

疾患により何らかの手術を受けている場合は、これら処置による影響から回復していること。もしくは、前治療から4週間以上が経過していること。

全施設にて各群40症例数を予定している、この数字については、期間中抗VEGF療法の硝子体投与の回数、2回分の減少を投与回数の標準偏差3.0と予測した場合、検出力80%、有意水準0.05のもとでWilcoxon順位検定にて検出できる症例数である。したがって目標はA*0201群、A*2402群それぞれ、40例とするが共同研究施設を合わせて40に到達した時点でエントリー中止とすることができる。

また、本施設において1群が40に到達したのちでも他群が到達するまでエントリー可能とする。

方法

文章にて同意取得後、HLAのタイピングにより、患者をA*2402群、A*0201群、コントロール群に振り分ける。全患者に対して通常の抗VEGF薬ルセンティスの硝子体投与を1カ月ごと3回行う。A*2402, A0201群に対してはこれと同時に、ペプチドそれぞれを1mgずつ不完全フロイントアジュバント1mLと混合し、患者腋下またはソケイ部の皮下に投与するペプチド療法を開始する。ペプチドを投与間隔は2週間ごとにおこなう。(詳細は実施計画

書に記載) 繰り返しとなるが、行われる抗VEGF療法は通常の臨床で行われるものと変わりがなく、これにより患者は不利益を得ない設計になっている。

評価

有用性の評価

評価は、少なくともペプチドを12回投与(6観察単位(月)終了)した患者を対象とする。

A*2402群、A*0201群、において、CTLが導入されたことが期待できる3観察単位(月)後から全行程終了までのルセンティス投与回数を記録し、12観察単位(1年)当たりの投与回数を記録する。対照群においても導入療法終了後からのルセンティス当初回数を記録し、1年あたりの投与回数を記録する。ただし、ルセンティス投与が必要と判断されたにもかかわらず、患者が以後のルセンティス投与を希望しなかった場合、投与回数1回を記録し、以後の検討は行わないものとする。各群におけるルセンティス投与回数の差を統計学的に検討する。

安全性評価

安全性については、ワクチンを1回でも投与した患者を対象とする。有害事象の有無と程度をNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria, (NCI-CTC) (日本語訳 JCOG 版) version4 を基準に判定する。ま

た、関連性の推測も同時に行う。試験中、最終投与後 14 日以内に Grade 4 以上の有害事象及び死亡、生命の危機、永久的な後遺症の発生が予想される重篤な有害事象が生じた際、責任医師あるいは副責任医師は、その事象の治療関連行為との関連性の有無の判定に関わらず、できるだけ速やかに、倫理委員会（委員長）に報告する。

免疫学的評価

本臨床試験の secondary endpoints の一つであり、ワクチン療法後でペプチド特異的免疫反応が惹起できるかどうかを検討する。少なくともワクチンを 3 観察単位（3 か月）投与した患者を対象とする。

ペプチド刺激による in vitro CTL 誘導能

末梢血単核球をワクチンしたペプチドにて 5 回刺激し、IFN- γ 産生能を ELISA にて測定する。観察項目として、1. ワクチン前後での IFN- γ 産生量・産生比の変化、2. CTL 前駆体の変化を解析する。HLA Tetramer による TCR の量的解析

ワクチン前後における CD8 陽性分画でのペンタマーによる CTL の量的解析を行う。

その他の免疫反応

上記で IFN- γ 産生を認めた細胞から CTL ラインを樹立する。

臨床的有効性の評価

これを行うための眼科学的検査には、矯正視力、精密眼底検査、眼底写真、蛍光眼底造影検査（フルオレスセイン、インドシアニングリーン）、光干渉断層計（OCT）が含まれる。これらは、新生血管黄斑症の経過観察において本院で通常行われている検査である。

黄斑部の滲出性病変の変化および解剖学的変化

少なくとも本プロトコールで定める 1 コースを終了した患者が対象となる。眼底写真および、蛍光眼底造影検査、光干渉断層計（OCT）により判定する。

視力変化

試験前後の視力変化を検討する。試験の完了、評価可能症例、試験中止基準

この試験は、各群共同研究施設を含め 160 例の評価可能症例を得た際に完了となる。評価可能症例とは、1 コース終了した症例、及び、1 コース終了前にワクチン投与に関連すると推定される有害事象により試験を中止した症例と、定義する。ただし、ワクチン投与に関連すると推定される有害事象が 2 例に認められた時点で試験は中止となる。

ヘルシンキ宣言、ICH-GCP ガイドラインにより、被試験者はいついかなる時でも、いかなる理由であっても、以降の医療処置等に影響を与えることなく自由意思で試験を中止する権利を有する。中止

した場合においても被験者への安全性の配慮から出来るだけ長期間観察し、少なくとも 30 日に 1 回の間隔で観察する。観察期間の画像診断も同様の間隔で施行する。

ワクチン投与の継続

有効性評価により患者の利益となる判定が得られた場合、患者の希望があれば、責任医師の判断によりその患者に対してさらなるコースを繰り返し実施しても良い。

C) 研究結果

新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エプトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験について本学倫理委員会の承認を得た。また、ワクチン作成のため、本学附属病院薬剤部との折衝を行った上、ワクチン用バイアル瓶（ゴム栓付き、3ml）、モンタナイド用バイアル瓶（10ml）、シリコン栓、モンタナイド ISA51VG（500ml）、生理食塩水、分注用マイクロピペットなど、ワクチン作成のための物品購入を行った。また、加齢黄斑変性をはじめとする血管新生黄斑症の正確な診断と画像解析を行うための機器、安全なルセンティス投与のための機器およびディスプレイ製品を準備し、患者登録を試みたが、同意取得者がなく登録に至らなかった。

D) 考察

血管新生黄斑症の一つである加齢黄斑変性は先進諸国に多い難病である特定疾患で、本邦における高齢化、

西欧化の影響で増加の一途をたどっている。この疾患に対して有効な治療は限られているが、その他の血管新生黄斑症においては罹病数も少なく、治療法についても確立されたものはない。また、後者は若年者に発症し進行すれば急激に社会的失明にいたることから、就労人口の低下、および、介護必要性の増加等より厚生労働問題において負の影響をきたす。これは本邦のみではなく西欧先進国においては共通の問題であり、この疾患に関する関心は非常に高い。よって、新規治療法の開発は臨床上の急務である。

類縁疾患である加齢黄斑変性に効果をみとめる抗 VEGF 療法等はこれらの疾患に対してもある程度の効果が報告されているが、加齢黄斑変性に対してと同様、その効果は限定されたものである。また、これら治療薬は血管新生黄斑症に対しては保険が認められていないにもかかわらず、非常に高価である。本年認可されたルセンティス硝子体注は一回の薬価が 18 万円に相当し、長年に亘る繰り返しの投与が奨励されている。上記疾患の中には、網膜色素線条に伴う血管新生黄斑症など、加齢黄斑変性に比しても明らかに再発率が高い疾患も含まれ、治療効果の面だけでなく、経済学的状況からも治療における抗 VEGF 療法のみでの解決は難しい。また、抗 VEGF 療法は知財を海外企業が有し、高齢化社会を迎えつつある本邦の医療経済において、医療費高騰による保険料負担増のみならず、海外へ資産流出は看過でき

ない問題である。

我々の研究班ではこの血管新生黄斑症の新規治療として、VEGFR に対するワクチン療法を開発している。すでに、共同研究者により、この療法の第 I 相試験が行われ、一定の効果を収めているが、この結果からワクチン療法の欠点も指摘されうる。ワクチン療法においては細胞障害性 T 細胞が誘導されるのに一定の月日が必要であるために療法開始から効果が得られるまで最低で 2 週間ほどかかる。(多くの症例は 3 カ月ほど) したがって機能の保持が重要である眼科領域においては効果が得られるまでに時間がかかりすぎる。一方、抗 VEGF 療法は、即効性があるものの、効果を維持するためには高価で危険な硝子体注射を繰り返す必要がある。先行する研究では平均 2 年間で 10 回程度の硝子体注射が必要であるといわれている。我々はこの二つの療法の欠点を相補する形で第 2 相臨床試験を準備した。この試験ではまず定法通り月に 1 回、3 か月の抗 VEGF 療法による導入と同時にワクチン療法の導入も開始する。その後の 2 年間に必要である抗 VEGF 療法の硝子体注射の回数を減らすことが目的である。本学では倫理委員会の承認を得てワクチン投与の準備を進め、数名の患者に勧めたが、了解が得られず、登録に至らなかった。この理由については、タンパク製材でありエマルジョンにしてから投与するという通常の投与には必要のない工程が入り、薬剤部及び調剤側の調整

に時間を要したこと、また、抗 VEGF 療法がちょうど標準化された時期に重なり、エントリーが入りにくかったことに着ゆすると考えられる。しかし、抗 VEGF 療法が完成された両方でない以上今後、本研究により、従来の治療が無効であった症例にも治療の可能性が開けるだけでなく、眼科的に危険性の高い硝子体注入を回避し、安全な治療法が確立されるのは、大きな意義を持つ。安価で副作用が少なく効果的な薬を、日本で開発することは、日本だけでなく世界の医療経済に大きく貢献するものと考えられる。実際、これらの結果から来年度は企業主導型治験が計画され、我々も本研究で整備してきた枠組みを使ってこの研究に参加する。これにより本ワクチン療法は実用化に向け大きく前進することとなり、我々が行ってきた本研究は一定の役割を果たしたと考えられる。

E) 健康危険情報

なし

F) 研究発表

論文発表

1. Mai Takagishi, Kazuyuki Hirooka, Tetsuya Baba, Masanori Mizote, and Fumio Shiraga. Comparison of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements Using Time Domain and Spectral Domain Optical Coherence Tomography, and Visual Field Sensitivity. *J Glaucoma* 2011 Aug;20(6):383-7.
2. Yasuo Tano and Masahito Ohji on behalf of the EXTEND-I Study Group. Long-term efficacy and safety of

- ranibizumab administered *pro re nata* in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration in the EXTEND-I study. *Acta Ophthalmologica* 2011 May;89(3):208-217
3. The Japanese Steroid-Induced Glaucoma Multicenter Study Group. Success Rates of Trabeculotomy for Steroid-Induced Glaucoma: a Comparative, Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *Am J Ophthalmol* 2011; 151(6): 1047-1056.
 4. Masanori Mizote, Kazuyuki Hirooka, Kouki Fukuda, Takehiro Nakamura, Toshifumi, Itano, and Fumio Shiraga. D-allose as Ischemic Retina Injury Inhibitor During Rabbit Vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol* 2011 May;55(3):294-300.
 5. Chieko Shiragami, Fumio Shiraga, Eri Nitta, Kouki Fukuda, Hidetaka Yamaji. Correlation of Increased Fundus Autofluorescence Signals at Closed Macula with Visual Prognosis after Successful Macular Hole Surgery. *Retina* 2012 Feb;32(2):281-8
 6. Shenyang Yang, Kazuyuki Hirooka, Ye Liu, Tomoyoshi Fujita, Kouki Fukuda, Takehiro Nakamura, Toshifumi Itano, Jiyong Zhang, Masahiro Nishibori, Fumio Shiraga. Deleterious Role of Anti-high Mobility Group Box 1 Monoclonal Antibody in Retinal Ischemia-reperfusion Injury. *Curr Eye Res* 2011 ;36(11):1037-46
 7. Kouki Fukuda, Fumio Shiraga, Hidetaka Yamaji, Hiroyuki Nomoto, Chieko Shiragami, Hiroshi Enaida, and Tatsuro Ishibashi, MD. Morphological and functional advantages of macular hole surgery with brilliant blue G-assisted internal limiting membrane peeling. *Retina* 2011 Sep;31(8):1720-5.
 8. Shino Sato, Kazuyuki Hirooka, Tetsuya Baba, Masanori Mizote, Takashi Fujimura, Kaori Tenkumo, Hirokazu Ueda, Fumio Shiraga. Efficacy and Safety of Switching from Topical Latanoprost to Bimatoprost in Patients with Normal-Tension Glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2011 Oct;27(5):499-502.
 9. Feng Lu, Takehiro Nakamura, Tetsuhiko Toyoshima, Yanan Liu, Kazuyuki Hirooka, Nobuyuki Kawai, Naohiko Okabe, Fumio Shiraga, Takashi Tamiya, Osamu Miyamoto, Richard F Keep, Toshifumi Itano. Edaravone, a free radical scavenger, attenuates behavioral deficits following transient forebrain ischemia by inhibiting oxidative damage in gerbils. *Neuroscience Letters* 2012 Jan 6;506(1):28-32
 10. Ye Liu; Kazuyuki Hirooka; Akira Nishiyama; Bai Lei; Takehiro Nakamura; Toshifumi Itano; Tomoyoshi Fujita; Jinsong Zhang; Fumio Shiraga. Activation of the Aldosterone/Mineralocorticoid Receptor System and Protective Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonism in Retinal Ischemia-Reperfusion Injury. *Experimental Eye Research* 2012

Mar:96(1):116-23

学会発表

1. 高橋寛二、小椋祐一郎、石橋達朗、白神史雄、湯澤美都子：加齢黄斑変性の治療指針（厚生労働省 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班）、第 65 回日本臨床眼科学会、平成 23 年 10 月 7 日、東京
 2. 辻川元一、沢美喜、五味文、大路正人、白神史雄、高橋寛二、西田幸二：加齢黄斑変性に対する HLA*A 拘束性抗 VEGFR ワクチン療法、第 65 回日本臨床眼科学会、平成 23 年 10 月 7 日、東京
- G) 知的財産権の出願・登録状況
なし
- H) 参考文献

実施計画書（実施要綱）

第 II 相臨床試験プロトコール

主任研究者 感覚器外科学（眼科） 准教授 大黒伸行

第 1 版 平成 21 年 12 月 3 日

目次

- 1 目的
 - 1-1 目的及び評価項目
 - 1-1-1 主要目的 (primary endpoint)
 - 1-1-2 副次的目的 (secondary endpoints)
- 2 背景と必要性
 - 2-1 血管新生黄斑症に対する療法について
 - 2-1-1 光線力学療法 (PDT) について。
 - 2-1-2 抗 VEGF 療法について。
 - 2-2 免疫療法についての背景
 - 2-3 本臨床試験の理論的根拠
 - 2-4 この治療に予想される副作用
- 3 実施計画
 - 3-1 選択基準
 - 3-2 除外基準
- 4 治療計画
 - 4-1 対象患者の選択
 - 4-1-1 HLA-A*201 発現検査法
 - 4-2 ペプチド及びアジュバントの投与量及び投与方法
 - 4-3 投与スケジュール
 - 4-4 品質管理
 - 4-4-1 ペプチドに関して
 - 4-4-2 アジュバントに関して
 - 4-5 試験薬の管理及び調整法
 - 4-6 「予備試験投与」について
 - 4-7 症例数
 - 4-8 予定期間
 - 4-9 経費
- 5 治療の毒性及び投与量・投与方法の変更について
 - 5-1 本臨床試験の中止基準
 - 5-2 重篤な有害事象の記録及び報告
 - 5-3 Grade3 以上の有害事象が出現した場合の対応
- 6 臨床試験スケジュール・患者評価
 - 6-1 試験カレンダー
 - 6-2 検査項目
- 7 本臨床試験の評価
 - 7-1 安全性の評価
 - 7-2 免疫学的評価
 - 7-2-1 ペプチド刺激による *in vitro* CTL 誘導能
 - 7-2-2 HLA Tetramer による TCR の量的解析
 - 7-2-3 その他の免疫反応
 - 7-3 臨床的有効性の評価
 - 7-3-1 黄斑部の滲出性病変の変化および解剖学的変化

抗 VEGFR ワクチン実施計画書 v.1.0

- 7-3-2 視力変化（副次的）
- 7-4 試験の完了、評価可能症例、試験中止基準
- 7-5 ワクチン投与の継続
- 8 被験者に対する説明・同意の取得
- 9 データの取扱い・保管
 - 9-1 記録の保管
 - 9-2 原資料
- 10 公表に関する取り決め
- 11 研究施設
- 12 役割・責務
 - 12-1 責任医師の氏名及び責務
 - 12-2 分担研究者、研究協力者の所属、氏名及び責務
- 13 参考文献

付録

抗 VEGFR ワクチン実施計画書 v.1.0

1 目的

本臨床試験は加齢黄斑変性において標準療法となりつつある抗 VEGF 療法の欠点を補完することを目的として Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 (VEGFR1) および Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2/KDR) 由来の HLA-A*0201 拘束性もしくは HLA-A*2402 拘束性エピトープペプチドを Incomplete Freund's Adjuvant (IFA) と混和して患者皮下に投与し、必要とされる抗 VEGF 療法の治療回数を軽減させ、ペプチドワクチンの有用性を検証する事を主目的とした第 II 相臨床試験である。

副次目的として、安全性の再確認、網膜の解剖学的、機能的変化、免疫学的変化を評価する。なお、本臨床試験は東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター、滋賀医科大学医学部眼科、香川大学医学部眼科、関西医科大学医学部眼科、大阪大学医学部眼科との共同研究で実施する。

1-1 目的及び評価項目

1-1-1 主要目的 (primary endpoint)

有用性

必要であった抗 VEGF 療法の回数の検討。

1-1-2 副次的目的 (secondary endpoints)

安全性

臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象

免疫反応

ペプチド刺激による *in vitro* CTL 誘導能

HLA Tetramer による TCR の量的解析

臨床的有効性

Fluorescent Angiograph による滲出性の変化、視力変化、光干渉断層計による網膜の解剖学的変化、有害事象

2 背景と必要性

2-1 抗 VEGF 療法について

血管新生黄斑症は黄斑部網膜下に脈絡膜新生血管の発生とそれに伴う滲出性の変化により、視細胞を中心とした網膜神経細胞が非可逆的に障害され高度の視力低下をきたす疾患群である。[1-4]中でも加齢黄斑変性はわが国において患者数が急増し中途失明者の原因疾患の上位を占めるに至って早急な対策が望まれる。その他、近視性脈絡膜新生血管、網膜色素線条合併の血管新生黄斑症、特発性脈絡膜新生血管も黄斑下の脈絡膜新生血管により同様の視機能障害を来す。これら疾患は長きにわたって効果的な治療が存在しなかったが、2009年本邦でも保険採用となった抗 VEGF 療法が第一選択となりつつある。

抗 VEGF 療法は病的新生血管の発生に中心的な役割を果たす VEGF を何らかの物質（たとえば抗 VEGF 抗体等）を硝子体内に投与（硝子体注）することにより中和し、新生血管の抑制や血管からの滲出性変化の軽快を目指すものである。前年度保険採用となった Rabinizumab (商品名ルセンチス) は加齢黄斑変性において唯一視力向上が文献的に発表された療法であるし、当科においても大腸がんにおける新生血管抑制より腫瘍抑制効果のある Bevacizumab の硝子体内投与を高度先進医療として申請し、新生血管黄斑症に対して使用している [14,15]。Bevacizumab 等の抗 VEGF 薬の硝子体内投与は世界的に見てももはや新生血管黄斑症に対する標準療法となりつつあるといえる。

しかしながら、抗 VEGF 療法は大きな欠点が存在する。それは、長期にわたって頻回に投与が必要であるという点である。上記において Rabinizumab が唯一視力向上の可能性が報告され

た療法であることを述べたが、この際のプロトコールは 2 年間に渡って 1 カ月ごとに Rabinizab の硝子体注射を繰り返すというものであり、これは患者の負担等を考えれば事実上不可能である。現にこの発表ののち、この投与頻度を減らして治療効果を見るトライアルが行われたが、結果は視力向上の効果が消えてしまうものであった(視力維持にとどまった)。つまり、現状において、抗 VEGF 療法はその頻繁な投与が必要であるために、臨床的にはその効果を十分発揮できていない状態にあると考えられる。また、硝子体投与には投与時に病原体が硝子体内に侵入し増幅するというこの手技特有の合併症である眼内炎の発症が避けられない。この頻度は 0.05%ほどと低いものであるが、発症した場合は容易に失明状態に至る重篤な合併症である。この発生は基本的に硝子体注ごとに独立事象と考えられ、当然硝子体注の回数が多くなれば無視できない。さらに、抗 VEGF 療法はその侵襲の大きさや合併症だけでなく、経済的な問題も惹起している。現在主に使われている Rabinismab の薬価は 18 万円ほどであり、3 割負担であれば一回の投与に薬分だけで 6 万円近い負担が患者に発生する。これを繰り返すことが必要であるため、特に高齢者においては経済的に継続が困難で、治療を断念する場合も臨床では多く認められる。また、我が国の医療行政の観点からも問題があると考えられる。(ちなみに、抗 VEGF 療法薬の発売元はすべて本邦企業ではない。)

以上より、抗 VEGF 療法については何らかの方法を用いてその投与回数を減らす方策が必要であると考えられる。

2-2 免疫療法についての背景

2-2-1 眼科適応に至るまでの背景

細胞傷害性 T 細胞(CTL)によって認識・傷害される腫瘍抗原が発見され、その後、腫瘍特異的抗原が次々と同定され、これを標的とする特異的免疫療法であるエピトープペプチドを用いたがんワクチン療法の臨床試験が進行中であるが、新たな問題点も明らかになってきた。たとえば強力な CTL が誘導できても腫瘍細胞における HLA Class I の発現低下や消失、さらには腫瘍細胞における標的分子の欠落などの原因で、CTL の抗腫瘍効果が無くなってしまうことである。また、現在同定されている腫瘍抗原ペプチドはある種の腫瘍に存在するが、すべての腫瘍を網羅できるものではない。これらの問題を克服するため、我々の共同研究者はワクチン療法による CTL の標的細胞を腫瘍細胞自身ではなく腫瘍新生血管とし、腫瘍新生血管由来分子を標的としたワクチン療法を考案した。これが VEGFR1, VEGFR2 を標的分子としたペプチドワクチンである。これらの分子は正常細胞にはほとんど発現しておらず、新生血管に高発現し、新生血管の増殖に不可欠な血管内皮細胞増殖因子受容体の一つである。これを用いた固形腫瘍に対する第 I 相試験は既に本邦で複数のプロトコールがおこなわれており、そのうちには Phase I の結果を元にして、現在、複数の癌種で多施設での Phase II の準備中であるものも含まれる。

新生血管黄斑症に関して VEGF が新生血管の発生維持に深くかかわっていることは抗 VEGF 療法がこの疾患に対しある程度の治療効果を示すことから明らかである。また、VEGFR1, VEGFR2 の発現が主に新生血管に認められることは既に報告がある[17,18]。したがって VEGFR1, VEGFR2 が免疫療法の標的となりえれば、CTL により新生血管の血管内細胞を直接、選択性を持って傷害できることより、より高い治療効果と低い副作用を期待できる。

VEGFR1 および 2 が免疫療法の標的となり得るか否かに関しては、VEGFR1 および 2 タンパク及び DNA をワクチンした基礎的研究の結果、腫瘍の種類に関わらず、腫瘍新生血管を抑制することで抗腫瘍効果を認め、この抗腫瘍効果は VEGFR1 および 2 特異的細胞障害性 T 細胞が担っていることが確認された。以上より、VEGFR1 および 2 は抗腫瘍免疫療法の標的となり得ることが明らかとなった[19,20]。さらに、我々のヒトにおける基礎的解析の結果、VEGFR1 および 2 を認識し傷害する CTL クローンが存在することを証明し、強力な CTL を誘導できる

抗 VEGFR ワクチン実施計画書 v.1.0

数種類の HLA-A*0201 拘束性のエピトープペプチドをそれぞれ同定した。このエピトープペプチドで誘導された CTL は、VEGFR1 および 2 を内因性に発現する血管内皮培養細胞(HUVEC) を HLA 拘束性に傷害した。さらに、マウス *in vivo* 抗腫瘍効果の検討で、VEGFR1 および 2 由来エピトープペプチドを用いたがんワクチン療法により、強い抗腫瘍効果を確認した。併せて本臨床試験に用いるペプチドで、癌患者末梢血からも CTL を誘導できたことにより、CTL 前駆体細胞が存在することが明らかになった[21,22]。これらより、VEGFR が少なくとも腫瘍に対する免疫療法の標的となりうるのは確実であるが、新生血管黄斑症における眼内新生血管においても、マウスにおける実験的脈絡膜新生血管において、VEGFR ペプチドにより、CTL を誘導することによって眼内新生血管が抑制されることが示されている[23]。以上より、本ペプチドを投与し患者に VEGFR 特異的 CTL を誘導することで、眼内血管新生を阻害することにより新生血管黄斑症に対する治療効果を期待できる。

2-2-2 眼科適応

以上の根拠を元に、2008 年より大阪大学において医師指導型の臨床試験“VEGFR を標的とした HLA-A*0201 拘束性エピトープペプチドとによる第 I 相臨床試験”および、“VEGFR を標的とした HLA-A*2402 拘束性エピトープペプチドとによる第 I 相臨床試験”が開始され現在も進行中である。これは標準療法である抗 VEGF 療法が無効であった症例を対象として上記の VEGFR1、R2 ワクチンを投与する試験である。現在までに延べ 13 人に投与を行っているが、主評価項目である安全性については問題となるような合併症は報告されていない。また、中間解析であるが、視力の維持効果について、同意取得後 HLA 型が不一致でワクチンに移行できず、標準療法を使用し続けた群に比べ、ワクチン治療群では良好であるという結果が出ており、有効性も期待できる結果を得ている（第 63 回日本臨床眼科学会）。

2-2-3 本臨床試験の位置づけ

上記に示す通り VEGF レセプターに対するワクチン療法は期待できる療法であるが、その原理からしても即効性はなく（CTL が誘導されるには週単位の時間が必要である）、臨床試験が行われている標準療法無効例は別として、通常的新生血管黄斑症に対しての導入療法に対して使用すべきか否かは議論のあるところである。しかし、抗 VEGF 療法で治療導入された患者に対して、維持療法として利用し、以後の抗 VEGF 療法の回数を減少させることができれば、抗 VEGF 療法、ワクチン療法の双方の欠点を補完し、臨床的に有効なアプローチとなりうると思われる。本試験は上記の検討を行うことを目的とする。

2-3 本臨床試験の理論的根拠

本臨床試験では、ワクチン製剤は A*0201 患者に対してはエピトープペプチド **VIAMFFWLL** (VEGFR2 由来; [22]) と **TLFWLLLT** (VEGFR1 由来; [21]) の混合ペプチド、A*2402 患者に対してはエピトープペプチド **RFVPDGNRI** (VEGFR2 由来; [22]) と **SYGVLLWEI** (VEGFR1 由来; [21]) の混合ペプチドを用いる。

その理論的根拠は下記のとおりである。

1. VEGFR1 および VEGFR2 は新生血管黄斑症における眼内新生血管の発生維持に重要な分子であるが、成人正常組織での発現は少なく、病的新生血管における血管内皮細胞にある程度特異的と考えられること。*in vitro* において、本ペプチドを用いて特異的 CTL が誘導できる[21,22]。
2. VEGFR1、2 由来 HLA-A*0201 もしくは HLA-A*2402 拘束性エピトープペプチドを用いて *in vitro* において特異的 CTL が誘導できる[21,22]。
3. 日本人の約 20%は HLA-A*0201、約 60%が HLA-A*2402 を保有している[24]。
4. 生化学的にも安定であり、臨床試験に適する[21,22]。

5. 実験的眼内新生血管に対して CTL 誘導が抑制的効果をもつ[23]。

2-4 この治療に予想される副作用

ペプチドを用いたがんワクチン療法の臨床試験において従来報告されている有害事象は、白斑、発熱、悪寒、頭痛、不快感であった。また、一過性の注射部位の過敏反応（発赤、腫脹）に関する複数の報告があるが、その他の局所又は全身性の反応、重大な副作用は認められていない。しかし、本ワクチン療法により誘導された CTL の標的細胞は新生血管内皮細胞であり、わずかながら正常細胞にも発現している。VEGFR2/KDR の蛋白免疫におけるマウスのデータでは、創傷治癒の遅延、胎盤形成不全、新生児異常が報告されており [19,20]、十分な注意を要する。なお、2 系統のマウスを用いた前臨床試験（急性毒性）では、特筆すべき有害事象は確認されなかった。また、各種固形腫瘍に対して終了した或いは現在進行中の VEGFR レセプター由来のペプチドを用いた同様のワクチン療法の参加者 11 施設 80 人においても有害事象は上記の範囲にとどまっており重篤な合併症は発生していない。また、症例においては腸閉塞等の合併症のため、開腹手術を行った症例も複数存在するが、術中術後の創傷治癒不全等の問題は認められなかった。

また、眼新生血管のモデルにおいて、同様の方法が新生血管を抑制したにもかかわらず、副作用がなかったこと、特に、血管炎の好発部位である網膜血管に異常を認めなかったと考えられること [23]、さらに、大阪大学で行われている標準療法無効例に対する本ペプチドとによる第 I 相臨床試験において重篤な副作用を認めないことより、本研究の安全性は高いと考えられる。

3 実施計画

3-1 選択基準

1. 新生血管黄斑症で今後、抗 VEGF 療法の硝子体注が頻回に必要であると考えられる患者。
2. 同意取得時の年齢が 40 歳以上 85 歳以下。
3. 新生血管について何らかの治療を受けている場合、もしくは他の疾患により何らかの手術を受けている場合は、これら処置による影響から回復していること。もしくは、前治療から 4 週間以上が経過していること。
4. 骨髄機能（白血球数 2000/mm³ 以上、15000/mm³ 以下、血小板数 7.5/mm³ 以上）、肝機能（GOT 150IU/L 以下、GPT 150IU/L 以下、T-bil 3.0g/dL 以下）、腎機能（Cr 3.0 以下）の主要臓器機能が保たれていること。
5. HLA-A*0201 もしくは HLA-A*2402 を有すること。
6. 眼底所見にて血圧及び硬化性変化が両眼とも Scheie 分類 H₂S₂ 以下かつ、糖尿病網膜症所見が単純糖尿病網膜症以下であること。
7. 治療内容を理解し、患者本人の同意を文書で得られること。

3-2 除外基準

1. 妊婦（本臨床研究開始後は妊娠可能な女性は避妊する）。
2. 授乳中の女性（本臨床研究開始後は授乳を中止する）。
3. 妊娠の意思のある患者（試験期間中は男女共に適切な避妊をする）。
4. 制御困難な活動性感染症を持つ患者。
5. 過去 5 年において脳血管障害、心循環障害（心筋梗塞、狭心症等）を経験した患者。
6. 治療にもかかわらずコントロール不能の高血圧のある患者。
7. 試験中に以下の薬剤を投与する必要性がある患者。

抗 VEGFR ワクチン実施計画書 v.1.0

副腎ステロイド剤の全身および眼局所投与又は免疫抑制剤の全身投与
(非ステロイド性消炎鎮痛剤は使用を認めるが、薬剤名と使用量を記録すること。)

8. 治癒に至っていない外傷性病変を有する患者。
9. 腸管麻痺あるいは間質性肺炎が疑われる患者。
10. 医師、責任医師が不適切と認めた患者。

4 治療計画

4-1 対象患者の選択

対象患者は、血管新生黄斑症で抗 VEGF 療法（ルセンティス）の硝子体注を選択した患者のうち、本治療計画の骨子を理解し、同意が得られた患者。

4-1-1 HLA-A*発現検査法

外注検査として HLA 研究所に依頼する（genotype の解析を行う）。

4-1-2 薬剤割り当て

上記の HLA-A 検査によって A*0201 を持つものは A*0201 群、A*0201 をもたずに A*2402 を持つものは A*2402 群と割り当て、それぞれのペプチド療法に移行する。A*0201、A*2402 のどちらも持たないものは対照群としてペプチド投与はおこなわない

4-2 ペプチド及びアジュバントの投与量と投与方法

2-3 に示した合成ペプチド 1mg ずつのペプチドをそれぞれ不完全フロイントアジュバント (MONTANIDE*ISA51VG, SEPPIC, France)1mL と混合し、患者腋下の皮下に投与する。

4-3 投与スケジュール

下記のスケジュール 28 日を 1 観察単位とする。本試験においては連続 24 観察単位を 1 コースとする。ただし、12 観察単位以後は患者の希望、および、医師が認めた場合、投与を 28 日に 1 回 (day1) のみにしても良いものとする。

	1 Vac	2 Vac	
ワクチン投与	day 1	day 15	day 28
	↓	↓	
<hr/>			

4-4 ルセンティス投与

4-4-1 導入投与

本試験開始時、1 観察単位終了時、2 観察単位終了時の 3 回、3 ヶ月連続で対象眼のルセンティス硝子体投与をおこなう。この投与は現在における標準的な導入療法である。

4-4-2 維持投与

患者は来院時、2 週ごとに視力、眼底撮影、網膜光断層計検査を受ける。この結果を盲検医師がデーターを検討し（患者に対する対診は基本的に行わない）、ルセンティスの追加投与が必要であると判断した場合、即日または次回来院時までに（次回来院時も含む）担当医師がルセンティスを投与するものとする。ただし、ルセンティスの投与間隔は最短でも 28 日間（通常の最小投与間隔）を取るものとする。ワクチンの投与は盲検医師ではなく担当（非盲検）医師が行う。盲検医師は患者がどの群に所属するかは知らされない。この投与計画はワクチン投与の有無以外は現在の標準的な新生血管黄斑症のルセンティス療法と全く変わらない。ルセンティスの追加投与の必要性の判断基準は客観性が要求されるが、これには既存の研究である PrONTO Study に準じるものとする。PrONTO Study は同様にルセンティス導入後、悪化し

抗 VEGFR ワクチン実施計画書 v.1.0

た場合ルセンティス追加を行うプロトコルで、どれくらいの頻度で追加投与が必要であるか検討したプロトコルである。具体的な追加投与基準は前回検査時に比べ以下のことが起きた場合とする。1.網膜光断層計検査にて網膜、および網膜下に生液性変化がある状態で2段階以上の矯正視力低下があったとき 2. 網膜光断層計検査にて中心網膜厚が 100um 以上増加したとき、3. 新たな黄斑部出血 4. 新たな新生血管の出現 5. 1 か月前のルセンティス投与にもかかわらず、網膜滲出性変化が持続した場合 6. その他、医師が必要と認めた場合。これらの条件のうち客観的条件である1から5は視力、眼底撮影、網膜光断層計検査にて判断できるため、盲見医師は患者と対診する必要はない。また、これらルセンティス投与は標準的な投与であるため、患者は本臨床試験で（標準治療が受けられないという）不利益がかからないような設計となっている。

4-4 品質管理

4-4-1 ペプチドに関して

GMP grade のペプチドを東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターより供与を受ける。

4-4-2 アジュバントに関して

GMP grade 準拠の Incomplete Freund's Adjuvant (MONTANIDE*ISA51VG)を France、SEPPIC 社から購入する。

4-5 試験薬の管理及び調整法

ペプチドの保管及びペプチドワクチンの調整は大阪大学附属病院薬剤部にて実施する。

4-6 「予備試験投与」について

ワクチンを初回投与する前に予備試験投与として 10µg のペプチドを本投与する場所以外の皮下に投与して、30 分間経過観察する。Grade3 以上の局所反応あるいは全身の有害事象がみられなければ、本投与を実施する。

4-7 症例数

A*0201 群、A*2402 群それぞれ、共同研究施設例を合わせて 50 例づつとする。

4-8 予定期間

研究実施承認後 ～ 平成 23 年 12 月 31 日登録まで

4-9 経費

この臨床試験に用いるペプチド及びアジュバント(MONTANIDE*ISA51VG)に関連する経費を患者に請求しない。また HLA タイピング検査費用についても患者に請求しない。通常療法（ルセンティス投与にかかわるもの）通常検査（レントゲン、CT などの画像検査、血液検査、蛍光眼底像影、光干渉断層計など眼科学的検査）などの通常の治療や入院費に関しては通常の支払方法（例えば健康保険など）とする。また、本ペプチド治療による有害事象が生じた場合にも、金銭的補償はないことは症例登録前に、文章および口頭にて対象患者に十分説明を行なう。

5 治療の毒性及び投与量・投与方法の変更について

5-1 本臨床試験の中止基準

抗 VEGFR ワクチン実施計画書 v.1.0

- A. 規定を超える有害事象が出現した場合
因果関係の否定できない Grade4(NCI-CTC version 3.0)以上の血液学的毒性（嘔気・嘔吐は除く）もしくは Grade3(NCI-CTC version 3.0)以上の血液学的毒性を用量制限毒性(DLT: Dose Limiting Toxicity)とし、DLT が 2 例出現した時点で本臨床試験は中止とする。(4-5 参照)
- B. 施設内倫理委員会から中止勧告が出た場合
- C. 責任医師が各投与コースの終了時において病状が明らかに悪化していると判断した場合
- D. 責任医師が試験の継続を不適切と判断した場合
本臨床試験の中止が決まった場合、責任医師は施設内倫理委員会委員長に報告する。

5-2 重篤な有害事象の記録及び報告

主治医は重篤な有害事象が発現した場合、因果関係の有無に関係なく、別紙の表で記載し検討を加える。また主治医は直ちに責任医師に連絡を取り、施設内倫理委員会委員長に報告をしなければならない。

5-3 Grade3 以上の有害事象が出現した場合の対応

NCI-CTC version 3.0 にて Grade 3 以上の有害事象が発現した場合、Grade1 以下に回復するのを待って、投与を再開することができる。

6 臨床試験スケジュール・患者評価

6-1 試験カレンダー

1 か月（28 日）のスケジュールは以下のとおりである。

ワクチン投与	1Vac day 1	2Vac day 15	day28
血液検査	↑		
眼科学的検査	↑	↑	
免疫学的解析	↑		

これを 3 か月（8 4 日間）繰り返したものを 1 コースとする。
投与前後の検査については投与から 2 週間前後までに行うものとする。

6-2 検査項目

ワクチン投与前の検査に関して、血液・生化学・眼科学的検査はエントリーの 2 週間前まで施行する。できる限り写真などで保管する。

①投与前後の身体所見（1 週ごとに実施）

身長、体重、血圧、脈拍、アレルギー反応（血圧低下・頻脈・呼吸困難の有無、皮疹）

尿量及び呼吸音（随時）

②投与前後の一般的血液・尿検査（4 週ごとに実施）

血 算：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット、血小板数

凝 固：プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノゲン値、フィブリン分解産物

生化学：グルタミンオキザロ酢酸トランスフェラーゼ(GOT)、グルタミンピルビン酸トラン

抗 VEGFR ワクチン実施計画書 v.1.0

スフェラーゼ(GPT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、ロイシンアミノペプチターゼ(LAP)、 γ グルタミル転換酵素(γ GTP)、総ビリルビン値(T.Bil)、直接ビリルビン(D.Bil)、総蛋白(TP)、アルブミン値(Alb)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cr)、尿酸(UA)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、クロール(Cl)、カルシウム(Ca)、無機リン(iP)、血糖値、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ、亜鉛(Zn)

血 清：C 反応性蛋白(CRP)、免疫グロブリン(IgG/A/M, IgE)、リウマチ因子(定量)
(採血量 20ml)

③投与前後の視機能の評価 (2週ごとに実施)

視力、網膜光干渉断層計(OCT)。蛍光眼底造影(フルオレスセイン、インドシアニングリーン)については4週に一度をめぐりに行う。これらは眼科的診断にはルーチンの検査であり必要なら随時おこなう。

④末梢血を用いたモニタリング

CTL activity, ELISPOT assay, HLA-tetramer

4週間に一度 30ml の採血(②)における採血とは別途)を実施し、末梢単核球(PBMC)を回収し解析する。また、将来の解析のために可能な限り PBMC を保存する。免疫学的解析は、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター及びその共同研究施設にて施行することがある。

7 本臨床試験の評価

7-1 有用性の評価

評価は、少なくともペプチドを12回投与(6観察単位(月)終了)した患者を対象とする。

A*2402群、A*0201群、において、CTLが導入されたことが期待できる3観察単位(月)後から全行程終了までのルセンチス投与回数を記録し、12観察単位(1年)当たりの投与回数を記録する。対照群においても導入療法終了後からのルセンチス当初回数を記録し、1年あたりの投与回数を記録する。ただし、ルセンチス投与が必要と判断されたにもかかわらず、患者が以後のルセンチス投与を希望しなかった場合、投与回数1回を記録し、以後の検討は行わないものとする。各群におけるルセンチス投与回数の差を統計学的に検討する。

7-2 安全性評価

安全性についてはワクチンを1回でも投与した患者を対象とする。

有害事象の有無と程度を National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria,(NCI-CTC)

(日本語訳 JCOG 版) version3 を基準に判定する。また、関連性の推測も同時に行う。試験中、最終投与後14日以内に Grade4 以上の有害事象及び死亡、生命の危機、永久的な後遺症の発生が予想される重篤な有害事象が生じた際、責任医師あるいは副責任医師は、その事象の治療関連行為との関連性の有無の判定に関わらず、できるだけ速やかに、倫理委員会(委員長)に報告する。

7-3 免疫学的評価

本臨床試験の secondary endpoints の一つであり、ワクチン療法後でペプチド特異的免疫反応が惹起できるかどうかを検討する。少なくともワクチンを3観察単位(3か月)投与した患者を対象とする。

7-3-1 ペプチド刺激による in vitro CTL 誘導能

末梢血単核球をワクチンしたペプチドにて5回刺激し、IFN- γ 産生能をELISAにて測定する。観察項目として、1.ワクチン前後でのIFN- γ 産生量・産生比の変化、2.CTL前駆体の変化を解析する。

7-3-2 HLA Tetramer による TCR の量的解析

抗 VEGFR ワクチン実施計画書 v.1.0

ワクチン前後における CD8 陽性分画でのペンタマーによる CTL の量的解析を行う。

7-2-3 その他の免疫反応

上記で IFN- γ 産生を認めた細胞から CTL ラインを樹立する。

7-4 臨床的有効性の評価

これを行うための眼科学的検査には、矯正視力、精密眼底検査、眼底写真、蛍光眼底造影検査（フルオレスセイン、インドシアニングリーン）、光干渉断層計（OCT）が含まれる。これらは、新生血管黄斑症の経過観察において本院で通常行われている検査である。

7-3-1 黄斑部の滲出性病変の変化および解剖学的変化

少なくとも本プロトコールで定める 1 コースを終了した患者が対象となる。眼底写真および、蛍光眼底造影検査、光干渉断層計（OCT）により判定する。

7-3-2 視力変化

試験前後の視力変化を検討する。

7-4 試験の完了、評価可能症例、試験中止基準

この試験は、各群 40 例の評価可能症例を得た際に完了となる。評価可能症例とは、1 コース終了した症例、及び、1 コース終了前にワクチン投与に関連すると推定される有害事象により試験を中止した症例と、定義する。ただし、ワクチン投与に関連すると推定される有害事象が 2 例に認められた時点で試験は中止となる。

ヘルシンキ宣言、ICH-GCP ガイドラインにより、被験者はいついかなる時でも、いかなる理由であっても、以降の医療処置等に影響を与えることなく自由意思で試験を中止する権利を有する。中止した場合においても被験者への安全性の配慮から出来るだけ長期間観察し、少なくとも 30 日に 1 回の間隔で観察する。観察期間の画像診断も同様の間隔で施行する。

7-5 ワクチン投与の継続

有効性評価により患者の利益となる判定が得られた場合、患者の希望があれば、責任医師の判断によりその患者に対してさらなるコースを繰り返し実施しても良い。

8 被験者に対する説明・同意の取得

本試験に参加する全ての被験者に対し、全ての治験に関する検査・投薬等の処置に先立ち、本試験に関する十分な説明を行い、自由意思による同意の取得を文書にて行わなければならない。これらに関する説明文書、同意書は本プロトコールと共に倫理委員会に提出している。

9 データの取扱い・保管

9-1 記録の保管

責任医師及び実施医療機関は当該試薬が承認されるか、若しくは試験を実施しないあるいは中止する決定から 3 年を経過するまでの後の日まで、医師法に保管が定められていない資料も含め、本試験に関するすべての資料（原資料を含む）を保管しなければならない。保管場所は、カルテは中央病歴部にて管理し、その他のものは眼科学講座の施設できるところに保存する。電子データは他から侵入不可能なパスワードにて管理されたコンピュータを使用する。データは符号化し個人情報渡らないよう配慮する。そのための管理委員として大阪大学医学部眼科学講師：生野 恭司 を任命する。本院におけるデータ管理は香川大学眼科助教：山下 彩奈が行う。

9-2 原資料

原資料には以下の物が含まれる。

- ・診療記録（各種検査伝票等、電子データを含む）

抗 VEGFR ワクチン実施計画書 v.1.0

- ・画像診断記録

なお、以下のデータに関しては症例報告書に記載された内容を原資料として取り扱う。

- ・有害事象とそのグレード
- ・有害事象の因果関係

10 公表に関する取り決め

本試験に関わるいかなる者も、本試験にて得られた成績等に関し守秘義務を有するとともに、その成績等の公表（学会発表等を含む）においては、事前にその内容等に関し実施責任医師の承諾を得るものとする。

11 研究施設

この臨床研究は大阪大学医学部感覚器外科学（眼科）、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター、滋賀医科大学医学部眼科、香川大学医学部眼科、関西医科大学医学部眼科の共同研究として施行する。ただし、評価判定については免疫学的解析は大阪大学医学部感覚器外科学（眼科）、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターおよびその関連施設で施行する。

12 役割・責務

12-1 責任医師の氏名及び責務

責任医師	大阪大学医学部感覚器外科学（眼科）	准教授	大黒伸行
責務	試験計画の実行とその実質的責任		
連絡先			

【住所】 大阪府吹田市山田丘 2-2

【電話】 06-6879-3456

【FAX】 06-6879-3458

12-2 分担研究者、研究協力者の所属、氏名及び責務

分担研究者	大阪大学医学部感覚器外科学（眼科）	講師	五味文
	同	助教	辻川元一
	同	助教	沢美喜
	同	院生	中尾武史
責務	試験計画の実行		

データ管理責任者	大阪大学医学部感覚器外科学（眼科）	講師	生野恭司
責務	連結可能匿名データの管理		

共同研究者

滋賀大学医学部眼科学			
	教授	大路正人	
香川大学医学部眼科			
	教授	白神史雄	
関西医科大学眼科			
	教授	高橋寛二	
東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター			
	教授	中村 祐輔	

同 客員研究員 角田 卓也
責務 免疫学的評価に関するアドバイス及び試験計画全般のサポート

13 参考文献

- [1] Bressler M. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. JAMA 2004;291:1900-1
- [2] Friedman S, O'Colman J, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122:564-72
- [3] Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 2004;82:844-51
- [4] Augood C, Fletcher A, Bentham G et al. Methods for population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations. Ophthalmic Epidemiol 2004;11:117-29
- [5] Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report. Arch Ophthalmol 1999;117:1329-45
- [6] Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) report 2. Am J Ophthalmol 2001;131:541-60
- [7] Bressler M. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 2. Arch Ophthalmol 2001;119:198-207
- [8] Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. Retina 2005;25:119-34
- [9] Japanese Age-Related Macular Degeneration Trial (JAT) Study Group. Japanese age-related macular degeneration trial: 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2003;136:1049-61
- [10] Brown M, Kaiser K, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N ENGL J MED 2006;355:1432-44
- [11] Rosenfeld J, Moshfeghi A, Puliafito A. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of Bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36:331-335.
- [12] Rosenfeld J, Fung E, Puliafito A. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of Bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36:336-339.
- [13] Rosenfeld J, Brown M, Heier S, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419-31
- [14] Gomi F, Nishida K, Oshima Y, et al. Intravitreal bevacizumab for idiopathic choroidal neovascularization after previous injection with posterior subtenon triamcinolone. Am J Ophthalmol. 2007;143:507-10.
- [15] Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, Tsujikawa M, et al. Efficacy of Intravitreal bevacizumab for