

- sia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 204: 3183-3194, 2007.
- 6) Blauvelt A: Ixekizumab: a new anti-IL-17A monoclonal antibody therapy for moderate- to severe plaque psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 16: 255-263, 2016.
- 7) 飯塚 一: 乾癬治療のピラミッド計画. *日皮会誌* 116: 1285, 2006.

6 眼科領域

眼科における生物学的製剤の現況と展望

松岡 尚気

新潟大学医歯学総合研究科
視覚病態学分野

Biological Drugs in Ophthalmology: the Present and Future

Naoki MATSUOKA

Department of Ophthalmology, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

本邦における眼科領域の承認済み生物学的製剤には、腫瘍分野を除いて抗 TNF α 抗体と抗 VEGF 抗体の 2 種があり、これらの登場はこれまで治療困難であった多くの疾患に劇的な効果をもたらした。前者は眼ベテット病に対するインフリキシマブ、既存治療で効果不十分な中間部、後部、又は汎ぶどう膜炎にまで適応拡大されたアダリムマブの 2 剤、眼内血管新生や血管透過性亢進に関与する後者は、主にラニズマブ、アフリベルセプトの 2 剤が加齢黄斑変性や糖尿病黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対して使用されている。

しかしながら、効果持続期間の問題から薬剤の頻回投与が必要になりやすく、現在は経済的・社会的な患者側・医療保険側・施行医師側の負担増大の問題にも直面し、各患者個人に適合した最小限の投与で最大限の効果をえられる個別化医療の発展が待たれる段階になってきている。

キーワード：眼科, 生物学的製剤, 抗 TNF α 抗体, 抗 VEGF 抗体

2016 年 12 月現在、日本で承認を受けて眼科領域に用いられる生物学的製剤には腫瘍分野を除き、抗 TNF α 抗体 (TNF α : tumor necrosis factor- α 腫瘍壊死因子 α 阻害薬), 抗 VEGF 抗体 (VEGF : vascular endothelial growth factor 血

管内皮増殖因子阻害薬) の 2 種類がある。

抗 TNF α 抗体の薬効機序は①可溶性 TNF α への結合・中和, ②受容体に結合した TNF α の解離・破壊, ③ TNF α 産生細胞の傷害であり、眼科領域では、眼科的所見と TNF α との相関が特に強

Reprint requests to: Naoki MATSUOKA
Department of Ophthalmology, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

印刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学医歯学総合研究科 視覚病態学分野
松岡 尚気

いペーチェット病で初めて2007年にインフリキシマブ(レミケード®)が本邦で承認を受けた。坑TNF α 抗体製剤以前の眼ペーチェット病に対する治療として、主に虹彩毛様体炎型にステロイドの点眼、結膜下・テノン嚢下注射、網膜ぶどう膜炎型にコルヒチンの内服、シクロスポリンの内服、両者の併用、強発作時のみにステロイドの内服などが行われてきたが、インフリキシマブは、2007年1月26日から2009年2月23日までの全例成績調査224例において単位期間(180日)あたりの平均発作回数を投与前の3.26回から投与後0.73回と有意($p < 0.0001$)に劇的に減少させることで、その治療方針を大きく変更させた。眼ペーチェット病におけるインフリキシマブは8週間に1回、5mg/kgを点滴静注し、費用は3割負担で2ヶ月あたりおよそ5~8万円を必要とする。その後、2016年10月に既存治療で効果不十分な中間部、後部、又は汎ぶどう膜炎にまで適応拡大されたアダリムマブ(ヒュミラ®)が眼科領域においても承認を受けた。アダリムマブは完全なヒト型坑TNF製剤であることから、アレルギー反応が生じにくく、重篤な投与時反応はおきにくいとされ、また中和抗体が産生されにくく、抗体産生による二次無効が少ないともされている¹⁾。アダリムマブの費用は3割負担で2ヶ月あたりおよそ7.8万円とインフリキシマブとほぼ同等であるものの、2週間に1度の40mg/30kg以上の皮下注射製剤であり、個人による自己注射を可能としている。現在、当科におけるペーチェット病患者では投与時反応により使用中止となった症例を除き、十数例に対しインフリキシマブを継続し、最長例で20回を数える。非感染性のぶどう膜炎に適応拡大したアダリムマブは承認後まもなく、当科では未使用であるが、その有効性は大きい期待されている。

眼内血管新生は、加齢黄斑変性(AMD)や糖尿病網膜症などにおける共通の進行期病態で、その責任分子がVEGFであることは明らかにされており、中でもVEGF-Aは糖尿病黄斑浮腫(DME)における血管透過性亢進にも深く関与し、さらに炎症細胞の動員や血管内皮への接着を

促進する炎症性サイトカインとしての機能も併せ持つことがわかっている。そこで坑VEGF抗体で大腸癌治療薬であるベバシズマブ(アバスタ®)の硝子体内注射が、まずAMDの治療としてオフラベルで開始され、以降、ペガブタニブ(マクジェン®)が本邦では2008年に、ラニビズマブ(ルセソティス®)が2009年に相次いでAMDに対して承認を受け、その後、病的近視における脈絡膜新生血管(mCNV)、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫(RVO)、DMEにも適応が拡大された。坑VEGF抗体製剤以前の治療は、AMD・mCNVに対してはレーザー治療、光線力学療法などが行われていたが、侵襲が高く、頻回治療は困難であり、成績的にも“視力低下を遅らせる”、“なんとか視力維持”が現実的なもので、RVO・DMEに対してはステロイド治療やレーザー治療、硝子体手術などが行われていたが同様に侵襲が高く、眼圧上昇や感染などの合併症も少なくはなかった。一方AMDに対するラニビズマブを使用した臨床試験²⁾³⁾では、1か月ごとの固定投与で1年後にETDRSチャート視力検査でおよそ9文字の改善が得られ、2年後まで維持できたという非常に良好な結果が示され、“視力改善を得られる”治療として坑VEGF抗体製剤市場は急速に拡大した。保険適応製剤の存在により、安価で世界的には未承認ながらも主流であるベバシズマブは本邦では使用困難となり、ペガブタニブはその成績不良な点から使用が見送られ、現在はラニビズマブと、2012年に坑VEGF-Aのみならず、坑VEGF-B、坑PIGF作用を併せ持って承認されたアフリベルセプト(アイリーア®)の二剤が広く使用されるようになっていく。費用は2剤共に3割負担で1度の硝子体注射あたり1バイアル使用でおよそ4.5万円、現在、当科においては年間400例以上の硝子体注射が行われ、最多で20回を超える症例も存在している。しかしながら、先述の臨床試験から同患者群を引き継いだ次のスタディで1か月ごとの固定投与から悪化時に追加投与を行うプロトコルに変更になると、視力はその後の2年で下がり続けて試験開始時より2文字良いに過ぎない結果⁴⁾となり、さらにその後プロトコルを

完全に外れて実臨床に戻ると、試験開始から7年後には平均-8.6文字と大幅な低下を示す結果⁵⁾が報告された。この結果は衝撃的であり、AMD他の疾患も含めて抗VEGF抗体の有効性自体については多くの報告^{6)–8)}からすでに明らかではあったが、厳密なプロトコルから外れて治療タイミングが遅れると、改善した視力は低下傾向となることがわかった。効果持続期間の問題で抗VEGF抗体は継続投与が必要であり、現在は個別化医療と呼ばれる患者個人にあった適切な加療プロトコルが模索されている段階に入っている。

眼科における生物学的製剤の登場は、これまで治療困難であった多くの疾患に劇的な効果をもたらすものとなったが、その効果持続期間には限界があるために薬剤の頻回投与が必要であり、現在、経済的・社会的な患者側・医療保険側の負担増大、施行する医師側の負担増大の問題にも直面することとなった。各患者個人に適合した最小限の投与で最大限の効果を得られる個別化医療の発展が待たれるところである。

文 献

- 1) Bou R, Iglesias E and Antón J: Treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*.16: 437, 2014.
- 2) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JF, et al: MARINA Study Group: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355: 1419 - 1431, 2006.
- 3) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al: ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355: 1432 - 1444, 2006.
- 4) Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al: HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 119: 1175 - 1183, 2012.
- 5) Rofaqa S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al: SEVEN-UP Study Group: Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: A Multicenter Cohort Study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 120: 2292 - 2299, 2013.
- 6) Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al: The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 118: 615 - 625, 2011.
- 7) Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al: Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*. 155: 429 - 437, 2013.
- 8) Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al: RADIANCE Study Group: RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 121: 682 - 692, 2014.