

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本眼科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2 位 (全 14 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ベバシズマブ (Bevacizumab)
	販売名	アバスチン (Avastin)
	会社名	ジェネンテック社 (米国)
	国内関連学会	日本小児眼科学会 (選定理由) 従来の治療では治らない重症未熟児網膜症の治療の為
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	血管新生因子(vascular endothelial growth factor)への抗体効果によって、未熟児網膜症における活動性の高い網膜の新生血管の発生および増殖、血管新生緑内障を抑制する。
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	症状に応じ 0.25mg(0.025ml)~0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 体重の少ない未熟児に投与すること
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>未熟児網膜症で、ひとたび重症の網膜剥離や血管新生緑内障を生じれば、失明に至り、生涯にわたって日常生活に重篤な障害をもたらす。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>未熟児網膜症の治療で、光凝固と硝子体手術が行われるが、体重が極端に少ない児の生存率が向上するにつれ、重症型、非定型例が増加している。これらは従来の治療で抑えられないことが多く、その予後改善に寄与すると考えられる。また、血管新生緑内障などの合併症が起こった場合、治療法はない。本薬物の投与は、血管新生緑内障の新規治療として期待できる。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <p>欧米等6か国では、がん治療薬として認可され、眼の治療ではオフラベルで使用されている。</p> <table border="1" data-bbox="403 1469 1383 2040"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Avastin (ジェネンテック社)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>転移性がん</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>400mg/16mL 14日ごとに静注</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Avastin (ジェネンテック社)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>転移性がん</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>400mg/16mL 14日ごとに静注</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Avastin (ジェネンテック社)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>転移性がん</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>400mg/16mL 14日ごとに静注</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)	Avastin (ジェネンテック社)	効能・効果	転移性がん	用法・用量	400mg/16mL 14日ごとに静注	備考		英国	販売名 (企業名)	Avastin (ジェネンテック社)	効能・効果	転移性がん	用法・用量	400mg/16mL 14日ごとに静注	備考		独国	販売名 (企業名)	Avastin (ジェネンテック社)	効能・効果	転移性がん	用法・用量	400mg/16mL 14日ごとに静注
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																												
米国	販売名 (企業名)	Avastin (ジェネンテック社)																										
	効能・効果	転移性がん																										
	用法・用量	400mg/16mL 14日ごとに静注																										
	備考																											
英国	販売名 (企業名)	Avastin (ジェネンテック社)																										
	効能・効果	転移性がん																										
	用法・用量	400mg/16mL 14日ごとに静注																										
	備考																											
独国	販売名 (企業名)	Avastin (ジェネンテック社)																										
	効能・効果	転移性がん																										
	用法・用量	400mg/16mL 14日ごとに静注																										

		備考	
	仏国	販売名（企業名）	Avastin（ジェネンテック社）
		効能・効果	転移性がん
		用法・用量	400mg/16mL 14日ごとに静注
		備考	
	加国	販売名（企業名）	Avastin（ジェネンテック社）
		効能・効果	転移性がん
		用法・用量	400mg/16mL 14日ごとに静注
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	Avastin（ジェネンテック社）
		効能・効果	転移性がん
		用法・用量	400mg/16mL 14日ごとに静注
備考			
欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	1) 加齢黄斑変性に対する治療（National Eye Institute; National Institutes of Health 内） Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials (CATT Study), 2) <u>未熟児網膜症に対する治療</u> Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP) Study
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	1) 加齢黄斑変性における血管新生の進行防止 2) <u>未熟児網膜症における血管新生の進行防止</u>
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	1) 2) とともに <u>0.65mg(0.025ml)を硝子体内へ直接注射</u>
		ガイドラインの根拠論文	1) http://irvaronsjournal.blogspot.com/2007/09/catt-study-update-3-avastin-vs-lucentis.html 2) <u>Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011;364:603-615.</u>
		備考	未熟児網膜症ガイドラインは国の認可でない。
	英国	ガイドライ ン名	

		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量			

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) ROP, bevacizumab(avastin)にて検索、2007-2011の期間

2) 欧米の主要学術雑誌に掲載された論文および総説

<海外における臨床試験等>

1) 米国における大規模な無作為化比較試験：Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP) Study)で、血管の発育が悪い超低出生体重児の未熟児網膜症の進行抑制に有効なことが示された。BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011;364:603-615.

2) 光凝固の補助療法として重症未熟児網膜症の治療に有効なことを示した(米国)：Lalwani GA, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for

salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008; 28:S13-8.

(独国) : Harder BC, et al. Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011 Aug 8. [Epub]

(韓国) : Chung EJ, et al. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245:1727-1730.

(台湾の多施設試験) : Wu WC, et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. *Ophthalmology*. 2011; 118:176-183.

<日本における臨床試験等>

1) 大阪大学 : 硝子体手術に至るまでの網膜剥離の進行を遅らせた。

Kusaka S, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92:1450-1455.

2) 宮崎大学 : 光凝固治療との比較試験を施行中

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Review (米国) : Hård AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment-a review. *Acta Paediatr*. 2011; 10.1111/j.1651-2227.

2) Review (米国・加国) : Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2009 Oct;148(4):536-543.

3) Review (独国) : Jandek C. New therapeutic approaches in the treatment of retinopathy of prematurity. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009; 226:914-920.

4) Review (独国) : Oberacher-Velten IM, Helbig H. VEGF antibodies as therapy for retinopathy of prematurity. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010; 227:694-700.

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

なし

<日本における教科書等>

1) 東 範行・平岡美依奈. 未熟児網膜症眼底アトラス エルゼヴィア 2008.

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

なし

＜日本におけるガイドライン等＞

なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 未熟児網膜症を多く扱う施設において、各施設の倫理委員会の承認のもとに使用している。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

従来の光凝固、硝子体手術にとって代わる治療ではないが、それらが奏功しない以下の場合に有効と思われる。

- 1) 未熟児網膜症の網膜血管新生の進行抑制（光凝固で効果が見られない場合）
- 2) 未熟児網膜症の網膜剥離の進行抑制
- 3) 未熟児網膜症の血管新生緑内障の進行抑制

＜要望用法・用量について＞

症状や未熟児の体重に応じて 0.25mg(0.025ml)～0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射

＜臨床的位置づけについて＞

- 1) 成人の加齢黄斑変性症の新生血管抑制に対する治療薬物として、世界で広く用いられており、有効であることが証明されている。
- 2) 未熟児網膜症は、あらゆる眼内血管新生・増殖疾患の中で最も活動性が高く、血管新生因子の放出が最も多いが、有効な薬物治療はない。
- 3) ベバシズマブ（アバスチン）は抗血管新生因子薬の中で、最も効果が高い。
- 4) 未熟児網膜症の治療としても、既に世界中で多く使用され、学会・文献報告も行われている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 水晶体・硝子体血管膜や眼内血管新生の重篤な網膜症に対する投与の臨床試験
- 2) 血管新生緑内障の治療に関する臨床試験
- 3) 投与後の血中濃度の追跡試験

5. 備考

＜その他＞

- 1) 日本小児眼科学会（事務局）
〒567-0047 大阪府茨木市美穂ヶ丘 3-6 日本眼科紀要会内

Tel: 072-623-7878; Fax: 072-623-6060; e-mail: folia@hcn.zaq.ne.jp

6. 参考文献一覧

- 1) On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment - a review. Hård AL, Hellström A. *Acta Paediatr.* 2011 Aug 20. doi: 10.1111/j.1651-2227
- 2) Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. Harder BC, Baltz SV, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011 Aug 8. [Epub ahead of print]
- 3) Retinopathy of prematurity in the time of bevacizumab: incorporating the BEAT-ROP results into clinical practice. Moshfeghi DM, Berrocal AM. *Ophthalmology.* 2011; 118:1227-8.
- 4) On the use of antiangiogenic medications for retinopathy of prematurity. Hård AL, Hellström A. *Acta Paediatr.* 2011;100:1063-5.
- 5) Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. Roohipour R, Ghasemi H, Ghassemi F, Karkhaneh R, Riazi-Esfahani M, Nili-Ahmadabadi M. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249:1295-301.
- 6) Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. *N Engl J Med.* 2011;364:603-15.
- 7) Retinal detachment despite aggressive management of aggressive posterior retinopathy of prematurity. Suk KK, Berrocal AM, Murray TG, Rich R, Major JC, Hess D, Johnson RA. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2010;47 Online:e1-4. doi: 10.3928/01913913-20101217-06.
- 8) Vitreous levels of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in eyes with retinopathy of prematurity. Sato T, Shima C, Kusaka S. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:353-7.
- 9) VEGF antibodies as therapy for retinopathy of prematurity. Oberacher-Velten IM, Helbig H. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010;227:694-700.
- 10) Early experience with intravitreal bevacizumab combined with laser treatment for retinopathy of prematurity. Ahmed AE, Channa R, Durrani J, Ali A, Ahmad K. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010;17:264-7.
- 11) Redundant mechanisms for vascular growth factors in retinopathy of prematurity in vitro. Xiang N, Zhao MJ, Li XY, Zheng HH, Li GG, Li B. *Ophthalmic Res.* 2011;45:92-101.
- 12) Structural consequences after intravitreal bevacizumab injection without increasing apoptotic cell death in a retinopathy of prematurity mouse model. Akkoyun I, Karabay G, Haberal N, Dagdeviren A, Yilmaz G, Oto S, Erkanli L, Akova YA. *Acta Ophthalmol.* 2010 Jul 30. [Epub ahead of print]
- 13) Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. Wu WC, Yeh PT, Chen SN, Yang CM, Lai CC, Kuo HK. *Ophthalmology.* 2011;118:176-83.
- 14) Choroidal ruptures after adjuvant intravitreal injection of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Atchaneeyasakul LO, Trinavarat A. *J Perinatol.* 2010;30:497-9.

- 15) Intravitreal bevacizumab in combination with laser therapy for the treatment of severe retinopathy of prematurity (ROP) associated with vitreous or retinal hemorrhage. Nazari H, Modarres M, Parvaresh MM, Ghasemi Falavarjani K. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 ;248:1713-8.
- 16) Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. Lee JY, Chae JB, Yang SJ, Yoon YH, Kim JG. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:1257-62.
- 17) Combination of Laser Photocoagulation and Intravitreal Bevacizumab in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. Altinsoy HI, Mutlu FM, Güngör R, Sarici SU. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010 Mar 9:1-5. doi: 10.3928/15428877-20100215-03. [Epub ahead of print]
- 18) Intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, Donahue SP, Estes RL. *J AAPOS.* 2010;14:6-10.
- 19) New therapeutic approaches in the treatment of retinopathy of prematurity. Jandek C. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2009;226:914-20.
- 20) A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:536-543.
- 21) Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. *Ophthalmology.* 2009;116:1599-603.
- 22) Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. Mintz-Hittner HA, Best LM. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:182-7.
- 23) Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. *Retina.* 2008;28 (3 Suppl):S19-25.
- 24) Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, Buch M, Cardone S, Hess D, Johnson RA, Puliafito CA. *Retina.* 2008(3 Suppl):S13-8.
- 25) Current ophthalmic aspects of acute retinopathy of prematurity. Lorenz B. *Ophthalmologie.* 2008;105:1092-100.
- 26) Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. Kusaka S, Shima C, Wada K, Arahori H, Shimojyo H, Sato T, Fujikado T. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1450-5.
- 27) Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. *Retina.* 2008;28:831-8.
- 28) Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:1061-3.

29) Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007;245:1727-30.