

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
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（RIN-G 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
	桐山 敬生	奈良県立医科大学脳神経内科講師

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と他の新規生物製剤切り替えによる変化についても検討した。

対象者となるNMOSD患者は21名（女性20名、男性1名）で、RIN-2試験参終了時の平均年齢53±16年、EDSS3.9±2.4、QOSI9.6±7.6であった。リツキシマブは、中央値で4クール（範囲：2-7）反復投与され、RIN-2試験終了後に新規治療薬が15名に導入されていた。導入薬剤は、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、治療薬間の切り替えが8名に行われ、EからSが2名、SからIが3名、SからRが3名であった。平均治療期間（人年）は、E群3.84、S群20.4、I群4.09、R群2.10であったが、いずれの薬剤でも再発を生じた症例はなく、有効性は維持されていた。安全性に関しては、E、S治療中、同一患者が呼吸器感染による入院、S治療中に帯状疱疹（1名）、COVID-19感染（1名）、I治療中にCOVID-19感染（3名（うち1名は入院加療））があった。RIN-2試験期間中の免疫グロブリン値（IgG、IgA、IgM）は、有意な低下がなかった。RIN-2試験終了後、サトラリズマブへの切り替え例（9名）において、単剤治療患者ではIgGの有意な上昇がみられる一方、ステロイドや免疫抑制剤併用者では有意に低下していた。

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）の治療薬は、2023年11月時点で、5製剤となっている。我々の医師主導治験（RIN-1試験）の結果に基づき承認されたリツキシマブはユプリズナと同様にB細胞枯渇療法であり、補体C5やサイトカインIL-6のみを狙ったエクリズマブ/ラブリズマブやサトラリズマブと異なり、抗体産生に直接影響を及ぼす可能性から、長期使用時には免疫グロブリン値への注意が必要である。RIN-1試験参加者は、リツキシマブ治療を継続（RIN-2試験）し、試験終了（2019年3月末）以降、通常診療下で、順次承認された新規治療薬による再発予防治療が行われた。今回、リツキシマブからこれらの新薬切り替えに伴う、有効性と安全性の変化についての検討を行なった。

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、2023年3月31日までとした。RIN-2試験期間中の免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）の評価は、保存血清を用いて測定（エスアールエル株式会社）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、RIN-2試験参終了時の平均年齢53±16年、EDSS3.9±2.4、QOSI9.6±7.6であった。リツキシマブは、中央値で4クール（範囲：2-7）反復投与され、RIN-2試験

終了後に新規治療薬が15名に導入されていた。導入薬剤は、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、治療薬間の切り替えが8名に行われ、EからSが2名、SからIが3名、SからRが3名であった。平均治療期間 (人年) は、E群3.84、S群20.4、I群4.09、R群2.10であったが、いずれの薬剤でも再発を生じた症例はなく、有効性は維持されていた。

安全性に関しては、E、S治療中、同一患者が呼吸器感染による入院、S治療中に帯状疱疹 (1名)、COVID-19感染 (1名)、I治療中にCOVID-19感染 (3名 (うち1名は入院加療)) があつた。

RIN-2試験期間中の免疫グロブリン値 (IgG、IgA、IgM) は、有意な低下がなかった。RIN-2試験終了後、サトラリズマブへの切り替え例 (9名) において、単剤治療患者ではIgGの有意な上昇がみられる一方、ステロイドや免疫抑制剤併用者では有意に低下していた。

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、各種薬剤間での切り替えを含めた長期戦略方法を見つけることが大事と思われる。

E. 結論

リツキシマブから他の生物学的製剤への切り替えが行われたが、いずれの治療薬においても、

リツキシマブと同様に、再発は生じなかった。安全性に関しては、帯状疱疹や感染症の合併が認められており、引き続き注意が必要である。リツキシマブからサトラリズマブへの切り替えでは、単剤治療により免疫グロブリン値の回復が期待できる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 投稿準備中

2. 学会発表

1) 田原将行、大江田知子、澤田秀幸.

NMOSD新規治療薬の切り替えによる有効性および免疫グロブリン産生能に与える影響 (RIN-G試験) .

第35回日本神経免疫学会学術集会.

2023年9月13日. 東京.

2) 田原将行、大江田知子、山本兼司、澤田秀幸.

NMOSD新規治療薬の切り替えによる有効性および免疫グロブリン産生能に与える影響 (RIN-G試験) .

第76回国立病院総合医学会.

2023年10月21日. 広島市.

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