

妊娠と抗てんかん薬に関する多施設共同前向き観察研究

研究計画書番号: JES-AEDs-PG

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
井上 有史

Version 1.0 2018年8月1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研究対象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 2017年10月12日 日本てんかん学会倫理審査申請
- Version 0.2 2018年2月15日 日本てんかん学会倫理審査申請
- Version 0.3 2018年4月10日 日本てんかん学会倫理審査申請（改訂）
- Version 1.0 2018年8月1日 実施体制の施設の組織名変更対応、研究期間予定を現状に合わせて修正（改訂）

目次

1. 研究計画書要旨.....	5
1.1. 概要.....	5
1.2. シェーマ.....	7
1.3. スケジュール.....	8
2. 緒言	11
2.1. 目的.....	11
2.2. 背景と根拠.....	11
2.2.1. 先行研究.....	12
2.3. ベネフィット・リスク評価.....	12
3. 評価項目.....	13
4. 研究デザイン.....	13
4.1. デザイン概要.....	13
4.2. 研究期間.....	14
5. 対象	14
5.1. 選択基準.....	14
5.2. 除外基準.....	14
5.3. 症例登録.....	15
6. 治療	15
7. 中止基準.....	15
7.1. 試験治療の中止.....	15
7.2. 試験の中止.....	15
7.3. 追跡不能.....	16
8. 評価	16
8.1. 主要評価項目.....	16
8.2. 副次評価項目.....	17
8.3. 薬物動態.....	17
8.4. 薬力学.....	17
8.5. ヒトゲノム・遺伝子解析研究.....	17
8.6. バイオマーカー.....	17
9. 統計	17
9.1. 症例数設計.....	17

9.2.	解析対象集団.....	17
9.3.	統計解析.....	18
9.4.	中間集計.....	18
10.	運用事項および補遺.....	18
10.1.	試験管理.....	18
10.1.1.	規制要件と倫理.....	18
10.1.2.	資金および利益相反.....	19
10.1.3.	説明と同意.....	19
10.1.4.	研究対象者データの保護.....	20
10.1.5.	試験データの提供.....	20
10.1.6.	データの品質保証.....	21
10.1.6.1.	データ管理.....	21
10.1.6.2.	モニタリング.....	21
10.1.6.3.	監査.....	21
10.1.6.4.	記録の保存.....	21
10.1.7.	試験の早期中止.....	22
10.1.8.	公表に関する取決め.....	22
10.1.9.	研究対象者に対する補償.....	22
10.1.9.1.	健康被害に対する補償.....	22
10.1.9.2.	研究対象者の負担.....	22
10.1.9.3.	相談窓口.....	22
10.1.10.	ゲノム研究.....	22
10.2.	実施体制.....	22
10.2.1.	研究代表者.....	22
10.2.2.	研究運営委員会.....	23
10.2.3.	研究事務局.....	23
10.2.4.	統計解析.....	23
10.2.5.	データセンター.....	23
10.2.6.	予定実施医療機関および研究責任者.....	24
11.	文献.....	24

1. 研究計画書要旨

1.1. 概要

試験の根拠と目的

てんかんを有する女性の診療において、抗てんかん薬の催奇形性は古くから注目された課題であり、研究者単位で検討がなされてきたが、それぞれの母集団が少なく処方内容に偏りがある等といった問題があった（文献1-3）。そのような背景からより多くの母集団を対象とした、前方視的的患者登録システムが各国および地域にて構築・運営されるようになり、その成果を報告している（文献4-7）。そのような前方視的的患者登録システムの一つであるEURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) に日本も参加し患者情報を提供してきたが、そのデータの主体は海外のものである。日本国内から発信された、抗てんかん薬の催奇形性に関する信頼できるエビデンスは数少ない。近年大谷らが報告した調査（文献8）では、284例の検討であり過去日本でなされた調査の中では最多の症例数ではあるものの、海外の数千単位に及ぶ登録者を検討した調査と比較すると少数であることは否めない。この問題を解決するために、今後は国内のより大きな母集団から得られた調査結果が求められる。そのため日本てんかん学会の学会員が全員参加する形での前方視的調査を実施することで母集団を増やし、抗てんかん薬の胎児への影響、特に催奇形性について明らかにする。またてんかんを有する女性が妊娠した場合に生じる、抗てんかん薬の血中濃度の変化、てんかん発作頻度の変化などを調査する。その結果として、てんかんを有する女性が妊娠した際の病態を解明し、適切な治療法の開発につなげることを目的とする。

目的および評価項目

目的	評価項目
主要 <ul style="list-style-type: none"> ● 抗てんかん薬の催奇形性を明らかにする（各抗てんかん薬、単剤あるいは多剤内服による催奇形性の、種類、投与量および血中濃度による相違を検討する）。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 奇形の発生率（単剤投与例、多剤投与例別に評価。統計処理が可能な症例数が登録された場合には、各抗てんかん薬ごとに、投与量別、血中濃度別の検討を実施）

<p>副次的</p> <ul style="list-style-type: none"> ● てんかんを有する女性が妊娠した場合の転帰の全体像を把握する。 ● 各抗てんかん薬の、妊娠を契機とした血中濃度の変化を検討する。 ● 各抗てんかん薬内服例の、妊娠を契機とした発作頻度の変化に関して検討する。 ● 母体葉酸濃度を測定し、妊娠期間中の葉酸濃度と奇形発生率の相関を検討する。 ● てんかんを有する女性の出産に際して、奇形合併出産の危険因子を検索する。 ● 抗てんかん薬を内服している母体における母乳栄養の安全性を評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 妊娠後の転帰（自然流産、死産、周産期死亡、出生） ● 内服抗てんかん薬 ● 内服抗てんかん薬の血中濃度 ● 母体の発作 ● 血中葉酸量 ● 奇形発生率 ● 出生児の健康状態 ● 母乳栄養
---	--

対象

選択基準

- (1) てんかに罹患している女性で妊娠が判明した患者
- (2) 同意取得時に、妊娠の転帰（中絶、流産、死産、出生）が判明していない患者

除外基準

- (1) 研究責任者、研究分担者が本研究の参加について適切でないと判断した場合

研究デザインの概要

前向き観察研究

目標症例数

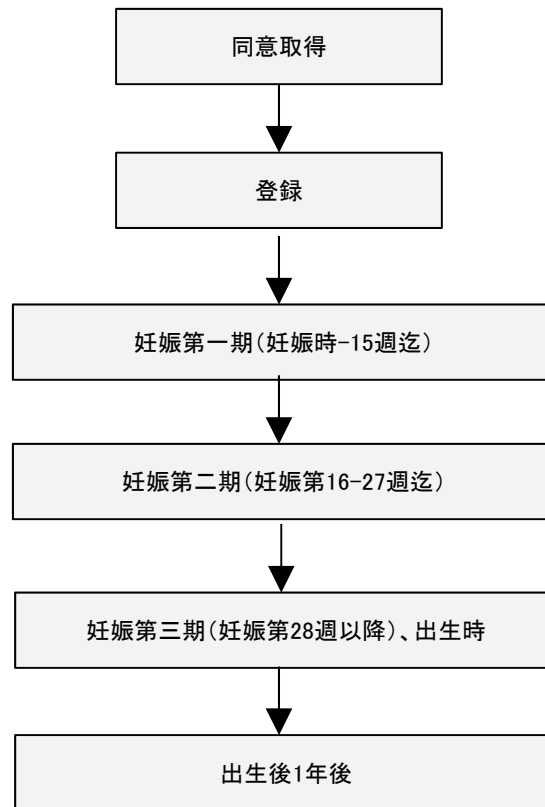
400例

研究期間

研究予定期間：日本てんかん学会倫理審査承認後-14年間

登録予定期間：日本てんかん学会倫理審査承認後-5年間

1.2. シェーマ



1.3. スケジュール

	登録 (妊娠以前, 妊娠判明時)	妊娠第一期 (15週迄)	妊娠第二期 (16週-27週迄)	妊娠第三期 出生時 (28週-出生時)	出生後1年後
データ許容範囲	妊娠16週 以内	15週迄	16週-27週迄	28週-出生時	
データ提出許容範囲		出産予定日後 1年以内	出産予定日後 1年以内	出産予定日後 1年以内	出生後 2年以内
推奨登録期間	妊娠 第16週以内	妊娠第一期 終了後早期	妊娠第二期間 終了後早期	流産、死産、 出生後3ヶ月以内	期間終了後早期
同意取得	X				
適格基準確認	X				
妊娠状況	X				
てんかん既往、背景	X				
放射線被曝歴	X	X			
過去の妊娠/分娩	X				
パートナー背景情報	X				
家族歴	X				
AED服薬状況	X	X	X	X	
AED血中濃度	X	X	X	X	X
自然流産		X			
死産			X		
人工妊娠中絶		X	X		
胎児奇形		X	X		
出産情報		X			
経口避妊薬		X			
人工受精		X			
喫煙		X	X	X	
アルコール摂取		X	X	X	
母体側の障害		X	X	X	
葉酸服薬状況		X			
AED服薬状況		X	X	X	
併用薬服薬状況		X	X	X	
てんかん状況	X	X	X	X	
超音波検査				X	
絨毛検査・羊水穿刺				X	
血清中のAFP濃度				X	
産科的合併症				X	
出生児情報				X	
出生児追跡情報					X
母乳栄養					X

許容範囲：データ採用期間

妊娠状況：患者が妊娠に気づいた日、最終月経

てんかん既往・背景：イニシャル、生年月日、てんかん診断、病因、ILAE診断、人種的背景、教育レベル

放射線被爆歴：妊娠前の3ヶ月間の放射線被爆（登録時）、放射線被爆の有無（妊娠第一期）

過去の妊娠／分娩：妊娠回数、分娩回数、死産の回数、新生児死亡の回数（生後7日未満の死亡）、正常児分娩の回数、奇形児の数、奇形の特定、自然流産の回数、母親側の理由による中絶の回数、児側の奇形による中絶の回数、奇形の種類

パートナー背景情報：てんかん既往、教育レベル

家族歴：奇形の家族歴、てんかんの家族歴

自然流産：自然流産の有無、自然流産日

死産：死産の有無、死産日

人工妊娠中絶：人工妊娠中絶の有無

胎児奇形：胎児奇形（自然流産あるいは人工妊娠中絶後の検討による） 染色体/遺伝子の異常の有無

出産情報：出産予定日、報告時の妊娠週期

経口避妊薬：経口避妊薬の使用有無

人工受精：人工受精・体外受精・顕微授精の有無

喫煙：喫煙状況

アルコール摂取：摂取状況

母体側の障害：母体側の病気・障害（明らかな感染症，糖尿病，高血圧など妊娠に影響を及ぼす可能性のあるもの）

葉酸服薬状況：葉酸の使用、葉酸服用開始日、葉酸服用最終日、血中葉酸量の測定の有無、その量*

抗てんかん薬(AED)服薬状況：登録時のAEDの処方理由。一般名、用量、変更、開始日、最終服用日

AED血中濃度：測定の有無、その濃度*

てんかん状況：GTCs、他の発作頻度、てんかん重積

併用薬服薬状況：AED以外の併用薬剤

超音波検査：超音波検査の有無、検査日、超音波検査で指摘された異常の内容

絨毛検査・羊水穿刺：絨毛検査・羊水穿刺の有無、核型

血清中のAFP濃度：検査の有無、その濃度

産科的合併症：有無

出生児情報：出生児の生年月日、出生児の性別、分娩方法、出生児の数、分娩時のGTCs、出生児の生後1分のApgar score、出生児の生後5分のApgar score、生下時体重、生下時体長、生下時頭囲、周産期死亡、周産期死亡の日時、周産期死亡の原因、奇形、奇形の特定

出生児追跡情報：出生後1年間の死亡、死亡原因、先天性奇形、先天性奇形の奇形、月齢、入院の有無、入院の理由

母乳栄養：母乳栄養の有無*

なお*のついたデータ以外は国際共同研究EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) へ情報を提供する。

2. 緒言

2.1. 目的

抗てんかん薬の胎児への影響、特に催奇形性について明らかにする。またてんかんを有する女性が妊娠した場合に生じる、抗てんかん薬の血中濃度の変化、てんかん発作頻度の変化などを調査する。その結果として、てんかんを有する女性が妊娠した際の病態を解明し、適切な治療法の開発につなげることを目的とする。

2.2. 背景と根拠

てんかんを有する女性の診療において、抗てんかん薬の催奇形性は古くから注目された課題であり、研究者単位で検討がなされてきたが、それぞれの母集団が少なく処方内容に偏りがある等といった問題があった（文献1-3）。そのような背景からより多くの母集団を対象とした、前方視的的患者登録システムが各国および地域にて構築・運営されるようになり、その成果を報告している（文献4-7）。そのような前方視的的患者登録システムの一つであるEUR AP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) に日本も参加し患者情報を提供してきたが、そのデータの主体は海外のものである。

日本国内から発信された、抗てんかん薬の催奇形性に関する信頼できるエビデンスは数少ない。近年大谷らが報告した調査（文献8）では、海外で発表された抗てんかん薬の奇形発生率が単剤使用例4.8%、多剤使用例7.2%であったのに対し、国内での奇形発生率は単剤使用例3.5%、多剤使用例4.2%と、いずれも低いことが示唆された。これは日本国内での処方パターンの違いや人種差などに起因するものと推測された。一方この報告は284例の検討であり過去日本でなされた調査の中では最多の症例数ではあるものの、海外の数千単位に及ぶ登録者を検討した調査と比較すると少数であることは否めない。この問題を解決するために、今後は国内のより大きな母集団から得られた調査結果が求められる。そのため日本てんかん学会の学会員が全員参加する形での前方視的調査を実施することで、母集団の少なさという欠点を解消し、より信頼できる日本固有のエビデンスを確立することを目的とする。

またこの患者登録システムを利用し、抗てんかん薬の催奇形性だけではなく、以下の課題に対しても検討を加える。日本におけるてんかんを有する女性が妊娠した場合の転帰に関し、過去に報告されたデータは前述の大谷らの報告（文献8）を除いてほぼ無いのが現状である。また各抗てんかん薬の妊娠を契機とした血中濃度の変化や妊娠を契機とした発作頻度の変化において、ラモトリギンに関しては血中濃度の低下とともに発作頻度も増悪することが判明している（文献9, 10, 11, 12）が、それ以外の抗てんかん薬に関しては判然としない。他剤に関してもデータを取ることができれば、母体の安全な管理につながる。また二分脊椎やその他の奇形の発生予防のために葉酸を摂取することが推奨されているが、個別に必要な投与量が設定されているわけではない。血中葉酸量と奇形発生率の相関について、過去にOgaw

aらによる検討(文献13)がなされているが依然エビデンスとしては乏しく、この点について検討を加え患者に必要な投与量の解明につなげたい。また母乳栄養を実施した際に、実際の程度の割合で哺乳不良などの合併症が生じるのか、具体的な数値を伴った報告は乏しい。

これらの課題を合わせて検討することを通じ、てんかんを有する女性が妊娠された場合の全体像と児への抗てんかん薬の影響を把握し、治療やカウンセリングを含めたケアの質的向上に役立てたい。

2.2.1. 先行研究

各国および地域にて同様の前方視的患者登録システムが構築・運営されており、その成果を報告している(文献4-7)。患者登録システムには二通りの形式があり、主治医が情報を登録するシステムと、患者自身や患者に関わる医療者が情報を登録するシステムである。前者はEURAPが採用しており、後者はNorth American AED Pregnancy Registry (NAAPR)、UK/Ireland Epilepsy and Pregnancy Registerなどが採用している。後者は患者の自発的意思により登録するシステムであり、医師を介さない為システムを簡略に構築することができ、登録症例を容易に追加することが期待できる。一方、データが正規の診療録ではなく患者や患者に関わる医療者の記憶に依存しており、かつ頻回な情報収集は期待できず登録時と転記の情報がデータの主体をなす。それに対して、前者の主治医が情報を登録するシステムでは、医師が情報を確認しながら登録するためデータの信憑性が高く、確実に登録例の経過を追跡することが期待できる。また使用薬剤の血中濃度の変化など、転記以外の情報を収集することを可能とする。したがって本前向き研究では、前者の主治医が登録する方式を採用することとする。

また登録された症例の情報を解析し、EURAPでは妊娠中の発作頻度の変化(文献14)、各抗てんかん薬の用量別奇形の発生率(文献15)、てんかん罹患女性の流・早産の発生率(文献16)などに関する検討結果を発表している。本研究でも症例が一定数以上集積された暁には同様の検討を実施し、日本でのエビデンスの構築に寄与したい。

2.3. ベネフィット・リスク評価

本研究のリスクとしては、事故による登録情報の漏洩が考えられる。これに対しては個人情報情報が特定されるような研究対象者の氏名、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ことで個人情報の流出防止に対応しており、またデータ通信内容そのものも暗号化で保護されている。

ベネフィットとしては、てんかんを有する女性の妊娠例に関する前方視的なマスタデータを、日本の医療環境下において初めて構築することができ、それらを解析することで抗てんかん薬による催奇形性を初め、発作頻度の変化、各抗てんかん薬の用量別奇形の発生率、てんかん罹患女性の流・早産の発生率などについて明らかにし、加えて必要な薬投与量、母乳栄

養の児への影響などを検討し、日本独自のエビデンスを確立することが可能である。その結果、てんかんを有する女性に対する治療やカウンセリングを含めたケアの質的向上が期待できる。

3. 評価項目

目的	評価項目
主要 <ul style="list-style-type: none"> ● 抗てんかん薬の催奇形性を明らかにする（各抗てんかん薬、単剤あるいは多剤内服による催奇形性の、種類、投与量および血中濃度による相違を検討する）。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 奇形の発生率（単剤投与例、多剤投与例別に評価。統計処理が可能な症例数が登録された場合には、各抗てんかん薬ごとに、投与量別、血中濃度別の検討を実施）
副次的 <ul style="list-style-type: none"> ● てんかんを有する女性が妊娠した場合の転帰の全体像を把握する。 ● 各抗てんかん薬の、妊娠を契機とした血中濃度の変化を検討する。 ● 各抗てんかん薬内服例の、妊娠を契機とした発作頻度の変化に関して検討する。 ● 母体葉酸濃度を測定し、妊娠期間中の葉酸濃度と奇形発生率の相関を検討する。 ● てんかんを有する女性の出産に際して、奇形合併出産の危険因子を検索する。 ● 抗てんかん薬を内服している母体における母乳栄養の安全性を評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 妊娠後の転帰（自然流産、死産、周産期死亡、出生） ● 内服抗てんかん薬 ● 内服抗てんかん薬の血中濃度 ● 母体の発作 ● 血中葉酸量 ● 奇形発生率 ● 出生児の健康状態 ● 母乳栄養

4. 研究デザイン

4.1. デザイン概要

前向き観察研究

4.2. 研究期間

最初の研究対象者の同意取得をもって研究を開始し、最後の研究対象者が最終観察日を完了した時点、中止した時点、または研究対象者が来院しなくなった時点（すなわち、研究責任者または研究分担者が患者と連絡を取れなくなった時点）で終了する。

各研究対象者の研究期間は、同意取得日から最終観察日または中止判断日までとする。中止判断日とは研究責任者または研究分担者が、当該研究対象者での研究の中止を判断した日とする。

研究予定期間：日本てんかん学会倫理審査承認後-14年間

登録予定期間：日本てんかん学会倫理審査承認後-5年間

5. 対象

選択除外基準に関しては、厳格に守られる必要があり、例外は認められない。

5.1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

- (1) てんかんに罹患している女性で妊娠が判明した患者
- (2) 同意取得時に、妊娠の転帰（中絶、流産、死産、出生）が判明していない患者

選択基準設定の根拠：

- (1) 研究対象であるため
- (2) 前方視的研究であるため

5.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

- (1) 研究責任者、研究分担者が本研究の参加について適切でないと判断した場合

除外基準設定の根拠：

- (1) 評価への影響及び安全性への配慮のため

5.3. 症例登録

研究対象者がすべての適格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した時点で、研究責任者又は研究分担者は電子データ収集システム(EDC:electronic data capturing)を用いて症例登録を行う。EDCより症例登録番号が発行される。

6. 治療

観察研究のため非該当

7. 中止基準

7.1. 試験治療の中止

非該当

7.2. 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

- ・研究対象者が死亡した場合
- ・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
- ・その他の重大な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き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。

7.3. 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とみなす。

必要な受診日に研究対象者が来診しなかった場合には、以下の対策をとる：

- ・ 実施医療機関では、研究対象者への接触を試み、可及的すみやかに再受診の調整を行い、研究対象者には、指定された受診を守ることの重要性を助言し、研究対象者が、臨床試験を継続する意思があるかどうかについて確認する。
- ・ 研究対象者が追跡不能と思われる場合には、研究責任者、研究分担者もしくはその代理人が研究対象者との連絡を再開するためのあらゆる努力を払う。これらの連絡の試みは記録されなければならない。

上記の試みに関わらず、研究対象者に連絡がつかない場合には、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。

8. 評価

8.1. 主要評価項目

奇形の発生率（単剤投与例、多剤投与例別に評価。統計処理が可能な症例数が登録された場合には、各抗てんかん薬ごとに、投与量別、血中濃度別の検討を実施）

奇形の定義：本研究で解析対象とする奇形は大奇形のみとし、大奇形の定義は医学的・機能的・美容的に重大な影響を与える奇形とする。

実際にはEuropean surveillance of congenital anomalies (EUROCAT) の定義に基づいて分類する (<http://www.eurocat-network.eu/>)。

抗てんかん薬の単剤群・多剤群の定義：

- ・ 全期間単剤で治療した場合には、第一期に投与量を変更しても奇形の発生率の統計では単剤群として扱う。
- ・ 全期間多剤で治療した場合には、第一期に投与量を変更しても奇形の発生率の統計では多剤群として扱う。
- ・ 第一期は単剤治療を開始したが、以後他剤を追加した場合には奇形の発生率の統計では多剤群として扱う。
- ・ 治療開始時には無治療であったが経過中に抗てんかん薬を開始した場合、奇形の発生率の統計からは除外するが中間・最終報告では症例報告として紹介する。

・治療開始時には単剤治療であったが経過中に抗てんかん薬を中止した場合、奇形の発生率の統計では単剤群として扱う。

・投与量別、血中濃度別の検討では、妊娠第一期に薬物調整（抗てんかん薬の減量、増量、薬剤の種類の変更、単剤から多剤また多剤から単剤への変更）を実施した症例はすべて対象から除外する。

8.2. 副次評価項目

- 妊娠後の転帰（自然流産、死産、周産期死亡、出生）
- 内服抗てんかん薬
- 内服抗てんかん薬の血中濃度
- 母体の発作
- 血中葉酸量
- 奇形発生率
- 出生児の健康状態
- 母乳栄養

8.3. 薬物動態

PKパラメータについては本試験では評価しない。

8.4. 薬力学

薬力学パラメータについては本試験では評価しない。

8.5. ヒトゲノム・遺伝子解析研究

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。

8.6. 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。

9. 統計

9.1. 症例数設計

本研究の予定実施医療機関における年間対象患者数は年間約100例であり、登録症例数は80例と計算される。よって登録期間5年であることから、合計400例を本試験の目標症例数とした。

9.2. 解析対象集団

解析対象集団は以下の基準を満たす登録例を対象とする。

- ・選択基準、除外基準を満たす（事後不適格は除外）

- ・データ取得許容範囲にデータが全く取得されなかった症例
- ・登録例のうち、重大な研究計画書違反（試験手続き上の重大な違反）の症例

9.3. 統計解析

- ・奇形の発生率について、出生時の奇形の割合を算出する。奇形性の種類、各抗てんかん薬と奇形について度数集計する。
- ・妊娠後の転帰（自然流産、死産、周産期死亡、出生）について度数集計を行う。
- ・内服抗てんかん薬について、時期別に単剤治療と多剤治療、使用された各抗てんかん薬の度数集計を行う。抗てんかん薬の変更、用量の変更があった症例についても度数集計する。
- ・内服抗てんかん薬の血中濃度、母体の発作頻度、血中葉酸量について時期別に取得された評価項目について連続値であれば要約統計量または度数の集計、カテゴリ値であれば割合を算出する。
- ・背景情報、放射線被曝歴、避妊薬、人工授精、葉酸、絨毛検査、羊水穿刺、喫煙、飲酒について連続値であれば要約統計量を、カテゴリ値であれば頻度と割合を算出する。
- ・探索的な解析として、集積例数により奇形の発生に関する多変量解析や他の因子との相関などを検討する。各抗てんかん薬の種類による妊娠の転機、血中濃度、発作頻度などについても探索的に検討を行う。

9.4. 中間集計

年に1回、中間集計を実施する。中間集計は

- ・参加施設数と登録数
- ・てんかんの分類
- ・年齢、妊娠の既往
- ・登録時点の抗てんかん薬
- ・奇形

に関する集計を行う。

10. 運用事項および補遺

10.1. 試験管理

10.1.1. 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
- ・ 独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律
- ・ 厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針

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、代表施設の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。

研究責任者は、以下の点について責任を有する

- ・ 年に1回進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を、また研究が実施医療機関にて終了・中止した際にその旨を、倫理審査委員会での審議のため実施医療機関の長へ報告する。
- ・ 重篤な有害事象あるいはその他の、倫理審査委員会手順で必要とされる重大な安全性に関する知見が生じたら、倫理審査委員会での審議のため実施医療機関の長へ報告する。
- ・ 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、実施医療機関の長へ報告する。
- ・ 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、実施医療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。

10.1.2. 資金および利益相反

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。

10.1.3. 説明と同意

研究責任者または研究分担者は、「10.1.1. 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または代諾者に渡し、研究についての説明を行う。十分に考える時間を与え、患者本人または代諾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患者本人または代諾者に渡し、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患者本人または代諾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を研究対象者に加える。未成年患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歳以上の未成年者であって、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される場合は、患者本人からも必ず自署による同意を得る。代諾者と患者の続柄、同意を得た日付を記載する。代諾者からインフォームド・コンセントを受けて研究を実施し、その後に研究対象者が研究を継続されることについて自らの意思を表すことができると判断されるに至った場合で、当該研究対象者への研究継続、試料・情報の取扱いの変更などが生じる場合、研究者等は、当該研究対象者からインフォームド・コンセントを得るよう努める必要がある。

10.1.4. 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。

10.1.5. 試験データの提供

本研究の概要を大学病院医療情報ネットワーク研究センターの臨床試験登録システム（UM IN-CTR）に登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。本試験のデータは国際共同研究EURAP（European Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy）に提供することが日本てんかん学会により承認されている。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が倫理審査委員会の承認を得ており、かつ日本てんかん学会による承認を得ていることが必要である。

EURAPは抗てんかん薬の催奇形性を調査する団体であり、前方視的にデータを集積し、その解析結果を公表している。本部は the Foundation IRCCS 'Carlo Besta' Neurological Institute in Milan, Italy. に設置され、研究代表者はDina Battino (Epilepsy Center, Department of Neurophysiology and Experimental Epileptology, I.R.C.C.S. Neurological Institute "Carlo Besta" Foundation, Milan, Italy.) である。

10.1.6. データの品質保証

10.1.6.1. 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。

本試験ではEDCとして「Ptosh」を症例登録、電子的症例報告書(eCRF)管理の目的に使用する。Ptoshは「10.1.1. 規制要件と倫理」に記載されている規制に準拠しており、下記の機能を有しデータセンターにて運用されている。

- ・毎日データのフルバックアップを行っている。
- ・1日以内にバックアップデータからスタンバイサーバへのシステム復旧が可能である。
- ・OSのアップデートとセキュリティのパッチ当ては必要に応じて迅速に行われる。
- ・データ通信内容はSecure Socket Layer (SSL) 方式による暗号化で保護されている。
- ・全てのデータがサーバで保管され、使用するユーザーのパーソナルコンピュータにデータを残さない。
- ・システム利用にはユーザー認証(ユーザーIDとパスワード)が必要である。
- ・一定時間が経過すると自動的にログアウトされる。
- ・監査証跡の機能を持ち、保存されたデータが修正・変更された場合、変更者、変更日時、変更内容および変更理由等はデータ変更履歴として変更不能な形で保存される。

10.1.6.2. モニタリング

本研究ではモニタリングを行う。モニタリングの方法は、インターネットを通じて収集されたデータを基に実施されるセントラルモニタリングで、施設訪問モニタリングは原則として実施しない。モニタリングの結果、必要に応じてデータの確認、欠損データの追加・記入に関して当該施設に連絡を取ることがある。定期モニタリングは年1回行う。

10.1.6.3. 監査

本研究では第三者監査を実施しない。

10.1.6.4. 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5年間以上保管する。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。

10.1.7. 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。

10.1.8. 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日本てんかん学会に帰属し、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）の事前承諾が必要である。

10.1.9. 研究対象者に対する補償

10.1.9.1. 健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり補償保険に加入しない。

10.1.9.2. 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ついて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。

10.1.9.3. 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。

10.1.10. 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。

10.2. 実施体制

10.2.1. 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

井上 有史

住所：〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886

TEL:054-245-5446（代表） FAX：054-247-9781

E-mail：yinoue-jes@umin.net

業務：プロトコルの最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を統括する。

10.2.2. 研究運営委員会

日本てんかん学会内に設置した妊娠レジストリ運営委員会が研究運営を行う。委員会のメンバーは下記の通りである：

静岡てんかん・神経医療センター 井上有史
 南岡山医療センター 吉永治美
 むさしの国分寺クリニック 加藤昌明
 中村記念病院 溝渕雅広
 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 松本理器
 田中神経クリニック 田中正樹
 静岡てんかん・神経医療センター 大谷英之
 原クリニック 原恵子
 大阪大学大学院医学系研究科小児科 下野九理子
 業務：本研究を発案・計画する。

10.2.3. 研究事務局

一般社団法人日本てんかん学会
 〒187-0031 東京都小平市小川東町4-6-15
 TEL・FAX：042-345-2522
 業務：研究運営委員会の指示に基づき本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う

10.2.4. 統計解析

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
 伊藤 典子
 〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1
 TEL：052-951-1111 FAX：052-972-7740
 業務：本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

10.2.5. 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
 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：本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

10.2.6. 予定実施医療機関および研究責任者

南岡山医療センター 吉永治美

むさしの国分寺クリニック 加藤昌明

中村記念病院 溝渕雅広

京都大学大学院医学研究科臨床神経学 松本理器

田中神経クリニック 田中正樹

静岡てんかん・神経医療センター 大谷英之

原クリニック 原恵子

大阪大学大学院医学系研究科小児科 下野九理子

その他、日本でんかん学会会員が所属する施設とその施設における研究責任者

11. 文献

1. Dravet C, Julian C, Legras C, Magaouda A, Guerrini R, Genton P, Soulayrol S, Giraud N, Mesdjian E, Trentin G, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992 ;42:75-82.
2. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Research* 1999; 33:145-158
3. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.* 2001 12; 344(15):1132-8.
4. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004; 61:673-678
5. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:193-198
6. EURAP国際本部ホームページ. EURAP interim Report. May 2017. オンライン <<http://www.eurapinternational.org>>, (参照2017-08-10)
7. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006; 13: 645-654
8. 大谷英之、田中正樹、笹川睦男、溝渕雅広、福島克之、加藤昌明、井上有史. 抗てんかん薬と妊娠に関する国際共同研究 (EURAP) 日本国内登録症例の検討 (第2報). *てんかん研究* 2016 ; 33 : 663—671

9. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003 Sep 1; 61(6 Suppl 2):S35-42.
10. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54(3): 405-14.
11. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013 ;54(9):1621-7.
12. Vajda FJ, O'Brien T, Lander C, Graham J, Eadie M. The efficacy of the newer antiepileptic drugs in controlling seizures in pregnancy. *Epilepsia* 2014 ;55(8):1229-34
13. Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. et al. *Epilepsy Res* 1991 ;8(1):75-8.
14. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006 ;Feb 14;66(3):354-60.
15. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP Study Group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10(7):609-17
16. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig JJ, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group. Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP. *Neurology* 2015 ;18;85(7):580-8.