

## 糖尿病に関するトピックス紹介 by 研究推進委員会 No.16

### 糖尿病黄斑浮腫治療における抗 VEGF 抗体薬の有効性と安全性の比較

執筆担当：西村博之（陣内病院薬剤部）

トピックス担当：亀井敬泰（神戸学院大学薬学部）

血管内皮増殖因子（VEGF）に対する抗体薬であるアフリベルセプト（商品名：アイリーア®）、ベバシズマブ（商品名：アバスタチン®）、および、ラニビズマブ（商品名：ルセンティス®）の糖尿病黄斑浮腫治療における有効性と安全性について比較した研究が、2015年のNew England Journal of Medicine 誌に掲載されたので、本トピックで紹介します<sup>1)</sup>。

世界中で糖尿病の罹患率が増加し続ける中、糖尿病黄斑浮腫もまた世界的な健康問題として注目されています。糖尿病黄斑浮腫とは、糖尿病性網膜症に伴う合併症のひとつであり、眼底のほぼ中央に位置する黄斑部がむくむ疾患です。黄斑の中心部（中心窩：ちゅうしんか）にまで浮腫が及ぶと、視力は著しく低下することが知られています。米国では糖尿病黄斑浮腫が視力喪失原因の大部分を占め、75万人が本疾患を原因として中心視野を失っているといわれています。黄斑部に血流障害や炎症が生じると、血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor: VEGF）という新生血管を促す物質が生成されますが、これにより黄斑の血管透過性が亢進し、漏出した血液成分が黄斑部に貯留することで黄斑浮腫が起こります。

そのため以前は、レーザー光凝固療法や持続性副腎皮質ステロイドであるトリアムシノロンアセトニド（マキュエイド®）の硝子体内注射により糖尿病黄斑浮腫の治療が施されてきましたが、近年では原因である VEGF を標的とした抗体薬の硝子体内注射が治療薬剤の主流となっています。つまり、抗 VEGF 抗体薬を投与することで、糖尿病黄斑浮腫患者の血管透過性の亢進が抑えられ、その結果、黄斑浮腫を改善すると考えられます。実際に抗 VEGF 抗体治療が、従来の治療法であるレーザー光凝固療法よりも優れた治療法になり得ることが示されていますが<sup>2-6)</sup>、現在市販されている抗 VEGF 抗体薬 3 種（アフリベルセプト、ベバシズマブ、および、ラニビズマブ）の有効性を比較した検討例はありませんでした。

そこで本研究では、視覚障害を有している糖尿病黄斑浮腫に対する上記 3 種の抗 VEGF 抗体薬硝子体内注射による治療効果を比較するため、米国立衛生研究所（NIH）による補助のもと Diabetic Retinopathy Clinical Research Network（DRCR.net）により無作為化臨床試験が実施されました。本研究は、2012年8月から2013年8月の間に全米の計 89 施設において、660名の糖尿病黄斑浮腫を有する成人患者（平均年齢、61±10歳）を対象とし、アフリベルセプト 2.0 mg（224例）、ベバシズマブ 1.25 mg（218例）、および、ラニビズマブ 0.3 mg（218例）の効果が評価されました。薬剤は4週に1回投与され、1年間評価が行われました。試験開始から1年経過した時点における視力スコア（0～100の範囲で高いほど視力が良い）が、アフリベルセプト投与群、ベバシズマブ投与群、ラニビズマブ投与群でそれぞれ試験開始時と比較して 13.3、9.7、11.2 改善しており、3薬剤のうち

アフリベルセプト投与群で最も優れた改善効果が認められました。特に、試験開始時の視力スコアが 69 以下の患者（視力 0.4 以下に相当）においてアフリベルセプト投与による改善効果は最も大きく、試験開始前の平均視力スコア  $56.2 \pm 11.1$  から  $75.2 \pm 10.9$  まで上昇しました（18.9 の改善）。4 週間間隔の投与ごとに視力スコアを測定した結果から、約 16 週（5 回目の投与）までの間に視力が回復していき、その後も効果が保持され、特にアフリベルセプトによる改善効果が最も優れていることが確認されました。一方、試験開始時の視力スコアが 69～78 の対象者（視力 0.5～0.6 相当）では各薬剤の改善効果は小さく、薬剤間における効果の差は認められませんでした。一方、光干渉断層法（Optical Coherence Tomography: OCT）による眼底三次元画像解析の結果、中心窩領域における網膜肥厚の減少幅は、アフリベルセプト、ベバシズマブおよびラニズマブ投与群でそれぞれ、 $169 \pm 138$ 、 $101 \pm 121$ 、および、 $147 \pm 134 \mu\text{m}$  であり、上記の視力改善効果と同様に視力の低い患者群において顕著な効果が認められました。また、本研究では治療効果に加えて、眼局部あるいは全身性の副作用についても検証され、これら薬剤の安全性に差がないことが確認されています。

本研究の結果より、3 種の抗 VEGF 抗体薬（アフリベルセプト、ベバシズマブおよびラニズマブ）の硝子体内投与により糖尿病性黄斑浮腫患者における視力改善効果が得られることが確認され、特に、視力が重度に低下した患者群においては、アフリベルセプトが著効を示すことが明らかになりました。各薬剤による治療効果の違いに寄与する要因は現時点では詳細は検証されていませんが、それらの立体構造や VEGF を含む成長因子に対する特異性や結合親和性の差によるものと推察されます。本論文の情報を基に、糖尿病黄斑浮腫に対する薬物治療が一層進展することが期待されます。

#### 参考文献

- 1) Wells JA et al, *N Engl J Med*, 2015, 26, 1193-203.
- 2) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, *Ophthalmology*, 2010, 117, 1064-77.
- 3) Nguyen QD et al, *Ophthalmology*, 2012, 119, 789-801.
- 4) Nguyen QD et al, *Ophthalmology*, 2010, 117, 2146-51.
- 5) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, *Ophthalmology*, 2007, 114, 10860-7.
- 6) Mitchell P et al, *Ophthalmology*, 2011, 118, 615-25.