

*受付番号 第65号

情報管理委員会提出日 2023年8月10日

倫理委員会申請日 2023年8月31日

研究計画書 兼 審査申請書

公益社団法人日本小児科学会

会長 殿

※申請者	委員会名	予防接種・感染症対策委員会
	氏名	多屋 馨子
	所属・職名	神奈川県衛生研究所・所長
※※申請依頼者	氏名	
	所属・職名	

※ 申請者は当該研究を実施する委員会の委員長とする。

※※既存資料の利用を希望する学会員（申請依頼者）は適当な委員会（委員長）を通じて申請を行う。

下記のとおり申請します。

1. 研究課題名 次のいずれかに ○ (新規・継続)	COVID-19 流行後における原因不明の小児急性肝炎の発生に関する第3回全国実態調査
2. 継続申請の場合の理由	

3. 適用される倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/> 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 <input type="checkbox"/> その他 ()
4. 研究の種類	<input type="checkbox"/> 新たに試料・情報を取得して実施する研究(介入 ¹ を伴う) (次のいずれかに○:被験者への侵襲 ² あり ・ なし) ⇒公開データベース等に登録される場合は、その名称を以下に記載 願います。() <input type="checkbox"/> 新たに試料・情報を取得して実施する研究(介入 ¹ を伴わない) <input checked="" type="checkbox"/> 既存の試料・情報のみを用いて実施する研究 (次のいずれかに○:人体から取得された試料 用いる ・ <input type="checkbox"/> 用いない) <input type="checkbox"/> その他(具体的に:) ¹ 介入:研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因(健康の保持増進につながる行動、医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む)の有無や程度を制御する行為(通常の診療を超える医療行為であって研究目的で実施するもの、あるいは、研究計画に基づいて作為又は無作為の割付けを行うことを含む)をいう。 ² 侵襲:研究目的で行われる、穿刺、切開、投薬、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に傷害や負担を生じることを行う。
5. 研究の意義及び目的	2022年4月以降、欧米において肝移植が必要な「原因不明の小児急性肝炎」の報告が急増した。この小児急性肝炎は、アデノウイルスや新型コロナウイルス感染症流行との関連が疑われており、新たなタイプの急性肝炎の発生・増加が示唆されている ¹⁾ 。そこで我々は、COVID-19の流行期以前と現在を比較して、小児急性肝炎の国内における発生動向に変化があるかどうかを明らかにすることを目的として全国の病院小児科を対象に原因不明の小児急性肝炎に関する全国実態調査(一次調査・二次調査。症例集積期間は2017年1月～2022年6月)を実施した。その結果、COVID-19流行中はむしろ少ない傾向がみられ、我が国では欧米とは異なる様相であった。この3年あまり、感染対策が奏功し、COVID-19以外にもインフルエンザウイルスやRSウイルスの流行がほとんど見られず免疫的にナイーブな小児が、今後、再び感染症に曝露され、原因不明の小児急性肝炎が増加することが懸念される。そこで我々は、2022年7月～2023年12月の期間につき、症例定義(8. 実施方法 【症例定義】に記載)に該当した症例について一次調査では、性別、年齢分布、黄疸・肝移植の有無について、二次調査では、個々の重症度、ステロイド治療や肝移植の有無、転帰を調査することで、原因不明の小児急性肝炎の詳細な発生動向を調査する

	<p>ことを目的とする。</p> <p>(引用文献)</p> <p>1.Hepatitis of unknown aetiology in children - epidemiological overview of cases reported in Europe, 1 January to 16 June 2022. Romaní Vidal A, Vaughan A, Innocenti F, et al. Euro Surveill. 2022 Aug;27(31).</p>
6. 実施期間	理事会承認日 から 2025年 3月 31日 まで
7. 実施対象者	「小児科を標榜するすべての病院」を調査対象とし、全国の病院小児科責任者に送付する。除外基準はありません。
8. 実施方法	<p>【一次調査】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 全国の病院小児科責任者を対象に、調査依頼を郵送し、葉書で返信する形で実施する。 ● 担当医（小児科医師）より、2022年7月1日から2023年12月31日までの期間、葉書の調査項目の該当する欄に記入し、目隠しシールを貼付の上、送付してもらう。 ● 回答率により、郵送、FAX または電話や電子メールでリマインドを行う。 <p><u>調査内容は、以下の通りである。</u></p> <p>【症例定義：次の4項目をすべて満たす原因不明の急性肝炎*】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 16歳以下 2. 2022年7月1日～2023年12月31日に入院 3. ASTあるいはALTが500 U/Lを超える 4. 3. の原因がA～E型肝炎によるものを除く。なお、A型肝炎、E型肝炎については、鑑別を必須としない（検査されていない場合も調査対象に含める） <p>*明らかに薬剤性肝炎、血液腫瘍性疾患、代謝性疾患、循環器疾患によるもので、「原因不明の急性肝炎」から除外できるものは調査対象に含めない。</p> <p>アデノウイルス、SARS-CoV-2が検出されている急性肝炎は含む。</p>

	2022年7月～12月 (人数)			2023年1月～12月 (人数)		
	男	女	合計	男	女	合計
症例定義を満たした症例数						
年齢：0歳						
：1～4歳						
：5～9歳						
：10～16歳						
うち、黄疸を認めた症例数						
うち、肝移植に至った症例数						

★症例ありの場合、二次調査にご協力いただけますか？（はい・いいえ）
「必ずどちらかに○をつけて下さい」

- 全国の病院小児科宛に目隠しシールとともに、調査項目を印刷した葉書を郵送し、調査をお願いする。
- 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針で示されている「インフォームド・コンセントを受けない場合において当該研究の実施について公開すべき事項」の公開と対象患者または代諾者に研究参加拒否の機会を与えるため、オプトアウトについての資料を掲示し、研究参加拒否の申し出があった対象患者のデータは解析から削除し、直ちに破棄する。

【二次調査】

- 一次調査の結果、対象症例があり、かつ二次調査に協力可能と回答した全国の病院小児科責任者を対象に、調査依頼を郵送し、レターパックで返信する形で実施する。
- 全国の病院小児科責任者より、2022年7月1日から2023年12月31日までの期間、下記の症例定義に該当した症例につき、郵送した調査票に記入し、レターパックライトで返信してもらう。

- 回答率によって、郵送、FAX、電話または電子メールでリマインドを行う。

調査内容は、以下の通りである。

症例定義は、一次調査と同じ。

- 調査項目

【急性肝炎の病状について】

空欄に記入し、経過中の下記項目につき、有・無あるいは生・死のどちらかにチェックをつけてください。

発症時年齢	_____歳
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
急性肝炎の発症年月	西暦_____年_____月
T. bil >2.0 mg/dL	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 未検査
PT<40% (または>INR1.5)	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 未検査
Ⅱ度以上の脳症 (視線が合わない)	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
ステロイド治療	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
肝移植	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
転帰	<input type="checkbox"/> 生 <input type="checkbox"/> 死
転送先の医療機関	<input type="checkbox"/> 有 (_____) <input type="checkbox"/> 無

【原因病原体について】

1. 急性A～E型肝炎のうち、検査で否定された肝炎はどれですか？(複数回答可)。

A型, B型, C型, D型, E型 すべて未検査

2. 急性肝炎の原因として確定/推定された原因病原体はありましたか？

有(3. に進んでください。) 無 検査中(検査機関: _____)

3. 急性肝炎の原因として確定/推定された病原体

新型コロナウイルス アデノウイルス(_____ 型)

その他の病原体(_____)

4. 急性肝炎の原因として確定/推定した病原体の検査法、検査結果を教えてください。(複数回答可)

●病原体名1(_____)

実施した検査にチェ	検出された検体の	抗体価等
-----------	----------	------

	ック	種類	
	<input type="checkbox"/> 分離培養		
	<input type="checkbox"/> 抗原検出		
	<input type="checkbox"/> LAMP 法		
	<input type="checkbox"/> PCR 法		
	<input type="checkbox"/> IgM 抗体		
	<input type="checkbox"/> IgG 抗体陽転		
	<input type="checkbox"/> IgG 抗体有意上昇		
	●病原体名 2 (_____)		
	実施した検査にチェック	検出された検体の種類	抗体価等
<input type="checkbox"/> 分離培養			
<input type="checkbox"/> 抗原検出			
<input type="checkbox"/> LAMP 法			
<input type="checkbox"/> PCR 法			
<input type="checkbox"/> IgM 抗体			
<input type="checkbox"/> IgG 抗体陽転			
<input type="checkbox"/> IgG 抗体有意上昇			
	<ul style="list-style-type: none"> 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針で示されている「インフォームド・コンセントを受けない場合において当該研究の実施について公開すべき事項」の公開と被験者または代諾者に研究参加拒否の機会を与えるため、オプトアウトについての資料を掲示し、研究参加拒否の申し出があった被験者のデータは解析から削除し、直ちに破棄する。 		
9. 実施場所	結果を解析・分析する実施場所：日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会「原因不明の小児の急性肝炎対策ワーキンググループ」の委員が所属する施設（神奈川県衛生研究所、福島県立医科大学医学部小児科、済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科、近畿大学奈良病院小児科、国立国際医療研究センター研究所肝炎・免疫研究センター、札幌医科大学、順天堂大学医学部附属病院、浜松医科大学医学部附属病院、大阪市立総合医療センター、滋慶医療科学大学、藤田医科大学、川崎医科大学附属病院、産業医科大学病院、国立成育医療研究センター）で実施する。		

	<p>調査対象となる施設、結果を解析・分析する実施場所、その他、必要に応じて当該研究に関わる活動が行われる場所を一通り記入してください。</p>
<p>10. 研究体制</p>	<p>研究代表者 氏名：多屋 馨子 所属及び役職：神奈川県衛生研究所・所長</p> <p>分担研究者 氏名：細矢 光亮 所属及び役職：福島県立医科大学医学部小児科・主任教授</p> <p>分担研究者 氏名：乾 あやの 所属及び役職：済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科・専門部長</p> <p>分担研究者 氏名：虫明 聡太郎 所属及び役職：近畿大学奈良病院小児科・教授</p> <p>分担研究者 氏名：近藤 宏樹 所属及び役職：近畿大学奈良病院小児科・准教授</p> <p>分担研究者 氏名：須磨崎 亮 所属及び役職：国立国際医療研究センター研究所 肝炎・免疫研究センター 客員研究員</p>
<p>11. 試料・情報 の管理方法</p>	<p>①管理者氏名：多屋 馨子 （所属部署及び職名：神奈川県衛生研究所・所長）</p> <p>②試料・情報の種類（ゲノムデータを用いる場合はその旨も明記のこと）： 調査票及びその電子データ 本調査を介して得られた情報</p> <p>③匿名化の方法： <input type="checkbox"/>匿名化（特定の個人を識別できない情報に限る） <input checked="" type="checkbox"/>匿名化（他で入手できる情報と照合することで特定の個人を識別できる可能性がある場合など） ▶対応表による場合 <input checked="" type="checkbox"/>機関内に対応表を保有する 機関内に対応表を保有しない</p>

	<p>管理者名・所属 各施設の責任者</p> <p>④保管場所： 神奈川県衛生研究所。調査終了後の最終データの写しは日本小児科学会事務局に保管。</p> <p>⑤保管方法： 返信された二次調査票は、神奈川県衛生研究所で鍵つきキャビネットに保管する。入力されたデータは、パスワードをかけて保存。閲覧は、ID・パスワードを用いたログインでのみ可能とする。</p> <p>⑥保管期間： 理事会承認日 から 2030年 3月 31日 まで (原則として情報については研究終了予定日から5年以上保管のこと)</p> <p>⑦研究終了後の廃棄方法 (例 シュレッダーによる裁断等を明記のこと)： 保管期間終了後、紙の調査票はシュレッダーで裁断した上で廃棄する。 AMED 研究班メンバーとの情報共有は図表でのみ行い、大元のデータは共有しない。データや解析結果の電子ファイルは復元できない形で廃棄する。 (廃棄予定のない場合はその理由：)</p> <p>⑧他機関と授受が行われる場合の対応 (機関名および当該機関の長の氏名、試料・情報の取得の経緯 (例:「診療の過程で取得」もしくは「〇〇調査の過程で取得」など)、提供元の同意の取得・機関の長の許可状況を記載のこと)</p> <p>⑨その他 (例 外部機関に解析等を委託予定の場合はその内容等を明記のこと)：</p>
<p>12. 倫理的配慮</p>	<p>① インフォームド・コンセントおよびアセントの方法 (それらを必要としない場合、もしくは、代諾による場合はその理由を明記のこと) 本研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年3月23日、令和5年3月27日一部改正)」第4章 インフォームド・コンセント等、第8 インフォームド・コンセントの手続等、1 (3) 他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合」に基づき、オプトアウトを実施する。</p> <p>② 研究等によって生ずる個人への不利益及び危険性 本研究で扱うデータは年齢、性別、発症年月の他、調査項目 (PT 40%未満、血清総ビリルビン値 2.0mg/dL を超える、ステロイド治療、肝移植) の有無、転帰 (生死)、原因病原体であり、個人データは発生しないため、個人への不利益及び危険性はない。</p> <p>③ 学問上の貢献の予測</p>

	<p>新型コロナウイルス流行前、流行期ならびに欧米での報告があつて以降の原因不明の小児急性肝炎症例数の推移に関する情報は、医療者や国民の注目するところであり、同時に小児急性肝炎の病因解明のための基本データとなることが期待される。</p> <p>④ その他 特になし。</p>
<p>13. 申請者が委員長を務める委員会と本研究組織との関係の概要</p>	<p>申請者を含め本研究組織のメンバーは、申請者が委員長を務める日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会の、「原因不明の小児の急性肝炎対策ワーキンググループ」に所属する。</p>
<p>14. 研究資金と利益相反の有無</p>	<p>研究資金（下記のいずれかを選択）</p> <p><input type="checkbox"/> 1. 学会経費（調査費用の概算を具体的に記載）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2. 外部資金</p> <p>研究資金名：AMED 研究費（2023年度）</p> <p>新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「原因不明の小児急性肝炎の実態把握、病原体検索、病態解明と治療法の開発」 （研究代表者：須磨崎亮）</p> <p>当該研究者の利益相反※：</p> <p>公表基準以上の関係有 ・ 公表基準未満 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 無</p> <p>※「日本小児科学会利益相反に関する規則」をご参照ください。</p>
<p>15. 実施結果の報告方法（論文・学会による公開等）</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 1. 委員会報告（日本小児科学会雑誌とホームページに掲載）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2. 学会発表</p> <p> <input checked="" type="checkbox"/> 日本小児科学会学術集会</p> <p> <input checked="" type="checkbox"/> 日本小児科学会以外（日本肝臓学会、日本小児感染症学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児肝臓病研究会等）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 3. 論文</p> <p> 1) 掲載誌および論文種</p>

	<p><input type="checkbox"/> 日本小児科学会雑誌〔論文種： 〕</p> <p><input type="checkbox"/> Pediatrics International 誌〔論文種： 〕</p> <p>■ その他 〔雑誌名： Pediatric Infectious Disease Journal 〕 〔論文種： Original Articles 〕</p> <p>2) 上記で選択した掲載誌および論文種を選んだ理由（明確に記載すること）：本研究の内容は、国内外の関係者と共有することにより、最大限の意義が得られるため、小児感染症分野の有力誌である Pediatric Infectious Disease Journal を選択した。</p> <p>3) 掲載時期 未定（理事会承認後に投稿）</p> <p>4) 著者および所属表記（原因不明の小児の急性肝炎対策ワーキンググループの委員の中で、本研究への寄与度の高い委員とその所属機関）</p> <p>■ 4. その他 AMED 研究班会議や AMED 会議での発表および資料掲載、報告書提出など、AMED 研究事業において必要な各種報告。</p>
16. 添付資料 （研究計画書，説明文書，同意文書，等）	<p>別添 1. 調査依頼状</p> <p>別添 2. オプトアウト説明書（医療機関 HP 掲載あるいは院内掲示用）</p> <p>別添 3. 原因不明の小児急性肝炎 一次調査票</p> <p>別添 4. 原因不明の小児急性肝炎 二次調査票</p> <p>別添 5. 参考 原因不明の小児急性肝炎患者データの抽出方法について</p>

*

情報管理委員会	開催日	2023年8月 17日～8月 25日	開催場所	メール	情報管理番号	情 23-005
倫理審査	<input checked="" type="checkbox"/> 要・否	2023年 8月31日	申請者利益相反申告日	2023年 8月30日	理事会承認	2023年 11月19日
倫理委員会	承認日	2023年 9月29日	開催場所	メール	審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 承認・否 認
整理番号	第 2023-25 号		備考			

(*は記入しない)