

平成 29 年 10 月 5 日

日本神経免疫学会会員各位

多発性硬化症治験等支援グループ委員会

日本人多発性硬化症患者において多発性硬化症疾患修飾薬の使用に伴って発生した進行性多巣性白質脳症の経験を学術集会や学会英文誌を通じて情報提供していただくことをお願い

日本神経免疫学会は、平成 29 年 3 月 24 日に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に「日本における多発性硬化症病態修飾薬の使用に伴って発生する進行性多巣性白質脳症 (PML) に関する要望書」を提出しております。このなかでは、下記の 2 点をお願いしております。

1. 多発性硬化症患者における日本でのナタリズマブならびにフィンゴリモド投与下での進行性多巣性白質脳症の発生状況に関する詳細な情報を、個人情報保護する形で早急に一般神経内科医へ周知するようにしてください。ナタリズマブ投与下での進行性多巣性白質脳症の発生に関する情報提供をバイオジェン・ジャパン社へ、フィンゴリモド投与下での進行性多巣性白質脳症の発生に関する情報提供をノバルティスファーマ社ならびに田辺三菱製薬株式会社へ速やかに指導してください。
2. 一般神経内科医が多発性硬化症患者の病態修飾薬を選択する際に抗 JCV 抗体を保険診療で測定できる体制の構築を関係する企業の指導を通じて速やかに進めてください。

しかしながら、PMDA へ学会から情報公開をお願いして得られる情報はごく限られています。このため、日本人 MS 患者で DMD 投与下において PML 発生を経験された場合は、ぜひ日本神経免疫学会学術集会や日本神経学会の各地方会、日本神経治療学会学術集会など、一般神経内科医が参加する場や、本学会英文誌 *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 誌の Case Report や Letter などを通じて、個人情報保護する形で会員や神経内科医に情報提供していただくことをお願いします。

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) の疾患修飾薬 (disease-modifying drug, DMD) のうち、フィンゴリモド、ナタリズマブ、フマル酸ジメチルでは、欧米で MS 患

者に使用した際に John Cunningham virus (JCV)による致死的感染症である進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)の発生が報告されています。

ナタリズマブに関しては、欧米では、抗 JC ウイルス抗体が陽性の場合には、2年以上の使用で免疫抑制薬の使用歴がある場合に 1,000 例に 11.1 人、免疫抑制薬の使用歴がない場合に 1,000 例に 4.6 人程度の比率で PML の発生が報告されています¹⁾。抗 JCV 抗体が陽性で、特に JCV antibody index が 1.5 以上で、免疫抑制薬の使用があり、2年以上(25回以上)のナタリズマブ使用歴がリスクを高めることが、欧米人では明らかにされています²⁾。日本人では約 400 例のナタリズマブの使用で 1 例の PML の発生があったと報告されています。我が国でナタリズマブ使用下での最初の PML が発生して 1 年以上になりますが、ナタリズマブ導入以前の DMD や免疫抑制薬の投与も含めて発生の状況の詳細は、学会などで発表されておらず、私たちも含めて一般の神経内科医には知る由もありません。

フィンゴリモドに関しては田辺三菱製薬株式会社とノバルティスファーマ社の情報提供によれば、全世界では 2016 年 11 月末時点で、ナタリズマブ治療が関与しない PML の発生が 10 例(日本国内で 2 例)報告されており、最短では 18 ヶ月の投与で発生しています。全世界でのフィンゴリモド推定使用患者数 184,000 人、2年以上の推定投与患者数 74,000 人以上とされています。2年以上の推定患者数を母数として現在までの PML の総発生患者数を除すると、発生頻度は 1 万人に 1.35 人の頻度となります。しかし、我が国では 2017 年 2 月に国内第 3 例目の PML の発生が報告されています。2017 年 1 月末のフィンゴリモド投与症例数 5,400 人からすると、1 万人に 5.56 人の比率となり、我が国における PML の発生率が高いことが懸念されます(実際には投与 2 年以上の患者数はもっと母数が少ないので PML の発生比率はもっと高いと推測されます)。フィンゴリモドは、末梢リンパ球数を顕著に減らし、200 個/mm³ 以下では休薬することとされていますが、PML の発生リスク因子は明確にされていません。

一方、フマル酸ジメチルでは、全世界で 215,000 人以上の MS 患者へ投与され、4 例の PML の発生が報告されています。1 万人に 0.19 人(5 万人に約 1 名の比率)での PML の発生となります(実際には投与 2 年以上の患者数はもっと母数が少ないので PML の発生比率はもっと高いと推測されます)。ドイツなど欧米諸国では、フマル酸エステルの様々な混合物が乾癬に対して使用され、服用者で PML の発生が既に報告されています³⁻⁵⁾。このような例では、比較的高齢(ただ

し 42 歳の例もあり)、免疫抑制薬の使用歴、フマル酸の長期服用 (3 年以上など)、500 個/mm³ 以下のリンパ球減少等がリスクと考えられています。またフマル酸を服用開始して 4 か月以内に 500 個/mm³ 以下のリンパ球減少が最大 6~14% 程度で出現し得るとの報告もあり⁶⁾、このようなリンパ球減少は 55 歳以上で起こりやすいと記載されています。リンパ球数が 500 個/mm³ 以下になるとフマル酸を中止すれば PML は起こらないとの記載も見受けられますが、最近、リンパ球数の減少が顕著でなく (500-1,000 個/mm³) PML を発生した症例が MS や乾癬で報告されており⁷⁻⁹⁾、そのような MS での PML 症例は 16 ヶ月の投与で PML の発生が起こったとされ⁹⁾、うち一例では投薬中止後に Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) が発生したことが報告されています⁷⁾。

MS は多様な病態と経過を示す heterogeneous な疾患です。初期から重症化する early aggressive form の方から、長年にわたってほとんど障害が進行しない benign form の方まで幅広く存在します。また良性にみえても、DMD を導入しないと次第に無症候性の脳病巣が増加したり脳萎縮が進行したりして、長期の経過でみると重篤な障害をきたす場合も少なくありません。このような多様な MS 患者さんに最適な時期により安全な DMD を選んで投薬することが極めて大切です。

第 1 選択薬であるインターフェロンベータやグラチラマー酢酸塩に抵抗性で病勢の強い患者では、ナタリズマブやフィンゴリモドが必要になります。抗 JCV 抗体が陽性の場合にはフィンゴリモド、陰性の場合にはナタリズマブが使用されることが多いですが、抗 JCV 抗体が陽性であっても緊急避難的にナタリズマブを使用する場合があります。したがって、我が国でのナタリズマブ投与下での PML 発生がどのような状況であったかを、個人情報保護の形で一般神経内科医へ周知していただくことは、ナタリズマブを適切に日本人の MS 患者さんへ使用する上で不可欠と考えます。

また、抗 JCV 抗体陽性例や未測定例でフィンゴリモドが使用されることが多いのですが、このような場合に日本人での PML の発症リスク因子を明らかにすることは極めて大切です。フィンゴリモド使用例においても抗 JCV 抗体や anti-JCV antibody index を測定できるような体制の構築が、喫緊の課題です。また、ナタリズマブ、フィンゴリモド投与下での PML の発生に対して、投薬中止後に生じる IRIS が日本人ではどのような経過をたどったか、その治療はどうすればよいかなどを明らかにすることも不可欠です。したがって、フィンゴリモド投与下での PML 発生事例に関しても詳細な情報を、学会などを通じて一般神経内科

医へ提供していただくことが強く望まれます。また、もし今後フマル酸ジメチルにおいても海外同様に PML が我が国で発生した場合は、同様なことが望まれます。

MS では早い時期から脳萎縮など進行性の神経障害が実際には起こっていますので、DMD は早期に治療開始することが世界的な潮流です。経口薬は患者の身体的な負担が少ないことから、早期の DMD の開始に適した薬剤であり、早期開始により将来の重大な障害進行を防止することが期待できます。そのためには、患者へ PML 発生リスクに関して適切に情報提供し、PML 発生リスク管理を適切に行うことが求められます。

PMDA へ学会から情報公開をお願いして得られる情報はごく限られています。このため、日本人 MS 患者で DMD 投与下において PML 発生を経験された場合は、ぜひ日本神経免疫学会学術集会や日本神経学会の各地方会、日本神経治療学会学術集会など、一般神経内科医が参加する場や、本学会英文誌 **Clinical and Experimental Neuroimmunology** 誌の **Case Report** や **Letter** などを通じて、個人情報を保護する形で会員や神経内科医に情報提供していただくことをお願いします。なお、MS 患者で DMD の使用を選択する場合の抗 JCV 抗体を測定できる体制に関しては、日本神経免疫学会は厚生労働省や関連企業などに働きかけを行っております。

参考文献

- 1) Bloomgren G, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Engl J Med* 2012; 366: 1870-1880.
- 2) Plavina T, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014; 76: 802-812.
- 3) Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013; 368: 1657-1658.
- 4) van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013; 368: 1658-1659.

5) Mrowietz U, Kristian Reich K. Case reports of PML in patients treated for psoriasis. *N Engl J Med* 2013; 369: 1080.

6) Longbrake EE, Cross AH. Dimethyl fumarate associated lymphopenia in clinical practice. *Mult Scler* 2014; DOI: 10.1177/1352458514559299.

7) Nieuwkamp DJ, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *New Engl J Med* 2015; 372: 1474-1476.

8) Bartsch T, et al. Progressive neurologic dysfunction in a psoriasis patient treated with dimethyo fumarate. *Ann Neurol* 2015; 78: 501-514.

9) Lehmann-Horn K, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: how does lymphopenia matter? *Neurology* 2016; 87: 440-441.

(日本神経免疫学会多発性硬化症治験等支援グループ委員会委員長 吉良潤一)