

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

## フィンゴリモド関連 PML の本邦発症例報告後の治療薬選択の推移

研究分担者：高橋和也 国立病院機構医王病院

**研究要旨** 多発性硬化症疾患修飾薬関連 PML の新規発症が 2018 年以降報告されていないことと神経免疫専門医の多発性硬化症に対する疾患修飾薬処方の変化を検討した。処方内容の大きな変化はなく多発性硬化症疾患修飾薬関連 PML の新規発症例の減少は、処方減少によるものではないことがわかった。

### A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬 (DMD) であるフィンゴリモド (FTY) 関連 PML が報告された 2016 年の DMD 処方状況と 2019 年時点の DMD 処方状況を比較検討することで 2018 年以降本邦において FTY 関連 PML の発症が認められていない原因を明らかにする。

### B. 研究方法

「神経と免疫を語る会」に e-mail アドレスを登録している神経免疫専門医師が所属している 49 施設に向けて 2016 年 4 月時点と 2019 年 4 月時点の MS 患者数及び使用している DMD について e-mail でのアンケート調査を行った。

#### (倫理面への配慮)

研究は医王病院倫理委員会の承認を得た (2019-2)。

### C. 研究結果

49 施設に向けメールを送付し、23 施設より回答を得た。2016 年 4 月時点の総患者数は、1,801 名、2019 年 4 月時点で 2,168 名であった。そのうち FTY 投与患者は 2016 年で 376 名 (20.9%)、2019 年で 386 名 (17.8%) であった。またなんらかの形で FTY の減量投与を行われていたのは 2016 年で 86 名 (FTY 投与患者の 22.9%)、2019 年で 101 名 (同 22.3%) であった。NTZ 投与患者は 2016 年で 36 名 (2.0%)、2019 年で 71 名 (3.3%) であった。またなんらかの形で NTZ の減量投与を行われていたのは 2016 年で 5 名 (NTZ 投与患者の 15.1%)、2019

年で 38 名 (同 53.5%) であった。また 2016 年時点で未発売であったフマル酸ジメチル (BG12) は、2019 年時点で 393 名 (18.1%)、うち減量投与患者 31 名 (BG12 投与患者の 7.9%) に投与されていた。

### D. 考察

FTY 関連 PML 発症は末梢血リンパ球数の減少に依存しないなど PML 発症リスクを評価しにくい<sup>1)</sup>。日本人では過量投与になっている可能性も指摘されており、PML リスク軽減のため多剤への変更または減量投与が行われている可能性を考えたが<sup>2)</sup>、FTY 投与患者数や減量投与患者数は大きな変化がなかった。NTZ や BG12 の投与患者数増加は新規投与患者またはインターフェロン製剤などからの切り替えが多かったと思われる。多くの FTY 投与患者が継続維持されていると考えると PML 発症リスクである 2 年以上の長期投与となっていると思われる。一方 FTY 関連 PML 患者の新規登録は 2018 年以降なく PML 感受性の低い患者は PML を引き起こしにくい可能性がある。

### E. 結論

多くの多発性硬化症を診察している神経免疫専門医にアンケート調査を行ったところ、日本人 DMD 関連 PML 発症後も FTY 投与患者数は大きく減っていないことが判明した。また FTY を減量投与されている患者数も大きく増えているわけではないことが判明した。2018 年度以降 FTY 関連 PML の新規発症例がないのは、患者側に何らかの素因がある可能性があるこ

とが想定された。

[参考文献]

- 1) 高橋和也、三浦義治. 多発性硬化症の疾患修飾療法に伴う進行性多巣性白質脳症. *脳神経内科* 90:454-459, 2019.
- 2) Takahashi K. Effect of dosage reduction on peripheral blood lymphocyte count in patients with multiple sclerosis receiving long-term fingolimod therapy. *J Clin Neurosci* 63:91-94, 2019.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi K. Effect of dosage reduction on peripheral blood lymphocyte count in patients

with multiple sclerosis receiving long-term fingolimod therapy. *J Clin Neurosci* 63:91-94, 2019.

- 2) 高橋和也, 三浦義治. 多発性硬化症の疾患修飾療法に伴う進行性多巣性白質脳症. *脳神経内科* 90:454-459, 2019.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし