

第13章 再発予防（進行抑制）の治療

13.1 | インターフェロンβ

cq 13-1-1

インターフェロンβ製剤は再発予防に有効か？

回答

再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）に対する再発予防にインターフェロン製剤は有効である。

進行型のMSに対しては、再発あるいはMRI上の疾患活動性を示すものには有効と考えられる。

MSに矛盾しない画像所見を備えたclinically isolated syndrome（CIS）には有効である可能性がある。

背景・目的

本邦で市販化されているインターフェロンβ（interferon-β：IFNβ）製剤は2種類存在（IFNβ-1b、IFNβ-1a）する。その効能・効果は、IFNβ-1bであるベタフェロン[®]が「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」、IFNβ-1aであるアボネックス[®]が「多発性硬化症の再発予防」である（IFNβ-1a皮下注製剤であるRebif[®]は、本邦で認可されていない）。

解説・エビデンス

1. RRMS について

RRMSに対するIFNβ製剤の再発予防効果については欧米で行われたランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）（ベタフェロン[®]：IFNB MS study Group¹⁾、アボネックス[®]：MSCRG study²⁾など）で治療効果が確認され、年間再発率は約30%の低下で一致している¹⁻⁴⁾。本邦のIFNβ-1bのRCT⁵⁾では、205例のMS患者を対象に行われ、年間再発率は有意に28.6%低下し、脳MRIでのT2病巣面積も16.3%低下を認めた。IFNβ-1aの治療はオープン試験⁶⁾として行われており、年間再発率は61.4%低下していた。

これらは短期（2～3年）での治療効果であり、治療継続の可否はIFNβ製剤へのresponderであるかどうかの判断が重要である（CQ10-3-1参照）。

2. 進行型MSについて

有効性についてはシステマティックレビュー⁷⁾において、再発を示す患者数のわずかな低下（リスク比0.91, 95%CI：0.84～0.97）が示されていることから、再発が明らかな二次性進行型

MS (secondary progressive MS : SPMS) 患者に対して、再発予防を目的とした使用に関しては、意義があると考えられる。

3. CIS について(定義は CQ 7-1-3 参照)

早期治療の観点からは、CIS を対象とした臨床試験が行われている。次の再発を抑えることで臨床的に確実な MS (clinically definite MS : CDMS) への進展を遅らせる効果が報告されている。

IFN β -1a の CHAMPS (The Controlled High Risk Avonex[®] Multiple Sclerosis) 試験⁸⁾ で、3 年間の CDMS 進展はプラセボ群 50%と比較して 35%と有意に低下(相対リスク 0.56, 95%CI : 0.38~0.81)しており、その後、継続して行われたオープン試験の CHAMPIONS (The Controlled High Risk Subjects Avonex[®] Multiple Sclerosis Prevention) 試験⁹⁾ の 5 年間でも、早期治療群(RCT での実薬群)のほうが有意に CDMS 進展を抑えられ、10 年間でもその効果は持続していた。5~10 年の年間再発率も早期治療群で有意な低下がみられた。

IFN β -1b の BENEFIT (Betaferon[®]/Betaseron[®] in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment) 試験¹⁰⁾ で、2 年間の CDMS 進展はプラセボ群 44%と比較して 26%と有意に低下(相対リスク 0.50, 95%CI : 0.31~0.73)しており、5 年後¹¹⁾、8 年後¹²⁾においても早期治療群での CDMS 進展リスク減少効果が持続しており、半分の CIS 患者が CDMS に進展する期間の差は 3.7 年であった。早期治療群では、RCT 期間を除いた 3 年目から 8 年目までの年間再発率においても有意な低下が認められた。

以上の有用性の報告があるが、これらの試験では脳 MRI での無症候性病変が少なくとも 2 つ以上ある CIS 症例が組み込まれている。CIS の経過は脳 MRI 病巣数により異なる可能性¹³⁾があり、また本邦では MS の診断基準を満たさない CIS の保険適用はないことから、治療開始にあたっては慎重な検討が必要である (CQ10-2-1 参照)。

文献

- 1) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993 ; 43(4) : 655-661.
- 2) Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996 ; 39(3) : 285-294.
- 3) Ebers GC, PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 ; 352(9139) : 1498-1504.
- 4) The Once Weekly Interferon for MS Study Group. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS. the OWIMS Study. *Neurology*. 1999 ; 53(4) : 679-686.
- 5) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients : a randomized, multicenter study. *Neurology*. 2005 ; 64(4) : 621-630.
- 6) 隅野留理子. 多発性硬化症治療薬インターフェロンベータ 1a 製薬(アボネックス筋注用シリンジ 30 μ g)の薬理学的特性および臨床試験成績. *日薬理誌*. 2007 ; 129(3) : 209-217.
- 7) La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, et al. Interferon β for secondary progressive multiple sclerosis : a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 ; 84(4) : 420-426.
- 8) Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 ; 343(13) : 898-904.
- 9) Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*. 2006 ; 66(5) : 678-684.
- 10) Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 ; 67(7) : 1242-1249.
- 11) Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet*

- Neurol. 2009 ; 8(11) : 987-997.
- 12) Edan G, Kappos L, Montalbán X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS : 8-year follow-up of BENEFIT. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 ; 85(11) : 1183-1189.
- 13) Miller D, Barkhof F, Montalbán X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I : natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol. 2005 ; 4(5) : 281-288.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/3/31

- #1 Search multiple sclerosis 65,966
- #2 Search betaferon OR IFN-beta OR interferon-beta 31,864
- #3 Search recurrence OR relaps* 457,776
- #4 Search prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention 1,940,458
- #5 Search #1 and #2 and #3 and #4 337
- #6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2008/09/30 ; Humans ; English ; Japanese 148

- #1 Search multiple sclerosis 65,966
- #2 Search betaferon OR IFN-beta OR interferon-beta 31,864
- #3 Search recurrence OR relaps* 457,776
- #4 Search prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention 1,940,458
- #5 Search #1 and #2 and #3 and #4 337
- #6 Search #5 Filters : Publication date from 2008/10/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 120
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/3/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,871
- #2 Interferon-Beta/TH or Interferon-β/AL or Interferon-beta/AL or インターフェロンβ/AL or インターフェロンベータ/AL or "Interferon Beta-1b"/TH or betaferon/AL or IFNβ/AL or ifn-β/AL or ifn-beta/AL or "Interferon Beta 1a"/TH or "Interferon Beta-1b"/TH 3,819
- #3 (再発/TH or 再発/AL) 178,392
- #4 予防/AL or 防止/AL 437,852
- #5 #1 and #2 and #3 and #4 82
- #6 (#5) and (LA=日本語, 英語 PDAT=1990/1/1 : 2008/9/30) 27

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,871
- #2 Interferon-Beta/TH or Interferon-β/AL or Interferon-beta/AL or インターフェロンβ/AL or インターフェロンベータ/AL or "Interferon Beta-1b"/TH or betaferon/AL or IFNβ/AL or ifn-β/AL or ifn-beta/AL or "Interferon Beta 1a"/TH or "Interferon Beta-1b"/TH 3,819
- #3 (再発/TH or 再発/AL) 178,392
- #4 予防/AL or 防止/AL 437,852
- #5 #1 and #2 and #3 and #4 82
- #6 (#5) and (LA=日本語, 英語 CK=ヒト PDAT=2008/10/1 : 2015/3/31) 53

インターフェロン β 製剤は障害の進行防止に有効か？

回答

再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）に対する障害の進行防止に有効である。

進行型の MS、MS に矛盾しない画像所見を備えた clinically isolated syndrome（CIS）には有効である可能性がある。

背景・目的

インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）製剤は、MS 治療における歴史が長いことから、短期効果のみならず長期使用成績が報告されている薬剤である。

解説・エビデンス

1. RRMS について

RRMS に対する IFN β 製剤のランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）では、約 30%の再発抑制効果と同時に、障害抑制効果〔Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）〕が 2 年までの短期効果も示されている¹⁾。

長期成績では、IFN β -1a の RCT（Multiple Sclerosis Collaborative Research Group：MSCRG）で、15 年の使用成績が報告（ASSURANCE 試験²⁾）されており、RCT に参加した 172 例中、122 例（71%）が追跡可能で評価された。アボネックス[®]を継続投与できた 56 例の EDSS は中央値 4.4 と良好であったが、何らかの理由で中止された 66 例は 5.7 と有意に高いものであった。

IFN β -1b の RCT（IFNB MS study Group）で 16 年の長期追跡調査³⁾がある。実薬群（250 μ g）とプラセボ群での EDSS はそれぞれ 6.0、5.5 であり、EDSS 6.0 に達するまでの時間はそれぞれ 16.05 年、14.45 年と有意差がみられず、EDSS 6.0 に達した患者割合も 45%とほぼ一致していた。21 年の追跡調査⁴⁾で、プラセボ群は有意に MS 関連死が多かったと報告されているが、RCT 後の IFN 使用期間が、プラセボ群 6.9 年であるのに比し、実薬群（250 μ g と 50 μ g の 2 群）は、12.0～13.6 年と治療経過が異なっていることから、その解釈には注意が必要である。以上のように RCT 後の長期追跡は可能であるが、長期 RCT データはない。

IFN β -1a に副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬を併用する（1～2 か月毎、3～5 日間、経口または点滴投与）ことで障害の進行防止の試みがなされたが⁵⁻⁷⁾、その適切なレジメンや有効性は証明されていない。

2. 進行型 MS について

二次性進行型 MS（secondary progressive MS：SPMS）における有効性は、システマティックレビュー⁸⁾で、5 つのランダム化試験 3,082 例の解析が行われている。有効性を示す報告⁹⁾も含

まれているものの、主要評価項目である障害進行（EDSS の 1 ポイント以上の増加、EDSS 5.5 以上の場合には 0.5 ポイント以上の増加と定義）を示す患者数減少効果は示されなかった。

一次性進行型 MS（primary progressive MS：PPMS）のシステマティックレビュー¹⁰⁾では、2 試験 123 例（IFN β -1a による 50 例、IFN β -1b 73 例）が解析され、いずれも 2 年間の障害進行の軽減効果はプラセボ群と比較して示されなかった。これらの限られた症例での解析であるため、活動性を伴うと考えられる症例など一部の患者には使用を検討されることもある。

3. CIS について

CIS 患者を対象とした臨床研究でも長期追跡調査がある。

BENEFIT（Betaferon[®]/Betaseron[®] in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment）試験では、5 年時点¹¹⁾、8 年時点¹²⁾の EDSS は、2 年の治験期間中の治療にかかわらず、中央値 1.5 と良好な経過を示したことから、2 年までの治療ラグは長期的な身体障害（EDSS）進行には影響しなかった。しかし、認知機能（Paced Auditory Serial Addition Test：PASAT スコア）に関しては、8 年後でも早期治療群が有意に良好のままであったことから早期治療の必要性が示唆される。

CHAMPS（The Controlled High Risk Avonex[®] Multiple Sclerosis）試験でも、5 年後¹³⁾、10 年の追跡調査¹⁴⁾では、EDSS の差は RCT 期間の実薬、プラセボ群での差はみられなかったが、いずれも 2.5 以下が 80%以上、進行型になる患者割合も 10%以下と良好な経過を示した。Multiple Sclerosis Functional Composite（MSFC）による身体障害や脳 MRI 病変でも差をみられなかった。

これらの CIS を対象とした成績では、長期的には実薬とプラセボ薬の両群での障害進行度に差がみられなくなっているが、盲検期間終了後は両群ともに実薬での治療を継続していることが障害の進行予防につながったと解釈できる¹⁵⁾。

国際的 CIS データベース（MSBasis）の解析でも、CIS 診断後に治療を受けた期間の割合が大きい（80%以上）ほど、障害進行の点で良好な経過を示した¹⁶⁾。

文献

- 1) Rice GP, Incurvaia B, Munari L, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2001 ; (4) : CD002002.
- 2) Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a 15-year follow-up study. Mult Scler. 2010 ; 16(5) : 588-596.
- 3) Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 ; 81(8) : 907-912.
- 4) Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS : a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNB-1b trial. Neurology. 2012 ; 78(17) : 1315-1322.
- 5) Cohen JA, Imrey PB, Calabresi PA, et al : ACT Investigators. Results of the Avonex Combination Trial (ACT) in relapsing-remitting MS. Neurology. 2009 ; 72(6) : 535-541.
- 6) Sorensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study) : a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2009 ; 8(6) : 519-529.
- 7) Ravnborg M, Sorensen PS, Andersson M, et al. Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study) : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet Neurol. 2010 ; 9(7) : 672-680.
- 8) La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, et al. Interferon β for secondary progressive multiple sclerosis : a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 ; 84(4) : 420-426.
- 9) Kappos L, European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet. 1998 ; 352

(9139) : 1491-1497.

- 10) Rojas JL, Romano M, Ciapponi A, et al. Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 ; (1) : CD006643.
- 11) Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. Lancet Neurol. 2009 ; 8 (11) : 987-997.
- 12) Edan G, Kappos L, Montalbán X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS : 8-year follow-up of BENEFIT. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 ; 85 (11) : 1183-1189.
- 13) Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. Neurology. 2006 ; 66 (5) : 678-684.
- 14) Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes : a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. Arch Neurol. 2012 ; 69 (2) : 183-190.
- 15) Freedman MS. Evidence for the efficacy of interferon beta-1b in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis in individuals with clinically isolated syndrome. Ther Adv Neurol Disord. 2014 ; 7 (6) : 279-288.
- 16) Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al. Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome. Ann Clin Transl Neurol. 2015 ; 2 (5) : 479-491.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1990/01/01~2015/3/31

- #1 Search multiple sclerosis 65,966
- #2 Search betaferon OR IFN-beta OR interferon-beta 31,864
- #3 Search disability OR development OR develop* OR progression OR progressi* 4,266,803
- #4 Search modifying OR delayed OR prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention 2,221,531
- #5 Search #1 and #2 and #3 and #4 657
- #6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2008/09/30 ; Humans ; English ; Japanese 246

- #1 Search multiple sclerosis 65,966
- #2 Search betaferon OR IFN-beta OR interferon-beta 31,864
- #3 Search disability OR development OR develop* OR progression OR progressi* 4,266,803
- #4 Search modifying OR delayed OR prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention 2,221,531
- #5 Search #1 and #2 and #3 and #4 657
- #6 Search #5 Filters : Publication date from 2008/10/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 243

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索 : 1990/01/01~2015/3/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,871
- #2 Interferon-Beta/TH or Interferon-β/AL or Interferon-beta/AL or インターフェロンβ/AL or インターフェロンベータ/AL or "Interferon Beta-1b"/TH or betaferon/AL or IFNβ/AL or ifn-β/AL or ifn-beta/AL or "Interferon Beta 1a"/TH or "Interferon Beta-1b"/TH 3,819
- #3 障害/AL or 進行/AL or 悪化/AL 972,911
- #4 予防/AL or 防止/AL 437,852
- #5 #1 and #2 and #3 and #4 37
- #6 (#5) and (LA=日本語, 英語 CK=ヒト PDAT=1990/1/1 : 2015/3/31) 37

インターフェロンβ製剤はどのように使用するか？

回答

インターフェロンβ（interferon-β：IFNβ）製剤の導入にあたっては、注射手技の確認が必須である。

有害事象として知られているインフルエンザ様症状への対策として、非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal antiinflammatory drugs：NSAIDs）の併用が行われる。導入時に漸増法を行うと副作用の軽減が期待できる。

背景・目的

2種類のIFN製剤は、それぞれ投与ルートが異なっており、皮下注射と筋肉注射がある。皮下注射製剤であるベタフェロン[®]は隔日投与であり、筋注製剤であるアボネックス[®]は週1回投与である。保存方式が異なり、前者は室温保存でよいが、後者は冷蔵保存である。

自己注射へのアドヒアランス向上を目的に、アボネックス[®]では従来のシリンジ型からペン型も販売され、ベタフェロン[®]には自己注射用補助器具ベタウェイ[®]がある。

解説・エビデンス

異なるIFN製剤の有効性と安全性に関して、比較試験がなされてきた。本邦で承認されている2製剤の直接比較試験〔INCOMIN（Independent Comparison of Interferon）試験〕では、再発のない患者の割合と新たなT2病変が認められない患者割合でベタフェロン[®]がより有効であると報告された¹⁾。オープン試験であること、無作為化されているものの疾患背景が異なるなどの問題点が指摘され、年間再発率で有意差がなかったとの報告²⁾もあるが、メタ解析³⁾において、ベタフェロン[®]の優位性が示されている。

投与方法は皮下注射と筋肉注射の2種類であるが、いずれも注射剤であるため、その投与手技の確認が大切である。外来看護師による指導体制があれば、外来での新規導入も可能である。製薬メーカーから提供される冊子やDVDで清潔操作を含めた注射手技の確認、薬剤の管理と破棄、主な副作用の知識と対処法、皮膚トラブル予防のためにダイアリーを利用して注射部位のローテーションを行うことなどを患者自身で身につけることが大切である。医師からの指導と同様に経験ある看護師からの指導が大切であり、治療継続（アドヒアランス）の観点からも相談できる体制作りが望まれる。

アドヒアランスは、アボネックス[®]のほうが優れているといわれているが^{4,5)}、導入にあたっては予想される副作用を回避することがアドヒアランス向上につながる⁶⁾。ベタフェロン[®]使用時に、ベタウェイ[®]を使用することは安定した注射手技となるため注射部位反応を軽減できる⁷⁾。

インフルエンザ様症状の出現率は高いため、予防的な対処として導入時からのNSAIDs内

服が有用である⁸⁾。発熱などの発現時期は注射 2～6 時間後にみられ 24 時間以内に消失するものであるため、内服のタイミングは、注射と同時に内服することから始めて 1, 2 時間ずらすなどの時間調整をするとよい。ステロイド内服の有用性⁹⁾が知られているものの、ステロイド自体の副作用から長期使用は控えるべきである。

注射のタイミングは、発熱のタイミングが就寝中に重なるように就寝前に勧められることが多いが、朝の注射のほうが副作用は軽減するともいわれている¹⁰⁾。

副作用軽減のためには、冷蔵保存であるアボネックス[®]は、30 分以上前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻しておく。

漸増法は、副作用軽減に有用であることが知られている^{11,12)}。ベタフェロン[®]は、3 回毎に 1/4 量、1/2 量、3/4 量と増量し、アボネックス[®]は 1 回毎に 1/4 量、1/2 量、3/4 量と増量する方法などがあるが、患者の身体的・社会的状況などを考慮して個別に導入法を工夫するとよい。アボネックス[®]には容量設定可能なアボスタートクリップ[®]という補助具が利用できる。ベタフェロン[®]のベタウェイ[®]とアボネックス[®]のペン型はいずれも自己調整できないため、患者指導時にはシリンジ型を用いるなどの工夫も有用である。

IFN β 製剤の治療中、IFN に対する中和抗体が出現することがあり、治療開始 2 年以内に出現しやすく臨床効果が減弱する可能性がある¹³⁾。ただし、国内での測定施設はないため臨床的に判断する必要がある。

文献

- 1) Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis : results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002 ; 359 (9316) : 1453-1460.
- 2) Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 ; 66(7) : 1056-1060.
- 3) Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis : a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ; (9) : CD011381.
- 4) Menzin J, Caon C, Nichols C, et al. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*. 2013 ; 19(1 Suppl A) : S24-40.
- 5) Halpern R, Agarwal S, Dembek C, et al. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies : a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2011 ; 5 : 73-84.
- 6) Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, et al. The Global Adherence Project (GAP) : a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011 ; 18 (1) : 69-77.
- 7) Brochet B, Lemaire G, Beddief A et al. [Reduction of injection site reactions in multiple sclerosis (MS) patients newly started on interferon beta 1b therapy with two different devices]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 ; 162(6-7) : 735-740.
- 8) Filipi ML, Beavin J, Brillante RT, et al. Nurses' perspective on approaches to limit flu-like symptoms during interferon therapy for multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2014 ; 16(1) : 55-60.
- 9) Río J, Nos C, Marzo ME, et al. Low-dose steroids reduce flu-like symptoms at the initiation of IFNbeta-1b in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 1998 ; 50(6) : 1910-1912.
- 10) Nadjar Y, Coutelas E, Prouteau P, et al. Injection of interferon-beta in the morning decreases flu-like syndrome in many patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 ; 113(4) : 316-322.
- 11) Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 ; 67(7) : 1242-1249.
- 12) Brandes DW, Bigley K, Hornstein W, et al. Alleviating flu-like symptoms with dose titration and analgesics in MS patients on intramuscular interferon beta-1a therapy : a pilot study. *Curr Med Res Opin*. 2007 ; 23(7) : 1667-1672.
- 13) Sørensen PS, Deisenhammer F, Duda P, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis : report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005 ; 12(11) : 817-827.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/3/31

#1 Search multiple sclerosis 65,966

#2 Search "Interferon-beta/administration and dosage" [Majr] 437

#3 Search #1 and #2 281

#4 Search #3 Filters：Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31；Humans；English；Japanese 253

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/3/31

#1 （多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL） 8,871

#2 （Interferon-Beta/TH） and （SH＝治療の利用） 2,125

#3 #1 and #2 608

#4 （#3） and （LA＝日本語, 英語 and PT＝会議録除く and CK＝ヒト and PDAT＝1990/1/1：2015/3/31） 341

インターフェロン β 製剤にはどのような副作用があるか？

回答

臨床上問題となりやすい副作用は、インフルエンザ様症状、注射部位反応、臨床検査値異常、うつ状態などがある。

禁忌は、妊婦または妊娠している可能性のある女性への投与、非代償性肝疾患や自己免疫性肝炎の患者への投与、小柴胡湯の併用（間質性肺炎のおそれ）であり、うつ病や自殺企図、間質性肺炎については警告となっているため、患者へも注意を与える必要がある。

背景・目的

市販化されているインターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）製剤は、遺伝子組換え技術によるもので、IFN β -1a（アボネックス[®]）とIFN β -1b（ベタフェロン[®]）の2種類がある。前者は、天然型ヒトIFN β と同じ糖鎖を有し同一のアミノ酸配列をもっているが、後者は糖鎖を欠き、1位のアミノ酸が脱落し、17位のアミノ酸がセリンに置換されている。

アボネックス[®]は生物由来製品に、ベタフェロン[®]は特定生物由来製品に相当する。前者は製造過程でウシ由来成分を使用しているため、伝達性海綿状脳症のリスクを完全には否定できない。

解説・エビデンス

IFN β 製剤の使用にあたり、共通する注意すべき副作用は主に以下のものである。

1. インフルエンザ様症状（発熱など）

多くは、注射2～6時間後にみられ24時間以内に消失するものである。発現率は徐々に低下するといわれており、本邦で行われたランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）¹⁾では、発熱が63.5%にみられたが、その後の使用成績調査では17%まで低下していた。

治療継続の観点からは、予防により回避することが重要である。

2. 注射部位反応（皮膚潰瘍など）

治療中断の原因となり得る副作用である。注射部位の紅斑や硬結、疼痛には冷却やステロイドの軟膏を使用する。

注射部位の壊死は、ベタフェロン[®]に生じやすい副作用であるため、警告とされている。ベタフェロン[®]の市販後調査（1,353例）では、注射部位の紅斑12.6%、潰瘍6.4%、硬結5.3%、壊死2.3%の発現頻度であった。小さいものであれば、痂皮化して治癒する場合もあるが、難治例は皮膚科コンサルトが必要である²⁾。

筋肉注射のアボネックス[®]は、ワーファリン使用中の患者には併用注意である。

3. 臨床検査値異常

ベタフェロン[®]の承認申請時の肝機能障害は20～30%、白血球低下は20～40%の発現率であり、1～3か月に1回の定期的な血液検査が望ましい。用量依存性を示すことが多いため、一時的な減量や中止で治療継続できることが多いものの、劇症肝炎での死亡例もみられたことから、慎重に経過を追うことが重要である。使用成績調査では、いずれも10%程度まで低下している。

甲状腺機能異常は一般集団でも多い疾患であり³⁾、IFN β 治療により自己抗体は誘導されないと報告⁴⁾があるものの、治療前の確認が望ましい。

4. うつ状態

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）患者においては、長期の経過でうつ病を合併する頻度が17～30%と高く⁵⁾、自殺もMS関連死⁶⁾と考えられているように、IFN β 導入後はうつ病や自殺企図への注意が必要である⁷⁾。6か月以内の発現が多いといわれており⁸⁾、患者本人のみでなく家族による精神神経症状（不安、易刺激性など）の観察も重要である。本邦の使用成績調査（ベタフェロン[®]）では、4.5%と報告されている（CQ 14-6 参照）。

5. その他

管理がされていないてんかん患者への導入は禁忌となっている。本邦のMS患者のてんかん有病率は高い可能性もあり注意が必要である⁹⁾。

1型糖尿病や全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）、重症筋無力症などの自己免疫疾患が誘発されたとの報告もある¹⁰⁻¹²⁾。

美容面では脱毛症や禿瘡が生じることもあり、女性における月経異常は本邦での頻度は少ない（1%以下）といわれている¹⁾が、問診も重要である。

文献

- 1) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients : a randomized, multicenter study. *Neurology*. 2005 ; 64(4) : 621-630.
- 2) Faghihi G, Basiri A, Pourazizi M, et al. Multiple cutaneous necrotic lesions associated with Interferon beta-1b injection for multiple sclerosis treatment : A case report and literature review. *J Res Pharm Pract*. 2015 ; 4(2) : 99-103.
- 3) Marrie RA, Yu BN, Leung S, et al. The incidence and prevalence of thyroid disease do not differ in the multiple sclerosis and general populations : a validation study using administrative data. *Neuroepidemiology*. 2012 ; 39(2) : 135-142.
- 4) Polman CH, Kappos L, Dahlke F, et al. Interferon beta-1b treatment does not induce autoantibodies. *Neurology*. 2005 ; 64(6) : 996-1000.
- 5) Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis : a systematic review. *Mult Scler*. 2015 ; 21(3) : 305-317.
- 6) Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, et al. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013 ; 81(2) : 184-192.
- 7) Reder AT, Oger JF, Kappos L, et al. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon β -1b in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 ; 3(3) : 294-302.
- 8) Frago YD, Frota ER, Lopes JS, et al. Severe depression, suicide attempts, and ideation during the use of interferon beta by patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010 ; 33(6) : 312-316.
- 9) Nakano H, Tanaka M, Kinoshita M, et al. Epileptic seizures in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epilepsy Res*. 2013 ; 104(1-2) : 175-180.
- 10) Uonaga T, Yoshida K, Harada T, et al. Case of type 1 diabetes mellitus following interferon β -1a treatment for multiple sclerosis. *Intern Med*. 2012 ; 51(14) : 1875-1877.
- 11) Hansen T, New D, Reeve R, et al. Acute renal failure, systemic lupus erythematosus and thrombotic microangiopathy

following treatment with beta-interferon for multiple sclerosis : case report and review of the literature. NDT Plus. 2009 ; 2(6) : 466-468.

- 12) Dionisiotis J, Zoukos Y, Thomaides T. Development of myasthenia gravis in two patients with multiple sclerosis following interferon beta treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 ; 75(7) : 1079.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/3/31

#1 Search multiple sclerosis 65,966

#2 Search "Interferon-beta/adverse effects" [Majr] 365

#3 Search #1 and #2 293

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 264

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/3/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,871

#2 (Interferon-Beta/TH) and (SH=毒性・副作用) 373

#3 #1 and #2 173

#4 (#3) and (LA=日本語, 英語 CK=ヒト PDAT=1990/1/1 : 2015/3/31) 171

抗アクアポリン 4 抗体陽性患者にインターフェロン β 製剤を使用してもよいか？

推奨

抗アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体陽性患者にインターフェロン β (interferon- β : IFN β) 製剤を新規に使用しないよう推奨する **1C-**

背景・目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) 治療薬として開発された IFN β 製剤は、発売当時 (ベタフェロン® 2000 年 11 月, アボネックス® 2006 年 9 月薬価収載), いわゆる視神経脊髄型 MS (optico-spinal MS : OSMS) にも使用されてきた。2005 年, その一部に抗 AQP4 抗体陽性の視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) が含まれていることが判明し, NMO が新たな疾患概念として確立するまでの間に IFN β 製剤は継続されており, その治療反応性に関する報告がみられた。

解説・エビデンス

IFN β 製剤¹⁾ は, 本邦初の MS 治療薬として 2000 年から使用されるようになった。2005 年, NMO 特異的自己抗体である抗 AQP4 抗体が発見され, 類似した臨床経過を示す OSMS 患者において, 抗体陽性例と陰性例が混在していたことから, その治療反応性について慎重に検討されてきた。しかし, 抗 AQP4 抗体陽性患者においては IFN β を導入した後にむしろ再発が生じたという症例報告^{2,3)} がみられるようになった。その後本邦から報告された後方視的検討⁴⁻⁶⁾ では抗 AQP4 抗体陽性患者において IFN β の再発予防効果を示すものではなく, 海外でも同様に有効性は示されなかった^{7,8)}。

IFN β 導入により, 抗 AQP4 抗体上昇⁹⁾, インターロイキン-6 (interleukin-6 : IL-6) 上昇¹⁰⁾, ヘルパー T2 細胞 (helper T2 cell : Th2 細胞) レスポンスの亢進¹¹⁾, B cell-activation factor 上昇¹²⁾ が生じることも疾患活動性低下に至らない一因と考えられている。

抗 AQP4 抗体陽性者は, 無症候でない限り視神経脊髄炎スペクトラム (NMO spectrum disorders : NMOSD) と診断される可能性が非常に高いと考えられ, これまでの臨床効果の報告と NMO 病態への悪影響も示唆される状況からは, 再発予防を目的に IFN β 製剤による治療を開始しないよう推奨する。

文献

- 1) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients : a randomized, multicenter study. *Neurology*. 2005 ; 64 (4) : 621-630.

- 2) Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci.* 2007 ; 252(1) : 57-61.
- 3) Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol.* 2008 ; 255(2) : 305-307.
- 4) Tanaka M, Tanaka K, Komori M. Interferon-beta (1b) treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol.* 2009 ; 62(3) : 167-170.
- 5) Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, et al. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2010 ; 17(5) : 672-676.
- 6) Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, et al. IFNβ-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology.* 2010 ; 75(16) : 1423-1427.
- 7) Jarensook B, Siritho S, Prayoonwivat N. Efficacy and safety of beta-interferon in Thai patients with demyelinating diseases. *Mult Scler.* 2013 ; 19(5) : 585-592.
- 8) Wang KC, Lin KH, Lee TC, et al. Poor responses to interferon-beta treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with long spinal cord lesions. *PLoS One.* 2014 ; 9(6) : e98192.
- 9) Palace J, Leite MI, Nairne A, et al. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica : increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol.* 2010 ; 67(8) : 1016-1017.
- 10) Martínez-Cáceres EM, Río J, Barrau M, et al. Amelioration of flulike symptoms at the onset of interferon beta-1b therapy in multiple sclerosis by low-dose oral steroids is related to a decrease in interleukin-6 induction. *Ann Neurol.* 1998 ; 44(4) : 682-685.
- 11) Nakajima H, Hosokawa T, Doi Y, et al. Interferon-β1b increases Th2 response in neuromyelitis optica. *Int J Mol Sci.* 2012 ; 13(10) : 12213-12223.
- 12) Krumbholz M, Faber H, Steinmeyer F, et al. Interferon-beta increases BAFF levels in multiple sclerosis : implications for B cell autoimmunity. *Brain.* 2008 ; 131(Pt 6) : 1455-1463.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/3/31

#1 Search betaferon OR IFN-beta OR interferon-beta 31,864

#2 Search neuromyelitis optica OR NMO [tiab] OR aquaporin 10,080

#3 Search #1 and #2 87

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 70

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/3/31

#1 Interferon-Beta/TH or Interferon-β/AL or Interferon-beta/AL or インターフェロン β/AL or インターフェロンベータ/AL or "Interferon Beta-1b"/TH or betaferon/AL or IFNβ/AL or ifn-β/AL or ifn-beta/AL or "Interferon Beta 1a"/TH or "Interferon Beta-1b"/TH 3,819

#2 (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) or (Aquaporins/TH or アクアポリン/AL or aquaporin/AL) 4,387

#3 #1 and #2 163

#4 (#3) and (LA=日本語, 英語 CK=ヒト PDAT=1990/1/1 : 2015/3/31) 161

13.2 | フィンゴリモド

cq 13-2-1

フィンゴリモドは再発予防に有効か？

回答

フィンゴリモドは、再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）において再発予防の有効性を認める。

背景・目的

RRMS に対するフィンゴリモドの再発予防の有効性は、国内外の大規模比較試験〔FREEDOMS（FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in MS）試験¹⁾、TRANSFORMS（Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis）試験²⁾〕ならびに延長試験・サブ解析、および国内第Ⅱ相試験^{3,4)}などにより検討された。一方、二次性進行型 MS（secondary progressive MS：SPMS）に対するフィンゴリモドの有効性を検討した報告はない。

解説・エビデンス

a. FREEDOMS 試験¹⁾

RRMS に対し行われたプラセボ対照大規模比較試験で、フィンゴリモド 0.5 mg 群（ $n=425$ ）、1.25 mg 群（ $n=429$ ）、プラセボ群（ $n=418$ ）の 3 群間で、2 年の観察期間における年間再発率（annualized relapse rate：ARR）が比較された。その結果、ARR はプラセボ群 0.4 に対し、0.5 mg 群で 0.18（ $p<0.001$ ）、1.25 mg で 0.16（ $p<0.001$ ）となり、50%以上の ARR 抑制が得られた。また、脳 MRI の検討では、新規または新たに拡大した T2 病巣やガドリニウム（Gd）造影病巣が出現しなかった症例の割合は、プラセボ群に比較してフィンゴリモド群で有意に多かった（ $p<0.001$ ）。さらに、FREEDOMS 試験の延長試験⁵⁾（最大 2 年の延長）の ARR 解析では、2 年間のプラセボ内服からフィンゴリモドへ切り替えられた群の ARR 0.36 に対し、0.5 mg 群では 0.19（ $p<0.0001$ ）、1.25 mg 群で 0.16（ $p<0.0001$ ）と、有意の減少を保っていた。

b. TRANSFORMS 試験²⁾

RRMS において行われた、IFN β -1a 治療群を対照群とした大規模比較試験で、フィンゴリモド 0.5 mg 群（ $n=429$ ）、1.25 mg 群（ $n=420$ ）、IFN β -1a 群（ $n=431$ ）の 3 群に分け、観察期間 1 年の ARR が比較された。その結果、ARR は IFN β 群の 0.33 に対して、フィンゴリモド 0.5 mg 群では 0.16（52%抑制、 $p<0.001$ ）、1.25 mg 群は 0.20（38%抑制、 $p<0.001$ ）であり、有意に減少した。また、新規または新たに拡大した脳 MRI の T2 病巣数は、IFN β 群で 2.6 個、

0.5 mg 群で 1.7 個 ($p=0.004$), 1.25 mg 群では 1.5 個 ($p<0.001$) で, フィンゴリモド群で有意に少なかった. Gd 造影病巣が認められなかった症例の割合も, フィンゴリモド群で有意に高率であった ($p<0.001$).

TRANSFORMS 試験の延長試験⁶⁾ (延長期間 1 年) の検討では, フィンゴリモド継続群での ARR 抑制の持続と, IFN β -1a からフィンゴリモドへの治療変更群において, さらなる ARR の低下を認めた. また, 治験開始から最大 4.5 年経過を観察した TRANSFORMS 延長試験⁷⁾ でも, フィンゴリモド 0.5 mg 継続群の ARR 0.17 は, IFN β -1a からフィンゴリモドへの治療変更群の ARR 0.27 に比して有意に減少していた ($p<0.001$). さらに, MRI 上の疾患活動性も治療変更後に減少したと報告されている. しかし, TRANSFORMS 試験では, IFN β の治療歴がある患者の割合がいずれの群でも 50%程度含まれており, 治験導入前の ARR は 3 群ともに 1.5 と高いため, IFN β の suboptimal responder が多く組み込まれていた可能性がある. したがって, TRANSFORMS 試験は, IFN β -1a に対するフィンゴリモドの優越性を証明した試験ではない.

c. 国内第Ⅱ相試験³⁾

本邦における RRMS のプラセボ対照比較試験は, フィンゴリモド 0.5 mg 群 ($n=57$), 1.25 mg 群 ($n=57$), プラセボ群 ($n=57$) の 3 群で, 6 か月間の観察期間を設けて実施された. 対象は Kurtzke 総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke : EDSS) 6.0 以下で, 過去 1 年間に 1 回以上または過去 2 年間に 2 回以上の再発を経験した RRMS 患者である. ARR の検討では, プラセボ群 0.99 に対し, フィンゴリモド 0.5 mg 群では 0.5 (49%の抑制, $p<0.05$), 1.25 mg 群では 0.41 (58%の抑制, $p<0.05$) と有意に減少した. 脳 MRI の検討では, Gd 造影が認められなかった症例の割合は, プラセボ群 40.4%に比較しフィンゴリモド 0.5 mg 群 70.0% ($p=0.04$), 1.25 mg 群 86.0% ($p<0.001$) と有意に高率であった. 新規または拡大した T2 病巣数も, フィンゴリモド群で有意の低値を示した ($p<0.001$). 国内第Ⅱ相の延長試験⁴⁾ (追加 6 か月間) の検討では, プラセボからフィンゴリモドに変更した群 (治験開始 6 か月後から実薬開始) の ARR や MRI 画像上の指標は, 変更前よりも改善が認められている.

文献

- 1) Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 387-401.
- 2) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 402-415.
- 3) Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 ; 18(9) : 1269-1277.
- 4) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, et al. Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months : results of a phase 2 observational extension. *BMC Neurol*. 2014 ; 14 : 21.
- 5) Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis : the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*. 2015 ; 84(15) : 1582-1591.
- 6) Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis : a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011 ; 10(6) : 520-529.
- 7) Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis : results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 ; 87(5) : 468-475.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search multiple sclerosis 66,146

#2 Search fingolimod OR FTY720 OR FTY-720 1,860

#3 Search recurrence OR relaps* 458,771

#4 Search prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention 1,944,968

#5 Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 83

#6 Search #5 Filters：Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31；Humans；English；Japanese 53

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 （多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL） 8,895

#2 Fingolimod/TH or Fingolimod/AL or フィンゴリモド/AL or FTY720/AL or FTY-720/AL 805

#3 （再発/TH or 再発/AL） 178,972

#4 予防/AL or 防止/AL 439,181

#5 #1 and #2 and #3 and #4 44

#6 （#5） and （DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト） 41

フィンゴリモドは障害の進行防止に有効か？

回答

フィンゴリモドは、再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）の身体障害の進行抑制に有効性を認める。

一次性進行型 MS（primary progressive MS：PPMS）への有効性は確立していない。

背景・目的

RRMS に対して、プラセボ群を対照とした 2 年間の大規模比較試験〔FREEDOMS（FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in MS）試験¹⁾、FREEDOMS II 試験²⁾（主に米国）、FREEDOMS 試験の延長試験（FREEDOMS 試験+2 年間）が行われた³⁾。また、インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）-1a 治療群を対照とした TRANSFORMS（Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in RRMS）試験⁴⁾、その延長試験（TRANSFORMS 試験+1 年間⁵⁾、さらに TRANSFORMS 試験の追加延長試験（最長 4.5 年間⁶⁾）も実施された。PPMS に対しても、フィンゴリモドの身体障害の進行抑制効果に関する臨床試験が行われた⁷⁾。本邦では、身体障害の進行に対するフィンゴリモドの効果を検証し得る試験は行われていない。

解説・エビデンス

1. RRMS

a. FREEDOMS 試験¹⁾

RRMS を対象に施行された、プラセボ対照大規模比較試験である。患者をフィンゴリモド 0.5 mg 群（ $n=425$ ）、1.25 mg 群（ $n=429$ ）、プラセボ群（ $n=418$ ）の 3 群に分け、2 年間での身体障害度の進行〔Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）で評価し、3～6 か月持続する障害の進行（confirmed disability progression：CDP）〕を比較した。その結果、CDP を認めない症例の割合は、プラセボ群 75.9%に対して 0.5 mg 群 82.3%（ $p=0.03$ ）、1.25 mg 群 83.4%（ $p=0.01$ ）という結果が得られ、フィンゴリモドは身体障害の進行を有意に抑制していた。FREEDOMS 試験の延長試験³⁾（+2 年間）の解析では、プラセボからフィンゴリモドへの治療変更群と、当初からフィンゴリモド治療を継続した群を比較すると、後者では CDP を示さなかった患者割合が有意に多かった（ $p<0.05$ ）。一方、FREEDOMS II 試験²⁾では、フィンゴリモド 0.5 mg 群（ $n=358$ ）および 1.25 mg 群（ $n=370$ ）ともに、プラセボ群（ $n=355$ ）に対しての有意な CDP 抑制効果は示されなかった。大脳萎縮の進行抑制効果という身体障害の進行抑制につながる間接的なエビデンスもあるため¹⁻³⁾、フィンゴリモドは、RRMS 患者の身体障害の進行抑制に有効であると考えられるが、エビデンスとしては弱いと判断される。

b. TRANSFORMS 試験⁴⁾

RRMS で行われた、IFN β -1a 治療群を対照群とした大規模比較試験である。フィンゴリモド 0.5 mg 群 ($n=429$)、1.25 mg 群 ($n=420$)、IFN β -1a 群 ($n=431$) の 3 群に分け、CDP が出現するまでの時間経過と、CDP を示さない患者の割合が身体障害の進行抑制指標として採用されたが、両指標とも 3 群間での有意差は検出されなかった。TRANSFORMS 試験の延長試験 (+1 年間)⁵⁾ および TRANSFORMS 試験の追加延長試験 (最長 4.5 年間)⁶⁾ でも、フィンゴリモド 0.5 mg 治療継続群は、IFN β -1a からフィンゴリモドへ治療変更した群に比べ、有意な身体障害の進行抑制は認められなかった。

2. PPMS

PPMS に対するフィンゴリモドの効果は、0.5 mg 服用群 ($n=336$) と 1.25 mg 服用群 ($n=147$) および 2 つのプラセボ群 ($n=487$) において、36 か月から最長 5 年までの観察期間を設定して検証された⁷⁾。その結果、EDSS で 3 か月持続する CDP を指標にすると、フィンゴリモド投与群では 77.2%、プラセボ群では 80.3%が CDP を呈し、有意差はなかった。したがって、フィンゴリモドが PPMS における身体障害の進行抑制に有効であるとのエビデンスは得られていない。

文献

- 1) Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 387-401.
- 2) Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 ; 13(6) : 545-556.
- 3) Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis : the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*. 2015 ; 84(15) : 1582-1591.
- 4) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 402-415.
- 5) Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis : a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011 ; 10(6) : 520-529.
- 6) Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis : results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 ; 87(5) : 468-475.
- 7) Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 ; 387(10023) : 1075-1084.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search multiple sclerosis 66,162
- #2 Search fingolimod OR FTY720 OR FTY-720 1,861
- #3 Search disability OR development OR develop* OR progression OR progressi* 4,278,054
- #4 Search modifying OR delayed OR prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention 2,226,686
- #5 Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 176
- #6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 108

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,895
- #2 Fingolimod/TH or Fingolimod/AL or フィンゴリモド/AL or FTY720/AL or FTY-720/AL 805
- #3 障害/AL or 進行/AL or 悪化/AL 975,399
- #4 予防/AL or 防止/AL 439,181
- #5 #1 and #2 and #3 and #4 19
- #6 (#5) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 19

フィンゴリモドはどのように使用するのか？

回答

再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）の再発予防・身体障害の進行抑制を目的に、フィンゴリモド 0.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。フィンゴリモド治療を考慮したら、適応禁忌・併用禁忌・慎重投与・注意事項を確認し、投与中は定期的な管理を行う必要がある。治療医の所属する医療施設は施設要件を満たしていなければならない。

背景・目的

フィンゴリモドは、RRMS の再発抑制および身体障害の進行抑制に適応を有する。脊髄長大病変を有する患者は国内臨床試験^{1,2)} から除外されていたため有効性・安全性は確立していない。抗アクアポリン 4（aquaporin-4：AQP4）抗体陽性患者では投与早期から重篤な再発をきたすことがあり、使用すべきではない²⁾。また、小児への投与適応はない。

解説・エビデンス

1. フィンゴリモドの適応

フィンゴリモドは、RRMS の再発抑制および身体障害の進行抑制を目的に使用する¹⁻⁴⁾。通常、インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）治療あるいはグラチラマー酢酸塩（glatiramer acetate：GA）治療を試み、治療抵抗性の症例においてフィンゴリモド治療への切り替えを考慮する^{5,6)}。治療変更の必要性を判定する方法に確立されたものはないが、再発により神経障害を残し、かつ年 1 回以上の臨床的再発や 1 年以内に新たな脱髄病巣が MRI 上で検知されるなどの基準が提唱されている^{5,6)}。過去 1 年間に 2 回以上の再発をきたした症例、脳 MRI において新規造影病変が多数検出されるか、あるいは前回の MRI と比較して T2 病巣の著明な増加を認める症例、神経障害度の進行が速い症例、病初期から高次脳機能障害を認める症例など、疾患活動性が高いと判断される症例では、最初からフィンゴリモド治療導入を考慮してもよい。なお、フィンゴリモド治療開始後に tumefactive demyelinating lesion（TDL）が誘発され、重篤な神経症状を呈した症例が報告⁷⁾ されていることから、過去に TDL の既往のある患者には使用を控えるべきである。

2. フィンゴリモド投与開始前に知っておくべきこと⁶⁾

抗 AQP4 抗体検査は必ず実施する。

適応禁忌：①成分に過敏症のある患者、②重篤な感染症のある患者、③クラス Ia（キニジン、プロカイナムイドなど）、クラス III（アミオダロン、ソタロールなど）抗不整脈剤を投与中の患者、④妊娠あるいは妊娠の可能性のある患者。

併用禁忌：①生ワクチン接種，②クラスⅠa・クラスⅢ抗不整脈剤。

慎重投与：①感染症のある，または疑いのある患者，②水痘・带状疱疹の既往がない患者（予防接種を受けていない患者では抗体価の確認），③易感染性状態にある患者，④Ⅱ度以上の房室ブロック，洞不全症候群，虚血性心疾患，うっ血性心不全のある患者，⑤心拍数の低い患者， β 遮断薬，カルシウム（Ca）拮抗薬を投与中の患者，失神の既往のある患者，⑥低カリウム（K）血症，先天性QT延長症候群，QT延長のある患者，⑦高血圧，⑧黄斑浮腫のある患者，糖尿病，ブドウ膜炎の既往のある患者，⑨肝機能障害またはその既往歴のある患者，⑩重度の呼吸器疾患を有する患者，⑪高齢者。

注意事項：経口副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬との長期併用療法は勧められない。フィンゴリモド投与中では，インフルエンザワクチンなどの予防接種の効果が十分に得られない可能性に留意する⁸⁾。ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）・ヒトT細胞白血病ウイルス（human T-cell leukemia virus：HTLV）-1抗体陽性の患者，B型・C型肝炎ウイルスキャリアの患者への投与は十分な注意を要する。

3. フィンゴリモド投与開始時および投与後の注意事項⁶⁾

a. 初回投与時

一過性の心拍数低下，房室伝導遅延を生じることがある。初回投与後少なくとも6時間までは1時間毎にバイタルサインの観察を行い，初回投与前および投与6時間後には12誘導心電図を測定する。また，初回投与24時間後はバイタルサインの確認に加え，連続的に心電図をモニターする。24時間以降でも徐脈性不整脈が起こる場合があり，短期入院のうえ，導入する施設もある。

b. 投与開始後

投与後から2週間では，末梢血白血球，特にリンパ球の減少を認め，定期的な血液検査が必要である。投与後から1～3か月間では，肝機能異常（ALT，AST， γ -GTPなど）を認め，その後も異常高値を持続することがある。このため定期的な血液検査を施行する。投与開始後3～4か月頃には，黄斑浮腫を認めることがある。霧視・変形視・視力障害などを訴えるが，視覚障害を伴わない場合があり，早期発見のためにこの時期，光干渉断層計（optical coherence tomography：OCT）を施行する。糖尿病やブドウ膜炎の既往のある患者ではリスクが高いため，定期的にOCTを実施する。その他，投与後の感染症，妊娠の有無を常に留意する。さらに，稀ながら発症の危険性のある進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）の早期発見のため，3～6か月毎の定期的な脳MRI検査〔拡散強調・FLAIR（fluid-attenuated inversion recovery）画像〕を施行する。

文献

- 1) Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 ; 18(9) : 1269-1277.
- 2) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, et al. Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months : results of a phase 2 observational extension. *BMC Neurol*. 2014 ; 14 : 21.
- 3) Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 387-401.
- 4) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 402-415.

- 5) Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012 ; 366(4) : 339-347.
- 6) Matsui M, Shimizu Y, Doi H, et al. Japanese guidelines for fingolimod in multiple sclerosis : putting into practice. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014 ; 5(1) : 34-48.
- 7) Visser F, Wattjes MP, Pouwels PJW, et al. Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment. *Neurology*. 2012 ; 79(19) : 2000-2002.
- 8) Kappos L, Mehling M, Arroyo R, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 ; 84(9) : 872-897.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Multiple Sclerosis/drug therapy" [Mesh] 8,262
- #2 Search fingolimod OR FTY720 OR FTY-720 1,861
- #3 Search "Immunosuppressive Agents/administration and dosage" [Mesh] OR "Immunosuppressive Agents/therapeutic use" [Mesh] 61,816
- #4 Search #1 AND #2 AND #3 286
- #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 245

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,895
 - #2 (Fingolimod/TH) and (SH = 治療の利用) 410
 - #3 (薬物療法/TH or 投薬/AL) or 投与/AL or (治療成績/TH or 治療成績/AL) 959,721
 - #4 #1 and #2 and #3 152
 - #5 (#4) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 147
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

フィンゴリモドにはどのような副作用があるのか？

回答

フィンゴリモドの投与開始時、投与後に注意すべき副作用がある。

①初回投与時の徐脈性不整脈、②感染症、③肝機能異常、④黄斑浮腫、⑤妊娠・胎児に対するリスク、⑥その他〔進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）、悪性腫瘍など〕

背景・目的

海外での大規模比較試験 FREEDOMS（FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in MS）試験¹⁾では、重篤な副作用の発現頻度はプラセボ群（ $n=418$ ）で 13.8%に対して 0.5 mg 服用群（ $n=425$ ）で 10.1%であった。国内使用成績調査²⁾での副作用の発現率は 52.62%（965/1,834）、重篤な副作用の発現率は 19.74%（362/1,834）であった。

解説・エビデンス

1. 初回投与時の徐脈性不整脈

フィンゴリモド投与開始時に一過性の心拍数低下、房室ブロックを生じることがある。国内臨床試験³⁾では徐脈の発現頻度はフィンゴリモド 0.5 mg 群で 5.3%、Ⅱ度房室ブロック 1.8%であった。フィンゴリモド初回投与後においては、24 時間の心拍状態の確認が必要である。

2. 感染症

感染症の頻度は、FREEDOMS 試験において、プラセボ群 72%、フィンゴリモド治療群 69%で同程度であった。主なものに上気道感染、インフルエンザウイルス感染、下気道感染などがあり、重篤なものとしてはヘルペスウイルス感染や尿路感染などがあった。国内臨床試験³⁾ではプラセボ群の 40.4%に対して、0.5 mg 群で 49.1%、1.25 mg 群では 57.4%と、フィンゴリモド群で高い傾向がみられた。鼻咽頭炎が最も多く、そのほかインフルエンザウイルス感染や带状疱疹ウイルス感染なども認められた⁴⁾。海外の TRANSFORMS（Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis）試験⁵⁾では 1.25 mg 群において播種性带状疱疹 1 例、ヘルペス脳炎 1 例による死亡例の報告がある。国内使用成績調査（全例調査）の中間集計解析の結果²⁾、带状疱疹の発症に 70 歳以上の高齢がリスク因子として関与していることが指摘されている。

3. 肝機能異常

国内臨床試験では、投与開始 3 か月後の肝機能検査異常（特に ALT が正常上限の 3 倍を超える）は、フィンゴリモド群で多くみられた（0.5 mg 群で 7.1%、1.25 mg 群で 13.0%）³⁾。本剤投与中は

定期的に肝機能検査を実施し、肝機能障害による症状を認める場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。国内使用成績調査（全例調査）中間集計²⁾の結果から、肝機能検査異常に影響を及ぼす要因として、60歳以上・男性であることが指摘された。

4. 黄斑浮腫

フィンゴリモド投与開始3～4か月後に、黄斑浮腫が出現することがある。黄斑浮腫の初期は自覚症状がないことが多く、一部の症例では霧視、変形視、視力低下を自覚する。FREEDOMS試験¹⁾では1.25 mg群において0.7%に生じ、TRANSFORMS試験⁵⁾では1.25 mg群で1%、0.5 mg群で0.5%に出現した。いずれもフィンゴリモド中止により数か月で回復している。なお、糖尿病やブドウ膜炎の既往の症例では黄斑浮腫発症のリスクが高く、定期的な眼科的診察が必要である。

5. 妊娠・胎児に対するリスク

フィンゴリモドが作用するスフィンゴシン-1-リン酸（sphingosine-1-phosphate：S1P）受容体は、胚発生中の血管形成に関与することが知られており、動物実験では胚・胎児死亡の増加、内臓異常および骨格変異を含む毒性が認められている⁶⁾。フィンゴリモド投与中の妊娠50例中19例が出産し、17例は正常新生児、1例は先天性脛骨弯曲、1例は無頭蓋症であった⁷⁾。以上より、妊婦への安全性は確立されていないため、フィンゴリモド投与中止2か月後までは避妊するよう指導する。また、本剤投与中の授乳は避けるべきである。

6. その他

フィンゴリモド治療中にPMLを発症した3例の報告⁸⁾がある。国内でも、フィンゴリモド治療関連PMLが2例報告されているので、3～6か月に一度は脳MRIを行うべきである。また、海外の臨床試験では皮膚の悪性腫瘍の合併が報告され^{1,5)}、国内臨床試験でもリンパ増殖性疾患による死亡例があるため⁴⁾、悪性腫瘍のリスクは完全には否定できない。なお、フィンゴリモド開始後、tumefactive demyelinating lesion（TDL）を伴う重篤な再発をきたす患者があり^{9,10)}、注意を要する。

文献

- 1) Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 387-401.
- 2) 田辺三菱製薬(株). イムセラ®カプセル 0.5 mg 多発性硬化症 使用成績調査(全例調査)中間集計 Vol. 4. 2016. http://medical.mt-pharma.co.jp/di/imusera/pdf/imu_interim_report.pdf [2017年3月7日最終アクセス]
- 3) Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 ; 18(9) : 1269-1277.
- 4) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, et al. Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months : results of a phase 2 observational extension. *BMC Neurol*. 2014 ; 14 : 21.
- 5) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 402-415.
- 6) Allende ML, Proia RL. Sphingosine-1-phosphate receptors and the development of the vascular system. *Biochim Biophys Acta*. 2002 ; 1582(1-3) : 222-227.
- 7) 藤原一男監. ノバルティスファーマ(株). ジレニア®適正使用ガイド 改訂第6版. 2016. http://drs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/gil/tg/tg_gil_201610.pdf [2017年3月7日最終アクセス]
- 8) Faulkner M. Risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 ; 14(11) : 1737-1748.
- 9) Visser F, Wattjes MP, Pouwels PJW, et al. Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment. *Neurology*.

- 2012 ; 79(19) : 2000-2002.
- 10) Pilz G, Harrer A, Wipfler P, et al. Tumoractive MS lesions under fingolimod. A case report and literature review. *Neurology*. 2013 ; 81(19) : 1654-1658.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search multiple sclerosis 66,190
- #2 Search fingolimod OR FTY720 OR FTY-720 1,861
- #3 Search "Immunosuppressive Agents/adverse effects" [Mesh] 17,257
- #4 Search #1 AND #2 AND #3 128
- #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans : English : Japanese 110

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,895
 - #2 (Fingolimod/TH) and (SH=毒性・副作用) 91
 - #3 #1 and #2 83
 - #4 (#3) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 83
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

抗アクアポリン 4 抗体陽性患者にフィンゴリモドを使用して もよいか？

回答

抗アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体陽性患者にフィンゴリモドを使用すべきではない。

背景・目的

日本人の再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis : RRMS) を対象に行われた、フィンゴリモドのプラセボ対照第Ⅱ相臨床試験^{1,2)} や海外での TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in RRMS) 大規模比較試験³⁾ において、抗 AQP4 抗体陽性の視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) 症例が紛れ込んでいたことが判明している。国内臨床試験において抗 AQP4 抗体陽性患者のとした転帰が検討された結果、MS として非定型的な臨床像や MRI 画像を呈する中枢神経系脱髄疾患患者に対し、同抗体を測定せずにフィンゴリモド治療を開始することの危険性について、警告が出された²⁾。

解説・エビデンス

RRMS の国内第Ⅱ相臨床試験^{1,2)} において、脊髄長大病変を有さないために治験対象となり、後に抗 AQP4 抗体陽性と判明した NMO 症例が 4 名含まれており、全員に導入早期の比較的重篤な再発が認められた^{2,4)}。症例 1 では、フィンゴリモド 0.5 mg 服用後 9 日目に脊髄長大病変と橋および中脳病変が生じた^{2,5)}。症例 2 では、フィンゴリモド 1.25 mg を服用した日に心拍数が低下し、5 日目に脊髄炎が起こった。心拍数の低下や肝障害のためにフィンゴリモドは中止されたが、その 6 日後に無症候性の多発性大脳白質病変が出現し、さらにその 2 週間後には健忘失語をきたした²⁾。症例 3 ではプラセボからフィンゴリモド 0.5 mg に切り替わり、服用 29 日目に右視神経炎と脊髄炎が再発し、さらに 3 か月目と 4 か月目にも小脳失調や脱力が生じた²⁾。症例 4 はプラセボからフィンゴリモド 1.25 mg に変更し、服用 10 日後に頭痛を発症、意識障害を伴う多巣性白質病変を認め、JC ウイルス (John Cunningham virus : JCV) は陰性で進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) は否定され、NMO の急性増悪と診断された^{2,6)}。

一方、TRANSFORMS 試験に参加した韓国の 1 症例でも、フィンゴリモド服用後 2 週間後に右前頭葉と頭頂葉にわたる広範な多巣性白質病変を認め、NMO の急性増悪と判断されたが、後に抗 AQP4 抗体陽性が判明したと報告している⁷⁾。以上より、抗 AQP4 抗体陽性の症例および NMO 病態の存在が疑われる症例では、フィンゴリモドの使用をすべきではない。

文献

- 1) Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 ; 18(9) : 1269-1277.
- 2) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, et al. Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months : results of a phase 2 observational extension. *BMC Neurol*. 2014 ; 14 : 21.
- 3) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 402-415.
- 4) 田辺三菱製薬(株). イムセラ®カプセル 0.5 mg 多発性硬化症 使用成績調査(全例調査)中間集計 Vol. 4. 2016. http://medical.mt-pharma.co.jp/di/imusera/pdf/imu_interim_report.pdf [2017年3月7日最終アクセス]
- 5) Yoshii, F Moriya Y, Ohnuki T, et al. Fingolimod-induced leukoencephalopathy in patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 ; 7 : 53-57.
- 6) 伊崎祥子, 成川真也, 久保田昭洋, 他. フィンゴリモド投与 10 日後に多巣性白質病変を呈し急性増悪を示した視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)の1例. *臨神経*. 2013 ; 53(7) : 513-517.
- 7) Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2012 ; 18(1) : 113-115.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search fingolimod OR FTY720 OR FTY-720 1,861
#2 Search (neuromyelitis optica) OR "NMO" [tiab] OR aquaporin 10,123
#3 Search #1 AND #2 13
#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 13

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) or (Aquaporins/TH or アクアポリン/AL or aquaporin/AL) 4,407
#2 Fingolimod/TH or Fingolimod/AL or フィンゴリモド/AL or FTY720/AL or FTY-720/AL 805
#3 #1 and #2 49
#4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 49
重要な文献をハンドサーチで追加した。

13.3 | ナタリズマブ

cq 13-3-1

ナタリズマブは再発予防に有効か？

回答

ナタリズマブは、再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）に対しての再発予防に有効である。

背景・目的

MSの病巣は、自己免疫性をもったTリンパ球を含む活性化炎症細胞が、炎症性液性因子や接着因子である炎症細胞表面の $\alpha 4\beta 1$ インテグリンと、血管内皮細胞表面のvascular cell adhesion molecule 1（VCAM-1）との相互作用の下に血液脳関門を通過することにより形成されることが考えられている¹⁾。 $\alpha 4$ インテグリンを発現しているのは、白血球の中では好中球を除くリンパ球、単球、好塩基球、好酸球である。ヒト化モノクローナル抗体ナタリズマブは、IgG4骨格をもち、ヒトインテグリン $\alpha 4$ サブユニットに特異的に結合する。 $\alpha 4\beta 1$ インテグリンとVCAM-1との相互作用を阻害することにより、炎症性組織への免疫細胞の侵入を防ぎ、MSの病巣形成を阻止する²⁾。またナタリズマブは、フィブロネクチンなどの細胞外マトリックスとの相互作用を阻害することにより、病巣で進行している炎症反応を抑制する可能性がある^{3,4)}。

解説・エビデンス

第Ⅲ相試験であるAFFIRM（Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis）試験は、エントリーより50日前から寛解状態で、かつ過去1年以内に再発が認められた99施設942名のRRMS患者に対して行われた。患者は、4週毎に116週間にわたってナタリズマブ300 mg（627名）もしくはプラセボ（315名）が投与された。主要エンドポイントは、1年後の年間再発率（0.26 vs 0.81）と、2年でのKurtzke総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）；Kaplan Meier法による進行の累積確率（17% vs 29%）であった。2年間にわたるMRI上の新規病変は、平均（1.9 vs 11）であり、MRI造影増強病変数は92%減少した。新規病変を認めなかったものは57% vs 7%であった⁵⁾。SENTINEL（Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis）試験は、インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）-1a投与を受け、かつ過去1年間に再発が認められた1,171名の患者に対して行われた。IFN β -1aにプラセボ投与した群582名とIFN β -1aにナタリズマブを投与した群589名を比較した。開始後1年間での再発率は0.82 vs 0.38であり、2年でのEDSS（Kaplan Meier法による進行の累積確率）はナタリズマブ

群がプラセボ群に比べ23%低下した。臨床的再発がない患者は、32% vs 54%となった。MRIで確認された新規病変は5.4 vs 1.9であり、2年間の造影像病変数は0.9 vs 0.1であった⁶⁾。脳萎縮に関しては、AFFIRM試験のサブ解析論文にて示されており、1年目は偽萎縮(炎症減少による浮腫改善)が認められたが、2年目の解析では脳萎縮の進行率は改善された⁷⁾。

日本の治験としては、RRMS 第Ⅱ相パート A (EDSS 6.0 以下の MS 患者 12 例) と第Ⅱ相パート B (EDSS 5.5 以下の MS 患者 47 例、プラセボ 47 例) が行われ、24 週間の安全性および主要評価項目として新規活動性病変の発生率、副次評価項目として年間再発率、新規または新規に拡大した T2 病巣の累積数、ガドリニウム (Gd) 造影病巣の累積数、無再発例の割合をプラセボ群と比較検討した。主要評価項目の新規活動性病変の発生率はプラセボに比べて、84%の抑制効果が確認されたが、論文文化はまだなされていない⁸⁾。

ナタリズマブ中和抗体の発現率は AFFIRM および SENTINEL において 57/625 (9.1%) と報告されており、そのうち、一過性陽性例は 20/625 (3.2%)、持続陽性例は 37/625 (5.9%) であった⁹⁾。ナタリズマブ中和抗体出現時期に関しては、AFFIRM 試験で 88%は 12 週間、9%が 24 週までに陽性となった⁹⁾。ナタリズマブ中和抗体と再発率の検討を行ったところ、年間再発率が抗体陰性群では 0.22、一過性陽性群では 0.16 であったのに対して、持続陽性群では 0.48 であった⁹⁾。一方、中和抗体の自然陰転化も認められている¹⁰⁾。さらなる AFFIRM 試験の解析では、再発した割合はナタリズマブ中和抗体陰性群で 27%、一時的陽性群で 25% であったのに対して、持続的陽性群で 46%と高率であった¹¹⁾。このように、ナタリズマブ中和抗体持続陽性例では再発予防効果は減弱する可能性がある。また、ナタリズマブの投与時に過敏反応が起きた症例などでナタリズマブの投与を 2 回で中断した場合には、再投与後の中和抗体が 40%と高率に起こるため¹⁰⁾、症状の増悪を認めた場合には進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) の鑑別とともにナタリズマブ中和抗体測定を行う。

文献

- 1) Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al. The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review) : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 ; 71(10) : 766-773.
- 2) Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab : alpha4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurotherapeutics*. 2004 ; 4(4) : 571-580.
- 3) Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*. 1992 ; 356(6364) : 63-66.
- 4) Kent SJ, Karlik SJ, Cannon C, et al. A monoclonal antibody to $\alpha 4$ integrin suppresses and reverses active experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 1995 ; 58(1) : 1-10.
- 5) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 ; 354(9) : 899-910.
- 6) Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 ; 354(9) : 911-923.
- 7) Miller DH, Soan D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007 ; 68(17) : 1390-1401.
- 8) 医薬品医療機器総合機構. タイサブリ点滴静注 300 mg 審査報告書. 2014.
- 9) Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies : results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007 ; 69(14) : 1391-1403.
- 10) O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*. 2014 ; 83(1) : 78-86.
- 11) 吉良潤一監. タイサブリ®点滴静注 300 mg 適正使用ガイド. バイオジェン・ジャパン, 2015.
http://www.ms-supportnavi.com/content/dam/commercial-jp/neurology/mssupportnavi/med/tys/risk_management/pdf/tys_tekiseishiyo.pdf [2017 年 1 月 23 日アクセス]

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search multiple sclerosis 65,675

#2 Search natalizumab 1,572

#3 Search "Recurrence" [Mesh] OR recurrence OR relapse OR relapses OR relapsing 444,019

#4 Search chemoprevention OR "disease modifying therapy" OR "disease modifying drug" OR prophylaxis OR prevention OR preventive OR "Preventive Health Services" [Mesh] 1,731,483

#5 Search "SENTINEL" [tiab] OR "AFFIRM" [tiab] 20,296

#6 Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 114

#7 Search #1 AND #2 AND #5 42

#8 Search #6 OR #7 147

#9 Search #8 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 106

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,830

#2 (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or Natalizumab/AL) 169

#3 #1 and #2 105

#4 (#3) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 105

ナタリズマブは障害の進行防止に有効か？

回答

再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）の進行の予防に有効である。

二次性進行型 MS（secondary progressive MS：SPMS）の進行予防のエビデンスはない。

解説・エビデンス

ナタリズマブの臨床効果は、2年間の RRMS を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験〔AFFIRM（Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis）試験および SENTINEL（Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis）試験〕で証明されている。

AFFIRM 試験では、プラセボと比較して Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）の進行リスクは 42%低下（HR 0.58, 95% CI：0.43～0.77, $p<0.001$ ）し、2年間臨床的再発がなく MRI での活動性もない患者が、プラセボ投与群 7%に対して 37%であった（ $p<0.0001$ ）¹⁾。SENTINEL 試験では、インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）-1a 使用中に、1 回以上の臨床的再発を生じた MS に対しての年間 EDSS 進行リスクは、ナタリズマブ併用群がプラセボ併用群に対して 24%減少（hazard ratio 0.76, 95% CI：0.61～0.96, $p=0.02$ ）した²⁾。AFFIRM 試験および SENTINEL 試験のサブ解析では、疾患活動性の高い MS 患者の進行リスクを、それぞれ対照群に比べてナタリズマブ単独治療群で 64%、IFN β -1a/ナタリズマブ併用治療群で 58%低下させた³⁾。

ナタリズマブ治療により、その中和抗体が出現することがある。その中には、1 回のみ中和抗体が検出される一時的陽性群と、6 週以上の測定間隔で 2 回以上陽性となる持続的陽性群があり、抗体陽性例では 3 か月後に再測定を行う⁴⁾。AFFIRM 試験において持続的抗体陽性例は、6%で認められた⁴⁾。この解析において、EDSS で評価した症状進行はナタリズマブ中和抗体陰性群ないし一時的陽性群が 17%であったのに対して、持続的陽性群は 34%とナタリズマブの効果の減弱が報告された（ $p\leq 0.05$ ）が、SENTINEL 試験では中和抗体の影響は認められなかった⁴⁾。ナタリズマブ中和抗体は、投与後 12 週までに陽性となることが多いが、投与後 60 週後に初めて検出された例もある⁴⁾。

5 年間にわたるオープンラベルの実臨床長期試験〔STRATA（Safety of TY5ABRI Re-dosing and Treatment）試験〕では、58%の患者が 240 週までナタリズマブ治療を継続した⁵⁾。STRATA 試験開始前にプラセボもしくはほかの疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）を使用した群は、最初からナタリズマブを投与した群と比較して、開始時から EDSS が高く、この差は有意差をもって 5 年間継続した⁵⁾。そして、5 年間での EDSS 進行は 632 例の継続群で 0.05、228 名の中止例で 0.07 であった⁵⁾。TY5ABRI Observational Program（TOP）試験は長期の安全性評価を目的とした 10 年間の多施設オープン実臨床試験であり、その 5 年中間解析では

4,821名の患者が参加した。年間再発率は、229名の中止患者をのぞくと1.99から0.31となり($p<0.0001$)、計算上EDSS進行率14%と比較しEDSS改善率は27%であった⁶⁾。

SPMS 対しての第Ⅲ相のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)であるASCEND (A Study to Characterize the Efficacy of Natalizumab on Disability in SPMS)では、EDSSスコアが3.0~6.5の患者を対象としたが、889名の患者の大部分はEDSSスコアが6.0~6.5であった。2年間の試験の主要評価項目はEDSS、Timed 25-Foot Walk (T25FW)、9-Hole Peg Test (9HPT)の複合評価を行ったが、複合評価では有意な結果は得られなかった。ただ、上肢機能単独評価のみ有意な結果が得られ、ナタリズマブ投与群では、プラセボ群に比べて44%の減少が認められた($p=0.0012$)⁷⁾。

一次性進行型MS(primary progressive MS: PPMS)対してのRCTは行われていないが、オープンラベルで行われた初期第Ⅱ相臨床試験では、60週間経過を観察し、各々12名のSPMS、PPMS患者が髄液およびMRI画像で各種炎症、軸索変性、脱髄のマーカーの改善を認めたものの、EDSSに関しては提示されていない⁸⁾。なお、clinically isolated syndrome (CIS)に対するナタリズマブの臨床試験の報告はない。

MSにおいて脳萎縮は認知症のみならずEDSSの進行にも影響する。ナタリズマブ投与患者では脳萎縮が見かけ上認められたが、これは偽萎縮(炎症減弱による脳浮腫の軽減)のためであり、EDSSは改善したとの報告がある⁹⁾。

日本で使用可能なMSに対するDMDの中ではナタリズマブが最も強力であるため、もし進行性のEDSSの悪化、精神症状がでた場合には進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)の可能性を考える。中止後のEDSS悪化に関してはPML-免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)も鑑別に入れる必要がある。ナタリズマブ投与によるPMLに関しては、症状が出た後に診断するよりも無症候の時点で診断した場合のほうが、EDSSで評価した予後はよいと報告されており¹⁰⁾、PMLに関してはより早期の診断が重要である。

文献

- 1) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354(9): 899-910.
- 2) Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354(9): 911-923.
- 3) Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009; 256(3): 405-415.
- 4) Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology.* 2007; 69(14): 1391-1403.
- 5) O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology.* 2014; 83(1): 78-86.
- 6) Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. TYSABRI Observational Program (TOP) Investigators. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(11): 1190-1197.
- 7) Biogen: Biogen Reports Top-Line Results from Phase 3 Study Evaluating Natalizumab in Secondary Progressive MS. 2015.
<http://biogen.newshq.businesswire.com/press-release/corporate/biogen-reports-top-line-results-phase-3-study-evaluating-natalizumab-seconda> [2017年1月25日最終アクセス]
- 8) Romme Christensen J, Ratzel R, Börnsen L, et al. Natalizumab in progressive MS: results of an open-label, phase 2A, proof-of-concept trial. *Neurology.* 2014; 82(17): 1499-1507.
- 9) Sastre-Garriga J, Tur C, Pareto D, et al. Brain atrophy in natalizumab-treated patients: A 3-year follow-up. *Mult Scler.* 2015; 21(6): 749-756.
- 10) Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search multiple sclerosis 65,681

#2 Search natalizumab 1,572

#3 Search disability OR ("EDSS" [tiab] OR "Expanded disability status scale") OR ("NEDA" [tiab] OR "No evidence of disease activity") OR atrophy OR "Disease Progression" [Mesh] OR ("Activities of Daily Living" OR "ADL" [tiab]) OR ("quality of life" OR "QOL" [tiab]) 604,116

#4 Search #1 AND #2 AND #3 350

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 239

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,830

#2 (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or Natalizumab/AL) 169

#3 #1 and #2 105

#4 (#3) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 105

ナタリズマブはどのように使用するか？

回答

再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）の再発予防・身体障害の進行抑制を目的に、ナタリズマブ 300 mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。ナタリズマブ治療を考慮したら、医療機関の登録、および医師は e-learning を履修する。その後、患者の抗 JC ウイルス（John Cunningham virus：JCV）抗体を測定し、その有無やインデックス値、それまでの免疫抑制薬の使用の有無により進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）のリスクを十分把握し、その情報を患者および家族と共有する。投与中は MRI を含め定期的な管理を行い、投与期間による PML のリスク、投与中止後も数か月 PML のリスクがゼロではないことも想定する。

背景・目的

ナタリズマブは非常に強力な再発抑制効果が期待できる一方で、PML のリスクが指摘されている。このため、その投与、継続にあたっては慎重な管理が求められる。

解説・エビデンス

1. ナタリズマブの適応

ナタリズマブは、MS における再発予防および身体的障害の進行抑制を目的に用い、ほかの疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）で十分な効果が得られない、または忍容性に問題があると考えられる場合、もしくは疾患活動性が高い場合単剤で使用する¹⁾。

2. ナタリズマブ投与開始前に準備しておくこと

ナタリズマブの投与にあたっては、その安全性および有効性についての十分な知識と MS の治療経験をもつ医師のもとで投与することが求められており、事前に医療機関の登録と、医師向けの e-learning を履修する必要がある。投与前に PML のリスクを把握するため、患者の抗 JCV 抗体を必ず測定する。抗体陰性の場合でも、2%は偽陰性であるとされている¹⁾。抗 JCV 抗体の有無およびインデックス値、ナタリズマブ投与期間、過去の免疫抑制薬使用歴をもとに、担当医師から患者および家族に PML のリスクについて十分説明し、同意を得る（表 1）。

3. ナタリズマブの点滴

ナタリズマブは 2～8℃（冷蔵庫内）で保存し、希釈後直ちに使用する。もしすぐに使用できない場合には 2～8℃で保存し、8 時間以内に使用する。投与スピードは、約 2 mL/分の速度で約 1 時間かけて点滴する。単独使用が原則であるため急性期の IVMP 治療以外、ほかの

表 1 | PML の推定発現率

抗 JCV 抗体の有無					
陰性 ^{*1}					
0.1/1000					
陽性 ^{*2}					
ナタリズマブの投与	患者 1,000 人あたりの PML 推定発現率				
	免疫抑制薬治療歴なし ^{*3}				免疫抑制薬治療歴あり
	インデックス値 不明	インデックス値 ≤0.9	インデックス値 >0.9 ≤1.5	インデックス値 >1.5	
1～12 か月	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3
13～24 か月	0.6	0.1	0.3	0.9	0.4
25～36 か月	2	0.2	0.8	3	4
37～48 か月	4	0.4	2	7	8
49～60 か月	5	0.5	2	8	8
61～72 か月	6	0.6	3	10	6

*1 抗 JCV 抗体陰性患者での PML リスクは、本剤曝露患者約 125,000 名の市販後データをもとに推定した。

*2 抗 JCV 抗体陽性患者での PML リスク推定値は、観察試験 3 試験および臨床試験 1 試験に参加した患者 21,696 名の併合コホートに基づいている。

*3 これらの試験において、免疫抑制薬の多くは次の薬剤が使用されていた。

ミトキサントロン、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸

MS 治療薬、免疫抑制薬との併用治療は行わない。投与終了後には 10 mL 程度の生理食塩液を用いて輸液ラインのフラッシングを行う。投与開始 2 時間は、過敏症（蕁麻疹やアナフィラキシーなど）に注意し、それまでは血管を確保しておく。過敏症が出現した場合は、速やかに投与を中止とし、以後ナタリズマブ投与は行わない¹⁾。なお、2016 年 4 月から外来化学療法加算が算定可能となった。

4. ナタリズマブ投与中のフォローアップ

ナタリズマブ投与中、および中止後数か月後までは、PML 早期発見のため、定期的に MRI を撮像する。また、抗 JCV 抗体陰性患者は半年ごとにその抗体を測定し、陽転化しないかをチェックする。抗体の陽転化率は、18 か月の調査のうち、1 回ないし複数回変化した人が 13%いることが報告されている^{2,3)}。また、抗 JCV 抗体インデックス値は、ナタリズマブ投与により上昇してくる可能性があり、定期的なフォローアップと注意が必要である（CQ 13-3-5 参照）。ナタリズマブは長期使用により PML のリスクが高くなることが知られており、使用開始 2 年後に、患者の投与継続に関して再同意をとる。また、PML のほか、帯状疱疹や日和見感染症（食道カンジダ症、全身性真菌感染症、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、マイコバクテリア感染症、播種性ウイルス感染症）などに注意する。一方、ナタリズマブ投与中に抗ナタリズマブ抗体が発現することがあることが指摘されており、過敏症が出た場合や、その有効性が減弱してきた場合には、抗ナタリズマブ抗体の測定が勧められる¹⁾。

文献

- 1) 吉良潤一監. タイサブリ®点滴静注 300 mg 適正使用ガイド. バイオジェン・ジャパン, 2015.
http://www.ms-supportnavi.com/content/dam/commercial-jp/neurology/mssupportnavi/med/tys/risk_management/pdf/tys_tekiseishiyo.pdf [2017 年 1 月 23 日アクセス]
- 2) Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. J Clin Virol. 2013 ; 57(2) : 141-146.
- 3) Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2014 ; 76(6) : 802-812.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [Mesh] 45,890
 - #2 Search natalizumab 1,572
 - #3 Search "Antibodies, Monoclonal, Humanized/therapeutic use" [Mesh : NoExp] 6,343
 - #4 Search "Antibodies, Monoclonal/therapeutic use" [Mesh : NoExp] 34,988
 - #5 Search "Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage" [Mesh : NoExp] 3,734
 - #6 Search "Antibodies, Monoclonal/administration and dosage" [Mesh : NoExp] 13,134
 - #7 Search #3 OR #4 OR #5 OR #6 53,245
 - #8 Search #1 AND #2 AND #7 664
 - #9 Search #8 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 591
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,830
- #2 (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or Natalizumab/AL) 169
- #3 #1 and #2 105
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 105

ナタリズマブにはどのような副作用があるか？

回答

注射投与時には注射直後反応と後反応に伴う副作用、その後治療を継続すると重篤な副作用として感染症、特にヘルペス感染症と進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）リスクに注意が必要である。

解説・エビデンス

第Ⅲ相試験のAFFIRM（Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis）試験では、6%が副作用のため脱落した¹⁾。1%以上の頻度で認められたのは、咽頭炎、尿路感染症、蕁麻疹、頭痛、めまい、嘔気、嘔吐、関節痛、発熱、固縮である。プラセボと比較して有意に頻度が高い有害事象は、疲労感とアレルギー反応であった。注射関連副作用も、市販後の経験において確認されている²⁾。注射投与時反応としては、注射部位反応としての皮膚の発赤や腫脹、注射直後反応また後反応による頭痛、浮動性めまい、悪心、悪寒、全身倦怠感、蕁麻疹、重篤な過敏反応があり（1.3%）、アナフィラキシーやショックは0.8%で認められた^{1,3)}。2回の注射で一度治療をやめその後しばらくして再開した場合には、注射による副反応が問題になりやすく、またナタリズマブに対する中和抗体もできやすく⁴⁾、その後の治療中止後のリバウンドが起こりやすくなる⁵⁾。TOP〔TYSABRI Observational Program〕試験、STRATA（Safety of TYSABRI Re-dosing and Treatment）試験では、過敏反応は0.5%、アナフィラキシーやショックは0.2%と第Ⅲ相試験時よりも低かった^{6,7)}。PML以外に重篤な注射による注射直後反応や感染は、国内外の治験および市販後調査で報告されていない。また、腫瘍に関しても明らかな問題情報はない。一方、ナタリズマブによる肝障害の報告もあり、肝炎ウイルスを含めた事前のスクリーニングと定期検査が必要である⁸⁾。

感染

AFFIRM 試験では3.2%に認められ、プラセボでも2.6%と報告された¹⁾。TOP 試験、STRATA 試験では、尿路感染症、上気道感染症が1.9～4%に認められたが、新しい問題点はなかった。単純ヘルペス髄膜炎や帯状疱疹の副作用報告があり^{6,7)}、海外の市販後調査で13例のヘルペス脳炎が報告された。そのうち2名が死亡している。ナタリズマブは、原則として投与時細菌感染併発や帯状疱疹患者に対して疾病が治癒するまで投与開始しない。また、ナタリズマブ投与に関連して、国外からクリプトコックスの報告が2症例ある^{9,10)}。

PMLの臨床的な特徴は、週単位で進行する皮質症状、行動異常、精神症状、視神経交叉以後が傷害されることによる視野障害、片麻痺、痙攣である。PMLと診断される前に8～112回の投与がなされている。PMLは、14%が投与開始2年以内であり、PML発症例の平均ナタリズマブ投与期間は47か月である¹¹⁾。

症状のあるなしにかかわらずPMLが疑われた場合はナタリズマブ投与を直ちに中止する。

ナタリズマブの血中半減期は11日であるがその影響は16～28週残る。ナタリズマブ投与中止109日でのPML発症も報告されている¹²⁾。画像、髄液PCR法¹³⁾を含めた検査で診断が確定された場合、神経症状を伴うPMLでは速やかに単純血漿交換(plasma exchange: PE)でナタリズマブを取り除く(IgG4抗体はPE3回で70～80%が除去されるが $\alpha 4$ インテグリン受容体結合が依然として高い症例もあるため5回程度が必要)¹⁴⁾。しかし抗体除去によりそれまで血液脳関門を越えることのできなかったリンパ球が急速に脳に侵入しJCウイルス(John Cunningham virus: JCV)を攻撃する。これを免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)と呼ぶが、いわゆる脳炎であり(2～12週後、平均4.2週)、早期にほとんどすべてのナタリズマブ-PML症例で出現する¹⁵⁾。IRISに対してはまずステロイドパルス治療(intravenous methylprednisolone: IVMP)が必要であるが、予防的IVMPはJCVの駆逐が不十分になる可能性もあり勧められない¹⁶⁾。またPMLに対してエビデンスのある治療はなく経験的にメフロキン、ミルタザピン、cidofovirなどが投与されたが効果は一定ではない¹⁵⁾。PMLを臨床症状が出現する前にMRIで疑い、診断を確定することで、たとえIRISとなってもKurtzke総合障害度スケール(Expanded Disability Status Scale of Kurtzke: EDSS)の悪化を軽度にかえり抑えることができる可能性がある¹⁷⁻¹⁹⁾。その他、重大な副作用として小脳顆粒細胞障害(granule cell neuronopathy: GCN)と急性網膜壊死(acute retinal necrosis: ARN)が、2016年9月改訂の使用上の注意として追加された²⁰⁾。

文献

- 1) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. AFFIRM Investigators. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 899-910.
- 2) FDA Summary of Product: TYSABRI® (natalizumab) Injection Full Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125104s0576lbl.pdf#search=%27tysabri+smpe%27 [2017年4月11日最終アクセス]
- 3) Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. SENTINEL Investigators. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 911-923.
- 4) O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Safety of natalizumab upon re-dosing: preliminary results from STRATA study. Poster presented at: 23rd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis: October 11-14, 2007; Prague, Czech Republic.
- 5) Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, et al. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology*. 2008; 70(13 Pt 2): 1150-1151.
- 6) O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS study. *Neurology*. 2014; 83(1): 78-86.
- 7) Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. TYSABRI Observational Program (TOP) Investigators. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(11): 1190-1197.
- 8) Antezana A, Sigal S, Herbert J, et al. Natalizumab-induced hepatic injury: A case report and review of literature. *Mult Scler Relat Disord*. 2015; 4(6): 495-498.
- 9) Gundacker ND, Jordan SJ, Jones BA, et al. Acute Cryptococcal Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in a Patient on Natalizumab. *Open Forum Infect Dis*. 2016; 3(1): ofw038.
- 10) Valenzuela RM, Pula JH, Garwacki D, et al. Cryptococcal meningitis in a multiple sclerosis patient taking natalizumab. *J Neurol Sci*. 2014; 340(1-2): 109-111.
- 11) バイオジェン・ジャパン: タイサブリ® インフォメーション. <http://www.ms-supportnavi.com/med/tys/index.html> [2015年1月25日最終アクセス]
- 12) Fine AJ, Sorbello A, Kortepeter C et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab discontinuation. *Ann Neurol*. 2014; 75(1): 108-115.
- 13) Cinque P, Scarpellini P, Vago L, et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS*. 1997; 11(1): 1-17.
- 14) Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology*. 2009; 72(5): 402-409.
- 15) Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in

- patients with multiple sclerosis : lessons from 28 cases. Lancet Neurol. 2010 ; 9(4) : 438-446.
- 16) Antoniol C, Jilek S, Schluep M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy : effect on PML-IRIS management? Neurology. 2012 ; 79(23) : 2258-2264.
 - 17) Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2012 ; 366(20) : 1870-1880.
 - 18) O'Connor PW, Kremenichutzky M. Use of Natalizumab in Patients with Multiple Sclerosis : 2015 Update. Can J Neurol Sci. 2015 ; 42(6) : 372-380.
 - 19) Hoepner R, Faissner S, Salmen A, et al. Efficacy and side effects of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis. J Cent Nerv Syst Dis. 2014 ; 6 : 41-49.
 - 20) バイオジェン・ジャパン(株)タイサブリ® 点滴静注 300 mg 添付文書(第4版)2016年9月.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis" [Mesh] 45,890

#2 Search natalizumab 1,572

#3 Search ("Antibodies, Monoclonal/adverse effects" [Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal/contraindications" [Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal/poisoning" [Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal/toxicity" [Mesh]) 14,040

#4 Search #1 AND #2 AND #3 370

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 330

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,830

#2 (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or Natalizumab/AL) 169

#3 #1 and #2 105

#4 (#3) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 105

抗 JC ウイルス抗体陽性患者にナタリズマブを使用してもよいのか?

回答

ほかの疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）で十分な効果が得られない，または忍容性に問題があると考えられる場合，もしくは疾患活動性が高い場合に抗 JC ウイルス（John Cunningham virus：JCV）抗体が陽性かどうかを鑑み使用してもよいが，進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）のリスクを患者および家族と十分共有したうえで使用することが重要である。

解説・エビデンス

日本で承認されている多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）に対する DMD の中で，ナタリズマブは最大の効果が期待される．一方，ナタリズマブ使用において，PML は最も注意を払わなければならない有害事象である．PML の推定発現率は，抗 JCV 抗体の有無，ナタリズマブ投与前の免疫抑制薬治療歴の有無，ナタリズマブ投与期間により細分化されているが（CQ 13-3-3 参照），その最大のリスク因子が抗 JCV 抗体の有無である．さらに，抗体陽性の場合でも，そのインデックス値によりそのリスクは細分化されている（CQ 13-3-3，表 1 参照）¹⁻³⁾．このため，インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）やグラチラマー酢酸塩（glatiramer acetate：GA）などのいわゆるベスラインの DMD で十分な効果が得られない，または忍容性に問題があると考えられる場合，もしくは疾患活動性が高い場合に，抗 JCV 抗体が陽性かどうかを鑑み，抗 JCV 抗体陽性の場合でも，PML のリスクを患者および家族と十分共有したうえでその使用を検討する．特に，抗 JCV 抗体インデックス値が 1.5 を超え，ナタリズマブの投与期間が 2 年以上となった場合には，十分 PML のリスクを念頭に置く必要がある．なお，MS 患者における抗 JCV 抗体陽性率は，欧米では 60%と報告されているが⁴⁾，日本の国内臨床試験のデータでは 63%と報告されている（バイオジェン社内資料で正式報告ではない）。

抗 JCV 抗体インデックスが低値の場合には，半年に 1 回測定を行い，インデックス値が上昇してこないかを確認する．抗 JCV 抗体陽性患者においても，インデックス値が 1.5 以上の高抗体価になることは，PML のリスクが上がることを意味する．また，JCV 抗体価の上昇は，ナタリズマブの継続使用で上昇するという報告もあるため，抗 JCV 抗体インデックス値が低い場合でも注意を要する⁵⁻⁷⁾。

PML は根本的な治療法がないため，いかに早期にその診断を行い，ナタリズマブを中止するかが鍵である．そのため，抗 JCV 抗体陽性者では，特に MRI 撮像を慎重に行う．具体的には，FLAIR（fluid-attenuated inversion recovery），DWI（diffusion weighted imaging）含め定期的（できれば 3~4 か月に 1 回）に MRI を行い，PML が疑われるような所見を認めた場合には，必要に応じてガドリニウム（Gd）造影を行う。

文献

- 1) Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2014 ; 76(6) : 802-812.
- 2) McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk : recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 ; 87(2) : 117-125.
- 3) European Medicines Agency : EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri. 2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/02/WC500202389.pdf [2017 年 1 月 25 日最終アクセス]
- 4) Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014 ; 21(2) : 299-304.
- 5) Raffel J, Gafson AR, Malik O, et al. Anti-JC virus antibody titres increase over time with natalizumab treatment. *Mult Scler*. 2015 ; 21(14) : 1833-1838.
- 6) Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B. Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 ; 3(1) : e195.
- 7) Gagne Brosseau MS, Stobbe G, Wundes A. Natalizumab-related PML 2 weeks after negative anti-JCV antibody assay. *Neurology*. 2016 ; 86(5) : 484-486.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search multiple sclerosis 65,672

#2 Search natalizumab 1,561

#3 Search "JC Virus" OR "JCV" [tiab] OR "JC polyomavirus" 2,431

#4 Search #1 AND #2 AND #3 218

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 168

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,830

#2 (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or Natalizumab/AL) 169

#3 #1 and #2 105

#4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 105

抗アクアポリン 4 抗体陽性患者にナタリズマブを使用して よいか?

回答

抗アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体陽性患者にはナタリズマブを使用しないほうがよい。

解説

日本でのナタリズマブの臨床試験は、抗 AQP4 抗体陽性例は含まれていない。また、ナタリズマブの第Ⅲ相臨床試験である AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) と SENTINEL (Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) 試験では、そもそも抗 AQP4 抗体を考慮していない (CQ 13-3-4 文献 1, 3) 参照)。よって、症例報告からの推察となる。67 歳の抗 AQP4 抗体陽性白人男性患者にナタリズマブを投与しても、4 か月で再発し予防の効果がなかったとの報告がある¹⁾。35 歳抗 AQP4 抗体陽性の女性例では、投与開始 4 か月と 6 日程度で extensive brain lesion を呈した²⁾。同文献では、過去の投与報告も含め 9 症例をまとめているが、すべての患者がまず多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) として診断されナタリズマブが投与されている。再発回数には変化がなく、使用後視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) に典型的な症状で再発した。視神経症状としては、blindness、脊髄症状、大脳症状としての見当識障害、視野障害、片麻痺など重篤な障害を呈した。ナタリズマブ投与 1~31 回で再発していて、その 4/9 例は投与半年以内に起きている。長期間では進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) との鑑別が問題となる²⁻⁹⁾。一方、抗 AQP4 抗体陽性の 60 歳女性例では、最初の 3 年間に軽度の再発はあったがその後寛解し、6 年間使用した症例で安定していた短報告もある¹⁰⁾。血清、髄液の抗 AQP4 抗体陰性例での NMO に対してナタリズマブを投与した報告では、10 日後大脳、脳梁、浮腫および部分的な造影を伴い、脊髄病変を含む重篤な再発で見当識障害、幻覚、四肢麻痺を呈した¹¹⁾ ため注意が必要である。

文献

- 1) Lee DH, Laemmer AB, Waschbisch A, et al. Neuromyelitis optica presenting with relapses under treatment with natalizumab : a case report. J Med Case Rep. 2014 ; 8 : 155.
- 2) Juryńczyk M, Zaleski K, Selmaj K, et al. Natalizumab and the development of extensive brain lesions in neuromyelitis optica. J Neurol. 2013 ; 260 (7) : 1919-1921.
- 3) Jacob A, Hutchinson M, Elson L, et al. Does natalizumab therapy worsen neuromyelitis optica? Neurology 2012 ; 79 (10) : 1065-1066.
- 4) Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. Arch Neurol. 2012 ; 69 (2) : 239-245.

- 5) Barnett MH, Prineas JW, Buckland ME, et al. Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler*. 2012 ; 18(1) : 108-112.
- 6) Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis : a retrospective analysis of the Natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009 ; 8(3) : 254-260.
- 7) Kim JE, Kim SM, Ahn SW, et al. Brain abnormalities in NMO. *J Neurol Sci*. 2011 ; 302(1-2) : 43-48.
- 8) Magaña SM, Matiello M, Pittock SJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2009 ; 72(8) : 712-717.
- 9) Décard BF, Haghighi A, Tönnies C, et al. Natalizumab-associated reversible encephalopathy syndrome mimicking progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler*. 2013 ; 19(2) : 249-251.
- 10) Govindarajan R, Salgado E. Is it too early to predict the failure of natalizumab in NMO? *Arch Neurol*. 2012 ; 69(8) : 1085.
- 11) Kitley J, Evangelou N, Küker W, et al. Catastrophic brain relapse in seronegative NMO after a single dose of natalizumab. *J Neurol Sci*. 2014 ; 339(1-2) : 223-225.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search (multiple sclerosis) OR (neuromyelitis optica) 65,963

#2 Search natalizumab 1,561

#3 Search "Aquaporin 4" OR "AQP4" [tiab] 2,448

#4 Search #1 AND #2 AND #3 5

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 5

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,830

#2 (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or Natalizumab/AL) 169

#3 #1 and #2 105

#4 (#3) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 105

重要な文献をハンドサーチで追加した。

13.4 | グラチラマー酢酸塩

cq 13-4-1

グラチラマー酢酸塩は再発予防に有効か？

回答

再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis : RRMS）の再発予防に有効である。

進行型の MS に対しては、画像上の活動性を示すものには有効と考えられる。

MS に矛盾しない画像所見を備えた clinically isolated syndrome (CIS) には有効である可能性がある。

背景・目的

グラチラマー酢酸塩（glatiramer acetate : GA）はミエリン塩基性タンパク（myelin basic protein : MBP）を構成する主な 4 種類のアミノ酸の比率を考慮して合成されたランダムポリマーで、MBP エピトープの疑似体として脳炎惹起性のない免疫原性を有することが期待されて開発された。これまでに MS 患者の自己反応性 T 細胞応答の修飾、免疫応答偏倚によるサイトカインバランスの調節、制御性 T 細胞や制御性 B 細胞の誘導、抗原提示細胞の是正、神経栄養因子の産生などの作用機序を示唆する実験結果が報告されている¹⁾。

解説・エビデンス

1. RRMS について

本邦で承認を受けている 20 mg 連日投与に関して、国内の治験結果では少数例であり統計学的には有効性が示せなかったが²⁾、海外においては 16 のランダム化比較試験（randomized controlled trial : RCT）を含む 409 のレビューを網羅したコクランレビューによると 540 人が解析対象となり、プラセボ群に比べ平均年間再発率の減少が確認されている（2 年間で -0.51, 35 か月で -0.64）³⁾。その核となる最初のプラセボ対照無作為研究（pivotal 試験）では 251 人が対象となり、2 年間で平均年間再発率が 29% 減少し、無再発患者の割合が増加し、無再発期間が延長する傾向となった⁴⁾。さらに期間を延長した 35 か月の比較試験では 203 人が対象となり、平均年間再発率が 32% 減少し、無再発患者の割合が増加し（GA 群で 33.6%, プラセボ群で 24.6%）、特に GA 群では pivotal 試験において再発しなかった患者は延長試験においても再発しなかったのに対し、プラセボ群ではむしろ再発が多かったという結果が得られた⁵⁾。

画像所見に関して 239 人を対象とした 9 か月の調査では、造影 T1 病変が 33% 減少、新規 T2 病変の数が 30% 減少し、T2 高信号病変の容積も減少した⁶⁾。長期試験へ移行した中で MRI 画像解析の対象となった 135 人についてはプラセボ群に比べ造影病変のリスクが 2.5 倍

低下した⁷⁾。

他剤との比較に関して、インターフェロン β (interferon- β : IFN β)-1b と比較した 2,447 人を対象とした BEYOND (Betaferon[®]/Betaseron[®] Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in MS Patients) 試験で、年間再発率の減少効果に有意差がないことが確認された⁸⁾。

2. CIS について

481 人の CIS を対象としたプラセボ対照無作為比較試験 [PreCISe (Participants Presenting with a Clinically Isolated Syndrome) 試験] では clinically definite MS (CDMS) への移行リスクが 45% 軽減、25% の患者が CDMS に移行するまでの期間がプラセボ群 336 日から GA 群 722 日に延長し、画像上も新規病変、総病変数がそれぞれ GA 群で 58%, 52% に減少した⁹⁾。さらに早期投与では後期投与に比べ 41% の CDMS 移行抑制効果と 28% の脳萎縮抑制が得られた¹⁰⁾。MRI 画像所見の推移を毎月評価した 75 人の RRMS または CIS を対象とした IFN β -1b との無作為比較研究 [BECOME (Betaseron[®] vs Copaxone[®] in MS with Triple-Dose Gadolinium and 3-T MRI Endpoints) 試験] においても 2 年間での活動性病変の抑制効果に有意差は認めなかった¹¹⁾。

3. 進行型 MS について

943 人の一次性進行型 MS (primary progressive MS: PPMS) を対象とした 3 年間のプラセボ対照無作為試験 (PROMiSe 試験) で、画像上の活動性は抑えられたが、臨床的再発への効果は不確定であった¹²⁾。

文献

- 1) Boster A, Bartoszek MP, O'Connell C, et al. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4(5): 319-332.
- 2) 武田薬品(株)コパキソン[®]皮下注 20 mg シリンジ添付文書(第 3 版)2016 年 12 月。
- 3) La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12(5): CD004678.
- 4) Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995; 45(7): 1268-1276.
- 5) Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extend use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998; 50(3): 701-708.
- 6) Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging—measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001; 49(3): 290-297.
- 7) Wolinsky JS, Narayana PA, Johnson KP. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center. *Mult Scler*. 2001; 7(1): 33-41.
- 8) O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b *versus* 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009; 8(10): 889-897.
- 9) Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9700): 1503-1511.
- 10) Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2013; 19(8): 1074-1083.
- 11) Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. 2009; 72(23): 1976-1983.
- 12) Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a

multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Neurol. 2007 ; 61 (1) : 14-24.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search "multiple sclerosis" 61,936

#2 Search "glatiramer acetate" OR "copolymer 1" 1,592

#3 Search recurrence OR relaps* 459,537

#4 Search prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention 1,947,635

#5 Search #1 and #2 and #3 and #4 162

#6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 132

重要な文献をハンドサーチで追加した。

グラチラマー酢酸塩は障害の進行防止に有効か？

回答

再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）では、弱いながらも障害の進行防止に有効なエビデンスがある。

背景・目的

CQ13-4-1 を参照していただきたい。

解説・エビデンス

1. RRMS について

年間再発率あるいは画像所見などの炎症性活動性の指標における再発予防効果に比べ、長期障害軽減効果については明らかではない。3つのランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）からなる540人のメタ解析では、年間再発率の減少とともに障害度の蓄積もわずかながら軽減したとされる〔平均 Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）が2年間で -0.33 、35か月で -0.45 〕¹⁾。その中核となる pivotal 試験では35か月でEDSSが改善した患者の割合が増加し〔グラチラマー酢酸塩（glatiramer acetate：GA）群27.2%；プラセボ群12.0%〕、EDSSが悪化した患者の割合が減少した（GA群18.4%；プラセボ群31.2%）²⁾が、コクランレビューでは障害度進行への抑制効果における有意差はないと結論づけられている³⁾。ただしこれらはイベント件数の少なさや試験期間の短さなどによる影響もありうるため慎重な解釈を要すると思われる⁴⁾。

Pivotal 試験における232人を対象とした10年間の延長試験で中途中止群と継続群を比較すると、EDSSは中途中止群で 5.22 ± 2.21 （ 2.24 ± 1.86 の増加）であったが継続群で 3.06 ± 1.78 （ 0.50 ± 1.65 の増加）にとどまり、EDSSが増悪しなかった患者の割合は中途中止群で28%、継続群で62%にのぼり、EDSS 4.0：EDSS 6.0：EDSS 8.0に到達する割合はそれぞれ中途中止群で68%：50%：10%、継続群で24%：8%：1%に減少した⁵⁾。また投与時期に関し208人を対象とした早期導入群と後期導入群を6年間比較した試験では、無再発患者の割合には違いがないものの、EDSSが増悪しなかった患者の割合は早期導入群で88.5%、後期導入群で57.1%となり、早期導入維持による進行抑制効果がみられた⁶⁾。実臨床では治験期間内で評価しきれない長期間での効果判定を補足することができ⁷⁾、自然経過よりは進行度の抑制効果を認めると推察されるが、少数例の解析では反応性のよい“super-responder”が残るという選択バイアスを考慮しなければならない⁴⁾。

インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）-1bとの比較で2,447人を対象としたBEYOND（Betaferon[®]/Betaseron[®] Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in Multiple Sclerosis Patients）試験でも年間再発率のみならずEDSS進行度についても有意差がないことが確認された⁸⁾。

なお MRI 画像所見で進行度を評価した場合、pivotal 試験の後解析による 239 人を対象としたプラセボ対照試験で T1 低信号病変 (T1 black hole) に移行する新規病変が 8 か月の時点で 31.4% から 15.6% に減少した^{9,10)}。IFN β 製剤との比較でも 75 人を対象とした BECOME (Beta-seron[®] vs Copaxone[®] in MS with Triple-Dose Gadolinium and 3-T MRI Endpoints) 試験で black hole が慢性化した割合については有意差がなかった (IFN β -1b 群 15.2%, GA 群 21.4%)¹¹⁾。脳萎縮抑制効果については見解が一致していない¹²⁾。MR spectroscopy を使用した *N*-acetylaspartate/creatin (NAA/Cr) による評価では未治療群では軸索が減少したが GA 群ではむしろ増加した¹³⁾。

2. 進行型 MS について

コクランレビューにおけるメタ解析では 1,049 人が対象となり障害度進行への抑制効果はないと結論されている³⁾。これは 943 人の一次性進行型 MS (primary progressive MS : PPMS) を対象とした 3 年間のプラセボ対照無作為試験 (PROMiSe 試験) で、画像においては T1 造影病変の減少や T2 病変の増大率の縮小は得られたものの、平均 EDSS の増加は差がなく、進行度の抑制についても有意差を認めなかったという結果¹⁴⁾による。しかしこの試験の後解析によると、進行度の早い男性患者に限れば EDSS の悪化が軽減されている¹⁴⁾。

文献

- 1) Martinelli Boneschi F, Rovaris M, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis : meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler.* 2003 ; 9(4) : 349-355.
- 2) Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extend use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1998 ; 50(3) : 701-708.
- 3) La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 ; 12 : (5) : CD004678.
- 4) Boster A, Bartoszek MP, O'Connell C, et al. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011 ; 4(5) : 319-332.
- 5) Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate : over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2006 ; 12(3) : 309-320.
- 6) Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) : comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Mult Scler.* 2003 ; 9(6) : 585-591.
- 7) Veugelers PJ, Fisk JD, Brown MG, et al. Disease progression among multiple sclerosis patients before and during a disease-modifying drug program : a longitudinal population-based evaluation. *Mult Scler.* 2009 ; 15(11) : 1286-1294.
- 8) O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis : a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009 ; 8(10) : 889-897.
- 9) Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol.* 2001 ; 49(3) : 290-297.
- 10) Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology.* 2001 ; 57(4) : 731-733.
- 11) Cadavid D, Cheriyan J, Skurnick J, et al. New acute and chronic black holes in patients with multiple sclerosis randomised to interferon beta-1b or glatiramer acetate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 ; 80(12) : 1337-1343.
- 12) Rovaris M, Comi G, Filippi M. Can glatiramer acetate reduce brain atrophy development in multiple sclerosis? *J Neurol Sci.* 2005 ; 233(1-2) : 139-143.
- 13) Khan O, Shen Y, Caon C, et al. Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005 ; 11(6) : 646-651.
- 14) Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis : results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol.* 2007 ; 61(1) : 14-24.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis/drug therapy" [MeSH] 8,270

#2 Search "glatiramer acetate" OR "copolymer 1" 1,592

#3 Search disability OR development OR develop* OR progression OR progressi* 4,285,062

#4 Search modify* OR delay* OR reduc* OR prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention
4,422,386

#5 Search #1 and #2 and #3 and #4 365

#6 Search #5 Filters：Publication date from 1990/01/01 to 2015/3/31；Humans；English；Japanese 319

重要な文献をハンドサーチで追加した。

グラチラマー酢酸塩はどのように使用するか？

回答

グラチラマー酢酸塩（glatiramer acetate：GA）は皮下注射製剤であり、自己注射あるいは介護者による注射が可能である。正しい使用法を習得するために、導入にあたっては医師などによる注射手技の指導が必須である。有害事象に正しく対処し、アドヒアランスを向上させ、薬剤の効果を最大限高めるために、薬剤に関する教育が重要である。

背景・目的

GA は再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）の再発予防薬として使用される皮下注射製剤である。本邦では 2015 年 11 月に 20 mg 連日投与の製剤が販売開始となった薬剤であるが、海外での使用経験は 20 年以上で、のべ 100 万例以上（患者×年）の使用歴があり、長期の安全性は確立している。皮下注射製剤であることから、注射手技の習得が必須であり、特に注射部位反応は、海外および国内の治験で 80%以上の患者において出現した有害事象であり、その理解および対処がポイントとなる。

解説・エビデンス

自己注射の導入にあたっては、投与手技の理解と習得、副作用と対処法への理解、投与記録の実施、定期的な受診が必要であり、薬剤は凍結を避け外箱に入れて 2～8℃で保存、開封後も光を遮り保存し、投与前に室温に戻して使用することが添付文書に記載されている¹⁻³⁾。投与は専用のオートインジェクター（オートジェクト 2[®]）を用い、用量は 20 mg で一定して用いる。針の長さは、個人の皮膚の厚さや体型によって 4～10 mm に調節できる。有害事象として最も多い注射部位反応は、投与部位に局限して生じる注射部位腫脹、発赤、皮膚変色および疼痛などの反応であり、投与例の 80%以上で報告されている。ステロイド薬併用時に注射部位反応の発現リスクが増加する可能性があり注意が必要である³⁾。注射部位反応を軽減する対策として、同一部位への投与間隔を空ける、冷蔵保存の注射液を室温に戻してから注射することが有効であり、添付文書にも記載されている³⁾。一般的には針の刺入時の痛みの軽減に対しては氷冷が有効であり、注射後に自覚する疼痛の軽減に対しては注射部位を温めることが有効であると報告されている⁴⁾。痛みが強い場合は、外用消炎鎮痛薬、外用ステロイドの使用を検討してもよい。ただし外用薬の乱用には注意が必要である⁵⁾。注射後に生じうる全身性の反応として、注射直後反応および過敏性反応がある。注射直後反応は注射後数分以内に始まる胸部や顔面の紅潮、胸痛、呼吸困難感、動悸や頻脈を特徴とし一過性で短期間に消失するもので、治療不要であり、投与を中止する必要はない。一方、過敏性反応は、全身性アレルギー反応の一種であり、蕁麻疹や呼吸困難を伴い、反復して生じるリスクがある。両者の鑑別は重要であり、全身性の反応がみられた場合には医師へ相談する。また本邦では、導入後の短期間に限り

注射後に発熱をきたした例が少数認められ³⁾、解熱鎮痛薬投与が必要な場合がある。

文献

- 1) Teva Neuroscience Inc. : COPAXONE (glatiramer acetate) solution for subcutaneous injection : USA prescribing information 2016.
<http://www.copaxone.com/resources/pdfs/prescribinginformation.pdf> [2017年3月8日最終アクセス]
- 2) Teva Pharmaceuticals Ltd. : Summary of product characteristics : copaxone 20 mg/mL, solution for injection, pre-filled syringe.
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17516/SPC/Copaxone+20mg+ml%2c?Solution+For+Injection%2c+PreFilled+Syringe/> [2017年2月9日最終アクセス]
- 3) 武田薬品(株)コパキソン®皮下注20mgシリンジ添付文書(第3版)2016年12月.
- 4) Jolly H, Simpson K, Bishop B, et al. Impact of warm compresses on local injection-site reactions with self-administered glatiramer acetate. J Neurosci Nurs. 2008 ; 40(4) : 232-239.
- 5) Frohman E, Brannon K, Alexander S, et al. Disease modifying agent related skin reactions in multiple sclerosis : prevention, assessment, and management. Mult Scler. 2004 ; 10(3) : 302-307.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis/drug therapy" [MeSH] 8,270

#2 Search "glatiramer acetate" OR "copolymer 1" 1,592

#3 Search "Peptides/therapeutic use" [Majr : NoExp] OR "Peptides/administration and dosage" [Majr : NoExp] 4,239

#4 Search #1 and #2 and #3 374

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/3/31 : Humans : English : Japanese 320

グラチラマー酢酸塩にはどのような副作用があるか？

回答

特異的な副作用として、注射直後反応（紅潮、胸痛、動悸、不安、呼吸困難、喉の絞扼感、蕁麻疹の出現）がある。注射部位反応（発赤、疼痛、浮腫、瘙癢など）も多い。頻度は低いが、過敏性反応（持続する呼吸困難、発疹、痙攣、失神）、脂肪萎縮や皮膚壊死をきたす場合もある。そのほか、血管拡張、注射直後以外の胸痛も特徴的な副作用として知られている。

解説・エビデンス

臨床試験により副作用頻度のばらつきがあるが、注射直後反応と注射部位反応が主体であり、血液検査（血算、肝機能、腎機能）異常は一般的には伴わず、感染、および悪性腫瘍合併との関連はほぼないと解釈されている¹⁾。

米国での5つのプラセボ対照試験（実薬 $n=563$ 、プラセボ $n=564$ ：投与期間3年以下）では²⁾、グラチラマー酢酸塩（glatiramer acetate：GA）20 mg 連日皮下注射において、16%の実薬群患者（プラセボ群4%）に注射直後反応が確認されている。注射後数分内に出現し、30秒～30分で消失し治療不要と考えられているが、アナフィラキシーとの鑑別を要する場合もある³⁾。

注射部位反応の出現頻度は、2012年のシステマティックレビューによると7～90%と幅があるが⁴⁾、上記の5つのプラセボ対照試験では発赤と疼痛が最多で、各々、40%程度の実薬群患者（プラセボ群10～20%）で観察された。注射部位の変更などにより対処可能な症状が多いが、投与中止となり得る脂肪変性や皮膚潰瘍も起こることがある⁴⁾。また、注射部位反応が副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬との併用時に増加するとの報告がある⁵⁾。上記5試験での脂肪変性の出現頻度は実薬群患者の2%（プラセボ群0%）と極めて低いが、GA治療中の再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）患者76例のうち、34例（45%）で少なくとも1か所は注射部位での脂肪組織萎縮がみられたとの報告もある²⁾。脂肪組織萎縮は注射部位間における発現頻度や重症度に有意差なく、治療開始以降数か月後に発現することが報告されており⁶⁾、注射部位の範囲をできるだけ広く選択し、部位を変えるなどの措置が重要である²⁾。皮膚潰瘍の合併は、インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）皮下注より低頻度である⁴⁾。

その他、血管拡張、一過性胸痛も特徴的な副作用であるが、大部分の場合、経過観察により消退する。後者は、注射直後反応の一症状でもあるが、それ以外のタイミングでも出現し反復することがある。発現機序、病的意義は不明である^{1,2)}。

長期臨床試験（投与期間6年、8年、10年、15年）でも同様の傾向が確認されており⁷⁻¹⁰⁾、副作用に関しては忍容性の高い疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）と考えられている。上記5試験での副作用による脱落例は5%と低率であり、15年の長期投与試験でも232例中23例（9.9%）程度である。

一方、頻度は低いが深刻な副作用の報告もある。過敏性反応は、初回投与時だけでなく、導

入数か月後にも起こり得る¹¹⁾。症状としては、持続する呼吸困難、発疹、痙攣、失神、などがある⁵⁾。自己免疫疾患（重症筋無力症、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎¹²⁻¹⁴⁾、さらに、非自己免疫性肝炎（薬剤性肝細胞壊死¹⁵⁾）や重症皮膚疾患（皮膚血管炎、Nicolau 症候群、皮膚原発リンパ腫）合併の報告もあり⁴⁾、投与中の注意深い観察が重要である。

なお、海外ではあまり報告されていないが、本邦における少数例の臨床試験で、注射後に発熱をきたす例が認められている⁵⁾。

文献

- 1) Scott LJ. Glatiramer acetate : a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2013 ; 27(11) : 971-988.
- 2) Teva Neuroscience Inc. : COPAXONE (glatiramer acetate) solution for subcutaneous injection : USA prescribing information 2016.
<http://www.copaxone.com/resources/pdfs/prescribinginformation.pdf> [2017 年 3 月 8 日最終アクセス]
- 3) Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology*. 1998 ; 50(3) : 701-708.
- 4) Balak DM, Hengstman GT, Cakmak A, et al. Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis : a systematic review. *Mult Scler*. 2012 ; 18(12) : 1705-1717.
- 5) 武田薬品(株)コパキソン[®]皮下注 20 mg シリンジ 製品情報概要 第 1 版. 2015 年 9 月.
- 6) Mancardi GL, Murialdo A, Drago E, et al. Localized lipoatrophy after prolonged treatment with copolymer 1. *J Neurol*. 2000 ; 247(3) : 220-221.
- 7) Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) : comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Mult Scler*. 2003 ; 9(6) : 585-591.
- 8) Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, et al. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis : 8-year data. *Acta Neurol Scand*. 2005 ; 111(1) : 42-47.
- 9) Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate : over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2006 ; 12(3) : 309-320.
- 10) Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis : results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*. 2010 ; 16(3) : 342-350.
- 11) Baumgartner A, Stich O, Rauser S. Anaphylactic reaction after injection of glatiramer acetate (Copaxone[®]) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2011 ; 66(6) : 368-370.
- 12) Frese A, Bethke F, Lüdermann P, et al. Development of myasthenia gravis in a patient with multiple sclerosis during treatment with glatiramer acetate. *J Neurol*. 2000 ; 247(9) : 713.
- 13) Heesen C, Gbadamosi J, Sehoser BG, et al. Autoimmune hyperthyroidism in multiple sclerosis under treatment with glatiramer acetate—a case report. *Eur J Neurol*. 2001 ; 8(2) : 199.
- 14) Neumann H, Csepregi A, Sailer M, et al. Glatiramer acetate induced acute exacerbation of autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007 ; 254(6) : 816-817.
- 15) Makhani N, Ngan BY, Kamath BM, et al. Glatiramer acetate-induced acute hepatotoxicity in an adolescent with MS. *Neurology*. 2013 ; 81(9) : 850-852.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/3/31

#1 Search "Multiple Sclerosis/drug therapy" [MeSH] 8,270

#2 Search "glatiramer acetate" OR "copolymer 1" 1,592

#3 Search "Peptides/adverse effects" [Mesh] 57,805

#4 Search #1 and #2 and #3 191

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/3/31 : Humans : English : Japanese 164

重要な文献をハンドサーチで追加した。

13.5 | 副腎皮質ステロイド薬

cq 13-5-1

副腎皮質ステロイド薬は再発予防に有効か？

回答

再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis：RRMS）の再発予防にプレドニゾロン（prednisolone：PSL）換算として1 mg/kg/日以下の経口副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬療法が有効であるというエビデンスはない。

MS に対して単独療法として、あるいはインターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）と併用して行われた定期的 CS 薬大量療法は有効であるとのエビデンスがある。

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）に CS 薬は有効である。

解説・エビデンス

MS の障害進行に対する低用量～中等量 CS 薬（PSL 換算として1 mg/kg/日以下）の再発予防効果の5つのランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）のメタ解析では、CS 薬の有効性を示せなかった¹⁾。したがって、PSL 換算として1 mg/kg/日以下の CS 薬療法は推奨されない。しかし、MS の臨床症状、病態は多様性を含む。CS 薬の再発予防への有効性に関するメタ解析の対象となったのは、ステロイド服用群、非服用群とも270例に満たず、サブグループ解析は困難である¹⁾。2004年までNMOがMSとされてきた経緯をともに考えれば、MSとして非定型的徴候や神経画像所見を含む場合は個々の症例に応じて慎重に検討をする必要がある。

定期的な経口または経静脈の大量ステロイド療法の再発抑制効果に関するいくつかの報告がある。Zivadinov らによる、4か月ごとにメチルプレドニゾロン（methylprednisolone：MP）1,000 mg・5日間と後療法として経口 PSL 50 mg・2日、25 mg・2日間を3年間定期的に行った治験では、Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）進行を抑制したものの再発頻度に有意差はなかった²⁾。IFN β 療法に追加して定期的間欠的 MP 薬を大量投与した場合の有効性について、ほぼ共通して CS 薬治療追加群で年間再発率が減少していることが示されている。ACT（Avonex[®] Combination Trial）試験³⁾では統計的有効性は示されなかったが、NORMIMS（NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis）試験⁴⁾では MP 200 mg を毎月5日間経口摂取した患者群では再発率が62%（ $p < 0.0001$ ）減少し、MECOMBIN（Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis）試験⁵⁾では IFN β に加えて経口 MP 300 mg を毎月3日間連続して服用した群では対照群に比較して再発率が減少していた。定期的 CS 薬大量療法の有効性は示されているが、ほかの MS 疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）に優先して使用される現状ではない。

NMO に対する CS 薬は再発予防効果があることはすでにコンセンサスを得ている⁶⁾が、RCT はない。本邦から報告された NMO 症例に対する CS 薬長期投与の後ろ向き研究⁷⁾では、CS 薬（PSL 換算として 2.5～20 mg を維持量）投与により年間再発率は有意に抑制された（0.49 vs 1.48）。また 1 日あたりの PSL 投与量が 10 mg 以下の期間では、10 mg 以上の期間に比べて再発が有意に多かった（OR 8.71）。

Guthy-Jackson 慈善財団の国際的な治療検討チームの指針によれば⁶⁾、アザチオプリン（azathioprine：AZT）、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブとともに第一選択薬として推奨されている。欧米ではより免疫抑制薬を使用し、本邦では PSL を好んで使用する傾向がある。

文献

- 1) Brusaferri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis : a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol*. 2000 ; 247 (6) : 435-442.
- 2) Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2001 ; 57 (7) : 1239-1247.
- 3) Cohen JA, Imrey PB, Calabresi PA, et al. Results of the Avonex Combination Trial (ACT) in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2009 ; 72 (6) : 535-541.
- 4) Sorensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009 ; 8 (6) : 519-529.
- 5) Ravnborg M, Sorensen PS, Andersson M, et al. Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study) : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol*. 2010 ; 9 (7) : 672-680.
- 6) Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica : Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 ; 1 (4) : 180-187.
- 7) Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica : a retrospective analysis. *Mult Scler*. 2007 ; 13 (8) : 968-974.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis" 61,936

#2 Search adrenal cortex hormones OR corticosteroids OR corticosteroid OR corticoid OR adrenocorticoid OR steroids 850,004

#3 Search recurrence OR relaps* 459,537

#4 Search prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention 1,947,635

#5 Search #1 and #2 and #3 and #4 150

#6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 114

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (多発性硬化症/MS) and (SH = 薬物療法) 1,416

#2 (副腎皮質ホルモン/TH) and (SH = 治療の利用) 70,182

#3 (Steroids/TH) and (SH = 治療の利用) 118,661

#4 (Methylprednisolone/TH) and (SH = 治療の利用) 12,737

#5 #2 or #3 or #4 125,017

#6 #1 and #5 570

#7 (#6) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 569

副腎皮質ステロイド薬は障害の進行防止に有効か？

回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の障害進行抑制にプレドニゾロン（prednisolone：PSL）換算として1 mg/kg/日以下の経口副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬療法が、MSの進行抑制に有効であるとのエビデンスはない。一方、定期的CS薬大量療法は単独療法として、あるいはインターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）との併用療法としてMSの進行障害抑制に有効であるとするエビデンスがある。

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）では非再発時の障害進行は明らかでない。再発予防効果を通じて障害の進行防止に有効である。

解説・エビデンス

MSの障害進行に対する低用量～中等量CS薬（PSL換算として1 mg/kg/日以下）の進行抑制効果の5つのランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）のメタ解析では4試験でCS薬内服群の進行緩徐化の傾向があったが、有意とは解釈されなかった¹⁾。エビデンスレベルは低く、わずかな効果までは否定できないが、多くのMS疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）が登場した今日では、再発予防目的と同様に進行抑制目的の経口CS薬通常量の内服は推奨できない。

MSにおけるメチルプレドニゾロン（methylprednisolone：MP）を用いた定期的な経口または経静脈的大量CS薬療法は1990年代以前より、明確な根拠なく進行型MSや治療抵抗性MSにしばしば施行されてきた。RCTは、Goodkinらによって報告された二次性進行型MS（secondary progressive MS：SPMS）に対するもの²⁾を端緒とする。この試験では高用量群（MP 500 mg・3日間＋経口MP 64 mgから11日間で減量してオフ）、低用量群（MP 10 mg＋経口MP 11 mgより11日間で減量してオフ）に分けて8週毎2年間投薬して障害進行による治験中止者を比較した。わずかであるが、高用量群の障害進行は有意に緩徐であると判断された。Zivadinovらは4か月ごとにMP 1,000 mg・5日間、経口プレドニゾロン 50 mg・2日間、25 mg・2日間を3年間定期的に行った。再発頻度に差はなかったが、Kurtzke総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）の進行抑制と脳萎縮の抑制が示されたと報告した³⁾。一方で、IFN β 療法に追加して定期的間欠的MP薬を大量投与した場合、再発抑制効果は示されているが、障害進行抑制効果は明らかとされなかった。NORMIMS（NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis）試験⁴⁾ではMP 200 mgを毎月5日間経口摂取した患者群では2年の観察期間終了時の障害度進行が対照群と比較して減少していたが、有意差は認めなかった（実薬群16% vs. プラセボ群25%, $p=0.29$ ）。MECOMBIN（Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis）試験⁵⁾では経口MP 300 mgを毎月3日間連続して服用した群と対照群とで比較した。3～4年の観察期間終了時で障害度の進行に有意差を認めず（EDSS

進行：HR 0.879, 95% CI : 0.566~1.365, $p=0.57$), 脳萎縮防止効果は示されなかった。各試験では、投与方法も結果も異なっており、定期的大量 CS 薬治療による進行抑制は確実だとは言い難い。しかし、ほかの治療薬の効果がなくときや有害事象で使用しにくい状況では考慮してよい。

NMO における進行型の存在はコンセンサスになっておらず、再発防止以外に進行抑制を考慮にいた治療はされていない。しかし、CS 薬は、再発防止効果によって再発毎の障害の進行を抑制している。

文献

- 1) Brusaferri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis : a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Neurol. 2000 ; 247(6) : 435-442.
- 2) Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B, et al. A phase II study of i.v. methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. Neurology. 1998 ; 51(1) : 239-245.
- 3) Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. Neurology. 2001 ; 57(7) : 1239-1247.
- 4) Sorensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study) : a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2009 ; 8(6) : 519-529.
- 5) Ravnborg M, Sørensen PS, Andersson M, et al. Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study) : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet Neurol. 2010 ; 9(7) : 672-680.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01~2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis" 61,936

#2 Search adrenal cortex hormones OR corticosteroids OR corticosteroid OR corticoid OR adrenocorticoid OR steroids 850,004

#3 Search recurrence OR relaps* 459,537

#4 Search prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention 1,947,635

#5 Search #1 and #2 and #3 and #4 150

#6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 114
重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01~2015/03/31

#1 (多発性硬化症/MTH) and (SH = 薬物療法) 1,416

#2 (副腎皮質ホルモン/TH) and (SH = 治療の利用) 70,182

#3 (Steroids/TH) and (SH = 治療の利用) 118,661

#4 (Methylprednisolone/TH) and (SH = 治療の利用) 12,737

#5 #2 or #3 or #4 125,017

#6 #1 and #5 570

#7 (#6) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 569

重要な文献をハンドサーチで追加した。

副腎皮質ステロイド薬はどのように使用するか？

回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）では、単独療法として、あるいはインターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）と併用して定期的副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬大量療法を考慮してもよい。最適な方法は明らかではないが、1～4か月毎にメチルプレドニゾロン（methylprednisolone：MP）200～1,000 mg/日を3～5日間連続して投与した後に経口ステロイド後療法を数日間行うなどの使用法にて一定の有効性が示されている¹⁻⁴。

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）では、ステロイドの使用法に関する単独療法、免疫抑制薬との併用療法に関する質の高い臨床試験はない。NMO発症あるいは、再発時のステロイドパルス療法（intravenous methylprednisolone：IVMP）後、プレドニゾロン（prednisolone：PSL）量として0.5～1 mg/kg/日から開始し、1か月に5 mg/日程度を減量し、15 mg/日まで減量した後はさらにゆっくりと減量し、最終的には0.1 mg/kg/日程度を維持量とすることが提唱されている⁵。

長期のCS加療に関しては、開始前および治療中に適宜有害事象のリスクのモニターをして、対策をとることが必要である。

解説・エビデンス

MSの再発予防、障害進行に対する低用量～中等量CS薬投与の効果は5つのランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）のメタ解析で証明されなかったもので推奨されない⁶。しかし、すべてのMS症例に「使用すべきでない」とするほどのエビデンスはない。MS疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）に優先して選択すべきではないが、定期的な経口または経静脈的大量ステロイド療法の有効性は複数のRCTでも示されている。定期的IVMPは骨粗鬆症のリスクにならない⁷。

Guthy-Jackson 慈善財団の治療検討チームはCS薬をNMOの治療第一選択薬の1つとしている⁸。PSL10 mg/日以下で再発する症例が多いために^{6,9}、早期より免疫抑制薬が併用されることもある。Guthy-Jackson 慈善財団は、1.5年以上のPSL単療法は推奨しておらず、免疫抑制薬へ移行することが望ましいとしている⁸。一方、日本のMS/NMO専門家は単独療法を明確に否定してはいない^{6,9,10}。

糖尿病や脂質代謝異常の発症に注意し、血液モニタリングを行う¹¹。PSL 5 mg/日以上を3～6か月以上使用すると骨粗鬆症による骨折リスクは増大する¹¹。骨密度検査も定期的に行い、予防的に、カルシウム製剤や活性型ビタミンD製剤、ハイリスク例にはビスホスホネートやテリパラチド（副甲状腺ホルモン）を検討する¹¹。大腿骨頭壊死の発症やミオパチーの発症にも注意を要する¹¹。ニューモシスチス肺炎の発症リスクはCS薬使用時に増大する¹¹。特にリンパ球数<600/uL以下のとき、感染リスクは増大する。ハイリスク例にはスルファメトキサザール・トリメトプリム（ST合剤）の予防投与を考慮する。結核の発症や再活性化のリスク

がCS薬により増大することを確実に示す臨床研究はないが¹¹⁾、PSL換算15 mg/日以上1か月以上の投与は結核発病のリスクとされる¹²⁾。本邦では、免疫抑制作用のある薬剤（PSL＞10 mg/日の1か月以上の使用を含む）を使用する前には胸部X線（必要に応じ胸部CT）、インターフェロン γ 遊離試験（interferon-gamma release assays：IRGA）、ツベルクリン反応を実施し、リスクのある患者に対してはイソニアジドによる予防治療を6～9か月行うか、リファンピシンを4～6か月服用することが推奨されている¹²⁾。B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）の再活性化の予防に関しては、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体によるスクリーニングを行い、既感染者には免疫抑制作用のある治療開始あるいは治療変更後6か月は毎月HBV DNA量のモニタリングを行う。以降は各症例において間隔を検討する¹³⁾。そのほかの日和見感染の発症にも注意する。消化性潰瘍のリスクはCS薬と非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal antiinflammatory drugs：NSAIDs）の併用により増大する。CS薬単独使用は消化性潰瘍リスクを変化させないとのメタ解析はあるが、内視鏡検査によってスクリーニングされた患者が対象でないことには注意を要する¹¹⁾。リスクに応じてプロトンポンプ阻害薬などによる胃潰瘍対策が必要である。心血管への影響、皮膚症状にも注意し、白内障や眼圧の上昇などに関して適宜眼科にも対診を依頼する。

文献

- 1) Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B, et al. A phase II study of i.v. methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 1998 ; 51 (1) : 239-245.
- 2) Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2001 ; 57 (7) : 1239-1247.
- 3) Sorensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, et al. NORDic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009 ; 8 (6) : 519-529.
- 4) Ravnborg M, Sørensen PS, Andersson M, et al. Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study) : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol*. 2010 ; 9 (7) : 672-680.
- 5) 野村恭一. [多発性硬化症と視神経脊髄炎] 治療 再発抑制の治療 視神経脊髄炎の再発抑制. *日臨* 2014 ; 72 (11) : 2023-2030.
- 6) Brusaferri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis : a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol*. 2000 ; 247 (6) : 435-442.
- 7) Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, et al. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005 ; 12 (7) : 550-556.
- 8) Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica : Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 ; 1 (4) : 180-187.
- 9) Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica : a retrospective analysis. *Mult Scler*. 2007 ; 13 (8) : 968-974.
- 10) 藤原一男. [免疫疾患の治療の進歩] 視神経脊髄炎(NMO)の治療をめぐって. *日臨免疫会誌*. 2012 ; 35 (2) : 129-135.
- 11) Trikudanathan S, McMahon GT. Optimum management of glucocorticoid-treated patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 ; 4 (5) : 262-271.
- 12) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013 ; 88 (5) : 497-512.
- 13) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編. B型肝炎治療ガイドライン. 2015.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis" 61,936

#2 Search adrenal cortex hormones OR corticosteroids OR corticosteroid OR corticoid OR adrenocorticoid OR steroids 850,004

- #3 Search recurrence OR relaps* 459,537
 - #4 Search prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention 1,947,635
 - #5 Search #1 and #2 and #3 and #4 150
 - #6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 114
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/MTH) and (SH = 薬物療法) 1,416
- #2 (副腎皮質ホルモン/TH) and (SH = 治療の利用) 70,182
- #3 (Steroids/TH) and (SH = 治療の利用) 118,661
- #4 (Methylprednisolone/TH) and (SH = 治療の利用) 12,737
- #5 #2 or #3 or #4 125,017
- #6 #1 and #5 570
- #7 (#6) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 569

13.6 | 免疫抑制薬

cq 13-6-1

免疫抑制薬は再発予防に有効か？

回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の再発予防として、アザチオプリン（azathioprine：AZT）は再発頻度を低下させるが効果は限定的である。シクロホスファミド（cyclophosphamide：CPA）は高用量静脈内投与が有効な可能性がある。ミトキサントロン（mitoxantrone：MITX）は再発寛解型MS（relapsing-remitting MS：RRMS）の再発率減少が認められている。メトトレキサート（methotrexate：MTX）の有効性は十分な根拠がない。

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）の再発予防として、AZTが副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬との併用で用いられる。また、海外ではミコフェノール酸モフェチルもCS薬との併用が行われている。タクロリムスやシクロスポリンA（cyclosporine A：CyA）を使用してもよい。

解説・エビデンス

5つのランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を対象としたCasettaらによるコクランレビューによれば、AZT単剤投与群ではプラセボ群と比較し再発率は投与1年後、2年後、3年後のいずれでも有意に低かった¹⁾。

インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）に治療抵抗性のあるRRMS 59症例にIFN β に加えてCPA 800 mg/m² + メチルプレドニゾロン（methylprednisolone：MP）1 g、もしくはMP 1 gの静脈注射を1か月に1回、6か月間投与した後IFN β のみに戻し18か月間経過観察した研究では、頭部MRIのガドリニウム（Gd）造影病巣数は3か月、6か月、12か月ではCPA投与群で有意に少なく、再発についてのKaplan-Meier曲線ではCPA投与群で有意に勝っていた²⁾。

RRMS 27例に対してMITX 8 mg/m²を毎月1回、1年間投与し2年間経過観察した研究では、年間再発率は1年目、2年目ともにMITX投与群で有意に減少した³⁾。また、活動性の高いMS患者をMITX+MP投与群とMP投与群に分けて6か月間治療した研究では、新規造影病変の出現数および再発回数ともにMITX併用群で有意に低かった⁴⁾。

RRMSを対象としたIFN β -1aへのMTX追加投与では、併用による有意な効果は証明できなかった⁵⁾。

7例のNMO症例に対して平均10 mg/日のプレドニゾロン（prednisolone：PSL）とAZT 75～100 mg/日を併用した研究では有意な再発率の減少を認めた⁶⁾。海外では、PSLとミコフェノール酸モフェチル 750～3,500 mg/日の併用で年間再発率中央値が低下した⁷⁾。タクロリムスの投与も有効性が期待されるが、報告は散見される程度である^{8,9)}。また、CyAの投与

例では AZT と同程度の有効性が報告されている¹⁰⁾。いずれも比較的少数の NMO に対する結果であり、エビデンスには乏しい。

これらの免疫抑制薬はいずれも MS/NMO に対しては保険適用外である。

文献

- 1) Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 ; (4) : CD003982.
- 2) Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler.* 2005 ; 11 (5) : 573-582.
- 3) Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis : 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol.* 1997 ; 244 (3) : 153-159.
- 4) Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis : a randomized multicenter study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 ; 62 (2) : 112-118.
- 5) Cohen JA, Imrey PB, Calabresi PA, et al. ACT Investigators. Results of the Avonex combination trial (ACT) in relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2009 ; 72 (6) : 535-541.
- 6) Mandler RN, Ahmed W, Denckoff JE. Devic's neuromyelitis optica : a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology.* 1998 ; 51 (4) : 1219-1220.
- 7) Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil : retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol.* 2009 ; 66 (9) : 1128-1133.
- 8) 富岳 亮, 野村恭一, 森 雅裕, 他. Tacrolims の併用により再発抑制と抗 AQP-4 抗体価の低下を認めた Neuromyelitis optica の 1 症例 1 症例の 20 年間の治療経験から. *神経治療.* 2011 ; 28 (3) : 279-282.
- 9) Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Corticosteroid and tacrolimus treatment in neuromyelitis optica related disorders. *Mult Scler.* 2015 ; 21 (5) : 669.
- 10) Kageyama T, Komori M, Miyamoto K, et al. Combination of cyclosporine A with corticosteroids is effective for the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol.* 2013 ; 260 (2) : 627-634.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/3/31

Azathioprine

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
- #2 Search "Azathioprine" [MeSH] 13,472
- #3 Search #1 and #2 295
- #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 133

Cyclophosphamide

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
- #2 Search "Cyclophosphamide" [MeSH] 48,629
- #3 Search #1 and #2 303
- #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 158

Mitoxantrone

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
- #2 Search "Mitoxantrone" [MeSH] 3,898
- #3 Search #1 and #2 346
- #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 298

Methotrexate

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
- #2 Search "Methotrexate" [MeSH] 33,278
- #3 Search #1 and #2 69
- #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 50

Tacrolimus

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
- #2 Search "Tacrolimus" [MeSH] 13,397
- #3 Search #1 and #2 13
- #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 11

Mycophenolate mofetil

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
 - #2 Search "Mycophenolate mofetil" [MeSH] 5,271
 - #3 Search #1 and #2 29
 - #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 : Humans : English : Japanese 28
- 重要な文献をハンドサーチで追加した.

医中誌検索 : 1990/01/01 ~ 2015/3/31

Azathioprine

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Azathioprine/TH 2,987
- #3 #1 and #2 89
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 87

Cyclophosphamide

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Cyclophosphamide/TH 20,271
- #3 #1 and #2 60
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 56

Mitoxantrone

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Mitoxantrone/TH 814
- #3 #1 and #2 71
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 70

Methotrexate

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Methotrexate/TH 15,263
- #3 #1 and #2 34
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 34

Tacrolimus

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Tacrolimus/TH 9,977
- #3 #1 and #2 23
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 23

Mycophenolate mofetil

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
 - #2 "Mycophenolate Mofetil"/TH 654
 - #3 #1 and #2 6
 - #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 6
- 重要な文献をハンドサーチで追加した.

免疫抑制薬は障害の進行防止に有効か？

回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の進行防止として、アザチオプリン（azathioprine：AZT）は進行を抑制するが効果は限定的である。シクロホスファミド（cyclophosphamide：CPA）は進行抑制効果が一部の症例でのみ期待される。ミトキサントロン（mitoxantrone：MITX）は再発寛解型 MS（relapsing-remitting MS：RRMS）や二次性進行型 MS（secondary progressive MS：SPMS）での進行抑制効果がわずかに期待される。メトトレキサート（methotrexate：MTX）の有効性は十分な根拠がない。

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）に対して、AZT が副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬との併用で、再発を防ぐことで障害度の蓄積を防ぐことが期待できる。

解説・エビデンス

5つのランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を対象とした Casetta らによるコクランレビューによれば、3年後の障害度が進行した患者の割合はプラセボ群 61%と比較し AZT 単剤投与群では 34%と有意差が認められた¹⁾。

進行型 MS を対象とした CPA 投与のガイドラインが 2002 年の American Academy of Neurology から発表され²⁾、2007 年にはコクランレビューが発表されている³⁾ が、ともに進行抑制効果は支持されなかった。

RRMS 27 症例に MITX 8 mg/m² を毎月 1 年間投与し 2 年間の治療効果を検討した研究では、Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）が 1.0 以上進行した患者の割合は 2 年目の MITX 群で有意に少なかったが³⁾、平均 EDSS 変化では有意差はなかった⁴⁾。また、SPMS を対象として MITX 5 mg/m² 群、12 mg/m² 群、プラセボ群を比較した研究では、EDSS 1.0 以上増悪した患者数は高用量群でプラセボ群より有意に少なかった⁵⁾。

一次性進行型 MS（primary progressive MS：PPMS）7 例と SPMS 24 例に MTX 7.5 mg/週を 24 か月間経口投与し 29 例の対照群と比較した研究では、EDSS の値や上肢機能評価で有意差は認められなかった⁶⁾。

70 例の NMO 症例に対して AZT（48 例は 2 mg/kg/日以上、22 例は 2 mg/kg/日未満。そのうち 52 例はプレドニゾロン併用）を投与した研究では、12 か月後に、1 回以上の再発をきたした 22 例を含め 43 例で EDSS は平均 3.5 から不変もしくは改善した⁷⁾。

これらの免疫抑制薬はいずれも MS/NMO に対しては保険適用外である。

文献

- 1) Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007；(4)：

CD003982.

- 2) Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr., et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis : report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology and the MS council for clinical practice guidelines. *Neurology*. 2002 ; 58(2) : 169-178.
- 3) La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, et al. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 ; (1) : CD002819.
- 4) Millefiorini E, Gasperini C, Pozzikki C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis : 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol*. 1997 ; 244(3) : 153-159.
- 5) Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis : a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet*. 2002 ; 360(9350) : 2018-2025.
- 6) Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995 ; 37(1) : 30-40.
- 7) Costanzi C, Matiello M, Luchinetti CF, et al. Azathioprine : tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011 ; 77(7) : 659-666.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1990/01/01~2015/3/31

Azathioprine

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Azathioprine" [MeSH] 13,472

#3 Search #1 and #2 295

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 133

Cyclophosphamide

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Cyclophosphamide" [MeSH] 48,629

#3 Search #1 and #2 303

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 158

Mitoxantrone

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Mitoxantrone" [MeSH] 3,898

#3 Search #1 and #2 346

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 298

Methotrexate

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Methotrexate" [MeSH] 33,278

#3 Search #1 and #2 69

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 50

Tacrolimus

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Tacrolimus" [MeSH] 13,397

#3 Search #1 and #2 13

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 11

Mycophenolate mofetil

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Mycophenolate mofetil" [MeSH] 5,271

#3 Search #1 and #2 29

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 28

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索 : 1990/01/01~2015/3/31

Azathioprine

#1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421

#2 Azathioprine/TH 2,987

#3 #1 and #2 89

#4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 87

Cyclophosphamide

#1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421

#2 Cyclophosphamide/TH 20,271

#3 #1 and #2 60

#4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 56

Mitoxantrone

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Mitoxantrone/TH 814
- #3 #1 and #2 71
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 70

Methotrexate

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Methotrexate/TH 15,263
- #3 #1 and #2 34
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 34

Tacrolimus

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Tacrolimus/TH 9,977
- #3 #1 and #2 23
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 23

Mycophenolate mofetil

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 "Mycophenolate Mofetil"/TH 654
- #3 #1 and #2 6
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 6

重要な文献をハンドサーチで追加した。

免疫抑制薬はどのように使用するか？

回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）に対する免疫抑制薬の投与は、いずれも保険適用外投与であり、通常の疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）で再発が抑制できない場合や副作用のために用いることができない場合に用いることが考慮される。

アザチオプリン（azathioprine：AZT）は50 mg/日の経口少量から開始し、副作用や腎機能障害の有無をみながら2～3 mg/kg/日で維持する。

シクロホスファミド（cyclophosphamide：CPA）は1～2か月に1回700～800 mg/m²の点滴静脈注射を行う。

ミトキサントロン（mitoxantrone：MITX）は10 mg/m²を毎月3か月間、以後は3か月ごと5～10 mg/m²を投与する方法や3か月ごとに10 mg/m²を投与する方法があるが、副作用をみて調整する。あらかじめ制吐薬を投与し、30分以上かけて投与する。

メトトレキサート（methotrexate：MTX）は週に7.5 mgの経口投与を行う。

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）ではAZT 50～150 mg/日を単独投与か、副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬と併用して経口投与する。ミコフェノール酸モフェチルを用いる場合は、750～3,000 mg/日を経口投与する。タクロリムスは1～3 mg/日を、シクロスポリンA（cyclosporine A：CyA）は140～150 mg/日を経口投与する。

解説・エビデンス

MSに対する免疫抑制薬の投与はいずれも保険適用外投与であり、通常のDMDで再発が抑制できない場合や副作用のために用いることができない場合に用いることが考慮される。いずれの薬剤も、骨髄抑制などの副作用（詳細はCQ 13-6-4）に留意しながら投与・調整を行う。発癌性などの問題から長期投与や累積総投与量にも注意が必要である。

AZTの投与方法はCasettaらのコクランレビューを参考とした¹⁾。悪性腫瘍発生予防の観点から、累積投与量は600 gを超えないよう注意する。

再発寛解型MS（relapsing-remitting MS：RRMS）では1～2か月に1回のCPA 700～800 mg/m²の点滴静脈注射を行う方法がある²⁾。悪性腫瘍発生予防の観点から、累積投与量は80～100 g以下にとどめる。

MITXは投与前にあらかじめ制吐薬（セロトニン拮抗薬）を投与しておき、10 mg/m²を30分以上かけて点滴投与する。血管外漏出に注意が必要である。副作用としての白血球低下に注意し、次のMITX投与量を調整する。生涯総投与量は70 mg/m²を目安とする。また、2年以上の長期投与は行わない³⁾。

MTXは週に7.5 mgの経口投与としたが、これは、GoodkinらのRCTを参考とした⁴⁾。

NMOに対するAZTは50～100 mg/日を単独投与か、プレドニゾロン（prednisolone：PSL）10～15 mg/日と併用し、併用の場合は半年以上再発が認められなければPSLを1 mg/月程度

の割合で漸減し、最終的に 5 mg/日程度で維持する⁵⁾。

海外では NMO に対して PSL と併用してミコフェノール酸モフェチルを 750～3,000 mg を 1 日 2 回に分けて投与する場合がある⁶⁾。

タクロリムスは 1～3 mg/日⁷⁾、CyA は 140～150 mg/日を PSL と併用投与する⁸⁾。これらのいずれも保険適用外投与である。

文献

- 1) Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4) : CD003982.
- 2) Awad A, Stüve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis : scientific rationale, history and novel treatment paradigms. Ther Adv Neurol Dis. 2009; 2(6) : 50–61.
- 3) 田中正美. 免疫抑制薬の用い方. 辻 省次, 吉良潤一編, 最新アプローチ・多発性硬化症と視神経脊髄炎. 中山書店. 2012. p. 217–223.
- 4) Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. Ann Neurol. 1995; 37(1) : 30–40.
- 5) 日本神経治療学会 標準的神経治療 視神経脊髄炎(NMO). 中島一郎, 田中正美, 藤原一男. Ⅲ長期的な再発予防療法. 神経治療. 2013; 30(6) : 787–789.
- 6) Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil : retrospective analysis of 24 patients. Arch Neurol. 2009; 66(9) : 1128–1133.
- 7) Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Corticosteroid and tacrolimus treatment in neuromyelitis optica related disorders. Mult Scler. 2015; 21(5) : 669.
- 8) Kageyama T, Komori M, Miyamoto K, et al. Combination of cyclosporine A with corticosteroids is effective for the treatment of neuromyelitis optica. J Neurol. 2013; 260(2) : 627–634.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/3/31

Azathioprine

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
- #2 Search "Azathioprine" [MeSH] 13,472
- #3 Search #1 and #2 295
- #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 133

Cyclophosphamide

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
- #2 Search "Cyclophosphamide" [MeSH] 48,629
- #3 Search #1 and #2 303
- #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 158

Mitoxantrone

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
- #2 Search "Mitoxantrone" [MeSH] 3,898
- #3 Search #1 and #2 346
- #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 298

Methotrexate

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
- #2 Search "Methotrexate" [MeSH] 33,278
- #3 Search #1 and #2 69
- #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 50

Tacrolimus

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
- #2 Search "Tacrolimus" [MeSH] 13,397
- #3 Search #1 and #2 13
- #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 11

Mycophenolate mofetil

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005
- #2 Search "Mycophenolate mofetil" [MeSH] 5,271

- #3 Search #1 and #2 29
 #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans : English ; Japanese 28
 重要な文献をハンドサーチで追加した.

医中誌検索 : 1990/01/01 ~ 2015/3/31

Azathioprine

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
 #2 Azathioprine/TH 2,987
 #3 #1 and #2 89
 #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 87

Cyclophosphamide

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
 #2 Cyclophosphamide/TH 20,271
 #3 #1 and #2 60
 #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 56

Mitoxantrone

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
 #2 Mitoxantrone/TH 814
 #3 #1 and #2 71
 #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 70

Methotrexate

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
 #2 Methotrexate/TH 15,263
 #3 #1 and #2 34
 #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 34

Tacrolimus

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
 #2 Tacrolimus/TH 9,977
 #3 #1 and #2 23
 #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 23

Mycophenolate mofetil

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
 #2 "Mycophenolate Mofetil"/TH 654
 #3 #1 and #2 6
 #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 6
 重要な文献をハンドサーチで追加した.

免疫抑制薬にはどのような副作用があるか？

回答

免疫抑制薬全般の副作用として、消化器症状（食欲不振、嘔気、嘔吐）、骨髄抑制（汎血球減少、血小板減少、貧血）、感染症、肝機能障害、悪性腫瘍がある。また、催奇形性があり妊婦もしくは妊娠している可能性のある女性、授乳婦には禁忌である。生ワクチン接種は避けるべきである。

アザチオプリン（azathioprine：AZT）は悪性腫瘍合併のリスク観点から累積投与量が 600 g を超えないよう注意が必要である。

シクロホスファミド（cyclophosphamide：CPA）は出血性膀胱炎に注意が必要である。また、男女ともに不妊の可能性がある。

ミトキサントロン（mitoxantrone：MITX）は生命予後に関与する副作用として心毒性による心不全と急性白血病がある。

メトトレキサート（methotrexate：MTX）は間質性肺炎や肺線維症の出現に注意する。

タクロリムスは高血糖や白質脳症に注意が必要である。

シクロスポリン A（cyclosporine A：CyA）では、腎機能障害、肝障害、高血圧、多毛などに注意する。

解説・エビデンス

AZT の骨髄抑制は用量依存性であるとともに、代謝に関与する thiopurine methyltransferase (TPMT) の遺伝子多型により低活性型の例では重篤な副作用が生じやすいとされるが、日本人では低活性型は 0.3%程度と低く、問題となることは少ない¹⁾。

CPA で大きく問題となるのは出血性膀胱炎である。特に大量点滴投与の場合は、十分な水分負荷が必要である。さらに出血性膀胱炎は CPA 代謝産物のアクロレインが原因と考えられているので、尿中でアクロレインと結合する 2-mercaptoethane sulfate を同時に投与する²⁾。また、女性では無月経、男性では無精子症を用量依存性にきたしうるので、生殖可能年齢の患者では使用に注意が必要である^{3,4)}。ホルモン療法で回復が期待できる。

MITX では不整脈、左心室駆出率の低下、うっ血性心不全が出現する。心疾患のある患者への投与は避け、30 分以上かけて緩徐に投与する。また、投与開始後は定期的に心機能の評価が必要である。白血病の発症は治療開始平均 22 か月とされ、投与例の 0.8%前後で認められた。総投与量が 60 mg/m^2 以上で多く、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）投与が関与している可能性もある⁵⁾。

MTX は口内炎や下痢、肝障害、血球減少などを避けるために葉酸製剤を併用する。また、間質性肺炎や肺線維症を急性にきたすことがあり注意が必要である⁶⁾。

タクロリムスでは白質脳症をきたすことがあり、早期発見・薬剤中止が必要である。また、膵臓でのインスリン産生抑制をきたし高血糖を生じる可能性がある⁷⁾。

CyA で頻度の高い副作用として、腎機能障害や肝障害、血圧上昇、多毛などがある。特に腎機能障害は用量依存性であり減量で改善することが多いがときに不可逆的であり注意が必要である⁸⁾。

文献

- 1) 山田秀裕. シクロホスファミドとアザチオプリン. 最新医. 2005; 60(3): 362-370.
- 2) Hows JM, Mehta A, Ward L, et al. Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis in marrow transplantation: a prospective randomized study. Br J Cancer. 1984; 50(6): 753-756.
- 3) Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al. Safety and tolerability of cyclophosphamide 'pulses' in multiple sclerosis: a prospective study in a clinical cohort. Mult Scler. 2003; 9(5): 446-450.
- 4) Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. Br Med J (Clin Res Ed). 1985; 291(6507): 1457-1460.
- 5) Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. Evidence report: the efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. Neurology. 2010; 74(18): 1463-1470.
- 6) 鈴木康夫. [関節リウマチ治療薬による有害事象の現状と対策] メトトレキサートの有害事象. 医のあゆみ. 2014; 250(11): 999-1004.
- 7) 川合眞一. [関節リウマチ治療薬による有害事象の現状と対策] タクロリムスの有害事象・有害反応. 医のあゆみ. 2014; 250(11): 1005-1010.
- 8) ノバルティスファーマ(株)ネオーラル[®]添付文書(第20版)2015年3月.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/3/31

Azathioprine

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Azathioprine" [MeSH] 13,472

#3 Search #1 and #2 295

#4 Search #3 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans; English; Japanese 133

Cyclophosphamide

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Cyclophosphamide" [MeSH] 48,629

#3 Search #1 and #2 303

#4 Search #3 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans; English; Japanese 158

Mitoxantrone

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Mitoxantrone" [MeSH] 3,898

#3 Search #1 and #2 346

#4 Search #3 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans; English; Japanese 298

Methotrexate

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Methotrexate" [MeSH] 33,278

#3 Search #1 and #2 69

#4 Search #3 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans; English; Japanese 50

Tacrolimus

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Tacrolimus" [MeSH] 13,397

#3 Search #1 and #2 13

#4 Search #3 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans; English; Japanese 11

Mycophenolate mofetil

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] or "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 48,005

#2 Search "Mycophenolate mofetil" [MeSH] 5,271

#3 Search #1 and #2 29

#4 Search #3 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans; English; Japanese 28

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/3/31

Azathioprine

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Azathioprine/TH 2,987
- #3 #1 and #2 89
- #4 (#3) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 87

Cyclophosphamide

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Cyclophosphamide/TH 20,271
- #3 #1 and #2 60
- #4 (#3) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 56

Mitoxantrone

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Mitoxantrone/TH 814
- #3 #1 and #2 71
- #4 (#3) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 70

Methotrexate

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Methotrexate/TH 15,263
- #3 #1 and #2 34
- #4 (#3) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 34

Tacrolimus

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 Tacrolimus/TH 9,977
- #3 #1 and #2 23
- #4 (#3) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 23

Mycophenolate mofetil

- #1 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH 8,421
- #2 "Mycophenolate Mofetil"/TH 654
- #3 #1 and #2 6
- #4 (#3) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 6

重要な文献をハンドサーチで追加した。