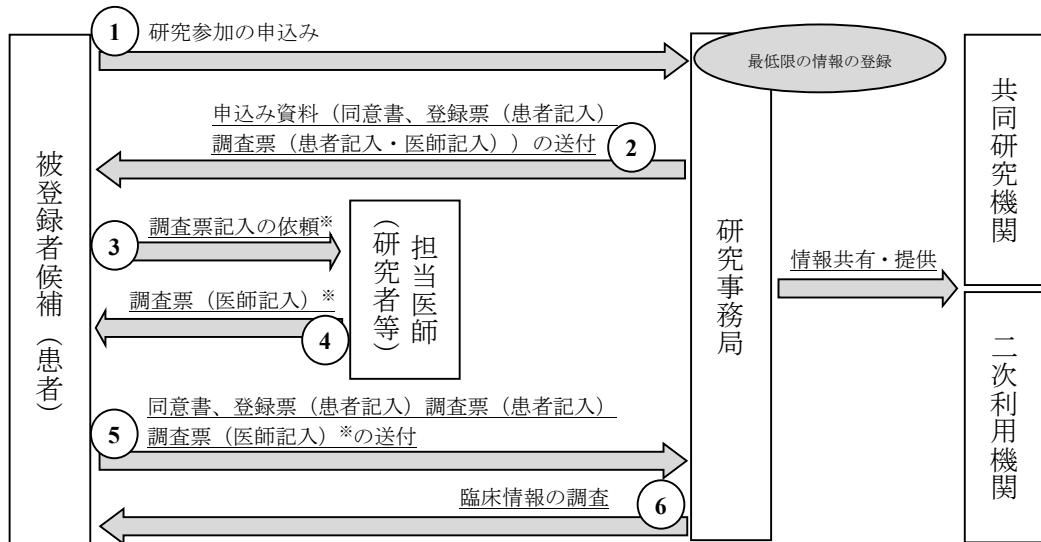
1) 研究者が被験者の登録を行い、研究を実施するパターン（パターン1）



*臨床検査会社を経由しない場合もあり

**研究者等が収集した臨床情報に不足があった場合や研究者等から被登録者に連絡を取ることができない場合

2) 患者主体で研究登録が行われ、研究を実施するパターン（パターン2）



※ 任意

9 評価項目

- 1) EDSS、Functional Score、mRS
- 2) 再発の有無、時期
- 3) 髄液所見、画像（MRI）所見
- 4) 治療歴
- 5) 有害事象
- 6) EQ-5D-5L 調査

10 被登録者の選定

10.1 選択基準

1) NMOSD

- (ア) Wingerchuk 2015 基準（International Panel 基準）を満たす患者
- (イ) 本人又は代諾者から同意説明文書による研究参加の同意が得られている患者

2) MOGAD

- (ア) International Panel 2023 基準を満たす患者
- (イ) 本人又は代諾者から同意説明文書による研究参加の同意が得られている患者

10.2 除外基準

- 1) 研究者の判断により対象として不適当と判断された患者

11 目標症例数

11.1 目標症例数

NMOSD は 1000 例を目標とする。MOGAD は症例数を定めない。

11.2 目標症例数設定根拠

NMOSD は全国患者数が合計約 4,300 名であるため、実現可能性と解析結果の一般化可能性の観点から、その約 20%程度の登録を目指す。MOGAD は NMOSD と比較して症例数が少なく未確定のため、目標症例数は定めないこととした。

12 研究期間

- 研究全体の実施期間：研究機関の長の許可を受けた日～永年
- 被登録者の参加期間：患者登録後～永年

但し、5年（以内）ごとに見直し、変更追加申請を行うものとするため、今回の京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会への申請は5年間とする。

13 研究の方法（実施手順）

13.1 各研究機関の倫理審査委員会

研究代表者は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会に審査を依頼し、研究実施について研究機関の長の許可を得る。

各研究機関の研究者等は、所属する医療機関及び研究機関の長より本研究の実施に関して中央倫理審査委員会への審査を依頼する旨の許可を得、研究代表者に倫理審査依頼書を提出する。

13.2 研究フロー：パターン1における実施手順（フロー図は8.2項を参照のこと）

13.2.1 被登録者候補の同意

各研究機関の研究者等は、倫理審査委員会の審査を経た同意説明文書を用いて、被登録者候補（又は代諾者）に対して本研究の概要を説明し、本研究への参加について文書で同意を取得する。

13.2.2 登録票（医師記入）、調査票（医師記入）、同意書（写）の送付

各研究機関の研究者等は、同意を取得した被登録者候補の臨床情報を記載した登録票（医師記入）、調査票（医師記入）及び同意書（写）を追跡可能な形式で研究事務局に送付し、被登録者候補の登録手続きを進める。

13.2.3 登録票（医師記入）、調査票（医師記入）、同意書（写）の受領・確認

研究事務局は、各研究機関の研究者等から送付された登録票（医師記入）、調査票（医師記入）及び同意書（写）の内容を確認し、研究登録に問題ないか否かを確認する。

13.2.4 患者の登録及び初回調査

研究事務局は、送付された登録票（医師記入）、調査票（医師記入）及び同意書（写）の内容を確認し、被登録者候補を本研究に登録する。研究事務局は、登録票（医師記入）もしくは調査票（医師記入）の内容に不足があった場合には、研究者等もしくは直接被登録者本人に問い合わせを行い、必要な情報を収集する。なお、登録された被登録者の研究参加期間は、登録後から永年とする。

13.2.5 各研究機関からの試料（検体）の送付（初回登録時）

各研究機関の研究者等は、同意を取得した被登録者のID化された試料（検体）を臨床

検査会社に送付する。臨床検査会社は、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査等）データを研究者等に送付するとともに、バイオレポジトリ用及びゲノム解析用の検体を共同研究機関の保管施設（京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターおよび国立国際医療研究センター）に送付する。臨床検査データは研究事務局に送付する。研究事務局は、臨床検査データを被登録者の臨床情報として登録する。（臨報検査会社を経由しない場合もあり）

13.2.6 試料・情報の収集

追跡調査時の被登録者の詳細な臨床情報（カルテ記載情報等）は、各研究機関の研究者等が収集する。ただし、研究者等が収集した臨床情報に不足があった場合や研究者等から被登録者に連絡を取ることができない場合は、研究事務局が被登録者に連絡を取り、必要な情報を取得する。また、追跡調査時も試料（検体）を取得する場合は、初回登録時と同様に臨床検査会社を通して研究者等及び研究事務局が臨床検査データを入手する。（臨床検査会社を経由しない場合もあり）

なお、試料（検体）の採取に関して、被登録者からの同意が得られなかった場合、臨床情報のみを収集する。

13.2.7 バイオレポジトリ用生体試料の保管

研究代表者は、共同研究機関より受領した試料・情報（生体試料）をバイオレポジトリ用の生体試料として、共同研究機関の保管施設（京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターおよび国立国際医療研究センター）にて、適切な条件下で保管する。

13.2.8 ゲノム解析の実施

研究事務局は、ゲノム解析用の試料（検体）を京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターおよび国立国際医療研究センターに提供し、京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターおよび国立国際医療研究センターはゲノム解析を実施する。

13.3 研究フロー：パターン2における実施手順（フロー図は8.2項を参照のこと）

13.3.1 被登録者候補の参加申し込み

本研究への参加を希望する患者は、研究事務局に電話、FAX、メール等で研究参加の連絡を行う。

13.3.2 参加申し込み書類の送付

研究事務局は、研究への参加希望の連絡があった被登録者候補に、研究参加申し込み書類（同意書、登録票（患者記入用）、調査票（患者記入用）、調査票（担当医師記入用）等）を送付する。

13.3.3 被登録者候補の通院する担当医師への参加連絡と調査票の記載依頼（任意）

被登録者候補は、通院する医療機関の担当医師に本研究への参加の意向を伝え、調査票（担当医師記入用）への記載を依頼する。当該担当医師は調査票（担当医師記入用）に必要な情報を記載し、被登録者候補に提供する。

13.3.4 研究参加申し込み書類の返送

被登録者候補は、研究事務局から受領した研究参加に必要な書類（同意書、登録票（患者記入用）、調査票（患者記入用）、調査票（担当医師記入用）等）を記載し、追跡可能な形式で研究事務局に送付する。

13.3.5 研究参加申し込み書類の受領・確認

研究事務局は、被登録者候補から送付された同意書、登録票（患者記入用）、調査票（患者記入用）、調査票（担当医師記入用）等の内容を確認し、研究登録に問題ないか否かを確認する。

13.3.6 患者の登録

研究事務局は、送付された同意書、登録票（患者記入用）、調査票（患者記入用）、調査票（担当医師記入用）等の内容を確認し、被登録者候補を本研究に登録する。なお、登録された被登録者の研究参加期間は、登録後から永年とする。

13.3.7 追跡調査時の診療情報の取得

研究開始後の被登録者の診療情報は、研究事務局の担当者が被登録者本人に直接連絡し、本研究に必要な情報を取得する。

14 観察・検査

14.1 観察・検査の項目

14.1.1 臨床情報の調査項目

【初回登録時の調査項目】

1	個人情報	氏名、連絡先、生年月日、性別、人種、出生地・居住地、施設名、被験者 ID、担当医名	
2	管理・背景情報	レジストリ登録日、診断名、発症年月、診断年月、家族歴、嗜好品	
3	合併症（薬剤副作用を除く）	1. 自己免疫疾患（無・有 診断名：シェーグレン症候群、橋本病、その他_____） 2. その他（無・有 診断名：悪性腫瘍、その他_____）	
4	登録時重症度	1. EDSS (0 - 9.5) 2. FS (錐体路機能 0 - 6) (小脳機能 0 - 5)	評価年月

		(脳幹機能 0 - 5) (感覚機能 0 - 6) (膀胱直腸機能 0 - 6) (視覚機能 0 - 6) (大脳機能 0 - 5) 3. modified Rankin scale (0 - 5) 4. 視力	
5	登録時までの発作回数 (初回を含む)	1 - 30 以上	
6	直近の発作 (attack)	1. 症状 2. 時期 (年月)	
7	AQP4 抗体	1. 測定方法 (ELISA・CBA・両方・その他・不明) 2. 測定時期 (年月)、未測定 3. 測定結果 (陽性・陰性・不明) 抗体価 (U/ml・倍)	
8	MOG 抗体	1. 測定方法 (Fixed CBA・Live CBA、不明) 2. 測定時期 (年月)、未測定 3. 測定結果 (陽性[髄液・血清]・陰性・不明)	
9	初回髄液所見	1. 測定時期 (年月、急性期・寛解期、未測定) 2. 細胞数 (_____ 個/ μ l) 3. 総蛋白濃度 (_____ mg/dl) 4. オリゴクローナルバンド (陽性・陰性・未測定) (測定機関: LSI・BML・SRL・その他) 5. IgG index 測定 (_____)、未測定 6. 髄液 MBP (_____ pg/ml)、未測定	
10	直近の脳 MRI	1. 測定時期 (年月、急性期・寛解期)、未実施 2. 所見なし 3. 所見あり (視神経・最後野・脳幹・小脳脚・小脳・視床・基底核・間脳視床下部・大脳白質・脳室周囲・大脳皮質)	
11	直近の脊髄 MRI	1. 測定時期 (年月、急性期・寛解期)、未実施 2. 所見なし 3. 所見あり (長大病変・円錐病変・1 椎体以下の白質病変)	
12	急性期治療経験	1. 初発時 あり (ステロイドパルス・血漿浄化・IVIG) ・なし・不明 2. 直近の再発時 あり (ステロイドパルス・血漿浄化・IVIG) ・なし・不明	
13	登録時再発予防治療内容	1. プレドニゾロン (あり _____ mg/日・なし) 2. アザチオプリン (あり _____ mg/日・なし) 3. タクロリムス (あり _____ mg/日・なし) 4. シクロスポリン (あり _____ mg/日・なし) 5. ミコフェノール酸モフェチル (あり _____ mg/日・	開始時期

		なし) 6. エクリズマブ (あり・なし) 7. サトラリズマブ (あり・なし) 8. イネビリズマブ (あり・なし) 9. リツキシマブ (あり・なし) 10. ラブリズマブ (あり・なし) 11. ロザノリキシズマブ (あり・なし) 12. その他の治療薬 (免疫抑制剤、抗体製剤、その他) (____、____mg/日)	
14	過去使用歴	1. プレドニゾロン (あり・なし) 2. アザチオプリン (あり・なし) 3. タクロリムス (あり・なし) 4. シクロスポリン (あり・なし) 5. ミコフェノール酸モフェチル (あり・なし) 6. エクリズマブ (あり・なし) 7. サトラリズマブ (あり・なし) 8. イネビリズマブ (あり・なし) 9. リツキシマブ (あり・なし) 10. ラブリズマブ (あり・なし) 11. ロザノリキシズマブ (あり・なし) 12. その他の治療薬 (免疫抑制剤、抗体製剤、その他) (____、____mg/日)	
15	EQ-5D-5L		

【1年毎の追加調査項目】

1	登録時重症度	1. EDSS (0 - 9.5) 2. FS (錐体路機能 0 - 6) (小脳機能 0 - 5) (脳幹機能 0 - 5) (感覚機能 0 - 6) (膀胱直腸機能 0 - 6) (視覚機能 0 - 6) (大脳機能 0 - 5) 3. Modified Rankin scale (0 - 5) 4. 視力	評価年月
2	過去1年間の再発の有無・時期・症状	再発 あり・なし 1. 時期 (年月) ・症状 (____) 2. 時期 (年月) ・症状 (____) 3. 時期 (年月) ・症状 (____) 4. 時期 (年月) ・症状 (____) 5. 時期 (年月) ・症状 (____)	
3	過去1年間の髄液所見	実施 あり・なし 1. 測定時期 (年月、急性期・寛解期) 2. 細胞数 (____個/ μ l) 3. 総蛋白濃度 (____mg/dl) 4. オリゴクローナルバンド (陽性・陰性・未測定)	

		(測定機関：LSI・BML・SRL・その他) 5. IgG index 測定 ()、未測定 6. 髄液 MBP (_____pg/ml)、未測定	
4	過去1年間のMRI所見	1. 実施 あり・なし 2. 新規所見 あり・なし 3. 脳 MRI (新規所見 _____) 測定時期 (年月、急性期・寛解期) 4. 脊髄 MRI (新規所見 _____) 測定時期 (年月、急性期・寛解期)	
5	急性期治療	あり (ステロイドパルス・血漿浄化・IVIg) ・なし	
6	過去1年間の再発予防治療内容	1. プレドニゾロン (あり _____mg/日・なし) 2. アザチオプリン (あり _____mg/日・なし) 3. タクロリムス (あり _____mg/日・なし) 4. シクロスポリン (あり _____mg/日・なし) 5. ミコフェノール酸モフェチル (あり _____mg/日・なし) 6. エクリズマブ (あり・なし) 7. サトラリズマブ (あり・なし) 8. イネビリズマブ (あり・なし) 9. リツキシマブ (あり・なし) 10. ラブリズマブ (あり・なし) 11. ロザノリキシマブ (あり・なし) 12. その他の治療薬 (免疫抑制剤、抗体製剤、その他) (_____、 _____mg/日)	登録時から変更の場合開始時期
7	新規合併症	あり・なし (_____)	
8	有害事象	あり・なし 有害事象 (感染症、糖尿病、脂質異常症、消化器潰瘍、骨折、血栓症、アナフィラキシー、その他) 重篤度 (重篤、非重篤) 治療薬との因果関係 (あり/なし/否定できない) 治療薬変更の要否 (否/要)	
9	EQ-5D-5L		
10	妊娠中及び出産後の再発の有無	あり・なし・該当なし 再発回数、再発時の妊娠週数、再発時の産後週数、再発時の治療・維持療法変更	
11	転帰	生存確認 (生存・死亡・不明) 死亡日 (死亡の場合)、死因 最終生存確認日 (不明の場合)	

14.1.2 その他の生体試料

バイオレポジトリ用に初回登録時は採血スピッツ 6本 (血清保存用 1本、血漿保存用 1本、RNA抽出用 2本、不死化 B 細胞抽出用 1本、DNA抽出用 1本 計 31ml 程度) の生体試料を採取する。追跡調査時は採血スピッツ 2~4本 (血清保存用 1本、血漿保存用 1本、株化に成功しない場合は不死化 B 細胞抽出用 1本、初回登録時に DNA抽出用検体を採取できなかった場合は 1本、計 14~26ml 程度) の生体試料を採

取する。

14.2 観察・検査のスケジュール

	登録前	初回登録時	追跡調査時※	中止時
同意取得	●			
登録		●		
臨床情報		●	●	(●)
臨床検査データ		●	(●)	
血液検体収集		●	(●)	

(●) 可能な範囲で実施

※データ収集のタイミングは、初回登録日を起点として1年毎±3か月とする。

14.3 観察、検査の実施方法

14.3.1 臨床情報の調査方法

- 1) 各研究機関の研究者等は、登録票（医師記入）、調査票（医師記入）に必要な情報を記載し、病歴サマリー、各種検査所見を添付し追跡可能な形式で研究事務局に送付する。
- 2) 空欄となった項目に関しては研究事務局事務員より各研究機関の研究者等へオンラインで追加聴取を行う。

14.3.2 臨床検査の実施方法

各研究機関の研究者等は、初回登録時に臨床検査会社に ID 化した試料（検体）を送付し臨床検査（血液学的検査、生化学的検査等）及びゲノム抽出を依頼する。臨床検査会社は、受領した検体の臨床検査を行うとともに、バイオレポジトリ用の検体を京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターおよび国立国際医療研究センターに送付する。臨床検査会社は臨床検査データを研究事務局及び各研究機関の研究者等へ送付する。

株式会社エスアールエル

連絡先：各施設担当営業所

委託業務内容：臨床検査、検体の輸送（RNA 抽出分、不死化 B 細胞抽出分、DNA 抽出分、バイオレポジトリに貯蔵する血清・血漿分等）等

14.4 ゲノム解析の実施方法

- 1) 各研究機関で収集した被登録者の試料（検体）について、以下の解析を行う。
 - 末梢血から DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて網羅的にシーケン

スする。

- アレイを用いてゲノム網羅的に一塩基多型を解析する。
 - 末梢血から RNA を抽出し、マイクロアレイや次世代シーケンサーを用いて転写物を定量する。
 - 末梢血中の脂質やタンパク質、代謝産物、低分子化合物等を、質量分析計で網羅的に測定する。
 - 末梢血中の既知のマーカーを測定する。
- 2) 健常者における同様の分析結果（ヒストリカルコントロールとの比較等）を比較対照としつつ、上記のデータを統合的に解析し、研究目的の達成を目指す。
 - 3) 病態の変化にそって収集した時系列を用いて、上記と同様の測定を行い、経時的な変化を観察する。
 - 4) ゲノム網羅的な測定（SNP によるゲノムスキャンおよび次世代シーケンサーによる全ゲノム配列解析）から新規の疾患感受性・抵抗性遺伝子の解析を進める。次世代シーケンサーによる解析は一部外部委託する。

15 研究の中止

15.1 被登録者ごとの研究の中止

各研究機関の研究者等は、以下 1)~3)に該当する場合は、被登録者ごとの試料・情報の収集を中止する。

- 1) 被登録者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 同意取得後に本研究の対象として不適格と判断された場合
- 3) その他、研究代表者等が研究を継続するのが困難と判断した場合

研究代表者は、被登録者ごとの中止について文書として記録するとともに、被登録者に中止の連絡をし、個人情報を削除する。

15.2 研究の中止

各研究機関の研究者等は、以下 1)~3)に該当する場合、本研究全体の中止を検討し、研究機関の長が研究の中止を決定する。

- 1) 倫理審査委員会の判断で研究を継続すべきでないと判断された場合
- 2) 研究の倫理的・科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合
- 3) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合
- 4) 研究代表者が研究継続困難と判断した場合

16 原資料の定義

本研究では、以下を原資料と定義する。

- 1) 臨床情報の紙媒体の記録
- 2) 試料・情報の内容を記録する調査票
- 3) 各種検査データ

17 症例報告書の取り扱い

症例報告書は、電子的にデータを収集する Electronic Data Capture (EDC) システムを使用する。研究事務局は、送付された紙媒体の臨床情報のうち必要な情報を速やかに EDC システムに入力する。研究事務局は、個々の被登録者の情報が正しく入力されていることをダブルチェック等で確認する。

研究代表者は、EDC システム上で署名をすることでデータが適切に入力されていることを保障する。

18 データの収集

18.1 データ収集時期及び期間

本研究の被登録者の登録期間とデータ収集追跡期間は永年とする。データ収集のタイミングは、同意取得日を起点として1年毎とする。

18.2 収集されたデータの分類

本研究で収集されたデータは、以下の 1) ~3) に分類され、それぞれ独立して保存されるシステムにて管理する。

- 1) 個人を直接特定できる個人情報
- 2) オミックス情報
- 3) 臨床情報

18.3 独立したデータの管理保存

本研究で収集されたデータは、コンピュータシステムに情報が入力された後、「個人を直接特定できる個人情報」に該当するデータ、オミックス情報に該当するデータ、臨床情報に該当するデータに明確に分離され、それぞれ別々のデータベースに隔離保存し、お互いの独立保存性を保つ。

- 1) 「個人を直接特定できる個人情報」に該当するデータの保存

本研究で収集された「個人を直接特定できる個人情報」に該当するデータは、難病プラットフォームが提供する「個人を直接特定できる個人情報専用」のデータベース内に保存される。

- 2) オミックス情報に該当するデータの保存
本研究で収集されたオミックス情報に該当するデータは、本研究が管理するデータベースに保存され、難病プラットフォームと共有する場合には、その一部が、難病プラットフォームが提供する「オミックス情報専用」のデータベース内に保存される。
- 3) 臨床情報に該当するデータの保存
本研究で収集された臨床情報に該当するデータは、難病プラットフォームが提供する「臨床情報専用」のデータベース内に保存される。

18.4 「個人を直接特定できる個人情報」に該当するデータ保存のセキュリティ

- 1) 本研究で収集された「個人を直接特定できる個人情報」に該当するデータについては、臨床情報とは別の専用のデータベース内に、通常の暗号化状態より強固なセキュリティで管理される。
- 2) 「個人を直接特定できる個人情報」に関するデータは、暗号化処理をした上で、一つのデータを複数の保存場所に分散して管理する方法で、データベースに保存する。
- 3) 分散化された情報は、暗号化されている上、単体では元のデータに復元できない状況で管理する。復元に至っては、分散管理されている全てのデータを合わせ、さらに暗号化を解読しないと復元できないシステムとする。
- 4) 「個人を直接特定できる個人情報」が保存されているデータベースについては、本研究の研究事務局などの限定されたユーザのみがアクセスできるものとし、「個人を直接特定できる個人情報」にアクセスした全ての操作についてはその操作履歴を残す。

18.5 「個人を直接特定できる個人情報」を研究事務局で保管する必要性

以下の1)、2)等の理由より、本研究では被登録者から収集した「個人を直接特定できる個人情報」を研究事務局で保管する必要性がある。

- 1) 希少難治性疾患を対象としたレジストリの場合、被登録者一人ひとりからの情報は極めて貴重で、長期的・継続的な情報収集の必要があり、研究事務局で被登録者情報を一元管理することにより、被登録者の転院や転居が発生した場合でも、追跡調査の継続性が担保される。
- 2) 被登録者への情報収集の進捗について研究事務局で管理することにより、年次調査のようなデータ収集タイミングにおいても、共同研究機関によるデータ収集率の隔たりを抑え、データの欠測、収集漏れを防ぐことが可能となる。
- 3) 各共同研究機関では、必ずしも本研究に関する専門医が情報収集しているわけではないため、被登録者へ直接情報収集する研究者等（以下、「キュレーター」と

いう)を対象に研究事務局でトレーニングを実施し、教育を受けたキュレーターが手順書・運用マニュアルに則って被登録者へ直接情報収集することで、均一的な質の高いデータを収集することができる。

- 4) 研究事務局から「キュレーター」が、カウンセリングのトレーニングを受けることで、被登録者からの相談支援の役割を果たし、キュレーターによる調査が被登録者にとっての精神安定につながる等のメリットもある。
- 5) 研究事務局のキュレーターが被登録者へ直接情報収集することにより、共同研究機関の研究者等に掛かる負担が軽減され、レジストリ運用の迅速性と継続性が向上する。

また、本研究におけるキュレーターは、被登録者が希少難治性疾患患者であるということと鑑みて、「個人を直接特定できる個人情報」の取り扱い、被登録者からの情報収集に関するトレーニングを受けなければならない。

19 データの信頼性

本研究の実施に関する手順書を作成し、当該手順書を遵守して実施する。

データの信頼性を高めるために、必要に応じてモニタリング及び監査を実施する。

20 統計解析

統計解析計画の詳細は、別途作成する統計解析計画書に記載する。統計解析は、1年から3年毎を目安に実施する。一般化可能性(外的妥当性)、比較可能性(内的妥当性)、バイアス、精度に留意して、解析結果の評価を行う。統計解析の計画・実施・評価には、統計解析責任者が関与する。

- 1) 解析対象集団; 登録後に登録基準を満たしていなかったことが判明した症例について解析対象集団から除く。除外した症例については報告時に明示する。
- 2) レジストリの実施状況; 被登録者の数、調査時期別にデータの得られた例数、中止した例数と中止の内訳を示す。
- 3) 患者背景・治療状況の集計; 各データ(年齢・性別・重症度分類等)について、平均値・標準偏差・中央値、もしくは、分割表で頻度と割合で分布を示す。出生地・居住地別の頻度を示す。
- 4) 生存率の推定; 転帰情報に基づいて、死亡例数と観察人年を求め、人年法による生存率と率の95%信頼区間を求める。登録時の重症度分類等により部分集団を構成し、同様に推定を行い、予後因子である可能性について評価する。
- 5) QOLの推移; EQ-5D-5Lの調査結果を換算表で変換した値を用いる。死亡以降の時

点はゼロ(0)として扱う。登録以降の時期別に、平均値・標準偏差・中央値を示し、QOLの推移を把握する。

- 6) 重症度分類の推移; 登録以降の時期別に各分類の頻度と割合を示す。死亡により重症度分類のデータが得られなかった症例数も示し、総合的に評価する。
- 7) 臨床病型ごとの臨床症状の推移; EDSS、Functional Score、mRS などによる治療反応性の解析、治療薬ごとの有害事象の頻度・内容についても評価する。
- 8) 表現型とゲノムとの関連; 全ゲノム関連解析を用い、予後・治療反応性などの表現系の予測及び関連 SNP の探索を行う。
- 9) その他の統計解析計画の詳細は、別途作成する統計解析計画書に記載する。

21 研究に係る試料・情報等の保管

21.1 試料・情報の保管の方法

本研究で収集した試料・情報については、各研究機関の規程に従って適切に保管する。紙媒体の試料・情報については、鍵付の保管庫で適切に保管する。及びEDCシステム以外のデジタル情報については、インターネットに接続されていないパソコンで管理し、鍵付の保管庫で適切に保管する。

21.2 試料・情報の保管及び管理

本研究に係る試料・情報は、IDで管理され、データベースとレポジトリに構築されて日本神経免疫学会と研究事務局が共同して保管及び管理する。

21.3 試料・情報の廃棄の方法

やむを得ず廃棄しなければならない試料・情報（同意撤回した被登録者の試料・情報を含む）は、全ての情報がID化されていることを確認後に、各研究機関の規定に則り、速やかに適切な方法で廃棄する。

21.4 試料・情報の共同研究機関への提供

研究機関の長は、本研究の実施に伴って得られた試料・情報を共同研究機関へ提供する際は、当該試料・情報の提供に関する記録を作成し、共同研究機関へ通知するとともに、作成した記録の（写）を保管する。

研究事務局は、各共同研究機関から試料・情報の提供を受ける際は、当該試料・情報の提供に関する記録を保管する。（別紙に記載）

22 倫理的事項

22.1 研究の実施

本研究は「ヘルシンキ宣言」の倫理的精神に基づき、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」及び関連する法令、改正法令、研究実施計画書を遵守して実施する。

22.2 倫理審査委員会

22.2.1 研究実施の審査及び許可

本研究の実施に先立ち、研究代表者は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会に審査を依頼し、研究実施について研究機関の長の許可を得る。

各研究機関の研究責任者は、所属する医療機関及び研究機関の長より本研究の実施に関して中央倫理審査委員会への審査を依頼する旨の許可を得、研究代表者に倫理審査依頼書を提出する。

中央倫理審査委員会は、倫理的観点及び科学的観点から研究機関及び研究者等の利益相反に関する情報も含めて中立的かつ公正に審査を行う。

22.2.2 研究実施計画書・同意説明文書の改訂

各研究機関の研究責任者は、研究開始後に研究実施計画書又は同意説明文書の改訂が必要になった場合、各研究機関の規定に従って研究実施計画書又は同意説明文書の改訂についての変更申請を行い、倫理審査委員会の審査及び研究機関の長の許可を得る。ただし、誤字脱字の修正や、共同研究機関情報の追加・削除・変更などの軽微な変更の場合は、研究代表者は変更について共同研究機関に通知するが、共同研究機関の長の許可は必須とはしない。研究責任者は各研究機関の規程に準じて対応する。

22.2.3 倫理審査委員会への報告事項

各研究機関の研究責任者は、本研究の進行状況を年に1回又は求めに応じて研究機関の長に報告を行い、研究代表者より倫理審査委員会に報告する。

22.3 個人情報の取り扱い

22.3.1 本研究で扱う個人情報

本研究では、以下の1)～3)の個人情報を取り扱う。

- 1) 個人を直接特定できる個人情報
- 2) 個人識別符号
- 3) 臨床情報

22.3.2 試料・情報のID化の時期と方法、対照表の管理方法

本研究において、試料（検体）は各研究機関で ID を付与し、ID 化した状態で臨床検査会社に送付する。臨床情報を記載した調査票については、各研究機関の研究者等が同意書（写）とともに研究事務局に送付する。また、各研究機関の ID と臨床情報を対応する一覧表（対照表）は個人情報として取り扱い、ID 化を行った研究事務局の規定に則り、適切に保管する。

22.3.3 個人情報の取得範囲

研究者等は、研究の実施に当たって、偽りその他不正の手段により個人情報等を取得してはならず、原則としてあらかじめ被登録者等から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報等を取り扱わない。

22.3.4 個人情報に関する安全管理

研究者等は、個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他個人情報の安全管理のため、組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じる。個人情報の取り扱いについては、研究事務局から独立した個人情報管理者を設置し、高い情報セキュリティを確保するなど一定の基準を満たした上で厳重に管理を行う。

22.3.5 遺伝情報に関する安全管理

遺伝子解析を実施する共同研究機関に検体を提供する場合は、ID を付与し（対照表を作成）提供する。また、副次的に生殖細胞系列変異あるいは被登録者の個性にかかわる遺伝子多型が判明する可能性があるが、これらの情報については特に注意を払い、個人を直接特定できる情報は公表しない。

23 インフォームド・コンセント

23.1 インフォームド・コンセントの取得

23.1.1 被登録者候補本人から同意を得る場合

研究者等は、被登録者候補に「23.2 説明事項」に示した内容を記載した同意説明文書を渡し、被登録者候補の自由意思による研究参加への同意を文書で得る。

23.1.2 代諾者から同意を得る場合

研究者等は、被登録者候補本人から同意を得ることが困難な場合及び被登録者候補が未成年の場合は、代諾者に対して「23.2 説明事項」に示した内容を記載した同意説明文書を代諾者に渡し、代諾者の自由意思による研究参加への同意を文書で得る。

1) 代諾者の要件

代諾者から同意を得る場合、次の①から③に掲げる者の中から、代諾者等を選定することとする。

- ① 親権者又は未成年後見人（被登録者が未成年者である場合）
 - ② 被登録者の配偶者、父母、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（未成年者を除く）
 - ③ 被登録者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む）
- 2) 同意を得ることが困難な患者及び未成年者を被登録者とする必要がある理由
本研究は、より多くのかつ多様な背景をもつ患者の臨床情報等を収集することが目的である。従って、未成年者や同意能力を欠く患者も含めて被登録者として登録していくことが重要である。

23.1.3 同意の撤回

被登録者又は代諾者はいつでも本人の自由意思に基づいて、不利益を受けることなく、同意を撤回することができる。この場合、研究事務局が保管する当該被登録者の個人情報等を削除しなければならない。また、同意撤回後は当該被登録者の新たな情報は収集しない。ただし、同意撤回を受ける前に収集した情報や、当該被登録者のデータを含む解析を実施済みの場合及び既に二次利用されている場合には当該被登録者のデータは削除できない。また、可能な限り、同意撤回した被登録者又は代諾者に対して上記の情報は廃棄した旨を通知する。

23.2 説明事項

同意説明文書には、原則として以下の内容を含むものとする。

- 1) 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- 2) 研究機関の名称及び研究責任者の氏名、研究代表者が所属する医療機関の名称及び研究代表者の氏名を含む
- 3) 研究の目的及び意義
- 4) 研究の方法及び期間
- 5) 被登録者として選定された理由
- 6) 被登録者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- 7) 研究が実施されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- 8) 研究が実施されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって被登録者等が不利益を被ることがない旨
- 9) 研究に関する情報公開の方法
- 10) 被登録者等の求めに応じて、他の被登録者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究実施計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法

- 11) 個人情報の取り扱い
- 12) 個人情報は、個人情報データベースで管理され、他の疾患の研究で収集された個人情報と統合されること
- 13) 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 14) 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- 15) 被登録者等及びその関係者からの相談等への対応
- 16) 遺伝情報の開示の方針
- 17) 遺伝カウンセリングの利用に関する情報
- 18) 調査項目の追加の可能性
- 19) データの二次利用の可能性
- 20) 将来的に他のヒトゲノム・遺伝子解析研究に利用される可能性及びその場合の手続き等

23.3 同意説明文書に変更があった場合

各研究機関の研究者等は、研究開始後に本研究に継続して参加するかどうかについて被登録者の意思に影響を与えるものと認める情報を入手し、同意説明文書の変更が行われる場合は、速やかにその内容を被登録者に情報提供し、本研究への参加を継続するか否かについて、倫理審査委員会の審査と研究機関の長の許可後の改訂した同意説明文書を用いて、被登録者の再同意を取得する。なお、被登録者からの再同意が困難である場合、試料・情報の取得及び利用の目的及び内容について広報するとともに、研究が継続されることについて被登録者が拒否できる機会を保障することとする。ただし、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した変更箇所については、この限りではない。

23.4 インフォームド・アセント

23.4.1 インフォームド・アセントの取得

各研究機関の研究者等は、「23.1.2 代諾者から同意を得る場合」の規定に基づき、代諾者から同意を得た場合であって、被登録者候補本人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・アセントを得るものとし、被登録者候補に「23.4.2 説明事項（インフォームド・アセント）」に示した内容を記載した説明文書を用いて十分な説明を行い、インフォームド・アセントを得る。

なお、被登録者候補本人が、研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否の意向を示した場合には、その意向を尊重するものとする。

23.4.2 説明事項（インフォームド・アセント）

インフォームド・アセントの取得における説明事項は、インフォームド・コンセントの取得における説明事項と同じ内容とする。（「23.2 説明事項」参照）

24 被登録者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

24.1 被登録者に生じる負担並びに予測されるリスク

本研究は、対象患者を登録するレジストリ研究であり、各研究機関の研究者等もしくは研究事務局が被登録者本人から臨床情報の収集及び試料（検体）の採取を行うだけであり、本研究に参加することにより被登録者に新たに生じる負担及びリスクが生じる可能性は低い。但し、研究登録時にバイオレポジトリ用に、採血スピッツ4本（血清保存用1本、血漿保存用1本、RNA抽出用1本、不死化B細胞抽出用1本）を採取予定のため、通常診療時より一時的に侵襲が加わることが予想される。

ADLなどのアンケート調査を行う場合は、回答するための拘束時間が増える可能性がある。

24.2 被登録者に生じる利益

本研究に参加することにより、被登録者に対する直接的な利益はないが、本研究で神経免疫疾患患者の情報をより多く収集・解析することにより、将来的に視神経脊髄炎スペクトラム障害患者の病態、病因、治療法の解明に役立つと考えられる。

25 研究機関の長への報告

研究代表者及び各研究機関の研究責任者は、以下の内容について研究機関の長に1年に1回報告する。

- 1) 本研究の実施の適正性、研究結果の信頼を損なう事実又は情報、又は損なうおそれのある情報
- 2) 研究の進捗状況及び終了
- 3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究が実施された試料・情報の数
- 4) 遺伝子情報の開示状況
- 5) 試料・情報の保管の方法
- 6) 外部の機関への試料・情報の提供状況
- 7) 研究結果
- 8) 研究の最終の公表に関する情報

26 利益相反

26.1 研究の資金源

本研究は、厚生労働省の難治性疾患政策研究事業研究費、及び中外製薬株式会社の共同研究費で実施する。

26.2 利益相反の管理

研究者等は、本研究の実施に先立ち、個人の収益等、本研究に係る利益相反に関する状況について、研究機関で定められた規定に従って当該研究機関に報告し、かつ1年ごとに研究代表者が所属する機関に報告を行い透明性を確保する。また、利益相反に関する状況は、同意説明文書にも記載する。

27 研究に関する情報公開

27.1 研究の概要及び結果の登録

本研究の研究代表者は、本研究の開始前に研究の実施計画（概要）を、公開されている臨床研究登録データベース（UMIN-CTR等）に登録する。また、研究の結果についても随時、当該臨床研究登録データベース上で更新・報告する。

27.2 研究結果の公表

本研究の結果については、学術論文、学会等で公表する。

27.3 研究結果の帰属

本研究で得られたデータ及び結果は日本神経免疫学会に帰属し、日本神経免疫学会と研究事務局（一般社団法人 kizuna）が共同して保管及び管理する。

27.4 研究に関する資料の入手及び閲覧

本研究に登録された被登録者は、各研究機関の研究責任者から承諾が得られる範囲内で、本研究に関する資料や本研究の研究実施計画書等を入手、閲覧することができる。

28 被登録者等からの相談等への対応

各研究機関の研究責任者は、被登録者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置し、連絡方法を同意説明文書に記載する。

研究者等及び研事務局は、被登録者等から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。（但し、被登録者及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の

権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可したものについては、この限りでない。)

29 被登録者への費用負担及び負担軽減等

臨床情報及び試料（検体）の提供は、通常の診療の範囲内で行われるため、保険診療の負担分以外に被登録者が新たに負担する費用はない。追加で行われる採血に係る費用は研究費で負担する。

被登録者に対する研究参加に伴う負担軽減費の支払いはない。

臨床情報の提供時に発生する電話代、郵送費用等の通信費は研究費で負担するため、被登録者が負担することはない。

30 被登録者への情報の提供や共有

研究代表者は、被登録者に、疾患に関する最新情報や、臨床試験・治験情報等を適宜提供する。

また、研究代表者は、被登録者の治療や予後等に有益な結果が得られた場合には、「被登録者の治療や予後等に有益な結果」に該当するかどうかを判断し、被登録者と研究者等との関係性を重視した上で、研究事務局を通じて、被登録者と研究者等へ情報を共有する。被登録者が亡くなっている場合は、被登録者の家族に共有することがある。

31 被登録者への遺伝情報の開示の方針

被登録者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝学的特徴等に関する重要な知見*が得られた場合は、研究代表者から担当医師を通じて被登録者に知らされることがある。被登録者が亡くなっている場合は、被登録者の家族に知らされることがある。被登録者が自らの遺伝情報の開示を希望している場合は、原則、開示する。但し、遺伝情報を提供することにより、被登録者もしくは第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれ又は当該研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがあり、かつ、開示しないことについて被登録者の同意を受けている場合には、その全部又は一部を開示しないことができる。また、被登録者が自らの遺伝情報の開示を希望していない場合には、開示してはならない。

※「被登録者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見」に該当するかどうかの検討は、被登録者と担当医師との関係性を重視して、担当医師の判断に一任する。

32 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

遺伝子解析によって、被登録者が不安等を感じて相談を希望する場合には、まずは研究機関の研究者等が誠意を持って対応し、必要な場合には臨床遺伝専門医又は認定遺伝カウンセラーの資格を有する者に紹介する。

33 研究に関する業務の委託

研究代表者は、本研究に係る業務の一部を EP 山梨株式会社に委託する。研究代表者は、EP 山梨株式会社に対して委託した業務の進捗状況を逐次把握し、委託した業務が問題なく進むように管理・監督する。

EP 山梨株式会社

委託業務：標準データ入力システムの構築・保守

責任者名 代表取締役：勝又 慎哉

TEL: 055-242-6133

34 難病プラットフォーム

34.1 難病プラットフォームについて

難病プラットフォームは本研究で収集した情報を他の情報と統合することで、疾患への悉皆性を高め、疾患の全体像や病態の解明を飛躍的に向上させる情報基盤の構築を目指していく。また集約した情報の共有や二次活用を通じ、疾患の研究の発展を推進する。

34.2 難病プラットフォームの構成について

難病プラットフォームは、ゲノム情報統合部門、臨床情報統合部門、個人情報管理部門により構成され、各部門の全体を管理する。また、各研究班と連携して、レジストリ構築・運営やゲノム解析等を支援し、各研究班から共有されたデータを管理する。

34.2.1 ゲノム情報統合部門について

各研究班から共有されたデータのうち、オミックス情報の管理・運用及び遺伝子解析支援を行い、ゲノム関連情報について、安全管理を行う。また、臨床情報統合部門と連携し、臨床情報についても集約・統合し、ゲノム情報と合わせて総合的な解析を行う。

34.2.2 臨床情報統合部門について

各研究班から共有されたデータのうち、臨床情報について統合・管理し、集計・分析・解析を行う。また、ゲノム情報統合部門と連携し、個人識別符号に該当しな

い情報を受け取り、臨床情報と合わせて総合的な解析を行う。

34.2.3 個人情報管理部門について

個人情報管理クラウドに集約された「個人を直接特定できる個人情報」を管理し、名寄せ機能による突合結果をゲノム情報統合部門及び臨床情報統合部門へ通知する。

35 本研究で収集されたデータの難病プラットフォームとのデータ共有

35.1 難病プラットフォームとのデータ共有

本研究で収集したデータは、共同して保管及び管理を行う日本神経免疫学会と研究事務局により、難病プラットフォームと共有する。データ共有を行う意義は次の通りである。

- 1) 難病プラットフォームからの「レジストリ構築・運営支援」と「ゲノム解析支援」を活用することが可能になる。
- 2) 他の研究班との共同研究やデータの二次利用を推進できる。
- 3) 難病プラットフォームに集約された情報の統合・解析を通じて、新たな研究を模索できる。

35.2 共有するデータの分類

難病プラットフォームと共有するデータは、次の3つに分類される。

- 1) 制限共有データ
難病プラットフォームのみと共有するデータで、本研究のレジストリ検討委員会による合意がないと、二次利用機関へのデータ共有をできないデータ。
- 2) 制限公開データ
難病プラットフォームとデータ共有することで、難病プラットフォームから二次利用機関への提供を許可するデータ。二次利用機関へのデータ提供は、難病プラットフォームによる審査・承認によって行う。
- 3) 非制限公開データ
難病プラットフォームと共有するデータのうち、アクセス制限なく誰でも閲覧・利用することができるデータ。

36 二次利用者へのデータ共有・提供

36.1 制限共有データの二次利用者への提供

本研究で定義する制限共有データの二次利用とは、本研究において日本神経免疫学

会と研究事務局により管理、運用されているデータが、二次利用機関（海外を含む）へ提供されることをいい、データの有償提供を含める。二次利用機関が企業等である場合、当該企業等による医薬品開発や医薬品の製造販売承認申請、製造販売後調査等で利用することができる。

36.1.1 二次利用者からの直接依頼

本研究に制限共有データの二次利用を直接依頼する二次利用機関へデータ共有を行うことについて、本研究のレジストリ検討委員会でその可否とデータの共有範囲を判断する。

36.1.2 二次利用者からの難病プラットフォーム経由による依頼

難病プラットフォームに制限共有データの二次利用を依頼する二次利用機関へデータの共有を行うことについて、本研究のレジストリ検討委員会でその可否とデータの共有範囲を判断する。また、必要に応じて難病プラットフォームが調整することがある。

36.2 制限公開データの二次利用者への提供

難病プラットフォームに制限公開データの二次利用を依頼する二次利用機関へデータの提供を行うことについて、難病プラットフォームのレジストリ検討委員会でその可否とデータの提供範囲を判断する。

36.3 非制限公開データの利用

難病プラットフォームに共有された非制限公開データについては、アクセス制限なく誰でも閲覧・利用することができる。

36.4 バイオレポジトリに保管された試料（検体）の二次利用

バイオレポジトリに保管された試料（検体）の二次利用を依頼する二次利用機関へ試料（検体）の提供を行うことについて、本研究のレジストリ検討委員会でその可否を判断する。

37 過去に収集した試料・情報の活用及びデータ共有・提供

37.1 過去に収集した試料・情報の活用及びデータ共有・提供に関する同意取得

本研究において、本研究以外の過去の研究で収集した試料・情報を活用する場合及び難病プラットフォームや二次利用機関へデータを共有・提供する場合は、「23 インフォームド・コンセント」の記載に基づき、試料・情報の活用及びデータ共有・提供につ

いて被登録者の自由意思による同意を文書で得る。

37.2 試料・情報の活用及びデータ共有・提供について文書による同意が困難な場合

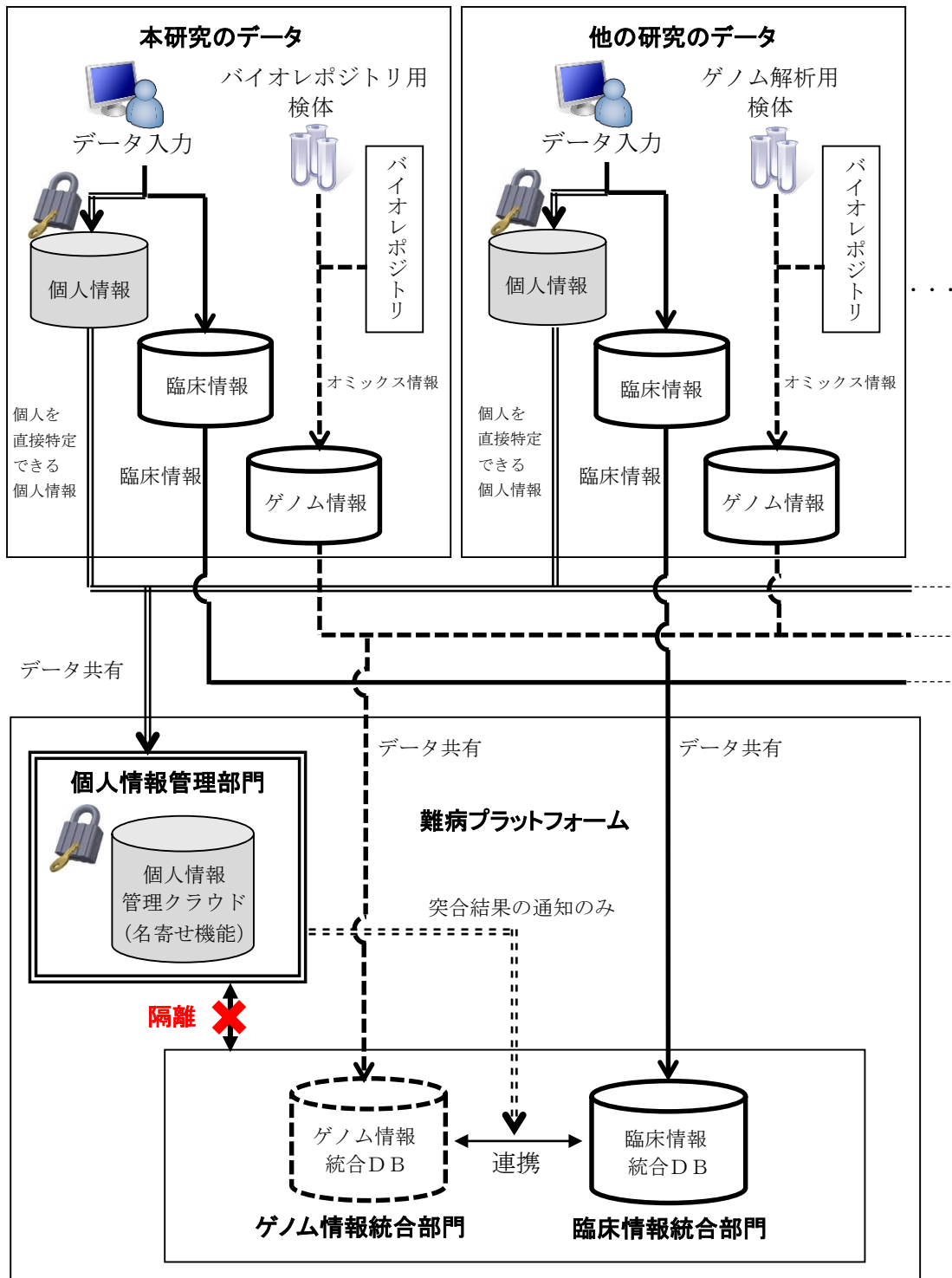
被登録者から過去に収集した試料・情報を本研究で活用すること及び難病プラットフォームや二次利用機関へデータ共有・提供することについて、適切な文書による同意を受けることが困難な場合は、被登録者が拒否できる機会を保障した上で試料・情報の活用及びデータ共有・提供を行うことができる。ただしこの場合は、個人が特定できないようにデータのID化を行う。またデータの共有・提供は、学術研究を目的とした研究に限る。

37.3 被登録者への拒否機会の提供方法

被登録者による拒否機会を提供する方法は、被登録者が確認できる場所やホームページに以下の情報を掲載し、被登録者が容易に知り得る状態にする。

- 1) 試料・情報の共有・提供目的及び方法
- 2) 共有・提供する試料・情報の項目
- 3) 共有・提供する者の範囲
- 4) 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 5) 被登録者又はその代理人の求めに応じて、被登録者が識別される試料・情報の共有・提供を停止すること。
- 6) 5)について被登録者又はその代理人の求めを受け付ける方法

【難病プラットフォームとのデータ共有】



38 研究の実施体制

38.1 研究代表者

東北医科薬科大学医学部 脳神経内科学
中島 一郎
住所：〒983-8536 仙台市宮城野区福室 1-15-1
連絡先：nakashima@tohoku-mpu.ac.jp

38.2 レジストリ検討委員会

一般社団法人 日本神経免疫学会 レジストリ検討委員会
レジストリ検討委員長 中島 一郎
住所：〒169-0072 東京都新宿区大久保2丁目4番地12号
連絡先：jsni-office@shunkosha.com

38.3 研究事務局

一般社団法人 日本神経免疫学会 レジストリ検討委員会 NMO レジストリ分科会
責任者名 委員長 竹内 英之

一般社団法人 kizuna
責任者名 代表理事 三澤 園子
住所：〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-15
連絡先：info@kizuna-cro.org

38.4 個人情報管理者

一般社団法人 日本神経免疫学会 レジストリ検討委員会 NMO レジストリ分科会
責任者名 委員 眞崎 勝久
住所：〒169-0072 東京都新宿区大久保2丁目4番地12号
連絡先：masaki.katsuhisa.473@m.kyushu-u.ac.jp

38.5 統計解析

慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 生物統計部門
統計解析責任者 長島 健悟
住所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
連絡先：nshi@keio.jp

38.6 共同研究機関一覧

- 1) 難病プラットフォーム

京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
教授／京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター センター長
代表者：松田 文彦
住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53
連絡先：fumi@genome.med.kyoto-u.ac.jp

① ゲノム情報統合部門

京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
教授／京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター センター長
部門長：松田 文彦
住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53
連絡先：fumi@genome.med.kyoto-u.ac.jp

② 臨床情報統合部門

聖マリアンナ医科大学脳神経内科学主任教授／難病治療研究センター病因・病態解析
部門 部門長
部門長：山野 嘉久
住所：〒216-8512 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
連絡先：yyamano@marianna-u.ac.jp

③ 個人情報管理部門

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 ゲノム医療学 特任教授
部門長：小杉 眞司
住所：〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町
連絡先：kosugi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

2) 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター

責任者名 松田 文彦
住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53
連絡先：fumi@genome.med.kyoto-u.ac.jp

3) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

責任者名 國土 典宏
住所：〒162-8655 東京都新宿区富山 1-21-1
連絡先：nkokudo@hosp.ncgm.go.jp

4) 試料・情報を収集する機関

別紙1の通り

38.7 二次利用機関一覧

現時点で該当する研究機関はない

38.8 臨床検査測定機関

株式会社エスアールエル

責任者名 砂金 悟

住所：〒163-0409 東京都港区赤坂一丁目8番1号

TEL：03（6279）0900（大代表）

38.9 出資支援機関

1)共同研究費の提供

2)出資支援機関発案による統計解析計画書の修正依頼

3) 研究実施計画書のレビュー

中外製薬株式会社

責任者名 西 和彦

住所：〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

TEL：03（3281）6611（代表）

38.10 研究協力機関

別紙2の通り

【別紙】

試料・情報の提供に関する記録

試料・情報の提供を受ける場合における記録事項	
共同研究機関の名称・研究責任者の氏名等	本文書の38.6共同研究機関一覧において、2)～3)に示した機関・研究者
提供元の機関における取得の経緯	被登録者からの文書による同意 被登録者からの採血による
試料・情報の項目	血液、臨床情報
同意の種別	<input checked="" type="checkbox"/> ①文書同意 <input type="checkbox"/> ②口頭同意 <input type="checkbox"/> ③オプトアウト <input type="checkbox"/> ④その他 ()

試料・情報の提供を行う場合における記録事項	
共同研究機関の名称・研究責任者の氏名等	難病プラットフォーム 京都大学 松田文彦
試料・情報の項目	血液、臨床情報
同意の種別	<input checked="" type="checkbox"/> ①文書同意 <input type="checkbox"/> ②口頭同意 <input type="checkbox"/> ③オプトアウト <input type="checkbox"/> ④その他 ()

試料・情報の提供を行う場合における記録事項	
共同研究機関の名称・研究責任者の氏名等	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 松田文彦
試料・情報の項目	血液、臨床情報
同意の種別	<input checked="" type="checkbox"/> ①文書同意 <input type="checkbox"/> ②口頭同意 <input type="checkbox"/> ③オプトアウト <input type="checkbox"/> ④その他 ()

試料・情報の提供を行う場合における記録事項	
共同研究機関の名称・研究 責任者の氏名等	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 國土 典宏
試料・情報の項目	血液、臨床情報
同意の種別	<input checked="" type="checkbox"/> ①文書同意 <input type="checkbox"/> ②口頭同意 <input type="checkbox"/> ③オプトアウト <input type="checkbox"/> ④その他 ()

NMOSD レジストリ（神経免疫疾患レジストリ【RADDAR-J[79]】）
研究実施計画書 別紙1

共同研究機関（試料・情報を収集する機関）一覧

	研究機関名	所属	職名	研究責任者名	所在地
1	国際医療福祉大学熱海病院	脳神経内科	教授 / 部長	竹内英之	〒413-0012 静岡県熱海市東海岸町 13-1
2	埼玉医科大学総合医療センター	脳神経内科	准教授	王子聡	〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981 番地
3	和歌山県立医科大学附属病院	脳神経内科	准教授	宮本勝一	〒641-8510 和歌山市紀三井寺 811 番地 1
4	奈良県立医科大学附属病院	脳神経内科	講師	桐山敬生	〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 番地
5	岐阜大学医学部附属病院	脳神経内科	臨床講師	吉倉延亮	〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1
6	九州大学病院	脳神経内科	講師	眞崎勝久	〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
7	千葉大学医学部附属病院	脳神経内科	教授	桑原聡	〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1
8	国立病院機構 北海道医療センター	脳神経内科	医長	宮崎雄生	〒063-0005 札幌市西区山の手 5 条 7 丁目 1 番 1 号
9	弘前大学医学部附属病院	脳神経内科	総医長 / 外来医長 / 准教授	村上千恵子	〒036-8563 青森県弘前市本町 53
10	総合南東北病院	脳神経内科	教授	藤原一男	〒963-8563 郡山市八山田七丁目 115
11	東京科学大学病院	脳神経内科	特任教授	三條伸夫	〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
12	聖マリアンナ医科大学病院	脳神経内科	講師	櫻井謙三	〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

	研究機関名	所属	職名	研究責任者名	所在地
13	焼津市立総合病院	脳神経内科	脳神経疾患センター長	鈴木洋司	〒425-8505 静岡県焼津市道原 1000 番地
14	京都大学医学部附属病院	脳神経内科	特定講師	木村公俊	〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
15	関西医科大学総合医療センター	脳神経内科	教授 / 診療部長	近藤誉之	〒570-8507 守口市文園町 10 番 15 号
16	広島大学病院	脳神経内科	助教	杉本太路	〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
17	神戸大学医学部附属病院	脳神経内科	特命講師	千原典夫	〒650-001 神戸市中央区楠町 7 丁目 5-2
18	徳島大学病院	脳神経内科	教授	和泉唯信	〒770-0042 徳島県徳島市蔵本町 2 丁目 50-1
19	県立広島病院	脳神経内科	主任部長	越智一秀	〒734-8530 広島市南区宇品神田一丁目 5 番 54 号
20	信州大学医学部附属病院	脳神経内科/ リウマチ・膠原病内科	教授	関島良樹	〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1
21	名古屋大学医学部附属病院	脳神経内科	教授	勝野雅央	〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地
22	山口大学医学部附属病院	脳神経内科	講師	清水文崇	〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1
23	順天堂大学医学部附属順天堂医院	脳神経内科	准教授	富沢雄二	〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3
24	済生会宇都宮病院	脳神経内科	医長	水野昌宣	〒321-0974 栃木県宇都宮市竹林町 911-1
25	安城更生病院	脳神経内科	医長	川上治	〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔 28 番地

2023年07月24日 第1.00版

NMOSD レジストリ（神経免疫疾患レジストリ【RADDAR-J[79]】）
研究実施計画書 別紙2

研究協力機関一覧

	研究機関名	所属	職名	研究責任者名	所在地
1	横浜市立大学附属病院	脳神経内科	客員教授	竹内英之	〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9
2	横浜市立大学附属市民総合医療センター	脳神経内科			〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町 4-57

研究実施計画書及び別紙1 変更点一覧

視神経脊髄炎レジストリ（神経免疫疾患レジストリ【RADDAR-J[79]】）

1.01版（2023年10月5日）→2.00版（2024年8月28日）

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
表紙 フッター	作成年月日 2023年10月05日 第1.01版	作成年月日 2024年08月28日 第2.00版	文書管理上の 変更
2. 目次	21.2 試料・情報の保管	21.2 試料・情報の保管 <u>及び管理</u>	実施体制変更 に伴う変更
2. 目次	36.1 制限共有データの二次利用者 への <u>共有</u>	36.1 制限共有データの二次利用者 への <u>提供</u>	記載整備
14.1.1 臨 床情報の調 査項目【初回 登録時の調 査項目】	4 登録時重症度 3. modified ranking scale (0 - 5)	4 登録時重症度 3. modified Rankin scale (0 - 5)	誤記修正
14.1.1 臨 床情報の調 査項目【初回 登録時の調 査項目】	7 AQP4 抗体 3.測定結果（陽性・陰性・不明）	7 AQP4 抗体 3.測定結果（陽性・陰性・不明） <u>抗体価（ U/ml・倍）</u>	抗体価の単位 明確化
14.1.1 臨 床情報の調 査項目【初回 登録時の調 査項目】	9 初回髄液所見 1.測定時期（年月、急性期・寛解 期）	9 初回髄液所見 1.測定時期（年月、急性期・寛解 期、 <u>未測定</u> ）	記載整備
14.1.1 臨 床情報の調 査項目【初回 登録時の調 査項目】	9 初回髄液所見 4. オリゴクローナルバンド（陽 性・陰性）	9 初回髄液所見 4. オリゴクローナルバンド（陽 性・陰性・ <u>未測定</u> ）	記載整備
14.1.1 臨 床情報の調 査項目【初回 登録時の調 査項目】	9 初回髄液所見 5. IgG index	9 初回髄液所見 5. IgG index <u>測定（ ）、</u> <u>未測定</u>	記載整備
14.1.1 臨	9 初回髄液所見	9 初回髄液所見	未測定の明確

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
床情報の調査項目【初回登録時の調査項目】	6. 髄液 MBP (_____ pg/ml)、	6. 髄液 MBP (_____ pg/ml)、 <u>未測定</u>	化
14.1.1 臨 床情報の調査項目【初回登録時の調査項目】	10 直近の脳 MRI 1. 測定時期 (年月、急性期・寛解期)	10 直近の脳 MRI 1. 測定時期 (年月、急性期・寛解期)、 <u>未実施</u>	記載整備
14.1.1 臨 床情報の調査項目【初回登録時の調査項目】	11 直近の脊髄 MRI 1. 測定時期 (年月、急性期・寛解期)	11 直近の脊髄 MRI 1. 測定時期 (年月、急性期・寛解期)、 <u>未実施</u>	記載整備
14.1.1 臨 床情報の調査項目【初回登録時の調査項目】	13 登録時再発予防治療内容 1. プレドニゾロン (あり _____ mg/日・なし) 2. アザチオプリン (あり _____ mg/日・なし) 3. タクロリムス (あり _____ mg/日・なし) 4. シクロスポリン (あり _____ mg/日・なし) 5. ミコフェノール酸モフェチル (あり _____ mg/日・なし) 6. その他免疫抑制剤 (_____、 _____ mg/日) 7. エクリズマブ (あり・なし) 8. サトラリズマブ (あり・なし) 9. イネビリズマブ (あり・なし) 10. リツキシマブ (あり・なし) 11. ラブリズマブ (あり・なし) 12. ロザノリキシズマブ (あり・なし)	13 登録時再発予防治療内容 1. プレドニゾロン (あり _____ mg/日・なし) 2. アザチオプリン (あり _____ mg/日・なし) 3. タクロリムス (あり _____ mg/日・なし) 4. シクロスポリン (あり _____ mg/日・なし) 5. ミコフェノール酸モフェチル (あり _____ mg/日・なし) 6. エクリズマブ (あり・なし) 7. サトラリズマブ (あり・なし) 8. イネビリズマブ (あり・なし) 9. リツキシマブ (あり・なし) 10. ラブリズマブ (あり・なし) 11. ロザノリキシズマブ (あり・なし) 12. その他の治療薬 (免疫抑制剤、抗体製剤、その他) (_____、 _____ mg/日)	治療薬の多様化に対応するため
14.1.1 臨	14 過去使用歴	14 過去使用歴	治療薬の多様

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
床情報の調査項目【初回登録時の調査項目】	1. プレドニゾロン（あり・なし） 2. アザチオプリン（あり・なし） 3. タクロリムス（あり・なし） 4. シクロスポリン（あり・なし） 5. ミコフェノール酸モフェチル（あり・なし） <u>6. その他免疫抑制剤（あり・なし）</u> 7. エクリズマブ（あり・なし） 8. サトラリズマブ（あり・なし） 9. イネビリズマブ（あり・なし） 10. リツキシマブ（あり・なし） 11. ラブリズマブ（あり・なし） 12. ロザノリキシズマブ（あり・なし）	1. プレドニゾロン（あり・なし） 2. アザチオプリン（あり・なし） 3. タクロリムス（あり・なし） 4. シクロスポリン（あり・なし） 5. ミコフェノール酸モフェチル（あり・なし） 6. エクリズマブ（あり・なし） 7. サトラリズマブ（あり・なし） 8. イネビリズマブ（あり・なし） 9. リツキシマブ（あり・なし） 10. ラブリズマブ（あり・なし） 11. ロザノリキシズマブ（あり・なし） <u>12. その他の治療薬（免疫抑制剤、抗体製剤、その他）（_____、_____mg/日）</u>	化に対応するため
14.1.1 臨 床情報の調査項目【1年毎の追加調査項目】	1 登録時重症度 3. modified ranking scale (0 - 5)	1 登録時重症度 3. modified Rankin scale (0 - 5)	誤記修正
14.1.1 臨 床情報の調査項目【1年毎の追加調査項目】	3 過去1年間の髄液所見 4. オリゴクローナルバンド（陽性・陰性）	3 過去1年間の髄液所見 4. オリゴクローナルバンド（陽性・陰性・ <u>未測定</u> ）	記載整備
14.1.1 臨 床情報の調査項目【1年毎の追加調査項目】	3 過去1年間の髄液所見 5. IgG index	3 過去1年間の髄液所見 5. IgG index 測定（ ）、 <u>未測定</u>	記載整備
14.1.1 臨	3 過去1年間の髄液所見	3 過去1年間の髄液所見	未測定の明確

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
床情報の調査項目【1年毎の追加調査項目】	6. 髄液 MBP (_____ pg/ml)、	6. 髄液 MBP (_____ pg/ml)、 <u>未測定</u>	化
14.1.1 臨 床情報の調査項目【1年毎の追加調査項目】	6 過去1年間の再発予防治療内容 1. プレドニゾロン (あり _____ mg/日・なし) 2. アザチオプリン (あり _____ mg/日・なし) 3. タクロリムス (あり _____ mg/日・なし) 4. シクロスポリン (あり _____ mg/日・なし) 5. ミコフェノール酸モフェチル (あり _____ mg/日・なし) 6. その他免疫抑制剤 (_____、 _____ mg/日) 7. エクリズマブ (あり・なし) 8. サトラリズマブ (あり・なし) 9. イネビリズマブ (あり・なし) 10. リツキシマブ (あり・なし) 11. ラブリズマブ (あり・なし) 12. ロザノリキシズマブ (あり・なし) 13. その他 (_____)	6 過去1年間の再発予防治療内容 1. プレドニゾロン (あり _____ mg/日・なし) 2. アザチオプリン (あり _____ mg/日・なし) 3. タクロリムス (あり _____ mg/日・なし) 4. シクロスポリン (あり _____ mg/日・なし) 5. ミコフェノール酸モフェチル (あり _____ mg/日・なし) 6. エクリズマブ (あり・なし) 7. サトラリズマブ (あり・なし) 8. イネビリズマブ (あり・なし) 9. リツキシマブ (あり・なし) 10. ラブリズマブ (あり・なし) 11. ロザノリキシズマブ (あり・なし) 12. <u>その他の治療薬 (免疫抑制剤、抗体製剤、その他) (_____、 _____ mg/日)</u>	治療薬の多様化に対応するため
14.1.2 その 他の生体試料	バイオレポジトリ用に初回登録時は採血スピッツ <u>4</u> 本 (血清保存用1本、血漿保存用1本、RNA抽出用1本、不死化B細胞抽出用1本、計 <u>24ml</u> 程度)の生体試料を採取する。。追跡調査時は採血スピッツ <u>2</u> 本 (血清保存用1本、血漿保存用1本、株化に成功しない場合は不死化B細胞抽出用1本、計 <u>16~21ml</u> 程度) の生体試料を採取す	バイオレポジトリ用に初回登録時は採血スピッツ <u>6</u> 本 (血清保存用1本、血漿保存用1本、RNA抽出用 <u>2</u> 本、不死化B細胞抽出用1本、DNA抽出用1本、計 <u>31ml</u> 程度)の生体試料を採取する。追跡調査時は採血スピッツ <u>2~4</u> 本 (血清保存用1本、血漿保存用1本、株化に成功しない場合は不死化B細胞抽出用1本、 <u>初回登録時に DNA</u>	生体試料の追加

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
	る。	<u>抽出用検体を採取できなかった場合は1本、計14~26ml程度</u> の生体試料を採取する。	
14.2 観察・検査のスケジュール	※データ収集のタイミングは、同意取得日を起点として1年毎±3か月とする。	※データ収集のタイミングは、初回登録日を起点として1年毎±3か月とする。	起点の変更
14.3.2 臨床検査の実施方法	株式会社エスアールエル 連絡先：各施設担当営業所 委託業務内容：臨床検査、検体の輸送（RNA抽出分・不死化B細胞抽出分、バイオレポジトリに貯蔵する血清・血漿分等）等	株式会社エスアールエル 連絡先：各施設担当営業所 委託業務内容：臨床検査、検体の輸送（RNA抽出分、不死化B細胞抽出分、バイオレポジトリに貯蔵する血清・血漿分、 <u>DNA抽出分</u> 等）等	生体試料の追加
21 研究に係る試料・情報等の保管	21.2 試料・情報の保管 本研究に係る試料・情報は、各研究機関が原則として永年（ただし保存状況やコスト等事情がある場合はこの限りではない）、適切に保管する。	21.2 試料・情報の保管および管理 本研究に係る試料・情報は、 <u>IDで管理され、データベースとレポジトリに構築されて日本神経免疫学会と研究事務局が共同して保管及び管理する。</u>	運営方法の変更
27.3 研究結果の帰属	本研究で得られたデータ及び結果は <u>日本神経免疫学会に帰属するが、実務上は研究代表者の所属する研究機関に帰属する。</u>	本研究で得られたデータ及び結果は日本神経免疫学会に帰属し、 <u>日本神経免疫学会と研究事務局（一般社団法人 kizuna）が共同して保管及び管理する。</u>	運営方法の変更
33 研究に関する業務の委託	研究代表者は、本研究に係る業務の一部を EP <u>クルーズ株式会社</u> 及び一般社団法人 kizuna に委託する。研究代表者は、EP <u>クルーズ株式会社</u> 及び一般社団法人 kizuna に対して委託した業務の進捗状況を逐次把握し、委託した業務が問題なく進むように管理・監督する。	研究代表者は、本研究に係る業務の一部を EP <u>山梨株式会社</u> 及び一般社団法人 kizuna に委託する。研究代表者は、EP <u>山梨株式会社</u> 及び一般社団法人 kizuna に対して委託した業務の進捗状況を逐次把握し、委託した業務が問題なく進むように管理・監督する。	運営方法の変更
33 研究に関する業務の委託	EP 山梨株式会社 委託業務：標準データ入力システムの構築・保守 責任者名 代表取締役： <u>奥本 誠司</u> TEL: 055-242-613	EP 山梨株式会社 委託業務：標準データ入力システムの構築・保守 責任者名 代表取締役： <u>勝又 慎哉</u> TEL: 055-242-613	人事変更

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
33 研究に関する業務の委託	<p>一般社団法人 kizuna</p> <p>委託業務：研究事務局業務の支援 (本研究に関連する手順書等に従い、研究を円滑に推進させるための業務や窓口業務等)</p> <p>責任者名 三澤 園子 連絡先：sonoko.m@nifty.com</p>	削除	運営方法の変更
35 本研究で収集されたデータの難病プラットフォームとのデータ共有	<p>35.1 難病プラットフォームとのデータ共有</p> <p>本研究で収集したデータは、難病プラットフォームと共有する。</p>	<p>35.1 難病プラットフォームとのデータ共有</p> <p>本研究で収集したデータは、<u>共同して保管及び管理を行う日本神経免疫学会と研究事務局により</u>、難病プラットフォームと共有する。</p>	運営方法の変更
36 二次利用者へのデータ共有・提供	<p>36.1 制限共有データの二次利用者への共有</p> <p>本研究で定義する制限共有データの二次利用とは、本研究で管理、運用されているデータが、二次利用機関（海外を含む）へ共有されることをいい、データの有償提供を含める。</p>	<p>36.1 制限共有データの二次利用者への提供</p> <p>本研究で定義する制限共有データの二次利用とは、本研究において<u>日本神経免疫学会と研究事務局により管理、運用されているデータ</u>が、二次利用機関（海外を含む）へ提供されることをいい、データの有償提供を含める。<u>二次利用機関が企業等である場合、当該企業等による医薬品開発や医薬品の製造販売承認申請、製造販売後調査等で利用することができる。</u></p>	<p>・運営方法の変更</p> <p>・二次利用の明確化</p>
38.3 研究事務局	<p>一般社団法人 日本神経免疫学会 レジストリ検討委員会 NMO レジストリ分科会</p> <p>責任者名 委員長 竹内 英之 <u>住所：〒169-0072 東京都新宿区大久保2丁目4番地12号</u> <u>連絡先：htake@yokohama-cu.ac.jp, hidetakeuchi@iuhw.ac.jp</u></p>	<p>一般社団法人 日本神経免疫学会 レジストリ検討委員会 NMO レジストリ分科会</p> <p>責任者名 委員長 竹内 英之</p> <p><u>一般社団法人 kizuna</u> 責任者名 代表理事 三澤 園子 <u>住所：〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-15</u></p>	運営方法の変更

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
		連絡先： info@kizuna-cro.org	

別紙 1

1.01 版 (2023 年 10 月 5 日) → 2.00 版 (2024 年 9 月 13 日)

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
	和歌山県立医科大学 <u>医学部</u> 附属病院	和歌山県立医科大学附属病院	誤記修正
		弘前大学医学部附属病院 村上千恵子	共同研究機関 の追加
		総合南東北病院 藤原一男	共同研究機関 の追加
		東京医科歯科大学病院 三條伸夫	共同研究機関 の追加
		聖マリアンナ医科大学病院 櫻井謙三	共同研究機関 の追加
		焼津市立総合病院 鈴木洋司	共同研究機関 の追加
		京都大学医学部附属病院 木村公俊	共同研究機関 の追加
		関西医科大学総合医療センター 近藤誉之	共同研究機関 の追加
		広島大学病院 杉本太路	共同研究機関 の追加
		神戸大学医学部附属病院 千原典夫	共同研究機関 の追加
		徳島大学病院 和泉唯信	共同研究機関 の追加
		県立広島病院 越智一秀	共同研究機関 の追加
		信州大学医学部附属病院 関島良樹	共同研究機関 の追加
		名古屋大学医学部附属病院 勝野雅央	共同研究機関 の追加
		山口大学医学部附属病院 清水文崇	共同研究機関 の追加
		順天堂大学医学部附属順天堂医院 富沢雄二	共同研究機関 の追加
		済生会宇都宮病院 水野昌宣	共同研究機関 の追加

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
		安城更生病院 川上治	共同研究機関 の追加

研究実施計画書 変更点一覧

視神経脊髄炎レジストリ（神経免疫疾患レジストリ【RADDAR-J[79]】）

本体

2.00 版（2024 年 8 月 28 日）→2.01 版（2024 年 10 月 10 日）

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
表紙 フッター	作成年月日 2024 年 08 月 28 日 第 2.00 版	作成年月日 2024 年 10 月 10 日 第 2.01 版	文書管理上の 変更
38.6 共同 研究機関一 覧 1) 難病プラ ットフォー ム	②臨床情報統合部門 聖マリアンナ医科大学大学院先端 医療開発学／難病治療研究センタ ー 教授／難病治療研究センター病 因・病態解析部門 部門長 部門長：山野 嘉久 ③個人情報管理部門 京都大学大学院医学研究科社会健 康医学系専攻 医療倫理学・遺伝医 療学／京都大学医学部附属病院 遺伝子診療部／京都大学大学院医 学研究科・医学部および医学部附 属病院 医の倫理委員会 教授／部長／医の倫理委員会委員 長 部門長：小杉 眞司	②臨床情報統合部門 聖マリアンナ医科大学脳神経内科 学主任教授／難病治療研究センタ ー病因・病態解析部門 部門長 部門長：山野 嘉久 ③個人情報管理部門 京都大学大学院医学研究科社会健 康医学系専攻 ゲノム医療学 特 任教授 部門長：小杉 眞司	所属変更のため（倫理委員 会の指摘）

別紙 1

2.00 版（2024 年 9 月 13 日）→2.01 版（2024 年 10 月 10 日）

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
	東京医科歯科大学病院 三條伸夫	東京科学大学病院 三條伸夫	研究機関名変 更のため（倫 理委員会の指 摘）