



# 多発性硬化症患者におけるナタリズマブ (タイサブリ®) の安全性と有効性 (第3報): 医薬品リスク管理計画重点調査項目の検討

横山和正<sup>1)</sup>/佐藤竜介<sup>2)</sup>/牧岡大器<sup>2)</sup>/アルバドリ由里<sup>2)</sup>

神田三智弘<sup>2)</sup>/齋田孝彦<sup>3)</sup>

## 抄録

**背景と目的:**  $\alpha 4$  インテグリンモノクローナル抗体, ナタリズマブ (NTZ) は多発性硬化症 (MS) 治療薬である。日本では現在, NTZ 投与患者全例を対象とした製造販売後調査が進行中であり, 本論文では同調査の中間解析第3報として安全性と有効性を報告する。

**方法:** 2014年6月の調査開始から2020年8月までのデータを用い, 副作用, 医薬品管理計画 (RMP) の安全性検討事項を集計するとともに, MS再発と, 身体障害度スコアにより評価される身体障害度の進行と改善を評価した。

**結果:** 安全性解析対象は543名, 有効性解析対象は449名であった。副作用発現率は20.3%で, 1%以上に認められた副作用は多発性硬化症再発のみであった。集計期間中に進行性多巣性白質脳症 (PML) と免疫再構築症候群の報告はなかった。重篤な感染症は3名 (転帰は1名が死亡で, 2名は回復), 重篤な肝障害, 重篤な過敏症関連副作用は各1名 (転帰はいずれも回復) 報告された。NTZ承認前に投与開始した患者では, 年間再発率はNTZ投与開始前に比べて有意に減少した。NTZ-naive (承認前の臨床試験からNTZを継続使用している患者を除く) の再発寛解型MS患者で身体障害度が改善と評価された患者は22.6%, 進行と評価された患者は5.6%であった。

**結論:** 本中間解析で報告された主な副作用は既知の報告と同様であり, 新たな安全性の懸念はみられなかった。NTZ投与開始後にはMS年間再発率の減少が認められ, 有効性と安全性が実臨床下で確認された。

**キーワード:** タイサブリ®, 多発性硬化症, ナタリズマブ, 実臨床下, 製造販売後調査, 使用成績調査, 日本, 医薬品リスク管理計画

## 背景と目的

モノクローナル抗体製剤, ナタリズマブ (NTZ, natalizumab) はヒト  $\alpha 4$  インテグリンに特異的に結合するヒト化抗  $\alpha 4$  インテグリンモノクローナル抗体製剤で, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) との相互作用によりリンパ球の血管内皮細胞への接着およびその後の血管外組織への移行

を阻害し炎症を抑制すると考えられている<sup>1)</sup>。NTZは多発性硬化症 (MS, multiple sclerosis) 治療薬として, 2004年11月に米国で初めて承認された。しかし, 3名のPMLの報告をうけて2005年2月に米国で自主的に販売を停止した。3名のうち2名は再発寛解型MS (RRMS, Relapsing-remitting multiple sclerosis) 患者を対象にインターフェロン  $\beta$  (アボネックス®) に対するNTZの上乗せ効果

1) 東静脳神経センター, 2) バイオジェン・ジャパン株式会社, 3) 京都民医連中央病院, 関西多発性硬化症センター

連絡著者: 横山和正 (〒418-0026 静岡県富士宮市西小泉町14-9 東静脳神経センター 電話 0544-23-1801, Fax: 0544-28-0654)

を検討した SENTINEL 試験<sup>23)</sup>に参加中の患者であり、1名はクローン病を対象とした臨床試験で NTZ を投与された患者であった<sup>4)</sup>。その後、PML のリスク管理のための方策を整えた上で2006年6月に販売が再開された。後に PML のリスク因子として、抗 John Cunningham virus (JCV) 抗体陽性、NTZ の2年間を超える長期投与、免疫抑制剤による治療歴などが同定されている<sup>5)6)</sup>。NTZ は2021年8月時点で80カ国以上で承認されており、2022年3月31日までに269,612名(1,020,375人・年)以上の患者に投与されている。

海外で NTZ の有効性と安全性は、欧米を中心とした第Ⅲ相臨床試験である AFFIRM 試験と SENTINEL 試験で検証され、実臨床下では長期の単群非盲検前向き観察研究である Tysabri Observational Program (TOP) 研究で検証されている。AFFIRM 試験は再発型 MS 患者を対象に実施され、プラセボと比して持続する身体機能障害の進行の認められた患者の割合、年間再発率、無再発患者の割合、新規または新規に拡大した T2 高信号病巣数、ガドリニウム (Gd) 造影病巣数、および多発性硬化症機能評価 (MSFC, Multiple Sclerosis Functional Composite) における NTZ 単剤の優位性が示された<sup>7)8)</sup>。AFFIRM 試験では、NTZ との因果関係が否定されなかった主な有害事象として頭痛、疲労、悪心、浮動性めまい、鼻咽頭炎等が報告されている。実臨床における TOP 研究10年時の中間解析結果から長期の有効性は、年間再発率 (ARR, annualized relapse rate) がベースライン時から投与開始1年後までで1.99から0.24に減少し、その後2～10年は0.20以下で維持されたことが報告されている。また総合障害度 (EDSS, expanded disability status scale) スコアの中央値は10年にわたり安定し、持続する身体機能障害の改善率 (ベースライン時の EDSS スコア2.0以上の患者において、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%であったことが報告されている。一方、身体機能障害の持続的な悪化率 (次のいずれかが24週間持続した場合に持続的な悪化とみなす: ① ベースライン時の EDSS スコア6.0以上の場合、0.5以上の EDSS スコア増加; ② ベースライン時の EDSS スコアが1.0以上

6.0未満の場合、1.0以上の EDSS スコア増加; ③ ベースライン時の 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%であったことが報告されている。TOP 研究10年時中間解析の重篤な有害事象に関する結果は、既知の NTZ の安全性プロファイルと一致しており、特筆すべき新たな安全上の事象は見いだされなかった<sup>9)</sup>。

日本では、RRMS 患者を対象とした NTZ の国内第Ⅱ相臨床試験が行われ、プラセボと比して24週後の新規活動性病巣の発生率、ARR の有意な低下が確認され、ベースラインからの EDSS 変化量は両群間で有意な差が報告されている<sup>10)11)</sup>。また、有害事象と重篤な有害事象の NTZ 群の発現割合はいずれもプラセボ群を上回らず、新たな安全性の懸念は確認されなかった<sup>10)11)</sup>。また、薬物動態、用量反応性、有効性、安全性において日本人と外国人の類似性が確認され、海外および国内臨床試験の成績をもって承認申請を行い、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。

国内臨床試験での NTZ 投与群が47名と少数であったことなどから、NTZ 使用患者全例を対象とした観察期間2年間の調査が承認条件として付与され、2014年6月より本製造販売後調査が開始された。その中間解析の第1報は全体の患者背景、安全性、有効性、投与中止患者について、市販後約20カ月の時点(2016年2月7日で固定されたデータ、登録患者数106名)での結果を報告した<sup>12)</sup>。その後、第2報として3年目(2017年8月7日時点で固定されたデータ、登録患者数237名)の中間解析データを用いた層別解析により、NTZ 投与開始前の疾患活動性、ベースライン時の EDSS スコア、前治療の疾患修飾療法 (DMT, disease modifying therapy) の状況に関係なく NTZ が日本人 RRMS 患者の ARR を減少させることを報告した<sup>13)</sup>。

中間解析第3報目となる本論文では6年目(2020年8月7日時点で固定されたデータ)の中間解析データを用い、医薬品リスク管理計画書 (RMP, risk management plan) における安全性検討事項である、① PML、② 免疫再構築症候群 (IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome)、③ その他の感染症、④ 肝障害、⑤ 過敏症、⑥ 抗 NTZ 抗体、

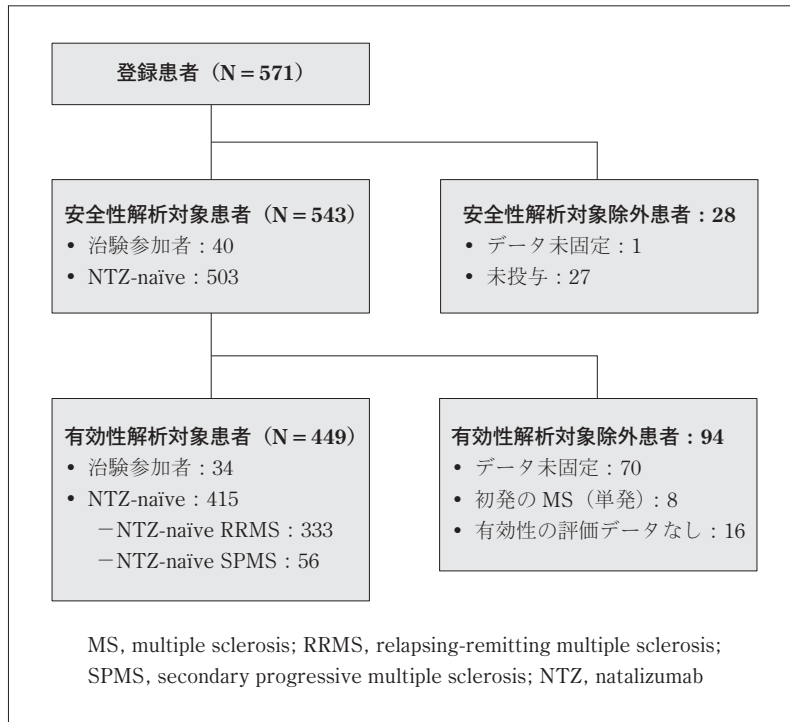


図1 患者内訳

⑦ 抗 JCV 抗体の7項目の発現状況などの安全性情報、および有効性について報告する。

## 方 法

バイオジェン・ジャパン株式会社が「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成16年12月20日厚生労働省令171号)を遵守して実施中の、患者1人あたりの観察期間2年間のNTZ(タイサブリ®)製造販売後調査の中間解析データを用いた。対象はNTZ上市後に日本国内でNTZを投与されたMS患者全例とし、中央登録方式によって全例調査として実施中である。登録期間および調査期間は2014年6月4日からとし、本報告では2020年8月7日時点で固定されたデータを集計、解析した。本調査の詳細な方法は既報を参照されたい<sup>12)</sup>。

評価項目は副作用、RMPで策定された7つの重点調査項目の発現状況(①PML, ②IRIS, ③その他の感染症〔ヘルペス等〕, ④肝障害, ⑤過敏症, ⑥抗NTZ抗体, ⑦抗JCV抗体), NTZ投与中止患者数およびNTZ中止理由、有効性はARRとEDSSスコアとした。

副作用は、医師によりNTZとの因果関係が否定できないと判断されたすべての有害事象と定義し、

副作用、重篤な副作用の発現件数と発現率で評価した。

ARRの解析では、NTZ投与を12カ月以上継続した患者を対象に、投与開始1年前、投与開始1年後、2年後のARR、再発患者の割合を評価した。

EDSSスコアでは、NTZ投与開始から各患者の最終評価時点までのEDSSスコアの推移、身体機能障害の推定累積改善率、および進行率について、有効性解析対象の全体と次のサブグループ別に解析した: NTZ上市後に初めて投与を開始したNTZ-naïve RRMS患者、NTZ-naïve RRMS患者におけるベースライン時のEDSSスコア別(0~2.5, 3.0~5.5, ≥6)、NTZ-naïve 二次性進行型MS(SPMS, secondary progressive multiple sclerosis)患者である。ベースライン時のEDSSスコアから身体障害が3カ月以上持続する「改善」、および「進行」は以下の通り定義した。改善: EDSSスコアの1.0以上の減少。進行: ベースライン時のEDSSスコアが1.0以上の場合、EDSSスコアが1.0以上の増加、ベースライン時のEDSSスコアが1.0未満の場合、EDSSスコアの変化量が1.5以上の増加。

ARRは負の二項回帰モデルにより解析した。EDSSスコアの解析は、NTZ投与開始から各患者の最終評価時点までのEDSSスコアの推移を

表 1 患者背景

項目	安全性 解析対象 (n = 543)	有効性解析対象					
		全 体 (n = 449)	NTZ-naive RRMS (n = 333)	NTZ-naive RRMS			NTZ-naive SPMS (n = 56)
				EDSS 0 ~ 2.5 (n = 185)	EDSS 3.0 ~ 5.5 (n = 92)	EDSS ≥ 6.0 (n = 43)	
女性患者, n (%)	368 (67.8)	310 (69.0)	246 (73.9)	139 (75.1)	65 (70.7)	33 (76.7)	27 (48.2)
年齢, 歳	517 平均値 ± SD	436 39.3 ± 10.8	326 37.6 ± 10.4	181 35.9 ± 10.2	90 38.4 ± 10.3	42 43.0 ± 9.6	55 47.6 ± 10.2
体重, kg	371 56.8 ± 11.6	343 57.1 ± 11.7	266 57.0 ± 12.1	148 56.8 ± 11.5	74 58.6 ± 12.9	36 53.4 ± 12.0	42 58.7 ± 10.5
MS 病型, n (%)	再発寛解型 二次性進行型 その他 *	365 (81.3) 58 (12.9) 7 ( 1.6)	333 (100.0) 0 ( 0.0) 0 ( 0.0)	185 (100.0) 0 ( 0.0) 0 ( 0.0)	92 (100.0) 0 ( 0.0) 0 ( 0.0)	43 (100.0) 0 ( 0.0) 0 ( 0.0)	0 ( 0.0) 56 (100.0) 0 ( 0.0)
DMT 治療薬歴, n (%)	0 剤 1 剤 2 剤以上	113 (25.2) 167 (37.2) 169 (37.6)	79 (23.7) 129 (38.7) 125 (37.5)	38 (20.5) 78 (42.2) 69 (37.3)	32 (34.8) 31 (33.7) 29 (31.5)	6 (14.0) 13 (30.2) 24 (55.8)	15 (26.8) 15 (26.8) 26 (46.4)
過去の MS 治療歴, n (%)	DMT 投与歴なし IFN のみ グラチラママー酢酸塩のみ フィンゴリモドのみ フマル酸ジメチルのみ IFN, グラチラママー酢酸塩 IFN, フィンゴリモド グラチラママー酢酸塩, フィンゴリモド グラチラママー酢酸塩, フィンゴリモド, IFN フマル酸ジメチル, IFN, グラチラママー酢酸塩 † 免疫抑制剤 †	112 (24.9) 87 (19.4) 2 ( 0.4) 83 (18.5) 10 ( 1.8) 1 ( 0.2) 112 (24.9) 5 ( 1.1) 1 ( 0.2) 34 ( 6.3) 6 ( 1.1)	79 (23.7) 60 (18.0) 2 ( 0.6) 67 (20.1) 6 ( 1.8) 1 ( 0.3) 84 (25.2) 5 ( 1.5) 1 ( 0.3) 25 ( 7.5) 3 ( 0.9)	38 (20.5) 34 (18.4) 2 ( 1.1) 41 (22.2) 4 ( 2.2) 1 ( 0.5) 44 (23.8) 3 ( 1.6) 0 ( 0.0) 17 ( 9.2) 1 ( 0.5)	32 (34.8) 14 (15.2) 0 ( 0.0) 16 (17.4) 1 ( 1.1) 0 ( 0.0) 23 (25.0) 1 ( 1.1) 1 ( 1.1) 4 ( 4.3) 0 ( 0.0)	6 (14.0) 11 (25.6) 0 ( 0.0) 5 (11.6) 0 ( 0.0) 0 ( 0.0) 15 (34.9) 0 ( 0.0) 0 ( 0.0) 4 ( 9.3) 2 ( 4.7)	14 (25.0) 4 ( 7.1) 0 ( 0.0) 10 (17.9) 2 ( 3.6) 0 ( 0.0) 19 (33.9) 0 ( 0.0) 0 ( 0.0) 4 ( 7.1) 3 ( 5.4)
EDSS スコア	患者数 平均値 ± SD 中央値 (最小値, 最大値)	343 3.1 ± 2.3 2.5 (0.0, 9.5)	270 2.8 ± 2.2 2.0 (0.0, 9.5)	180 1.3 ± 0.9 1.5 (0.0, 2.5)	99 4.1 ± 0.9 4.0 (3.0, 5.0)	64 6.7 ± 0.8 6.5 (6.0, 9.5)	41 5.6 ± 1.6 6.0 (2.5, 8.5)
抗 JCV 抗体の陽性, n (%)	294 (54.1)	242 (53.9)	174 (52.3)	91 (49.2)	50 (54.3)	27 (62.8)	38 (67.9)
NTZ 初回投与からの 投与期間, 月	平均値 ± SD 中央値 (最小値, 最大値)	13.7 ± 9.2 12.4 (0.0, 43.8)	16.4 ± 7.6 15.2 (0.0, 43.8)	16.7 ± 7.3 16.5 (0.0, 34.2)	16.4 ± 7.8 16.0 (1.5, 37.1)	14.8 ± 7.3 12.6 (1.1, 26.4)	14.7 ± 7.4 12.0 (1.1, 26.3)
MS 罹病期間, 年	患者数 平均値 ± SD 中央値 (最小値, 最大値)	476 9.3 ± 5.7 7.9 (0.1, 36.0)	421 9.3 ± 7.1 7.8 (0.1, 33.7)	182 7.7 ± 6.3 6.2 (0.2, 28.7)	91 7.5 ± 6.5 6.0 (0.1, 33.4)	40 12.6 ± 7.1 11.6 (0.9, 33.7)	55 14.8 ± 7.6 12.9 (3.1, 31.0)

\* : 一次性進行型および初発 (単発) ; † : 複数の組み合わせも含む ; ‡ : mitoxantrone, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil  
DMT, disease modifying therapy; EDSS, expanded disability status scale; IFN, interferon; JCV, John Cunningham virus; MS, multiple sclerosis; NTZ, natalizumab; SD, standard deviation

表2 副作用発現状況

副作用, n (%)	安全性解析対象 (n = 543)	副作用, n (%)	安全性解析対象 (n = 543)
全副作用	110 (20.3)	胃腸障害	8 (1.5)
神経系障害	48 (8.8)	便秘	3 (0.6)
多発性硬化症再発	35 (6.5)	下痢	2 (0.4)
頭痛	5 (0.9)	肝胆道系障害	7 (1.3)
浮動性めまい	3 (0.6)	肝機能異常	4 (0.7)
振戦	2 (0.4)	精神障害	5 (0.9)
感染症および寄生虫症	15 (2.8)	自殺既遂	2 (0.4)
帯状疱疹	3 (0.6)	うつ病	2 (0.4)
尿路感染	3 (0.6)	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	4 (0.7)
膀胱炎	2 (0.4)	免疫系障害	3 (0.6)
上咽頭炎	2 (0.4)	過敏症	3 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	14 (2.6)	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.4)
そう痒症	5 (0.9)	血液およびリンパ系障害	2 (0.4)
発疹	3 (0.6)	血管障害	2 (0.4)
湿疹	2 (0.4)	腎および尿路障害	2 (0.4)
乾癬	2 (0.4)	生殖系および乳房障害	2 (0.4)
蕁麻疹	2 (0.4)	傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.2)
臨床検査	12 (2.2)	心臓障害	1 (0.2)
好酸球数増加	3 (0.6)	耳および迷路障害	1 (0.2)
白血球数増加	3 (0.6)	内分泌障害	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (1.7)	妊娠, 産褥および周産期の状態	1 (0.2)
倦怠感	3 (0.6)	良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.2)
発熱	3 (0.6)		

器官別大分類 (SOC) は1名以上, 基本語 (PT) は2名以上の報告を記載

Wilcoxon signed-rank test 法, EDSS スコアによる身体機能障害の改善および進行割合を Kaplan-Meier 法により解析した。

### 結 果

2020年8月7日時点の登録患者数は571名であった。データ未固定の1名とNTZ未投与の27名を除く543名を安全性解析対象とし, そこから有効性データ未固定の70名, 初発のMS (単発) 患者8名, 有効性データなしの16名を除いた449名を有効性解析対象とした (図1)。安全性解析対象の患者背景は表1に示した。女性患者の割合は67.8% (368/543名), 平均年齢 (±SD) は39.7 ± 10.9歳, RRMS患者が74.2% (403/543名), 過去

にDMTの治療歴が1剤以上ある患者が67.2% (365/543名)であり, NTZの平均投与期間は13.7カ月, MSの平均罹病期間は9.3年であった。なお, 妊産婦へのNTZ使用患者は15例 (NTZ投与開始時点で妊娠2例, 投与中に妊娠13例)の報告があったが本調査ではその転帰などは追跡されていない。

副作用の発現率は20.3% (110/543名)であり, 1%以上に発現した副作用はMS再発の6.5% (35/543名)のみであった (表2)。重篤な副作用の発現率は4.8% (26/543名)であり, そのうち8名がMS再発, 2名が自殺既遂であった。誤嚥性肺炎, うつ病, カポジ肉腫, てんかん, 過敏症, 突発性難聴, 日本脳炎B型, 脳炎, 肺炎, 肺塞栓症,

表3 RMPの安全性検討事項に含まれる副作用の発現状況

副作用, n (%)	安全性解析対象 (n = 543)	副作用, n (%)	安全性解析対象 (n = 543)
その他の感染症* (ヘルペス等)	15 (2.8)	過敏症関連	21 (3.9)
帯状疱疹	3 (0.6)	そう痒症	5 (0.9)
尿路感染	3 (0.6)	発疹	3 (0.6)
上咽頭炎	2 (0.4)	好酸球数増加	3 (0.6)
膀胱炎	2 (0.4)	過敏症	3 (0.6)
脳炎	1 (0.2)	湿疹	2 (0.4)
日本脳炎 B 型	1 (0.2)	蕁麻疹	2 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)	口内炎	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)
インフルエンザ	1 (0.2)	紅斑	1 (0.2)
咽頭炎	1 (0.2)	好酸球増加症	1 (0.2)
肺炎	1 (0.2)		
肝障害	9 (1.7)		
肝機能異常	4 (0.7)		
アルコール性肝疾患	1 (0.2)		
脂肪肝	1 (0.2)		
薬物性肝障害	1 (0.2)		
血中ビリルビン増加	1 (0.2)		
肝機能検査異常	1 (0.2)		
肝酵素上昇	1 (0.2)		

RMP, risk management plan  
\*: PML 以外の感染症

浮動性めまい, 蜂巣炎, 硬膜炎, 神経症, 薬物性肝障害, 流産, 子宮内膜症を各1名に認めた。

RMPの7つの安全性検討事項のうち, ① PMLと② IRISは集計期間中に報告されなかったが, 2021年10月18日時点までに4名のPML, およびIRISの自発報告があった。

③ その他の感染症(ヘルペス等)は15名に報告された(表3)。15名中, 重篤なものとして肺炎, 蜂巣炎, 脳炎, 日本脳炎B型が3名に報告され, そのうち2名の転帰は回復, 脳炎と日本脳炎B型を併発した1名は死亡であった(表4)。

④ 肝障害は9名に報告され(表3), 重篤なものとして薬物性肝障害が1名に報告された。重篤の判断理由は「入院または入院期間の延長」であり, NTZの投与は中止・中断された。転帰は回復であった。

⑤ 過敏症関連副作用は21名24件が報告され, 1名は重篤で転帰は回復であった(表5)。21名中10名で抗NTZ抗体が測定され3名が抗体陽性だったが, 重篤な過敏症を発現した1名は抗NTZ抗体検査未実施であった。21名中7名(抗体陽性, 陰性

がそれぞれ1名, 5名は抗体検査未実施)は過敏症が起きた後にNTZ投与を中止・中断した。また, 21名中12名ではNTZ投与回数が5回以内に過敏症関連副作用を発現していたが, 抗NTZ抗体測定時期との関係については不明である。

⑥ 抗NTZ抗体は40名の患者で測定され, そのうち9名が陽性, 31名が陰性であった。抗NTZ抗体陽性であった9名中, 3名でMS再発があり, 3名で過敏症関連の副作用が報告され, うち2名の患者ではMS再発と過敏症関連の副作用が同時に報告された(表6)。抗NTZ抗体を3回測定した2名を除き, 7名は抗NTZ抗体が1回目の陽性となった直後にNTZ投与を中止していた。抗NTZ抗体陽性患者のNTZ投与回数は9名中, 8名で5回以内であった。

⑦ 抗JCV抗体は, ベースラインでは57.3%(294/513名), 投与期間中では60.6%(319/526名)が陽性であった(複数回測定した患者は直近の結果を採用)。

NTZ投与中止患者は, 安全性解析対象全体では34.6%(188/543名), 抗JCV抗体陰性患者では

表4 重篤なその他の感染症\* (ヘルペス等) 発現患者一覧

番号	性別	副作用	重篤度	重篤の判断理由	NTZの投与	転帰
1	女	肺炎	重症	入院または入院期間の延長	中止・中断	回復
2	男	蜂巣炎	中等症	入院または入院期間の延長	継続	回復
3	女	脳炎 日本脳炎 B 型	重症 重症	死亡	中止・中断	死亡

NTZ, natalizumab

\*: PML 以外の感染症

表5 過敏症関連副作用発現患者一覧

番号	性別	過敏症発現までの NTZ 投与回数	副作用	重篤度	直近の 抗 NTZ 抗体 測定	NTZの投与
1	女	1	そう痒症	非重篤	未実施	中止・中断
2	女	1	好酸球数増加	非重篤	未実施	継続
3	女	1	発疹	非重篤	未実施	継続
4	女	2	過敏症	重篤	未実施	中止・中断
5	女	2	そう痒症	非重篤	陽性	継続
6	女	3	ざ瘡様皮膚炎	非重篤	未実施	中止・中断
7	男	3	口内炎	非重篤	未実施	継続
8	女	3	発疹	非重篤	陰性	継続
		6	そう痒症	非重篤	陰性	継続
9	女	3	紅斑	非重篤	陰性	継続
		4	紅斑	非重篤	陰性	継続
		5	紅斑	非重篤	陰性	継続
10	女	4	過敏症	非重篤	陽性	中止・中断
11	女	5	湿疹	非重篤	未実施	中止・中断
12	女	5	蕁麻疹	非重篤	陰性	継続
13	男	6	好酸球増加症	非重篤	陰性	継続
14	女	6	過敏症	非重篤	陰性	中止・中断
15	女	7	蕁麻疹	非重篤	未実施	継続
16	女	10	そう痒症	非重篤	未実施	中止・中断
17	女	14	好酸球数増加	非重篤	陰性	継続
18	女	治験から継続のため不明	好酸球数増加	非重篤	陰性	継続
19	女	治験から継続のため不明	そう痒症	非重篤	未実施	継続
20	女	有害事象前に投与終了	湿疹	非重篤	陽性	有害事象前に投与終了
21	女	有害事象前に投与終了	発疹	非重篤	未実施	有害事象前に投与終了

NTZ, natalizumab

21.2% (42/198名), 抗JCV抗体陽性患者では45.8% (143/312名)であった。全体で最も多い中止理由はPMLリスクの35.6% (67/188名)であり, うち65名は直近の抗JCV抗体陽性の患者であった(抗体陽転化の有無やJCV抗体価について本調査では収集していないため不明)(表7)。直近の抗JCV抗体陰性のNTZ中止患者では, 転院転居, 有害事象発現, 患者希望などのPMLリスク以外の理由が多かった。NTZ投与中止患者(n=188)のNTZ投与回数平均値±標準偏差は10.9±7.0回であり, 直近の抗JCV抗体陰性のNTZ中止患者(n=42)では9.7±7.0回, 直近の抗JCV抗体陽性の中止患者(n=143)では11.4±6.9回であった。

NTZを12カ月以上継続した患者におけるARRは, ベースライン時のEDSSスコア別を含むRRMSのサブグループのいずれにおいても有意な減少が見られた。NTZ-naïve RRMSでのARRは, 投与開始1年前の1.01から, 投与開始1年後, および2年後はそれぞれ0.14, 0.11と有意に減少し, 減少率はそれぞれ, 86.1%, 89.1%であった(図2)。MSを再発した患者割合も, 全体, NTZ-naïve RRMSはいずれも投与開始1年前と比較して投与開始後は減少し, NTZ-naïve SPMSも減少傾向にあった(図3)。

ベースライン時のEDSSスコア平均値は, 全体で3.1, NTZ-naïve RRMSで2.8, NTZ-naïve

SPMSで5.6であった(図4)。最終評価時点におけるベースラインからのEDSSスコア変化量は全体(n=343)で-0.25(p<0.001), NTZ-naïve RRMS(n=270)で-0.35(p<0.001), NTZ-naïve SPMS(n=41)で0.24(p=0.028)であった。NTZ-naïve RRMS患者のベースライン時のEDSSスコア別のサブグループでは, 最終評価時点

表6 抗NTZ抗体測定陽性症例

番号	抗NTZ抗体発現時のNTZ投与回数	MS再発	過敏症関連有害事象	過敏症関連, 多発性硬化症再発以外の有害事象
1	2	有	有	有
2	2	有	有	無
3	5	有	無	有
4	4	無	有	無
5	2	無	無	有
6	1	無	無	無
	6	無	無	無
	20	無	無	無
7	2	無	無	無
	4	無	無	無
	10	無	無	無
8	4	無	無	無
9	14	無	無	無

MS, multiple sclerosis; NTZ, natalizumab

表7 NTZ投与中止理由(重複あり)

理由	全体(n=543)	直近の抗JCV抗体陰性の患者(n=198)	直近の抗JCV抗体陽性の患者(n=312)
PMLリスク	67 (12.3)	2 (1.0)	65 (20.8)
転院, 転居	28 (5.2)	14 (7.1)	14 (4.5)
患者の希望	24 (4.4)	5 (2.5)	18 (5.8)
効果不十分/MSの悪化	18 (3.3)	2 (1.0)	15 (4.8)
有害事象発現	16 (2.9)	6 (3.0)	10 (3.2)
来院せず	12 (2.2)	4 (2.0)	7 (2.2)
妊娠	11 (2.0)	4 (2.0)	7 (2.2)
症状安定	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.0)
経済的理由	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.6)
その他	16 (2.9)	6 (3.0)	10 (3.2)

n (%)

JCV, John Cunningham virus; NTZ, natalizumab; MS, multiple sclerosis;

PML, progressive multifocal leukoencephalopathy



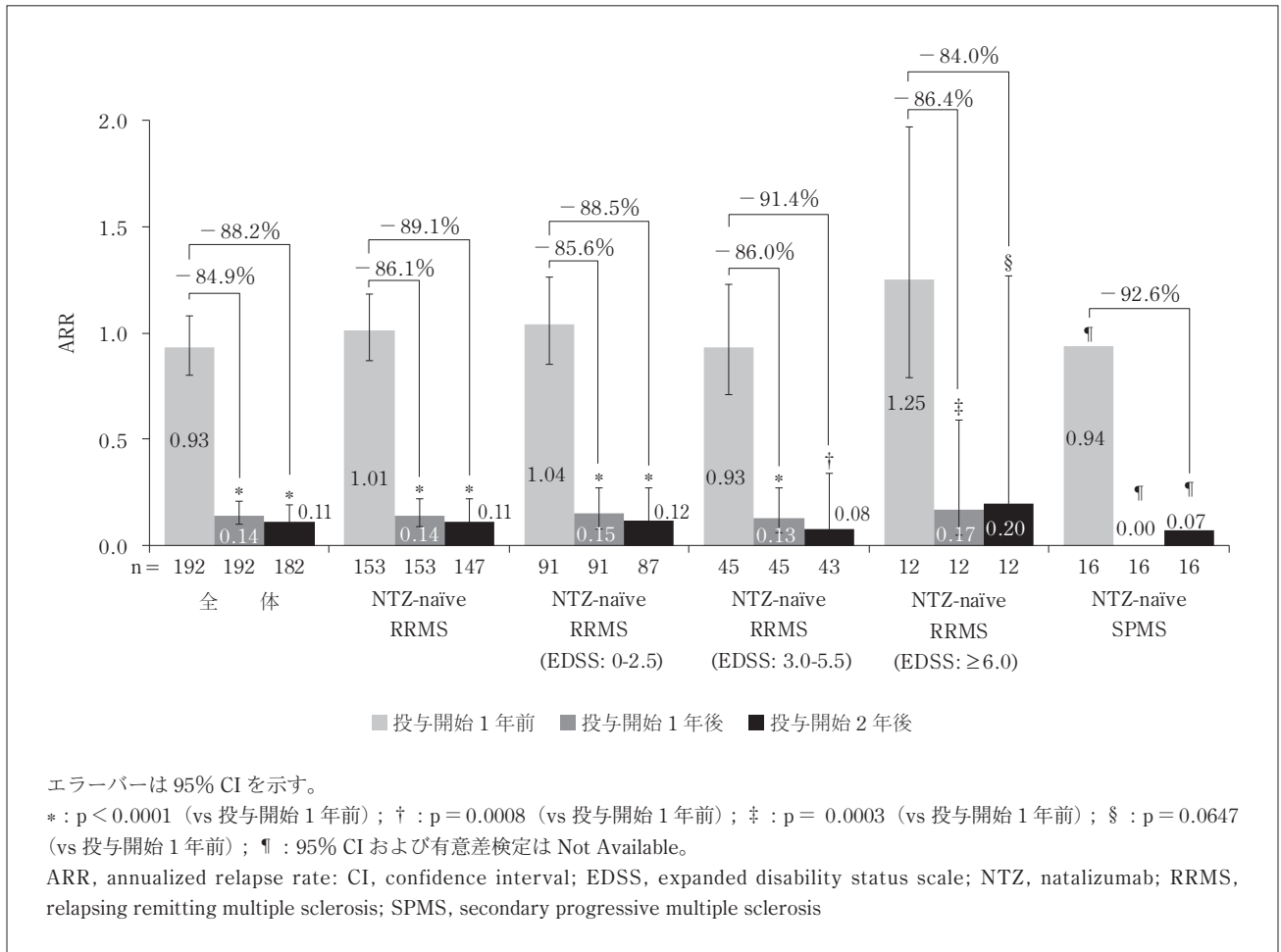


図2 NTZ投与前後のARR

のEDSSスコア変化量はベースライン時のEDSSスコア0～2.5で-0.21 (p < 0.001), 3.0～5.5で-0.59 (p < 0.001), ≥ 6.0で-0.46 (p = 0.102)であった。

EDSSスコアにより解析した、NTZ投与後2年間における身体機能障害の推定累積改善率、および進行率をそれぞれ図5A, 図5Bに示した。身体機能障害が改善と評価された患者割合はNTZ-naïve RRMSで22.6% (61/270名), ベースライン時のEDSSスコア別のサブグループでは、0～2.5で20.1% (32/159名), 3.0～5.5で27.6% (21/76名), ≥ 6.0で22.9% (8/35名)であった。身体障害度が進行と評価された患者割合はNTZ-naïve RRMSで5.6% (15/270名), ベースライン時のEDSSスコア別でそれぞれ、0～2.5で3.8% (6/159名), 3.0～5.5で6.6% (5/76名), ≥ 6.0で11.4% (4/35名)であり、ベースライン時のEDSSスコアが≥ 6.0の患者では進行の割合が他の群と比べて

高い傾向にあった。

## 考 察

本論文では、NTZ製造販売後調査中間解析の第3報として、2020年8月7日時点までのデータを用いて、RMPにおける安全性検討事項と副作用、MS再発率と再発の患者割合、EDSSスコアの推移、身体機能障害の進行、および改善の解析結果を報告した。副作用発現率は20.3%、重篤な副作用発現率は4.8%であり、RMPにおける安全性検討事項も含め既知の報告と同様であり、新たな安全性に関する懸念は見いだされなかった。全体およびNTZ-naïve RRMS患者ではARRはNTZ投与開始1年前と比べて投与開始1年後、2年後で有意な減少を認めた。またNTZ投与開始後、再発の見られた患者の割合は減少傾向にあった。2年間の観察期間におけるEDSSスコア平均値は、全体、NTZ-naïve RRMS、およびNTZ-naïve SPMSで安定して

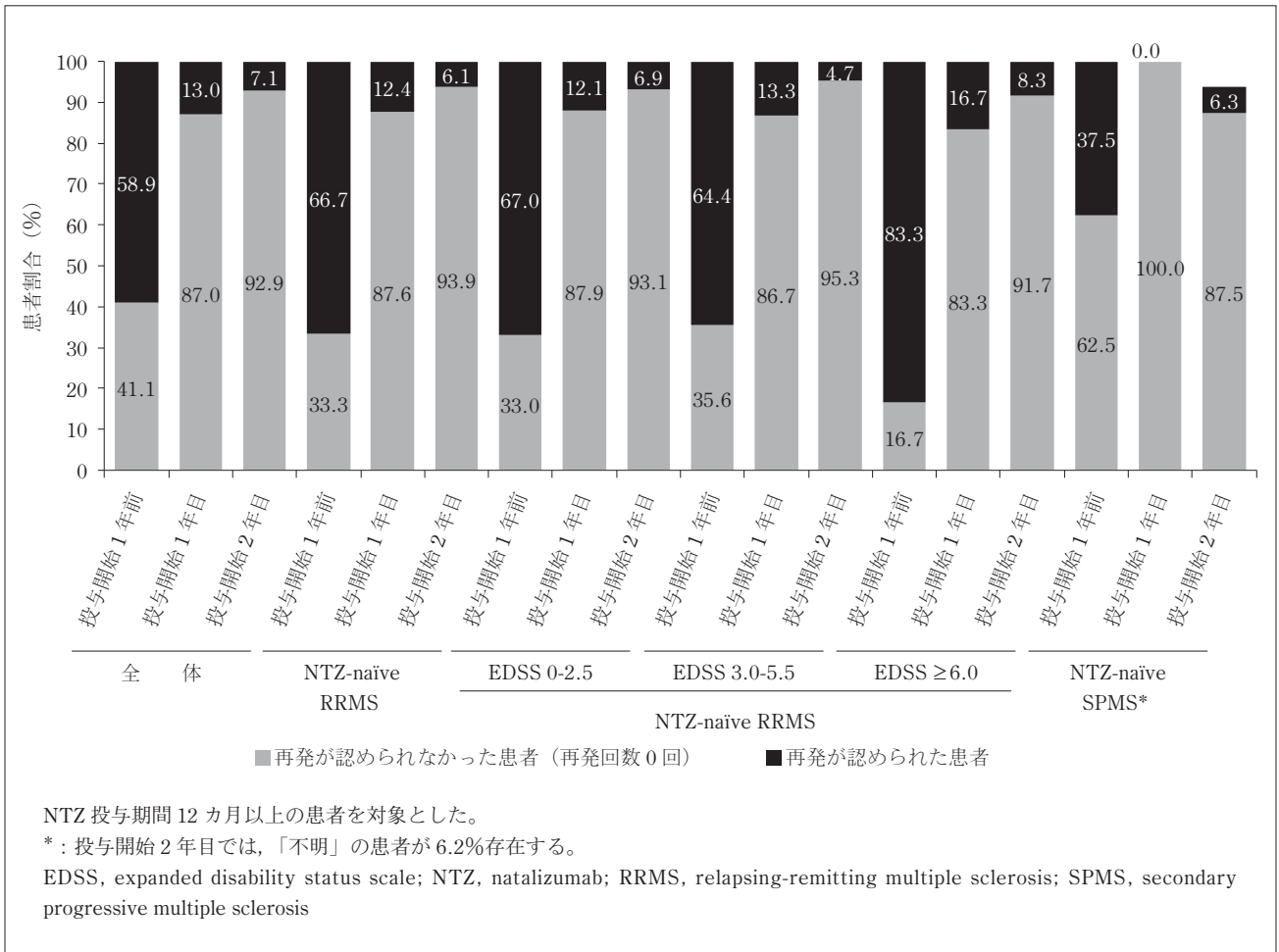


図3 MS 再発が認められなかった患者および MS 再発が認められた患者割合

いた。また、NTZ-naïve RRMS のベースライン時の EDSS スコア別のグループに関わらず、EDSS スコア平均値は安定していた。NTZ-naïve RRMS における EDSS スコアによる身体障害度が改善と評価された患者は 22.6%，進行と評価された患者は 5.6% であり、ほとんどの患者では身体障害度の維持、または改善されていることが示唆された。

患者背景は中間解析第 2 報と大差なかったが、DMT 歴なしの患者は第 2 報時では 17.9% であったのに対して<sup>13)</sup>、第 3 報では 32.6% と DMT 歴なしの割合が高かった。NTZ の発売から 7 年が経過し、治療初期から NTZ を処方される患者が増えてきた可能性はあるが、今後もデータ収集を行う必要がある。患者背景は海外の長期観察研究 TOP の報告とも大差なかったが、TOP 研究 10 年時の中間報告では EDSS スコア平均値が 3.5、投与開始前 1 年間の平均再発回数が 2.0 と報告されており<sup>9)</sup>、本調査の患者背景の方がやや疾患活動性が低い傾向にあっ

た。なお、第 2 報報告時では SPMS 患者への投与は 24 名 (14.8%) に対し、第 3 報では 68 名 (12.5%) で患者数は増加しているが割合は減少していた。また、第 2 報報告時には一次進行型 MS への投与は報告されていない。

重篤な副作用の発現率は 4.8% であり、TOP 研究 10 年目の報告の 4.7% と類似していた<sup>9)</sup>。しかしその内訳は、本調査では MS 再発が 8 名と最も多かったのに対して、TOP 研究では感染症が 4.1% (254/6,148) と最も多かった。本論文での結果は患者一人あたりの観察期間 2 年間の中間解析であるのに対し、TOP 研究 10 年目の報告での NTZ 投与期間中央値は 3.3 年であり、長期投与による疾患安定性への影響の一方で本調査でもより長期の観察によって感染症の割合が増えてくる可能性はある。なお、今回の調査では COVID-19 感染症は報告されていない。

本調査では有害事象として自殺企図が 2 名 (0.4

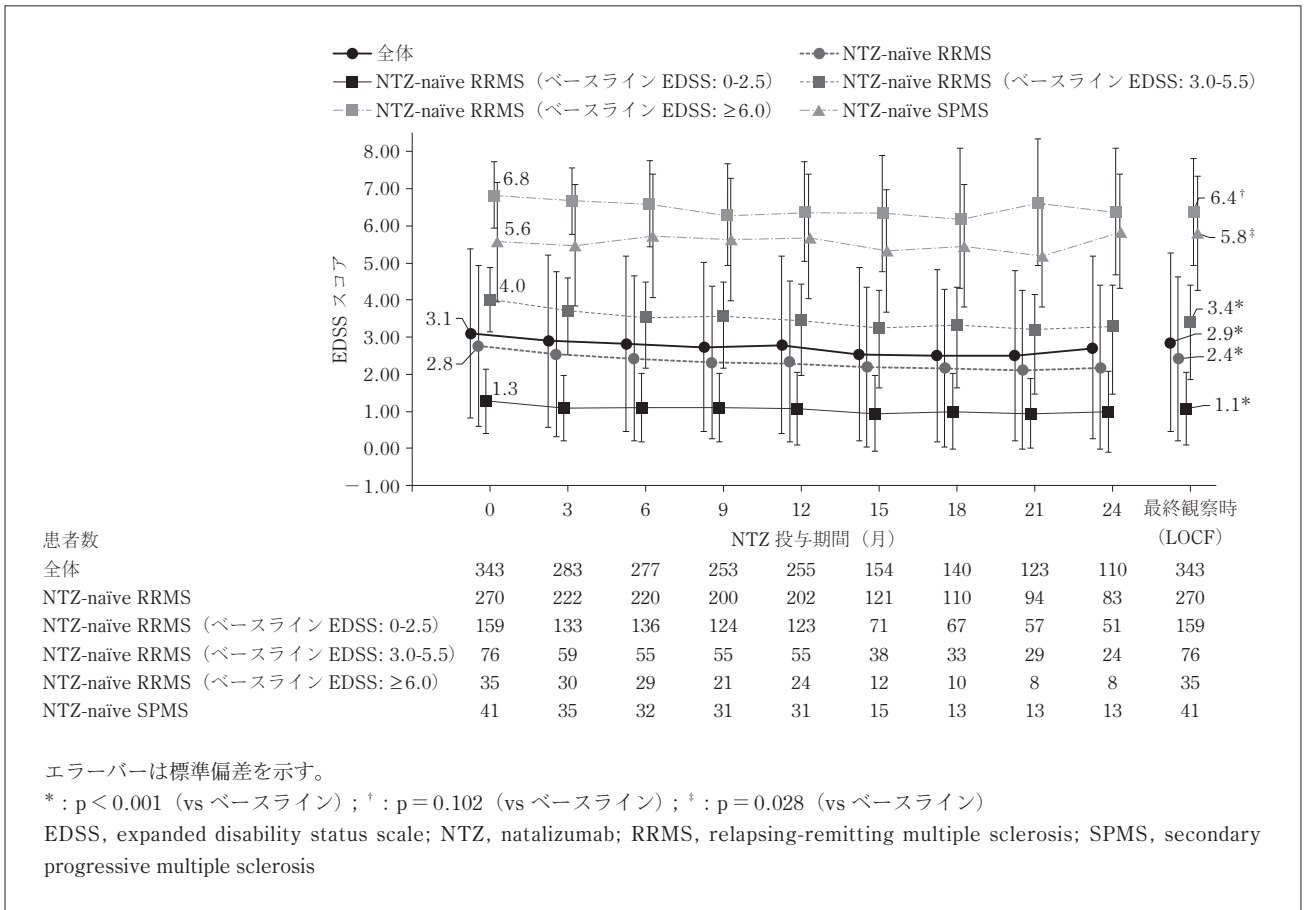


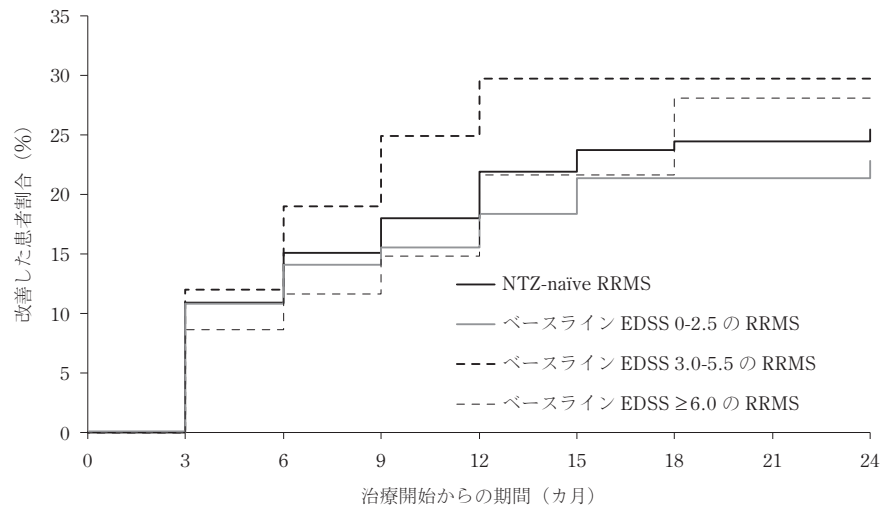
図4 EDSSスコアの推移

%)、自殺既遂が2名(0.4%) (うち1名は同一患者) 報告され、TOP研究10年目では自殺企図11名(0.2%)、自殺既遂7名(0.1%) 報告されている。MS患者では健常人よりも自殺のリスクが高いと報告されており<sup>14)~16)</sup>、またデンマークのコホート研究ではMS患者の30年間の自殺死の絶対リスクは0.73% (95% CI : 0.59 ~ 0.88) との報告があるが<sup>16)</sup>、NTZと自殺の関連は分かっていない。

RMPの安全性検討事項のうち、PMLおよびIRISは本中間解析のデータロック時には報告されていなかったが、PMLリスクの一つは2年以上のNTZ投与であるため、本PMSの観察期間2年間はPMLについて検討するには観察期間が短かった可能性がある。そのためか2021年10月18日時点でNTZが約1,569名に投与されており、それぞれ4名にPMLとIRISの自発報告がなされている。全世界ではPMLの報告は、2022年2月7日時点でNTZが投与された251,119名のうち、884名(内訳: MS 881名, クロウン病3名)で76%の患者で

生存していることが報告されており、PMLの発現率は投与患者1,000名に対し3.52名に相当する(Biogen, data on file)。一方で、症候性PMLでは無症候性PMLよりも予後が不良であることが報告されており(PML診断後6カ月時点でのEDSSスコア平均値: 6.5 vs 4.9, p = 0.007)<sup>17)</sup>、臨床症状がでない段階での早期のPML診断が重要である。海外で行われた4つの大規模観察研究、STRATIFY-2, STRATA, TOP, TYGRISの統合解析では、156/37,249名(<1%)の患者でPMLが報告されている<sup>6)</sup>。同報告では抗JCV抗体インデックス値0.9以下の場合、PML発生率は患者1,000人あたり1未満であり、PMLリスクはインデックス値が1.5を超えると大幅に増加することが報告されており、抗JCV抗体インデックス高値(≧0.9)がPMLリスクの一つとして報告されている。しかしながら本調査では抗JCV抗体インデックスの情報は収集していないため、検討されていない。また、本調査では報告がないが、TOP研究では重

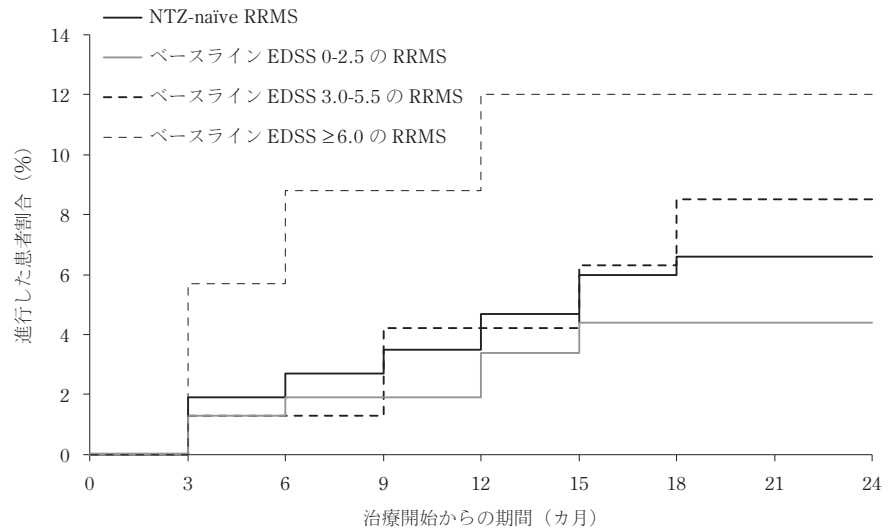
(A) NTZ投与後2年間に於ける身体機能障害の推定累積改善率



患者数(推定累積改善率%)

NTZ-naïve RRMS	270	267 (10.9)	229 (15.1)	208 (18.0)	191 (21.9)	127 (23.7)	108 (24.4)	91 (24.4)	79 (25.4)
ベースライン EDSS 0-2.5 の RRMS	159	157 (10.8)	136 (14.1)	125 (15.5)	119 (18.3)	82 (21.3)	67 (21.3)	61 (21.3)	53 (22.8)
ベースライン EDSS 3.0-5.5 の RRMS	76	75 (12.0)	63 (19.0)	55 (24.9)	47 (29.7)	31 (29.7)	29 (29.7)	21 (29.7)	17 (29.7)
ベースライン EDSS ≥6.0 の RRMS	35	35 (8.6)	30 (11.6)	28 (14.8)	25 (21.6)	14 (21.6)	12 (28.1)	12 (28.1)	9 (28.1)

(B) NTZ投与後2年間に於ける身体機能障害の推定累積進行率



患者数(推定累積進行率%)

NTZ-naïve RRMS	270	267 (1.9)	252 (2.7)	239 (3.5)	226 (4.7)	158 (6.0)	135 (6.6)	113 (6.6)	97 (6.6)
ベースライン EDSS 0-2.5 の RRMS	159	157 (1.3)	150 (1.9)	142 (1.9)	138 (3.4)	94 (4.4)	79 (4.4)	70 (4.4)	60 (4.4)
ベースライン EDSS 3.0-5.5 の RRMS	76	75 (1.3)	71 (1.3)	68 (4.2)	60 (4.2)	47 (6.3)	43 (8.5)	33 (8.5)	28 (8.5)
ベースライン EDSS ≥6.0 の RRMS	35	35 (5.7)	31 (8.8)	29 (8.8)	28 (12.0)	17 (12.0)	13 (12.0)	10 (12.0)	9 (12.0)

Kaplan-Meier 曲線

EDSS, expanded disability status scale; NTZ, natalizumab; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis

図5 ベースライン時の EDSS スコア別の身体障害改善または進行した患者の割合

篤な副作用として IRIS が 54 件 (0.9%) 報告されている。NTZ 関連の PML-IRIS は中枢以外の全身の免疫状態は保たれていることが考えられることから無症候性 PML でも発現率が 83.9%と報告されており<sup>18)</sup>、ヒト免疫不全ウイルス (HIV, human immunodeficiency virus) 関連の PML-IRIS で報告されている 25 ~ 35%より多いことから<sup>19)</sup>、今後も注意深くモニタリングする必要がある。

本調査では、重篤な副作用として 3 名の患者で PML 以外の感染症が報告された。TOP 研究において重篤な副作用として 10 件以上報告された PML 以外の感染症は、肺炎、尿路感染、带状疱疹、大腸菌性尿路感染、腎盂腎炎であり<sup>9)</sup>、本調査の報告と類似している。また、薬物性肝障害と過敏症が本調査において重篤な副作用として各 1 名に報告されたが、これは重篤な副作用として肝胆道障害が 24 件 (0.4%)、過敏症が 26 件 (0.4%) 報告された TOP 研究と類似している。

本調査では抗 NTZ 抗体陽性者 9 名のうち 3 名に過敏症関連副作用が報告された。AFFIRM 試験および SENTINEL 試験では、持続する抗 NTZ 抗体陽性がそれぞれ 6%、一時的な抗 NTZ 抗体陽性がそれぞれ 3%と 5%の患者で報告されている<sup>20)</sup>。AFFIRM 試験では持続する抗 NTZ 抗体陽性患者の 46% (17 名)、一時的な抗 NTZ 抗体陽性患者の 15% (3 名) で過敏症が報告されており、抗 NTZ 抗体陰性患者の 0.7% (4 名) と比べて数値的に高かった<sup>20)</sup>。同論文では SENTINEL 試験でも同様の傾向が報告されており、過敏症の発現率は、持続的な抗 NTZ 抗体陽性患者で 21% (8 名)、抗 NTZ 抗体陰性患者で 0.6% (3 名) であった。なお同論文では、持続する抗 NTZ 抗体陽性患者 (6 週間隔以上の 2 時点で抗 NTZ 抗体陽性が確認された患者) では注射時反応の発現率が抗 NTZ 抗体陰性患者と比べて高く、NTZ の有効性が減弱したことも報告されている。本調査での抗 NTZ 抗体の検査実施患者数は 40 名と患者数が少なく、経時的に繰り返し測定は行っていないため抗 NTZ 抗体と安全性、有効性との関係を議論するにはさらなるデータ収集が必要である。

抗 JCV 抗体陽性患者の本調査での割合はベースライン時 57.3%であり、第 1 報の 62.3%<sup>12)</sup>、第 2 報の 59.9%<sup>13)</sup> から変化は見られなかった。TOP 研

究 10 年目の報告ではベースライン時の陽性率は 34.2%であることから<sup>9)</sup>、抗 JCV 抗体陽性であっても医師の判断により NTZ 治療が開始される割合が高いことがうかがえる。しかし抗 JCV 抗体検査は PML のリスクを層別化する上でいまだに重要な因子と考えられ、NTZ の適正使用を進める上で定期的な検査が必要である。

EDSS スコアで評価される身体障害度で進行と評価された患者割合はベースライン時の EDSS スコアが  $\geq 6.0$  の患者で多かった。TOP 研究 10 年目の報告では、ベースライン時の EDSS が 3.0 以下の患者は 3.0 超の患者よりも、投与開始前年の MS 再発数が 1 回以下の患者では 1 回超よりも MS 再発数が減少したことが示されており、疾患活動性が低いできるだけ早期に NTZ 治療を開始した方が高い再発抑制、および身体機能障害度の進行抑制が示唆されている<sup>9)</sup>。本調査での結果もこれを支持するものと考えられる。

本報告は中間報告であるために患者数、投与期間は現時点では限られており、長期の安全性と有効性評価のためには継続した調査が必要である。

## 結 論

本中間解析で報告された主な副作用は既報と同様であり、RMP で策定された安全性検討事項の項目からも新たな安全性の懸念点は検出されなかった。投与期間中において、ARR は有意な減少を認め、EDSS スコアは安定しており、臨床試験で示された NTZ の有効性と安全性が日本の実臨床下でも確認された。

## 謝 辞

本論文の初稿作成および編集は、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 が行った。これらに関わる資金はバイオジェン・ジャパン株式会社が提供した。

## 資 金 提 供

本調査に対する資金、および本論文の掲載費用はバイオジェン・ジャパン株式会社が出資した。

## 利 益 相 反

KY はバイオジェン・ジャパン株式会社より講演料を受領している。RS, HM, YA, MK はバイオジェン・ジャパン株式会社の社員であり、バイオジェンの株式を保有してい

る。TSはバイオジェン・ジャパン株式会社、エーザイ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社より講演料と原稿料を受領している。

### 引用文献

- 1) Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* **4**:571-580, 2004.
- 2) Kleinschmidt-DeMasters B, Tyler KL. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* **353**:369-374, 2005.
- 3) Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* **353**:375-381, 2005.
- 4) Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* **353**:362-368, 2005.
- 5) Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* **366**:1870-1880, 2012.
- 6) Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* **16**:925-933, 2017.
- 7) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* **354**:899-910, 2006.
- 8) Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurology* **8**:254-260, 2009.
- 9) Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Trojano M, Spelman T, 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* **91**:660-668, 2020.
- 10) Saida T, Kira J-i, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, et al. Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* **11**:25-31, 2017.
- 11) Saida T, Kira J-I, Kishida S, Yamamura T, Ohtsuka N, et al. Safety and Efficacy of Natalizumab in Japanese Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Open-Label Extension Study of a Phase 2 Trial. *Neurol Ther* **6**:39-55, 2017.
- 12) Saida T, Yokoyama K, Sato R, Makioka H, Iizuka Y, et al. Safety and Effectiveness of Natalizumab: First Report of Interim Results of Post-Marketing Surveillance in Japan. *Neurol Ther* **6**:197-211, 2017.
- 13) 横山和正, 佐藤竜介, 牧岡大器, 飯塚幸彦, 長谷昌和, 他. 背景因子別にみたナタリズマブの日本人多発性硬化症に対する有効性: ナタリズマブ使用成績調査中間解析から (第二報). *診療と新薬* **55**:449-456, 2018.
- 14) Raimo S, Santangelo G, Trojano L. The emotional disorders associated with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* **183**:197-220, 2021.
- 15) Kingwell E, Zhu F, Evans C, Duggan T, Oger J, et al. Causes that Contribute to the Excess Mortality Risk in Multiple Sclerosis: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology* **54**:131-139, 2020.
- 16) Erlangsen A, Stenager E, Conwell Y, Andersen PK, Hawton K, et al. Association Between Neurological Disorders and Death by Suicide in Denmark. *JAMA* **323**:444-454, 2020.
- 17) Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* **1**:755-764, 2014.
- 18) European Medicines Agency. Tysabri Article- 20 procedure -Assessment report 2022 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/tysabri>].
- 19) Post MJ, Thurnher MM, Clifford DB, Nath A, Gonzalez RG, et al. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 1: overview and discussion of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome and cryptococcal-immune reconstitution inflammatory syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* **34**:1297-1307, 2013.
- 20) Freedman MS, Pachner AR. Neutralizing antibodies to biological therapies: A "touch of gray" vs a "black and white" story. *Neurology* **69**:1386-1387, 2007.

# Evaluation of Natalizumab Safety Profile from Survey Items in Risk Management Plan and Effectiveness in Patients with Multiple Sclerosis: A Third Interim Analysis of the Post Marketing Surveillance

Kazumasa YOKOYAMA<sup>1)</sup> / Ryusuke SATO<sup>2)</sup> / Haruki MAKIOKA<sup>2)</sup> /  
Yuri AL-BADRI<sup>2)</sup> / Michihiro KANDA<sup>2)</sup> / Takahiko SAIDA<sup>3)</sup>

1) Tousei Center for Neurological Diseases

2) Biogen Japan Ltd.

3) Kansai Multiple Sclerosis Center, Kyoto Min-iren Central Hospital

## Abstract

**Background and Aim:** Natalizumab (NTZ) is a therapeutic agent for multiple sclerosis (MS) and is a monoclonal antibody against adhesion molecule alpha 4 integrin. Currently, a post-marketing surveillance in all NTZ-treated patients is ongoing in Japan. In this article, we report the safety and effectiveness as the third interim analysis report of this surveillance.

**Methods:** Using the data collected from the start of the surveillance from June 2014 to August 2020, the adverse reactions and safety specifications of the Risk Management Plan (RMP) were tabulated, MS relapse, disability improvement and worsening were assessed using the expanded disability status scale score.

**Results:** The safety and effectiveness population included 543 and 449 patients, respectively. The incidence of adverse reactions was 20.3%, and the adverse reaction observed in 1% of patients was MS relapse. There were no reports of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) or immune reconstitution syndrome during the aggregation period. Serious infection was reported in three patients (the outcome was fatal in one case with encephalitis and encephalitis Japanese B, and recovered in two patients with one pneumonia and the other cellulitis), and one serious liver disorder and serious hypersensitivity-related adverse reactions were reported, respectively (the outcome was recovered in both patients). Among patients in effectiveness population, the annualized relapse rate was significantly reduced compared to the rate before starting NTZ. Among NTZ-naïve patients (excluding patients who continued from the pre-approval clinical trial) with relapsing-remitting MS, the percentage of patients with disability improvement was 22.6% and that with disability worsening was 5.6%.

**Conclusion:** The major adverse reactions reported in the interim analysis were similar to known reports, and no new safety concerns were observed. After the start of NTZ treatment, the MS annualized relapse rate decreased, and the effectiveness and safety were confirmed in the clinical setting.

**Key words:** Tysabri®; multiple sclerosis; natalizumab; real world evidence; post-marketing surveillance; Drug Use-Results Survey; Japan; risk management plan

**Name and address for correspondence:** Kazumasa Yokoyama [Tousei Center for Neurological Diseases, Koizumi 14-9, Fujinomiya, Shizuoka 418-0026, Japan Tel: +81 544 23 1801; fax: +81 544 28 0654 Email: kazumasa@juntendo.ac.jp]