

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 総合研究報告書

フィンゴリモド関連 PML リスク要因の検討

研究分担者：高橋和也 国立病院機構医王病院

研究要旨 フィンゴリモド (FTY) の 2 年以上の長期投与は PML 発症のリスクとされている。FTY の 2 年以上の長期投与 MS 患者では、FTY 開始後早期に減量された場合比較的速やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後 24 ヶ月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。次に MS 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 MS 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

一般にフィンゴリモド (FTY) 関連 PML は 2 年以上の長期処方例に生じやすいとされているが、FTY によるリンパ球サブセットの変動は主に投与初期について検討されているため長期処方例でのリンパ球サブセットの変動を文献と比較検討する。さらに、多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬 (DMD) である 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

24 ヶ月以上 FTY の投与を継続されている 8 例からの血液検体 22 サンプルを解析した。さらに FTY 投与中に様々な理由で投与量を減量した患者について、FTY 開始後早期に減量された場合と 2 年以上の投与後に減量された場合のリンパ球数の影響も検討した。

多数の神経免疫を専門としている医師が参加している「神経と免疫を語る会」に e-mail アドレスを登録している医師の所属している 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。

C. 研究結果

リンパ球数、CD4陽性T細胞数、CD4/CD8細胞比は欧米からの論文や九州大学からの報告と差はなかったが、CD8細胞数に関しては九州大学からの報告と異なりFTY開始前と有意な差は認めなかった (1-4)。FTY開始後早期に減量された場合比較的速やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後24ヶ月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。

アンケート調査は、49施設に向けE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、1801名、2019年4月時点で2168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。ナタリズマブ (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 を長期投与してもリンパ球数の変動は

あまりなく、投与初期同様の値を推移している。しかし、FTY 投与を2年以上継続した場合、フィンゴリモド減量後のリンパ球数回復が抑制されている患者が海外文献と比較しても日本人のほうが多いと考えられる。これはFTYの蓄積効果による可能性がある。

一方、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として上記結果を踏まえ、日本人ではFTYが過量投与になっている可能性を考え減量投与が行われていたり、PMLリスク軽減のため多剤への変更されている可能性を考えたが、FTY投与患者数や減量投与患者数は大きな変化を認めなかった。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考えられる。2年以上の長期投与はFTY関連PML発症のリスク要因であるにもかかわらず、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

FTYを長期投与している場合、一部患者では過量投与になっている可能性がある。

多くのMSを診察している脳神経内科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。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) Henault D, Galleguillos L, Moore C, Johnson T, Bar-Or A, Antel J. Basis for fluctuations in lymphocyte counts in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 81:1768-1772, 2013.
- 2) Rudnicka J, Czerwicz M, Grywalska E, Siwicka-Gieroba D, Walankiewicz M, Grafka A, Zgurski M, Surdacka A, Bartosik-Psujek H,

Roliński J. Influence of fingolimod on basic lymphocyte subsets frequencies in the peripheral blood of multiple sclerosis patients-preliminary study. *Cent Eur J Immunol* 40:354-359, 2015.

- 3) Song ZY, Yamasaki R, Kawano Y, Sato S, Masaki K, Yoshimura S, Matsuse D, Murai H, Matsushita T, Kira J. Peripheral blood T cell dynamics predict relapse in multiple sclerosis patients on fingolimod. *PLoS One* 10:e0124923, 2015.
- 4) Saida T, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Ueda K, Auberson LZ, Tsumiyama I, Nagato K, Kira JI. Long-term efficacy and safety of fingolimod in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results of the phase 2 extension study. *BMC Neurol* 17:17, 2017.

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