

# Natalizumab 6 週毎投与(6WD)の効果と安全性: 日本人多発性硬化症

## 104 人での評価

協力班員 齋田 孝彦<sup>1,2</sup>, 郝 琦<sup>1,2</sup>, 山内 美智子<sup>1,2</sup>、齋田 恭子<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>関西多発性硬化症センター, <sup>2</sup>入野医院, <sup>3</sup>京都博愛会病院

### 研究要旨

多発性硬化症(MS)の Natalizumab(NAT) 4 週毎投与は高い有効性を示すが 790 名以上の進行性多巣性白質脳症(PML)発生がありリスク回避法の開発が課題である。米国抗 JCV 抗体陽性者全員での解析により、全投与期間の平均投与間隔が年間 10 回以下群 815 例の最大 10 年の観察では PML 発生が無いと報告された。本研究では日本人 MS 104 人で 6 週毎投与(6WD)を実施し、高い有効性が確認され、PML 発生を見ておらず、効果と安全性に優れた有望な新治療法である可能性が示唆された。

### 【目的】

多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)の Natalizumab(NAT)治療は高い有効性が示されているが、過去 15 年間の使用により、全世界で 790 名以上の進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)発生が報告されている。抗 JCV 抗体インデックス値、治療期間、前治療での免疫抑制剤使用歴の組み合わせで一定の PML リスク・ストラテフィケーションが可能であるが、不明の点も多く、より有効なリスク回避法の開発が課題である。

300mg、28 日毎点滴のスケジュールで承認されているが、実臨床では最短の間隔が 4 週であり、実際はそれ以上の投与間隔に延長されることが稀ではなく、投与期間が長くなり再発が無ければ延長することが多くなる傾向がある。投与間隔を非常に大きく延長すれば、効果は失われると同時に PML リスクも消失するのは当然の事である。しかし数年前から一部の米国の医師達は、適当な投与間隔に延長すれば、PML 発生が大きく減るにも関わらず、再発数の増加は認めていないと報告している。

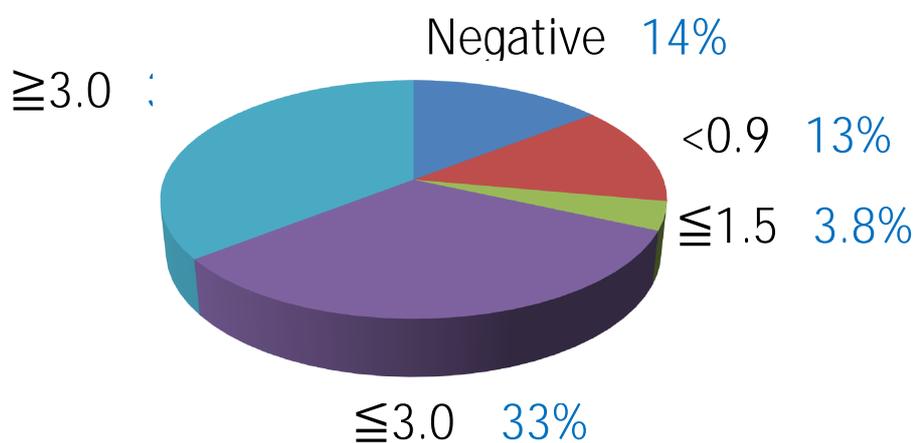
こうした報告に触発されて、米国当局の命による NAT 使用全例調査対象 90,038 人(Touch® Registry, June 1, 2017)中の全抗 JCV 抗体陽性者での、投与間隔と PML 発生頻度の相関についての解析が実施された。その結果、投与間隔が長くなれば PML 発生が有意に減少すること、全投与期間中の平均投与間隔が年間 10 回以下、即ち 36.5 日以上であった群 815 例の最大 10 年の観察では PML 発生が無いと報告(2018 年)された<sup>1</sup>。しかし有効性データは収拾されていない。

本研究では、NAT の 6 週毎投与(every 6 weeks dosing)(6WD)で高い有効性が維持されるか、PML 発生が無いかを日本人 MS で評価する。

【対象・方法】

対象：日本人 MS 104 人。抗 JCV 抗体陽性は 89 人で、その 80%は index >1.5 の強陽性であり 4 週毎投与でのリスク表による PML 最高リスク群である。

図1. 6WD治療対象者104人での抗JC抗体



男女比 2.5: 1、年齢平均 44 才、罹病期間平均 14 年、EDSS 平均 2.2(0-7.5)。

前治療 総人数		再発		MRI新病巣		再発 + MRI新 病巣	
		回数	年間 再発率	回数	年間 発現率	回数	年間 発現率
DMF	46	26	0.63	30	0.73	56	1.4
FIN	25	2	0.08	1	0.04	3	0.12
NAT	29	0	0.00	0	0	0	0
GA	1	1	1.00	0	0	1	1
なし	3	3	1.00	0	0	3	1

方法：6WD を 2018 年 2 月に開始し長期継続を予定しているが、その中間解析を報告する。6WD 開始 1 年前より原則として 12 週毎と再発時に造影 MRI と診察を実施し、MS 活動性(臨床再発 and/or MRI 新病巣・造影病巣出現)、EDSS、PML 等安全性を評価。

#### 【結果】

6WD 開始前 1 年間の MS 活動性は Dimethyl Fumarate(DMF)群(46 人) 1.4、NAT 群(29 人) 0.21(2 名、6 回のみ)、Fingolimod(FIN)群(25 人) 0.12、他群(4 人)1.0。

NAT 6WD 中に MS 活動性が出現したのは、NAT 4 週毎投与の前治療期間中も年 3 回以上の高い MS 活動性が持続した 2 名のみ。102 人では全く無い。

抗 JCV 抗体強陽性で前治療長期継続中から PML リスク高かった者が多いが、2019 年 3 月時点で発生は無い。

#### 【考察・結論】

日本人 MS で NAT-6WD は 4 週毎投与とほぼ同等の高い効果を示し、4 週毎東洋に比べて利便性、経済効果もより高い。

NAT に次ぎ有効性の高い FIN 治療では、PML 発症が 23 例報告されており内 4 例は日本人である(2018 年 11 月)。FIN 治療での PML は JCV 抗体陽性者で 2 年以上治療継続で発生しており、 の条件を満たす群での PML リスクは最大で全世界で >4500 人に 1

人と計算される。同様の日本人でのリスクは多くて>400人に1人となる。また発症者の22/23人は40才以上であり、>40才でリスク有りとして、日本人で条件を満たす群では>200人に1人と高いリスクがあることが疑われている。本研究の対象者に前治療、前前治療がFINであったが、PMLリスクあるため本治療を選んだ例が多い背景となっている。

MSの長期予後改善には効果の高い治療薬の病初期からの使用開始が重要であるが、治療薬選択肢の少ない日本では、PMLリスク回避が特に大きな障害となっている。本研究によりNAT-6WDが、PMLリスク回避が可能で有効性の高い有望な選択肢であることが強く示唆された。さらに症例数を増やした長期の観察で、PML発生の無い、有効性が維持されることを確認することが重要であり、研究が継続されている。

#### 【文献】

1. Zhovtis Ryerson L et al, Natalizumab Extended Interval Dosing Is Associated with a Reduction in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Risk in the Touch® Registry. ACTRIMS 2018