

主論文の要旨

**Switching from aflibercept to brolucizumab for the
treatment of refractory neovascular
age-related macular degeneration**

〔 治療抵抗性の加齢黄斑変性症例に対する
afliberceptからbrolucizumabへの切り替え 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
頭頸部・感覚器外科学講座 眼科学分野

(指導：西口 康二 教授)

太田 光

【緒言】

抗血管内皮増殖因子(VEGF)薬の硝子体内注射は、加齢黄斑変性(AMD)において標準治療になっており、現在、ranibizumab と aflibercept が広く使用されているが一部の症例においては、治療抵抗性と頻回の硝子体内注射の必要性が問題となっている。2020年5月に新規発売された brolucizumab は、現在使用されている抗 VEGF 薬の中で最も分子量が小さく、ranibizumab や aflibercept よりも高濃度で投与することが可能となり、第3相臨床試験である HAWK 試験および HARRIER 試験で、aflibercept と比較し滲出性変化の抑制に高い有効性が示された。また、これらの臨床試験で使用された投与レジメンが基準となり、添付文書で導入期3ヵ月連続硝子体内注射した後の維持期は最低8週間隔以上空けて投与することが推奨されている。

Treat and Extend(TAE)レジメンは、AMDの治療において計画的に抗 VEGF 薬を投与する治療プロトコルで、必要時にのみ投与する pro re nata(PRN)レジメンよりも良好な治療成績が得られると報告されている。しかし、aflibercept を TAE 法で投与した場合、約17から25%の症例は8週間隔以下で注射を行う必要がある。本研究では、aflibercept による TAE 法で治療間隔を12週間以上に延長することが困難であり、薬剤を brolucizumab に変更した症例の切り替え後16週間の硝子体内注射回数や視機能、網膜形態変化を検討した。

【対象および方法】

本研究は、2020年6月から2020年12月までに名古屋大学医学部附属病院で治療を受けたAMD患者のうち、aflibercept による TAE 法を1年以上継続するも治療間隔を12週間以上延長できず、硝子体内注射を brolucizumab に変更した症例を対象とした後ろ向き観察研究である。

切り替え後、導入期3ヵ月連続の注射を行うかどうかは、担当医が判断し、導入終了後の維持期は光干渉断層計(OCT)で黄斑部に網膜内液(IRF)や網膜下液(SRF)、網膜色素上皮下液(sub-RPE fluid)などの滲出性変化がない場合は2週間延長し、残存している場合は8週間隔を維持した。導入期3回の注射を行わなかった症例では、担当医が切り替え前の aflibercept の注射間隔に従って初回治療間隔の長さを決定し、3回目以降の治療間隔は8週間以上とした。初回の brolucizumab 投与で滲出性変化の改善が見られない場合、または治療間隔の延長で悪化した場合は、aflibercept に再切り替えした。年齢、AMD病型、切り替え前後の最高矯正視力(BCVA)をカルテから収集し、OCTデータから滲出性変化(IRF、SRF、sub-RPE fluid)の有無や網膜厚(CRT)、脈絡膜厚(CCT)を評価した。

【結果】

対象となったAMD患者48例48眼の平均年齢は 73.1 ± 6.9 歳、brolucizumab 変更前の平均 aflibercept 注射間隔は 5.6 ± 1.4 週間であった。4から5週間隔投与が23眼(47.9%)、6から7週間隔投与が21眼(43.8%)、8から10週間隔投与が4眼(8.3%)で

あった (Table 1)。本研究で検討した 48 症例のうち、1 例は 3 回目の brolocizumab 注射後に来院せず、1 例は 2 回目の brolocizumab 注射後に死亡した (原因不明)。aflibercept から brolocizumab へ切り替え後 16 週までに、7 眼 (14.6%) に眼内炎症が発生した。48 眼のうち 1 眼 (2.1%) は 2 回の brolocizumab 投与でも滲出性変化の改善がみられず注射を aflibercept に戻し、7 眼 (14.6%) は、導入期 3 回の注射で滲出性変化は aflibercept 投与時と比較して改善したが、治療間隔を延長したところ、滲出性変化が悪化し 8 週間の治療間隔が維持できず aflibercept に再切り替えした。48 眼中 31 眼 (64.6%) が 8 週間以上の治療間隔で brolocizumab により滲出のコントロールが可能であった (Fig.1)。

48 眼すべてが brolocizumab 切り替え後、4-7 週間後に BCVA 測定と OCT 画像検査を受け、平均 BCVA に有意差はなかったが、平均 CRT は 57.0 μ m、平均 CCT は 12.9 μ m 有意に減少した (Table 2)。

切り替え後 16 週間の brolocizumab 治療継続可能群 (n=31) と aflibercept 再切り替え群 (n=8) を比較すると切り替え時の平均年齢、BCVA、治療間隔、初診から切り替えまでの期間、CRT には両群間で有意差はなかった (Fig.2 a-e)。CCT は治療可能群に比べ再切り替え群で有意に薄かった (P=0.017、Fig.2 f)。しかし、多重ロジスティック回帰分析の結果では有意な関連は認められなかった (P=0.11)。切り替え前に aflibercept を 4 週間または 5 週間ごとに投与していた 23 眼において、切り替え前と切り替え後 1 カ月の BCVA と滲出性変化を比較検討した。平均 BCVA に有意な改善はなかった。一方で、切り替え前は 23 眼すべてで滲出性変化が見られたが、切り替え後 1 カ月では 12 眼で完全に消失 (52.2%)、8 眼で減少 (34.8%)、3 眼で不変 (13.0%) であり、滲出性変化が悪化した症例は認めなかった (Fig.3)。

【考察】

本研究では、すべての症例が切り替え前に aflibercept を 4 から 10 週間ごとに平均 65.4 カ月間投与され滲出性変化が残存していた。これらの難治症例において brolocizumab 切り替え 1 カ月後には平均 CRT が 57.0 μ m 減少した。また、毎月 aflibercept 投与が必要であった 23 眼の検討では滲出性変化が 52.2%の症例で消失し、34.8%の症例で改善した。これらの結果から、brolocizumab は aflibercept よりも滲出性変化の抑制に有効であることが示唆された。また、本研究では、aflibercept から brolocizumab に変更することで、平均 CCT が治療前 183 μ m から治療後 170 μ m に減少することが明らかになり、aflibercept 抵抗性症例においても、brolocizumab の脈絡膜へのさらなる効果が示唆された。

本研究では、切り替え後 16 週時点で 64.6%の症例が 8 週以上の間隔で brolocizumab を継続投与していた。brolocizumab 投与継続を妨げた要因は、切り替え効果不良 (2.1%)、維持期における 8 週間隔投与の維持ができない (14.6%)、脱落 (4.2%)、眼内炎症 (14.6%) であった。

【結論】

治療抵抗性の加齢黄斑変性症例に対して硝子体内注射を aflibercept から brolucizumab へ切り替えることに対する有効性が示された。一方で、眼内炎症の発生や添付文書の制約で維持期は投与を 8 週間隔以上延長しなければならないことが brolucizumab 治療継続を困難にしていることが示された。

Table 1. Baseline characteristics when switching to brolocizumab

48 eyes of 48 patients	
Age, years	73.1 ± 6.9
Male/Female, eyes	39/9
Subtypes of nAMD tAMD/PCV/type 3 NV, eyes	17/29/2
Treatment duration before switching to brolocizumab, months	65.4 ± 43.6
Treatment interval before switch to brolocizumab, weeks	5.6 ± 1.4
4-5 weeks, eyes (%)	23 (47.9)
6-7 weeks, eyes (%)	21 (43.8)
8-10 weeks, eyes (%)	4 (8.3)

nAMD, neovascular age-related macular degeneration; tAMD, typical age-related macular degeneration; PCV, polypoidal choroidal vasculopathy; and NV, neovascularization. Data are indicated as mean ± standard deviation.

Table 2. Changes in clinical findings following the first brolocizumab injection

48 eyes of 48 patients			
	Baseline	After the first injection	<i>P</i> value
BCVA, logMAR	0.26 ± 0.19	0.25 ± 0.21	<i>P</i> = 0.95
CRT, μm	298.9 ± 108.4	241.9 ± 92.5	<i>P</i> < 0.001
CCT, μm	182.6 ± 89.3	169.7 ± 82.6	<i>P</i> < 0.001
Duration from the first injection, weeks (range)	4.5 (4–7)		

BCVA, best-corrected visual acuity; CRT, central retinal thickness; and CCT, central choroidal thickness. Data are indicated as mean ± standard deviation.

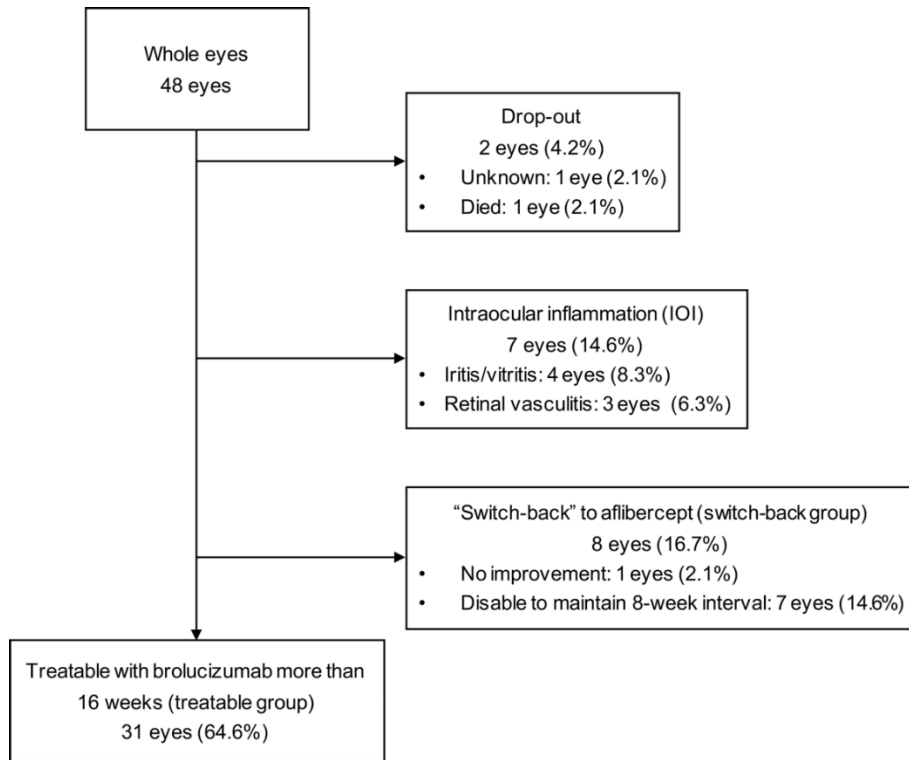


Fig. 1. Summary of the treatment of 48 eyes of the 48 patients in this study 16 weeks after switching from aflibercept to brolicizumab

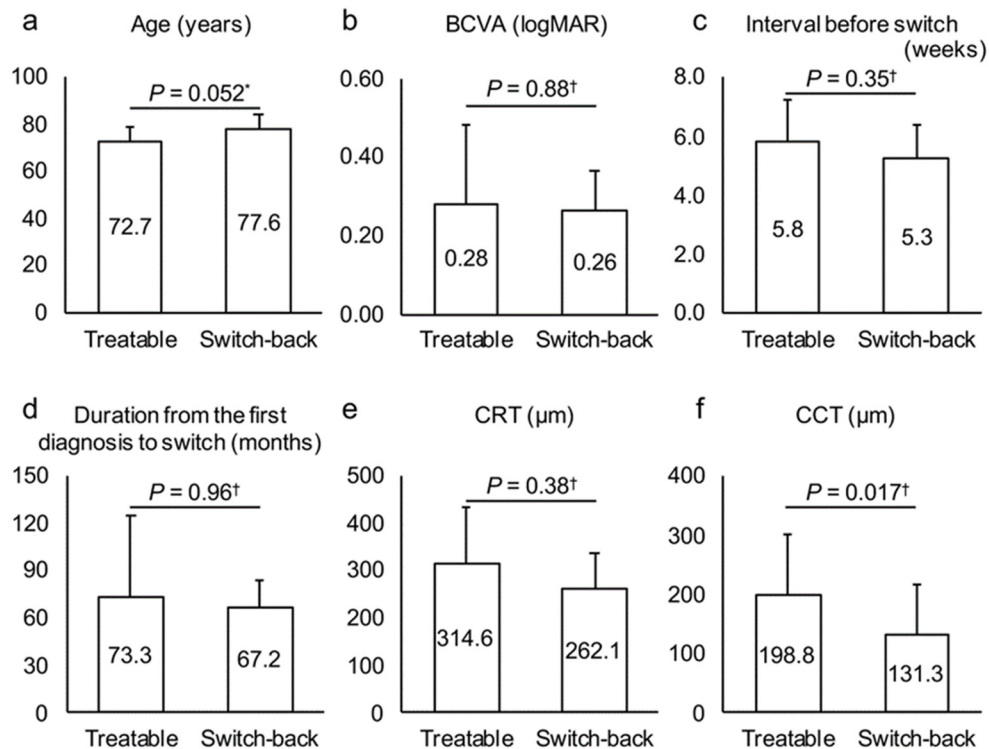


Fig. 2. Comparisons between the treatable and switch-back groups.

Mean age of patients (a), best-corrected visual acuity (BCVA) at the point of switching to brolicizumab (b), treatment intervals before switching (c), duration from the first neovascular agerelated macular degeneration diagnosis to the switch (d), and central retinal thickness (CRT) and central choroidal thickness (CCT) at the switch (e, f). Error bars indicate standard deviation. The treatable group successfully underwent a treatment interval of 8 weeks or more, whereas the switch-back group did not.

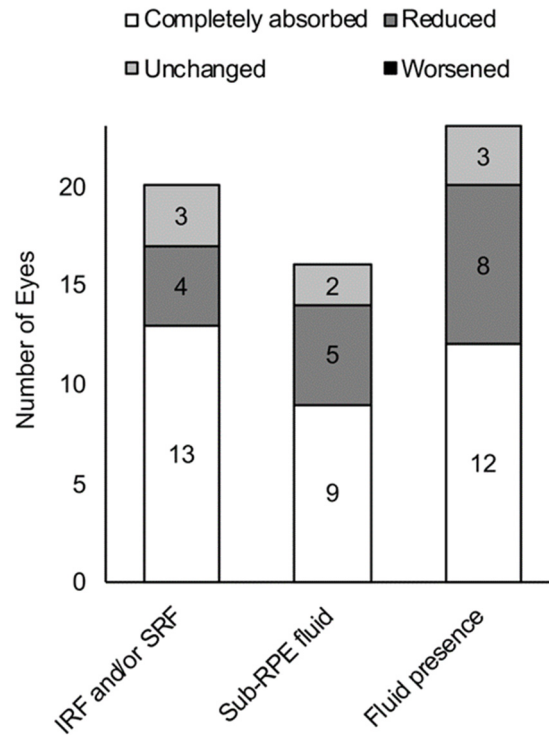


Fig. 3. Changes in the optical coherence tomography findings 1 month after switching to brolucizumab in eyes refractory to repeated monthly aflibercept injections.

The graph shows the number of eyes in which the fluid shown on the X-axis was completely absorbed (completely absorbed), was reduced (reduced), was not changed (unchanged), or was worsened (worsened) compared to OCT findings at baseline. IRF, intraretinal fluid; SRF, subretinal fluid; and sub-RPE fluid, subretinal pigment epithelium fluid. Fluid presence includes IRF, SRF, and sub-RPE fluid.