

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）視神経脊髄炎スペクトラム障害に対する新規治療薬の有効性と安全性についての検討
（Post-RIN-1/2 試験）

研究分担者	田原 将行	国立病院機構宇多野病院臨床研究部医長
共同研究者	大江田 知子	国立病院機構宇多野病院臨床研究部長
	澤田 秀幸	国立病院機構宇多野病院副院長
	中島 一郎	東北医科薬科大学老年神経内科学教授
	三須 建郎	東北大学医学部神経内科講師
	清水 優子	東京女子医科大学医学部神経内科学特命担当教授
	岡田 和将	産業医科大学神経内科学教室准教授
	越智 一秀	広島県立広島病院脳神経内科部長
	丸山 博文	広島大学大学院脳神経内科学教授
	野村 恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科客員教授
	深浦 彦彰	埼玉医科大学総合医療センター神経内科准教授
	桐山 敬生	奈良県立医科大学脳神経内科講師
	森 雅裕	千葉大学大学院医学研究院神経内科学准教授

研究要旨

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の治療薬の開発は目覚ましく、我々も医師主導治験（RIN-1 試験）の結果に基づき、世界で4番目の承認薬として、リツキシマブの承認申請（2021年10月29日）を行ったところである。RIN-1試験終了後、リツキシマブのオープン継続試験（RIN-2試験）が、2019年3月末まで実施された。その後、新規治療薬3製剤（エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブ）へ切り替えが行われており、今回、その治療経過（有効性と安全性）について検討した。

当院でRIN-1試験またはRIN-2試験に参加した者は21名であり、RIN-2試験後に追跡できなかった3名を除いた17名（女性17名）が、後方視的に解析された。平均年齢55.0±14.4年、平均罹病期間14.2±5.7年、観察期間は、平均2.9±0.1年であり、EDSSの中央値は、3.5（範囲：0-7）であった。

生物学的製剤は、13名（76%）に導入され、エクリズマブ（E）3名、サトラリズマブ（S）12名（Eからの切り替え2名含む）、イネビリズマブ（I）1名（Sからの切り替え）であった。

治療導入は、最終のリツキシマブ投与から平均1.80±0.24年後に導入されており、各々の治療期間は、Eで平均0.86±0.37年（2.6人年）、Sで平均0.93±0.40年（10.5人年）であった。

有効性に関しては、いずれの薬剤でも再発を生じた症例はみられなかった。（Iによる治療期間は1ヶ月以内であり、評価を実施していない。）

安全性に関しては、エンスプリング治療中、1名に呼吸器感染による入院が2回あった。サトラリズマブ治療中、1名に帯状疱疹の副作用が見られたが、いずれも軽快した。

NMOSDの治療選択肢は増え、いずれも高い有効性が期待できるが、長期治療のためには、各種薬剤の特徴を考慮し、切り替えを含めた治療戦略も必要と思われる。

A. 研究目的

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の治療薬の開発は目覚ましく、我々も医師主導治験（RIN-1 試験）の結果に基づき、2021年10月29日リツキシマブの承認申請を行ったところである。RIN-1試験終了後は、リツキシマブ治療を継続した（RIN-2試験）が、2019年3月末で試験は終了した。その後、2019年11月エクリズマブ、2020年8月サトラリズマブ、2021年3

月イネビリズマブが上市され、3種類の生物学的製剤による NMOSD の治療が可能となった。そのため、多くの治験参加者は、リツキシマブからこれらの新規治療薬へ切り替えが行われており、その治療経過（有効性と安全性）についての検討を行なったため、報告する。

B. 研究方法

対象は、RIN-1またはRIN-2試験参加者のうち、

当院通院歴があるものとし、後方視的に解析した。観察期間は、2021年11月29日までとした。

（倫理面への配慮）

個人情報保護の観点から、宇多野病院生命倫理委員会で審議が実施され、2021年11月24日承認（承認番号：UTA-03-05-1）後に研究を行った。

C. 研究結果

当院でRIN-1試験またはRIN-2試験に参加した者は21名であり、RIN-2試験後に追跡できなかった3名を除いた17名（女性17名）が、後方視的に解析された。平均年齢 55.0 ± 14.4 年、平均罹病期間 14.2 ± 5.7 年、観察期間は、平均 2.9 ± 0.1 年であり、EDSSの中央値は、3.5（範囲：0-7）であった。

生物学的製剤は、従来治療であるステロイド内服（1名アザチオプリン併用、1名タクロリムス併用）5名を除いた13名（72%）に導入された。エクリズマブ（E）3名、サトラリズマブ（S）12名（Eからの切り替え2名含む）、イネビリズマブ（I）1名（Sからの切り替え）であった。

生物学的薬剤は、最終のリツキシマブ投与から平均 1.80 ± 0.24 年で導入されており、治療期間は、Eで平均 0.86 ± 0.37 年（2.6人年）、Sで平均 0.93 ± 0.40 年（10.5人年）であった。

いずれの薬剤でも再発を生じた症例はみられず、有効性は維持されていた。Iによる治療期間は1ヶ月以内であり、評価を実施していない。

安全性に関しては、エンスプリング治療中、1名に呼吸器感染による入院が2回あった。サトラリズマブ治療中、1名に帯状疱疹の副作用が見られた。いずれも軽快している。

D. 考察

リツキシマブから新しい生物学的製剤への切り替えは、約1年の治療期間であるが、再発がみら

れることはなく、有効性は維持されていた。安全性に関しては、エクリズマブ治療中に呼吸器感染症、サトラリズマブ治療中に帯状疱疹の合併が確認されたが、いずれも軽快している。

治療継続の点では、定期的な通院が困難／不規則となるなどコンプライアンスに問題がある患者には治療間隔が長い薬剤（ユプリズナ）が望ましいと思われた。また、2週毎の点滴製剤であるエクリズマブは、4週毎の皮下注投与となるサトラリズマブと比較し、末梢ルートの確保、治療頻度が高いことなどが治療継続に影響すると考えられた。

E. 結論

NMOSDの新薬は、リツキシマブからの切り替えにおいても、その有効性と安全性を示した。長期治療の観点からは、各種薬剤の特徴を考慮し、切り替えを含めた治療戦略も必要と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし