

CLINICAL SUMMARY

IMI 近眼進行抑制の臨床試験・器具研究レポートの概要

Monica Jong, PhD BOptom
Executive Director IMI

Brien Holden Vision Institute Sydney, Visiting Fellow School of Optometry and Vision Science,
University of New South Wales, Sydney, Australia.

James S. Wolffsohn, FCOptom PhD
IMI Committee Chair

Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

前書き

本報告書は過去の近視進行抑制研究のデータ並びに「Evidence-based Practice」(EBP, 『根拠に基づく実践』) をもとに臨床試験プロトコルのガイダンス及び、将来の機器開発と各研究機関の臨床試験のデータ比較と改善を目的としている。本報告書において研究結果(アウトカム)は、主要的(屈折異常および眼軸長)、副次的(患者報告アウトカムおよび治療コンプライアンス)、および探索的(周辺屈折異常、焦点調節異常、眼球アライメント、瞳孔径、屋外活動・照明レベル、前・後眼部のイメージング、バイオメカニクス)結果に分類されている。

主な調査結果

I. **研究デザイン**: 治療方法の有効性を判断するにあたって、変動性とバイアスを最小限に抑え、他の研究との比較を可能にするため堅実な研究手法が不可欠である。すべての臨床試験プロトコルは、ヘルシンキ宣言の原則を遵守し、適切な倫理委員会の承認が不可欠である。インフォームドコンセントは有害事象に関する情報を同意書などで十分に提示したうえで保護者と子供の両方から得られるべきである。臨床試験は、臨床試験レジストリに登録する必要がある。

a. **研究期間**: 最低 3 年間の研究期間が推奨されている。試験では、参加者の定着率や医療コストなどを思慮しつつ、初期治療効果のみならず長期にわたる有効性を評価する必要がある。

b. **参加者の選択基準**: 以下の選択基準の推奨事項は 24 件の最新の臨床研究結果をもとに作成されている。使用された臨床試験結果はさらに 4 つの近眼進行抑制法カテゴリーに細分化されている。

カテゴリー1 は、多焦点眼鏡による矯正と低矯正眼鏡が含まれる。**カテゴリー2** はオルソケラトロジー (OK) レンズによる矯正。**カテゴリー3** は、二焦点・多焦点コンタクトレンズが含まれる。**カテゴリー4** は、アトロピン治療が含まれる。屋外活動に関する研究は他のカテゴリーとコホートの本質が大幅に異なるため本レポートでは除外されている。

i. 屈折異常

- 1.近視の度数は少なくとも-0.75 D（調節麻痺下による屈折検査での球面値ないし等価球面値）であるべき。さらに乱視は 1.00 D 以下、不同視性は 1.50 D 以下であるべき。
- 2.これに近視の進行率を考慮することは可能ではあるが、多くの場合適切的データのみでは評価が困難である。

- ii.年齢：多数の過去の研究では 6 歳以上、12 歳以下の年齢を採用されている。
- iii.除外基準：以下の基準に該当する参加者の除外を推奨する。**近視進行抑制治療の経験者**、眼病、斜視などの両眼視異常、瞳孔の大きさまたは調節に影響を与える可能性のある薬物の使用、または眼の表面に影響を与える薬物の使用（アレルギー薬物など）および視力、視力の発達、またはコンタクトレンズの装着に影響を及ぼす可能性がある全身性疾患（糖尿病やダウン症候群など）。さらに参加者の選定に際し以前の光学補正を考慮することが重要である。

c. **適切な対照群**：グループの割付が被験者からマスク化されたプラセボ対照臨床試験は、一般的にゴールドスタンダードと見なされている。最も適切な対照群は研究対象となる介入法に依存するが、バイアスの可能性を最小限に抑えるために可能な限り**二重盲検ランダム化比較試験**（調査者および参加者は群の割付についてマスク化されている）を使用することが推奨されている。自然に減少する近視の進行率と季節的な進行の変化を治療効果と区別するために、同時対照群が必要である。介入群および対照群は、理想的には、年齢、開始時の屈折異常、屋外での時間、人種、親の近視状態などの因子を一致させる必要がある。

i.**薬学的治療研究**：推奨されるプラセボ薬は治療群に使用されている薬から有効成分を除いた媒体・賦形剤のみである。

ii.**コンタクトレンズと OK 研究**：対照群の最良の選択は研究対象のレンズに依存する。例えば、多焦点ソフトコンタクトレンズ研究の対照群は、同じ材料で作られた通常の単焦点コンタクトレンズを着用することが望ましく、光学特性を変えるべきではない。二重盲検を行うことは OK の臨床試験では不可能であり、以前は対照群には単焦点眼鏡レンズが使用されていた。

iii.**多焦点眼鏡の研究**：対照群は、一般的に単焦点眼鏡レンズを使用するべきである。二重焦点眼鏡レンズをマスク化することは不可能である。

d. **無作為化と層別化**：無作為化は介入群と対照群の間で潜在的な交絡的背景因子（既知と未知の両方）を分配する臨床試験・治験の重要な部分である。無作為化は、被験者の適格性を確認した**後**に行う必要がある。割付を行う際は事前に主要な適格性基準のチェックを必要とするオンラインポータルで行うのが好ましい。年齢や人種など、近視の進行に影響することが知られている重要な因子を層別化し、無作為化をプロセスに組み入れることを推奨されている。データを分析する際に **ITT 解析**（Intention to Treat）を行うべきである

e. **盲検・マスク化**：可能な限り二重盲検試験を採用する必要がある。

f. **毛様体筋麻痺**：研究の主要アウトカムに屈折異常が含まれる場合は測定精度向上のため、調節麻痺下での屈折検査を行うべきである。臨床試験で推奨されるレジメンは、トロピカミド点眼薬 1% を 5 分間あけて二回点眼（計：二滴）した

30 分後に測定を行う。（ただし、人種・虹彩の色の違いでトロピカミドの効果が変動するため、これらを考慮する必要がある）。

g. **リバウンドのアセスメント**：治療中止後の眼の成長の加速は「リバウンド」と呼ばれる。潜在的なリバウンドの探究を目的に含めた研究では、治療を停止した後、すべての参加者を対照治療法に切り替えた後、最低 1 年間のフォローアップを行う必要がある。ただし、これを行うにあたり倫理規定などを尊重する義務がある。

h. 安全性

i. **有害事象の報告の標準化**：有害事象とは、「医学的治療薬・器具の使用につき患者・被検者に生じた意図しない医療上の事柄」であり、生じた事柄と治療薬・器具との「因果関係は必ずしも必要ではない」。これらの事柄は好ましくなく、意図されていない兆候、症状または疾患を含む。有害事象の報告は、指定された機関に対して標準化された方法と時間枠で行われるべきである。

ii. **眼病の有無**：各試験の初診時に両眼視機能、前眼部並びに後眼部の詳細な検査が不可欠である。各フォローアップ訪問時での眼底検査は、周辺部網膜の変化を発見するのに有用である。

iii. **視力**：安全性と、治療中および治療後の両方での光学、医薬品、または環境の変更の影響などの査定するにあたり、LogMAR 視力を採用すべきである。読書速度は、高コントラスト視力よりもクオリティ・オブ・ライフ（機能的視力への満足度）との相関が良好であることがわかっているため有用とされている。

iv. **異常光視症(Dysphotopsia)**：まぶしさなどの異常光視症は、眼に入る光量ならびに光スペクトルへの変更、瞳孔の拡張、軸内・外での度数に変化を及ぼす（例えば多焦点ソフトコンタクトレンズ）近視予防法の効果に影響する可能性があり、考慮が必要である。

i. **意味のある臨床効果**：臨床効果の研究では、臨床的に意味のある効果を定義して報告することが重要である。グループ間の進行の差の平均および標準偏差、グループ・群の割付・選択プロセス、有意水準に達した数値、および 95%信頼区間値を報告する必要がある。近視の進行の減少率をパーセントで報告する場合は、治療期間、サンプル数、および研究デザインも含める必要がある。その他の有効性を報告する方法については、「IMI Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report」原文を参照されたし。

II. 臨床試験の結果と関連器具

a. 主要評価：眼軸長と屈折異常の変化

i. **眼軸長**：これは、視線に沿った角膜前面から網膜までの軸方向の距離として定義されている。近視の発生と進行と共に眼軸長が伸長になる傾向があり、近視の進行と軸長の変化には強い相関関係がある。**眼軸長の測定**は、接触を必要とする**超音波バイオメトリー (Ultrasound Biometry)**と**光学式眼軸長測定装置 (Partial Coherence Interferometry, PCI)**、

および光干渉断層撮影 (Optical Coherence Tomography, OCT) などの非接触方法に分類される。PCI と OCT は、超音波バイオメトリーよりも正確で再現性があり、推奨されている。プロトコルを開発する際に眼軸長測定に対する日内変動、調節、および眼圧の変化の影響を考慮する必要がある。

- ii. 屈折異常の測定：屈折異常の測定には調節をコントロールされた状態でのオートレフラクトメーターを用いた他覚的屈折が推奨されている。オートレフラクトメーターの再現性は ± 0.21 D であり、これは研究対象となる年間 0.30~0.50 D 程度の治療効果を測定するのに適切である上に研究者バイアスを最小限に抑えるとされている。機種は調節の変動を最小限に抑えるために両眼開放オートレフラクトメーターが最善である。各機器は定期的に検証および較正するのが必須である。標準的な屈折検査・機器は最も臨床的に有意義な単一のエンドポイントを測定するようにデザインされている。しかし、眼の収差の影響で屈折状態は単一とは限らず、瞳孔内での測定個所により変化することが知られている。したがって、瞳孔の同じ個所の反復測定を可能とする方法が好ましい。

- b. 副次評価：子どものコンタクトレンズ装用経験と治療の有効性に関する主観的な情報、または治療の理解を評価する必要がある。治療へのコンプライアンスは、臨床試験の結果の有効性に貢献する重要なファクターである。コンプライアンスは、テキストメッセージ、「ゲーミフィケーション」(タスクに参加を促すゲーム的な要素を追加するプロセス)、研究訪問以外の活動に関するデータ収集を目的としたアンケート・日記(日間、週間)などを通して改善可能であるとされている。これらは電子的方法を取り入れることでさらに改善可能である。適切な書面の同意書もコンプライアンスの改善に貢献することが知られている。ウェアラブル技術は、行動・環境データの収集をするためにも有用であろう。

III. 探索的結果：探索的結果は、周辺屈折異常、光学デバイスの調節への影響、瞳孔測定、前眼部・後眼部イメージング、野外活動・照明レベル、強膜及び角膜のバイオメカニクスなどは各個人の近眼進行抑制効果の予想、近視進行抑制のメカニズムをよりよく理解するため、または安全面を調査のために採用されている。

Expected Minimum Data Set for Each Treatment Modality

| Treatment Modality | Distance Visual Acuity | Near Visual Acuity | Pupil Size | Cycloplegic Refraction | Axial Length | Amplitude of Accommodation | Contrast Sensitivity | Lens Centration | Wearing Time | Instillation Compliance |
|--------------------------------|------------------------|--------------------|------------|------------------------|--------------|----------------------------|----------------------|-----------------|--------------|-------------------------|
| Spectacles | X | X | X | X | X | X | X | - | X | - |
| Soft multifocal contact lenses | X | X | X | X | X | X | X | X | X | - |
| Orthokeratology | X | X | X | X | X | X | X | X | X | - |
| Pharmaceuticals | X | X | X | X | X | X | X | - | - | X |

参照：Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA, et al. IMI - Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60(3): M132-M60. <https://iovs.arvojournals.org/issues.aspx?issueid=937872#issueid=937872>

備考：以下のAcknowledgement（礼状）は原作者の意向を尊重するため、原文のままである。
IMI委員会メンバーのリスト、本レポートのオリジナルとIMI白書は<https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>にて閲覧可能である。

Acknowledgment

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report, the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Praveen Bandela for his professional assistance in this summary. The publication cost of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, Carl Zeiss Vision, Coopervision, Essilor, Alcon, and Vision Impact Institute.

連絡情報：

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
m.jong@bhvi.org
+612 9385 7516

翻訳者 (Translator)：

吉岡奈由太
Nayuta Yoshioka
BOptom, FAAO, PhD
Lecturer, School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia.