2.2 緒言

1 緒言

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）（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，血管内皮増殖因子（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（VEGFR1 及び VEGFR2）への VEGF-A の結合を阻害する。BRO は中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対する治療薬として国内外で承認されている。糖尿病黄斑浮腫（DME）でみられる網膜下の病的な血管新生及び網膜浮腫は VEGF 経路を介するシグナル伝達の亢進と関連していることから，VEGF 阻害薬である BRO は DME に対しても治療効果を示すと期待される。

DME は，糖尿病及びその細小血管障害の 1 つである糖尿病網膜症を基礎疾患として，網膜の毛細血管瘤や毛細血管の透過性亢進により血漿成分が網膜内に貯留し，網膜の中心部である黄斑部組織に浮腫を生じ，視力障害が生じる疾患である。DME でよくみられる症状は，かすみ目，視力低下，変視症，コントラスト感度低下等で，無治療の場合，2 年以内に約 50%の患者で Early Treatment Diabetic Retinopathy Study（ETDRS）視力検査表による最高矯正視力（BCVA）スコア 10 文字以上の低下が認められる。

視力をおびやかす DME には，可及的速やかに治療介入することで視力低下の回避を図ることが推奨されている。現在，DME に対する治療として高頻度に選択されている VEGF 阻害薬は，国内外ともにラニビズマブ及びアフリベルセプトであり，いずれも有効性とその長期的な維持が確認されているものの，1～2 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。DME の治療は長期にわたるため，頻回の来院及び硝子体内投与は，患者，介護者，医療関係者にとって大きな負担であり，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ことから，既存の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度と観察頻度で視力を改善し，また，その視力改善効果を長期的に維持することができる薬剤の開発が求められている。

今般，DME 患者を対象とした第 III 相検証試験（B2301 試験及び B2302 試験）で，BRO 6 mg を，6 週ごとに 5 回導入投与後，維持投与として 12 週ごと投与を基本とし疾患活動性に応じて 8 週ごと投与も可能とする用法で投与した結果，対照薬とした既存の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度でも，BCVA に対する効果は対照薬に劣らず，BRO 6 mg 投与による BCVA の早期からの改善と長期的な維持が示された。また，8 週ごと投与への切替えが必要となる患者の多くは，12 週ごと投与開始後早期に特定可能であることが示唆された。さらに，BRO 6 mg では，解剖学的所見の改善（中心サブフィールド厚の減少，中心サブフィールドの網膜下液又は網膜内の滲出液の消失），ETDRS 糖尿病網膜症重症度の改善効果も示された。BRO 6 mg 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，「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果とする製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うこととした。