

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2020年3月25日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

ノバルティス ファーマ、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対する新たな眼科用 VEGF 阻害剤「ベオビュ®硝子体内注射用キット 120mg/mL」の製造販売承認を取得

ノバルティス ファーマ株式会社（代表取締役社長：綱場 一成、以下ノバルティス ファーマ）は、本日、眼科用 VEGF 阻害剤「ベオビュ®硝子体内注射用キット 120mg/mL」（一般名：ブロールシズマブ、以下「ベオビュ」）について、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能・効果として製造販売承認を取得しました。

加齢黄斑変性は、成人の失明や視力低下の主原因のひとつでもある進行性の疾患であり、病態によって「萎縮型（Dry型）」と「滲出型（Wet型）」の2種類に大きく分類されます^{1,2,3}。特に、日本人に発症する加齢黄斑変性の大部分をしめる、滲出型加齢黄斑変性は、血管内皮増殖因子（VEGF）の過剰産生によって黄斑部に形成促進された新生血管から、漿液が漏出する事で急激な視力低下をきたす疾患です。

このたび承認された「ベオビュ」は、硝子体内へ投与し、血管内皮増殖因子（VEGF）の活性を阻害することで、新生血管の形成を抑制し、漿液の漏出を低減するVEGF阻害剤です。

現在、VEGF阻害剤での治療は、滲出型加齢黄斑変性における標準治療ですが、患者さんへの調査の結果、

- ・ より高い効果へのニーズ
- ・ 頻回な通院とともに発生する待ち時間や治療費、および眼内注射に対する物理的・心理的な負担
- ・ 治療継続の必要性に対する理解の不足

といった治療における課題が残っていることが明らかになっています⁴。

「ベオビュ」は、「ベオビュ」投与群：12週間隔投与を基本として疾患活動性によって8週間隔投与に切り替え、アフリベルセプト投与群：8週間隔投与で行われた第III相臨床試験において、アフリベルセプトに対し最高矯正視力の平均変化量で非劣性であることが示されました。この結果から、ベオビュは従来の薬剤に比べて、投与間隔の延長が期待され、「通院や治療の負担」「高い効果へのニーズ」が課題となっている患者さんと介護者にとって、新たな選択肢となります。また、本試験の副次評価項目として設定した解剖学的指標において、「ベオビュ」はアフリベルセプトと比較して優れていることが示された初めての薬剤です。

今回の承認について、ノバルティス ファーマの代表取締役社長である綱場 一成は次のように述べています。「滲出型加齢黄斑変性は、無治療のままでは、視力が急速に悪化するため、迅速な診断と治療が不可欠です。視力は外の世界とのつながりにおいて、非常に重要であり、視力の喪失は患者さんの生活の質に対して大きな影響を与えます。『ベオビュ』が、既存治療に課題をもつ患者さんにとって新たな選択肢を提供できることを

うれしく思います。私たちは、人生100年時代を迎えるにあたり、眼の健康を保つことで誰もが自分らしく生きることができるよう、今後も眼科領域の研究開発ならびに疾患啓発に注力し、眼疾患の患者さんの健やかな毎日に貢献していきたいと考えています。」

「ベオビュ」について

「ベオビュ」は、開発段階で臨床的に最も進歩したヒト化一本鎖抗体フラグメントです^{5,6}。一本鎖抗体フラグメントは、一般的な抗体と比較して分子量が小さく、組織への透過性が高いことから、体循環からのクリアランスが早いという特徴をもち、開発ニーズの高い医薬品です⁵⁻⁷。

第III相臨床試験であるHAWK試験およびHARRIER試験では、48週時点における最高矯正視力の平均変化量から、「ベオビュ」は、アフリベルセプトに比べて非劣性であることが検証されました^{5,20}。また、投与開始1年時に改善した視力は2年時にも維持されました^{5,20}。

網膜の滲出液に関する副次評価項目において、ブロールシズマブはアフリベルセプトと比較して優れていることが示されました⁵。正常な網膜構造を破壊し黄斑に損傷を与える可能性のある2種類の滲出液である網膜内および/または網膜下の滲出液（IRF/SRF）が認められた患者の割合は、ブロールシズマブ投与群がアフリベルセプト投与群と比較して有意に低率でした（HAWK試験：ブロールシズマブ6mg投与群で31%、アフリベルセプト投与群で45%、HARRIER試験48週時点：ブロールシズマブ6mgで投与群26%、アフリベルセプト投与群で44%）^{5,20,21}。さらに、ブロールシズマブは、アフリベルセプトと比較して、投与開始16週時点および48週時点において、網膜滲出液に関連する別の指標である中心窩網膜厚の優れた減少を示しました。投与開始1年時にみられたこの差は、2年時にも維持されました^{5,20}。また、両試験において、投与開始16週時点に疾患活動性が認められた患者は、ブロールシズマブ投与群がアフリベルセプト投与群と比較して30%少なくなっていました²²。

第III相臨床試験について

全世界の400の医療機関から1,800人を超える患者が参加したHAWK試験

（NCT02307682）およびHARRIER試験（NCT02434328）は、滲出性加齢黄斑変性患者を対象とした導入期直後から12週間隔での投与を検討した最初のプロスペクティブな国際共同、多施設共同、二重遮蔽、ランダム化、並行群間比較試験です。革新的な12週毎（q12w）/8週毎（q8w）のレジメンで48週時点の有効性が示され、大多数の患者では導入期直後に12週毎（q12w）の投与が行われています。いずれの試験も96週間の試験で、ブロールシズマブの第III相臨床開発の一環として行われています。これらの試験は滲出性加齢黄斑変性患者を対象にブロールシズマブ6mg（HAWKとHARRIER）および3mg（HAWK）の硝子体投与による有効性と安全性をアフリベルセプト2mgと比較するためにデザインされました⁵。

滲出型加齢黄斑変性について

滲出型加齢黄斑変性は、北米、欧州、オーストラリアおよびアジアの65歳以上の人々における重度の視力喪失の主な原因です。全世界で約2,000万人が罹患していると推定されています¹¹⁻¹³。

滲出型加齢黄斑変性は、網膜の中で鮮明な中心視力を担う部位である黄斑の下に、異常な血管が形成されて生じます¹⁴⁻¹⁶。このような血管は脆弱で、漿液が漏出することで、正常な網膜構造を乱し、最終的に損傷を引き起こします¹³⁻¹⁵。

滲出型加齢黄斑変性の初期には変視症（視覚の歪み）が生じたり、ものを明確に見ることが難しくなるという症状があります^{14,17}。病気が進行するにつれて、細胞の損傷が増加

し、視力の質がさらに低下します¹⁴。このような進行によって中心視力が完全に消失し、患者はものを読んだり、運転したり、身近な人の顔を認識することができなくなります^{14,18}。無治療のままでは視力は急速に悪化するため¹⁹、迅速な診断と治療が不可欠です¹⁵。

眼科領域におけるノバルティスの活動について

ノバルティスのミッションは、より充実した、すこやかな毎日のために、医療の未来を描くことです。

眼科領域においては、「眼を守る正しい知識」、「加齢性眼疾患の予防と対処」、「眼の病気を抱える方々への適切なサポート」の普及をとおして、「人生100年時代にあたり、眼（ビジョン）の健康と人生におけるビジョンを持ち続けよう」というコンセプトの下、「VISION100」と表したプロジェクトを立ち上げ、推進しています。これは、眼の健康を維持する大切さについて啓発すると同時に、いつまでも健康で豊かで自分らしく生きる人生を送れるようシニア層にエールを贈る活動です。

ノバルティス ファーマ株式会社について

ノバルティス ファーマ株式会社は、スイス・バーゼル市に本拠を置く医薬品のグローバルリーディングカンパニー、ノバルティスの日本法人です。ノバルティスは、より充実したすこやかな毎日のために、これからの医薬品と医療の未来を描いています。ノバルティスは世界で約10万9千人の社員を擁しており、7億5千万人以上の患者さんに製品が届けられています。詳細はホームページをご覧ください。 <https://www.novartis.co.jp>

参考文献

¹ Cheung CM, et al.: *Sci Rep.*; 7: 41386. 2017.

² Risk Factors for Macular Degeneration. American Macular Degeneration Foundation website. (<https://www.macular.org/risk-factors>.) Accessed October 2018.

³ 橋本 左和子.: *あたらしい眼科.*; 3: 135-9. 2019.

⁴ wAMD治療における医師・患者のコミュニケーション調査2019年9月

⁵ Dugel P, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brodalumab for neovascular age-related macular degeneration [published online ahead of print]. *Ophthalmology.* 2019.

⁶ Nimz EL, et al. Intraocular and systemic pharmacokinetics of brodalumab (RTH258) in nonhuman primates. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) annual meeting. 2016. Abstract 4996.

⁷ Escher D, et al. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. Oral presentation at EURETINA congress. 2015. Abstract.

⁸ Gaudreault J, et al. Preclinical pharmacology and safety of ESBA1008, a single-chain antibody fragment, investigated as potential treatment for age related macular degeneration. ARVO Annual Meeting abstract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3025. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2354604> (link is external). Accessed September 2019.

⁹ Tietz J, et al. Affinity and Potency of RTH258 (ESBA1008), a Novel Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor A for the Treatment of Retinal Disorders. *IOVS.* 2015; 56(7):1501.

¹⁰ Kim R. Introduction, mechanism of action and rationale for anti-vascular endothelial growth factor drugs in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(6):413-415.

¹¹ Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and met analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2:106-16.

¹² Singer M. Advances in the management of macular degeneration. *F1000Prime Rep.* 2014;6:29.

¹³ Schmidt-Erfurth U, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol.* 2014;98:1144-1167.

¹⁴ National Eye Institute. Facts About Age-Related Macular Degeneration.

Available at https://nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts (link is external). Accessed September 2019.

¹⁵ World Health Organization. Priority eye diseases: Age-related macular degeneration.

Available at <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html> (link is external). Accessed September 2019.

¹⁶ NHS Choices. Macular Degeneration.

Available at <http://www.nhs.uk/Conditions/Macular-degeneration/Pages/Introduction.aspx> (link is external). Accessed September 2019.

¹⁷ Healthline. What is metamorphopsia?

Available at <https://www.healthline.com/health/metamorphopsia> (link is external). Accessed September 2019.

¹⁸ Mitchell J, Bradley C. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:97.

¹⁹ van Lookeren Campagne M, et al. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol.* 2014; 232(2):151-64. doi: 10.1002/path.4266.

²⁰ Beovu [summary of product characteristics] Basel, Switzerland. Novartis; 2020.

²¹ Arnold J, et al. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration--a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmol.* 2016;14(4):679-680.

²² Data on file. RTH258 Core Data Sheet. Novartis; 2019.

「ベオビュ。硝子体内注射用キット120mg/mL」の製品概要

製品名：ベオビュ®硝子体内注射用キット 120mg/mL

一般名：ブロールシズマブ（遺伝子組換え）

効能又は効果*：

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

用法及び用量*：

ブロールシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）を4週ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後維持期においては、通常、12週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。

承認取得日：

2020年3月25日

製造販売：

ノバルティス ファーマ株式会社

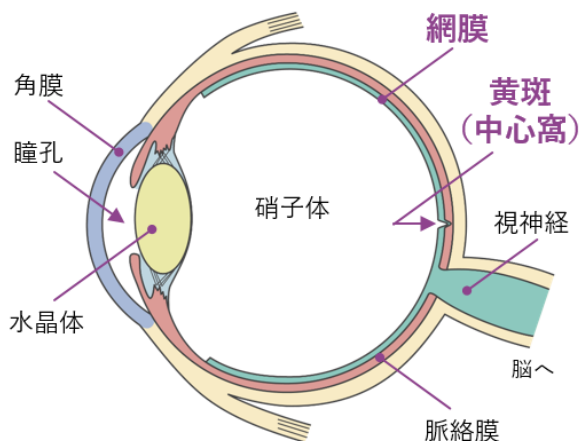
*効能又は効果に関連する注意並びに用法及び用量に関連する注意は、添付文書をご覧ください。



以上

<参考資料>

目のしくみ



網膜 (もうまく)

眼の奥にある薄い膜。
カメラでいうフィルムの役割を果たす。

黄斑 (おうはん)

網膜のほぼ真ん中にある。
ものの細かい部分や色を見分ける働きをもつ細胞が集中している。

中心窩 (ちゅうしんか)

黄斑の中央にあるくぼみ。
ものが最もよく見えるところ。

加齢黄斑変性の症状

症状① 部分的、または中心が暗く見える



症状② 視界がゆがむ



症状③ コントラストが低下する



出典 <http://www.kareiouhan.com/>