

日本人多発性硬化症 270 人での Natalizumab 7 週毎投与(Q7WD) :

## 高い効果維持と PML リスク消失

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(NTZ) 4 週毎投与は高い有効性を示すが 820 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 MS270 人で 7 週毎投与(every 7 weeks dosing: Q7WD)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。

### 【背景/目的】

多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)の Natalizumab(NTZ)治療は非常に高い有効性が示されているが、過去 16 年間の使用により、全世界で 820 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、治療期間の長さ、前治療での免疫抑制剤使用歴の有無の組み合わせによる PML リスク・ストラテフィケーションを用いたリスク予測が一定程度可能であるが、より正確なリスク回避法の開発が課題である。NTZ 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 5 週までの延長は広範に許容され、さらなる延長も稀では無かった。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である。しかし病状の安定を確認しつつ徐々に投与間隔を延長する医師達が次第に増加し、延長に伴い PML 発生が減ると報告された。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)中の全ての抗 JCV 抗体陽性者を対象とし、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(1)。

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、全投与期間中の投与頻度が平均年間 10 回以下、即ち平均投与間隔が 36.5 日以上であった群 815 例では、最大 10 年の観察で PML 発生が無かった。しかしこの登録に有効性データは収拾されていない。例数を増やして PML 発生の無いことを確認することと、延長投与時の有効性の評価が、今後の課題である。NAT 投与に 3 月以上の空白があり不規則投与のため上記の全米の抗 JCV 抗体陽性例での解析に含まれなかった「8 週毎投与」の 1 例で PML 発生があったとポスターにて報告されているが、詳細は不明である。

本研究では、日本人 MS 患者の平均体重が欧米人 MS より低いため、バイオジェン社が提唱している NTZ の 6 週毎の投与 ( every 6 weeks dosing: Q 6 WD ) よりより安全性が高いと考えられる 7 週毎投与 ( every 7 weeks dosing ) ( Q7WD ) を長期に実施し、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。

#### 【方法】

Q7WD では 7 週 ( 8 週まで許容 ) 毎 NAT を点滴。体重 > 80kg ( 全体の 5.7% ) では 7 週 ( 6 週まで許容 ) 毎点滴。

3 月毎と再発時には造影 MRI 撮影と神経学評価を、Q7WD 開始 1 年前より実施し、Q7WD 開始前と開始後の疾患活動を比較した。臨床再発、EDSS、MRI-脳 T2 新病巣数、MRI 脳造影病巣数、「MS 活動性」( 臨床再発 and/or MRI 新病巣・造影病巣出現)、PML、抗 NTZ 中和抗体、抗 JCV 抗体やその他の安全性を評価した。

#### 【結果】

有効性評価：臨床再発 + 造影病巣陽性が 245 人中 3 人 ( 1.2% ) に出現した。この内、2 人は前治療期間中の NTZ-4 週毎投与中にも年 1 回以上の再発が続いた超高活動例であり、1 人は中和抗体陽性例であった。無症候の MRI 造影脳病巣のみ出現は 2 人に認めた。即ち、245 人の Q7WD 治療中 5 例で「MS 活動性」を認め、残りの 240 人 ( 98% ) で「MS 活動性」0 が維持された。

有効性評価対象 245 例の Q7WD 開始前 1 年間の年間 MS 活動性は、Dimethyl Fumarate 群 ( 102 人 ) 1.04 回、NTZ-4 週毎群 ( 65 人 ) 0.07 回 ( 2 人、再発 2 回のみ)、Fingolimod 群 ( 45 人 ) 0.17 回、無治療群 ( 15 人 ) 0.84 回等であった。N2T-Q7WD の開始前後の比較により、NTZ-Q7WD の高い有効性が確認された ( 表 1 )。

安全性評価：本治療の対象者は抗 JCV 抗体陽性が 83% であり、抗 JCV 抗体 > 1.5 が 64% を占め、NTZ、Fingolimod 等の前治療中から PML リスクが継続された患者や、Dimethyl Fumarate 治療が 2 年以上経過し、リンパ球数が 600 前後であり PML リスク有り と判定され Q7WD へ移行した人が大半であったにも関わらず、PML 発生は観察されなかった。

#### 【結論】

日本人 MS において NTZ-Q7WD は 4 週毎投与同等の高効果を示し安全性、利便性、経済効果の高い選択肢である。PML 発生の可能性を否定するにはより多数例での長期の観察が必要である。

#### 【文献】

- (1) Lana Zhovtis Ryerson et al,  
Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurol.* Sept, 2019

【表 1】

### MS Activity : 1 y prior vs On NAT-Q7WD Period

1 Year Prior MS Activity							
Prior Tx	No of Pts	Relapse		Subclinical MRI Lesions		Combined MS Activity	
		No	ARR	No	ARR	No	ARR
NAT-Q4WD	65	2	0.03	0	0.00	2	0.03
FIN	45	3	0.07	5	0.11	8	0.18
DMF	108	50	0.58	52	0.66	102	1.10
IFN, GA	9	5	0.56	7	0.89	12	1.54
None	16	12	0.75	14	0.85	26	1.68
<b>Total</b>	<b>243</b>	<b>72</b>	<b>0.30</b>	<b>80</b>	<b>0.41</b>	<b>152</b>	<b>0.80</b>

  

On NAT-Q7WD MS Activity							
Prior Tx	No of Pts	Relapse		Subclinical MRI Lesions		Combined MS Activity	
		No	ARR	No	ARR	No	ARR
NAT-Q4WD	65	1	0.05	1	0.01	2	0.06
FIN	45	1	0.02	1	0.02	2	0.04
DMF	108	1	0.02	0	0.00	1	0.02
IFN, GA	9	0	0.00	0	0.00	0	0.00
None	16	0	0.00	0	0.00	0	0.00
<b>Total</b>	<b>243</b>	<b>3</b>	<b>0.005</b>	<b>2</b>	<b>0.005</b>	<b>5</b>	<b>0.03 (P&lt;0.01) vs Q4WD</b>