

研究実施計画書

研究課題名
神経免疫疾患レジストリ
【RADDAR-J[79]】

研究代表者：桑原 聡
所属：千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学
住所：千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1
連絡先：kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp

作成年月日： 2021年07月27日 第1.01版
2021年08月10日 第1.02版
2022年04月01日 第2.00版
2022年06月23日 第3.00版

1 要約

| |
|--|
| <p>研究代表者： 国立大学法人 千葉大学医学部附属病院 脳神経内科 桑原 聡</p> |
| <p>対象疾患： 神経免疫疾患</p> |
| <p>研究課題名： 神経免疫疾患レジストリ</p> |
| <p>研究の目的： 神経免疫疾患における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、神経免疫疾患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、将来的に神経免疫疾患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、今回の申請は5年間とする。</p> |
| <p>研究デザイン： 多施設共同レジストリ研究</p> |
| <p>選択・除外基準： 【選択基準】 1) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）：EFNS/PNS 診断基準 2010 definite, probable, possible を満たす患者 2) 文書で研究参加への同意が得られた患者 【除外基準】 1) 研究者等の判断により対象として不相当と判断された患者</p> |
| <p>目標症例数： 200例前後で登録を開始し、500例を目標とする</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仮名化された試料（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) ONLS、I-RODS、握力、MRC sum score
- 2) CDAS 調査
- 3) EQ-5D-5L 調査
- 4) 治療に伴う有害事象の調査

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 | 神経免疫疾患の疫学、エビデンス | 12 |
| 5.3 | 研究の科学的合理性の根拠 | 14 |
| 6 | 研究課題名 | 14 |
| 7 | 研究の目的及び意義 | 14 |
| 7.1 | 研究の目的 | 14 |
| 7.2 | 研究の意義 | 14 |
| 8 | 研究デザイン | 15 |
| 8.1 | 研究デザイン | 15 |
| 8.2 | 研究のフロー | 15 |
| 9 | 評価項目 | 16 |
| 10 | 被登録者の選定 | 16 |
| 10.1 | 選択基準 | 16 |
| 10.2 | 除外基準 | 16 |
| 11 | 目標症例数 | 17 |
| 11.1 | 目標症例数 | 17 |
| 11.2 | 目標症例数設定根拠 | 17 |
| 12 | 研究期間 | 17 |
| 13 | 研究の方法（実施手順） | 17 |
| 13.1 | 各研究機関の倫理審査委員会 | 17 |
| 1) | 研究フロー：パターン1における実施手順 | 17 |
| 13.2 | 被登録者候補の同意 | 17 |
| 13.3 | 登録票（医師記入）、調査票（医師記入）、同意書（写）の送付 | 17 |
| 13.4 | 登録票（医師記入）、調査票（医師記入）、同意書（写）の受領・確認 | 17 |
| 13.5 | 患者の登録及び初回調査 | 18 |
| 13.6 | 各研究機関からの試料（検体）の送付（初回登録時） | 18 |
| 13.7 | 試料・情報の収集 | 18 |
| 13.8 | バイオレポジトリ用生体試料の保管 | 18 |
| 13.9 | ゲノム解析の実施 | 18 |

| | | |
|--------|--|----|
| 2) | 研究フロー：パターン2における実施手順..... | 19 |
| 13.2 | 被登録者候補の参加申し込み..... | 19 |
| 13.3 | 参加申し込み書類の送付..... | 19 |
| 13.4 | 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..... | 19 |
| 13.5 | 研究参加申し込み書類の返送..... | 19 |
| 13.6 | 研究参加申し込み書類の受領・確認..... | 19 |
| 13.7 | 患者の登録..... | 19 |
| 13.8 | 追跡調査時の診療情報の取得..... | 19 |
| 14 | 観察・検査..... | 20 |
| 14.1 | 観察・検査の項目..... | 20 |
| 14.1.1 | 臨床情報の調査項目..... | 20 |
| 14.1.2 | その他の生体試料..... | 22 |
| 14.2 | 観察・検査のスケジュール..... | 23 |
| 14.3 | 観察、検査の実施方法..... | 23 |
| 14.3.1 | 臨床情報の調査方法..... | 23 |
| 14.3.2 | 臨床検査の実施方法..... | 23 |
| 14.4 | ゲノム解析の実施方法..... | 23 |
| 15 | 研究の中止..... | 24 |
| 15.1 | 被登録者ごとの研究の中止..... | 24 |
| 15.2 | 研究の中止..... | 24 |
| 16 | 原資料の定義..... | 24 |
| 17 | 症例報告書の取り扱い..... | 25 |
| 18 | データの収集..... | 25 |
| 18.1 | データ収集時期及び期間..... | 25 |
| 18.2 | 収集されたデータの分類..... | 25 |
| 18.3 | 独立したデータの管理保存..... | 25 |
| 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..... | 26 |
| 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..... | 26 |
| 20 | 統計解析..... | 27 |
| 21 | 研究に係る試料・情報等の保管..... | 28 |
| 21.1 | 試料・情報の保管の方法..... | 28 |
| 21.2 | 試料・情報の保管..... | 28 |
| 21.3 | 試料・情報の廃棄の方法..... | 28 |
| 21.4 | 試料・情報の共同研究機関への提供..... | 28 |
| 22 | 倫理的事項..... | 28 |
| 22.1 | 研究の実施..... | 28 |

| | | |
|--------|---------------------------------|----|
| 22.2 | 倫理審査委員会 | 29 |
| 22.2.1 | 研究実施の審査及び許可 | 29 |
| 22.2.2 | 研究実施計画書・同意説明文書の改訂 | 29 |
| 22.2.3 | 倫理審査委員会への報告事項 | 29 |
| 22.3 | 個人情報の取り扱い | 29 |
| 22.3.1 | 本研究で扱う個人情報 | 29 |
| 22.3.2 | 試料・情報の仮名化の時期と方法、対応表の管理方法 | 29 |
| 22.3.3 | 個人情報の取得範囲 | 30 |
| 22.3.4 | 個人情報に関する安全管理 | 30 |
| 22.3.5 | 遺伝情報に関する安全管理 | 30 |
| 23 | インフォームド・コンセント | 30 |
| 23.1 | インフォームド・コンセントの取得 | 30 |
| 23.1.1 | 被登録者候補本人から同意を得る場合 | 30 |
| 23.1.2 | 代諾者から同意を得る場合 | 30 |
| 23.1.3 | 同意の撤回 | 31 |
| 23.2 | 説明事項 | 31 |
| 23.3 | 同意説明文書に変更があった場合 | 32 |
| 23.4 | インフォームド・アセント | 32 |
| 23.4.1 | インフォームド・アセントの取得 | 32 |
| 23.4.2 | 説明事項（インフォームド・アセント） | 32 |
| 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 | 33 |
| 25 | 研究機関の長への報告 | 33 |
| 26 | 利益相反 | 34 |
| 26.1 | 研究の資金源 | 34 |
| 26.2 | 利益相反の管理 | 34 |
| 27 | 研究に関する情報公開 | 34 |
| 27.1 | 研究の概要及び結果の登録 | 34 |
| 27.2 | 研究結果の公表 | 34 |
| 27.3 | 研究結果の帰属 | 34 |
| 27.4 | 研究に関する資料の入手及び閲覧 | 34 |
| 28 | 被登録者等からの相談等への対応 | 34 |
| 29 | 被登録者への費用負担及び負担軽減等 | 35 |
| 30 | 被登録者への情報の提供や共有 | 35 |
| 31 | 被登録者への遺伝情報の開示の方針 | 35 |

| | | |
|--------|--|----|
| 32 | 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制..... | 36 |
| 33 | 研究に関する業務の委託 | 36 |
| 34 | 難病プラットフォーム | 36 |
| 34.1 | 難病プラットフォームについて..... | 36 |
| 34.2 | 難病プラットフォームの構成について..... | 36 |
| 34.2.1 | ゲノム情報統合部門について..... | 36 |
| 34.2.2 | 臨床情報統合部門について..... | 37 |
| 34.2.3 | 個人情報管理部門について..... | 37 |
| 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..... | 37 |
| 35.1 | 難病プラットフォームとのデータ共有..... | 37 |
| 35.2 | 共有するデータの分類 | 37 |
| 36 | 二次利用者へのデータ共有・提供 | 38 |
| 36.1 | 制限共有データの二次利用者への共有..... | 38 |
| 36.1.1 | 二次利用者からの直接依頼..... | 38 |
| 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..... | 38 |
| 36.2 | 制限公開データの二次利用者への提供..... | 38 |
| 36.3 | 非制限公開データの利用 | 38 |
| 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..... | 38 |
| 37 | 過去に収集した試料・情報の活用及びデータ共有・提供..... | 38 |
| 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..... | 38 |
| 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 | 39 |
| 37.3 | 被登録者への拒否機会の提供方法..... | 39 |
| 38 | 研究の実施体制 | 41 |
| 38.1 | 研究代表者 | 41 |
| 38.2 | 運営委員会 | 41 |
| 38.3 | 研究事務局 | 41 |
| 38.4 | 個人情報管理者 | 41 |
| 38.5 | 統計解析 | 41 |
| 38.6 | 共同研究機関一覧 | 41 |
| 38.7 | 二次利用機関一覧 | 43 |
| 38.8 | 臨床検査測定機関 | 43 |
| 38.9 | 出資支援機関 | 43 |
| 39 | References..... | 43 |

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 | 研究を実施する法人、行政機関及び個人事業主をいう。 |
| 研究機関の長 | 研究を実施する法人の代表者、行政機関の長又は個人事業主をいう。 |
| 共同研究機関 | 研究実施計画書に従って研究を共同して実施する研究機関をいい、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 | 研究代表機関に所属し、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。 |
| 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 | 所属する共同研究機関において本研究に係わる業務を実施及び統括する者をいう。 |
| 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。 |
| 運営委員会 | 運営委員会は、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（大学の研究機関や商業利用も含む企業等。以下、「第三者機関」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。運営委員は、運営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。）をいう。また、ゲノム情報で個人識別符号が含まれるものも、個人情報となる。 |
| 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が含まれる。 |
| 仮名化 | 特定の個人（死者を含む。）を識別することができる記述等（個人識別符号を含む。）の全部又は一部を削除することをいう（当該記述等の全部又は一部を当該個人と関わりのない記述等に置き換えることを含む。）。 |
| 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 | 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ゲ |

| | |
|--------------------------|---|
| 門 | 一タのうち、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、海外を含む第三者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） |
|---------------|--|
| MOG | myelin-oligodendrocyte glycoprotein ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質 |
| VGKC | voltage-gated potassium channel 電位依存性カリウムチャンネル |
| ANCA | antineutrophil cytoplasmic antibody 抗好中球細胞質抗体 |
| ADL | Activities of Daily Living 日常生活動作 |
| ONLS | Overall Neuropathy Limitation Scale |
| I-RODS | Inflammatory Rash-built Overall Disability Scale |
| MRC sum score | Medical Research Council sum score |
| CDAS | CIDP Disease Activity Status CIDP 疾患活動性ステータス |
| DL | Distal Latency 遠位潜時 |
| CMAP | Compound Muscle Action Potential 複合筋活動電位 |
| CNTN1 | Contactin-1 |
| CIDP | Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー |
| MCV | Motor Nerve Conduction Velocity 運動神経伝導速度 |
| MMN | Multifocal motor neuropathy 多巣性運動ニューロパチー |
| SNAP | Sensory Nerve Action Potential 知覚神経活動電位 |
| SCV | Sensory Nerve Conduction Velocity 感覚神経伝導速度 |
| NF186 | Neurofascin186 |
| MAG | Myelin-Associated Glycoprotein ミエリン随伴性糖蛋白質 |
| Caspr-1 | Contactin-associated protein 1 |
| IVIg | Intravenous immunoglobulin |
| mPSL | methylprednisolone |
| PP | Plasmapheresis 血漿交換 |
| DEX | Dexamethasone |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語基準 |
| 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、各神経免疫疾患のレジストリを構築し、長期にわたる縦断的なデータを収集し、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。

対象疾患としては指定難病である慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、クロー・深瀬症候群（POEMS 症候群）、重症筋無力症（MG）、多発性硬化症（MS）、視神経脊髄炎（NMO）、アイザックス症候群、肥厚性硬膜炎に加えて、今後指定難病となる可能性のある自己免疫性脳炎・脳症、ランバート・イートン筋無力症症候群（LEMS）、スティッフパーソン症候群、抗 MOG 抗体関連疾患を予定している。

5.2 神経免疫疾患の疫学、エビデンス

各神経免疫疾患に関して、以下にその疫学、エビデンスについて述べる。

- **慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）**：日本での全国疫学調査が2004年から2005年にかけて行われ、本邦における有病率は1.61人/10万人と推算された。その後新たな診断基準が確立されており、難病医療受給者証保持者は2014年時点で4,633人と大幅に増加しているため、近く全国疫学調査が行われる予定である。また病型によって治療反応性が異なることが指摘されており、現在の標準治療である免疫グロブリン療法、血漿交換、副腎皮質ステロイドの適応と病型についてのエビデンスは乏しい。
- **多巣性運動ニューロパチー（MMN）**：日本での前回の全国疫学調査は2010年に行われ、本邦における有病者数は約400人と推定された。本疾患は電気生理学的診断の難しさから under diagnosis が問題となっており、現行の診断基準の改定も求められている疾患である。この疾患では特異的自己抗体として GM1-IgM 抗体の関与が指摘されており、治療法としてはIVIgが有効である。しかしながら、他の免疫抑制剤については明確なエビデンスは乏しく、免疫グロブリンによる維持療法が行われていることが多い。
- **クロー・深瀬症候群（POEMS 症候群）**：日本での全国疫学調査が2012年から2015年にかけて行われ、本邦における有病者数は392人、有病率は0.3人/10万人と推定された。副腎皮質ステロイド中心の治療が行われていた1980年代の平均生存期間は3年と非常に生命予後不良な疾患であったが、2000年以後に試みられているサリドマイド、自家末梢血幹細胞移植などの新規治療により予後は改善しつつある。しかし長期の治療成績

については不明であり、今後の調査を要する状況である。

- **重症筋無力症 (MG)** : 日本での全国疫学調査が 2006 年に行われた際に有病率は 11.8 人/10 万人とされたが、現在はその 2 倍ほどの患者がいると想定されている。治療としては副腎皮質ステロイド、血漿交換、免疫グロブリン療法、免疫抑制剤などが用いられているが、完全寛解率は約 10% であり、既存の免疫抑制剤に抵抗性を示す患者も存在するため、今後の新規治療開発を要する。
- **多発性硬化症 (MS) ・視神経脊髄炎 (NMO) ・抗 MOG 抗体関連疾患** : これらの 3 疾患はいずれも中枢神経系炎症性脱髄疾患と分類されている。多発性硬化症は日本での全国疫学調査は 2004 年に行われ、有病者数は 9,900 人、有病率 7.7 人/10 万人と推計された。一方、視神経脊髄炎は 2012 年から 2013 年にかけて全国疫学調査が行われ、有病者数は NMO/NMO 関連疾患含めて 4,377 人 (有病率 3.42 人/10 万人) と推計された。抗 MOG 抗体関連疾患の有病率に関する疫学調査は行われていない。MS に対する疾患修飾療法は進歩しているものの、二次進行型の治療は不十分である。NMO、抗 MOG 抗体関連疾患の治療法は確立しておらず今後の系統的検討を要する。
- **アイザックス症候群** : 日本での全国疫学調査は行われておらず、有病者数は不明である。VGKC 抗体による免疫性疾患と考えられており、血液浄化療法や副腎皮質ステロイドなどの免疫治療が有効とも言われているが、極めて稀少疾患であるがゆえに一定の見解は得られていない。
- **自己免疫性脳炎・脳症** : 2007 年に抗 NMDAR 脳炎の報告がなされて以降、数多く発見されるようになった一連の抗神経細胞表面抗原抗体の発見により、脳炎の疾患概念は変化してきた。その中で 2016 年には Lancet Neurology 誌に自己免疫性脳炎の position paper も掲載され、これら疾患群としての位置づけが確立されたと言える。疫学調査は行われていないが、国内患者数は約 1,000 人と推定されている。免疫グロブリン療法、血漿交換、副腎皮質ステロイドなどの免疫治療が試みられているが、未だ共通の見解は得られていない。
- **ランバート・イートン筋無力症症候群 (LEMS)** : 日本での全国疫学調査は行われていないが、世界的な有病率は 100 万人あたり 3、4 人と推定されている。その生命予後は腫瘍随伴の有無によって規定されるが、筋無力症状に関しては免疫治療が有用とされている。しかしながら免疫治療によっては悪性腫瘍を悪化させる懸念もあり、治療指針に関して一定の見解は得られていない。
- **肥厚性硬膜炎** : 日本での全国疫学調査は 2005 年から 2009 年にかけて行われ、有病率は 0.949 人/100 万人と推計された。稀に感染性や腫瘍性に生じることもあるが、多くは ANCA 関連・IgG4 関連の機序が疑われ、特発性であっても免疫療法に効果が見られることから免疫学的機序が考えられている。そのため免疫療法が行われる場合が多いものの、その治療指針に関して一定の見解は得られていない。
- **スティッフパーソン症候群** : 日本での全国疫学調査は行われていないが、世界的な

有病率は100万人あたり1人と推定されている。治療としては免疫グロブリンが有効という報告が多いものの、その効果は限定的であり、対症療法が主体となる。副腎皮質ステロイドや血液浄化療法についての評価は一定せず、治療薬は未だ確立したものがない。

以下、レジストリ構築を当初に予定しているCIDPを中心に研究の概要について述べる。

5.3 研究の科学的合理性の根拠

神経免疫疾患は患者数が少なく、さまざまな医療機関に患者が点在するため、神経免疫疾患の情報が1つに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、神経免疫疾患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

神経免疫疾患レジストリ

7 研究の目的及び意義

7.1 研究の目的

神経免疫疾患における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、神経免疫疾患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、将来的に神経免疫疾患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、神経免疫疾患は免疫治療により機能予後を改善させることが可能である。しかし、そのためには中長期的かつ高額な免疫治療を要する場合も多い。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、神経免疫疾患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、今後の神経免疫疾患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、神経免疫疾患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、各神経免疫疾患の症状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、神経免疫疾患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

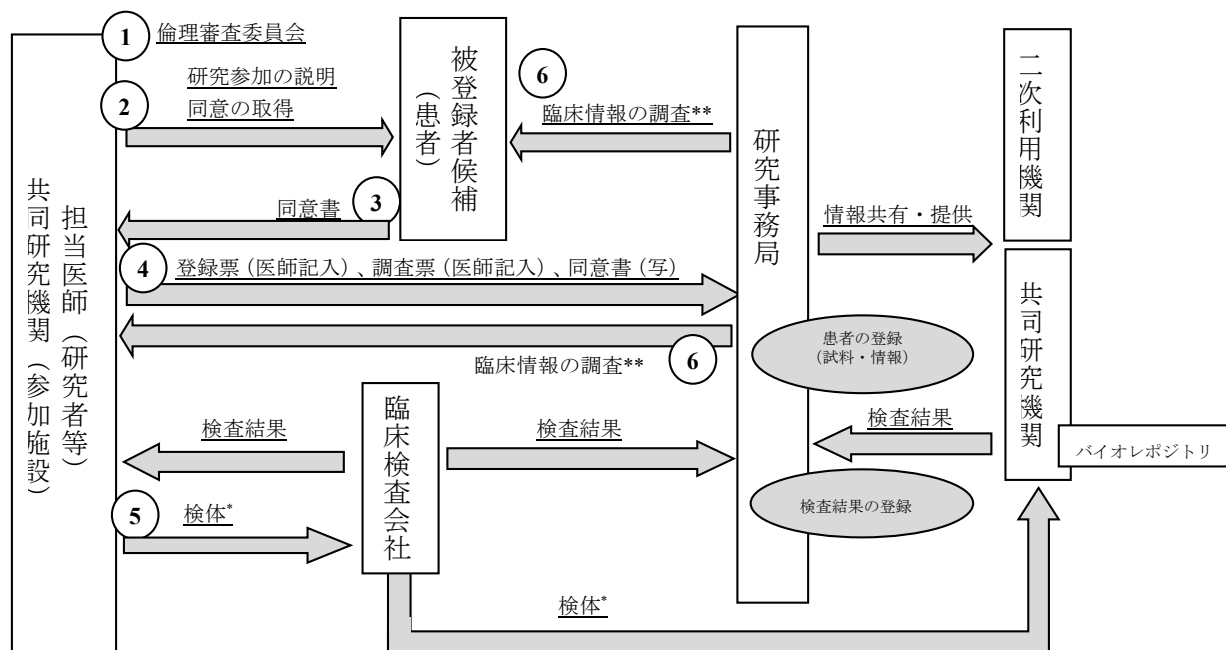
8.1 研究デザイン

多施設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。

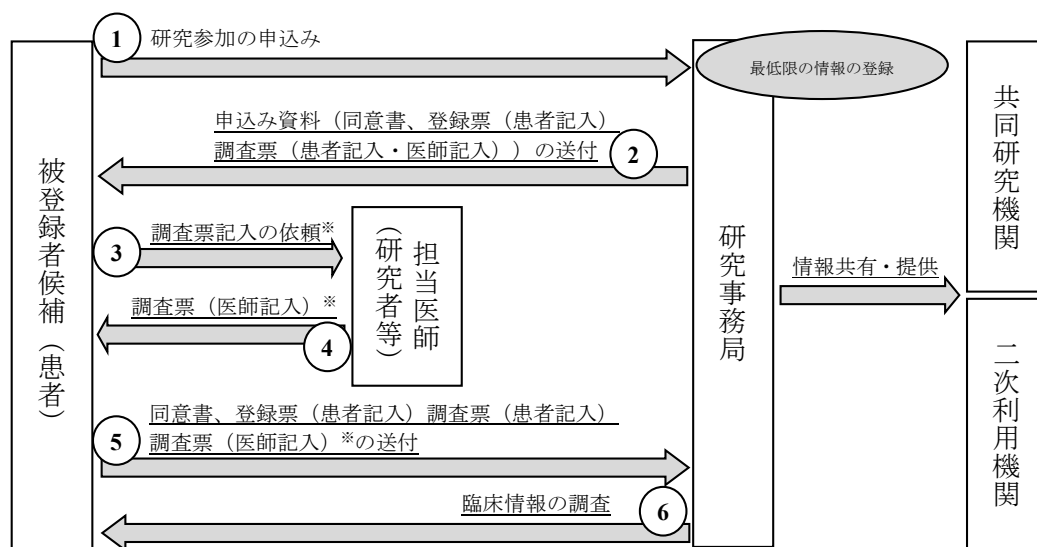
1) 研究者が被験者の登録を行い、研究を実施するパターン (パターン1)



*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) ONLS、I-RODS、握力、MRC sum score
- 2) CDAS 調査
- 3) EQ-5D-5L 調査
- 4) 治療に伴う有害事象の調査

10 被登録者の選定

10.1 選択基準

- 1) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) : EFNS/PNS 診断基準 2010 definite, probable, possible を満たす患者
- 2) 文書で研究参加への同意が得られた患者

10.2 除外基準

- 1) 研究者などの判断により対象として不相当と判断された患者

11 目標症例数

11.1 目標症例数

200例前後で登録を開始し、500例を目標とする。

11.2 目標症例数設定根拠

全国患者数が約5,000名であるため、その10%以上の登録を目指す。

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。

1) 研究フロー：パターン1における実施手順

13.2 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。

13.3 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。

13.4 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。

13.5 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。

13.6 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仮名化された試料(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)

13.7 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。(臨報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。

13.8 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。

13.9 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。

2) 研究フロー：パターン2における実施手順

13.2 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 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。

13.4 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

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。

13.5 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。

13.6 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。

13.7 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。

13.8 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) 氏名、連絡先
- 2) 生年月日、性別
- 3) 診断名
- 4) 発症年月、発症年齢、診断年月
- 5) 治療医療機関名、診療科
- 6) EQ-5D-5L
- 7) 家族歴
- 8) 既往歴（糖尿病の有無、自己免疫疾患・悪性腫瘍の有無：有りの場合はその病名）
- 9) 嗜好品
- 10) CIDP 診断カテゴリー（possible, probable, definite）
- 11) 臨床病型（typical, multifocal, distal, sensory, motor）
- 12) 登録病院での初回評価時データ
 - (ア) 初発症状（しびれ、筋力低下、脳神経症状）、症状の対称性（対称、非対称）
 - (イ) 臨床症状（筋力低下、筋萎縮、感覚障害、運動失調、振戦、脳神経症状）
 - (ウ) ONLS ※データがあれば握力、MRC sum score も加える
 - (エ) 神経伝導検査：正中神経（motor, sensory）、尺骨神経（motor, sensory）、腓骨神経（motor）、脛骨神経（motor）、腓腹神経（sensory）
 motor neuron：左右、DL、CMAP、遠位部 duration、MCV、conduction block 有無、temporal dispersion 有無、F 波潜時
 sensory neuron：左右、SNAP、SCV
 - (オ) 血液生化学検査：M 蛋白の有無、IgG、IgA、IgM、HbA1c、自己抗体（抗 NF155 抗体、抗 CNTN1 抗体、抗 Caspr1 抗体、抗 NF186 抗体、抗 MAG 抗体、抗 SGPG 抗体、ガングリオシド抗体、抗核抗体、SS-A 抗体、SS-B 抗体、その他）
 - (カ) 脳脊髄液検査：細胞数、蛋白
 - (キ) 神経超音波検査：肥厚の有無、びまん性／局所性肥厚の有無
 - (ク) 末梢神経 MRI 検査：肥厚の有無及び部位（神経根・神経叢・馬尾）
 - (ケ) 神経生検所見
- 13) 登録直近データ
 - (ア) ONLS、I-RODS、握力、MRC sum score、CDAS
- 14) 治療薬、反応性、治療期間

- (ア) 治療目的（導入、維持）
- (イ) 投与した治療薬（mPSL パルス、IVIg、PP、PSL 内服、DEX パルス、維持
IVIg、SCIg、維持PP、免疫抑制剤等）
- (ウ) 治療期間
- (エ) 反応性（あり、なし）
- 15) 寛解導入治療開始後の総再発回数（登録時点）
- 16) 妊娠に伴う再発の有無

【追跡調査時の調査項目】

- 1) 転帰
- 2) EQ-5D-5L
- 3) ONLS、握力、I-RODS、MRC sum score、CDAS
- 4) 神経伝導検査（16）（エ）参照）
- 5) 血液生化学検査：自己抗体（抗 NF155 抗体、抗 CNTN1 抗体、抗 Caspr1 抗体、抗
NF186 抗体、抗 MAG 抗体、抗 SGPG 抗体、ガングリオシド抗体、抗核抗体、SS-A
抗体、SS-B 抗体、その他）
※複数回検査していれば直近の値を用いる
※自己抗体はフォローアップのものも報告する
- 6) 治療薬、反応性、治療期間
 - (ア) 寛解導入：投与した治療薬（mPSL パルス、IVIg、PP）、投与順、投与年月、
反応性あり／なし（ONLS1 以上の改善）
 - (イ) 維持治療薬：変更・追加した場合はその薬剤、年月
- 7) 1 年間ににおける再発回数
- 8) 妊娠に伴う再発の有無
- 9) 有害事象（感染症、糖尿病、脂質異常症、消化器潰瘍、骨粗鬆症、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）

変更・追加データあれば下記も更新する

- 10) CIDP 診断カテゴリー
- 11) 臨床病型
- 12) 脳脊髄液検査
- 13) 神経超音波検査
- 14) 末梢神経 MRI 検査
- 15) 神経生検所見

14.1.2 その他の生体試料

直ちに検査はしないが、バイオレポジトリ用の血清・血漿・髄液採取のため、初回登録時は採血スピッツ4本（血清保存用1本、血漿保存用1本、DNA抽出用1本、不死化B細胞抽出用1本、計28ml程度）、髄液スピッツ1本（5ml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本（血清保存用1本、血漿保存用1本、計16ml程度）、髄液スピッツ1本（5ml程度）の生体試料を採取する。

ただし、髄液に関しては臨床上の必要性がある場合に限って、担当医が安全であるとする範囲で採取する。

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、同意取得日を起点として1年毎とする。

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仮名化した試料（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。（臨床検査会社を経由しない場合もあり）

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（DNA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・髄液分等）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。
 - 末梢血や髄液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を比較対象としつつ、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外部委託する場合もある。

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は判断された場合
- 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

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; 登録後に明らか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;ONLS や I-RODS 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

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。

21.3 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、全ての情報が仮名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、研究機関の長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・情報の仮名化の時期と方法、対応表の管理方法

本研究において、試料(検体)は各研究機関でIDを付与し、仮名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)とともに仮名化されていない状態で研究事務局に送付する。ま

た、仮名化した情報は個人情報として取り扱い、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（仮名化）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原則公表しない。

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、原則として、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。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ことは原則としてない。但し、研究登録時にバイオレポジトリ用の血清採取のため、採血スピッツ4本（血清保存用1本、血漿保存用1本、DNA抽出用1本、不死化B細胞抽出用1本）、髄液スピッツ1本（5ml程度）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。

髄液検体採取に関しては採血と比較して穿刺後頭痛、血腫による後遺症などリスクを伴う処置である。そのため髄液検体については通常診療上の必要性がある場合に限って、担当医が安全であると考えられる範囲で採取する。

QOL 調査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、将来的に神経免疫疾患患者の病態、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 CSL ベーリング株式会社の学術研究助成金で実施する。

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。

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。

研究者等及び研事究務局は、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、被登録者若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 クルーズ株式会社及び一般社団法人 kizuna に委託する。研究代表者は、EP クルーズ株式会社及び一般社団法人 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。

EP クルーズ株式会社

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：島田 達二

TEL: 03-5684-7809

一般社団法人 kizuna

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）

責任者名 三澤 園子

連絡先：sonoko.m@nifty.com

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、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、本研究の運営委員会による合意がないと、第三者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第三者機関への提供を許可するデータ。第三者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開

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共有

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、第三者機関（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。

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第三者機関へデータ共有を行うことについて、本研究の運営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第三者機関へデータの共有を行うことについて、本研究の運営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第三者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運営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第三者機関へ試料（検体）の提供を行うことについて、本研究の運営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

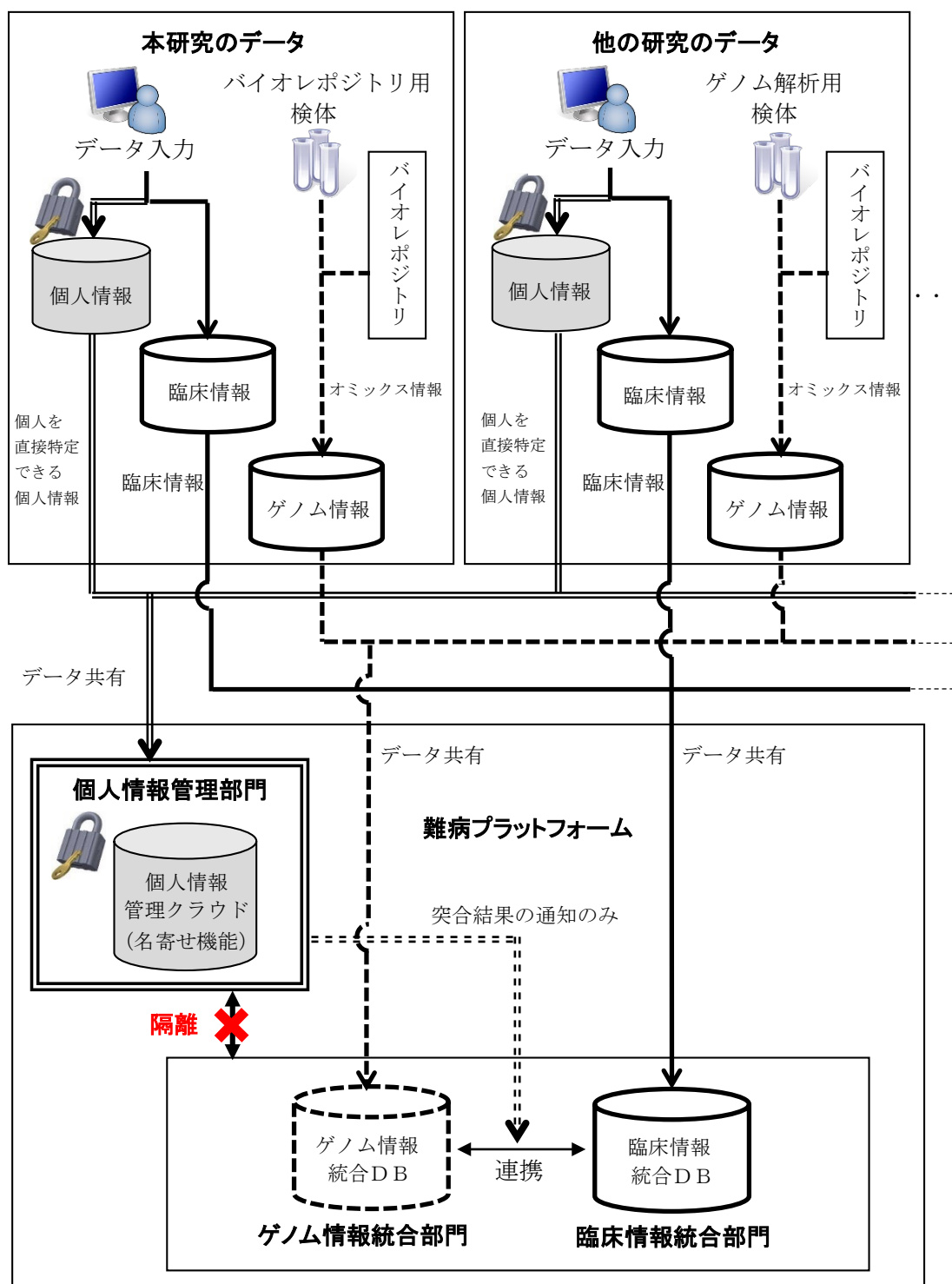
被登録者から過去に収集した試料・情報を本研究で活用すること及び難病プラットフォームや二次利用機関へデータ共有・提供することについて、適切な文書による同意を受けることが困難な場合は、被登録者が拒否できる機会を保障した上で試料・情報の活用及びデータ共有・提供を行うことができる。ただしこの場合は、個人が特定できないようにデータの仮名化を行う。またデータの共有・提供は、学術研究を目的とした研究に限る。

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

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授

桑原 聡

住所：〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

連絡先：kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp

38.2 運営委員会

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

運営委員長 桑原 聡

住所：〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

連絡先：kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp

38.3 研究事務局

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

責任者名 水地 智基

住所：〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

連絡先：t-suichi@plum.ocn.ne.jp

38.4 個人情報管理者

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

責任者名 水地 智基

住所：〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

連絡先：t-suichi@plum.ocn.ne.jp

38.5 統計解析

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

統計解析責任者 佐藤 泰憲

住所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

連絡先：yasunori.sato@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

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 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

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

当院のみで開始し、順次機関を追加していく。決定次第別紙1に追加記載し、別途倫理審査委員会に変更申請をする。

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 東 俊一

住所：〒163-0409 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号 新宿三井ビルディング 10F

TEL：03（6279）0900（大代表）

38.9 出資支援機関

CSL ベーリング株式会社

責任者名 ロバート・チャン

住所：〒107-0061 東京都港区北青山一丁目2番3号 青山ビル 8F

TEL：03（4213）0180

39 References

1. Iijima M, Koike H, Hattori N, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2008;79(9):1040.
2. 難病情報センターホームページ. <https://www.nanbyou.or.jp>
3. Suichi T, Misawa S, Beppu M, et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology* 2019;93(10):e975–e983.
4. 抗 MOG 抗体陽性視神経炎—全国調査からわかったこと— MOG-Ab Positive Optic Neuritis: the Information from the Nationwide Survey. [date unknown];

【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、髄液、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、髄液、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、髄液、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 国土 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 () |

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 | 宮崎大学医学部附属病院 | 脳神経内科 | 医員 | 酒井克也 | 〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200 |
| 2 | 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 |

研究実施計画書 変更点一覧

神経免疫疾患レジストリ【RADDAR-J[79]】

2.00 版 (2022 年 4 月 1 日) → 3.00 版 (2022 年 6 月 23 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 2022 年 04 月 01 日 第 2.00 版 | 作成年月日 2022 年 06 月 23 日 第 3.00 版 | 文書管理上の 変更 |
| 1 要約 研究の方法 6) | 各研究機関の研究者等は、同意を 取得した被登録者の <u>匿名化</u> された 試料（検体）を臨床検査会社に送 付する | 各研究機関の研究者等は、同意を 取得した被登録者の <u>仮名化</u> された 試料（検体）を臨床検査会社に送 付する。 | 指針改正に伴 う変更 |
| 3 用語の定 義 | <u>匿名化</u> | <u>仮名化</u> | 指針改正に伴 う変更 |
| 13.6 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 <u>匿名化</u> された 試料（検体）を臨床検査会社に送 付する | 各研究機関の研究者等は、同意を 取得した被登録者の <u>仮名化</u> された 試料（検体）を臨床検査会社に送 付する。 | 指針改正に伴 う変更 |
| 14.1.1 臨床情報の 調査項目 | 1) 氏名、連絡先 2) 生年月日、性別 3) <u>出生情報</u> 4) <u>診断名、指定難病患者の 認定の有無</u> 5) 発症年月、発症年齢、診 断年月、 <u>治療開始年月</u> 6) 治療医療機関名、診療科 7) EQ-5D-5L 8) <u>既往歴</u> 9) 家族歴 10) <u>合併症</u> （糖尿病の有無、 自己免疫疾患・悪性腫瘍の有無： 有りの場合はその病名） 11) <u>喫煙歴</u> （○本/日×○ 年） 12) <u>出産歴</u> （○経妊○経産） 13) <u>職歴</u> （管理職、専門・技 | 1) 氏名、連絡先 2) 生年月日、性別 3) 診断名 4) 発症年月、発症年齢、診 断年月 5) 治療医療機関名、診療科 6) EQ-5D-5L 7) 家族歴 8) <u>既往歴</u> （糖尿病の有無、 自己免疫疾患・悪性腫瘍の有無： 有りの場合はその病名） 9) <u>嗜好品</u> | 調査項目の見 直し* |

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|------|--|---|------|
| | <p><u>術職、事務、販売、サービス職、保安職、農林漁業、生産工程、輸送・機械運転、建設・採掘、運搬・清掃・包装等、分類不能)</u></p> <p>14) CIDP 診断カテゴリー (possible, probable, definite)</p> <p>15) 臨床病型 (typical, multifocal, distal, sensory, motor)</p> <p>16) 登録病院での初回評価時データ</p> <p>(ア) <u>初発症状 (筋力低下 [部位：右上肢、左上肢、右下肢、左下肢]、感覚障害 [部位：右上肢、左上肢、右下肢、左下肢]、運動失調、疲労、筋痙攣、振戦、疼痛、脳神経症状 [ありの場合、障害脳神経番号を記載]、自律神経症状等)</u></p> <p>(イ) <u>臨床症状 (筋力低下 [部位：右上肢、左上肢、右下肢、左下肢]、感覚障害 [部位：右上肢、左上肢、右下肢、左下肢]、運動失調、疲労、筋痙攣、振戦、疼痛、脳神経症状 [ありの場合、障害脳神経番号を記]、自律神経症状等)</u></p> <p>(ウ) ONLS ※データがあれば握力、MRC sum score も加える</p> <p>(エ) 神経伝導検査：正中神経 (motor, sensory)、尺骨神経 (motor, sensory)、腓骨神経 (motor)、脛骨神経 (motor)、腓腹神経 (sensory)</p> <p>motor neuron：左右、DL、CMAP、遠位部 duration、</p> | <p>10) CIDP 診断カテゴリー (possible, probable, definite)</p> <p>11) 臨床病型 (typical, multifocal, distal, sensory, motor)</p> <p>12) 登録病院での初回評価時データ</p> <p>(ア) <u>初発症状 (しびれ、筋力低下、脳神経症状)、症状の対称性 (対称、非対称)</u></p> <p>(イ) <u>臨床症状 (筋力低下、筋萎縮、感覚障害、運動失調、振戦、脳神経症状)</u></p> <p>(ウ) ONLS ※データがあれば握力、MRC sum score も加える</p> <p>(エ) 神経伝導検査：正中神経 (motor, sensory)、尺骨神経 (motor, sensory)、腓骨神経 (motor)、脛骨神経 (motor)、腓腹神経 (sensory)</p> <p>motor neuron：左右、DL、CMAP、遠位部 duration、</p> | |

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|------|--|--|------|
| | <p>MCV、conduction block 有無、temporal dispersion 有無、F 波潜時</p> <p>sensory neuron：左右、SNAP、SCV</p> <p>(オ) 血液生化学検査：検査施行・未施行、検査日、M 蛋白の有無、IgG、IgA、IgM、HbA1c、<u>T 細胞・B 細胞百分率</u>、自己抗体（抗 NF155 抗体、抗 CNTN1 抗体、抗 Caspr1 抗体、抗 NF186 抗体、抗 MAG 抗体、<u>ガングリオシド抗体</u>、抗核抗体、SS-A 抗体、SS-B 抗体、その他）</p> <p>(カ) 脳脊髄液検査：<u>検査施行・未施行、検査日</u>、細胞数、蛋白</p> <p>(キ) 神経超音波検査：<u>検査施行・未施行、検査日</u>、肥厚の有無、びまん性／局所性肥厚の有無</p> <p>(ク) 末梢神経 MRI 検査：<u>検査施行・未施行、検査日</u>、肥厚の有無及び部位（：神経根・神経叢・馬尾）</p> <p>(ケ) 神経生検所見</p> <p>17) 登録直近データ</p> <p>(ア) <u>臨床症状 (16) (イ) 参照</u></p> <p>(イ) ONLS、I-RODS、握力、MRC sum score、CDAS</p> <p>(ウ) <u>神経伝導検査 (16)</u></p> <p>(エ) <u>参照</u></p> <p>(エ) <u>血液生化学検査：検査施行・未施行、検査日、調査項目：M 蛋白の有無、IgG、IgA、IgM、HbA1c、T 細胞・B 細胞百</u></p> | <p>MCV、conduction block 有無、temporal dispersion 有無、F 波潜時</p> <p>sensory neuron：左右、SNAP、SCV</p> <p>(オ) 血液生化学検査：M 蛋白の有無、IgG、IgA、IgM、HbA1c、</p> <p>自己抗体（抗 NF155 抗体、抗 CNTN1 抗体、抗 Caspr1 抗体、抗 NF186 抗体、抗 MAG 抗体、<u>抗 SGPG 抗体</u>、<u>ガングリオシド抗体</u>、抗核抗体、SS-A 抗体、SS-B 抗体、その他）</p> <p>(カ) 脳脊髄液検査：細胞数、蛋白</p> <p>(キ) 神経超音波検査：肥厚の有無、びまん性／局所性肥厚の有無</p> <p>(ク) 末梢神経 MRI 検査：肥厚の有無及び部位（神経根・神経叢・馬尾）</p> <p>(ケ) 神経生検所見</p> <p>13) 登録直近データ</p> <p>(ア) ONLS、I-RODS、握力、MRC sum score、CDAS</p> | |

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|------|--|---|------|
| | <p><u>分率</u> <u>(オ) (神経超音波検査)</u> <u>(16) (キ) 参照)</u> <u>(カ) (末梢神経 MRI 検査)</u> <u>(16) (ク) 参照)</u> 18) 治療薬、反応性、治療期間 <u>(ア) 寛解導入：投与した治療薬 (mPSL パルス、IVIg、PP)、投与順、投与年月、反応性あり／なし (ONLS1 以上の改善).</u> <u>(イ) 維持治療薬：投与した治療薬 (PSL 内服、DEX パルス、維持 IVIg、SCIg、維持 PP、免疫抑制剤)、投与開始順に投与期間年月を記載、再発年月 (ONLS1 以上の増悪)</u> 19) 寛解導入治療開始後の総再発回数 (登録時点) 20) 妊娠に伴う再発の有無 21) <u>維持治療薬による有害事象 (感染症、糖尿病、脂質異常症、消化器潰瘍、骨粗鬆症、血栓症、アナフィラキシー、その他)：重症度 (CTCAE grade1, 2, 3, 4, 5)、治療薬との因果関係 (あり／なし／否定できない) ※特に上記の有害事象については grade1 のものが無かったか詳細に聴取する。維持治療薬の変更の要否</u></p> <p>【追跡調査時の調査項目】 1) 転帰 2) EQ-5D-5L 3) <u>臨床症状 (16) (イ) 参照)</u> 4) ONLS、握力、I-</p> | <p>14) 治療薬、反応性、治療期間 <u>(ア) 治療目的 (導入、維持)</u> <u>(イ) 投与した治療薬 (mPSL パルス、IVIg、PP、PSL 内服、DEX パルス、維持 IVIg、SCIg、維持 PP、免疫抑制剤等)</u> <u>(ウ) 治療期間</u> <u>(エ) 反応性 (あり、なし)</u> 15) 寛解導入治療開始後の総再発回数 (登録時点) 16) 妊娠に伴う再発の有無</p> <p>【追跡調査時の調査項目】 1) 転帰 2) EQ-5D-5L 3) ONLS、握力、I-</p> | |

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|------------------|---|---|-----------|
| | RODS、MRC sum score、CDAS 5) 神経伝導検査 (16) (エ) 参照) 6) 血液生化学検査：検査施行・未施行、検査日、調査項目： <u>M 蛋白の有無、IgG、IgA、IgM、HbA1c、T 細胞・B 細胞百分率、自己抗体 NF155、CNTN1、Caspr1、NF186</u> ※複数回検査していれば直近の値を用いる ※自己抗体はフォローアップのものも報告する 7) 治療薬、反応性、治療期間 (ア) 寛解導入：投与した治療薬 (mPSL パルス、IVIg、PP)、投与順、投与年月、反応性あり／なし (ONLS1 以上の改善) (イ) 維持治療薬：変更・追加した場合はその薬剤、年月 8) 1 年間における再発回数 9) 妊娠に伴う再発の有無 10) <u>維持治療薬による有害事象、重症度等</u> | RODS、MRC sum score、CDAS 4) 神経伝導検査 (16) (エ) 参照) 5) 血液生化学検査： 自己抗体 (抗 NF155 抗体、抗 CNTN1 抗体、抗 Caspr1 抗体、抗 NF186 抗体、抗 MAG 抗体、抗 SGPG 抗体、ガングリオシド抗体、抗核抗体、SS-A 抗体、SS-B 抗体、その他) ※複数回検査していれば直近の値を用いる ※自己抗体はフォローアップのものも報告する 6) 治療薬、反応性、治療期間 (ア) 寛解導入：投与した治療薬 (mPSL パルス、IVIg、PP)、投与順、投与年月、反応性あり／なし (ONLS1 以上の改善) (イ) 維持治療薬：変更・追加した場合はその薬剤、年月 7) 1 年間における再発回数 8) 妊娠に伴う再発の有無 9) <u>有害事象 (感染症、糖尿病、脂質異常症、消化器潰瘍、骨粗鬆症、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)</u> | |
| 14.3.2 臨床検査の実施方法 | 研究機関の研究者等は、初回登録時に臨床検査会社に匿名化した試料 (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 | 研究機関の研究者等は、初回登録時に臨床検査会社に仮名化した試料 (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 | 指針改正に伴う変更 |

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|--|--|--|-----------|
| | ゲノム抽出を依頼する。 | ゲノム抽出を依頼する。 | |
| 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 <u>匿名化</u> 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。 | 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 <u>仮名化</u> 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。 | 指針改正に伴う変更 |
| 22.3.2 試料・情報の仮名化の時期と方法、対応表の管理方法 | 本研究において、試料（検体）は各研究機関でIDを付与し、 <u>匿名化</u> 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 <u>匿名化</u> されていない状態で研究事務局に送付する。また、 <u>対応表</u> は個人情報として取り扱い、 <u>匿名化</u> を行った研究事務局の規定に則り、適切に保管する。 | 本研究において、試料（検体）は各研究機関でIDを付与し、 <u>仮名化</u> 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 <u>仮名化</u> されていない状態で研究事務局に送付する。また、 <u>仮名化した情報</u> は個人情報として取り扱い、研究事務局の規定に則り、適切に保管する。 | 指針改正に伴う変更 |
| 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（対応表を作成）提供する。 | 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（ <u>仮名化</u> ）提供する。 | 指針改正に伴う変更 |
| 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 | ただしこの場合は、個人が特定できないようにデータの <u>匿名化</u> を行う。 | ただしこの場合は、個人が特定できないようにデータの <u>仮名化</u> を行う。 | 指針改正に伴う変更 |
| 別紙1 | - | 焼津市立総合病院 脳神経内科 鈴木 洋司 | 共同研究機関追加 |

* 初回登録時では、初発時、初診時、登録時と類似の情報を収集する計画だったが、調査項目が多く品質管理上支障が出る可能性が判明した。研究を適正に遂行すべく、必要最小限の調査項目へ見直した。なお、初回登録時の項目変更に伴い、追跡調査時の項目も変更した。