研究計画書

１．研究課題名

リウマチ性疾患治療中に生じたCOVID-19感染症に関する研究

２．実施体制

研究実施場所 （分野名等）	九州大学病院別府病院内科 九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科 日本リウマチ学会
研究責任者	九州大学病院別府病院　内科　教授　堀内　孝彦
研究分担者	九州大学大学院医学研究院医学教育学分野　教授　新納　宏昭 九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科　講師　有信洋二郎 九州大学病院別府病院内科　助教　木本泰孝
研究期間	研究許可日～令和４年３月31日
事務局 （相談窓口）	担当者：九州大学病院別府病院内科　助教　木本　泰孝 連絡先：〔TEL〕0977-27-1640 〔FAX〕0977-27-1641 ﾒｰﾙｱﾄﾞﾚｽ：kimoty@beppu.kyushu-u.ac.jp

２－１．多施設共同研究：■該当する　□該当しない

九州大学の役割	■九州大学が主 □他の研究機関等が主 研究統括責任者（学外）の所属・職名・氏名： ●九州大学の役割： ■総括　□試料の収集　■情報の収集　■解析 □その他（内容：）	
共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設等	施設名　／　研究責任者の職名・氏名	役割
	①　慶應義塾大学リウマチ内科　／　教授　竹内勤	解析
	②　北海道大学内科(Ⅱ)　／　教授　渥美達也	解析
	北海道大学内科(Ⅱ)　／　講師　奥健志	情報の収集・解析
	③　日本リウマチ学会リウマチ専門医が勤務しリウマチ性疾患の診療を行う施設	情報の提供

２－２．企業等への業務委託：■該当する　　□該当しない

業務委託先	企業名等：大阪市立大学　臨床研究・イノベーション推進センター 所在地：大阪市阿倍野区旭町１丁目５番７号
委託内容	□解析　　■その他（内容：EDC(REDCap)システム提供　）
監督方法	各種法律・規則を遵守することを確認し、秘密保持・個人情報保護について契約を取り交わしている。

３．研究の目的及び意義

新規感染症である新型コロナウイルス感染症(COVID-19)はパンデミックを引き起こしており、社会的にも大きな影響を与えている [1]。 感染者の多くは軽症で自然治癒するもしくは無症候性で推移する一方、一部の患者では致死的な肺炎を呈することが知られている。本疾患の診断・治療・予防について、様々な治療薬が模索され、ワクチンの開発が精力的に行われているが、SARS-CoV-2 は人類が未暴露のウイルスであり、COVID-19 の症状・経過・危険因子・併存疾患の影響などまだまだ十分に解明されているとは言いがたい。そのような中で、高齢者、高血圧などの基礎疾患を有する症例が重症化しやすいとされている [2]。

リウマチ性疾患患者は疾患の特性から、肺病変を有する例も多く、また治療薬投与による免疫抑制状態にあることが想定される。その一方で、リウマチ性疾患治療で使用される一部の薬剤は SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス作用もしくは抗サイトカイン作用による治療効果が期待され臨床試験が行われている。また、ウイルス感染症への生体反応は人種差も存在する可能性も考えられることから、日本人での症例の蓄積が求められる。

本研究は一般社団法人日本リウマチ学会(JCR)リウマチ専門医が経験したリウマチ性疾患治療中に COVID-19 と診断された症例の臨床情報を収集し、上記のような予後因子、増悪危険因子を検討することを目的とし計画された。

１）　川名ら．日内会誌．109：392-395，2020.
２）　Dawei Wang,et al. JAMA.323:1061-1069, 2020

４．研究の種類

研究の種類	■①新たに試料・情報を取得する研究 □研究用採血　□研究用検査　□アンケート・インタビュー ■その他（内容：実臨床で取得する診療情報） ■②自らの研究機関で保有している既存試料・情報を用いる研究 ■③他の研究機関に既存試料・情報を提供する研究 ■④他の研究機関から既存試料・情報の提供を受ける研究 □⑤先行研究で取得した試料・情報を用いる研究
使用する 試料・情報等	□試料　■情報 □その他（内容：　　）

５．研究対象者

研究対象者数 （目標症例数）	2000 名 ※各施設が経験した症例を積極的に登録してもらうため、施設毎の目標症例数設定は現段階では行わない
対照群	■無　□有〔　研究対象者数のうち　名　〕
研究対象者の選定方法	
本研究では同意取得が可能な対象者については対象者本人もしくはその代理人から極力同意を取得する。しかしながら、研究開始の時点で既に COVID-19 と診断され他の医療機関で加療などを受けたりしている例において患者と接触が困難な症例も想定される。そのような例においては、研究の実施について情報公開を行う事で、研究への参加を拒否する機会を提供する。	

≪インフォームド・コンセントを受ける場合≫

適格基準：

（１）JCR リウマチ専門医の勤務する医療機関にリウマチ性疾患で通院中の患者

（２）COVID-19 感染症と診断された患者

（３）対象期間：2020 年１月１日から 2022 年５月 31 日まで

除外基準：

（１）研究責任(分担)医師が医学的・社会的理由などにより研究対象者として適切でないと判断した患者

（２）研究対象者またはその代理人が研究への参加を拒否した場合

≪インフォームド・コンセントを受けない場合≫

適格基準：

（１）JCR リウマチ専門医の勤務する医療機関にリウマチ性疾患で通院中の患者

（２）COVID-19 感染症と診断された患者

（３）対象期間：2020 年１月１日から 2022 年５月 31 日まで

除外基準：

（１）研究責任(分担)医師が医学的・社会的理由などにより研究対象者として適切でないと判断した患者

（２）研究対象者またはその代理人が研究への参加を拒否した場合

中止基準：

（１）研究への参加を希望しない旨の申し出があった場合

６．研究の方法

（１）研究の種類・デザイン

本研究は観察研究である。各症例において、COVID-19診断された時点からCOVID-19の転帰までの間を観察期間とする。新規感染症であり、疾患の発生からごく短期間と考えられ、収集されるものは各研究施設の既存情報のみであり、直近の短期間の情報を収集するものである。現在、公衆衛生上の重大な局面にあり、迅速な症例の集積・解析報告により、今後の診療指針に大きな影響を与えると考えられるため、研究承認時点で既にCOVID-19の診断を受けた(後ろ向き)も情報を収集する。

また、海外でリウマチ性疾患治療中のCOVID-19に関する他の国際レジストリが既に存在し、本邦特有の比較検討を行う。

（２）研究のアウトライン（表１：試験のフローチャート）

①.研究参加依頼：日本リウマチ学会から学会員に対して電子メール、webサイト、学会ニュースレター、学術集会会場などで本研究について周知し、参加を依頼する。

②.研究開始時：研究本部を設置する九州大学病院別府病院のwebsiteへの掲載、日本リウマチ学会websiteへの掲載、同意取得が困難な後ろ向き症例を経験したリウマチ専門医の勤務する施設ではポスター掲示による研究対象者等への研究内容の通知・公開

③.研究対象者の発生,同意取得：各参加医療機関のリウマチ専門医は、自施設の本研究の登録基準を満たす患者を自らCOVID-19診断もしくはCOVID-19の診断を認知した際には、本研究について患者に説明を行い、同意説明文書を用いて同意を取得する。

④.研究の実施：研究対象者の診療録から、必要な臨床情報を抽出する。

⑤.臨床情報の提出:連結可能匿名化された各研究対象者の臨床情報を本研究の電子症例報告書(RED Cap)に入力し、提出する。患者対応表は、各参加医療機関で厳重に保管する。

⑥.臨床情報の解析：研究本部において、各参加医療機関から収集した臨床情報を九州大学および慶應義塾大学、北海道大学で集計、解析する。提出された臨床情報に不備等がある場合には、必要に応じて、各参加医療機関に問い合わせを行い、臨床情報を修正する。

⑦.本研究の結果を国際レジストリと比較行うために、調査項目には共通する部分もあり、国際レジストリに情報提供する可能性がある。(2次利用)

⑧.結果の公表：緊急性を有する課題であり、2020年8月に開催予定の日本リウマチ学会総会で途中経過を報告する。その後、専門学会、医学雑誌等で研究成果を随時報告する。

表１　研究のフローチャート

参加依頼	リウマチ専門医に本研究を周知し、参加を依頼
研究開始時	Websiteへの掲載、ポスター掲示による周知
研究対象者の同定、同意取得	登録基準を満たす患者の同定、説明、同意取得
研究の実施	臨床情報の抽出
臨床情報の提出	連結可能匿名化された電子症例報告書を作成し、研究本部へ送付。対応表は各施設で厳重に保管。
臨床情報の解析	研究本部で収集した臨床情報を集計、解析
結果の公表	専門学会、医学雑誌等で研究成果を報告

≪インフォームド・コンセントを受ける場合≫

（１）本人に別添説明文書に基づき説明を行った上で、本研究への参加について、文書にて同意を得る。

（２）同意が得られた患者を研究対象者として登録し、下記の情報を診療録から取得する。

〔取得する情報〕

・年齢(生年月)、性別、妊娠の有無、人種、身長、体重、喫煙歴、電子タバコ喫煙、合併症、他のレジストリへの登録

・COVID-19 に関する項目：発症日・入院日・退院日、診断場所、診断法、症状（診断時および１週間後)、濃厚接触歴(発症日前 14 日以内)、治療薬、COVID-19 による合併症、転帰

・リウマチ性疾患に関する項目：診断名、COVID-19 診断時の疾患活動性、治療薬 COVID-19 診断後の基礎疾患治療の有無・継続・中止、

・血液検査結果（COVID-19 診断前、COVID-19 診断時、診断後１週間の３時点）：

白血球数、リンパ球数、好酸球数、ヘモグロビン、血小板数、CRP、LDH、AST、ALT、eGFR、BUN、D ダイマー、フェリチン、Na、K

・バイタルサイン(COVID-19 診断時、診断後 1 週間)：血圧、脈拍、酸素飽和度(使用酸素量)

≪インフォームド・コンセントを受けない場合≫

（１）原則同意を取得するが、対象者は COVID-19 患者であり、同意取得に際しての感染リスクのため、やむを得ず本研究に関する情報をホームページ上で公開し、周知する。(オプトアウト)また、上記には本研究開始時点で既に COVID-19 診断されている対象者(既存症例)も含まれる。

（２）該当する患者を対象者として登録し、下記の情報を診療録から取得する。

〔取得する情報〕

・年齢(生年月)、性別、妊娠の有無、人種、身長、体重、喫煙歴、電子タバコ喫煙、合併症、他のレジストリの記載

・COVID-19 に関する項目：発症日・入院日・退院日、診断場所、診断法、症状（診断時および 1 週間後）、濃厚接触歴(発症日前 14 日以内)、治療薬、COVID-19 による合併症、転帰

・リウマチ性疾患に関する項目：診断名、COVID-19 診断時の疾患活動性、治療薬 COVID-19 診断後の基礎疾患治療の有無・継続・中止、

・血液検査結果（COVID-19 診断前、COVID-19 診断時、診断後 1 週間の 3 時点）：白血球数、リンパ球数、好酸球数、ヘモグロビン、血小板数、CRP、LDH、AST、ALT、eGFR、BUN、D ダイマー、フェリチン、Na、K

・バイタルサイン(COVID-19 診断時、診断後 1 週間)：血圧、脈拍、酸素飽和度(使用酸素量)

【他施設との情報のやり取り】

本研究は多施設研究であり、情報収集の電子診療録システムは本邦でも多くの臨床試験で使用されている実績のあるシステムである RED Cap を利用し、個人情報を含んでいない上記の情報を web 上で入力する。RED Cap は医療情報を安全に取り扱うために出された 3 省 4 ガイドラインに従い作成・管理されている。

また、情報の提供を行う各共同研究者に発行される RED Cap の各 ID は自己の症例の情報を入力する権限のみが付与される。収集されたデータは大阪市立大学の RED Cap サーバーで保持管理され、10 年間保存される。各施設で症例対照表を保持する連結可能匿名化を行っており、欠損値など不明点は入力した共同研究者に確認する。一方で収集された情報全体には解析担当者（当施設および共同研究施設の慶應義塾

大学、北海道大学)の RED Cap ID にのみ取り扱う権限を付与する。入力時に個人情報は除去されており、解析担当者は個人情報を取り扱わない。

７．評価項目

Primary：　リウマチ性疾患のある患者の COVID-19 の臨床的特徴

Secondary：リウマチ性疾患のある患者の COVID-19 の予後、
リウマチ性疾患治療が COVID-19 の経過に与える影響、
リウマチ性疾患のある患者の COVID-19 重症化に関与する因子、
リウマチ性疾患のある患者の COVID-19 治療への反応性、
COVID-19 がリウマチ性疾患に与える影響

８．統計的事項

●研究対象者数の設定根拠：

本研究の対象となるリウマチ性疾患患者の大半は疾患の特殊性からリウマチ専門医による管理を受けている。COVID-19 パンデミックにあたり、本邦での COVID-19 患者は増加しており、患者数増加抑制の取り組みが幅広く行われているが、今後どの程度まで拡大するか予測困難であり、感染者が著増したことを想定した。約 20%の症例が重篤な症状を呈するとされており、400 例の重篤症例を収集することで、臨床的な特徴を明らかにできると考えた。

●統計解析の方法：

２群間の割合の比較には Pearson のカイ２乗検定を用いる。共変量の調整のために Logistic 回帰分析を行う。

９．対象者の利益と不利益（負担・リスク）

利益	■無　　□有（内容：　　）
不利益 負担･リスク	■無　　□有
	不利益（負担・リスク）の概要
	□健康被害 内容： 補償：□医療の提供　　□臨床研究保険の加入 対応方法： □時間的負担（検査やアンケートの所要時間等） 内容： 対応方法： □その他 内容： 対応方法：

１０．対象者の経済的負担又は謝礼

経済的負担	■無　　□有（内容：　　）

謝礼	■無　　□有（内容：　　）

１１．インフォームド・コンセントを受ける手続き等

◆原則として、研究対象者へ研究に関する説明を行う機会がある場合は、文書によるインフォームド・コンセントを受けること

■①インフォームド・コンセントを受ける　（説明文書・同意書を添付）

◆別添の説明文書に沿って研究の内容等について十分な説明を行う。本研究への参加についての判断は本人（及び代諾者）の自由意思による。同意が得られたら、同意書へ署名を得ること。

●方法：■文書　　□その他（内容：　　）

●研究対象者の年齢等：

■①20 歳以上又は婚姻したことがある者

■②16 歳以上の未成年（中学校等の課程を修了）

■③7 歳以上～16 歳未満（小学校・中学校等の課程に在籍中）

■④新生児～7 歳未満（未就学児）

■⑤疾患等によりインフォームド・コンセントを与える能力を欠く者

□⑥その他（内容：　　）

◆代諾者を必要とする場合のインフォームド・コンセント等の手続き

②：　研究対象者本人からインフォームド・コンセントを受け、親権者等への情報の公開・拒否権の保障を行う（親権者等へ説明文書を用いた説明を行う等）

③ ④　代諾者からインフォームド・コンセントを受ける

⑤：

④ ⑤：　対象者が自らの意向を表することができる場合は、インフォームド・アセントを得て、対象者の意向を尊重するよう努める

●代諾者：□無　■有

代諾者とする者：保護者、未成年後見人、親族

代諾者を想定して当該者を研究対象者とすることが必要な理由：

COVID-19 感染症の一部は重篤な呼吸不全を呈し致死的な経過をたどる事が想定され、対象者の意思表示が困難であったり、不幸な転帰をたどり親族からの代諾が必要となる可能性がある。

また、対象者は隔離される可能性があり、対象者を起点とする感染拡大予防の観点から同意取得者の不要な接触を制限することが望まれるため。

また、小児リウマチ性疾患も対象に含まれ、小児リウマチ性疾患特有の情報が得られる可能性もあり、より幅広い研究対象者の情報を取得することは研究遂行上不可欠と考えられるため。

●インフォームド・アセント：□無　■有

方法：説明同意文書をもとに同意を取得する。理解しやすい言葉で説明する。

■②研究の情報を周知する　（ホームページ公開用資料等を添付）

◆研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることが困難である場合は、別添の資料に記載している本研究の情報等を周知し、原則として研究対象者等が参加を拒否できる機会を保障す

る。

●研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることができない理由：

情報を提供する施設の診療体制や流行地域の病床状況、COVID-19の病状により、患者は他の医療機関もしくは他科の担当医のもとで管理を受ける可能性が十分に考えられる。また、対象者は感染拡大抑制のために隔離される可能性が高く、対象者を起点とする感染拡大予防の観点から同意取得者の不要な接触を制限することが望まれるため。インフォームド・コンセントを受けることが困難である場合が想定されるため。

また、既存症例(後ろ向き)も含まれるため。

●方法：

■①ホームページ上で公開

ホームページの名称：九州大学病院別府病院

ホームページのURL：https://www.beppu.kyushu-u.ac.jp/news/

ホームページの名称：日本リウマチ学会

ホームページのURL：https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/

□②その他（内容：　　）

□③その他（内容：　　）

１２．個人情報の取扱い

◆原則として、研究を行う前に匿名化を行うこと

■①匿名化する（どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理する）

●対応表の有無

■対応表を作成する

●対応表の管理方法：

□パスワードを設定したファイルとして管理し、外部と接続できないパソコンで厳重に取り扱う。

■紙媒体の原簿として管理し、鍵をかけた金庫にて厳重に取り扱う。

●対応表の保管場所：

■分野等研究室　　□その他（場所：　　）

●個人情報管理責任者：九州大学病院別府病院　内科　教授　堀内孝彦

□対応表を作成しない

□②匿名化する（特定の個人を識別することができない）

◆試料・情報からⅠ～Ⅲを削除する

Ⅰ.情報単体で特定の個人を識別することができるもの（氏名、顔画像等）

Ⅱ.他の情報と照合することによって特定の個人を識別することができるもの

Ⅲ.個人識別符号（ゲノムデータ等）

□③その他（内容：　　）

１３．他施設との試料・情報の授受

１３－１．他施設から試料・情報を受け取る：■該当する □該当しない

提供元	施設名　／　研究責任者の職名・氏名 全国の日本リウマチ学会に所属する医療機関 （参考：日本リウマチ学会認定教育施設機関数 585 施設）
提供を受ける試料・情報	□試料（内容：　　） ■情報（内容：臨床情報、検査結果　　）
取得の経緯	■提供元の診療の過程で得られた（得られる）試料・情報 □本研究のために取得される試料・情報 □その他（内容：　　）
提供方法	□郵送　□手渡し　□ＦＡＸ　■Web 登録　□メール □その他（内容：　　理由：　　）
提供元における同意の取得方法	■文書によりインフォームド・コンセントを受ける ■ホームページ等へ情報を公開し、オプトアウトを行う □その他（内容：　　）
匿名化の方法	■匿名化されている □匿名化されている （特定の個人を識別することができないものに限る） □その他（内容：　　理由：　　）
他施設の倫理審査状況	□審査済み ■審査予定 ■その他（全国のリウマチ専門医から情報収集を行う。倫理審査体制の整っていない診療所等の分担施設においては、機関長の判断により当院での倫理審査結果をもって一括審査とする）

１３－２．他施設へ試料・情報を提供する：■該当する　□該当しない

提供先	施設名　／　研究責任者の職名・氏名 ① 慶應義塾大学リウマチ内科　／　教授　竹内　勤 ② 北海道大学　内科(Ⅱ)／　教授　渥美　達也
提供する試料・情報	□試料（内容：　　） ■情報（内容：臨床情報、検査結果　　）
提供方法	□郵送　□持参　□ＦＡＸ　■Web 登録　□メール □その他（内容：　　理由：　　） REDCap による登録システムを構築し、Web 登録を行う。

１４．試料・情報（情報の裏付けとなる資料を含む）の保管等

□試料	
保管場所	□分野等研究室　□その他（場所：　　）
保管期間	□研究終了後５年間　□その他（期間：　　年）
廃棄方法	□医療廃棄物として廃棄する　□その他（内容：　　）
■情報	

保管場所	■分野等研究室　　□その他（場所：　　）
保管期間	■研究終了後１０年間　　□その他（期間：　　年）
廃棄方法	■復元ができないよう消去・廃棄する □その他（内容：　　）
二次利用の可能性：■有　　□無	

１５．研究費及び利益相反に関する状況

財源	日本リウマチ学会予算
利益相反	■無 □有 　対応：

１６．研究に関する情報公開の方法

公表方法	■ホームページへ情報を掲載する 　　ホームページの名称：日本リウマチ学会 　　ホームページのURL： https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19_2/ ■論文等の発表をもって公表とする
登録	■無 □有〔□UMIN　□その他（　　）〕

〔研究機関の長への報告内容及び方法〕

年に１回、研究の進捗状況、他施設との試料・情報の提供・受領の状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を文書にて研究機関の長に報告する。

〔試料・情報の授受に関する記録の作成・保管〕

共同研究施設等と試料･情報の授受を行う場合は、申請時に研究計画書へ内容を記入する。また、１年間の試料・情報の授受の状況について、研究実施状況報告書へ必要事項を記入し、研究機関の長へ報告する。研究計画書と研究実施状況報告書（同意を取得する研究においては同意文書）を以て試料・情報の提供に関する記録とする。各種書類は研究責任者及び担当者が作成し、電子媒体及び文書にて、分野等の研究室において研究終了後１０年間保管する。