2.2 緒言

1 緒言

多発性硬化症（multiple sclerosis，MS）は，脳・視神経・脊髄といった中枢神経内に病変が多発する炎症性脱髄疾患であり，中枢神経の炎症により脱髄や軸索の損傷が起き，神経障害を来たす。MS は，臨床経過に基づき再発寛解型（relapsing-remitting multiple sclerosis，RRMS），二次性進行型（secondary progressive multiple sclerosis，SPMS），一次性進行型の 3 病型に分類され，SPMS は再発と寛解を繰り返す RRMS として，ある期間経過した後に，「再発の有無にかかわらず障害が徐々に進行する」病型と定義される。全世界の MS の推定患者数は 230 万人で，推定有病率（中央値）は 10 万人あたり 33 人，国内の MS の推定患者数は 2004 年に実施された全国臨床疫学調査では 9900 人，推定有病率は 10 万人あたり 7.7 人と報告されている。また，MS の特定疾患医療受給者証所持者数は，2004 年度には約 10800 人であったが，2014 年度には約 19400 人まで増加した。日本での MS の有病率は外国に比べ低いものの，近年，MS 患者は増加しており，MS 患者の約 85%を占める RRMS 患者のうち，約半数が SPMS へ移行することから，今後，SPMS 患者数も増加することが予想される。

SPMS へは，RRMS 発症から 15～20 年で移行するが，移行時点を画像や病理学的に判断する明確な基準はなく，SPMS は後方視的に診断される。SPMS へ移行すると，日常生活に深刻な影響を及ぼす不可逆的な身体的障害が徐々にみられるようになり，身体的障害の中でも，特に，歩行機能の低下が顕著となる。また，認知機能障害として，情報処理速度の低下がみられるようになり，患者の雇用にも影響をもたらす。この他にも，延髄機能障害，視力障害，上肢の機能障害，疲労，疼痛，鬱，括約筋協調不全による排尿・排便障害がみられ，これらの身体的障害は，次第に家族のサポートが必要となり，患者だけでなく家族の社会生活にも影響を及ぼし得る。したがって，SPMS 患者では，身体的障害の進行を抑制することが第一の治療目標となる。また，RRMS 患者に比べ頻度は減少するものの SPMS 患者でも再発が生じ得る。SPMS 患者でも再発すると，その後遺症により身体的障害が増悪するリスクがあるため，RRMS 患者と同様に再発予防も重要な治療目標となる

現在，MS の発症を予防する，又は MS を根本的に治療する方法は国内外ともにない。日本では「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」で推奨される SPMS に対する治療薬はなく，本承認申請時点で SPMS 患者に対する有効性を証明できた治療薬はない。このことから，SPMS 患者に対して障害進行抑制効果を示し，管理可能な安全性プロファイルを有する治療薬が求められている。

BAF はノバルティス社が開発した新規のスフィンゴシン 1 リン酸（sphingosine-1-phosphate，S1P）受容体サブタイプ 1 及び 5（$S1P_1$ 及び $S1P_5$ 受容体）に選択的に作用する S1P 受容体調節薬である。BAF は主としてリンパ球上の $S1P_1$ 受容体に作用し，$S1P_1$ 受容体の内在化を誘導することで血中リンパ球数を減少させる。その結果，自己免疫反応に関与するリンパ球の中枢組織への浸潤が阻止され，SPMS に対し治療効果を示す。さらに，BAF は血管脳関門を通過し高い中枢移

行性を示し，直接的な神経保護効果を示すことで SPMS 移行後に主としてみられる神経変性に対してもその進行を抑制することが期待される。

以上を踏まえ，国内にて SPMS を目標適応症とした臨床開発計画に着手した。日本を含めた国際共同試験として実施した検証試験（A2304 試験）の成績から，SPMS 患者に対する BAF の身体的障害の進行抑制効果及び再発予防効果が明らかとなり，安全性プロファイルも忍容可能であることが確認されたため，「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を効能又は効果（案）とする新規治療薬として製造販売承認申請することとした。