

研究実施計画書

研究課題名

「再生不良性貧血/骨髄異形成症候群の
前方視的症例登録・セントラルレビュー・
追跡調査研究・遺伝子研究」

【RAADAR-J [26]】

研究代表者：高折 晃史

所属：京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

住所：京都市左京区聖護院 54

連絡先：075-751-3150

作成年月日：2020年5月25日 第1版

2021年3月1日 第1.1版

2021年6月1日 第1.2版

2021年11月1日 第1.3版

2022年1月1日 第1.4版

2022年3月1日 第1.5版

2022年4月20日 第1.6版

1 要約

<p>研究代表者： 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科 高折 晃史</p>
<p>対象疾患： 再生不良性貧血・骨髄異形成症候群</p>
<p>研究課題名： 再生不良性貧血及び骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査研究・遺伝子研究</p>
<p>研究の目的： 本邦における再生不良性貧血及び骨髄異形成症候群に対して統一された評価機関によるセントラルレビューを行った上で、その後の臨床情報及び遺伝子解析情報の持続的・長期的集積を行うプラットフォームの作成を進める。集積された情報をもとに再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の判定基準・診断基準を明確にすると共に、これらの疾患の臨床経過や予後因子及び病態の解明を行い、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。</p>
<p>研究デザイン： 多施設共同レジストリ研究</p>
<p>解析の対象となる可能性がある遺伝子名 将来的には全ゲノムを解析対象とする遺伝子解析及び造血関連の遺伝子を主な対象遺伝子に含んだターゲットシーケンスを行う可能性がある。遺伝子名の例は以下の通りである。 （一部提示）RUNX1, CEBPA, DDX4, GATA2, ETV6, TERT, FLT3ITD, BCR-ABL, JAK2V617F, c-KIT, MYC, TET2, DNMT3A, EZH2, BCL-2, TP53</p>
<p>選択・除外基準： 【選択基準】 1) 骨髄異形成症候群あるいは再生不良性貧血と診断、あるいはその可能性が高いと判断された患者 2) 文書で研究参加への同意が得られた患者 【除外基準】 1) その他、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： 例数制限は設けず可能な限り登録する</p>

研究の方法：

1) 各研究機関の倫理審査

各研究機関の研究者等は、本研究の実施に関して、所属する医療機関の倫理審査委員会に審査を依頼、また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中央倫理審査を依頼し、研究実施について研究機関の長の許可を得る。

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) 患者登録個人票（担当医師）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患者登録個人票（担当医師記入）を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) 患者登録個人票の受理

研究事務局は、各研究機関の研究者等から送付された患者登録個人票及びその内容を確認し、研究登録に問題がないか否かを確認する。

5) 患者の登録

研究事務局は、送付された患者登録個人票の内容を確認し、被登録者候補を本研究に登録する。登録時に追加の臨床情報が必要な場合には、研究事務局の担当者が研究者等に問い合わせを行い、研究事務局において臨床検査データを被登録者の臨床情報として登録する。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。

6) 追跡調査票の取得

初回登録時及び追跡調査時の被登録者の詳細な診療情報（カルテ記載情報等）は、研究事務局の担当者が各施設の登録責任者等から必要な情報を取得し、データを被登録者の臨床情報として登録する。追跡調査時に試料（検体）を取得する場合は、初回登録時と同様に入手する。

7) 各研究機関からのセントラルレビュー用試料（検体）の送付（初回登録時）

各研究機関の登録責任者は、同意を取得した被登録者の匿名化された試料（診断時骨髄生検標本（HE染色）・クロット標本（HE染色）・骨髄塗抹標本（MG染色又はWG染色、鉄染色）・末梢血塗抹標本（MG染色又はWG染色及び未染標本の全てあるいは一部）を研究事務局に送付する。

8) セントラルレビューの実施

標本のセントラルレビューは検鏡担当施設がおこない、検鏡担当施設委員会においてセントラルレビュー結果の評価をおこなう。レビュー結果は各施設の登録責任者に伝えられるとともに被登録者の臨床情報として登録される。

9) 各研究機関からの将来の研究利用を目的とした保管用試料（検体）の送付

RAADAR-J [26]

各研究機関の登録責任者は、同意を取得した被登録者の匿名化された試料（未染骨髄生検標本・クロット標本・骨髄塗抹標本・末梢血塗抹標本等）を研究事務局に送付する。

10) 保存生体試料を用いた研究の実施

保管された生体試料は、研究事務局にて保管され、研究目的が具体化し研究計画書が作成され、倫理審査委員会における審査にて承認された後に利用する。

11) 難病プラットフォームへの登録

研究事務局で収集されたデータは定期的に難病プラットフォームに登録される。

評価（収集）項目：

- 1) 死亡の有無
- 2) 白血化の有無
- 3) 施設診断と中央診断の一致度

レジストリ研究における登録時評価項目

- 1) 生年月日、性別
- 2) 推定発病年月、初診日、診断年月
- 3) 診断名
- 4) 重症度分類及び亜分類
- 5) 診断前治療歴
- 6) 血液検査所見（赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、網状赤血球数）
- 7) 生化学検査所見（LDH, AST, ALT, T-bil, D-bil, Fe, UIBC, BUN, Cr, UA, Ferritin, Haptoglobin, TP, ALB, Cu, CRP, EPO, VB12, 葉酸, TPO）
- 8) 遺伝子変異検査所見
- 9) GPI アンカー膜蛋白欠失血球
- 10) 骨髄検査所見（骨髄生検、骨髄像、フローサイトメトリー、染色体異常）

レジストリ研究における追跡調査時評価項目

- 1) 診断名
- 2) 重症度分類
- 3) 治療歴（同種移植、化学療法、免疫抑制剤、ステロイド、サイトカイン、アザシチジン、トロンボポエチン受容体作動薬、輸血）
- 4) 血液検査所見（赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、網状赤血球数）
- 5) 生化学検査所見（LDH, AST, ALT, T-bil, D-bil, Fe, UIBC, BUN, Cr, UA, Ferritin, Haptoglobin, TP, ALB, Cu, CRP, EPO, VB12, 葉酸, TPO）
- 6) 遺伝子変異検査所見
- 7) 骨髄検査所見（骨髄生検、骨髄像、フローサイトメトリー、染色体異常）
- 8) 転記、死亡原因、白血病への進行の有無

セントラルレビューにおける評価項目

- 1) 骨髄細胞密度の評価
- 2) 異形成の有無とその頻度
- 3) その他の特記すべき形態学的所見の有無と評価
- 4) 形態学的診断

他研究との連結

- 1) G1116 「難治性造血器疾患の病態解明と診断向上を目的としたオミクス解析」への登録時に付与された被登録者 ID
- 2) G0608 「造血器疾患における遺伝子異常の網羅的解析研究」
- 3) G0697 「造血器疾患における遺伝子異常の網羅的解析研究」

2 目次

1	要約	1
2	目次	5
3	用語の定義一覧	9
4	略号一覧	11
5	諸言	12
5.1	研究の背景	12
5.2	AA・MDSの疫学、エビデンス	12
5.3	研究の科学的合理性の根拠	13
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	研究の意義と予測される成果	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	解析の対象となる可能性がある遺伝子名	15
10	評価（収集）項目	17
11	被登録者の選定	17
11.1	選択基準	17
11.2	除外基準	17
12	目標症例数	17
12.1	目標症例数	17
12.2	目標症例数設定根拠	17
13	研究期間	17
14	研究の方法（実施手順）	17
14.1	各研究機関の倫理審査	17
14.2	被登録者候補の同意	18
14.3	登録票（担当医師記入）、調査票（担当医師記入）の送付	18
14.4	登録票（担当医師記入）、調査票（担当医師記入）の受領・確認	18
14.5	患者の登録	18
14.6	各研究機関からの診療情報、試料（検体）の送付	18
14.7	セントラルレビュー	19
14.8	バイオレポジトリ用検体の提出	19
14.9	バイオレポジトリの試料使用について	20

RAADAR-J [26]

14.10	過去のレジストリデータの統合	20
14.11	他研究のレジストリデータの統合について.....	20
14.12	バイオレジストリ試料を用いた新規解析結果の登録について.....	20
15	観察・検査	20
15.1	観察・検査の項目	20
15.1.1	臨床情報の調査項目	20
15.1.2	臨床検査項目.....	22
15.2	観察・検査のスケジュール	22
15.3	観察、検査の実施方法	22
15.3.1	臨床情報の調査方法.....	22
15.3.2	臨床検査の実施方法.....	22
16	研究の中止	22
16.1	被登録者ごとの研究の中止	22
16.2	研究の中止	23
17	原資料の定義	23
18	診療情報調査票の取り扱い	23
19	データの収集	23
19.1	データ収集時期及び期間	23
19.2	収集されたデータの分類	23
19.3	独立したデータの管理保存	24
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.....	24
20	データの信頼性	24
21	統計解析	24
22	研究に係る試料・情報等の保管	25
22.1	試料・情報の保管の方法	25
22.2	試料・情報の保管	25
22.3	試料・情報の廃棄の方法	25
22.4	試料・情報の共同研究機関への提供.....	25
23	倫理的事項	25
23.1	研究の実施	25
23.2	倫理審査委員会	25
23.2.1	研究実施の審査及び許可.....	25
23.2.2	研究実施計画書・同意説明文書の改訂.....	26
23.2.3	倫理審査委員会への報告事項.....	26
23.3	個人情報の取り扱い	26
23.3.1	本研究で扱う個人情報.....	26

RAADAR-J [26]

23.3.2	試料・情報の匿名化の時期と方法、対応表の管理方法	26
23.3.3	個人情報の取得範囲	26
23.3.4	個人情報に関する安全管理	26
23.3.5	遺伝情報に関する安全管理	27
24	インフォームド・コンセント	27
24.1	インフォームド・コンセントの取得	27
24.1.1	被登録者候補本人から同意を得る場合	27
24.1.2	代諾の可能性	27
24.1.3	同意の撤回	27
24.2	説明事項	27
24.3	同意説明文書に変更があった場合	28
25	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	28
25.1	被登録者に生じる負担並びに予測されるリスクと不利益	28
25.2	被登録者に生じる利益	29
26	研究機関の長への報告	29
27	利益相反	29
27.1	研究の資金源	29
27.2	利益相反の管理	30
28	研究に関する情報公開	30
28.1	研究の概要及び結果の登録	30
28.2	研究結果の公表	30
28.3	研究結果の帰属	30
28.4	研究に関する資料の入手及び閲覧	30
29	被登録者等からの相談等への対応	30
30	被登録者への費用負担及び負担軽減等	31
31	被登録者への情報の提供や共有	31
32	被登録者への遺伝情報の開示の方針	31
33	遺伝カウンセリングの必要性及びその体制	31
34	研究に関する業務の委託	32
35	難病プラットフォーム	32
35.1	難病プラットフォームについて	32
35.2	難病プラットフォームの構成について	32
35.2.1	ゲノム情報統合部門について	32
35.2.2	臨床情報統合部門について	32
35.2.3	個人情報管理部門について	32
36	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共有	32

36.1	難病プラットフォームとのデータ共有.....	32
36.2	共有するデータの分類.....	33
37	二次利用者へのデータ共有・提供.....	33
37.1	制限共有データの二次利用者への共有.....	33
37.1.1	二次利用者からの直接依頼.....	33
37.1.2	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.....	34
37.2	制限公開データの二次利用者への提供.....	34
37.3	非制限公開データの利用.....	34
37.4	バイオレポジトリに保管された試料（検体）の二次利用.....	34
38	過去に収集した試料・情報の活用及びデータ共有・提供.....	34
38.1	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.....	34
38.2	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 34	
38.3	被登録者への拒否機会の提供方法.....	35
39	研究の実施体制.....	36
39.1	研究代表者.....	36
39.2	特発性造血障害に関する調査研究班 班長.....	36
39.3	運営委員会.....	36
39.4	研究事務局.....	36
39.5	個人情報管理者.....	36
39.6	セントラルレビュー実施責任者.....	36
39.7	鏡検査担当施設委員会事務局.....	36
39.8	京都大学内の研究組織・研究者の所属・職名・氏名エラー! ブックマークが定義されていません。	
39.9	共同研究機関一覧.....	36
39.10	二次利用機関一覧.....	39
40	References.....	40

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。
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

RAADAR-J [26]

	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。
匿名化	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な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

RAADAR-J [26]

	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。

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）
AA	Anaplastic anemia （再生不良性貧血）
MDS	Myelodysplastic syndrome （骨髄異形成症候群）

5 諸言

5.1 研究の背景

再生不良性貧血（Aplastic anemia; AA）および骨髄異形成症候群（Myelodysplastic syndrome; MDS）は特発性造血障害であり、これまでその診断は病歴、血球減少所見、血球形態の観察、そして染色体異常の有無・種類によって行われてきた。しかし、血球異形成に関する統一された評価基準の確立は不十分であり、その診断は観察者や施設によるバイアスを大きく受けることが知られている。また、骨髄低形成例や血球異形成を呈する再生不良性貧血の中には、臨床学的所見/表現型による病型の分類が困難な症例も散見され、既存の臨床学的所見による疾患定義の限界が明らかになってきた。近年、造血器疾患において遺伝子変異による病型やリスクの再分類が進んでおり、AA・MDSにおいても客観的な分類と診断の確立が早急な課題である。

AA・MDSは極めて多彩な骨髄不全の表現型を呈する疾患群であることから、治療方針の確立も必要である。ハイリスク群における造血幹細胞移植や、特定の遺伝子変異を有する疾患群におけるエピジェネティクス制御や分子標的薬の使用、免疫抑制療法の使用など、様々な表現型に対して種々の治療方法が適用される様になったが、それぞれの有効性や予後、有害事象に関する臨床情報の収集及び解析は未だ不十分である。新規治療の開発を含めた治療方針の確立のためには、本邦における臨床データの蓄積も必要不可欠である。

この研究は、厚生労働省難治性疾患政策研究事業班「特発性造血障害に関する調査研究班（代表 三谷絹子）」の副研究として行われていたR1057「再生不良性貧血/骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査研究」（実施責任者 高折晃史・松田晃）を難病プラットフォームへ登録することで、レポジトリの拡大と充実を図るものである。また、この研究の対象患者の一部は日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業・オミクス解析拠点（G1116「難治性造血器疾患の病態解明と診断向上を目的としたオミクス解析」（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター、京都大学医学部腫瘍生物学講座 実施責任者 小川誠司））、G0608「造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析」（実施責任者 京都大学医学部腫瘍生物学講座 小川誠司）、G697「造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析」（実施責任者 京都大学医学部医学研究科医学専攻内科学講座血液・腫瘍内科学 高折晃史）の対象であることから、両研究に同意が得られている患者については情報の統合を目指す。この研究により、セントラルレビューに基づく診断、疾患情報と、遺伝学的情報を併せて解析することが可能となり、本疾患群について更に詳細かつ正確な知見を得ること、その知見を用いた新規治療の開発へつながることが期待される。

5.2 AA・MDSの疫学、エビデンス

AAは、汎血球減少と骨髄低形成を特徴とする一つの症候群であるが、概念がより

RAADAR-J [26]

明確な他の疾患を除外することによって初めて再生不良性貧血と診断される。

MDSは、異形成を伴う造血細胞の異常な増殖とアポトーシスによる細胞死によって特徴づけられる造血器腫瘍である。MDSの病態の解明が進むにつれ、MDSが非常に多様性に富んだ疾患群であることが明らかとなった。2001年にWorld Health Organization (WHO) 分類第3版が¹、2008年にWHO分類第4版が出版され²、2016年には第4版の改訂がなされた³。ゲノム解析を含めた近年の病態解析の進歩が反映されたものの、MDSの診断は、形態学的評価によるところが大きい。また低形成性MDSは形態学的診断が難しく、AAとMDSの鑑別に苦慮する場合もしばしば経験する。異形成を伴う細胞の割合、末梢血および骨髄における芽球の割合、そして骨髄における環状鉄芽球の割合などがMDSの分類に重要であるものの、y 7 6 5 4 診断医により異なり得る。また、MDSの予後予測モデルであるInternational Prognostic Scoring System (IPSS) は骨髄芽球の割合が非常に重要な因子であり⁴、改訂IPSSにおいては、芽球割合のより詳細な分類が必要とされている⁵。

欧州各国では、多施設共同のMDS症例登録システムが稼動しており、これらをもとに多くの疫学研究が行われている。一方、本邦においては、日本血液学会の血液疾患登録システムが行われているものの、正確な診断、詳細な情報に基づく疫学研究は本研究グループ以外ではほとんど行われていない。本研究ではセントラルレビューと追跡調査情報を含んだ信頼性の高いデータベースを構築している。また難病プラットフォームへの登録によりゲノム情報等との統合研究が可能となったため、さまざまな疫学研究への応用が可能である。

5.3 研究の科学的合理性の根拠

AA・MDSは統一された評価基準の確立が不十分であり、その診断は観察者や施設によるバイアスを大きく受ける。既知の臨床学的所見/表現型による病型の分類が困難な症例も散見され、セントラルレビュー及び遺伝情報を用いた疾患定義の再構築が必要である。また、同症候群内にはさまざまな病型やリスクの患者が存在するが、各患者に対して医療機関毎に種々の治療方法が適応されており、統一された治療方針の確立は不十分である。

この様に、診断及び臨床経過に関する疾患情報の統一が不十分であることがAA・MDSの病態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、レジストリ研究として幅広い対象患者の登録と臨床情報の集約、各患者に関するセントラルレビューによる統一された確定診断の登録が可能となる。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ことでAA・MDSの解明が可能となると考えられる。

6 研究課題名

「再生不良性貧血/骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査研究・遺伝子研究」

7 研究の目的及び意義

7.1 研究の目的

本研究では、本邦における AA・MDS における上記の課題を克服することを目的として、疾患情報や診断、臨床経過等の臨床データの包括的、前方向的収集による本疾患に関するプラットフォーム作りを進めるとともに、そこに別研究で行われた検体解析データの統合を行う。また、今後、臨床情報と結びつけられる形での生体試料の解析を行うことを想定し、プラットフォームに紐付いた生体試料の一元的な集積と保存を行う。

7.2 研究の意義と予測される成果

診断基準及びリスクに基づいた治療法の確立していない AA・MDS について病因・病態の解明、診断・治療・予防法の開発を推進する目的で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 AA・MDS の病態解明及び治療研究を推進することが可能となる。

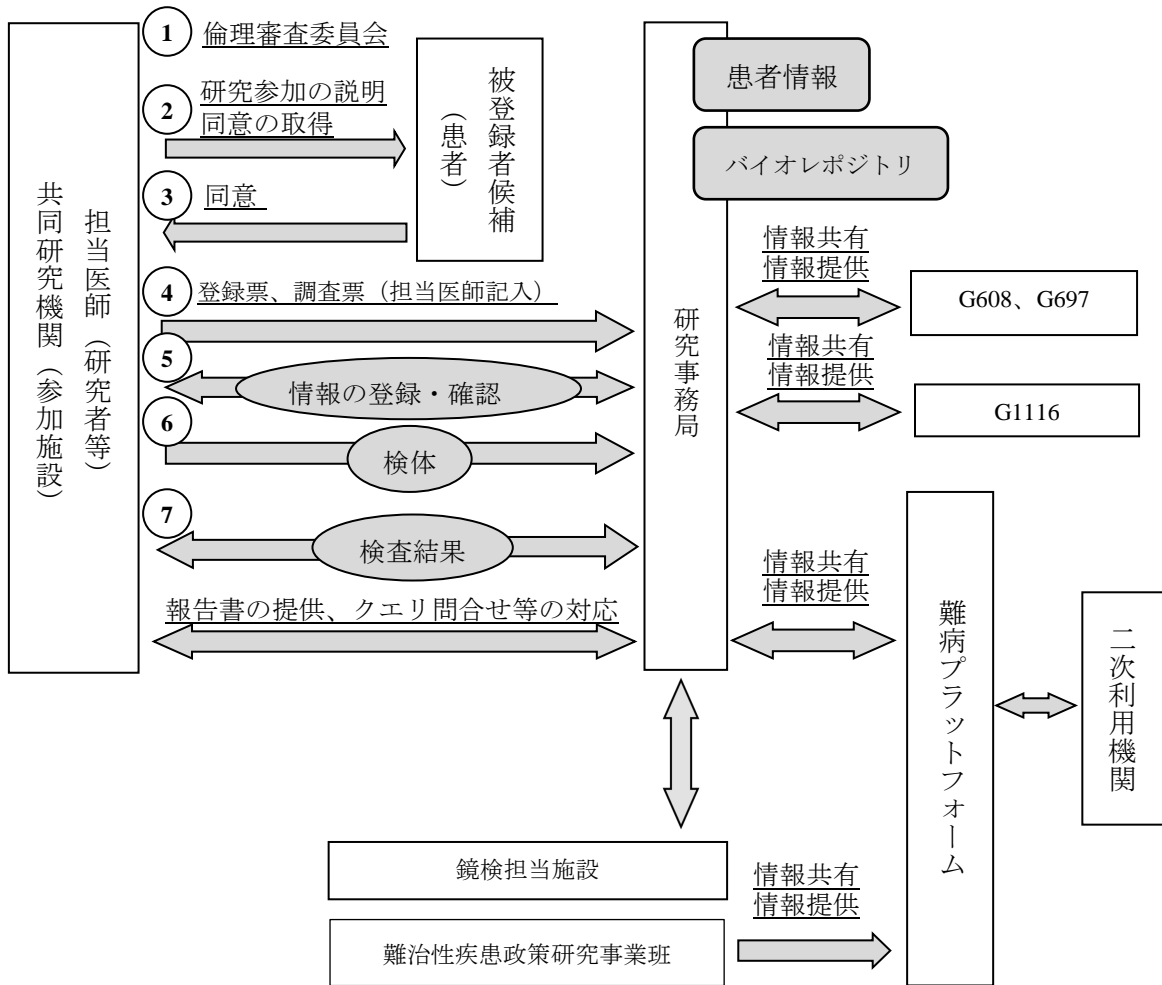
また、AA・MDS の病型分類が複雑化、細分化している現状を鑑みると、将来的には、バイオレポジトリの保存献体を用いて、中央診断を伴った AA・MDS の遺伝子解析を行うことは、病型分類やリスク分類の再構築につながり、臨床における治療方針決定に有意義な知見を得ることが期待される。

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、上記のフローに従い、①～⑦の順序で実施する。

9 解析の対象となる可能性がある遺伝子名

現時点では、遺伝子解析研究は立案されていないが、将来的には全ゲノムを解析対象とする解析を行う可能性がある。また、以下の造血関連の遺伝子を主な対象遺伝子に含んだターゲットシーケンスを行う可能性がある。いずれも造血器疾患の発症や病型、病勢の増悪に強く関連することがこれまでの研究で示唆されてきた遺伝子である。今後研究の発展に伴いターゲットシーケンスの対

RAADAR-J [26]

象となる遺伝子が増える可能性があるが、それらについては遺伝子解析研究の立案時に記載を行い、必要に応じて本研究計画書にも追記を行うものとする。

- ・ FLT3ITD: 骨髄造血幹細胞維持に必須の FLT3 遺伝子の変異。恒常的活性を獲得し、細胞増殖に寄与する。急性骨髄性白血病の絶対的予後不良因子。
- ・ BCR-ABL: 慢性骨髄性白血病や急性リンパ性白血病の原因遺伝子。ABL キナーゼの異常活性化により STAT シグナル活性化を通して細胞増殖に寄与する。
- ・ JAK2V617F: 骨髄増殖性疾患の原因遺伝子。JAK キナーゼの恒常的活性化によって細胞増殖に寄与する。近年特異的阻害剤の開発が進行中。
- ・ c-KIT: 造血幹細胞において stem cell factor をリガンドとしてその増殖や自己複製に関与するキナーゼ。この変異は、急性骨髄性白血病において予後不良因子となる。
- ・ MYC: 様々な血液細胞で増殖に関与するキナーゼ。特に悪性リンパ腫の発症に重要な役割を果たす。
- ・ RUNX1: 造血幹細胞の維持に必須の転写因子であり骨髄球系分化にも関与する。先天性変異は、家族性血小板異常症の原因となり、高率に白血病などを引き起こす。
- ・ CEBPA: 骨髄球系分化のマスター転写因子。先天性変異は急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の原因となる。
- ・ DDX41: RNA プロセッシングに関わり、先天性異常は急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の原因となる。
- ・ GATA2: 造血幹細胞の維持に必須の転写因子であり、変異を有するとは骨髄球系、赤血球・血小板系分化など広範囲に異常を引き起こす。先天性異常は Emberger 症候群、MonoMAC 症候群など造血器疾患以外の臓器障害を伴う疾患群の原因遺伝子でもある。
- ・ ETV6: 先天性異常が B 細胞性白血病、骨髄異形成症候群等で報告あり
- ・ TERT: テロメラーゼの RNA 構成分子の一部であり、先天性再生不良性貧血及び骨髄不全の原因となる。
- ・ TET2: 遺伝子発現の抑制に関与する DNA メチル化修飾を解除する酵素。このノックアウトマウスの解析から、白血病発症に寄与することが知られている。
- ・ DNMT3A: 遺伝子発現をシャットオフする DNA メチル化酵素。白血病やリンパ腫など幅広い疾患で異常が報告されている。このノックアウトマウスの解析から、白血病や悪性リンパ腫発症に寄与することが知られている。
- ・ EZH2: DNA が巻き付く蛋白ヒストンのメチル化酵素。遺伝子発現抑制に働く。白血病やリンパ腫など幅広い疾患で異常が報告されている。このノックアウトマウスの解析から、白血病や悪性リンパ腫発症に寄与することが最近報告された。
- ・ BCL-2: 抗アポトーシス作用を有する。IgH ローカスとの転座によって恒常的に発現して、リンパ球の淘汰を抑制して悪性リンパ腫発症に寄与する。
- ・ TP53: 細胞周期や細胞死に関わるカスケードを励起する中心的分子。この変異は白血病、リンパ腫をはじめ、様々な造血器疾患で報告される。

10 評価（収集）項目

- 1 死亡の有無
- 2 白血化の有無
- 3 施設診断と中央診断の一致度

11 被登録者の選定

11.1 選択基準

- 1) AA あるいは MDS と診断、あるいはその可能性が高いと判断された患者
- 2) 文書で研究参加への同意が得られた患者

11.2 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
- 2) 同意が取得できなかった患者（代諾は認めない）

12 目標症例数

12.1 目標症例数

症例数制限は設けず可能な限り登録する。

12.2 目標症例数設定根拠

本研究は、患者登録時から永年続くレジストリ研究であり、AA・MDS の患者を可能な限り多く登録することによって、患者情報や治療の情報を少しでも多く収集することを目的としているため、可能な限り該当症例を登録する。

13 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。

14 研究の方法（実施手順）

14.1 各研究機関の倫理審査

各研究機関の研究者等は、本研究の実施に関して、所属する医療機関の倫理審査委

RAADAR-J [26]

員会に審査を依頼、また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中央倫理審査を依頼し、研究実施について研究機関の長の許可を得る。

14.2 被登録者候補の同意

各研究機関の研究者等は、倫理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。

14.3 登録票（担当医師記入）、調査票（担当医師記入）の送付

各研究機関の研究者等は、各施設において「登録用施設 ID」を各患者に付与し、同意を取得した被登録者候補の臨床情報を記載した患者登録個人票（1枚目「患者登録用」、2枚目「研究事務局保管用」、3枚目「セントラルレビュー用」、4枚目「参加施設保管用」）の1枚目（患者登録用）に同「登録用施設 ID」を記載の上研究事務局（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科 臨床研究室）に送付し、被登録者候補の登録手続きを進める。

14.4 登録票（担当医師記入）、調査票（担当医師記入）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（担当医師記入）、調査票（担当医師記入）の内容を確認し、研究登録に問題ないか否かを確認する。問題無い場合、研究事務局は「登録用施設 ID」と連結する「被登録者 ID」を各症例に付記し、送付された用紙（患者登録用）に記入の上各施設の登録責任者へFAXにて返信する。これ以降の情報及び試料の送付と登録は全てこの「被登録者 ID」に基づいて行う。

14.5 患者の登録

各参加施設は返信された「被登録者 ID」を確認の上、患者登録個人票の2枚目「研究事務局保管用」に必要な患者情報を記入し、骨髓細胞分類ならびに染色体検査結果のコピーとともに簡易書留もしくは宅配便にて研究事務局へ送付する。この患者情報・検査結果等は研究事務局にて入力される。研究事務局の担当者は、追加の臨床情報が必要な場合には、研究者等に問い合わせを行い、必要な情報を収集する。

14.6 各研究機関からの診療情報、試料（検体）の送付

初回登録時及び追跡調査時の被登録者の詳細な診療情報（カルテ記載情報等）は、研究事務局の担当者が研究者等から必要な情報を取得する。研究事務局は、各施設の登録責任者に別紙の追跡調査票への記入を年1回依頼する。骨髓・末梢血標本（14.7

RAADAR-J [26]

参照) および骨髄・末梢血検体 (14.8 参照) に関しては、研究者が研究事務局に送付する。

本研究の経過中に追跡調査入力票の変更が必要になった時、もしくは追跡調査入力票記載項目以外の情報が必要とされた場合は、研究代表者の承認を得た後、追跡調査入力票の変更の通知、もしくは追加調査の依頼を行うことができる。「特発性造血障害に関する調査研究班」により行われる、本研究と関連した別個の研究にも、班会議での承認を前提として情報を提供する。これらの情報は全て難病プラットフォームにて難治性疾患政策研究事業班と共有される。

14.7 セントラルレビュー

新規に AA、MDS と診断されたすべての症例と、AA と MDS の鑑別が明確にできないすべての症例について、患者登録個人票の 3 枚目の「セントラルレビュー登録用」にて症例の登録を行う。各参加施設の登録責任者は「セントラルレビュー登録用」用紙とともに、標本を研究事務局へ送付する。送付する標本は、診断時骨髄生検標本・クロット標本・骨髄塗抹標本・末梢血塗抹標本とする。標本の送付は、「標本管理施設」で用意した登録標本送付専用のケースを用い「生検、穿刺の部位」、「被登録者 ID」等を明記する。診断に際し、複数回の穿刺/生検を行った場合は、その複数回の穿刺/生検標本がセントラルレビューの対象になる。標本のセントラルレビューは検鏡担当施設がおこなう。検鏡担当施設委員会においてセントラルレビュー結果の評価が行われ、結果は各施設の登録責任者に伝えると共に難病プラットフォームにて難治性疾患政策研究事業班と共有される。なお、セントラルレビューにおける主たる検討項目は、1) 骨髄細胞密度の評価、2) 異形成の有無とその頻度、3) その他の特記すべき形態学的所見の有無と評価、4) 形態学的診断、とする。送付された標本は原則として検鏡担当施設委員会事務局において保管されるが、参加施設の希望に応じて返却あるいは研究事務局にて保管する。

14.8 バイオレポジトリ用検体の提出

各研究機関の研究者等は、同意を取得した被登録者の匿名化された試料(検体)の採取及び提出を行う。試料の採取は、原則として通常の臨床行為としておこなう骨髄穿刺、末梢血採血、生検の際に行う。同時に、必要に応じて、スワブを用いて頬粘膜を採取する。試料には、上記研究事務局にて付与された「被登録者 ID」を付けて匿名化を行い、各施設の研究者において「被登録者 ID」と登録用施設 ID、診療 ID との対応表を作成・保管する。各施設の担当医師は京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科に「検体送付連絡票」を FAX (メール添付でも可) し、症例情報シートと試料を郵送する。送付された試料は京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科においてバイオレポジトリとして保管する。

14.9 バイオレポジトリの試料使用について

研究の目的や解析方法が具体化し、本研究委員会での使用許可に関する審議を経て研究計画書が作成され、倫理審査委員会において厳正な審査の後に承認された場合のみ利用が認められる。生体試料は、共同研究において国内外の民間企業を含む外部研究期間で解析に使用される可能性があるが、いかなる場合も匿名化されていない個人を特定する情報は外部に提供されない。また、これらの将来の研究には、ゲノム研究や蛋白研究が含まれる可能性がある。

14.10 過去のレジストリデータの統合

本研究の前研究である「再生不良性貧血/骨髄異形成症候群の前方視的症例登録・セントラルレビュー・追跡調査研究(R1057)」で収集された臨床情報及びセントラルレビューの情報についても全て本研究のレジストリに統合される。

14.11 他研究のレジストリデータの統合について

G1116「難治性造血器疾患の病態解明と診断向上を目的としたオミクス解析」及び「造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析」(G608)において遺伝子解析の同意が得られている患者に限り、AA・MDSに関するオミクス解析結果を本研究のレジストリに統合することで、可能な限り付属する遺伝子情報についても収集を行う。収集の方法としては、事務局は本研究とG1116研究、G608研究、G697研究のいずれかに登録を行っている患者に関して、同IDに紐付く遺伝子情報を京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学教室から収集する。得られたデータは、難病プラットフォームが提供する「オミクス情報専用」のデータベース内および本研究のデータベース内に登録するものとする。

14.12 バイオレジストリ試料を用いた新規解析結果の登録について

保管試料を用いた新規の研究において解析結果が得られ、その結果をレジストリに登録することが有益であると運営委員会が判断した場合、解析結果はプラットフォームにおけるレジストリに登録することとする。ただし、これらの新規解析結果の利用条件及び利用範囲についてはその研究内容毎に運営委員会が設定することとする。

15 観察・検査

15.1 観察・検査の項目

15.1.1 臨床情報の調査項目

RAADAR-J [26]

【初回登録時の調査項目】

- 1) 生年月日、性別
- 2) 推定発病年月、初診日、診断年月
- 3) 診断名
- 4) 重症度分類及び亜分類
- 5) 診断前治療歴
- 6) 血液検査所見（赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、網状赤血球数）
- 7) 生化学検査所見（LDH, AST, ALT, T-bil, D-bil, Fe, UIBC, BUN, Cr, UA, Ferritin, Haptoglobin, TP, ALB, Cu, CRP, EPO, VB12, 葉酸, TPO）
- 8) 遺伝子変異検査所見
- 9) GPI アンカー膜蛋白欠失血球
- 10) 骨髄検査所見（骨髄生検、骨髄像、フローサイトメトリー、染色体異常）

【追跡調査時の調査項目】

- 1) 診断名
- 2) 重症度分類
- 3) 治療歴（輸血、免疫抑制剤、ステロイド、化学療法、サイトカイン、同種移植）
- 4) 血液検査所見（赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、網状赤血球数）
- 5) 生化学検査所見（LDH, AST, ALT, T-bil, D-bil, Fe, UIBC, BUN, Cr, UA, Ferritin, Haptoglobin, TP, ALB, Cu, CRP, EPO, VB12, 葉酸, TPO）
- 6) 遺伝子変異検査所見
- 7) 骨髄検査所見（骨髄生検、骨髄像、フローサイトメトリー、染色体異常）
- 8) 転記、死亡原因、白血病への進行の有無

【セントラルレビューの調査項目】

セントラルレビューにおける評価項目

- 1) 骨髄細胞密度の評価
- 2) 異形成の有無とその頻度
- 3) その他の特記すべき形態学的所見の有無と評価
- 4) 形態学的診断

【オミクス解析における評価項目】

- 1) G1116 「難治性造血器疾患の病態解明と診断向上を目的としたオミクス解析」、G0608 「造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析」、G0697 「造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析」 研究登録時に各共同研究機関において付記した被

登録者 ID

15.1.2 臨床検査項目

【初回登録時の検査項目】

- 1) 赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、網状赤血球数
- 2) LDH, AST, ALT, T-bil, D-bil, Fe, UIBC, BUN, Cr, UA, Ferritin, Haptoglobin
- 3) GPI アンカー膜蛋白欠失血球

【追跡調査時の検査項目】

- 1) 赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、網状赤血球数
- 2) LDH, AST, ALT, T-bil, D-bil, Fe, UIBC, BUN, Cr, UA, Ferritin, Haptoglobin

15.2 観察・検査のスケジュール

	登録前	初回登録時	追跡調査時 (診断から半年後・ 診断から1年毎)	中止時
同意取得	●			
登録		●		
臨床情報		●	●	(●)
臨床検査データ		●	(●)	

(●) 可能な範囲で実施

15.3 観察・検査の実施方法

15.3.1 臨床情報の調査方法

各研究機関の研究者等は、登録票（医師記入用）、調査票（医師記入用）に必要な情報を記載し研究事務局に送付する。

15.3.2 臨床検査の実施方法

各施設において日常診療の範囲内で臨床検査が行われる。

16 研究の中止

16.1 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。

RAADAR-J [26]

- 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。

16.2 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

17 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

18 診療情報調査票の取り扱い

研究事務局は、診療情報調査票を用いてデータを収集し、速やかに必要な情報を記録する。研究事務局は、個々の被登録者の情報が正しく記録されていることを確認する。研究代表者は、データが適切に記録されていることを保障する。

19 データの収集

19.1 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10年（あるいは永年）とする。データ収集のタイミングは、診断日を起点として6ヵ月毎とする。

19.2 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。

- 1) 個人を直接特定できる個人情報

- 2) オミクス情報
- 3) 臨床情報

19.3 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、「個人を直接特定できる個人情報」に該当するデータ、オミ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

本研究では「個人を直接特定できる個人情報」に該当するデータは扱わない。

- 2) オミ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クス情報に該当するデータは、「難治性造血器疾患の病態解明と診断向上を目的としたオミクス解析（G1116）」の枠組みに基づき、難病プラットフォームが提供する「オミクス情報専用」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。

20 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。

21 統計解析

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。

- 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。
- 4) 生存率の推定; 転帰情報に基づいて、 Kaplan-Meier法にて生存率を推定する。登録時の重症度分類等により部分集団を構成し、同様に推定を行う。
- 5) その他、予後因子に関して探索的に研究を行う。

22 研究に係る試料・情報等の保管

22.1 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。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。

22.2 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適切に保管する。

22.3 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、全ての情報が匿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。

22.4 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）

23 倫理的事項

23.1 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」、「個人情報保護に関する法律」、「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」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。

23.2 倫理審査委員会

23.2.1 研究実施の審査及び許可

本研究の実施に先立ち、各研究機関の研究者等は、本研究の実施に関して、所属する医療機関の倫理審査委員会に審査を依頼、また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中央倫理審査を依頼し、研究実施について研究機関の長の許可を得る。

RAADAR-J [26]

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。

23.2.2 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。

23.2.3 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う。

23.3 個人情報の取り扱い**23.3.1 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) 個人識別符号
- 2) 臨床情報
- 3) オミクス情報

23.3.2 試料・情報の匿名化の時期と方法、対応表の管理方法

本研究では、まず、最初の登録手続き時に施設毎に「登録用施設ID」が付与される。この「登録用施設ID」に連結する形で研究事務局は各症例に「被登録者ID」を付与し、以降の試料及び診療情報の送付及び登録は、この「被登録者ID」により一元的に管理される。対応表は各施設において個人情報として取り扱い、適切に保管する。

23.3.3 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。

23.3.4 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

RAADAR-J [26]

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。

23.3.5 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、匿名化された状態で提供する。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。

24 インフォームド・コンセント**24.1 インフォームド・コンセントの取得****24.1.1 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。

24.1.2 代諾の可能性

16歳以上の未成年者、16歳未満の者からの検体、認知症等により有効なインフォームド・コンセントが得られない者、正確な診断を開示していない患者からの同意取得は行わない。死者の検体は使用しない。

24.1.3 同意の撤回

被登録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情報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。

24.2 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

RAADAR-J [26]

- 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に生じる手続き等

24.3 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。

25 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

25.1 被登録者に生じる負担並びに予測されるリスクと不利益

セントラルレビューに用いられる骨髄スメア等のプレパラートは通常の診療で行ったものを用いるため、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。また、末梢血検体および骨髄検体は、一般診療における採血および骨髄検

RAADAR-J [26]

査施行時にあわせて行うこととし、各 5mL までとする。5mL であれば、被登録者にリスクは伴わないと考えられる。スワブでの頬粘膜提出に関しては、被登録者にリスクは伴わないと考えられる。

将来、バイオレポジトリ検体の二次利用として遺伝子解析を伴う研究を行う場合は、全ゲノム情報を取り扱うため、その漏洩は著しくプライバシーを傷害する可能性がある。この点に関して厳重に留意して執り行う必要があり、その場合は、新ゲノム指針に則った研究計画を適切に立案し、対象となる患者への情報提供をホームページなどで行う。なお、これらの研究において既知遺伝疾患原因遺伝子の変異等を偶発的に見出した場合は、項目 26 に則って対応ものとする。精度上の問題が懸念されるため、原則として開示はしない方針とするが、偶発的所見が提供者本人やその家族にとって重大であり、それを知らせることが有益であると考えられ、医の倫理委員会においても同様と判断された場合に限り、本人や家族に対しその結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせを行うものとする。

25.2 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、本研究で同じ疾患の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 AA・MDS 患者の病態、病因、治療法の解明に役立つと考えられる。

26 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) 外部の機関への試料・情報の提供状況

27 利益相反

27.1 研究の資金源

本研究は、厚生労働省難治性疾患政策研究事業研究費で実施する。

27.2 利益相反の管理

各研究者の所属機関での利益相反審査により、適切に開示されていることを、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で確認する。

臨床研究の実施にあたり、利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査する。

28 研究に関する情報公開

28.1 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、研究の進捗についても随時、当該臨床研究登録データベース上で更新・報告する。

28.2 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。

28.3 研究結果の帰属

本研究で得られたデータ及び結果は、研究代表者および共同研究者の所属する研究機関に帰属する。

28.4 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。

29 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。）

30 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。

31 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。

32 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、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相談した内容に基づき被登録者と担当医師との関係性に基づき決定する。

33 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、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し、遺伝カウンセリングの受診を勧める。

34 研究に関する業務の委託

特になし

35 難病プラットフォーム

35.1 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。

35.2 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。

35.2.1 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。

35.2.2 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。

35.2.3 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。

36 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共有

36.1 難病プラットフォームとのデータ共有

RAADAR-J [26]

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。

36.2 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閲覧・利用することができるデータ。

37 二次利用者へのデータ共有・提供

37.1 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。ただし本研究に提供されるオミクスデータについては、G1116「難治性造血器疾患の病態解明と診断向上を目的としたオミクス解析」研究の成果物の共有であることから、二次利用についての制限は同研究における枠組みに基づいたものとする。

37.1.1 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の可否とデータの共有範囲を判断する。

37.1.2 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。

37.2 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。

37.3 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。

37.4 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。

38 過去に収集した試料・情報の活用及びデータ共有・提供

38.1 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。

38.2 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匿名化を行う。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。

38.3 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

39 研究の実施体制**39.1 研究代表者**

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科 教授 高折晃史

39.2 特発性造血障害に関する調査研究班 班長

獨協医科大学 血液・腫瘍内科 教授 三谷絹子

39.3 運営委員会

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科 教授 高折晃史 (委員長)

獨協医科大学 血液・腫瘍内科 教授 三谷絹子

埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教授 松田晃

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 血液内科 川端浩

川崎医科大学 検査診断学 通山薫

39.4 研究事務局

京都大学医学部附属病院 血液内科 助教 諫田淳也 (責任者)

京都大学医学部附属病院 血液内科 医員 櫻田麻希

京都大学医学部附属病院 血液内科 特定職員 奥田智子

39.5 個人情報管理者

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科 助教 錦織桃子

39.6 セントラルレビュー実施責任者

埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教授 松田晃

39.7 鏡検査担当施設委員会事務局

埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教授 松田晃

39.8 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

RAADAR-J [26]

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／教授／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) 症例登録施設・責任者（順不同）

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

高折晃史

NTT 東日本関東病院 血液内科

臼杵憲祐

筑波大学 医学医療系 血液内科

千葉滋

埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科

前田智也

田附興風会医学研究所北野病院 血液内科

北野俊行

日本赤十字社和歌山医療センター 血液内科

直川匡晴

東京女子医科大学 血液内科学分野

田中淳司

近畿大学医学部血液・膠原病内科

森田泰慶

滋賀県立総合病院 血液・腫瘍内科

内海貴彦

東京医科大学病院 血液内科

後藤明彦

金沢大学第三内科 血液・呼吸器内科

中尾眞二

獨協医科大学病院 血液・腫瘍内科

三谷絹子

RAADAR-J [26]

長崎大学原爆後障害医療研究施設 血液内科学研究分野	宮崎泰司
川崎医科大学 検査診断学	通山薫
札幌医科大学医学部附属病院 血液内科	小船雅義
日本医科大学 血液内科	永田安伸
北里大学 血液内科	鈴木隆浩
九州大学 医学部病態修復内科学	赤司浩一
福島県立医科大学 血液内科学講座	池添隆之
東北大学 大学院医学系研究科血液免疫病学	張替秀郎
信州大学 医学部附属病院 血液内科	中澤英之
東京警察病院 血液内科	荒井俊也
神戸大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	川本晋一郎
一般財団法人住友病院 血液内科	菅原浩之
大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	保仙直毅
愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科	竹中克斗
東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	黒川峰夫
山梨大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	桐戸敬太
熊本大学病院 輸血・細胞治療部	上野志貴子
独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 血液内科	川端浩
自治医科大学附属病院 血液科	神田善伸
自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科	神田善伸

3) 鏡検担当施設・鏡検担当者

長崎みなとメディカルセンター 臨床検査部	波多智子
埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科	前田智也
北里大学 血液内科	鈴木隆浩
独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 血液内科	川端浩
川崎医科大学 検査診断学	通山薫
川崎医科大学 検査診断学	北中明
埼玉医科大学保健医療学部 臨床検査学科	芽野秀一
獨協医科大学病院 臨床検査センター	新保敬
東京大学医学部附属病院 検査部	常名政弘
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院 臨床検査部	増田亜希子

4) 「難治性造血器疾患の病態解明と診断向上を目的としたオミクス解析」研究班

RAADAR-J [26]

- | | | |
|--------|--------------------|------|
| 研究責任者 | 京都大学医学部医学科 腫瘍生物学教室 | 小川誠司 |
| 連絡先研究者 | 京都大学医学部医学科 腫瘍生物学教室 | 南谷泰仁 |
- 5) 「造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析」研究班
- | | | |
|--------|--------------------|------|
| 研究責任者 | 京都大学医学部医学科 腫瘍生物学教室 | 小川誠司 |
| 連絡先研究者 | 京都大学医学部医学科 腫瘍生物学教室 | 南谷泰仁 |
- 6) 「造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析」研究班
- | | | |
|----------|-------------------------------|-------|
| 研究責任者 | 京都大学医学部医学研究科医学専攻内科学講座血液・腫瘍内科学 | 高折晃史 |
| 連絡先研究責任者 | 京都大学医学部医学研究科医学専攻内科学講座血液・腫瘍内科学 | 白川康太郎 |

39.9 二次利用機関一覧

- 「難治性造血器疾患の病態解明と診断向上を目的としたオミクス解析」(G1116)
 住所：〒101-0062 東京都千代田区 神田駿河台 2-3-10
 東京医科歯科大学 駿河台キャンパス 22号館5階
 東京医科歯科大学 M&D データ科学センター 宮野悟
 住所：〒606-8501 京都府京都市左京区吉田近衛町
 京都大学医学部医学研究科 腫瘍生物学講座 小川誠司
- 「造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析」(G608)
 住所：〒606-8501 京都府京都市左京区吉田近衛町
 京都大学医学部医学研究科 腫瘍生物学講座 小川誠司

40 References

1. Jaffe WS, Harris N, Stein H, Vardiman J. World Health Organization Classification of Tumors : Pathology and Genetics, Tumor of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *IARC Press, Lyon* 2001.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. *IARC press* 2008.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised Fourth Edition. *IARC press* 2017.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; **89**: 2079-2088.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F *et al.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; **120**: 2454-2465.

【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	○○○○○○
提供元の機関における取得の経緯	○○○○○○
試料・情報の項目	血液、臨床情報
同意の種別	<input 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 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 ()