

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B123）

評価委員 主担当： 一色
副担当： 後藤 副担当： 柴田 技術専門委員： —

先進医療の名称	重症未熟児網膜症に対する抗VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法
申請医療機関	神戸大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>重症未熟児網膜症は未熟児網膜症の 1 割程度に発生し、国内で年間 200 例以下の発生数で希少疾患といえる。従来は網膜光凝固が唯一の治療法であったが、近年は抗 VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法が普及しつつある。ラニビズマブが本技術の対象症例についても薬事承認を受けているが、ベバシズマブは抗 VEGF 薬として first in class の薬剤であり、既に世界的に普及している。ベバシズマブはラニビズマブと比較し半減期が長く、治療効果が持続するため単回治療で臨床所見の改善が期待できる。</p> <p>本試験では、1 眼につき 1 回、ベバシズマブまたは対照薬としてラニビズマブを硝子体注射として投与し、24 週まで経過観察を行う。病状の悪化ないし再燃を認める場合は網膜光凝固を追加する。両群においてプロトコル治療後 24 週目までに眼底所見が第三者判定により、ラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要する所見となった割合について、単施設で実施する実薬対照非盲検無作為化比較試験により比較する。</p> <p>○主要評価項目： 各治療眼においてプロトコル治療後 24 週目までに眼底所見が第三者判定により、ラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要する所見となった割合</p> <p>○副次評価項目： ・有効性評価項目</p> <p>(1) プロトコル治療後、治療対象眼に追加治療を要するまでの期間</p> <p>(2) プロトコル治療後 4, 10, 24 週目の各時点で、その時点までに各治療対象眼に追加レーザー治療を要した割合</p> <p>(3) プロトコル治療後 4, 10, 24 週目の各時点で、その時点までに各治療対象眼にラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要した割合</p>

	<p>(4) 両眼に対してプロトコル治療後 4, 10, 24 週の各時点で、その時点までに両眼ともに追加レーザー加療を要した割合</p> <p>(5) 両眼に対してプロトコル治療後 4, 10, 24 週の各時点で、その時点までに両眼ともにラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要した割合</p> <p>・安全性評価項目</p> <p>(1) 観察期間中の疾病等の発生の割合</p> <p>(2) 眼内炎の発症の割合</p> <p>(3) 水晶体損傷の発症の割合</p> <p>(4) 注射針穿刺による網膜剥離、眼底出血の発症の割合</p> <p>(5) 循環器疾患の発症ないし悪化の割合</p> <p>○予定試験期間：先進医療告示日～ 2027 年 3 月 31 日 (登録期間：～2025 年 9 月 30 日、追跡期間：最終登録日より 6 か月)</p> <p>○目標症例数：68 例 (ただし、最終登録前に奇数例眼 67 眼の登録があり、最後の対象者が両眼の治療である場合、最大 1 眼の超過を許容する。)</p>
--	--

【実施体制の評価】 評価者： 一色

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 一部に記載内容の統一されていない部分等が存在したが、適切に修正されたため、「適」とした。</p>			
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>			

【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/>	適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/>	適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 一部説明が十分ではない記述もあったが、やり取りをする中で適切に修正されたため、適とした。</p>			
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>			

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織 との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>上記10は「適」としているが、以下の検討が必要であり、適切に計画に反映されるのであれば適としようという意図である。</p> <p>ラニビズマブと「同様の効果であってもより『低侵襲な』治療を提供できるか否かにつき、検討する」という申請医療機関の考え方とその必要性は一定の理解が可能である一方、ラニビズマブに加えアフリベルセプトが実用化されつつある状況において、①対照群はラニビズマブで良いのか、あるいは、②新たに評価を行う候補としてベバシズマブが適切なものであるのか、③治療に伴う副作用等の増加と副作用以外の低侵襲性の度合いのトレードオフに見合った試験デザインになっているか否かの検討も必要と考える。この検討のためには、現時点で得られる情報・知見に基づき、ラニビズマブ、アフリベルセプト、ベバシズマブの有効性の違い、顕在化しているリスク・潜在的なリスクの違い、及び、治療に伴う副作用等と期待される副作用以外の低侵襲性の度合いとのトレードオフについての論点整理と医学的な妥当性の評価・価値判断が重要であり、かつ、それ無しには、有効性及び安全性の評価方法が適切なものであるかの判断は困難である。</p> <p>現時点で明確な関係性を特定できないようであれば、アフリベルセプトが仮に今後本邦で薬事承認されるようならば、その際に、現在の試験計画のまま変更無しで新規患者の登録を継続して良いか否かの検討を少なくとも効果・安全性評価委員会で確認する設定とすることが必要と考える。</p> <p>なお、その他の部分については、当初提示されていた試験実施計画書は不十分な点も散見されたが、照会事項への回答を通して、総論としては、科学性・倫理性を担保するために検討を加え適切に改訂をしていただいたものとする。</p>		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	68 例	予定試験期間	先進医療告示日～ 2027年3月31日 （登録期間：～2025年9月30日、追跡期間：最終登録日より6か月）	
実施条件： アフリベルセプトが薬事承認された場合、現在の試験計画のまま変更無しで新規患者の登録を継続して良いか否かの検討を効果・安全性評価委員会で確認する設定とすること。				
コメント欄： 申請医療機関側が了解すれば適とする。				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体注射療法

2022年2月2日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院

眼科 上田 香織

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 主要評価項目において、Bevacizumab 群のみ単回治療での評価となっていますが、有効性が期待される最も低い用量を使用することによって、再燃ありの群中に、Ranibizumab 群と同様の血管伸長が不良である症例が存在する可能性はないのでしょうか。また、その場合の介入方法として、レーザー治療を行うことの妥当性はあるのでしょうか。言い換えれば、Ranibizumab と同様に Bevacizumab を追加投与することが適切と考えられる局面は想定されないのでしょうか。左薬剤の半減期から再燃のピークに関する記載はなされていますが、Bevacizumab 投与では観察期間内に確実に血管伸長が見られるという根拠は示されていないように思われます。また、当該施設での使用経験についても Bevacizumab 使用例は 8 例とわずかであり、これをもってレーザー治療のみによるプロトコールとすることには相応の根拠が必要と考えます。以上ご回答お願いします。

【回答】

貴重なご指摘を頂き、ありがとうございます。今回の未熟児網膜症に用いる抗 VEGF 薬は、薬剤の有効期間中に異常血管新生を抑制することで、結果的に正常血管の伸長と病態の鎮静化が図られることを目的として使用します。ご指摘の通り、再燃に関しては両治療群において、正常血管の伸長が不良である症例が生じる事は考えられます。一方で、研究計画書に記載のとおり、未熟児網膜症の治療については修正 30 週台に行われるのが一般的で、更に Bevacizumab の硝子体注射後の再燃期間の中央値については、16 週目程度であることが分かっております。即ち、かかる治療後の再燃時期は、修正 46 週以降であることが予想されます。

通常、網膜の血管伸長は概ね修正 40 週程度で完了し、未熟児網膜症が自然経過で鎮静化するの修正 44 週程度と報告されているため、修正 46 週の時点で血管伸長が非常に不良な症例に対しては、その後に Bevacizumab を再度注射して経過を見ても、通常の網膜血管の伸長が完了するまでの期間に正常網膜血管が十分に伸長しない可能性が高いと考えられます。このような症例の場合、抗 VEGF 薬の追加投与の意義は少なく、一方で、広い無血管野を放置すると、数年後に網膜裂孔や網膜剥離を生じる可能性が高まるため、この時点でレーザー治療を行う方が妥当であると考えられます。加えて、我々が調査した限りでも、Bevacizumab を連続投与した研究の報告が見当たらないため、本技術においては Bevacizumab の単回投与後の再燃例に対してはレーザー治療のみを治療選択肢としております。

2. 経過中の再燃の兆候に関する判断および血管伸長ありなしの判断とその後の治療方法の選択について、第三者が行うとされていますが、その判定基準が明確にされていません。第三者に該当する眼科医が複数の場合には判定者間での判断に差を生ずる可能性があります。第三者を複数設定するなどの判定の標準化の可能性についてご検討ください。

【回答】

重要なお指摘を頂き、ありがとうございます。未熟児網膜症の診療間隔について、本技術の選択基準に該当するレベルの重症未熟児網膜症に対しては、1週間あたり2回の診察が推奨されております。そのため、治療判定日を研究計画書 7.1.1 項のスケジュール表に記載のごとく最短で1週間ごとに設定した評価を計画しております。その際、治療判定日を許容範囲±4日としており、そのため1回の写真判定から次回写真判定までの期間が最短で3日となることがあります。

本技術における写真判定を行う第三者は、未熟児網膜症の診療に精通し、かつ本研究の責任医師・分担医師とは独立した眼科医師であることに加え、眼底写真を速やかに確認、評価できることが条件となります。しかし元来、希少疾患である未熟児網膜症を専門的に診療できる医師は全国的にも非常に少数に限られており、本邦での未熟児網膜症の診療事情も相まって、この様な全ての条件に当てはまる医師を院外に求めることは非常に難しく、今回は単一の院内の医師に頼らざるを得ませんでした。そこで、本技術では、単一の評価医での第三者判定を計画しております(研究計画書 25.1 項参照)。全ての写真を同一の医師が評価するため、判定の標準化は少なくとも保たれると考えます。何卒ご理解の程よろしくお願い申し上げます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体注射療法

2022年2月17日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 眼科 上田 香織

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 患者負担と研究資金について

下記の3つの記載がそれぞれに異なっているため、研究資金に関して理解が困難となっています。下線部に示した部分の表現(病院から支給される研究奨励費と診療科の研究費、および、当該奨学寄附金との関係)について確認の上、適宜整理修正してください。特に「奨学寄附金が含まれない」との記載と「企業からの資金提供がない」との部分については資金の流れが不明瞭ですのでご注意ください。

1) 実施届出書の11ページ「11.患者負担について」：

本技術に係る総費用は5,193,790円である。先進医療に係る費用は45,900円で、このうち全額が研究者負担(病院から支給される研究奨励費)となるため、患者負担額は1,546,779円である。企業等からの資金提供や薬剤提供はない。

2) 研究計画書の31ページ「20.研究対象者の費用負担」：

この臨床研究で使用する試験薬のうち、アバステン®については先進医療Bで実施される。アバステン®の薬剤費および注射にかかる費用のみ健康保険の範囲外となり、先進医療に係る費用は45,900円となる。これは全額研究責任医師が所属する診療科の研究費で賄う。一方ルセンチス®は保険適用薬であり、全て一般保険診療で賄われる。それ以外に本研究に参加することによる対象者の追加費用負担はない。謝礼や負担軽減費はない。

3) 研究計画書の32ページ「23.1 研究の資金源」：

本臨床研究は研究責任医師が所属する診療科の研究費を資金源として実施する。なお、本研究は、中外製薬株式会社が製造販売するアバステン®、ノバルティスファーマ株式会社が製造販売するルセンチス®を用いた研究であるが、当該奨学寄附金には中外製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社らの資金は含まれない。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。研究にかかる費用については「病院会計から支給される研究奨励費」のみを使用することを確認いたしましたので、そのように記載を統一いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体注射療法

2022年2月17日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 眼科 上田 香織

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 研究計画書 p8 「4.1 選択基準」について

「未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き」(2020)によると、本研究の選択基準に含まれる「③zone II, stage2 ROP with plus disease」はラニズマブの評価が行われた「RAINBOW study の対象とはなっておらず、評価が定まっていないため、今後の検討を要する」とされている。今回の研究でこの対象を含めることとした理由について説明して頂きたい。

【回答】

重要なお指摘を頂きありがとうございます。ご指摘の「③zone II, stage2 ROP with plus disease」の症例は、本研究の対象のなかでは比較的軽症の部類ですが、このカテゴリーに該当する症例においても実診療上はより重症の stage3 に移行し、zone II, stage3 ROP with plus disease となる可能性が十分あるために、治療の対象とすべきであると考えられております。一方で、

- 1) ラニズマブの薬事承認の添付文書においては③も含めた「未熟児網膜症」全体が承認の対象となっていること、加えて
- 2) 用法用量に関連する使用上の注意の記載には「自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義が明確ではないことから、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期、病型による重症度等を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。」とあり、ここに記された「自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例」にも上記③の病態が当てはまらないこと

この2点により、本研究ではご指摘の③についても対象に含めることが妥当と考えました。

一方で、ご指摘のとおり③の症例が RAINBOW study で評価されていないことを鑑みて、RAINBOW study と同様に③の症例を除外した対象集団においても主要評価項目についての部分集団解析を追加し、結果の妥当性について考察することといたしました。

2. 本研究のラニズマブ群の治療方法(追加治療も含む)は、「未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き」(2020)とは一致していないように見受けられるが、本研究遂行上必要性があつて異なる規定とされているのか。プロトコル治療設定根拠について説明を加えて頂きたい。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。本研究では未熟児網膜症の診療のタイミングを、治療後 10 週までは少なくとも週 1 回、以降は月 1 回と設定しています。「未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引

き」(2020)において、ご指摘の記載は「RAINBOW study では 31%に追加治療を要し、再治療の時期は、投与後 4～16 週(中央値:8 週)であった。したがって投与後 16 週までは、週 1 回の眼底検査が推奨される。」の部分であると拝察します。

我々の本研究においても、ラニビズマブ治療後の再燃の中央値が 8 週であることから、再燃が比較的高頻度の期間をカバーできるように設定しております。一方で、大多数の症例において修正(早期出生後の在胎週数は、修正と表記する)30 週台で治療を開始することが想定されますが、その場合、治療後 10 週ではすでに本来の出産予定日を迎え、未熟児の実診療上においてはこの時期になると全身状態が整い NICU を退院せざるを得ない児がほとんどで、そのような児は外来診療でフォローすることとなります。日本の未熟児網膜症の診療において、診療に従事できる施設は非常に限られるため、特定の施設に遠方から症例が集まることが多く、当院においても病状が安定していれば退院後の通院の負担を減らすため、現在のプロトコルの規定通り 2 週間ごと、ないし 4 週間ごとの診療回数とすることが現実的と思われる。ただし、病状の不安定な児については当然この限りではなく、悪化がみられた症例においては、より高い頻度の追加診療や追加治療が必要になることはやむを得ません。その場合においても、追加治療が行われたか否かを含め各評価項目の情報収集は現在の観察ポイントにおいて可能であるため、治療後 10 週から 16 週については「未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き」と若干異なる診療間隔の設定になっておりますが、それ以降については手引きにおいても病状により臨機応変に対応する旨の記載がなされており、本研究のプロトコルと差異はないものと考えます。加えて本研究においては、評価日の設定に±7 日の allowance を設けておりますので、治療後 10 週以降 16 週までにおいてもデータ収集が十分可能なプロトコルとなっていると考えます。

3. 本研究のエンドポイントは、「未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き」(2020)で引用されている先行研究のエンドポイントと完全には一致していないが、同一の評価方法を採用しなかった理由について説明して頂きたい。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。「未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き」(2020)において、ご指摘の記載は「治療評価の主要項目は治療の成功であり、その成功とは『治療開始 24 週後、両眼とも活動性の ROP がなく、網膜の牽引や剝離など不良な形態学的転帰もない』と定義された。」の部分であると拝察します。

RAINBOW study の目的が「ラニビズマブが未熟児網膜症の鎮静化を治療成功と定義し、その割合を既存のレーザー治療と比較検証すること」である一方で、我々の本研究の目的は「抗 VEGF 薬の単回の治療で未熟児網膜症の鎮静化が得られるか」を検討することです。複数回の治療が必要となる場合、その都度眼処置における合併症リスクが発生するのみならず、児に対して鎮静薬の使用や気管挿管を要することもあるため全身への負担がかかることとなります。よって処置および手術の必要性が減少することが患児にとってのメリットであることはいうまでもありません。その考え方に則り、本研究では、ベバシズマブないしラニビズマブの単回治療で未熟児網膜症を鎮静化させられるか比較検証することを目的とし、主要評価項目を設定いたしました。

4. 研究計画書 p9 5.3.1

「研究対象者の特定を容易にするため、研究対象者識別番号リストを作成する。」との規定について、管理方法を明記すること。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。管理方法に関しまして、研究計画書 17.1 項に一部記載をしておりましたが、記載が不十分でしたので、「研究責任医師と研究分担医師は研究対象者番号リストを研究者のみが閲覧できるよう鍵のかかる保管庫で管理する。第三者判定を行う医師は研究対象者番号リストを閲覧できないよう管理する。」との記載へ修正いたしました。なお、研究計画書 17.1 項に記載していた「研究対象者識別コードリスト」についても、「研究対象者識別番号リスト」に記載を統一させて頂きました。また、研究計画書 5.3.1 項についても、ご指摘の内容に関して適宜追記いたしました。

5. 研究計画書 p10 「5.4 プロトコル治療」の③の規定は以下のようになっており、両群とも、患者に生じる状況が網羅されておらず、改訂を要する。また、ベバシズマブ群において「初回注射から 4 週間以上が経過しており」という条件はさておき、「蛍光眼底造影検査で再燃の兆候(血管拡張蛇行の悪化および ETROP study の診断基準に基づく stage の上昇)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」という状況が生じた場合どのような対処が取られるべきかが明確にされていない。

そもそも、「所見の悪化」、「悪化の兆候」、p12 の「再燃兆候」は異なる事象として書き分けられているのか。そうであれば各々具体的な定義を記すべきであるし、本研究内での追加治療の実施基準の記載が章ごとに異なっているような規定は改め、統一するべきである。もしも同一の事象を指すのであれば、同一の用語をあてること。

(研究計画書から引用)

- ・Ranibizumab 投与群において、初回注射から 4 週間以上が経過しており、蛍光眼底造影検査で再燃の兆候(血管拡張蛇行の悪化および ETROP study の診断基準に基づく stage の上昇)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 を再注射する。
- ・血管伸長を認めるものの再燃の兆候がある場合:レーザーによる追加治療を行う。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。まず、所見の悪化・悪化の兆候・再燃の兆候・再燃兆候につきましては、すべて同一の事象を示しており、「再燃兆候」に記載を統一いたしました。

次に、研究計画書 5.4 項「プロトコル治療」③に関しまして記載が不十分でしたので下記の内容へ改訂いたしました。

「③ 初回治療後 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。」

こちららも貴重なご指摘を頂きありがとうございました。

6. 研究計画書 p11 の二つの※印については、④のみに係るのが、③、④ともにかかるのかが不明瞭である。明確に記すこと。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。不明瞭な表記となっております申し訳ございません。

※印については③、④ともに適用されますので、その旨明記いたしました。

7. 研究計画書 6.2.1 の項の次に【定義】として 2 つの事項が挙げられているが、これは、6.1 節にもかかる規定であるのか。不明瞭であるため、明確に記すこと。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。不明瞭な表記となっております申し訳ございません。

定義については研究計画書 6.1 項にも適用されますので、【6.1 および 6.2.1 にかかる定義】と明記いたしました。

8. 「追加加療を行う場合は、研究責任医師が診断ののち追加加療を行うが、客観性を担保するため、追加治療前に眼底写真を撮影し、研究分担医師ではなく、未熟児網膜症の診療について第三者の立場の医師が、患者情報をマスクされた画像を確認し、治療の要否について独立した判定を行う。この評価は、あくまで治療においては、研究に伴う参考所見とする。」とあるが、この判断は(研究計画書 7.1.1 で得られた情報に対して)どのようなタイミング・どのような方法で行われるのか、その手順を研究計画書に明確に記すこと(6.2.1 の項の次に記されている【定義】からは、各被験者の治療経過に対してリアルタイムで評価を行うのか、一定期間経過後の評価が行われるのかは読み取れない。また、結果を記す CRF 等は用意されるのか否か、等も不明瞭である。)

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。不明瞭な表記となっております申し訳ございません。

第三者判定は各評価日において撮影された眼底写真について、他の診療情報とは切り離された状態で当日中に第三者判定の担当医師に送付され、3 日以内に研究責任医師へ判断結果が報告されます。これは治療期間に±4 日のインターバルを設けており、次回診療までに第三者判定を行うことを担保するためです。これを踏まえ、研究計画書 5.4 項に下記のごとく記載を追記いたしました。

「第三者判定は各評価日において撮影した眼底写真をもとに行われる。撮影した眼底写真は当日中に第三者判定の担当医師へ送付される。第三者判定の担当医師は判定結果を3日以内にEDCへ直接入力し、速やかに研究責任医師へ報告する。」

9. 「追加治療を行わなかった眼に対し、第三者判定で追加加療が必要と判断された症例においては、患者利益のため参考所見として患者側に説明し、必要に応じてレーザー加療または手術による追加加療を実施する。」とあるが、この第三者判定のタイミング・方法を前項同様明確に記すこと。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。

判定に関しては前項に記載の通り、撮影した眼底写真は当日中に第三者判定の担当医師へ送付されます。第三者判定の担当医師は判定結果を3日以内にEDCへ入力し、速やかに研究責任医師へ報告します。追加治療を行わなかった眼に対し、第三者判定で追加加療が必要と判断された症例は、研究責任医師が研究対象者の代諾者にその結果を速やかに報告し、その後の対応を協議します。

また下記10.の回答にお示します通り、両群の判定にかかる客観性の担保のため診療フローを変更いたしました。

これらを踏まえ、研究計画書5.4項に「追加治療を行わなかった眼に対し、第三者判定で追加加療が必要と判断された症例においては、研究責任医師が研究対象者の代諾者にその結果を参考所見として速やかに報告し、次回評価日の診察担当医が変更となる旨説明する。」の記載を修正いたしました。

10. 前項・前々項の判定が、群間で同一条件で行われることが必要となる。上述の定義の明確化にあたって、群間で同様の判定手順が取られるのか否かを確認すること。また、エンドポイント評価の具体的な手順を研究計画書内に書き下すこと。例えば、追加治療が行われなかったものの、第三者判定で追加治療が必要との判定になった場合の扱い、そのような検討が群間で等しく行われるためのフローになっているのか否かがわかるように研究計画書に記すこと。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。

ベバシズマブ及びラニビズマブ群の両群での判定は同一条件で行われる旨、研究計画書5.4項に追記いたしました。少なくとも、第三者評価の判定医師においては、研究計画書5.4項に記載の通り盲検化を担保するために対象者のカルテにはアクセスしないため、両群とも判定の条件が同一である点は担保されております。

エンドポイント評価について、ご指摘の部分である「治療が行われなかったものの、第三者判定で追加治療が必要との判定になった場合」は、そのような検討が群間で等しく行われるためのフローにつき、詳細に検討した結果、両群の判定にかかる客観性の担保のため診療フローを変更し、次回評価日に、主治医を除く研究グループ内の複数の医師で診察を行い、眼底診察および眼底写真による判定を行うことといたしました。

事前照会事項に対する回答1ですすでに回答いたしました通り、元来、希少疾患である未熟児網膜症を専門的に診療できる医師は全国的にも非常に少数に限られており、今回は研究に関わる医師は単一の院内の医師に頼らざるを得ませんでした。そのため、第三者判定委員会を設置することが難しい状況下で、可能な限り客観性を担保できる研究方法を立案いたしました。

11. 第三者評価を経て追加治療が不要であったケース、追加治療を行うべきであったケースの情報は、研究組織内で可能な限り早く共有されるべきと考えるが、モニタリングの一環としてそのようなフィードバックを行うことを検討すること。

【回答】

ご指摘を頂きましてありがとうございます。

第三者判定の担当医師の評価について、研究組織内で情報共有を行うよう、研究計画書 5.4 項に「第三者判定の担当医師による各評価日の眼底写真の評価結果は、その都度研究組織内で速やかに情報共有を行う。」と追記いたしました。

12. 今回の研究では、ベバシズマブの成績が良くなる可能性があることを期待しているのであろうが、BEAT-ROP study では本試験の選択基準の②(zone I, stage3 ROP without plus disease)のみが対象とされており、本研究はより広い対象において実施されるなど条件も異なるため、必ずしも想定通りの結果が得られるとは限らない。また、有効性を期待させるものである一方、ラニビズマブに比して副作用が強くなる可能性もあり、結果としてレーザー光凝固治療、ラニビズマブを選択すべき状況になることもあり得る。

本研究計画では中間解析を行わないこととされているが、本試験で比較される2つの治療は、ともに薬事承認されているものではなく、一方は薬事承認され保険適用されている一定の評価が定まった治療法であることを踏まえると、患者登録期間中に明らかにベバシズマブのラニビズマブに対する優越性を検証できないことが判った場合、新規の登録を中止、あるいは、一旦中断して以降の対応を検討するという規定を設けるべきではないか。申請医療機関の見解を提示されたい。また、逆に早期有効中止基準を規定しなかった理由についても説明を加えて頂きたい。

【回答】

本研究は、研究計画書の 12.2 に記載したように当院の実績に基づき、その想定下において 70%の検出力で検討が可能なように目標症例数(眼)の設定を行っています。その際に、中間解析を行うための過誤確率の調整は前提とはしていません。また、一部の対象者の結果に基づき随時に研究結果を判断することも適切ではないと考えています。さらに、ベバシズマブとラニビズマブの優越性の検証が困難なことが研究の途中で認識されても、主要評価項目についての各群の割合および割合の差を可能な精度で推定することをすべきであると考えているため、早期有効中止基準は設定していません。

しかしながら、ラニビズマブがすでに薬事承認されているという事実を鑑み、設定した目標症例数(眼)で実施するために、確率的な議論を避けた上で、様々な想定下で対象者の登録期間中に、明らかにベ

バシズマブのラニビズマブに対する「優越性を検証できないことが判った場合」について以下の検討をおこないました。

本研究は非盲検試験ですが、優越性を検証できないことが判り研究者に対して研究の中断の検討を行うことの検討の勧告を、眼底所見の判定を行う第三者が盲検下で行うことを前提とし、早期中止の判断に群の情報は用いないこととしました。

主要評価項目であるラニビズマブの 24 週までの追加投与またはレーザー治療を要する眼底所見と再治療の有無を、表 1 に示す 2×2 分割表にまとめることとします。

表1			
	バベシズマブ群	ラニビズマブ群	
再治療あり	a	b	a+b
再治療なし	c	d	c+d
	n1	n2	

表 1 において、それぞれの群の眼数を目標症例数(眼)である 34 とすれば、 $n_1=34$ 、 $n_2=34$ となります。また、眼底所見の判定は盲検下で行われるために、a、b の個別の値はわからず、判定者がわかるのは a+b となります。

主要評価項目であるラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要する眼底所見となった場合、すなわち、 $a=34$ 、 $b=34$ 、 $c=0$ 、 $d=0$ の場合には、優越性を検証できません。このとき、 $a+b=68$ であり、この状況は、68 眼の治療が終了しないとわからない、ということになります。つぎに、 $a=33$ 、 $b=34$ 、 $c=1$ 、 $d=0$ の場合にも、優越性を検証できません。この場合には、67 眼での判定となります。同様な考えで a、b、c、d を変化させたときに、有意差が得られない最小の a+b の眼数を、明らかにバシズマブのラニビズマブに対する優越性を検証できないことが判った場合としました。この考え方に基づき対象者内の相関を考慮した割合の差の検定に対応する簡便な判定方法で計算を行うと、明らかに優越性を検証できないとする a+b の最小値は 62 眼となりました。それ以下になると、確率的には検証できる可能性を有することとなります。

つまり、早期の無効中止または有効中止を判断可能な時期は、登録された全例がラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要する眼底所見となった場合(もしくは、登録された全例がラニビズマブの追加投与またはレーザー治療がない場合)であっても、目標症例数(眼)に対してわずか 7 眼を登録しないという時になります。

なお、この検討における簡便な判定方法は、Agresti and Caffo (2000) の 95%信頼区間にデザインエフェクトを組み込み、信頼区間の下限が 0 を超えた場合を有意差ありとしました。

以上の検討により、有効性が検証できないという判断が可能な時期は、目標症例数(眼)に対してわずか 7 眼を登録しない場合(対象者においては 3 名)である点、および割合の推定精度の確保の点から早期の中止または中断の検討は行わない方針としています。

参考文献: Alan Agresti and Brian Caffo. Simple and Effective Confidence Intervals for Proportions and Differences of Proportions Result from Adding Two Successes and Two Failures. The American Statistician, Vol. 54, No. 4 (Nov., 2000), pp. 280-288.

13. ラニズマブは薬事承認を取得しており ROP に対して確立した治療と見なされている状況で、ベバシズマブがラニズマブに統計学的に有意に優るか否かの検証をする試験において、ベバシズマブがラニズマブに統計学的に有意に劣るか否かをも検証すべき(両側検定を用いるべき)と考える理由について見解を提示していただきたい。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。

本研究の解析においてはラニズマブがベバシズマブに統計的に有意にまさるようなことが仮に生じた場合でもその事実を報告すべきと考えていること、および主要評価項目について、割合の群間差とその95%信頼区間を算出することを想定していたため、それに対応させて両側検定としておりました。

しかしご指摘の通り、ラニズマブは薬事承認を取得しており ROP に対して確立した治療と見なされている状況で、ベバシズマブがラニズマブに統計学的に有意に優るか否かの検証が本研究の目的であるため、片側検定に修正することいたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体注射療法

2022年2月17日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院

眼科 上田 香織

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 「薬事承認申請までのロードマップ」中の「未承認薬検討会議(公知申請の検討)」との部分は、本技術の置かれた状況に鑑み「公知申請の検討」などと記載される方が適切と考えられるため、改訂して頂きたい。

【回答】

ご指摘頂き有難うございます。ご指摘に従い、ロードマップの記載を修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体注射療法

2022年2月22日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 眼科・上田 香織

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. (照会回答 3-12 に関連して)

即、失明や大幅な視野欠損に繋がるイベントばかりではないのかもしれないが、非可逆的障害が残る可能性が高まるのであれば、ベバシズマブがラニビズマブに優越できる可能性が(0%になった時点ではなく)ある程度まで低くなった時点で新規登録を中止、あるいは、せめて一旦登録を停止して適格基準の見直し等を行うか試験継続の可否を検討するという規定を盛り込むべきではないか。なお、照会回答 3-13 で片側検定での評価を行うよう変更しているの、群間のキーオープンをした中間解析で無効中止のみの検討を行う場合には多重性の調整を不要とすることも選択肢のひとつと考える。

本技術については、先行例の情報が少ないことを考え合わせると、①他の照会事項で既に対応が追加された主治医の判定と第三者的評価との乖離があった事例の速やかな共有(モニタリングの一環としての対応)に加え、②想定外の有害事象が発生した場合の新規患者の登録中止ないしは登録中止の必要性や試験実施計画改訂の必要性の検討の規定、更に③上述のベバシズマブの有効性が不十分であった際に新規患者の登録の中止ないしは登録中止の必要性や試験実施計画改訂の必要性の検討の規定の3つの観点から、適切な被験者保護が可能となる規定を盛り込むべきではないか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本研究が承認薬と適応外使用薬の比較であることについて改めて検討し、ご指摘の様に独立データモニタリング委員会を設置し、適応外使用薬であるベバシズマブが適応外使用薬であるラニビズマブに優越できる可能性等について定期的に検討することといたしました。

ご指摘の3点につきまして、「独立データモニタリング委員会に関する手順書」を整備し、以下の対応といたします。

「①他の照会事項で既に対応が追加された主治医の判定と第三者的評価との乖離があった事例の速やかな共有」につきましては、乖離があった場合は研究責任医師へ報告されることとなっていますので、その場合には研究責任医師より独立データモニタリング委員会へ随時報告することといたします。

「②想定外の有害事象が発生した場合の新規患者の登録中止ないしは登録中止の必要性や試験実施計画改訂の必要性の検討の規定」につきましては、各群3例が登録された時点で、有害事象が想定を超えるものではないかについて検討を行います。また、有害事象が当初の想定を超えて発生した場合には研究責任医師から独立データモニタリング委員会に研究継続の是非を諮るよういたします。

「③上述のベバシズマブの有効性が不十分であった際」につきましては、研究対象者の登録が予定登録数の 1/2 例、及び 3/4 例になった時点で独立データモニタリング委員会に於いて、その時点での予測確率に基づく条件付確率に基づいてベバシズマブがラニビズマブに優越できる可能性が低い場合には研究の中断または中止を検討するよういたします。

2. ベバシズマブに関しては、がん領域においては、創傷治癒遅延のために投与後に手術が必要となる場合には間隔を開けることなどの注意喚起がなされている。今回の対象疾患において、結果として手術が必要になるケースや何らかの処置が取られるケースで、通常行われている手術手技・処置やその結果に支障を来す可能性はあり得るのか否か、現時点での申請医療機関の見解をご提示頂きたい。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。本研究で、ベバシズマブ投与後にご指摘のような懸念を生じかねない追加処置は 2 種類あると存じます。ひとつはレーザー治療です。これは眼球内組織に治療が必要な創傷を作る処置ではないため、創傷治癒遅延と直接の関連性はないと存じます。もうひとつの追加処置は手術加療になりますが、手術加療を要する状況においては非常に重症であり、手術をしなければほぼ確実に失明（視力低下ではなく、光覚を失う状況）に至るため、手術の必要性が創傷治癒遅延のリスクを大幅に上回る状況と想定されます。

3. 「3.2 予期される疾病等」の記載内容に関連して、以下の対応を行うべきと考える。

- ①レーザー治療によって生じる事項の追記が必要。これに伴い、3 章中ではなく、章を分けて記載した方がよいと考える。
- ②薬剤に関して、【抗がん剤として使用した場合、添付文書で副作用として報告されている主要なもの】、【未熟児網膜症に対して抗 VEGF 薬を使用した既報において、投与中・投与後に報告された主な全身合併症】が挙げられている。これらに加え、ベバシズマブの添付文書の小児に対する注意として記載されている骨壊死（顎以外の部位）についても追記が必要ではないか（あるいは 17.3.2 への追記が必要ではないか）。また、このように、薬剤によって記載すべき情報が異なるため、ラニビズマブとベバシズマブを書き分けることが必要と思われる。
- ③17 章に随時報告の規定があるが、具体的な報告基準は試験実施計画書上に明記すること。また、研究組織内への有害事象・副作用発現状況の定期的なフィードバックを行い、試験継続の可否を判断できるようにしておく必要があり、更に付け加えると、試験継続の可否を一定期間ごとに判断する効果・安全性評価委員会等の設置が望ましい状況でもある。これら 3 点については、試験終了後に解析を行えば良いということではなく、試験の進捗中に適切なタイミングで情報を取りまとめると共に精査して研究組織内にフィードバックし被験者への適切な対応が取られる体制で試験を実施するという観点で、改訂を検討されたい。
- ④細かいことであるが、試験実施計画書上の様式の指定と、試験実施計画書末尾に添えられている様式とに対応が取れていないので記載整備が必要である。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

- ① について:ご指摘に伴い、3章「試験薬の概要」とは分けて、研究実施計画書 17.3.2 項「予測される不利益(負担及びリスク)」にレーザー治療によって生じる事項について追記いたしました。
- ② について:研究実施計画書 3.2 項「予期される疾病等」に関しまして、ベバシズマブとラニビズマブに記載を分けたうえで、「【抗がん剤として使用した場合、添付文書で副作用として報告されている主要な疾病等】、【未熟児網膜症に対して抗 VEGF 薬を使用した既報において、投与中・投与後に報告された主な全身合併症】」と項目を分けて記載するようにいたします。また、骨壊死についても「Bevacizumab の使用により予期される合併症」に追記いたしました。
- ③ について:報告すべき疾病等に関しましては研究実施計画書 9.2 項、および重大な不適合については、研究実施計画書 7.2.2 項の記載に準じております。未熟児網膜症に対するベバシズマブ投与中・投与後の全身合併症については、システマティックレビュー(Pertl, L., et al.: A Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. PLoS One 2015, 10(6), e0129383)を参照いたしました。この文献で参照された 24 件(合計 1457 眼)の論文のうちランダム化試験は 1 件のみであり、その中で治療中に死亡した児は 5 名で、窒息が 2 名、呼吸不全が 2 名、その他の理由により心肺停止後に DNR(do-not-resuscitate)により死亡した児が 1 名でした。この他に参照されたケースコントロールスタディでは呼吸不全と脳室内出血が 1 例ずつ報告されました。しかしいずれの症例も、最終的にベバシズマブの硝子体注射との因果関係があるとは判断されなかったと記載されております。

ただし、ご指摘のように、ベバシズマブの硝子体注射後に、ベバシズマブに関連した全身合併症が全く起きないとは限りませんので、小児科と連携した密な全身管理が必要と考えました。そのため、NICU 入院中は新生児科と併診のうえ、全身状態を注意深く観察いたします。ここで未熟児網膜症の治療が行われるのがほぼ修正 30 週台であることから、注射後 10 週程度で出産予定日となり、NICU を退院する児が多くなりますが、添付文書によれば抗がん剤として使用した場合のベバシズマブ投与後の血中濃度は、3mg/kg で約 20 日のうちに体内からほぼ消失しており、本研究で使用するベバシズマブの量はそれよりもわずかであることから、注射後 10 週の時点においては全身への副作用が生じる可能性は極めて低くなっていると予想されます。そのため小児科医師とともに外来での経過観察を継続することで、万一の全身合併症に対応するとともに、試験の進捗中に適切なタイミングで情報を取りまとめると共に被験者への適切な対応が取れる体制で試験を実施するという観点から、重篤な合併症が発生した際には未熟児網膜症の専門医、新生児科医師、および統計専門家による独立データモニタリング委員会へ諮り、研究の続行如何の判断を仰ぐことといたします。
- ④ について:ご指摘に従い、対応につき記載の修正整備を行いました。なお、研究実施計画書末尾に添付の「計画書書式 1」については、神戸大学独自の書式となっております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体注射療法

2022年2月22日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 眼科・上田 香織

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 同意説明文書について、1)、2)について説明するとともに、3)－5)について記載内容を検討頂きたい。
- 1)代諾者(親御さんか親権者)を念頭に置いていると理解するが、親が親権者ではない場合は、親権者の同意を取るのか。両者の関係についてどのようにお考えかご説明いただきたい。
- 2)親権者の場合、一方の同意でいいのか。説明は親権者が2人いた場合、2人に対してするのか。双方の意見が割れた場合、どうするのか。
- 3)3 ページの最初の「あなた」は、代諾者でいいのか。参加するのは子どもであって、代諾者ではないと考えるがどうか。同頁で親御さんではなく、「父母」との記載となっているが、文言を統一する必要はないか。
- 4)13 ページに「22.ご家族に守っていただきたいこと」とあるが、「家族」とはだれか。代諾者が守るべきことではないのか。
- 5)患者は途中から赤ちゃんと呼ばれているが、代諾者に対する説明であれば「あなたのお子さん」というのが適切と考えるがどうか。そうでなければ、「あなたの赤ちゃん」としないと、一般名詞で赤ちゃんという説明では特定ができないと考える。

【回答】

ご指摘を頂きましてありがとうございます。まず、1) 2)について回答させていただきます。代諾者に関しましてはご記載の通り、両親もしくは親権者を念頭に置いておりましたが、両親が親権者でない場合は、親権者の同意を取ることとなります。同意に関しまして、両親など複数の親権者がいる場合は、説明は原則的に全員に行うことといたしますが、やむを得ない事情ですべての親権者に説明できない場合は、親権者全員の相談の結果を反映して頂き、仮に親権者相互の意見が食い違うなら本臨床研究への参加をお断りすることといたします。さらに同意書に署名する代諾者以外の親権者については、全員の同意をとった旨チェックを入れて頂く欄を設けるように同意書書式を改訂いたしました。次に、3) 4) 5)については、ご指摘に基づき各々、記載を修正させていただきました。

2. 同意説明文書 4 ページの「修正週数」が難解である。診断は生まれてから行われるので、もう少しわかりやすい工夫が必要と考える。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。より分かり易い表現とするべく、「修正週数」についての説明を以下の様に修正いたしました。

(※未熟児の赤ちゃんは多くが満期産以前に出生していますので、出生後の日数については赤ちゃんがそのまま胎内で成長していたと仮定した週数で「修正〇〇週」と表現します。例えば妊娠 32 週で出生した赤ちゃんが生後 6 週間経過した場合、妊娠が継続されていたと仮定すれば妊娠 38 週となるため、赤ちゃんは「修正 38 週」と表現されます。)

3. 同意説明文書「4.この臨床研究の対象となる赤ちゃんの病状と治療について」

1)未熟児網膜症の標準治療は、手術なのか、レーザー照射なのか、ルセンティスなのか、アバスチンなのかが一般には理解できない記載である。また通常、臨床研究の治療は、標準治療に比べ効果がある、もしくは標準治療では副作用があるために、より副作用の少ない効果がある治療を行う、という書き方になるはずである。その臨床研究としての適切な説明を念頭に、もう少しわかりやすく整理すること。

2)ルセンティスは保険収載されている＝安全性・有効性が認められているのに、なぜレーザー照射が必要になるのか。アバスチンは本来どのような治療に使い、それについては、安全性・有効性が認められているが、未熟児網膜症では、何が足りないから保険収載されていないのか。わかりやすく説明を追加すること。

3)「抗 VEGF 薬そのものの全身への影響も小児においては十分に調べられていません。」ということであれば、有効性だけではなく、安全性も、全身への影響という意味では、明らかになっていないという理解でよいか。そうであれば、「全身への影響」は、どのような項目で有効性や安全性の判断をするのか。

【回答】

ご指摘を頂きましてありがとうございます。1)について、未熟児網膜症の標準治療は硝子体注射が普及する以前はレーザー治療となっておりましたが、抗 VEGF 薬のアバスチンが上市され、本疾患にも使用されるようになってからは、徐々に硝子体注射が治療の第一選択となってきております。上記の点を踏まえ、同意説明文書 4.について、未熟児網膜症の治療についての説明を「これまでの未熟児網膜症の治療は、従来は網膜をレーザーで焼く方法が第一選択でしたが、焼いた部分の視野が失われたり、将来的に非常に高度な近視が生じたりするというデメリットがありました。2010 年頃より、網膜の異常な血管を退縮させる抗 VEGF 薬が普及し始め、徐々に硝子体注射治療が第一選択となりつつあります。」と記載整備いたしました。

2)について、未熟児網膜症に対する硝子体注射においては、first in class であるアバスチンの使用実績が世界で先行している一方、日本や欧州では遅れて上市されたルセンティスが未熟児網膜症に対し先行して薬事承認を得たという逆転現象が生じております。これらの点と欧米の治療実績から、アバスチンもルセンティスに劣らない有効性・安全性が期待できると考えております。かかる逆転現象は各薬剤の個別の開発戦略にも影響されますので、現時点でのわが国での薬事承認の有無が、一概に有効性や安全性についての差異をそのまま反映しているとは限らない状況と考えております。

3)について、ご指摘のとおり、抗 VEGF 薬の安全性は、小児の全身への影響という意味では、明確な副作用の知見は集積されておりません。これは現在までに未熟児網膜症に対する抗 VEGF 薬の治療報告において、そのような副作用の報告が非常に少ないからです。未熟児網膜症に使用する抗 VEGF 薬は成人眼への投与量と比較し、ルセンティスで 2/5、アバステンが 1/5 であり、薬剤の投与量そのものが非常に少なく、全身への影響が小さくなるのがその理由と考えられます。しかしながら現段階で、アバステンの全身への副作用が全くないとは言えませんので、合併症に関しましては未熟児網膜症に対するアバステンを含めた抗 VEGF 薬の治療論文に報告されている項目、およびアバステンの抗がん剤にかかる添付文書上の副作用として記載された項目を用いて評価するのがよいと考えます。これらについては、事前照会事項に対する回答5の指摘に従い、アバステンとルセンティス各々の合併症に書き分けたくうで、研究計画書 3.2 項に修正記載いたしました。

4. 同意説明文書に、硝子体注射がどのような注射なのか、どこにも書いていないので、付け加えて頂きたい。

【回答】

ご指摘を頂きましてありがとうございます。硝子体注射に関しまして、同意説明文書 4 項に説明を追加記載いたしました。

5. 同意説明文書に、今回、両方の薬剤を比べるだけではなく、そのあと「必要に応じてレーザー加療または手術による追加治療を行うこととなります。ルセンティス®の追加投与またはレーザー治療を行った赤ちゃんにおいても、研究計画に定められた観察期間の終わりまで担当医師が赤ちゃんの状態の観察を続けます。」(6 頁)とあるが、今回の研究のエンドポイントが理解できない説明である。追加治療は研究ではなく、治療として行うという意味なのか。そうだとすれば、研究の対象ではなくなると考えるが、そのあたりを明確にして頂きたい。

【回答】

ご指摘を頂きましてありがとうございます。ルセンティス®の追加投与やレーザー治療は、ご指摘の通り「治療」として実施いたします。しかしながら、初回の抗 VEGF 薬硝子体注射に対する、研究計画書 6.2.2 項に記載の安全性評価項目については注射後 24 週までフォローアップするため、ルセンティス®の追加投与またはレーザー治療を行った赤ちゃんにおいても、研究計画に定められた観察期間の終わりまで観察は続けることとしております。

6. 同意説明文書にアバステンを未熟児網膜症の治療に使った場合の、危険性について、説明して頂きたい。抗がん剤としての使用についての説明では説明になっていないと考える。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。アバスチンを未熟児網膜症の治療に使った場合の、危険性については、上記 3.のご指摘および事前照会事項に対する回答5の指摘に従い、アバスチンとルセンチス各々の合併症に書き分けたくえて、研究計画書 3.2 項に修正記載いたしました。

7. 同意説明文書の他の治療法のところに、「手術」がないのはなぜなのか。

【回答】

ご指摘を頂きましてありがとうございます。手術についても説明が必要と思いますので、項目追加いたしました。

8. 同意の立会人とはどのような存在を想定しているのか。立会人が必要なのは、例えば親権者が未成年の場合なのか。ご説明頂きたい。

【回答】

ご指摘を頂きましてありがとうございます。立会人については、親権者が未成年の場合の親権者の保護者ないし後見人と想定しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答7

先進医療技術名：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体注射療法

2022年2月24日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 眼科・上田 香織

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. (照会回答 3-10 に関連して)

現実的に実施可能な範囲内での規定とならざるを得ないことは十分に理解しているが、評価の第三者性・客観性を担保するために、何らかの対応は必要と考える。どのような条件を満たす医師が対応を行うのかを明らかにして頂きたい(適宜、研究計画書上にも明記すること)。同一組織内の医師が主治医の判断と異なる判断を下しうるのかという懸念もあるが、その点についての申請医療機関の見解をご提示いただきたい。また、そのような判定の客観性を少しでも高める方策として、例えば判断が一致した、あるいは、乖離した理由が外部からも読み取れるよう、判断の根拠を一定のフォーマットで記録する様式を設けるなどの対応を検討していただきたい。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。第三者判定を行う医師の評価に関しまして、未熟児網膜症の十分な診療経験を有し、硝子体注射およびレーザー治療の経験のある眼科医であることは当然ながら、さらに眼科内の専門領域が研究責任者および分担者と異なる分野である眼科専門医を第三者として今回選定することといたしました。具体的には、今回選定した眼科医は網膜硝子体およびぶどう膜疾患を専門領域としており、現状で可能な限りの判断の独立性を考慮しております。さらに、ご指摘のように、判定の客観性を少しでも高める方策として、判断の一致ないし乖離の理由が外部からも読み取れるよう、各診療時期で追加治療の根拠となる眼底所見(zone, stage, plus sign)を具体的に記載できるようフォーマットを整備し、それを研究グループ内に情報提供できる体制といたしました。

2. (照会回答 5-1 に関連して)

「①他の照会事項で既に対応が追加された主治医の判定と第三者的評価との乖離があった事例の速やかな共有」について、個別の事例の独立データモニタリング委員会への報告と共に、委員会の判断も含め一定期間ごとに取りまとめを行い(例えば〇ヶ月毎、〇例毎、など)、研究組織内での共有を行うことを検討されたい(一部の情報のマスキング等が必要になる可能性はある)。この取りまとめた情報は、17.5.1 で定められている定期報告時にも活用するので、検討して頂きたい。

【回答】

重要なお指摘を頂きありがとうございます。「①他の照会事項で既に対応が追加された主治医の判定と第三者的評価との乖離があった事例の速やかな共有」については、具体的に個別の事例の独立デー

タモニタリング委員会への報告と共に、委員会の判断も含め 6 か月ごとにとりまとめを行い、研究組織内での共有を行うことといたします。

3. (照会回答 5-1 に関連して)

「②想定外の有害事象が発生した場合の新規患者の登録中止ないしは登録中止の必要性や試験実施計画改訂の必要性の検討の規定」の各群 3 例が登録された時点での検討を行うという対応は良いが、眼科領域の事象に留まらない有害事象・副作用が発現した場合に適切に情報を収集し、速やかに独立データモニタリング委員会、研究組織内で共有するために、予め有無を確認すべき事象名を CRF に列記して情報を得る方式と、そこに列記されていない事象を個別に報告する方式とを組み合わせ、安全性情報を収集し、適宜リスクの評価を行うことが必要と考える。これに関連して、安全性の確認のために、独立データモニタリング委員会の委員としてのみならず、各被験者の観察に小児科の医師が(研究組織の一員として)関与することの必要性について検討されたい。また、研究責任医師が問題と判断しない事象や発現頻度・グレードの違いが生じている事象についての第三者的検討が可能になること等から、個別の報告に加え一定期間ごとにとりまとめを行い(例えば〇ヶ月毎、〇例毎、など)、都度、独立データモニタリング委員会、研究組織内で共有することも検討されたい(ただし、研究組織内の共有にあたっては一部の情報のマスキング等が必要になる可能性がある)。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。眼科領域の事象に留まらない有害事象・副作用が発現した場合に適切に情報を収集するため、CRF 内に全身性の重篤な合併症(呼吸不全、窒息、心筋梗塞、その他心血管障害)についてチェック項目を新しく設けるとともに、その他想定し得ない合併症も収集できるよう、自由記載欄も設けることといたしました。この旨、研究実施計画書 6.2.2 項を修正いたしました。さらに、研究分担者として新たに NICU を担当する小児科医師に加わって頂き、全身合併症に対して迅速に対応できるよう、併診して頂く体制を整えました。

また、「想定外の有害事象が発生した場合の新規患者の登録中止ないしは登録中止の必要性や試験実施計画改訂の必要性の検討の規定」に鑑み、具体的に個別の事例の独立データモニタリング委員会への報告と共に、委員会の判断も含め 6 か月ごとにとりまとめを行い、研究組織内での共有を行うことといたします。

4. (照会回答 5-1 に関連して)

①～③の対応については、試験実施計画書に記載する必要がある。③は中間解析のセクションに追記することになるが、①、②は項を改めて規定することになるものとする。

【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。

①～③への対応および上記 2. 3 への回答を踏まえて、試験実施計画書 17.4「安全性と不利益への

配慮」に追加して新規に 17.4.2 独立データモニタリング委員会の設置として以下の様に記載いたしました。③に係る記載につきましても、本検討における有効性の回答は研究計画書で当初想定していた解析(2 群間の検定)の枠外で条件付確率に基づき行うため「中間解析」としてではなく、独立データモニタリング委員会に於ける対応として記載いたしました。

検討時期	検討事項
各群に初期的な 3 例が登録され時点	・研究計画書 6.2.2 安全性評価項目
目標症例数の半数(9 例)、3/4(13 例)が登録された時点	・研究計画書 6.1 主要評価項目 ・研究計画書 6.2.2 安全性評価項目 2)~8)
該当事例が発症時随時	・主要評価項目に係る第三者判定の結果と、実際の治療との齟齬
半年毎	・主要評価項目に係る第三者判定の結果と、実際の治療との一致度 ・研究計画書 6.2.2 安全性評価項目 2)~8)
随時	・研究責任医師からの審議依頼

5. (照会回答 5-2 に関連して)

失明が危惧される際に手術がなされることは当然と理解するが、ベバシズマブを投与していたために通常に比して手術の難易度が高まる、あるいは、手術の成績に影響が生じるようであれば、試験治療のリスクの一つになり得る。最終的には本試験結果を踏まえて検討する事にはなるが、現時点でそのようなリスクがほとんど無いと言える状況であるのか否か、申請医療機関の見解をご提示頂きたい。なお、試験の実施方法としては、手術が行われた場合にはその情報を取得し、問題が生じていないかの確認を行うことになるため、CRF ないしは様式を用意する必要があると考える。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。添付文書上の副作用である創傷治癒遅延が手術に及ぼす影響については、最終的な判断についてはご指摘のとおり、本試験結果を踏まえて検討する事となりますが、ベバシズマブは未熟児網膜症に対する長期間の豊富な使用経験のなかで、これまでに創傷治癒が問題となった症例の報告がないことから、現時点ではご指摘のような創傷治癒遅延に関連する問題が生じるリスクは低いと考えております。また、私共の自験例でも、未熟児網膜症に対してベバシズマブを投与し、その後手術加療を要した症例経験はございません。

しかしながら、ご指摘のように、仮にベバシズマブが使用された症例で手術加療が行われた場合は、創傷治癒遅延に関連する合併症の確認は必要と考えますので、情報収集が可能となるよう CRF に手術加療が行われた場合に術後創傷治癒遅延の項目を追加し、試験実施計画書にも記載整備いたしました。

6. (照会回答 5-3 に関連して)

③について回答されている内容のうち、9.2 で規定されているのは、研究事務局への報告(つまり、CRF に記入して提出するとういこと)の規定であり、独立モニタリング委員会への報告基準や、臨床

研究法や先進医療制度下で求められている報告の基準に関する言及がなく、それらを明示する必要がある。そのほか、先進医療制度下で求められている定期報告に関する事項や、臨床研究法と先進医療制度下での報告との重複が生じた場合の対応等についても記す必要がある。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。研究計画書の 9.2 に独立データモニタリング委員会への報告基準を以下の事項として記載いたしました。

- ・重篤な疾病等
- ・予測できない疾病等
- ・失明や大幅な視野欠損が明らかとなった場合
- ・眼内炎、水晶体損傷、注射針穿刺による網膜剥離・眼底出血、呼吸不全、窒息、心筋梗塞、その他心血管障害

また、臨床研究法や先進医療制度で求められている報告や定期報告に関する事項につきましては「疾病等が発生した場合の対応に関する手順書」に記載されていますが、研究計画書において言及されていませんでしたので、研究計画書中に「疾病等が発生した場合の対応に関する手順書」において記載されている旨を明記いたしました。

7. 提出された資料において ranibizumab で不十分な点に対する bevacizumab の期待については言及されているが、例えば RCT ではないものの ranibizumab、bevacizumab、aflibercept を比較検討した結果の報告などを見ると(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35094229/>)、bevacizumab と aflibercept との間にはさほど大きな違いは無いようにも見受けられる。aflibercept の開発・薬事承認申請が進んでいるなかで、あえて bevacizumab の ranibizumab を比較対照とした評価が必要であることの理由について、改めて申請医療機関の見解を提示して頂きたい。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。私共もこの論点は非常に重要と考えております。ご提示を頂きました文献を含め、最近アフリベルセプトの効果を示唆する文献がいくつか散見され、そこからアフリベルセプトの未熟児網膜症に対する薬事承認への動きがみられていることは承知しております。

研究責任者は未熟児網膜症の治療を行うにあたり、病態の最終形である網膜剥離への進展を防ぐべくできるだけ早く病勢を鎮静化させることは、本研究上のみならず診療上においても最低限満たすべき目標であることは言うまでもございません。

この観点から、ご提示いただきました文献においても、複数回の硝子体注射や追加レーザー治療を含め、最終的な病勢のコントロール如何が主な評価対象となっております。

一方で、未熟児すなわち低出生体重児については、病勢のコントロールが安定しない場合、児の全身に対して負担になる眼底検査の頻度を増加させざるを得ない上、硝子体注射やレーザー治療においては気管挿管や薬剤を併用し鎮静を行いますので、その都度大きな侵襲を伴う処置となります。加えて、現在の医療において、未熟児網膜症の治療はすべて「視機能が悪くなる可能性を小さくする」治療であり、「視機能を伸ばす」治療ではなく、視機能の発達は最終的に患児本人の成長に依存するのが現状で

す。このような中、私共、未熟児網膜症の診療に従事する医師は、のちの視機能の発達を妨げる可能性がなるべく少ない治療を、できる限り最低限の侵襲で行うことを目指すべきと考えております。

その観点からベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプトの 3 剤を比較してみますと、まず硝子体注射時の血中薬理動態については未熟児では直接比較のデータはないものの、成人における報告 (Avery, R.L. et al, Retina, 2017, 1847-1858.) では、血中半減期はベバシズマブ、アフリベルセプト、ラニビズマブの順に長くなっております。また、硝子体注射時の硝子体内薬理動態については、教科書的に哺乳類(ウサギ)のデータでは、硝子体中の半減期はベバシズマブで 4.32~6.61 日、アフリベルセプトが 4.79 日、ラニビズマブが 2.88~2.89 日となっており、いずれの結果もアフリベルセプトに比べて、ベバシズマブの方が 1 回あたりの硝子体注射による効果が長いことを示唆しております。

次に、ご指摘を頂きましたアフリベルセプトの薬事承認申請への動きに関連した国際共同試験 (FIREFLYE study) では、未熟児網膜症に対するアフリベルセプトの硝子体注射とレーザー治療の治療効果を比較しておりますが、これはラニビズマブの薬事承認時に参考とされた RAINBOW study と同じプロトコルおよび評価方法となっております。すなわち、アフリベルセプト群において必要時の再投与を許容するプロトコルであり、ラニビズマブと同様の有用性を評価しているに過ぎません。本研究においてはベバシズマブとラニビズマブにおいて、「未熟児網膜症に対して 1 回硝子体注射を施行した場合の治療効果」を比較し、同様の効果であっても「より低侵襲な」治療を提供できるか否かにつき、検討することを主眼としておりますので、本研究でベバシズマブのラニビズマブに対する有用性が示された際には、アフリベルセプトに対してもベバシズマブが同様に有用となる可能性が高いと考えております。

さらに、臨床医療の現場でも、未熟児網膜症に対するアフリベルセプトの治療の歴史はまだごく浅く、ご指摘の論文を含め数本の少数例の報告があるのみですが、一方でベバシズマブは off-label use ながら、欧米諸国やアジア諸国を含め、世界中で 10 年以上にわたり広く使用されてきた豊富な実績があり、その報告も多数ございます。

これらの事実より、私共はアフリベルセプトの開発・薬事承認申請への動きがあるなかでも、より低侵襲の治療を提供できる可能性のあるベバシズマブのラニビズマブを比較対照とした評価が必要であるとと考えております。

わが国では、未熟児網膜症の診療を専門に行う眼科医が少ないため、地域によっては高いレベルの診療や治療が行えるわけではない現状があるなか、このようなベバシズマブによる新しい保険診療の選択肢が増えることは、今後の本邦の未熟児網膜症の治療においても有用であると考えております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答8

先進医療技術名：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体注射療法

2022年2月24日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 眼科・上田 香織

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本研究が代諾者から同意を取得するものであり、将来本人が代諾者から説明を受けるべき性質であるという観点から、大人と比較して子供(未熟児)について、現状として抗 VEGF 硝子体注射の標準治療がまだ確立されていない点に関する危険性を含め、この研究の意味についてより具体的に説明同意文書に明記いただきたい。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。重要な問題意識と考えますので、説明同意文書 4項につきまして、下記の説明を追加いたしました。

これまでの未熟児網膜症の治療は、従来は網膜をレーザーで焼く方法が第一選択でしたが、焼いた部分の視野が失われたり、将来的に非常に高度な近視が生じたりするというデメリットがありました。2010年頃より、網膜の異常な新生血管を退縮させる効果のある抗 VEGF 薬が普及し始め、徐々に硝子体注射治療が第一選択となりつつあります。

「抗 VEGF 薬は、はじめはがんなど腫瘍の異常な新生血管を退縮させるお薬として登場しました。その後、成人の眼で異常な新生血管が発達し視力が低下する加齢黄斑変性症という病気の治療にも応用されるようになり、現在は標準治療になっています。そこからさらに未熟児網膜症に対する異常な新生血管も退縮させられないかという目的で使用されはじめました。抗 VEGF 薬は従来のレーザー治療と異なり網膜を焼く必要がないため、より保存的な治療効果と、結果的に将来的な視力や視野のより良い維持が期待されます。

硝子体注射治療に使われる抗 VEGF 薬においてはこれまでに、アバスチン®、ルセンチス®、アイリーア®という3つが使用されました。アバスチン®は抗 VEGF 薬として2004年に世界で最初に発売され、わが国でも15年以上使用されてきた薬剤で、未熟児網膜症についても世界中で10年以上の豊富な使用実績がありますが、世界のどの国でも未熟児網膜症に対して薬事承認は受けていません。一方、あとから登場したルセンチス®は欧州や日本を始め世界60か国以上で未熟児網膜症に対する薬事承認を受けた薬剤です。アイリーア®は有効性の報告はいくつか発表されていますが、まだ研究段階の使用にとどまっています。すなわち、現在の未熟児網膜症の抗 VEGF 薬の治療においては、世界ではアバスチン®ないしルセンチス®のいずれかが主に使用されています。

そこで未熟児網膜症の治療にあたり、いずれの薬剤がふさわしいか決めるには、薬剤の効果と副作用と、赤ちゃんの体への負担を考える必要があります。

まずそれぞれの薬剤の効果について、構造が少しずつ異なるために、主に効果が続く期間に差が生じると考えられています。基礎研究やこれまでの臨床成績から、3つの薬剤のなかで最も効果が長く続くのはアバスチン®と考えられています。

次に副作用について、アバスチン®は現在、主として抗がん剤として全身投与されるため、添付文書上は多くの全身疾患の副作用が記載されています。一方でルセンチス®は眼疾患にのみ使用されるため、主に眼についての副作用が報告されています。すでに未熟児網膜症に対し薬事承認されているルセンチス®を含み、いずれの薬剤も未熟児網膜症に対して使用した際に、直接関連した全身の副作用はこれまでに報告されていませんが、今後も慎重な情報の収集が必要になります。現時点では、未熟児網膜症に使用する抗 VEGF 薬は成人の眼への投与量と比較し、ルセンチス®で5分の2、アバスチン®が5分の1であり、薬剤の投与量そのものが非常に少なく、全身への影響はより小さくなると考えられます。

さらに未熟児網膜症の治療時における、赤ちゃんへの体の負担を考える必要があります。未熟児網膜症が重症となった場合、赤ちゃんの全身に対して負担になる眼底検査の頻度を増加しなければならず、また硝子体注射やレーザー治療においては気管挿管や薬剤を併用した鎮静を行いますので、その都度大きな負担を伴う処置となります。そのため、効果が高く、できるだけ赤ちゃんの負担になりにくい治療を、できるだけ少ない回数で行うことが重要と考えられています。」

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答9

先進医療技術名：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体注射療法

2022年2月25日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 眼科・上田 香織

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. ラニビズマブ、アフリベルセプトともに適用上の注意において感染のリスクを防止するため1回のみの使用とされている。一方で、本研究においてはラニビズマブは通常診療通りの適用であるが、「Bevacizumab は安全キャビネット内で、アバステン®100mg / 4ml を硝子体注射用に 200μl (Bevacizumab 5mg) ずつ分注を行い、これを-80°Cの冷凍庫に保管する。硝子体注射の際は、必要本数を搬出し、使用直前に解凍する。」(計画書12ページ)とされている。硝子体注射用キットではないための方策と理解はするが、汚染のリスクを回避する観点からは症例毎に1バイアルずつを用いることが適切とも思われる。このような手法の妥当性についてご説明を頂きたい。

【回答】

重要なお指摘を頂きましてありがとうございます。ご指摘のご懸念はその通りと考えます。研究チームで再検討した結果、研究費で全額負担できる目途が立ちましたので、アバステン®の使用に関しましては症例毎に1バイアルを使用することといたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答10

先進医療技術名：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体注射療法

2022年2月28日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 眼科・上田 香織

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

- | |
|--|
| <p>1. 同意説明文書において、薬剤の使用方法につき、点眼するというイメージなのか、注射するイメージなのかが分からない。「硝子体注射」がどのような形で行われるのか、それがどのくらいの時間がかかるのか、麻酔薬などは使わないのか、理解ができるように明記いただきたい。</p> |
|--|

【回答】

ご指摘を頂きましてありがとうございます。

薬剤の使用方法に関しまして、同意説明文書6項3)に詳細を追記いたしました。

どうぞよろしくお願い申し上げます。

以上

評価者 構成員：五十嵐 隆 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF(血管内皮増殖因子)薬の硝子体 注射療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以 下の事項について検討する必要がある。 〔 〕 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：既に重症未熟児網膜症に対する治療薬として薬事承認されている抗血 管内皮増殖因子薬ラニズマブは半減期が短いために治療後に重症 未熟児網膜症が再燃し、再投与が必要となる場合がある。今回申請さ れた抗血管内皮増殖因子薬ベバシズマブはラニズマブよりも半減期 が長く、低出生体重児に病的網膜血管が新生しうる修正 44 週までの期 間を 1 回の治療でカバーできる可能性が期待される。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法

適応症：重症未熟児網膜症

内容：

(先進性)

本技術が対象とする重症未熟児網膜症は未熟児網膜症の 1 割程度に発生し、国内で年間 200 例以下の発生数で希少疾患といえる。従来は網膜光凝固が唯一の治療法であったが、近年は抗 VEGF 薬の硝子体注射療法が普及しつつある。日本をはじめ各国でラニビズマブが本技術の対象症例についても薬事承認を受けているが、ベバシズマブは抗 VEGF 薬として first in class の薬剤であり、既に世界的に普及している。ベバシズマブはラニビズマブと比較し半減期が長く、治療効果が持続するため単回治療で臨床所見の改善が期待でき、よって本技術の先進性は高いといえる。

(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 1 回、ベバシズマブ 0.01ml (0.25mg) または対照薬としてラニビズマブ 0.02ml (0.2mg) を硝子体注射として投与する。
- ③ 24 週まで経過観察を行う。病状の悪化ないし再燃を認める場合は網膜光凝固を追加する。
- ④ 両群においてプロトコル治療後 24 週目までに眼底所見が第三者判定により、ラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要する所見となった割合を比較する。

(効果)

本治療により重症未熟児網膜症の stage、病変の範囲、plus disease の重症度及び範囲などの臨床所見の改善が期待できる。未熟児網膜症の治療は修正 30 週台に行われるのが通例で、ベバシズマブを単回投与した際の再燃時期は治療後 16 週がピークと報告されているが、血管の伸長の完了は平均 43 週であるため、単回治療で臨床所見の改善が期待できる。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 5,193,790 円である。先進医療に係る費用は 45,900 円で、このうち全額が研究者負担（病院会計から支給される研究奨励費）となるため、患者負担額は 1,546,779 円である。企業等からの資金提供や薬剤提供はない。

研究概要

重症未熟児網膜症(ROP)症例

- ①zone I , any stage ROP with plus disease ②zone I , stage3 ROP without plus disease
③zone II , stage2 or 3 ROP with plus disease ④APROP

同意取得・適格性判定

登録

ランダム割付

保険収載済

Ranibizumab

用法用量：0.02ml (0.2mg)/回
(1眼あたり) 単回投与

先進医療 B

Bevacizumab

用法用量：0.01ml (0.25mg)/回
(1眼あたり) 単回投与

プロトコル治療

主要評価項目 (追加治療の有無)

各治療眼においてプロトコル治療後、
24週までに第三者評価で何らかの追加治療を要する所見と判定された割合

追跡調査(治療後24週まで)

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：ベバスズマブ（製品名：アバスチン®）（中外製薬）

先進医療での適応疾患：重症未熟児網膜症

先行臨床研究

試験名：
重症未熟児網膜症に対する抗VEGF薬単独効果に関する後ろ向き比較研究
試験デザイン：
単施設、後ろ向き、2群間比較研究
期間：
2018年10月1日～2021年6月30日
被験数：
Bevacizumab 15眼、Ranibizumab 23眼
Bevacizumab 1眼、Ranibizumab 14眼
結果の概要：追加治療の必要性について、群間差47.5% (95%信頼区間 17.3 -77.6; p=0.0010)であった。

当該先進医療における

選択基準：ETROP studyに基づき、重症未熟児網膜症として治療介入を要すると判断される児

除外基準：親権者から本研究に不参加の申し出があった児

予想される有害事象：硝子体注射手技ならびに抗VEGF薬に伴う循環障害

先進医療

試験名：
重症未熟児網膜症に対する抗VEGF薬の硝子体注射療法
試験デザイン：
単施設、実薬対照非盲検無作為化比較試験
期間：
登録期間 3年間、
追跡期間 最終登録日より6か月間
被験数：
60眼（Ranibizumab 30眼、
Becavizumab 30眼）を予定
主要評価項目：
各治療眼においてプロトコル治療後、24週までに第三者評価で何らかの追加治療を要する所見と判定された割合
副次評価項目：
有効性評価項目：治療後4,10,24週目までに追加加療を要した眼数
安全性評価項目：眼内炎/水晶体損傷/穿刺による網膜剥離/眼底出血の割合/循環器疾患の発症ないし悪化の割合

公知申請の検討

薬事承認を目指し
関連企業と交渉中

海外での現状

薬事承認：なし
薬事承認に向けた取り組みもなし

薬事承認申請に
至らなければ

薬事承認申請

新しいデザインの
試験の実施を検討

【別添 1】「重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

・神戸大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

・なし

3. 予定協力医療機関

・なし

【別添 2】「重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：重症未熟児網膜症

重症未熟児網膜症とは、「5. 適格基準」に示す通り、以下のいずれかの診断基準を満たすものを指す。

- ①zone I, any stage ROP with plus disease
- ②zone I, stage3 ROP without plus disease
- ③zone II, stage2 or 3 ROP with plus disease
- ④APROP

効能・効果：重症未熟児網膜症の臨床所見の改善

【別添3】「重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法（申請書類より抜粋）」

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

(1) 重症未熟児網膜症として治療介入を要すると判断された児。重症未熟児網膜症とは、ETROP study に基づき、以下のいずれかの診断基準を満たすものとする。

- ① zone I, any stage ROP with plus disease
- ② zone I, stage3 ROP without plus disease
- ③ zone II, stage2 or 3 ROP with plus disease
- ④ APROP

(2) 研究対象者の代諾者から文書による臨床研究参加の同意が得られている児。（その際、研究対象者の親権者全員から臨床研究参加の同意が代諾者により確認されていることとする）

設定理由

(1) 未熟児網膜症は修正週数 30-40 週で発症することが一般的であるため、対象は NICU に入院中の小児となる。また、治療介入には ETROP study で Type1 ROP とよばれる、診断後 72 時間以内の治療を要するとされる基準を用いることが一般的である。また、病状の進行が急速で通常の悪化経過をたどらずに網膜剥離に至る可能性がある所見を APROP とよび、緊急での加療を要する。

(2) 倫理的観点から設定した。対象者は出生直後の児であり、代諾者から同意を得ることとした。

除外基準

以下のうち 1 つでも該当する患者は、対象から除外する。

- (1) 小児科医により、全身状態が不良のために眼科診察および治療が不相当と判断された児
- (2) 眼感染症のある児
- (3) その他、医師により臨床研究参加に不適切と判断された児

設定理由

(1) 未熟児診察時には開瞼器や未熟児鉤を使用するが、この際に迷走神経反射を起こすことがあり、循環・呼吸動態の極端に悪い児には診察を行えないことがあるため。なお、当該判断を行った小児科医の氏名及びその判定日は診療録に記載することとする。

(2) 処置そのものに感染リスクを伴うため除外した。

(3) 研究対象者の安全性を確保する上で、また、適正に臨床研究を実施する上で、不適格な患者を担当医が除外できる余地を残すために設定した。

【別添 4】「重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法（申請書類より抜粋）」

7-1. 有効性及び安全性の評価

【評価項目】

主要評価項目

各治療眼においてプロトコル治療後 24 週目までに眼底所見が第三者判定により、ラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要する所見となった割合

副次評価項目

(有効性評価項目)

- (1) プロトコル治療後、治療対象眼に追加治療を要するまでの期間
- (2) プロトコル治療後 4, 10, 24 週目の各時点で、その時点までに各治療対象眼に追加レーザー加療を要した割合
- (3) プロトコル治療後 4, 10, 24 週目の各時点で、その時点までに各治療対象眼にラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要した割合
- (4) 両眼に対してプロトコル治療後 4, 10, 24 週の各時点で、その時点までに両眼ともに追加レーザー加療を要した割合
- (5) 両眼に対してプロトコル治療後 4, 10, 24 週の各時点で、その時点までに両眼ともにラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を要した割合

(安全性評価項目)

- (1) 観察期間中の疾病等の発生の割合
定義：プロトコル治療に関連した疾病等の発生の有無。同一の対象者に同一の疾病等を複数回認めた場合は、最悪の重症度を用いる。
- (2) 眼内炎の発症の割合
- (3) 水晶体損傷の発症の割合
- (4) 注射針穿刺による網膜剥離、眼底出血の発症の割合
- (5) 呼吸不全の発症ないし悪化の割合
- (6) 窒息の発症の割合
- (7) 心筋梗塞の発症の割合
- (8) その他心血管障害の発症ないし悪化の割合【定義】
 - ・ 眼内炎
抗 VEGF 薬治療後、6 か月間の経過観察期間中に治療眼に新たに認めた炎症所見（充血、前房蓄膿、前房・硝子体細胞増多、血管炎等）を眼内炎と定義する。
 - ・ 水晶体損傷
抗 VEGF 薬治療眼の水晶体に裂傷等の損傷所見を認めた場合、穿刺針による水晶体損傷と定義する。
 - ・ 穿刺による網膜剥離
抗 VEGF 薬治療後、6 か月間の経過観察期間中に治療眼に生じた裂孔原性網膜剥離を穿刺による網膜剥離と定義する。

- ・ 循環器疾患の発症ないし悪化の定義
抗 VEGF 薬治療後に新たに発症した心血管関連疾患について、本治療に関連する心血管関連疾患として定義する。すでに発症し治療中である疾患についてはこれに含めない。

(探索的評価項目)

- (1) ラニズマブ群の治療後 4 週目で 2 回目の硝子体注射を行った児において、初回治療後 10 週目で追加レーザー加療を要したか否か
- (2) 血中 VEGF 濃度の推移

《独立データモニタリング委員会》

本研究では独立データモニタリング委員会を設置し、安全性及び有効性について研究期間中に随時検討する。

検討時期や詳細は独立データモニタリング委員会の係る手順書において規定する。

【別添5】「重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT への公表日 ～ 2027 年 3 月 31 日

予定症例数：登録予定数 68 眼（ベバシズマブ 34 眼，ラニビズマブ 34 眼）

ただし、最終登録前に奇数眼（67 眼）の登録があり、最後の対象者が両眼の治療である場合、最大 1 眼の超過を許容する。

既の実績のある症例数：ベバシズマブ 8 例

予定試験期間：jRCT への公表日 ～ 2027 年 3 月 31 日

（設定根拠）神戸大学病院では 2019 年度～2021 年度現在の約 3 年間で 22 例 42 眼の未熟児網膜症の治療症例があった。これら症例のうち 1 例 2 眼を除き全例が初回治療として抗 VEGF 薬の硝子体注射を行った。以上の経験より 5 年程度の研究期間を要すると推測した。

予定症例数：68 眼（ベバシズマブ群：34 眼、ラニビズマブ群：34 眼）

ただし、最終登録前に奇数例眼 67 眼の登録があり、最後の対象者が両眼の治療である場合、

最大 1 眼の超過を許容する。

（設定根拠）

未熟児網膜症の病状は患児の発達および全身状態に影響を受けるため、左右眼ともに治療が必要となることが多く、治療眼をベースとして統計解析を行うことを想定した。当院では 2021 年 7 月時点で ROP に対してベバシズマブ 0.01ml (0.25mg) 投与を 8 例 15 眼、ラニビズマブ 0.01ml (0.1mg) 投与を 13 例 24 眼に施注している。24 週時点で追加レーザー治療が必要であった眼はベバシズマブ群では 1 眼 (6.7%) であり、ラニビズマブ群では 13 眼 (54.2%) であった。本研究におけるラニビズマブの投与量は過去の当院の投与量と異なるが、上記の結果はラニビズマブの半減期が短いために生じていると考えられ、本臨床研究でも同様の経過をたどることが予測される。追加治療が必要な割合がベバシズマブ群で 6.7%、ラニビズマブ群で 54.2% と想定する。本研究は探索的な位置づけであることから、有意水準片側 2.5%、検出力 70% と設定し、帰無仮説を「両薬剤で初回治療を行ってから 24 週目までにレーザー治療あるいは追加投与の加療を要した割合は等しい」とした 2 群間の割合の検定を実施する場合、必要な治療眼数は 15 眼となる。一人の対象者の中に 2 つの治療眼があるという階層的な構造を考慮し、前述の当院のデータに基づき、2 群間の追加レーザー治療が必要となった眼の差を一般化推定方程式により検討した。その際に算出された作業用相関行列の値は約 0.607 であった。対象者の 2 眼に 0.607 の相関があると想定し、必要な対象者数を求めたところ 13 例 26 眼が必要と試算された。

脱落、少数の単眼例及び第三者評価と実際の治療が異なる症例が生じることを考慮し、1 群当たり 17 例 34 眼と設定した。眼の単位の解析を考慮して、1 群当たり 34 眼と設定した。

【別添6】「重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

患者登録方法

本研究は新生児を対象とし、患者本人から同意を得ることができないため、担当医は、研究対象者候補の代諾者（患児の親権者）に本研究計画書に付随する説明文書を用いて説明を行い、質問する機会、及び同意するかどうかを判断するための十分な時間を与え、本研究の内容を良く理解したことを確認した上で、自由意思による文書同意を得る。親権者全員からの同意が得られない場合は登録不可とする。

検査・治療

- 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。
- ②1 眼につき 1 回、ベバシズマブ 0.01ml (0.25mg) もしくはラニビズマブ 0.02ml (0.2mg) を硝子体注射として投与する。
- ③初回治療後 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。

（以下 2 つの※については③④へ適用する）

※追加治療を行う場合は、研究責任医師が診断ののち追加治療を行うが、客観性を担保するため、追加治療前に眼底写真を撮影し、研究分担医師ではなく、未熟児網膜症の診療について第三者の立場の医師が、患者情報をマスクされた画像を確認し、治療の要否について独立した判定を行う。この評価は、あくまで治療においては、研究に伴う参考所見とする。

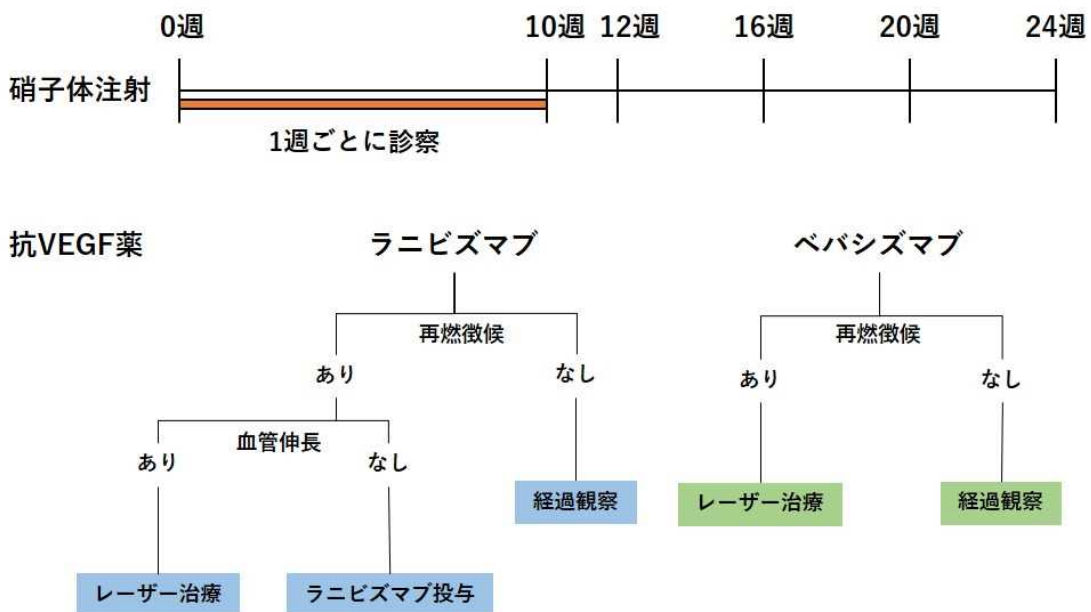
※第三者判定は未熟児網膜症の診療においてベバシズマブあるいはラニビズマブの硝子体注射やレーザー加療の技術を有し、かつ本研究の責任者・分担者ではない眼科医師により行われる。当該判定者は盲検性を維持するため、対象者のカルテにはアクセスしない。第三者判定は各評価日において撮影した眼底写真をもとに行われる。撮影した眼底写真は当日中に第三者判定の担当医師へ送付される。第三者判定の担当医師は判定結果を 3 日以内に EDC へ直接入力し、速やかに研究責任医師へ報告する。

第三者評価



※ラニビズマブの追加投与またはレーザー治療を実施した対象者においても観察期間終了まで上記の観察は継続する。追加治療を行わなかった眼に対し、第三者判定で追加治療が必要と判断された症例においては、研究責任医師が研究対象者の代諾者にその結果を参考所見として速やかに報告した上で、次回評価日の診察担当医が変更となる旨説明し、次回評価日については、主治医を除く研究責任医師・分担医師の中から複数の医師で診察、眼底診察及び眼底写真による判定を行い、かかる第三者判定の再確認を行う。第三者判定の担当医師による各評価日の眼底写真の評価結果は、その都度研究組織内で速やかに情報共有を行う。

プロトコル治療



【別添7】「重症未熟児網膜症に対する抗VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：重症未熟児網膜症に対する抗VEGF（血管内皮増殖因子）薬の硝子体注射療法	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （眼科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本眼科学会眼科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	未熟児網膜症に対する硝子体注射の実施者〔術者〕として5例以上の経験を要する。 未熟児網膜症の診療経験年数として、3年以上を要する。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （眼科・小児科））・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：眼科：1名以上の常勤医師、小児科：1名以上の常勤医師（日本小児科学会認定小児科専門医）
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （薬剤師））・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （400床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （7対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （小児科医の当直あり））・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制（患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	臨床研究法の対象となるため対応不要
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（症例以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	未熟児網膜症に対する硝子体注射5例以上の実施経験を要する。

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	NICU 施設を有すること

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療合同会議からの指摘事項

先進医療技術名：重症未熟児網膜症に対する抗 VEGF（血管内皮増殖因子）薬の
硝子体注射療法

2022 年 3 月 4 日

所属・氏名：神戸大学医学部附属病院 眼科・上田 香織

1. 本試験の対照薬であるラニズマブに加え、アフリベルセプトが実用化されつつある状況において、アフリベルセプトが仮に今後本邦で薬事承認されるようならば、その際に、現在の試験計画のまま変更無しで新規患者の登録を継続して良いか否かの検討を少なくとも効果・安全性評価委員会で確認する試験計画とすること。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘に基づき、アフリベルセプトを含むベバシズマブの同種同効薬が本技術と同様の適応症で新たに薬事承認された際は、その際に、現在の試験計画のまま変更無しで新規患者の登録を継続して良いか否かの検討を効果・安全性評価委員会で確認する試験計画といたしました。

以上