

「遺伝性網膜ジストロフィー患者に対するボルテージン・ネパールペブの有効性および安全性に関する非盲検無作為化比較臨床研究」

研究計画書

受付番号 00000

研究責任者 氏名 : 福岡 花子 所属・職 : 眼科 教授

研究実施場所 : 東京医療大学眼科外来・病棟

研究遂行者(研究責任者・代表者・分担研究者・研究補助者等)

氏名	所属	職	研究責任者等の別	役割分担
福岡 花子	眼科	教授	研究責任者・代表者	研究総括・治療の実施
天神 太郎	眼科	准教授	研究者	治療の実施
中州 次郎	眼科	講師	研究者	データ管理
馬出 三郎	眼科	助教	研究者	患者リクルート
箱崎 史郎	眼科	助教	研究者	患者リクルート
川端 吾郎	臨床支援センター	准教授	統計解析者	統計解析

研究目的

1. 研究の背景と実施の意義・必要性

遺伝性網膜ジストロフィーは遺伝子異常によって、網膜の代謝障害と成長障害をきたし、網膜組織が委縮・変性をきたすことで失明に至り得る稀少疾患である。遺伝性網膜ジストロフィーの原因遺伝子 220 以上同定されている。最もよく見られるのは、光知覚能力の低下および視視野の進行性喪失を特徴とする網膜色素変性症であり、日本では 4,000~8,000 人に 1 人の割合で発症する¹⁾。1990 年の厚生省班研究の全国疫学調査では、日本全国の患者数は約 23,000 人と推定され、2013 年の医療受給者証保持者数厚生労働省患者調査では、27,937 人である¹⁾。疾患頻度に関する人種差は小さいが、社会の婚姻に関連する習慣や宗教に基づく近親婚の頻度に影響を受ける¹⁾。網膜色素変性症は、2015 年 1 月 1 日より国が定める 110 疾病の指定難病の一つに認定された(<http://www.nanbyou.or.jp//entry/337>)。指定難病の申請は、都道府県知事により指定された「難病指定医」の資格を持つ医師のみが行える¹⁾。

網膜色素変性症のサブタイプであるレーバー先天性黒内障は、さらに稀少ではあるが、重症の網膜ジストロフィーである。これは、早期の発症、より急速な進行、および眼球振盪を特徴とする。レーバー先天性黒内障で最も頻繁に変異する遺伝子として報告されているものに RPE65 がある²⁾

3)。RPE65 は、レチノイドサイクルにとって重要な酵素であるオールトランス・レチニル・エステル・イソメラーゼ(分子内反応を触媒する酵素)をつくる(コードする)遺伝子である。レチノイドサイクルとは脊椎動物の視細胞で行なわれる光受容に関わるロドプシン再生過程に関わる代謝経路である

4)。脊椎動物の視物質である感光タンパク、ロドプシンは発色団レチナール(11-シス型)とタンパク質部分であるオプシンとが結合したもので、光受容により、11-シス型レチナールはオールトランス型に変化する。レチノイドサイクルとは、これを 11-シス型に再合成し、ロドプシンを再生する過程である。

RPE65 の突然変異に起因する遺伝性網膜ジストロフィーでは、生後早期(多くは生後 6 ヶ月以内)より高度に視力が障害され、早ければ就学前に、遅くとも 30 歳くらいまでには、ほぼ完全に失明する¹⁾。現在、薬理的治療として承認されたものはない。一方で、遺伝子治療に関する研究が進んでいる。機能的な RPE65 酵素の欠如、網膜色素上皮細胞の光受容体への 11 シス型レチナールの供給不能にもかかわらず、光受容体はゆっくりと変性するため、失われた酵素を網膜色素上皮細胞に修復することによって、突然変異遺伝子の形質発現を抑制することが可能である^{5, 6, 9)}。

RPE65 の突然変異による疾患に対して、組換えアデノ随伴ウイルス(AAV)を用いた遺伝子増強療法は、イヌおよびネズミの動物モデルでは、RPE65 の欠陥に起因する視覚サイクルの生化学的な遮断を補正できることが証明されている^{5, 6)}。続いて行なわれたヒトに対する小規模臨床試験(第 1 相試験)でも、RPE65 媒介性網膜ジストロフィーに対する遺伝子療法の有効性が裏付けられている^{7, 8, 9)}。

今回の試験は、遺伝子疾患の遺伝子治療における、初めての無作為化比較対照研究第 3 相試験である。この研究をとおして、遺伝子治療(AAV 治療)の有効性と安全性がさらに確かなものとなれば、治療の方法が無いとされていた RPE65 媒介性網膜ジストロフィー患者に治療の可能性を提供することになる。

2.研究の目的

本研究は、RPE65 媒介性網膜ジストロフィーの患者を対象に、ボルテージン・ネパールベブ(Voretigene Neparvovec: AAV2-hRPE65v2)の連続、両側、網膜下投与の第 3 相試験を、設計・実施して、安全性と有効性に関する評価を行うことを目的とする。

■ 研究方法(内容、方法の選択肢、方針、基準を含む)

3.研究の方法

3-1.研究の種別

人体試料を採取するか？ 採取する 採取しない

・介入研究か観察研究か？ 観察研究 介入研究 (UMIN 試験 ID: 000000XXXXXX)

・侵襲はあるか？ 侵襲あり 軽微な侵襲あり 侵襲なし

・多施設共同研究か？ 本学のみ 多施設(本学が主) 多施設(本学が分担)

3-2. 研究対象者の症例登録期間

医学部倫理審査委員会承認日～2020年3月31日

3-3. 実施手順・方法

リクルート:

研究対象者の募集は、研究に関する情報のウェブサイト(Clinicaltrials.gov)への掲載と、遺伝性網膜ジストロフィー患者をケアする医師とのコンサルテーションをおして行う。

薬剤・デバイスの説明:

ボルテージン・ネパールベブボルテージン・ネパールベブ(Voretigene Neparvovec: AAV2-hRPE65v2)は、サイトメガロウイルスエンハンサーを有するハイブリッドニワトリ β -アクチンプロモーターの制御下で、翻訳開始部位において組み替えられたコザック配列を有するヒト RPE65 cDNA を含む AAV2 ベクターである。HEK293 細胞のトランスフェクションによる生成後、ベクターを精製して空のキャプシドを実質的に除去し、界面活性剤を添加して、保管中および投与中のさらなるベクター消失を防止した。

組換え随伴ウイルス(AAV)を用いた遺伝子増強療法の RPE65 媒介性網膜ジストロフィーに対する有効性はヒトの臨床試験でも裏付けられている^{7, 8, 9)} (上記、「1. 研究の背景」参照)。

3-4. 実施手順・方法

介入:

今回の試験における介入はボルテージン・ネパールベブ(AAV2-hRPE65v2)の網膜下注入である。

網膜下注入:

麻酔下で、ボルテージン・ネパールベブ(AAV2-hRPE65v2) 1.5×10^{11} vg を含む総網膜容量 0.3mL を第 1 の眼網膜下に注入。3 ポート扁平後部皮質硝子体切除術を含む、網膜下手術のための標準的な硝子体網膜技術が適用された 2 番目の眼には、最初の処置から 6~18 日後に注入した。

尚、最初の(Eye1) AAV2 網膜下注入の 3 日前から、プレドニゾン 1 日あたり 1 mg/kg を、体重にかかわらず最大用量 40mg /日で、7 日間経口投与された。プレドニゾンは、第 2 の眼の注入の 3 日前までに漸減されたが、この時期のステロイドレジメンは繰り返し行う。

評価項目

主要評価項目: ベースラインと比較した 1 年間の両側 Multi-luminance mobility test (MLMT)ス

コア^{a)}の変化量

二次評価項目: Full Field Stimulus Threshold test (FST)検査スコア^{b)}の両眼平均値、第1眼(片側)のMLMT検査スコア

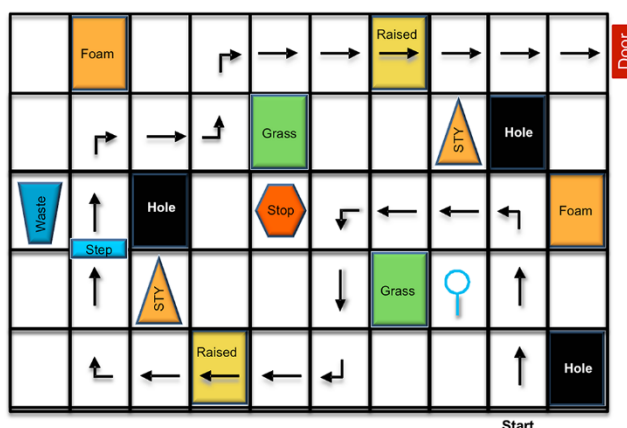
最良補正視力(BCVA)の両眼平均値

追加評価項目(探索的評価項目): ゴールドマン視野計による動的視野試験、ハンフリー視野計^{a)}による静的視野検査、視覚機能質問票のスコア、コントラスト感度、瞳孔光反射(PLR)、オリエンテーションとモビリティの在宅評価

a) Multi-luminance mobility test (MLMT):

今回の試験において、AAV治療の有効性は、ベースラインと比較した1年間の両側(両眼)MLMTスコアの変化量で評価する。MLMTは低視力者の機能的視覚を評価するために開発された、臨床的意義の高いスケールである。その構成概念妥当性と内容的妥当性は証明されている¹⁰⁾。MLMTは、視力、視野、及び光感度の各側面を統合して視力に関連した運動能力を定量化するように設計されている。

MLMT試験では、右の図のような30cmの厚さの壁に囲まれた1.52m×3.05mのエリア内にマークされたコースを進む能力を評価する。研究対象者は、様々な照明環境(非常に低い光レベルを含む)において、障害物の回避や、段差の昇降、出入口の識別をしてコースを進む。試験エリア内の光レベルは専用の調光パネルで低い輝度レベルから高い輝度レベルに進む



ように制御されており、各テストの前には、試験エリア5カ所で照度(lux)が測定される。各光レベルは、0~6のスコア(離散値)で示され、高スコアは光レベルが低い(暗い)状態を表す。

今回の試験では、各光レベルにおいて、エラー回数4回未満(正確度スコア<0.25に相当)、所要時間3分未満でコースを終えることができた場合を、その光レベルでの合格とする。合格した光レベルのスコアをMLMTスコアとする。このテストには研究対象者の学習効果低減のため、12のコースパターンが設定されている。40分間の暗順応の後、研究対象者は片方の目にパッチをしてテストを受け、その後、パッチをする眼を代えて、新しいコースパターンで、テストを受ける。最後に両目で(パッチなしで)テストを受ける。テストは最大で7つの光レベルで繰り返される。

b) Full Field Stimulus Threshold test :FSTは、フラッシュを認識することができる最低輝度を推定することによって視野全体の感度を測定する。測定は通常片側ずつおこなわれる。黄斑静電場と心窩感度閾値に関するコンピュータ制御のハンフリー視野検査。

Eye1, Eye 2 を別々に評価

Eye1: 1 番目の目は試験開始時に視力機能がより悪化していた方の眼、あるいは研究対象者の選択によって決定された方の眼である。

- c) ゴールドマン動的視野試験、ハンフリー黄斑静電場および中心窩感度閾値試験、視覚機能質問票、コントラスト感度、瞳孔光反射(PLR)、オリエンテーションとモビリティの在宅評価
- d) 安全性評価には、身体的および眼科的検査、臨床検査評価、免疫学検査、眼および眼以外の有害事象の報告が含まれる。

データ採取(評価)スケジュール

介入群

day	Baseline (D0)	D11-3days	D11	D11+3days	(D11+6~18 days)	D12	D12+30days	D12+90days	D12+180days	D12+1 year	
procedure	評価0	Injection1				Injection2		評価1	評価2	評価3	評価4
		(プレドニソン1日あたり1mg/kgを、体重にかかわらず最大用量40mg/日で、7日間経口投与)									

D11: 第1の眼 網膜下注入 D12: 第2の眼 網膜下注入

対照群

day	Baseline (D0)	D0+30days	D0+90days	D0+180days	D0+1 year	D11-3days		D11	D11+3days	(D11+6~18 days)	D12
procedure	評価0	評価1	評価2	評価3	評価4	Injection1				Injection2	
						(プレドニソン1日あたり1mg/kgを、体重にかかわらず最大用量40mg/日で、7日間経口投与)					

	評価項目					
評価0	MLMT(両側) ^{d)}	MLMT(Eye1 only) ^{d)}	FST	BCVA	探索的評価 ^{e)}	安全性 ^{f)} (身体的検査)/有害性
評価1	MLMT(両側) ^{d)}	MLMT(Eye1 only) ^{d)}	FST	BCVA		免疫学検査 臨床検査
評価2	MLMT(両側) ^{d)}	MLMT(Eye1 only) ^{d)}	FST	BCVA		免疫学検査 臨床検査
評価3	MLMT(両側) ^{d)}	MLMT(Eye1 only) ^{d)}	FST	BCVA		
評価4	MLMT(両側) ^{d)}	MLMT(Eye1 only) ^{d)}	FST	BCVA	探索的評価 ^{e)}	免疫学検査 臨床検査 身体的検査

統計学的解析:

- 評価項目に関して記述統計(平均値、中央値、四分位範囲、連続変数の範囲、カテゴリー変

数のカウントおよびパーセンテージ)を示す。

- MLMT の分析は、ベースラインから 1 年後のスコアを測定し、そのスコア変化量に対して、並べ替えテスト(permutation test)を行い介入群と対照群の違いを検証。P 値の計算はウィルコクソンの順位和検定(Wilcoxon rank-sum test), exact-method を用いる。
- FST と BCVA の分析は、Longitudinal model(別々の)で、ベースラインと 1 年後までの複数のスコアを比較することで臨床応答の大きさを経時的に評価。
- 視野および視覚機能に関する質問票については、Wilcoxon 順位和検定による両側 p 値算出。

3-5. 本学での試料・情報・記録等の保管・廃棄、他の機関等での試料・情報等の利用

4. 研究対象者(対象患者)

4-1. 選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を研究対象者として選出する

- 1) *RPE65* 遺伝子の遺伝子変異が確認された 3 歳以上の患者で、両眼ともに、視力がランドルト環指標で 0.3 以下(スネレン指標で 20/60)、あるいは視野がいずれの径線でも 20° 未満の者。
- 2) 後極に 100 ミクロンを超える厚さの網膜が、スペクトル領域光コヒーレンス断層撮影、眼底撮影、臨床検査によって確認される程度に十分な生網膜細胞を有する者。
- 3) 選択基準に関する評価のために一定輝度範囲内で標準化されたマルチ輝度移動度試験(MLMT)を受けたが、最も低い輝度レベルである 1 ルクスではクリアできなかった者。

4-2. 除外基準

除外対象者は以下の基準とする

- 1) これまでに遺伝子治療や治験薬の研究に参加した経験がある者。
- 2) 過去 18 ヶ月間に高用量のレチノイド化合物(1 日当たり、>7500 のレチノール当量また >3300 IU のビタミン A) を使用したことがある者。
- 3) 過去 6 ヶ月間に眼内手術を受けたことがある者。
- 4) 周術期に使用する予定の薬剤に対する感受性がある者。
- 5) 研究結果の解釈を難しくするような眼または全身状態を有する者。
- 6) 妊婦、またはベクター投与後 4 ヶ月間効果的な避妊薬の使用を望まない者。

5. 研究対象者に同意を得る方法

選択基準に該当する者が眼科の外来を受診した時に、本人と家族(代諾者、保護者)に対して AAV 治療の必要性とリスクについて説明を行う。そこで研究への参加を承諾したものに対して、研究者が医学部倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて説明する。研究対象者

の自由意思による同意を文書で得るものとする。

同意取得内容として、以下の項目を含む。説明の詳細については説明文書および、公示ポスターを参照。

- ・ 本研究が倫理審査委員会の審査・承認を受けていることについて
- ・ 研究の概要について
- ・ 研究の意義・目的について
- ・ 研究の方法について
- ・ 臨床情報等の保管と、他の研究への利用について
- ・ 予想される結果(利益・不利益)について
- ・ 研究協力の任意性と撤回の自由について
- ・ 個人情報の保護について
- ・ 研究に関する情報公開について
- ・ 費用について
- ・ 研究資金および利益相反について
- ・ 問い合わせ等の連絡先

6.研究機関の長への報告と方法

本研究の実施状況報告書は、少なくとも年1回提出する。本研究は侵襲を伴う介入研究であるため、有害事象が発生した場合には、所定の実施状況報告書、安全性報告書式を用い、速やかに研究機関の長に報告する。研究の継続に影響する事実・情報を得た場合や研究の逸脱があった場合には、研究実施継続の可否を検討する。中止・中断の際には、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。研究終了時は研究結果報告書を用い、研究機関の長に報告する。

7.研究実施期間

東京医科歯科大学医学倫理審査委員会承認後～ 2022年3月31日まで

8.研究対象者への配慮

本研究はGCP省令、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、遺伝子治療に関する倫理指針、およびヘルシンキ宣言に基づいて実施する

小児科患者に対する偽網膜下手術による薬剤投与には倫理的問題が懸念されるため、試験は非盲検で行う。ただし、主要評価項目、2次評価項目の評価は独立した機関の専門家により盲検で行う。

8-1.安全性・不利益への配慮

【予想される研究対象者への危険や不利益】

<重篤な有害事象> 白内障、網膜裂傷、結膜嚢胞、結膜炎ウイルス、黄斑変性、黄斑部網膜/黄斑浮腫、網膜出血による失明

<重篤でない有害事象> 眼内異物感、眼周囲の炎症、眼周囲の掻痒、眼周囲の腫脹

【危険や不利益に対する対応】

<重篤な有害事象>

白内障などの水晶体疾患の場合は点眼薬治療、あるいは白内障手術を行う。

網膜裂傷、黄斑変性等の網膜疾患の場合、レーザー治療や手術などを行う

重篤な眼内ウイルス感染の場合、手術を行う

8-2.有害事象への対応、補償の有無

・補償保険の加入予定: あり なし

9.研究対象者の費用負担・謝礼

・謝礼: あり なし

10.個人情報の取扱い

研究の方法で述べてある通り、研究対象者の登録を行った時点で、研究対象者に研究特有のIDを付与し、対応表を作成する。データの入力されたエクセルシートから個人情報を削除して、データ解析を実施する。

保管する臨床情報には遺伝情報、臨床情報、検査結果が含まれるが、個人識別が可能な情報は含まれない。

11.研究に関する情報公開

本研究はUMIN-CTRに登録し、研究の概要を公開している。

登録番号:UMIN0000000XX

12.相談等への対応

【研究対象者等及びその関係者からの対応】

研究対象者等及びその関係者からの相談、問い合わせ、苦情については、説明文書等に記載する研究者問い合わせ先にて対応する。

また苦情窓口を設け、研究機関としても苦情等に対応する。

13.モニタリング・監査

・モニタリング: 実施する 実施しない

モニタリング担当者リスト、症例報告書、モニタリング報告書

(※別紙として提出するものとする、本教材では省略)

・監査: 実施する 実施しない

・担当責任者名: 臨床リサーチコンサルタント(株)へ委託する

・研究を実施する前にモニタリング計画書に則り実施したのち報告書を研究責任者へ提出する。

14.研究資金および利益相反

運営費 受託・共同研究費(企業名等) 寄付金(番号・主任研究者名)

科研費 科研費以外の補助金(年度・課題名・研究代表者名)

その他(具体的に:

(多施設共同研究の主施設の資金:)

利益相反自己申告書 提出済(申請書と同時に提出)

15. 参考資料・文献リスト・研究に関連した実績

【参考資料・文献リスト】

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班 網膜色素変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ. (2016). 網膜色素変性診療ガイドライン. 日眼会誌 120 巻 12 号, pp.846-861.
- 2) den Hollander AI. (2016). Omics in ophthalmology: advances in genomics and precision medicine for Leber congenital amaurosis and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57: 1378-87.
- 3) Astuti GD, Bertelsen M, Preising MN, et al.(2016). Comprehensive genotyping reveals RPE65 as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark. *Eur J Hum Genet* 24: 1071-79.
- 4) 瀧本 紀子, 岩本 英男, 堀江 健生, 日下部 岳広, & 津田 基之. (2005). 脊椎動物の視覚サイクルは視細胞で行なわれていた? (光生物 A) 視覚・光受容. *生物物理* Vol. 45No. supplement p. S191
- 5) Acland GM, Aguirre GD, Bennett J, et al. (2005). Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. *Mol Ther* 12: 1072-82.
- 6) Bennicelli J, Wright JF, Komaromy A, et al. (2008). Reversal of blindness in animal models of Leber congenital amaurosis using optimized AAV2-mediated gene transfer. *Mol Ther* 16:

458–65.

- 7) Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. (2008). Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 358: 2231–39.
- 8) Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. (2008). Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 358: 2240–48.
- 9) Bennett J, Wellman J, Marshall KA. (2016). Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet* 388: 661–72.
- 10) Daniel C Chung DO, Sarah McCague BA, Zi-Fan Yu ScD, Satha Thill MS, Julie DiStefano-Pappas BA, Jean Bennett MD PhD, Dominique Cross MPH, Kathleen Marshall COT, Jennifer Wellman MS, Katherine A High M (2017). Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017. Jul 11. doi: 10.1111/ceo.13022.

「課題名：RPE65 遺伝子変異を持つ遺伝性網膜ジストロフィー患者に対する遺伝子治療薬ボルテージン・ネパールベブの有効性および安全性に関する非盲検無作為化比較対照試験第Ⅲ相臨床試験」にご協力いただく方への説明書

(1) 研究の概要について

承認番号： 000000000

研究期間： 医学部倫理審査委員会承認後から平成 34 年 3 月 31 日

研究責任者： 眼科 教授 山梨 太郎

<研究の概略>

遺伝性網膜ジストロフィーは遺伝子異常によって網膜が変性し、重篤な場合は失明してしまうこともある病気です。最もよく見られるのは網膜色素変性症であり、日本では 4,000~8,000 人に 1 人の割合で発症するといわれていて、国が定める 110 疾病の指定難病の一つに認定されています。網膜色素変性症のサブタイプであるレーバー先天性黒内障で最も報告があるのは RPE65 で、現在薬理的治療として承認されたものではありません。今回の試験は遺伝子治療における、初めての無作為化比較対照研究第 3 相試験である。この研究をとおして、遺伝子治療 (AAV 治療) の有効性と安全性がさらに確かなものとなれば、治療の方法が無いとされていた RPE65 媒介性網膜ジストロフィー患者に治療の可能性を提供することになる。

(2) 研究の意義・目的について

本研究は、RPE65 遺伝子変異を持つ網膜ジストロフィーの患者を対象に、ボルテージン・ネパールベブ (Voretigene Neparvovec: AAV2-hRPE65v2) の連続、両側、網膜下投与の第 3 相試験を、設計・実施して、安全性と有効性に関する評価を行うことを目的としています。

※ボルテージン・ネパールベブとは、

(3) 研究対象者の方々、

本研究の対象となるのは当院眼科に通院している以下の方々です。年齢や性別は問いません。

1) RPE65 遺伝子の遺伝子変異が確認された 3 歳以上の患者で、両眼ともに、視力が 0.1 未満の方。

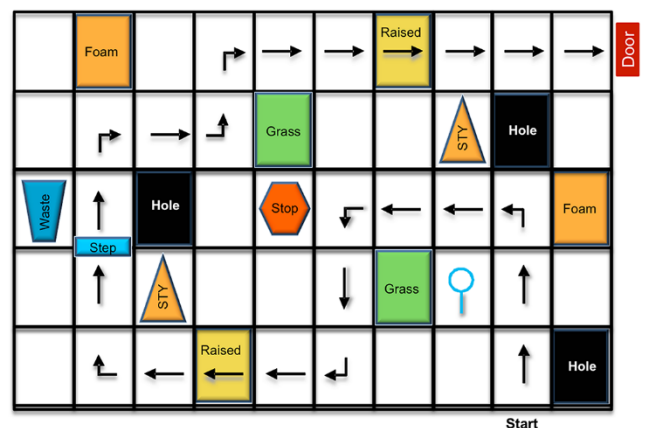
2) 検査の結果、十分な生網膜細胞を有する方

3) 視力評価のため暗室での移動度試験で 1 LUX で試験に合格しなかった方

※暗室での移動度試験とは、右図のように障害物を置いた暗室の中を照度 (LUX) を変えて歩いていただき、視力の評価をする。

(4) 研究の方法について

上記条件を満たすの方々について、入院で下記の治療を実施いたします。



麻酔下で、ボルテージン・ネパールベブを容量 0.3mL(1.5x10¹¹vg)を片方の網膜下(Eye1)に注入します。硝子体切除術を含む網膜下手術のための標準的な硝子体網膜技術が適用されたもう一方の眼(Eye2)には最初の処置から6~18日後に注入します。

網膜下へ注入する3日前から、プレドニゾロンを1日あたり1mg/kg(最大40mg/日)で7日間内服していただきます。プレドニゾロンは2回目の眼(Eye2)への注入の3日前までに少しずつ減らしたものを内服していただきます。

下記のようにデータを収集します。最初に評価0(暗室での移動度試験)ののち、ボルテージン・ネパールベブの投与を受けてから視力評価を受けるグループと評価0ののちボルテージン・ネパールベブの受ける前に視力評価を受けるグループに分かれます。ボルテージン・ネパールベブの効果を統計により比較します。

(5) 試料等の保管と、他の研究への利用について

取得した情報は、お一人お一人に研究特有の番号を付けてデータをエクセルファイルに取得します。エクセルファイルには個人を特定できるような情報は含まれません。お名前と研究特有の番号の対応表を作成し、取得した情報とともに、眼科医局のパーソナル・コンピュータで、研究責任者が保管・管理します。また成果報告・公表をした日から3年、あるいは研究終了してから5年のいずれか長いほうまで保管します。保管期間満了後には速やかに情報を削除いたします。

また今後、この情報を別の研究で用いる場合は、改めて倫理審査委員会の承認を得たうえで使用することがあります。

(6) 予測される結果(利益・不利益)について

予測される不利益として、重篤な有害事象と重篤でない有害事象の可能性がります。有害事象とは本研究で用いるボルテージン・ネパールベブの使用に伴って生じた治療目的に沿わない作用全般を指します。

重篤なものとして、白内障や網膜裂傷、ウイルス性結膜炎などにより失明してしまう可能性があります。重篤でない有害事象としては、眼内異物感、眼周囲の炎症、眼周囲の掻痒、眼周囲の腫脹などが一般的な有害事象です。

有害事象が生じた場合、速やかに必要な対処を行います。対処に要する費用は研究費(補償保険)から支払います。重篤な有害事象の場合、速やかに入院により経過観察し、必要に応じて適切な薬物治療を行います。重篤でない有害事象の場合は加療を中止し、立ち会っている医師や看護師によって、適切な処置を行います。

<重篤な有害事象> 白内障、網膜裂傷、結膜嚢胞、ウイルス性結膜炎、黄斑変性、黄斑部網膜/黄斑浮腫、網膜出血による失明

<重篤でない有害事象> 眼内異物感、眼周囲の炎症、眼周囲の掻痒、眼周囲の腫脹

(7) 研究協力の任意性と撤回の自由について

本研究への参加は対象となる方の自由意思によるものであり、一旦同意されてもその後の撤回は自由です。また研究参加をしない場合、もしくは同意を撤回しても、診療上一切の不利益を被ることはありません。同意を撤回された後は、採取した情報をすべて削除いたします。

(8) 個人情報の保護について

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者(研究者や病院の職員など)があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

(9) 研究に関する情報公開について

本研究について、UMIN 臨床試験登録システムに研究概要を公開しています(登録番号 UMIN000000)。また研究の成果は学術雑誌、あるいは学術集会を通して公表する予定ですが、その際も参加された方々の個人情報などが分からない状態で発表いたします。

(10) 費用について

本研究に参加されることで、新たに費用を負担する必要はありません。。ただし、謝礼などはありません。

(11) 研究資金および利益相反について

本研究は実施責任者である千葉太郎への寄付金を用いて行われています。この寄附金には本研究で使用するボルテージン・ネパールペブを製造するオセン株式会社からの寄附金も含まれています。実施にあたっては、医学部臨床研究利益相反委員会及び倫理審査委員会で審議され、利益相反状態が存在することによって、被験者に不利益が及ぶこと、または研究の公平性に悪影響が及ぶおそれはないと判断されました。また、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。

(11) 問い合わせ等の連絡先:

東京医療大学医学部附属病院(眼科・教授・立川 太郎)
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
03-5803-XXXX(ダイヤルイン)(対応可能時間帯: 平日 9:00~17:00)

苦情窓口: 東京医療大学医学部倫理審査委員会係

03-5803-XXXX(対応可能時間帯: 平日 9:00~17:00)