

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策政策研究事業
「HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関する疫学的・コホートの調査研究と情報の普及啓発法の開発
ならびに診療体制の整備と均てん化に関する研究」班
分担研究報告書

研究分担課題名： HIV 感染女性と出生児の臨床情報の集積と解析およびウェブ登録によるコホートシステムの全国展開

研究分担者： 田中瑞恵 国立国際医療研究センター 小児科 医師
研究協力者： 外川正生 大阪市立総合医療センター小児医療センター
小児総合診療科・小児救急科部長
兼重昌夫 国立国際医療研究センター 小児科 医師
細川真一 愛育病院 新生児科 医師
前田尚子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 小児科 医長
寺田志津子 国立病院機構 大阪医療センター 小児科 科長

要旨：

全国病院小児科に対して通算 20 年目となる HIV 感染妊婦から出生した児（子ども）の診療実態を調査した。二次調査による平成 29 年 9 月 1 日から平成 30 年 8 月 31 日までの子ども症例数は、全国でのべ 16 例、平成 29 年 9 月以前の調査に未報告であった子どもはのべ 14 例であったが、2 次調査の結果、5 例が既報例であった。子どもを診療した 27 施設に対して二次調査を行い、76% の施設から 31 例の回答を得た。更に検討の結果、報告期間中の転院例で、転院前、転院後の両施設から報告のあった 1 例は、同一症例として検討したため、新規報告例は 25 例だった。新規症例 25 例（うち平成 28 年 9 月以前の症例 9 例：以下同）について検討した。感染例は 1 例だった。地域別出生数は関東甲信越が 14 例と最多で、北陸、東北、北海道からの報告はなかった。母親の国籍は日本 19 例（5 例）、外国 6 例（4 例）であった。妊婦への ART 開始時期は、妊娠前から 13 例（1 例）、妊娠初期 5 例（2 例）、妊娠中期 2 例（1 例）、妊娠後期 1 例（1 例）、妊娠中開始（詳細不明）が 1 例（1 例）、妊娠中投与なし 2 例（1 例）、不明が 1 例（1 例）であった。妊婦の分娩前のウイルス量（コピー/ml）は 400 コピー未満が 1 例、200 コピー未満 21 例のうち 19 例は測定感度以下とほとんどの妊婦でコントロール良好だった。母乳は記載のあった 20 例（9 例）全例で禁止されていた。新生児への抗ウイルス薬は、23 例で投与あり、全例で AZT 単剤であった。抗ウイルス薬による副作用は貧血は 19 例（5 例）、好中球減少は 1 例でみられた。今回の調査結果、累計報告数は 580 例であった。感染／非感染／未確定の内訳は感染 54 例、非感染 374 例、未確定 152 例となった。

フォローアップシステムの構築では、NCGM でのパイロット調査の継続および、全国展開に向け、システムの問題点について検討した。パイロット調査では、NCGM の倫理委員会で平成 29 年 8 月 2 日付で承認を得た（研究名：ヒト免疫不全ウイルス陽性女性と出生した児の長期予後に関するコホート研究 The Japan Woman and Child HIV Cohort Study(JWCICS)、承認番号：NCGM-G-002104-01)。倫理委員会の承認後、平成 29 年 8 月 2 から症例の登録を開始し、2019 年 1 月 21 日現在、計 27 例が登録された（本年度は 5 例）。2017 年度の調査結果から対象者 23 例で、出生児はのべ 23 例だった。全例で生存を確認し、重篤な疾病の発症を認めなかった。全国展開に

向け問題点を検討したところ、①参加施設の年間の症例数と登録数の乖離の把握、進捗を確認する必要性、②二次調査との二重入力による担当者の負担軽減、③感染児は症例数が少ないことから女性(母)の登録とは別に独立した登録システムを用い施設を限定せずに行った方がよい、④入力負担軽減のための CRF の簡略化、内科医の入力の省略などの問題点が挙げられた。そのため、長期的かつ迅速に 2 次調査との連動の必要性和システムの簡略化について現在も検討中である。

A. 研究目的

1) 小児科二次調査

①可能な限り、子どもの数、子どもの家族情報、周産期情報、薬剤情報、罹病と生育の正確な状況を把握し、母子感染率を検討する。

②本邦の国情に合った子どもの健康管理および発達支援に必要なデータベースを構築・更新する。

2) コホートシステムの開発

①従来の小児科二次調査では、長期予後についての調査は困難であり、コホートシステムの開発により、HIV 陽性女性から出生した児の長期予後を調査することを目的とする。この 3 年間で、現在単施設である研究施設を、4 施設程度に拡大することを目的とする。

②症例の集積を図り、妊娠した女性および出生児の長期予後についてデータを集積する。

③また、システムを通じた患者支援ツールについて検討する。

B. 研究方法

1) 小児科二次調査

全国の小児科を標榜する病院にアンケート調査(吉野班による小児科一次調査)を行い、子どもの診療経験について匿名連結不能型で発生動向を把握した。全国の小児科を標榜する病院 2,395 施設に対し一次調査用紙を送付し、返信はがきにより回答を得た。質問は以下に該当する症例数を問うものであった。

質問 1. 平成 29 年 9 月 1 日～平成 30 年 8 月 31 日までに出生した症例(新規症例)

質問 2. 平成 29 年 8 月 31 日以前に出生した症例で、過去の調査に報告していない症例(未報告症例)

上記質問に対しての有効回答の解析を行った。

この一次調査で把握された症例について、将来の追跡調査を目的とした匿名連結不可能型の詳細な二次調査を行った。

尚、一部症例登録用紙の改訂を行った。それに伴い、国立国際医療研究センター倫理委員会で審査し、平成 28 年 8 月 8 日付で承認された。(研究名:HIV 感染妊婦から出生した児の実態調査、承認番号:NCGM-G-001874-01)

2) コホートシステムの開発

H27～29 年に開始した、NCGM でのパイロット研究を踏まえ、HIV 陽性女性および出生児のコホート調査を全国展開する。研究は、web 登録で行い、医師(医療者)および、対象に対して健康調査を行う。

わが国における、HIV 陽性女性から出生児の長期予後、罹病、成長・発達についてコホート研究を行うための、システム立案を行う。前年度まで施行していた、小児長期予後についての研究結果や、各国のコホートシステムを参考に、わが国で実行可能なシステムを検討する。登録症例について、半年(もしくは 1 年)に一度、現況、罹病、成長・発達(児のみ)について、対象による現況入力および、主治医による web 登録し、データセンターでデータ管理する。女性のフォロー中に、妊娠があれば、その時点で、妊娠・出産の状況も登録し、児も登録する。集計されたデータをもとに、1 年に一度解析を行い、報告する。

全国展開に向けては、パイロット調査を継続する中で明らかとなった問題点、患者の移動(転院)についても配慮されたシステムの在り

方について検討、具体化を図った。

(倫理面への配慮)

本調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及びヘルシンキ宣言(2013年改訂)を遵守して実施する。当調査の扱う課題はHIV感染を中心に、その周産期・小児医療、社会医学との関わりであり、基本的に「倫理面への配慮」は欠くべからざるものであり、細心の注意をもって対処する。

C.研究結果

1)平成30(2018)年度小児科二次調査結果

診療経験あり 26施設および昨年度に診療経験の報告があったが、今年度に診療経験なしと報告のあった1施設、計27施設に対して当分担当研究班が詳細な二次調査を行った。また、前年度に診療経験ありと報告があった1施設から倫理審査のために報告が遅れ、本年度に報告があった。今年度に診療経験ありと報告のあった施設のうち9施設は今年度に初めて報告のあった施設だった。その結果、2019年2月21日現在、回答無しが6施設(一次調査回答は計13例)、2施設は二次調査後に症例取り下げ1施設(一次調査回答は2例)であった。以上から二次調査に対する施設回答率は症例取り下げの2施設を除き、19/25施設(76%)であった。この19施設に倫理審査のため今年度報告になった1施設を加えた20施設から31例の報告を得た。診療経験あり施設ごとの症例数は1~7例であった。調査後に既報告であると判明した5例および、同一症例2例を同一と考え、16施設から25例の報告について詳細に検討した。25例のうち、平成29年9月1日~平成30年8月31日の間に出生したのは16例、平成29年8月31日以前に出生したのは9例であった。以後、カッコ内の数字は平成29年8月以前に出生した症例数を示す。25例の内訳は非感染17例(8例)、未確定7例であり、感染例は1例(1例)であった。

この25例について以下の解析を行った。

①年次別出生数と感染状況

今年度17例の他に昨年度までに出生した9例が含まれた。感染例は1例であり、うち1例は昨年度までに出生した例だった。

②地域別出生数

関東甲信越14例と最多であり、北陸、東北・北海道からの報告はなかった。

地域別の詳細としては、関東甲信越14例(1例)、東海2例、中部1例(1例)、近畿4例(2例)、中国・四国3例(2例)、九州沖縄1例(1例)であった。

③母親の国籍

母親の国籍は日本19例(5例)、外国6例(4例)であった。外国籍の詳細は、東南アジア4例(3例)、アフリカ2例(1例)だった。

④父親の国籍と父親の感染状況

日本14例(感染6例/非感染6例/不明2例)、外国10例(感染3例/非感染2例/不明5例)であった。

日本14例(感染6例/非感染6例/不明2例)、東南アジア1例(不明1例)、その他アジア1例(感染1例)、アフリカ6例(感染2例/非感染2例/不明2例)、南米2例(不明2例)、不明1例(不明1例)だった。

⑤同胞について

7例において同胞が1~2人あり、同胞の感染例はいなかった。

⑥妊婦の感染判明時期および妊婦の抗ウイルス薬投与状況

母体の感染判明時期は、妊娠前が16例(3例)、妊娠初期4例(3例)、妊娠中期3例(1例)、不明1例、出産後1例だった。出産後に感染が判明した1例は、母の症状精査の過程で判明した例で、児も陽性だった。

妊婦へのART開始時期は、妊娠前から13例(1例)、妊娠初期5例(2例)、妊娠中期2例(1例)、妊娠後期1例(1例)、妊娠中開始(詳細不明)が1例(1例)、妊娠中投与なし2例(1例)、不明が1例(1例)であった。妊娠中投与なしの1例の出生児は感染例だった。もう1例はARTの

開始の予定があったが、開始前に母体合併症のために分娩に至り、児は非感染であった。

薬剤選択が明らかとなっている 21 例のキードラッグの詳細は RAL : 9 例(1 例)、LPV/r : 4 例(4 例)(うち 1 例は RAL と併用)、DRV/r : 3 例、DTG1 例、GEN1 例、TRI1 例、STB1 例、NFV1 例(1 例)であったが、経過中にキードラッグの変更があり、最終的に RAL を使用していた例が 11 例(1 例)と最も多かった。バックボーンは TAF+FTC2 例、TDF+FTC5 例(2 例)、AZT+3TC が 4 例(3 例)、ABC+3TC6 例、TDF+FTC+AZT+3TC1 例(1 例)であった。

⑦分娩前妊婦の免疫学的・ウイルス学的指標

妊婦の分娩前の CD4 数 ($/\mu\text{L}$) は 21 例で記載があり、210 から $919/\mu\text{L}$ に分布し、同%は 5.6 から 48.2%に分布した。CD4 数 ($/\mu\text{L}$) が 500 未満であったのは、21 例うち、11 例だった。

妊婦の分娩前のウイルス量 (コピー/ml) は 22 例で記載があり、400 コピー未満が 1 例、200 コピー未満 21 例のうち 19 例は測定感度以下だった。

分娩様式は 24 例で記載があり、予定帝王切開 21 例(9 例)と緊急帝王切開 2 例、帝王切開(緊急か予定かは不明)1 例(1 例)だった。感染児 1 例の分娩様式は未記載だった。

⑧新生児への対応

新生児への抗ウイルス薬投与は、23 例で投与あり、1 例が投与なし、不明 1 例だった。投与なしの例は感染例だった。投与のあった 23 例は全例 AZT 単剤投与だった。AZT の投与回数は、2 回/日が 18 例(9 例)、4 回/日が 5 例(4 例)だった。

欧米のガイドラインで AZT の投与回数が 4 回から 2 回に改定のあった 2011 年以降の出生例では、1 例を除く全例で 2 回/日の投与だった。投与期間は、28 日間が 7 例、36 日間が 1 例、42 日間が 14 例(9 例)だった。

母乳投与については 20 例で記載があり、20 例(9 例)で禁止されていた。

⑨新生児における問題

出生した児の性別は、男 : 17 例、女 : 8 例、在胎週数の記載は 24 例(8 例)であり、37 週台が 16 例(4 例)、36 週台 7 例(4 例)だった。早産だった 1 例(28 週)は緊急帝王切開だった。正期産 16 例の平均出生体重は 2592 g (中央値 2876 g、最低値 2222g、最高値 3396g) であった。低出生体重児(2500g 未満)は 3 例(1 例)のうち 1 例が正期産だった。早産低出生体重児は 2 例(1 例)だった。

新生児期に異常が認められたのは 4 例で低出生体重児 1 例、極出生体重児、呼吸窮迫症候群、脳室内出血 I 度、胎便栓症候群、無呼吸、新生児一過性多呼吸が 1 例、低血糖 1 例、新生児仮死、新生児一過性多呼吸 1 例だった。奇形を認めた例はなかった。

貧血の有無は 23 例(9 例)で記載があり、19 例(5 例)において貧血の指摘があった。全例で AZT 単剤の予防内服がされていた。最低 Hb 値は、8.1 から 10.8g/dl に分布していた。最低 Hb 値が 8g/dl 台であったのは、8 例(3 例)、9g/dl 台だったのは 7 例(1 例)だった。Hb 最低値が 10g/dl 未満だった 15 例(4 例)のうち、42 日間投与されていた例は 11 例(4 例)、4 回/日投与されていたのは 2 例だった。Hb が最低値となったのは、全例で生後 1 か月前後だった。好中球減少症を 1 例に認め、AZT 投与中に AZT は中断され、回復を待ち再開されていた。

経過観察中に施行した MRI 検査で 1 例に異常を認めた。所見として、両側上衣下出血だったが、早産例であり、母体の HIV 感染および抗 HIV 薬の内服との関連は明らかでなかった。

⑩感染例について

今年度の調査で感染 1 例が報告された。感染は家族の AIDS 発症から家族内スクリーニング施行し HIV 陽性が判明したが、児も診断前から血小板減少症があり、慢性 ITP として治療、経過みられていた例だった。診断後に転院しており、免疫状態などの詳細は不明である。

2) 小児科二次調査 19 年間のまとめ

今回の調査結果、累計報告数は 580 例であった。感染／非感染／未確定の内訳は感染 54 例、非感染 374 例、未確定 152 例となった。

3) フォローアップシステムの構築

今年度は、NCGM のパイロット調査の継続と、全国展開に向けパイロット調査での問題点および対策について検討した。

①パイロット調査の現況

平成 29 年 8 月 23 日より、症例登録を開始した。平成 31 年 2 月 21 日現在、27 例の登録を得た。本年度の登録は 5 例だった。

②平成 29 年度(～平成 30 年 2 月 14 日までのまとめ

I.登録症例数

～平成 30 年 2 月 14 日までに登録されたのは 23 例だった。うち出産歴のある女性は 15 例だった。児の登録数はのべ 23 例、うち 17 例が当院の受診歴があった。

II.同意取得状況(図 1)

同意については以下の 4 項目について取得した。

- i.医療者が、あなたの過去の診療状況および現在の状態の調査に回答すること
- ii.医療者が、あなたのお子さんの過去の診療状況および現在の状態の調査に回答すること
- iii.あなたが、あなたの現在の状態の調査に回答すること
- iv.あなたが、あなたのお子さんの状態の調査に回答すること

それぞれ 1～4 の同意取得数(%)は、23(100%)、21(91.3%)、20(86.9%)、19(82.6%)だった。

III.回答状況(図 2)

内科、産婦人科、小児科、対象者からの回答状況は以下の通りだった。

内科：初回登録 20 例(対象 23 例)87%、2017 年経年登録 10 例(対象 12 例)83.3%

産婦人科：4 例(対象 4 例)100%

小児科：14 例(対象 17 例)82.3%

IV.妊娠転帰(図 3)

2018 年 2 月 14 日までに妊娠転帰が明らかとなったのは、のべ 38 例だった。転帰の内訳は、選択的帝王切開 16 例、緊急帝王切開 3 例、経陰分娩 3 例、自然流産 2 例、人工中絶 13 例、不明 1 例だった。転帰年毎にみると、2007 年以降に選択帝王切開の例が全例含まれていた。

V.女性の現況(図 4)

登録例は、全例生存中であつた。2018 年 2 月 14 日現在の年齢分布(カッコ内は出産歴あり)は、20～25 歳が 1 例、26～30 歳が 1 例、31 歳～35 歳が 5 例(3 例)、36～40 歳が 8 例(4 例)、41～45 歳が 6 例 (3 例)、46 歳以上が 1 例だった。出生児の数は一女性あたり、1～3 例だった。

VI.出生児の現況(図 5)

登録例は、全例生存中であつた。男女比は、男 9 例、女 6 例、データなし 2 例、感染児は 1 例、非感染児は 14 例、データなしが 2 例だった。出生児の年齢分布は、0 歳が 5 例、1～3 歳未満が 3 例、3～6 歳未満が 4 例、6 歳以上が 5 例だった。

③システム開発

JCRA データセンターと協働してシステム開発を行った。データベースツールとして、REDCap (Research Electronic Data Capture) を採用した。REDCap は米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システム (EDC) である。アカデミック医学研究では世界標準になりつつある支援ツールで、REDCap Consortium Partner になれば、米国 Vanderbilt 大学から無償でライセンスを受けられる。(アカデミアの場合) また、特徴として、収集データに対し、自身でサーベイやデータベースが自由にカスタマイズ可能、モバイル App や活動量計などの連携が可能などである。今回、EDC として REDCap を採用した理由として、1. データマネジメント業務を標準化、2. EDC 構築・運用コストの抑制、3. 研究

者主導臨床研究では、プロトコル、CRF の変更が多いので迅速に eCRF の変更を行えるという点である。その中で、アカデミアで利用実績があり、導入・運用コストの低い EDC として REDCap 導入した。日本でも多くのアカデミアで導入が進んでおり、平成 26 年 2 月に Japan REDCap Consortium が大阪大学に設立されている。REDCap の作動環境は、1. アプリ REDCap ver6.10.32. OS CentOS 7、3. Web Apache 2.2.15、4. DB MariaDB ver5.5、5. 言語 PHP ver5.3.3、6. メール SMTP Email 2.6.6 である。JCRAC データセンターでは、サーバは JCRAC データセンター内に設置し、運用管理を実施している。

④パイロット調査から全国展開する上での問題点

以下のような問題点が考えられた。

I.参加施設の年間の症例数と登録数の乖離の把握、進捗を確認する必要性、II.二次調査との二重入力による担当者の負担軽減、III.感染児は症例数が少ないことから女性(母)の登録とは別に独立した登録を施設を限定せずに行った方がよい、IV.入力負担軽減のための CRF の簡略化、V.現在のシステムでは、登録後の妊娠状況の把握に内科医の入力で把握している状況であったが、入力が年 1 回であり、リアルタイムでの把握が困難、そのため妊娠・出産情報、児の情報の入力が更に遅れてしまうため、内科医に依存しない妊娠把握のシステムが必要など挙げられた。

D.考察

1)小児科二次調査

本年度は、施設回答率は 76%であり、ここ数年と同等の回答率であった。現在、更なる回収を目指し、催促を継続している。今年度の報告は 25 例と昨年度より報告は減少していた。しかし、継続的に全国に調査していることで過去症例の拾い上げも出来ており、網羅的な調査が全数把握には有効であると考えられる。

新規報告出生数は毎年 25 例前後であり、未報告を含めると 30 例程度が毎年出生していると考えられる。真の増減は当研究班産婦人科調査(杉浦班)の推移と照合する必要がある。

また、感染児が 1 例報告され、近年は毎年報告されている状況である。いずれも、家族の感染から判明する例であり、母子感染予防策の限界が伺われる。

非感染例のほとんどは母体ウイルスコントロール良好例であり、母体コントロールが良好で、予防法が確実に行われれば、感染予防は可能である。

その一方で、早産となってしまったこと、HIV 感染の確定が抗体陽性だったが、HIV-RNA 検出が感度未満であったために時間を要したことなどの複合的な理由から、母体への ART の開始が出来ずに出産する例があった。多くは、妊娠前～妊娠初期スクリーニングで HIV 感染が判明し予防策が遂行されるため、医療現場が混乱するということはないが、こういった検査解釈が難しい例、迅速な対応が必要となる一部の症例について、医療現場の混乱の防止と、母子感染予防策のより迅速な遂行のために今後、難しい例について速やかに相談出来る体制づくりが必要と考えられた。

児の抗ウイルス薬の副作用として、貧血は 82.6%と高頻度だった。特に、10g/dl 未満だった例の 73.3%は 42 日間投与の例だった。現在のガイドラインでは、母体のウイルスコントロールが良好であれば、児への AZT 投与は 4 週間(28 日間)でも良いとされており、児への副作用を考慮し、感染リスクが低い場合は AZT 投与期間の短縮が望まれる。

また、好中球減少などの骨髄抑制により、投与を中断せざるを得ない例が 1 例あった。この例は早産・極低出生体重児であったため、代謝の問題からより副作用が出現しやすかったと推察される。出生週数により、AZT の投与にある程度の規定はあるが、早産・低出生体重児でかつ、感染ハイリスクの場合の対策については世

界的にも一定のプロトコルは確立しておらず、副作用との兼ね合いもあるため今後も予防法の検討が必要である。

今年度は1例の感染例が報告されたが、出生後に家族の感染が明らかとなったため、母子感染予防策が完遂されていない症例であった。完全に遂行された例では、感染例はないことから現行の予防策は有効であり、如何に早期に母体の HIV 感染症を把握するかが重要であると考えられる。先に述べたように、如何に母体の HIV 感染を早期に把握するかが重要であり、HIV 感染のみならず他の母子感染症の予防のために、妊婦検診の重要性と、検診を補助する仕組みづくりが重要である。

近年の小児 HIV 感染例の報告の多くが、出生後数年たってから家族の HIV 感染判明により、感染が明らかとなった例では、現行の母子感染予防策の限界が明らかで、こういった例についてどのような対策が有効であるか検討が必要である。

今年度報告例は、家族の感染判明前から、血小板減少症で医療機関の受診歴があり、慢性 ITP としてγグロブリン等の治療が施行されていた。小児 HIV 感染症では、日和見感染のみではなく、本症例のような血球の減少や成長・発達障害、慢性下痢など小児科医が日常で遭遇し得るような症状のみを呈する場合があることも今後周知すべき点と考えられた。

また、小児 HIV 感染症の症例は稀であり、診療体制が整っていないのが現状である。一度感染すると長期の通院が必要であり、病院の集約には限界があり、相談システムを確立することで、スムーズな診療が行えるようにすることも今後の課題である。

2) フォローアップシステム構築

①パイロット調査の経過

2017年度までに23例の登録があった。2019年2月21日現在は27例の登録があった。

コホート調査のため、多くの情報はないが、

対象女性およびその出生児は全例で健康であった。経年での、疾病や問題点について今後も検討を続ける必要がある。

②パイロット調査から提起される問題点

コホート研究を昨年度から開始したが、開始後も検討すべき点が多々あり、今後の多施設展開を見据え修正を加える必要がある。

まず、症例登録の推進であるが、開始当初、登録画面、同意・説明書は日本語のみであったため、外国籍で日本語での読解が困難な対象者のリクルートが難しい状況であったが、今年度にタイ語、英語の同意説明文書も使用可能となった。また、内科を軸としたリクルートは困難を極め、今年度は主に妊娠・出産例について小児科でリクルートする方針とした。説明したほとんど女性から同意を得られたが、年間症例数が限られること、過去の出産例については、リクルート難しいことから、全国展開に向けてもリクルート対象およびタイミングについては熟慮が必要である。

次に、情報入力促進と、複数部署の連携についてであるが、症例登録がされても、現状であると主治医が詳細病歴を入力する形式をとっているため、入力が進んでいないことが問題である。システムが複雑であること、web登録であること、関係医療者が多いため、メールなどのみでは情報周知が不十分となっている可能性がある。カルテと連動し、自動で情報が収集できるなどのシステムが有効な可能性はあるが、高度なシステムの多施設での運用は費用も面や各病院規則、システムの違いから困難であり、他の方法を検討する必要がある。情報管理については、対象者のメールアドレスを対象者の目前で入力、確認、対象者に登録確認メールが到着することまでを確認することで、安全に管理されている。医療者から収集する情報についても、アカウント登録した者のみの限定となっており、パスワード入力時の複数回間違いによるシステムロックなども設定されている

ため、本システムは安全である。

③全国展開に向けたシステム開発

パイロット調査での問題点を踏まえ、名古屋臨床研究センターに今後のシステム作成にあたり、プロフェッショナルオピニオンを伺った。

その際に一次調査～二次調査の中にコホートを組み込むこと、システム、CRFを更にシンプルにすること提案された。また、リクルート対象を HIV 感染女性から妊娠・出産した女性のみにも縮小し、内科医の入力を省略することで、より二次調査に近い形でのコホート体制の見直しも図っている。

全国展開には、まだまだ改善すべき点が多いが、引きつづき検討を続ける。

E.結論

いずれの研究についても概ね良好に遂行できた。

G.研究業績

原著論文による発表

1) 田中瑞恵,後天性免疫不全症.小児科診療ガイドライン第 4 版 (五十嵐隆編) .総合医学社,東京都 Impress

2) 田中瑞恵,小児の HIV 感染症.今日の小児治療指針第 17 版 (水口雅編) .医学書院,東京都,Impress

3) Yamanaka J, Nozaki I, Tanaka M et al.Moyamoya syndrome in a pediatric patientwith congenital human immunodeficiency virus type 1 infection resulting in intracranial hemorrhage,J Infect Chemother.24:220-223, 2018

学会発表・講演

国内

1) 田中瑞恵. 小児 HIV 感染症診療の現場から～小児科医からみた HIV 感染症～.中国・四国エイズ連絡会議 特別講演、2018、広島

2) 田中瑞恵、七野浩之、喜多恒和、外川正生.

HIV 母子感染症の過去・現在・未来.西日本感染症学会 シンポジウム母子感染、2018、鹿児島

3) 田中瑞恵. HIV 母子感染の現状と今後の課題.国際母子カンファレンス(NCGM)、2018、東京

4) 田中瑞恵、外川正生、兼重昌夫、細川真一、前田尚子、寺田志津子、七野浩之、吉野直人、杉浦敦、喜多恒和.小児 HIV 感染症の発生動向と今後の課題. 日本エイズ学会、2018、大阪

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

図1. 同意取得状況



図2. 回答状況

内科



小児科



産婦人科



図3. 妊娠転帰

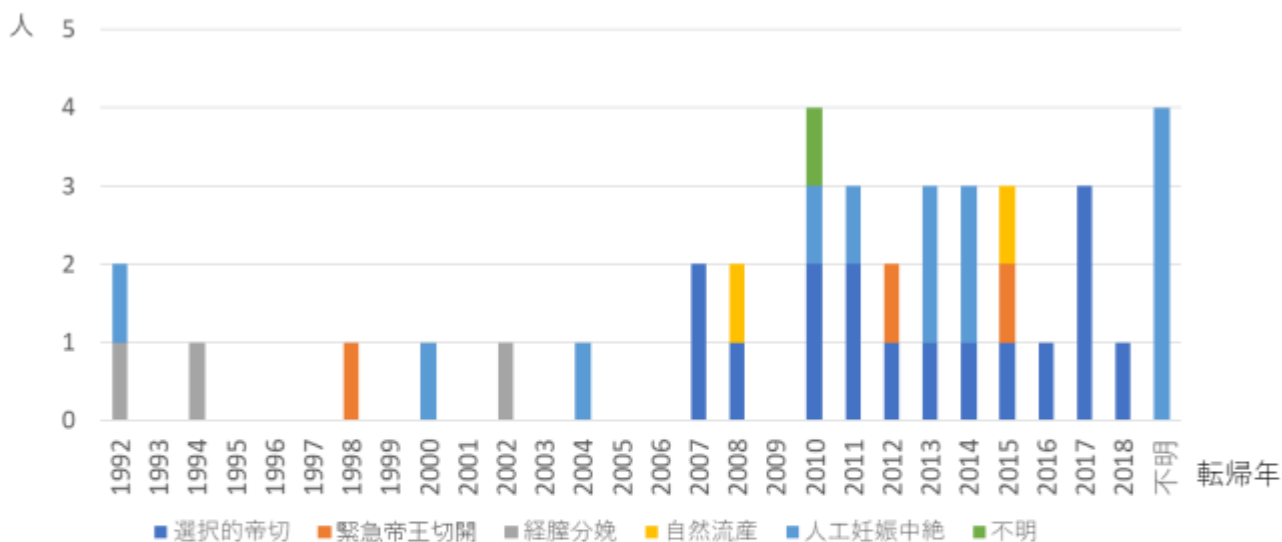


図4. 女性の年齢分布(2018年2月14日現在)

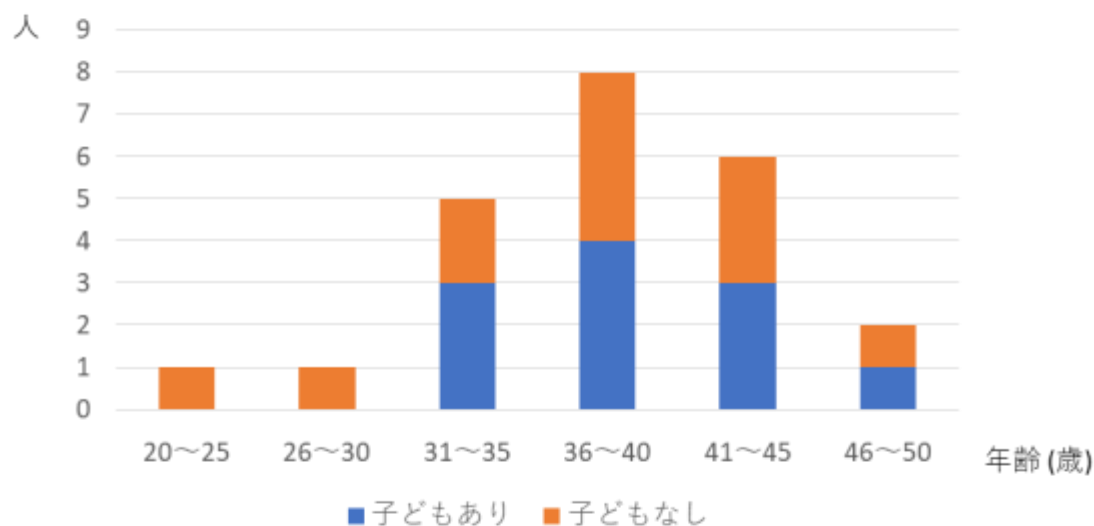
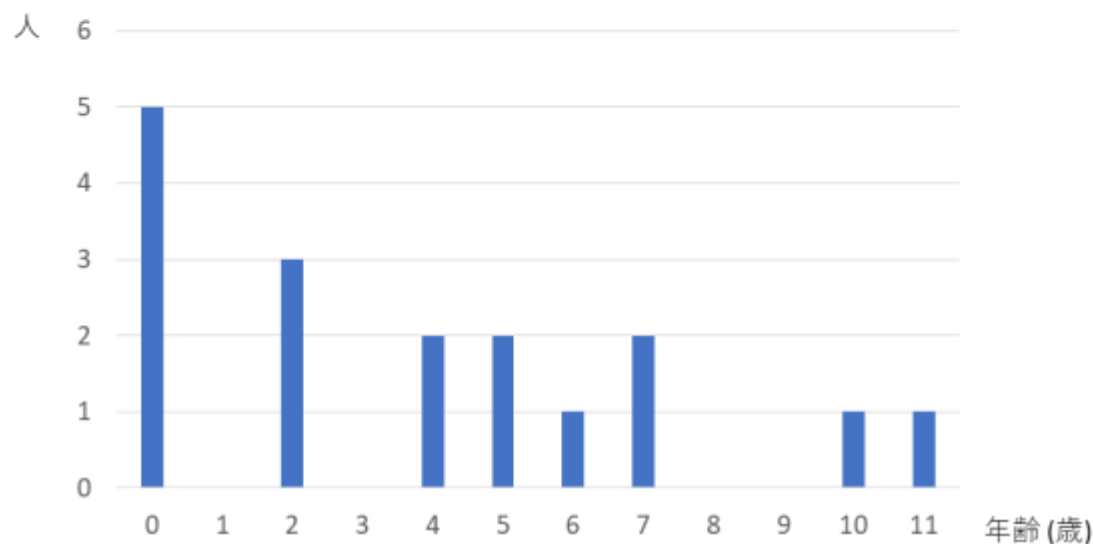


図5 出生児の年齢分布(2018年2月14日現在)



HIV 感染妊婦から出生した児の症例報告用紙

おわかりにならない項目は？でお答えください

質問番号	質問項目	回答欄
1	報告医療機関名※	
2	報告医師名	
3	問い合わせ先電話番号	
4	問い合わせ先メールアドレス	

症例登録について

5	児の 記号による氏名【注1】	
6	生年月	西暦 年 月
7	性別	男児・女児・不明
8	出生医療機関名	※ 報告医療機関・※以外 ()
9	出生地(都道府県あるいは外国名)	()・不明
10	母親の 記号による氏名【注1】	
11	生年月	西暦 年 月
12	国籍	日本・外国(国名:)・不明
13	HIV 感染の診断時期	妊娠前・妊娠中(週)・出産後() 児の感染判明後・不明
家族背景		
14	実父の国籍	日本・外国(国名:)・不明
15	実父の HIV 感染	陽性・陰性・不明
16	兄弟姉妹の有無	有(人)・無・不明
17	兄弟姉妹の HIV 感染の有無	陽性(人)・陰性(人)・不明(人)
18	現在の養育者	父母・母のみ・父のみ・親族・施設 その他()・不明

おわかりにならない項目は？でお答えください

妊娠～周産期について

19	妊娠母体への抗 HIV 薬の投与	①なし・妊娠前から服用・妊娠中開始 週から
20	抗 HIV 薬剤名_1	①() ②() ③() ④()
		②変更ありの場合 週から ※変更があった場合のみお答え下さい
21	抗 HIV 薬剤名_2	①() ②() ③() ④()
		③変更ありの場合 週から ※変更があった場合のみお答え下さい
22	抗 HIV 薬剤名_3	①() ②() ③() ④()
		④変更ありの場合 週から ※変更があった場合のみお答え下さい
23	抗 HIV 薬剤名_4	①() ②() ③() ④()
24	分娩間近母体の CD4 ⁺ 分枝1ヶ月前～分娩時とする	/μl(%)
25	分娩間近母体の HIV ウイルス量(コピー数)	コピー/ml
26	分娩間近母体の病状での特記事項	
27	分娩方法	経膾分娩・予定(選択的)帝王切開・緊急帝王切開・不明
28	在胎週数	週 日・不明
29	出生時体重	g・不明
30	アプガースコア(1分)	点・不明
31	アプガースコア(5分)	点・不明
32	母体陣痛の有無	有・無・不明
33	破水後時間	有(破水後 時間で出生)・破水無し・不明
34	羊水混濁の有無	有・無・不明

おわかりにならない項目は？でお答えください

新生児の扱いについて

35	新生児期における抗HIV薬の投与	なし・あり・不明
36	薬剤、投与量と期間_1	薬剤名: _____ () mg/kg/日・ 1日()回 生後 日から 日まで
37	薬剤、投与量と期間_2	薬剤名: _____ () mg/kg/日・ 1日()回 生後 日から 日まで
38	薬剤、投与量と期間_3	薬剤名: _____ () mg/kg/日・ 1日()回 生後 日から 日まで
39	薬剤、投与量と期間_4	薬剤名: _____ () mg/kg/日・ 1日()回 生後 日から 日まで
40	母乳の投与の有無および投与期間	投与せず・投与した(期間生後 日から 日まで)・不明

HIV感染の有無について

41	感染/非感染の診断結果【注2】	感染・非感染・未確定
42	診断確定と判断した時期(主治医判断)	生後 歳 月
43	診断方法_1	RNA-PCR 検査(回) 最終検査(歳 ヶ月)
44	診断方法_2	HIV 抗体検査(回) 最終検査(歳 ヶ月)

おわかりにならない項目は？でお答えください

HIVに感染しなかった非感染児(推定を含む)についてののみ、お答え下さい

*1 自己中断とは医師の了承なしに通院が終了したもの

*2 終診とは医師の判断で通院が終了したもの

45	これまでの観察期間は(最終観察日)	生後 年 ヶ月 日
46	いつまで観察すべきとお考えですか	生後 年 ヶ月 日
47	追跡不能・転院(どこへ) 帰国(あれば)	自己中断*1・終診*2 転院(病院名)・帰国・不明
48	新生児期に異常がありましたか	有(病名)・無・不明
	以下の症状・徴候はみられますか	
49	奇形	有(病名:)・無・不明
50	貧血(Hb 最低値)	無・有(Hb 最低値 g/dl) その検査時の年齢(歳 ヶ月 日)・不明
51	貧血の治療方法	経過観察・鉄剤投与・エリスロポエチン投与・輸血・不明
52	運動発達障害	無・有・未確認・不明
53	精神発達障害	無・有・未確認・不明
54	反復する痙攣	無・有・未確認・不明
55	片麻痺	無・有・未確認・不明
56	対麻痺	無・有・未確認・不明
57	四肢麻痺	無・有・未確認・不明
58	ミオパチー	無・有・未確認・不明
59	心筋機能障害	無・有・未確認・不明
60	乳酸持続高値(>25mg/dl)	無・有・未確認・不明
61	早期死亡	無・有・不明
62	ニアミス (Acute Life Threatening Event)	無・有・不明
63	頭部 MRI 異常	無・有・未確認・不明 *有の場合、所見() 施行時年月日(年 月 日)

おわかりにならない項目は？でお答えください

HIVに感染した例(感染児)についてのみ、お答え下さい (7ページめもご覧ください)

64	初診時の年齢	生後 年 ヶ月 日
65	症状または診断	症状無し・症状有り・不明
66	→具体的な症状または診断名	
67	臨床病期【注3】	N・A・B・C・不明
68	CD4 値または%	/μl(%)・不明
69	HIV ウイルス量	/ml・感度以下・不明
70	最終観察日の年齢	生後 年 ヶ月 日
71	症状または診断	症状無し・症状有り・不明
72	→具体的な症状または診断名	
73	臨床病期	N・A・B・C・死亡・不明
74	CD4 値または%	/μl(%)・不明
75	HIV ウイルス量	/ml・感度以下・不明
76	抗 HIV 薬剤名_1 <small>感染確定前の使用薬剤は 36-39 にご記入下さい</small>	①() ②()
	投与開始日 生後 年 ヶ月 日	③() ④()
77	抗 HIV 薬剤名_2 <small>*変更があった場合、2~4 にご記入下さい</small>	①() ②()
	変更日 生後 年 ヶ月 日	③() ④()
78	抗 HIV 薬剤名_3	①() ②()
	変更日 生後 年 ヶ月 日	③() ④()
79	抗 HIV 薬剤名_4	①() ②()
	変更日 生後 年 ヶ月 日	③() ④()
80	その他の主要治療薬(例:ST 合剤)	
81	感染児への告知の有無(告知時期)	有(歳)・無・不明
82	告知有りの場合:感染児の反応	
83	周囲(どこへ)への告知の有無	有・無・不明
	告知時期	有の場合、どこへ()、告知時期(歳)
84	告知有りの場合:周囲の反応	

【注1】患者さんの個人情報と無関係の番号を付して管理し、個人情報と番号を連結する表は、各施設の基準に従い保管してください。

【注2】0歳児のHIV感染の診断は抗原検査(主としてRT-PCR)による。生後2日・2週・2ヶ月以内および、生後3~6ヶ月に行い、検査結果が陽性であった場合には直ちに新たな検体を用いて再検し診断を確定する。
生後1ヶ月以降に行なった2回以上の抗原検査(1回は生後4ヶ月以降)が陰性であった場合にはHIVの感染はほぼ否定でき、実質上6ヶ月までに全員が否定できる。

以下の症状・徴候のなかで初診時に認めたものに○を、経過中に認めたものに△を付記して下さい

【注3】1994年CDCによる小児HIV感染症の臨床的分類による

N:無症状

A:軽度の症候性感染症(以下の少なくとも2つ以上の症状あり)

リンパ節腫脹(3カ所以上で0.5cm以上、左右対称は1カ所とする)

肝腫大、脾腫大、皮膚炎、耳下腺炎

反復性/持続性の上気道感染、副鼻腔炎、または中耳炎

B:中等度の症候性感染症

30日以上続く貧血(89/dL未満)、30日以上続く白血球減少(1000/mm³未満)、30日以上続く血小板減少(10万/mm³未満)

細菌性髄膜炎、肺炎、または敗血症(1回)、口腔カンジダ症(皸口瘡、生後6ヶ月をこえる小児に2ヶ月以上持続)

心筋症、サイトメガロウイルス感染症(生後1ヶ月未満で発症)、再発性または慢性の下痢

肝炎、ヘルペス口内炎(再発性で1年以内に2回以上)

単純ヘルペスウイルス気管支炎、肺炎、または食道炎(生後1ヶ月未満で発症)

帯状疱疹(少なくとも2回以上もしくは皮膚節2カ所以上)、平滑筋肉腫

リンパ球性間質性肺炎または肺のリンパ節過形成、腎症、ノカルジア症

持続性の発熱(1ヶ月以上)、トキソプラズマ症(生後1ヶ月未満で発症)、播種性水痘(合併を伴う水痘)

C:重度の症候性感染症(AIDS発症を示す病態)

多発性または再発性重度細菌性感染症

カンジダ症(食道または肺)

全身性コクシジオイデス症(肺または頸部・肺門リンパ節以外の部位)

クリプトコッカス症(肺外)

クリプトスポリジウム症またはイソスポラ症(1ヶ月以上続く下痢)

サイトメガロウイルス感染症(生後1ヶ月以降に発症)(肝臓、脾臓、リンパ節以外の部位)

脳症(2ヶ月以上持続)

単純ヘルペスウイルス(1ヶ月以上持続する皮膚粘膜潰瘍、気管支炎、肺炎、生後

1ヶ月以降に発症する食道炎の原因となる)

ヒストプラズマ症(播種性、肺または頸部・肺門リンパ節以外の部位)

カポジ肉腫

原発性脳リンパ腫

非ホジキンリンパ腫(B細胞型あるいは免疫フェノタイプ不明の、組織学的に切れ込みの

ない小細胞型リンパ腫[Burkitt]、免疫芽細胞リンパ腫および大細胞型リンパ腫)

全身性または肺外性結核群

結核以外の、あるいは菌種不明の全身性抗酸菌

全身性Mycobacterium avium(トリ型結核菌)あるいはM. kansasii感染症

ニューモシスチス・カリニ肺炎

進行性多発性白質脳症

再発性サルモネラ敗血症(非チフス型)

トキソプラズマ脳症(生後1ヶ月以降に発症)

消耗性症候群(通常の体重が10%以上減少した時、少なくとも年齢標準体重の2つのパーセンタイルの線をこえて減少した時、あるいは体重減少が5%未満でも30日以上慢性下痢または発熱が持続する時)

質問は以上です。

ご協力ありがとうございました。

おわかりにならない項目は？でお答えください

家族について(感染児と非感染児の両方において)お答え下さい

85	母親の現在の症状	無症状・ARS・AIDS・死亡・不明・帰国
86	父親の現在の症状	無症状・ARS・AIDS・死亡・不明・帰国
87	家族(養育者)はどんな問題を 抱えていますか	発育発達異常・母子水平感染 集団生活での告知・集団生活での怪我の処置 その他()
88	性教育・その他に対して、 ご意見があれば記載下さい	

เรียน ท่านผู้อำนวยการ National Center for Global Health and Medicine

หนังสือยินยอม

ข้าพเจ้าได้รับฟังคำอธิบายเกี่ยวกับ “การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้าจากเหตุไปหาผล เกี่ยวกับการพยากรณ์โรคในระยะยาวของสตรีที่มีผลการตรวจเชื้อไวรัสเอชไอวีเป็นบวกและทารกที่ให้กำเนิด หรือ The Japan Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)” เป็นอย่างดีแล้ว

<เรื่องที่อยู่อธิบาย>

- บทนำ : การวิจัยทางคลินิกแบบสมัครใจ
- ความเป็นมาและวัตถุประสงค์ของการวิจัย
- ระเบียบวิธีวิจัย
- ระยะเวลาเข้าร่วมการวิจัย
- ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการเข้าร่วมการวิจัยและการเสียผลประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นได้
- ท่านสามารถเลือกเข้าร่วมการวิจัยหรือไม่เข้าร่วมได้อย่างอิสระ
- ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยเป็นระยะๆ
- อาจมีการระงับการวิจัย
- แม้จะมีการแถลงผลการวิจัยต่อสาธารณะ ก็จะไม่มีการระบุถึงตัวตนหรือบุตรของท่าน
- วิธีเก็บรักษา นำไปใช้และกำจัดทั้งตัวอย่างต่างๆ
- เรื่องค่าใช้จ่ายที่ท่านต้องรับผิดชอบ
- สถานที่ติดต่อแพทย์เจ้าของไข้

<รายละเอียดการยินยอม>

- ผู้รักษาจะเป็นผู้ตอบคำถามเรื่องการตรวจวินิจฉัยในอดีตและการสำรวจอาการปัจจุบันของท่าน
- ผู้รักษาจะเป็นผู้ตอบคำถามเรื่องการตรวจวินิจฉัยในอดีตและการสำรวจอาการปัจจุบันของบุตรของท่าน
- ท่านจะตอบคำถามเพื่อการสำรวจอาการปัจจุบันของท่าน
- ท่านจะตอบคำถามเพื่อการสำรวจอาการบุตรของท่าน

[สำหรับผู้เข้าร่วมการสำรวจลงชื่อ]

ในการเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ ข้าพเจ้าได้รับฟังคำอธิบายเกี่ยวกับหัวข้อต่างๆ ข้างต้น ได้รับเอกสารอธิบายการยินยอม รวมทั้งได้ทำความเข้าใจรายละเอียดต่างๆ แล้วเป็นอย่างดี และยินยอมที่จะเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้

วันที่ยินยอม : วันที่ เดือน ปี

ชื่อ : _____ (ลงชื่อด้วยตนเอง)

วันที่ยินยอม : วันที่ เดือน ปี

ชื่อ : _____ (ความสัมพันธ์ : _____) (ตัวแทนผู้มีอำนาจ)

[สำหรับแพทย์ลงชื่อ]

ข้าพเจ้าได้อธิบายเรื่องการวิจัยทางคลินิกแบบสมัครใจครั้งนี้ให้กับคนไข้ข้างต้นทราบเป็นอย่างดีแล้ว

วันที่อธิบาย : วันที่ เดือน ปี

ชื่อโรงพยาบาล :

หน่วยงานที่สังกัด : _____ ชื่อ : _____ (ลงชื่อด้วยตนเอง)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター 倫理委員会審査判定通知書

平成30年2月5日

申請者

田中 瑞恵 殿

国立研究開発法人国立国際医療研究センター理事長



受付番号 2104

課題名 ヒト免疫不全ウイルス陽性女性と出生した児の長期予後に関するコホート研究
The Japan Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)

研究代表者 田中 瑞恵

上記課題を平成29年度第11回 の倫理委員会で審査し下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	承認 承認番号: NCGM-G-002104-03 研究計画書: 第2.2版
理由	

เรียน ท่านผู้อำนวยการ National Center for Global Health and Medicine

หนังสือขอกเลิกการยินยอม

ชื่อประเด็นการวิจัยทางคลินิก : “การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้าจากเหตุไปหาผล
เกี่ยวกับการพยากรณ์โรคในระยะยาวของสตรีที่มีผลการตรวจเชื้อไวรัสเอชไอวีเป็นบวกและทารกที่ให้กำเนิด หรือThe
Japan Women and Children HIV Cohort Study(JWCICS) “

[สำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัย] ข้าพเจ้านขอให้ความยินยอมต่อการเข้าร่วมการวิจัยข้างต้น

แต่มีความประสงค์ที่จะขอกเลิกการยินยอมดังกล่าว

วันที่ขอกเลิกการยินยอม : วันที่ เดือน ปี

ชื่อ : _____ (ลงชื่อด้วยตนเอง)

วันที่ขอกเลิกการยินยอม : วันที่ เดือน ปี

ชื่อ : _____ (ตัวแทนผู้มีอำนาจ) (ความสัมพันธ์: _____)

[สำหรับผู้วิจัย] ข้าพเจ้ารับทราบเรื่องและผู้เข้าร่วมการวิจัยข้างต้นขอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยแล้ว

วันที่รับทราบ : วันที่ เดือน ปี

หน่วยงานที่สังกัด :

ชื่อ : _____ (ลงชื่อด้วยตนเอง)

HIV จากแม่สู่ลูกทั้งหมดที่ได้ดำเนินการไป ได้แก่

<การให้ยาต้านไวรัสแก่แม่ในระหว่างตั้งครรภ์และระหว่างการคลอด การผ่าตัดคลอดตามกำหนด

การให้ยาต้านไวรัสกับทารกหลังคลอดเป็นเวลา 6 สัปดาห์ และ โภชนาการจากนมผง>

ทำให้การติดเชื้อในประเทศญี่ปุ่นมีเพียง 0.5% ซึ่งถือว่าน้อยมากแม้จะมองในระดับโลกก็ตาม ส่วนทารกที่ติดเชื้อ HIV การให้ยาต้านไวรัสในระยช่ขวาก็ช่วยปรับปรุงการพยากรณ์โรคให้ดีขึ้นได้อย่างมาก แต่ก็ยังคงหลงเหลือเรื่องที่ยังไม่ทราบอีกมาก ทั้งที่เกี่ยวกับโรค HIV

รวมทั้งผลกระทบต่อการเติบโตและพัฒนาการเนื่องจากการรักษาระยช่ขว นอกจกันั้น สำหรับทารกที่ไม่ติดเชื้อ HIV แม้ในงานวิจัยของอเมริกาที่มีการติดตามผลจนถึงอายุ 6

ปีจะรายงานว่าไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญเป็นพิเศษ ในด้านระบบภูมิคุ้มกัน ระบบประสาท การเจริญเติบโตและการเกิดเนื้อร้าย แต่ก็มึบวรายงานกล่าวว่ามึผลกระทบต่อระบบประสาทและหัวใจ รวมทั้งพัฒนาการ เรียกได้ว่ายังไม่มึฉันทมติที่แน่นอน

ทั้งในระดับโลกและในญี่ปุ่นเองจึงยังไม่อาจสรุปได้ว่าหลังให้ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันเป็นเวลา 6

สัปดาห์แล้ว ควรให้การรักษาต่อไปอย่างไร จึงจะเป็นผลดีต่อเด็กในด้านการเจริญเติบโตและพัฒนาการ

ก่อนหน้านี ในประเทศญี่ปุ่นเคยมึงานวิจัยนโยบายมาตรการรองรับโรคเอดส์

ของกองทุนเพื่อการวิจัยด้านสุขภาพ แรงงานและวิทยาศาสตร์ กลุ่มงาน

“การสำรวจทางระบาดวิทยาระดับประเทศเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ของผู้ติดเชื้อ HIV

การกำหนดแนวทางการตรวจรักษาและการสร้างระบบการตรวจรักษา” (ตัวแทนนักวิจัย

ศูนย์การแพทย์กลางจังหวัดนาราสถานพยาบาลจังหวัดนาระ คิเคะ สึเนคาสึ)

ซึ่งได้ทำการสำรวจเพียงปีเดียวเกี่ยวกับสตรีที่ตั้งครรภ์และบุตร แต่เนื่องจากไม่มีวิธีติดตาม

วิธีการสำรวจเช่นนี้จึงยากที่จะทำให้เข้าใจสภาวะสุขภาพในระยช่ขวของท่านและบุตรของท่านได้

เราจึงเล็งเห็นว่าการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบ ไปข้างหน้าจากเหตุไปหาผลที่ทำการสำรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอในระยช่ขวมีความจำเป็น

เพื่อให้สามารถทำความเข้าใจสภาวะสุขภาพของท่านและบุตรของท่านได้เที่ยงตรงยิ่งขึ้นจึงได้ริเริ่มการวิจัยในครั้งนี้ขึ้น

การวิจัยในครั้งนี้ไม่เพียงแต่จะช่วยให้ทราบถึงสภาวะสุขภาพของสตรีที่มีผลเลือคบวและบุตรอย่างชัดเจนขึ้น

เท่านั้น แต่ยังจะช่วยให้สามารถพิจารณามาตรการป้องกันการแพร่เชื้อ HIV จากแม่สู่ลูก

และการตรวจรักษาสำหรับตัวท่านและบุตรของท่านในภายหลังให้ดียิ่งขึ้นได้

เบื้องต้น

กลุ่มเป้าหมายยังเป็นเพียงสตรีที่มีผลเลือคบวที่รับการรักษาอยู่ที่โรงพยาบาลแห่งนี้เท่านั้น

แต่เราก็มีความตั้งใจที่จะขยายขอบเขตออกไป เพื่อพิจารณาว่าสตรีที่ติดเชื้อ HIV

ในประเทศญี่ปุ่นและบุตรมีสุขภาพที่ดีหรือไม่ รวมทั้งหามาตรการแก้ไขในกรณีที่มีปัญหา

รวมทั้งจะมีการให้ข้อมูลกับท่านด้วย

เรียน ท่านที่เข้าร่วมการสำรวจ

เรื่องขอความร่วมมือเกี่ยวกับการเข้าร่วม “การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้าจากเหตุไปหาผล เกี่ยวกับการพยากรณ์โรคในระยะยาวของสตรีที่มีผลการตรวจเชื้อไวรัสเอชไอวีเป็นบวกและ ทารกที่ให้กำเนิด หรือ The Japan Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)” Ver2.1 (จัดทำเมื่อวันที่ 30 มิ.ย. 2017)

1. ความนำ

คำอธิบายนี้จัดทำขึ้นเพื่อขอความร่วมมือจากท่านและบุตร (ในกรณีที่มี) ในการเข้าร่วมการวิจัยทางคลินิก และเพื่อช่วยให้ท่านมีความเข้าใจที่ดียิ่งขึ้น เพิ่มเติมจากคำอธิบายของแพทย์เจ้าของไข้

กรุณาอ่านคำอธิบายนี้และฟังคำอธิบายจากแพทย์เจ้าของไข้ให้ดีเพื่อตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมการวิจัยทางคลินิกในครั้งนี้อหรือไม่ ในกรณีที่ยินยอมเข้าร่วม

กรุณาลงลายมือชื่อและวันที่ในหนังสือยินยอมที่ห้ายเอกสารฉบับนี้และมอบให้กับแพทย์เจ้าของไข้ แม้จะไม่เข้าร่วมท่านและบุตรของท่านก็จะไม่เสียผลประโยชน์แต่อย่างใด

ทั้งนี้

การวิจัยครั้งนี้ผ่านการรับรองโดยการพิจารณาอย่างถี่ถ้วนแล้วในเรื่องความเป็นวิทยาศาสตร์และจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมของ National Center for Global Health and Medicine ทั้งยังได้รับอนุญาตแล้วจากผู้อำนวยการสถาบันเดียวกัน

2. ความเป็นมาและวัตถุประสงค์ของการวิจัย

ในประเทศญี่ปุ่นจนถึงเมื่อวันที่ 31 ธันวาคม 2015 มีรายงานว่าผู้ติดเชื้อ HIV รวมทั้งสิ้น 25,995 ราย ในจำนวนนั้นเป็นผู้หญิงเพียงเล็กน้อยคือประมาณ 13% (ราว 3,380 ราย) นอกจากนี้จนถึงสิ้นปี 2013 พบว่ามีผู้หญิงที่ติดเชื้อ HIV (ต่อไปจะเรียกว่าสตรีที่มีผลเลือดบวก) ตั้งครรภ์มากถึง 857 ราย เท่ากับมีผู้หญิงที่มีผลเลือดเป็นบวกจำนวนมากมีประสบการณ์ในการตั้งครรภ์และคลอดบุตร ผู้หญิงแตกต่างจากผู้ชายคืออาจมีเหตุการณ์อย่างเช่นการตั้งครรภ์และคลอดบุตรเกิดขึ้นได้ในชีวิต และทั้งๆ ที่มีความแตกต่างทางกายภาพเช่นนี้

ในประเทศญี่ปุ่นยังแทบไม่มีการพยากรณ์โรคในระยะยาวของสตรีที่มีผลเลือดบวกอย่างชัดเจนเลย และด้วยสาเหตุต่างๆ เช่น ผู้ป่วยที่มีจำนวนน้อย

ก็ทำให้หาที่ปรึกษาที่ผู้ใกล้ชิดได้ยากในเรื่องปัญหาเฉพาะสตรีที่เกี่ยวข้องกับ HIV

นอกจากนี้ ในการคลอดบุตรของสตรีที่มีผลเลือดบวก ว่ากันว่าถ้าไม่มีมาตรการป้องกันใดๆ เลย ทารกมีโอกาสที่จะติดเชื้อไวรัสประมาณ 30% ตั้งแต่ปี 1994 เป็นต้นมาด้วยมาตรการป้องกันการแพร่เชื้อ

3. ระเบียบวิธีวิจัย

- (1) สตรีที่เป็นกลุ่มเป้าหมาย (ตัวท่านเอง) : สตรีที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปที่มีผลการตรวจ HIV เป็นบวก (วินิจฉัยว่าติดเชื้อ)

บุตรที่เป็นกลุ่มเป้าหมาย : เด็กที่เกิดจากสตรีที่เป็นกลุ่มเป้าหมาย (อายุไม่เกิน 16 ปี)

* ไม่จำกัดสัญชาติ สตรีที่ไม่เคยตั้งครรภ์และคลอดบุตรก็ถือเป็นกลุ่มเป้าหมาย

ในกรณีที่ตั้งครรภ์หรือคลอดบุตรระหว่างการสำรวจ ก็จะต้องลงทะเบียนข้อมูลเหล่านี้ด้วย

และหลังจากที่ให้กำเนิดบุตร บุตรของท่านก็จะต้องมีการลงทะเบียนเป็นกลุ่มเป้าหมายด้วย

* ในกรณีที่บุตรซึ่งเป็นหญิงติดเชื้อ HIV เมื่ออายุ 16 ปีขึ้นไป

เราจะปรึกษาหารือกับท่านและบุตรของท่านอีกครั้งว่าจะลงทะเบียนใหม่ในฐานะสตรีกลุ่มเป้าหมายหรือไม่

- (2) ข้อเท็จจริงของการวิจัย : การวิจัยครั้งนี้เมื่อแบ่งอย่างกว้างๆ จะประกอบไปด้วยการสำรวจสองวิธีด้วยกัน

วิธีที่หนึ่งคือการสำรวจ โดยการให้แพทย์เจ้าของไข้เป็นผู้ลงทะเบียนข้อมูลของสตรีกลุ่มเป้าหมาย (ตัวท่านเอง)

จากเวชระเบียน (วันเดือนปีเกิด, ID ทะเบียนผู้ป่วย, สถานที่ติดต่อ (อีเมลแอดเดรส),

สภาวะการมีผ่านมาของการติดเชื้อ HIV และเรื่องโรคอื่นๆ เป็นต้น)

ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์และคลอดบุตรของท่าน (สตรีกลุ่มเป้าหมาย) ข้อมูลของบุตร (วันเดือนปีเกิด, ID

ทะเบียนผู้ป่วย (ในกรณีที่มิใช่เวชระเบียน), ยาและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาเพื่อต้าน HIV,

การเจริญเติบโต/พัฒนาการ และโรคอื่นๆ เป็นต้น) ไว้ในเว็บไซต์ที่มีการควบคุมอย่างเข้มงวด

วิธีที่สองจะมีการส่งอีเมลเพื่อสอบถามสภาวะสุขภาพของท่านและบุตรในปัจจุบันไปยังท่านทุก

ครั้งปีโดยให้ทำการลงทะเบียนข้อมูลไว้ในเว็บไซต์

ในกรณีที่การลงทะเบียนทางเว็บไซต์ทำได้ยากด้วยเหตุผลบางประการ

สามารถลงทะเบียนเฉพาะข้อมูลจากแพทย์เจ้าของไข้ได้

- (3) สถาบันผู้ควบคุมข้อมูลแบบรวมศูนย์ : National Center for Global Health and Medicine กุมารเวชศาสตร์

1-21-1 ไทยามะ ซินจูกุ โตเกียว รหัสไปรษณีย์ 162-8655 Tel: 03-3202-7181 Fax: 03-3207-1038

แพทย์ผู้รับผิดชอบควบคุม : National Center for Global Health and Medicine กุมารเวชศาสตร์

พญ.ทานากะ มิสึเอะ

4. ระยะเวลาเข้าร่วมการวิจัยของท่านและบุตร

- (1) ช่วงเฝ้าสังเกต : หลังคณะกรรมการจริยธรรมอนุมัติถึงเดือน มี.ค. 2024

* สำหรับบุตร ถึงเดือนมี.ค. 2024 หรือวันก่อนที่จะอายุครบ 16 ปี แล้วแต่ที่กำหนดโดยจะมาถึงก่อน

- (2) ระยะเวลาวิจัย : วันที่คณะกรรมการจริยธรรมอนุมัติถึงเดือน มี.ค. 2025

5. ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการเข้าร่วมการวิจัยและการเสียผลประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นได้
- (1) ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ
- การเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้มีโอกาที่จะทำให้พบจุดที่เป็นปัญหาเกี่ยวกับสุขภาพ หรือการเจริญเติบโตและพัฒนาการของท่านและบุตรของท่านซึ่งที่ผ่านมาไม่มีความชัดเจนได้ ทำให้สามารถค้นพบปัญหาได้แต่เนิ่นๆและทำการแก้ไขได้ นอกจากนี้ การรวบรวมข้อมูลในระยะยาวอาจช่วยให้ค้นพบหนทางที่จะแก้ปัญหาในการใช้ชีวิตของท่านและบุตรได้
- (2) การเสียผลประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นได้
- การวิจัยครั้งนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลการตรวจรักษาที่ดำเนินการเป็นปกติอยู่แล้วมาทำการวิเคราะห์ จึงเชื่อว่ามีโอกาสน้อยมากที่จะก่อให้เกิดผลกระทบต่อร่างกายของท่านและบุตร แต่เนื่องจากการลงทะเบียนข้อมูลในเว็บไซต์ แม้จะมีโอกาสน้อยมากก็ยังมีโอกาสที่ข้อมูลจะรั่วไหลได้ ดังนั้นในการจัดการข้อมูลจึงมีการปฏิบัติตามนโยบายการคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลของทางโรงพยาบาล และมีการควบคุมอย่างเข้มงวด เช่น ให้ใช้รหัสเวิร์ดเพื่อไม่ให้ผู้อื่นนอกจากแพทย์หรือผู้ควบคุมที่กำหนดและตัวท่านเองเข้าสู่ข้อมูลได้ และเว็บไซต์หน้าที่สามารถดูได้โดยไม่ต้องใช้รหัสเวิร์ดก็จะไม่สามารถทราบได้ถึงข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับโรค
6. ท่านสามารถเลือกเข้าร่วมการวิจัยหรือไม่เข้าร่วมได้อย่างอิสระ
- การเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ท่านสามารถตัดสินใจได้อย่างอิสระ แม้จะยินยอมเข้าร่วมการวิจัยไปแล้ว ก็สามารถยกเลิกการยินยอมได้ทุกเมื่อ
- ในกรณีที่ได้อ่านทำความเข้าใจกับคำอธิบายเพื่อการยินยอมนี้เป็นอย่างดีแล้ว และยินยอมที่จะให้ความร่วมมือกับการวิจัย กรุณาลงลายมือชื่อในเอกสารแนบ “หนังสือยินยอม”
- ในกรณีที่ไม่วางมือร่วมการวิจัย หรือขอยกเลิกการยินยอม ท่านและบุตรก็จะไม่ต้องเสียผลประโยชน์ใดๆ ในการรักษาโดยเด็ดขาด นอกจากนี้ ท่านยังสามารถเปลี่ยนรายละเอียดการยินยอมได้ทุกเมื่อ ยกเว้นผลที่ได้ประกาศออกไปก่อนจะมีการยกเลิกหรือเปลี่ยนแปลงการยินยอมเท่านั้นที่ไม่สามารถยกเลิกได้
7. ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัย
- ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยจะมีการเปิดเผยต่อสาธารณะเป็นระยะๆ
- นอกจากนี้เรายังมีแผนการที่จะเปิดเผยผลการวิจัยบางส่วน
- ในขอบเขตที่ไม่สามารถระบุข้อมูลส่วนบุคคลได้ให้ท่านทราบผ่านทางเว็บไซต์ที่มีการจำกัดการเข้าชมด้วย รหัสเวิร์ด เป็นคน หรือเป็นเอกสาร ในกรณีที่ท่านไม่สามารถเข้าถึงเว็บไซต์ได้
- ท่านสามารถติดต่อสอบถามสิ่งที่สงสัยจากแพทย์ผู้รับผิดชอบที่ระบุนี้อย่างล่างได้ทุกเมื่อ นอกจากนี้ ในกรณีที่ท่านนำผลการวิจัยครั้งนี้ไปใช้เริ่มการวิจัยใหม่

ก็จะต้องผ่านการตรวจสอบด้านจริยธรรมของโรงพยาบาล
รวมทั้งมีการเปิดเผยข้อมูลและขอรับการยินยอมอีกครั้งตามความจำเป็น

8. อาจมีการระงับการวิจัย ในกรณีที่เข้าข่ายดังต่อไปนี้
- (1) มีคำร้องขอถอนตัวจากการวิจัยจากบุตรหรือครอบครัวของท่าน หรือมีการยกเลิกการให้ความยินยอม
 - (2) เมื่อพบว่าไม่มีคุณสมบัติเพียงพอหลังการลงทะเบียน
 - (3) เมื่อโรคแทรกซ้อนมีอาการกำเริบจนยากที่จะทำการสำรวจต่อไปได้
 - (4) เมื่อมีการระงับโครงการวิจัย
 - (5) เมื่อแพทย์ลงความเห็นว่าคุณควรระงับการวิจัยด้วยเหตุผลอื่นๆ
 - (6) เมื่อท่านเปลี่ยน โรงพยาบาล
 - (7) เมื่อไม่สามารถติดต่อกับท่านได้ 1 ปีขึ้นไป

* ถ้าท่านย้ายโรงพยาบาล แต่บุตรของท่านยังเข้ารับการรักษาอยู่ก็จะไม่มีการระงับการวิจัย

9. แม้จะมีการแสดงผลการวิจัยต่อสาธารณะ ก็จะไม่มีการระบุถึงตัวท่านหรือบุตรของท่าน

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับตัวท่านหรือบุตรของท่านทั้งหมดจะถูกทำให้เป็นรหัสสำหรับการจำแนกที่ไม่สามารถระบุ
ตัวบุคคลได้ทั้งหมด ในขั้นตอนการแสดงผลวิจัยต่อสาธารณะก็จะไม่มีการเปิดเผยข้อมูลส่วนบุคคล

10. วิธีเก็บรักษา นำไปใช้และกำจัดทิ้งเอกสารต่างๆ

เอกสารจำเป็นเกี่ยวกับการดำเนินงานต่างๆ ในการวิจัย

(สำเนาเอกสารประกอบการยื่นคำร้อง, เอกสารแจ้งจากผู้อำนวยการ โรงพยาบาล,

สำเนาใบคำร้องและรายงานต่างๆ, สำเนารายงานอาการป่วยกรณีต่างๆ,

เอกสารหรือบันทึกที่จำเป็นเพื่อการรับรองความน่าเชื่อถือของข้อมูลอื่นๆ เช่น ข้อมูล CDR

เป็นต้น) จะมีการเก็บรักษาไว้ตามระเบียบการจัดการของกองทุนเพื่อการวิจัยด้านสุขภาพ

แรงงานและวิทยาศาสตร์

เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาการเก็บรักษาจะกำจัดทิ้งโดยนำเข้าเครื่องย่อยเอกสาร

ส่วนฐานข้อมูลจะมีการเก็บรักษาไว้แบบกึ่งถาวร เนื่องจากเป็นข้อมูลที่มีค่า เช่น

สามารถนำไปใช้เปรียบเทียบกับกรณีการเจ็บป่วยใหม่ๆ ได้

แต่จะไม่มีข้อมูลดิบหรือข้อมูลที่สามารถระบุตัวท่านหรือบุตรของท่านได้

ทางเราให้ความสำคัญอย่างยิ่งต่อการคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลของผู้เข้าร่วมการวิจัย

และมีการจัดทำให้ข้อมูลเป็นข้อมูลนิรนาม

1 1 . เรื่องการรับผิดชอบค่าใช้จ่ายของท่านหรือบุตรของท่าน

ในการวิจัยครั้งนี้ค่าใช้จ่ายสำหรับการตรวจรักษาของท่านหรือบุตรของท่านจะเป็นเช่นเดียวกับการตรวจรักษาตามปกติ

การชดเชยในกรณีที่เกิดความเสียหายต่อสุขภาพก็เป็นไปตามการจัดการในการตรวจรักษาตามปกติ นอกจากนี้ค่าใช้จ่ายในกิจกรรมการวิจัยที่ไม่เข้าข่ายการตรวจรักษา เช่น

ค่าในการอธิบายการวิจัยหรือตอบคำถามของบุตรหรือครอบครัวของท่าน และการแปล

เช่นในการจัดทำเอกสารคำอธิบายจะจ่ายโดยใช้ค่าใช้จ่ายการวิจัยจาก “กองทุนเพื่อการวิจัยด้านสุขภาพ แรงงานและวิทยาศาสตร์” (กลุ่มทานากะ)

1 2 . สถานที่ติดต่อแพทย์ผู้รับผิดชอบ (ช่องทางปรึกษา)

กรุณาติดต่อปรึกษาได้ตามต้องการ หากท่านมีเรื่องที่ยากรู้หรือเป็นกังวลเกี่ยวกับการวิจัยในครั้งนี้ ชื่อโรงพยาบาล:

แพทย์ผู้รับผิดชอบ : แผนก _____ ชื่อ _____

สถานที่ติดต่อ :

1 3 . ตัวแทนการวิจัยครั้งนี้

National Center for Global Health and Medicine กุมารเวชศาสตร์ พญ.ทานากะ มิสึเอะ

1-21-1 ไทชนะ ซินจูกุ โตเกียว รหัสไปรษณีย์ 162-8655 Tel: 03-3202-7181 Fax: 03-3207-1038

Atten: The President of the National Center for Global Health and Medicine

Informed Consent Form

I have received a full explanation regarding the "Cohort Study Regarding Long-Term Prognosis of Women Positive for Human Immunodeficiency Virus and Children Born from HIV-Positive Mothers - The Japan Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)"

< Subjects Explained >

- Introduction: Independent clinical study
- Study background and purpose
- Study method
- Study period
- Predicted advantage and possible disadvantage of study participation
- Voluntary participation
- Study related information
- Possible discontinuation of the study
- Identification of you and your child in the publication of the study
- Preservation, use and destruction of samples
- Medical expenses
- Contact information of attending physician

< Terms in Consent >

- Medical professionals will answer surveys regarding your past treatments and current status
- Medical professionals will answer surveys regarding past treatments and current status of your child
- You will answer surveys regarding your current status
- You will answer surveys regarding the status of your child

【Participant Signature】

I have received a full explanation on the above subjects regarding the study participation and I fully understand the study.
I have received the informed consent form and I agree to take part in this study.

Date of Consent : _____ (mm/dd/yy)

Name : _____ (signature)

Date of Consent : _____ (mm/dd/yy)

Name : _____ (relationship : _____) (legal representative)

【Physician Signature】

I have given a full explanation regarding the independent clinical study to the participant above.

Date of Explanation: _____ (mm/dd/yy)

Institution Name :

Division : _____ Name : _____ (signature)

Atten: The President of the National Center for Global Health and Medicine

Withdrawal of Consent

Name of the Clinical Study: "Cohort Study Regarding Long-Term Prognosis of Women Positive for Human Immunodeficiency Virus and Children Born from HIV-Positive Mothers - The Japan Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)"

【Participant】 I gave my consent to participate in the above study, but I have decided to withdraw at my will.

Date of Withdrawal: _____ (mm/dd/yy)

Name: _____ (signature)

Date of Withdrawal: _____ (mm/dd/yy)

Name: _____ legal representative) (relationship: _____)

【Physician】 I confirm that the above participant has withdrawn from the study.

Date of Confirmation :

Division :

Name : _____ (signature)

have experienced pregnancy and childbirth. Women, unlike men, experience a life event of pregnancy and childbirth. Despite physical differences between women and men, prognosis of HIV-positive women is largely unexplored in Japan. Women, being the minority in the HIV carrier population, are in difficulty of receiving immediate access to consultations regarding female-specific issues associated with HIV.

It is alleged that approximately 30% of children born from the HIV-positive women are infected with the virus if no preventive action is taken. Since 1994, in Japan, we have been performing comprehensive HIV maternal-fetal transmission prevention measures that include administration of antiviral agents during pregnancy and at delivery, scheduled cesarean section surgery, postnatal administration of antiviral agents for 6 weeks and bottle-feeding. Our efforts enabled us to reduce the infection rate to 0.5%, an extremely low level globally. The prognosis improved dramatically in the children infected with HIV through a long-term administration of antiviral agent. However, many aspects remain unknown including details about HIV itself and the impacts on growth development caused by prolonged treatment. According to a follow-up study conducted in the U.S. on children who were not infected with HIV for 6 years after their birth, no significant differences were found regarding immunological, neurological, developmental effects and presence of malignant tumor. At the same time, cases with neurological, cardiac and developmental effects have also been reported. A consensus has not yet been reached. Both in Japan and abroad, we have not yet determined how to treat children with growth and developmental issues after treating them with the preventive antiviral agents for 6 weeks.

We have been implementing single year survey on pregnant women and their child lead by the "Surveillance of HIV-infected Pregnancy and Establishment of Guideline for Prevention of HIV Mother-To-Child-Transmission (MTCT) in Japan" group of the Health and Labor Sciences Research Grant AIDS Project (with Dr. Tsunekazu Kita of Nara Prefecture General Medical Center as the principal researcher). Grasping the long-term health status of a mother and her child is difficult with this method, as there is no way to follow-up. We have initiated this cohort study considering the need of prolonged and regular follow-up surveys in order to grasp the health status more accurately. Through this study not only can we reveal the health status of the HIV-positive women and their children, but it will also enable us to investigate preventative measures for HIV mother-to-child-transmission and how to treat them in a better way.

To All Study Participants

“Cohort Study Regarding Long-Term Prognosis of Women Positive
for Human Immunodeficiency Virus and Child Born from
HIV-Positive Mothers
The Japan Women and Children HIV Cohort Study
(JWCICS)”

Request for Participation ver2.1 (Date created: June 30, 2017)

1. Introduction

This explanatory document is a request for you and your child's (if you have a child) participation in the clinical trial. This document has been created to supplement explanation given to you by your physician and to help you understand the study. Please decide whether or not to participate in this clinical study upon listening to the explanation given by your physician and reading this document carefully. If you agree to participate in the study, please sign and write the date in the informed consent form attached and submit the form to your physician. You and your child will not experience any disadvantages if you decide not to participate in the study.

Scientific nature and ethical values regarding the study have been discussed and approved by the Ethics Committee of the National Center for Global Health and Medicine. We have also obtained permission from our president.

2. Study background and purpose

In Japan, a total of 25,995 persons have been reported with HIV as of December 31, 2015. Women with HIV infection was small in number accounting to approximately 13% (about 3,380 persons). We also learned that there were 857 cases in which women infected with HIV (hereafter called HIV-positive women) were pregnant by the end of 2013. This tells us that many HIV-positive women

Initially, only HIV-positive women receiving treatment at our center are eligible to participate in this follow-up survey. It will then gradually expand to other institutions. From this survey, we can obtain better understanding of whether HIV infected women and children are in good health and we will investigate measures to solve problems if we find any. We request for your cooperation in providing us your information to achieve this goal.

3. Study method

(1) Eligible women (yourself): a woman of age 16 years or above who has been diagnosed as positive (infected) with HIV examination

Eligible child: children born from the women eligible for this study (below the age of 16 years)

*Study enrollment disregards nationality of a participant. You are eligible even if you are inexperienced with pregnancy and childbirth. If you experience pregnancy and childbirth during the study, information regarding your pregnancy and childbirth will be registered. The child born is also subject to registration.

*If a girl infant is found to be infected with HIV, you and your daughter can discuss and decide whether she chooses to enroll in the study as an eligible woman when she reaches the age of 16 years.

(2) The study: This survey-based study largely consists two parts. The first part is the registration of your information to our website through your attending physician upon obtaining your information through your medical record (chart). The information obtained will include your date of birth, medical record ID, contact information (email address), your condition of HIV infection until now, about other illnesses, and information regarding your pregnancy and childbirth, and about your child (date of birth and medical record or chart if any, agents and duration of antiviral treatment, growth development and other illnesses). The second part requires your cooperation in which we will ask you to enter information on the website regarding you and your child's current health status. You will be inquired by email to do this task biannually. If you have difficulty entering information on the website for any reason, you can provide information to your attending physician to be entered.

(3) Institution responsible for central management of information: National Center for Global Health and Medicine Pediatric Department

1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 JAPAN Tel: 03-3202-7181 Fax: 03-3207-1038

Responsible physician : Dr. Mizue Tanaka, Pediatrician, National Center for Global Health and Medicine

4. Study period

(1) Observation period: from after approval of the Ethics Committee until March 2024

*For your child, the period will be until March 2024 or the day before he/she reaches the age of 16 years, whichever is earlier.

(2) Study period: from the approved date of ethical review until March 2025

5. Predicted advantages and possible disadvantages of the study participation

(1) Predicted advantages

Issues regarding health and growth development of yours and your child that were not identified until the study participation could be revealed enabling early detection and treatment. We could also find clues to resolve issues present in daily life of yours and your child by consolidating information over time.

(2) Possible disadvantages

We believe that physical impact on you and your child is minimal as this study is based on the analysis of your treatment information collected through your regular consultations. Although the probability is extremely low, there is risk of information leakage since we perform registration online. Therefore, we will strictly manage the website in accordance with our protection policy in handling personal information and use password limited site access only for designated medical professionals, supervisors and yourself. Information regarding the disease will be strictly veiled on the website pages that are accessible without a password.

6. Voluntary participation

Participation to the study is voluntary. You may withdraw your consent at any time even after you have given consent to participate. If you agree to cooperate in the study upon careful reading of the informed consent form, please sign the attached "Informed Consent Form". Needless to say, medical care for you and your child will not be affected even if you choose not to participate or withdraw your consent. Moreover, you may change the terms of your consent at any time. However, any result

published prior to your change or withdrawal of consent will not be eliminated.

7. Study related information

The information related to this study will be published as required. We will publish some aspects of the study results through the website (accessible only by the password owners) or send you publications in a document form without specifying personal information. For those who do not have an access to the website, please inquire any questions to your attending physician indicated below. If we initiate a new study using the results of this study, we will republish the information upon ethical review and reobtain your consent as needed.

8. We may ask you to discontinue the study participation if any of the following criteria is fulfilled.

- (1) Participation refusal or withdrawal of consent requested by your child or your family
- (2) Failure by the participant to maintain eligibility
- (3) Difficulty of participating in the study caused by progression of complications
- (4) Discontinuation of the clinical study
- (5) Decision to discontinue the study by the physician due to other reasons
- (6) Transfer of the participant to different institutions
- (7) Loss of communication with the participant for more than an year.

* Even if you transfer to another institution, the participation of your child will not be discontinued if he/she continues to receive consultation at our institution.

9. Identification of you and your child in the publication of the study

All personal information regarding you and your child are masked through identifying codes to prevent individual identification. Personal data will not be published even in the phase of publication of the study results.

10. Preservation, use and destruction of samples

Required documents related to the implementation of the study (copies of application form, documents of notification issued by the director of the hospital, various application forms and their copies, copies of clinical report forms, required documents and records that insure reliability of data

including CDR data) will be stored in accordance with the Health and Labor Sciences Research Grant procedures. These documents will be shredded for destruction after the retention period expires. The database will be stored permanently. The information collected in this study is critical as it can be useful in the analysis and comparison with new cases. However, raw data and any information that enables identification of you and your child will be excluded. We will give full consideration in protecting personal information of the participants through anonymization.

11. Medical expenses

The expenses of treatment for this study will be the same as you pay for general practices. Including compensation for health hazard, all matters will be treated in accordance with general practices. "The Health and Labor Sciences Research Funds" (Tanaka group) will provide expenses for the study activities that are not included in the treatment, such as interpretation services for the explanation of the study and responses to inquiries from your child and your family, as well as translation services in creating explanatory documents.

12. Contact information of your attending physician (for your inquiry)

Please feel free to contact us for any questions about the study or to discuss about your concerns.

Institution:

Attending physician : _____ Department _____

Contact information :

13. The study representative

Dr. Mizue Tanaka, Pediatrician, National Center for Global Health and Medicine

1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8655 JAPAN

Tel: 03-3202-7181 Fax: 03-3207-1038