

脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象とした ペガプタニブナトリウム 1 年間投与試験

ペガプタニブナトリウム共同試験グループ^{註)}

註) 代表者：大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室 田野 保雄
市立札幌病院眼科，福島県立医科大学眼科学教室，群馬大学医学部眼科学教室
順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院眼科，慶應義塾大学医学部眼科学教室
日本大学医学部視覚科学系眼科分野，杏林大学医学部眼科学教室
名古屋大学大学院医学系研究科眼科学教室，滋賀医科大学眼科学講座
京都大学大学院医学研究科眼科学，大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室
関西医科大学眼科学教室，香川大学医学部眼科学教室，九州大学大学院医学研究院眼科学分野

要 約

目 的：中心窩下に脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対するペガプタニブナトリウムの効果と安全性を検討した。

対象と方法：無作為に割り付けた 95 例の男性および女性患者(平均年齢 72.5 歳)に対し，ペガプタニブナトリウム 0.3 mg または 1 mg を 6 週ごとに 1 回，計 9 回硝子体注射により投与した。初回投与から 54 週までのベースラインからの視力変化および Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 視力表で視力低下が 15 文字未満の被験者(視力改善例を含む。以下，レスポナー)の割合を評価した。

結 果：視力変化は，0.3 mg 群が -3.8 文字，1 mg 群が -4.3 文字であり，レスポナーの割合は，0.3 mg 群では 78.7% (37/47)，1 mg 群では 72.9% (35/48)であった。また，視力が不変または改善した被験者の割合は 0.3 mg 群では 46.8% (22/47)，1 mg 群では 43.8%

(21/48)であった。因果関係を否定できない有害事象の大部分は，硝子体注射時の軽度の結膜出血(0.3 mg 群：76.6%，1 mg 群：77.1%)や注射部位の滅菌処置による点状角膜炎(0.3 mg 群：29.8%，1 mg 群：39.6%)などの投与手技によるものであった。計画された 9 回の硝子体注射をすべて受けた被験者の割合は 0.3 mg 群 87.2%，1 mg 群 85.4% と高いコンプライアンスが認められた。

結 論：ペガプタニブナトリウムの 6 週間ごとの硝子体注射により，加齢黄斑変性患者の 70% 以上で 1 年間，臨床的に有意な視力低下が抑制され，忍容性も良好であった。(日眼会誌 112：590—600，2008)

キーワード：加齢黄斑変性，薬物療法，アプタマー，ペガプタニブナトリウム，二重盲検試験

Pegaptanib Sodium One-year Treatment Study for Neovascular Age-related Macular Degeneration

Pegaptanib Sodium Multi-center Study Group*

*Corresponding author: Yasuo Tano, Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

Department of Ophthalmology, Sapporo City General Hospital

Department of Ophthalmology, Fukushima Medical University School of Medicine

Department of Ophthalmology, Gunma University Faculty of Medicine

Department of Ophthalmology, Juntendo University Urayasu Hospital

Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

Division of Ophthalmology Department of Visual Science, Nihon University School of Medicine

Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine

Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Department of Ophthalmology, Shiga University of Medical Science

別刷請求先：565-0871 吹田市山田丘 2-2 大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室 田野 保雄

(平成 19 年 11 月 20 日受付，平成 20 年 2 月 26 日改訂受理) E-mail: ytano@ophthal.med.osaka-u.ac.jp

Reprint requests to: Yasuo Tano, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School, E 7, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

(Received November 20, 2007 and accepted in revised form February 26, 2008)

Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine

Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Department of Ophthalmology, Kagawa University Faculty of Medicine

Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Sciences Kyushu University

Abstract

Purpose : To evaluate the safety and efficacy of intravitreal administration of pegaptanib sodium in Japanese patients with age-related macular degeneration associated with subfoveal choroidal neovascularization.

Methods : Ninety-five male and female patients (mean age 72.5 years.) were assigned randomly in a double-masked manner to receive 0.3 or 1 mg of pegaptanib sodium every 6 weeks over a 48-week period. Efficacy was assessed by visual acuity change from baseline as the proportion of patients who lost fewer than 15 letters at week 54 using the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart.

Results : The group that received 0.3 mg pegaptanib experienced a mean loss of 3.8 letters ; 78.7% (37/47) of patients lost fewer than 15 letters. The 1 mg group had a change of -4.3 letters and the proportion that lost 15 letters was 72.9% (35/48). The proportion of patients whose visual acuity was unchanged or improved was 46.8% (22/47) and 43.8% (21/48) in the 0.3 and 1 mg groups, respectively. The

majority of adverse events with possible, probable, or unknown relationship to pegaptanib were related to the intravitreal injection, such as mild conjunctival hemorrhage (0.3 mg : 76.6%, 1 mg : 77.1%) and superficial punctate keratitis by sterilization (0.3 mg : 29.8%, 1 mg : 39.6%) at the injection site. Compliance with the study treatment of 9 intravitreal injections was as high as 87.2% and 85.4% for patients receiving 0.3 and 1 mg, respectively.

Conclusion : Intravitreal injection of sodium pegaptanib every 6 weeks produced clinically significant stabilization of visual acuity for one year in more than 70% of patients with age-related macular degeneration, with good treatment compliance. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112 : 590—600, 2008)

Key words : Age-related macular degeneration, Drug therapy, Aptamers, Sodium pegaptanib, Double-masked study

I 緒 言

脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization, 以下 CNV) を伴う加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration, 以下 AMD) は、網膜色素上皮細胞下あるいは網膜下に CNV が進展し、出血や滲出性病変を生じる疾患である。AMD は、先進国では失明原因の第 1 位であり¹⁾、全世界規模では失明件数の 8.7% を占め、第 3 番目の要因となっている²⁾。日本人では患者はまだ少ないといわれてきた。しかし、福岡県久山町に住む 50 歳以上の住民 1,486 人を対象にした調査では、CNV を伴う AMD を有する割合は 0.67% であった³⁾。日本における 50 歳以上の人口は約 5,220 万人と推計されているので (厚生労働省大臣官房統計情報部「平成 16 年度人口動態統計」)、この数値から単純に計算するとおよそ 35 万人が CNV を伴う AMD を有すると推定することができる。我が国が急速に高齢化社会を迎えていることを踏まえると、今後 AMD 患者が増加することが考えられ、治療方法の早期確立が求められている。

AMD に対する治療として、中心窩外における病変に対してはレーザー光凝固療法が施行されるが、中心窩下の病変に対しては視力低下などを来す可能性が高いため

レーザー光凝固療法は適さない。中心窩下病変の治療法としては、ベルテポルフィンと低出力レーザーを組み合わせた光線力学療法が開発されているが⁴⁾、病変部のタイプ、大きさや位置により有効性や適用が制限されている。一方、滲出型 AMD の CNV 形成には血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, 以下 VEGF) が関与していることが近年ヒト^{5)~9)} およびヒト以外の霊長類¹⁰⁾ の研究から報告されており、VEGF を阻害する因子が滲出型 AMD に対して有効である可能性が示唆されてきた¹¹⁾。VEGF 阻害剤の一つであるペガプタニブナトリウムは、28 塩基の配列からなる RNA オリゴマーによるアプタマー (特定の蛋白質に対して特異的に結合する化学合成オリゴヌクレオチド) にポリエチレングリコールを結合させた薬剤である。ポリエチレングリコールの結合およびヌクレオチドの 2'-水酸基に化学修飾を行うことにより、生体内での滞在時間を延長するとともにヌクレアーゼ抵抗性を高めている¹²⁾¹³⁾。VEGF のアミノ酸アイソフォームである VEGF₁₆₅ を標的として結合し、VEGF₁₆₅ が受容体に結合するのを阻害することにより薬効を表す薬剤である。海外では、AMD 患者に対するペガプタニブナトリウム硝子体注射の有効性および安全性を確認するため、2 試験が総計 1,200 例を超える数

の被験者を対象に実施され、VEGF 阻害因子であるベガブタニブナトリウムが AMD 治療に有用であることが示されている¹⁴⁾。

このような状況に鑑み、今回中心窩下 CNV を伴う AMD 日本人患者を対象にベガブタニブナトリウムの臨床試験を実施し、有効性及び安全性を評価するとともに、血漿中薬物濃度を測定し薬物動態を検討したので、結果を報告する。

II 実験方法

ベガブタニブナトリウムを被験薬とし 48 週投与(観察期間は 54 週間)による多施設共同二重盲検比較試験を、ベガブタニブナトリウム共同試験グループの国内 14 医療機関において 2004 年 7 月 9 日～2006 年 10 月 27 日の期間実施した。実施に際しては、ヘルシンキ宣言の精神に基づき関係法令などを遵守して行い、各実施医療機関は、治験に先立って治験審査委員会の承認を受けた。

1. 被験者

被験者は、治験に関する十分な説明を行った後に治験参加の同意を文書により取得した男性および女性の中心窩下 CNV を伴う AMD 患者であって、本試験の選択基準に合致するものとした。選択基準には、以下の項目が含まれた。すなわち、① 中心窩 CNV を伴う AMD であり、出血、瘢痕・萎縮および新生血管を含む病変部全体が 12 乳頭面積以下(ただし、50% 以上は活動性 CNV であること)、② 最高矯正視力が被験眼は Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 視力表で 25 文字以上 70 文字以下(小数点視力 0.0625 以上 0.5 以下)、他眼は ETDRS 視力表で 5 文字以上(小数点視力 0.025 以上)、③ 網膜下出血が病変部全体の 50% 以下、④ 病変サブタイプが minimally classic(classic CNV が 50% 未満)および occult with no classic の患者では、(i) 網膜下出血の存在(病変の 50% 以下)、(ii) 脂質の存在、(iii) 治験開始前 12 週以内に ETDRS 視力表(またはそれと同等の視力表)で 15 文字以上の視力低下のいずれかに該当する患者、⑤ 眼圧が 23 mmHg 以下などである。なお、女性については、閉経後 12 か月以上経過または外科的避妊を行っている者とした。

除外基準の主要項目としては、全身または被験眼において、① 中心窩への熱レーザー治療歴、② ベルテポルフィンによる光線力学療法(PDT)を施術後 2 か月未満または 6 か月以上経過、③ ベルテポルフィンによる PDT を過去に 2 回以上施術、④ トリアムシロノンを過去に眼局所に投与、⑤ 中心窩下に瘢痕または萎縮、⑥ CNV の原因となる病的近視、眼ヒストプラズマ症候群、網膜色素線条症などを有する患者とし、その他本試験の適正な実施に不適当と判断される条件についても除外基準に定めた。

適格な被験者に対し、無作為置換ブロック法によりベ

ガブタニブナトリウム 0.3 mg 群とベガブタニブナトリウム 1 mg 群のいずれかに無作為割り付けを行った。施設をブロックとし、各投与群の割付例数の差が施設内で 2 例以内となるようにした。また、施設内で病変サブタイプおよび PDT 前治療の有無を無作為化時に層別因子として用い、それぞれの因子の割合が投与群間で偏らないようにも割り付けた。対照群は設けなかった。

2. 投与方法

ベガブタニブナトリウム 0.3 mg または 1 mg を 6 週ごとに 1 回、計 9 回、硝子体注射により被験眼に投与した。

3. 評価項目および方法

1) 有効性

ベースラインから初回投与後 54 週までの視力変化を 6 週ごとに ETDRS 視力表により測定し、また初回投与後 54 週のレスポナーの割合を調べた。レスポナーは、通例にならない、ベースラインと比較して ETDRS 視力表で視力低下が 15 文字未満の被験者(視力改善例を含む)と定義した⁴⁾¹⁴⁾。

病変部面積、CNV 面積および CNV からの漏出面積については、30 週および 54 週におけるベースラインからの変化を立体カラー眼底写真およびフルオレセイン蛍光眼底造影写真により評価した。眼底写真による評価は、The University of Wisconsin-Madison Fundus Photograph Reading Center(米国)に委託し、一元管理を行った。

2) 安全性

治験薬投与開始から最終投与後 6 週(54 週)までに発現した有害事象の発現状況、臨床検査、バイタルサイン(脈拍、血圧)、眼圧検査および心電図検査を実施した。特に眼圧は硝子体注射により上昇することが予想されたため、投与前、投与後 30 分以上および投与 1 週後に測定した。Goldmann 圧平眼圧計以外の眼圧計で測定してもよいとしたが、ベースライン時およびそれ以降の来院時でも 30 mmHg 以上となった場合は正確を期すため Goldmann 圧平眼圧計で測定した。

3) 薬物動態

ベースライン、初回投与後 2～6 時間、初回投与後 1 日、3 日、5 日、1 週、3 週、6 週、12 週、36 週および 54 週に、血漿中ベガブタニブ濃度を測定するために EDTA 処理採血管に血液を 5 ml 採取した。採取した血液を 10 分間遠心分離した後血漿を分取し、分取した血漿を -20℃ 以下で保存した。実施医療機関にて各血漿検体の採血時刻および採血前の硝子体内投与日時を記録した。血漿中ベガブタニブ濃度は核酸ハイブリダイゼーション法により PPD Development, LP(米国)において測定した。定量限界下限値は 0.500 ng/ml であった。

4. 統計的処理

有効性の主解析対象集団は、治験薬を投与した被験者

のうち、ベースラインおよび治験薬投与後に少なくとも 1 回の視力測定を行った被験者とした (Full Analysis Set, 以下 FAS). FAS から有効性評価に影響を及ぼす可能性のあるプロトコル基準に抵触した被験者や治験薬投与回数が 6 回未満の被験者を除く集団 (Per Protocol Set, 以下 PPS) に対しても同様の解析を行った. 欠測値は Last Observation Carried Forward (以下, LOCF) 法により補填した.

薬物動態パラメータ (最高血漿中濃度 $[C_{max}]$, 最高血漿中濃度到達時間 $[T_{max}]$, 血漿中濃度曲線下面積 $[AUC]$, 見かけの消失半減期など) は, ベースラインから第 2 回目の投与直前までの血漿中ベガブタニブ濃度測定値を用いて, モデルに依存しない解析法により算出した. 6 週までの採血を完了し, 6 点以上の採血を行った被験者を対象とした. 0.3 mg 群 47 例, 1 mg 群 48 例において初回投与後の薬物動態解析用血液サンプルを採取したが, 0.3 mg 群においては 4 例は濃度測定可能な薬物動態解析用血液サンプル数が 6 点未満であった. これらの被験者の薬物動態パラメータは算出しなかったが, 濃度データは血漿中濃度の集計に含めた. 投与直前値 (トラフ値) については, 0.3 mg 群で 12 週 46 例, 36 週 44 例および 54 週 44 例, 1 mg 群で 12 週 47 例, 36 週 44 例および 54 週 44 例で血液サンプルが採取された.

III 結 果

1. 対象集団

本試験には, 95 例の被験者を登録し (うち 3 例は選択除外基準に抵触する患者であったが, 被験者の安全性や評価に対する影響などを考慮したうえで組み入れた), ベガブタニブナトリウム 0.3 mg 群 (以下 0.3 mg 群) またはベガブタニブナトリウム 1 mg 群 (以下 1 mg 群) に無作為に割り付けた. 0.3 mg 群の 47 例および 1 mg の 48 例は, 全例治験薬の投与を受け, FAS は 95 例となった. 0.3 mg 群 3 例および 1 mg 群 4 例が治験を中止し, 各群それぞれ 44 例が治験を完了した (PPS). 治験中止理由は, 0.3 mg 群では 1 例が死亡, 2 例が有害事象 (胃癌・精巣上体炎・ブドウ球菌感染 1 例, 骨関節炎 1 例) であり, 1 mg 群では有害事象が 3 例 (血圧上昇 1 例, 網膜出血・硝子体出血 1 例, 網膜出血・硝子体出血・視力低下 1 例), 有効性欠如が 1 例であった (図 1). 計画された 9 回の硝子体注射をすべて受けた被験者の割合は, 0.3 mg 群 87.2% (41/47), 1 mg 群 85.4% (41/48) であった.

FAS の対象である被験者 95 例のベースラインにおける背景特性を表 1 に要約した. 両群間で大きな違いはなかった.

2. 有効性

1) 視力の平均変化

ベースラインから 54 週まで 6 週ごとの視力の平均変

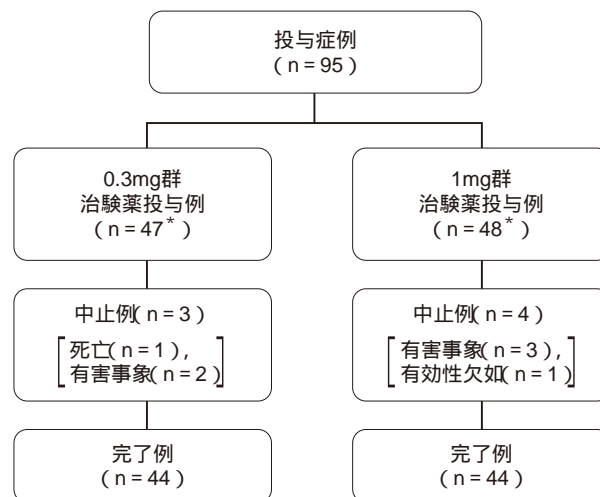


図 1 ベガブタニブナトリウム投与被験者のフローチャート.

* : 選択除外基準適用免除に関する投与症例数は, 0.3 mg 群が 2 例, 1 mg 群が 1 例.

化を図 2 に示す. いずれの観察時期においても, ベースラインからの顕著な低下は認められなかった. FAS におけるベースラインから 54 週までの視力の平均変化は, 0.3 mg 群が -3.8 文字, 1 mg 群が -4.3 文字と, 両群とも ETDRS 視力表で 1 行未満の変化であった (表 2). 一方 PPS では, 54 週までの視力の平均変化は, 0.3 mg 群 (44 例) が -3.5 文字, 1 mg 群 (44 例) では -1.8 文字であり, 1 mg 群は 0.3 mg 群と比較して, 数値上良好な結果を示した.

54 週までの視力の平均変化について病変サブタイプで層別解析した結果, 0.3 mg 群および 1 mg 群でそれぞれ predominantly classic が 0.8 文字および -5.7 文字, minimally classic が -3.0 文字および -4.8 文字, occult with no classic が -9.3 文字および -2.5 文字であった. 病変サブタイプで層別化した解析からは, 特定のパターンは認められなかった. また, ポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy, 以下 PCV) の有無で層別化した場合, 0.3 mg 群では, 「なし」が -5.3 文字 (37 例), 「あり」が 1.6 文字 (10 例), 1 mg 群では「なし」が -4.9 文字 (38 例), 「あり」が -2.0 文字 (10 例) であり, PCV を有する患者の方が効果が優れている傾向がみられた.

PDT 前治療が視力変化に及ぼす影響を調査したが, PDT 前治療歴のある被験者は, 0.3 mg 群および 1 mg 群でそれぞれ 2 例であり, 該当する被験者数が少数であったため, PDT 前治療による影響を評価することはできなかった.

2) 54 週における視力の変化の分布

FAS における 54 週での視力の変化の分布を表 3 に示す. 54 週のレスポナー (ベースラインと比較して ETDRS 視力表で視力低下が 15 文字未満の被験者 [視

表 1 ペガブタニブナトリウム投与被験者の背景特性

| 分類(単位) | 項目 | 0.3 mg 群(%) | 1 mg 群(%) |
|---------|------------------------|------------------|-----------------|
| 例数(人) | FAS | 47 | 48 |
| 性別(人) | 男/女 | 35/12(74.5/25.5) | 40/8(83.3/16.7) |
| 年齢(歳) | 平均値±標準偏差 | 72.0±7.7 | 72.9±7.6 |
| 体重(kg) | 平均値±標準偏差 | 60.9±9.7 | 61.4±8.5 |
| 身長(cm) | 平均値±標準偏差 | 160.7±9.8 | 159.6±7.5 |
| 既往歴(人) | あり | 33(70.2) | 35(72.9) |
| | なし | 14(29.8) | 13(27.1) |
| 合併症(人) | あり | 47(100) | 47(97.9) |
| | なし | 0(0) | 1(2.1) |
| 病変サブタイプ | Predominantly classic | 13(27.7) | 13(27.1) |
| | Minimally classic | 20(42.6) | 19(39.6) |
| | Occult with no classic | 14(29.8) | 16(33.3) |
| AMD 罹患 | 平均 | 1.2 | 1.1 |
| 期間(年) | 最小～最大 | 0.0～7.5 | 0.1～8.1 |
| 視力(文字数) | 平均値±標準偏差 | 47.1±11.2 | 46.5±10.9 |

FAS : Full Analysis Set. AMD : 加齢黄斑変性

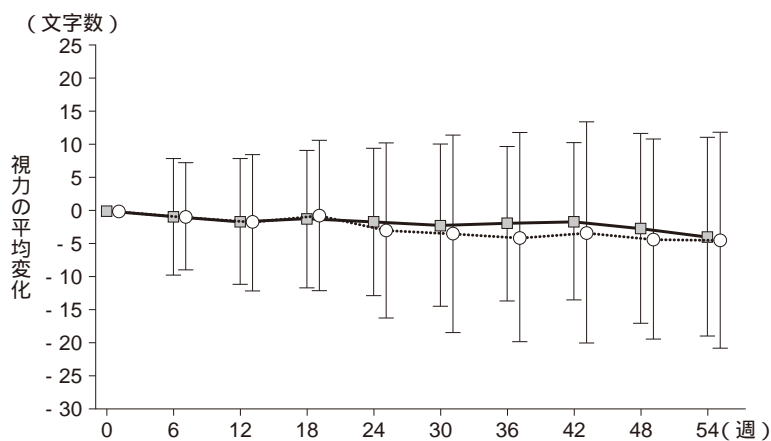


図 2 ベースラインからの視力の平均変化量。

欠測値には Last Observation Carried Forward (LOCF) 法を用いた。

図中のバーは標準偏差を表す。

—■— : 0.3 mg 群, …○… : 1 mg 群。

表 2 ベースラインから 54 週までの視力(ETDRS 視力表の文字数)の平均変化(FAS)

| | | 0.3 mg 群(n=47) | 1 mg 群(n=48) |
|------------|----------|----------------|--------------|
| ベースラインの実測値 | 平均値±標準偏差 | 47.1±11.2 | 46.5±10.9 |
| 54 週の実測値 | 平均値±標準偏差 | 43.2±15.5 | 44.3±16.6 |
| 54 週までの変化* | 平均値±標準偏差 | -3.8±15.0 | -4.3±16.4 |
| | 95% 信頼区間 | -8.2±0.6 | -9.0±0.5 |

* : 欠測値には LOCF 法を用いた. ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

力改善例を含む]と定義)の割合は, LOCF 法で欠測値を補填した場合には 0.3 mg 群および 1 mg 群でそれぞれ 78.7% (37/47) および 72.9% (35/48) であり, 54 週に

視力測定を実施しなかった被験者をレスポナーから除外した worst case 解析では, それぞれ 72.3% (34/47) および 70.8% (34/48) であった. 病変サブタイプで層別化

表 3 54 週における視力の変化の分布 (FAS)

| ETDRS 視力表による視力の変化 | 例数 (%) * | |
|-------------------|---------------|-------------|
| | 0.3 mg (n=47) | 1 mg (n=48) |
| 15 文字以上の改善 | 4 (8.5) | 6 (12.5) |
| 0 文字以上の改善 | 22 (46.8) | 21 (43.8) |
| 15 文字未満の低下または改善 | 37 (78.7) | 35 (72.9) |
| 15 文字以上の低下 | 10 (21.3) | 13 (27.1) |
| 30 文字以上の低下 | 2 (4.3) | 3 (6.3) |

* : 欠測値には LOCF 法を用いた。

表 4 病変部面積, CNV 面積および CNV からの漏出面積の変化 (FAS)

| | 0.3 mg 群 (n=47) | 1 mg 群 (n=48) |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | 平均値 ± 標準偏差 (n) | 平均値 ± 標準偏差 (n) |
| | 最小～最大 | 最小～最大 |
| 病変部面積 ^{a)} | | |
| ベースラインの実測値 | 4.1 ± 3.14 (47) 0.1～12.0 | 3.8 ± 3.30 (48) 0.1～12.0 |
| 30 週の変化 | 1.4 ± 2.07 (44) -1.0～9.0 | 0.8 ± 1.32 (46) -2.7～5.7 |
| 54 週の変化 | 2.0 ± 2.34 (44) -1.0～9.0 | 0.9 ± 1.79 (43) -3.7～8.0 |
| 54 週の変化 (LOCF) | 1.9 ± 2.31 (47) -1.0～9.0 | 0.9 ± 1.73 (46) -3.7～8.0 |
| CNV 面積 ^{a)} | | |
| ベースラインの実測値 | 3.8 ± 2.99 (47) 0.1～11.4 | 3.4 ± 3.33 (48) 0.1～12.0 |
| 30 週の変化 | 1.1 ± 1.51 (44) -1.0～6.0 | 0.9 ± 1.50 (45) -1.9～7.4 |
| 54 週の変化 | 1.7 ± 2.12 (44) -1.0～7.4 | 1.1 ± 1.87 (42) -2.5～9.8 |
| 54 週の変化 (LOCF) | 1.6 ± 2.12 (47) -1.5～7.4 | 1.1 ± 1.81 (45) -2.5～9.8 |
| CNV からの漏出面積 ^{a)} | | |
| ベースラインの実測値 | 3.9 ± 2.88 (47) 0.0～13.5 | 4.2 ± 3.17 (48) 0.5～13.0 |
| 30 週の変化 | 0.8 ± 2.11 (44) -2.3～9.0 | 0.6 ± 1.63 (46) -3.0～5.9 |
| 54 週の変化 | 0.1 ± 1.99 (44) -5.3～4.4 | 0.3 ± 1.91 (43) -6.3～4.8 |
| 54 週の変化 (LOCF) | 0.1 ± 1.94 (47) -5.3～4.4 | 0.3 ± 1.86 (46) -6.3～4.8 |

CNV : 脈絡膜新生血管. a) : 乳頭面積で表示。

した 54 週のレスポナーの割合は, 0.3 mg 群および 1 mg 群でそれぞれ predominantly classic が 76.9% (10/13) および 61.5% (8/13), minimally classic が 90.0% (18/20) および 73.7% (14/19), occult with no classic では 64.3% (9/14) および 81.3% (13/16) であった。病変サブタイプで層別化した結果からは, 特定のパターンは認められなかった。54 週時点で視力が維持または改善さ

れた被験者の割合は, 0.3 mg 群では 46.8% (22/47), 1 mg 群では 43.8% (21/48) であった。一方, 30 文字以上の著明な視力低下を示した被験者の割合は, 0.3 mg 群では 4.3% (2/47), 1 mg 群では 6.3% (3/48) であった。

3) 病変部面積, CNV 面積および CNV からの漏出面積の変化

病変部面積, CNV 面積および CNV からの漏出面積

表 5 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現例数(いずれかの群で 3% [2 例] 以上)

| 有害事象 (MedDRA 9.1) | 0.3 mg 群 | | | | 1 mg 群 | | | |
|----------------------|----------|----|-----|----|----------|----|-----|----|
| | 合計 (%) | 軽度 | 中等度 | 重度 | 合計 (%) | 軽度 | 中等度 | 重度 |
| 器官別大分類/基本語 | n=47 | | | | n=48 | | | |
| 発現例数 (%) | 15(31.9) | | | | 13(27.1) | | | |
| 眼障害 | 12(25.5) | 12 | — | — | 12(25.0) | 10 | — | 2 |
| 前房の炎症 | 2(4.3) | 2 | — | — | 3(6.3) | 3 | — | — |
| 角膜びらん | 1(2.1) | 1 | — | — | 3(6.3) | 3 | — | — |
| 角膜浮腫 | 3(6.4) | 3 | — | — | 2(4.2) | 2 | — | — |
| 眼の異物感 | — | — | — | — | 2(4.2) | 2 | — | — |
| 網膜出血 | — | — | — | — | 2(4.2) | — | — | 2 |
| 硝子体浮遊物 | 2(4.3) | 2 | — | — | 2(4.2) | 2 | — | — |
| 硝子体出血 | — | — | — | — | 2(4.2) | — | — | 2 |
| 硝子体混濁 | 2(4.3) | 2 | — | — | 1(2.1) | 1 | — | — |

に関し、ベースラインからの平均変化は、30 週、54 週ともに両群でほぼ同等であり、ベースラインからの顕著な変化は認められなかった(表 4)。

3. 安全性

1) 有害事象

有害事象は、大半が投与手技に関連するものであった。全有害事象(因果関係を問わない)は、0.3 mg 群では 47 例(100%)に 255 件発現し、そのうち治験薬との因果関係を否定できないものは 22 件(8.6%)、投与手技に起因するものは 100 件(39.2%)であった。また、1 mg 群では、全有害事象(因果関係を問わない)は、48 例(100%)に 249 件発現し、そのうち治験薬との因果関係を否定できないものは 28 件(11.2%)、投与手技に起因するものは 121 件(48.6%)であった。因果関係を否定できない有害事象の多くは、前房の炎症(0.3 mg 群: 2/47 [4.3%], 1 mg 群: 3/48 [6.3%]), 角膜浮腫(0.3 mg 群: 3/47 [6.4%], 1 mg 群: 2/48 [4.2%])などの眼障害に分類されるものであった(表 5)。投与手技に起因すると判断された有害事象は、ほとんどが眼障害に分類される事象であり、主な有害事象には、結膜出血(0.3 mg 群: 36/47 [76.6%], 1 mg 群: 37/48 [77.1%]), 点状角膜炎(0.3 mg 群: 14/47 [29.8%], 1 mg 群: 19/48 [39.6%]), 角膜炎(0.3 mg 群: 11/47 [23.4%], 1 mg 群: 10/48 [20.8%])があった(表 6)。これらの有害事象の重症度は、1 mg 群の眼圧上昇 1 例(中等度)を除き、すべて軽度であった。本試験において死亡例が 2 例(1 例は心不全、他例は胃癌による治験中止後 103 日目に胃癌、癌性胸膜炎および呼吸不全により死亡)認められたが、いずれも治験との因果関係はないと判断された。

2) 臨床検査

いずれの検査項目においても、ベースラインからの変化(中央値)は小さく、群間で差は認められなかった(表

7)。臨床検査値異常による治験の中止や重度または重篤な有害事象は発生しなかった。

3) バイタルサイン

血圧、脈拍数ともに、投与前と比較して投与後の変化量は小さかった。ベースラインの中央値は、拡張期血圧、収縮期血圧および脈拍数は、0.3 mg 群ではそれぞれ 137.0 mmHg, 80.0 mmHg および 68.0 拍/分であり 1 mg 群ではそれぞれ 138.0 mmHg, 80.0 mmHg および 74.5 拍/分であった。これに対し、最終観察時における変化量(中央値)は、0.3 mg 群ではそれぞれ -3.00 mmHg, -3.00 mmHg および -1.00 拍/分であり、1 mg 群ではそれぞれ -1.00 mmHg, -4.00 mmHg および 1.50 拍/分であった。

4) 眼圧検査

各投与前に測定した被験眼の眼圧は、試験期間中ベースラインと比較してほぼ一定であった(図 3)。投与 30 分後には、一時的な眼圧上昇が認められたが(投与前からの変化量の平均値は 0.3 mg 群では最大 2.23 mmHg [18 週目], 1 mg 群では最大 2.11 mmHg [24 週目]), 投与 1 週間後には回復した。

5) 心電図

心電図異常に関連した有害事象は、不整脈が 1 例(0.3 mg 群)、心室性期外収縮が 1 例(1 mg 群)であった。いずれも軽度であり治験薬または投与手技との因果関係は認められなかった。

4. 薬物動態

血漿中ペガブタニブ濃度は、両群ともに初回投与後 7 日以内に最高濃度に達し、その後見かけの消失半減期約 10 日(T_{max} [平均値 ± 標準偏差] は、0.3 mg 群では 65.35 ± 47.81 時間, 1 mg 群では 53.11 ± 49.99 時間)で減少した(図 4)。初回投与後の C_{max} および AUC_{0-t} は、それぞれ、0.3 mg 群では 11.96 ng/ml および 2.51 $\mu\text{g} \cdot$

表 6 投与手技に起因すると判断された有害事象の発現例数(いずれかの群で 3 % [2 例] 以上)

| 有害事象 (MedDRA 9.1) 器官別大分類/基本語 | 0.3 mg 群 | | | 1 mg 群 | | | | |
|---------------------------------|----------|--------|-----|--------|----------|----|-----|----|
| | 合計 (%) | 軽度 | 中等度 | 重度 | 合計 (%) | 軽度 | 中等度 | 重度 |
| | | n = 47 | | | n = 48 | | | |
| 眼障害 | 40(85.1) | 40 | — | — | 41(85.4) | 40 | 1 | — |
| 前房の炎症 | — | — | — | — | 4(8.3) | 4 | — | — |
| 結膜出血 | 36(76.6) | 36 | — | — | 37(77.1) | 37 | — | — |
| 結膜充血 | 3(6.4) | 3 | — | — | 6(12.5) | 6 | — | — |
| 結膜浮腫 | 2(4.3) | 2 | — | — | 6(12.5) | 6 | — | — |
| 結膜炎 | 2(4.3) | 2 | — | — | 2(4.2) | 2 | — | — |
| 角膜上皮欠損 | — | — | — | — | 2(4.2) | 2 | — | — |
| 角膜びらん | 5(10.6) | 5 | — | — | 7(14.6) | 7 | — | — |
| 眼脂 | 2(4.3) | 2 | — | — | 1(2.1) | 1 | — | — |
| 眼痛 | 7(14.9) | 7 | — | — | 7(14.6) | 7 | — | — |
| 眼の異物感 | 3(6.4) | 3 | — | — | 2(4.2) | 2 | — | — |
| 角膜炎 | 11(23.4) | 11 | — | — | 10(20.8) | 10 | — | — |
| 眼血管障害 | — | — | — | — | 4(8.3) | 4 | — | — |
| 点状角膜炎 | 14(29.8) | 14 | — | — | 19(39.6) | 19 | — | — |
| 硝子体浮遊物 | 5(10.6) | 5 | — | — | 5(10.4) | 5 | — | — |
| 硝子体出血 | 2(4.3) | 2 | — | — | — | — | — | — |
| 全身障害および投与局所様態 | 3(6.4) | 3 | — | — | 1(2.1) | 1 | — | — |
| 穿刺部位反応 | 2(4.3) | 2 | — | — | — | — | — | — |
| 臨床検査 | — | — | — | — | 3(6.3) | 2 | 1 | — |
| 眼圧上昇 | — | — | — | — | 3(6.3) | 2 | 1 | — |

h/ml, 1 mg 群では 37.21 ng/ml および 8.56 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であり, 投与量に比例して増加した. 反復投与時の各投与直前のトラフ値は 0.3 mg 群ではほとんどの被験者で定量限界未満 (0.500 ng/ml 未満) であった (濃度が測定可能であった例数: 12 週 46 例中 9 例, 36 週 44 例中 12 例, 54 週 44 例中 8 例). 1 mg 群では平均値は一定の値 (約 1.5 ng/ml) を示し, 初回投与の結果から予想された蓄積係数(R)1.06 倍を超える累積は確認されなかった.

IV 考 按

滲出型 AMD に対しては, 光線力学療法, レーザー光凝固術, 脈絡膜新生血管除去術, 黄斑移動術など種々の治療法が試みられているものの, その有効性はまだ限られている. そのような状況のなかで, 今回ペガブタニブナトリウムを用いた薬物療法によって, 視力低下を抑制する結果が示されたことは, 滲出型 AMD 治療の新たな選択肢の可能性を示すものであるといえる.

本試験においては, ベースラインと比較して ETDRS 視力表で視力低下が 15 文字未満の被験者 (視力改善例を含む) を「レスポナー」と定義し, その割合により効果を評価した. レスポナーは, AMD の薬効評価では標準的に用いられる指標である⁴⁾¹⁴⁾. ほぼ同様の条件で実

施した海外のデータ¹⁴⁾では, レスポナーの割合がペガブタニブナトリウム 0.3 mg 群で 70%, 1 mg 群で 71% (sham 群では 55%) であったのに対し, 今回の日本人を対象とした試験では, 若干これを上回る良好な数値 (0.3 mg 群 79%, 1 mg 群 73%) が得られている.

ペガブタニブナトリウム投与患者の 70% 以上に視力維持が観察されたことは, 眼底写真に基づく評価からも支持される. 病変部面積, CNV 面積および CNV からの漏出面積は, ベースラインと比較して大きな変化はなかった (表 4). また, 病変サブタイプの進行は 0.3 mg 群では 1 例に, 1 mg 群では 3 例に認められたのみであった. なお, FAS と PPS との間で認められた視力の平均変化の相違は, FAS に含まれたが PPS に含まれなかった 1 mg 群被験者 4 例の視力の変化が -20 文字 ~ -42 文字と大きな低下を示したことに主に起因している. この被験者 4 例のうち 3 例は投与中止により投与回数が 6 回未満であったため PPS から除外され, 残りの 1 例は有効性評価に影響を及ぼしうる除外基準に抵触する被験者であった.

病変サブタイプで層別化した視力変化には, 特定の傾向を認めることができなかった. これは, 本剤のような VEGF 阻害剤の場合は CNV に広範に存在する VEGF

表 7 臨床検査項目のベースラインから最終検査時までの変化量(中央値)

| 検査項目 | 単位 | n | 0.3 mg 群 | | 1 mg 群 | | |
|----------|----------------------------------|----|----------|------------------------|--------|---------|------------------------|
| | | | BL の中央値 | 変化量 ^{a)} の中央値 | n | BL の中央値 | 変化量 ^{a)} の中央値 |
| ヘモグロビン | g/dl | 47 | 15 | -0.1 | 48 | 14.9 | -0.1 |
| ヘマトクリット | % | 47 | 45.3 | 0.7 | 48 | 45.7 | 0 |
| 赤血球数 | 10 ⁶ /mm ³ | 47 | 4.9 | 0.06 | 48 | 4.85 | -0.02 |
| 血小板数 | 10 ³ /mm ³ | 47 | 228 | -1 | 48 | 220 | -3 |
| 白血球数 | 10 ³ /mm ³ | 47 | 5.4 | 0.3 | 48 | 6.2 | 0.1 |
| リンパ球 | % | 47 | 33.3 | -2.3 | 48 | 31.9 | -0.2 |
| 好中球 | % | 47 | 58.4 | 2.2 | 48 | 60 | -1.6 |
| 好塩基球 | % | 47 | 0.5 | 0 | 48 | 0.5 | 0.1 |
| 好酸球 | % | 47 | 2.1 | -0.1 | 48 | 2.2 | -0.2 |
| 単球 | % | 47 | 5.5 | 0.3 | 48 | 5.3 | 0.7 |
| 総ビリルビン | mg/dl | 47 | 0.5 | 0 | 48 | 0.6 | 0 |
| AST(GOT) | IU/l | 47 | 21 | 0 | 48 | 21 | 1 |
| ALT(GPT) | IU/l | 47 | 18 | -1 | 48 | 18 | -1 |
| γ-GTP | IU/l | 47 | 39 | -3 | 48 | 29 | -1 |
| ALP | IU/l | 47 | 216 | 1 | 48 | 224 | -2 |
| BUN | mg/dl | 47 | 15 | 1 | 48 | 16 | 0 |
| クレアチニン | mg/dl | 47 | 1.2 | 0 | 48 | 1.2 | 0 |
| Na | mEq/l | 47 | 142 | 0 | 48 | 142 | 0 |
| K | mEq/l | 47 | 4.3 | 0 | 48 | 4.3 | -0.1 |
| Cl | mEq/l | 47 | 104 | 0 | 48 | 104 | 0 |
| Ca | mg/dl | 47 | 9.6 | -0.1 | 48 | 9.5 | -0.1 |
| P | mg/dl | 47 | 3.5 | 0 | 48 | 3.3 | 0 |

BL：ベースライン。a)：ベースラインから試験期間中の最終検査値までの変化量。

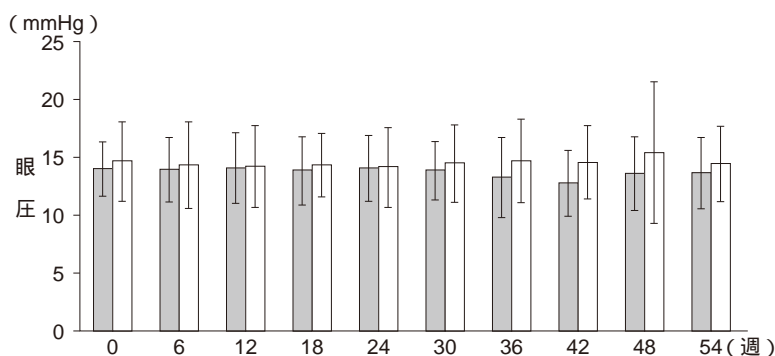


図 3 ペガブタニブナトリウム投与開始後の被験眼における眼圧平均値の経時変化。
眼圧は平均値±標準偏差で表示。■：0.3 mg 群，□：1 mg 群。

に直接作用するため、CNV と網膜色素上皮との位置関係によらず効果がみられるためと考えられる。また、PCV の有無で層別化した場合には、PCV ありの患者の方が視力改善が優れている傾向がみられ、ペガブタニブナトリウムは PCV に対しても奏効している可能性が示唆されたが、その機序については不明である。

本試験では眼に関する有害事象の発現頻度が高かった(0.3 mg 群では 95.7%，1 mg 群では 100%) が、これは硝子体内投与を行ったことに起因している。投与手技に関連する有害事象は、各群とも約 87% の被験者にみられており、注意が必要である。しかし、投与手技によると判断される中止例はなく、十分に忍容されたと判断さ

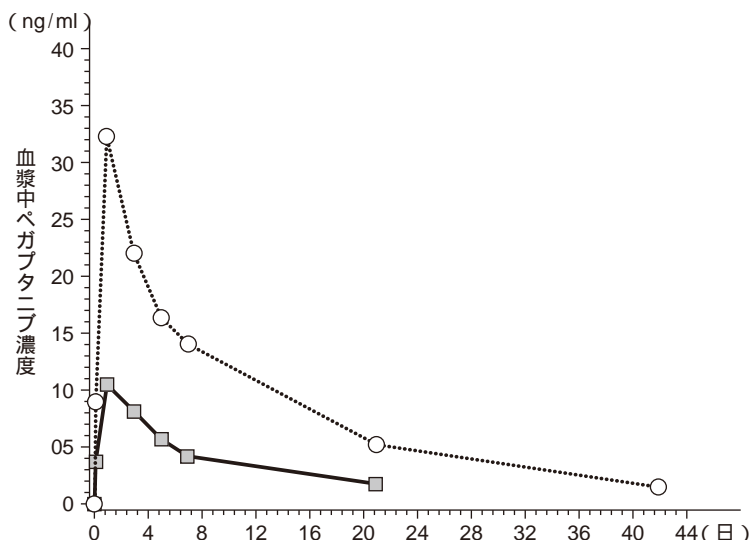


図 4 初回投与後血漿中ペガプタニブ濃度の推移。
 平均値および投与量は、オリゴヌクレオチド換算による。
 —■—：0.3 mg 群 (47 例)，…○…：1 mg 群 (48 例)。

付表 ペガプタニブナトリウム共同試験グループの試験実施医療機関および責任医師

| 試験実施医療機関 | 責任医師 |
|--------------------------|-------|
| 市立札幌病院 眼科 | 竹田 宗泰 |
| 公立大学法人福島県立医科大学医学部附属病院 眼科 | 飯田 知弘 |
| 国立大学法人群馬大学医学部附属病院 眼科 | 岸 章治 |
| 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院 眼科 | 田中 稔 |
| 慶應義塾大学病院 眼科 | 石田 晋 |
| 駿河台日本大学病院 眼科 | 湯澤美都子 |
| 杏林大学医学部附属病院 眼科 | 樋田 哲夫 |
| 名古屋大学医学部附属病院 眼科 | 寺崎 浩子 |
| 滋賀医科大学医学部附属病院 眼科 | 大路 正人 |
| 国立大学法人京都大学医学部附属病院 眼科 | 吉村 長久 |
| 国立大学法人大阪大学医学部附属病院 眼科 | 田野 保雄 |
| 関西医科大学附属病院 眼科 (試験開始時) | 松村 美代 |
| 関西医科大学附属滝井病院 眼科 (試験終了時) | 正 健一郎 |
| 香川大学医学部附属病院 眼科 | 白神 史雄 |
| 国立大学法人九州大学病院 眼科 | 石橋 達朗 |

れた。治験薬との因果関係を否定できない重度の有害事象としては、2 例に網膜出血または硝子体出血が認められたのみであった。ペガプタニブナトリウム投与直後には、平均で 2 mmHg 程度の眼圧の上昇が認められたものの、1 週後の測定では投与前のレベルに回復しており、また、繰り返し投与によって各投与前および 1 週後の眼圧が上昇する傾向もみられなかった。硝子体内投与で最も懸念される感染性眼内炎は、本試験では 1 例もみられなかった。外国臨床試験¹⁴⁾では本試験と同様の 1 年間の投与で 1.3% の患者に眼内炎が報告されているが、

外国臨床試験でも硝子体注射前後の抗菌剤の点眼やヨードによる消毒などの滅菌処置の徹底により、感染性眼内炎の頻度は減っている。本試験で感染性眼内炎がみられなかったのは、このような滅菌・消毒処置が徹底して行われたためと考えられる。

本試験では、計画された 9 回の硝子体注射をすべて受けた被験者の割合は、0.3 mg 群 87.2%、1 mg 群 85.4% と投与遵守状況は高かった。本剤の外国臨床試験¹⁴⁾により継続的な硝子体注射が実用可能であることが初めて示されたが、このことは日本においても同様であることが本試験によって実証された。

ペガプタニブナトリウムはアプタマーという新しい分子生物学的な作用機序が医薬品に応用された初めてのケースである。アプタマーの特徴は標的分子に対する特異性がきわめて高いことである。ペガプタニブナトリウムは、VEGF の中でも VEGF₁₆₅ というアイソフォームのみに結合してその作用を阻害する。VEGF₁₆₅ はヒトで多くみられる数種類のアイソフォームのなかでも炎症誘発性が高く、眼内の病的血管新生に関与することが知られている。一方、ペガプタニブナトリウムは正常な血管新生に関与する VEGF₁₂₁ には結合せず、その作用を阻害しない¹⁵⁾。したがって、本剤は安全性が比較的高いと考えられ、本試験においても、副作用の大部分は投与手技によるものであり、薬剤との関連が否定できない副作用は少なかった。

本試験は、AMD を対象として本邦で実施された初めての二重盲検試験である。また、本試験では、海外の臨床試験と同じ基準で、第三者機関において被験者の適格性を判定している。本試験では、ペガプタニブナトリウム 0.3 mg と 1 mg で有効性および安全性に関しほぼ同

様の結果が得られ、この結果は海外の臨床試験と同様である¹⁴⁾。本試験の実施により、本邦においても AMD に対する二重盲検試験が可能であること、および得られた成績が海外臨床試験の成績と比肩できるものであることが示された。

今回の試験の限界としては、初回の投与から 54 週間の変化を追跡したものであり、それ以降の期間については不明であること、および PDT 治療歴のある被験者数が少なく、その影響を評価することはできなかったことがある。ベガブタニブナトリウムは、長期にわたって投与され、また他の治療法とも併用されることが想定されるため、1 年を超える長期投与による有効性・安全性の評価や他の療法との併用療法による影響について、今後とも詳細に吟味していくことが必要である。現在、本剤の長期投与試験を継続実施中である。

以上のように、ベガブタニブナトリウム 0.3 mg または 1 mg を 6 週おきに硝子体内投与することにより、1 年間にわたり AMD による視力低下が効果的に抑制され、安全性にも大きな問題がないことが示された。今回の試験は、現在適切な治療法が十分に確立していない滲出型 AMD の治療に際して、新たな可能性を示すものである。

文 献

- 1) **World Health Organization** : Magnitude and causes of visual impairment. Fact sheet 282, 2004. (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_282/en/)
- 2) **Bulletin of the World Health Organization** 82 : 844—851, 2004.
- 3) **Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T** : Prevalence of age-related maculopathy in a representative Japanese population : the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 85 : 1153—1157, 2001.
- 4) 有田二郎, 奥山朋子 : 光線力学的療法用製剤バルテポルフィン(ビスダイン®)の薬理学的特性および臨床効果. *日薬理誌* 124 : 435—444, 2004.
- 5) **Kvanta A, Algever PV, Berglin L, Seregard S** : Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 1929—1934, 1996.
- 6) **Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, Jong PT de** : Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 81 : 154—162, 1997.
- 7) **Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M, Gibson JM, Lip GY** : Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 108 : 705—710, 2001.
- 8) **Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR** : Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 855—868, 1996.
- 9) **Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM, et al** : Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 80 : 363—366, 1996.
- 10) **Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA, et al** : Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 120 : 338—346, 2002.
- 11) **White RR, Sullenger BA, Rusconi CP** : Developing aptamers into therapeutics. *J Clin Invest* 106 : 929—934, 2000.
- 12) **Healy JM, Lewis SD, Kurz M, Boomer RM, Thompson KM, Wilson C, et al** : Pharmacokinetics and biodistribution of novel aptamer compositions. *Pharm Res* 21 : 2234—2245, 2004.
- 13) **Ruckman J, Green LS, Beeson J, Waugh S, Gillette WL, Henninger DD, et al** : 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF₁₆₅). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem* 273 : 20556—20567, 1998.
- 14) **Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group** : Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 351 : 2805—2816, 2004.
- 15) **Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, et al** : VEGF₁₆₄-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 198 : 483—489, 2003.