

SARS-CoV-2 感染回復者の免疫獲得に関する観察研究

研究実施計画書

研究代表者

新宿つるかめクリニック
院長 門前 幸志郎
東京都渋谷区代々木 2 丁目 11 番 15 号
新宿東京海上日動ビルディング 3 階
Tel: 03-3299-0077 Fax: 03-3299-4985

研究実施計画書番号： 2102

版数： 1.0

作成日： 2021 年 4 月 26 日

研究実施計画書の取り扱い

本研究実施計画書に記載されている内容は新宿つるかめクリニックの秘密情報であり、これを提供される研究機関の長、研究責任者、研究分担者、研究協力者、倫理審査委員会、その他、本研究実施に関する方以外の第三者には開示しないようお願い申し上げます。

概要

課題名	SARS-CoV-2 感染回復者の免疫獲得に関する観察研究
目的	COVID-19 に対する新規予防ワクチンや新規治療薬の開発基礎情報の収集を目的に、SARS-CoV-2 感染回復者の液性免疫反応を評価する。本研究結果は、COVID-19 に対する新規医療技術等を承認申請するための参考情報として使用される場合がある。
選択基準	<p>非入院での SARS-CoV-2 感染回復者検体及び入院での SARS-CoV-2 感染回復者検体</p> <p>(1) 本研究への参加に研究対象者の自由意思による文書同意が得られた検体。</p> <p>(2) SARS-CoV-2 感染の診断・治療を行った医療機関や保健所等に対して、研究責任者等が当該診断・治療等の情報収集を行うことに同意が得られた研究対象者の検体。</p> <p>(3) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上の検体。</p> <p>(4) 核酸検出検査又は抗原検査での SARS-CoV-2 陽性判定後、感染から回復し、核酸検出検査又は抗原検査で陰性が判定されている研究対象者の検体¹⁾又は前者と同様の感染回復者の保存検体。</p> <p>(5) SARS-CoV-2 陽性と判定された検査日から 20 日以降 180 日以前の検体。</p> <p>(6) 保存検体の場合、残余が 300 μL (血清) 以上の検体。</p>
除外基準	<p>(1) SARS-CoV-2 感染未回復者の検体。</p> <p>(2) COVID-19 予防ワクチン (開発段階にある製品を含む) 接種者の検体。</p> <p>(3) 同意撤回の申し入れがあった検体。</p> <p>(4) 研究責任者又は研究分担者が不適格と判断した検体。</p>
研究方法	核酸検出検査又は抗原検査による SARS-CoV-2 陽性判定後、感染から回復した研究対象者の検体 ¹⁾ 又は保存検体を検査実施施設に搬送し、SARS-CoV-2 の Pseudovirus に対する中和活性及び SARS-CoV-2 スパイク (S) 糖タンパク質特異的抗体価を測定する。
予定登録検体数	非入院者検体：50 例以上、入院者検体：50 例以上
実施予定期間	実施許可後から西暦 2021 年 12 月 31 日

- 1) 研究対象者から検体を採取する場合、検体採取時の SARS-CoV-2 感染状況を確認するため、核酸検出検査又は抗原検査を実施する。陰性判定の場合は本研究の解析対象データとして採用し、陽性判定の場合は解析対象外データとして取扱う。保存検体を使用する場合も陰性判定されている検体を解析対象データとして採用する。

目 次

概要 2

略語一覧	5
1. 研究の目的及び意義	6
2. 背景（研究の科学的合理性の根拠）	6
3. 対象（研究対象者の選定方針）	7
3.1 選択基準	7
3.2 除外基準	7
3.3 症例数の根拠	7
4. 研究の方法	7
4.1 研究デザイン	7
4.2 研究対象者	8
4.3 登録方法	8
4.4 測定項目	8
4.5 評価項目及び集計・解析について	8
4.6 共同研究体制と研究機関	8
4.7 使用機器	8
4.8 収集する情報	9
5. 研究期間	9
6. インフォームド・コンセントを受ける手続等	9
7. 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	9
7.1 代諾者等の選定方針（代諾者等は成人に限る）	9
7.2 代諾者等が必要な者の研究参加が必要不可欠な理由	9
7.3 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る手続き	9
8. インフォームド・アセントを得る場合の手続	9
9. 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む）	9
10. 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	10
11. 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	10
12. 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	

<p>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</p> <p>.....</p>	10
13. 研究機関の長への報告内容及び方法.....	11
14. 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	11
15. 研究に関する情報公開の方法.....	11
16. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	11
17. 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 ...	11
18. 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	12
19. 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.....	12
20. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子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）の取扱い.....	12
21. 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.....	12
22. 研究実施体制.....	12
23. 研究計画書の承認	12
24. 参考資料.....	13

略語一覧

	定 義	
	省略していない表現	日本語表現
COVID-19	CoronaVirus Disease, 2019	新型コロナウイルス感染症
ID	Personal Identification Code	個人識別符号
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern	国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (新型コロナウイルス)
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 研究の目的及び意義

COVID-19 に対する新規予防ワクチンや新規治療薬の開発基礎情報の収集を目的に、SARS-CoV-2 感染回復者の液性免疫反応を評価する。本研究結果は、COVID-19 に対する新規医療技術等を承認申請するための参考情報として使用される場合がある。

2. 背景（研究の科学的合理性の根拠）

COVID-19（通称、新型コロナウイルス感染症）は、SARS-CoV-2 による感染症である。主な臨床症状は発熱、呼吸器症状及び全身倦怠感等の感冒様症状であり、発病者の多くが軽症とされているが、一部の患者は呼吸困難等の症状を呈し、肺炎が重症化すると死に至る¹⁾。

COVID-19 は、2019 年 12 月の中華人民共和国（以下、「中国」という。）湖北省武漢市の「原因不明の肺炎」の集団発生から始まり、その後中国を中心に感染が国際的に拡大した。世界保健機関（WHO）は、2020 年 1 月 30 日に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（PHEIC）」を宣言した。2021 年 3 月 18 日現在の WHO 報告では、全世界における感染者数は 120,383,919 人、死亡者数は 2,664,386 人、感染者が確認された国/地域は 223 とされている²⁾。本邦においても患者数及び死亡者数は急増し、改正新型インフルエンザ対策特別措置法に基づく「緊急事態宣言」が 2020 年 4 月 7 日に政府から発令され、4 月 16 日には全都道府県に拡大される事態となった。その後の新規患者数の減少に伴い、2020 年 5 月 25 日に「緊急事態宣言」は全面解除されたものの、活動の再開に伴い、東京、大阪、愛知、福岡等の大都市圏を中心に感染が再拡大し、外出自粛の呼び掛けや、飲食店等への時短営業要請がなされたが、2021 年 1 月 7 日及び 13 日に 11 都府県において緊急事態宣言が再度発令されるに至った。今後もさらなる再流行に備える必要がある。2021 年 3 月 17 日時点の国内感染者数は 449,713 人であり、死亡者数 8,678 人に達した³⁾。

2020 年 5 月 7 日に、抗エボラウイルス薬として開発されている「レムデシビル」が特例承認されたものの COVID-19 に対する抗ウイルス薬による特異的な治療法は未だ確立されておらず、治療法の開発は急務とされている。また、2021 年 2 月 14 日には、予防ワクチン「トジナメラン」が特例承認され、現在、他の海外製予防ワクチンの承認審査も行われているが、時宜にかなった供給や長期的な供給を考慮した場合、国内製の予防ワクチンの早期開発も望まれているところである。

本研究は、本邦における COVID-19 に対する新規予防ワクチンや新規治療薬の開発情報となる SARS-CoV-2 感染回復者の液性免疫反応を評価することを目的としている。本研究結果が新規予防ワクチンや新規治療薬開発における参考となる情報を提供し、SARS-CoV-2 の感染拡大や重症化の阻止につながることを期待されるため、本研究の意義は極めて高いと考えられる。

3. 対象（研究対象者の選定方針）

3.1 選択基準

非入院での SARS-CoV-2 感染回復者検体及び入院での SARS-CoV-2 感染回復者検体
以下の全ての基準を満たすことを確認する。

- (1) 本研究への参加に研究対象者の自由意思による文書同意が得られた検体。
- (2) SARS-CoV-2 感染の診断・治療を行った医療機関や保健所等に対して、研究責任者等が当該診断・治療等の情報収集を行うことに同意が得られた研究対象者の検体。
- (3) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上の検体。
- (4) 核酸検出検査又は抗原検査での SARS-CoV-2 陽性判定後、感染から回復し、核酸検出検査又は抗原検査で陰性が判定されている研究対象者の検体¹⁾又は前者と同様の感染回復者の保存検体。
- (5) SARS-CoV-2 陽性と判定された検査日から 20 日以降 180 日以前の検体。
- (6) 保存検体の場合、残余が 300 μ L 以上の検体。

3.2 除外基準

以下のいずれの基準にも抵触しないことを確認する。

- (1) SARS-CoV-2 感染未回復者の検体。
- (2) COVID-19 予防ワクチン（開発段階にある製品を含む）接種者の検体。
- (3) 同意撤回の申し入れがあった検体。
- (4) 研究責任者又は研究分担者が不適格と判断した場合。

3.3 症例数の根拠

海外の類似研究⁴⁾では、非入院者 32 検体及び入院者 40 検体において、COVID-19 の重症度と中和抗体価の相関性を検討している。本研究においては、当該海外研究報告を参考に、本研究の実施期間である 2021 年 12 月 31 日までに集積可能と考えられる SARS-CoV-2 感染回復者の症例数として、非入院者 50 検体以上及び入院者 50 検体以上を設定した。

4. 研究の方法

4.1 研究デザイン

核酸検出検査又は抗原検査による SARS-CoV-2 陽性判定後、感染から回復した研究対象者の検体又は前者と同様の感染回復者の保存検体を検査受託機関に搬送し、SARS-CoV-2 の Pseudovirus に対する中和活性及び SARS-CoV-2 スパイク (S) 糖タンパク質特異的抗体価を測定する。

研究対象者から検体を採取する場合、検体採取時の SARS-CoV-2 感染状況を確認するため、核酸検

出検査又は抗原検査を実施する。陰性判定の場合は本研究の解析対象データとして採用し、陽性判定の場合は解析対象外データとして取扱う。保存検体を使用する場合も陰性判定が確認されている検体を解析対象データとして採用する。

SARS-CoV-2 感染回復後の血清中の SARS-CoV-2 の Pseudovirus に対する中和活性及び SARS-CoV-2 スパイク (S) 糖タンパク質特異的抗体価産生量の解析を行う。

4.2 研究対象者

「3. 対象 (研究対象者の選定方針)」に該当する SARS-CoV-2 感染回復者の非入院例 50 例以上、及び入院例 50 例以上とする。

4.3 登録方法

本研究では、研究対象者から採取した検体 (血清) 又は保存検体 (血清) を使用する。適格判定された検体は研究対象者 ID が発行され、本研究を通して研究対象者 ID で管理される。

4.4 測定項目

測定項目は、SARS-CoV-2 の Pseudovirus に対する中和活性及び SARS-CoV-2 スパイク (S) 糖タンパク質特異的抗体価とする。当該測定は、研究代表者が定める測定手順書に従い実施する。

4.5 評価項目及び集計・解析について

評価項目を以下のとおり設定する。集計・解析は、別途定める解析計画書に従い実施する。

<評価項目>

- (1) SARS-CoV-2 感染回復者の SARS-CoV-2 の Pseudovirus に対する中和活性
- (2) SARS-CoV-2 感染回復者の SARS-CoV-2 スパイク (S) 糖タンパク質特異的抗体価

4.6 共同研究体制と研究機関

- (1) 研究対象者から採取した検体 (血清) 又は保存検体 (血清) の収集
別紙 1 参照
- (2) 検体測定機関
別紙 1 参照

4.7 使用機器

研究機関では、研究対象者から採取した検体 (血清) 又は保存検体 (血清) を研究責任者に提供する (検体測定機関に搬送する)。研究機関において、本研究の測定に用いる機器は配置しない。

4.8 収集する情報

研究対象者の匿名化番号、年齢、性別、重症化のリスク⁵⁾、発症日、確定診断実施日、確定診断結果（核酸検出法又は抗原検査）、非入院・入院、SARS-CoV-2 感染又は COVID-19 の重症度（無症状・軽症・中等症 I・中等症 II・重症）⁵⁾、感染回復判定日、感染回復判定結果（核酸検出検査又は抗原検査）、検体採取日、その他解析に必要な情報を症例報告書に記載する。

5. 研究期間

実施許可後から西暦 2021 年 12 月 31 日までとする。

6. インフォームド・コンセントを受ける手続等

研究対象者が来院して検体採取する場合は、所定の同意説明文書を用いて、文書により同意を取得する。研究機関の保存検体を使用する場合はオプトアウトにより検体提供者に通知し、同意撤回の意思表示があれば当該検体を登録しない。

7. 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

7.1 代諾者等の選定方針（代諾者等は成人に限る）

本研究では、同意取得時の年齢が満 20 歳以上の検体を用いるため、代諾者は設定しない。

7.2 代諾者等が必要な者の研究参加が必要不可欠な理由

本研究では、代諾者を設定しないことから、該当しない。

7.3 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る手続

本研究では、代諾者を設定しないことから、該当しない。

8. インフォームド・アセントを得る場合の手続

本研究では、同意取得時の年齢が満 20 歳以上の検体を用いるため、該当しない。

9. 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む）

本研究は、文部科学省及び厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）の対象となる。本研究では、匿名化のために割り当てられた研究対象者固有の登録番号を用いて個人情報を管理する。登録番号の対応表は、生体試料を提供する研究機関（以下、「生体試料提供機関」という。）の担当部署において適切に管理する。また、本研

究で収集されたその他の個人情報が含まれる資料及び対応表は、生体試料提供機関で規定されている管理方法を遵守して適切に管理し、個人情報を保護する。

生体試料提供機関と研究結果を共有する際には、本研究において付与された匿名化番号のみでデータを取り扱う。共同研究機関に提供する情報は、付与された匿名化番号、測定データ及び個人が識別できない情報（年齢、性別、臨床情報）のみであり、特定の個人を識別できる情報（患者氏名、生年月日、カルテナンバー等）は一切提供しない。

10. 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

本研究の研究対象者に直接的な利益はない。また、研究対象者が来院して検体採取する場合は、通常診療で行われている穿刺による採血が行われる。当該採血（1回 約3mL）により、健康被害を生じる可能性は低い。万が一、当該採血により健康被害が生じた場合は、最善と思われる措置を行い、適切に対処する。

個人識別符号に該当する遺伝子情報及び生殖細胞系列のゲノム情報は取り扱わないため、研究対象者及びその家族等にゲノム情報漏洩の危険や不利益が及ぶ可能性はない。

11. 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

本研究で使用した残余試料は、希少な試料となるため研究責任者が保管する。但し、登録研究対象者が試料や情報の廃棄を希望した場合、試料や情報の取り違えや混入が起きた場合、又は研究責任者が必要と認めた場合には、研究責任者の判断により試料や情報を廃棄する。試料は、登録番号などのラベルを完全に削除し、医療用廃棄物として廃棄する。

また、研究責任者は、本研究に係る情報を厳重な管理の下で、研究終了後5年間は匿名化番号とともに保管する。必要に応じて廃棄する際は、復元不可能な方法でデータを廃棄する。

12. 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

本研究で使用した後の残余試料は希少な検体であるため、特定されない将来の研究のために用いられる可能性があり、他の研究機関又は企業に提供する可能性がある。当該残余検体を特定されない将来の研究のために用いる場合は、同意説明文書にその旨を記載し、オプトアウトで使用する旨を通知する。

13. 研究機関の長への報告内容及び方法

本研究は観察研究であり、研究期間が1年以内のため、研究実施状況報告は行わず、研究終了報告をもって研究機関の長への報告とする。但し、研究計画の変更により、研究期間の延長が生じた場合は、3年ごとに研究実施状況を研究機関の長に報告する。

14. 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

本研究の研究代表者が所属する研究機関と共同研究機関であるアンジェス株式会社は、共同研究契約を締結した後、本研究を実施する。研究結果に影響するような意思決定に、アンジェス株式会社は関与することはない。また、本研究の SARS-CoV-2 の Pseudovirus に対する中和活性測定及び SARS-CoV-2 スパイク (S) 糖タンパク質特異的抗体価測定は、外部の検査受託機関で実施することから、当該測定に研究責任者が関与することはない。

本研究の研究機関の研究責任者又は研究分担者が本研究に関わる利益相反に係る申告が必要な場合、当該研究者が所属する研究機関が設置した利益相反審査委員会等の審査及び承認を受けるものとする。

なお、本研究の資金は、COVID-19 予防ワクチンの承認申請予定者であり、本研究のデータを当該承認申請に活用することを計画しているアンジェス株式会社（共同研究機関）から提供される。

15. 研究に関する情報公開の方法

本研究の概要は実施に先立ち、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベース (UMIN-CTR) に登録され、公開される。また、研究の進捗を適宜更新し、研究の終了についても遅延なく報告する。

16. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則として、当該研究対象者の研究機関に所属する研究責任者又は研究分担者等が対応する。対応に苦慮することがある場合には、研究代表者に相談し、措置を講じる。

17. 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

研究対象者が本研究への参加を目的に研究機関に来院して検体採取（採血）する場合は、交通費等の経済的負担を考慮し、当該負担の軽減を目的とした謝礼を支払う。当該謝礼の支払いは、研究機関

の倫理審査委員会の承認をもとに行う。その他、当該謝礼の支払いに関する取り決めは文書で行うものとする。

18. 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

通常診療で行われる穿刺による採血は、軽微な侵襲に定義されることから、該当しない。

19. 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

通常診療で行われる穿刺による採血は、軽微な侵襲に定義される。本研究における採血により健康被害が生じた場合は、最善と思われる措置を行い、適切に対処する。また、本研究に起因して研究対象者に健康被害が生じた場合の検査や治療にかかる費用は、研究対象者の健康保険により自己負担とし、金銭的な補償は行わない。

20. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子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）の取扱い

本研究では、個人識別符号に該当する遺伝子情報及び生殖細胞系列のゲノム情報は取り扱わないため、研究対象者及びその家族等にゲノム情報漏洩の危険や不利益が及ぶ可能性はない。

21. 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

本研究は、モニタリング及び監査の対象外の研究であることから、モニタリング及び監査は実施しない。

22. 研究実施体制

別紙1 参照

23. 研究計画書の承認

本研究では、本研究の実施に先立ち、研究代表機関の倫理審査委員会の承認を取得後、各研究機関の倫理審査委員会への承認申請を行う。各研究機関で承認が取得された後、順次、本研究を開始

する。

24. 参考資料

1. [Internet] <注目すべき感染症> 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) IDWR 2020 年第 25 号 国内感染症研究所 ホームページ [cited 2021, March. 18]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2487-idsc/idwr-topic/9726-idwrc-2025.html>
2. [Internet] Coronavirus disease (COVID-19) pandemic WHO ホームページ [cited 2021 March.18]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. [Internet] 新型コロナウイルス感染症に関する報道発表資料 (発生状況、国内の患者発生、空港・海港検疫事例、海外の状況、変異株、その他) 厚生労働省 ホームページ [cited 2021 March. 18]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00086.html
4. Trinité BSARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity. Sci Rep. 2021; 11:2068. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-81862-9>
5. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き (第 4.2 版 2021)