

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：
免疫グロブリンへの影響

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名誉教授
	深浦 彦彰	埼玉医科大学総合医療センター神経内科客員教授
	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（RTX）の承認（2022年6月20日）を取得した。RIN-1試験終了後は、RTXのオープン継続試験（RIN-2試験）が行われたが、2019年3月末で試験は終了した。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たことから、その後の治療経過（有効性と安全性）について検討した。また、RTX治療が免疫グロブリンに与える影響についても検討した。

当院でRIN-1試験またはRIN-2試験に参加した者は21名（女性20名、男性1名）であった。RIN-1試験参加時平均年齢50.2±14.6年、平均罹病期間10.1±5.9年であった。RIN-2試験終了後に観察ができなかった3名を除いた18名中、生物学的製剤は、15名（83%）に導入されていた。エクリズマブ（E）3名、サトラリズマブ（S）10名、イネビリズマブ（I）1名、リツキシマブ（R）1名であった。その後、治療薬間のスイッチが7名に行われており、EからSが2名、SからIが3名、SからRが2名であった。平均治療期間（人年）は、E群3.30、S群18.5、I群3.11、R群1.29であったが、いずれの薬剤でも再発を生じた症例はなく、高い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1名が呼吸器感染症で2回、高血糖で1回入院し、サトラリズマブ治療中、1名に呼吸器感染による入院が1回、1名に帯状疱疹がみられた。RIN-2試験中の免疫グロブリン値は、RTX初回投与前の免疫グロブリン値（19名）は、IgG897.9±310.7mg/dl（基準値：870-1700）、IgA150.9±100.8mg/dl（基準値：110-410）、IgM45.3±56.2mg/dl（基準値：33-190）であり、2クール前（14名）のIgAは、113.3±67.9mg/dlと有意な低下が見られたが、IgG820.4±227.1mg/dl、およびIgM45.0±53.7mg/dlは有意な低下ではなかった。

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い、2022年6

月20日承認取得している。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。

また、RTX治療が免疫グロブリンに与える影響についても検討した。

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、2022年11月までとした。

（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（女性20名、男性1名）であった。RIN-1試験参加時平均年齢 50.2 ± 14.6 年、平均罹病期間 10.1 ± 5.9 年であった。RIN-2試験終了後に観察ができなかった3名を除いた18名中、生物学的製剤は、15名（83%）に導入されていた。

エクリズマブ（E）3名、サトラリズマブ（S）10名、イネピリズマブ（I）1名、リツキシマブ（R）1名であった。その後、治療薬間のスイッチが7名に行われており、EからSが2名、SからIが3名、SからRが2名であった。

平均治療期間（人年）は、E群3.30、S群18.5、I群3.11、R群1.29であったが、いずれの薬剤でも再発を生じた症例はなく、高い有効性は維持されていた。安全性に関しては、サトラリズマブ治療中、1名に呼吸器感染による入院が1回みられた。

RIN-2試験中の免疫グロブリン値は、リツキシマブ初回投与前の免疫グロブリン値（19名）：
IgG 897.9 ± 310.7 mg/dl（基準値：870–1700）、
IgA 150.9 ± 100.8 mg/dl（基準値：110–410）、
IgM 45.3 ± 56.2 mg/dl（基準値：33–190）であり、2クール前（14名）のIgAは、 113.3 ± 67.9 mg/dlと有意な低下が見られたが、IgG 820.4 ± 227.1 mg/dl、およびIgM 45.0 ± 53.7 mg/dlは有意な低下ではなかった。

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を行なったが、各種薬剤において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呼吸器感染症、および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が望ましいと思われる。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

リツキシマブから新しい生物学的製剤への切り替えによる治療が行われたが、いずれの治療群においても再発がみられることはなく、高い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、サトラリズマブ治療中に同症例が呼吸器感染症で入院となっており、サトラリズマブで1名の帯状疱疹が生じたが軽快した。

リツキシマブ治療により生じる免疫グロブリン低下は、RIN-2試験期間のみの評価であるが、特にIgAが目立っており、引き続き感染症など臨床的な観察が必要と考えられた。

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