

IRUD (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases) 企画書

2016年4月

1. IRUD の概要と本企画書の位置づけ

臨床的な所見を有しながら通常の医療の中で診断に至ることが困難な患者（未診断疾患患者）は、多数の医療機関で診断がつかず、原因もわからず、治療方法も見つからないまま、様々な症状に悩まれている。2015年4月に発足した日本医療研究開発機構（AMED）は、その理念である“3つのLIFEを具現化する”基幹プロジェクトとして未診断疾患に取り組むこととした。

AMED が主導する未診断疾患イニシアチブ Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD) は、臨床情報及び必要に応じて遺伝学的解析結果等を踏まえた総合的診断を行う体制、及び国際連携可能なデータベース構築等による積極的なデータシェアリングを行う体制を構築し、厚生労働省が進める難病に対する医療提供体制ならびに自治体の難病対策と連携しつつ推進する新たな研究事業である。IRUD の中核は小児患者を対象とした研究班「原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析」（小児 IRUD 研究班）と成人患者を対象とした研究班「成人における未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」（成人 IRUD 研究班）により実施されるが、IRUD 全体の推進には、日本全国の患者、家族、医師、医療スタッフ、研究者、研究支援者等多くの関係者の協力が必要であり、これら未診断疾患の診断確定と、最終的な治療を目指した疾患研究の推進によって、それぞれの貢献に応じていく。

本企画書は、IRUD の全ての関係者間で理念を共有し、認識を共通化することを目的に作成するものである。

2. IRUD の背景及び推進に当たっての原則

2-1. IRUD の背景

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

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

海外では、このNGSを利用して、未診断疾患患者の遺伝子解析を進め、診断を目指すプロジェクトが一定の成果を上げつつある。これらプロジェクトとしては、米国のUDP

(Undiagnosed Diseases Program) とそれを引き継いだ UDN (Undiagnosed Diseases Network)、カナダの FORGE (Finding of Rare Disease Genes)、英国の Genomics England や DDD (Deciphering Developmental Disorders) 等が挙げられる。

これら未診断疾患には、これまで報告がなされていない新規の疾患だけでなく、報告はなされていても患者数が少なく診断が困難な希少疾患等も含まれている。希少疾患では、その患者数の少なさから研究が進まず、発症メカニズムや診断方法が確立されていないことが多く、発症から診断に至るまで数年を要することも少なくない。未診断疾患患者の診断には、希少疾患を専門とする複数の医師による臨床的検討やエクソーム解析・全ゲノム解析といった網羅的な遺伝学的解析が有効であることが海外のプロジェクトで示されている。また、特に新規疾患の診断には、類似症状を有する複数の症例を関連付けて検討を行う必要があるため、これまでは十分に共有されてこなかった、各々の臨床医が保持する患者の臨床情報と遺伝学的情報を積極的に共有し、全国レベルで照合できる体制を構築することが求められる。さらに、非常に希少な疾患については、国際的に情報共有する仕組みの構築も必要である。

2-2. IRUD 推進に当たっての基本原則

IRUD は、個別領域の研究にとどまらず、日本全国の、多様な症状を有し得る未診断疾患患者の診断を行う体制を構築することを通じて、診断結果を患者に返還することに加え、患者・家族を支援する環境整備に資するものである。公平かつ安定的な制度の確立等を目指す世界にも類を見ない我が国独自の難病対策と連携した取り組みであることから、IRUD の関係者は以下の基本原則を共有する。

2-2-1. 希少・難治性疾患分野での保健医療行政との連携を図る。

IRUD では未診断疾患患者に対する診断体制を構築するにあたって、厚生労働省が進めている難病に対する医療提供体制の整備の方向性を注視し、研究事業終了後も体制が継続可能となるように進める。また、自治体の難病対策との連携を図る。

2-2-2. 多臓器にわたる疾患・遺伝子異常が疑われる疾患等、多様な疾患に対応可能な体制を確保する。全国各地域で自律的に機能するシステム構築を目指す。

未診断疾患では、多臓器系統にわたる症状を呈することが多いため、複数の診療科等が協力して診断にあたることが求められる。臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラー等の専門的人材も必要である。各地域でこれらの専門的人材の確保と連携関係を構築するとともに、人材が確保できない場合には、全国的な支援も検討する（遠隔会議等のシステムの利用も考慮する）。

2-2-3. 地域の医療連携を意識した研究を推進する。

地域のかかりつけ医や医療機関との連携を意識して研究を進める。具体的には、定期的な IRUD に関する説明会や勉強会の開催、対象患者を紹介したかかりつけ医への情報提供、検討会等への参加促進、診断後の診療支援等を行う。また地域の医師会との連携を図り、IRUD への参画を促す。

2-2-4. Microattribution を意識した研究を推進する。

IRUD を進めるにあたっては、患者、家族、かかりつけ医や大学病院等の医師、看護師、研究者、遺伝カウンセラー等の診療スタッフや研究支援者等、研究に参加する全ての関係者の協力が必要不可欠であり、その貢献を重要視し、敬意を表する。

IRUD に参加した患者に対しては診断や研究成果のフィードバックによりその貢献に応える。研究成果の公表等にあたっては、遺伝子解析を行った研究者のみならず、対象患者を紹介したかかりつけ医や診断に関与した専門家等の貢献を反映させる。

2-2-5. 既存研究と連携し、新規疾患概念の確立等未診断疾患研究を継続していく。

IRUD は、新規疾患原因遺伝子の同定や新規疾患概念の確定にとどまらず、IRUD 以外の研究班等との連携を通じて、疾患メカニズムの解明、革新的治療法の研究開発等につなげることを目指す。

2-2-6. データシェアリングを進める。

IRUD で対象となる疾患の多くは希少疾患であるため、研究を進める上でデータシェアリングが極めて重要な概念となる。個人情報保護に配慮した上でデータシェアリングを実現するには、同意手続きやデータの取扱規定等の共通化、国際連携も視野に入れた臨床情報・遺伝学的情報の共通言語化等が必要となる。まずは、IRUD 研究班内でのデータシェアリングを実現し、ついで IRUD 以外の関連する研究班とのデータシェアリングを進めていく。さらに、診断等の加速のため、国際連携に則ったデータシェアリングも推進する。

3. IRUD 実施内容

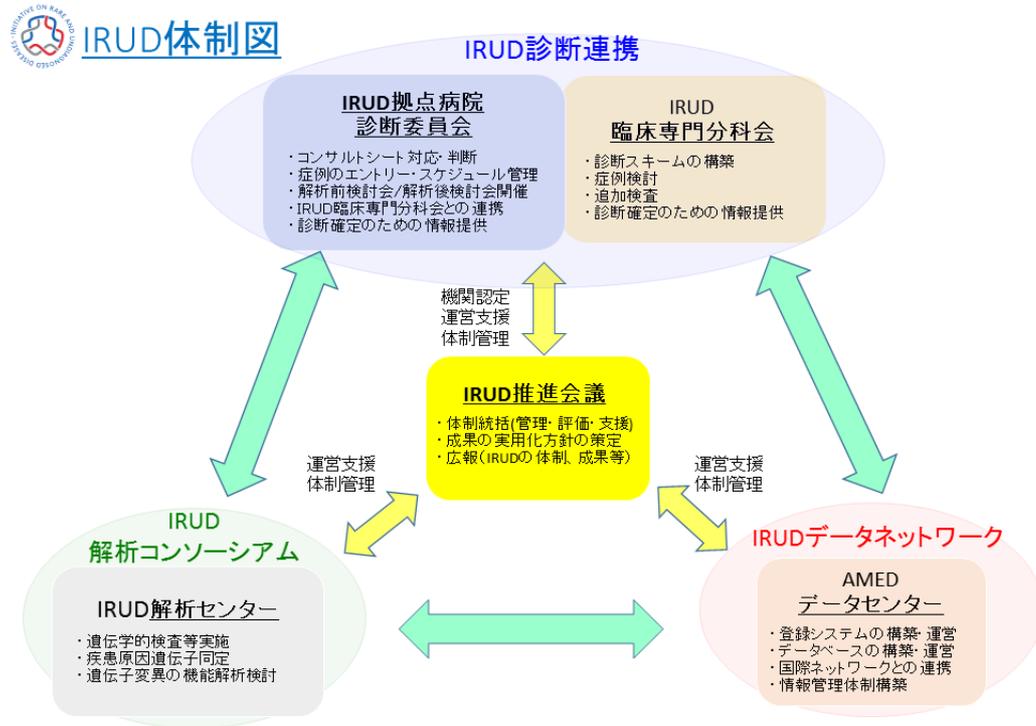
IRUD では、小児 IRUD 研究班と成人 IRUD 研究班が協力して、以下の 3 つの内容を実施する。

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

4. IRUD 実施体制（図 1 参照）

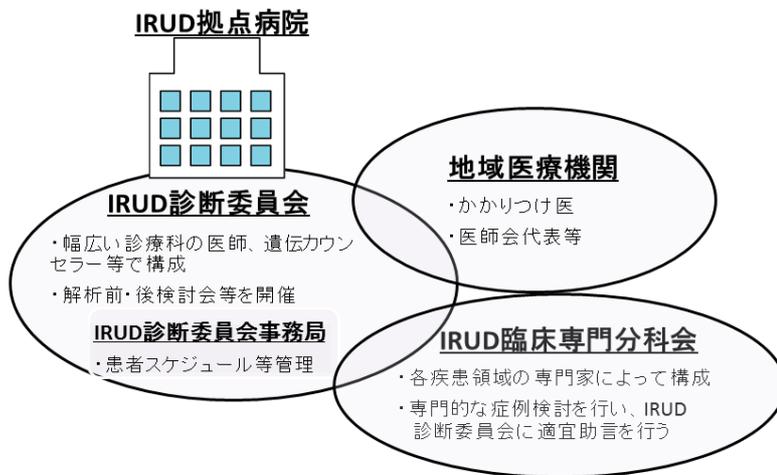
IRUD は小児 IRUD 研究班と成人 IRUD 研究班が中核となって実施し、「IRUD 診断連

【図1】 IRUD 体制図



【図2】 IRUD 診断連携

IRUD診断連携



携]、「IRUD データネットワーク」、「IRUD 解析コンソーシアム」を構成する。また、IRUD 全体にかかわる運営方針等について検討・決定機能を担う「IRUD 推進会議」を設置する。以下にそれぞれの役割・実施業務等を記載する。

4-1. IRUD 推進会議

IRUD 推進会議は、小児 IRUD 研究班ならびに成人 IRUD 研究班の研究開発代表者、IRUD データネットワークの責任者及び AMED からなり、IRUD 全体にかかわる運営方針等について検討・決定を行う。IRUD 推進会議は定期開催のほか、必要により臨時に開催する。会議での決定事項は IRUD 診断連携、IRUD データネットワーク、IRUD 解析コンソーシアムの活動に反映させ、その活動状況は IRUD 推進会議にフィードバックされる。

4-2. IRUD 診断連携（図 2 参照）

IRUD 診断連携では、IRUD 拠点病院を中心とした地域における医療機関の連携及び、全国的な連携を構築する。

また、特定の疾患領域の専門家の全国的な連携体制を構築する（IRUD 臨床専門分科会）。

4-2-1. IRUD 拠点病院・IRUD 協力病院

IRUD 拠点病院は、IRUD 研究班の研究開発代表者もしくは分担者が所属する総合的な診断が可能な施設で、病院設置者の同意を得て、IRUD 推進会議が認めたものとする。具体的には複数の診療科を有する病院、国立高度専門医療研究センター等の医療機関とし、地域的な偏りのないよう配慮し、全国に 20-30 か所程度をおく。各 IRUD 拠点病院に、IRUD 診断委員会をおく。

IRUD 拠点病院は、患者のアクセスを考慮して、拠点病院に準じた機能を有する施設を IRUD 協力病院として指定することができる。IRUD 協力病院は患者の同意取得等が行われる場合も想定され IRUD 研究組織の一部となりうるため、IRUD 協力病院の指定にあたっては研究開発代表者の承認を必要とする。

4-2-2. IRUD 診断委員会

IRUD 診断委員会は、IRUD 拠点病院ごとに設置され、IRUD 拠点病院における後述のフローチャートに従った患者情報の流れを管理するとともに、解析前検討会、解析後検討会を開催し診断の検討を行うものである。委員会メンバーには、幅広い診療科の医師、臨床遺伝専門医等のほか、地域の医師会に所属する臨床医にも参加いただく（別添 1. IRUD 診断委員会構成メンバー参照）。IRUD 診断委員会には委員長を置き、その業務の取りまとめと推進を行う。また、運営にあたる事務局担当者をおき、書類の受付や関係する医師や患者との連絡・日程調整、データの入力や管理等を行う。

IRUD 診断委員会の活動内容・結果は研究開発代表者が取りまとめ、IRUD 推進会議へ定

期的に報告する。また、診断が確定された症例の情報は、AMED が今後指定するデータベースに登録する。

4-2-3. IRUD 臨床専門分科会

個々の疾患領域における、より専門性の高い検討を行うため、IRUD 診断委員会に所属する各疾患領域の専門家からなる全国レベルの IRUD 臨床専門分科会を設置する。各疾患領域に取りまとめ医を置き、その業務の取りまとめと推進を行う。

4-3. IRUD データネットワーク

IRUD 内でのデータ共有体制を IRUD データネットワークと呼ぶ。AMED データセンターが中心となり IRUD で得られた臨床情報ならびに IRUD 解析センターで実施した患者の遺伝学的検査の情報等を統合し、保管管理ならびに情報共有を行う。

4-3-1. AMED データセンター

IRUD データネットワークの中心として、AMED データセンターをおく。AMED データセンターは、IRUD 研究の中で、得られたデータを管理し共有するシステムとして IRUD Exchange を構築する。IRUD Exchange には、IRUD 診断委員会、IRUD 解析センター等により、IRUD にエントリーされた患者について、国際基準の共通言語化された臨床情報等が登録される。

また、AMED データセンターは、ポータルサイトの構築、運営を行い、一般国民、患者およびかかりつけ医に対して、IRUD 拠点病院の連絡先等の情報を提供する。

さらに、IRUD 研究で得られた臨床情報、遺伝学的情報等の記載方法や共有方法について、個人情報の取り扱いやセキュリティを含めた方針を決定する。構築するデータベースに関しては、データ登録と利用の公正性ならびに継続性を担保することを前提とする。これらのデータおよびデータの登録状況について IRUD 推進会議に定期的に報告する。

4-3-2. IRUD データネットワークにおける情報の取扱い

データシェアリングは IRUD の基本原則であり、情報の保護と有効な活用を図るために以下の点を充分考慮した体制整備を進める。

- ・個人情報保護法および関連規定に準拠し、遺伝学的情報や臨床情報の取扱いに留意した情報管理ポリシーの策定。
- ・患者臨床情報の入力・共有・照合等に関して、国際基準の共通言語（HPO : Human Phenotype Ontology 形式）へ対応し、データの段階的共有を可能とする IRUD Exchange 等のシステム構築。
- ・個人情報の取扱いならびに連結可能あるいは連結不可能匿名化技術の導入・開発・実

装、連結可能匿名化での連結鍵の取扱い等を定めた運用規程の作成。

- ・データベースの管理運営規程の作成。
- ・患者情報の照合のため外部データベースを利用する際の方針および運用規程の作成。

4-4. IRUD 解析コンソーシアム

IRUD 解析コンソーシアムは、小児 IRUD 研究班ならびに成人 IRUD 研究班でそれぞれ設置する解析センター等によって構成される。IRUD 診断委員会が必要と判断した遺伝学的検査等の解析が各 IRUD 解析センターで効率的に実施されるように連携する。解析方針については IRUD 推進会議と IRUD 解析コンソーシアムが連携して決定する。

4-4-1. IRUD 解析センター

IRUD 解析センターは、IRUD 診断委員会が必要とされた症例について NGS を用いて遺伝子配列等の解析を行うもので、全国で数か所設置する

各 IRUD 解析センターは、解析状況、解析結果等の情報を研究開発代表者を通じて IRUD 推進会議に定期的に報告する。

5. IRUD における未診断疾患の診断体制の構築と具体的な運用方法

5-1. 概要

IRUD 診断連携、IRUD 解析コンソーシアムならびに IRUD データネットワークが連携し、オールジャパンの診断体制整備を進める。

5-2. 体制構築

2015 年度に組織された IRUD 拠点病院および IRUD 診断委員会（小児 IRUD : 15、成人 IRUD : 14）をベースとし体制整備を進める。2016 年度以降は成果・パフォーマンスに応じた IRUD 拠点病院の整理、研究計画書・同意説明書・同意書等の一元化、ならびに小児 IRUD 研究班と成人 IRUD 研究班の両方から IRUD 拠点病院に指定された施設における患者や試料のフローの共通化等、統合へ向けた運営体制の構築を進める。

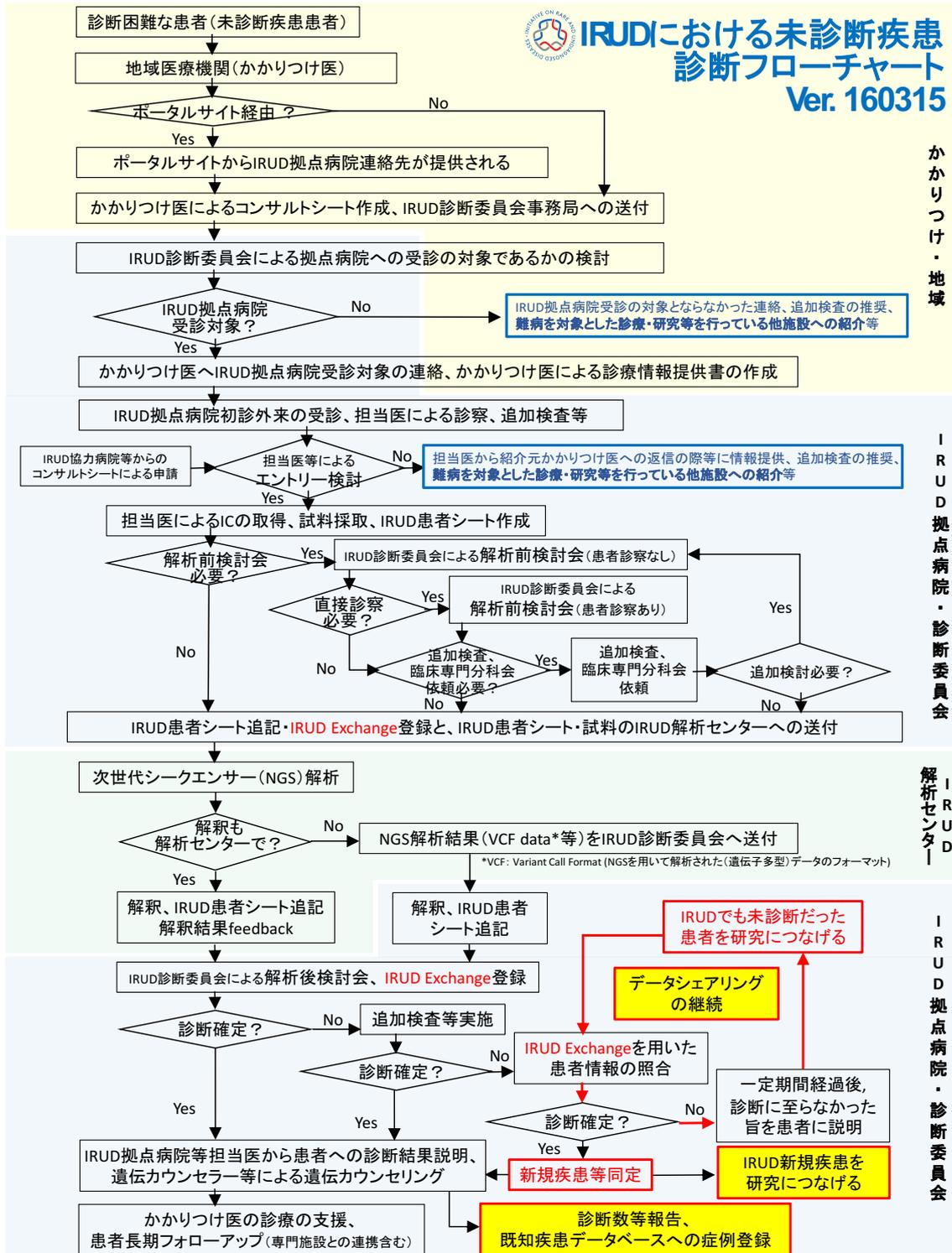
5-3. IRUD における未診断疾患診断フローチャート

5-3-1. かかりつけ医等からの患者コンサルト

かかりつけ医等の医師が、臨床的な症状・所見を有しながら通常の医療の中で診断に至ることが困難な患者（未診断疾患患者）を IRUD へ紹介しようとする場合には、ポータルサイト、パンフレット等の情報から、近隣など適切な IRUD 拠点病院の診断委員会へコンサルトシート（患者識別情報を含まない）を送付することにより患者コンサルトを行う。コンサルトシートを受領した IRUD 診断委員会は、IRUD 拠点病院への受診の対象患者であるかについて判断する。IRUD で対象とする患者の基準（紹介基準）は、原則として以下のと

おりとする。

【図 3】 IRUD における未診断疾患診断フローチャート



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

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

IRUD 診断委員会は、IRUD 拠点病院への受診の対象となるかどうかを判断し、その結果をかかりつけ医等紹介元医師に連絡する。IRUD 拠点病院への受診の対象ではないと判断された場合には、かかりつけ医等紹介元医師に対し、その旨を理由を含めて連絡し、必要に応じて今後の対応について助言する。また、情報が不十分で判断できない場合には、追加が推奨される検査についても連絡し、提出された検査結果をもとに再度判断することもある。

5-3-2. IRUD 拠点病院の受診及び IRUD へのエントリー

IRUD への受診の対象と判断された患者は、IRUD 拠点病院の定められた外来を紹介受診し、保険診療内で、IRUD 拠点病院の担当医による診察・追加検査等を受ける。担当医は、必要に応じて IRUD 診断委員会と相談し、IRUD へのエントリーの対象であるかを判断する。患者の状況等により、IRUD 拠点病院の受診が困難な場合には、かかりつけ医から通常診療時に得た情報の提供を受け、判断の参考とすることができる。IRUD 協力病院の担当医等、IRUD 拠点病院外からコンサルトシートを用いた申請がなされる場合もあるが、この場合には IRUD 診断委員会が IRUD へのエントリーの対象であるかを判断する。

エントリーすることが決定した患者に関して、IRUD 拠点病院（または IRUD 協力病院）の担当医等が IRUD 患者シートを作成する。IRUD 患者シートには、かかりつけ医等からのコンサルトシート記載内容に加え、IRUD 拠点病院（または IRUD 協力病院）における診察内容や追加検査結果等を追記する。IRUD 拠点病院ごとの特徴、状況に応じて紹介基準に該当しない患者をエントリーする場合には、担当医が IRUD 患者シートの該当部へ記載を行う。

IRUD へのエントリー対象とならないと判断された場合には、担当医がかかりつけ医等からの紹介状に対して返信する際等に、その旨を理由と併せて報告し、必要に応じて今後の対応について助言する。また、情報が不十分で判断できない場合には、追加が推奨される検査について連絡を行い、提出された検査結果をもとに再度判断する場合もある。また、特定の疾患が疑われる場合には、難治性疾患実用化研究事業および難治性疾患政策研究事業で採択されている研究班（難病研究班）等の対象疾患リスト情報等をもとにして、患者に説明のうえ他施設への紹介を行う。

IRUD へのエントリー対象とされた場合、担当医は文書によるインフォームドコンセン

ト (IC) を取得する (理解不十分な患者については適切な代諾者による同意。小児については保護者等代諾者による同意取得に加え、インフォームドアセントがなされる場合もある)。IC 取得後、試料等の採取を行う。遺伝子解析研究についての患者・家族の不安や疑問に対応し判断を支援するため、患者・家族の求めに応じ、IRUD 拠点病院等において遺伝カウンセリングを実施する。

5-3-3. 解析前検討会および IRUD 臨床専門分科会

IRUD 診断委員会は、IRUD にエントリーされた患者について解析前検討会開催の必要性を検討する。すでに十分な臨床的検討がなされている場合には、解析前検討会開催を要しないと判断し、直接、遺伝学的検査等の解析を依頼する場合もある。解析前検討会は、患者診察を行わない場合と IRUD 診断委員会メンバー等による直接診察を行う場合がある。

患者診察を行わない解析前検討会では、IRUD 患者シートを含めた臨床情報、検査結果等のデータをもとに、直接診察の必要性、追加で施行すべき検査内容を含めた症例検討を行う。解析前検討会には、必ずしも診断委員会のすべてのメンバーが出席する必要はなく、症例ごとに適切なメンバーを選定することが可能である。また、診断委員会に属さない担当医や、当初コンサルトを行ったかかりつけ医等が出席する場合もある。

患者の直接診察が必要とされた解析前検討会では、複数の医師等による詳細な診察を行う。患者・IRUD 診断委員会メンバーのスケジュール調整や、必要と判断された追加検査の予約等については、診断委員会事務局が行う。IRUD にエントリー後の患者について、極めて遠方からの受診を要するなど特別な場合には、研究費から交通費等の一部が支出される場合がある。

解析前検討会での検討を経て、特定の疾患領域においてさらに詳細な検討が必要と考えられた場合には、診断委員会は IRUD 臨床専門分科会への追加検討依頼を行う。臨床専門分科会は専門的な検討を行い、その検討内容を IRUD 患者シートに追記し、IRUD 診断委員会へフィードバックする。特定の疾患が疑われた場合には、難病研究班の対象疾患リスト情報等をもとにして、患者に説明のうえ他施設への紹介を行う。

IRUD 診断委員会等は、以上の検討結果を IRUD 患者シートへ段階的に記載するとともに、IRUD Exchange に情報を登録する。解析前検討会で診断が確定した場合には、その結果を IRUD 患者シート等を通じて担当医へフィードバックし、担当医が患者への適切な結果説明を行う。十分な検討を行ってもなお診断が確定されず、エクソーム解析等の遺伝学的検査が必要とされた症例については、IRUD 推進会議と連携して IRUD 解析センターに依頼を行う (患者および必要に応じて家族等の試料を含む)。IRUD 解析センターへは、IRUD 患者シート及び患者試料を送付し、IRUD Exchange を介した情報共有を行う。

5-3-4. IRUD 解析センターにおける「解析」および「解釈」

IRUD 解析センターは、遺伝学的検査 (エクソーム解析等) が必要とされ、かつ IC が得

られていることが確認された症例について、患者試料から抽出された DNA をもとに、NGS を用いて、VCF データ (NGS を用いて解析された遺伝子変異データのフォーマットである Variant Call Format) 等の遺伝子配列情報を得る (この遺伝子配列情報を得るプロセスを「解析」と呼ぶ)。さらに、この遺伝学的情報と臨床情報 (IRUD Exchange、IRUD 患者シート等) 等をもとに、依頼元 IRUD 診断委員会と連携し、疾患原因遺伝子変異を同定するための検討を行う (この疾患原因遺伝子変異を同定するプロセスを「解釈」と呼ぶ)。以上の解析／解釈結果 (疾患原因遺伝子変異含む) を IRUD 患者シート等を通じて IRUD 診断委員会にフィードバックする。解析センターで解釈まで行わない場合には、IRUD 診断委員会に NGS 解析結果を送付し、IRUD 診断委員会が解釈を実施する。

5-3-5. IRUD 診断委員会による診断とその後

IRUD解析センターからの報告を受けて、IRUD診断委員会は解析後検討会を開催する。解析後検討会には、必ずしも診断委員会のすべてのメンバーが出席する必要はなく、症例ごとに適切なメンバーを選定することが可能である。IRUD患者シートに追記、IRUD Exchangeに登録されたNGS解析／解釈の結果と臨床情報等を併せて、総合的な診断を検討する。確定された診断については、IRUD拠点病院等の担当医へとフィードバックし、その担当医から患者への診断結果説明を行う。かかりつけ医に対しても担当医から情報の提供を行い、必要に応じて今後の対応について助言する。

遺伝子変異が複数存在した場合や、新規疾患原因遺伝子変異が疑われた場合等、確定診断に至らなかった場合には、IRUD Exchange等を通じたデータシェアリングを行う。2家系以上で同一の遺伝子変異及び臨床症状が確認される場合等、新規の疾患として同定される可能性がある。

診断が確定されなかった症例については、一定期間経過した段階で、IRUD拠点病院等の担当医が患者への説明を行う。かかりつけ医に対しても担当医から情報の提供を行い、必要に応じて今後の対応について助言する。

診断が確定した患者も、確定し得なかった患者についても遺伝カウンセリング等を含めた長期フォローアップは極めて重要であり、かかりつけ医による診療の支援を含め、IRUD拠点病院ごとに体制構築を行う。

IRUD 診断体制の成果・パフォーマンスについては IRUD 推進会議が、IRUD 診断委員会・AMED データセンター・IRUD 解析センターからの定期的な報告等により把握し、IRUD 拠点病院の評価や将来の医療行政実装等に向けての重要な参考情報とする。

6. 臨床情報と遺伝学的情報のデータベース構築と具体的な運用方法

IRUD Exchange 等のデータベースを利用して、HPO 等標準化された臨床情報と解析された多型を含めた遺伝子変異情報を登録・集積・共有する。IRUD Exchange に登録された情報は、IRUD 拠点病院、IRUD 解析センター等が段階的に共有範囲を拡大し、類似の症状

や遺伝子変異が認められる症例の有無を確認するとともに、診断確定のため定期的に外部データベースとの照合を行う。AMED データセンターが中心となり、構築されたデータベースの運用を行い、データおよびデータの登録状況について IRUD 推進会議に報告する。

診断が確定された症例については、臨床情報と遺伝学的情報を AMED が指定するデータベース等へ登録し、将来の診断、研究開発に活用する。このデータは IRUD 内外に公開し共有を進めるとともに、既存難病研究班とも積極的に連携する。

7. IRUD 成果の活用へ向けた活動

IRUD の研究成果としてはまず新規疾患原因遺伝子の同定や症例報告・診断を進める。

さらに研究を発展させるため、IRUD 拠点病院、AMED データセンター、IRUD 解析センターから IRUD 推進会議への定期的な成果報告だけでなく、小児 IRUD 研究班及び成人 IRUD 研究班の合同班会議等も活用してデータシェアリングを進める。これら IRUD 研究班全体で共有される臨床情報・遺伝学的情報等は新たな研究提案等につながるものであり、積極的な研究創出・推進のため活用する。

「N of 1 問題」（新規症状・新規遺伝子変異を持つ患者が世界で一人もしくはごく少数しか存在しなかった場合に、新規疾患かどうかの確定が困難な問題）の解決には、IRUD 研究班内外でのデータシェアリングにより、類似の症状や遺伝子変異を持つ症例を継続的に照合することが重要である。診断が確定した場合には、関連する研究班へ積極的に情報提供し、新規疾患概念の確立、疾患メカニズムの解明、治療法の研究開発等の推進に寄与する。このような研究活動を通じて、単一遺伝子疾患、希少疾患だけでなく、Common Diseases（一般的疾患・頻度が高い疾患）を含むより広い範囲の疾患について、臨床症状と遺伝子変異との複雑に絡み合った関連性の検証を進めていく。

IRUD の研究成果については、研究班において権利化を検討し必要な出願を行う。原則として診断法等の出願は、治療法のある疾患やコンパニオン診断薬としての開発可能性があるものを除き、諸経費及び事業性とのバランスを考慮して実施する。治療薬や治療法開発につながると想定されるもの（物質・用途等）については積極的な出願を行う。また、権利活用へ向けて企業との連携等も検討する。

学会・論文等での発表に際しては microattribution の理念をもとに、IRUD 診断委員会のメンバー、IRUD 解析センターの研究者・研究支援者だけでなく、IRUD へのコンサルトを行ったかかりつけ医、IRUD 拠点病院・協力病院の医師、看護師、遺伝カウンセラー等の診療スタッフ等、研究に参加する全ての関係者の寄与を考慮した対応を行う。

8. スケジュール・マイルストーン

【2016 年度】

・ IRUD 研究課題として成育疾患克服等総合研究事業で採択された小児 IRUD 研究班と、難治性疾患実用化研究事業で採択された成人 IRUD 研究班は、厚生労働省の研究事業の一

部再編に伴い、難治性疾患実用化研究事業内でそれぞれ継続する。

- ・2016 年度研究開発計画書作成前までに、本企画書をもとに、小児 IRUD 研究班、成人 IRUD 研究班（AMED データセンター、IRUD 解析センターを含む）、AMED 間で理念の共有、認識の共通化を図る。

- ・両研究班の1年後の統合に向けて、倫理委員会申請内容（研究計画書、患者説明文書、同意書等）を統一する。さらに、共通のポータルサイト、コンサルトシート、IRUD 患者シートの作成と全事業での統一を行う。

- ・2016 年度初めに、各 IRUD 拠点病院と本企画書を共有し、IRUD 理念と事業内容についての共通認識を持つ。

- ・2016 年度内には医師会等関係団体の協力を得て、かかりつけ医への広報、患者紹介依頼を行う。併せて自治体の担当部局への情報提供を行う。

- ・小児 IRUD 研究班、成人 IRUD 研究班は合同班会議を少なくとも年1回開催し、共通事項・様式作成の進捗確認ならびに課題の共有を行う。

- ・IRUD 拠点病院では診断委員会委員長が中心となって IRUD 診断委員会構成メンバーの充実を図る。また、取りまとめ医が中心となって IRUD 臨床専門分科会の整備を進める。

- ・小児 IRUD 研究班と成人 IRUD 研究班の両方から IRUD 拠点病院に指定された施設では、共通の運営体制の構築を目指す。

- ・IRUD 拠点病院においては、紹介患者数に応じ適正な頻度で解析前検討会ならびに解析後検討会を開催し、必要に応じて IRUD 臨床専門分科会も開催する。症例数が少ない IRUD 拠点病院においても少なくとも年1回の上記検討会等の開催を目指す。

- ・IRUD 解析コンソーシアムでは、各 IRUD 解析センターが IRUD 診断委員会と連携し、必要と判断されたエクソーム解析等の遺伝学的検査を実施して、半年以内での患者へのフィードバックを実現する。取得した遺伝学的情報は AMED データセンターに登録する。

- ・IRUD データネットワークでは、IRUD Exchange を IRUD 拠点病院に実装させ、臨床情報・遺伝学的情報等の登録を行う体制を整備する。さらに、IRUD 解析センターで得られた情報の集約を進める。

- ・試料バンクの構築等、患者試料の保管管理方針について検討を進める。

- ・IRUD 研究班は、医療行政への実装に向けて、厚生労働省の政策動向をフォローする。

【2017 年度以降】

- ・小児 IRUD 研究班と成人 IRUD 研究班を1課題に統合して継続する。

- ・IRUD 拠点病院の拡大・IRUD 診断委員会の充実を検討する。そのための IRUD 活動の周知や地域医療機関等への啓発活動も継続実施する。

- ・診断が確定しなかった症例については、類似の症状や遺伝子変異を持つ別症例を見つけるために、関連データベースとの照合を継続する。

- ・診断が確定した新規疾患について、外部発表・特許出願の是非を検討・実施するとともに、

関連する既存研究班等への情報提供を行い、発症メカニズムの解明や治療薬等の開発につなげる。

- ・セントラル倫理委員会（Centralized IRB）設置へ向けた検討を継続する。

9. 期待される成果

IRUD 診断連携の構築により、全国で未診断疾患患者が適切な医療機関にアクセスできるようになり、希少・未診断疾患の診断が行われるようになる。その結果、未診断のまま取り残される患者数の減少ならびに、IRUD 拠点病院の関連する医師・医療関係者の診断技術の向上が期待できる。

患者の臨床情報や遺伝学的情報に関して国際的に共通のフォーマットによるデータベースを構築することにより、IRUD 研究班内だけでなく国内外のデータベースとの情報共有も進めることが可能となり、新規疾患が疑われた症例と同一の遺伝子変異を有する別症例の照合が行われ、「N of 1 問題」の解決につながる可能性が高まる。

また、関連する難病研究班等と連携し、同定された新規疾患原因遺伝子の機能や発症メカニズム解析を進めることにより、当該希少疾患に対する治療薬・診断法等の開発が期待できることに加え、病態解明の結果として **Common Diseases** に対する治療薬探索等の可能性も開ける。IRUD の診断体制は他の診断が困難な疾患での診断にも展開可能な先駆的モデルになると考えられる。

IRUD の研究成果を論文や学会での発表に加えて一般向けにも公表することで、IRUD ならびに希少・難治性疾患に関する認知度が高まり、医療関係者及び患者・家族等からのさらなる協力が得られ、新たな未診断疾患患者の診断確定ならびに新規疾患の同定につながることを期待できる。

別添 1. IRUD 診断委員会構成メンバー

【診断分野担当】

・疾患等領域（17 までの領域について重点的な配置を要請。全てに担当者を置く必要は無い。18 から 28 までは拠点病院ごとの判断）

1. 一般内科／総合診療科領域
2. 呼吸器疾患領域
3. 循環器疾患領域
4. 消化器疾患領域
5. 腎疾患領域
6. 神経・筋疾患領域
7. 内分泌代謝疾患領域

8. 骨疾患領域（その他の整形外科疾患領域を含む）
9. 血液疾患領域
10. 皮膚疾患領域
11. アレルギー疾患領域
12. リウマチ疾患領域
13. 感染症疾患領域
14. 新生児領域（成人 IRUD の場合は除く）
15. 先天異常領域
16. 免疫不全疾患領域
17. 地域医療(医師会)：地域の医師会を代表する先生等地域医療の中心的な先生を想定
18. 精神疾患領域
19. 家族性腫瘍領域
20. 泌尿器疾患領域
21. 形成外科疾患領域
22. 口腔外科疾患領域
23. 眼科疾患領域
24. 耳鼻いんこう科疾患領域
25. 産科疾患領域
26. 婦人科疾患領域
27. 救急疾患領域
28. その他

【遺伝専門分野担当】

- ・臨床遺伝専門領域（解析センターから報告されたバリエーション情報の候補と臨床情報を合わせて診断を絞り込むプロセスを担当する方を想定）
- ・遺伝情報担当（解析結果を自施設で解釈する場合に、担当する方を想定）

【事務局】

1. データコーディネーター（IRUD Exchange への入力、IRUD 患者シート等の記録情報の管理を担当する方を想定）
2. スケジュールコーディネーター（IRUD 拠点病院でのスケジュール等管理を担当する方を想定）
3. その他