

第35回 日本神経免疫学会学術集会

The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Neuroimmunology

先端技術による神経免疫疾患治療の新時代
～病態から病因治療へ～

2023年9月13日(水)～15日(金) 会場: 東京国際フォーラム <https://www.t-i-forum.co.jp/>

会長: 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 教授 横田 隆徳先生

本ハイライト集は、2023年度第35回学術集会での講演を基に作成した。内容の一部は作成時点(2025年9月)で加筆・修正しているが、講演時(2023年10月)のままの部分もあるため、最新の情報も併せてご確認いただきたい。

シンポジウム

5

9月13日(水) 14:35～16:05

第3会場

多発性硬化症治療の新時代・ 生物学的製剤を使いこなす

座長 東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科兼務 清水 優子先生
東京都立荏原病院 脳神経内科 野原 千洋子先生

SY5-1

生物学的製剤のDMD位置づけと適応患者

北海道医療センター 臨床研究部 新野 正明先生

SY5-2

生物学的製剤の注意すべきこと

九州大学病院 脳神経内科 渡邊 充先生

SY5-3

多発性硬化症—生物学的製剤の妊産婦への使い方—

東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科兼務 清水 優子先生

SY5-4

生物学的製剤の他のDMDからの切り替え —長期予後への期待—

東京都立荏原病院 脳神経内科 野原 千洋子先生



The Japanese Society for Neuroimmunology
日本神経免疫学会



SYS-1

生物学的製剤の DMD 位置づけと適応患者

北海道医療センター 臨床研究部

新野 正明先生

座長

東京女子医科大学
医療安全科・脳神経内科兼務

清水 優子先生

東京都立荏原病院
脳神経内科

野原 千洋子先生



本講演では、「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023」(GL)¹⁾をもとに、MSの治療戦略について概説する。

■ 何を目指してMS治療戦略を立てるか？

現在、日本では、MSの再発予防薬として8剤の疾患修飾薬(DMD)が保険収載されている。基本的に併用はなく、その開始や切り替えのタイミングが重要になる。

MS治療では、再発抑制、障害進行抑制、認知機能維持、生活の質(QOL)維持、抑うつ軽減、疲労軽減と、多くの治療目標が考えられる。NEDA-3(no evidence of disease activity-3)の考え方「再発なし」「身体障害進行なし」「MRI上疾患活動性なし」の3つの達成も参考に²⁾、医師側の治療目標と患者の希望をよく話し合うなど、共有意思決定に基づいた治療戦略が望まれている。

■ いつDMDを開始すべきか？

GLでは「MSの診断後、速やかにDMDを開始する」及び「CIS*へのDMDを考慮してもよい」と回答し、DMDの種類にかかわらず、MS診断後の治療開始時期が早期であるほど、再発回数及び身体障害進行が抑制されると解説されている¹⁾。ただし、CISへのDMD投与は保険適用外である。

*初めて炎症性脱髄症状を呈した発作で、再発でMSと診断される。

■ DMDはどのように開始すべきか？

GLでは「個々の患者で再発頻度、MRI活動性、診断時のEDSSや脳萎縮を含む予後不良因子、患者の生活背景や価値観などに配慮して、DMDを選択する」とし、予後不良と考えられる場合には、有効性の高いDMDからの開始が望ましく、予後が良好と考えられる場合には、安全性の高いDMDからの開始を考慮してもよいと回答している¹⁾。

MSの予後不良因子については、進行型のMS、高齢、男性、血中ビタミンD濃度低値、喫煙に加え、臨床的要因として、初発時に複数症状あり、脳幹・小脳・脊髄での発症、初発からの回復が悪い、診断時のEDSSが高い、早期に認知機能障害を認める、MRI所見でT2病変が多い／容積が大きい、脳萎縮などがあげられている¹⁾。

有効性の高い(high-efficacy: he)DMDは、ナタリズマブ(NTZ)とオファツムマブ(OFA)であり、診断早期に再発頻度やMRI活動性が高い、EDSSが高い、脳萎縮が強いなどの再

発寛解型(RR)MS患者では、この2剤による治療開始を推奨している¹⁾。

なお、病初期から予後不良因子に関係なく、he DMD投与を推奨している国もある³⁾。

■ どのような場合に、DMDの切り替えをすべきか？

GLでは、DMDの治療効果が不十分な場合、副作用により継続できない場合などがあげられている。また、治療継続による感染症[特に進行性多巣性白質脳症(PML)]の発症リスクや胎児への影響が懸念される場合も、切り替えを検討するとされている¹⁾。

また、どのように切り替えをすべきかについては、切り替え理由、患者背景、薬剤の作用機序、有効性や安全性プロファイルなどを総合的に考慮するとしている¹⁾。

■ SPMSの治療はどのように行うべきか？

再発や画像上で活動性を認める場合には、早期からDMDを開始するとし、二次性進行型(SP)MSに適応を持つOFAとシボニモド(SIP)をあげている¹⁾。

エビデンスの確実性ではSIPが強いが、再発やMRIでの活動性を認める場合はOFAがより期待できるのではないかと推測されている¹⁾。

■ 最後に

MSの生物学的製剤の選択にあたってはGLを参考に、目指すべき目標を患者と共有することが重要である。一方的な押し付けとならないように、またDMD変更が必要な場合は躊躇しないことも大切と考える。

1)日本神経学会 監修、多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023. 医学書院、2023.

2)Banwell B. et al. Mult Scler Relat Disord. 2013. 2(2), 65-67.

3)Filippi M. et al. J Neurol. 2022. 269(10), 5382-5394.



SYS-2

生物学的製剤の 注意すべきこと

九州大学病院 脳神経内科

渡邊 充先生

座長

東京女子医科大学
医療安全科・脳神経内科兼務

清水 優子先生

東京都立荏原病院
脳神経内科

野原 千洋子先生

本講演では、日本で保険適用を持つ、MSの生物学的製剤の有効性と安全性に関する注意点について、データに基づき解説する。

■ MSにおける生物学的製剤

MSの生物学的製剤は2剤(NTZ、OFA)あり、ともに有効性が高いhe DMDと位置づけられている¹⁾。

NTZは、 α 4インテグリン(CD49d)に対するヒト化モノクローナル抗体で、CD49dを発現したT細胞の中枢神経系内への侵入を阻害する薬剤である²⁾。また、OFAは、CD20に対する完全ヒトモノクローナル抗体で、CD20発現B細胞を除去する³⁾。

■ NTZの使用で注意すべきPML

PMLは、多くの人に潜伏・持続感染しているJCウイルス(JCV)が、免疫力低下により再活性化し、脳内に多発性の脱髄病巣をきたす疾患である。有効な治療法がなく、発症により障害が進行し、死亡の可能性もある⁴⁻⁶⁾。日本人の約7割がJCVキャリアといわれ、NTZ、フィンゴリモド(FTY)、フマル酸ジメチル(DMF)使用のMS患者でも発症報告がある¹⁾。

なかでもNTZは、PMLリスクが高い製剤で、発症頻度は1/100~1/1000例である⁷⁾。抗JCV抗体陽性/抗体インデックス高値、NTZ使用歴が長い、免疫抑制薬の使用歴がある患者で発症リスクが高い^{4, 6)}。

■ NTZ関連PMLを防ぐために

NTZ使用開始前には、抗JCV抗体を評価する。陰性であれば、投与中は最低半年に1回は抗JCV抗体を測定する。MRIは、抗JCV抗体陰性であれば6~12ヵ月ごとに、陽性であれば3~4ヵ月ごとと頻回に撮像し、発症前にPMLを捉えることが重要である^{8, 9)}。

MRIでは、MSとPML病変の鑑別が必要である。NTZ関連PMLの画像的特徴として、点状信号病変の増加、皮質・皮質下病変の出現(U-fiberを含む)、病変辺縁が不鮮明、造影効果を伴う病変があげられる。一方、脳室周囲や限局的な病変はMSの特徴である^{10, 11)}。

NTZ関連PMLが疑われる場合、診断のために脳脊髄液中のJCVのDNAの有無を確認する¹²⁾。PMLと診断された際には、NTZ投与は中止する。

発症リスクを低減する方法として、添付文書上は4週ごと投与のNTZを、6週前後に投与間隔を延長する方法も報告されている¹³⁾。

なお、PMLのリスクについて、事前に患者や家族に説明し同意を得ておくことも重要である。

■ OFAの使用で注意すべき感染症

OFAはB細胞除去剤であり、免疫グロブリン(Ig)濃度の低下が気になるところである。長期試験では、IgMは約3.5年の間に徐々に低下したが、IgGの低下はみられず、重篤な感染症の発症は数%であった。IgMやIgGの低下と感染症発症の間に有意な相関はみられなかった¹⁴⁾。

ただし、作用機序が類似したリツキシマブ(RTX)^{注)}で、インターフェロン(IFN) β 、FTY、NTZ使用患者と比べて重症感染症リスクが高いという報告もある¹⁵⁾。

また抗CD20抗体薬はB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化リスクがあるため、事前スクリーニングのうえ、HBVキャリアの患者にはHBV核酸アナログの投与、感染既往者にはHBVのDNAモニタリングが必要である(事前に肝臓内科紹介が望ましい)。

OFA使用者におけるPML発症リスクは高くないが、決してゼロではなく、注意は必要と考えている^{16, 17)}。

その他、OFAの臨床試験では、主な有害事象として注射に関連する反応が報告されている¹⁴⁾。

■ OFAとワクチン

OFAなどの抗CD20抗体薬治療下では、ワクチン応答が乏しいという報告と¹⁸⁾、細胞性免疫応答はみられるという報告があり¹⁹⁾、効果減弱の懸念はあるが、ワクチンが全く効かないということもなさそうである。

ただし、生/弱毒生ワクチンでは、OFA開始の少なくとも4週間前までに接種し、治療開始後はB細胞数が回復するまでは接種を避けなければいけない。不活化ワクチンでは、効果減弱の可能性があるため、なるべくOFA開始2週間前までに接種することが望ましい。しかし、治療開始後であっても必要に応じて接種することは可能である¹⁾。

注)MSに対して国内未承認

- 1) 日本神経学会 監修・多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023. 医学書院, 2023.
- 2) Noseworthy JH and Kirkpatrick P. et al. Nat Rev Drug Discov. 2005. 4(2), 101-102.
- 3) Hauser SL. et al. N Engl J Med. 2020. 383(6), 546-557.
- 4) Ho PR. et al. Lancet Neurol. 2017. 16(11), 925-933.
- 5) Gorelik L. et al. Ann Neurol. 2010. 68(3), 295-303.
- 6) Bloomgren G. et al. N Engl J Med. 2012. 366(20), 1870-1880.
- 7) Berger JR. Mult Scler Relat Disord. 2017. 12, 59-63.
- 8) McGuigan C. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016. 87(2), 117-125.
- 9) Dong-Si T. et al. Ann Clin Transl Neurol. 2014. 1(10), 755-764.
- 10) Wijburg MT. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016. 87(10), 1138-1145.
- 11) Hodel J. et al. Radiology. 2016. 278(3), 863-872.
- 12) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班 編. 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2023.
- 13) Ryerson LZ. et al. Neurology. 2019. 93(15), e1452-e1462.
- 14) Hauser SL. et al. Mult Scler. 2022. 28(10), 1576-1590.
- 15) Luna G. et al. JAMA Neurol. 2020. 77(2), 184-191.
- 16) Patel A. et al. JAMA Neurol. 2021. 78(6), 736-740.
- 17) Sharma K. et al. J Neurol Sci. 2022. 443, 120459.
- 18) Tortorella C. et al. Neurology. 2022. 98(5), e541-e554.
- 19) Apostolidis SA. et al. Nat Med. 2021. 27(11), 1990-2001.



SYS-3

多発性硬化症 —生物学的製剤の 妊産婦への使い方—

東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科兼務

清水 優子先生

座長

東京女子医科大学
医療安全科・脳神経内科兼務

清水 優子先生

東京都立荏原病院
脳神経内科

野原 千洋子先生

本演題の一部は、2025年9月時点で加筆・修正(※)した。

GLでは、Q-2-2-2「妊娠・授乳期間中の再発予防はどのように行うか?」において、産後なるべく早期にDMDを再開すること、妊娠・授乳中の使用には注意することが推奨されている¹⁾。

本講演では、MSの生物学的製剤(NTZ、OFA)の妊産婦への使い方について解説する。

■ 生物学的製剤の胎盤通過性と母乳移行性

母体循環と胎児循環が接続する時期は、妊娠12週目であり²⁾、生物学的製剤が母体から胎児に移行し始めるのは、妊娠12週目以降と考えられる。

胎児へのIgGの移行量は、妊娠22～26週に増加し、妊娠17～22週の胎児の血中IgG濃度は母体の10%程度であるのに対し、37～40週には母体の濃度を超えるレベルとなる(図1)³⁾。

IgGの胎盤通過性は、高い順にIgG1(OFAなど)、IgG3ならびにIgG4(NTZなど)、IgG2である⁴⁾。一方、母体から母乳へは、IgAは多く移行するのにに対し、IgGの移行は最小限にとどまる⁴⁾。

RTX[®]又はオクレリズマブ[®]で治療中のMS患者の乳児の成長を母乳保育児と人工乳保育児で比較したところ、体重、身長、頭囲に有意差はなかったことが報告されている⁵⁾。

■ NTZの妊婦・授乳婦への使いかた

NTZについて、海外では、欧州医薬品庁(EMA)及び米国食品医薬局(FDA)の添付文書で、妊娠前の休薬に関する明確な記載はない。一方で、多分野の専門家による報告では、妊娠中は6～8週間間隔で投与を継続し、妊娠30～34週で中止、出産後1～2週間で再開することが推奨されている⁶⁾。授乳については、NTZの曝露を受けても母乳中の濃度は安全とされるレベルを下回ると報告されている⁷⁾。

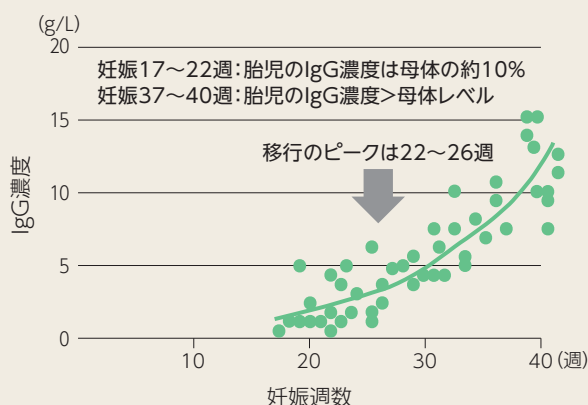
日本の添付文書は、2023年(講演時)には「授乳を避けさせること」とされていたが、2025年の改訂で「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている」と変更された⁸⁾。改訂により海外の見解にやや近づいたものの、依然として慎重な対応が求められている。

※本段落は、作成時点の最新知見に基づき加筆・修正した。

参考までにNTZを妊娠前に中止した群、妊娠第1三半期まで投与した群、第1三半期を越えて投与した群、有効性の低いDMDを投与した群(疾患活動性が低いため有効性の低いDMDが投与されたと考えられる)の4群で比較すると、前2群での出産後早期の再発率が後2群に比べ高かったことが報告されている⁹⁾。この結果は、NTZの妊娠34週(第3三半期)までの投与が容認されることを示唆するものである。

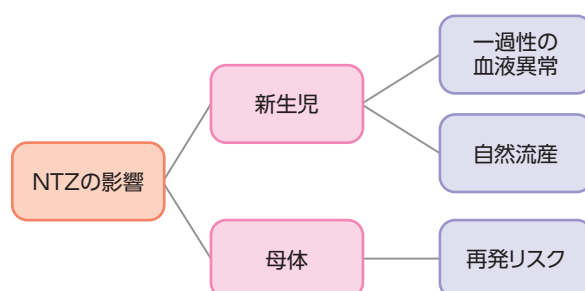
妊娠中のMS患者のNTZが関係する有害事象を検討したところ、妊娠中の曝露による新生児への影響として、一過性の血液異常があげられた一方、有害リスクの上昇なし、特別な先

図1 妊娠週数による胎児の血中IgG濃度の推移



Ciobanu AM, et al. Diagnostics (Basel). 2020. 10(8), 583, figure 2 を一部
改変・日本語訳
© 2020 The Authors/CC BY 4.0
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

図2 妊娠中のNTZ曝露による新生児への影響、
治療中止による母体への影響



Ramesh V, et al. Cureus. 2022. 14(10), e29952, figure 2 を日本語訳
© 2022 by Ramesh et al./CC BY 4.0
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

天異常なしで、生後1年の体重の減少がみられたものの発達への影響なし、との結果であった。母体については、NTZで治療を受けている例ではMSの再発率が高かった(図2)¹⁰⁾。

以上、疾患活動性が高いことなどから、NTZで治療中の児希望のMS患者では、妊娠30～34週までNTZの治療を継続し、投与間隔を6～8週ごとに延長することが勧められる^{6, 11)}。また、FTYで治療中の児希望のMS患者では、FTYからNTZへの切り替えが勧められる¹²⁾。

OFAの妊婦・授乳婦への使いかた

OFAについて、海外ではEMA及びFDAの添付文書で「本剤投与中及び最終投与後6ヵ月は避妊」とし⁶⁾、米国国立衛生研究所の医薬品及び授乳データベース(LactMed)では「OFAは高分子の蛋白質であり、乳児の胃腸管で部分的に破壊される可能性があり、乳児による吸収は最小限」としている¹³⁾。一方、日本では、妊娠可能な女性に対して「本剤投与中及び本剤最終投与後6ヵ月間は適切な避妊」、妊婦に対しては「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与」とし、授乳は、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する」としている¹⁴⁾。国内外の指針の違いは、臨床での判断を悩ましくさせるところではある。

妊娠初期(第1三半期)に、OFAに暴露されたMSの妊婦における転帰を前向きに検討した報告では、出産確認30例中、無事出産が16例、人工中絶8例、自然流産5例、子宮外妊娠1例で、死産は認められず、また、無事出産した児に、先天異常や重篤な感染症は認められなかった¹⁵⁾。

抗CD20抗体薬は、血中半減期の5倍の期間で体内からほ

ぼ消退すること、また第1三半期には胎盤移行しないことが報告されている⁴⁾。これらを踏まえると、血中半減期が16日のOFAでは、投与から80日で母体内からほぼ消退すると考えられる。そこで、第2三半期以後の曝露を回避するため、受胎予定日(第2三半期に入る3ヵ月前)か受胎予定日の3ヵ月前にOFAを投与すればよいことになる⁴⁾。

妊娠前、妊娠中及び授乳中のOFAなどの抗CD20抗体薬(IgG1)の治療アプローチの推奨事項は、図3のようにまとめられる¹⁶⁾。

さらに、①抗CD20抗体薬投与直後の妊娠は可能であること、②妊娠中のOFAの投与間隔に関するエビデンスはないこと、③出産後1週間は治療を避けること、④乳児の免疫状態が治療の影響を受けるため、BCGなどの生ワクチンの接種を6ヵ月延期することが推奨されている¹⁶⁾。

妊娠可能患者と乳児へのワクチン接種

妊産婦、乳児へのワクチン接種については、NTZでは母親への生ワクチン接種は避けること、第3三半期に曝露がある新生児の場合にはワクチン接種を延期することが、OFAでは母親への生ワクチン接種は避けること、B細胞濃度が低い新生児は生ワクチン接種を避けることが推奨されている¹⁷⁾。ワクチン接種については、小児科医とも相談するよう保護者に伝えることも重要である。

最後に

MSの生物学的製剤は、今のところ母子への有意な有害事象は報告されておらず、再発・進行予防の有効性に加え、児希望患者への使用が期待されている。各薬剤の妊産婦に用いる際の注意点を把握し、適切に使用して欲しい。

注)MSに対して国内未承認

- 1)日本神経学会 監修. 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023. 医学書院, 2023.
- 2)藤岡泉, 村島温子. Brain Nerve. 2023. 75(9), 993-998.
- 3)Ciobanu AM. et al. Diagnostics (Basel). 2020.10(8), 583.
- 4)Galati A. et al. Neurol Clin Pract. 2022. 12(2), 154-163.
- 5)Anderson A. et al. Ann Clin Transl Neurol. 2023. 10(11), 2053-2064.
- 6)Krysko KM. et al. Lancet Neurol. 2023. 22(4), 350-366.
- 7)Ciplea AI. et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020. 7(4), e723.
- 8)バイオジェン・ジャパン株式会社. タイサプリ点滴静注300mg. 添付文書. 2025年6月改訂(第3版, 再審査結果), 2025.
- 9)Yeh WZ. et al. Neurology. 2021. 96(24), e2989-e3002.
- 10)Ramesh V. et al. Cureus. 2022. 14(10), e29952.
- 11)Krysko KM. et al. Ther Adv Neurol Disord. 2020. 13, 1756286420936166.
- 12)Alroughani R. et al. Neurol Ther. 2020. 9(2), 265-280.
- 13)LactMed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500586/> (2025年9月閲覧)
- 14)ノバルティス ファーマ株式会社. ケシンブタ皮下注20mgペン. 添付文書. 2024年6月改訂(第5版), 2024.
- 15)Bove R. et al. Neurology. 2023. 100(17 Suppl 2), P9-3.014.
- 16)Dobson R. et al. Pract Neurol. 2023. 23(1), 6-14.
- 17)Gklinos P. et al. Pharmaceuticals (Basel). 2023. 21, 16(5), 770.

図3 妊娠前、妊娠中及び授乳中の抗CD20抗体薬に関する治療アプローチの推奨事項

妊娠前	妊娠中	授乳中
代謝 約20週間で母体循環から消失。 T2までは胎盤移行の証拠はない。 治療効果>6ヵ月 妊娠転帰の有害事象なし	胎盤通過性 IgG1はT2、T3で通過増加 新生児 症例報告ではB細胞枯渇あり	出産後再発 障害が続くとリスクが高くなる 母乳中のIgG1の移行はほとんどない(RID<0.5%) IgG1は乳児の消化管から吸収されにくい(未熟児及び生後数日の場合は注意)

T2:第2三半期、T3:第3三半期、RID:母乳から乳児に届く薬の量の割合で、10%未満なら安全とされる

Dobson R. et al. Pract Neurol. 2023. 23(1), 6-14 を参考に演者作成



SYS-4

生物学的製剤の 他のDMDからの切り替え —長期予後への期待—

東京都立荏原病院 脳神経内科

野原 千洋子先生

座長

東京女子医科大学
医療安全科・脳神経内科兼務

清水 優子先生

東京都立荏原病院
脳神経内科

野原 千洋子先生

本講演ではMSのDMD切り替えポイント、及び切り替えの目標と手順について解説する。

■ DMD切り替えを検討すべき時は？

治療過程で切り替えを検討する際の主な要因として、アドヒアランス、効果、安全性、妊娠・就職などのライフイベントを含む患者の好みが考慮される¹⁾。

GLでは、切り替え因子として、DMDの治療効果が不十分な場合(DMD開始後も再発や障害度の進行が認められる場合やMRIで新規病変や拡大病変が認められる場合)、副作用により継続できない場合、治療継続による副作用が懸念される場合などがあげられている²⁾。

これらを踏まえた臨床におけるポイントは、「治療効果不十分」はいつの時点で評価すべきか、及び「障害度の進行」はどの症状をどのように評価するかだろう。ただし、限られた診察時間内にこれら进行评估することは、非常に難しいといえる。

■ 「治療効果不十分」はいつの時点で評価すべきか？

GLのRRMSの治療アルゴリズムでは、確定診断時に「再発頻度・MRI活動性・EDSSが高くない、脳萎縮が強くない」と、「再発頻度やMRI活動性が高い、さらにはEDSSが高い、脳萎縮が強い」の2つに大別することを推奨している²⁾。つまり、

再発・進行を抑えるうえで、兆候が比較的軽度の患者と予後不良因子が多い患者の2つのパターンが想定されている。

・ 軽度の患者：有効性がマイルド～中程度の有効性

(moderate-efficacy: me) DMD

[IFN β -1a, IFN β -1b, グラチラマー酢酸塩(GA)、DMF]

・ 予後不良因子の多い患者：he DMD

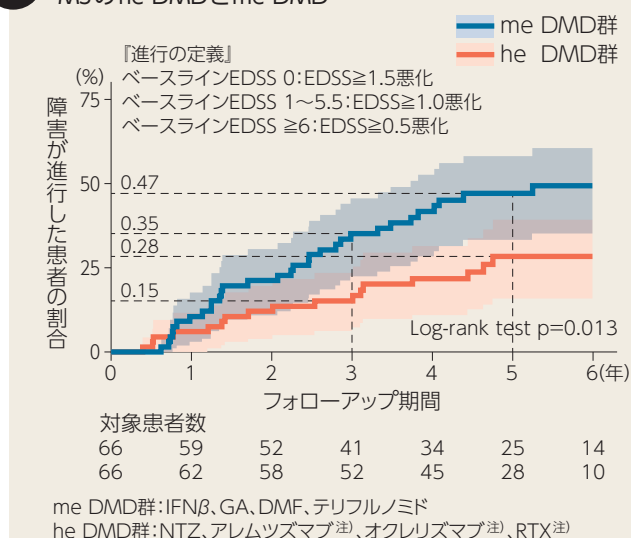
[NTZ, OFA, FTY]

いずれも診断後の早期からDMDの投与を推奨しており、me DMDが効果不十分な場合には、he DMDに切り替えるとしている。

また、MSの進行抑制と再発抑制効果を、各種DMDの間で比較した前向きコホート研究では、he DMDで開始する治療は、me DMDで開始して進行に応じてより有効性の高いDMDに移行する治療に比べ、5年後のEDSSに基づく進行と再発リスクが抑制されていた³⁾。ここで注目すべきは、治療開始1年時点の比較的早期からhe DMD群とme DMD群の間で障害が進行した患者の割合に差がみられたことである(図1)。また、再発抑制効果についても同様の結果が得られた³⁾。これらの知見は、再発や進行の可能性が高い患者には早期からhe DMDを、またme DMDで開始した患者でも、再発や進行の兆候がみられたら速やかにhe DMDに切り替えを考慮することの重要性を示唆しており、日本の治療アルゴリズムにおける考え方²⁾と同様である。

なお、OFA(he DMD)については、テリフルノミド^{注)}(me

図1 MSのhe DMDとme DMD



Hänninen K, et al. J Neurol. 2022. 269(2), 913-922. を一部改変
 © 2021, The Author(s)/CC BY 4.0
 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

表1 MSFCの評価項目(改良版)

	Point
①timed 25-Foot Walk (T25FW) 25F=7.62m →Short-distance walking speed	①5分(～10分)程度で休みなく歩ける距離を決めてもらい、所要時間が伸びていないか、休憩が入っていないか。
②Nine-Hole Peg Test (9HPT) →Upper-extremity function	②洋服のボタンがはめられるか、箸で細かいものが食べられるかなどを聞く。
③Sloan Low-contrast Letter Activity (SLCLA) →Vision	③定期的な眼科評価
④Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) or Symbol Digit Modalities Test (SDMT) →Cognitive processing speed and sustained attention	④仕事や家事で凡ミスが多くないか。同じことをするのに時間がかかっていないか。集中できているかなどを聞く。

Demir S. Noro Psikiyatrs. 2018, 55(Suppl 1), S66-S68 を参考に演者作成

DMD)に比べ、MSの再発、進行をともに抑制することが別論文にて示されている⁴⁾。

■「障害度の進行」はどの症状をどのように評価するか？

MSの障害進行を評価する尺度は、有効性、信頼性、変化に対しての感度の良さに加え、患者・医師両者に受け入れやすく実用的であることが求められる。

EDSSには変化に対する感度が低いという問題があったが、現在は歩行時間や指の動きの精密さを加味したEDSS plusが作成され、改善がなされている。

MS機能複合体(MSFC)は、歩行時間や指の動き精密さ、認知機能をバランスよく評価できる指標である⁵⁾。現在はMSFCに、眼の症状と、認知機能評価をSymbol Digit Modality Test (SDMT)で行う改良版(表1)が提唱されている。SDMTは短時間で評価でき、妥当性も高く有用であることがわかっており⁶⁾、診察室でも活用しやすい。

そのほか、脳萎縮の把握には、診察室で簡便にできるMRIによる脳梁インデックスや第三脳室幅といった評価法もある⁷⁾。

これらの評価をうまく取り入れることで、より早い段階での進行把握が可能となる。

■何を目標に、どのようにDMD切り替えをすべきか？

DMD切り替えの際の目標は、SPMSに進行させないこと、及びSPMSに進行した場合は少しでも進行を遅らせることである⁸⁾。GLでは、「切り替え理由、患者背景、薬剤の作用機序、有効性や安全性のプロファイルなどを総合的に考慮して、個々の患者に最適と思われる新たなDMDを選択する」が、「いつ、どのDMDへ、どのように切り替えるか明確な指針はない」としている²⁾。

「いつ」については、GA、IFN β からFTY、アレムツズマブ³⁾、NTZへの切り替え時期と転帰の関連を検討した前向きコホート研究により、発症から5年以内に切り替えた群では、5年を超えて切り替えた群に比べ、SPMSに進行する率が低かったことが示され⁹⁾、早め早めの進行の評価とそれに基づく切り替えが重要であることが示唆された。

「どのDMDへ、どのように」については、ファーストラインとして選択されることの多いDMFから切り替える場合や、RRSMからSPMSへの進行期の場面での対応について、臨床の場で実際に悩むことが多いと思われる。

表2 MSのDMDの薬物動態

DMD	薬物動態
DMF	Tmax 5時間、T1/2 0.66±0.22時間 効果発現10週以上
FTY	Tmax 16時間、T1/2 5.8-7.6日 血中消失最長2ヵ月
SIP	Tmax 3-4.5時間、T1/2 30時間
NTZ	T1/2 1回目点滴 365±132時間(15.2±5.5日) 6回目点滴 397±109時間(16.5±4.5日)
OFA	・1週目にB細胞基準値(40cells/ul)下限以下 ・4週目からB細胞枯渇 ・投与中止後36週目にB細胞がベースライン又は基準値下限まで回復した被験者(G2301、G2302試験)は55.6%、70.3% ・DMF、FTY、NTZの切り替えでは相加的に免疫系に作用する可能性がある。

各種臨床試験データおよび添付文書より演者作成

■切り替え時に考慮すべきことは何か？

ウォッシュアウト期間(DMDの薬物動態：半減期及び血中消失期間)への考慮が必要と考える(表2)。

DMFの半減期は0.66時間と短時間である反面、効果発現までには10週間以上を要するといった特徴がある。FTYは半減期が長く、血中消失に最長2ヵ月を要する一方で、SIPの半減期は30時間と短い。NTZの半減期は15~16日くらいである。

その他、OFAではB細胞がどのくらい抑えられているのかについて考慮が必要である。今後、OFAからの切り替えについても検討されるだろう。

ここで、他国のGLを見てみたい。フランスのMS学会「DMD切り替えに関するGL」では、ファーストライン(IFN β -1a、GA、テリフルノミド、DMF)からセカンドライン(FTY、NTZ、オクレリズマブ³⁾)への切り替えは、通常、ウォッシュアウト期間を設けていない。ただし、DMFからの切り替えは、リンパ球数<800個/mm³の場合には、 ≥ 800 個/mm³に回復するまで他のDMDの導入を控えること、としている¹⁰⁾。

なお、フランスのGLにはコメントとして、「治療前のアセスメント時にFTY中止後のリンパ球減少症をリバウンドの観点から考慮に入れないほうがよく、リンパ球数は中止後1~2ヵ月で回復する」と追記がある¹⁰⁾。リンパ球減少症の状態でもNTZ、オクレリズマブ注)を開始しても累積的リスクが低いことが示されているためである^{11,12)}。

■RRMSからSPMSへの見極めと治療変更

SPMS初期診断を目的とした研究では、①非再発時にEDSS ≤ 5.5 の例ではスコア1の悪化、EDSS ≥ 6 の例ではスコア0.5の悪化、②進行時の最小EDSS=4、③進行時Pyramidal Functional Systems Score=2、④3ヵ月以上継続する障害進行を指標としてSPMSへの進行時期を検討したところ、臨床医による評価に比べ3年以上早期に進行確認が可能であったと報告されている¹³⁾。

なお、SPMSの障害進行は、SPMS時の再発の有無と関連しており、再発のあった群ではDMD治療を厳格に継続することにより障害進行が抑制された一方、再発のない群では障害進行抑制効果は明らかでなかった¹⁴⁾。この結果から、再発のあるより早い段階で進行の兆候を見極め対応していく必要があるといえる。

■最後に

有効性においてのDMDの切り替えは、RRMS患者をSPMSに移行させない、SPMS患者の進行を少しでも遅らせるために行う。そのために、再発を抑え、早期に進行を把握し、早め早めに対応することが長期予後につながると考える。

注)MSに対して国内未承認

- 1)Grand'Maison F. et al. Curr Med Res Opin. 2018. 34(8),1419-1430.
- 2)日本神経学会 監修・多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023. 医学書院, 2023.
- 3)Hänninen K. et al. J Neurol. 2022. 269(2), 913-922.
- 4)Hauser SL. et al. N Engl J Med. 2020. 383(6), 546-557.
- 5)Demir S. Noro Psikiyatr Ars. 2018. 55(Suppl 1), S66-S68.
- 6)Niino M. et al. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017. 3(4), 2055217317748972.
- 7)Cappelle S. et al. Neuroradiology. 2020. 62(8), 955-964.
- 8)Inojosa H. et al. J Neurol. 2021. 268(4), 1210-1221.
- 9)Brown JWL. et al. JAMA. 2019. 321(2), 175-187.
- 10)Bigaut K. et al. Mult Scler Relat Disord. 2021. 53, 103076.
- 11)Barry B. et al. Neurol Ther. 2019. 8(2), 241-250.
- 12)Cohen M. et al. JAMA Neurol. 2014. 71(4), 436-441.
- 13)Lorscheider J. et al. Brain. 2016. 139(Pt 9), 2395-2405.
- 14)Lizak N. et al. JAMA Neurol. 2020. 77(11), 1398-1407.

“重症筋無力症 (MG) の情報サイト”

MG United

メルマガ
はじめました!

MGユナイテッドは、
重症筋無力症と暮らす日々の生活を
より良いものにすることを目指し、
患者さんに役立つ情報を提供しています。

MGユナイテッドはコチラ

<https://mg-united.jp>

MGユナイテッド

検索



argenx

定期的に情報を受け取りたい方は

“メルマガ登録を!”

重症筋無力症の最新情報や
患者さん・ご家族の体験談、病気との向き合い方、
優しいレシピやセルフケアなど、定期的に更新される
さまざまなコンテンツをお届けします。

メールマガジンの登録はコチラ



アルジェニクスジャパン株式会社
<https://www.argenx.jp>

JP-UNB-24-00005
(2024年5月作成)

中外製薬は、神経難病に立ち向かう

患者さん・ご家族・医療関係者に寄り添い、

革新的な創造と情報提供活動で

明るい未来の実現に貢献します。



すべての革新は患者さんのために



中外製薬



ロシュグループ



Reimagining Medicine

医薬の未来を描く



日本神経免疫学会

The Japanese Society for Neuroimmunology

発行者／一般社団法人日本神経免疫学会 理事長 中島一郎

企画制作／一般社団法人日本神経免疫学会 広報委員会委員長 海田賢一

〒169-0072 東京都新宿区大久保2丁目4番地12号 新宿ラムダックスビル jsni-office@shunkosha.com

制作協力／一般社団法人日本神経免疫学会 広報委員会委員 株式会社くすりんく 幾田祐子

〒604-8006 京都市中京区河原町通御池下る下丸屋町390-2 QUESTION <https://www.kusulink.co.jp/>

※本冊子の無断転載、無断配布は禁じます。転載や配布を希望される場合には、学会事務局までご連絡ください。

作成年月 2025年9月