TABLE OF CONTENTS

2.2 緒言 2

2.2 緒言

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）は、主に視神経及び脊髄に関与する、日常生活に障害をもたらす極めて稀な重度の中枢神経系の自己免疫性炎症性疾患であり、脳への関与は比較的少ない。NMOSD の有病率は 10 万人あたり 0.5～4.4 人と推定されている（Pandit, 2015）。疾患の経過は予測不能かつ悪化を辿り、典型症状として視神経炎又は横断性脊髄炎の再発が特徴的である。NMOSD の臨床的障害は再発に関連するもので、再発のたびに NMOSD に特徴的な神経障害が段階的に進行して蓄積される。再発時の重症度及び回復の程度によって長期の視力障害及び運動障害並びに死亡率が決定付けられる。

本疾患の破壊的な影響を考慮すると、主要な治療目標は再発を抑制することにより、再発に伴う障害の蓄積を予防することである。現在、NMOSD に対して承認されている治療薬はない。そのため、臨床上の経験や合意に基づき、コルチコステロイド及びその他免疫抑制療法（IST）を含む支持療法が行われている（Trebst, 2014）。IST を使用していても、多数の患者（> 50%）がさらなる永続的な神経学的損傷及び障害に至る再発を繰り返している（Jacob, 2009; Bichuetti, 2010; Costanzi, 2011; Kim, 2011; Bichuetti, 2015）。そのため、NMOSD 患者には重要なアンメット・ニーズが存在する。

抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者において、補体の活性化は疾患発症の主要な決定因子である（Hinson, 2009; Nytrova, 2014; Papadopoulos, 2012; Verkman 2012）。抗 AQP4 抗体が、中枢神経系（CNS）のアストロサイト表面に高発現している AQP4 水チャネルに結合すると、免疫グロブリン G（IgG）の六量体の集積が生じることが明らかにされている。その結果、補体 C1 が動員、活性化され、これが補体カスケード活性化の第一段階となる（Diebolder, 2014）。補体活性化は炎症カスケードを誘起し、血液脳関門の透過性上昇及びアストロサイトの壊死を誘発する。この過程で形成される病変は NMOSD の特徴を示しており、抗 AQP4 抗体及び補体が陽性である（Papadopoulos, 2012）。

エクリズマブはヒト補体成分 C5（C5）を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。1324 個のアミノ酸からなる分子量が約 148 kDa の蛋白質であり、ヒト C5 を認識するマウスモノクローナル抗体（m5G1.1-mAb）に由来する。

エクリズマブは、米国（2013 年 6 月 24 日、13-3987）、欧州連合（EU）（2013 年 8 月 5 日、EU/3/13/1185）及び日本［2014 年 11 月 20 日、（26 薬）第 353 号］において、NMOSD の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けている。エクリズマブは、補体介在性の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）及び全身型重症筋無力症（gMG）の 3 疾患に対する治療薬として、日本、EU、米国及びカナダを含む多くの国・地域で承認を取得している。

終末補体の強力かつ選択的な阻害剤としてのエクリズマブの作用機序は、疾患管理への使用を支持しており、現在使用可能な IST とは明らかに異なる作用機序を有する。従ってエクリズマブは、現在承認された治療薬がなく、永続的な再発リスク及び深刻な疾患負担が持続する極めて稀な疾患である NMOSD 患者の治療において新たな治療的アプローチである。