



# ナタリズマブの多発性硬化症患者に対する有効性および安全性

神田三智弘<sup>1)</sup> / 中原 仁<sup>2)</sup>

## ● 要旨

ヒト化抗 $\alpha 4$  インテグリンモノクローナル抗体製剤であるナタリズマブ (タイサブリ<sup>®</sup>) は、多発性硬化症の疾患修飾薬としては世界初のモノクローナル抗体製剤であり、本邦では「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・効果として、2014年3月に承認された。本総説では、ナタリズマブの最新の有効性および安全性の知見について国内外の臨床試験、観察研究の結果を概説するとともに、本剤の副作用のうち特に注意を要する進行性多巣性白質脳症のリスクマネジメントについて紹介する。

**キーワード**：進行性多巣性白質脳症，多発性硬化症，ナタリズマブ，年間再発率，総合障害度スコア

## はじめに

多発性硬化症 (MS, multiple sclerosis) は、中枢神経における慢性の炎症性脱髄性疾患であり、再発と寛解を繰り返しつつ身体機能障害の緩徐な進行を示す。現在の MS 治療においては、再発予防と身体機能障害の進行抑制が主要な目標である。

2000年代以降、MSの再発予防および身体機能障害の進行抑制を目的とした疾患修飾療法薬 (DMT, disease-modifying therapy) が本邦においても相次いで発売された。現在までに本邦では、注射剤のインターフェロン (IFN, interferon)  $\beta$ -1a (アボネックス<sup>®</sup>)、1b (ベタフェロン<sup>®</sup>) およびグラチラマー酢酸塩 (GA, glatiramer acetate: コパキソン<sup>®</sup>)、点滴静注薬のナタリズマブ (NTZ, natalizumab: タイサブリ<sup>®</sup>)、経口薬のフィンゴリモド (FTY, fingolimod: ジレニア<sup>®</sup>, イムセラ<sup>®</sup>)、フマル酸ジメチル (DMF, dimethyl fumarate: テクフィデラ<sup>®</sup>)、シポニモドフマル酸 (メーゼン

ト<sup>®</sup>) およびオファツムマブ (ケシンプタ<sup>®</sup>) が MS に対する承認を受けている。

MSのDMTとしては世界初のモノクローナル抗体製剤であるNTZは、ヒト化抗 $\alpha 4$  インテグリンモノクローナル抗体製剤であり、2004年に米国で承認された。その後の臨床試験において進行性多巣性白質脳症 (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) の発症が認められたことから、2005年に米国において販売が自主的に中止されたが、PMLのリスク管理のための方策を整えた上で2006年に販売が再開された。2006年に欧州の主要国で承認されて以降、2019年6月時点では世界80カ国でMSを適応症として承認を受けている。本邦ではNTZは、2014年3月に「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・効果として承認された。本剤の発売から一定の期間が経過し、国内外で実臨床における有効性・安全性データが蓄積されてきており、本剤の副作用のうち特に注意を要するPMLのリスクマネジメントについては新たな知見

1) バイオジェン・ジャパン株式会社 2) 慶應義塾大学医学部神経内科

連絡著者：神田三智弘 連絡先：〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号日本橋一丁目三井ビルディング14階

が得られているほか、妊娠患者に対する影響についても情報が蓄積されつつあり、周知が望まれる。本総説では近年の NTZ 単剤の臨床試験、観察研究の結果を中心に本剤の有効性と安全性について概説する。なお、本総説はシステマティックレビューではなく、バイオジェンが実施した臨床研究を中心に概説したものである。

## 1. NTZ の作用機序

自己免疫性を持つ T リンパ球が血液脳関門 (BBB, blood-brain barrier) を通過し脳実質内に侵入することが、MS の病巣形成における重要なステップであると考えられている<sup>1)</sup>。リンパ球の BBB の通過には、 $\alpha 4 \beta 1$  インテグリンと血管内皮細胞表面の vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) の相互作用が必要とされるが<sup>2) 3)</sup>、ヒト化抗  $\alpha 4$  インテグリンモノクローナル抗体である NTZ はインテグリン  $\alpha 4$  サブユニットに特異的に結合して  $\alpha 4 \beta 1$  インテグリンと VCAM-1 間の相互作用を阻害し<sup>4)</sup>、リンパ球の中枢神経系への移行を減少させ<sup>5)</sup>、病巣の形成を阻害すると考えられている。

## 2. NTZ の有効性

再発寛解型 MS (RRMS, relapsing-remitting MS) 患者に対する NTZ 単剤の有効性および安全性は、海外では国際第 III 相臨床試験 AFFIRM<sup>6)</sup>、国内では第 II 相臨床試験<sup>7)</sup> で主に検証されている。また、実臨床での本剤長期投与の有効性および安全性を検討するために、海外では前向き観察研究 TOP<sup>8) 9)</sup>、国内では製造販売後調査<sup>10)</sup> が現在進められている。本章ではこれらの試験結果を中心に、本剤の年間再発率 (ARR, annualized relapse rate)、総合障害度 (EDSS, Expanded Disability Status Scale) スコア、MRI、脳萎縮、認知機能、疲労感、QOL (quality of life) に対する有効性を概説する。

### 1) ARR

再発を抑制することは MS の治療目標の一つであり、ARR は MS の疾患活動性の臨床的評価として用いられる指標である。

海外の第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検試験、AFFIRM における、RRMS 患者 (NTZ 群 627 名、プラセボ群 315 名) の NTZ 投与開始後 2 年目の解析で、平均 ARR はプラセボ群 (0.73) に対し

NTZ 群 (0.23) で 68% 減少していることが報告された ( $P < 0.001$ )<sup>6)</sup>。日本人 RRMS 患者を対象とした国内第 II 相プラセボ対照無作為化二重盲検試験 (NTZ 群・プラセボ群、各 47 名) においても、NTZ 投与開始 24 週後の平均 ARR がプラセボ群 (1.73) に比べ NTZ 群 (0.53) で有意に低いことが示された ( $P < 0.001$ )<sup>7)</sup>。

実臨床での長期投与結果については、海外の単群非盲検前向き観察研究 TOP (観察期間 10 年、6,148 名) の中間解析結果 (10 年時点) で NTZ 投与後 10 年間の ARR 推移が測定されており、ARR はベースライン 1.99 に対し投与開始 1 年後 0.24 まで減少し、2 ~ 10 年時 0.20 以下で維持されることが報告された (図 1)<sup>9)</sup>。国内では、2018 年に製造販売後調査の 3 年次中間解析が報告されており、MS 患者 (161 名) で投与開始 1 年前 (0.83) と比べ投与開始 1 年後 (0.22) で ARR の有意な減少が認められた ( $P < 0.001$ )<sup>10)</sup>。

他の DMT との比較研究として、海外の無作為化並行群間比較試験 REVEAL では NTZ と FTY (各群 54 名) の比較が行われた<sup>11)</sup>。投与開始 1 年前に対する投与開始後の ARR の相対減少率は NTZ が 97.4% (ARR: 投与前 1.91, 投与後 0.05), FTY が 84.5% (投与前 1.87, 投与後 0.29) であり、投与開始後の ARR は FTY に比べ NTZ で有意に低いことが示された ( $P = 0.023$ )。

### 2) EDSS スコア

障害進行の抑制は MS 治療の重要な治療目標である。EDSS は信頼性、妥当性の高い MS の総合障害度評価尺度として長い間使用されており、日常診療や多くの臨床試験における評価で最も多く用いられている指標の一つである。

RRMS 患者 (EDSS スコア  $\geq 2.0$ ) を対象とした AFFIRM 試験の post-hoc 解析 (NTZ 群 417 名、プラセボ群 203 名) では、身体機能障害 (EDSS スコア  $\geq 1.0$  の減少が 12 週間持続した患者を持続的な改善、 $\geq 1.0$  の増加が 12 週間持続した患者を持続的な悪化とみなす) の持続的な改善率は 2 年間累積で NTZ 群 29.6%、プラセボ群 18.7% であり、プラセボ群に比べ NTZ 群で有意な増加が報告された ( $P = 0.006$ )<sup>12)</sup>。一方、身体機能障害の悪化は 2 年間累積で NTZ 群 65 名 (16%)、プラセボ群 56 名 (28%) であった<sup>12)</sup>。国内第 II 相臨床試験では、24 週時の

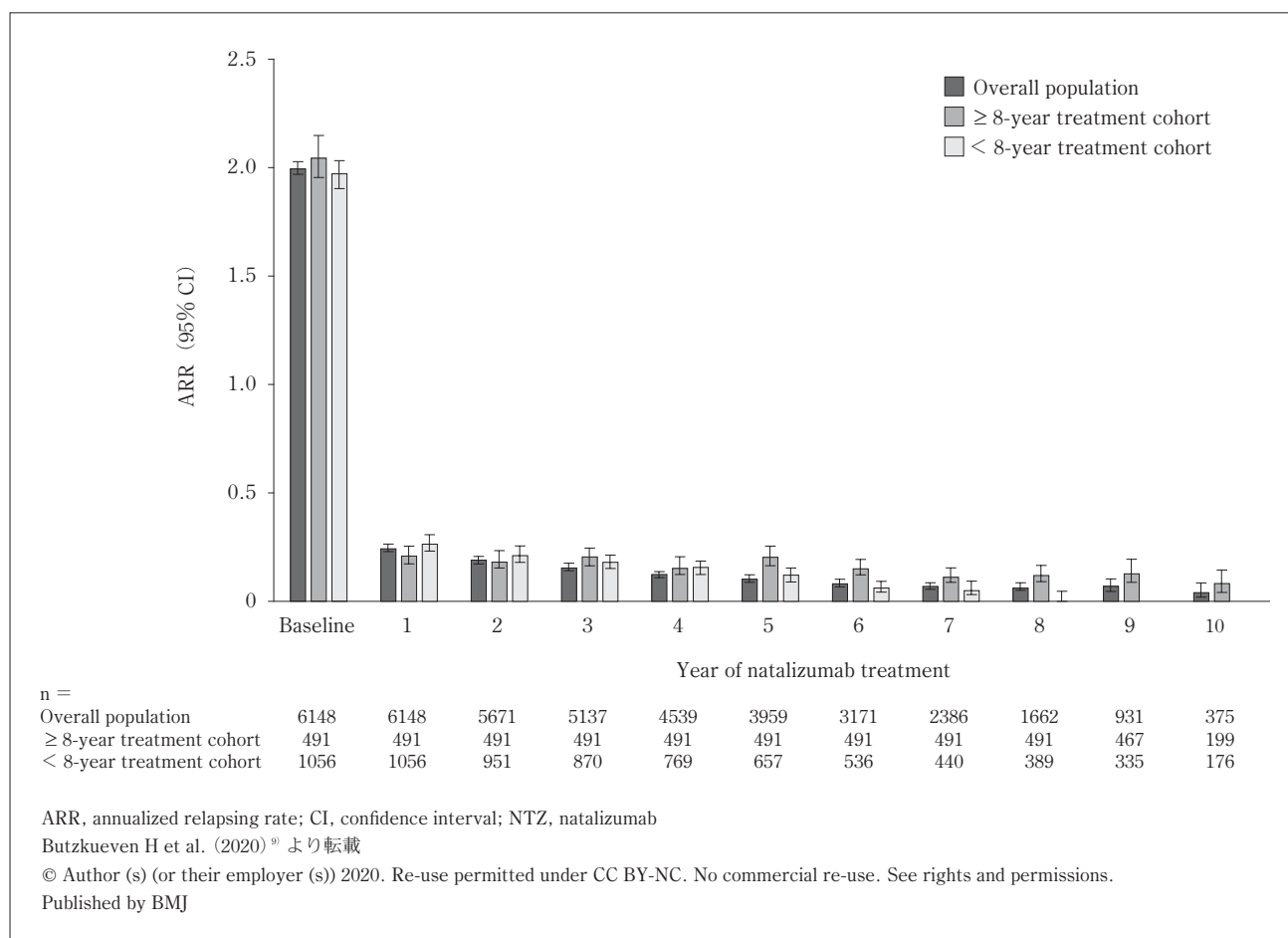


図1 NTZ投与後1年ごとの平均ARR推移 (TOP研究, 10年時中間解析)

ベースラインからのEDSS変化量(±標準偏差)は、プラセボ群(44名)が0.19(±0.9)とわずかに悪化したのに対し、NTZ群(46名)は-0.22(±0.7)と改善が示され、両群に有意な差がみられた(P=0.019)<sup>7)</sup>。

実臨床の長期投与の結果について、TOP研究ではEDSSスコア(中央値)は10年間にわたり安定を示したことが報告された<sup>9)</sup>。本研究での身体機能障害の持続的な改善率(ベースラインEDSSスコア≥2.0の患者において、ベースラインに対し1.0以上のEDSSスコア減少が24週間持続した場合に持続的な改善とみなす)は10年間累積で33.1%であった(図2)。一方、身体機能障害の持続的な悪化率(次のいずれかが24週間持続した患者を持続的な悪化とみなす:①ベースラインEDSSスコア≥6.0の場合、0.5以上のEDSSスコア増加。②ベースラインEDSSスコアが≥1.0~<6.0の場合、1.0以上のEDSSスコア増加。③ベースラインEDSS

スコアが0.0の場合、1.5以上のEDSSスコア増加)は10年間累積で27.8%であった(図2)。

### 3) MRI病変と脳萎縮

MSでは脳病変も存在することから、疾患活動性の評価にはARRやEDSSに加えてMRIによる評価も重要である。MRIでは主に、T2強調画像による評価(T2強調病変数)とガドリニウム(Gd)造影による評価(Gd造影病変数)が疾患活動性の評価に用いられる。

AFFIRM試験では、RRMS患者の新規または拡大したT2強調病変数とGd造影病変数が評価された<sup>6)</sup>。NTZ投与開始2年後、新規または拡大したT2強調病変数はプラセボ群(11.0)に対しNTZ群(1.9)では83%低く、Gd造影病変数はプラセボ群(1.2)に対してNTZ群(0.1)で72%低いことが報告された(それぞれP<0.001)。

一方、第IV相実薬対象無作為化試験REVEALでは、NTZ群(54名)とFTY群(54名)が比較さ

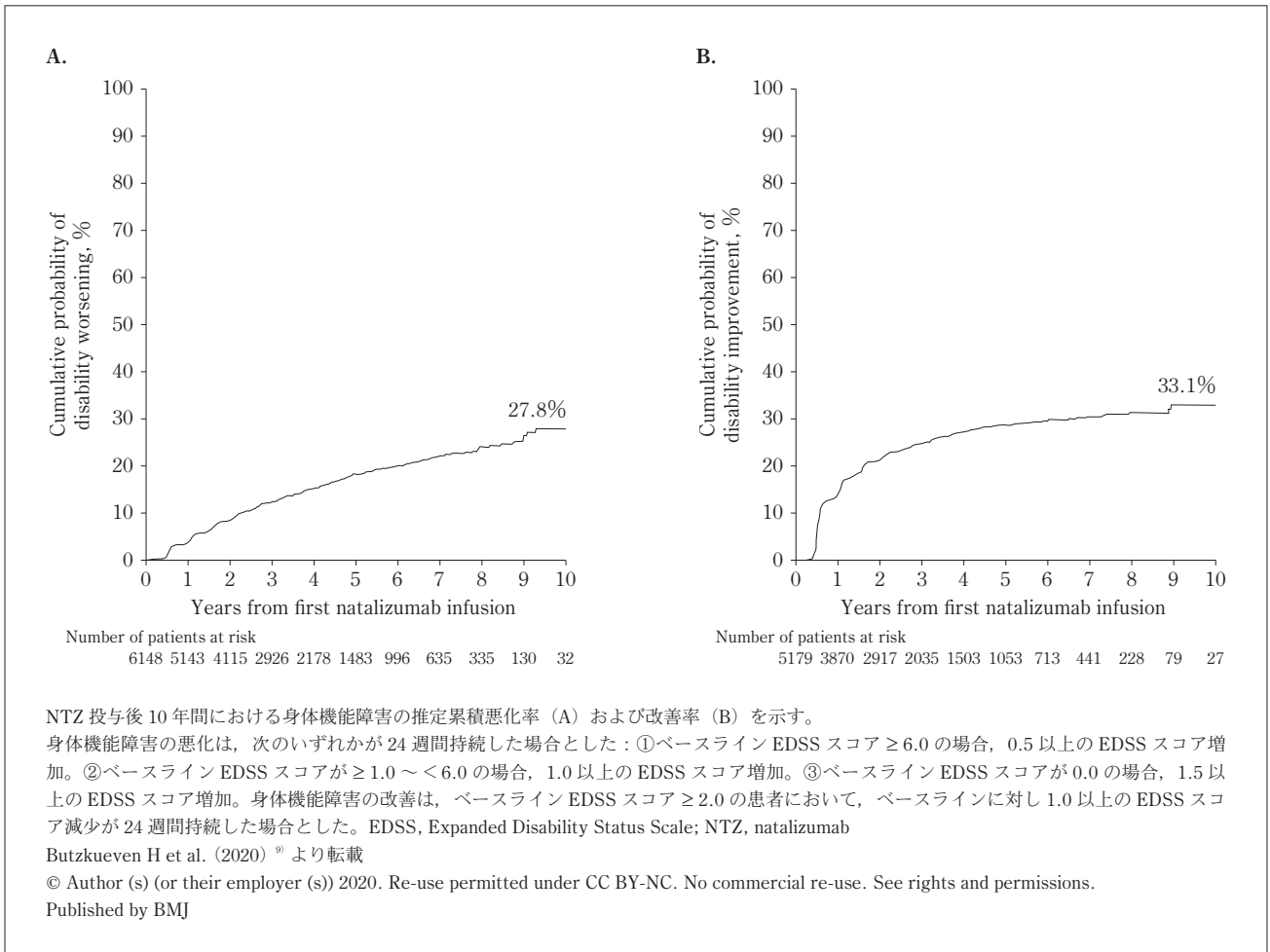


図 2 身体機能障害の推定累積悪化率および改善率 (TOP 研究, 10 年時中間解析)

れた<sup>11)</sup>。新規 Gd 造影病変の平均数は 4 週時に NTZ の方が FTY よりも数値的に低く、24 週間の 1 週あたりの累積率は NTZ 群で 0.02, FTY 群で 0.09 であった ( $P = 0.004$ )。24 週時、1 つ以上の新規 Gd 造影病変ができる累積確率は NTZ 群 40.7%, FTY 群 58.0% であり (ハザード比: 1.66, 95% Conference Interval [CI]: 0.87-3.26,  $P = 0.126$ )、2 つ以上の新規 Gd 造影病変ができる累積確率は NTZ 群 11.5%, FTY 群 48.5% であった (ハザード比: 4.05, 95% CI: 1.47-11.14,  $P = 0.007$ )。

MS では中枢神経細胞の炎症の結果、病初期より脳の萎縮が潜在的に進行し、健康人よりその進行が顕著であることが報告されている<sup>13)</sup>。脳萎縮の程度は認知機能障害と相関していることを示す報告があり、MS で脳萎縮の進行を抑制することは重要である。AFFIRM 試験における RRMS 患者の脳萎縮 (BPF: Brain parenchymal fraction) の変化率は、1 年目では NTZ 群 ( $-0.56\%$ ) の方がプラセボ群

( $-0.40\%$ ) よりも有意に高かった ( $P = 0.002$ )<sup>14)</sup>。NTZ 群の 1 年目のこの変化率は NTZ 治療による炎症と浮腫の減少“偽萎縮”を反映している可能性が示唆されている。2 年目の変化率は NTZ 群 ( $-0.24\%$ ) の方がプラセボ群 ( $-0.42\%$ ) よりも有意に低かった ( $p = 0.004$ )。また実臨床では、チェックで NTZ 治療を受けた MS 患者の脳体積の年間変化率が報告されている。治療 1 年目の年間脳体積変化率の平均  $\pm$  標準偏差は  $-0.25 \pm 1.06$ 、2 年から 5 年の年間脳体積変化率は平均  $-0.13$  から  $-0.28$  であり、健康人と類似していたことが最近報告された<sup>15)</sup>。

#### 4) 認知機能, 疲労感

MS では認知機能障害を認めることが多く、早期から晩期にかけて 43 ~ 70% の症例で認められ、主に注意障害、情報処理機能低下、遂行機能障害、長期記憶障害がみられる<sup>16)</sup>。疲労感も MS でよく認められる症状の一つであり、QOL の低下にもつなが

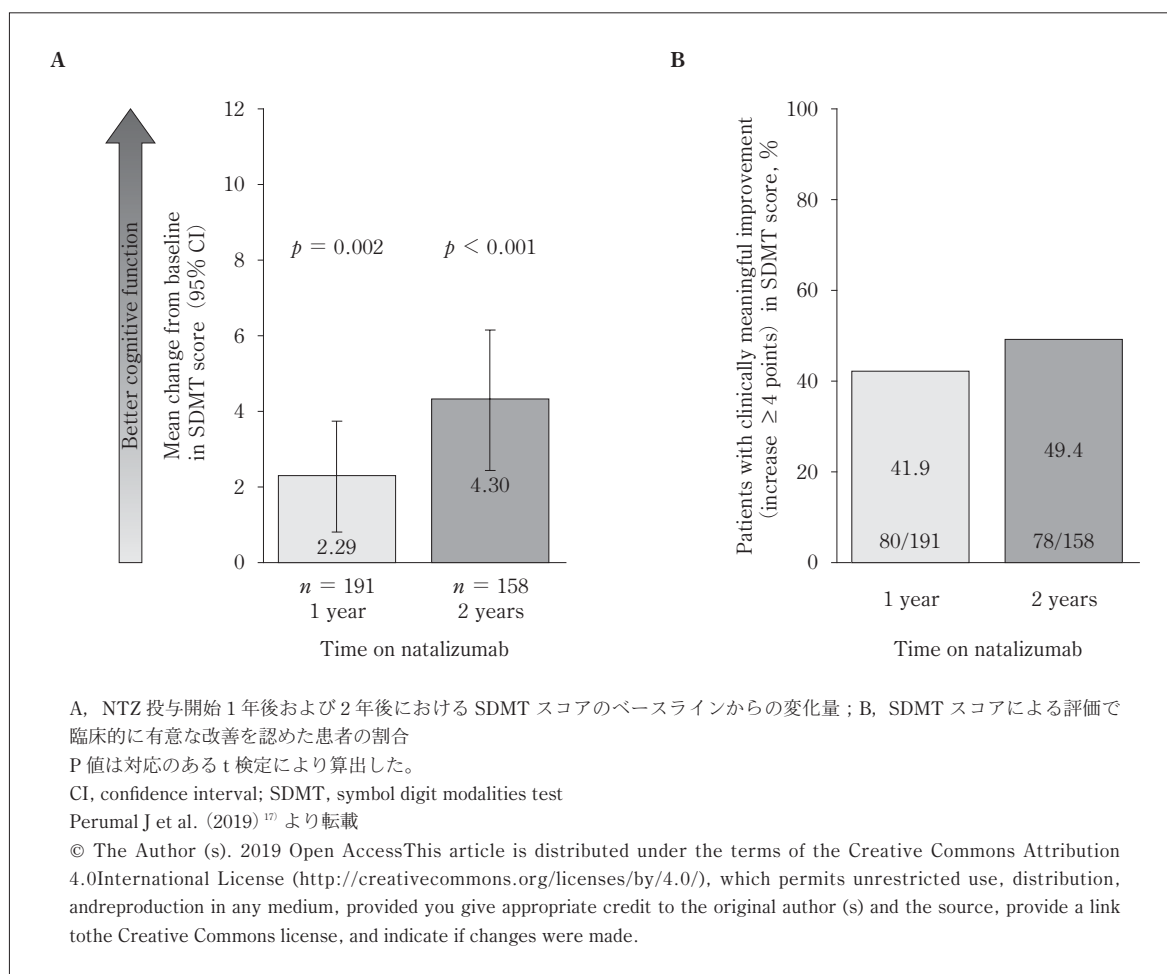


図 3 NTZ 投与開始 1 年後および 2 年後の認知機能の変化 (STRIVE 試験)

ることから重要な指標の一つである。

抗 John Cunningham virus (JCV) 抗体陰性の RRMS 患者を対象とした前向きオープンラベル試験、STRIVE の 2 年時中間報告では、符号数字モダリティ検査 (SDMT, symbol digit modalities test) を用いて認知機能の評価が行われた<sup>17)</sup>。SDMT スコアのベースラインからの変化量は NTZ 投与開始 1 年後と 2 年後のいずれも有意に増加し (それぞれ  $P = 0.002$ ,  $P < 0.001$ )、臨床的に有意な認知機能の改善 (例: SDMT スコアの 4 ポイント以上の増加) は 1 年後で 41.9%、2 年後で 49.4% の患者に認められた (図 3)。なお、STRIVE 試験は観察期間 4 年間の、現在進行中の試験であり、今後最終結果が報告される予定である。

MS の主要な症状の一つである疲労感に対する NTZ の効果は、海外の 2 つの前向き単一群観察研究、TYNERGY<sup>18)</sup> と ENER-G<sup>19)</sup> で検討された。TYNERGY 研究では、軽度以上の疲労 [運動機能

および認知機能の疲労スケール (FSMC, Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions) の合計スコアが 43 以上] を示す MS 患者を対象とし、ベースラインに対する NTZ 投与 12 カ月後の FSMC 合計スコア変化量 (主要評価項目) が評価された。本試験では平均 FSMC 合計スコアが 9 減少した場合を臨床的に意味のある改善とみなした。MS 患者 (162 名) において、ベースラインに対する投与 12 カ月後の FSMC スコア変化量 [平均変化量 (95% CI)] は、合計スコア [-9.00 (-11.2- -6.8)] およびサブスコアである運動スコア [-4.86 (-5.9- -3.8)]、認知スコア [-3.97 (-5.1- -2.9)] のいずれにおいても有意な改善 (減少) を示した ( $P < 0.0001$ )。一方、ENER-G 研究では再発性 MS 患者を対象として、主要評価項目として投与開始 12 週後の疲労の視覚的アナログ尺度 (VAS-F, Visual Analogue Scale for Fatigue) スコア変化量、副次評価項目として投与 12, 24, 48 週後の疲労影響尺度

(MFIS, Modified Fatigue Impact Scale) スコアおよび疲労重症度尺度 (FSS, Fatigue Severity Scale) スコアの変化量等が評価された<sup>19)</sup>。ベースライン (89名) に比べ NTZ 投与 12 週後 (88 名) では, VAS-F ( $-14.9 \pm 17.1$ ; 平均変化量  $\pm$  標準偏差, 以下同様), MFIS ( $-7.4 \pm 11.8$ ), FSS [ $-0.4$  ( $-2.9, 1.4$ ); 中央値 [範囲]] でいずれも有意な改善が認められた ( $P < 0.0001$ )。

### 5) QOL

近年, MS を含め多くの疾患でアウトカム評価の重要性が認識されつつあり, 健康関連 QOL に関する研究が進んでいる。AFFIRM 試験では, NTZ 群 (627 名) とプラセボ群 (315 名) に対し, 健康関連 QOL 評価尺度 Short Form-36 (SF-36) の身体的サマリー (PCS, Physical Component Summary) および精神的サマリー (MCS, Mental Component Summary) による評価が行われた<sup>20)</sup>。104 週時におけるベースラインからの SF-36 の変化量は PCS では NTZ 群 0.67, プラセボ群  $-1.34$  ( $P < 0.01$ ), MCS では NTZ 群 2.00, プラセボ群  $-0.53$  ( $P < 0.05$ ) であり, いずれもプラセボ群に比べ NTZ 群で有意な増加 (改善) が認められた。類似の結果は, Foley らが米国で実施した観察研究によって実臨床下でも示されている<sup>21)</sup>。ここでは NTZ の投与を受けた患者を対象に Short Form-12-version 2 (SF-12v2) と Multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) を用いて 3 年間の健康関連 QOL が評価され, NTZ の投与によって MSIS-29 および SF-12v2 の PCS と MCS は有意に改善することが示された。これらの結果から, NTZ は QOL の身体的側面と精神的側面の両方を改善すると考えられる。さらに, 最近では実臨床における MS の大規模コホート (MS PATHS, Multiple Sclerosis Partners Advancing Technology and Health Solutions) のデータを用いた研究で神経障害における QOL (Neuro-QoL, Quality of Life in Neurological Disorders) が評価され, NTZ は Neuro-QoL の 12 ドメインのうち 8 つ (ポジティブな影響と幸福, 社会的役割と活動への満足, 認知機能, 睡眠障害, 不安, うつ病, 倦怠感, ステイグマ) を改善することも報告された<sup>22)</sup>。

### 3. NTZ の安全性

ここでは臨床試験と市販後調査で報告された有害

事象を概説するとともに, NTZ の副作用のうち特に長期投与のリスクとなる PML についてリスクマネジメント手法を紹介する。また, NTZ 中止後のリバウンド現象や妊婦・授乳婦に対する本剤の安全性についても概説する。

#### 1) 有害事象

##### ① 有害事象 (総論)

第Ⅲ相臨床試験 AFFIRM の 2 年間の観察期間における有害事象発現割合は, NTZ 群 95% (596/627 名), プラセボ群 96% (300/312 名) であった<sup>6)</sup>。最も多く認められた重篤な有害事象は MS 再発であり, NTZ 群 (6%) でプラセボ群 (13%) より有意に低かった ( $P < 0.001$ )。他の重篤な有害事象として尿路感染, アナフィラキシー反応, アナフィラキシー様反応, 過敏反応等が認められたが, その発現割合は各群 1% 未満であり, NTZ 群とプラセボ群で有意差は認められなかった。国内第Ⅱ相臨床試験では, プラセボ対照二重盲検試験の 24 週間の観察期間において, 有害事象 (NTZ 群 72%, 34/47 名; プラセボ群 87%, 41/47 名), 重篤な有害事象 (NTZ 群 15%, 7/47 名; プラセボ群 23%, 11/47 名) の NTZ 群の発現割合はいずれもプラセボ群を上回らず, 最も多く認められた重篤な有害事象である MS 再発も NTZ 群 (9%, 4/47 名) はプラセボ群 (21%, 10/47 名) を上回らなかった<sup>7)</sup>。

実臨床での長期投与結果については海外で実施中の TOP 研究で検討されている。報告された TOP 研究 10 年時中間解析の安全性に関する結果は, 既知の NTZ の安全性プロファイルと一致しており<sup>6) 23)</sup>, 特筆すべき新たな安全上の事象は見いだされなかった。本中間解析 (6,148 名) では, 重篤な有害事象が 13.5% (829 名) に認められ<sup>9)</sup>, MedDRA 器官別大分類のうち「感染症および寄生虫症」(253 名, 4.1%) が最も多く, 主な内訳 (0.3% 以上の患者に認められた基本語) は PML [53 名, 0.9%; 2.034 (95% CI: 1.554-2.662) /1000 人年], 肺炎 (23 名, 0.4%), 尿路感染 (20 名, 0.3%), 帯状疱疹 (17 名, 0.3%) であった。悪性腫瘍は 63 名 (1.0%), 死亡は 30 名 (0.5%) に認められ, 死亡のうち 8 名は NTZ 投与との関連が認められた [PML 4 名, 免疫再構築症候群 (IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome) 2 名 (うち 1 名は MS 再発との併発), 転移性乳癌 1 名, 自律

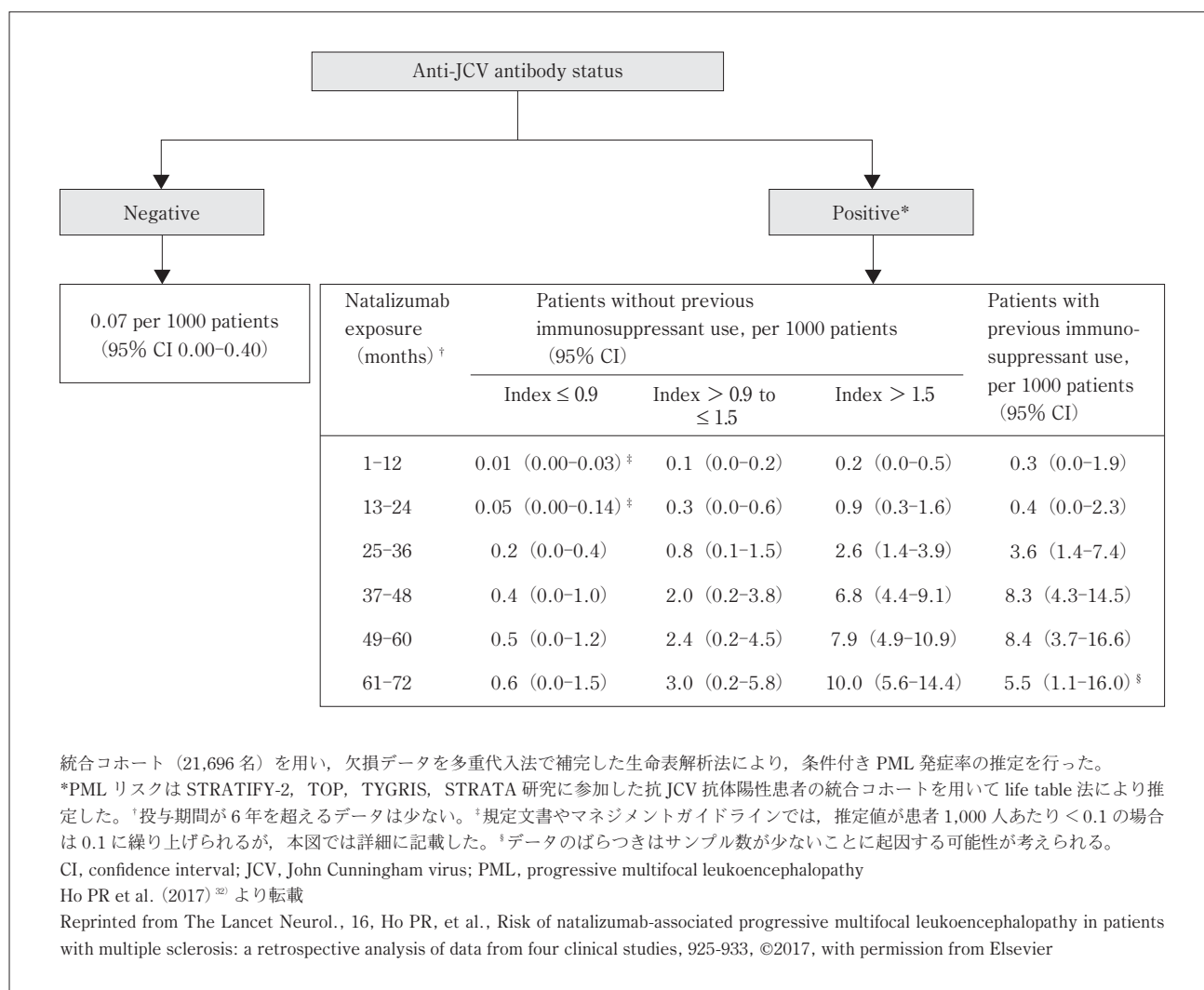


図 4 NTZ 曝露期間、免疫抑制剤使用歴、抗 JCV 抗体価指標に基づく PML リスクの推定

神経失調 1 名]。また、PML 以外の日和見感染の発現率は 0.2% (11 名) と低かった。本邦で実施されている国内製造販売後調査の中間解析 (2 年 8 カ月時) では副作用が 20.6% (83/403 名) に認められた。主な副作用は MS 再発 (32 件) であり、これまでに報告のない新規の注意すべき副作用は報告されなかった<sup>24)</sup>。重篤な副作用は 5.0% (20/404 名) に認められ、主な内訳は MS 再発 (9 件) と誤嚥性肺炎 (4 件) であった。安全性についての新たな懸念事項は見いだされなかったが、PML 2 例が報告されている。

なお、2019 年 11 月に NTZ の欧州製品概要、Summary of Product Characteristics (SmPC) が米国の TOUCH レジストリの分析結果<sup>25)</sup>に基づいて改訂され、「TOUCH レジストリを用いた解析から、抗 JCV 抗体陽性患者において、延長した投与間隔

(EID, Extended Interval Dosing) (平均投与間隔は約 6 週間) では用法・用量に定められた投与間隔 (300 mg, 平均投与間隔は 4 週間) よりも PML のリスクが低いことが認められている。なお、EID における NTZ の有効性は確立されていない」という内容が追記された<sup>26)</sup>。現在、NTZ の 6 週間隔投与の有効性を評価するオープンラベル試験 (clinicaltrials.gov: NCT03689972) が進行中であり、今後の報告が待たれる。一方、米国の NTZ 添付文書、United States Package Inserts (USPI) と日本の添付文書では現在のところ、EID には言及されていない。

## ② PML

AFFIRM 試験の延長試験時に NTZ 投与後の PML 発症例が 2 例報告され、PML は本剤長期投与時のリスクと考えられるようになった<sup>27)~31)</sup>。2020

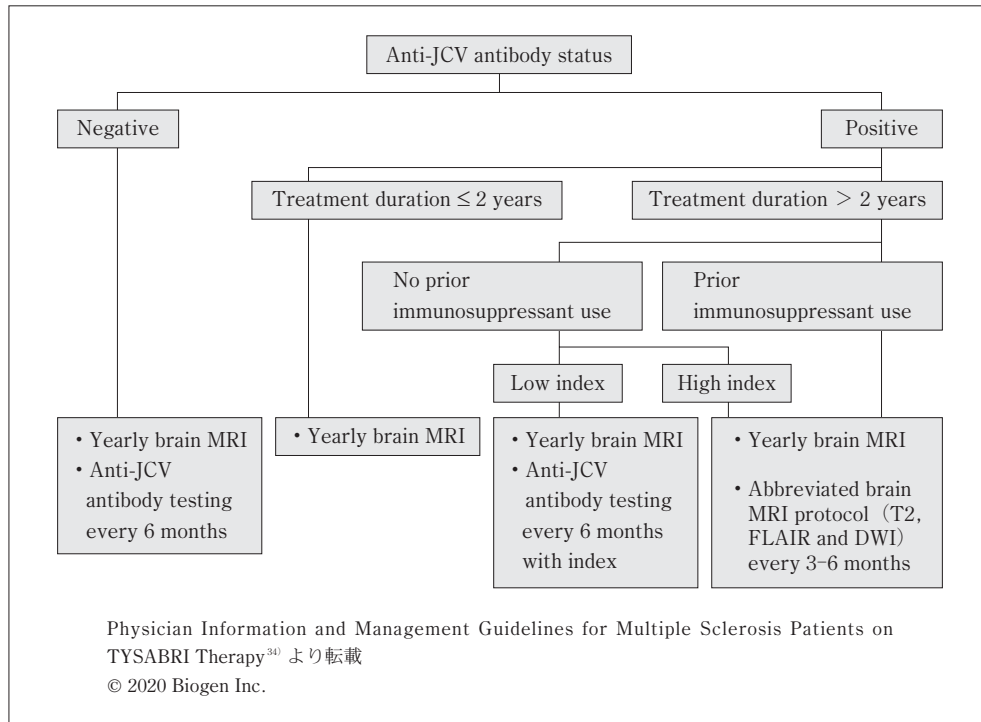


図5 推奨される患者モニタリング

年3月までにNTZが投与された208,354名のうち、832名(内訳:MS 829名, クローン病3名)でPMLが報告されており、投与患者1,000名に対し3.99名に相当する(Biogen, data on file)。

NTZ投与に関連するPML発症のリスクファクターとして、抗JCV抗体陽性、免疫抑制剤の投与歴、2年を超えるNTZ投与がBloomgrenらによって2012年に初めて指摘された<sup>27)</sup>。その後、2016年に4つの大規模非盲検観察研究(STRATIFY-2, STRATA, TOP, TYGRIS: N = 37,249)を統合した解析によりリスクファクターがアップデートされた。NTZ投与を受けた患者のデータを対象に、上記の3つのリスクファクターと、免疫抑制剤の使用歴なしの患者では加えて抗JCV抗体インデックス別にもPMLリスクの層別化が行われた(図4)<sup>32)</sup>。これらのリスクファクターを考慮した生命表解析により、抗JCV抗体陽性患者で治療中の年ごとのPMLリスクが最も低かったのはインデックス0.9以下(6年間で1.0/1,000人未満)であり、最も高かったのはインデックス1.5超(2年後で1.0/1,000人以上)であった<sup>27)</sup>。NTZ関連のPMLの発生率に関する最近の国際的な後ろ向き解析によれば、PML発生率は2009年から増加したがその後安定化し、2016年半ばからは減少傾向を示し始めた<sup>33)</sup>。

この安定化は新しいPMLリスク推定の時期と一致しており、PMLリスク因子に基づく治療決定が臨床診療に取り入れられた可能性があると考えられる。

PMLは進行性の疾患であり、定期的なモニタリングにより早期に発見して対処することがその予後に非常に重要である。MS患者に対するタイサブリ治療のマネジメントガイドライン(Physician Information and Management Guidelines for Multiple Sclerosis Patients on TYSABRI Therapy, Biogen)<sup>34)</sup>では、NTZ投与患者に対しPMLリスクを考慮した上で適切なモニタリング(抗JCV抗体検査およびMRI)を定期的に行うことが推奨されている(図5)。抗JCV抗体検査は、NTZ開始前またはNTZ投与中だが抗JCV抗体保有状況が不明な患者に対して実施する。陰性であった患者に対しては6カ月ごとに再検査を行うことが推奨される。抗JCV抗体が陽性を示した患者は、過去およびその後の抗体検査の結果に関わらずPMLリスクが高いことを考慮すべきである。MRI検査はNTZ投与前(通常3カ月以内)および投与後少なくとも1年ごとの実施が推奨される。加えて、PMLの高リスク患者(抗JCV抗体陽性、2年以上のNTZ投与、免疫抑制剤使用歴あり)をすべて満たす患者。もしく



は、免疫抑制剤の使用歴はないがNTZ投与を2年以上受けており抗JCV抗体価指数が高い患者)では3~6カ月ごとに簡略型プロトコルでMRI検査を実施することが推奨される。MRIによりPMLが疑われた場合は、炎症性の特徴やIRISの併発を同定するためにコントラスト増強T1強調画像を含む詳細なMRIを実施すべきである。

## 2) NTZ中止後のマネジメント

その他の注意すべき安全性の事象として、NTZ中止後にMSの疾患活動性が再活性化する現象が報告された<sup>35) 36)</sup>。2年間のTOP discontinuation 観察研究では、前向き観察研究TOPで①NTZ投与を中止後、経口薬に移行した患者(経口薬移行群)、②NTZ投与を中止後、注射剤に移行した患者(注射剤移行群)、③NTZ投与を継続した患者(継続群)の比較が行われ、観察期間の平均ARRは投与を中止した経口薬移行群(778名)で0.308、注射剤移行群(144名)で0.52、継続群(2,466名)で0.151とMS再発リスクは中止群で有意に高いことが示された(ハザード比:経口薬移行群2.18、注射剤移行群3.02、いずれも $P < 0.001$ )。ただし、NTZ投与を中止した両群においても、投与中止後のARRはNTZ治療開始前と比べて低いままであった<sup>35)</sup>。EDSSスコアを基にした身体機能障害の悪化リスクは注射剤移行群で有意に高いことが報告されたが(ハザード比:2.52,  $P < 0.001$ )、経口薬移行群では継続群との間に有意差は認められなかった(ハザード比:1.19,  $P = 0.266$ )<sup>35)</sup>。予測分析の結果、経口薬移行群における疾患活動性増悪のリスク因子として、長期のウォッシュアウト期間、NTZ治療開始前の再発経験、治療開始時のEDSSスコア高値が示された<sup>35)</sup>。

NTZ投与中止後の治療に関しては、NTZからDMFへの切り替えについての観察研究が報告された<sup>37) 38)</sup>。NTZからDMFへの切り替えを検討した後ろ向き観察研究STRATEGYでは、DMF切り替え1年後のARR(0.25, 95%CI:0.20-0.30)は、NTZ投与1年後のARR(0.11, 95%CI:0.08-0.14)と比べて高かったが( $P < 0.0001$ )、ベースラインのARR(0.49, 95%CI:0.43-0.56)より低値であった( $P < 0.0001$ )<sup>37)</sup>。また、DMF切り替え1年後の推定累積再発率は、NTZ投与中に再発を経験した患者群(37.6%)に比べ経験しなかった患

者群(14.4%)で有意に低いこと( $P < 0.0001$ )、DMF切り替え時のウォッシュアウト期間が90日を超えた患者群(19.5%)に比べ90日以下の患者群(12.4%)で有意ではないが低い傾向にあることが報告された( $P = 0.07$ )。この結果より、NTZ投与を中止する必要がある場合は、短いウォッシュアウト期間で切り替えることが再発を抑えるために重要であることが示唆された。

## 3) 妊婦、授乳婦への投与

NTZの妊婦への投与は禁忌ではないが、有益性がリスクを上回ると判断された場合にのみ投与することを検討すべきである。妊娠中のNTZ投与に対する転帰については2つの臨床研究結果が報告されている<sup>39) 40)</sup>。妊娠中に3カ月以内のNTZの投与を受けたMSおよびクローン病患者を対象とした国際前向き観察研究Tysabri Pregnancy Exposure Registryでは、自然流産の割合は9.0%(32/355名)であり米国の一般人口における割合(13.1~15.9%)と同程度であった<sup>39)</sup>。先天異常は5.05%(16/317名)に認められ、これは米国のサーベイランスシステムであるMetropolitan Atlanta Congenital Defects Program(MACDP)で報告された先天異常発生率(2.67%)よりも高かったが、NTZの影響を示唆する特異的なパターンは認められなかった<sup>39)</sup>。一方、妊娠中にNTZ投与を受けた患者、未治療の患者および注射剤の投与を受けた患者を対象とした、イタリア神経学会のMS研究グループによる比較研究では、NTZ投与が自然流産と関連することが示唆された(オッズ比:3.9, 95%CI 1.9-8.5,  $P < 0.001$ )。ただし、NTZ投与患者における自然流産の割合(17.4%)は先天異常の割合(3.7%)と同様に、研究実施国であるイタリアの一般人口における推定率の範囲内であった。また、本研究ではNTZと注射剤であるIFN- $\beta$ の曝露が新生児の低体重と低身長に関連することが示唆された( $P < 0.001$ )<sup>40)</sup>。

妊娠中のNTZ曝露の影響については、妊娠後期にNTZ投与を受けた妊婦12名(新生児13名)の症例報告で10名の新生児に軽度から中度の血液学的異常(血小板減少症、貧血等)が認められており<sup>41)</sup>、出生時にはこれらの合併症に注意する必要がある。2019年の英国のガイドラインでは、妊娠中のNTZ投与について次のように記載されてい

る<sup>42)</sup>：「NTZは妊娠3カ月までは胎盤通過しないが、妊娠4カ月以降の妊娠中・後期では胎盤を通過する。胎児への曝露を最小限に抑えるために妊娠中の最終投与を妊娠34週目頃に行い、出生後すぐに（疾患活動のリバウンドを避けるために可能なら最終投与の8～12週以内に）再開することを推奨する。妊娠後期のNTZ曝露は乳児の軽度で自然治癒する血液学的異常と関連している」。なお授乳婦へのNTZ投与については、NTZが乳汁移行するという報告がある<sup>43)</sup>。同ガイドラインでは、母乳を通じた乳児のNTZ吸収量は少なく、MS患者は授乳期間においてもNTZ投与を継続することが推奨されているが<sup>42)</sup>、本邦添付文書ではNTZ投与中および最終投与後12週間は授乳を中止することと記載されている。

### Limitation

本総説はシステマティックレビューではなく、バイオジェンが実施した臨床研究結果を中心に記載したものである。

### ま と め

本総説では近年の臨床研究から得られた知見を概説した。NTZは10年にわたる観察研究でARRを低く維持し、長期にわたってEDSSスコアを維持することが認められている。また、MRI画像所見による疾患活動性、認知機能と疲労感、QOLのいずれも改善することが示されている。これらの結果はNTZによる長期のMS疾患マネジメントが可能であることを支持している。安全性では、長期間の市販後の実臨床の調査でも特筆すべき新たな懸念は見いだされなかった。このようにNTZは長期投与においても高い有効性と安全性を有する疾患修飾薬である一方で、重要な課題としてPMLのさらなるリスク低減が残されている。PMLのリスクファクターでの層別化による適正使用の推進によってそのリスクが低下しており、さらに海外で進行中のTOUCHレジストリを用いた大規模観察研究ではEIDによりPMLリスクがさらに低減する可能性が期待されている。ただし、現時点ではEIDの有効性については確認されておらず、現在進行中のNOVA試験の結果が待たれるところである。

### 謝 辞

本総説のメディカルライティングは、バイオジェン・ジャパン株式会社の資金提供のもと、著者の指示に基づいてシュプリンガー・ヘルスケア、inScience Communicationsの小山こころ、PhDと倉富剛、PhDが支援した。

### 資 金 提 供

本論文の掲載費用はバイオジェン・ジャパン株式会社が提供した。

### 利 益 相 反

神田三智弘はバイオジェン・ジャパン株式会社の社員であり、給与所得と株式を所得している。中原仁は、バイオジェン・ジャパン株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社より顧問料を、バイオジェン・ジャパン株式会社、田辺三菱製薬株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社より謝礼金を受領している。

### 参 考 文 献

- Holman DW, Klein RS, Ransohoff RM. The blood-brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2011; **1812**: 220-30.
- Baron JL, Madri JA, Ruddle NH, Hashim G, Janeway CA, Jr. Surface expression of alpha 4 integrin by CD4 T cells is required for their entry into brain parenchyma. *J Exp Med*. 1993; **177**: 57-68.
- Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*. 1992; **356**: 63-6.
- Yu Y, Schurpf T, Springer TA. How natalizumab binds and antagonizes alpha4 integrins. *J Biol Chem*. 2013; **288**: 32314-25.
- Stüve O, Cravens PD, Frohman EM, Phillips JT, Remington GM, von Geldern G, et al. Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology*. 2009; **72**: 396-401.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; **354**: 899-910.
- Saida T, Kira J-i, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; **11**: 25-31.
- Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, Trojano M, Wiendl H, Patel RN, et al. Efficacy and safety of

- natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; **85**: 1190-7.
- 9) Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Trojano M, Spelman T, Chang I, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; **91**: 660-8.
  - 10) Yokoyama K, Sato R, Makioka H, Iizuka Y, Hase M, Ling Y, et al. Effectiveness of Nataslizumab in Japanese Patients with Multiple Sclerosis According to Background Factors: Findings from Second Report of an Interim Analysis of the Natalizumab Post-marketing Surveillance. *Shinryo to Shinyaku*. 2018; **55**: 449-56.
  - 11) Butzkueven H, Licata S, Jeffery D, Arnold DL, Filippi M, Geurts JJ, et al. Natalizumab versus fingolimod for patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: results from REVEAL, a prospective, randomised head-to-head study. *BMJ Open*. 2020; **10**: e038861.
  - 12) Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, O'Connor PW, Polman CH, Willoughby E, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011; **17**: 970-9.
  - 13) De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; **87**: 93-9.
  - 14) Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007; **68**: 1390-401.
  - 15) Horakova D, Uher T, Krasensky J, Seidl Z, Ribbens A, Van Hecke W, et al. Long-term effectiveness of natalizumab on MRI outcomes and no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated in a Czech Republic real-world setting: A longitudinal, retrospective study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; **46**: 102543.
  - 16) 日本神経学会監修. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 医学書院, 東京, 2017.
  - 17) Perumal J, Fox RJ, Balabanov R, Balcer LJ, Galetta S, Makh S, et al. Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. *BMC Neurol*. 2019; **19**: 116.
  - 18) Svenningsson A, Falk E, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berko S, et al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One*. 2013; **8**: e58643.
  - 19) Wilken J, Kane RL, Sullivan CL, Gudesblatt M, Lucas S, Fallis R, et al. Changes in Fatigue and Cognition in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Treated with Natalizumab: The ENER-G Study. *Int J MS Care*. 2013; **15**: 120-8.
  - 20) Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol*. 2007; **62**: 335-46.
  - 21) Foley JF, Nair KV, Vollmer T, Stephenson JJ, Niecko T, Agarwal SS, et al. Long-term natalizumab treatment is associated with sustained improvements in quality of life in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence*. 2017; **11**: 1035-48.
  - 22) Hersh CM, Kieseier B, de Moor C, Miller DM, Campagnolo D, Williams JR, et al. Impact of Natalizumab on Quality of Life in a Real-World Cohort of Patients with Multiple Sclerosis: Results from MS PATHS. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021; **7**: 20552173211004634.
  - 23) Biogen. TYSABRI (natalizumab) injection, for intravenous use: prescribing information (Revised: 08/2019) [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125104s966lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125104s966lbl.pdf)].
  - 24) Yokoyama K, Sato R, Makioka H, Kanda M, Matsuda N, Saida T, editors. Safety and effectiveness of natalizumab in a real-world clinical setting in Japan: an interim analysis at 5th year of the post-marketing surveillance. 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology; 2020; Okayama, Japan.
  - 25) Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019; **93**: e1452-e62.
  - 26) Agency EM. TYSABRI - Summary of Product Characteristics 2009 [updated 04/05/2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri> ([cited 04/05/2020]) .
  - 27) Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; **366**: 1870-80.
  - 28) Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2005; **353**: 369-74.
  - 29) Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy

- in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med.* 2005; **353**: 375-81.
- 30) Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, Clifford DB, Behrens PF, Chan A, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med.* 2009; **361**: 1075-80.
- 31) Yousry TA, Major EO, Ryschkeiwitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006; **354**: 924-33.
- 32) Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017; **16**: 925-33.
- 33) Giovannoni G, Kappos L, Berger J, Cutter G, Fox R, Wiendl H, et al., editors. Updated Incidence of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) and Its Relationship with Natalizumab Exposure over Time. American Academy of Neurology Annual Meeting (This conference was canceled due to COVID-19); 2020; Tronto, Canada.
- 34) Biogen. Physician Information and Management Guidelines for Multiple Sclerosis Patients on TYSABRI Therapy (Version 17: 6 July 2017) [Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/rmm/1199/Document>].
- 35) Butzkueven H, Trojano M, Kappos L, Spelman T, Wiendl H, Rosales K, et al. Clinical outcomes in patients who discontinue natalizumab therapy after 2 years in the Tysabri<sup>®</sup> Observational Program (TOP). *Mult Scler.* 2020; **27**: 410-9.
- 36) Prosperini L, Annovazzi P, Capobianco M, Capra R, Buttari F, Gasperini C, et al. Natalizumab discontinuation in patients with multiple sclerosis: Profiling risk and benefits at therapeutic crossroads. *Mult Scler.* 2015; **21**: 1713-22.
- 37) Cohan SL, Moses H, Calkwood J, Tornatore C, LaGanke C, Smoot KE, et al. Clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switch from natalizumab to delayed-release dimethyl fumarate: A multicenter retrospective observational study (STRATEGY). *Mult Scler Relat Disord.* 2018; **22**: 27-34.
- 38) Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T, Izquierdo G, Hodgkinson S, Alroughani R, et al. Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse. *Neurology.* 2014; **82**: 1204-11.
- 39) Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri<sup>®</sup> (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol.* 2016; **16**: 150.
- 40) Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology.* 2018; **90**: e823-e31.
- 41) Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol.* 2014; **71**: 891-5.
- 42) Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019; **19**: 106-14.
- 43) Proschmann U, Thomas K, Thiel S, Hellwig K, Ziemssen T. Natalizumab during pregnancy and lactation. *Mult Scler.* 2018; **24**: 1627-34.

---

## Efficacy and Safety of Natalizumab in Patients with Multiple Sclerosis

Michihiro KANDA<sup>1)</sup> / Jin NAKAHARA<sup>2)</sup>

1) Biogen Japan Ltd.,

2) Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Nihonbashi 1-chome Mitsui Building 14F, 4-1, Nihonbashi 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-0027, Japan

e-mail: michihiro.kanda@biogen.com

### Summary

Natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>), a humanized anti- $\alpha 4$  integrin monoclonal antibody, is the world's first monoclonal antibody formulation as a disease-modifying drug for the treatment of multiple sclerosis. In Japan, it was approved for indications of “prevention of relapse of multiple sclerosis and progression of physical disability” in March 2014. In this article, we outline the latest findings regarding the efficacy and safety of natalizumab by reviewing the results of clinical trials and observational studies conducted in and outside of Japan. In addition, we outline risk management of progressive multifocal leukoencephalopathy, an adverse effect of natalizumab which requires special attention.

**Key words:** progressive multifocal leukoencephalopathy, multiple sclerosis, natalizumab, annualized relapse rate, Expanded Disability Status Scale score

---