

平成29年度厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

課題名

希少てんかんに関する調査研究

(H29-難治等(難)一般-010)

研究代表者所属：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

研究代表者名：井上 有史

第1版 平成26年9月16日

第2版 平成29年7月24日

第3版 平成29年10月18日

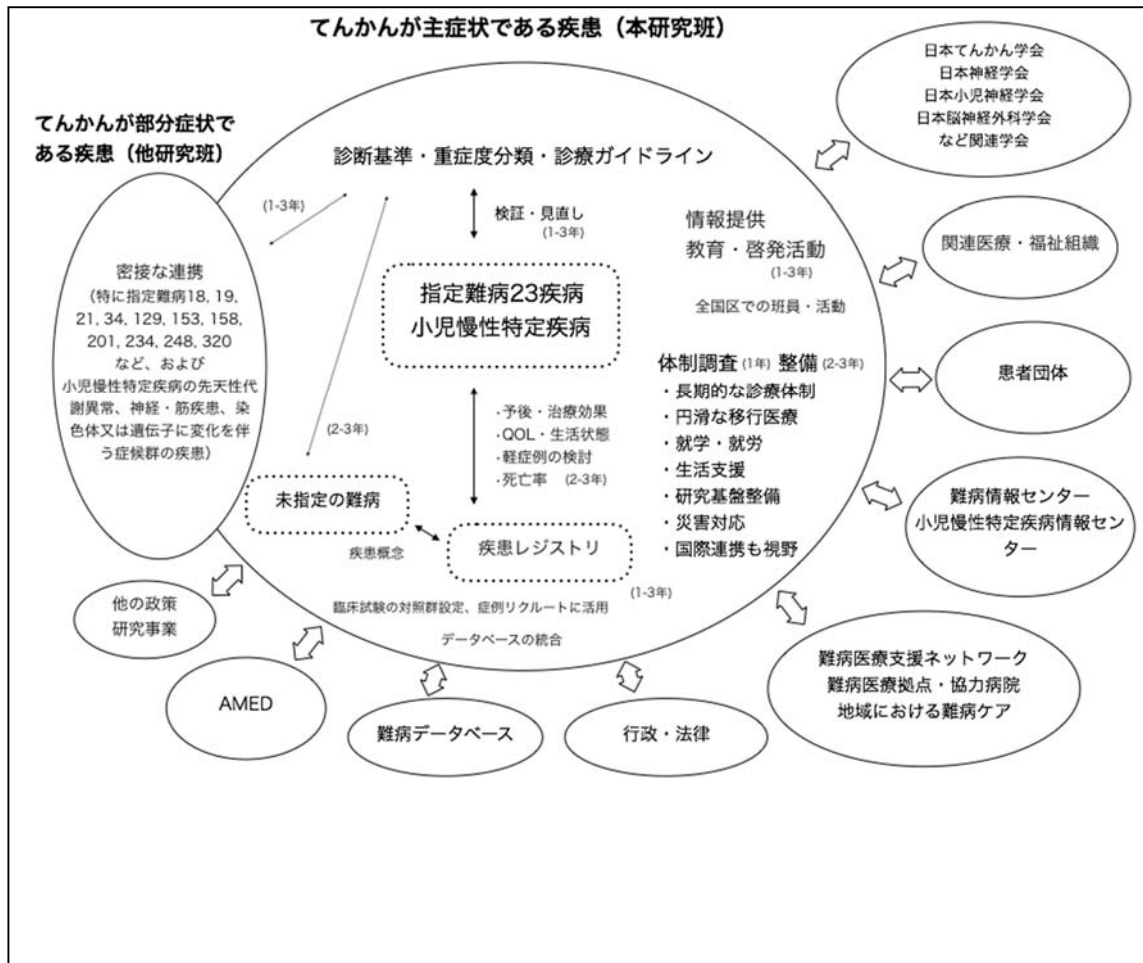
第4版 平成29年12月19日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者（実施医療機関の長、実施医療機関事務局、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等）に限定して提供しています。

したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

0. 概要

1) シェーマ (研究概要図)



2) 目的

◇ 本研究は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 (H26-難治等 (難) 一般-051) を引き継ぎ、希少てんかん (てんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む) を全国規模で集積し、疫学的な根拠を得ることを目的とする。

疾患登録の目的は、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定である。縦断研究の目的は、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握である。

3) 主な適格基準

疾患登録、縦断研究共通

➤ 選択基準

◇ 以下に該当するてんかん

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 (點頭てんかん)

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. ミオクロニー欠伸てんかん
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. 特発性全般てんかん症候群
23. 家族性てんかん症候群
24. 自然終息性（良性）小児てんかん
25. 反射てんかん症候群
26. Jeavons 症候群
27. 新生児てんかん
28. 高齢（初発）てんかん
29. その他の焦点てんかん
30. その他の全般てんかん
31. その他の未決定てんかん

➤ 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
- ◇ 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てんかん、または新たな診断名に移行した対象者

4) 目標登録症例数

- 疾患登録の登録者数として3000症例以上

5) 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6年5ヶ月間
 (予定期間：2014年11月～2021年3月まで)
 観察（追跡）期間：
 (予定期間：2014年11月～2021年3月まで)

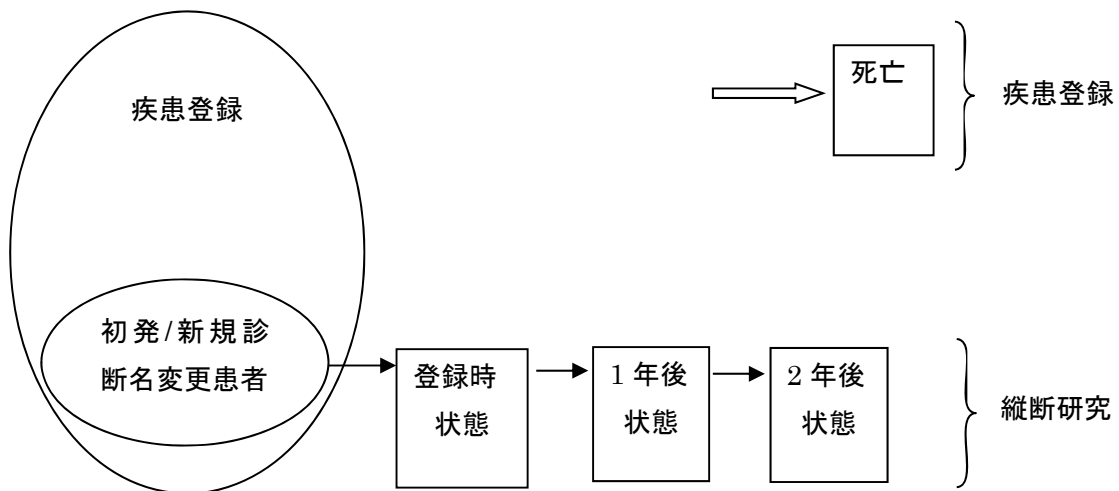
➤ 縦断研究

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)

6) 試験デザイン

本研究は疾患登録と観察研究（縦断研究）から構成される。

- 疾患登録（発症時診断+死亡）：全体及び疾患分類別の患者数と死亡率の推定、及び希少てんかん患者の病態の把握
- 縦断研究：新規に希少てんかんと診断された対象者、または新たに診断名が変更された対象者について、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握



7) 研究代表者連絡先

- 国立病院機構静岡てんかん神経医療センター 井上有史
 住所：静岡県静岡市葵区漆山886
 TEL：054-245-5446

目 次

0.	概要	1
1.	目的	5
2.	背景と根拠	5
3.	薬物情報/機器情報	6
4.	診断基準	6
5.	適格基準	6
6.	説明と同意	7
7.	症例登録・割付	8
8.	治療計画	8
9.	有害事象の評価・報告	8
10.	観察・検査・報告項目とスケジュール	8
11.	目標登録症例数と試験期間	10
12.	評価項目の定義	10
13.	統計学的考察	11
14.	症例報告書の記入と提出	12
15.	試験管理	13
16.	各種委員会	13
17.	倫理的事項	13
18.	試験の費用負担	14
19.	研究計画書の改訂および研究責任者の変更	14
20.	試験の早期中止	15
21.	試料等の保存	15
22.	試験の公表と成果の帰属	15
23.	試験組織	15
24.	文献	16

1. 目的

☆ 本研究は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（H26-難治等（難）一般-051）を引き継ぎ、希少てんかん（てんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む）を全国規模で集積し、疫学的な根拠を得ることを目的とする。

疾患登録の目的は、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定である。縦断研究の目的は、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握である。

2. 背景と根拠

希少難治性てんかんはその多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重篤な発達障害をきたすといわれ、患者・家族の負担および医療経済的負担は大きく、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防が喫緊の課題である（文献1）。しかし国内外における詳細な実態は明らかでない。

平成21～23年度の厚生労働省「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究」班（主任研究者：大槻泰介）では、東アジアの14施設で薬物治療にもかかわらず週単位以上の発作が反復する6歳以下の314人の難治小児てんかん例（破局てんかん）を集積し、ほとんどが1歳以下の発症、発作型はスパズムと強直発作が多く、West症候群、新皮質てんかん、Lennox-Gastaut症候群、Dravet症候群、Rasmussen症候群などが多いこと、病因は皮質形成異常と染色体異常などが多いこと、発達は半数以上の症例で重度に障害されていたことなどを明らかにした（文献2,3）。現在、前方視的な追跡データ（発達予後と治療予後）を解析中である。これらの症例は希少難治性てんかんの一部である。

平成24～25年度の厚生労働省「希少難治性てんかんに関する調査研究」班（主任研究者：大槻泰介）では、希少難治性てんかんの疾患概念と診断基準及び診療マニュアルを、30名の研究者の協力を得て作成した（文献4）。対象とされたのは27疾患であり、これらの疾患の患者予備調査を北海道、中部などの地域で行なった結果、10万人あたり4人程度の患者数と推定され、国内で数千人規模と予想された（文献5）。

これらの研究を受け、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（H26-難治等（難）一般-051）では、27疾患を含む21の希少難治性てんかん症候群およびそれ以外の希少難治性てんかんと24の原因疾患を対象にレジストリを構築し、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、我が国における希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを目的とした。本研究はこれを引き継ぎ、さらに対象を31症候群に広げ、難治性てんかんに限らず希少てんかんを網羅することとした。この研究により、診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し、適切な医療支援・福祉政策に役立てることができる。

さらにこの貴重なデータベースを活用して、臨床研究／治験や基礎・臨床の橋渡し研究に有効に活用することもでき、その基盤整備も行う予定である。

- 1) <本研究のエビデンスを踏まえた今後の目的>診断基準、重症分類、診療・治療のガイドラインを作成・改訂・普及し、医療水準の向上に貢献する。

- 2) QOL 向上のためのケアに関する指針を作成・改善し、医療支援・福祉政策の提言を行う。
- 3) データベースを活用して、臨床研究／治験の推進に役立てる。
- 4) 遺伝子解析のキーステーション、手術標本の病理診断レジストリとリンクすることにより、診断精度の向上、基礎から臨床への橋渡しに協力する。

3. 薬物情報/機器情報

該当なし。

4. 診断基準

対象とする症候群／疾患は、てんかんの国際分類（国際抗てんかん連盟：文献 6）に含まれており、症候群／疾患概念や診断基準は下記の文献に詳述されている。

- ・てんかん症候群：乳幼児・小児・青年期のてんかん学第 5 版。井上有史監訳、中山書店、2014 (Bureau M et al eds., Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, John Libbey Eurotext, 2012) (文献 1)
- ・大槻、井上、須貝、小国、永井編：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 (文献 4)
- ・日本てんかん学会編：希少てんかんの診療指標、診断と治療社、東京、2017 (文献 7)

5. 適格基準

疾患登録、縦断研究共通

1) 選択基準

- 以下に該当するてんかん
 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（點頭てんかん）
 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. ミオクロニー欠伸てんかん
 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. 特発性全般てんかん症候群
23. 家族性てんかん症候群
24. 自然終息性（良性）小児てんかん
25. 反射てんかん症候群
26. Jeavons 症候群
27. 新生児てんかん
28. 高齢（初発）てんかん
29. その他の焦点てんかん
30. その他の全般てんかん
31. 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
- 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。

本試験開始以降、平成 29 年 12 月以前は、前述の通り被験者又は代諾者より文書による同意を得て実施されたが、本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する学術研究であるため再考され、研究に関する情報を公開（RESR 及び研究代表者施設のホームページへの掲載）し、研究が実施されることに対する拒否機会を保障して行うオ

プトアウト形式を採用する。当試験の参加について被験者又は代諾者からの辞退の申し出には適切に対応する。

なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- 1) 試料・情報の利用目的及び利用方法
- 2) 利用する試料・情報の項目
- 3) 利用する者の範囲
- 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) 研究対象者の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用を停止すること及びその求めを受け付ける方法
- 6) 研究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(他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。)並びにその入手・閲覧の方法

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 6 年 5 ヶ月間

(予定期間：2014 年 1 月～2021 年 3 月まで)

観察（追跡）期間：

(予定期間：2014 年 1 月～2021 年 3 月まで)

➤ 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
(いずれも病因遺伝子として一般診療の中で収集された遺伝子異常について、PCR/FISH/染色体分析が行われたものを調査対象とし、シーケンスは行わない)

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、登録時および死亡発生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3000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6年5ヶ月間

(予定期間：2014年11月～2021年3月まで)

観察（追跡）期間：

(予定期間：2014年11月～2021年3月まで)

➤ 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。

・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

希少難治性てんかんは、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る。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の2016年度末で1,500例を超えているため、さらに4年の実施期間の延長および対象の拡大により3,000例を目標とする。

発症率に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、発症時年齢が不明の場合、てんかん発作を有さずかつて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

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。
- ・ 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、毎年 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、2020 年 11 月までの登録例を用いて実施する。縦断研究の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。

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、各地域に配するレジストリ・コーディネータ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）、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) 試験の品質管理

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もとづく中央モニタリングを実施している。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、電子的に収集された症例登録票および追跡票の内容について中央モニタリングにて確認、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
- 人を対象とする医学系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（第1～第3版まで使用）
 - ◇ 別紙様式参照
- 情報公開文書の様式（第4版以降使用）
 - ◇ 別紙様式参照
- 承認・改訂の手続き
 - ◇ 説明文書、同意書、情報公開文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診察券番号を利用する。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。
 - ◇ 診察券番号は、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、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日、又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで保存する。

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（情報の二次利用）、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886 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886 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, 5th 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「稀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.
7. 日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標、診断と治療社、東京、2017

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、 β 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、ピオチニダーゼ欠損症、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オヌステんかん、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かったことによるトラブルの発生もあり、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>。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・責任医師：

静岡てんかん・神経医療センター	井上有史
東京女子医大病院	小国弘量
福岡大学病院	廣瀬伸一
新潟大学脳研究所	柿田明美
北海道大学病院	白石秀明
東北大病院	神 一敬
聖マリアンナ医科大学病院	山本 仁
西新潟中央病院	白水洋史
国立精神・神経医療研究センター	須貝研司
大阪大学病院	青天目信
岡山大学病院	小林勝弘
長崎医療センター	本田涼子
京都大学病院	池田昭夫
自治医科大学病院	川合謙介
愛知医大病院	奥村彰久
埼玉県立小児医療センター	浜野晋一郎
順天堂大学病院	菅野秀宣
久留米大学病院	弓削 康太郎
大阪府立母子保健総合医療センター	岡本伸彦
NTT 東日本関東病院	松尾 健
東京都立神経病院	松尾 健
県立延岡病院	中村賢二
東京医科歯科大学医学部附属病院	水野朋子 (林 雅晴)
昭和大学病院	加藤光広
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	中川裕康
岩手医科大学附属病院	荒谷菜海
聖マリア病院	松石豊次郎

希少てんかんに関する調査研究

(臨床研究に関する公開情報)

当院では、下記の臨床研究を実施しております。この研究の計画、研究の方法についてお知りになりたい場合、この研究にカルテ情報を利用することをご了解できない場合など、お問い合わせがありましたら、以下の「問い合わせ先」へご照会ください。なお、この研究に参加している他の方の個人情報や、研究の知的財産等は、お答えできない内容もありますのでご了承ください。

[研究課題名] 希少てんかんに関する調査研究

[研究責任者] ○○○○病院

△△△△

[研究の目的]

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樣ではありません。原因がさまざま、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る、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。

[研究の方法]

●対象となる患者さん

31 項目のてんかん症候群及び 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(點頭てんかん)
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. 特発性全般てんかん症候群
23. 家族性てんかん症候群
24. 自然終息性(良性)小児てんかん
25. 反射てんかん症候群
26. Jeavons 症候群
27. 新生児てんかん
28. 高齢(初発)てんかん
29. その他の焦点てんかん
30. その他の全般てんかん
31. その他の未決定てんかん

希少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
24. 不明

●研究期間:2014年11月1日から2021年3月31日

●利用するカルテなどの情報

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、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。(新たな情報があればその都度更新します)

●情報の管理

患者さんの診療情報は、インターネットを介して提出され、研究期間中は、名古屋医療センター臨床研究事業部データセンターにて管理、集計、保管されます。当該研究終了後は研究代表者の

下で、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間以上、適切に保管・管理されます。原資料については参加施設にて上記と同等期間、適切に保管されます。

[研究組織]

この研究は、多施設との共同研究で行われます。研究で得られた情報は、共同研究機関内で利用されることがあります。

●研究代表者(研究の全体の責任者):

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 井上有史

●その他の参加予定医療機関・責任者:

東京女子医大病院	小国弘量
福岡大学病院	廣瀬伸一
新潟大学脳研究所	柿田明美
北海道大学病院	白石秀明
東北大病院	神 一敬
聖マリアンナ医科大学病院	山本 仁
西新潟中央病院	白水洋史
国立精神・神経医療研究センター	須貝研司
大阪大学病院	青天目信
岡山大学病院	小林勝弘
長崎医療センター	本田涼子
京都大学病院	池田昭夫
自治医科大学病院	川合謙介
愛知医大病院	奥村彰久
埼玉県立小児医療センター	浜野晋一郎
順天堂大学病院	菅野秀宣
久留米大学病院	弓削 康太郎
大阪府立母子保健総合医療センター	岡本伸彦
NTT 東日本関東病院	松尾 健
東京都立神経病院	松尾 健
県立延岡病院	中村賢二
東京医科歯科大学医学部附属病院	水野朋子(林 雅晴)
昭和大学病院	加藤光広
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	中川裕康
岩手医科大学附属病院	荒谷菜海
聖マリア病院	松石豊次郎

[個人情報の取扱い]

研究に利用する情報には個人情報が含まれますが、院外に提出する場合には、お名前、住所など、個人を直ちに判別できる情報は削除し、研究用の番号を付けます。また、研究用の番号とあなたの名前を結びつける対応表を当院の研究責任者が作成し、研究参加への同意の取り消し、診療情報との照合などの目的に使用します。対応表は、研究責任者が責任をもって適切に管理いたします。

情報は、当院の研究責任者及び情報の提供先である研究代表者が責任をもって適切に管理いたします。研究成果は学会や学術雑誌で発表されますが、その際も個人を直ちに判別できるような情報は利用しません。

この研究に関することについて、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におたずねください。

[問い合わせ先]

井上有史

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

〒420-8688 静岡市葵区漆山 886

Tel: 054-245-5446

ホームページ: www.res-r.com

RES-R 実施計画書改訂一覧

2017年12月19日
RES-R 研究代表者
静岡てんかん神経医療センター
井上 有史

1. 改訂申請内容

※下線部に修正

【実施計画書】			
改訂箇所	改訂前	改訂後	修正・変更理由
6. 説明と同意	記載なし	<p>本試験開始以降、平成29年12月以前は、前述の通り被験者又は代諾者より文書による同意を得て実施されたが、本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する学術研究であるため再考され、研究に関する情報を公開（RESR 及び研究代表者施設のホームページへの掲載）し、研究が実施されることに対する拒否機会を保障して行うオプトアウト形式を採用する。当試験の参加について被験者又は代諾者からの辞退の申し出には適切に対応する。</p> <p>なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 試料・情報の利用目的及び利用方法 2) 利用する試料・情報の項目 3) 利用する者の範囲 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) 研究対象者の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用を停止すること及びその求めを受け付ける方法 6) 研究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 	オプトアウトへの変更

【実施計画書】			
改訂箇所	改訂前	改訂後	修正・変更理由
		(他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。) 並びにその入手・閲覧の方法	
17. 倫理的事項 2) 説明文書・同意書(様式)の作成と改訂	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 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。 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 説明文書・同意書および同意撤回書の様式 (第1～第3版まで使用) ◇ 別紙様式参照 ▶ <u>情報公開文書 (第4版以降使用)</u> ◇ <u>別紙様式参照</u> ▶ 承認・改訂の手続き ◇ 説明文書、同意書、<u>情報公開文書</u>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。 	オプトアウトへの変更

下記につきましては、エンドポイントに影響を及ぼす事項でもないこと、被験者の安全性を最大限に確保することが主目的の記載箇所等の変更になることから、修正・補足として対応させて頂きたいと考えます。詳細は下記に示します。

宜しくご了解いただけますようお願い申し上げます。今後ともどうぞ宜しくお願い申し上げます。

修正箇所	修正前	修正後
<p>17.倫理的事項 4) 個人情報の保護</p>	<p>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。 (以下省略) 施設診療 ID は、二重登録のチェックに限り利用される。</p>	<p>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<u>診察券番号</u>を利用する。 (以下省略) <u>診察券番号</u>は、二重登録のチェックに限り利用される。</p>

てんかんの死因に関する横断調査

実施計画書

研究計画書番号：JRESG-COD

研究代表者

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 てんかん科

神 一敬

Ver. 1 2017年10月31日

Ver. 1.1 2017年12月6日

Ver. 1.2 2017年12月25日

Ver. 1.3 2018年1月15日

機密情報に関する注意

本研究計画書は、機密情報であり、本研究に参加する研究実施機関、研究責任者、研究分担者、CRC、研究審査委員会、臨床研究審査委員会、中央判定委員会、データセンター、モニター、監査責任者・担当者、検査実施機関、開発業務受託機関等の研究関係者に対して提供されるものです。

本研究計画書は、研究対象者に対して本研究の内容を説明する場合を除き、研究責任者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示又は本研究の目的以外に利用することはできません。

目次

1. 研究の目的.....	5
2. 研究の背景及び意義.....	5
3. 研究対象者及び適格性の基準.....	5
3.1. 研究対象患者.....	5
3.2. 選択基準.....	5
3.3. 除外基準.....	6
4. 研究の方法.....	6
4.1. 研究の種類・デザイン.....	6
4.2. 研究・調査項目.....	6
4.3 二重登録への対応.....	6
5. 評価項目.....	6
6. 統計的事項.....	7
6.1. 目標症例数.....	7
6.2. 統計解析の方法.....	7
7. スケジュールあるいは研究期間.....	7
8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益.....	7
8.1. 負担並びに予測されるリスク.....	7
8.2. 予測される利益.....	7
9. 研究の変更、中止・中断、終了.....	8
9.1. 研究の変更.....	8
9.2. 試験の中止.....	8
9.3. 研究の中止、中断.....	8
9.4. 研究の終了.....	8
10. 研究の科学的合理性の根拠.....	8
11. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き.....	8
12. 個人情報等の取扱い.....	9
13. 情報の保管及び廃棄の方法.....	9
14. 研究機関の長への報告内容及び方法.....	10
15. 研究対象者の費用負担、謝礼.....	10
16. 研究結果の公表.....	10
17. 研究資金及び利益相反.....	10
18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....	11
19. 研究業務の委託.....	11

20. 研究の実施体制.....	11
20.1. 研究代表者.....	11
20.2. データ管理.....	12
20.3. 研究参加予定施設 研究責任者.....	12
21. 参考資料・文献リスト.....	13

1. 研究の目的

わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)の発生割合を明らかにする。SUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにする。

2. 研究の背景及び意義

てんかん患者における突然死のリスクは一般健常人の約27倍であると報告されている¹。てんかん患者の突然死の原因として、外傷、溺水、自殺などがよく知られているが、一方、原因不明の突然死の存在が古くから知られており、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)と呼ばれる。SUDEPは、「良好な状況にあるてんかん患者に起きる、突然の、予期せぬ、外傷や溺水が原因ではない死」と定義され²、てんかん患者の死因の10%を上回るとされている。

SUDEPの年間1,000人当たりの発生率は海外の地域ベースの疫学研究で0.09~2.3件、てんかん専門施設における研究で1.1~9.3件と報告されているが³、わが国における疫学調査は行われていない。

SUDEPの危険因子として、①高い発作頻度、②強直間代発作の存在、③抗てんかん薬の多剤併用、④頻回の薬剤変更、⑤怠薬や急な服薬中断、⑥夜間監視の欠如、⑦長い罹病期間、⑧若年成人、⑨男性などが挙げられているが⁴、わが国での現状は把握されていない。

3. 研究対象者及び適格性の基準

3.1. 研究対象患者のうち、3.2. 選択基準をすべて満たし、かつ3.3. 除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

3.1. 研究対象患者

2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月31日までに研究グループにおいて、てんかんと診断された症例のうち、死亡が確認された症例を対象とする。

3.2. 選択基準

- (1) てんかんの診断を受けた患者
- (2) 登録時に死亡が確認された患者

3.3. 除外基準

(1)代諾者又は法定代理人などより研究協力に対する辞退の申し出がある患者

4. 研究の方法

4.1. 研究の種類・デザイン

横断研究

4.2. 研究・調査項目

研究対象者について、診療録より下記の臨床情報を取得する。いずれの項目も研究対象者の生前時、通常診療の中で確認されることが多い項目であるが、*で示した項目は、必ずしも聴取されていない可能性が有り、その場合は、研究対象者の死後に、遺族、同居人などに電話連絡し、追加情報を聴取する。

- ・死因
- ・突然死の状況・場所・死亡時の姿勢*、死亡の季節
- ・背景情報：

死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発作頻度、強直間代発作（二次性全般化発作を含む）の頻度、てんかん重積の既往、最終発作からの期間*、服用抗てんかん薬数*、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無*、ベッドパートナーの有無*、剖検の有無、入浴頻度*、入浴中の同伴者有無*

4.3 二重登録への対応

同一患者が複数回登録される状態（二重登録）を避けるため、施設患者番号、イニシャル、性別、生年月日、住所市区町村郡のJISコードを利用する。二重登録の可能性が疑われた場合、施設担当医師に確認の上、重複患者でない場合のみ登録が可能となる。

5. 評価項目

死因、突然死（SUDEP）死亡時の状況、剖検の有無およびその種類

6. 統計的事項

6.1. 目標症例数

165例

設定根拠:

研究期間内に登録される症例数とする。参加予定33施設において1施設あたり約5例登録される見積もりで、165例の登録が予想される。

6.2. 統計解析の方法

死因別の頻度集計を行う。

死因別に患者背景、死亡時の状況について要約統計量または頻度集計を行う。

7. スケジュールあるいは研究期間

2018年1月（倫理委員会承認後）～西暦2021年3月31日

8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

8.1. 負担並びに予測されるリスク

本研究は観察研究であり、本研究に参加することによる研究対象者に生じる負担並びにリスクはない。なお、本研究の調査項目の一部（突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、最終発作からの期間、服用抗てんかん薬数、同居人の有無、ベッドパートナーの有無）については、研究対象者の生前時に聴取出来ていない場合、死後に遺族や代諾者より聴取することで情報収集するため、質問に伴う心理的負担が発生する可能性が有る。なお、当該リスクに関しては、十分な説明を行い自由意思による同意を得て調査を実施することで遺族・代諾者への心理的負担のリスクを最小限に抑える。

8.2. 予測される利益

本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。研究の成果は、将来のてんかんを罹患し、死亡された方の死亡の特性を把握し、その死因に関連する予後調査により、突然死発症リスクの低減に繋がる有益な知見が得られる可能性がある。

9. 研究の変更、中止・中断、終了

9.1. 研究の変更

研究実施計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。

9.2. 試験の中止

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者の試験を中止する

- ・ 研究対象者の遺族、同居人から拒否の申し出があった場合
- ・ 試験全体が中止された場合
- ・ 登録後不適格症例であることが判明した場合
- ・ その他の理由により、研究責任者、研究分担者が試験を中止することが適当と判断した場合

9.3. 研究の中止、中断

研究責任者は、倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

9.4. 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を研究機関の長に提出する。

10. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の目的について検討した研究は少ないため、横断研究で情報を収集する。

目標症例数の設定根拠及び統計解析の方法は、6. 統計的事項に示す。

11. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する学術研究であり、また死亡例を対象としているため、研究対象者から文書または口頭による同意が得られない。突然死（SUDEP）の状況等について研究対象者の遺族、同居人などより情報を収集するため、遺族、同居人などからの辞退の申し出に対応出来るよう計画した。研究に関する情報を公開（希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）、及び東北大学大学院医学系研究科・医学部のホームページへの掲載）し、研究が実施されることに対する拒否機会を保障する。なお、遺族、同居人などより新たな情報を得る必要がある場合は、情報公開文書を使用して口頭で説明し、同意を得た旨を診療記録に残してから調査を行うこととする。

なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- 1) 試料・情報の利用目的及び利用方法
- 2) 利用する試料・情報の項目
- 3) 利用する者の範囲
- 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) 研究対象者の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用を停止すること及びその求めを受け付ける方法
- 6) 研究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（他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。）並びにその入手・閲覧の方法

12. 個人情報等の取扱い

研究に携わる者は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。調査により得られた情報を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。特定の個人を直ちに判別できる情報（氏名、住所、診療録番号等）は利用せず、研究対象者に符号もしくは番号を付与し、対応表を作成する。対応表は研究責任者が適切に保管し、自施設外に個人を直ちに判別できる情報の持ち出しは行わない。

本研究結果が公表される場合にも、研究対象者個人を直ちに判別できる情報を含まないこととする。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた情報を利用しない。

13. 情報の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、研究等の実施に関わる文書（申請書類の控え、通知文書、研究対象者識別コードリスト、症例報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を適切に保管する。

本研究は、研究代表者が分担研究者となっている平成29年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「希少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）、代表：井上 有史（国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）」班（井上班）が主体となっていく。井上班は全国30施設以上から成る多施設共同研究を実施する研究班であり、これまで3研究以上の臨床研究を実施してきた。データ管理はいずれも名古屋医療センターデータセンターが担当しており、本研究においても同じ電子データ収集システム（electronic data capture, EDC）, "Ptosh" を用いて、電子的症例報告書（electronic case report form, eCRF）を構築した。eCRFを介して入手した被験者臨床情報等に関しては、研究実施中は研究代表者の指示の下、データセンターにて管理し、研究終了後は研究代表者にて、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで、適切に保管・管理される。原資料については参加施設にて

上記と同等期間、適切に保管される。

14. 研究機関の長への報告内容及び方法

以下の場合に文書にて研究機関の長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられ考えられるものを得た場合
- 2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 3) 研究を終了（中止）した場合
- 4) 研究の進捗状況（年に1回）

15. 研究対象者の費用負担、謝礼

研究へ参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。また、謝礼も発生しない。

16. 研究結果の公表

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは希少てんかんに関する調査研究班に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究班の代表者施設（井上有史班長）の事前承諾が必要である。

17. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究代表者が分担研究者となっている平成29年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「希少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）一般-010）、代表：井上 有史（国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）」の研究資金で実施する。また、本研究の研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、「20.3. 研究参加予定施設 研究責任者」に記した各施設の研究責任者とし、各施設の研究責任者は研究代表者に必要に応じて問合せし対応する。以下に示す研究代表者の連絡先を情報公開文書に記載する。

研究代表者およびその連絡先は以下の通りである。

神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

19. 研究業務の委託

研究に関する業務の委託はない。

20. 研究の実施体制

本研究は、研究代表者が分担研究者となっている平成29年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「希少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）一般-010）、代表：井上 有史（国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）」班（井上班）が主体となっていく。井上班は全国30施設以上から成る多施設共同研究を実施する研究班であり、これまで3研究以上の臨床研究を実施してきた。データ管理はいずれも名古屋医療センターデータセンターが担当しており、本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングも同センターが担当する。

20.1. 研究代表者

神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

E-mail: jink@med.tohoku.ac.jp

業務：研究計画書の最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を統括する。

20.2. データ管理

名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究事業部

データ管理室

齋藤 明子

業務：本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

20.3. 研究参加予定施設 研究責任者

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院	神 一敬
静岡てんかん・神経医療センター	井上有史
東京女子医科大学病院	小国弘量
福岡大学病院	廣瀬伸一
新潟大学脳研究所	柿田明美
北海道大学病院	白石秀明
聖マリアンナ医科大学病院	山本 仁
西新潟中央病院	白水洋史
国立精神・神経医療研究センター	須貝研司
大阪大学病院	青天目信
岡山大学病院	小林勝弘
長崎医療センター	本田涼子
京都大学病院	池田昭夫
自治医科大学病院	川合謙介
愛知医科大学病院	奥村彰久
埼玉県立小児医療センター	浜野晋一郎
順天堂大学病院	菅野秀宣
久留米大学病院	弓削康太郎
大阪府立母子保健総合医療センター	岡本伸彦
NTT東日本関東病院	松尾 健
東京都立神経病院	松尾 健
県立延岡病院	中村賢二
東京医科歯科大学医学部附属病院	水野朋子 (林 雅晴)
昭和大学病院	加藤光広
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	中川裕康
岩手医科大学附属病院	荒谷菜海
聖マリア病院	松石豊次郎
原クリニック	原 恵子

川崎医院	川崎 淳
小出内科神経科	小出泰道
むさしの国分寺クリニック	加藤昌明
新宿神経クリニック	渡辺雅子
てんかん病院ベーター	大槻泰介

21. 参考資料・文献リスト

1. Holst, A. G. *et al.* Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: A nationwide study. *Epilepsia* **54**, 1613-1620 (2013).
2. Nashef, L., So, E. L., Ryvlin, P. & Tomson, T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* **53**, 227-233 (2012).
3. Bermeo-Ovalle, A. C., Kennedy, J. D. & Schuele, S. U. Cardiac and autonomic mechanisms contributing to SUDEP. *J. Clin. Neurophysiol.* **32**, 21-29 (2015).
4. Hesdorffer, D. C. *et al.* Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* **52**, 1150-1159 (2011).

てんかんの死因に関する横断調査

(臨床研究に関する公開情報)

当院では、下記の臨床研究を実施しております。

臨床研究のうち、患者さんへの侵襲や介入がなく診療情報等の情報のみを用いるような研究については、国が定めた人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（第5章 第12）に基づき「対象となる患者さんのお一人ずつから直接同意を得る必要はありません」が、研究の目的を含めて、研究の実施についての情報を公開し、さらに拒否の機会を保障することが必要とされております。このような手法を「オプトアウト」といいます。このオプトアウトを用いて下記の臨床研究を実施しております。

本研究に関するご質問等がありましたら下記の「問い合わせ先」までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。また、カルテ情報が当該研究に用いられることについてご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の「問い合わせ先」までお申出ください。

[研究課題名] てんかんの死因に関する横断調査

[研究責任者] 東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 てんかん科

神 一敬

[研究の背景]

てんかん患者における突然死のリスクは一般健常人の方より高い（27倍）ことが知られています。てんかん患者の突然死の原因として、外傷、溺水、自殺などがよく知られていますが、一方で原因不明の突然死の存在が古くから知られており、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) と呼ばれています。SUDEPは、「良好な状況にあるてんかん患者に起きる、突然の、予期せぬ、外傷や溺水が原因ではない死」と定義され、てんかん患者の死因の10%を上回るとされています。年間1,000人のてんかん患者に対するSUDEPの発生率は海外の地域ベースの疫学研究で0.09～2.3件、てんかん専門施設における研究で1.1～9.3件と報告されていますが、わが国における疫学調査は行われていません。SUDEPの危険因子として、①高い発作頻度、②強直間代発作の存在、③抗てんかん薬の多剤併用、④頻回の薬剤変更、⑤怠薬や急な服薬中断、⑥夜間監視の欠如、⑦長い罹病期間、⑧若年成

人、⑨男性などが挙げられています。わが国での現状は把握されていません。

[研究の目的]

わが国におけるてんかん患者さんの死因を調査し、SUDEPの発生割合を明らかにし、SUDEPに至った患者さんの臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的としています。

[研究の方法]

●対象となる患者さん

てんかんの患者さんで、2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月31日までの間に死亡が確認された方

●研究期間：2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月31日

●利用するカルテなどの情報

- ・死因
- ・突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、死亡の季節
- ・剖検の有無・種類
- ・背景情報（死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発作頻度、強直間代発作の頻度、てんかん重積の既往、最終発作からの期間、服用抗てんかん薬数、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無、ベッドパートナーの有無、入浴頻度、入浴中の同伴者有無）

●情報の管理

患者さんの診療情報は、インターネットを介して提出され、研究期間中は、名古屋医療センター臨床研究事業部データセンターにて管理、集計、保管されます。当該研究終了後は研究代表者の下で、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで、適切に保管・管理されます。原資料については参加施設にて上記と同等期間、適切に保管されます。

[研究組織]

この研究は、多施設との共同研究で行われます。研究で得られた情報は、本研究の目的に限り、共同研究機関内で利用されることがあります。

●研究代表者（研究の全体の責任者）：

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 てんかん科 神 一敬

●参加予定医療機関・責任者：

東北大学大学院 てんかん学分野/東北大学病院 神 一敬

静岡てんかん・神経医療センター
東京女子医科大学病院
福岡大学病院
新潟大学脳研究所
北海道大学病院
聖マリアンナ医科大学病院
西新潟中央病院
国立精神・神経医療研究センター
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
愛知医科大学病院
埼玉県立小児医療センター
順天堂大学病院
久留米大学病院
大阪府立母子保健総合医療センター
NTT東日本関東病院
東京都立神経病院
県立延岡病院
東京医科歯科大学医学部附属病院
昭和大学病院
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院
岩手医科大学附属病院
聖マリア病院
原クリニック
川崎医院
小出内科神経科
むさしの国分寺クリニック
新宿神経クリニック
てんかん病院ベーテル

井上有史
小国弘量
廣瀬伸一
柿田明美
白石秀明
山本 仁
白水洋史
須貝研司
青天目信
小林勝弘
本田涼子
池田昭夫
川合謙介
奥村彰久
浜野晋一郎
菅野秀宣
弓削康太郎
岡本伸彦
松尾 健
松尾 健
中村賢二
水野朋子（林 雅晴）
加藤光広
中川裕康
荒谷菜海
松石豊次郎
原 恵子
川崎 淳
小出泰道
加藤昌明
渡辺雅子
大槻泰介

[個人情報取扱い]

研究に利用する情報には個人情報が含まれますが、院外に提出する場合には、お名前、住所など、個人を直ちに判別できる情報は削除し、研究用の番号を付けます。また、研究用の番号とあなたの名前を結びつける対応表を当院の研究責任者が作成し、研究参加への同意の取り消し、診療情報との照合などの目的に使用します。対

応表は、研究責任者が責任をもって適切に管理いたします。

情報は、当院の研究責任者及び情報の提供先である研究代表者が責任をもって適切に管理いたします。研究成果は学会や学術雑誌で発表されますが、その際も個人を直ちに判別できるような情報は利用しません。

この研究の関することについて、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におたずねください。

[問い合わせ先]

研究代表者：神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

E-mail: jink@med.tohoku.ac.jp

受付番号：

課題名：てんかんの死因に関する横断調査

1. 研究の対象

てんかんの患者さんで当院に通院中または入院中、2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月までの間に死亡が確認された方

2. 研究期間

2018年1月（倫理委員会承認後）から2021年3月

3. 研究目的

わが国におけるてんかん患者さんの死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP、原因不明の突然死)の発生割合を明らかにし、SUDEPに至った患者さんの臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的としています。

4. 研究方法

研究対象者について、診療録より下記の臨床情報を取得します。また、遺族、同居人などに電話連絡し、下記の追加情報を聴取します。

これらの情報をもとに、死因別の頻度集計を行います。

また、死因別に患者背景、死亡時の状況についても統計解析を行います。

5. 研究に用いる試料・情報の種類

カルテなどの情報

- ・ 死因
- ・ 突然死の状況・場所・死亡時の姿勢、死亡の季節
- ・ 剖検の有無・種類
- ・ 背景情報（死亡時年齢、性別、発症年齢、てんかん分類、発達遅滞、主な発作型、全発作頻度、強直間代発作の頻度、てんかん重積の既往、最終発作からの期間、服用抗てんかん薬数、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、同居人の有無、ベッドパートナーの有無、入浴頻度、入浴中の同伴者有無）

6. 外部への試料・情報の提供

患者さんの診療情報は、インターネットを介して提出され、研究期間中は、名古屋医療センター臨床研究事業部データセンターにて管理、集計、保管されます。当該研究終了後は研究代表者の下で、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果について最終公表が行われた日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで、適切に保管・管理されます。原資料については参加施設にて上記と同等期間、適切に保管されます。

7. 研究組織

東北大学病院てんかん科	神 一敬
静岡てんかん・神経医療センター	井上有史
東京女子医科大学病院	小国弘量
福岡大学病院	廣瀬伸一
新潟大学脳研究所	柿田明美
北海道大学病院	白石秀明
聖マリアンナ医科大学病院	山本 仁
西新潟中央病院	白水洋史
国立精神・神経医療研究センター	須貝研司
大阪大学病院	青天目信
岡山大学病院	小林勝弘
長崎医療センター	本田涼子
京都大学病院	池田昭夫
自治医科大学病院	川合謙介
愛知医科大学病院	奥村彰久
埼玉県立小児医療センター	浜野晋一郎
順天堂大学病院	菅野秀宣
久留米大学病院	弓削康太郎
大阪府立母子保健総合医療センター	岡本伸彦
NTT 東日本関東病院	松尾 健
東京都立神経病院	松尾 健
県立延岡病院	中村賢二
東京医科歯科大学医学部附属病院	水野朋子 (林 雅晴)
昭和大学病院	加藤光広
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	中川裕康
岩手医科大学附属病院	荒谷菜海
聖マリア病院	松石豊次郎
原クリニック	原 恵子

川崎医院
小出内科神経科
むさしの国分寺クリニック
新宿神経クリニック
てんかん病院ベーター

川崎 淳
小出泰道
加藤昌明
渡辺雅子
大槻泰介

8. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、
研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんの代理人の方にご了承い
ただけない場合には研究対象としますので、下記の連絡先までお申出ください。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

研究責任者：神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

Tel: 022-717-7343, Fax: 022-717-7346

研究代表者：神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野

東北大学病院 てんかん科

◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先：「8. お問い合わせ先」

※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)>

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求

することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口に提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)>

- ① 研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ② 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る場合
- ③ 法令に違反することとなる場合

希少難治性てんかんの臨床病理像に関する 多施設共同観察研究

研究代表者所属：新潟大学脳研究所

研究代表者名：柿田明美

Version 0.1 2017年9月2日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者（実施医療機関の長、実施医療機関事務局、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等）に限定して提供しています。したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

改訂履歴

Version 0.1 2016年9月2日 倫理審査委員会 初回提出

目次

1. 概要	4
2. 緒言	6
2.1. 目的	6
2.2. 背景	6
2.2.1. 対象に関する背景	6
2.2.2. 先行研究	6
2.3. 本研究の意義	7
3. 評価項目	7
4. 研究デザイン	8
4.1. デザイン概要	8
4.2. 目標登録症例数	8
4.3. 研究予定期間	8
4.4. デザインの科学的根拠	8
5. 対象	8
5.1. 選択基準	8
5.2. 除外基準	8
6. 中止基準	9
6.1. 研究の中止	9
6.2. 追跡不能	9
7. 評価	9
7.1. 主要評価	9
7.2. 副次評価	10
7.4. バイオマーカー	10
8. 統計	10
8.1. 症例数設計	10
8.2. 解析対象集団	10
8.3. 統計解析	10
8.3.1. 主要解析	11
8.3.2. 副次解析	11
9. 試験管理	11

9.1. 規制要件と倫理	11
9.2. 資金および利益相反	11
9.3. 説明と同意	12
9.4. 研究対象者データの保護	12
9.5. 公表に関する取決め	12
9.6. 試験データの提供	13
9.7. データの品質保証	13
9.7.1. データ管理	13
9.7.2. モニタリング	13
9.7.3. 監査	13
9.7.4. 記録の保存	13
9.8. 試験の早期中止	13
9.9. 研究対象者に対する補償	14
9.9.1. 健康被害に対する補償	14
9.9.2. 研究対象者の負担	14
9.9.3. 相談窓口	14
9.10. ゲノム研究	14
9.11. 実施体制	14
9.11.1. 研究代表者	14
9.11.2. 研究運営委員会	14
9.11.3. 統計解析	14
9.11.4. データセンター	15
9.11.5. 中央検査機関	15
9.11.6. 予定実施医療機関および研究責任者	15
10. 文献	15
11. 付録	16
11.1. 略語・用語	16

1. 概要

1.1. 目的

希少難治性てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにする。また、臨床診断と病理診断の一致率を検証し、MRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連を明らかにする。

1.2. 評価項目

目的	評価項目
主要 <ul style="list-style-type: none"> ● 希少難治性てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにする。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床病理学的スペクトラム
副次的 <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床診断と病理診断の一致率を明らかにする ● 画像所見や臨床所見と病理組織像の関係を明らかにする 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床診断と病理診断の一致率 ● MRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連

1.3. 対象

主な選択基準

- (1) 希少てんかん症候群登録システム (RES-R) に登録された患者
- (2) 外科的治療が行われた患者
- (3) 病理組織検体が提出可能な患者
- (4) 文書による同意が取得されている患者

主な除外基準

なし

1. 4. 目標症例数

150例

1. 5. 研究予定期間

総研究予定期間：倫理審査委員会承認日より2020年2月28日まで

登録期間：倫理審査委員会承認日より2019年12月31日まで

1. 6. 研究デザイン

観察研究（横断研究）

1. 7. 研究代表者

新潟大学脳研究所 病理学分野

柿田明美

住所：〒951-8585 新潟市中央区旭町通1-757 新潟大学脳研究所

TEL： 025-227-0673 Email: kakita@bri.niigata-u.ac.jp

2. 緒言

2.1. 目的

希少難治性てんかんの臨床病理学的スペクトラムを明らかにする。また、患者さんの症状や経過、医師による診察や簡単な道具(体温計や血圧計, 聴診器など)を用いて得た情報から、これまでに知られて記載されている病気のどれに一致するかを判断する病理診断の一致率を検証しMRI画像や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連を明らかにする。

2.2. 背景

希少難治性てんかんの多くは乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害に至るため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発および予防が喫緊の課題である。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「希少難治性てんかんに関する調査研究」(代表:井上有史)では、全国の研究分担者が協力し、希少てんかん症候群登録システム(RES-R)を構築した。本研究は、RES-Rの登録患者のうち、外科的焦点切除術が施行された患者を対象に、その切除組織の病理組織学的診断を行い、レジストリ登録を行うものである。てんかん原性となる脳病巣においては、発生異常、腫瘍、血管奇形など、病因論的にも多岐にわたり、正確な組織学的診断は患者の病態を知る上で極めて重要なことである。しかしながら、こうした組織学的診断は高度な専門性を必要とすることから、限られた施設でしか行われていないのが実情である。そこで本研究では、てんかん外科手術を施行している全国の施設から手術標本(組織)の提供を受け、病理組織学的中央診断を行い、希少難治性てんかんの臨床病理学的スペクトラム:病因論的多様性の解析を行うものである。

2.2.1. 対象に関する背景

希少難治性てんかん患者から外科的に摘出されたてんかん焦点脳組織を検索対象とする。術前の臨床生理学的解析や脳画像診断等により、局在性難治性てんかんの焦点が同定され、外科手術の適応と判断された患者が対象となる。対象となる疾患は、限局性皮質異形成、結節性硬化症、多小脳回などの発生異常、胚芽異型成性神経上皮腫瘍などの腫瘍性病変、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、海綿状血管腫などの血管性病変、など多岐にわたる。

2.2.2. 先行研究

本研究代表者らはこれまでも、てんかん外科を施行している病院等からの依頼を受け、てんかん外科病理診断を行って来た(1, 2)。その結果、外科的摘出術の対象となる焦点脳組織は病因論的にも多様であることが明らかとなった。中でも限局性皮質異形成(FCD: focal co

rtical dysplasia)は、診断に際し病理組織学的検索が必須な疾患概念であり、また組織所見に応じた亜分類が行われている (3)。本研究代表者らは、こうした病理組織学的分類を踏まえ、個々の細胞形態に最も激しい変化を来たす亜型：FCD type IIbを対象とした分子病理学的解析を行った。その結果、FCD type IIbを示す脳病巣においては、細胞内情報伝達系タンパク：mTORの体細胞変異が起こり、タンパク合成系に異常をきたしていることを明らかにした (4)。こうした知見から、FCD type IIb脳病変を有する難治てんかん患者に対し、mTOR阻害剤（シロリムス）の効果を検証する医師主導治験（AMED事業：代表 加藤光広）が予定されている。

2.3. 本研究の意義

- ・ 難治てんかん原性病巣に対する病理組織学的診断は、患者の脳病変に対する病因論的背景を明らかにすることになる。
- ・ 例えば、てんかん原性病巣が腫瘍であるのか、発生異常であるのかを把握していることは、患者の経過を観察する上でも重要な情報となる。
- ・ 上記のFCD type IIb病変を有する患者にmTOR阻害剤を用いた介入を行い得る可能性が得られた様に、組織診断情報を活用した基礎研究を展開し得る。

3. 評価項目

<p>主要</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 希少難治性てんかん病巣の臨床病理学的スペクトラムを明らかにする。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床病理学的スペクトラム
<p>副次的</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 臨床診断と病理診断の一致率を明らかにする ● 画像所見や臨床所見と病理組織像の関係を明らかにする 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床診断と病理診断の一致率 ● MRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連

4. 研究デザイン

4. 1. デザイン概要

観察研究（横断研究）

4. 2. 目標登録症例数

150例

4. 3. 研究予定期間

総研究予定期間：倫理審査委員会承認日より2020年2月28日まで

登録期間：倫理審査委員会承認日より2019年12月31日まで

4. 4. デザインの科学的根拠

これから病理組織診断を行う患者を対象とし、病理組織診断と臨床診断や臨床所見との関連を明らかにする研究であるため、横断研究とした。

5. 対象

5. 1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

- (1) RES-Rに登録された患者
- (2) 外科的治療が行われた患者
- (3) 病理組織検体が提出可能な患者
- (4) 文書による同意が取得されている患者

選択基準設定の根拠：

- (1)-(3) 本研究の科学性を担保するため
- (4) 被験者の倫理性へ配慮したため

5. 2. 除外基準

なし

6. 中止基準

6.1. 研究の中止

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者の観察を中止する

- ・ 転居などにより研究対象者が追跡不能となった場合
- ・ 研究対象者による同意撤回の申し出があった場合
- ・ 代諾者による同意撤回の申し出があった場合
- ・ 登録後不適格症例であることが判明した場合
- ・ その他の研究計画書違反が判明した場合
- ・ 当該実施医療機関における試験が中止された場合
- ・ 試験全体が中止された場合
- ・ その他の理由で研究責任者、研究分担者により試験中止が適切と判断された場合

研究対象者は自らの求めによりいつでも同意撤回すなわち臨床試験を辞退することができ、また、安全性、行動、管理に関する理由で研究責任者または研究分担者が判断した場合には、いつでも研究対象者の臨床試験を終了させることができる。

研究対象者が同意撤回がなされる前に収集したデータについては引続き使用することが可能である。

研究対象者が試験中止を希望した場合には、採取したが検査を行っていない検体については、破棄を研究対象者が請求することができ、研究責任者はこのことを記録しておかなければならない。

6.2. 追跡不能

研究対象者が予定していた受診をせず、臨床試験実施施設による連絡がとれない場合に、その研究対象者を追跡不能のため、臨床試験を中止したものとみなし、主な理由は追跡不能とする。

7. 評価

7.1. 主要評価

- 臨床病理学的スペクトラム

病理学的診断名（細分類を含む）及びその分布の特性を評価

7.2. 副次評価

- 臨床診断（RES-Rの診断名）と病理診断（病理学的診断名）の一致率
- MRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像（病理学的診断名）との関連

a) 病変部位、発作が発症してから手術までの年数（てんかんの罹病年数）、手術時の発作型、発作頻度、MRIの特徴、認知的な問題の有無、脳波異常

b) 病理組織像：

限局性皮質異形成（FCD type I, FCD type IIa, FCD type IIb, FCD type III）、結節性硬化症、多小脳回、片側巨脳症、胚芽異型成性神経上皮腫瘍、神経節膠腫、神経節細胞腫、脳室上位下巨細胞性星細胞腫、多形黄色星細胞腫、びまん性星細胞腫、毛様細胞性星細胞腫、血管中心性膠腫、ロゼット形成性グリア神経細胞性腫瘍、乳頭状グリア神経細胞性腫瘍、他のグリア神経細胞性腫瘍、海馬硬化症、ラスマッセン脳炎、脳破壊性病変、海綿状血管腫、脳動静脈奇形、スタージ・ウェーバー症候群、視床下部過誤腫、異常所見なし、その他。

本研究では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象となる遺伝学的評価項目について評価しない。

7.4. バイオマーカー

本研究では、バイオマーカーについて評価しない。

8. 統計

8.1. 症例数設計

本研究においてはじめて少難治性てんかんの臨床診断と病理診断の一致率を明らかにするため、統計的な設定は行わず、3年間の登録期間内に病理診断を行う例数とした。

8.2. 解析対象集団

登録され、病理組織診断が行われた患者を解析対象集団とする。

8.3. 統計解析

データベースを固定する前に、統計解析計画を最終確定し、解析に含める研究対象者の選択、ならびに欠測データや使用しないデータ、異常値に対処する手順について記述する。以

下に示したものは、主要評価項目ならびに副次的評価項目について予定した統計解析法のサマリーである。

8.3.1. 主要解析

病理学的診断名（細分類を含む）別に例数、頻度を算出する。

8.3.2. 副次解析

臨床診断（RES-Rの診断名）と病理診断（病理学的診断名）の一致割合を算出する。

手術時点におけるMRI画像所見や初発年齢等の臨床所見と病理組織像との関連

9. 試験管理

9.1. 規制要件と倫理

本試験では研究計画書および以下のものに従って実施する：

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報の保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、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、各実施医療機関の院長の許可を必要とする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する

- ・年に1回進捗状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、倫理審査委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。
- ・研究計画書および全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて試験を遂行する。

9.2. 資金および利益相反

本研究は「厚生労働科学研究費補助金」により実施される。

本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

9.3. 説明と同意

研究責任者または研究分担者は、「9.1. 規制要件と倫理」に記載された規制要件が定めた要件を満たしており、臨床研究倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、研究についての説明を行う。十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究の参加について依頼する。患者本人または代諾者が研究参加に同意した場合、同意書に患者本人または代諾者による署名を得る。研究責任者または研究分担者は同意書に説明を行った研究者名と説明日、説明を受けた患者名、同意日の記載があることを確認する。同意文書の写しは患者本人または代諾者に手渡し、原本は診療録もしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

説明文書が改訂された場合は、改訂された説明文書を研究対象者に渡し、改訂についての説明を行い、研究参加の継続の意思を確認する。研究責任者または研究分担者は、研究の参加に同意した研究対象者から同意撤回書または口頭にて、同意の撤回の意思表示があった場合には、撤回の内容に従った必要な措置を講じる。

本研究では未成年者が研究対象者に含まれる。本研究の対象疾患の年齢構成を考えると、未成年者を研究対象者に加えなければ研究の遂行が困難であると判断されるためである。未成年者が研究参加についての決定等についての意思を表すことが出来る場合は、法的な資格のある代諾者からの同意のほかにさらに未成年者である患者の意思を確認することを必要とする。患者が16歳以上の場合で本試験に参加する場合は患者本人も必ず自署をする。代諾者と患者の続柄、同意を得た日付、患者の同意取得時年齢も記載する。

9.4. 研究対象者データの保護

本研究ではプライバシーを保護するため、研究対象者の氏名、現住所の詳細、電話番号、Eメールアドレス、勤務先情報、通学先情報を取得しない。医療情報は発番された症例登録番号を用いて同定され、研究の結果が公表される場合にも研究対象者の身元のプライバシー保護に配慮する。

9.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは新潟大学に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究代表者施設（研究代表者）及び研究運営委員会の事前承諾が必要である。

9.6. 試験データの提供

本試験終了後、得られた試料・情報を外部に提供する場合は、新たに試料・情報を利用する研究計画書等の倫理審査委員会承認を得ることが必要である。

9.7. データの品質保証

9.7.1. データ管理

本研究ではEDCを使用する。研究責任者または研究責任者に指名された者は厳重に管理された個別の電子署名（IDとパスワード）を用いてEDCにログインし、収集された症例情報を速やかにEDCに入力し、データセンターに送信する。送信された電子データが症例報告書とみなされる。研究責任者または研究責任者に指名された者が、入力・訂正の全てを実施し、必要に応じてEDC内で問合せを行い、また担当データマネージャ等が作成した問合せに対応する。研究責任者は全てのデータ入力が正確であることを確認する。

9.7.2. モニタリング

データセンターに所属する本研究担当データマネージャがEDCを用いて中央モニタリングの手法により疑義の生じた入力データについてモニタリングを随時施行する。担当データマネージャは疑義の生じた入力データについて適切な問い合わせを行う責務を有する。試験進捗に関する定期モニタリング報告を年1回行う。

9.7.3. 監査

本研究では第三者監査を実施しない。

9.7.4. 記録の保存

原資料等は実施医療機関にて、収集された情報等は研究代表者施設にて、研究終了後10年以上保管する。記録を破棄する場合には研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

9.8. 試験の早期中止

以下の場合に研究を早期中止する。

- ・症例登録の遅れ、研究計画書逸脱の頻発等の理由により、研究の完遂が困難と判断された。

9.9. 研究対象者に対する補償

9.9.1. 健康被害に対する補償

本研究では研究計画書にて規定された治療が存在しないため、本研究に起因する健康被害は起きない。可能性は低いですが、本研究で規定された観察行為による健康被害が生じた場合には、各実施医療機関において責任を持って治療を行う。健康被害の治療に要する費用は、研究対象者の健康保険を用いる。

9.9.2. 研究対象者の負担

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研究対象者が負担をする。研究に参加することで日常診療に比べ、費用が増加することはない。

本研究に参加することによる研究対象者への謝礼はない。

9.9.3. 相談窓口

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を説明文書に記載する。

9.10. ゲノム研究

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とならない。

9.11. 実施体制

9.11.1. 研究代表者

新潟大学 脳研究所 柿田明美

〒 新潟県新潟市中央区旭町通り1-757

TEL : 025-227-0673 FAX : 025-227-0817 Email: kakita@bri.niigata-u.ac.jp

業務 : 研究計画書の最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を統括する。

9.11.2. 研究運営委員会

新潟大学 脳研究所 柿田明美

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 井上有史

業務 : 本研究を発案・計画し、研究全体を総括する。

9.11.3. 統計解析

新潟大学 脳研究所 柿田明美

業務：本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

9.11.4. データセンター

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター

臨床研究事業部 データセンター

齋藤 明子

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL：052-951-1111（内線2751） FAX：052-972-7740 Email: datacenter@nnh.go.jp

業務：本研究におけるプロトコル作成支援、症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

9.11.5. 中央検査機関

新潟大学 脳研究所 柿田明美

業務：病理所見の中央診断を行う。

9.11.6. 予定実施医療機関および研究責任者

施設名	診療科名	担当者
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	小児科	中川裕康
医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院	神経内科	広瀬 源二郎
独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院	小児神経科	須貝 研司
京都大学医学部附属病院	精神科神経科	中神 由香子
東北大学病院	てんかん科	神 一敬
北海道大学病院	小児科	白石 秀明
岩手医科大学附属病院	小児科	荒谷 菜海
聖マリアンナ医科大学病院	小児科	山本 仁
東京医科歯科大学医学部附属病院	小児科	水野 朋子
順天堂大学医学部附属 順天堂医院	小児科・思春期科	安部 信平
愛知医科大学病院	小児科	奥村 彰久
久留米大学病院	小児科	弓削 康太郎
福岡大学病院	小児科	廣瀬 伸一
県立延岡病院	小児科	中村 賢二
独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん 神経医療センター	てんかん科	井上 有史
東京都立神経病院	脳神経外科	松尾 健
埼玉県立 小児医療センター	神経科	浜野 晋一郎
東京女子医科大学病院	小児科	小国 弘量
大阪母子医療センター	遺伝診療科	岡本 伸彦
独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター	小児科	本田 涼子
独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院	機能脳神経外科	白水 洋史
独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院	神経小児科	遠山 潤
独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院	てんかん科	長谷川 直哉
順天堂大学医学部附属 順天堂医院	脳神経外科	菅野 秀宣
順天堂大学医学部附属 順天堂医院	神経内科	金井 数明
岡山大学病院	小児神経科	小林 勝弘
京都大学医学部附属病院	神経内科	池田 昭夫

学校法人自治医科大学 自治医科大学附属病院
 大阪大学病院
 昭和大学病院
 聖マリア病院

脳神経外科
 小児科
 小児科
 小児科

川合 謙介
 青天目 信
 加藤 光弘
 松石豊次郎

10. 文献

- (1) Kakita A, et al. Pathologic features of dysplasia and accompanying alterations observed in surgical specimens from patients with intractable epilepsy. J Child Neurol 2005; 20: 341-350.
- (2) Kakita A. Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy. Brain Dev 2013; 35: 793-801.
- (3) Blumcke I, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasia: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia 2011; 52: 158-174.
- (4) Nakashima M, et al. Somatic mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type IIb. Ann Neurol 2015; 78: 375-386.

11. 付録

11.1. 略語・用語

FCD: focal cortical dysplasia, 限局性皮質異形成

HS: hippocampal sclerosis, 海馬硬化症

ILAE: international league against epilepsy, 国際抗てんかん連盟

mTOR: mammalian target of rapamycin, 哺乳類ラパマイシン標的蛋白

RES-R: 希少てんかん症候群登録システム

TSC: tuberous sclerosis, 結節性硬化症

希少難治性てんかんの臨床病理像に関する 多施設共同観察研究（RES-P17 研究）

患者さんにご家族の方への説明文書

1) はじめに

当院では、最新の(最善の)医療を患者さんに提供するとともに、より良い治療法や診断法などを開発するための臨床研究を行っています。この説明文書は、患者さんに臨床研究への参加をお願いするにあたり、担当医師の説明を補い、患者さんの理解を助けるために用意されたものです。説明文書をよくお読みいただき、よく理解していただき、あなたが臨床研究に参加しても良いかどうかを十分に考えて判断してください。わかりにくいことや不安な点がある場合は遠慮なく担当医師にお聞きください。

本臨床研究は当院の臨床研究審査委員会の審査を受け、試験方法の科学性、倫理性や、患者さんの人権が守られていることが確認され、承認されています。

以下の説明をよくお読みいただき、ご不明な点は担当医師にご確認いただいた上で、本臨床研究への参加に同意するかどうかを、ご自身の意思で決めてください。同意される場合には、この説明文書の最後に付いている同意書に署名し、日付を記入して担当医師に渡してください。また、本臨床研究に参加されなくても、あなたが不利益を被ることは一切ありません。

2) 本臨床研究について

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、病気の全体像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。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）が構築され、患者さんの疾患の発生状況や特性に関する調査が行われてきました。希少難治性てんかんの多くは乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害に至るため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発および予防が喫緊の課題となっています。本研究では、RES-R 研究に登録された患者さんのうち、外科的切除術が施行された患者さんを対象に、その切除された組織の病理組織学的診断を行い、その病理組織学的な特性を、患者さんの疾患特性（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）などと比較分析することを計画しています。てんかん発症の原因となる頭（脳）の病変は多様で、正確な病理組織学的診断は患者さんの病態を知る上で極めて重要です。しかし、こうした組織学的診断は高度な専門性を要することから、限られた施設でしか行われていないのが実情です。そこで本臨床研究では、てんかん外科手術を行っている全国の施設から手術標本（組織）の提供を受け、病理組織学的中央診断を行い、希少難治性てんかんの病理組織の特性と疾患の特性を相互に分析することを目的としています。

3) 目的

希少難治性てんかんが持つ特性を、病理組織学的側面から分析すること。

4) 方法

【対象となる患者さん】

希少難治性てんかん症候群（疾患）の患者登録システムである「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（疾患登録、RES-R 研究）」に登録されている患者さんのうち、外科的切除術が行われた患者さんを対象としています。

【研究方法】

この臨床研究に同意を頂きました後、本臨床研究（RES-P17）へ登録致します。その後、診療を受けている施設より、患者さんより切除された組織を検査施設に送付いただき、病理組織学的な検査・診断を行います。診断結果は施設に返却し、患者さんのその後の診療に役立てて頂きます。患者さんの臨床情報と病理組織学的特性を相互に分析いたします。

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関しては、RES-R 研究および既に完了した「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(横断研究、RES-C14 研究)」に登録されたデータを利用して頂きます。RES-P17 研究において下記情報を取得させて頂きます。発病日、病変部位（てんかん外科治療）、発作の発症時期（てんかんの罹病年数）、手術時の発作型、発作頻度、CT/MRI 所見、認知的な問題の有無、脳波異常

5) 研究への参加予定期間と研究参加予定人数

本研究の登録期間は、倫理審査委員会承認日より 2019 年 12 月 31 日までとし、150 名の患者さんの参加を予定しています。

6) 予想される利益と起こり得る不利益について

この研究は通常の診断や治療、検査を行う中で得られた診療情報・手術検体を利用して実施する研究であり、研究参加により、あなたへの直接の利益や不利益が生じることはありません。希少てんかんの実態が明らかになることにより、より良い治療法や診断法などの開発に貢献することができます。

7) 健康被害が生じた場合の対応について

この研究は、通常の診断や治療、検査を行い、その中で得られた診療情報、病理組織学的情報を収集して行う研究であるため、この研究に参加したことが直接の原因となってあなたに副作用などの健康被害が生じることはありません。臨床研究期間中あるいは終了後に、何等かの健康被害が生じた場合は、担当医師が日常臨床の中で、適切な診察と治療を行います。その際の医療費は、通常の診療と同様にあなたが加入している健康保険が用いられます。

8) この研究に参加しなかった場合の他の治療方法について

この研究は、患者さんが通常の診療（治療や検査等）を行う中で得られた診療情報、病理組織学的情報を収集して行う研究であり、研究に参加しなかった場合でも、治療方法の変更はありません。

9) 研究参加はあなたの自由意思を尊重します

この研究への参加に対して同意するかどうかは、あなたの自由です。同意しない場合でも、あなたの病気の治療を続ける上で不利な扱いを受けることは決してありません。この研究に参加することに同意した後でも、「研究への参加を取りやめたい」と思ったときには、たとえ研究期間中でもいつでも自由に同意を取りやめることができます。また、最後まで研究に参加しなくても不利な扱いを受けることは決してありません。

10) 研究の中止について

あなたに研究参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には、研究へ参加いただけなかったり、研究を中止したりすることがありますので、ご了承下さい。

- 研究への参加条件に合わないことが明らかとなった場合
- ご参加いただいている途中で、あなたの身体の状態やその他の理由により研究を中止した方がよいと研究責任医師が判断した場合

なお、途中で研究の参加をやめられる場合でも、中止までに得られた情報は、研究に使用させていただきます。情報の使用についても中止を希望される場合は、その旨を研究担当医師までご連絡ください。

11) 研究にかかる費用について

本研究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、患者さんへの費用負担は発生しません。

12) 利益相反について

利益相反とは研究成果に影響する可能性のある利害関係をいいます。これには金銭及び人的、物理的関係を含みます。この研究を行うにあたり、わたしたちは企業・財団等からの援助を受けておりません。そのため、特定の企業等の利益となるように、故意にあなたの治療方針を変えたり、研究の方法を変更したりするようなことはありません。

13) プライバシーの保護について

この研究では、あなたの個人情報（名前や住所、電話番号など）に係わる情報を切り離してから、データセンターに提出いたします。そして、他の病院から集められた結果とともにまとめられ、学会や医学雑誌などに発表されることが予定されています。いずれの場合も、あなたの個人情報が公表されることは一切ありません。将来、この研究で得られたデータおよび病理組織検体が他の研究に利用される可能性や他の研究機関に提供する（二次利用といいます）可能性があります。そのような場合も、あなたの実名を出すようなことは一切ありません。あなたの病状や名前などに関する情報を含め、個人情報は厳重に守ります。

そのため、あなたの個人情報と採取した検体は検体を使用する研究者が、誰の検体かわからないように研究用の番号を付けて管理されます。検体は次に研究者に利用されるまで、厳重に保管（バンキングといいます。詳しくは 18. 「試料・情報の保管及び廃棄について」をご覧ください。）され、今回の研究の解析や、もしくは将来行われる研究で利用されます。

なお、二次利用する場合には、改めてその研究計画を該当する倫理審査委員会において審査し、データ類の扱いも含め、適切な研究計画であるかどうか評価がなされて、必ず院長の承認を得て、初めて実施されます。また、二次利用の内容については、研究グループのホームページ(www.res-r.com)で情報公開します。このような確認の過程を経ず、勝手に二次利用されることはありません。

14) 登録情報の保存及び廃棄について

研究に関連する情報は、当該研究の終了について報告された日から10年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から10年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、当院の研究責任者が責任をもって適切に保管します。情報を廃棄する場合は、個人を識別できない状態で適切に廃棄いたします。

15) お問い合わせ先について

【研究代表者】

〒951-8585 新潟市中央区旭町通り 1-757

新潟大学脳研究所

研究代表者：柿田 明美

電話：025-227-0636

*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、わからないこと、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れば、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れば、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 2017年9月2日
(版番号)：第1版

希少難治性てんかんの臨床病理像に関する 多施設共同観察研究への参加同意書

〇〇病院 院長 殿

研究課題：「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」

私は研究担当者から上記研究の内容について、同意説明文書にもとづき十分な説明を受け、その内容をよく理解した上で、この研究に参加することを私の自由意思によって同意致します。その証として以下に署名し、本説明文書と同意書の写しを受け取ります。

- | | |
|---|---|
| <p>1) はじめに</p> <p>2) 本臨床研究について</p> <p>3) 目的</p> <p>4) 方法</p> <p>5) 研究への参加予定期間と研究参加予定人数</p> <p>6) 予想される利益と起こり得る不利益について</p> <p>7) 健康被害が生じた場合の対応について</p> <p>8) この研究に参加しなかった場合の他の治療方法について</p> | <p>9) 研究参加はあなたの自由意思を尊重します</p> <p>10) 研究の中止について</p> <p>11) 研究にかかる費用について</p> <p>12) 利益相反について</p> <p>13) プライバシーの保護について</p> <p>14) 登録情報の保存及び廃棄について</p> <p>15) お問い合わせ先について</p> |
|---|---|

同意日：平成 年 月 日

署名 (本人) _____.

(代諾者) _____ (続柄 _____)

(代筆者) _____ (続柄 _____)

代諾/代筆理由 (下記のいずれかにチェック) 本人が

- 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
- 20 歳未満の場合
- 筆記が困難な場合
- その他 (_____)

説明日：平成 年 月 日

説明者署名： _____.

説明日：平成 年 月 日

説明者署名： _____ (補足説明を行った場合)

(原本をカルテに保存し、コピーを患者さんに渡します)

同意撤回書

〇〇病院 院長 殿

わたし _____ は、平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日、

希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究への登録について同意しましたが、その同意を撤回することにしました。

同意撤回日：平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

署名 (本人) _____ .

(代諾者) _____ (続柄 _____)

(代筆者) _____ (続柄 _____)

代諾/代筆理由（下記のいずれかにチェック） 本人が

- 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
- 20 歳未満の場合
- 筆記が困難な場合
- その他 (_____)

* 同意の撤回は原則として同意書に署名した人が行います。

(原本をカルテに保存し、コピーを患者さんに渡します)

希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究 検体送付手順書

第1版 2017年9月3日

1. 検査項目

(1) 病理学的診断名(細分類を含む)

2. 採取時期

初発診断時

3. 提出試料

- (1) 固定組織:ホルマリン液(10% / 20% / 緩衝液)浸潤組織
- (2) パラフィンブロック
- (3) 染色標本
- (4) 未染標本(免疫染色用コーティングスライド)

4. 送付方法

- (1) 組織標本に「RES-P17症例登録番号」を記入し、RES-P17 病理中央診断依頼書を付けて検査施設に送付する。
- (2) 破損防止を施して梱包し、包装の表に赤字で「RES-17」と明記する。
- (3) 持参、郵送、宅急便等の方法で検体を提出して下さい。

5. 送付先・検査施設

責任者:柿田明美

新潟大学 脳研究所 病理学分野

〒951-8585

新潟県新潟市中央区旭町通り1-757

TEL: 025-227-0673 FAX: 025-227-0817 Email: kakita@bri.niigata-u.ac.jp

6. 受付日時

平日9時～17時

RES-P17 病理中央診断依頼書

提出先	柿田明美(新潟大学 脳研究所 病理学分野) 〒951-8585 新潟県新潟市中央区旭町通り1-757 TEL: 025-227-0673 FAX: 025-227-0817 Email: kakita@bri.niigata-u.ac.jp
施設情報	施設名: _____ 診療科名: _____ TEL: _____ 担当医名: _____
RES-P17登録番号 _____ _____ _____ _____	
提出検体	検体採取日 西暦 20____年 ____月 ____日 ____時頃 <input type="checkbox"/> 固定組織:ホルマリン液(10% / 20% / 緩衝液)浸潤組織 <input type="checkbox"/> パラフィンブロック <input type="checkbox"/> 染色標本 <input type="checkbox"/> 未染標本(免疫染色用コーティングスライド) <input type="checkbox"/> その他(_____) 採取時年齢: _____ 歳 採取時期: <input type="checkbox"/> 初発時 <input type="checkbox"/> 再発時 採取部位: _____
検体送付日 西暦 20____年 ____月 ____日	
症例情報	臨床経過概略:
注意事項	<ul style="list-style-type: none"> ・破損防止を施した状態で、持参、郵送、宅急便等の方法で検体提出して下さい。 ・包装の表に赤字で「RES-P17」と明記して下さい。 ・同意なしの場合は中央診断を行えません。 ・平日9時～17時着で配送依頼する。