

20. PCDH19 関連症候群
21. 環状 20 番染色体症候群
22. その他の焦点てんかん
23. その他の全般てんかん
24. その他の未決定てんかん

## 2) 除外基準

- 担当医が本試験の参加について適切でないと判断した場合
- その他の焦点てんかん、その他の全般てんかん、その他の未決定てんかんのうち、原因疾患が不明の場合（原因疾患は別添 1 に一覧）
- てんかん発症年（発症時年齢）が不明の場合

## 縦断研究

上記のうち、新規に発症した希少難治てんかん、または新たな診断名に移行した対象者

## 6. 説明と同意

当試験では、既存資料（カルテ等）から病歴・検査データ等を収集する。希少難治性てんかんを有する患者のデータを集積することが医療・ケア・福祉の進展に役立ち、さらに治験の推進や治療法の開発にも有効であることを説明し、登録内容や登録方法、登録にあたっての危険性や不利益、費用、情報の使用法、保存、報告、同意しないことによる不利益がないこと、同意を撤回できる権利の保証について説明し、説明文書（添付）を用いて同意書（添付）への署名を求める。知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合、15 歳未満の場合には代諾者（当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）から同意を取得し、筆記が困難な場合には代筆者により署名を得る。同意撤回書にも同様の署名を得る。同意書は医療機関に診療録とともに保管する。説明文書改訂にあたっては倫理委員会の承認を得る。

## 7. 症例登録・割付

### 1) 症例登録

症例登録は EDC システムの WEB 方式で行う。被験者は実施医療機関で匿名化され、データセンターでは RES-R 疾患登録番号で管理される。症例報告書の詳細については「14. 症例報告書の記入と提出」に記載する。

### 2) 割付手順・方法と割付調整因子

該当なし。

## 8. 治療計画

該当なし。

9. 有害事象の評価・報告

該当なし。

10. 観察・検査・報告項目とスケジュール

## 1) 試験期間

## ➤ 疾患登録

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から2年5ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2017年3月まで)

観察（追跡）期間：登録時と死亡時

(予定期間：2014年11月～2017年3月まで)

## ➤ 横断研究

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から1年1ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2015年11月まで)

観察（追跡）期間：0か月

## ➤ 縦断研究

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から1年1ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2015年11月まで)

観察（追跡）期間：登録後2年

(予定期間：2014年11月～2017年11月まで)

## 2) 観察項目

発症時、登録時および追跡時の観察項目は以下の通りである。

## 発症時

## ➤ 被験者背景

居住地域（都道府県）、性別、生年月日、診察券番号、イニシャル、双胎の有無

## ➤ てんかん症候群および原因疾患

てんかん症候群名、原因疾患名、遺伝子異常の有無、染色体・アレイ CGH 異常の有無

## 登録時

## ➤ 身体・精神状態

知的発達状態、その他の発達・認知状態、神経学・身体所見、精神症状、その他の併存症の有無

## ➤ てんかん発作の状態

発症年齢、発作型、発作頻度、誘因

## ➤ 検査所見

脳波所見、画像所見、病理標本の有無

## ➤ 治療歴

これまでに行われた治療、手術の有無

## ➤ 社会生活状態

社会生活の現状、医療・福祉制度の利用の有無

追跡時

- イベントの有無  
死亡の有無とその詳細
- てんかん症候群および原因疾患（診断名が変更した場合は新規に疾患登録）  
てんかん症候群名および変容の有無、原因疾患名
- 身体・精神状態  
知的発達状態、その他の発達・認知状態、神経学・身体所見、精神症状、その他の併存症の有無と変容
- てんかん発作の状態  
発作型、発作頻度とその変容
- 検査所見  
脳波所見、画像所見、遺伝子異常の有無、染色体異常の有無、病理標本の有無
- 治療歴  
登録時以降に行われた治療、手術の有無
- 社会生活状態  
社会生活の現状、医療・福祉制度の利用の有無

なお、より詳細な情報が必要な場合には、二次調査が行われることがある。その場合には新たな研究計画書が提出される。

3) 検査項目

当研究のための新たな検査は行わない。

4) 観察スケジュール

疾患登録においては、発症時と死亡発生時の情報を収集する。

横断研究においては、登録時の情報を収集する。

縦断研究においては、発症時（＝登録時）、1年後、2年後に観察を行う。

11. 目標登録症例数と試験期間

1) 目標登録症例数

疾患登録の登録者数として500症例以上

2) 試験期間

➤ 疾患登録

患者登録期間：倫理審査委員会承認後から2年5ヶ月間

（予定期間：2014年11月～2017年3月まで）

観察（追跡）期間：登録時と死亡時

（予定期間：2014年11月～2017年3月まで）

- 横断研究  
患者登録期間：倫理審査委員会承認後から1年1ヶ月間  
(予定期間：2014年11月～2015年11月まで)  
観察（追跡）期間：0か月
- 縦断研究  
患者登録期間：倫理審査委員会承認後から1年1ヶ月間  
(予定期間：2014年11月～2015年11月まで)  
観察（追跡）期間：登録後2年  
(予定期間：2014年11月～2017年11月まで)

## 12. 評価項目の定義

- 疾患登録の評価項目
  - ・てんかんの診断と原因
  - ・死亡率  
イベントの定義はあらゆる原因による死亡とする。  
発病日から死亡日、または追跡調査日までを観察期間とする。  
死亡率はイベント数／観察期間（人年）により推定する。
- 横断研究の評価項目
  - ・登録時の患者情報（知的発達障害、神経・精神所見、併存障害、発作、脳波・画像所見、治療歴、社会生活状況）
- 縦断研究の評価項目
  - ・患者情報の経時的な推移（知的発達障害、神経・精神所見、併存障害、発作、脳波・画像所見、治療歴、社会生活状況）
  - ・発症または診断名変更時から2年後の改善度（知的発達障害、発作型、全体の改善度）

## 13. 統計学的考察

### 1) 目標登録症例数の設定根拠

先述の通り、予備的調査では10万人あたり4人程度と予想され、我が国には4,000人相当の患者の存在が想定される。ほぼすべての患者が医療機関を受診していると考えられるが、本研究が医療機関すべてをカバーするのは困難であり、研究実施期間（2年5ヶ月）の短さも考慮すると、本研究では小児診療施設を中心としてまず500症例の集積を目標とする。

発症率にはほぼ地域的偏りはないと仮定し、症例登録の進捗状況の監視から著しく登録数が少ないと判断された地域では、各ブロックに配するレジストリ・コーディネータにより登録推進の啓発を重点的に行う予定である。

本研究では、不適格症例及び解析除外症例はわずかしか予想されない。それらは、希少難治性てんかんに属さない良性の症例、てんかん発作を有さずかつてんかん性脳症に属さない症例であるが、それらが数多く登録されることは予想されない。

## 2) 解析対象集団

全体の解析対象集団：

登録された症例のうち解析対象集団は下記の通りである。

- 現在あるいはかつて希少難治性てんかん症候群の診断がされた症例
- その他の希少難治性てんかんとして登録された症例のうち、発作の存在か脳波異常の存在かのどちらかもしくは両者がある症例

疾患登録の解析対象集団：

全体の解析対象集団のうち、疾患登録の時期で限定した症例

横断研究の解析対象集団：

全体の解析対象集団のうち 2014 年 11 月から 2015 年 11 月末日までに登録された症例

縦断研究の解析対象集団：

全体の解析対象集団のうち 2014 年 11 月から 2015 年 11 月末日までに新規に希少難治性てんかんを発症した症例、または新たに診断名が変更された症例

## 3) 解析項目・方法

疾患登録

- ・登録患者数、診断が変わった患者数を示す。
- ・診断分類別、および原因疾患分類について頻度集計を行う。発病年別にも算出する。
- ・全体、および診断分類別の死亡率を人年法により算出する。

横断研究

- ・登録時情報（発達・認知障害、神経・精神所見、併存障害、発作、脳波所見、CT/MRI）について、要約統計量、または頻度集計を行う。
- ・発症からの罹病期間と症状等の関係を、散布図、頻度分布表などで示す。

縦断研究

- ・登録患者数、診断が変わった患者数を示す。
- ・発病時年齢、性別、初発時住所、てんかんの診断、原因について、頻度集計、または要約統計量を算出する。
- ・発達・認知障害、神経・精神所見、併存障害、発作、脳波所見、CT/MRI、治療歴、社会生活状態について、経時的な推移や改善度を記述統計量、または推移図で表す。初発例と診断が変わった患者別にサブグループ解析を行う。

## 4) 中間解析と解析時期

疾患登録の解析は、2015 年 11 月、2016 年 11 月までの登録例を用いて実施する。目的は、登録実態の把握、登録推進の啓発のための資料入手、およびその時点での患者情報を分析して研究班、厚生労働省および患者家族を含めた一般人に成果を公開するためである。疾患登録の死亡の解析は、2016 年 11 月までの登録例を用いて実施する。横断研究は、2015 年度末

に実施する。縦断研究は、2016年度末に1年後のデータを用いて状況把握のための中間集計を行い、最終解析は登録例の2年後の観察終了しデータ固定を行った後に実施する。

#### 14. 症例報告書の記入と提出

##### 1) 様式と提出期限

症例報告書（CRF）は単票型であり、WEB入力にて行う。可能なかぎり多数の登録および追跡を行う。縦断研究の中間集計の対象は2016年8月末日までに提出された症例とする。

##### 2) 記入方法

症例報告書のWEB入力は医師（あるいは医療事務補助者）が行い、画面上の指示に従い、必須設定されたすべての項目およびオプション項目に入力する。

##### 3) 送付方法

該当なし

##### 4) 症例報告書内容の確認と問い合わせ

症例報告書のWEB入力に不備があればデータセンターより確認のメールが届けられる。研究方法一般の問い合わせはRES-R事務局にて、症例報告書WEB入力の問い合わせはデータセンターで受け付けられる。

#### 15. 試験管理

##### 1) 進捗管理

当該試験の進捗状況は、研究代表者および研究分担者が監視し、各地域（全国7ブロック）に配するレジストリ・コーディネータ（8名）および各学会担当者（てんかん学会、小児神経学会、神経学会、脳神経外科学会：4名）、既存のてんかん診療ネットワークや患者団体等との連携を活用して周知し、登録を推進する。

##### 2) 試験モニタリング

データセンターに収集される症例登録票および追跡票につき、二重登録がないかどうかをチェックする方法については、17.倫理的事項に記載した。登録項目の不記載については、電子的に確認、管理する。

#### 16. 各種委員会

必要に応じて委員会を立ち上げることもありうるが、研究開始時点であらかじめ想定しているものはない。

#### 17. 倫理的事項

##### 1) 遵守すべき諸規則

- 世界医師会ヘルシンキ宣言

- 臨床研究に関する倫理指針
  - 疫学研究に関する倫理指針
- 2) 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂
- 説明文書・同意書および同意撤回書の様式
    - 別紙様式参照
  - 承認・改訂の手続き
    - 説明文書、同意書および同意撤回書については研究代表者が主体となって作成し、承認・改訂については倫理審査委員会の承認を得るものとする。
  - 代諾者について
    - 知的障害等により同意能力がないと客観的に判断される場合、15歳未満の場合には代諾者（当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者）から同意を取得する。
- 3) 実施医療機関における実施許可の取得
- 当該試験の実施にあたっては各実施医療機関に設置する倫理審査委員会（もしくは審査を委託している倫理審査委員会）での承認後、各実施医療機関の長の許可を必要とする。
- 4) 個人情報の保護
- 被験者の個人情報については連結可能匿名化し、漏洩することのないよう厳重に管理をする。
  - 個人情報を含め、全ての入力データは送信する際に暗号化されてデータサーバーに送られる（SSL通信）。
  - 以下の管理を行う為に個人情報を利用する。
    - 全施設において（同一・異施設間も含む）、同一患者に同じ疾患名が複数回入力される状態を二重登録というが、本研究では、同一施設内での二重登録を管理するために施設診療 ID を利用する。又、異なる施設間での二重登録を管理するために、イニシャル、性別、生年月日を利用する。
    - オンライン疾患登録画面上で、同一患者における同一疾患の二重登録の可能性が疑われた場合、データセンター宛に患者確認のメールが送信される。これについて該当施設担当医に重複患者でないことが確認された場合のみ登録が可能となる。
    - 施設診療 ID は、二重登録のチェックに限り利用される。それ以外の全ての用途において、本疾患登録システム上で付与された連結可能匿名化された RES-R 疾患登録番号を利用する。
    - 「研究班としての個人情報保護に関する考え方」については別添 2 を参照

18. 試験の費用負担

1) 資金源及び財政上の関係

本研究の資金源は「厚生労働科学研究費補助金」であり、起こりうる利害の衝突はない。

2) 臨床試験に関する費用

本研究はすべて保険診療の範囲内で行われ、医療費の自己負担分が発生する場合には被験者が負担をする。

3) 健康被害に対する補償

本研究は侵襲性を有しない観察研究であるため補償保険には加入していないが、本研究の実施により被験者に対して健康被害が生じた場合は、各実施医療機関において責任を持って治療を行い、医療費又は医療手当を用いた補償措置を講じる。

19. 研究計画書の改訂および研究責任者の変更

研究計画書の改訂および研究責任者の改訂にあたっては、各実施医療機関に設置する倫理審査委員会（もしくは審査を委託している倫理審査委員会）での承認後、各実施医療機関の長の許可を必要とする。

20. 試験の早期中止

本試験の目的を早期に達成した場合、本試験を継続する意義がもはや存在しなくなった場合、研究資金が枯渇した場合には中止もありうる。

21. 試料等の保存

研究代表者は、本試験にかかわるすべてのデータを、研究終了するまで保存する。

22. 試験の公表と成果の帰属

1) 臨床試験登録

UMIN 臨床試験登録 ID : UMIN000015074

2) 成果の帰属

- 本研究の成果は、本研究の研究代表者及び研究分担者・協力者等、所属する研究機関に帰属する。
- 各施設が有するデータの活用と本研究に登録したデータの全体活用は、お互いの使用の自由度を制限し合うものではない。
- 公表論文の著者決定については、研究代表者及び研究分担者で話し合うものとする。
- 二次調査で得られた成果の発表は、二次調査を主導した研究者が行うものとする。ただし、本レジストリの枠内で行われた研究であることを明記し、協力を得た研究者を共著者もしくは謝辞に含める。



23. 試験組織

研究代表者：井上有史

連絡先：静岡市葵区漆山 8 8 6 静岡てんかん神経医療センター TEL:054-245-5446

試験事務局：希少てんかん症候群登録システム RES-R 事務局 井上有史

連絡先：静岡市葵区漆山 8 8 6 静岡てんかん神経医療センター TEL:054-245-5446

統計解析責任者：嘉田晃子（名古屋医療センター）

データマネジメント責任者：齋藤明子（名古屋医療センター）

イベント評価委員：今井克美（静岡てんかん神経医療センター）

画像評価担当：白石秀明（北海道大学）

病理組織担当：柿田明美（新潟大学脳研究所）

症例登録センター：名古屋医療センター臨床研究センター

連絡先：愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

24. 文献

1. Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P et al eds., Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 5<sup>th</sup> edition. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2012（井上有史監訳：てんかん症候群：乳幼児・小児・青年期のてんかん学第5版、中山書店、2014）
2. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究（大槻班）」平成 23 年度総括分担研究報告書、2012
3. Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K et al. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: Results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. Brain Development 2013;35:786-92.
4. 大槻泰介、井上有史、須貝研司、小国弘量、永井利三郎編：稀少難治てんかん診療マニュアル：疾患の特徴と診断のポイント、診断と治療社、東京、2013.
5. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「希少難治てんかんに関する調査研究（大槻班）」平成 24-25 年度総合研究報告書、2014.3
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Helen Cross J, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009Epilepsia, 2010;51(4):676-685.

別添書類

- ・てんかんの原因疾患一覧
- ・研究班としての個人情報収集に関する考え方
- ・予定実施医療機関

別添1：てんかんの原因疾患一覧

1. 神経皮膚症候群：結節性硬化症、Sturge-Weber 症候群、その他の神経皮膚症候群
2. 皮質発達異常による奇形：片側巨脳症、限局性皮質異形成、異所性灰白質、多小脳回・傍シルヒウス裂症候群・裂脳症、その他の脳奇形
3. ミトコンドリア病：MELAS、MERRF、KSS、PDHC、Leigh 脳症、呼吸鎖酵素欠損症、mtDNA 枯渇症候群、その他のミトコンドリア病
4. ライソゾーム病：GM1 gangliosidosis、GM2 gangliosidosis、Gaucher 病、Niemann-Pick 病 C 型、Sialidosis、Galactosialidosis、Neuronal ceroid lipofuscinosis、Krabbe disease (globoid-cell leukodystrophy)、Metachromatic leukodystrophy (Arylsulfatase A deficiency)、その他のライソゾーム病
5. ペルオキシソーム病：Zellweger 症候群、新生児型副腎白質ジストロフィー、DBP 欠損症、乳児型 Refsum 病、RCDP、その他のペルオキシソーム病
6. アミノ酸代謝異常症：メープルシロップ尿症、非ケトーシス高グリシン血症、フェニルケトン尿症、高チロシン血症 I 型、ホモシスチン尿症、その他のアミノ酸血症
7. 尿素サイクル異常症：OTC 欠損症、CPSI 欠損症、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸血症、アルギニン血症、シトルリン欠損症、その他の尿素サイクル異常症
8. 有機酸代謝異常症：メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、グルタル酸血症 I 型、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、 $\beta$  ケトチオラーゼ欠損症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、L-2-ヒドロキシグルタル酸尿症、4-ヒドロキシ酪酸尿症、その他の有機酸代謝異常症
9. 銅代謝異常症：メンケス病、その他の銅代謝異常症
10. 脂肪酸代謝異常症：MCAD 欠損症、VLCAD 欠損症、TFP (LCHAD) 欠損症、CPTI 欠損症、CPTII 欠損症、TRANS 欠損症、全身性カルニチン欠損症、グルタル酸血症 II 型、その他の脂肪酸代謝異常症
11. クレアチン代謝異常症：GAMT 欠損症、AGAT 欠損症、その他のクレアチン代謝異常症
12. 糖代謝異常症：ガラクトース血症 I 型、フルクトース-1, 6-ビスフォスファターゼ欠損症、糖原病 I 型、グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症、その他の糖代謝異常症
13. 神経伝達物質異常症：SSADH 欠損症、GABAT 欠損症、異型高フェニルアラニン血症、その他の神経伝達物質異常症
14. ビタミン／補酵素依存症：ピリドキシン依存性てんかん、PNPO てんかん、フォリン酸反応性てんかん、ビオチンダーゼ欠損症、MTHFR 欠損症、その他のビタミン／補酵素依存症
15. その他の代謝障害：Lesch-Nyhan 症候群、アデニロサクシナーゼ欠損症 (アデニロコハク酸リアーゼ欠損症)、その他の代謝障害
16. 変性疾患：ラフォラ病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、脊髄小脳変性症、ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病、良性成人型家族性ミオクロームステんかん、アルツハイマー病、ハンチントン病、その他の変性疾患
17. 腫瘍：胚芽異形成性神経上皮腫瘍、神経節膠腫、海綿状血管腫、視床下部過誤腫、扁桃体腫大、その他の腫瘍

18. 脳血管障害：脳動静脈奇形、もやもや病、その他の脳血管障害
19. 低酸素性虚血性疾患
20. 感染症
21. 免疫介在性疾患：急性散在性脳脊髄炎、抗 NMDAR 抗体脳炎、抗 VGKC 複合体抗体脳炎、多発性硬化症、その他
22. 外傷
23. 上記に当てはまらない原因疾患

## 別添2: 研究班としての個人情報収集に対する考え方

厚生労働省からの医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（平成16年12月24日通知、平成18年4月21日改正）に「個人情報」は以下の様に記載されている：

法令上「個人情報」とは、生存する個人に関する情報であり、個人情報取扱事業者の義務等の対象となるのは、生存する個人に関する情報に限定されている。本ガイドラインは、医療・介護関係事業者が保有する生存する個人に関する情報のうち、医療・介護関係の情報を対象とするものであり、また、診療録等の形態に整理されていない場合でも個人情報に該当する。また「個人情報が研究に活用される場合の取扱い」としては特に以下のように記載されている。近年の科学技術の高度化に伴い、研究において個人の診療情報等や要介護認定情報等を利用する場合が増加しているほか、患者・利用者への診療や介護と平行して研究が進められる場合もある。又、法第50条第1項においては、憲法上の基本的人権である「学問の自由」の保障への配慮から、大学その他の学術研究を目的とする機関等が、学術研究の用に供する目的をその全部又は一部として個人情報を取り扱う場合については、法による義務等の規定は適用しないこととされている。

従って、この場合には法の運用指針としての前述のガイドラインは適用されるものではないが、これらの場合においても、法第50条第3項により、当該機関等は、自主的に個人情報の適正な取扱いを確保するための措置を講ずることが求められており、これにあたっては、医学研究分野の関連指針（臨床研究に関する倫理指針や疫学研究に関する倫理指針など）と共に個人情報取り扱いに関する配慮が必要であると解釈できる。

診療ID、生年月日、イニシャルなどは個人情報であり、医療機関外へのデータ提出の可否については、各医療機関により、考え方や対応が異なり、例えば生年月日や患者診療IDについて医療機関外に提出してはいけないという施設が実在する可能性がある。しかし仮に、生年月日の日付までのデータが取得できない場合、（経験上、担当医から報告される患者年齢は必ずしも正確であると言えないことが実情であることから）以下の問題が発生し得る。

- ✓ てんかん疾患は、年齢が予後を規定する重要な因子とされているものが多く存在し、治療方針を決定する際の重要な情報として用いられているため、臨床試験の患者選択基準の評価に含めることが多いが、この正確性の判定が出来なくなる。本来、適格ではない年齢層の患者を登録させることで被験者に不要なリスクを生じる原因になる。
- ✓ てんかん疾患に対する抗てんかん剤を用いた治療は、長期(数年～一生)に渡り継続的に行われる。試験治療薬剤投与量は、身長、体重などの身体的特性のみならず、年齢に即した調整がなされる場合が存在するが、これが適用できないという危険性に被験者を晒してしまうことに繋がる(ヘルシンキ宣言の原則に反する)。また、試験薬剤投与に伴う有害事象評価において用いる臨床検査基準値についても年齢に応じた変化を考慮して行われている現状であるが、この評価が困難になることがあり、毒性に関する正確な情報を収集することが出来なくなり、研究グループや被験者へ不正確な情報が配信されることに繋がる(被験者の不要なリスクを高めてしまう)。
- ✓ 重要な予後因子である年齢別治療成績を評価する際に、正しい年齢情報が必要であるが、これが把握できない為、将来的に研究成果を国内外に発信する際に不正確性を伴うデータを報告する非科学的なものにしてしまう可能性がある(これもヘルシンキ宣言の原則に反

する)。また、診療ID、イニシャル、生年月日等の個人情報が得られない場合も下記のような問題を抱えることになる。

- ✓ てんかん疾患の治療成績向上が期待できるようになってきた為、身体的・心理的・社会的併存症などの長期的なモニタリングが重要な評価項目となってきている。長期間にわたり患者を追跡する為には、患者を取り違えたり誤って登録されることなく“適切に”登録され(重複登録などの除外、存在しない患者の除外など)、かつ登録された患者を長期取り違えたり、見失ったりすることなく、追跡できるように状況を整備することが必要不可欠である。尚、診療IDは当該施設における連結可能匿名化番号に相当し、実名との対応表が同時に提出されなければ、倫理的な問題は最小限に抑えられる旨が示されている(「臨床研究に関する倫理指針質疑応答集(Q&A)の改正について」(医政研発第0612001号、平成21年6月12日)。日本臨床試験研究会第3回学術集会総会(於福岡)の分科会:「臨床試験と個人情報」においても、診療IDや生年月日等の情報を用いずに施設内で定めた2nd IDを外部のデータセンターに送付する方法などが提案されることがあるものの、対応表の管理や引き継ぎが適切に行われないことによるトラブルの発生も有り、特に長期的な追跡を要する臨床試験においては避けるべきであるという見解での議論が行われた。JCOGなどのデータセンターにおいては、このような問題を回避するため、診療ID、生年月日、イニシャル等の個人特定の為の情報を取得する方針が示されている  
<[http://www.jcog.jp/basic/policy/A\\_020\\_0010\\_31.pdf](http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_31.pdf)>。尚、本研究グループにおいては、患者氏名、住所、電話番号等の強固な個人情報は、患者同定の為に用いない方針である。

以上のように被験者の安全性を確保するため、及び可能な限り完全な臨床試験結果を得て国内外へ情報発信するためという多側面から、これらの個人情報は極めて重要な役割を有する。尚、参加医療機関側に各研究用の個人情報管理者が存在すればこれらの問題は回避できる可能性があるが、てんかん患者の研究など追跡期間が長期間に及ぶ場合、これは非現実的である。更に、本研究に関連する情報の開示、訂正などの請求に対応する際もこのような事情が不利益を生じさせる可能性があり、その都度各医療機関に問合せをするのではなく、中央データセンター内での体制を整備する方が効率的である。

ヘルシンキ宣言の第30条には、「結果の完全性と正確性に関する説明責任を負う」との内容が記載されている。臨床試験を遂行する上で、個人情報を本人の同意する目的の範囲内で利用し、目的外使用や不正流出の防止に注意する限り、その使用は「個人情報の保護に関する法律」にも呼応したものであり、研究への個人情報利用については許容される範囲内であると考えられる。

別添3: 希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

予定実施医療機関（中核施設）:

国立精神・神経医療研究センター  
東京女子医大病院  
福岡大学病院  
新潟大学脳研究所  
北海道大学病院  
東北大病院  
聖マリアンナ医科大学病院  
西新潟中央病院  
静岡てんかん・神経医療センター  
大阪大学病院  
岡山大学病院  
長崎医療センター  
京都大学病院  
自治医科大学病院  
愛知医大病院  
埼玉県立小児医療センター  
山形大学病院  
順天堂大学病院  
東京医療保健大  
東京都医学総合研究所  
久留米大学病院  
大阪府立母子保健総合医療センター  
名古屋医療センター

## 希少てんかん症候群患者登録システムへの登録に関する 患者さんご家族への説明書

### 1) 希少てんかん症候群患者登録システムの目的について

近年、てんかんの研究は非常に進んでいます。特に脳波や画像診断（MRI など）の進歩、遺伝子の発見やその応用は、今後の診断・治療法の開発に大きく貢献することが期待されています。

しかしてんかんという病気は一様ではありません。原因がさまざまで、それによって治療の方法や見通しが少しずつ異なってきます。稀な原因による患者数の少ない（希少な）タイプでは、病気の全体を把握することが難しく、適切な治療法の導入も遅れてしまいがちです。このような場合には、原因や症状が同じ患者さんからできるだけ多くの情報を集め、いろいろな角度から検討することで、病気の理解や治療法の開発を進めていくことが必要になります。

もし新しい治療法が見つかった場合、医療現場で現実に提供できるようになるには、その治療法が本当に患者さんに有効で安全性に問題がないことを証明する作業が必要です。このように新しい治療法を患者さんに試みることを臨床研究といい、その中で新しいお薬や医療機器を国に承認してもらうことを目的としている臨床研究を治験とよびます。新しい治療法が早く医療現場で使えるようにするためには、一定の数の患者さんにご協力をいただいて、臨床研究/治験を円滑に実施することが必要です。高血圧や糖尿病など患者数が多い疾患では、臨床研究/治験に参加いただく患者さんを集めることは容易ですが、患者数が少ない病気ではここでも困難が予想されます。数の確保ができないために、せっかく開発された有効な治療法がいつまでも使えないとすると大きな問題です。

このような問題を克服するため、希少な病気についての世界的な患者登録システムが構築されてきています。これにより、世界規模で患者さんの情報を登録し、多くの情報から病気の理解をすすめ、原因あるいは治療法を見つけ出し、臨床研究/治験の対象となる患者さんを速やかに把握し、実施することができます。私たちは、このような情勢を踏まえて、日本でも希少てんかん症候群（疾患）患者登録システム (RES-R) を構築することとしました。

この登録システムは、患者さんの種々の情報を集約することにより、病気の全体像とその影響を明らかにし、病気の原因の究明や新しい治療法の開発に役立てるとともに、患者さんやご家族がどのような医療・福祉ケアを必要としているのかを分析して政策提言につなげることを目的としています。また患者さんには臨床研究/治験の情報をお知らせし、広く公平にそして効率的に臨床研究/治験に参加できる機会をご提供したいと考えています。

## 2) 登録システムに登録する病気について

下記の 24 項目のてんかん症候群および 23 項目の原因疾患（および原因不明）に該当する患者さんに登録をお願いしています。

### 希少難治性てんかん症候群

1. 早期ミオクロニー脳症
2. 大田原症候群
3. 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん
4. West 症候群（点頭てんかん）
5. Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）
6. 非進行性疾患のミオクロニー脳症
7. ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん
8. ミオクロニー欠神てんかん
9. Lennox-Gastaut 症候群
10. 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
11. Landau-Kleffner 症候群
12. 進行性ミオクローヌステんかん
13. 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん
14. Rasmussen 症候群
15. 視床下部過誤腫による笑い発作
16. 片側痙攣片麻痺てんかん症候群
17. Aicardi 症候群
18. Angelman 症候群
19. Rett 症候群
20. PCDH19 関連症候群
21. 環状 20 番染色体症候群
22. その他の焦点てんかん
23. その他の全般てんかん
24. その他の未決定てんかん

### 希少難治性てんかんの原因疾患

1. 神経皮膚症候群
2. 皮質発達異常による奇形
3. ミトコンドリア病
4. ライソゾーム病
5. ペルオキシソーム病
6. アミノ酸代謝異常症
7. 尿素サイクル異常症
8. 有機酸代謝異常症
9. 銅代謝異常症



10. 脂肪酸代謝異常症
11. クレアチン代謝異常症
12. 糖代謝異常症
13. 神経伝達物質異常症
14. ビタミン／補酵素依存症
15. その他の代謝障害
16. 変性疾患
17. 腫瘍
18. 脳血管障害
19. 低酸素性虚血性疾患
20. 感染症
21. 免疫介在性疾患
22. 外傷
23. 上記に当てはまらない原因疾患

### 3) 登録内容について

この登録システムでは、患者さんの現在の状況や、日常診療で行われている検査の結果、遺伝子などの詳細な検査の結果について、RES-R 症例登録センターに登録させていただきます。具体的な内容は下記の通りです：

- ・すべての患者さんで、入力日、病院カルテ番号、患者さんのイニシャル、生年月日、性別、双胎の有無、居住都道府県、発病日、診断名、原因疾患、遺伝子検査の有無とその所見、染色体・アレイ CGH 検査の有無とその所見、担当医師所属施設、担当医師。（新たな情報があればその都度更新します）
- ・2014年11月1日から2015年11月31日の間に登録された患者さんについては、さらに、診察の所見、発達検査の所見、身体・精神状態およびその他の併存症の有無と内容、発作型と頻度、誘因、脳波所見、画像所見、薬物治療や外科治療の有無と内容、その他の治療、現在の社会生活状況、利用制度。
- ・上記の期間に発病された患者さん、またはこの期間に別の診断名に移行した患者さんについては、毎年、次の情報を更新させていただきます：身体・精神状態およびその他の併存症の有無と変容、てんかん発作の状態とその変容、検査所見の有無と変容、治療歴、社会生活状態の変容、全般改善度。

なお、診療録に記載してあるその他の情報を医師に求めることもあります（二次調査といいます）。

### 4) 登録の方法について

本登録システムは、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」（主任研究者：井上有史）の研究班のもとに行われます。

この研究にご参加いただく患者さんは、まず担当の医師より本登録システムについての説明を受けます（本書類）。内容を理解していただき、同意が可能な場合には書類（同意書）に署名をしていただきます。

医師は、患者さんの同意にもとづいて、RES-R 症例登録センターに情報を登録します。

登録は研究班の存続する期間（当面は3年間）行われますが、その後も本システムが継続する限り、登録および更新は引き続いて行われます。

#### 5) 登録実施にあたっての危険性、不利益について

この登録システムでは、検査の結果についても登録させていただきますが、診断や日常診療で一般的に行われているもので、本登録システムに登録する目的のために特別に行われることはなく、危険や不利益を与えるものではありません。

ご登録いただく患者さんの情報は、遺伝子検査の結果などを含む個人情報ですので、厳重に管理いたします。患者さんの氏名や住所は登録いたしません。いかなる場合であっても、それぞれの患者さんを特定できるような情報を公開することはありません。

#### 6) 登録にかかる費用について

本登録システムの運営にかかる資金は厚生労働科学研究費補助金によって賄われるため、登録に関する費用負担は発生しません。

#### 7) 登録された情報の使われ方について

本登録システムは、希少てんかんの全体像とその影響を把握し、医療・福祉ケアの具体的な必要性を提言するとともに、病態の解明、新たな治療法の開発、効率的な臨床研究/治験のための基盤整備も目的としています。したがって登録された情報は、学術的な意義だけでなく、臨床研究/治験を計画している研究者の方々、薬の開発をしている製薬企業の方々にとっても重要です。学術的な場（学会や研究班、論文など）以外での情報の公開に関しては、情報公開のための委員会をつくり、十分に議論された後に、そこで承認を受けた場合にのみ情報が公開されます。

なお、患者数が非常に少ない場合には、世界的な規模での協力が必要になります。今後、日本の患者さんの情報についても、世界的な登録システムへ登録することも想定されます。

本研究の結果が特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は研究者もしくは所属する研究機関に帰属します。

#### 8) 登録情報の保存及び廃棄について

ご登録いただいた情報の保存期間は研究が終了するまでとし、その後は適切に破棄されます。しかしもし本登録システムが継続する場合には、引き続いて保存します。なお、一旦ご同意なさっても、患者さんのご意思によりその同意はいつでも撤回でき、その際には全ての登録情報は廃棄し、それ以降は研究には用いませぬ。し

かしながら、同意を取り消した時点ですでに公表論文となっている場合や、研究者や製薬企業などに情報が公開されている場合には、公開された情報から全ての情報を取り除くことはできない場合があります。

#### 9) 実施結果の報告について

個人情報削除した登録情報の集計データや研究の進展については、ホームページ（[www.res-r.com](http://www.res-r.com)）にて随時公開いたします。

#### 10) 実施協力に同意しないことによる不利益について

本登録をご希望されない場合、ならびに登録を途中で撤回された場合（同意撤回書にご署名いただきます）、そのために患者さんの通常の日常診療に不利益が生じることはありません。

#### 11) お問い合わせ先について

【希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）全体に関するお問い合わせ先】  
〒420-8688 静岡市葵区漆山 886 静岡てんかん神経医療センター内  
希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）事務局  
電話：054-245-5446 ホームページ：[www.res-r.com](http://www.res-r.com)

#### 【研究代表者】

国立病院機構静岡てんかん神経医療センター  
研究代表者：院長 井上有史（連絡先は上記に同じ）

\*RES-R およびこの研究について、わからないことや、聞きたいこと、また何か心配なことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医師におたずねください。

#### 【実施医療機関の研究責任者の連絡先】

〇〇病院  
〒〇〇〇-△△△△  
〇〇〇〇（住所を記載する）  
TEL：〇〇〇（病院代表の電話番号を記載する）  
研究責任者：〇〇科 職名 氏名

これまでの説明の中で、分からないこと、説明してほしいことがありましたら、どんな些細なことでも質問してください。そして、この研究の内容をよく理解していただき、十分に検討してから研究への参加を決めてください。研究に参加していただけるようでしたら、同意書にご署名ください。この説明文書と同意書は大切に保管してください。

作成年月日 2014年9月11日

（版番号）：第1版

## 希少てんかん症候群患者登録システムへの参加同意書

病院 院長 殿

私は、希少てんかん症候群患者登録システムへの登録について、説明文書を十分に理解したうえで、下記の点について口にチェックをすることで、同意を表明いたします。

### □1 登録システムの目的

希少なてんかん疾患（症候群）の情報を集積することにより、病気の全体像とその影響を把握して医療・福祉政策に反映させるとともに、原因、メカニズムを解明して、新たな治療法を開発し、臨床研究/治験の実施を促進することが本システムの目的です。

### □2 登録する病気

24 項目のてんかん症候群および 24 項目の原因疾患（および原因不明）に該当する患者さんに登録をお願いします。

### □3 登録の内容

患者さんの現在の状況や、日常診療で行われている検査結果、遺伝子などの詳細な検査の結果について登録させていただきます。患者さんの氏名や住所は登録いたしません。なお、患者さんの症状の変化を把握するため、ご登録情報を更新させていただくことがあります。診療録に記載してあるその他の情報を医師に求めることもあります（二次調査）。

### □4 登録の方法

まず担当の医師より本登録システムについての説明を受けます。内容を理解していただき、同意が可能な場合には書類（本同意書）に署名をしていただきます。

医師は、患者さんの同意にもとづいて、RES-R 症例登録センターに情報を登録します。

### □5 危険性ならびに不利益等

本登録システムに登録する目的のために特別に検査が行われることはなく、危険や不利益を与えるものではありません。いかなる場合であっても、それぞれの患者さんを特定できるような情報を公開することはありません。

### □6 費用

登録に関する費用負担は発生しません。

### □7 登録された情報の使われ方

個人情報が入り込まないように配慮したうえで、学術的な場での公表を行います。

研究の成果を医療・福祉政策に反映してもらうよう働きかけます。

情報を、病態の解明、治療法の開発、臨床研究/治験の実施に役立てます。