2.2 緒言

1 緒言

滲出型加齢黄斑変性（nAMD）は，加齢に伴って発症する網膜黄斑部の変性疾患であり，重度の視力低下を来す難治性眼科疾患である。脈絡膜新生血管（CNV）を特徴とし，進行が早く，無治療では急速に重度の視力喪失に至る。本邦でも高齢化に伴う有病率の増加が危惧されている。

現在，nAMD に対する根治療法はなく，nAMD の治療目標は「低下した視力を日常生活に支障を来さないレベルまで改善し，その視力を長期的に維持させること」である。近年，nAMD の病因，CNV を誘発する原因はいまだ解明されていないものの，血管内皮増殖因子（VEGF）等の形成因子が関与していることが示唆されており，VEGF 阻害薬の導入によって失明や重度の視力喪失の割合は劇的に低下した。現在，主に用いられている薬剤は，国内外ともに VEGF 阻害薬のラニビズマブとアフリベルセプト（AFL）の硝子体内投与である。いずれも臨床試験成績から有効性が確認されているものの，月 1 回～2 ヵ月に 1 回の頻度での来院及び必要に応じた硝子体内投与が必要となる。nAMD の治療は長期にわたるため，頻回の来院は，患者，介護者，医療関係者の観点からも大きな負担であり，また，治療アドヒアランスの低下，それに伴う視力予後の悪化につながる。そのため，既存の VEGF 阻害薬よりも長い投与間隔や観察頻度で，視力を改善し，また，その視力改善効果を確実に長期維持可能な薬剤が臨床現場に提供されることが切望されている。

Brolucizumab（開発コード RTH258，以下，BRO）は組換え一本鎖抗体フラグメントで，VEGF-A の受容体結合部位に結合することにより，血管内皮細胞表面に発現する受容体（VEGF 受容体 1 及び VEGF 受容体 2）への VEGF-A の結合を阻害する。BRO は，既承認の VEGF 阻害薬と比べて分子量が小さく，既承認薬より 10～20 倍高いモル濃度での投与が可能である。非臨床試験の結果，既承認薬と同程度の半減期であることが確認されており，高濃度投与による作用時間を延長できることが期待される。また，硝子体と網膜との間に高い濃度勾配があることから作用する標的部位への薬物分布が増加し，CNV を退縮させることによって，解剖学的な疾患活動（網膜内滲出液，網膜下液等）を速やかにコントロールし，作用発現することが期待される。

以上を踏まえ，nAMD 患者を目標適応症とした臨床開発計画に着手した。今般，nAMD 患者を対象とした第 III 相試験の結果から，BRO の視力改善効果は AFL に劣らず，滲出液や網膜厚の減少効果は AFL より高いことが示された。さらに，維持期の BRO の基本投与間隔を AFL の 8 週間より長い 12 週間としても，これらの効果を維持することが可能であった。なお，BRO 投与中の疾患活動性は維持期初期に多くみられており，早い段階で投与間隔，観察頻度を決定できる可能性が示唆された。また，BRO の安全性プロファイルも忍容可能で，良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから，「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。