

第 136 回先進医療技術審査部会からの指摘事項に対する回答（変更申請）

先進医療技術名：ベバシズマブ局所注入療法

2022 年 7 月 29 日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 眼科

上田 香織

（説明同意文書について）

1. 7 のスケジュールの説明部分について、わかりにくいと思われるところが 1 箇所ありました。変更案を示しますのでご検討ください。

（現在の改訂案）

臨床研究に参加することに同意されたら、あなたの赤ちゃんの症状について調査します。その後、参加基準を満たしていた場合、臨床研究に参加する方として登録します。左右の眼で治療開始の日が異なる場合には、それぞれの治療日を「0 週」として調査します。

↓

（変更案）

臨床研究に参加することに同意されたら、あなたの赤ちゃんの症状について調査します。その後、参加基準を満たしていた場合、臨床研究に参加する方として登録し、治療開始後は次のページのスケジュール表に沿って検査を行います。もしも、左右の眼で治療開始の日が異なる場合には、それぞれの眼の治療開始の日からの週数で（治療開始の日を「0 週」として）以下の項目の検査を行いますので、来院して頂く回数が増えることがあります。

【回答】

的確なご指摘を頂きありがとうございます。

表現が分かりやすくなるよう、ご指摘の通り改訂いたしました。

2. 同意取得に際し、以下の 3 種類があると考えられます。

・ 同意取得時点で両眼が治療対象の場合

a. 片眼だけという選択肢はなく、両眼ともに治療を行うことに対する同意が前提と考えますが、その点につき明記をお願いします。

・ 同意取得時点で片眼のみが治療対象の場合、

b. 最初は片眼で、あとで両眼を治療することになれば、それに関してもあらかじめ同意

c. 片眼だけ治療することのみに同意

b. c. については、それが選べ、かつ問題点がわかるような説明文書にする必

要があります。

なお、片眼だけを治療するときのメリットデメリット、両眼を治療するときのメリットデメリットも記載していただく必要があると思います。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。

本研究への参加同意は、眼単位ではなく人単位（=両眼）となります。抗 VEGF 薬の全身への影響を併せて評価する必要がある計画のため、眼ごとに異なる薬剤を使用する状況があると、薬剤の正しい評価が行えなくなる恐れがあります。このため、当初から両眼とも原則同一の抗 VEGF 薬を使用することに同意頂くことといたしております。つまり、ご指摘頂いた c. の場合には、研究そのものにご参加いただけないこととなります。

具体的にはご指摘の様に、本研究への同意取得及び登録の状況においては以下のパターンが考えられます。

- ① 同意取得時点で両眼が治療対象の場合：両眼を同時に治療します。この場合、同一の薬剤を同時に使用いたします。眼ごとに異なる薬剤を使用する状況があると、特に薬剤の全身反応について正しく評価できなくなる恐れがあります。そのため、片眼だけを本研究の対象とすることは好ましくありません。また、この時点で片眼のみ治療をしなかった場合には、治療時期を逸して予後の悪化を招く可能性が高くなります。このため、両眼ともに治療に同意いただく必要があります。
- ② 同意取得時点で片眼のみが治療対象の場合で、経過観察中に他眼も治療することとなる場合：後に他眼を治療する時に先行して治療した眼と同一の薬剤を使用することに同意いただきます。すでに治療している片眼に対して、その治療効果や全身への影響を経時的に評価している状態ですので、後から先行する治療と異なる薬剤を選択しなければならない状況が生じることについては、公平性や研究の評価に支障が出る恐れがあります。

よって、同意取得時点で片眼のみが治療対象の場合で、片眼だけ治療することのみに同意される場合は、当初から研究そのものにご参加頂けないことといたします。

また、同意取得時点で片眼のみが治療対象の場合で、当初両眼に対する同意のもとに片眼の治療を行った後で、他眼の治療が必要になった時点で本研究への参加を辞退される場合には、同じく上記した理由のために、研究そのものへの同意を撤回されることといたします。

両眼を同時に治療する場合と、片眼ずつ治療する際のメリットとデメリットは下記の通りとなります。

【両眼を同時に治療した場合】

メリット：

- ・治療時の鎮静が1回のみとなります。
- ・片眼ずつ治療を行った場合と比較して、経過観察期間（入院、外来受診）が短縮されます。

デメリット：

- ・両眼ともに抗 VEGF 薬を投与することで、片眼ずつ治療した場合と比較して薬剤の投与量が2倍となり、全身への副作用が発生するリスクが高まる可能性があります。ただし、抗 VEGF 薬の硝子体注射について、投与量による全身副作用の増減を示唆する報告はこれまでに存在しません。

【片眼ずつ治療を行った場合】

メリット：

- ・両眼同時に抗 VEGF 薬を投与する場合と比較して薬剤の投与量が半分になり、全身への想定外の副作用のリスクが軽減される可能性があります。ただし、抗 VEGF 薬の硝子体注射について、投与量による全身副作用の増減を示唆する報告はこれまでに存在しません。

デメリット：

- ・片眼ずつ治療を行うため、薬剤による鎮静を2回行うこととなります。
- ・両眼同時の治療を行った場合と比較して、経過観察期間（入院、外来受診）が増加します。

両眼を同時に治療した場合と比較して、片眼ずつ治療を行った場合のメリット及びデメリットについて、新たに同意説明文書に追記いたしました。

また、参加基準についても以下の文言を追記いたしました。

- ・代諾者から、両眼につき（当初片眼のみ治療対象であった場合、対眼が将来的に治療対象となった場合はその対眼についても）研究参加の同意を得られた児

3. 今回両眼の治療を行うことを前提としているように読めます。片眼をやってから、もう一つもやりたくなくなった場合には、同意の撤回になるのでしょうか。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。

ご指摘事項2. への回答にもお示ししましたように、ご指摘の通りで研究そのものへの同意の撤回・脱落として考えております。

以上

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

神戸大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B59

ベバシズマブ局所注入療法

【適応症】

重症未熟児網膜症

【試験の概要】

- ① 治療開始前にフルオレサイトによる蛍光眼底造影検査を行う。
- ② 1眼につき、試験薬 Bevacizumab は0.01ml (0.25mg)、Ranibizumab は0.02ml (0.2mg) を硝子体注射として投与する。
- ③ 初回注射後 10 週までは週 1 回の眼底検査を行い、再燃兆候があれば以下いずれかの基準に準じて追加治療を行う。再燃徴候を認める場合、すべて再治療の対象となる。

再燃兆候の定義：血管拡張蛇行の悪化、もしくは ETROP study の診断基準に基づく stage の上昇とする。

 - ・ Ranibizumab 群で初回治療後 4 週間以上経過し、かつ再燃徴候があり著明な線維血管膜の増加がなく、かつ血管伸長が不良である症例：Ranibizumab の再投与を行う。
 - ・ Bevacizumab 群または上記以外の Ranibizumab 群で再治療を要する症例：レーザー治療を行う。
 - ・ 再燃徴候を認めない症例：経過観察を継続する。
- ④ 以降は 24 週目まで定期的な診察を継続し、再燃兆候が認められればレーザーによる追加治療を行う。

【医薬品・医療機器情報】

品目名	製造販売 業者名及び 連絡先	規格	医薬品医療 機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品 医療機 器法上 の適応 外使用 の該当 (注2)

名称：アバ スチン® (一般名：ベ バシズマ ブ)	中外製薬株 式会社 東京都中央 区日本橋室 町2-1-1 メディカル インフォメ ーション部 0120-189706	点滴 静注 用 100m g/4m 1	21900AMX00 910	・治癒切除不能な進行・ 再発の結腸・直腸癌 ・扁平上皮癌を除く切除 不能な進行・再発の非 小細胞肺癌 ・手術不能又は再発乳癌 ・悪性神経膠腫 ・卵巣癌 ・進行又は再発の子宮頸 癌 ・切除不能な幹細胞癌	適応外
---------------------------------------	--	------------------------------------	-------------------	--	-----

【実施期間】

被験者登録期間：2022年4月1日～2025年9月30日

研究実施期間：2022年4月1日～2027年3月31日

【予定症例数】

68眼

【現在の登録状況】

0症例(2022年7月1日現在)

【主な変更内容】

1. 選択基準の追記と、それに伴うプロトコル治療開始基準、プロトコル治療日の定義の詳記。
2. 観察項目の追加
3. 1. 2. にともなう独立データモニタリング委員会の検討項目の追加
4. 同意説明文書に1. 2. を反映。
5. その他記載整備

【変更申請する理由】

1. 本研究の治療は眼単位で行われる一方、症例登録は個人単位で行われることとなっているため、同一症例について、左右眼で治療開始のタイミングが異なる場合についての取り扱いを、選択基準については「左右少なくとも1眼」と追記し、プロトコル治療開始基準については各眼で個別に判定する事を明記、治療開始日の定義についても各眼についてDay0を設定して管理する事を詳記し、より明確に判別できる記載とした。
2. 片眼のみが治療対象の場合でも、未熟児網膜症の病状は概ね両眼で進行することが知られており、他眼の病状を確実に記録する必要があるため、観察項目として「他眼の確認」を明確に追加する事とした。

3. 他眼の病状の変化につき、先行する片眼の治療の影響によるものか、原疾患の悪化によるものかを特異的に判断する必要があり、未熟児網膜症に対し既に片眼が加療されており、遅れて他眼が本研究の登録基準を満たした場合の「他眼病変の臨床研究との関連性」「他眼登録の可否」につき独立データモニタリング委員会に新たに検討を依頼する事項とした。
4. 1. 2. の事項を同意説明文書に理解しやすいように反映した。
5. 担当者の更新、誤記修正など。

【試験実施計画の変更承認状況】

上記の変更は2022年7月6日に、神戸大学認定臨床研究審査委員会(CRB5180009)にて承認された。

以上