

# 滲出型加齢黄斑変性に対するラニビズマブから アフリベルセプト切り替え治療の1年成績

佐藤 弥生

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻

感覚統合医学大講座視覚病態学

(指導：福地健郎教授)

## One - Year Outcomes of Switching Therapy from Ranibizumab to Aflibercept for Exudative Age - Related Macular Degeneration

Yayoi SATO

*Division of Ophthalmology and Visual Science,*

*Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University*

*(Director: Prof. Takeo FUKUCHI)*

### 要 旨

【目的】難治性滲出型加齢黄斑変性 (age - related macular degeneration:AMD) に対して、ラニビズマブからアフリベルセプトへ切り替え治療を行った1年成績を検討した。

【対象と方法】対象症例は過去にラニビズマブ治療歴のある難治性のAMDに対してアフリベルセプト硝子体内注射 (intravitreal injection of aflibercept: IVA) に切り替えて治療を開始し1年間経過観察が可能であった滲出型AMD31例32眼 (男性23例24眼, 女性8例8眼), 年齢は58~92歳 (平均75.1±8.2歳) であった。病型は, 典型AMD (typical AMD:t-AMD) 16眼, ポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy: PCV) 14眼, 網膜血管腫様増殖 (retinal angiomatous proliferation: RAP) 2眼であった。IVRへの切り替え理由は, 再発例19眼, 反応不良例9眼, 効果減弱例4眼であった。検討項目は, IVA切り替え直前と切り替え後1年の視力, 光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT) により計測された中心窩黄斑厚 (central macular thickness: CMT), 1年の時点で滲出性変化の消失した割合 (%) を計算した。視力変化はlogMAR視力で0.3以上の変化を有意とした。投与方法別に滲出性変化の消失した割合を比較した。

【結果】平均視力は切り替え前0.50±0.36, 切り替え後0.47±0.46であり, 有意な改善は認められなかった。視力改善6眼 (18.8%), 不変21眼 (65.6%), 悪化5眼 (15.6%) であった。平均CMTは495.9±247.3 $\mu$ mから305.7±178.9 $\mu$ mで有意に改善していた。滲出性変化の消失した割合は65.6%であった。固定投与では71.4%, 必要時投与では61.1%で滲出性変化が消失した。投与方法別では滲出性変化の消失した割合に有意な差はなかった。切り替え理由別では, 再発例19眼中15眼 (78.9%), 反応不良例9眼中4眼 (44.4%), 耐性例4眼中2眼 (50%)

Reprint requests to: Yayoi SATO  
Division of Ophthalmology and Visual Science,  
Graduate School of Medical and Dental Sciences,  
Niigata University,  
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通1 - 757  
新潟大学医学部眼科 佐藤 弥生

で滲出性変化が消失した。病型別では、PCV14眼中9眼(64.3%)、AMD16眼中10眼(62.5%)、RAP2眼中2眼(100%)で滲出性変化が消失した。網膜色素上皮剥離(retinal pigment epithelium detachment: PED)を有した症例19眼中では、消失12眼(63.2%)、減少5眼(26.3%)、不変2眼(10.5%)であった。一年間の投与回数は1~7(平均4.7±1.7)回であった。

【結論】ラニズマブ難治例に対するアフリベルセプトへの切り替えは、滲出性変化の改善と視力維持に有効であった。切り替えにても滲出性変化が消失しない難治な症例が存在し、投与回数の増加と共にアフリベルセプトの耐性例が増加することが予想され、更なる多様な治療戦略が必要である。

キーワード：加齢黄斑変性、ラニズマブ、アフリベルセプト、切り替え治療、1年成績

## 緒 言

滲出型加齢黄斑変性(age-related macular degeneration: AMD)は中心窩を中心に脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization: CNV)が発生し出血や滲出性病変を生じる疾患で、先進国において社会的失明の原因として問題となっており、我が国でも視覚障害の第4位に位置する疾患である<sup>1)</sup>。CNVの発生に血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)が重要な役割を果たしていることが報告されている<sup>2)</sup>。治療は2003年に光線力学療法(photodynamic therapy: PDT)が認可され行われていたが、2000年代後半からVEGFを標的とした治療薬が相次いで適応認可を受け、現在ではAMDの標準治療として多数の症例に行われている<sup>3)</sup>。我が国では2008年にペガブタニブ、2009年にラニズマブが認可された。効果の面ではラニズマブが高く、PDTと比較し視力向上が得られることが報告され<sup>4)</sup>、現在第一選択とされる薬剤となった。しかし、ラニズマブ硝子体内注射(intravitreal injection of ranibizumab: IVR)での長期に渡る治療経過の中で再発を繰り返す症例や、複数回投与後に耐性を示し効果が減弱する症例、Gass分類1型CNVやポリプ状脈絡膜血管症(polypoidal choroidal vasculopathy: PCV)の網膜色素上皮下病巣や、漿液性色素上皮剥離(pigment epithelial detachment: PED)を伴うAMDなどの反応不良例が存在する<sup>5)~8)</sup>。2013年に新しい抗VEGF薬としてアフリベルセプトが承認され、従来行われていた

抗VEGF薬で効果が出づらかった色素上皮下病巣への効果や、滲出を繰り返す又は滲出が持続する症例に対してアフリベルセプトへ切り替えた短期間での良好な効果が報告され<sup>8)~11)</sup>、切り替え治療が次の治療手段として考慮される。この度、ラニズマブ治療に対して再発、反応不良、薬剤耐性を示す難治性のAMDに対するアフリベルセプト切り替えの1年後の治療効果について後ろ向きに検討した。

## 対象と方法

対象は、新潟大学医歯学総合病院眼科にて、2013年7月から2014年9月までに過去にラニズマブ治療歴のあるAMDに対してアフリベルセプト硝子体内注射(intravitreal injection of aflibercept: IVA)に切り替えて治療を開始し、1年間経過観察が可能であった滲出型AMD31例32眼で、男性23例24眼、女性8例8眼、年齢は58~92歳(平均75.1±8.2歳)であった。新潟大学医学部倫理委員会の承認を得、全例にインフォームド・コンセントを得た。AMDの診断と病型分類は、加齢黄斑変性症の分類と診断基準<sup>12)</sup>および日本ポリプ状脈絡膜血管症研究会による診断基準<sup>13)</sup>に基づき行った。

投与方法は、アフリベルセプト2mgを硝子体内に無菌条件下で投与し、初回投与後1ヶ月~2ヶ月毎に経過観察を行った。投与間隔は、導入は1ヶ月毎に連続3回、維持投与は、固定投与の症例は2ヶ月毎、必要時投与(pro re nata: PRN)

表1 症例の臨床的背景

症例	31例 32眼
性別	男性 24眼 女性 8眼
年齢	58~92(平均 75.1±8.2)歳
病型	
典型 AMD	16眼
ポリープ状脈絡膜血管症	14眼
網膜血管腫様増殖	2眼
平均視力(LogMAR)	0.50±0.36
平均中心窩黄斑厚	495.9±247.3 μm
切り替え理由	
再発	19眼
反応不良	9眼
効果減弱	4眼
切り替え前治療	
IVR 単独	22眼
IVR 単独、PDT 単独	7眼
IVR 単独、IVR 併用 PDT	2眼
IVR 単独、PDT 単独、IVR 併用 PDT	1眼
切り替え前単独 IVR 回数	1~12(平均 4.7±2.2)回
初回治療から切り替えまでの期間	5.4~95.9(平均 26.6±23.1)ヶ月
IVR 最終投与から切り替えまでの期間	1~51.6(平均 6.5±9.1)ヶ月

AMD, age-related macular degeneration; LogMAR, logarithm of minimum angle of resolution; IVR, intravitreal injection of ranibizumab; PDT, photodynamic therapy;

の症例は光干渉断層計 (optical coherence tomography: OCT) にて網膜下液 (subretinal fluid: SRF)、網膜内液 (intraretinal fluid)、漿液性成分を含む網膜色素上皮剥離 (retinal pigment epithelium detachment: PED) のいずれかの滲出性変化が認められた際に投与した。検査は、投与前と1年後に Landolt 視力表による矯正視力、OCT 検査を行った。

病型は、典型 AMD (typical AMD: t-AMD) 16眼、ポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy: PCV) 14眼、網膜血管腫様増殖 (retinal angiomatous proliferation: RAP) 2眼であった。

IVA への切り替え理由および例数は、IVR が有

効であったが滲出性変化が再発した再発例 19眼、IVR を行ったが滲出性変化が不変又は残存した反応不良例 9眼、IVR 開始当初は有効であったが後に効果が認められなくなった効果減弱例 4眼であった。

切り替え前の単独 IVR 回数は 1~12 回 (平均 4.7±2.2 回) であった。過去治療として PDT を行っていた例 7眼、IVR 併用 PDT を行っていた例 2眼、両方行っていた例が 1眼あった。IVR3 回以上行った後に IVA に切り替えた例 29眼、過去に PDT が施行されていた症例では IVR1~2 回のみで IVA に切り替えた例が 3眼であった。

初回治療から切り替えまでの期間は 5.4~95.9 ヶ月 (平均 26.6±23.1 ヶ月)、IVR 最終治療から

切り替えまでの期間は1～51.6ヶ月(平均6.5±9.1ヶ月)であった(表1)。

経過中に白内障手術を含む内眼部手術を施行した例は除外した。

検討項目は、IVA切り替え直前と切り替え1年後の視力、中心窩黄斑厚(central macular thickness: CMT)と、滲出性変化の消失した割合(%)である。視力は少数視力をlogarithm of minimum-angle of resolution (logMAR) 値に換算して統計的検討を行い、視力変化はlogMAR視力で0.3以上の変化を有意とした。OCTはDRI OCT-1, 3D OCT-2000(トプコン社, 東京都)を用い、CMTは中心窩を通る水平断面を撮影し、ブッフ膜のラインから中心窩までの長さを垂直に計測した。滲出性所見は中心窩を中心に放射状に、DRI OCT-1では12mm×12mmで12方向、3D OCT-2000では6×6mmで6方向撮影し、網膜下液、網膜内液、漿液性成分を含む網膜色素上皮剥離を確認し、それらが切り替え後に消失した割合を計算した。投与方法別に滲出性変化の消失

した割合を比較した。統計処理には、CMTはWilcoxon signed-rank test, 視力変化はpaired t-testを用い切り替え前後の比較を行った。滲出性変化の消失した割合はMann-Whitney's U testを用い投与方法別に比較を行った。

## 結 果

平均logMAR視力は切り替え前0.50±0.36, 切り替え後0.47±0.46であり、有意な改善は認められなかった( $p = 0.465$ , paired t-test)(図1)。LogMAR0.3以上の視力改善をした症例は、改善6眼(18.8%), 不変21眼(65.6%), 悪化5眼(15.6%)であった(図2)。OCTで計測した平均CMTは495.9±247.3 $\mu\text{m}$ から305.7±178.9 $\mu\text{m}$ で有意に改善していた( $p < 0.001$ , Wilcoxon signed-rank test)(図3)。滲出性変化の消失した割合は65.6%であった。PEDを有した症例19眼中では、消失12眼(63.2%), 減少5眼(26.3%), 不変2眼(10.5%)であった。

(LogMAR)

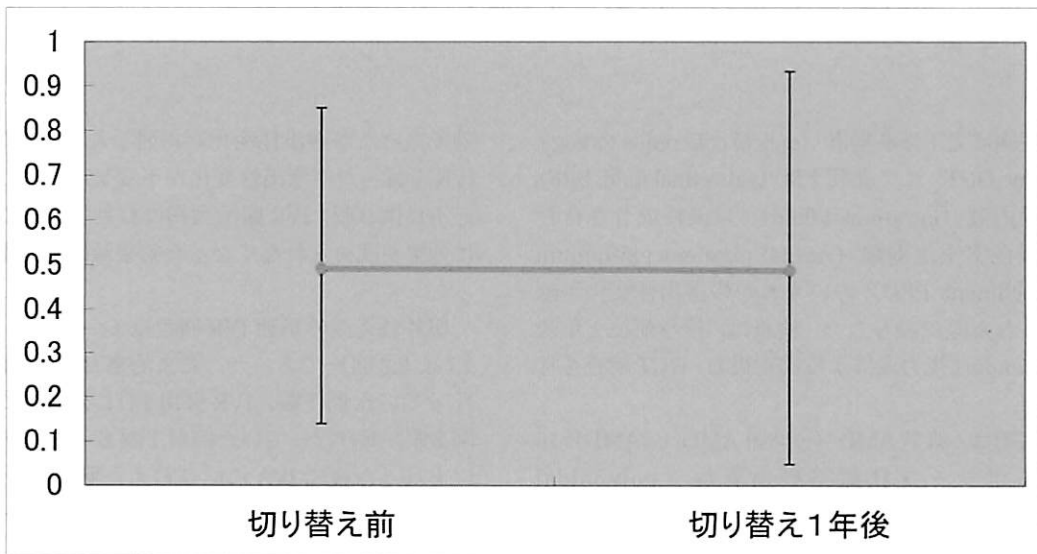


図1 平均視力の変化

切り替え前と切り替え1年後で有意差はなかった。(p = 0.465 paired t-test)

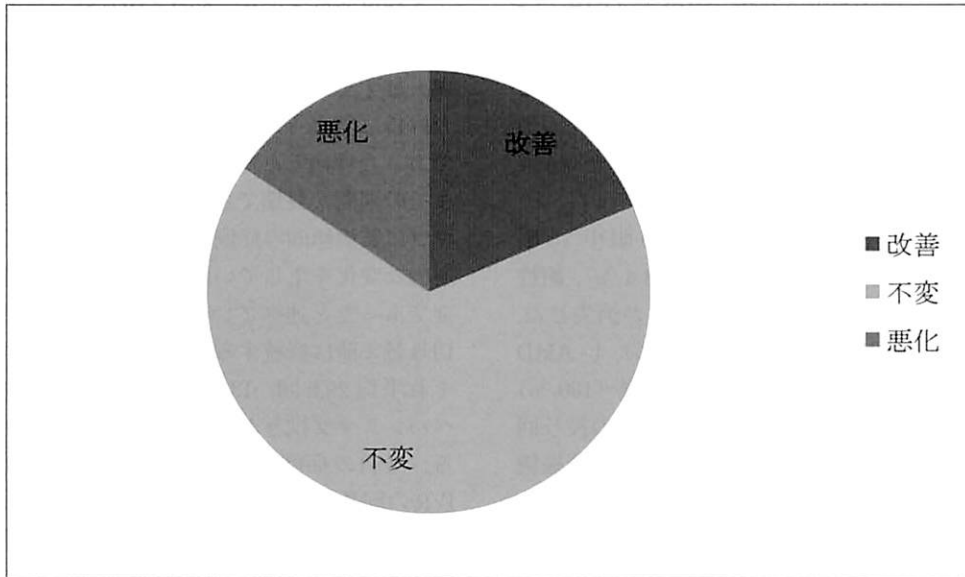


図2 視力変化

LogMAR 0.3 以上の視力変化は改善 18.8 % 不変 65.6 % 悪化 15.6 % であった。

( $\mu\text{m}$ )

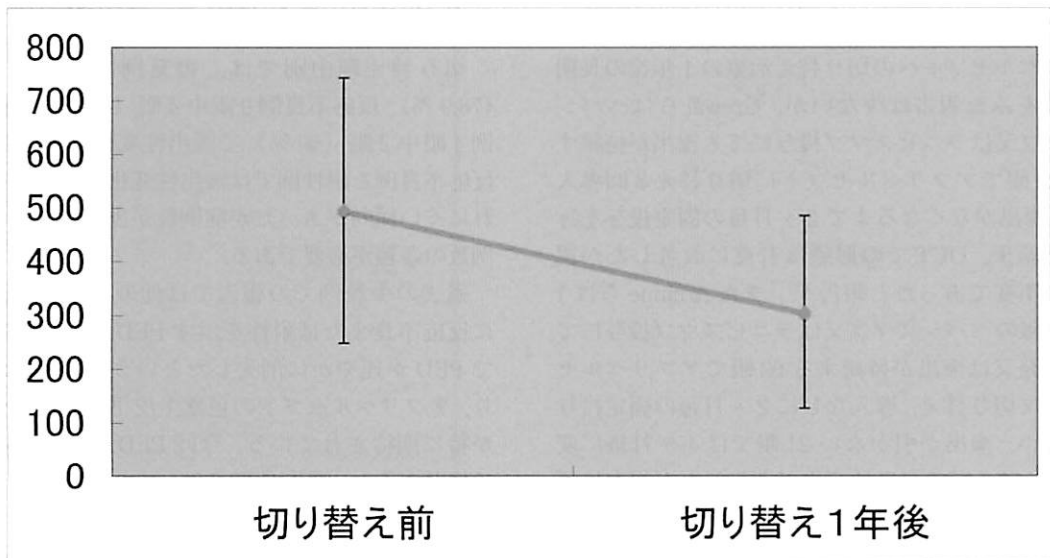


図3 平均中心窩黄斑厚の変化

切り替え前と切り替え1年後で有意に改善した。

( $p < 0.001$  Wilcoxon signed-rank test)

2ヶ月毎の固定投与14眼(内導入3回施行5眼)、必要時投与(pro re nata: PRN)18眼(内導入3回施行4眼)であった。固定投与では71.4%、必要時投与では61.1%で滲出性変化が消失した。投与方法別では有意な差はなかった( $p = 0.820$ , Mann-Whitney's U test)。

切り替え理由別では、再発例19眼中15眼(78.9%)、反応不良例9眼中4眼(44.4%)、耐性例4眼中2眼(50%)で滲出性変化が消失した。病型別では、PCV14眼中9眼(64.3%)、t-AMD16眼中10眼(62.5%)、RAP2眼中2眼(100%)で滲出性変化の消失が得られた。1年間の投与回数は1~7(平均 $4.7 \pm 1.7$ )回であった。経過観察中に治療に伴う重篤な合併症は認められなかった。

## 考 察

今回の1年成績に関する検討では、アフリベルセプトへの切り替え前と1年後でCMTは有意に改善し、84.4%で視力改善または維持が得られた。内訳は改善18.8%、不変65.6%と視力維持が多数であり前後の平均視力に有意差はなかった。アフリベルセプトへの切り替え治療の1年後の長期成績をみた報告は少ないが、Grewalらはベバシズマブ又はラニビズマブ投与にても滲出が持続する21眼でアフリベルセプトに切り替え3回導入後、滲出がなくなるまで2ヶ月毎の固定投与を行った結果、OCTでの形態は有意に改善したが視力は不変であったと報告<sup>14)</sup>、またArcinueらは1ヶ月毎のベバシズマブ又はラニビズマブ投与にても再発又は滲出が持続する63眼でアフリベルセプトに切り替え、導入なしに2ヶ月毎の固定投与を行い、滲出が引かない21眼では1ヶ月毎に変更し、60.3%で滲出性変化が消失したが視力は不変であったと報告しており<sup>15)</sup>、いずれも当科と同様の結果であった。

MARINA study<sup>16)</sup>では、Minimally classic CNVまたはoccult with no classic CNVを伴うAMDに対するラニビズマブ投与において初回導入時に視力が改善し、その後24ヶ月後までは視力維持と

いう結果が出ている。今回の切り替えの症例では、初回にPDTが行われた3眼を除いて29眼で初回導入はすでにラニビズマブで施行されており、視力維持に留まったと考えられた。視力がほぼ不変であった理由として他の報告<sup>17)</sup>では、切り替えまでの期間が長期であったこと、全例がラニビズマブに難治傾向の症例でありすでに視細胞に不可逆的な変化を生じていたことが考えられ視力が不変であったと述べている。既出の報告<sup>14)15)</sup>では、切り替え前に持続する滲出に対して多数回(それぞれ平均29.8回、13回)のラニビズマブまたはベバシズマブ投与が行われていたためと述べている。当科の症例で考えると、切り替え前の単独IVRの回数は平均4.7回と既出報告より少なかったものの、初回治療から切り替えまでの期間が平均26.6ヶ月と長期に渡る症例であったため視細胞に不可逆的な変化を生じており視力改善が得られにくかったことが考えられた。しかしAMDにおいて中心窩を含む滲出性変化が持続することは視力低下を引き起こすため<sup>18)</sup>、滲出を放置することでさらに視力が低下するところを切り替え投与で滲出が消失することによって視力が維持されたと考えられる。

切り替え理由別では、再発例19眼中15眼(78.9%)、反応不良例9眼中4眼(44.4%)、耐性例4眼中2眼(50%)で滲出性変化が消失した。反応不良例と耐性例では滲出性変化の消失が得られにくい傾向があったが症例数が少なく今後の症例数の蓄積が必要である。

過去の少数例での報告では他の抗VEGF治療に反応不良または耐性を示すPEDを有する症例でPEDが速やかに消失したという報告<sup>8)9)</sup>があり、アフリベルセプトの色素上皮病変への効果が特に期待されている。今回PEDを有した症例で検討すると、消失が63.2%、減少が26.3%(合計89.5%)でPEDに対する効果が認められており、ラニビズマブで消失しないPEDを有する症例に有効と考えられた。

ラニビズマブの難治例に対する滲出改善に対する効果として、アフリベルセプトはVEGF-Aに加えVEGF-Bや胎盤成長因子(placental growth

factor: PIGF) と結合することや、VEGF との結合親和性が高い<sup>19)</sup> といったラニズマブとの特性の違いがあると考えられる。

切り替え治療時の投与法は現在のところ国内外で統一された見解はない。投与法別でみた滲出性変化の消失した割合は、2ヶ月毎の固定投与が71.4%、PRNでは61.1%であった。2ヶ月毎の固定投与を行った既出の報告では60.3%と報告されている<sup>15)</sup>。今回、統計学的には投与法の違いで有意な差は認められなかった。一年間の投与回数は1~7(平均4.7±1.7)回であり、少ない回数で滲出性変化の消失が得られた症例も存在した。病型別では、PCV14眼中9眼(64.3%)、t-AMD16眼中10眼(62.5%)で滲出性変化の消失が得られ、いずれの病型にも効果があることが示された。

今回の検討では、切り替え治療において65.6%で滲出性変化が消失していたが、一方で滲出性変化の消失が得られない難治症例が30%以上存在することが明らかになった。2ヶ月毎の固定投与を行っても滲出が改善しない場合に1ヶ月毎への切り替え<sup>15)</sup>や滲出が出現する前に予防的に投与するTreat and Extend法<sup>20)</sup>の導入やPDT併用療法などの治療方法の検討が必要である。

また、今後、治療が長期に渡る場合、投与回数の増加、回数が増えることに伴うアフリベルセプト耐性例の増加、アフリベルセプト投与後の脈絡膜菲薄化<sup>21)</sup>、医療経済的問題、患者の負担など、いくつかの問題点が挙げられる。硝子体内注射の回数を減らせる可能性としてPDT併用療法を見直す報告がある。日本人に多いPCVでの報告であるが、初回治療からPDTとラニズマブを併用した場合、追加のラニズマブ注射の回数が少なかったと報告されている<sup>22)</sup>。切り替えの際の選択肢の可能性として、ペガプタニブは他の二剤に比較して効果が弱いため近年主流となることはなかったがラニズマブでの難治例からペガプタニブに変更し良好だったという報告もある<sup>23)</sup>。また、ラニズマブが初回有効であった症例に対してはラニズマブへスイッチバックするという考えがあるがまだ議論の最中である。更なる多様

な治療戦略を検討する必要がある。

本研究は後ろ向き研究であることから、切り替え投与を行うべき時期、再来スケジュール、投与開始時に導入3回投与を行うか否か、固定投与か必要時投与かの選択は各々の症例毎に検討されており統一されていなかった。また、システム上の問題点として、投与は外来手術室で行うため手術枠の予約が必要であり診察日と同日に投与は行われていない。そのためPRN投与が必要と診断されてから投与までの期間が統一されていなかった。今後は、切り替えのタイミング、導入期を設けるか否か、固定投与かPRN投与か、PRN投与の場合は決定から投与までの時期を統一し、前向きに検討してゆくことが必要である。検討項目においては、視力改善、滲出性変化の消失に因与する因子の検討が重要であると考えられる。以上をふまえ、症例数を増やし長期に経過を観察していく予定である。

## 結 論

ラニズマブ難治例に対するアフリベルセプトへの切り替えは、滲出性変化の改善と視力維持に有効であった。しかし、切り替えにても難治な症例が存在することや、投与回数の増加と共にアフリベルセプトに耐性を示す例が増加することが予想され、更なる多様な治療法の検討が必要とされる。

利益相反：該当なし

## 文 献

- 1) 石橋達朗, 田野保雄, 新家 眞, 吉村長久, 小椋祐一郎, 寺崎浩子, 中澤 満, 白神史雄, 中江公裕, 湯沢美都子, 坂本泰二: 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究: 厚生労働科学研究成果データベース, 2008.
- 2) Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB and 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.
- 3) 高橋寛二, 小椋祐一郎, 石橋達朗, 白神史雄, 湯澤美都子: 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性治療指針ワーキンググループ: 加齢黄斑変性の治療指針: 日眼会誌 116: 1150 - 1155, 2012.
  - 4) Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP and Ianchulev T: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age - related macular degeneration: two - year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116: 57 - 65, 2009.
  - 5) Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, Lam L, Chong LP, Elliott D, Walsh AC, Hwang J and Sadda SR: Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 96: 14 - 20, 2012.
  - 6) Eghoej MS and Soerensen TL: Tachyphylaxis during treatment of exudative age - related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 96: 21 - 23, 2012.
  - 7) Otsuji T, Nagai Y, Sho K, Tsumura A, Koike N, Tsuda M, Nishimura T and Takahashi K: Initial non - responders to ranibizumab in the treatment of age - related macular degeneration (AMD). *Clinical Ophthalmology* 7: 1487 - 1490, 2013.
  - 8) 大中誠之, 永井由巳, 有澤章子, 平本裕盛, 三木克朗, 木村元貴, 尾崎絢子, 高橋寛二: 滲出型加齢黄斑変性の網膜色素上皮下病巣に対するアフリベルセプト単回投与の効果. *臨眼* 68: 631 - 636, 2014.
  - 9) Patel KH, Chow CC, Rathod R, Mieler WF, Lim JI, Ulanski U II, Leiderman YI, Arun V and Chau FY: Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age - related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab: *Eye* 27: 663 - 668, 2013.
  - 10) Bakall B, Folk JC, Boldt HC, Sohn EH, Stone EM, Russell SR and Mahajan VB: Aflibercept therapy for exudative age - related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 156: 15 - 22, 2013.
  - 11) Ho VY, Yeh S, Olsen TW, Bergstrom CS, Yan J, Cribbs BE and Hubbard GB III: Short - term outcomes of aflibercept for neovascular age - related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol* 156: 23 - 28, 2013.
  - 12) 高橋寛二, 石橋達朗, 小椋祐一郎, 湯澤美都子: 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループ: 加齢黄斑変性の分類と診断基準. *日眼会誌* 112: 1076 - 1084, 2008.
  - 13) 日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会: ポリープ状脈絡膜血管症の診断基準. *日眼会誌* 109: 417 - 427, 2005.
  - 14) Grewal DS, Gill MK, Sarezyk D, Lyon AT and Mirza RG: Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age - related macular degeneration: 12 - month results. *Eye* 28: 895 - 899, 2014.
  - 15) Arcinue CA, Feiyan MA, Barteselli G, Shapsten L, Gomez ML and Freeman WR: One - year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age - related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 159: 426 - 436, 2015.
  - 16) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY and Kim RY: Ranibizumab for neovascular age - related macular degeneration. *N Engl J Med* 355: 1419 - 1431, 2006.
  - 17) 川上拱子, 若林美宏, 木村圭介, 上田俊一郎, 馬詰和比古, 八木浩倫, 後藤 浩: ラニビズマブからアフリベルセプトへ変更した加齢黄斑変性症の検討. *臨眼* 68: 1477 - 1482, 2014.
  - 18) Brown DM and Regillo CD: Anti - VEGF agents in the treatment of neovascular age - related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 144: 627 - 637, 2007.
  - 19) Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N and Wiegand SJ: Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 15: 171 - 185,



- 2012.
- 20) Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS and Regillo CD: A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 117: 2134 - 2140, 2010.
- 21) Koizumi H, Kano M, Yamamoto A, Saito M, Maruko I, Kawasaki R, Sekiryu T, Okada AA and Iida T: Short-term changes in choroidal thickness after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 159: 627 - 633, 2015.
- 22) Gomi F, Oshima Y, Mori R, Kano M, Saito M, Yamashita A, Iwata E and Maruko R: Initial versus delayed photodynamic therapy in combination with ranibizumab for treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. The Fujisan Study. *Retina* 35: 1569 - 1576, 2015.
- 23) Shirakami C, Ono A, Kobayashi M, Manabe S, Yamashita A and Shiraga F: Effect of switching therapy to pegaptanib in eyes with the persistent cases of exudative age-related macular degeneration. *Medicine* 93: e116, 2014.

(平成 27 年 12 月 22 日受付)

---