

MS/NMOsd で Fingolimod, Natalizumab, Tacrolimus 治療を継続するために:
intermittent drug holiday(s), 体重当たり投与法、血中濃度モニタリングについて
班員 田中正美¹⁾
共同研究者 横山香保²⁾、木下真幸子³⁾

研究要旨

われわれは、リンパ球数低下による中断を避けたり、PML リスクを低減する目的で減量法を提案し、NMOsd でのタクロリムス投与法について提言してきた。今回は、それらについてまとめて紹介する。

多発性硬化症(MS)患者に再発防止目的で投与されている薬剤(DMD)は、リンパ球数を低下させることが少なくない。Fingolimod(FTY)ではヘルペス系ウイルスが再活性化され、帯状疱疹が出現することが稀ではないことをすでに報告しているが、この時のリンパ球数は 500/mm³ 以上であった。FTY ではウイルス感染症の頻度はリンパ球数とは相関しないが、リンパ球の機能を日常診療でモニタリングできない以上、リンパ球数を無視することは臨床医として許されないと考えている。PMDA は 200/mm³ 以上をキープすることを勧告している。フマル酸では進行性多層性白質脳症(PML)のリスク低減のために500/mm³ 以下が半年持続する際には投与中断を欧州では勧告されている。Natalizumab(NTZ)では体重により nadir での血中濃度と標的分子である VLA4 飽和度が直線的な相関関係があることを米国人患者のデータから求めて報告し、不必要な VLA4 飽和を避けるために体重あたりの投与法を提案した。欧米で行われている投与間隔を

あける方法(extended interval dosing therapy: EIDT)も nadir での過剰な濃度を低下させることを目的としているが、全ての患者に同一の用量を投与することには無理があると考えている。

視神経脊髄炎関連疾患(NMOsd)で再発に対して Tacrolimus(TCR)が強力な抑制効果があることを報告したが、自己免疫疾患での血中濃度のモニタリング上の問題は議論されてこなかった。以上について、新しいデータも含めてこの3年間のまとめを行なう。

対象と方法: 田中の外来を受診した MS/NMOsd 日本人患者を対象とし、nadir での NTZ 血中濃度と体重の相関については、Dr Folley (Rocky Mountain MS Center) らの血中濃度のデータを用いた。TCR の血中濃度は CLIA 法(BML)を基準とし、ECLIA 法(SRL)と比較した。

結果:

1). FTY を減量するに当たっては、連日投与からいきなり隔日へ移行するのではなく、消失半減期が長いことを利用して「中抜き」投与を行うべきである。長期間の投与中断後の再開時の心臓への負担を防ぐためでもある。

2). 体重の軽い日本人患者に NTZ を 100 kg の患者までカバーできる用量を投与することは、

¹⁾ 京都市民連中央病院京都MSセンター、借行会城西病院神経内科、藤田保健衛生大学神経内科、²⁾ NHO 宇多野病院薬剤部、³⁾ 同院神経内科

nadir での不必要な濃度をもたらし、PML 発症リスクを高める危険性がある。EIDTによりPMLが未発症だが、一方で再発をきたしていることは投与量の同一化の危険性を物語っている。ただ、体重当たり投与法は患者ごとに投与量が異なるため「医療事故」のリスクももたらすことには留意が必要であろう。

3). 適切な TCR のトラフでの血中濃度さえ維持できれば NMOsd 再発予防には極めて強力である。異なる測定法による結果、特に再発予防に重要な低値での評価には注意を要する。投与に当たっての具体的なポイントを指摘した。

結論: PML リスクへの配慮も踏まえて、過量にならないように配慮しつつ、必要十分な用量が投与される必要がある。

文献:

1. Tanaka M, Park K, Tanaka . Reduced fingolimod dosage treatment for patients with multiple sclerosis and lymphopenia or neutropenia. *Mult Scler.* 2013;19:1244-5.
2. Tanaka M, Tanaka K. Dose reduction therapy of fingolimod for Japanese patients with multiple sclerosis: 24-months experience. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014;5:383-4.
3. Tanaka M, Kinoshita M. Daily fingolimod administration may cause lymphopenia but alternate-day administration may be too little to inhibit disease activity. *J Neuroimmunol* 2015; 288:69.
4. 田中正美. フィンゴリモド投与中に帯状疱疹を発症した多発性硬化症の検討. *臨床神経* 2016;56:270-2.
5. Tanaka M, Kinoshita M, Foley JF, Tanaka K, Kira J, Carroll WM. Body weight based natalizumab treatment in adult patients with multiple sclerosis. *J*

Neurol, 2015;262:781-2.

6. Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Anti-JC virus index in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica related disorder. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2015;6:309-11.

7. 田中正美: 多発性硬化症へのナタリツマブ治療. *臨床神経* 2015;55:537-43.

8. 田中正美、田中恵子. 抗アクアポリン 4 抗体測定系の検討: cell-based assay と ELISA の比較. *神経内科* 2014;81:685-7.

9. Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Corticosteroid and tacrolimus treatment in neuromyelitis optica related disorders. *Mult Scler* 2015;21:669.

10. Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Comparison of tacrolimus blood levels by chemiluminescent enzyme immunoassay and electrochemiluminescence immunoassay in neuromyelitis optica related disorder. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2015;6:433-4.

11. Tanaka M, Yokoyama K. Comparison of nadir serum concentrations in the extended dosing therapy of natalizumab between American and Japanese multiple sclerosis patients. *Mult Scler J Exp Trans Clin* 2016;2:2055217316642263.

12. Tanaka M, Kinoshita M. Practical tips of tacrolimus treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2016;7: 197-8.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録:なし