

## ●HAWK&HARRIER 試験の IOI に関する Post hoc review[3]

brolicizumab が投与された 1088 眼のうち 60 眼で経過中に IOI、網膜血管炎、網膜血管閉塞のいずれかがみられた。感染性眼内炎などを除いて本薬剤に関連したものと判断されたのは 50 眼 (4.6%) で、網膜血管炎を伴うものが 36 眼 (3.3%)、さらに網膜血管炎と血管閉塞の両方を伴うものが 23 眼 (2.1%) であった。(実際には確実例が 28 眼、疑い例 22 眼であるが、この論文では同列の扱い)。IOI 症例 50 眼中、網膜血管炎は 72% (36/50)、さらに網膜血管閉塞まで生じた症例はこのうち 63.9% (23/36) と IOI を生じた場合にはかなり高率に血管炎・血管閉塞にまで至った。視力への影響は重症 (ETDRS30 文字以上の視力低下) が 5 眼、中等症 (ETDRS15 文字以上の低下) が 8 眼で、そのほとんどが網膜血管炎および閉塞の両方を伴った症例であった。その発症時期は 3 ヶ月以内が半数、6 ヶ月以内が 75% と治療開始から早期にみられることが多いが、6-12 ヶ月、12-18 ヶ月でもそれぞれ 10% 程度生じていた。一方、詳細には解析されていないが対照群として aflibercept が投与された 729 眼では 8 眼 (1.1%) でのみ IOI がみられ、そのうち重症例はなく、中等症 1 眼のみであったことから brolicizumab では IOI リスクが高いと言える。ただし、48 週および 96 週時点での IOI を含めた全例における重篤な低下の発生率は brolicizumab (3.8%、7.0%)・aflibercept (4.9%、7.6%) 共に同程度であり IOI のリスクが見逃される結果となった。これは治験データのレトロスペクティブな解析であり、眼底写真や造影検査は後極の撮影が中心であり周辺部所見の情報に乏しく、正確な評価ができていないことや新規 AMD 症例のみを対象にしており治療歴のある症例での IOI の発生率は不明であるなどの未解決な問題が残されている。また IOI 発生と性差や抗 brolicizumab 抗体の有無に関しては報告されていない。

## ●滲出型加齢黄斑変性に対する Brolicizumab 治療の早期経験.

実臨床における brolicizumab の治療成績の報告は少ないが、最近多くの治療歴のある症例を含む報告がなされた[4]。この研究は後向きスタディであり、152 例 172 眼 (女性 87 例) が対象であった。AMD に対する治療歴がない症例は 4 眼のみで、166 眼は治療歴があり、そのうち 109 眼 (65.7%) は滲出が持続するために brolicizumab にスイッチした症例であった。治療回数は 1 回のみ 105 眼、2 回 55 眼、3 回 12 眼で、平均 1.46 回であった。平均視力は治療前 0.4、最終視力 0.32 で治療回数や治療前の滲出の有無などで解析しても特に有意な変化はありませんでしたが、平均網膜厚は有意に減少していた (296.7→269.8 $\mu$ m)。また治療前に滲出が存在していた 113 眼中 50 眼 (44.2%) は初回治療後に滲出は消失し、最終評価時 56 眼 (46.9%) で滲出はみられなかった。一方で、IOI は 13 例 (女性 8 例) 14 眼 (8.1%)、閉塞性網膜血管炎を呈したのは 1 眼 (0.6%) のみであった。女性および両眼治療例でややリスクが高いが、視力が 3 段階以上低下したのは 2 例のみで平均視力に差はなかった。Brolicizumab 投与から発症までの期間の中央値は 48.5 日 (41.3~59.8 日) であった。この研究では治療回数が少なく、経過観察期間が短いので情報は限定的だが、重症例は少ないものの HAWK&HARRIER 試験より IOI の発生率が高率であり、実臨床における IOI については不明点が残されている。

## ●日本からの報告

HAWK&HARRIER 試験に参加した日本人 (n=101) における IOI については論文化されていないが、IOI 12.9%、網膜血管炎合併 9.9%、網膜血管炎および網膜血管閉塞合併 4.95% と非常に高率であり[5]、2020 年の American Academy of Ophthalmology でも日本人であること自体がリスクの可能性が示された[6]。

そこで我々は5大学（東京女子医大、杏林大学、日本大学、福島医大、琉球大）共同で brolocizumab 販売開始から半年における IOI の発生率について検討した[7]。対象は brolocizumab 治療後少なくとも1回以上経過観察が可能であった127例127眼（男性109例、女性18例）で、IOIは12眼（9.4%）、網膜血管炎合併4眼（3.2%）、網膜血管炎および血管閉塞合併2眼（1.6%）であった。治療歴の有無で分けると治療歴 無（n=43）：有（n=84）でそれぞれ IOI 9.3%：9.5%、網膜血管炎合併 2.3%：3.6%、網膜血管炎および血管閉塞合併 0%：2.4%でそれほど差はなかった。これらの結果は IOI 自体は少なくないが、血管炎や血管閉塞に至る症例はそれほど多くないことを示唆している。また IOI を示した12眼中9眼は初回治療後から23.2日で発症しており、治療早期の経過観察が重要であることが示された。

## 最後に

以上最新の論文について紹介しました。Brolocizumabは約10年ぶりの新しい抗VEGF薬であり、HAWK & HARRIER 試験の結果を含めても網膜内液および下液への有効性や治療期間延長の可能性が示されており、IOIの問題がなければ本剤を必要とする患者は多いと思われまます。まだ IOI の原因は不明であり、日本人に多い可能性もあることから慎重にならざるを得ませんが、最新情報を確認し、患者への説明を十分に行った上で正しく使用することが望まれます。

## 参考文献

1. Dugel PU, et al. HAWK and HARRIER: 96-week outcomes from the phase 3 trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2021;128:89-99
2. American Society of Retina Specialists. Beovu update. Published June 4, 2020. [http://www.brolocizumab.info/sites/brolocizumab\\_info/files/2020-07/ASRS\\_SRC\\_report.pdf](http://www.brolocizumab.info/sites/brolocizumab_info/files/2020-07/ASRS_SRC_report.pdf)
3. Monés J, et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis and retinal occlusion-related events with brolocizumab: Post-hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology* 2020 Nov 15. Online ahead of print
4. Enríquez AB, et al. Early experience with brolocizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2021 Feb 25. Online ahead of print
5. Iida T, et al. Sub-population analysis of Japanese patients from brolocizumab HAWK study. 第74回臨眼（virtual）2020 Oct 15
6. Heier JS, et al. Assessing characteristics of patients with or without intraocular inflammation (IOI) in the brolocizumab treatment arms from the HAWK and HARRIER, phase 3 studies. Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology (virtual) November 14-17, 2020
7. Maruko I, et al. Brolocizumab-related intraocular inflammation in Japanese patients with age-related macular degeneration: a short-term multicenter study. Letter to Editor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021 Mar 15. Online ahead of print