

研究計画書

2022年9月8日

1. 研究課題名
日本の COVID-19 入院患者における臨床および医療経済的アウトカムの地域比較と医薬品適正使用の評価
2. 研究の分類
<input type="checkbox"/> 学内の研究グループのみで行う研究 <input checked="" type="checkbox"/> 学外の研究者との共同研究 <input type="checkbox"/> 学外の研究機関等の研究に参加 <input type="checkbox"/> その他 ()
3. 他機関の倫理審査の状況
学外の研究機関名 国立病院機構 本部 総合研究センター 研究責任(担当)者: 職名 主任研究員 氏名 井上紀彦 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 申請中 <input type="checkbox"/> 申請予定 <input checked="" type="checkbox"/> 学外研究機関での倫理審査は不要である(理由: 多機関共同研究として一括審査を行う) <input type="checkbox"/> 先方に倫理委員会がないため本学の倫理審査を依頼する
4. 研究実施場所
<input checked="" type="checkbox"/> 学内 ____ 医薬品安全管理学教室 内線: 2046 <input checked="" type="checkbox"/> 学外 施設名: 国立病院機構本部 当該施設における責任者: 責任者の連絡先: <input type="checkbox"/> 海外 施設名: 当該施設における責任者: 責任者の連絡先:
5. 研究実施期間
開始: <input checked="" type="checkbox"/> 承認され次第 <input type="checkbox"/> 年 月 日 終了: 2025年9月30日
6. 研究責任者(申請者)
氏名: 清海 杏奈 所属: 医薬品安全管理学教室 職位: 助教 連絡先: (内線) 2046 (e-mail) akiyomi@toyaku.ac.jp
7. 研究成果の公開方法・データベースへの登録 ※「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」における介入を行う研究では、実施前に公開データベース上に研究概要を登録する必要があります。
<input type="checkbox"/> 登録する必要がある(登録予定日: 年 月 日) 登録先: <input type="checkbox"/> UMIN 臨床試験登録システム <input type="checkbox"/> 日本医薬情報センター(JapicCTI) <input type="checkbox"/> 日本医師会(JMACCT) <input type="checkbox"/> JRCT(臨床研究実施計画・研究概要公開システム)
8. 研究資金
<input type="checkbox"/> 個人研究費 <input checked="" type="checkbox"/> 教室研究費 <input type="checkbox"/> 指定寄付 <input type="checkbox"/> 受託 () <input type="checkbox"/> 科研費 () <input type="checkbox"/> その他 ()

9. 本研究と企業等とのかわり
※資金・物品・役務等の提供や研究者の受入等すべてを含みます。
<input type="checkbox"/> 企業等とのかわりはない <input checked="" type="checkbox"/> 共同研究として実施（共同研究先機関名：国立病院機構 本部 総合研究センター、昭和大学 ） <input type="checkbox"/> 受託研究として実施（受託研究先機関名： ） <input type="checkbox"/> 本研究にかかわる企業等はあるが、共同研究・受託研究として実施しない （相手先機関名： ） （関与の具体的内容： ）
10. 研究の目的と意義
<p>本研究の目的は医療ビッグデータを用いて COVID-19 患者の入院時の重症度を入院時のバイタルおよび検査値から詳細に評価し、これにより得られた COVID-19 患者の入院時の重症度を調整因子として、COVID-19 入院患者の入院後臨床アウトカムと医療費を比較すること、また COVID-19 治療に用いられた医薬品および医療行為の適正使用と地域格差を明らかにすることである。さらに、COVID-19 入院患者の各種変数及びアウトカムをインフルエンザ入院患者と比較する。</p> <p>本研究は日本の代表的な医療データベースである国立病院機構本部（NHO）データベースに蓄積された診療情報を用いて臨床での COVID-19 患者の入院時の重症度やその他特徴を明らかにし、入院や重症化の背景にある要因を明らかにし、入院後のアウトカムを、地域間、時系列、また、同じくウイルス性疾患であるインフルエンザ入院患者と比較することで、これまでの地域特性に応じた COVID-19 医療提供体制の実情を説明し、今後の医療崩壊を防ぎつつ、地域特性を鑑みた入院治療が最適に行えるための知見を提供する研究である。</p> <p>国内では、第 1 波、第 2 波、第 3 波における日本の COVID-19 患者の臨床的特徴と院内死亡率の経時的傾向として、第 1 波と比べ、第 2 波、第 3 波では 院内死亡率は相対リスクとして 23-59% 低下し（Endo H et al. <i>J Infect Chemother.</i> 2022）、また、非 COVID-19 患者に対するヘルスケアサービスは、COVID-19 第 1 波期間中に有意に低下したこと（Yamaguchi S et al. <i>BMJ Open.</i> 2022）や、COVID-19 期間中には外科的処置が 10~15% 低下したという報告（Ikeda N et al. <i>Surgery Today.</i> 2022）がある。しかしこれらはいずれも日本全体を対象に、時間軸で期間を区切り分析されているものであり、低年齢層が除外されている分析が多く地域特性に応じた詳細な比較（エコロジカルスタディー）は行われていない。世界では医療における地域格差、民族格差、社会格差を埋めるための研究や知見が発表されてきているが、日本では地域差に着目し社会公衆衛生の向上を医学・薬学的地点から比較した報告は少ない。以上より、世界中で未だ過大な影響を与えている COVID-19 の地域格差を明らかにし、医療提供体制を是正するための客観的なエビデンスを得ることが本研究の意義である。</p>
11. 研究方法
2016 年 4 月～2022 年 3 月に COVID-19 感染症またはインフルエンザで入院した患者を対象とし、疾患、地域間、時系列で各種変数及びアウトカムを比較する。変数として、病院コード、性別、年齢、身長、体重、BMI、ブリンクマン指数、CCI を利用した併存疾患、入院時の日本昏睡尺度（JCS）スコア、入院時のバーセル指数、他病院からの転院、および 救急車利用有無、入院中に使用された医薬品（COVID-19 治療薬、抗生剤、ロピナビル/リトナビル、ヒドロキシクロキシン、抗凝固薬、昇圧剤）また、間欠性腎代替療法、持続的腎代替療法、酸素吸入、人工呼吸器、ECMO の使用と、入院に要した医療費を算出する。COVID-19 の重症化リスク（50 歳以上、肥満（BMI 30kg/m ² 以上）、心血管疾患（高血圧を含む）、慢性肺疾患（喘息を含む）、1 型又は 2 型糖尿病、慢性腎障害（透析患者を含む）、慢性肝疾患、免疫抑制状態（例：悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コントロール不良の HIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制剤の長期投与）、また、入院中死亡、退院時転帰、在院期間、ICU 有無、在 ICU

日数、体外式膜型人工肺 (ECMO) 使用、酸素吸入、人工呼吸器、医療費、入院中に使用された医薬品 (COVID-19 治療薬、抗生剤、ロピナビル/リトナビル、ヒドロキシクロロキン、抗凝固薬、昇圧剤)、患者状態として、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) や Performance Status (PS) と相関があるとされる Activity of Daily Living (ADL : 日常生活動作)、看護必要度を用いる。
12. 期待される研究成果
本研究結果より、リアルワールドでの COVID-19 入院患者の特徴や治療薬の適正使用、アウトカムの「対インフルエンザ」「地域間」「時系列」での差を明らかにし、より適切な医療提供体制を整えるためのエビデンスの提供が可能となる。これは COVID-19 に限らず、今後どのようなパンデミックが生じようとも応用が可能であり、さらには本研究の知見を国内にとどめる事なく他国間での公正性に着目したエコロジカルスタディの発展へと寄与できる。
13. 研究成果の公開方法
公開予定の学会発表や論文投稿先 (学会誌名等) 当該研究により得られた成果は、全て国際誌に発表する予定である。また研究成果に関する国内外での学会発表や、本学ホームページ上への掲載、薬剤師向け国内誌等への投稿も行っていく。 国際誌例 : Pharmacoeconomics & Drug Safety
14. 研究協力者への結果のフィードバック方法
同上
15. 研究対象者について
(1) 研究対象者と人数 : 2016 年 4 月～2022 年 3 月に COVID-19 感染症またはインフルエンザで入院した患者を対象とする。予備調査として、本研究期間の一部である 2020 年 2 月-2022 年 3 月までで NCDA 参加病院に登録された COVID-19 患者数は 17000 人程度であり、本研究期間ではさらに多くの患者が含まれることが想定され、エコロジカルスタディーを行う上でこの症例数に過不足はない。
(2) 選定方針 (選択基準と除外基準) : データに欠損がある患者は除外する。
(3) 募集方法 : 国立病院機構データベースに基づく。 <input type="checkbox"/> WebClass にて募集を行う場合には薬学部長の承諾を得ることを予定している
(4) 謝礼の方法 <input checked="" type="checkbox"/> 謝礼、交通費等は支払わない <input type="checkbox"/> 交通費等の実費は支払う <input type="checkbox"/> 謝礼を支払う (具体的に :)
16. インフォームド・コンセント ※同意内容の説明書と同意書を添付してください。
(1) 対象 <input type="checkbox"/> 本人 <input type="checkbox"/> 代諾者 <input type="checkbox"/> 質問に回答することをもって同意とみなす <input type="checkbox"/> その他 (具体的に :)
(2) 説明者 <input type="checkbox"/> 研究責任者 (申請者) <input type="checkbox"/> 申請者以外の者 : 氏名 所属
(3) 実施方法 <input type="checkbox"/> 文書を添えて口頭にて説明する <input type="checkbox"/> 文書は配布せず、口頭のみで説明し記録を作成する <input checked="" type="checkbox"/> オプトアウト (周知方法 : 国立病院機構ホームページにて公示) <input type="checkbox"/> その他 (具体的に :)

(4)対象者が研究の途中で協力をやめる具体的方法：
オプトアウトの連絡先に連絡があった場合

17. 試料について

(1)試料の種類

血液

その他（具体的に： 国立病院機構本部に集められた診療情報 ）

(2)試料の入手方法

既存の試料を用いる

研究とは関係のない提供機関から入手する（機関名： ）

その他

新規に採取する

学内の研究従事者が採取する

学外の研究従事者が採取する

その他（具体的に： ）

(3)採取方法と検査の内容：

既存の診療情報を試料とする。実臨床で機構病院が日々蓄積する診療情報がセキュアな回線を通じて本部に収集される。診療情報の内容は、患者情報、検体検査、バイタル、退院サマリ医薬品、看護必要度である。

18. 個人情報保護

個人情報の匿名化の有無

匿名化しない

理由：

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であって、対応表を作成しない

理由：

特定の個人を識別することができないものであって、対応表を作成する

理由：国立病院機構に保存されるものであり研究者には開示されない。

匿名化されている

理由：

その他

理由：

19. 保管・廃棄方法

(1)保管責任者

氏名 楠岡 英雄 所属 国立病院機構 職位 理事長

(2)保管場所

学内（ ）

学外（ 国立病院機構 本部 ）

(3)保管方法

電子データ ネットワークに接続されていないPC、HDD等に保存 電子ファイルにパスワードを設定

その他（ ）

紙媒体 鍵のかかるロッカーに保管

その他（ ）

生体試料（ ）

(4)廃棄時期と方法：

論文採択後5年でハードディスクをクリーンインストール又は破壊することで完全に廃棄する。

20. 研究に伴う安全の確保

(1)不可避な侵襲の有無

不可避な侵襲はない

不可避な侵襲がある

侵襲の内容：

(2)発生する可能性のある身体的・心理的・社会的危害

身体的・心理的・社会的危害はない

身体的・心理的・社会的危害が生じる可能性がある

危害の内容と発生する可能性の程度：

危害が発生したときの対応策：

(3) 対象者に対する補償

(4) 研究発表後に危害がわかったときの対応

21. 本研究計画の学外機関における審査状況

無

有 (承認 ・ 審査中 ・ 審査予定)

委員会名 :

申請日 :

承認日 :

本研究計画との関連 : データ提供に際しての倫理的配慮の確認

22. 過去に実施した類似の研究計画

機関名 : 東京薬科大学 その他 ()

承認日 : 20 年 月 日

承認番号 :

課題名 :

研究班の構成 :

目的、対象、方法等 (簡潔に) :

本研究計画との差違 :