

滲出型加齢黄斑変性に対するファリシマブ硝子体注射の短期効果

洛和会音羽病院 アイセンター
宮本 紀子・山本 素士・栗山 晶治

【要旨】

当科に通院中の滲出型加齢黄斑変性症例で2022年6～10月にファリシマブ硝子体注射（IVF）治療を施行した20例20眼を対象とし、治療前後の視力、中心網膜厚（CRT）、ファリシマブの効果について短期治療成績を検討した。注射前のlogMAR視力は 0.541 ± 0.410 、3カ月後は 0.495 ± 0.333 と変化はなかった（ $P=0.685$ ）。注射前のCRTは $410.5 \pm 134.3 \mu\text{m}$ 、3カ月後は $273.3 \pm 127.3 \mu\text{m}$ と有意に減少していた（ $P<0.001$ ）。新規症例は20眼のうち6眼で、IVF導入を施行し、全例反応十分であった。他の抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬から切り替えた症例で導入した症例は4眼のうち2眼は反応十分で2眼は不十分であった。スイッチ症例のみIVF単回投与を施行したが、改善が3眼、不変が4眼、悪化が3眼であった。IVF治療によって新規症例、他の抗VEGF薬からの切り替え症例ともCRTは有意に減少したが、反応不十分な症例、悪化する症例もあり、そのような症例に対しては引き続きIVFを導入するか、他剤に切り替える必要があると考えられた。

Key words : 加齢黄斑変性、抗VEGF薬

【緒言】

加齢黄斑変性（AMD）は黄斑部に新生血管が生じ、滲出液の漏出や出血が起こり、高齢者において後天性の重大な視力低下を引き起こす疾患である。適応外使用のベバシズマブ登場後、大規模臨床試験であるMARINA、ANCHORにおいてラニビズマブが^{1) 2)}、VIEW1、VIEW2にてアフリベルセプトがAMD患者における視力を有意に改善したことが報告されて以来³⁾、抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬はAMDに対する主な治療となっている。近年、新たな抗VEGF薬としてブロルシズマブ、ファリシマブが登場した。特にファリシマブは眼科領域では初の二重特異性抗体で、VEGF-AとAngiopoietin-2を特異的に阻害することで新生血管を抑制する特徴を有する。

AMDに対する抗VEGF薬治療の反応性（導入によるドライ効果）、依存性（治療間隔をあげられるか）に関して検討した論文ではアフリベルセプト、ラニビズマブの導入直後のドライ達成率はそれぞれ80%、60%で早期再発率はそれぞれ40%、50%であるが、1年以内に80%が再発することが報告されている⁴⁾。さらに依存性があるため頻回投与が必要な

症例や反応不十分な症例が存在することも報告されており、今回はそのような症例にファリシマブの効果があるか、新規症例を含めて短期成績を検討した。

【方法】

当科に通院中のAMD症例で2022年6月から2023年2月にファリシマブ硝子体注射（IVF）を施行した20例20眼（平均年齢 78.4 ± 7.4 歳、男性12例12眼、女性8例8眼）を対象とし、その経過を後ろ向きに観察した。病型は典型AMD（tAMD）が15眼、ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）が4眼、網膜血管腫状増殖が1眼であった。また新規症例は6眼、他剤からのスイッチ症例は14眼であった。新規症例に対しては1カ月ごとに3回から4回の導入治療とし、スイッチ症例のみ単回投与とした。評価項目として投与前から投与後3カ月までの視力、光干渉断層計（optical coherence tomography : OCT, Heidelberg Engineering Inc, Heidelberg, Germany）で測定した中心網膜厚（CRT）及び中心脈絡膜厚（CCT）の経時変化を検討した。またファリシマブの効果について新規症例では反応性を、スイッチ症例では前薬と比べた効果を検

討した。各期間の値の比較にはANOVAを用い、その後の検定にTukeyの多重比較検定を用いた。p<0.05を統計学的な有意差ありとした。

【結 果】

注射前のlogMAR視力は0.541±0.410、1カ月後0.526±0.390 (P=0.979)、2カ月後0.487±0.326 (P=0.542)、3カ月後は0.495±0.333 (P=0.685) で注射前と比較して注射後はいずれの時点でも有意な変化はなかった (図1)。注射前のCRTは410.5±134.3μm、1カ月後287.1±114.5μm (P<0.001)、2カ月後289.3±113.0μm (P<0.001)、3カ月後は273.3±127.3μm (P<0.001) といずれの時点でも有意に減少していた (図2A)。

注射前のCCTは195.7±63.7μm、1カ月後180.3±52.8μm (P=0.216)、2カ月後173.9±46.3μm (P=0.052)、3カ月後は167.6±47.3μm (P=0.009) と注射3カ月後に有意に減少していた (図2B)。20眼のうちIVF導入を行った症例は10眼で、新規症例は6眼すべて導入治療によりドライとなり反応は十分であった。他剤からのスイッチ症例でIVF導入を施行した症例は4眼であったが、2眼は反応良好、2眼は反応不十分で、このうち1眼は悪化した。IVF単回投与はスイッチ症例のみで、ドライになった症例を改善、滲出性変化が変わらず残存あるいは投与間隔延長目的で再発期間が変わらなかった症例を不変、滲出性変化が増加した症例を悪化したところ、改善が3眼、不変が4眼、悪化が3眼であった (図3)。

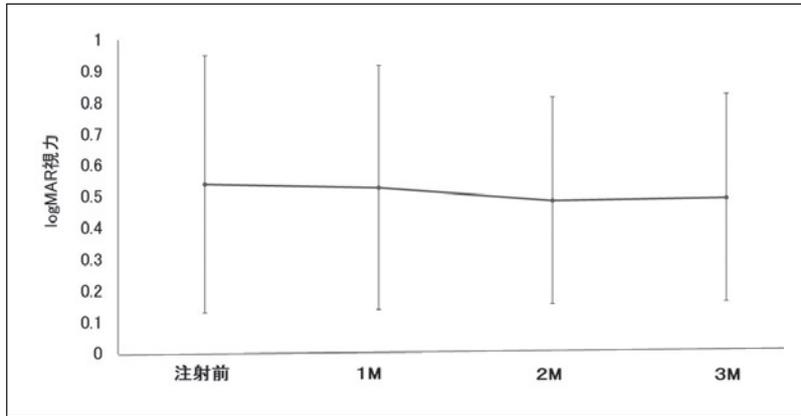


図1 3カ月 (M) の視力経過

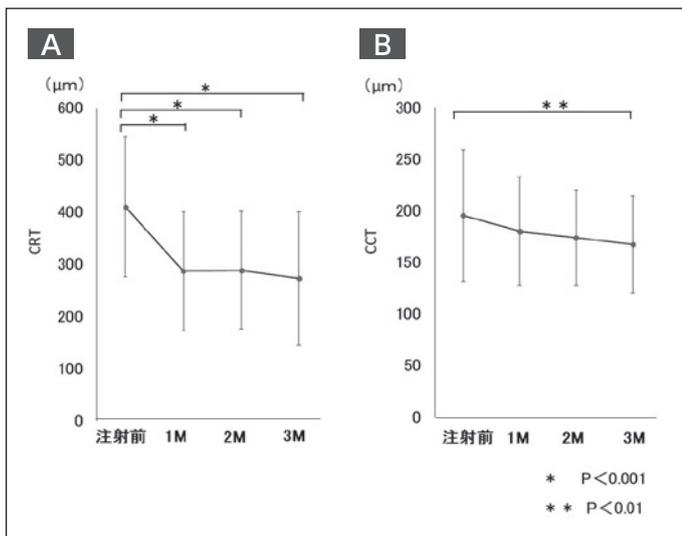


図2

A: 3カ月 (M) の中心網膜厚 (CRT) の経過
B: 3Mの中心脈絡膜厚 (CCT) の経過

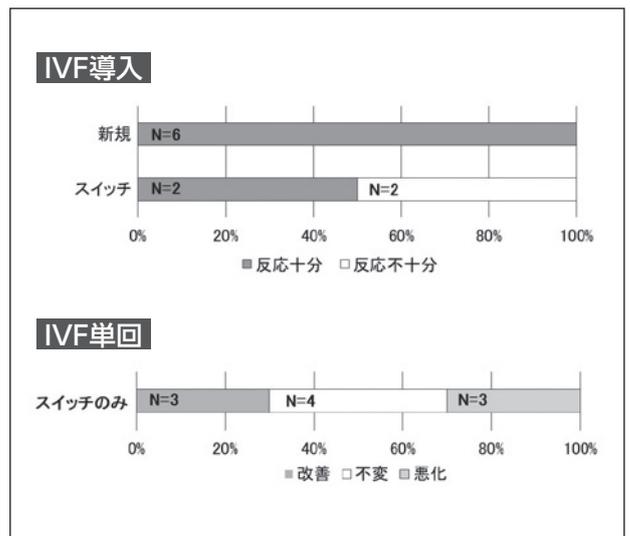


図3

ファリシマブ硝子体注射 (IVF) 新規/スイッチ症例の導入/単回投与の3カ月後の成績

新規（症例1）、スイッチによる改善（症例2）、スイッチによる悪化（症例3）の代表症例をそれぞれ提示する。

【症例1】 78歳男性。

左新規tAMDで、治療前の視力は（0.4）、CRT 363 μ m、CCT 257 μ mで、漿液性網膜剥離（SRD）を認めた。3回IVF導入を施行し、3カ月後の視力は（0.8）に改善、CRT 182 μ m、CCT 190 μ mと減少した（図4）。

【症例2】 75歳女性。

右PCVですでにアフリベルセプト投与を9回行っているスイッチ症例である。IVFスイッチ前視力は（0.1）でCRT 583 μ m、CCT 156 μ m、SRDと大きな色素上皮剥離（PED）を認めた。IVFにスイッチして導入を行ったところ3カ月後

に視力は（0.4）に改善、CRTは318 μ m、CCTは145 μ mに減少した。SRDは消失し、PEDはかなり減少した（図5）。

【症例3】 77歳男性。

右眼tAMDでラニビズマブ1回、アフリベルセプト24回を施行したスイッチ症例である。左眼が陈旧性黄斑円孔で視力不良で、右眼早期再発するため1カ月の固定投与となっていた。スイッチ前の視力は（1.2）、CRTは233 μ mでほぼドライであった。投与間隔延長を目的にIVFにスイッチしたところ、1カ月後視力は（0.9）に低下、SRDが増加し、CRTは418 μ mであった。その後アフリベルセプトにスイッチバックして1カ月の固定投与を再開したところ、3カ月後には視力は不変であったが、CRTは221 μ mとドライになった（図6）。

図4
症例1の
経過写真

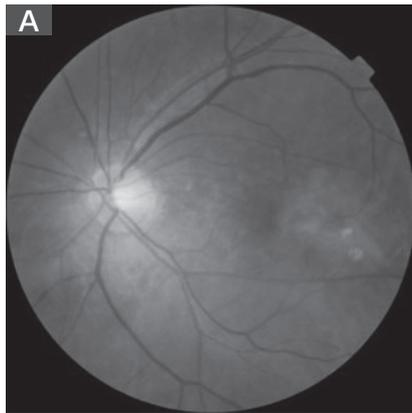


図4A 初診時眼底写真
左黄斑部に灰白色病変が認められた。

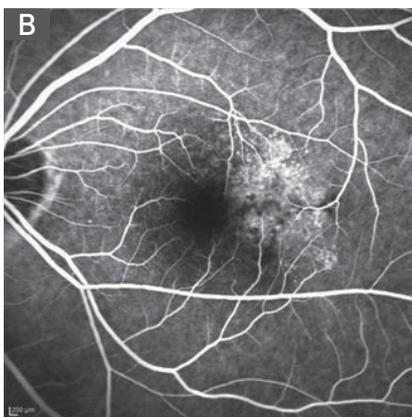


図4B 初診時蛍光眼底造影写真
黄斑部に蛍光漏出が認められた。

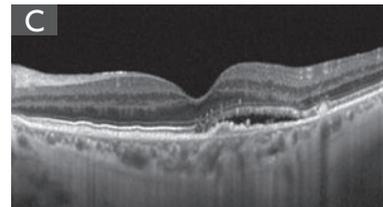


図4C
初診時網膜光干涉断層計（OCT）写真
漿液性網膜剥離（SRD）、
網膜色素上皮剥離が認められた。

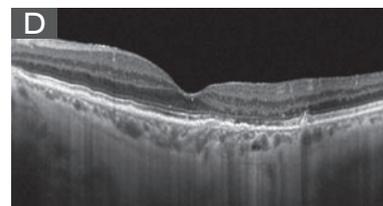


図4D
ファリシマブ硝子体注射（IVF）導入開始1カ月後のOCT写真
SRDが消失した。

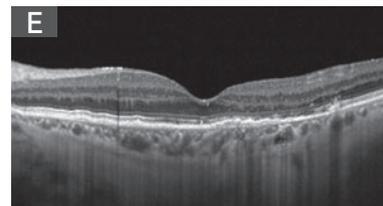


図4E
IVF導入開始2カ月後のOCT写真

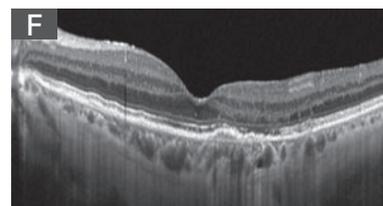


図4F
IVF導入開始3カ月後のOCT写真

図5

症例2の
経過写真

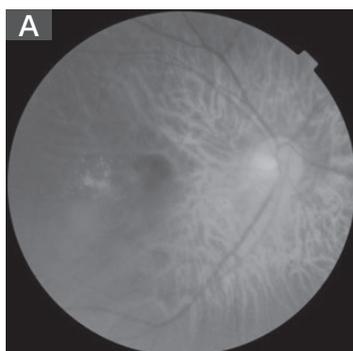


図5A 初診時眼底写真
左黄斑部に灰白色病変が認められた。

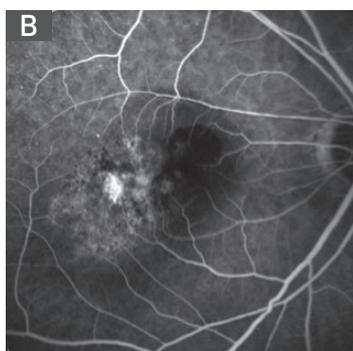


図5B 初診時蛍光眼底造影写真
黄斑部に蛍光漏出が認められた。

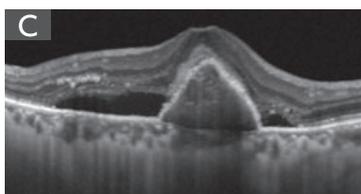


図5C
ファリシマブ硝子体注射 (IVF)
スイッチ前の網膜光干渉断層計
(OCT) 写真
SRD、網膜色素上皮剥離 (PED) が
認められた。

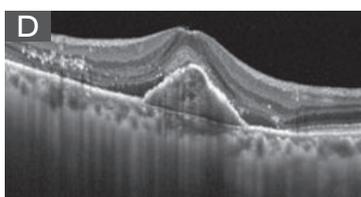


図5D
IVF導入開始1カ月後のOCT写真
SRD、PEDは減少した。

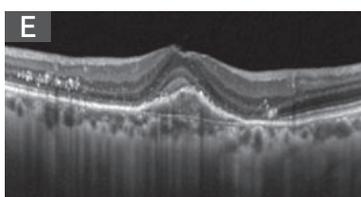


図5E
IVF導入開始2カ月後のOCT写真
SRDは消失し、PEDはさらに減少した。

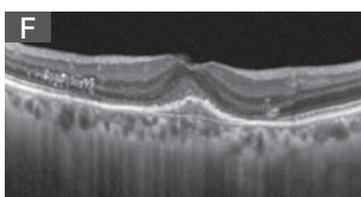


図5F
IVF導入開始3カ月後のOCT写真
PEDは減少したものの残存している。

図6

症例3の
経過写真



図6A 初診時眼底写真
左黄斑部に灰白色病変が認められた。

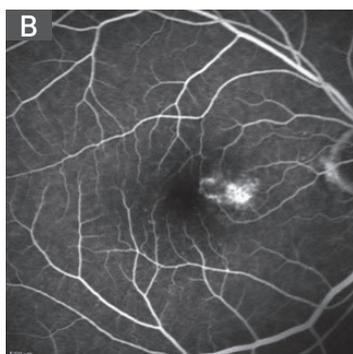


図6B 初診時蛍光眼底造影写真
黄斑部に蛍光漏出が認められた。

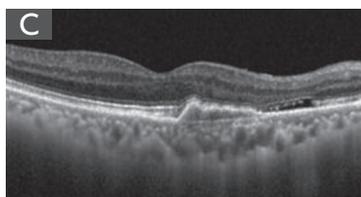


図6C
ファリシマブ硝子体注射 (IVF)
スイッチ前の網膜光干渉断層計
(OCT) 写真
ほぼドライであった。

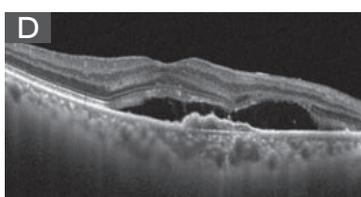


図6D
IVF1カ月後のOCT写真
SRDが増加した。

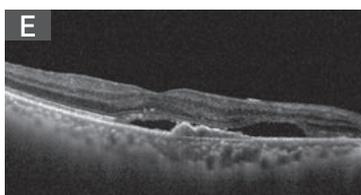


図6E
IVF2カ月後のOCT写真
アフリベルセプト硝子体注射にスイッ
チバックし、SRDは減少した。

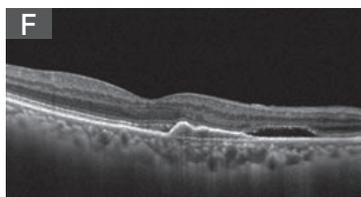


図6F
IVF3カ月後のOCT写真
PEDは減少したものの残存している。

【考 察】

ファリシマブはTENAYA、LUCERNの大規模試験でAMDに対する効果が報告され、昨年登場した⁵⁾。現在AMDに使用できる抗VEGF薬はラニズマブ、アフリベルセプト、プロルシズマ、そしてファリシマブであるが、さらにラニズマブのバイオシミラーであるラニズマブBSが加わって種類が増えたことにより、効果や副作用、コストの面からどの薬をどのような患者に使用するかを考慮する必要が出てきた。注射することには変わらないが、少ない治療回数、最安値で最大の効果を得るような注射の仕方を探るために、その薬剤の特性について正確に理解する必要がある。ファリシマブは抗VEGFと抗Angiopoietin-2の作用を持つバイスペシフィック抗体であり、昨年の発売前から既存の薬剤で効果が低い症例に対しても効果を発揮するのではないかと期待されていた。その前に発売されたプロルシズマブも効果が期待されたものの、副作用として血管閉塞や炎症が他剤に比べて多く報告されたため⁶⁾、他剤からの積極的なスイッチは困難であった。

今回新規症例に関してはIVFにより全例反応は十分であったが、他剤からのスイッチ症例でIVF導入を施行した症例4眼のうち2眼が反応十分、2眼は反応不十分で、このうち1眼でかなり悪化が認められた。また単回投与症例はスイッチ症例のみであったが、改善が3眼、不変が4眼、悪化したのが3眼とスイッチすることにより悪化する症例があった。IVF導入、単回症例含めて悪化が4眼あり、特にIVF導入症例で悪化すると、導入期間そのもので時間がかかり、組織へのダメージが強くなる可能性があるため注意が必要と考えられた。新規症例の3カ月後の成績では視力も有意に改善していると報告されているが⁷⁾、今回の症例はスイッチ症例を含み、悪化した症例もあったため、視力改善に有意差がなかったと考えられる。

IVF治療によって新規症例、他の抗VEGF薬からの切り替え症例とも3カ月後CRT、CCTは有意に減少したが、効果

が不十分な症例、悪化する症例もあり、そのような症例に対しては引き続きIVF導入を施行するか、他剤に切り替える必要があると考えられた。

【参考文献】

- 1) Brown DM et al : Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116 : 57-65. 2009.
- 2) Rosenfeld PJ et al : Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355 : 1419-31. 2006.
- 3) Heier JS et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 119 : 2537-48 2012.
- 4) Miyamoto N et al : Response of eyes with age-related macular degeneration to anti-VEGF drugs and implications for therapy planning. *Clin Ophthalmol* 11 : 809-16 2017.
- 5) Heier JS et al : Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE) : two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 19 : 729-740 2022
- 6) Dugel PU et al : HAWK and HARRIER : Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 127 : 72-84 2020
- 7) Mukai R et al : Three-month outcomes of faricimab loading therapy for wet age-related macular degeneration in Japan. *Sci Rep* 13 : 8747 2023