COVID-19 に関するレジストリ研究

(COVID-19 Registry)

〇代表機関

機関名：　　国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

研究責任者：　国際感染症センター　センター長　大曲 貴夫

版数：第 1.0 版

作成日：2020/2/27

目次

1 背景 3
1.1 背景 3
1.2 研究の意義 3
2 目的及び評価項目 3
3 研究デザイン 4
3.1 研究デザイン 4
3.2 科学的合理性の根拠 4
4 対象集団 4
4.1 適格性基準 4
4.1.1 選択基準 4
4.1.2 除外基準 5
4.1.3 設定根拠 5
4.2 目標症例数 5
4.2.1 目標症例数 5
4.2.2 症例数の設定根拠 5
5 研究方法及び手順 5
5.1 被験者リクルート 5
5.2 被験者登録 5
5.3 観察項目及び収集する情報 6
5.4 実施期間及び登録期間 6
6 同意取得方法 6
6.1 インフォームド・コンセント 7
6.2 同意撤回 7
7 中止と終了 7
7.1 被験者の参加中止 7
7.2 研究全体の中止 7
7.3 登録終了 7
8 予測される利益・リスク及びリスクを最小化する方法 8
8.1 予測される利益 8
8.2 予測される不利益 8
8.3 リスクを最小化する方法 8
9 倫理的事項及び要配慮事項 8
9.1 法令・指針の遵守 8
9.2 個人情報等の取り扱い 8
9.3 被験者の経済的負担又は謝金 9
9.4 研究の資金源 9
9.5 利益相反の状況 9

9.6 情報公開の方法 9
9.7 結果の公表 9
10 統計学的事項 9
10.1 解析対象集団 9
10.2 統計解析 10
10.2.1 統計解析 10
10.2.2 部分集団解析 10
10.2.3 中間解析計画 10
11 試料・情報の保管及び廃棄 10
11.1 保管方法・保管期間 10
11.1.1 試料の保管方法・保管期間 10
11.1.2 情報の保管方法・保管期間 10
11.2 廃棄方法 11
11.2.1 試料の廃棄方法 11
11.2.2 情報の廃棄方法 11
11.3 試料・情報の新たな研究での利用 11
11.4 安全管理方法 11
12 品質管理及び品質保証 12
12.1 データマネジメント 12
12.2 研究機関の長への報告 12
13 研究体制 12
13.1 研究組織 12
13.2 相談窓口 12
13.3 業務委託 12
14 その他 13
14.1 略号一覧 13
14.2 改訂履歴 13
15 引用文献 13

1 背景

1.1 背景

2019 年 12 月に、中国武漢市において肺炎の集団発生がみられ、気道上皮細胞より新規のコロナウイルス (2019-nCoV, SARS-CoV-2) が分離された [1]。それ以降、この新型コロナウイルス感染症（以下、"COVID-19"とする）が全世界で発生している。2020 年 2 月 3 日時点で、世界で 45,171 例の確定例と 1,115 例の死亡例が報告され、大規模なアウトブレイクが認められた [2]。本邦においても 2020 年 1 月 14 日に 1 例目が、2020 年 1 月 24 日に 2 例目が確認され、その後も新規症例が報告されている [3,4]。2019-nCoV 感染例の多くで発熱、咳、倦怠感、喀痰などの臨床症状がみられることが報告されているが [5,6]、無症状感染者も見つかった。また、妊婦や小児などの症例も、少ないながら報告されている [7,8]。

新規のウイルスによる感染症であるため標準的な治療方法は確立されておらず、主として保存的治療を余儀なくされているが、重症例を中心に抗ウイルス療法が試行検討されている。中国においては試行ガイドラインが公開されており、ロピナビル/リトナビル（LVP/r）配合剤の経口投与、インターフェロン吸入、リバビリン（RBV）などの投与が明記されている [9]。さらには、抗インフルエンザ薬であるファビピラビル（商品名 アビガン）や抗マラリア薬のクロロキンなど、様々な医薬品の効果が in vitro レベルで検証されており [10]、中国では臨床試験も実施されている。

1.2 研究の意義

COVID-19 については、臨床経過・臨床像に関する検討は不十分であり、さらに、確立された治療法は、国内外どちらにおいても存在しない。薬剤投与例については、SARS-CoV-2 と類似したコロナウイルスである SARS や MERS の流行の際に LPV/r が試験的に使用された経験から、今回の COVID-19 に対しても使用され始めている。COVID-19 に対して、LPV/r を含む様々な薬剤が試験的に投与されているが、有効性・安全性についての検討は不十分である。

これらのことから、本レジストリ研究により、重症例に関する臨床経過・臨床像を明らかにすることができ、薬剤を投与された症例においては、有効性・安全性について検討することができる。さらに、将来的に適応追加等を検討する際に本研究での情報を利用できる可能性がある。

本研究では、確立された治療方法の存在しない COVID-19 において、治療として薬剤投与された場合を含め、登録症例について既存資料としての診療情報を収集する。本研究で収集されたレジストリデータは、今後の治療薬剤開発、臨床試験や臨床研究の実施などの方針や研究デザイン、エンドポイントなどを判断する際に役立つ資料となり得る。

2 目的及び評価項目

目的	評価項目	評価項目の選択理由と妥当性
COVID-19 症例の臨床経過、臨床像を明らかにすること。 COVID-19 に対する様々な治療薬候補の試験的投与に関する効果や安全性について検討すること。 ただし、レジストリ構築研究であり、具体的な解析内容は決まっていない。	観察項目及び収集する情報に記載した項目。	国際的な Study との Comparability を確保するため、WHO の Case report form における収集項目を本レジストリでも採用した。

3　研究デザイン

3.1　研究デザイン

COVID-19 に関してレジストリを構築する。薬剤投与例については、使用した薬剤、使用後の経過などの情報収集も行う。

該当症例について、医療機関の医師等が登録票（電子又は紙媒体）を用いて症例登録を行う。登録後、適切な時期に、本研究の事務局からフォローアップ調査を依頼し症例の追跡調査を行う。

3.2　科学的合理性の根拠

COVID-19 に対して現時点で確立された治療方法はなく、COVID-19 に対する薬剤投与の有効性・安全性についてもまだ十分検討されていないことから、COVID-19 に対して何らかの治療候補薬が投与された事例を中心に悉皆的に情報収集を行い、投与後の臨床所見について検討する必要がある。さらに、COVID-19 重症例や、妊婦・小児などの症例数の少ない患者群に関する臨床像・臨床経過についても検討は不十分である。悉皆性の確保のためにレジストリ研究とした。

本研究での薬剤投与症例は、COVID-19 に対する医療として薬剤投与が行われた症例を対象としているため、薬剤投与は介入には該当しない。

4　対象集団

4.1　適格性基準

4.1.1　選択基準

COVID-19 と診断された者

4.1.2　除外基準

オプトアウトにより研究への参加を拒否した者

4.1.3　設定根拠

〇選択基準：COVID-19 症例を登録するため。
〇除外基準：倫理的配慮のため

4.2　目標症例数

4.2.1　目標症例数

目標症例数：　レジストリ研究であるため、設定しない。

4.2.2　症例数の設定根拠

レジストリ研究であるため、適格性基準に該当する症例は全員登録とし、目標症例数は設定しない。また、COVID-19 の発生・流行状況に影響されるため、今後の症例数の予測なども難しく、症例数の設定は困難である。

5　研究方法及び手順

5.1　被験者リクルート

本研究はレジストリ研究として実施する。各医療機関に対して全例登録を周知する。症例登録を行う医療機関は、共同研究機関（分担研究機関）として研究に参加するか、あるいは「既存情報の提供を行う機関」として情報のみを提供する。

5.2　被験者登録

被験者登録は、電子症例報告書（EDC）または紙の登録票を用いて行う。症例登録者は登録票に必要な情報を記入して FAX または電子メール（registry.covid@hosp.ncgm.go.jp）で送付するか、EDC に必要な情報を入力する。紙で登録された場合は、データセンターにて EDC に登録を行う。EDC に登録後、被験者識別コードが付与される。被験者識別コードは、被験者を識別できる情報と共に各登録機関で保管し、個人の特定ができるようにする。

EDC での症例登録が可能な施設・流行状況においては、原則として EDC での登録・運用を基本とする。何らかの理由で EDC での登録が困難な状況である場合、紙などでの登録も可能とする。

5.3　観察項目及び収集する情報

診療記録より収集する情報等は以下のとおりとする。

１）登録時

- 生年月日
- 性別
- イニシャル
- COVID-19 発症日
- PCR 陽性日
- 肺炎の診断有無
- 酸素療法の有無
- 治療薬候補の薬剤投与有無
- 妊娠の有無（女性のみ）など

２）WHO Case report form ISARIC の情報

３）入院や治療に関する臨床情報

呼吸数、酸素飽和度、体温、収縮期血圧、心拍数、意識レベル

入院の状況、人工呼吸器装着の有無、ECMO の使用、酸素療法の状況、身体活動状況

ICU 管理の有無、その他併用薬の状況

４）ウイルス学的情報

- SARS-CoV-2 Virus PCR test results
- SARS-CoV-2 Virus load

５）臨床画像

- 胸部 X 線画像
- CT 画像

６）その他

- 薬剤アレルギー
- 妊婦：　妊娠期間、妊娠中の異常、妊娠アウトカム（出産、流産、死産など）、出産時の児の体重・身長・異常所見の有無など
- 小児：　出生歴、ワクチン接種の有無、兄弟姉妹の有無など

5.4　実施期間及び登録期間

研究期間：　倫理審査委員会承認後～2023 年 1 月 31 日

研究対象期間：　2020 年 1 月 1 日～2021 年 1 月 31 日

6　同意取得方法

6.1　インフォームド・コンセント

本研究は、侵襲・介入を伴わない、電子カルテ情報を用いた後ろ向き研究である。被験者から個別に同意を受けることは困難であるため、研究に関する事項を被験者に公開し、当該データを研究に使用すること等について被験者が拒否できる機会を保障することで同意に代える。研究に関する事項の公開は、ホームページでの情報公開及び院内掲示板での掲示等によって行い、研究者が問い合わせに対応する。

研究対象者に未成年者およびインフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される者が含まれる場合、これらの対象者の代諾者においても同様に拒否できる機会を保障することで同意に代える。その場合、配偶者や親族など、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を代諾者とみなす。

6.2　同意撤回

被験者毎に個別の同意は取得しないため、同意撤回は生じないが、被験者による研究参加の拒否が生じ得る。研究に関する事項の公開により、被験者より拒否の意向が確認された場合、該当の被験者のデータを解析から除外する。ただし、COVID-19 は新規の指定感染症であり社会的に重要な情報であることから、研究不参加表明があった場合においても、データは削除しないこととし、研究における解析対象からのみ除外とする。その旨は情報公開文書においてもその旨を説明する。

7　中止と終了

7.1　被験者の参加中止

後ろ向き研究のため、該当しない。

7.2　研究全体の中止

以下のような状況が発生し、研究責任者や研究機関の長が中止すべきと判断した場合、本研究全体を中止する場合がある。

・倫理指針または研究計画書の重大な違反／不遵守が判明した場合
・倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう、または損なう恐れのある事実を得た場合
・研究機関の長や厚生労働省等による中止の要請や勧告の場合
・その他に研究責任者等が中止を判断した場合

中止の場合、研究責任者は全ての研究実施機関の研究責任者及び倫理審査委員会、研究機関の長に報告する。

7.3　登録終了

患者登録期間中に適格性基準を満たした被験者の情報をすべて収集した時点を登録終了ならびに追跡終了とする。

8　予測される利益・リスク及びリスクを最小化する方法

8.1　予測される利益

この研究は診療記録を使用した後ろ向き研究であり、被験者が研究参加により直接的な利益を得ることは考えにくい。しかし、本研究成果が新型コロナウイルス関連感染症患者全体に還元されれば、社会全体に対する利益が得られ、被験者も間接的に利益を受けることができる。

8.2　予測される不利益

本研究は診療記録を使用した後ろ向き研究であり、被験者に対する身体的なリスクはない。本研究参加について被験者の費用負担はない。

8.3　リスクを最小化する方法

個人情報については、匿名化を実施し、資料保管場所の施錠及び電子データに対してはアクセス可能な者をユーザーID とパスワードで管理し、安全管理対策をして対応する。

9　倫理的事項及び要配慮事項

9.1　法令・指針の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、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。研究において使用する研究計画書、情報公開文書の資料は、倫理審査委員会で審議・承認され、研究機関の長の許可を得てから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様に倫理審査委員会での審議・承認及び研究機関の長の許可を得てから実施する。研究責任者は、研究に関わる全ての関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究期間中も継続して教育研修を受ける。

9.2　個人情報等の取り扱い

本研究で収集する被験者の個人情報を含むデータは、電子カルテから電子症例報告書に個人情報を含めない情報を転記する。被験者識別コードは診療録 ID との規則性を有さない番号で、EDC システムによって付与される。また、被験者個人を識別するための匿名化対応表を作成し、保管する。

匿名化対応表は被験者の同意を得た機関のみが保有する。

9.3　被験者の経済的負担又は謝金

本研究は診療録を用いた後ろ向き研究であるため、研究参加により被験者に経済的負担はない。また、被験者への謝金の支払いは行わない。

9.4　研究の資金源

本研究は、以下の研究資金により実施する。なお、研究費の事業名等の詳細はまだ未確定であるため、確定次第修正する。

厚生労働科研費

課題名：　COVID-19 重症患者等に係る臨床学的治療法の開発

研究開発代表者：　国立国際医療研究センター　大曲 貴夫

研究期間：　2020 年度～

9.5　利益相反の状況

本研究は、厚生労働科研費により実施する。本研究全体において生じる利益相反及び研究者個人の利益相反は、各施設においては、利益相反を審査する委員会に事前に申告し、審査結果に即して適切に管理・公表する。研究開始後も利益相反状態について適切な時期に再申告を行い、継続して利益相反を管理・公表する。

9.6　情報公開の方法

本研究は後ろ向き研究であり、事前に倫理審査に付議し承認された情報公開文書を、NCGM のホームページへ掲載すること及び院内に掲示することにより公開する。

9.7　結果の公表

本研究の結果は、適宜学術雑誌への投稿及び学会での発表などを行う。公表時期は、研究終了から 1 年以内を予定している。学術雑誌への投稿時の筆頭著者は、レジストリ登録状況や登録数などにより研究者間で協議して決定する。そのほかの著者に関しても、研究への寄与度を考慮し、全ての実施機関の研究責任者の話し合いによって決定する。

10　統計学的事項

10.1　解析対象集団

解析対象集団を以下に定義する。

・適格症例：適格性基準を満たした全ての被験者集団

・部分集団：性別や年齢層別、投与薬剤等により部分集団に分類する。

10.2 統計解析

10.2.1 統計解析

本研究は COVID-19 のレジストリ構築のため、患者データを網羅的に収集することを目的としている。また、新規疾患であるため、仮説検定は行わず、各収集項目について、連続型データは中央値及び標準偏差を計算する。二値及びカテゴリー型データについては、割合を計算する。レジストリへの登録状況に応じて、投与薬剤に関する有効性、共変量による調整を行った上でのオッズ比の計算、生存解析などを含む様々な解析を行う。

10.2.2 部分集団解析

レジストリ登録状況に応じて部分集団解析の方針を決める。現時点では詳細は決まっていない。

10.2.3 中間解析計画

実施しない。

11 試料・情報の保管及び廃棄

11.1 保管方法・保管期間

11.1.1 試料の保管方法・保管期間

試料は保管しないため該当しない。

11.1.2 情報の保管方法・保管期間

紙媒体の情報は、研究責任者が厳重に管理する。保管する情報は、症例登録票・フォローアップ調査票などとする。データ保管・管理はインターネット上の RedCap eCRF を利用し、ユーザーID 及びパスワードを用いてアクセス権限を管理する。研究終了後、電子データは CD-R などに記録し、NCGM 臨床研究センターの施錠可能なキャビネットにて保管する。診療記録は各施設において病歴管理室等に依頼して、保管を継続する。各施設において匿名化対応表は、研究責任者または情報提供者が管理する。研究終了後、匿名化対応表の保管は各施設の規程等に従って保管を継続する。NCGM においては個人情報管理者である企画戦略局長が保管する。匿名化対応表の保管期間は、研究終了報告後 5 年間又は研究結果の最終公表後 3 年間とする。研究のデータの保管期間は、できる限り長期保管を行うものとする。

11.2 廃棄方法

11.2.1 試料の廃棄方法

試料の収集は行わないため該当しない。

11.2.2 情報の廃棄方法

本研究で取得する情報は医学的に大きな意義のある貴重な情報であるため、原則として可能な限り永久保存を行う。匿名化対応表については、保管期間が経過したら、廃棄する。保管期間経過、または同意撤回等により情報を廃棄する際は、紙媒体の資料は、裁断サイズの小さいクロスカット等のシュレッダーで裁断又は溶解処理等を行い、再現不可能な状態にした上で廃棄物管理規程に従って廃棄する。書き換え不可能な電子媒体の場合、物理的に破壊してデータ読み取りを不可能にした上で、廃棄物管理規程に従って適切に廃棄する。書き換え可能な電子媒体のデータの場合、物理的に破壊してデータ読み取りを不可能にするか、又はダミーデータを複数回上書きして元のデータを復元不可能な状態にした上で、同様に廃棄する。

11.3 試料・情報の新たな研究での利用

研究終了後、本研究で収集したデータは臨床研究センターにて保管を継続する。保管される既存データを新たな研究に利用する場合は、新たな研究の研究計画書等を倫理審査委員会に付議し、承認されてから利用する。また、その際はオプトアウトの手続きにより情報公開文書を作成し、被験者が研究参加を拒否する機会を保障する。他施設の研究者に既存データを提供する場合は、インフォームド・コンセントの範囲で提供を行い、匿名化対応表は提供せず個人の識別ができないよう措置を行う。

さらに、本研究では WHO の Case report form である ISARIC に基づいて情報収集を行うことから、収集したデータのデータシェアリングを WHO の研究グループをはじめとする国際的な研究組織から求められた場合は、個人情報保護に則って、個人の特定ができないように配慮した上でデータを共有する。国際的なデータ共有の際は、収集した情報のうちイニシャルは提供しないものとする。

11.4 安全管理方法

情報の保管にあたり、十分な安全管理措置を講ずる。紙媒体の情報は入退室管理されている DCC 医師室の施錠可能なキャビネットにて厳重に管理し、電子媒体の情報は、外部電子媒体に記録し、電子媒体自体をユーザーID 及びパスワードで管理する。さらに、紙媒体と同じキャビネットにて厳重に管理する。これらの研究データには、倫理審査委員会に承認された研究組織の研究責任者及び分担者のみがアクセスすることができる。全ての研究者等は倫理教育を受講する。

12　品質管理及び品質保証

12.1　データマネジメント

本研究では、JCRAC データセンターがデータマネジメントを行い、データセンター担当者がデータマネジメント（データモニタリングを含む）を実施する。電子症例報告書（eCRF）及びマネジメントには RedCap を用いる。データセンターのデータ固定後に、解析責任者に対して固定データが提供される。詳細に関しては、データマネジメント計画書に規定する。

12.2　研究機関の長への報告

研究責任者は、年に 1 回、研究機関の長に対して研究の進捗状況の報告を行う。さらに、研究を中止または終了した場合も同様に、速やかに報告を行う。
また、以下に示す状況に該当するものが発生した場合、研究責任者は速やかに研究機関の長に報告を行う。

・研究の妥当性や科学的合理性を損なう事実・情報、損なう恐れのある情報を得た場合
・研究実施の適正性や研究結果の信頼を損なう事実・情報、損なう恐れのある情報を得た場合

13　研究体制

13.1　研究組織

別紙参照

13.2　相談窓口

被験者等からの相談・問い合わせは、以下の窓口にて受け付ける。

実施機関名	国立研究開発法人国立国際医療研究センター
所属・役職	COVID レジストリ研究事務局
電話番号	03-3202-7181（代表） 03-6205-6593（直通） 受付日時： 月～金　8:30～17:15
メールアドレス	registry.covid@hosp.ncgm.go.jp

また、今後本研究のウェブサイトを設置し、情報公開を行う予定である。

13.3　業務委託

本研究のレジストリデータベース構築は、国立国際医療研究センターJCRAC データセンターに依頼する。代表機関と同一法人内であるため業務委託には該当しない。登録症例のフォローアップ調査については、必要に応じて今後業務委託を検討する可能性がある。業務委託を行う場合は変更申請を行い、承認後に契約締結する。

14　その他

14.1　略号一覧

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
AE	Adverse Event	有害事象
CRF	Case Report Form	症例報告書
eCRF	electrical Case Report Form	電子症例報告書
EDC	Electronic Data Capture	電子的臨床検査情報収集
LPV/r	Ritonavir-boosted Lopinavir	リトナビルでブーストしたロピナビル
COVID-19	Coronavirus Disease, 2019	2019 年新型コロナウイルス急性呼吸器疾患
2019-nCoV	2019 novel Coronavirus	新型コロナウイルス 2019
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	新型コロナウイルス 2019

14.2　改訂履歴

版数	作成日	変更点	変更理由
第 1.0 版	2020/2/20	―	研究計画書の作成

15　引用文献

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [published online ahead of print, 2020 Jan 30]. Lancet. 2020;S0140-6736(20)30211-7. doi:10.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Jan 24] [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;:]. Lancet. 2020;S0140-6736(20)30183-5.
3. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report – 23. World Health Organization. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78_2 [Accessed 2020-02-13]
4. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Wuhan Municipal Health Commission, 2019. (http://wjw .wuhan .gov .cn/ front/ web/showDetail/ 2019123108989)

5. 新型コロナウイルスに関連した肺炎の患者の発生について（１例目）．厚生労働省．2020. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08906.html [Accessed 2020-02-04]
6. 新型コロナウイルスに関連した肺炎の患者の発生について（２例目）．厚生労働省．2020. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_09079.html [Accessed 2020-02-04]
7. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020;12(2):E194. Published 2020 Feb 10. doi:10.3390/v12020194
8. Feng K, Yun YX, Wang XF, et al. [Analysis of CT Features of 15 Children With 2019 Novel Coronavirus Infection]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(0):E007. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0007
9. 中华人民共和国．中央人民政府．卫生健康委网站．新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)解读．http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/5474791/files/de44557832ad4be1929091dcbcfca891.pdf [Accessed 2020-02-13]
10. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [published online ahead of print, 2020 Feb 4]. Cell Res. 2020;10.1038/s41422-020-0282-0. doi:10.1038/s41422-020-0282-0