**人を対象とする医学系研究の実施計画書**

**１．研究の名称**

「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)における多施設共同前向き観察研究」

**２．研究の実施体制**

1. **研究機関の名称と部署名**

研究代表施設；埼玉県立小児医療センター

日本小児リウマチ学会会員施設

1. **研究者等の氏名、所属、職名、役割分担**

1)　研究責任者

氏名　佐藤智

所属・職名　埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科

役割分担　研究総括

2)　研究分担者

　　氏名（実施代表者）　佐藤　智

所属・職名埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科

役割分担　研究総括

　　　　　　日本小児リウマチ学会感染対策委員会

役割分担；研究立案、解析

　　　　　　森雅亮；東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科　生涯免疫難

　　　　　　病学講座・寄附講座教授

　　　　　　梅林宏明；宮城県立こども病院　リウマチ・感染症科　科長

　　　　　　楢崎秀彦；日本医科大学小児科　講師

　　　　　　野村滋；群馬県立小児医療センター　アレルギー感染免疫・

　　　　　　呼吸器科　部長

　　　　　 宮前多佳子；東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター・

小児リウマチ科　講師

　　　　　　八代将登；岡山大学病院　小児科　助教

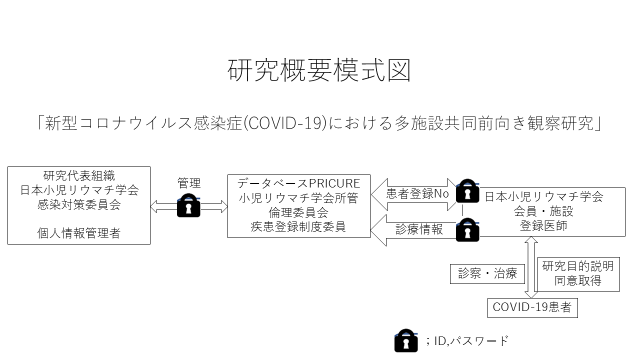
　　　　　　山﨑雄一；鹿児島大学病院　小児科　助教

3)　個人情報管理者

氏名　大西 卓磨

所属・職名　埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科　医員

1. **多施設共同研究の場合**



* 全体の研究体制

本研究に協力する日本小児リウマチ学会会員施設にて患者登録をする。診療したCOVID-19患児の診療情報を、日本小児リウマチ学会所管のデータベースPRICUREに会員のID,パスワードを用いて登録する。

* 本学会の研究体制

日本小児リウマチ学会感染対策委員、放射線科医によって、日本小児リウマチ学会会員よりPRICUREに登録された情報を管理・解析する。

**３．研究の目的及び意義**

1. **研究の背景**

2019年12月より中国武漢市で発生した新型コロナウイルス感染症（以下；

　　COVID-19）が世界各地で流行している。日本においても中国帰国者との接

　　触歴がある発症者のみならず、感染経路不明な発症者も確認されてきてい

　　る。臨床的には潜伏期間（2週間以内）を経て発熱や咳嗽を主訴に発症する。

　　重症例は肺炎に進行し死亡率は1-2%と推定されている。 肺炎の重症化のリ

　　スクとして高齢者、糖尿病、高血圧が報告されている。また、一般的には

　　基礎疾患を有する事や、免疫抑制剤による治療中の場合も重症化のリスク

　　と考えられている。

　　これまでの小児における感染者報告では、成人に比べ重症化を来しやすい

　　との報告はされていないが、本邦における小児症例の臨床経過・重症化リ

　　スク・予後は未だ不明である。リウマチ疾患に罹患している患者はそのほ

　　とんどが免疫抑制剤や生物学的製剤を使用しており、易感染状態にあると

　　考えられるが、小児リウマチ疾患領域におけるCOVID-19の医療情報は充分

　　なものではない。

1. **研究の目的**

　　　本研究の目的は、小児リウマチ性疾患児におけるCOVID-19の臨床形

　　　態・重症化リスク・予後を解明することである。

1. **研究の意義**

COVID-19の小児リウマチ性疾患への影響が明らかとなる

COVID-19の臨床像が明らかとなる。観察研究であり、不利益は生じない。

COVID-19の実態把握をすることは、今後の小児リウマチ性疾患診療にお

　　　いて感染予防や外来・入院における管理、治療計画の作成、予後の予測

　　　など実臨床に非常に有用と考えられる。

**４．研究の方法及び期間**

1. **研究の種類・デザイン**

介入を伴わない多施設共同前向きケースコントロール研究（前向き観察研究）

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であり、本研究による新たな侵襲はなく、研究に伴う有害事象の発生の可能性はない。

　　　　対象は2020年倫理委員会承認後～2020年12月31日までの期間に当院ま

　　　　たは共同研究施設を受診し、COVID-19が疑われ、診断目的にSARS-

　　　　CoV-2遺伝子検査または血清学的検査を受けた小児リウマチ性疾患患

　　　　者。また、対象としてCOVID-19が疑われ、診断目的にSARS-CoV-2遺伝

　　　　子検査または血清学的検査を受けた小児患者。

1. **研究の方法**

研究のアウトライン

参加施設は日本小児リウマチ学会会員施設とする。

①参加施設においてCOVID-19疑い児を診察する

②SARS-CoV-2遺伝子検査または血清学的検査を提出する

③SARS-CoV-2遺伝子検査または血清学的検査によりCOVID-19と診断する。

④入院・外来による治療、診察を継続する。

①-③の期間に日本小児リウマチ学会所管のPRICUREデータベースに登録し、診療録、血液・画像などの各種検査を入力する。

観察・検査項目とスケジュール

観察項目；患者背景、バイタルサイン、迅速検査、COVID-19関連検査、培養検査、血液検査、画像検査、治療内容、合併症、リウマチ性疾患増悪

観察期間

リウマチ疾患群；COVID-19発症より5か月間

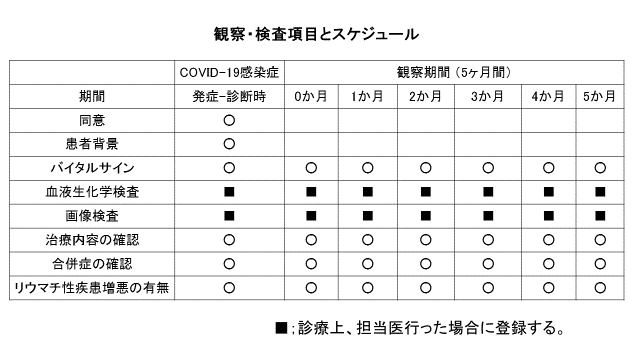
対象群；COVID-19発症より5か月間、もしくは担当医がフォロー終了とするまで。

(１)患者背景： 識別コード、性別、年齢、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、前治療内容

(２)バイタルサイン：体温、脈拍、血圧、呼吸数、経皮的動脈血 酸素飽和度

(３)血液検査：末梢血算：白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板、血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、BUN、 クレアチニン、LDH、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP、BS

(４)画像検査：X線、CT



　　個々の被験者に関する中止基準

研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

1)被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

2)登録後に適格性を満足しないことが判明した場合

3)研究全体が中止された場合

4)その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

評価項目

主要評価項目： 全生存期間

副次的評価項目：肺炎、リウマチ性疾患症状の増悪

全生存期間の定義

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

追跡不能例は追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

　　研究の期間

　　登録期間：臨床研究等倫理審査委員会承認後～2020年12月31日

　　追跡期間：臨床研究等倫理審査委員会承認後～2021年12月31日

研究対象者の選定方針

対象は2020年倫理委員会承認後～2020年12月31日までの期間に当院または共同研究施設を受診し、COVID-19が疑われ、診断目的にSARS-CoV-2遺伝子検査または血清学的検査を受けた小児リウマチ性疾患患者。

また、対象としてCOVID-19が疑われ、診断目的にSARS-CoV-2遺伝子検査または血清学的検査を受けた小児患者。

ただし以下の適格規準をすべて満たす患者。

具体的には以下の適格規準を満たす患者を対象とする。

選択基準

１）リウマチ疾患群

①対象患者の年齢（0歳以上19歳未満）

②性別不問

③COVID-19が疑われる（発熱37.5℃以上、咳嗽、倦怠感、呼吸困難などを認める。または、COVID-19濃厚接触者＋無症候＋ＣＴで肺炎あり）

④SARS-CoV-2遺伝子検査または血清学的検査実施例

⑤小児リウマチ性疾患がある

２）対象群

①対象患者の年齢（0歳以上19歳未満）

②性別不問

③COVID-19が疑われる（発熱37.5℃以上、咳嗽、倦怠感、呼吸困難などを認める。または、COVID-19濃厚接触者＋無症候＋ＣＴで肺炎あり）

④SARS-CoV-2遺伝子検査または血清学的検査実施例

⑤リウマチ疾患の既往がない

除外基準

①本人または代諾者からの同意が得られなかった場合。

②主治医が不適切と判断した場合。

③SARS-CoV-2遺伝子検査または血清学的検査を実施していないもの

目標症例数

目標登録症例200例（リウマチ疾患群50例：対象群150例）

研究の終了

研究の終了時に研究責任者は、速やかに研究終了報告書を病院長に提出する。

研究の中止、中断

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

1）被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが困難であると判断されたとき。

2）予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。

3）臨床研究等倫理審査委員会から実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

**６．インフォームド・コンセント（ＩＣ）を受ける手続き**

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関す

　　　る倫理指針」を遵守して実施する。

　　　実施計画書や同意説明文書の変更を行う場合は、倫理審査委員会の承認

　　　を必要とする。

　　　臨床研究等倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、

　　　文書及び口頭による十分な説明を行い、被験者または代諾者の自由意思

　　　による同意を文書で得る。同意文書は1部コピーして被験者本人または

　　　代諾者に手渡し、原本は個人情報管理者が保管して、診療した被験者の

　　　カルテにはスキャンした画像を保管する。

　　　研究対象者が7歳未満、もしくは7歳未満相当の理解力と考えられる場

　　　合は代諾者からの文書による同意を得る。

　　　7歳以上19歳未満の対象者には、本人の理解レベルに合わせたインフォ

　　　ームドアセント用の説明用紙を用いて本人からのインフォームドアセン

　　　トと代諾者からの文書によるインフォームドコンセントを得る。

　　　本研究は、臨床研究倫理指針の「観察研究であって、人体から採取され

　　　た試料等を用いない場合」に該当する。当該臨床研究の目的を含む研究

　　　の実施についての情報を公開する。そのため、本研究では、臨床研究倫

　　　理審査委員会で承認の得られた文書をホームページに掲載することによ

　　　り、情報公開を行うこととする。

1. **代諾者等からＩＣを受ける場合には、その手続き**

本研究では未成年者を対象に加える。代諾者は、被験者の父母ないしは祖父母とする。

**②　インフォームド・アセントを得る場合には、その手続き（代諾者等からのＩＣが得られている場合に限る）**

研究対象者が7歳未満、もしくは7歳未満相当の理解力と考えられる場合は代諾者からの文書による同意を得る。

　7歳以上19歳未満の対象者には、本人の理解レベルに合わせたインフ

　ォームドアセント用の説明用紙を用いて本人からのインフォームドア

　セントと代諾者からの文書によるインフォームドコンセントを得る。

**７．個人情報の取り扱い**

　　　研究実施に係る情報等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号

　　　を付して対応表を作成し連結可能匿名化を行い、被験者の秘密保護に十

　　　分配慮する。対応表は各施設の個人情報管理者が厳重に管理する。被験者

　　　の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。

　　　また、研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないよ

　　　うにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者の情報等を使用しな

　　　い。

　　　日本小児リウマチ学会所管のPRICUREデータベース(倫理委員会、番号

　　　2018001・疾患登録制度委員)にオンライン入力を行なう際には、日本小

　　　児リウマチ学会員が申請の上で入手可能な ID とパスワードを用い、連

　　　結不可能な匿名情報のみを入力するため、対応表なしに個人が特定され

　　　ることは無い。登録はオンラインで行われるため、情報がパソコンなど

　　　で院外へ持ち出されることはない。同意が撤回された際には、日本小児

　　　リウマチ学会のPRICUREデータベースから情報を削除する。

**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、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策**

本研究で用いる医薬品および実施する検査はすべて通常の健康保険による診療内で実施されるため、研究に参加することによって患者の費用負担が増加することはない。

本研究によりCOVID-19の臨床像、増悪因子、リウマチ性疾患への影響が明らかとなる

**９．試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法**

　　　個人情報管理者は、研究等の実施に係わる情報並びに必須文書（申請書

　　　類の控え、各種申請書・報告書の控、被験者識別コードリスト、同意

　　　書、症例報告書の控、など）を鍵のかかるロッカーに厳重に保存する。

　　　個人が特定されないよう、連結可能匿名化を行なう。対応表は専用USB

　　　メモリにパスワードをかけたファイルに情報を保存し、個人情報管理者

　　　が鍵のかかるロッカーに厳重に保存する。

　　　日本小児リウマチ学会所管のPRICUREデータベース(倫理委員会、番号

　　　2018001・疾患登録制度委員)にオンライン入力を行なう際には、日本小

　　　児リウマチ学会員が申請の上で入手可能な ID とパスワードを用い、連

　　　結不可能な匿名情報のみを入力するため、対応表なしに個人が特定され

　　　ることは無い。登録はオンラインで行われるため、情報がパソコンなど

　　　で院外へ持ち出されることはない。同意が撤回された際には、日本小児

　　　リウマチ学会のPRICUREデータベースから情報を削除する。

　　　研究発表から3年保管した後、個人情報に十分注意し廃棄する。

**１０．研究機関の長への報告内容及び方法**

　　　臨床研究を中止・終了したときは、日本小児リウマチ学会および病院長

　　　にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

**１１．研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況**

本研究を実施するにあたり、研究の結果及びその解釈に影響を及ぼすようなCOIは存在しない。

**１２．研究に関する情報公開の方法**

　　　研究結果の公表、研究で得られたデータは、日本小児リウマチ学会のホ

　　　ームページを使って公開する。研究結果は、関連学会（日本小児リウマチ

　　　学会、日本リウマチ学会、日本小児科学会、日本小児感染症学会等）、学

　　　術雑誌等にも公表する。

**１３．研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応**

　　　原則、当該研究対象者の医療機関の研究協力者等が対応する。対応に苦

　　　慮することがある場合には、研究責任者に相談し、措置を講じる。

　　　連絡先； 埼玉県立小児医療センター　医事担当

　　　電話番号；代表　048-601-2200

**１４．研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況において研究を実施しようとする場合には、以下の4条件の全てを満たしていることについて判断する方法**

本研究は、診療上全てにおいて非介入であり、非該当である

**１５．研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容**

非該当である。

**１６．侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応**

観察研究であり、侵襲はない。非該当となる。

**１７．侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容**

観察研究であり、侵襲はない。非該当となる。

**１８．通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応**

観察研究であり、侵襲はない。非該当となる。

**１９．研究の実施に伴い、研究対象者の健康、予孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取り扱い（ヒトゲノム・遺伝子解析として行う場合は２３以降に記載）**

観察研究であり、侵襲はない。非該当となる。

**２０．研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法**

委託はない。非該当となる。

**２１．研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容**

本試験で得られた情報等について、改めて研究計画書を作成し臨床研究等倫理審査委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形で情報等を二次利用することがあり得る。

**２２．モニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順**

非該当。