ブロルシズマブ安全性審査委員会報告書（2020 年 6 月 4 日）

ブロルシズマブ（ベオビュ®: ノバルティス）の米国の市販後調査の結果、これまでの血管内皮増殖因子（VEGF）阻害薬では経験のない「眼内炎症」とそれに関連する「網膜血管炎および網膜血管閉塞」の合併症が発生することが判明しました。そのため、市販後のこれらの合併症報告に関して、厳正なる調査実施のために、ノバルティス社より、データ・モニタリング委員会メンバーおよび臨床試験、画像解析、ぶどう膜炎の専門家から構成された安全性審査委員会が立ち上げられました。

安全性審査委員会として、まず、滲出性加齢黄斑変性（AMD）に対して実施された phase III 臨床試験（HAWK/HARRIER 試験）において報告された眼内炎症、網膜血管炎および網膜血管閉塞を認めた全症例に関して、非遮蔽 post-hoc（事後）解析を行うことが必要と判断しました。この解析により、今回問題視されている合併症に関して、より正確な評価を行い、リスク・ベネフィットの判断に意義ある情報が得られるものと考えました。

安全性審査委員会が把握している市販後の「眼内炎症」の発生率（4.6%）は、HAWK/HARRIER 試験における発生率（4.4%）と同等で、眼内炎症による中等度（15 文字）以上の視力低下の頻度は 1%未満でしたが、「網膜血管炎および網膜血管閉塞」においては、市販後調査における発生率が治験時の報告頻度より高いことがわかりました。安全審査委員会の解析により、HAWK/HARRIER 試験における眼内炎症の報告は 50 例で、そのうち、確定例が 28 例（56%）、疑い例が 22 例（44%）であることがわかりました。HAWK 試験のブロルシズマブ 3 mg 投与群および 6 mg 投与群と HARRIER 試験のブロルシズマブ 6 mg 投与群を合わせたデータにおける眼内炎症（確定例または疑い例）、網膜血管炎および網膜血管閉塞の治験 2 年間での（注射における発生リスクではなく）患者における発生リスクは下表の通りです。

合併症	発生リスク (全患者) (n=1088)	15 文字以上の視力低下例 (n=1088)*	15 文字以上の視力低下例（合併症ごと）*	30 文字以上の視力低下例 (n=1088)**	30 文字以上の視力低下例（合併症ごと）**
眼内炎症 (n=50)	50/1088 (4.6%)	8/1088 (0.7%)	8/50 (16.0%)	5/1088 (0.5%)	5/50 (10.0%)
眼内炎症 ＋網膜血管炎 (n=36)	36/1088 (3.3%)	8/1088 (0.7%)	8/36 (22.2%)	5/1088 (0.5%)	5/36 (13.9%)
眼内炎症 ＋網膜血管炎 ＋網膜血管閉塞 (n=26)	23/1033 (2.1%)	7/1088 (0.6%)	7/23 (30.4%)	5/1088 (0.5%)	5/23 (21.7%)

*網膜血管炎を認めた症例の内 8 例が中等度（15 文字）以上の視力低下をきたした。そのうち 7 例は網膜血管閉塞も合併した症例でした。
** 網膜血管炎および網膜血管閉塞を合併した症例の内、5 例では中重度（30 文字以上）の視力低下を認めた。

HAWK/HARRIER 試験におけるアフリベルセプト投与群の眼内炎症、網膜血管炎、網膜血管閉塞のいずれかを認めた症例は 729 例中 8 例（1.1%）でした。そのうち、中等度（15 文字）以上の視力低下の発生例は 1 例で、全体の 0.14%（1/729）、眼内炎症、網膜血管炎、網膜血管閉塞のいずれかを認めた症例では 12.5%（1/8）でした。精査の結果、8 例中 1 例、眼内炎症（疑い例）＋網膜血管炎＋網膜血管閉塞の合併例がありました。

特記事項として、ブロルシズマブに起因するこれらの合併症の発生リスクの増加とそれによる視力低下例を認める一方、15 文字以上の視力低下症例全体の割合は、ブロルシズマブ投与群 7.4%（81/1088）に対して、アフリベルセプト投与群 7.7%（56/729）と差がありませんでした。

眼内炎症は最初の投与から 6 ヶ月以内に起こることが多かったです。また、発生時期が早いほど、中等度以上の視力低下のリスクも高い結果となりました（下表）。

ブロルシズマブ初回投与後の期間	0-3 ヶ月	0-6 ヶ月	6-12 ヶ月	12-18 ヶ月	18-24 ヶ月
眼内炎症 (n=50)	24/50 (48.0%)	37/50 (74.0%)	7/50 (14.0%)	6/50 (12.0%)	0/50 (0.0%)
眼内炎症 15 文字以上悪化（n=8）	5/8	7/8	1/8	0/8	0/8
眼内炎症 30 文字以上悪化（n=5）	3/5	4/5	1/5	0/5	0/5

本安全性審査はノバルティス社と共同で実施されました。安全性審査委員会は、HAWK/HARRIER 試験のデータベースおよびブロルシズマブ市販後調査報告書に関して、制限のない開示を受けました。症例の選択、データ解析、および、データの開示方法、開示時期の指定に関しては、安全性審査委員会が独自で決定しました。本審査結果の詳細は査読のある科学雑誌にて発表すべきですが、安全性審査委員会とノバルティス社としましては、本情報を速やかに網膜分野の臨床医と共有すべきであると考え公表するに至りました。

ノバルティス社のブロルシズマブの安全性に関する最新情報は以下の URL で確認できます。
https://www.brolucizumab.info

安全性審査委員会委員：

Thomas Albini Bascom Palmer Eye Institute, Miami, FL, USA	**Jean-Francois Korobelnik** University of Bordeaux, Bordeaux, France
Rick Ferris Ophthalmic Research Consultants, Waxhaw, NC, USA	**Jordi Monés** Institut de la Màcula, Barcelona, Spain
Jeffrey Heier Ophthalmic Consultants of Boston, MA, USA	**Darius Moshfeghi** Stanford University, Stanford, CA, USA
Frank Holz Universitäts-Augenklinik Bonn, Germany	**Christian Pruente** Augenklinik Universitätsspital, Basel, Switzerland
Glenn Jaffe Duke University, Durham, NC, USA	**Ramin Tadayoni** Hôpital Lariboisière, Paris, France
Peter Kaiser Cole Eye Institute, Cleveland, OH, USA	**Ingrid Scott** Penn State Eye Center, Hershey, PA, USA
Ivana Kim Massachusetts Eye and Ear, Boston, MA, USA	**Sunil Srivastava** Cole Eye Institute, Cleveland, OH, USA

ASRS（American Society of Retina Specialists）オブザーバー：

Tim Murray – Murray Ocular Oncology and Retina, Miami, FL, USA

日本語訳：安川　力（名古屋市立大学大学院医学研究科視覚科学）