

資料 II-8-1 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 Ver. 1.4 2020年11月25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。

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。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、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、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、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2023年9月30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

120例

設定根拠：研究期間内に登録される症例数とする。2020年11月16日現在、参加医療機関11施設より52例の登録がある。登録期間延長に伴い参加医療機関増加を考慮し、1施設あたり約4-5例登録される見積もりで、120例ほど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2023年9月30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)が主体となつて行う。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ると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)が主体となって行う。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 略

21. 参考資料・文献リスト

1. Holst, A. G. et al. Epilepsy and risk of death and sudden 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).