研究実施計画書（観察研究）

研究課題名

日本における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染妊婦の

実態把握のための多施設共同レジストリ研究

（臨床試験登録番号： 　　　　　　　　　）

|  |
| --- |
| 研究代表者 |
| 氏名：出口 雅士所属：神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野TEL：078-382-6000FAX：078-382-6019E-mail：yhideto@med.kobe-u.ac.jp |

|  |
| --- |
| 研究事務局 |
| 事務局名　同上事務局住所　同上TEL：同上FAX：同上E-mail：同上 |

版　数：第2.1版

作成日：2021年11月14日

|  |
| --- |
| 機密保持のお願い本研究実施計画書に記載の情報は、神戸大学大学院　医学研究科　外科系講座　産科婦人科学分野　出口 雅士　所有の機密情報であり、本臨床研究の関係者（研究責任者及び研究分担者並びにその指名者、倫理審査委員会等）に、本研究に関連する目的に限定して提供しています。本文書の提供を受けた者は、本研究に参加する被験者の同意を取得するために必要な場合を除き、出口 雅士の文書による事前の同意を得ずに第三者に開示することはできません。本文書は、倫理審査委員会等が内容を審査し、研究を実施する目的以外には使用できません。 |

目次

[I.概要 3](#_Toc485318331)

[1研究の背景 4](#_Toc485318332)

[2研究の必要性とその根拠 4](#_Toc485318333)

[3研究の目的 5](#_Toc485318334)

[4研究デザインと概要 5](#_Toc485318335)

[5研究対象者 5](#_Toc485318336)

[6観察・検査項目と方法 6](#_Toc485318337)

[7サンプルサイズと研究期間 9](#_Toc485318338)

[8アウトカム評価（評価項目） 11](#_Toc485318339)

[9統計学的考察 11](#_Toc485318340)

[10データ収集、管理方法、自己点検の方法 12](#_Toc485318341)

[11倫理的事項 14](#_Toc485318342)

[12研究の資金源、研究者等の研究に関する利益相反に関する状況 18](#_Toc485318343)

[13研究実施計画書の改訂 18](#_Toc485318344)

[14研究の終了と早期中止 19](#_Toc485318345)

[15研究に関する試料・情報等の保管方法及び廃棄の方法 19](#_Toc485318346)

[16研究計画の登録 19](#_Toc485318347)

[17研究成果の帰属と結果の公表 19](#_Toc485318348)

[18研究組織 20](#_Toc485318349)

[19文献 20](#_Toc485318350)

# **I.概要**

**i.シェーマ**

|  |
| --- |
| 対象：　我が国の妊娠中に新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2）感染と診断された妊婦（SARS-CoV-2 RNA陽性ないしSARS-CoV-2特異的IgGであった妊婦） |

|  |
| --- |
| 調査：　我が国の妊婦におけるSARS-CoV-2感染症の実態把握 |

|  |
| --- |
| ① 妊婦におけるSARS-CoV-2感染ならびに先天性感染の頻度と重症度② SARS-CoV-2感染妊婦における母体の予後不良（重症化）、妊娠帰結不良、先天性感染、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見の解析 |

|  |
| --- |
| 我が国の妊婦におけるSARS-CoV-2感染症の実態を把握し、母体予後不良（重症化）、妊娠帰結不良、先天性感染、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見を解析することで、周産期管理指針に活用する。 |

**ii.目的**

　我が国の妊婦においてSARS-CoV-2に感染した妊婦（SARS-CoV-2 RNA陽性ないしSARS-CoV-2特異的IgGであった妊婦）の頻度と出生する児の先天性感染の頻度、ならびに母体の予後不良（母体重症化）、妊娠帰結不良、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見を調査する。

**iii.対象**

　全国の妊娠中にSARS-CoV-2に感染した妊婦（SARS-CoV-2 RNAないしSARS-CoV-2特異的IgG陽性であった妊婦）。

　神戸大学を含む検体保存実施施設では、妊婦本人またはその代諾者から同意を得たのちに、分娩時に採取または廃棄される母体血、羊水、臍帯血、胎盤、母乳を保存する。

**iv.方法**

　妊娠中にSARS-CoV-2感染と診断された妊婦を登録（レジストリ）し、その症例の症状、各種検査所見などの臨床情報を蓄積する。軽快後も妊娠経過を観察し、その後の妊娠経過と合併症の発生状況、分娩方法と分娩時合併症発生状況、出生児の予後を調査する。

**v.研究期間**

登録期間：神戸大学大学院医学研究科長承認日～2023年4月30日

調査期間（追跡期間）：神戸大学大学院医学研究科長承認日～2024年4月30日

# **1研究の背景**

　2019年末に発生した新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2）による新興感染症である新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は全世界に拡散し、2020年3月11日にWHOはパンデミックを宣言した。感染者の増加に対し、日本国政府も2020年4月7日に新型コロナウイルス非常事態宣言を発出した。本疾患の診療には全ての診療科が関わるが、妊婦に対する感染制御と周産期管理は産婦人科医にとって喫緊の課題である。しかしながらこれまでの妊娠中の感染の報告は、妊娠後期の罹患妊婦の報告が中心で、108妊婦のレビューでは症状として発熱68％、咳34％、検査所見としてリンパ球減少59％、CRP上昇70％、帝切率は91％で母体３人が集中治療を要したが死亡はなく、新生児死亡と胎児死亡が一例ずつ、母子感染はIgM陽性の新生児３人が確認されている【1】。また、その後のイタリアからの報告では推定7000分娩中42妊婦（0.6％）が罹患し、間質性肺炎が20人（48％）うち7人（35％）が呼吸器による管理を要し、ICU入室ないしcPAP管理となった。分娩は18例が経腟分娩、24例が帝切（早産は2例）で、母体死亡や胎児死亡はなかったものの、感染者の1/6に呼吸管理が必要となった。【2】

　今回SARS-CoV-2の流行が広がりつつある我が国で、どの程度の妊婦がSARS-CoV-2に罹患し、COVID-19を発症し、先天性感染の児が出生する頻度と重症度など、妊婦感染と母子感染の実態は全く不明である。

　また、SARS-CoV-2はSERSやMERSの原因ウイルと類縁のウイルスであるが、不顕性感染が多いなどSERSやMERSとは全く異なり、既知のウイルスの妊娠への影響の情報は、今回のSARS-CoV-2においては参考にならない。現在、妊娠中にSARS-CoV-2に感染した場合の先天性感染（胎内感染）の頻度と、先天性感染が胎児や新生児に及ぼす影響は全く明らかになっていない。また妊婦において母体の予後不良（重症化）、妊娠帰結不良、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見も不明である。

　日本産婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会の3学会は妊婦への情報提供を行っているが、その根拠となるエビデンスは、上述のようにまだまだ少なく、日本においての臨床情報の蓄積が、将来の妊婦感染予防と母子感染予防方法の確立、および周産期管理の指針やガイドライン作成に必須である。母体のSARS-CoV-2感染症例を登録し、レジストリ体制を構築することで我が国での妊婦のSARS-CoV-2感染と治療の実態把握を行う。新生児レジストリによる成果と連携して、母体の予後不良（重症化）、妊娠帰結不良、先天性感染、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見を明らかにすることを目指す。研究成果を周産期管理指針の作成に役立てる。現時点では母体のSARS-CoV-2感染の診断方法は、PCR等の核酸増幅によるウイルスRNAの証明である。今後、抗体・抗原検査などの新しい検査法が可能になると思われるが、これらの検査が有用かどうかも検討する。また、SARS-CoV-2の先天性感染を証明する確立された方法はない。本研究では、神戸大学を含む検体保存が可能な施設においては、診断のために臨床検体（羊水、臍帯血、新生児の鼻腔擦過液など）を保存する。実験室（日本大学医学部病態病理学系微生物学分野および愛泉会日南病院疾病制御研究所）にて、これら検体のSARS-CoV-2 のRNA検査、SARS-CoV-2特異的IgM検査（現時点では未確立）、胎盤の免疫組織学的染色などを行う。

# **2研究の必要性とその根拠**

　前述の背景により、我が国の妊婦のSARS-CoV-2感染と治療の実態、先天性SARS-CoV-2感染症の実態把握を目的として、レジストリ体制を構築する。全国から収集した臨床検体（通常診療の分娩時に採取または廃棄される母体血、羊水、臍帯血、胎盤、母乳の残余）および臨床情報をもとに検討を行い、我が国のSARS-CoV-2妊婦感染症ならびに先天性感染の実態を評価し、母体の予後不良（重症化）、妊娠帰結不良、先天性感染、出生児予後不良と関連する臨床因子や検査所見を評価し、周産期管理指針に活用することを目標とする。

# **3研究の目的**

**3.1 主要目的**

　我が国で妊娠中にSARS-CoV-2感染と診断された妊婦を登録（レジストリ）し、その症例の症状、各種検査所見などの臨床情報を蓄積する。

**3.2 副次目的**

・妊娠経過と合併症の発生状況、分娩方法と分娩時合併症発生状況、出生児の予後を調査する。

・神戸大学を含む検体保存が可能な施設においては、登録妊婦からの出生児には先天性SARS-CoV-2診断サービスを提供し、SARS-CoV-2感染と診断された妊婦からの出生児のうち、先天性感染の発生頻度を調査する。

・母児の予後不良や先天性感染発生と関連する臨床因子や検査所見を評価する。

# **4研究デザインと概要**

記述的コホート研究

多施設共同（神戸大学主管）

■情報の神戸大学大学院医学研究科での利用

■試料・情報の他機関への提供　（国内）

# **5研究対象者**

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない対象者を、本研究の対象者とする。

**5.1　選択基準**

A:レジストリ研究

1. 妊娠中にSARS-CoV-2感染が明らかとなった妊婦（SARS-CoV-2 RNA診断で陽性、またはSARS-CoV-2特異的IgGまたはIgM陽性であった妊婦）。

B:分娩時の検体採取・保存

1. 妊娠中にSARS-CoV-2感染が明らかとなった妊婦（SARS-CoV-2 RNA診断で陽性、またはSARS-CoV-2特異的IgGまたはIgM陽性であった妊婦）。
2. 本人またはその代諾者から文書による同意が得られた妊婦

設定根拠：

我が国のSARS-CoV-2感染妊婦の頻度と重症度、先天性感染の頻度は全く知られていない、全国から臨床検体や臨床情報を収集することで、できるだけ多くの症例を登録し情報を解析する。

呼吸管理を要する等の重症COVID-19妊婦では、本人からの同意を得られない可能性があり、その場合の代諾者は親権者又は配偶者からも同意を取得する。

**5.2　除外基準**

A:レジストリ研究

1. 公開された情報から本研究に対して不参加の申し出があった妊婦

B:分娩時の検体採取・保存

①　特に定めない

# **6観察・検査項目と方法**

**6.1 研究対象者の登録**

A:レジストリ研究

本研究では「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、情報提供に際しては所属機関の長への届出と許可が必要となります。所属機関の長の判断で、施設倫理審査委員会への付議が望ましいと判断された場合は、施設倫理委員会の承認を得て下さい。また、患者本人からの個別同意は求めませんが、各施設において通知または公開（オプトアウト）により研究内容を対象者に公開し、研究実施を拒否できる機会を保障して頂く必要があります。

つきましては、症例登録に先立って

●貴施設の倫理審査委員会の審査を受ける必要がないと判断された場合でも、

1. 「オプトアウト文書」を貴院の状況に応じて修正のうえ、情報提供について通知、公開してください。
2. 「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書（届出の書式は貴施設の書式でも可）」を所属機関の長に提出し、届出を行ってください。
3. 「所属機関の長の押印済の「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書」の写しを事務局宛にご送付下さい。

●貴施設の倫理審査委員会の審査を受けた場合は

承認の旨記載された倫理審査結果通知書の写しを事務局宛にご送付下さい。

研究責任者は、研究対象者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した上で、「登録票」に必要事項をすべて記入し、登録センターに症例報告書（CRF）を送付する。

（研究対象者の特定を容易にするため、研究対象者識別番号リストを作成する。）

B:分娩時の検体採取・保存

研究責任者は、分娩時の検体採取・保存する研究対象者からの同意取得後、研究開始に至るまでを以下の手順に従う。（レジストリ研究のみの研究対象者はこれに限らない。）

1. 研究責任者は、妊娠中にSARS-CoV-2感染が明らかとなった妊婦（SARS-CoV-2 RNA診断で陽性、またはSARS-CoV-2特異的IgGまたはIgM陽性であった妊婦）から同意取得後、研究対象者の適格性を判定する。なお、研究対象者の同意が得られた場合、同意取得前の検査結果を用いてもよい。
2. 研究責任者は、研究対象者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した上で、「登録票」に必要事項をすべて記入し、登録センターにFAXする。

（研究対象者の特定を容易にするため、研究対象者識別番号リストを作成する。）

＜登録票送付先＞

登録センター

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野

〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1

TEL：078-382-6000

FAX：078-382-6019

E-mail： deguchi@med.kobe-u.ac.jp

受付時間：　10：00 - 17：00　（土日祝日はのぞく）

1. 登録センターでは適格性を確認し、判定結果及び登録番号を記した「登録確認書」を発行する。
2. 研究責任者は、「登録確認書」の判定結果を確認し、研究を開始する。「登録確認書」を受領するまで研究を開始してはならない。
3. 「登録票」及び「登録確認書」は、原資料として適切に保管する。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| SARS-CoV-2診断検査 | ⇨ | 同意取得 | ⇨ | 適格性の確認 | ⇨ | 登録票の記入 | ⇨ | 登録 | ⇨ | 登録確認書の受領 | ⇨ | 研究開始 |

**6.2 観察・検査項目**

以下の①から⑤は、A:レジストリ研究用として各医療機関における日常診療にて収集された情報とする。

① 母体の基本情報

 診断時年齢

 妊娠前体重

 身長

 妊娠分娩歴と今回の妊娠方法（自然妊娠・人工授精・体外受精胚移植）

 既往歴

 神経筋疾患、高血圧、糖尿病、心疾患、腎疾患、呼吸器疾患、血液疾患、膠原病、血液疾患、

 その他

 妊娠初期・中期検査結果

 頸管クラミジア検査、梅毒（STS, TP抗原陽性か陰性か）、

 および以下の疾患の抗体の有無：風しん、B型肝炎、C型肝炎、HIVなど

 COVID-19ワクチン接種歴

 接種ワクチン、接種回数、初回接種日、その他

② 母体のSARS-CoV-2感染情報

 SARS-CoV-2感染診断年月日

 診断時妊娠週数

 診断時の母体体重

 診断時の胎児所見：児推定体重とそのSD、羊水量、胎児心拍陣痛図の所見

 診断時の妊娠合併症の有無

 切迫流産、切迫早産、常位胎盤早期剝離、妊娠高血圧症候群、HELLP症候群、急性妊娠

 脂肪肝、胎児発育不全、臨床的CAM、羊水過多、羊水過少、産科DIC、血栓塞栓症、

 妊娠糖尿病、その他

 発症時の症状：なし・発熱・鼻汁・咳嗽・咽頭痛・味覚障害・嗅覚障害・呼吸困難・その他

 発症時妊娠週数（症状がない場合は情報を取得しない）

 暴露歴

 診断方法と結果：RNA-PCR検査（行政・保険診療）・血清学的検査（特異的IgG・IgM）等

 診断時の呼吸管理法（室内気or酸素投与時はFiO2）

 以下の検査の施行日とその妊娠週数、検査所見

 SARS-CoV-2感染診断時の全身所見と検査所見

 体温、脈拍、血圧、呼吸数、呼吸困難の有無、SpO2（測定時のFiO2ないし酸素投与量）

 胸部X線検査、胸部CT検査の有無と実施時の肺炎の所見の有無

 動脈血液ガス所見：pO2, pH、HCO3-、BE、pCO2

 血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画など

　　 生化学的検査：肝機能、腎機能、CRP、免疫グロブリン、補体など

　　 凝固線溶系検査： PT、APTT、Fib、AT、FDP、Dダイマ、SFMC

 SARS-CoV-2 RNA-PCR定量値

　　 血清学的検査：新型コロナウイルスIgG、IgMなど

 SARS-CoV-2治療中の全身所見と検査所見（最も悪化した時点の臨床情報を取得）

 体温、脈拍、血圧、呼吸数、呼吸困難の有無、SpO2（測定時のFiO2ないし酸素投与量）

 胸部X線検査、胸部CT検査所見

 動脈血液ガス所見：pO2, pH、HCO3-、BE、pCO2

 血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球分画など

　　 生化学的検査：肝機能、腎機能、CRP、免疫グロブリン、補体など

　　 凝固線溶系検査： PT、APTT、Fib、AT、FDPないしDダイマ、SFMC

 SARS-CoV-2 RNA-PCR定量値

　　 血清学的検査：新型コロナウイルスIgG、IgMなど

 重症度判定（新型コロナウイルス感染症（COVID-19） 診療の手引き5.2版に基づく）

 妊娠中の最も悪いときの重症度

　　 分娩後の最も悪いときの重症度

 SARS-CoV-2治療内容

 投与薬剤とその用量、投与期間

 ロピナビル/リトナビル、レムデシビル、ファムピラビル、ヒドロキシクロロキン、シクレソニド

 ナファモスタットメシル酸塩、抗ヒトインターロイキン6モノクローナル抗体製剤、ベタメタゾン

 プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ブテゾニド、バリシチニブ

 ロナプリーブ、など

 呼吸管理についての情報（分娩前、分娩後）

 酸素投与の有無

 CPAP管理の有無、最高のFiO2値

 人工呼吸管理の有無、最高のFiO2値

 ECMO使用の有無

 ICU入室の有無

 治療中の周産期合併症の新規出現

 切迫流産、切迫早産、常位胎盤早期剝離、妊娠高血圧症候群、HELLP症候群、急性妊娠

 脂肪肝、胎児発育不全、臨床的CAM、羊水過多、羊水過少、産科DIC、血栓塞栓症、

 胎児死亡、妊娠糖尿病、その他

 治療中の胎児所見：児推定体重とそのSD、羊水量、胎児心拍陣痛図の所見

 退院後の妊婦健診施設と分娩施設（分娩に至らず退院した場合）

③ 流死産、分娩情報

 児の生死

 児の性別

 流死産ないし分娩時の週数、児体重、児身長、児頭囲、児胸囲、胎盤重量

 児の奇形の有無（あれば詳細）

 分娩時の母体発熱の有無

 分娩時の母体体重

 生産の場合

 アプガースコア

 CTGの異常所見の有無

 胎児機能不全の有無

 臍帯血pH、BE

 児の症状：発熱・鼻汁・咳嗽・陥没呼吸・無呼吸発作・多呼吸・チアノーゼ・頻脈・活気不良・

 哺乳障害・嘔吐下痢・敗血症・ショック・その他（　　　　　　）

 児の呼吸管理：なし・酸素投与のみ・経鼻CPAP/NPPV・気管挿管による人工呼吸管理・ECMO

 分娩方法

 帝王切開の場合その適応

　　 前回帝王切開・骨盤位・多胎・児頭骨盤不均衡・子宮内感染・NRFS・その他

 母体の分娩時のSARS-CoV-2感染に関する情報

 分娩時の症状：なし・発熱・鼻汁・咳嗽・咽頭痛・味覚障害・嗅覚障害・呼吸困難・その他

 分娩時呼吸管理法：なし・酸素投与のみ・CPAP・人工呼吸管理・ECMO

 退院後から分娩までの周産期合併症の新規出現

 切迫流産、切迫早産、常位胎盤早期剝離、妊娠高血圧症候群、HELLP症候群、急性妊娠

 脂肪肝、胎児発育不全、臨床的CAM、羊水過多、羊水過少、産科DIC、血栓塞栓症、

 胎児死亡、妊娠糖尿病、その他

 分娩時の異常

 胎位異常、弛緩出血、癒着胎盤、遺残胎盤、微弱陣痛、過強陣痛、分娩遷延ないし停止

④ 産褥期情報

 産褥期の異常の有無：産褥熱、子宮復古不全、その他

 1ヶ月健診でのEPDSスコア

 児の栄養方法：母乳 or 人工乳

⑤ 児の転帰

 退院時日齢

 退院時転帰：　治癒（症状なしを含む）・後遺症あり・死亡

 新生児のレジストリ番号

⑥ 分娩時提出試料 【B:分娩時の検体採取・保存用として（神戸大学を含む対応実施施設のみ）】

 全て密閉容器に採取後は直ちに氷上に置き、容器をさらにジップロックなどの密閉容器に入れ

 二重容器として可及的早急に冷凍する。冷凍温度は-80℃、なければ-20℃とする。

 羊水

 母体血

 臍帯血（7ml　遠沈後に冷凍する）

 胎盤（1㎝角を2つ、1つはホルマリン固定、1つは急速冷凍）

 母体の唾液ないし、鼻咽頭拭い液または吸引液

 母乳

 ※ 検体の取り扱い

検体の取扱と搬送については注意を要するため、全施設を検体保存の対象とはできない。対応可能な施設のみ分娩時試料を採取、保管、提出するものとする。

喀痰などの粘性が高いものは 10% w/v DTT 溶解液または PBS(-)懸濁液の上清をRNA抽出に使用する。

国立感染症研究所バイオリスク管理委員会の定めに則り、バイオセーフティ（以下BSL）については以下の方針とする。

・新型コロナウイルス2019-nCoV感染疑い患者由来の臨床検体はBSL2取り扱いとする。

・検体採取した容器はすべてプラスティックチューブに入れ、蓋をし、パラフィルムでシールする。なお、採取後の検体の取り扱いは、BSL2+で実施する。

・加熱や界面活性剤処理によるウイルス不活化処理を行っていない検体の場合には、三重梱包を行ない、カテゴリーB に分類される臨床検体等取扱い可能な輸送業者を利用して分担研究者の検査施設に送付する。なお、ウイルス核酸抽出液の場合には通常検体の配送方法に準じて分担研究者の施設に送付する。

・日本大学医学部ではBSL-2,3　病原体取り扱い実験届出を提出し、許可のもと検体を取り扱う。

・愛泉会日南病院疾病制御研究所ではBSL-2+実験室にて検体を取り扱う。

　 ※ コロナウイルスRNAの抽出

 QIAamp Viral RNA Mini Kitを用いてコロナウイルスRNAを抽出する。

 ※ 新型コロナウイルス核酸の検出

核酸の検出は国立感染症研究所が示した方法に準じて、TaqMan プローブを用いた one-step RT-PCR 法を用い核酸増幅検出部位は1検体につき2セットとする。すなわち、Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1,complete genome（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947）を参照して作成されたプライマーおよびポジションオリゴマーを検出試薬とし、QuantiTect® Probe RT-PCR kit（QIAGEN) に添付のマニュアルに従って実施する。増殖反応は50℃、30分で逆転写反応、95℃および60℃におけるPCR反応を45サイクル行ない、増幅曲線の立ち上りをコンピュータ上で確認する（N セットで7コピー、N2 セットで2コピーで検出可能できる計算となっている）。

または、上記の方法に準じて開発され、同等の検出効率が確認されたLAMP法によって行う。

**6.3　観察・検査スケジュール**

【別紙1】 日本における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染妊婦の実態把握のための多施設共同レジストリ研究　観察・検査スケジュール　　P22参照

# **7サンプルサイズと研究期間**

**7.1　サンプルサイズ**

　最新のイタリアからの報告では妊婦の0.6％が罹患したと報告されているが【2】、総人口に対する罹患者数は国や地域によって大きく異なっている。我が国のSARS-CoV-2感染妊婦の頻度と重症度、先天性感染の頻度は全く知られていない。全国から臨床検体や臨床情報を収集することで、できるだけ多くの症例を収集する。

　目標対象者数：これまで知られていない新興感染症の国内妊婦感染発生頻度等の研究のため、3年間の研究期間内でできるだけ多くの症例を集める。感染者が多いと考えられる地域での妊婦の感染率が0.6％であり、国内の感染率はそれを上回ることはないと現時点では考えられる。仮に、感染が急拡大しているとして緊急事態宣言が発令された東京、神奈川、埼玉、千葉、大阪、兵庫、福岡の7都府県の全妊婦約41万人/年を対象にできたとしても、2460人/年（205人/月）である。

**7.2　設定根拠**

　過去の新興感染症（スペイン風邪）では約3年にわたり感染のピークが報告されているため【3】、研究期間は3年とした。感染者が多いと考えられる地域での妊婦の感染率が0.6%であり、国内の感染率はそれを上回ることはないと現時点では考えられる。仮に、感染が急拡大しているとして緊急事態宣言が発令された東京、神奈川、埼玉、千葉、大阪、兵庫、福岡の7都府県の全妊婦約41万人/年を対象にできたとしても、2460人/年（205人/月）である。

**7.3　登録見込み**

3年間の研究期間内でできるだけ多くの症例を集める。広報と周知が重要になるので、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会などの協力を得る。

**7.4　研究期間**

　　　登録期間：神戸大学大学院医学研究科長承認日～2023年4月30日

調査期間（追跡期間）：神戸大学大学院医学研究科長承認日～2024年4月30日

# **8アウトカム評価（評価項目）**

**8.1 収集するアウトカム**

**・**妊婦の死亡の有無

**・**妊婦の重症度

**・**産科合併症（胎児発育不全や妊娠高血圧など）の有無

**・**出生児の先天性SARS-CoV-2感染の発生の有無

**・**出生児の先天性SARS-CoV-2感染（症候性）の有無

**・**出生児の先天性SARS-CoV-2感染（無症候性）の有無

**・**分娩時合併症の発生有無、その種類

・出生児の予後

**8.2 暴露もしくは予測因子**

重症化因子（基礎疾患の有無、発症時の周産期合併症の有無など）

先天性感染のリスク因子（診断時の妊娠週数、切迫早産等の周産期合併症の有無、基礎疾患の有無など）

その症例の症状、各種検査所見などの臨床情報（診断時のSpO2、DICスコア、肝機能、腎機能、リンパ球数、CRPなど）

分娩方法（超緊急帝王切開、緊急帝王切開、予定帝王切開、経腟機械分娩、経腟自然分娩）

**8.3 アウトカムの定義**

・妊婦の重症度

重症：CPAPや人工呼吸器など陽圧換気を要したものないし人工肺を要した症例、

 治療を要する心・肝・腎を中心とした臓器障害を新たに来した症例、死亡症例

中等症：酸素投与のみ

軽症：症状は認めるが、室内気管理が可能で中等症・重症に該当しないもの

無症候：感染は確認されるが、明らかな症状を呈しなかったもの

・出生児の予後

流死産、新生児死亡（死亡退院）、生存退院

# **9統計学的考察**

**9.1解析対象集団**

選択基準を満たし、除外基準に抵触しない、登録されたすべての研究対象者を対象とする。

**9.2 研究対象者背景の解析**

患者と出生児の背景について、カテゴリ変数については頻度表を作成し、連続変数については要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出する。

**9.3 アウトカムに対する解析**

* + 妊婦の死亡割合とその95%信頼区間を算出する。
	+ 妊婦の重症度別に割合とその95%信頼区間を算出する。
	+ 産科合併症（胎児発育不全や妊娠高血圧など）の事象名毎の割合とその95%信頼区間を算出する。
	+ 出生児の先天性SARS-CoV-2感染の発生割合とその95%信頼区間を算出する。
	+ 出生児の先天性SARS-CoV-2感染（症候性）の発生割合とその95%信頼区間を算出する。
	+ 出生児の先天性SARS-CoV-2感染（無症候性）の発生割合とその95%信頼区間を算出する。
	+ 分娩時合併症の発生割合とその95%信頼区間を算出する。またその種類ごとの発生割合とその95%信頼区間を算出する。
	+ 出生児の予後の分類ごとに割合とその95%信頼区間を算出する。
	+ 重症化した妊婦の有無を目的変数、8.2項で記載した測定項目のいくつかの因子を説明変数としたロジスティック回帰分析にて要因のオッズ比とその95%信頼区間を算出する。またステップワイズ法にて回帰モデルを作成する。

# **10データ収集、管理方法、自己点検の方法**

**10.1　研究対象者識別番号の作成と管理**

研究責任者は、研究対象者の特定を容易にするため、研究対象者識別番号リストを作成する。各共同研究機関の研究責任者は各施設の規定に従って適切に管理を行い、外部への提供は行わない。

研究に関連するすべての報告及び連絡は、研究対象者を匿名化した研究対象者識別番号で特定する。

**10.2症例報告書の作成**

研究責任者は以下の手順で症例報告書（CRF）を作成する。

1. 研究対象者が適格基準を満たし、除外基準に該当しないことを確認し、研究対象者識別番号リストを作成する。
2. Microsoft Word形式の電子CRFファイルに研究対象者の診療情報記録から必要事項をすべて入力する。
3. 原資料（診療情報記録）とCRFに矛盾がある場合、その理由を説明する記録を作成する。
4. 入力後は症例毎にCRFを印刷し、入力ミス（診療情報記録との整合性）や未入力箇所がないかを確認する。
5. 研究責任者は、作成されたCRFを点検、確認した上で作成日を記入のうえ署名を行う。

**10.3　症例報告書の回収**

**10.3.1 症例報告書の印刷物**

研究責任者は、作成日を記入のうえ署名したCRFを原本として研究事務局に追跡できる方法で発送する。本研究ではFaxによる送信は許容しない。

研究事務局に送付された署名済みのCRFを原本とする。

署名済のCRFの写しは神戸大学大学院医学研究科と共同研究機関のそれぞれで保管する。

**10.3.2 症例報告書の電子ファイル**

研究責任者は、印刷、署名したCRFと同じ内容が入力された電子ファイル（Microsoft WordあるいはExcel形式）を研究事務局にメールで送信ないし電子媒体（USBフラッシュドライブ、CD-R、DVD-R等）に保存して研究事務局に追跡できる方法で発送する。

**10.4　疑義照会および修正**

研究事務局はCRFを受領後速やかに確認し、必要な場合はCRFの内容について研究責任者に問い合わせることができる。研究事務局へ提出後、CRFを修正する場合、研究責任者はCRFの修正の記録を残す。

CRFの修正に関する研究機関の長への報告や改訂申請の要否は、共同研究機関の規定に従う。

**10.5　データ固定**

研究事務局は、データの疑義照会ならびに修正を行い、不明な点が確認できた時点で、該当する症例のデータを固定する。

**10.6　データ解析**

研究事務局では提出されたCRFの電子ファイルからデータベースを作成し、必要な解析を行う。

**10.7　研究実施計画書からの逸脱**

研究責任者または研究分担者は、研究代表者の事前の合意および倫理審査委員会等の事前の審査に基づく機関の長の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行なわない。

研究責任者または研究分担者は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理審査委員会等の事前の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者または研究分担者は、逸脱または変更の内容･理由･等の改訂が必要であれば、その案を速やかに研究代表者および倫理審査委員会等に提出し、研究代表者、倫理審査委員会等および機関の長の承認を得る。

研究責任者または研究分担者は、研究実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録する。

研究責任者または研究分担者は、本研究について、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に適合していないことを知った場合には、速やかに各研究機関の長に報告し、必要な対応をした上で、その対応の状況・結果については研究代表者が所属する研究機関の長による厚生労働大臣等への報告･公表に協力する。

**10.8　他機関への試料・情報の提供**

本研究では、神戸大学を含む分娩時検体保存対応施設において分娩時に採取する母体血、唾液、羊水、臍帯血、胎盤、母乳を以下に示す研究機関で測定する。該当する患者を診察した全国の施設は、採取した検体を日本大学医学部病態病理学系微生物学分野と愛泉会日南病院疾病制御研究所へ送付し、SARS-CoV-2 RNA、SARS-CoV-2特異的IgG、IgM等を検査し胎盤の免疫組織学的解析を行う。結果は神戸大学大学院医学研究科産科婦人科分野で収集・管理する。

（測定項目と測定先）

SARS-CoV-2 RNA

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

愛泉会日南病院疾病制御研究所

国立感染症研究所感染病理部

SARS-CoV-2特異的IgG、IgM

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

愛泉会日南病院疾病制御研究所

胎盤の免疫組織学的解析

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

愛泉会日南病院疾病制御研究所

国立感染症研究所感染病理部

 本研究においては、本計画書をもって、情報の提供に関する記録の代用とする。また、本研究では、研究代表者が当該記録を紙媒体で神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野に保管することにより、各実施医療機関による記録の作成・保管の義務を代行する。さらに、研究代表者は、各実施医療機関の求めに応じて、記録の確認をできる体制を構築する。

 また、試料・情報を提供する機関において、同意文書（あるいは同意を受けた記録）を各研究機関で定められた期間、保管する。

　表　情報の提供に関する事項

|  |  |
| --- | --- |
| 提供先の研究機関の名称（研究代表施設） | 神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野 |
| 提供先の研究機関の研究責任者の氏名（研究代表者） | 出口 雅士 |
| 提供元の研究機関の研究責任者の氏名 | 「18.1研究機関」の他機関の研究者（A.患者登録（レジストリ）と臨床情報収集）を参照 |
| 情報の項目 | 「6.2 観察・検査項目」 |
| 情報取得の経緯 | 各実施医療機関で診療の過程で取得 |
| 情報の提供方法 | 郵送、メールで提供 |
| 研究対象者の同意の取得状況 | 文書による説明と同意・オプトアウト |

表　試料の提供に関する事項

|  |  |
| --- | --- |
| 提供先の研究機関の名称（研究分担施設） | 愛泉会日南病院 疾病制御研究所日本大学医学部病態病理学系微生物学分野 |
| 提供先の研究機関の研究責任者の氏名（研究責任者） | 早川　智峰松　俊夫 |
| 提供元の研究機関の研究責任者の氏名 | 「18.1研究機関」の提供元の研究機関（B.分娩時提出試料を収集する施設と担当者）を参照 |
| 情報の項目 | 「6.2 観察・検査項目」 |
| 情報取得の経緯 | 各実施医療機関で診療の過程で取得 |
| 情報の提供方法 | 郵送、メールで提供 |
| 研究対象者の同意の取得状況 | 文書による説明と同意 |

# **11倫理的事項**

**11.1　遵守すべき諸規定**

本研究を行うにあたり、最新の「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」を遵守する。ただし、A:レジストリ研究のみ協力する場合は、既存試料・情報の提供に際しては所属機関の長へ届け出て、許可を得ることとする（様式は別添資料を参照）。所属機関の長の判断で、施設倫理審査委員会への付議が望ましいと判断された場合はそれを妨げない。また、患者本人からの個別同意は求めないが、各施設において通知または公開（またはオプトアウト）により研究内容を対象者に公開し、研究実施を拒否できる機会を保障する。

**11.2　倫理委員会での審査と承認**

研究責任者は、研究実施計画書、同意説明文書を、倫理審査委員会等に提出し、承認を求める。

倫理審査委員会は、研究実施計画書または同意説明文書の改訂についても審議する。

**11.3　研究機関の長への報告**

研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお、①については、年1回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告する。

① 研究の進捗状況

② 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

③ 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

④ 研究が終了(停止・中止)した場合

⑤ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

⑥　その他

**11.4　インフォームド・コンセント**

**11.4.1　研究対象者への説明**

　研究責任者又は全国の施設の主治医は、B:分娩時の検体採取・保存に該当する妊婦またはその代諾者に対して別に定める説明・同意文書に基づき、本研究に参加する前に研究の内容について十分に説明する。

研究対象妊婦またはその代諾者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合、あるいは同意説明文書の内容の変更を伴う研究実施計画書の改訂が行われた場合には、研究責任者は、速やかに当該情報に基づき説明文書を改訂し、あらかじめ倫理審査委員会等の承認を得る。また、研究責任者又は全国の施設の主治医は、すでに研究に参加している研究対象者に対して、当該情報を研究対象妊婦またはその代諾者に速やかに伝え、研究に継続して参加するか否かについて、研究対象妊婦またはその代諾者の意思を確認するとともに、改訂された説明文書を用いて改めて説明し、研究への参加の継続について研究対象妊婦またはその代諾者から自由意思による同意を文書により得る。同意説明文書のいかなる改訂も、あらかじめ倫理審査委員会等の承認を得るものとする。

研究対象妊婦が以下の要件に該当している場合、代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける。

呼吸管理を要する等の重症COVID-19妊婦では、研究対象妊婦本人からの同意を得られない可能性があり、その場合の代諾者は親権者又は配偶者とする。

**11.4.2　同意**

研究開始前に、研究責任者又は全国の施設の主治医は研究対象者候補となる妊婦またはその代諾者に対し、倫理審査委員会等で承認された同意説明文書を用いて十分説明する。説明にあたっては、研究対象者候補となる妊婦またはその代諾者に質問する機会、および同意するかどうかを判断するための十分な時間を与え、本研究の内容を良く理解したことを確認した上で、自由意思による同意を得る。研究対象者候補となる妊婦またはその代諾者から同意が得られる場合は、研究対象者候補となる妊婦またはその代諾者からの同意文書等への署名または記名捺印、および同意年月日の記入を得る。研究責任者又は全国の施設の主治医も同意文書等に署名または記名捺印し、説明年月日を記入する。研究対象者候補となる妊婦またはその代諾者および説明者の署名または記名捺印と年月日の記入された同意文書を3部作成し、1部を研究機関の研究責任者が保管し、1部を研究事務局へ、1部を対象者本人に渡す。

研究責任者または全国の施設の主治医は、研究対象者が記名捺印または署名した日付をカルテ及び症例報告書に記録する。

研究責任者または全国の施設の主治医は、同意・説明文書を改訂する必要があると認めた場合には、適切に改訂し、倫理委員会等の承認を得た後に、改訂した同意・説明文書を用いて研究対象妊婦またはその代諾者から再同意を得る。

**11.4.3　インフォームド・アセントを受ける場合の手続き**

インフォームド・アセントはない。

**11.4.4代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き**

本研究では基本的には研究対象妊婦から直接同意を得ることを基本とするが、COVID-19は時に重症化し意識状態が不良となったり、集中治療管理、呼吸管理を要する状態となる。感染妊婦の1/6が重症化するとの報告もあり、妊婦の重症化の要因を把握することも本研究の目的であり、重症者からの同意取得も重要であると考えられる。その際は研究責任者または全国の施設の主治医の判断により代諾者より同意を得る。本研究の目的を考えると、重症者を研究対象者に加えなければ研究目的の達成が困難であると判断されるためである。

**11.5　説明文書・同意書の作成と改訂**

本研究への登録に先立ち、研究責任者又は全国の施設の主治医は研究対象者の代諾者に対して承認された同意説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

（説明文書記載事項）

1.はじめに

2.この研究の目的

3.あなたに研究参加をお願いする理由

4.この臨床研究の方法や期間について

5.この研究の参加予定者数

6.この研究が終了した後の対応について

7.期待される効果について

8.予想される副作用と危険性について

9.この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

10.遺伝子解析などの情報の開示と期待される利益および予想される不利益について

11.この研究に関わる費用や謝礼について

12.この他の治療について

13.同意しない場合でも不利益は受けないこと

14.同意後の撤回について

15.試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

16.治療計画書等の開示について

17.プライバシーの保護について

18.カルテなどの閲覧について

19.知的財産権の帰属について

20.この研究に係る資金源、利益相反について

21.あなたに守っていただきたいこと

22.問い合わせ窓口

23.研究機関、研究責任者ついて

**11.6研究内容の公開**

A：レジストリ研究のみの場合、既存情報を他機関から取得する観察研究であるため、個々の研究対象者に対し文書による同意を求めることは原則としてはしない。ただし、本研究に関する情報公開を適切に行い、研究対象者が本研究への登録を拒否する機会を設ける。本研究における拒否する機会として郵送、メール送信、研究事務局への受付、電話にて対応する。

公開する内容（※）

① 試料・情報の利用目的及び利用方法

② 利用し、又は提供する試料・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 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。

⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

※COVID-19 の疾患としての性質を鑑み、情報提供施設の情報の公開は研究責任者が社会情勢を判断して決定してもよいこととする。

**11.7　個人情報の保護**

**11.7.1個人情報の取扱い**

本研究に係わるすべての研究者は、「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。

**11.7.2　匿名化の方法**

研究責任者は、プライバシーの侵害に対する研究対象者の権利保護の原則を遵守する。本研究では、研究対象者識別番号リストにより本研究データベース及び研究関連文書と研究対象者の原データを関連付ける。研究対象者の特定及び研究対象者識別番号リストの正確性確認のため、すべての適用される法令及び規則の範囲内で、性別、生年月日等の限定的な研究対象者の情報を用いることができる。

**11.7.3　データの二次利用**

本研究で得られた研究対象者のデータはデータベース化され、今後、他の研究に用いる可能性がある。他の研究を行う際は、新たに研究計画をたて、倫理審査委員会の承認を得て実施する。その際も個々の研究対象者に対し文書による同意を求めることは行わないが、研究に関する情報公開を適切に行う。

**11.8　研究対象者に生じる負担、予測されるリスク（起こりうる有害事象を含む）**

**11.8.1　予測される利益**

A:レジストリ研究

　本研究は既存の情報のみを用いるため、研究対象者に直接の利益は生じない。

B:分娩時の検体採取・保存

　本研究に参加することにより、新生児の臨床検体（羊水、臍帯血、新生児の鼻腔擦過液）のSARS-CoV-2 RNA検査、または胎盤の免疫組織学的染色によるSARS-CoV-2感染検索、SARS-CoV-2特異的IgM診断を受けることができる（ただし、被験者の費用負担はない）。陰性の場合、先天感染していない可能性が高いことがわかる。また陽性の場合は無症候例でも、厳重な経過観察を受けることとなり、万一COVID-19を発症しても早期発見できるという利益が生じることが期待される。また、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

**11.8.2　予測される不利益（負担及びリスク）**

A:レジストリ研究

　本研究は既存の情報のみを用いるため、一般的に負担は生じない。

B:分娩時の検体採取・保存

　本研究において、対象者からは、日常診療において採取される残余検体、羊水、胎盤、母乳などの提供を受ける。これは研究対象者の症状や治療経過に影響を与えない。

**11.9　遺伝子変異に関する情報の開示に関する考え方と偶発的所見（Incidental Findings）**

　本研究から遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性は無い。

**11.10 遺伝カウンセリングについて**

　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外として実施するため、遺伝カウンセリングは実施しない。

# **12研究の資金源、研究者等の研究に関する利益相反に関する状況**

**12.1　研究の資金源**

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野の研究費にて行う。

**12.2　研究に関する利益相反**

本研究に関して開示すべき利益相反はない。

**12.3　研究対象者等に経済的負担または謝礼がある場合、その旨、その内容**

研究対象者等の経済的負担、謝礼はない。分娩時提出試料の測定に係る費用は研究費にて賄う。

# **13研究実施計画書の改訂**

**13.1　研究計画書の変更**

研究計画書を変更する場合、研究責任者は、倫理委員会等の審査を経て研究機関の長の承認を得る。

研究計画書内容の変更を、改正・改訂の2種類に分けて取扱う。その他、研究計画書の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。

**13.2　改正（Amendment）**

研究対象者の危険を増大させる可能性のある、または主要評価項目に影響を及ぼす研究実施計画書の変更。各研究機関の承認を要する。以下の場合が該当する。

①研究対象者に対する負担を増大させる変更（採血、検査等の侵襲の増加）

②重篤な副作用情報による変更（除外基準等）

③有効性・安全性の評価方法の変更

④例数の変更

**13.3　改訂（Revision）**

研究対象者の危険を増大させる可能性がなく、かつ主要評価項目に影響を及ぼさない研究実施計画書の変更。各研究機関の承認を要する。以下の場合が該当する。

1研究対象者に対する負担を増大させない変更（検査時期の変更）

2研究期間の変更

3研究者の変更

**13.4　メモランダム（Memorandum）**

研究実施計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者から研究関係者に配布する研究実施計画書の補足説明。

# **14研究の終了と早期中止**

**14.1　研究の終了**

研究責任者は、研究終了後、研究実施機関の長に研究が終了した旨および研究結果の概要を文書で報告する。研究実施機関の長は、研究の終了の旨を倫理審査委員会等に対して速やかに文書で通知する。

**14.2　研究の早期中止**

下記に該当した場合は研究全体を中止する。臨床研究責任者は、研究を中止した場合には、研究対象者の代諾者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。臨床研究責任者は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。

1)臨床研究実施医療機関の倫理委員会等が研究を継続すべきでないと判断した場合

2)研究の安全性に疑義が生じた場合

3)研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合

4)研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

# **15研究に関する試料・情報等の保管方法及び廃棄の方法**

研究代表者は、「神戸大学大学院医学研究科等における研究データ等の保存期間等に関するガイドライン」に基づき、研究実施に係わる重要な文書（倫理審査委員会への申請書類の控え、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、情報公開文書、その他、データ修正履歴、ノートへの記載など研究に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等）を、研究の中止または終了後10年間、論文等の研究結果の公表日から10年間のいずれか遅い期日まで施錠可能な場所で保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

本研究に係る試料等は、本研究の結果の最終の公表について報告された日から5年間(原則)保存し、その後は個人を特定できない状態にして廃棄する。

各共同研究機関においては研究データ等の保管期間は各共同研究機関の取り決めに従い、適切に保管する。

# **16研究計画の登録**

本研究は侵襲を伴う介入研究ではないため、公開データベースに登録していない。

# **17研究成果の帰属と結果の公表**

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、神戸大学医学研究科に帰属する。具体的な取扱いや配分は協議して決定する。研究責任者、共同研究機関の研究責任者、各医療機関の主治医は知的財産の帰属先を個人とするか研究機関とするかは、所属研究機関の取り決めに従う。

本研究の結果は、学会にて発表の後、英文専門誌に論文として投稿する。国内での学会での発表も必要に応じて行うこととする。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を本研究事務局の研究者とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、SARS-CoV-2 RNAないしSARS-CoV-2特異的IgG、IgMならびに胎盤の免疫組織学解析担当者、登録数の多い主治医の順に共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容をreview し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い医療機関の主治医または主治医が指名した者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局がその責任を有する。

# **18研究組織**

**18.1研究機関**

研究代表者及び解析担当者

　　　神戸大学大学院医学研究科　外科系講座　産科婦人科学分野　出口 雅士

　　　〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1

　　　TEL：078-382-6000

他機関の研究者

1. 患者登録（レジストリ）と臨床情報収集

渓仁会手稲渓仁会病院　不育症センター

（神戸大学大学院医学研究科　産科婦人科学分野　非常勤講師） 研究責任者：山田秀人

横浜市立大学附属病院 産婦人科 研究責任者：宮城悦子

富山大学 学長 研究責任者：齋藤　滋

1. 分娩時提出試料を収集する施設と担当者

神戸大学大学院医学研究科　産科婦人科学分野　研究代表者：出口 雅士
日本大学医学部小児科学系小児科学分野 研究責任者：森岡一朗

SARS-CoV-2 RNA、IgG、IgM、胎盤の免疫組織学解析担当者

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野　早川　智

愛泉会日南病院 疾病制御研究所　峰松　俊夫

国立感染症研究所感染病理部　鈴木忠樹

**18.2研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法**

相談窓口の連絡先と受付時間

神戸大学大学院医学研究科　外科系講座　産科婦人科学分野　出口 雅士

〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1

TEL：078-382-6000

FAX：078-382-6019

E-mail： deguchi@med.kobe-u.ac.jp

受付時間：　10：00 - 17：00　（土日祝日はのぞく）

**18.3委託業務内容及び委託先の監督方法**

委託先はない。

# **19文献**

【1】 Zaigham M, Andersson O. Maternal and Perinatal Outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 Apr 7. doi:10.1111/aogs.13867.

【2】 Ferrazzi EM, Frigerio L, Cetin I, Vergani P, Spinillo A, Prefumo F, Pellegrini E, Gargantini G. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: executive management summary and short report of outcome. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Apr 8. doi: 10.1002/ijgo.13162.

【3】 池田一夫，藤谷和正，灘岡陽子，神谷信行， 広門雅子，柳川義勢. 日本におけるスペインかぜの精密分析. 東京健安研セ年報. 2005; 56, 369-374

改定履歴

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 版番号 | 作成・改定日 | 改定理由／内容 |
| 第1版 | 2020年4月1日 | 新規制定 |
| 第1.1版 | 2020年5月25日 | 誤記修正 |
| 第1.2版 | 2020年10月28日 | オプトアウトの手続きの詳細を記載 |
| 第1.2.1 | 2021年1月13日 | 研究責任者の交代 |
| 第2.0版 | 2021年8月31日 | 検査項目の変更 |
| 第2.1版 | 2021年11月14日 | 共同研究機関・提供先追加 |



別添資料

　　　2020 年 月 日

**他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書**

(届出者の所属機関の長) 　殿

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 届出者 | 所属: | 　　　　　　　　　　 |
|  | 職名: | 　　　　　　　　　　 |
|  | 氏名: | 　　　　　　　　　　 | 印 |

下記のとおり、当施設で保有する既存試料・情報を外部機関へ提供するので、届け出ます。

|  |  |
| --- | --- |
| 添付資料　 | ■　当該提供に係る研究計画書■　提供先の機関における倫理審査委員会承認の証書写し□　その他（　 　） |
| **１. 当該提供を行う研究に関する事項** |
| **提供先の機関及び当該提供に係る責任者** | 提供先機関：神戸大学大学院医学研究科責任者の部署・職名： 外科系講座産科婦人科学分野 特命教授責任者氏名：出口 雅士 |
| **研究課題名** | 日本における新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染妊婦の実態把握のための多施設共同レジストリ研究 |
| **研究代表者** | 所属研究機関：神戸大学大学院医学研究科氏名：外科系講座産科婦人科学分野　特命教授　出口 雅士 |
| **研究計画書に記載の****予定研究期間** | 倫理審査委員会\*承認日　～　2024年4月30日神戸大学大学院医学研究科長承認年月日 |
| **提供する試料・情報の項目** | □試料：該当せず ■情報：① 母体の基本情報、② 母体のSARS-CoV-2感染情報、③ 流死産、分娩情報、④ 産褥期情報、⑤ 児の転帰  |
| **提供する試料・情報の取得の経緯****(複数選択可)** | □当該研究のための利用・提供について本人のIC/同意を得て取得□関連する別研究での利用・提供について本人のIC/同意を得て取得■診療の過程で取得(研究利用・提供のIC/同意は得ていない) |
| **提供方法** | 直接・郵送・電子的配信（eMail）・FAX |
| **２.確認事項** |
| **研究対象者の同意の取得状況等** | [ ]  文書によりインフォームド・コンセントを受けている[ ]  口頭によりインフォームド・コンセントを受けている[ ]  ア(ｱ)：匿名化されているもの（特定の個人を識別することができないものに限る。）を提供する場合[ ]  ア(ｲ)：匿名加工情報又は非識別加工情報を提供する場合[x] ア(ｳ)：匿名化されているもの（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、加工又は管理されたものに限る。）を提供する場合[ ]  イ：アによることができない場合（オプトアウト及び倫理審査委員会の審査要）[ ]  ウ：ア又はイによることができない場合であって、（※）を満たす場合（倫理審査委員会の審査要） |
| **当施設における通知又は公開の実施の有無等** | [ ]  実施しない[x]  通知又は公開を実施[ ]  通知又は公開＋拒否機会の保障（オプトアウト）を実施[ ]  その他適切な措置を実施 |
| **対応表の作成の有無** | [x]  あり（管理者：届出者）[ ]  無し |
| **試料・情報の提供に関する記録の作成・保管方法** | [x]  この申請書を記録として保管する（管理者：届出者）[ ]  別途書式を提供先の機関に送付し、提供先の期間で記録を保管する[ ]  その他（　　　　　　） |

（※） ① 研究の実施に侵襲を伴わない

② 同意の手続の簡略化が、研究対象者の不利益とならない

③ 手続を簡略化しなければ研究の実施が困難であり、又 は研究の価値を著しく損ねる

④ 社会的に重要性の高い研究と認められるものである

⑤ 以下のいずれかのうち適切な措置を講じる

・研究対象者等が含まれる集団に対し、試料・情報の収集及び利用の目的及び内容、方法等について広報する

・研究対象者等に対し、速やかに、事後的説明を行う

・長期間にわたって継続的に試料・情報が収集され、又は利用される場合には、社会に対し、その実情を当該試料・情報の収集又は利用の目的及び方法を含めて広報し、社会に周知されるよう努める

|  |
| --- |
| **所属機関の長による許認可に関する事項** |
| **倫理審査会における審査** | □不要　　□要 |
| **提供の可否** | □許可 （　　　　　　年　　　月　　　日）□了承 （　　　　　　年　　　月　　　日） □不許可 |
| **所属機関の長の氏名・押印** | ㊞ 　　 |

情報提供に際しては所属機関の長への届出と許可が必要となります（届出の書式は貴施設の書式でも可）。所属機関の長の判断で、施設倫理審査委員会への付議が望ましいと判断された場合は、施設倫理委員会の承認を得て下さい。また、症例登録に先立ち所属機関の長による試料・情報の提供の許可を示す本文書（届出の書式は貴施設の書式でも可）ないし、施設倫理委員会の審査結果通知書の写しを事務局まで送付して下さい。