

201128144B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

血管新生黄斑症に対するペプチドワクチン療法に関する研究

平成22年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 大路 正人

平成24（2012）年 5月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

血管新生黄斑症に対するペプチドワクチン療法に関する研究

平成22年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 大路 正人

平成24（2012）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
血管新生黄斑症に対するペプチドワクチン療法に関する研究	----- 1
大路 正人	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 13
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 15

I 総合研究報告書

血管新生黄斑症に対するペプチドワクチン療法に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告

血管新生黄斑症に対するペプチドワクチン療法に関する研究

研究代表者 大路正人
滋賀医科大学眼科学講座 教授

【研究要旨】

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群が不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。中でも加齢黄斑変性はわが国において患者数の増加が著しく、早急な対策が望まれている。その他、近視性脈絡膜新生血管および特発性脈絡膜新生血管も黄斑下の脈絡膜血管新生により同様の視機能障害を来す。これらに対する標準療法として、現在のところ抗 VEGF 療法が行われている。抗 VEGF 療法には Bevacizumab と一昨年市販された Ranibizumab（商品名ルセンティス）がある。しかし、抗 VEGF 薬は 2 年間に約 10 回の硝子体投与が必要であり、これが患者の身体的、経済的負担となっている。（硝子体投与においては、一定の頻度で発生し、失明を来す可能性がある眼内感染といった重篤な眼合併症が存在するし、脳梗塞などの発症の危険性がある。）我々は本研究において「新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エピトープペプチドによる維持療法第 I 相臨床試験」、および「新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エピトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験」おこない、本治療の安全性および有効性について検討を行った。第 I 相試験については 2 年間の追跡が終了し、全身的、局所的に問題となる副作用は存在せず、安全性が担保されること、また、HLA 不適合群と比較して、視力の予後が 2 年間の時点でも有意に良いことを示し、有効性についてもある程度評価ができると考えられた。第 II 相試験については現在 Vaccine 群 1 名 1 眼、Control 群 1 名 1 眼の経過を観察している。また、これらの結果から来年度は企業主導型治験の形で A2402 の第 I/II 相試験が行われることとなり、これにより当療法は実用化に向けて大きく前進することとなり、医師主導型治験の本研究は一定の役割を終えたと考えられた。

【研究分担者】

辻川 元一 (大阪大学・眼科・助教)
白神 史雄 (香川大学・眼科・教授)
高橋 寛二 (関西医科大学・眼科・教授)

A. 研究目的

(ア) 標準療法無効新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA-A 拘束性エピトープペプチドによる第 I 相臨床試験

本臨床試験は、従来の標準療法に対して抵抗性を示す滲出性新生血管黄斑症に対して、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することで病的血管新生の阻害による滲出性変化の軽快を期待するペプチドワクチンの安全性を検証する事を主目的とした第 I 相臨床試験である。

副次目的として滲出性変化に対する奏効率とそれに伴う網膜の解剖学的、機能的変化、及び薬剤の毒性を評価する。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との共同研究で実施する。

目的及び評価項目

主要目的 (primary endpoint)

安全性

臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象

副次的目的 (secondary endpoints)
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、有害事象を検討する。

(イ) 新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エピトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験。

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。

目的及び評価項目

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。

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

を検討する。

B. 研究方法

(ア) 標準療法無効新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA-A 拘束性エピトープペプチドによる第

I 相臨床試験

対象

現在、新生血管黄斑症の標準治療である PDT もしくは抗 VEGF 薬の硝子体注が無効であったか、または、滲出性変化のある新生血管黄斑症であるが、患者意思により上記治療を選択しなかった者で、かつ、同意取得時の年齢が 40 歳以上 85 歳以下、かつ、HLA-A*2402 もしくは A*0201 を有すること。

ワクチン投与方法

ペプチドそれぞれを 1mg づつをそれぞれ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。ペプチド製剤はエピトープペプチドの混合ペプチドを用い、投与間隔は 1 週間ごとにおこなう。4 週間ごとに、明らかな病状の悪化が認められなかった場合、投与を継続し最高 3 ヶ月まで投与する

評価

安全性の評価

安全性の評価は、少なくともペプチドを 1 回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。

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。

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）により後述のモニタリング委員が判定する。視力変化（副次的）

試験前後の視力変化を検討する。ただし、今回の試験は慢性期の患者が大多数となると考えられ、療法の効

果が得られたとしても視力への影響は大きくないと考えられる。この旨は、試験参加承諾を得る前に、患者にも十分説明するものとする。（滲出性変化の改善により視力が増加しなくても、明るさなどの自覚症状の改善は多数の例で経験される。）

(イ) 新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エピトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験。

対 象

新生血管黄斑症で今後、標準的な抗 VEGF 療法の硝子体注による導入療法と維持療法が必要である患者。

同意取得時の年齢が 40 歳以上 85 歳以下。

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。

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。

当施設の目標はしたがって 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 のタイピングのにより、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 づつをそれぞれ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 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。

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

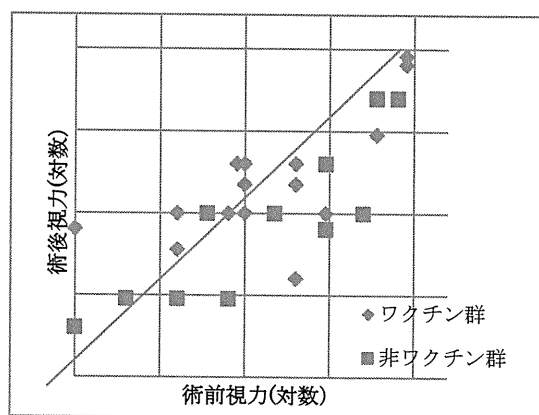
(ア) 標準療法無効新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA-A 拘束性エピトープペプチドによる第 I 相臨床試験

第 I 相試験には現在までにのべ 17 名 25 眼が参加した。原因疾患はすべて加齢黄斑変性であった。内 14 名 23 眼が 3 カ月以上の投与を終えた。これらの例はすべて少なくとも 3 カ月のワクチン投与を終了した。このうち、4 名は現在までに投与を終了しているが、残りの 12 名は希望により現在もワクチン投与を継続している。以上のすべての症例において

NCI-CTC grade 3 (version 3 による)以上の重篤な副作用を認めていない。1例において一過性の血圧上昇及び軽い頭痛の訴えがあったが、現在においては消失している。その他、全身的な合併症においては、他のワクチン療法と同様、投与部位(腋下)の発赤、腫脹が72%に認められたが、許容範囲であった。眼合併症は報告されなかった。

明らかな解剖学的改善は4眼において認められた。1眼は色素上皮剥離の丈が減少し、視力はその後1年にわたって0.8以上を維持している。もう1眼は、嚢胞状の浮腫が完全に消失した。残り2眼は滲出性変化が軽減した。

次に視力への影響であるが、今回の試験においては同意取得後にHLA型の検索を行い、ワクチン適合性を調べるために、同意を得たのちに不適合のため、ワクチン療法に移行できなかった症例が存在する。これらに対して同意取得後に行った治療をレトロスペクティブに調査したところ、抗VEGF療法の複数回投与を行ったものが5眼、PDTと抗VEGF療法の複合療法に加え、抗VEGF療法の単独投与を行ったものが2眼、抗VEGF療法の単回投与を行ったものが1眼、無治療は5眼であった。



よって、これらの症例においても、積極的な従来療法がおこなわれていることが示唆された。これらの症例を対照としてワクチン療法の効果を術前後の視力の変化量を LogMAR 変化量ベースでみたところ、ワクチン投与群では -0.070 ± 0.24 、対照群では 0.102 ± 0.11 (LogMAR 換算であるので負の値のほうが視力予後がよい) であり、この差は $p=0.034$ をもって有意であった。(t検定、図)

(イ) 新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エペトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験

大阪大学医学部附属病院倫理委員会にプロトコルの倫理承認を申請し承認を得た。予定通り現在患者に公開、投与を開始した。現在までに3例3眼において同意を得たが、一例は HLA タイピング採血直前に患者より中止要望があったため組み入れをしなかった。もう一例は HLA タイピングの結果 HLA2402 であったためワクチン投与となった。もう一例については、コントロール群となった。両名とも原因疾患は加齢黄斑変性であった。

ワクチンを投与することになった第1例に対しては加齢黄斑変性の標準治療であるラニズマブの硝子体注射を3回連続投与を開始するとともにワクチン投与を行った。本症例は13カ月の観察が可能であったが、その間にラニズマブ硝子体注射に関しては導入期の3回の投与と維持期の9カ月の間に5回の追加投与を行った。ワクチン投与に関しては2週ごとに現在も投与中である。本症例においてNCI-CTC grade 3 (version 3による)以上の重篤な副作用を認めていない。その他、全身的な合併症においては、他のワクチン療法と同様、投与部位(腋下)の発赤、腫脹をわずかに認める程度であった。また、眼合併症は報告されなかった。

眼底の変化に関しては、治療開始から現在まで、ラニズマブの追加投与も行っていることもあるが、極めて良好で0.9の良好な矯正視力を維持しており(術前0.8)、かつ滲出性の変化は最小限にとどまっている。

第2例に関しては7カ月の観察が可能であったが、その間にラニズマブ硝子体注射に関しては導入期の3回の投与と維持期の5カ月の間に1回の追加投与を行った。ワクチン投与に関しては合計11回のワクチン投与を行ったが、投与開始6か月目に網膜下出血による視力低下が生じ、患者との相談の結果ワクチン注射はその時点で中止となった。本症例においてNCI-CTC grade 3 (version 3による)以上の重篤な副作用を認めていない。

その他、全身的な合併症においては、他のワクチン療法と同様、投与部位(腋下)の発赤、腫脹を認められたが、許容範囲であった。眼合併症は報告されなかった。

眼底の変化に関しては、治療開始から2か月間は安定していたが、その後網膜下出血の出現をみた。新生血管事態の活動性を表す網膜下液や網膜浮腫は軽度で推移していたが、投与開始から6か月目に黄斑にかかる網膜下出血と網膜色素上皮剥離を生じた。

視力への影響であるが、眼底が比較的安定していたために、投与開始から5か月目までは0.7-0.8の良好な矯正視力を維持していたが、6か月目の黄斑下出血のために0.2まで低下した。

また、コントロール群となった症例は6か月の経過期間で導入期3回、観察期2回のラニズマブ投与を行った。ただし本性例は術前0.8の矯正視力は0.6に低下した。

D. 考察

血管新生黄斑症 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。すでに本邦においても社会的失明の原因の重要な一つとなっている。この疾患に対しても有効治療は大変限られているが、その他の血管新生黄斑症(たとえば、網膜色素線条など)においては罹病数も少なく、治療法についても加齢黄斑変性に

対するものをそのまま用いてよいのかどうかも含め全くの未知である。また、これら血管新生黄斑症は加齢黄斑変性に比して若年者で発症しやすく、進行すれば急激に社会的失明にいたることより、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。加齢黄斑変性においても老年期に急激に視力を喪失するために、介護に関する需要を引き起こし、これは加齢黄斑変性が全人口の 3%を占めることを考えれば、やはり大きな負の影響を与える。これら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。加齢黄斑変性に対しては抗 VEGF 療法等が開発され、これらは血管新生黄斑症一般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チス硝子体注 (Rabrizumab) 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、網膜内血管増殖等、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。上記のように血管新生黄斑症に対する治療の開発は歴史的にも国外で多く進められ、新規療法についても同様である。しかし、新規療法といってもやはり、VEGF を対象としたものが多い。(可溶性レセプターや siRNA による発現抑制) その他のものとしては VEGFR を対象とするものも、レセプター以下のシグナル抑制剤 (PKC 阻害) などであり、直接新生血管および、その内皮細胞を傷害することはできない。

我々の分担研究者、中村らは以前より腫瘍に対する特異的免疫療法 (ワクチン療法) を開発してきた。これは腫瘍特異的抗原を慎重に選ぶことにより従来よりも良好な効果が得られるが、腫瘍の進展においては MHC 分子の腫瘍細胞表面への発現がしばしば減弱し、CTL による選択的誘導細胞死を回避してしまうことが起きること、また、腫瘍の種類により標的分子を特定し、変えなければならないという欠点が存在した。これらの欠点を克服するため、分担研究者は腫瘍そのものではなく、腫瘍を栄養する腫瘍血管に対するワクチン療法を開発した。彼らは腫瘍血管に強く発現し、正常組織には弱い発現しかない、VEGFR1 および、VEGFR2 を標的分子とする。これらは腫瘍患者に対して先行して臨床試験が行われており 80 名を越した時点で問題となる副作用が存在しないこ

と、および、一定の効果を認めていることより、本ワクチンを血管新生黄斑症にも適応することとした。

第I相試験の結果は、安全性には問題がなく、効果も従来療法に比して遜色ないと考えられた。しかしながら、この試験を通してワクチン療法の問題点も明らかとなった。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週間ほどかかるようである。

(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 療法は即効性はあるものの、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の第II相試験を開始した。前回は標準療法不応例に対するものであったのに対し、今回は初回治療に用いるものであり、臨床的意義は高い。現在のところは比較が難しいが、少なくとも投与眼については視力予後は非常に良いものであるため、期待できるものと考えられる。また、これまで、我々が行ってきたI相、II相試験の結果より、来年度はA2402に対するものに関して企業主導型のI/II相試験が行われることが決定し、すでに現時点で治験届が提出されている。これにより当ワクチン治療は実用化に向け大

きく前進し、我々が行っているトランスレーショナルリサーチ（医師主導型治験）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. Sasamoto Y, Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Hamasaki T. Macular Pigment Optical Density in Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51:2519-25
2. Wakabayashi T, Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M. Correlation of fundus autofluorescence with photoreceptor morphology and functional changes in eyes with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:177-83
3. Yamamoto T, Kamei M, Sayanagi K, Matsumura N, Nishida K, Sakaguchi H, Tsujikawa M, Tano Y. Simultaneous intravitreal injection of triamcinolone acetonide and tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2011 95:69-73
4. Gomi F, Sawa M, Wakabayashi T, Sasamoto Y, Suzuki M, Tsujikawa M. Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2010 150:48-54.
5. Sasamoto Y, Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, Tsujikawa M, Nishida K. Effect of Cataract in Evaluation of

Macular Pigment Optical Density Using Autofluorescence Spectrometry. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 16;52:927-32.

6. Tsujikawa M. Gelatinous Corneal Dystrophy. Cornea 2012 in press

7. Suzuki M, Tsujikawa M, Itabe H, Du ZJ, Xie P, Matsumura N, Fu X, Zhang R, Sonoda KH, Egashira K, Hazen SL, Kamei M. : Chronic photo-oxidative stress and subsequent MCP-1 activation as causative factors for age-related macular degeneration . J Cell Sci. in press.

8. Tsujikawa M, Nishida K, Regenerative medicine in cornea. Nihon Rinsho. 2011 69 :2235-40

9. Sasamoto Y, Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Nishida K. Effect of 1-year lutein supplementation on macular pigment optical density and visual function. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011 249:1847-54.

10. Wakabayashi T, Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Nishida K. Intravitreal bevacizumab for exudative branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. . Br J Ophthalmol. 2012 96:394-9

ほか研究成果の観光に関する一覧表に掲載。

学会発表

1. 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 ワクチン療法の第 I 相臨床試験 第 64 回日本臨床眼科学会 2011 年 11 月 11 日神戸

2. Motokazu Tsujikawa, Miki Sawa,

Yasushi Ikuno, Fumi Gomi, Kohji Nishida, Kohji Yoshida, Tatsuya Tsunoda, Yusuke Nakamura Phase I Clinical Trial of Anti-VEGFR Vaccine Therapy for Neovascular Maculopathy American Academy of Ophthalmology Annual Meeting 2011, Oct 23, 2011 Orlando, FL, USA

3. 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、2011 年 10 月 7 日、東京

4. Tsujikawa M Phase I trial of Anti-VEGFR Vaccine Therapy for Neovascular Maculopathy. 2011 Hong-Kong International Ophthalmology Symposium (招聘講演) 2011/12/4

5. 澤田智子、澤田修、柿木雅志、三宅太一郎、川村肇、西信良嗣、大路正人 ポリプ状脈絡膜血管症に対する PDT 単独、ラニズマブ単独、併用療法の比較 第 50 回日本網膜硝子体学会 東京 2011 年 12 月 2-4 日

6. 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願番号 特願 2009-140363
脈絡膜血管のワクチン療法

H. 参考文献

なし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tano Y and Ohji M, 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 Ophthalmol	89	208-17	2011
Sawada O, Miyake T, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ohji M.	Negative Correlation between Aqueous Vascular Endothelial Growth Factor Levels and Axial Length.	Jpn J Ophthalmol.	55	401-4	2011
Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M, Sawada T, Ohji M.	Vascular Endothelial Growth Factor in the aqueous humor in eyes with myopic choroidal neovascularization.	Acta Ophthalmol	89	459-62	2011
Sawada O, Miyake T, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ohji M.	Aqueous Vascular Endothelial Growth Factor after Intravitreal Injection of Pegaptanib or Ranibizumab in Patients with Age-Related Macular Degeneration.	Retina	30	1034-1038	2010
Tano Y and Ohji M, on behalf of the EXTEND-I Study Group.	EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration	Acta Ophthalmol	88	309-16	2010
Sasamoto Y, Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Hamasaki T.	Macular Pigment Optical Density in Central Serous Chorioretinopathy.	Invest Ophthalmol Vis Sci.I	51	2519-25	2010
Wakabayashi T, Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M.	Correlation of fundus autofluorescence with photoreceptor morphology and functional changes in eyes with retinitis pigmentosa.	Acta Ophthalmol.	88	177-83	2010
Yamamoto T, Kamei M, Sayanagi K, Matsumura N, Nishida K, Sakaguchi H, Tsujikawa M, Tano Y.	Simultaneous intravitreal injection of triamcinolone acetonide and tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion: a pilot study	Br J Ophthalmol	95	69-73	2011
Gomi F, Sawa M, Wakabayashi T, Sasamoto Y, Suzuki M, Tsujikawa M.	Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy.	Am J Ophthalmol	150	48-54	2010
Sasamoto Y, Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, Tsujikawa M, Nishida K	Effect of Cataract in Evaluation of Macular Pigment Optical Density Using Autofluorescence Spectrometry.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	52	927-32	2011
M. Mizote, T. Baba, K. Hirooka, H. Yamaji, F. Shiraga	Vascular endothelial growth factor concentrations in aqueous humor before and after subconjunctival injection of bevacizumab for neovascular glaucoma.	Jpn J Ophthalmol	54	242-4	2010
J.Fukuda, K. Hirooka, M. Mizote, T. Nakamura, T. Itano, F. Shiraga.	Neuroprotection Against Retinal Ischemia-Reperfusion Injury by Blocking the Angiotensin II Type 1 Receptor	Invest Ophthalmol Vis Sci	51	3629-38	2010
H. Yamaji, F. Shiraga, C. Shiragami, H. Nomoto, T. Fujita, K. Fukuda	Reduction in dosage of intravitreal bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy	Arch Ophthalmol	129	106-7	2011
Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T	Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab.	Br J Ophthalmol	94	1215-18	2010
Ikuno Y, Nagai Y, Matsuda S, Arisawa A, Sho K, Oshita T, Takahashi K, Uchihori Y, Gomi F	Two-Year Visual Results for Older Asian Women Treated with Photodynamic Therapy or Bevacizumab for Myopic Choroidal Neovascularization.	Am J Ophthalmol	149	140-6	2010
佐々木奈々, 有澤章子, 永井由巳, 長中央里子, 高橋寛二, 松村美代	傾斜乳頭症候群にポリープ状脈絡膜血管症を合併した2症例	眼科臨床紀要	3	785-9	2010

永井由巳, 有澤章子, 正健一郎, 尾辻剛, 西川真生, 津村晶子, 久保木香織, 長央由里子, 高橋寛二	滲出型加齢黄斑変性におけるスペクトラルドメインOCT所見	眼科臨床紀要	3	804-11	2010
正健一郎, 尾辻剛, 津村晶子, 有澤章子, 永井由巳, 高橋寛二	加齢黄斑変性occult脈絡膜新生血管に対する光線力学療法	臨床眼科	64	May-21	2010
長央由里子, 平本裕盛, 高橋寛二	網膜血管腫状増殖を合併した網膜色素変性の1例	日眼会誌	115	147-50	2011
高橋寛二	加齢黄斑変性の治療戦略	日本の眼科	81	608-13	2010
高橋寛二	加齢黄斑変性-治療の進歩	総合臨床	59	1633-4	2010
高橋寛二	加齢黄斑変性の分類と診断	あたらしい眼科	28	157-163	2011
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	151(6)	1047-1056	2011
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	55(3)	294-300	2011
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	32(2)	281-288	2012
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	36(11)	1037-1046	2011
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	31(8)	1720-1725	2011
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	27(5)	499-502	2011
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	506(1)	28-32	2012
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	96(1)	116-123	2012

III. 研究成果の刊行物・別刷

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

Yasuo Tano¹ and Masahito Ohji² on behalf of the EXTEND-I Study Group*

¹Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School, Osaka, Japan

²Department of Ophthalmology, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

ABSTRACT.

Purpose: To evaluate the long-term efficacy and safety of ranibizumab administered *pro re nata* (PRN) in Japanese patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration during the extension phase of the EXTEND-I study.

Methods: EXTEND-I, an open-label, multicenter, Phase I/II study comprised: a single-injection (Group A); a multiple-injection (Groups A and B; the latter consisted of patients who did not participate in the single-injection phase); and an extension phase. In the extension phase, a PRN regimen of ranibizumab (0.3 or 0.5 mg) guided by monthly best-corrected visual acuity (BCVA) score and other ophthalmic examinations was employed. The efficacy variables included the mean BCVA change from Month 12 to the last visit in Group B. Safety was assessed in all patients.

Results: In the extension phase, efficacy was assessed only in Group B patients. The number of ranibizumab injections per year in the 0.3 and 0.5 mg Group B patients was 4.19 and 4.27, respectively. The mean BCVA change (SD) from Month 12 to the last visit was -3.6 (14.82) letters for 0.3 mg ($n = 28$) and -2.2 (7.92) letters for 0.5 mg groups ($n = 33$) in Group B. Conjunctival haemorrhage and nasopharyngitis were the most commonly reported adverse events. Of the 13 serious adverse events reported, cerebral infarction (two incidences) was suspected to be study-drug related.

Conclusions: *Pro re nata* regimen of ranibizumab guided by monthly BCVA and other ophthalmic examinations appears effective in sustaining the BCVA gained with 12 monthly injections while reducing the number of injections during the extension phase. Ranibizumab was well tolerated during the extension phase.

Key words: age-related macular degeneration – best-corrected visual acuity score – efficacy – individualized flexible interval regimen – Japanese patients – PRN – ranibizumab – safety – subfoveal choroidal neovascularization

Acta Ophthalmol.

© 2011 The Authors

Acta Ophthalmologica © 2011 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation

doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.02065.x

*The EXTEND-I study group: Tomohiro Iida (Fukushima Medical University Hospital), Tatsuro Ishibashi (Kyushu University Hospital), Susumu Ishida (Hokkaido University Hospital), Shoji Kishi (Gunma University Hospital), Masahito Ohji (Shiga University of Medical Science Hospital), Annabelle A Okada (Kyorin University Hospital), Yukihiro Sato (Jichi Medical University Hospital), Fumio Shiraga (Kagawa University Hospital), Kunihiko Shiraki (Osaka City University Medical School Hospital), Yasuo Tano (Osaka University Hospital), Hiroko Terasaki (Nagoya University Hospital), and Mitsuko Yuzawa (Surugadai Nihon University Hospital).

Introduction

Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of vision loss in the elderly population. Of the two types of AMD, the wet form caused by choroidal neovascularization (CNV) is mainly responsible for AMD-related vision loss (Bressler 2004). According to the Hisayama study (prospective cohort study in Japan), the prevalence of neovascular AMD in residents aged 50 years or older was 0.67% in 1998, which was lower than that observed in the Caucasians (Oshima et al. 2001). However, another recent study (The Funagata study) in Japanese residents aged 35 years or older suggested that the prevalence of neovascular AMD in Japanese men was similar to that seen in the Caucasian men (Kawasaki et al. 2008).

Current evidence points to the role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in CNV proliferation, and hence agents that block its activity are considered as a suitable therapeutic intervention in the management of this form of AMD (Ferrara et al. 2006; Waisbourd et al. 2007). Ranibizumab (Lucentis®; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland and Genentech Inc, South San Francisco, CA, USA) is a humanized monoclonal antibody