研究計画概要書（眼科杉田病院）

研究課題名	SPECTRUM- 日常診療下における糖尿病黄斑浮腫（DME）及び中心窩脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD）に対するアフリベルセプト 8mg 硝子体内注射の有効性を調査する観察研究プログラム
研究責任者 （所属・職名・氏名）	眼科杉田病院・医師・杉田 威一郎
研究分担者 （所属・職名・氏名）	眼科杉田病院 医師・山田雅子 杉田円香 杉田糾 大喜多隆秀 杉田美穂
研究事務局	眼科杉田病院 名古屋市中区栄5丁目1-30 連絡先；052-251-6571 研究依頼者：バイエル薬品株式会社
研究の意義・目的	<p>アフリベルセプト 8mg は、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD）や糖尿病黄斑浮腫（DME）による視力障害の治療薬としての製造販売承認取得を目的とし、欧州、中東、北米及びアジア太平洋各国で申請されている。本研究は参加各国での製造販売承認取得後に開始され、参加国における最初のリアルワールドデータを作成する。</p> <p>本研究の目的は、複数の参加国において、nAMD 又は DME と診断された“治療歴のない”又は“治療歴のある”患者において、プロアクティブ投与レジメンによるアフリベルセプト 8mg 硝子体内注射の早期及び長期（最長2年）の日常診療下での有効性を説明することである。担当医師は患者を未治療コホート、又は治療歴のあるコホートに振り分ける。未治療コホートの患者は、これまでに原疾患治療のための薬物治療（もしくはレーザー治療）の経験がないものとする。</p> <p>治療歴のある患者（レーザー治療、ステロイド、抗 VEGF 薬による治療）は、選択/除外基準を満たす場合、登録可能である（前治療は症例報告書（CRF）に記録される）。本研究の主要目的は以下の通りである。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 参加各国及び全集団において、日常診療下での“治療歴のない”又は“治療歴のある”nAMD 又は DME 患者におけるアフリベルセプト 8mg 硝子体内注射の有効性を説明すること。 <p>本研究の副次的な目的は以下の通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 参加各国及び全集団において、日常診療下での“治療歴のない”又は“治療歴のある”nAMD 又は DME 患者におけるアフリベルセプト 8mg 硝子体内注射の短期及び長期の有効性を説明すること。 • 参加各国及び全集団において、日常診療下での“治療歴のない”又は“治療歴のある”nAMD 又は DME 患者の研究対象眼におけるアフリベルセプト 8mg 硝子体内注射の治療パターンを説明すること。 • 参加各国及び全集団において、日常診療下での“治療歴のない”又は“治療歴のある”nAMD 又は DME 患者におけるアフリベルセプト 8mg 硝子体内注射の安全性プロファイルを説明すること。
<p>研究の科学的合理性の根拠</p>	<p>アフリベルセプト 2mg 製剤は中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 (nAMD) を適応症として承認され、その後、網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) 及び網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管 (CNV)、糖尿病黄斑浮腫 (DME)、血管新生緑内障 (NVG； 日本のみ) 及び未熟児網膜症 (ROP； 0.4mg 投与) を適応症として承認されている。アフリベルセプト 2mg による治療負担の軽減及び良好な安全性プロファイルにより、アフリベルセプト 8mg という新たな硝子体内注射製剤開発が開始された。2 つのピボタル試験である、DME を対象とした PHOTON 治験と nAMD を対象とした PULSAR 治験において、アフリベルセプト 2mg の 3 回連続 4 週毎投与後 8 週間隔投与の治療レジメンと比較して、アフリベルセプト 8mg の 3 回連続 4 週毎投与後 12 週間隔及び 16 週間隔投与の治療レジメンは、視力改善において非劣性を達成した。これらの治験において、アフリベルセプト 8mg の安全性は、アフリベルセプト 2mg の安全性プロファイルと一致していた。</p>

	<p>これらの治験結果に基づいて、アフリベルセプト 8mg は、nAMD 及び DME による視力障害の治療薬としての製造販売承認を得るため、欧州、中東、北米及びアジア太平洋各国で申請されている。本研究は、参加各国での承認取得以降、それぞれ開始される。</p> <p>SPECTRUM では、参加各国にてアフリベルセプト 8mg 硝子体内注射の有効性及び使用パターンに関する日常診療下のデータが収集される。</p>
実施計画	<p>SPECTRUM は、日常診療下における“治療歴のない”又は“治療歴のある” nAMD 又は DME 患者に対するアフリベルセプト 8mg 硝子体内注射の有効性を説明することを主な目的としてデザインされた前向き、非無作為化、非対照、多施設観察研究である。</p> <p>治療歴に関するコホートへの患者割付は、除外基準（Protocol 9.2.1.2 項参照）に概説される詳述に基づく。本研究は 4 つのコホートで構成される。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 治療歴のない nAMD 患者 • 治療歴のある nAMD 患者 • 治療歴のない DME 患者 • 治療歴のある DME 患者 <p>十分な精度で意味のある結果を達成するために、国ごとのコホートとして約 100 例（治療歴のない nAMD 患者、治療歴のある nAMD 患者、治療歴のない DME 患者、治療歴のある DME 患者）が参加各国の眼科クリニックや眼科診療施設で募集される必要があり、これにより国ごとのコホートで主要評価項目の解析が可能となる。参加各国は患者を登録したいコホートを選択できる。</p> <p>アフリベルセプト 8mg での治療を含むあらゆる治療の決定は治療を担当する医師の経験に従い、治療を担当する医師の裁量で行われる。アフリベルセプト 8mg による治療決定が事前かつ本研究参加とは無関係である場合にのみ患者は本研究に参加可能である。</p> <p>本研究に登録された患者の観察期間は、アフリベルセプト 8mg での治療の開始から最長 24 ヶ月、同意の撤回、他の硝子体内治療への切り替え、研究対象眼で</p>

	<p>のアフリベルセプト 2mg への切り替え、妊娠、死亡、又は患者を経過観察できなくなるまでの期間とする。完全に登録された国ごとのコホートデータは、コホートの完了後 12 ヶ月時にそれぞれ個別に解析される</p> <p>(主要評価項目) ほか、主要評価項目解析時 (事前既定した LPFV の日付から 1 年後) 及び LPFV から 2 年後の研究終了時 (副次評価項目) にコホートごとに全集団 (すべての国) でまとめて解析される。中間解析は Protocol 9.7.1 項で概説されるように実施される。全集団としてのデータ収集は 2027 年第 4 四半期に終了する。</p>
<p>研究期間</p>	<p>研究承認後から 2027 年 9 月まで。</p> <p>各患者の最長観察期間は、アフリベルセプト 8mg による治療の開始から最大 24 ヶ月までとする。</p>
<p>被験者等に対するインフォームド・コンセント</p>	<p>対象患者それぞれに対し、別途示す同意説明文書を用いて研究内容を説明し、患者又はその代諾者から同意文書に署名同意を得るものとする。</p> <p>また、後日希望されることがあれば同意取り下げがいつの時点でもできることも説明し、取り下げの方法についても説明する。ただし、同意が取り下げられても、研究参加されてから取り下げ意思の表明までに収集・送信された情報は研究に使用されることもあわせて説明する。</p>
<p>個人情報保護の方法</p>	<p>バイエルとすべての研究参加医師は、適用されるデータプライバシー保護規則への遵守を保障する。データはコード化された形式でのみ転送される。バイエルが閲覧できるすべての文書には、それ自体で、又は他の自由に閲覧可能なデータと組み合わせても、特定の個人を再識別できるようなデータは含まれない。研究参加医師には、どの文書にもそのようなデータが含まれていないことを保障する義務がある。</p> <p>特定の患者を識別することのできるすべての記録は機密として保護され、開示されることはない。患者の氏名はバイエルコンシューマーケア AG に提供されない。文書に患者の氏名が記載されている場合、その写しがバイエルコンシューマーケア AG に提供される前に、患者名を消去する必要がある。コンピュータに保存された研究の</p>

	<p>情報は、各国のデータ保護法に従って保管される。</p> <p>研究参加医師は、問い合わせがあった際に患者記録を特定できるように、一覧表を保管する。重篤な有害事象（SAE）の報告があった際には、医薬品安全性監視責任者が追加の説明を求める場合がある。そのような場合、企業が患者に直接連絡することは許されない。すべての追加情報は研究参加医師によってのみ提供される。</p>
<p>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</p>	<p>本研究については実臨床使用における評価項目の情報収集になるため、本研究参加による新たなリスクは生じない。本研究に参加することにより直接的な明らかな利益は存在しないが、治療薬の安全性・有効性に関する情報が収集整備されることにより、将来的な治療に有益である可能性がある。</p>
<p>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</p>	<p>バイエルは、本研究のすべての関連文書が研究終了後又は研究中止後、少なくとも 25 年間保管されることを保証する。いかなるデータ、及び結果を生成するために実行された統計プログラミングからのプログラムは、プログラミングシステム内に少なくとも 25 年間保存される。研究参加施設は、バイエルコンシューマーカーケア AG や各地の当局による監査や査察の可能性を考慮し、各地の規制で定められた期間、研究文書を保管及び保持することが求められる。</p>
<p>研究機関の長への報告内容及び方法</p>	<p>本研究開始時と終了時に口頭にて報告する。</p> <p>研究において、重大な逸脱や問題が発生した場合は施設長へ直ちに報告する。</p>
<p>研究の資金源、利益相反関する状況</p>	<p>本研究依頼者と調査に関する契約を締結し、本研究を行うが、研究・調査にあたって公平性の維持に留意する。</p>
<p>研究対象者等がこの研究について相談したいとき（不参加の通知を含む）の連絡先</p>	<p>外来受診時に直接か、電話の場合は病院（052-251-6571）へご連絡いただき、研究責任者もしくは研究分担者へお問い合わせいただくこととする。</p>
<p>研究対象者等に経済的負担又は謝礼について</p>	<p>本研究参加により経済的負担が生じることはないため、謝礼はない。</p>
<p>研究対象者から取得された試料・情報について、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</p>	<p>研究対象者を直接特定できない情報（コード化されたデータ）は、研究依頼者であるバイエル コンシューマーカーケア AG に提供されます。また、バイエルグループにおける他の会社（バイエル薬品株式会社など）に提供される</p>

可能性（二次利用）	<p>場合もあります。研究依頼者はコード化されたデータの取扱い業務を他の会社（アルセディス社、http://alcedis.de/en）に委託します。委託された会社は、研究依頼者またはそのグループ会社の指示を厳重に守ってコード化されたデータを処理します。</p> <p>また、医薬品および関連診断検査の研究、開発、販売においてバイエルグループと協力関係にある他の製薬会社や公的研究機関、産学共同研究における共同研究パートナーに提供される場合もあります（例：欧州連合（EU）の革新的医薬品イニシアチブのプロジェクト）。</p> <p>また、コード化されたデータは、安全性に関する情報の報告などの規制上の目的で規制当局に提供されることもあります。規制当局は、コード化されたデータを、研究に関連する疾患や健康上の問題についてより詳しく知るために利用することもあります。</p> <p>どの国に提供されるかは、本研究で得られた結果等によって変わるため、この説明及び同意取得を行う今の時点では、データが提供される国をお伝えすることはできません。また、本研究終了後時間がたってから、データの提出先が決まることもあるため、現時点で前もって同意をいただく必要があります。なお、あなたのデータを提出する国として現時点で決定しているのは、ドイツ、スイスです。</p> <p>研究対象者を直接特定できない情報（コード化されたデータ）は、以下の目的で使用されることがあります。</p> <ul style="list-style-type: none">・この研究の結果を確認し、科学的な疑問を解決する。・目の病気や関連する健康上の問題について、全般的に知識を深める。・研究の対象となるお薬や同じ種類のお薬（体内で同様の働きをする薬）の効果についての知識を深める。例えば以下のような事項を調べる。<ul style="list-style-type: none">-薬が体に及ぼす影響-体がお薬に及ぼす影響-薬に関する検査法の開発・目の病気の領域の治療について全般的に知識を深める。
-----------	---

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 今後の研究の適切な計画に役立てる。 ・ 科学的情報を検討し、使用する方法（科学的な解析方法）を開発・改善する。 ・ 研究結果を論文や学会で発表する。 ・ 研究結果を教育に役立てる。 ・ この研究や上記の目的のための資料を作成する。
効果安全性評価委員会 （委員の職名・氏名・審査間 隔）	該当なし
被験者等に対して重大な事態 が生じた場合の対処方法	研究による治療方針への介入はなく、研究対象者がこの研究に参加することによる、予想されるリスクはない。研究対象者の個人情報に関して、機密性が損なわれるリスクがわずかながら存在するが、本研究ではそうした事態が起こらないよう、前述の通り措置を講じるものである。