



touchSATELLITE SYMPOSIUM

視神経脊髄炎スペクトラム障害
の中にある差異の理解：新戦略
を治療に組み込む

touch
OPHTHALMOLOGY®

MSVirtual2020における touchSATELLITE SYMPOSIUM

2020年9月13日8:00-9:00 (米国東部標準時間)

免責事項

- ・ 未承認の製品や、承認済みの製品の未承認の使用法が講演者によって論じられる場合があります。そのような状況は、単一または複数の法域における承認ステータスを反映している可能性があります。
- ・ 講演者は、適応外使用や未承認使用についての言及を必ず開示するよう、touchIMEにより助言されています。
- ・ touchIMEの活動においてこれらの製品や使用法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法の推薦がtouchIMEによってなされたり暗示されたりするものではありません。
- ・ touchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません。



講演者



Kazuo Fujihara 教授

公立大学法人福島県立医科大学
医学部 多発性硬化症治療学講座



Jackie Palace 教授

オックスフォード大学、
ナフィールド臨床神経科学科、
英国オックスフォード



Sean Pittock 教授

メイヨークリニック 多発性硬
化症・自己免疫神経学センタ
ーおよび神経免疫学研究所
米国ミネソタ州ロチェスター

利益相反開示

Kazuo Fujihara教授

コンサルタント/諮問委員：アレクシオンファーマ、旭化成、バイオジェン、中外製薬、ノバルティス、田辺三菱製薬、武田薬品工業、帝人、ビエラ・バイオ

Jackie Palace教授

助成金/研究支援：メルクセローノ、Myware、Sparks（グレートオーモンドストリート病院基金）；コンサルタント/諮問委員：Amplo、アレクシオンファーマ、アルジェニクス、ブループリント・メディシNZ、メルク、三菱、ロシュ、ビエラ・バイオ、Vitaccess、ユーシービー

Sean Pittock教授

助成金/個人手数料/その他：アレクシオンファーマ、アステラス製薬、Autoimmune Encephalitis Alliance、Grifols、MedImmune、ユーシービー
特許発行済: 特許番号8,889,102 (申請番号12-678350, 新生物のマーカ-としての視神経脊髄炎自己抗体)；特許番号9,891,219B2 (申請番号12-573942, アクアポリン-4 (AQP4) -IgG自己抗体陽性患者へのエクリズマブ投与による視神経脊髄炎[NMO]の治療方法

プログラム

時刻	プレゼンテーション	講演者
08:00	開会挨拶	Jackie Palace教授
08:05	早期発見はNMOSDの負担を軽減するか？	Kazuo Fujihara教授
08:15	新たな治療方法は再発の軽減にどう役立つか？	Sean Pittock教授
08:30	NMOSD患者のいる診療所において： 最近のデータをどのように患者治療に活かせるか？ 症例を用いたディスカッション	進行役: Jackie Palace教授 コメンテーター： Sean Pittock教授、Kazuo Fujihara教授
08:45	質疑応答	全講演者
08:55	まとめ・終了	Jackie Palace教授

学習目標

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の正確な早期診断戦略の概要を説明できる

新規治療選択肢がどのようにNMOSDの病態生理を標的として再発を予防するかを説明できる

新規治療の最近の第III相試験の結果とそれらがNMOSDの治療決定にどのように影響するかを評価できる



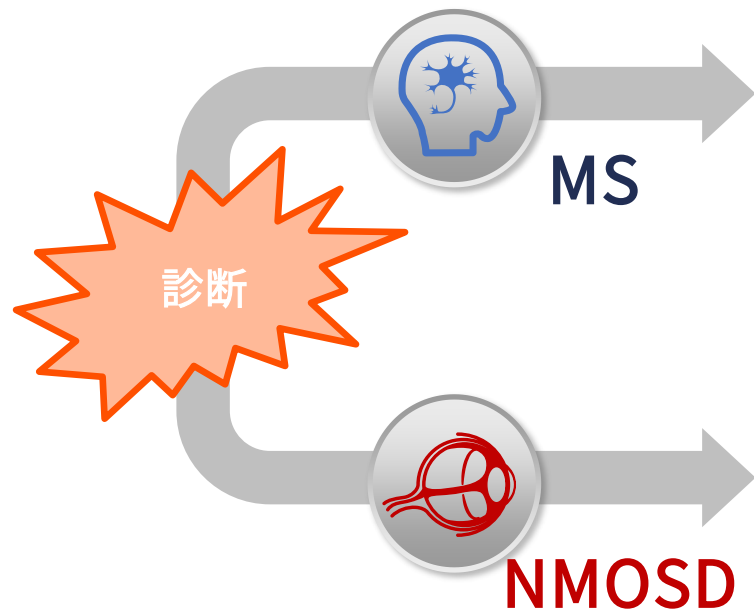
早期発見はNMOSDの負担を軽減するか？

Kazuo Fujihara教授

公立大学法人福島県立医科大学医学部
多発性硬化症治療学講座
日本、福島県



MS vs NMOSDの治療経路



疾患修飾療法：例えば^{1,2}

- インターフェロン-β、酢酸グラチラマー、テリフルノミド、クラドリビン、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、ナタリズマブ、アテムツズマブ、オクレリズマブなど

赤色で示した薬剤は、NMOSDを悪化させる可能性がある

急性および予防的治療：例えば³

- 高用量ステロイド、血漿交換
- アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、メトトレキサート

新薬

- エクリズマブ
- イネビリズマブ
- サトラリズマブ

MS、多発性硬化症; NMOSD、視神経脊髄炎スペクトラム障害。

1. Montalban X, et al. *Mult Scler.* 2018;24:96–120. 2. AAN実践ガイドラインの推奨事項。参照先：www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/898（アクセス日：2020年7月）

3. Kessler RA, et al. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18:2.

NMOSDの診断



主な臨床的特徴

- 視神経炎
- 急性骨髄炎
- 最後野症候群
- 急性脳幹症候群
- ナルコレプシー/急性間脳臨床症候群
- 症候性脳症候群

+



細胞に基づいたアクアポリン4 (AQP4)-IgG検査

-



AQP4-IgG陽性NMOSD

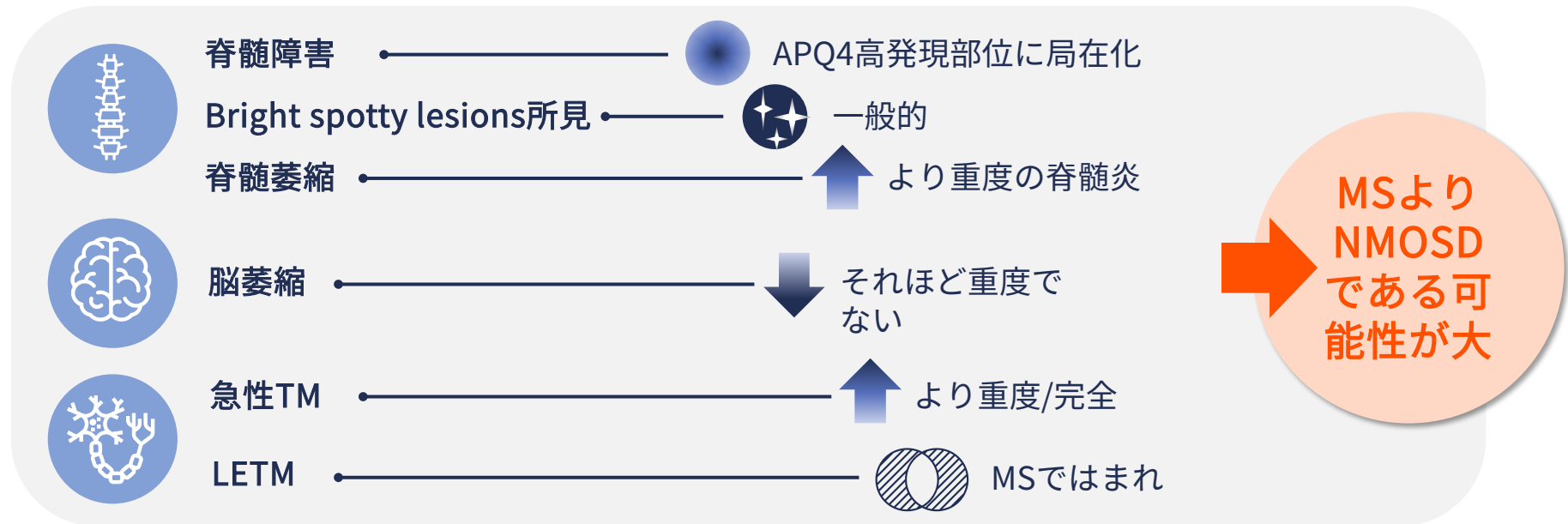
- 主な特徴は1つ
- AQP4-IgG検査

AQP4-IgG陰性/AQP4-IgGの状態が不明なNMOSD

- 別個の主な特徴が2つ以上
- 視神経炎、LETMを伴う急性骨髄炎、またはAPS
- AQP4-IgG検査陰性/検査結果を取得できない
- 追加のMRI要件：LETM >3 VSなど

NMOSDとMSの区別

症状の大きさと病歴は、NMOSDとMSを区別するのに役立ちます



- 正しい診断は、治療法の選択にとっても、治療の失敗や長期的な障害の低減にとっても重要

赤色のフラグ：NMOSDの非定型所見

臨床/検査所見

- 進行性の全体的な臨床経過
- 発作の最悪の状態まで4時間未満または4週間以上
- 部分的横断性脊髄炎
- CSFオリゴクローナルバンド

併存疾患

- サルコイドーシスの疑い
- がん

画像の特徴

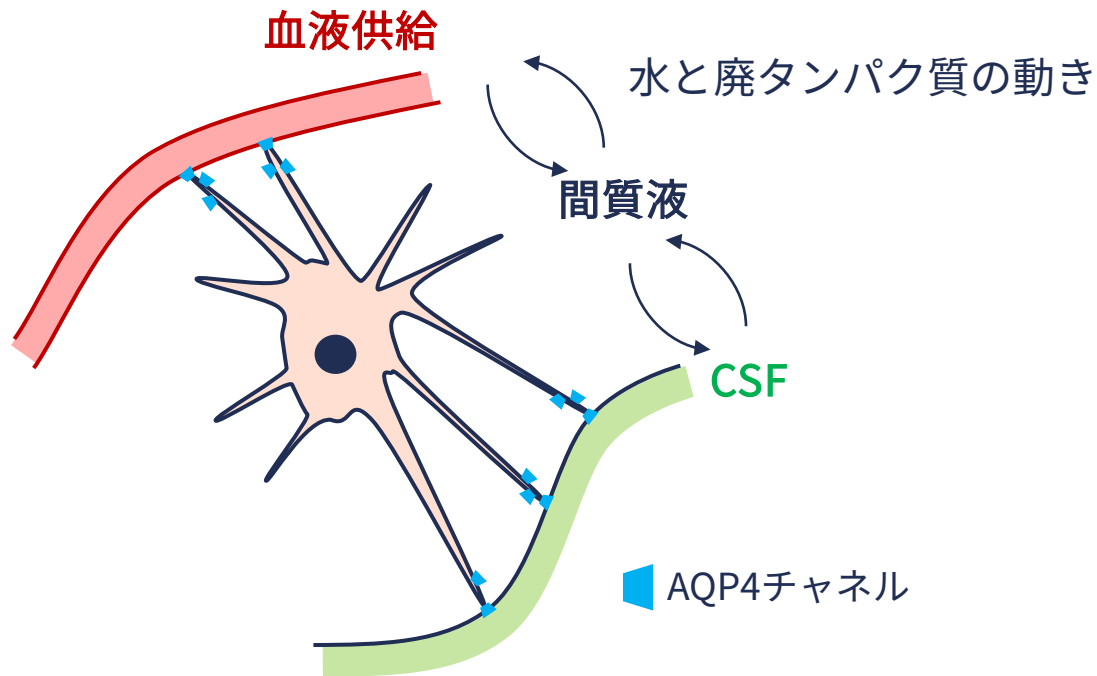
脳病変

- 脳室外側面に垂直
- 下側頭葉の側脳室に隣接
- 傍皮質病変と皮質下（U-fiber）病変
- 皮質病変
- 持続的なガドリニウム増強

脊髄障害

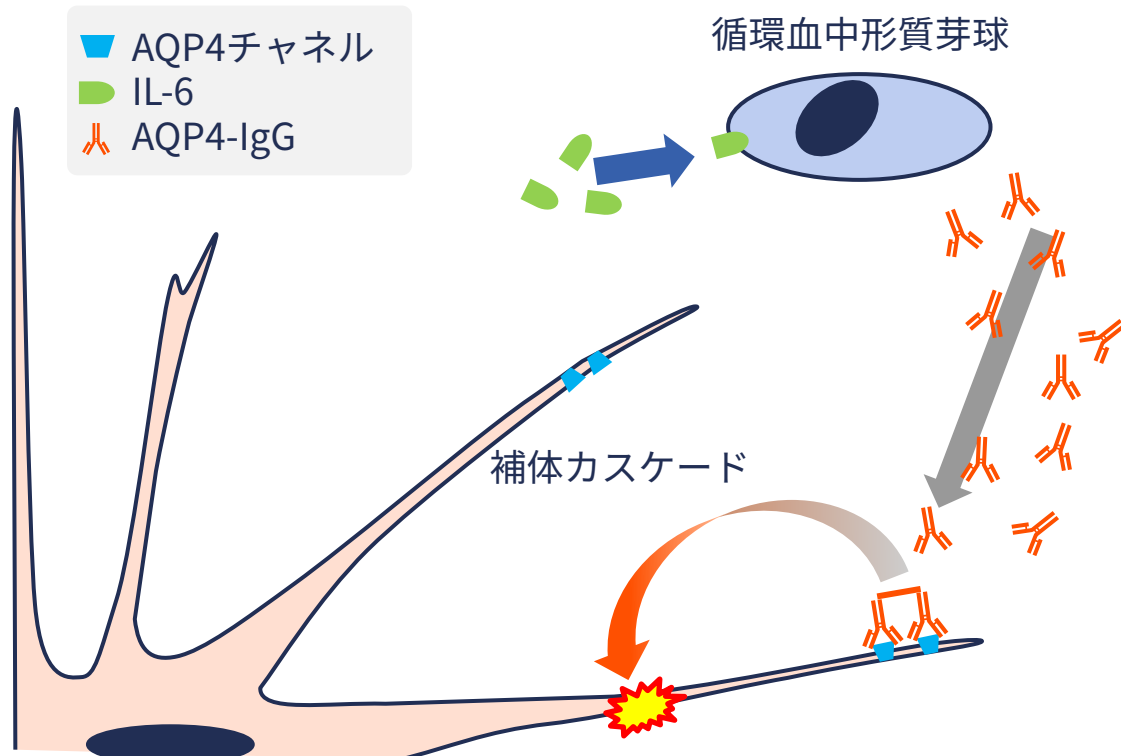
- 完全な脊椎分節 <3
- 主に末梢索
- T2シーケンスにおける不明瞭な信号変化

健康な成人の脳におけるAQP4^{1,2}



- AQP4は、アストロサイト終足の水路である
- 水の恒常性を維持する
- 廃タンパク質の除去の仲介を助ける
- NMOSDにおける標的抗原

AQP4-IgG陽性NMOSDの病因^{1,2}



- IL-6は、形質芽球によるAQP4-IgG放出の促進を助ける
- AQP4-IgGはAQP4に結合し、補体カスケードを活性化する
- アストロサイトへの溶解性損傷、および関連する炎症

NMOSDにおけるその他のバイオマーカー候補



Th17関連サイトカイン¹

- Th17細胞の量はNMOSDで上昇
- IL-6、IL-17はMSよりもNMOSDで高い
- Th17細胞とサイトカインは、治療標的になる可能性がある



CSFのCXCL1、CXCL5、およびCXCL7³

- 好中球関連ケモカインはNMOSDで上昇、MSでは上昇しない
- 臨床的重症度とは相関していない
- 診断用途の可能性



GFAPおよびNfL²

- NMOSDで増加
- CSF濃度は血清濃度と相関
- 疾患活動性バイオマーカーである可能性が高い
- 血清GFAP：NfLはMSよりもNMOSDで高い



エクソソームのマイクロRNA⁴

- HSA-miR-122-3pおよびhsa-miR-200a-5pは、NMOSDの疾患重症度と相関する
- NMOSD再発のバイオマーカーとしての可能性

AQP4-IgG陰性NMOSDの表現型サブグループ



41例中36例の臨床放射線パラメータの主成分分析（45例で検証）

3つの表現型サブグループ

MS様サブグループ

- Dawson fingers
- 側脳室体に病変が接触
- 脳病変 ≥ 4
- 下側頭病変
- 他にないCSFオリゴクローナルバンド
- ミオイノシトールとギ酸塩が、NMOSD様サブグループよりも著しく高い

NMOSD様サブグループ

- 2015年のNMOSD基準を満たす
- 中心索の関与が支配的
- 同時に視神経炎と横断性脊髄炎
- 腫瘍形成性脳病変
- 発作時にEDSS ≥ 6

軽度脳病変サブグループ

- 脳病変 ≤ 3

患者の転帰とQoLに対する影響



ほとんどの患者の初期診断は、
NMOSDではなかった



健康に対する強い悪影響

- 疼痛
- 腸/膀胱の機能不全



情緒的健康は比較的損なわれて
いない

最大のマイナス要因は

- 働けないこと
- QoLと性機能の低下
- 痛みの増加

不満

- 治療選択肢
- 経済的負担



NMOSD疾患活動性バイオ
マーカーの早期診断と検出
により、もっと迅速で正確
な治療選択が可能になるは
ずである

新たな治療方法は再発の軽減にどう役立つか？

Sean Pittock教授

メイヨークリニック 多発性硬化症・自己免疫神経学センターおよび神経免疫学研究所、
米国ミネソタ州ロチェスター



NMOSDの治療目標^{1,2}



NMOSD発作には積極的な免疫抑制療法が必要である



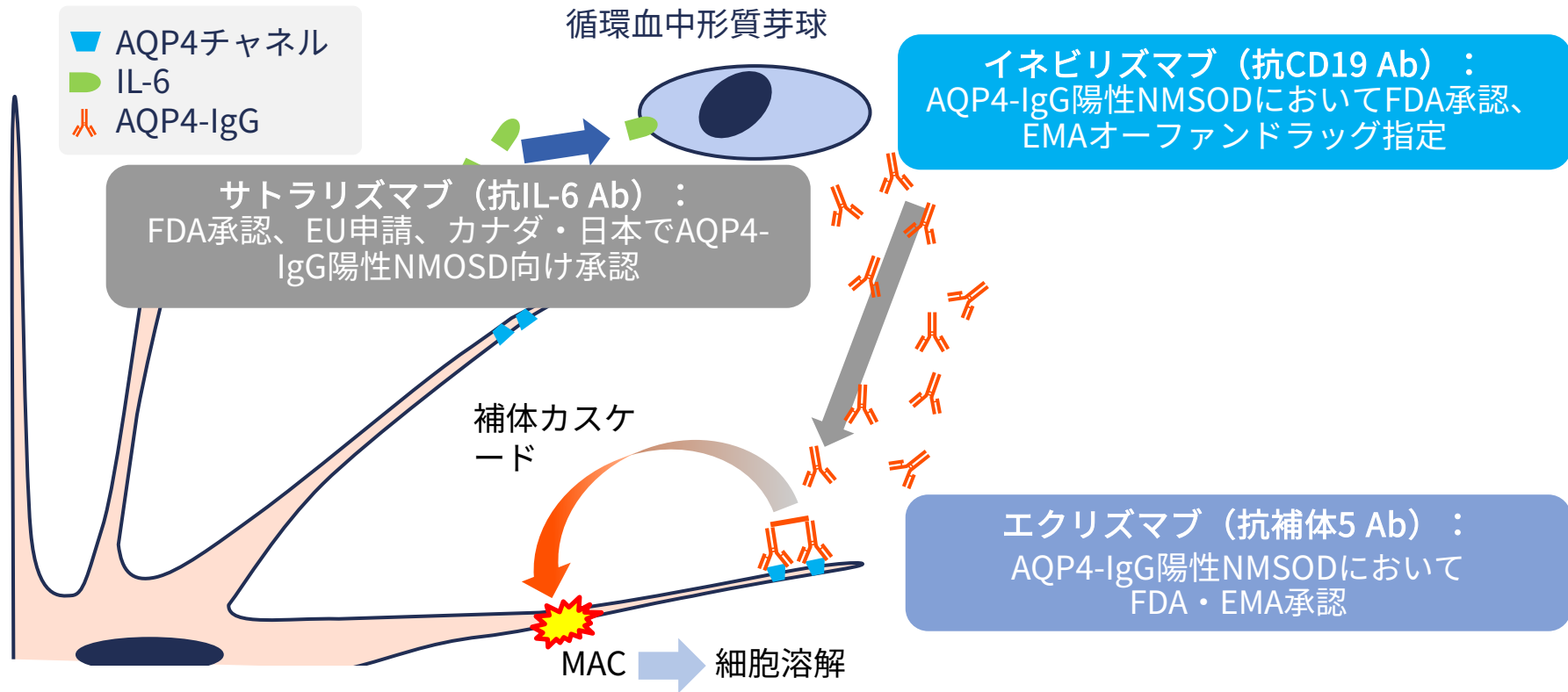
損傷の蓄積を制限するには、NMOSD発作と再発の防止が重要であるが、再発する発作クラスタと間欠性発作は予測困難



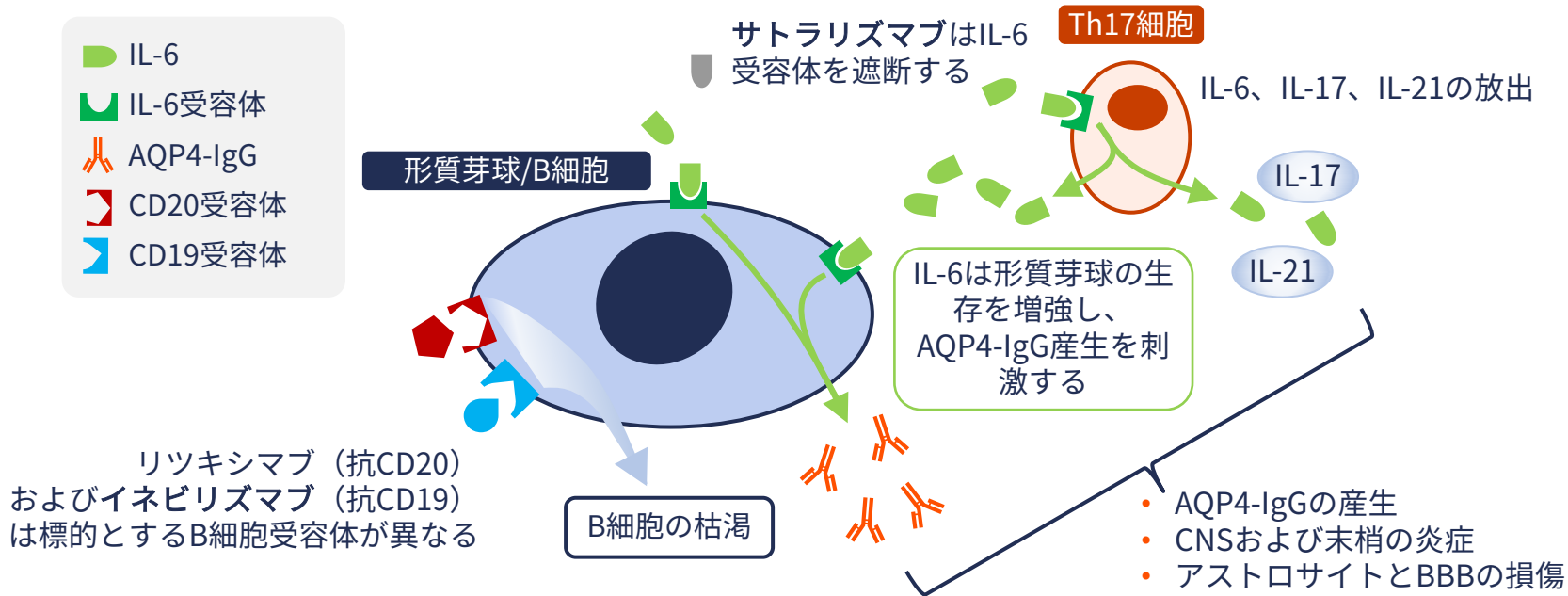
従来の治療アプローチの基礎は

- 免疫抑制：ステロイド、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル
- リツキシマブによるB細胞標的療法

新薬はNMOSDの病態生理を標的とする



IL-6、形質芽球およびNMOSD病理¹⁻³



• IL-6濃度の上昇は、NMOSDの再発と神経障害の重症度に関連がある¹

新薬：臨床試験

エクリズマブ： PREVENT試験 (NCT01892345)¹



N = 143、AQP4-IgG+ NMOSD成人患者
• ≥2回の発作/直近12か月、または
≥3回の発作/直近24か月および
≥1回の発作/直近12か月
• EDSS ≤ 7

エクリズマブ (n = 96)
900 mg IV Q1W x4、
次いで1200 mg iv Q2W

プラセボ (n = 47)

安定用量の免疫抑制療法を許可ただし
試験直前3か月間のリツキシマブとミト
キサントロンを除く

イネビリズマブ： N-MOmentum (NCT02200770)²



N = 230、AQP4-IgG±NMOSD成人患者
• ≥1回の発作/直近12か月、または
≥2回の発作/直近24か月で救
急治療を要した
• EDSS ≤ 8

イネビリズマブ (n = 174)
300 mg IV Q2W

プラセボ (n = 56)

継続試験期または再発時に
イネビリズマブ

1~21日目は予防的コルチステロイ
ド補助療法を行うが、無作為化試験期
には他の免疫抑制療法は行わない

サトラリズマブ： SAkuraSky (NCT02028884)³ およびSAkuraStar (NCT02073279)⁴



N = 83、AQP4-IgG±NMOSD成人患者³
• ≥1回の発作/直近12か月、
≥2回の発作/直近24か月
• EDSS ≤ 6.5

サトラリズマブ (n = 41) +安定した免
疫抑制
120 mg SC W0、2、4、次いでQ4W

プラセボ (n = 42) +安定した免疫抑制



N = 95、AQP4-IgG±NMOSD成人患者⁴
• ≥1回の発作/直近12か月
• EDSS ≤ 6.5

サトラリズマブ (n = 63)
120 mg SC W0、2、4、次いでQ4W

プラセボ (n = 32)

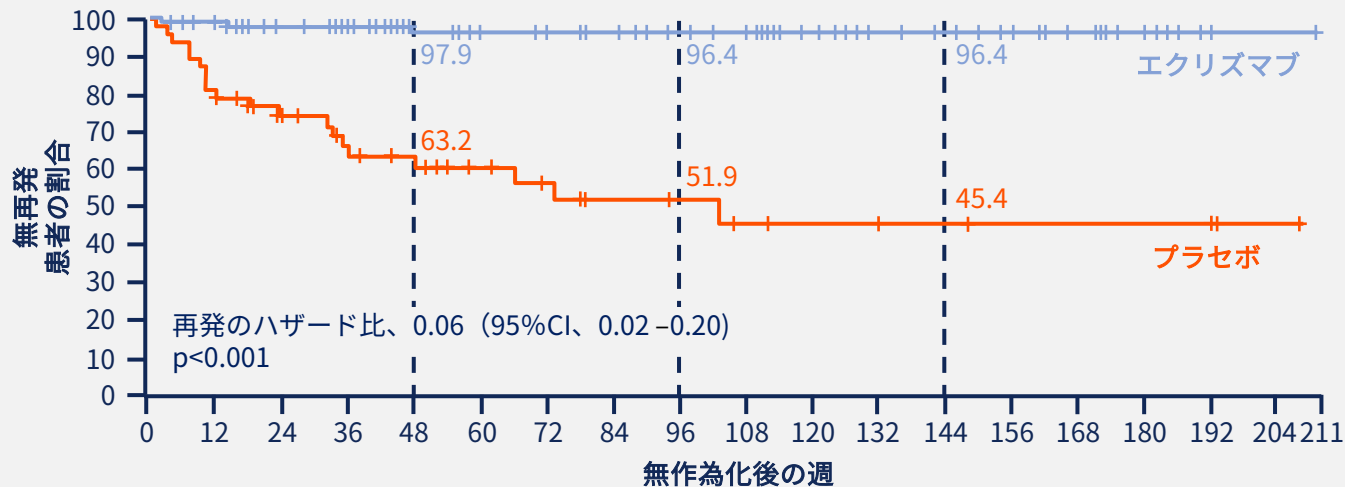
継続試験期または再発時にサト
ラリズマブ

AQP4、アクアポリン-4; AQP4±、AQP4血清陰性患者は、2006年の視神経脊髄炎のWingerchuk診断基準を満たせば参加可能。EDSS、総合障害度評価尺度; IV、静脈内; mo、月; SC、皮下;
Q2/4W、2週/4週ごと; W、週。

1. Pittock SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:614-25. 2. Cree BAC, et al. *Lancet.* 2019;394:1352-63. 3. Yamamura T, et al. *New Engl J Med.* 2019;381:2114-24. 4. Traboulsee A. ECTRIMS Online Library. 2019; 278963:P603.

エクリズマブ：再発に対する効果

PREVENT試験

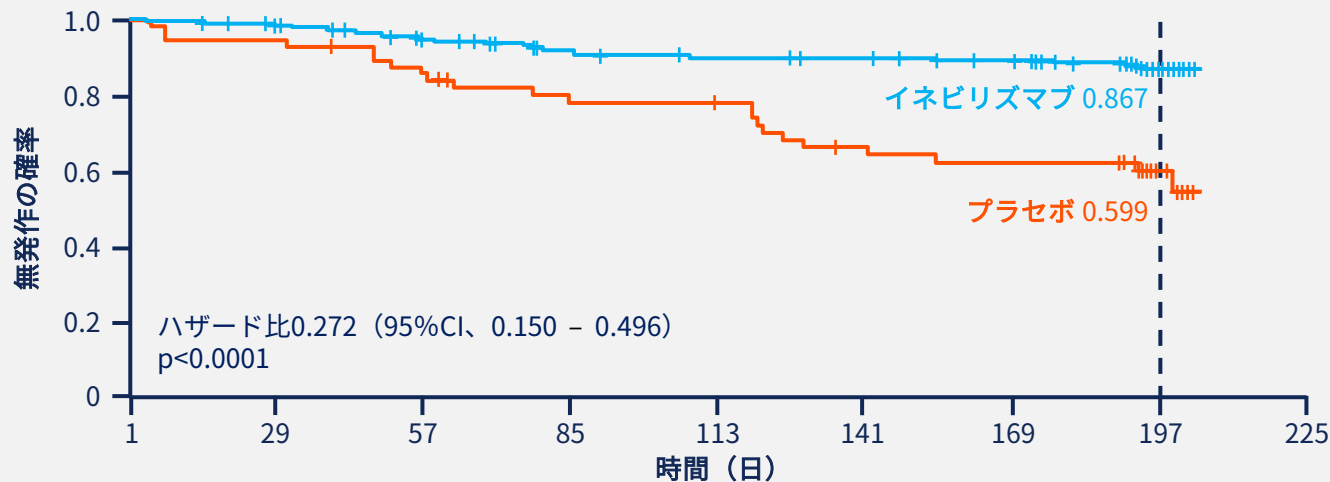


94%
AQP4+患者
の発作リス
クが低減
(p<0.001)

- 免疫抑制なしでエクリズマブを投与した21例では144週で再発がなかったのに対し、プラセボのみを投与した13例では7例が再発

イネビリズマブ：再発に対する効果

N-MOmentum試験

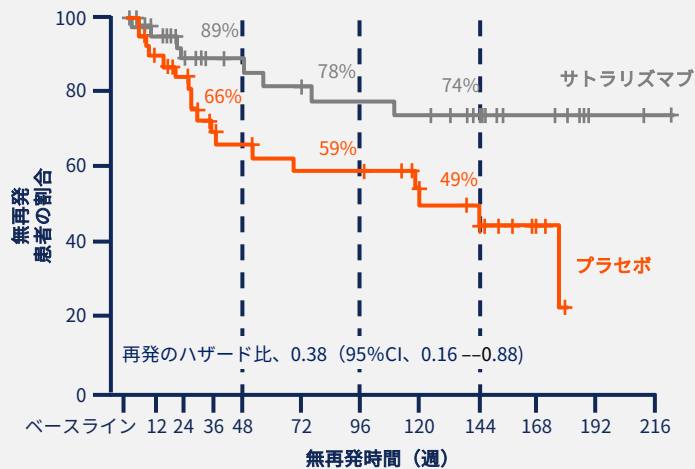


77%
AQP4+患者
の発作リス
クが低減
($p < 0.0001$)

- プラセボ群に対し、イネビリズマブ群において、8日目以降のすべての時点における循環血中CD20 B細胞に有意なB細胞枯渇 ($p < 0.0001$)

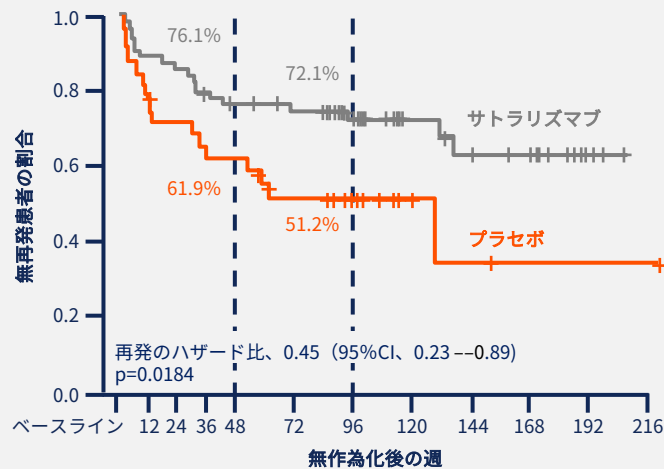
サトラリズマブ：再発に対する効果

SAkuraSky試験¹



- AQP4 IgG陰性群 (n= 14) とプラセボ群との有意差なし

SAkuraStar試験²



- 再発がプラセボ群よりも55%減少

統合分析³

75%
AQP4+患者の発作リスクが低減

AQP4+、アクアポリン-4-陽性; CI、信頼区間。IgG、免疫グロブリンG。

図は許可を得て転載。出典：1. Yamamura T, et al. *New Engl J Med* 2019;381:2114-24; 2. Traboulsee A. *ECTRIMS Online Library*. 2019; 278963:P603. 3. Haskova Z, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61:3173.

新薬：安全性

エクリズマブ： PREVENT試験¹

最も高頻度に認められたAE	エクリズマブ (n = 96)、 n (%)	プラセボ (n = 47)、 n (%)
上部RTI	28 (29)	6 (13)
頭痛	22 (23)	11 (23)
鼻咽頭炎	20 (21)	9 (19)
吐き気	16 (17)	12 (26)
UTI	13 (14)	10 (21)
下肢痛	11 (11)	10 (21)

- SAEs: 26% (エクリズマブ) vs 28% (プラセボ)
- 呼吸器感染症による関連死 1例 (エクリズマブ)
- AEによる中止 2例 (いずれもプラセボ)
- 髄膜炎菌感染症の症例はない

イネビリズマブ： N-MOMentum試験²

最も高頻度に認められたAE	イネビリズマブ (n = 174)、 n (%)	プラセボ (n = 56)、 n (%)
UTI	20 (11)	5 (9)
関節痛	17 (10)	2 (4)
IRR	16 (9)	6 (11)
背部痛	13 (7)	2 (4)
頭痛	13 (7)	4 (7)
鼻咽頭炎	13 (7)	6 (11)

- SAEs: 5% (イネビリズマブ) vs 9% (プラセボ)
- 無作為化対照比較試験期間中の死亡なし; 継続試験期間中の死亡 2例 (1例は治療関連である可能性あり)
- AEによる中止 2例 (イネビリズマブ)

サトラリズマブ： SAKuraSky試験³

最も高頻度に認められたAE	サトラリズマブ (n = 41)、 n (%)	プラセボ (n = 42)、 n (%)
鼻咽頭炎	10 (24)	7 (17)
上部RTI	10 (24)	6 (14)
頭痛	10 (24)	4 (10)
UTI	7 (17)	7 (17)
便秘	2 (5)	7 (17)

- SAEs: 17% (サトラリズマブ) vs 21% (プラセボ)
- 死亡やアナフィラキシー反応はない
- 有害事象による中止 8例 (サトラリズマブ 3例、プラセボ 5例)
- IRRはサトラリズマブ群のほうがプラセボ群よりも高頻度 (12%対5%)

まとめ



診断バイオマーカーおよび病状追跡バイオマーカーを使えるようになれば、治療ニーズの理解が深まる




発作の予防が障害を予防する



新薬は、やや標的性の低い免疫抑制よりも、標的性の高いNMOSD発作予防法となる

- エクリズマブ、イネビリズマブ、およびサトラリズマブを用いた第III相試験で、再発の可能性の低減と良好な安全性プロファイルが示された



NMOSD患者のいる診療所において： 最近のデータをどのように患者治療に 活かせるか？

Jackie Palace教授

オックスフォード大学、
ナフィールド臨床神経科学科、
英国オックスフォード



症例：AQP4-IgG陽性NMOSDの女性



- フルタイムで働く35歳の女性
- 学齢期の子どもが2人
- 12か月前に横断性骨髄炎発作を発症
- 血清AQP4抗体陽性
- TPMT低値

- 5日間のIV MPredで90%回復
- プレドニゾロン10 mg OD維持で、発症以来無再発
- 患者はプレドニゾロンのせいで不安感が出ていると感じており、中止したい

症例：AQP4-IgG陽性NMOSDの女性

管理に関する医学的検討事項



治療選択肢

- プレドニゾロン
- アザチオプリン
- ミコフェノール酸
- MTX/シクロスポリン/タクロリムスなど
- リツキシマブ
- MS DMTs
- **エクリズマブ**
- **イネビリズマブ**
- **サトラリズマブ**

症例：AQP4-IgG陽性NMOSDの女性

管理のための患者のライフスタイルに関する検討事項

仕事をしている/多忙な親/学齢期の子ども



妊娠計画

センターからの距離

服薬遵守

治療選択肢

- プレドニゾロン
- アザチオプリン
- ミコフェノール酸
- MTX/シクロスポリン/タクロリムスなど
- リツキシマブ
- MS DMTs
- **エクリズマブ**
- **イネビリズマブ**
- **サトラリズマブ**

まとめ：AQP4-IgG陽性NMOSDの女性



- フルタイムで働く35歳の女性
- 学齢期の子どもが2人
- TPMT低値
- 患者はプレドニゾロンの中止を希望

- 別の薬や薬物クラスへの切り替えを検討する理由は何か？
- 患者がAQP4-IgG陰性の場合はどうか？
- 患者がMOG-IgG陽性の場合はどうか？

治療選択肢

- ~~プレドニゾロン~~
- ~~アザチオプリン~~
- ミコフェノール酸
- MTX/シクロスポリン/タクロリムスなど
- リツキシマブ
- ~~MS DMTs~~
- **エクリズマブ**
- **イネビリズマブ**
- **サトラリズマブ**

ご清聴ありがとうございました。

この講演はまもなく

touchOPHTHALMOLOGY.com

でオンラインで視聴できる

ようになります



touch[®]

INDEPENDENT MEDICAL
EDUCATION