

中心窩下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長期有効性と安全性の検討 —国内第Ⅱ相二重盲検試験の継続試験—

ペガプタニブナトリウム共同試験グループ^{註)}

註) 代表者：九州大学大学院医学研究院眼科学分野 石橋 達朗

市立札幌病院眼科，福島県立医科大学眼科学講座，群馬大学大学院医学系研究科眼科学教室
順天堂大学医学部附属浦安病院眼科，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学分野
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長期有効性と安全性を検討する。

対象と方法：国内第Ⅱ相二重盲検試験に参加を完了した患者のうち，ペガプタニブナトリウムの継続投与の有用性が見込まれると判断され，本継続試験参加の同意が得られた 61 例に対し，ペガプタニブナトリウム 0.3 mg を 6 週ごとに 1 回投与した。国内第Ⅱ相二重盲検試験開始から通算 2 年以上投与・観察し，Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 視力表を用いて評価した視力の変化およびレスポンスの割合ならびに安全性を評価した。

結果：国内第Ⅱ相二重盲検試験の開始時から通算で最大 199 週 (62~199 週；平均観察期間 140 週) の投与・観察期間において視力の平均変化は -10.3 文字で，レスポンスの割合は，本試験開始時 (国内第Ⅱ相二重盲検試験開始後 54 週) の 77.4% (41/53 例) から本試験終了時 (国内第Ⅱ相二重盲検試験の開始時から通算で最大

199 週) の 56.6% (30/53 例) に減少した。有害事象は，61 例中 57 例 (93.4%) に認められたが，そのうち，投与手技に起因すると判断された有害事象は 36 例 (59.0%)，治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 12 例 (19.7%) と，大半が投与手技に関連するものであった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の内訳は，網膜出血 3 例 (4.9%)，前房の炎症 2 例 (3.3%)，黄斑変性，飛蚊症，光視症，網膜血管瘤，硝子体出血，眼圧上昇，閉塞性動脈硬化症および高血圧が各 1 例 (1.6%) であった。

結論：本継続試験により，ペガプタニブナトリウムの投与により長期にわたり加齢黄斑変性患者の視力低下を抑制することが示され，また忍容性も良好であることが認められた。(日眼会誌 115：122—133，2011)

キーワード：加齢黄斑変性 (AMD)，薬物療法，アプタマー，ペガプタニブナトリウム，血管内皮増殖因子 (VEGF)

Long-term Efficacy and Safety Profile of Pegaptanib Sodium for Age-related Macular Degeneration with Choroidal Neovascularization —Evaluation of Extended Phase II Clinical Trial

Pegaptanib Sodium Multi-center Study Group*

*Corresponding author : Tatsuro Ishibashi, Department of Ophthalmology,
Graduate School of Medical Sciences Kyushu University
Department of Ophthalmology, Sapporo City General Hospital
Department of Ophthalmology, Fukushima Medical University School of Medicine
Department of Ophthalmology, Gunma University Graduate School of Medicine
Department of Ophthalmology, Juntendo University Urayasu Hospital
Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

別刷請求先：812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 石橋 達朗

(平成 22 年 2 月 24 日受付，平成 22 年 8 月 26 日改訂受理) E-mail: ishi@eye.med.kyushu-u.ac.jp

Reprint requests to: Tatsuro Ishibashi, M.D. Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Sciences
Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

(Received February 24, 2010 and accepted in revised form August 26, 2010)

Division of Ophthalmology Department of Visual Science, Nihon University School of Medicine
Department of Ophthalmology, Nagoya University Graduate School of Medicine
Department of Ophthalmology, Shiga University of Medical Science
Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine
Department of Ophthalmology, Osaka University Graduate School of Medicine
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

Long-term efficacy and safety profile of pegaptanib was evaluated for age-related macular degeneration (AMD) with choroidal neovascularization. Sixty-one AMD patients from phase II clinical trial were entered into an extended trial and followed up for more than 2 years. Pegaptanib sodium 0.3 mg was administered once every six weeks. Changes in visual acuity were evaluated using the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart. The number of responders and adverse events were monitored. The mean change in visual acuity decreased by 10.3 letters for up to 199 weeks (62–199 weeks ; mean 140 weeks) during follow-up. There were 77.4% responders at the beginning (54 weeks since the beginning of phase II trial) and 56.6% at the end of the extended trial. Adverse events were found in 57 of 61 patients (93.4%) ; 36 of the events (59.0%) were due to a preparation procedure, while 12 adverse events (19.7%), including retinal hemorrhage (3 events ; 4.9%), anterior chamber inflammation (2

events ; 3.3%), macular degeneration, floaters, photopsia, retinal vessel aneurysm, vitreous hemorrhage, ocular hypertension, arteriosclerosis obliterans and hypertension (1 event ; 1.6%, respectively) were associated with pegaptanib sodium. Thus, the majority of adverse events was at least in part a result of the preparation procedure for injection. Based on the long-term efficacy and tolerability data of this trial, pegaptanib sodium appears to be beneficial for preventing the worsening of visual acuity caused by age-related macular degeneration with choroidal neovascularization.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 122–133, 2011)

Key words : Age-related macular degeneration (AMD), Pharmacotherapy, aptamer, Pegaptanib sodium, Vascular endothelial growth factor (VEGF)

I 緒 言

中心窩下脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization : CNV) を伴う加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration : 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。高齢者で AMD を原因とする失明率は先進国においても増加の傾向にあり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⁾。平均寿命の延長に伴い、今後 AMD の罹患率は 2020 年までに現在のおよそ 2 倍になるのではないかと推測されている³⁾。

日本では、AMD の罹患率は低いといわれてきた。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% であったことから⁴⁾、本邦の AMD 患者数も決して少なくないを考える。総務省統計局が公表した『年齢 (5 歳階級)、男女別推計人口 平成 21 年 3 月 1 日現在 (確定値)』 (<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/tsuki/index.htm>) より、50 歳以上の人口は約 5,469 万人で

あることを踏まえて本邦における CNV を伴う AMD の罹患患者数を推測すると、およそ 37 万人であると算出される。高齢化社会が急速に進んでいる中、AMD 患者数は上昇すると考えられ、より効果的な治療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、バ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用いられているが⁵⁾、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 : VEGF) が関与していることが近年のヒト^{6)–10)} およびヒト以外の霊長類の研究¹¹⁾ から報告されており、VEGF を阻害する薬剤が滲出型 AMD に対して有効である可能性がある¹²⁾。これらの報告から、中心窩下 CNV を伴う AMD に対してペガブタニブナトリウム、ベバシズマブ、ラニズマブなどの VEGF 阻害薬が有効であると考えられている。

ベガブ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¹³⁾¹⁴⁾。VEGF の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選択的に阻害する薬剤である。一方、ベバシズマブはマウス抗 VEGF モノクローナル抗体をもとにヒト化した抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体の薬剤である。ラニズマブはヒト化マウス抗ヒト VEGF モノクローナル抗体の Fab 断片からなる薬剤で、ベバシズマブ、ラニズマブはすべての VEGF アイソフォームに結合し、VEGF の受容体への結合を阻害する。海外の大規模な無作為化試験で、ベガブタニブナトリウムでは最長 2 年に及ぶ視力低下の予防が認められている¹⁵⁾。一方、ラニズマブは、海外の大規模な無作為化試験で平均視力の改善が認められたが¹⁶⁾、非選択的な VEGF 阻害に起因する脳卒中発現リスク増悪の問題が指摘されている¹⁷⁾。ベバシズマブに関してはオフラベルで使用されているがその長期有効性や安全性に関するエビデンスは十分とはいえず、開発元の Genentech 社もベバシズマブを AMD 治療にオフラベルとしての使用を推奨しないとの声明を出している (<http://www.gene.com/gene/features/avastin/letter-to-physicians.html>)。

本邦で行われた第 II 相二重盲検試験では、中心窩下 CNV を伴う AMD 日本人患者 95 例を対象にベガブタニブナトリウム 0.3 mg または 1 mg を無作為に割り付け、二重盲検下で 6 週ごとに 1 回、計 9 回硝子体内に投与し、ベガブタニブナトリウムの有効性と安全性を評価した。その結果、いずれの投与群でも 70% 以上で視力低下の抑制が認められ、さらに有害事象による治験の中止率は両群ともに 5% 前後と良好な忍容性も認められた¹⁸⁾。AMD は失明に至る重篤な疾患であり、確立した治療法が限られている。そのため、この国内第 II 相臨床試験終了後に継続してベガブタニブナトリウムの有効性が見込まれると治験責任医師が判断し、引き続きベガブタニブナトリウムの投与を希望する被験者について、さらに 1 年以上追跡した際の長期安全性および有効性を検討するための継続試験を行った。

II 試験方法

本継続試験は、非盲検、非比較、多施設共同試験であり、ベガブタニブナトリウム共同試験グループにより行われた国内第 II 相二重盲検試験終了後、国内 13 医療施設において 2005 年 9 月 7 日～2008 年 11 月 4 日の期間に実施した。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

1) 選択基準

被験者は、国内第 II 相二重盲検試験¹⁸⁾に参加を完了した男性および女性の中心窩下 CNV を伴う AMD 患者の中から治験責任医師の判断によりベガブタニブナトリウムの有用性が見込まれると判断された患者としたが、その具体的な判断基準は設けなかった。これらの患者の中から、治験に関する十分な説明が行われた後に本継続試験参加の同意を文書により取得した患者を登録した。

2) 対象患者

国内第 II 相二重盲検試験の対象患者は、① 中心窩下 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、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であった¹⁸⁾。

3) 除外基準

全身または被験眼において、① 中心窩下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 トリアムシノロ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、治験の適正な実施に不適当と判断されるその他の諸条件についても除外基準として定めた¹⁸⁾。本継続試験の除外基準は、先行の国内第 II 相二重盲検試験の投与・観察期間中に、① 重篤な心疾患、腎疾患、肝疾患などに罹患、② 被験眼が視力検査および安全性評価の妨げとなる可能性のある中間透光体混濁(白内障を含む)、③ 被験眼が糖尿病網膜症、急性眼感染症あるいは眼球周囲炎に罹患のいずれかに該当した患者とした。

2. 投与方法

本治験は単群試験であり、すべての被験者へ 6 週ごとに 1 回、1 眼あたりベガブタニブナトリウム 0.3 mg を被験者硝子体内に投与し、ベガブタニブナトリウム以外の薬剤を用いる併用療法は禁止した(図 1)。

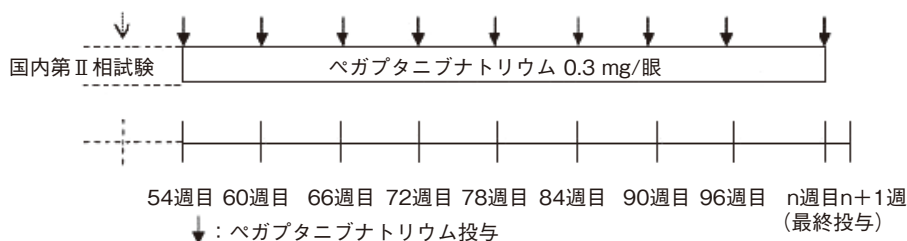


図 1 ペガブタニブナトリウムの投与スケジュール。

3. 評価項目

1) 有効性

有効性の評価は、追跡終了時までの以下の有効性の基準を示す項目に該当する患者の割合とし、18週ごとに評価した。なお、ベースラインは先行して行われた国内第Ⅱ相試験の試験開始時点とした。有効性の評価項目は、①ベースラインから各観察時点までの ETDRS 視力表を用いた視力の平均変化、② ETDRS 視力表で視力低下がベースラインと比較して 15 文字未満である被験者(レスポnder)の割合、③ ETDRS 視力表でベースラインと比較して 15 文字以上改善した被験者の割合、④ ETDRS 視力表でベースラインと比較して不変あるいは 1 文字以上改善した被験者の割合、⑤ ETDRS 視力表でベースラインと比較して 30 文字以上低下した被験者の割合とした。

2) 安全性

安全性の評価項目は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、血圧、脈拍数、眼圧とした。治験中に観察されたか、または被験者が訴えたあらゆる有害事象を、治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象として記録することとした。さらに、認められた有害事象は、軽度(被験者の通常の機能を妨げない)、中等度(被験者の通常の機能のある程度妨げる)、重度(被験者の通常の機能を顕著に妨げる)に分類することとした。有害事象の中で、死に至るもの、生命を脅かすもの、入院または入院期間の延長が必要となるもの、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常を来すものを重篤な有害事象として記録することとした。

4. 統計的処理

本治験の登録症例数の設定は 70 例を目標とした。その根拠は、海外における第Ⅱ/Ⅲ相試験では、ペガブタニブナトリウム投与後 54 週時点において、ETDRS 視力表で 15 文字以上視力が悪化した 0.3 mg 群および 1 mg 群の被験者は 25~34% であったことを踏まえ、先行する国内第Ⅱ相試験で 25% の被験者が十分な効果が得られず本治験に移行しないと仮定すると、先行する国内第Ⅱ相試験の追跡完了症例数約 90 例中、およそ 20 例が登録されないこととなる。したがって、本治験へ継続して追跡できる症例数は 70 例と想定した。

有効性に関しては、治験薬を本治験期間中に少なくと

も 1 回投与した被験者集団を最大の解析集団(full analysis set : FAS)とし、有効性の解析対象集団とした。有効性評価項目の集計・解析については、last observation carried forward(LOCF)アルゴリズムを適用し、各測定日に最も近い測定値を持ち越して欠測値を補填した。有効性を評価するにあたり、有効性を示す各項目に該当する患者の症例数、割合、割合の 95% CI を算出し、ベースラインと比較した。

安全性に関しても、有効性の評価と同様に、FAS を解析対象集団とした。同一症例で複数回発現した有害事象は 1 件として取り扱い、その際に発現時期によって重症度が異なる場合は最も重いものをその有害事象の重症度として集計した。血圧および脈拍数についてはベースラインと最終観測値の差を算出して評価し、眼圧については各観察時点の実測値、ベースラインと各観察時点との変化量、治験薬投与日の投与前後の変化量、治験薬投与直前と投与 1 週後の変化量の差を算出して評価した。

Ⅲ 結 果

1. 対象集団

本治験には、先行する国内第Ⅱ相二重盲検試験を完了した 88 例中 61 例が登録された。61 例中 53 例は国内第Ⅱ相二重盲検試験完了後 14 日以内に本治験に移行した被験者であるが、残りの 8 例は国内第Ⅱ相二重盲検試験完了後にいったん、治験責任(分担)医師の判断により投与を見合わせ、14 日を超えてから本治験に移行した。なお、第Ⅱ相試験終了 88 例、継続試験非移行 27 例および継続試験移行 61 例の患者背景については表 1 に示すとおりである。登録された 61 例中 51 例(83.6%)が本治験を完了した。中止症例は、有害事象の発現 4 例(6.6%)、同意撤回 2 例(3.3%)、有効性不十分 1 例(1.6%)、継続投与不要 3 例(4.9%)であった(図 2)。同意撤回の理由は、被験者本人の希望および遠方からの通院が経済的に困難なための各 1 例であった。

解析対象 61 例の男女の割合は、男性 51 例(83.6%)、女性 10 例(16.4%)で、男性の被験者の割合が 80% を超えていた。平均年齢は、男女ともに 70 歳以上であった(表 2)。また、AMD と診断された時点から本治験開始前日までの AMD 罹病期間の平均値は 2.2 年(範囲：1.1~8.6 年)であった。

表 1 第Ⅱ相試験終了症例，継続試験非移行症例および継続試験移行症例の患者背景の比較

		第Ⅱ相試験終了 (n=88)	継続試験非移行 (n=27)	継続試験移行 (n=61)
年齢(歳) ^{a)} (平均値±標準偏差)		72.5±7.5	73.0±6.2	72.2±8.1
性別 (頻度)	男	71(80.7%)	20(74.1%)	51(83.6%)
	女	17(19.3%)	7(25.9%)	10(16.4%)
ベースライン視力 (平均値±標準偏差)		43.8±16.0	38.9±16.0	45.9±15.6
ベースライン CNV サブタイプ (頻度)	minimally classic	34(38.6%)	14(51.9%)	20(32.8%)
	occult with no classic	29(33.0%)	7(25.9%)	22(36.1%)
	predominantly classic	25(28.4%)	6(22.2%)	19(31.2%)
病変部面積 (disc area) (平均値±標準偏差)		3.9±3.2	3.8±2.8	3.9±3.4
CNV 面積 (disc area) (平均値±標準偏差)		3.5±3.2	3.4±2.9	3.6±3.3
漏出面積 (disc area) (平均値±標準偏差)		3.9±2.9	3.5±2.5	4.1±3.1

CNV：choroidal neovascularization(脈絡膜新生血管)。

^{a)} 第Ⅱ相試験のベースライン時の年齢で示した。

国内第Ⅱ相試験

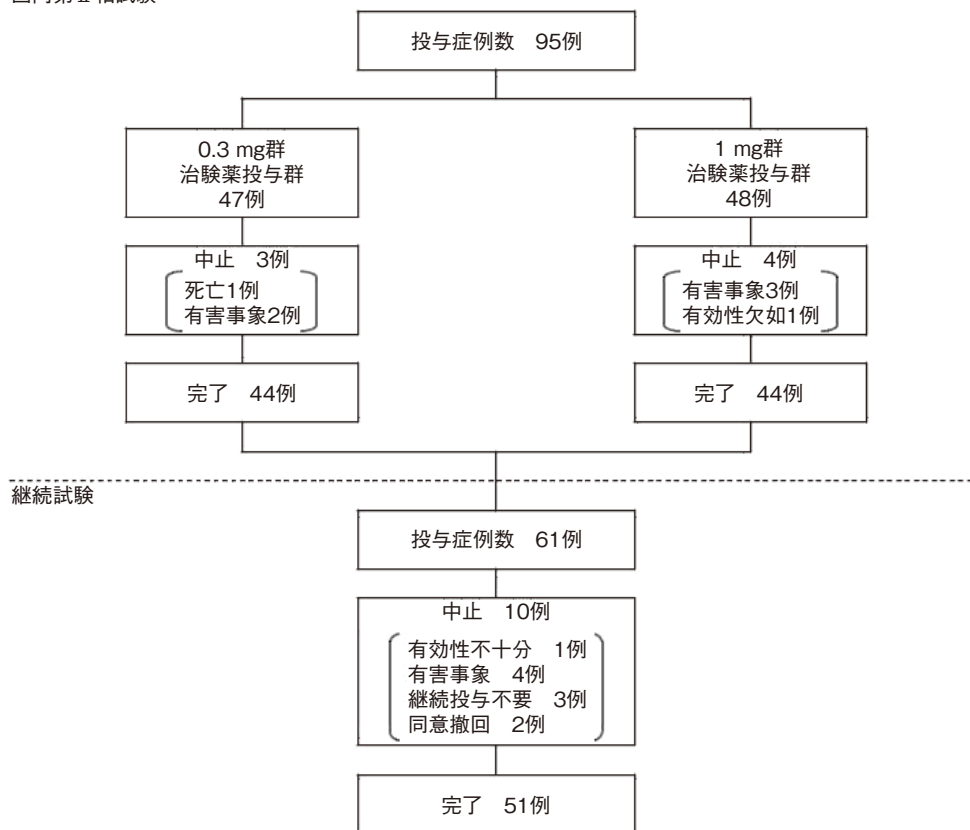


図 2 ペガプタニブナトリウム投与被験者のフローチャート。

2. 有効性

ETDRS 視力表を用いた視力の平均変化は，国内第Ⅱ相二重盲検試験の開始時から本試験終了時(通算で最大199週；期間62～199週；平均観察期間140週)までで-10.3文字であった(表3および図3)。また，本試験開

始時(国内第Ⅱ相二重盲検試験の開始後54週)から本試験終了時(国内第Ⅱ相二重盲検試験の開始から通算で最大199週)までの視力の平均変化は-6.2文字であった(表4および図4)。レスポンスの割合は，本試験開始時(国内第Ⅱ相二重盲検試験開始後54週)に77.4%(41/

53 例)であったが、本治験終了時には 56.6% (30/53 例)に減少した(表 5).

ETDRS 視力表で 15 文字以上改善した被験者の割合、

不変あるいは 1 文字以上改善した被験者の割合、30 文字以上低下した被験者の割合を表 6 に示す. 15 文字以上改善した被験者数は、本治験開始時(国内第Ⅱ相二重盲検試験の開始後 54 週)で 4 例(7.5%), 本治験終了時(国内第Ⅱ相二重盲検試験の開始から通算で最大 199 週)で 5 例(9.4%)と同程度であった. 一方、30 文字以上低下した被験者数は本治験開始時では認められなかったが、本治験終了時では 7 例(13.2%)に増加した. また、不変あるいは 1 文字以上改善した被験者数は本治験開始時では 24 例(45.3%)であり、本治験終了時では 15 例(28.3%)に減少した.

3. 安全性

1) 有害事象

全有害事象は、61 例中 57 例(93.4%)に 200 件認めら

表 2 患者背景 [例数(%)]

	男性 (n=51)	女性 (n=10)	合計 (n=61)
年齢(歳)			
65 未満	6(11.8)	1(10.0)	7(11.5)
65~74	21(41.2)	4(40.0)	25(41.0)
75~84	23(45.1)	3(30.0)	26(42.6)
85 以上	1(2.0)	2(20.0)	3(4.9)
平均値	73.2	73.7	73.3
標準偏差	7.9	9.5	8.1
最小~最大	55~86	58~88	55~88

表 3 国内第Ⅱ相二重盲検試験の開始時から通算 198 週までの視力の平均変化(文字数)

投与・観察時期	評価例数 ^{a)}	平均値±標準偏差	95% CI
54 週	53	-3.2±13.36	[-6.8, 0.5]
72 週	53	-3.3±15.25	[-7.4, 1.0]
90 週	53	-4.7±15.97	[-9.1, 0.3]
108 週	53	-8.6±16.83	[-13.2, -3.9]
126 週	53	-8.6±18.36	[-13.6, -3.5]
144 週	53	-10.1±17.95	[-15.0, -5.1]
162 週	53	-10.4±16.70	[-15.0, -5.8]
180 週	53	-10.4±16.63	[-14.9, -5.8]
198 週	53	-10.3±16.42	[-14.8, -5.7]

欠測値には last observation carried forward (LOCF) 法を用いた.
投与・観察時期：国内第Ⅱ相二重盲検試験開始時からの通算, CI：信頼区間.

a) 国内第Ⅱ相二重盲検試験完了後 14 日を超えて本治験に参加した被験者(8 例)は対象外とした.

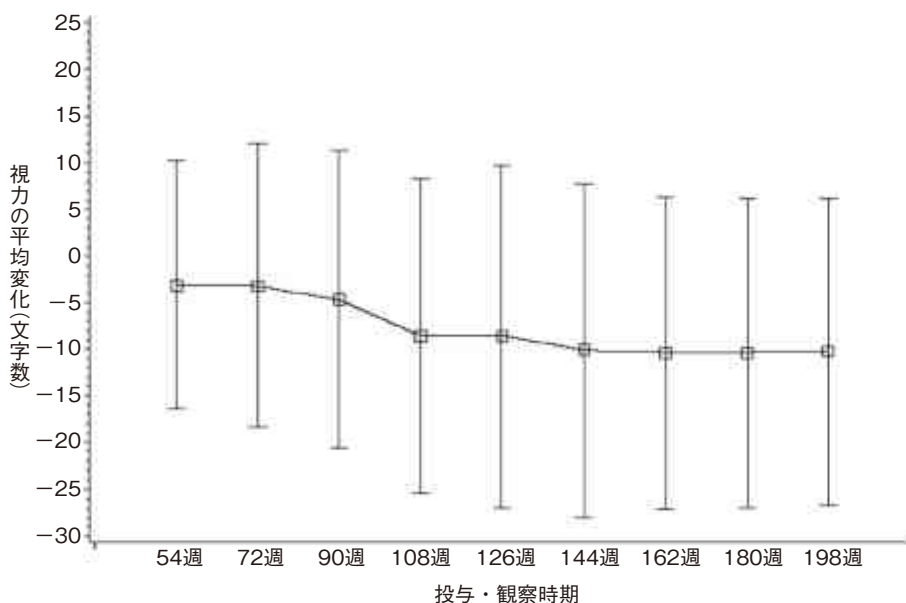


図 3 国内第Ⅱ相二重盲検試験の開始時から通算 198 週までの視力の平均変化(文字数).

平均値±標準偏差. 欠測値には LOCF 法を用いた. 投与・観察時期は国内第Ⅱ相二重盲検試験開始時からの通算.

表 4 本治験開始時からの視力の平均変化(文字数)

投与・観察時期 (括弧内は本治験開始時からの期間)	評価例数 ^{a)}	平均値±標準偏差	95% CI
72 週 (18 週)	60	-0.1± 6.72	[-1.8, 1.7]
90 週 (36 週)	61	-1.4± 9.63	[-3.9, 1.1]
108 週 (54 週)	61	-4.8±11.69	[-7.8, -1.8]
126 週 (72 週)	61	-4.5±13.25	[-7.9, -1.1]
144 週 (90 週)	61	-6.1±13.45	[-9.5, -2.6]
162 週 (108 週)	61	-6.3±12.99	[-9.7, -3.0]
180 週 (126 週)	61	-6.3±12.77	[-9.6, -3.0]
198 週 (144 週)	61	-6.2±12.92	[-9.5, -2.9]

投与・観察時期：国内第Ⅱ相二重盲検試験開始時からの通算，CI：信頼区間。

a) 有効性解析対象集団 61 例中，72 週 (18 週) のデータが 1 例で欠測であった。なお，欠測値には LOCF 法で補填した。

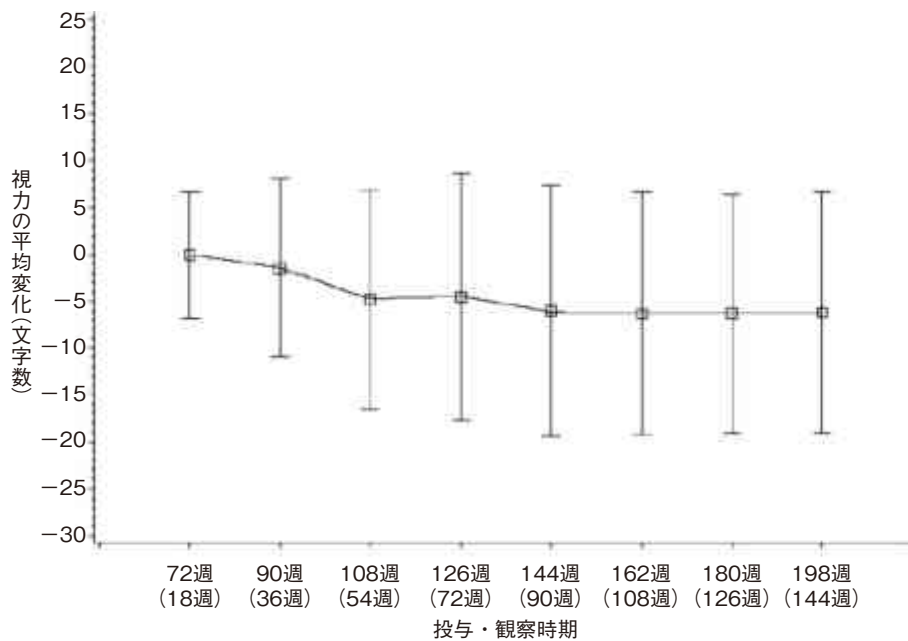


図 4 本治験開始時から追跡 198 週までの視力の平均変化(文字数)。

平均値±標準偏差。欠測値には LOCF 法を用いた。投与・観察時期は国内第Ⅱ相二重盲検試験開始時からの通算，括弧内は本治験開始時からの期間。

表 5 各評価時点におけるレスポonderの割合

投与・観察時期	評価例数 ^{a)}	レスポonder (%)	95% CI
54 週	53	41 (77.4)	[63.8, 87.7]
72 週	53	41 (77.4)	[63.8, 87.7]
90 週	53	37 (69.8)	[55.7, 81.7]
108 週	53	33 (62.3)	[47.9, 75.2]
126 週	53	32 (60.4)	[46.0, 73.5]
144 週	53	30 (56.6)	[42.3, 70.2]
162 週	53	29 (54.7)	[40.4, 68.4]
180 週	53	29 (54.7)	[40.4, 68.4]
198 週	53	30 (56.6)	[42.3, 70.2]

欠測値には LOCF 法を用いた。投与・観察時期：国内第Ⅱ相二重盲検試験開始時からの通算，CI：信頼区間。

a) 国内第Ⅱ相試験完了後 14 日を超えて本治験に参加した被験者(8 例)は対象外とした。

れ，主なものに鼻咽頭炎 17 例(27.9%)，結膜出血 14 例(23.0%)，角膜炎 11 例(18.0%)，結膜充血 10 例(16.4%)，眼痛 9 例(14.8%)，結膜炎 8 例(13.1%)，角膜びらんおよび視力低下各 7 例(11.5%)が認められた。認められた有害事象の多くは軽度または中等度であった。重度の有害事象は 4 例(心筋梗塞，大腿骨骨折，胃癌，膝癌)に認められたが，治験薬との因果関係を否定され，また，投与手技にも起因しないと判断された。発現が認められた全有害事象のうち，投与手技に起因すると判断された有害事象は 36 例(59.0%)，治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 12 例(19.7%)と，大半が投与手技に関連するものであった。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象の内訳は，網膜出血 3 例(4.9%)，前房の炎症 2 例(3.3%)，黄斑変性，飛蚊症，光視症，網膜血管瘤，硝子体出血，眼

表 6 文字数のベースラインからの変化で分類した被験者の割合

投与・観察時期		評価例数 ^{a)}	例数(%)	95% CI
54 週	15 文字以上改善	53	4 (7.5)	[2.1, 18.2]
	不変あるいは 1 文字以上改善	53	24 (45.3)	[31.6, 59.6]
	30 文字以上低下	53	0	[0, 6.7]
72 週	15 文字以上改善	53	7 (13.2)	[5.5, 25.3]
	不変あるいは 1 文字以上改善	53	20 (37.7)	[24.8, 52.1]
	30 文字以上低下	53	1 (1.9)	[0, 10.1]
90 週	15 文字以上改善	53	7 (13.2)	[5.5, 25.3]
	不変あるいは 1 文字以上改善	53	21 (39.6)	[26.5, 54.0]
	30 文字以上低下	53	4 (7.5)	[2.1, 18.2]
108 週	15 文字以上改善	53	6 (11.3)	[4.3, 23.0]
	不変あるいは 1 文字以上改善	53	16 (30.2)	[18.3, 44.3]
	30 文字以上低下	53	7 (13.2)	[5.5, 25.3]
126 週	15 文字以上改善	53	6 (11.3)	[4.3, 23.0]
	不変あるいは 1 文字以上改善	53	17 (32.1)	[19.9, 46.3]
	30 文字以上低下	53	6 (11.3)	[4.3, 23.0]
144 週	15 文字以上改善	53	5 (9.4)	[3.1, 20.7]
	不変あるいは 1 文字以上改善	53	15 (28.3)	[16.8, 42.3]
	30 文字以上低下	53	7 (13.2)	[5.5, 25.3]
162 週	15 文字以上改善	53	6 (11.3)	[4.3, 23.0]
	不変あるいは 1 文字以上改善	53	15 (28.3)	[16.8, 42.3]
	30 文字以上低下	53	6 (11.3)	[4.3, 23.0]
180 週	15 文字以上改善	53	5 (9.4)	[3.1, 20.7]
	不変あるいは 1 文字以上改善	53	15 (28.3)	[16.8, 42.3]
	30 文字以上低下	53	7 (13.2)	[5.5, 25.3]
198 週	15 文字以上改善	53	5 (9.4)	[3.1, 20.7]
	不変あるいは 1 文字以上改善	53	15 (28.3)	[16.8, 42.3]
	30 文字以上低下	53	7 (13.2)	[5.5, 25.3]

欠測値には LOCF 法を用いた。投与・観察時期：国内第Ⅱ相二重盲検試験開始時からの通算，CI：信頼区間。

a) 国内第Ⅱ相試験完了後 14 日を超えて本試験に参加した被験者(8 例)は対象外とした。

表 7 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

有害事象 (MedDRA 11.1) 器官別大分類/基本語	n=61				
	発現例数 (%)	12(19.7)			
	合計	(%)	軽度	中等度	重度
眼障害	10	(16.4)	9	1	0
前房の炎症	2	(3.3)	2	0	0
黄斑変性	1	(1.6)	1	0	0
飛蚊症	1	(1.6)	1	0	0
光視症	1	(1.6)	1	0	0
網膜血管瘤	1	(1.6)	1	0	0
網膜出血	3	(4.9)	2	1	0
硝子体出血	1	(1.6)	1	0	0
臨床検査	1	(1.6)	1	0	0
眼圧上昇	1	(1.6)	1	0	0
血管障害	2	(3.3)	2	0	0
閉塞性動脈硬化症	1	(1.6)	1	0	0
高血圧	1	(1.6)	1	0	0

圧上昇，閉塞性動脈硬化症および高血圧が各 1 例 (1.6%)であった(表 7)。これらの有害事象は軽度あるいは中等度であり，重度のものは認められなかった。

投与手技に起因すると判断された有害事象の内訳は，結膜出血 14 例(23.0%)，角膜炎 11 例(18.0%)，結膜充血 10 例(16.4%)，眼痛 8 例(13.1%)，角膜びらん 7 例(11.5%)，飛蚊症および点状角膜炎各 4 例(6.6%)，結膜炎および眼血管障害各 3 例(4.9%)，前房の炎症および網膜血管障害各 2 例(3.3%)，アレルギー性結膜炎，角膜障害，眼の異物感，網膜裂孔，外傷性白内障および眼圧上昇各 1 例(1.6%)であり，多くは眼障害に分類されるものであった(表 8)。これらの有害事象は軽度あるいは中等度で，重度のものは認められなかった。

有害事象の発現により治験薬の投与量を減量した被験者はいなかったが，治験薬の投与を中止した患者は 4 例(6.6%)であり，その内訳は心筋梗塞，肺炎，膵癌および網膜裂孔が各 1 例で，うち網膜裂孔は投与手技に起因すると判断されたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象の発現により治験薬の投与を一時中

表 8 被験眼に発現した投与手技に起因すると判断された有害事象

有害事象 (MedDRA 11.1) 器別大分類/基本語	n = 61				
	36 (59.0)				
発現例数 (%)	合計	(%)	軽度	中等度	重度
眼障害	35	(57.4)	34	1	0
前房の炎症	2	(3.3)	2	0	0
結膜出血	14	(23.0)	14	0	0
結膜充血	10	(16.4)	10	0	0
結膜炎	3	(4.9)	3	0	0
アレルギー性結膜炎	1	(1.6)	1	0	0
角膜障害	1	(1.6)	1	0	0
角膜びらん	7	(11.5)	6	1	0
眼痛	8	(13.1)	8	0	0
眼の異物感	1	(1.6)	1	0	0
角膜炎	11	(18.0)	11	0	0
飛蚊症	4	(6.6)	4	0	0
眼血管障害	3	(4.9)	3	0	0
点状角膜炎	4	(6.6)	4	0	0
網膜裂孔	1	(1.6)	1	0	0
網膜血管障害	2	(3.3)	2	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	1	(1.6)	0	1	0
外傷性白内障	1	(1.6)	0	1	0
臨床検査	1	(1.6)	0	1	0
眼圧上昇	1	(1.6)	0	1	0

止した被験者は4例(6.6%)であり、その内訳は発熱、大動脈瘤、大腿骨骨折および被験眼の黄斑変性が各1例で、うち被験眼の黄斑変性のみ治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

重篤な全有害事象は、16例(26.2%)23件に認められた。うち治験薬との因果関係を否定できないと判断されたのは、死亡・閉塞性動脈硬化症1例および黄斑変性1例の計2例(3.3%)3件であり、投与手技に起因すると判断された重篤な有害事象は外傷性白内障1例(1.6%)1件であった。

2) 臨床検査

臨床検査値異常は、尿糖陽性9例(15%)、好酸球増加6例(10%)、クレアチニン増加6例(10%)、ウロビリノーゲン陽性4例(7%)に認められた。なお、臨床検査値異常による中止および臨床検査値異常に関連する重度の有害事象や重篤な有害事象は認められなかった。

3) 血圧および脈拍数

血圧および脈拍数の変化量(中央値)は、拡張期血圧-3.00 mmHg、収縮期血圧-1.00 mmHgで、脈拍数の変化は認められなかった。

4) 眼圧

治験期間を通じて、眼圧は投与前と比較して投与30分後は一時的に上昇したが、投与1週後には概ね回復した(表9)。

IV 考 按

本邦では、滲出型 AMD に対する治療として光線力学療法、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、その有効性には限界がある。国内第Ⅱ相二重盲検試験で視力低下の抑制効果が認められたペガブタニブナトリウムは、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。しかし、本邦においては1年間投与のみの有効性および安全性のデータしか得られておらず、長期安全性と有効性を確認するための治験が必要であった。そこで、国内第Ⅱ相二重盲検試験終了後に継続してペガブタニブナトリウムの有用性が見込まれると治験責任医師が判断し、引き続きペガブタニブナトリウムの投与を希望する被験者について、さらに1年以上追跡した際の長期安全性および有効性を検討するための継続試験を行った。

ETDRS 視力表を用いた視力の平均変化は、本治験開始時から最大145週(国内第Ⅱ相二重盲検試験開始後54週~199週に相当)の視力の平均変化は-6.2文字で、国内第Ⅱ相二重盲検試験開始時から通算して199週までの視力の平均変化をみても-10.3文字であった。ペガブタニブナトリウムは2年以上にわたり AMD による視力低下を抑制することが示唆された。各観察時点におけるレスポンスの割合は、国内第Ⅱ相二重盲検試験開始後54週から199週までの期間で77.4%から56.6%に

表 9 被験眼の眼圧の平均値(mmHg)

投与・観察時期	投与前 (第Ⅱ相試験開始時 からの変化量)	投与 30 分後 (投与前からの 変化量)	投与 1 週後 (投与前からの 変化量)
ベースライン		14.62±2.83 n=61	
54 週(0 週)	n=61 13.52±3.13 (-1.10±3.05)	n=61 15.36±4.42 (1.84±4.53)	n=61 13.41±3.14 (-0.11±2.80)
72 週(18 週)	n=55 13.49±3.10 (-1.13±3.05)	n=55 (変化量：n=54) 16.78±6.10 (3.13±5.79)	n=55 (変化量：n=54) 14.05±3.35 (0.43±2.37)
90 週(36 週)	n=50 13.46±3.04 (-0.92±2.97)	n=47 16.28±5.22 (2.79±4.49)	n=47 14.02±2.52 (0.53±2.92)
108 週(54 週)	n=46 13.19±2.80 (-1.33±2.55)	n=36 15.86±4.64 (2.83±4.72)	n=35 13.69±3.03 (0.57±3.04)
126 週(72 週)	n=39 14.28±2.92 (-0.36±2.61)	n=30 16.00±4.14 (1.97±4.06)	n=30 14.53±3.66 (0.50±2.47)
144 週(90 週)	n=28 14.19±3.55 (-0.56±3.16)	n=22 16.59±3.86 (3.14±4.85)	n=21 14.38±2.60 (0.81±3.11)
162 週(108 週)	n=17 13.41±3.89 (-0.71±3.35)	n=13 16.69±3.50 (3.08±3.68)	n=12 14.50±4.10 (0.75±4.41)
180 週(126 週)	n=3 9.00±1.73 (-5.00±2.00)	n=3 12.67±3.06 (3.67±2.08)	n=3 12.33±1.53 (3.33±3.21)
198 週(144 週)	n=1 10.0 (-3.0)	n=1 10.0 (0.0)	— —
治験終了・中止時		n=60 13.83±3.15 (-)	

投与・観察時期：国内第Ⅱ相二重盲検試験開始時からの通算、括弧内は本治験開始時からの期間、ベースライン：国内第Ⅱ相二重盲検試験開始時のベースライン。

n：評価例数、数値：平均値±標準偏差(n=1 の場合は個別値を示す)、—：データなし。

減少したが、2年以上にわたり半数以上の患者において ETDRS 視力表で視力低下が 15 文字未満であった。また、15 文字以上改善した被験者数は、本治験開始時と終了時(通算 199 週)で同程度であり、30 文字以上低下した被験者数は本治験終了時でも 13.2% と少なく、不変あるいは 1 文字以上改善した被験者数は本治験終了時では 28.3% であった。本治験では、日本人 AMD 患者を対象に、特異的に VEGF₁₆₅ を阻害するベガブタニブナトリウムを継続的に投与することにより、多くの患者で視力の維持が可能であることが示された。

安全性に関しては、発現が認められた全有害事象のうち、投与手技に起因すると判断された有害事象は 59.0% であるのに対し、治験薬との因果関係を否定できな

い有害事象は 19.7% と、大半が投与手技に関連するものであった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の内訳は網膜出血 4.9%、前房の炎症 3.3%、黄斑変性、飛蚊症、光視症、網膜血管瘤、硝子体出血、眼圧上昇、閉塞性動脈硬化症および高血圧が各 1.6% で、これらの有害事象は軽度あるいは中等度であり、重度のものは認められず、ベガブタニブナトリウム長期投与の忍容性が確認された。

ベガブタニブナトリウムは、VEGF₁₆₅ を特異的に標的とするアプタマー医薬品である。既報より、VEGF は眼の血管新生に関連する疾患を有する患者の眼内で確認されており¹⁹⁾²⁰⁾、血管増殖の異常との関連性が認められている¹⁰⁾²¹⁾²²⁾。VEGF は眼の生理的な血管新生に必要で

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
国立大学法人名古屋大学医学部附属病院眼科	寺崎 浩子
国立大学法人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
関西医科大学附属滝井病院眼科	正 健一郎
国立大学法人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

あるが、VEGF₁₆₅は眼の病的血管新生と血管透過性を刺激し病的な因子としてAMDに関与するが正常な生理的血管新生には必要ではないと報告されている^{23)~25)}。したがって、CNVを伴うAMDの血管の増殖と漏出に関連する因子であると考えられているVEGF₁₆₅を特異的に標的とするペガプタニブナトリウムは、眼の正常な生理的機能の維持に必要とされるVEGFアイソフォームには作用せず、これらをも標的とするVEGF阻害薬と比較して安全性は高いと考えられる。

本試験で得られたデータはペガプタニブナトリウムの有効性を前向きに検討した結果であるが、対照群との比較ではないため、異なる治療法の優劣を検討したものではない。また、患者の選択にあたっては、ペガプタニブナトリウムの有用性が見込まれるとの判断は試験責任医師の判断によるものであり、その具体的な判断基準は設けていなかったこと、およびベースラインでの患者背景がペガプタニブナトリウムによる治療効果にどのような影響を与えるかまでは検討されていないことを本試験の限界として述べておきたい。ただし、患者の選択にあたっては、投与継続した患者の方が視力が良く、非継続であった患者の方が悪かったが、患者背景の有効性に与える影響について第Ⅱ相試験の成績を詳細に検討した結果、年齢が若いほど、またベースライン視力が低いほど、視力低下が小さくなることが分っており〔マクジェン硝子体内注射用キット0.3mg 審査結果報告書(厚生労働省医薬食品局審査管理課, 平成20年5月13日)〕、継続した患者に有利な結果となるような影響を及ぼした可能性は低い。

以上のように、ペガプタニブナトリウム0.3mgを6週ごとに硝子体内投与することにより、2年以上にわたるAMDによる視力低下が抑制されることが示された。

また、ペガプタニブナトリウムとの因果関係を否定できない重篤な有害事象の発現は約3%と少なく、発現した全有害事象に関しても、その多くが軽度から中等度であったこと、さらに、投与開始54週以降に発現した有害事象の種類は、国内第Ⅱ相二重盲検試験54週で認められたものと同様であり、長期投与により発現頻度が明らかに増加する傾向が認められた有害事象がなかったことから、ペガプタニブナトリウムの長期投与による重篤な有害事象の発現や有害事象の発現頻度増悪の可能性は低いと考えられた。しかし、試験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現頻度が約20%と低いわけではないため、本剤の長期使用にあたっては注意深い経過観察を行う必要があると考えられる。本試験の結果は、長期にわたるAMDの治療において維持期にペガプタニブナトリウムを導入することの可能性を探るうえで、非常に有用なデータである。

文 献

- 1) **World Health Organization** : Visual impairment and blindness. Fact Sheet No.282, 2009. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>)
- 2) **Bulletin of the World Health Organization** 82 : 844—851, 2004.
- 3) **Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PTVM, et al (The Eye Diseases Prevalence Research Group)** : Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 122 : 564—572, 2004.
- 4) **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.
- 5) **Tano Y** : Guidelines for PDT in Japan. *Ophthalmology* 115 : 585—585. e6, 2008.
- 6) **Kvanta A, Algvere 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.
- 7) **Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PTVM** : Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 81 : 154—162, 1997.
- 8) **Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M, Gibson JM, Lip GYH** : Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 108 : 705—710, 2001.
- 9) **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.
- 10) **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.
 - 11) **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.
 - 12) **White RR, Sullenger BA, Rusconi CP** : Developing aptamers into therapeutics. *J Clin Invest* 106 : 929—934, 2000.
 - 13) **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—2246, 2004.
 - 14) **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.
 - 15) **Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, et al** : Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113 : 1508—1525, 2006.
 - 16) **Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al** : Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355 : 1419—1431, 2006.
 - 17) **Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG** : A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 116 : 1731—1739, 2009.
 - 18) **ペガブタニブナトリウム共同試験グループ** : 脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象としたペガブタニブナトリウム 1 年間投与試験. *日眼会誌* 112 : 590—600, 2008.
 - 19) **Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al** : Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331 : 1480—1487, 1994.
 - 20) **Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al** : Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 118 : 445—450, 1994.
 - 21) **Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW** : Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 122 : 393—403, 1996.
 - 22) **Grossniklaus HE, Ling JX, Wallace TM, Dithmar S, Lawson DH, Cohen C, et al** : Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis* 8 : 119—126, 2002.
 - 23) **Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO** : Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 22 : 1—29, 2003.
 - 24) **Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Kaji Y, Poulaki V, Moore J, et al** : VEGF_{164(165)}} as the pathological isoform : differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR 1 and VEGFR 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 368—374, 2004.
 - 25) **Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al** : VEGF_{164}} is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 2155—2162, 2003.