

使用の制限あり

2023年3月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号

87119

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

多発性硬化症治療剤/ヒト化抗ヒト α 4インテグリンモノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

タイサブリ[®] 点滴静注 300mg

TYSABRI[®] for I.V. Infusion ナタリズマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 劇薬・処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	点滴用液状製剤
製剤の規制区分	生物由来製品 劇薬・処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（15mL）中にナタリズマブ（遺伝子組換え）300mg含有
一般名	和名：ナタリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Natalizumab (Genetical Recombination)（JAN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2014年3月24日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2014年5月23日 販売開始年月日：2014年6月4日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：バイオジェン・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイオジェン・ジャパン株式会社 くすり相談室 Tel：0120-560-086（フリーダイヤル） 受付：午前9：00～午後5：00 （祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで） 医療関係者向けホームページ：www.biogen.co.jp

本 IF は 2021 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	31
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	31
2. 薬理作用	31
VII. 薬物動態に関する項目	39
1. 血中濃度の推移	39
2. 薬物速度論的パラメータ	41
3. 母集団（ポピュレーション）解析	42
4. 吸収	42
5. 分布	42
6. 代謝	43
7. 排泄	43
8. トランスポーターに関する情報	43
9. 透析等による除去率	43
10. 特定の背景を有する患者	43
11. その他	43

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44
1. 警告内容とその理由	44
2. 禁忌内容とその理由	44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45
5. 重要な基本的注意とその理由	45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47
7. 相互作用	48
8. 副作用	49
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	50
10. 過量投与	51
11. 適用上の注意	51
12. その他の注意	51
IX. 非臨床試験に関する項目	52
1. 薬理試験	52
2. 毒性試験	53
X. 管理的事項に関する項目	57
1. 規制区分	57
2. 有効期間	57
3. 包装状態での貯法	57
4. 取扱い上の注意	57
5. 患者向け資材	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	57
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	57
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	57
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
11. 再審査期間	58
12. 投薬期間制限に関する情報	58
13. 各種コード	58
14. 保険給付上の注意	58
XI. 文献	59
1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	59
XII. 参考資料	60
1. 主な外国での発売状況	60
2. 海外における臨床支援情報	61
XIII. 備考	64
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	64
2. その他の関連資料	64

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タイサブリ[®]点滴静注 300mg (以下、本剤) の有効成分であるナタリズマブ (遺伝子組換え) は、Biogen Idec (現 Biogen) 社 (アメリカ) 及び Elan 社 (アイルランド) で開発された、ヒト $\alpha 4$ インテグリンに特異的に結合するヒト化免疫グロブリン (Ig) G4 モノクローナル抗体であり、マウス骨髄腫細胞を用いて産生される。

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: 以下、MS) は中枢神経系における脱髄巣を特徴とする炎症性疾患であり、末梢で活性化された自己反応性 T 細胞の血管内皮細胞を介した中枢神経系への移行及びそれに伴う血液脳関門の破綻に始まり、さらなるリンパ球及び単球の動員、炎症性サイトカインの放出、液性免疫の増強等の一連の局所的な炎症反応が引き起こされることにより、脱髄に至ると考えられている¹⁾。

ナタリズマブが結合する $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンは好中球を除くほとんどのリンパ球及び単球の他、好塩基球、好酸球等の表面に多く発現し、活性化された血管内皮細胞、アストロサイト等に発現している VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) 及び細胞外基質に発現しているフィブロネクチンと相互作用する。すなわち、 $\alpha 4$ インテグリンは VCAM-1 との相互作用により、リンパ球や単球と血管内皮細胞とを接着させ、それらの白血球が血管内皮細胞を通過し、脳等の実質組織に移行する過程に関与している。ナタリズマブは $\alpha 4$ インテグリンに特異的に結合することにより、リンパ球の血管内皮細胞への接着及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²⁾。

本剤の開発は、海外において 1995 年から臨床試験が開始され、2004 年 11 月に米国において MS の治療薬として承認^{注)}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 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: 以下、PML) の発症が認められたことから、2005 年 2 月から米国において販売を自主的に中止したが、PML のリスク管理のための方策を整えた上で 2006 年 6 月に販売を再開した。欧州の主要国においては 2006 年 6 月に承認され、2019 年 8 月現在、80 カ国で上市されている。

本邦では、2008 年に希少疾病用医薬品に指定され、2010 年には「医療上の必要性が高い未承認薬」として厚生労働省から開発要請を受け、同年 4 月から MS 患者を対象に第 II 相臨床試験を開始した。その結果、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との類似性が確認され、海外データの外挿が可能と考えられたため、海外及び国内臨床試験の成績をもって 2013 年 5 月承認申請を行い、2014 年 3 月に承認された。

注) 米国では再発型多発性硬化症の身体機能障害の進行を抑制し、再発の発現率を減少させるための単剤療法として承認されている。

2. 製品の治療学的特性

1. ヒト化抗 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンモノクローナル抗体製剤である。
 - ・多発性硬化症（MS）治療剤としては世界で初めてのモノクローナル抗体製剤である。
 - ・白血球に発現する $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンと血管内皮細胞に発現するVCAM-1（血管細胞接着分子）の相互作用を阻害することにより、白血球の中枢神経系への侵入を阻害する²⁾。
「I. 1. 開発の経緯」及び「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項を参照のこと。

2. 再発寛解型 MS 患者において、再発抑制効果、疾患活動性抑制効果、身体機能障害の進行抑制効果が認められた。
 - ・身体機能障害の持続的進行*のリスクを 42%低下させた (vs プラセボ、 $p < 0.001$)³⁾。(海外データ)

*EDSS スコアが増加し、それが 12 週間以上持続すること

- ・年間再発率を 68%低下させた (vs プラセボ、 $p < 0.001$)³⁾。(海外データ)

「V. 5. (4) 1) ②比較試験 海外第Ⅲ相試験 (C-1801 試験：AFFIRM 試験)」の項を参照のこと。

- ・新規活動性病巣**の発生率を 84%低下させた (vs プラセボ、 $p < 0.001$)⁴⁾。

**ガドリニウム造影病巣及び新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣

「V. 5. (7) 1) 国内臨床試験」の項を参照のこと。

3. 4 週に 1 回、300mg を点滴静注

- ・4 週に 1 回の投与であり、既存の病態修飾薬の中で最も投与頻度が少ないため (2021 年 6 月現在)、患者の日常生活への負担が比較的軽く、治療アドヒアランスの向上が期待できる。

「V. 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

4. 副作用

- ・重大な副作用として、進行性多巣性白質脳症 (PML)、小脳顆粒細胞障害 (GCN)、感染症、過敏症、肝障害、急性網膜壊死 (ARN) があらわれることがある。
- ・主な副作用 (1%以上) として、頭痛、浮動性めまい、悪心、下痢、疲労、インフルエンザ様疾患、悪寒、鼻咽頭炎、尿路感染、脱毛症、発疹、関節痛、四肢痛、不規則月経が報告されている。

「VIII. 8. 副作用」の項を参照のこと。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項を参照のこと)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材：適正使用ガイド ・患者向け資材：Tysabri Guidebook タイサブリ治療を始める患者さんへ ・患者向け資材：タイサブリカード (「XIII. 備考」の項を参照のこと)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「本剤の単独投与による、再発型多発性硬化症の進行抑制及び再発予防*」を予定効能・効果として 2008 年 5 月 20 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号（20 薬）第 208 号）を受けている。

*製造販売承認を受けた効能・効果：多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

本剤の投与が、多発性硬化症の診断、治療に精通し、進行性多巣性白質脳症を含む本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

「I. 5. (1) 承認条件」の項を参照のこと。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
進行性多巣性白質脳症（PML）・ 小脳顆粒細胞障害（GCN） 急性網膜壊死（ARN） PML・GCN・ARN 以外の感染症 過敏症 抗ナタリズマブ抗体（中和抗体） の産生 肝障害	悪性腫瘍 生殖発生毒性	低体重患者への投与
1. 2. 有効性に関する検討事項		
再発及び身体的障害の進行に対する有効性	進行型 MS 患者における有効性	

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
追加 of 医薬品安全性監視活動
使用成績調査（全例調査） 患者登録プログラム
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
追加 of リスク最小化活動
医師教育プログラム 流通管理 患者教育プログラム 企業ホームページにおける情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タイサブリ®点滴静注 300mg

(2) 洋名

TYSABRI® for I.V. Infusion 300mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ナタリズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

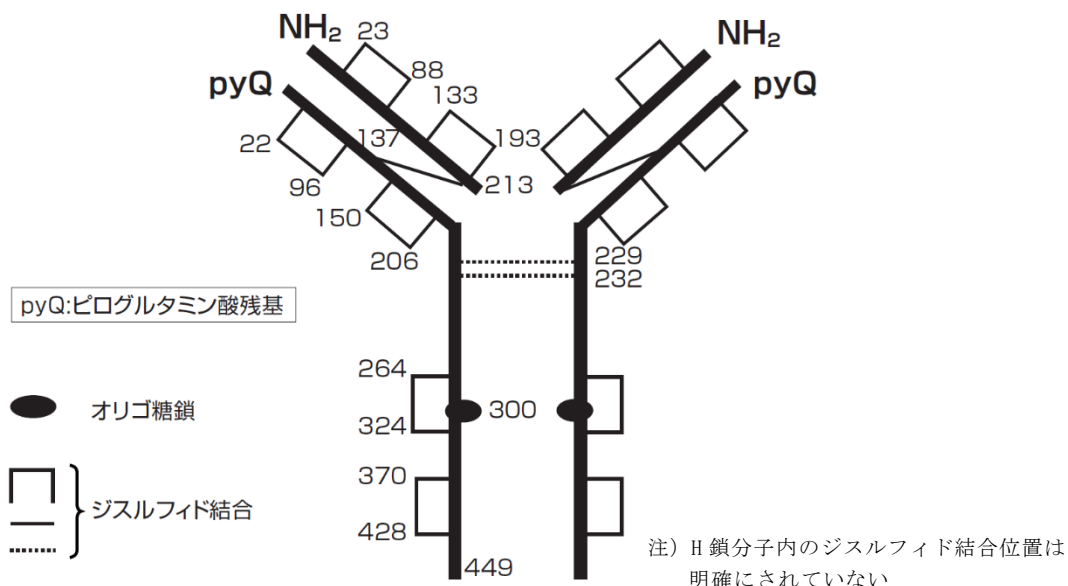
Natalizumab (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 149,000) である。



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₄₈₆H₉₉₉₂N₁₇₂₀O₂₀₃₆S₄₈ (タンパク質部分、4 本鎖)

分子量：146, 178. 16

5. 化学名（命名法）又は本質

〔日本名〕

- ・ 遺伝子組換えヒト化抗 $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体
- ・ マウス抗ヒト $\alpha 4$ インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなる。ナタリズマブは、マウス骨髄腫（NS0）細胞から産生される。ナタリズマブは 450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma 4$ 鎖）2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

〔英名〕

- ・ Natalizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human $\alpha 4$ integrin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4. Natalizumab is produced in mouse myeloma(NS0) cells.
- ・ Natalizumab is glycoprotein(molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains($\gamma 4$ -chains)consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains(κ -chains) consisting of 213 amino acid residues each.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：BG00002

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明～微白色の液剤

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：5.8～6.4

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	ポリプロピレン製容器	48 ヶ月	規格に適合した
加速試験	25±2℃、65±5%RH		12 ヶ月	低等電点イソフォームの増加が認められた

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) イオン交換カラムクロマトグラフィー

検出器：紫外線吸光光度計（測定波長：280nm）

カラム：弱酸系陽イオン交換カラム（内径 4mm、長さ 25cm）

判定：標準物質とのピーク保持時間の比較

(2) 力価：VCAM ブロッキング（生物活性）

定量法

(1) タンパク質濃度：紫外線吸光度測定法

(2) 力価：VCAM ブロッキング（生物活性）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

溶液

(2) 製剤の外観及び性状

外観		無色澄明～微白色の液剤
----	---	-------------

本剤は、マウス骨髄腫 (NS/O) 細胞を用いて製造される。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 5.8～6.4

浸透圧比 : 約 1 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名		タイサブリ点滴静注 300mg	
成分・分量	有効成分 1 バイアル 15mL 中	ナタリズマブ (遺伝子組換え)	300mg
	添加剤 1 バイアル 15mL 中	リン酸二水素ナトリウム一水和物	17.0mg
		リン酸水素二ナトリウム七水和物	7.24mg
		塩化ナトリウム	123mg
		ポリソルベート 80	3.00mg

本剤は調製時の損失を考慮に入れ、表に示すように過量充填されている。

バイアル	表示充填量	実充填量
タイサブリ点滴静注 (ナタリズマブとして)	15mL (300mg)	16.05mL (321mg)

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

最高分子量不純物、半抗体、凝集体、低分子量不純物、低等電点イソフォーム、イソフォーム

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	ガラスバイアル	60 ヶ月	規格に適合した
加速試験	25±2℃, 60±5%RH		6 ヶ月	低等電点イソフォームの増加が認められた
光安定性試験	25±2℃, 総照度：120 万 lux・hr 総近紫外放射： 200w・h/m ² 以上	最終包装	80 時間	規格に適合した
		ガラスバイアル (遮光なし)		凝集体及び低等電点イソフォームの増加が認められた

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤 1 バイアル (15mL) を 100mL の日局生理食塩液で用時希釈調製し使用すること (ブドウ糖注射液を含め、日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと)。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照のこと)

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照のこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

タイサブリ点滴静注 300mg 1 バイアル/箱

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：塩化ブチルゴム

キャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 本剤は、他の多発性硬化症治療薬で十分な効果が得られない又は忍容性に問題があると考えられる場合、もしくは疾患活動性が高い場合にのみ使用すること。

5.2 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

<解説>

5.1 「他の多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: 以下、MS) 治療薬で十分な効果が得られない」又は「疾患活動性が高い」場合について、欧州の添付文書の効能・効果に下記のように記載されている⁵⁾。

本剤は、下記患者集団における活動性の高い再発寛解型 MS (Relapsing-Remitting MS: 以下、RRMS) に対する病態修飾療法の単剤治療として適用される。

●インターフェロンベータ (以下、IFN β)、又はグラチラマー酢酸塩での治療にもかかわらず、高い疾患活動性を呈する 18 歳以上の成人上記患者は、IFN β 、又はグラチラマー酢酸塩による治療 (通常 1 年以上の治療) に十分に適切に反応しなかった患者を指す。患者は前年の治療中に 1 回以上の再発を認め、頭部 MRI で 9 個以上の T2 高信号病巣又は 1 個以上のガドリニウム (Gd) 造影病巣が認められたものとする。前年と比べて再発率に変化がない又は上昇した患者又は重度の再発中である患者を「無効例」とする。

又は

●急速に進行する重度な RRMS で 18 歳以上の成人患者

上記患者は、1 年に 2 回以上の障害を伴う再発があり、頭部 MRI に 1 個以上の Gd 造影病巣又は前回の MRI と比べて T2 高信号病巣の顕著な増加を伴う患者と定義される。

5.2 進行型 MS に対する本剤の有効性及び安全性について

国内臨床試験及び海外第Ⅲ相試験は、RRMS 患者のみを対象としており、進行型 MS 患者における有効性及び安全性を検証した臨床試験は実施されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはナタリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 300mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照のこと。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

本剤による治療は単剤で行い、他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤とは併用しないこと（急性増悪の治療を目的とした短期のステロイド剤の使用を除く）〔本剤の投与中及び投与中止後 12 週間は免疫系への相加的な抑制作用により、PML を含む感染症が誘発されるおそれがある。なお、本剤に他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤を上乗せしたときの効果の増強は検討されていない〕。

<解説>

IFN β -1a を併用した海外臨床試験において、2 例の進行性多巣性白室脳症（PML）の発症が認められている。

いずれも本剤に IFN β -1a を併用した症例であり、2 年以上投与を継続した症例であった。

この試験で報告された PML 症例の背景に加え、本剤投与中及び投与中止後 12 週間は免疫系への相加的な抑制作用により、PML を含む感染症が誘発されるおそれがある。また、本剤の他に多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤を上乗せしたときに効果の増強は検討されていない。

米国をはじめ世界各国において、本剤は単剤使用として承認されている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	免疫原性	備考
海外 第 I 相試験	AN100226-200	RRMS 又は SPMS 28 例	○	◎	◎	◎	単回投与、プラセボ対照用量漸増試験
	AN100226-221	RRMS 又は SPMS 39 例	○	◎	◎	◎	単回投与、多施設共同無作為化プラセボ対照試験
海外 第 II 相試験	AN100226-201	RRMS 又は SPMS 72 例	○	◎	◎	◎	反復投与、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
	AN100226-202	RRMS 又は SPMS 180 例	○	◎	◎	◎	単回投与、多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較用量設定試験
	AN100226-231	RRMS 又は SPMS 213 例	◎	◎	◎	◎	反復投与、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	免疫原性	備考	
海外 第Ⅱ相試験	C-1803	RRMS 110例	○	◎	◎	◎	グラチラマー酢酸塩併用、反復投与、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	
国内 第Ⅱ相試験	101MS 203	パート A	RRMS 12例	○	◎	◎	○	反復投与、多施設共同非盲検試験
		パート B	RRMS 94例	◎	◎	○	◎	反復投与、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験
海外 第Ⅲ相試験	C-1801 (AFFIRM)	RRMS 942例	◎	◎	◎	◎	反復投与、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較	
	C-1802	RRMS 1,196例	◎	◎	◎	◎	IFN β -1a併用、反復投与、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較	
海外 第Ⅲb相 試験	C-1808	C-1801 試験、 C-1802 試験、 C-1803 試験を 完了し た患者	○	◎	◎	○	継続投与、多施設共同非盲検試験	
国内 第Ⅱ相試験	101MS204	101MS2 03試験 を完了 した患 者	○	◎	—	○	継続投与、多施設共同非盲検試験	

◎：評価資料 ○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与

海外第 I 相試験：単回投与試験（AN100226-200 試験）

目的	本剤を単回投与し、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討する。
試験デザイン	プラセボ対照用量漸増試験
対象	外国人の再発寛解型 MS (RRMS) 又は二次性進行型 MS (SPMS) 患者 28 例 (低用量群 [0.03、0.1 及び 0.3mg/kg] 各 3 例、プラセボ群各 1 例、高用量群 [1.0 及び 3.0mg/kg] 各 6 例、プラセボ群各 2 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">臨床的に確定診断された RRMS 又は SPMS で、登録前の 4 週以上症状が安定している患者EDSS*1 が 5.5 以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">一次性進行型 MS 患者登録前 6 ヶ月以内の免疫調節剤、過去の放射線治療、過去 30 日以内の全身ステロイド治療を受けた患者
試験方法	各群に被験薬を単回点滴静注する。その後 98 日間 (14 週間) の観察を行う。
評価項目	安全性 (臨床検査、神経学的検査、バイタルサイン、心電図、EDSS*1/FSS*2 評価等)、薬物動態、薬力学 ($\alpha 4$ インテグリン飽和度)、抗ナタリズマブ抗体
結果	<p>本剤の用量を 3.0mg/kg まで増加して最高用量を検討した結果、全被験者で良好な安全性と忍容性が示された。</p> <p>本剤の薬物動態は、試験用量の 0.3~3.0mg/kg で非線形を示した。全身クリアランスは用量増加に伴い 1.45~0.31mL/hr/kg の範囲で減少し、半減期は用量増加に伴い 37~108 時間 (1.5~4.5 日) の範囲で増加した。定常状態における分布容積 (Vss) の範囲は 67~81mL/kg であり、血漿量に制限される分布が示唆された。男女間に特筆すべき差はみられなかった。</p> <p>$\alpha 4$ インテグリン飽和度及び持続時間は本剤の用量に依存していたことから、結合は血漿中ナタリズマブ濃度に関係することが示唆された。</p> <p>抗ナタリズマブ抗体は 3.0mg/kg 群の 3 例に検出された。</p>

*1 EDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke) : Kurtzke 総合障害度評価尺度

*2 FSS (Kurtzke Functional System Score) : Kurtzke 機能別障害度評価尺度

注意：本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。」である。

海外第 I 相試験：単回投与試験（AN100226-221 試験）

目的	本剤を単回投与し、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討する。
試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照試験
対象	外国人の再発寛解型 MS（RRMS）又は二次性進行型 MS（SPMS）患者 39 例（本剤 1mg/kg 群 9 例、3mg/kg 群 10 例、6mg/kg 群 10 例、プラセボ群 10 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的に確定診断もしくはほぼ確定された RRMS 又は SPMS で、組入れ前の 3 ヶ月（12 週間）以上症状が安定している患者 EDSS*1 が 7.0 以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 一次性進行型 MS 患者 登録前 3 ヶ月以内の免疫調節剤、登録前 1 ヶ月以内の共重合体、過去の放射線治療、直近の 4 週間以内の全身ステロイド療法、登録前 18 ヶ月以内のクラドリビン、直近の 3 ヶ月以内の免疫グロブリン静注、直近の 3 ヶ月以内の血漿交換法又は血液成分除去療法を受けた患者
試験方法	各群に被験薬を単回点滴静注する。その後 14 週間の観察を行う。
評価項目	安全性（臨床検査、神経学的検査、バイタルサイン、心電図、EDSS*1/FSS*2 評価等）、薬物動態、薬力学（ $\alpha 4$ インテグリン飽和度）、抗ナタリズマブ抗体
結果	<p>本剤の 3 用量投与群において、全被験者で良好な安全性と忍容性が示された。</p> <p>本剤の薬物動態は 1~6mg/kg の範囲で用量依存性と考えられた。</p> <p>$\alpha 4$ インテグリン飽和度は全用量群でピークに達し、飽和度の持続とその後のベースライン値への回帰はいずれも用量依存的で、試験期間中に回帰した。</p> <p>一時的で低濃度の抗ナタリズマブ抗体が、1mg/kg 群の 3 例及び 3mg/kg 群の 1 例に検出された。</p>

*1 EDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke) : Kurtzke 総合障害度評価尺度

*2 FSS (Kurtzke Functional System Score) : Kurtzke 機能別障害度評価尺度

注意：本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。」である。

2) 反復投与

国内第Ⅱ相試験：反復投与試験（101MS203 試験パート A）⁴⁾

目的	本剤を反復投与し、安全性、薬物動態及び薬力学を検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	日本人の再発寛解型 MS（RRMS）患者 12 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・改訂版 McDonald の診断基準 1～4 により RRMS と診断された患者 ・EDSS* が 6.0 以下 ・登録前 12 ヶ月以内に臨床的増悪が 1 回以上ある患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・一次性進行型 MS 患者又は二次性進行型 MS 患者 ・視神経脊髄炎（NMO）の診断又は病歴がある患者 ・登録前 30 日以内に MS の増悪（再発）がみられたか又は再発以降、安定していない患者 ・登録前 12 ヶ月以内にミトキサントロン、シクロスポリン、登録前 6 ヶ月以内に他の免疫抑制剤を投与された患者 ・登録前 6 ヶ月以内に静注用ヒト免疫グロブリン製剤、血液浄化療法又は血球成分除去療法を受けた患者 ・登録前 2 週間以内に免疫調節剤を投与された患者 ・登録前 30 日以内にコルチコステロイド静脈内投与、経口コルチコステロイド投与を受けた患者
試験方法	本剤（300mg）を 4 週に 1 回点滴静注する。投与期間は 24 週間（計 6 回）。最終投与後に 12 週の観察を行う。
評価項目	安全性（身体所見、バイタルサイン、神経学的所見、EDSS*、臨床検査、心電図等）薬物動態、薬力学（ $\alpha 4$ インテグリン飽和度）
結果	日本人における本剤単回投与時及び反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態プロファイルは、日本人以外の RRMS 患者を対象とした臨床試験及び市販後試験の結果に基づいて予想できる内容と一致した。

* EDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke) : Kurtzke 総合障害度評価尺度

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅱ相試験：単回投与用量設定試験（AN100226-202 試験）

目的	本剤（2用量）を単回投与し、有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較用量設定試験
対象	外国人の臨床的に MS と確定診断された急性増悪期間にある再発寛解型 MS（RRMS）又は二次性進行型 MS（SPMS）患者 180 例（本剤 1mg/kg 群 57 例、3mg/kg 群 60 例、プラセボ群 63 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床的に RRMS 又は SPMS と確定診断された患者 ・試験開始前 30 日以内に MS の増悪の兆候又は症状が認められるか、また、MS の兆候又は症状が安定しない患者 ・増悪前の EDSS*が 5.5 以下 ・MS の増悪が 24 時間を超えて 96 時間まで継続し、ベースライン時の EDSS*が 3.0 以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・一次性進行型又は再発進行型 MS ・試験開始前 3 ヶ月以内の免疫調節剤、過去の放射線治療、試験開始前 30 日以内の全身ステロイド治療を受けた患者
試験方法	各群に被験薬を単回点滴静注する。その後 14 週の観察を行う。
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目：投与 1 週後の EDSS*変化量</p> <p>副次評価項目：必要としたステロイド治療、患者による全般評価（PGA）、Gd 造影病巣、スクリプス神経学的評価尺度（SNRS）、投与 2 週後の EDSS*変化量</p> <p>安全性</p>
結果	<p>〔主要評価項目〕</p> <p>投与 1 週後の EDSS* の変化量（ITT）</p> <p>投与 1 週後の EDSS* の平均変化量は、プラセボ群と本剤 1mg/kg 群及び 3mg/kg 群の間に統計学的な有意差は認められなかった。</p> <p>〔副次評価項目〕</p> <p>投与 2 週後における有効性評価（ITT）</p> <p>PGA、Gd 造影病巣数、SNRS スコアの平均変化量及び EDSS*スコアの平均変化量等についても治療群間で有意差は認められなかった。</p> <p>〔安全性〕</p> <p>本剤 1mg/kg 群で 52 例（91.2%）、3mg/kg 群で 54 例（90.0%）、プラセボ群で 56 例（88.9%）に有害事象が認められたが、ほとんどが治験薬と関連なしと判定され、軽度又は中等度であった。本剤の単回投与により、臨床的に重要な安全性の懸念は認められなかった。</p>

* EDSS（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke）：Kurtzke 総合障害度評価尺度

注意：本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。」である。

海外第Ⅱ相試験：2回反復投与試験（AN100226-201 試験）

目的	本剤を2回投与し、活動性病巣（MRI）に対する有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討する。		
試験デザイン	プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験		
対象	外国人の再発寛解型MS（RRMS）又は二次性進行型MS（SPMS）患者72例（本剤3mg/kg群37例、プラセボ群35例）		
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> RRMS又はSPMS患者 Poser診断基準により多発性硬化症と診断され、臨床検査値によってその可能性が支持された患者 EDSS*が2.0～7.0 過去18ヵ月間で2回以上の悪化が認められたか、又は直近の悪化の発現から4週間以上経過した患者 		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時のMRI検査でT2高信号病巣数が正常な患者 免疫抑制剤投与中又は過去6ヵ月間に使用した経験のある患者 初回来院前4週間にメチルプレドニゾン又は経口プレドニゾンを投与された患者 		
試験方法	本剤（3mg/kg）又はプラセボを4週に1回、計2回（0週目及び4週目に）点滴静注する。初回投与後に24週の追跡調査を行う。		
評価項目	有効性（初回投与後12週間以内に認められた新規活動性病巣数〔Gd造影病巣数と新規又は新規に拡大したT2高信号病巣数の総和〕など）、安全性、薬物動態、抗ナタリズマブ抗体		
結果	〔有効性〕 新規活動性病巣数（Modified ITT）		
	本剤群（37例）	プラセボ群（31例）	両群の差（95%CI） p値
	1.9±3.6	3.5±4.9	-1.8（-3.6、-0.1） 0.042
	平均値±標準偏差、共分散分析		
	〔安全性〕 有害事象の発現率は、本剤群で86.5%（32/37例）、プラセボ群で97.1%であった。多くみられた有害事象は、頭痛及び疲労であった。12～24週における発現率は、それぞれ48.6%（18/37例）及び71.4%（25/35例）であった。		
	〔薬物動態〕 初回及び2回目投与後の薬物動態パラメータに統計学的な有意差は認められなかったことから、本剤を反復投与した際の蓄積性はないと考えられた。		
	〔免疫原性〕 本剤群の18.9%（7/37例）が、測定1時点以上で抗ナタリズマブ抗体陽性を示した。		

* EDSS（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke）：Kurtzke 総合障害度評価尺度

注意：本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週に1回1時間かけて点滴静注する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

海外第Ⅱ相試験 (AN100226-231 試験) ⁶⁾

目的	本剤 (2 用量) を 6 ヶ月間投与し、有効性、安全性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を検討する。																		
試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験																		
対象	外国人の再発寛解型 MS (RRMS) 又は二次性進行型 MS (SPMS) 患者 213 例 (本剤 3mg/kg 群 68 例、6mg/kg 群 74 例、プラセボ群 71 例)																		
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 臨床所見又は検査により RRMS 又は SPMS と確定診断された患者 MS の再発が 2 年以内に 2 回以上ある患者 ベースライン時の EDSS*¹ が 2.0~6.5 																		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 過去の放射線治療、クラドリビン、モノクローナル抗体、組入れ 3 ヶ月以内の免疫抑制剤、組入れ 30 日以内の全身コルチコステロイド治療を受けた患者 初回投与前 1 ヶ月の来院時に MRI の T2 強調病巣数が 2 ヶ所以下の患者 組入れ 30 日以内に MS が増悪した患者 																		
試験方法	本剤 (3mg/kg、6mg/kg) 又はプラセボを 4 週に 1 回点滴静注する。投与期間は 6 ヶ月 (計 6 回)。最終投与後に 6 ヶ月の追跡調査期間を設ける。																		
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目：新規 Gd 造影病巣数</p> <p>副次評価項目：新規 Gd 造影病巣容積、EDSS*¹ 変化量、MSFC*² 変化量</p> <p>薬物動態、薬力学 (α4 インテグリン飽和度)、安全性、抗ナタリズマブ抗体</p>																		
結果	<p>[主要評価項目]</p> <p>新規 Gd 造影病巣数</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 3mg/kg 群 (68 例)</th> <th>本剤 6mg/kg 群 (71 例)</th> <th>プラセボ群 (71 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>新規 Gd 造影病巣数 (個)</td> <td>0.7±2.1 p<0.001^a</td> <td>1.1±2.7 p<0.001^a</td> <td>9.6±27.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差、p 値：プラセボ群との比較 a : Wilcoxon-Mann-Whitney 検定</p> <p>[副次的評価項目]</p> <p>1) 新規 Gd 造影病巣容積</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 3mg/kg 群 (68 例)</th> <th>本剤 6mg/kg 群 (71 例)</th> <th>プラセボ群 (71 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>新規 Gd 造影病巣容積 (mm³)</td> <td>156.2±349.3 p=0.005^b</td> <td>278.6±632.5 p=0.011^b</td> <td>1,168.8±2,665.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差、p 値：プラセボ群との比較 b : two-way analysis of variance ; ANOVA</p>				本剤 3mg/kg 群 (68 例)	本剤 6mg/kg 群 (71 例)	プラセボ群 (71 例)	新規 Gd 造影病巣数 (個)	0.7±2.1 p<0.001 ^a	1.1±2.7 p<0.001 ^a	9.6±27.4		本剤 3mg/kg 群 (68 例)	本剤 6mg/kg 群 (71 例)	プラセボ群 (71 例)	新規 Gd 造影病巣容積 (mm ³)	156.2±349.3 p=0.005 ^b	278.6±632.5 p=0.011 ^b	1,168.8±2,665.5
	本剤 3mg/kg 群 (68 例)	本剤 6mg/kg 群 (71 例)	プラセボ群 (71 例)																
新規 Gd 造影病巣数 (個)	0.7±2.1 p<0.001 ^a	1.1±2.7 p<0.001 ^a	9.6±27.4																
	本剤 3mg/kg 群 (68 例)	本剤 6mg/kg 群 (71 例)	プラセボ群 (71 例)																
新規 Gd 造影病巣容積 (mm ³)	156.2±349.3 p=0.005 ^b	278.6±632.5 p=0.011 ^b	1,168.8±2,665.5																

結果	<p>2) 投与 6 ヶ月間における EDSS*¹ の変化量 本剤各群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。</p> <p>3) 投与 6 ヶ月間における MSFC*² の変化量 本剤 6mg/kg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた (p=0.037)。</p> <p>[安全性] 有害事象の発現率は、本剤 3mg/kg 群で 97.1% (66/68 例)、6mg/kg 群で 98.6% (73/74 例)、プラセボ群で 97.2% (69/71 例) であった。</p> <p>[薬物動態] 本剤 1 回投与後の AUC_τ、AUC_∞ 及び C_{max} は用量に比例して増加した。反復投与時には、AUC_τ、AUC_∞ 及び C_{max} は用量比例特性から推定される値よりもわずかに上回る傾向がみられた。反復投与時の t_{1/2} の平均値は 3mg/kg 群で 202 時間、6mg/kg 群で 262 時間であった。平均トラフ濃度は、初回投与後 3 ヶ月後までに定常状態に達すると考えられた。</p> <p>[薬力学 (α4 インテグリン飽和度)] α4 インテグリン飽和度は、投与期間中 3mg/kg 群では 70%、6mg/kg 群では 83% をそれぞれ上回って維持され、投与終了後は両群とも初回投与後 12 ヶ月までにベースライン値に戻った。</p> <p>[免疫原性] 本剤群の 11.3% (16/142 例) が抗ナタリズマブ抗体陽性を示した。</p>
----	--

*1 EDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke) : Kurtzke 総合障害度評価尺度

*2 MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) : 多発性硬化症機能評価

注意 : 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはナタリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 300mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。」である。

国内第Ⅱ相試験（101MS203 試験パート B）⁴⁾

目的	本剤を 24 週間投与し、有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検反復投与試験
対象	日本人の再発寛解型 MS (RRMS) 患者 94 例（本剤群 47 例、プラセボ群 47 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・改訂版 McDonald の診断基準 1～4 により RRMS と診断された患者 ・EDSS* が 5.5 以下 ・登録前 12 ヶ月以内に臨床的増悪が 1 回以上確認されている患者 ・試験登録前の MRI 検査で MS によると考えられる T2 高信号病巣が 3 つ以上ある患者 ・初回投与前のベースライン MRI 検査で、MS によると考えられる病巣が 1 つ以上ある患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・一次性進行型 MS 又は二次性進行型 MS ・視神経脊髄炎 (NMO) の診断又は病歴がある患者（例：3 椎体以上の長い脊髄病巣、あるいは抗アクアポリン 4 抗体陽性の既往） ・登録前 30 日以内に MS 増悪（再発）がみられたか、又は試験登録前に再発以降、症状が安定していない患者 ・登録前 12 ヶ月以内にミトキサントロン、シクロスポリン、登録前 6 ヶ月以内に他の免疫抑制剤を投与された患者 ・登録前 6 ヶ月以内に静注用ヒト免疫グロブリン製剤、血液浄化療法又は血球成分除去療法を受けた患者 ・登録前 2 週間以内に免疫調節剤（インターフェロンベータ、グラチラマー酢酸塩を含む）を投与された患者 ・登録前 30 日以内にコルチコステロイド静脈内投与、経口コルチコステロイド投与を受けた患者
試験方法	本剤（300mg）又はプラセボを 4 週に 1 回点滴静注する。投与期間は 24 週間。 最終投与後に 12 週の観察期間を設ける。
評価項目	主要評価項目：新規活動性病巣の発生率 副次評価項目：年間再発率、新規又は新規に拡大した T2 病巣の累積数、Gd 造影病巣の累積数、無再発例の割合
結果	<p>[主要評価項目] 新規活動性病巣の発生率（「V. 5. (7) 1) 国内臨床試験」の項を参照のこと）</p> <p>[副次評価項目] 1. 年間再発率 24 週間の調整した年間再発率は、本剤群で 0.532、プラセボ群で 1.727 であり、有意差が認められた（$p=0.001^a$）。</p>

結果	<p>2. 無再発例の割合 本剤群で 78.7% (37/47 例)、プラセボ群で 38.3% (18/47 例) であり、有意差が認められた ($p < 0.001^b$)。</p> <p>検定方法 a : ベースライン時の再発率で補正したポアソン回帰 b : フィッシャーの正確確率検定 両側検定</p> <p>[安全性] 有害事象の発現率は、本剤群で 72.3% (34/47 例)、プラセボ群で 87.2% (41/47 例) であった。</p>
----	---

* EDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke) : Kurtzke 総合障害度評価尺度

②比較試験

海外第Ⅲ相試験 (C-1801 試験：AFFIRM 試験)^{3, 7)}

目的	本剤を2年間投与し、有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象	外国人の再発寛解型MS (RRMS) 患者 942 例 (本剤群 627 例、プラセボ群 315 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> McDonald の診断基準 1~4 に該当する MS と診断された患者 ベースライン時の EDSS*¹ が 0.0~5.0 MRI で MS と一致する病巣が認められた患者 無作為化前 12 ヶ月以内に臨床的再発が 1 回以上認められた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 一次性進行型 MS、二次性進行型 MS 又は進行性再発型 MS 患者 無作為化前の 50 日以内に再発が認められたか、又は前回の再発以降症状が安定していない患者 合計 6 ヶ月以上、インターフェロンベータ (IFNβ) 又はグラチラマー酢酸塩を投与された患者 全身リンパ組織放射線照射、クラドリビン、T 細胞又は T 細胞受容体ワクチン、本剤又は他のモノクローナル抗体製剤による治療を受けた患者 無作為化前 1 年以内にミトキサントロン又はシクロフォスファミドの投与、6 ヶ月以内にシクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、グラチラマー酢酸塩療法 (皮下)、IFNβ-1b、IFNβ-1a、静注用免疫グロブリン製剤、血漿交換又は細胞吸着療法による治療を受けた患者 無作為化前 50 日以内に副腎皮質ステロイド (静注又は経口)、4-aminopyridine 又は 4-aminopyridine 類縁物質を投与された患者
試験方法	本剤 (300mg) 又はプラセボを 4 週に 1 回点滴静注する。投与期間は最長 116 週間。最終投与後に 12 週の追跡調査期間を設ける。
評価項目	<p>主要評価項目</p> <p>投与 1 年目解析：年間再発率</p> <p>投与 2 年目解析：持続的障害進行開始までの期間</p> <p>副次評価項目</p> <p>投与 1 年目解析：無再発例、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、Gd 造影病巣数</p> <p>投与 2 年目解析：年間再発率、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣の容積、T1 低信号病巣数、MSFC*² スコアの変化量から判定した障害進行</p>

結果

[主要評価項目]

1. 投与1年目解析

年間再発率

	本剤群 (627例)	プラセボ群 (315例)	p値
年間再発率 (回/人・年)	0.261	0.805	<0.001 ^a
相対的減少率	67.6%		

a: 投与群、ベースライン時の EDSS^{*1} スコア (≤3.5、>3.5)、ベースライン時の Gd 造影病巣の有無及び年齢 (<40 歳、≥40 歳) を因子、試験登録前1年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出

2. 投与2年目解析

	本剤群 (627例)	プラセボ群 (315例)	p値
持続的障害 進行開始までの期間 (年) ^a	1.90	1.78	<0.001 ^b
ハザード比 [95%CI]	0.58 [0.43、0.77]		

身体機能障害の持続的進行

ベースライン時の EDSS^{*1} スコアが 1.0 以上の場合: EDSS^{*1} スコアが 1.0 以上増加し、それが 12 週間以上持続すること

ベースライン時の EDSS^{*1} スコアが 0 の場合: EDSS^{*1} スコアが 1.5 以上増加し、それが 12 週間以上持続すること

年間再発率: 各患者の再発回数を本試験の患者追跡年数で除して算出

a: Kaplan-Meier 法により算出した平均値

b: ベースライン時の EDSS^{*1} スコア及び年齢 (<40 歳、≥40 歳) で調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出

[副次的評価項目]

1. 投与1年目解析

	本剤群 (627例)	プラセボ群 (315例)	p値 ^a
無再発例	474例 (75.6%)	166例 (52.7%)	<0.001
新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数 平均値 (中央値)	1.2 (0.0)	6.1 (3.0)	<0.001
Gd 造影病巣数 平均値 (中央値)	0.1 (0.0)	1.3 (0.0)	<0.001

a: ベースライン時の病巣数で補正した順序ロジスティック回帰

結果	2. 投与2年目解析			
		本剤群 (627例)	プラセボ群 (315例)	p値 ^a
	年間再発率	0.235	0.733	<0.001 ^b
	相対的減少率	68.5%		
	無再発患者の割合	72.4%	46.3%	<0.001 ^c
	新規又は新規に拡大した T2高信号病巣数 平均値(中央値)	1.9(0.0)	11.0(5.0)	<0.001
	新規又は新規に拡大した T2高信号病巣容積(mm ³) ベースラインからの変化量 平均値(中央値)	-905.4 (-548.0)	2,890.8 (583.0)	<0.001
	Gd造影病巣数 平均値(中央値)	0.1(0.0)	1.2(0.0)	<0.001
T1低信号病巣数 平均値(中央値)	1.1(0.0)	4.6(2.0)	<0.001	
T1低信号病巣容積(mm ³) ベースラインからの変化量 平均値(中央値)	-1,508.3 (-449.0)	548.0 (-6.00)	<0.001	
<p>a: ベースライン時の病巣数で補正した順序ロジスティック回帰</p> <p>b: ベースライン時の再発率、Gd造影病巣の有無、年齢で補正したポアソン回帰</p> <p>c: ベースライン時の再発率で補正したロジスティック回帰</p>				
<p>[安全性]</p> <p>被験薬との因果関係ありと判定された有害事象の発現率は、本剤群で45.3%(284/627例)、プラセボ群で38.8%(121/312例)であった。多くみられた有害事象は、頭痛、疲労、悪心、浮動性めまい及び鼻咽頭炎であった。</p>				

*1 EDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke): Kurtzke 総合障害度評価尺度

*2 MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite): 多発性硬化症機能評価

2) 安全性試験

海外第Ⅲb 相試験／長期継続投与試験 (C-1808 試験) ⁸⁾

目的	本剤を長期投与し、安全性、免疫原性及び有効性を検討する。									
試験デザイン	オープンラベル多施設共同継続投与試験									
対象	海外第Ⅱ相試験 (C-1803 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (C-1801 試験、C-1802 試験) ^{注)} を完了した外国人 MS 患者 1,615 例									
主な選択基準	C-1801 試験、C-1802 試験、C-1803 試験を完了した MS 患者									
主な除外基準	C-1801 試験、C-1802 試験又は C-1803 試験において、有害事象により治験薬の投与を中止したか、重大な疾患進行以外の理由により治験薬の投与を中止した患者									
試験方法	本剤 (300mg) を 4 週に 1 回点滴静注する。投与期間は 24 ヶ月間。投与終了後に 3 ヶ月間の観察期間を設ける。									
評価項目	年間再発率、EDSS*、MRI 病巣、安全性、抗ナタリズマブ抗体									
結果	[年間再発率]									
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤一本剤群 (949 例)</th> <th>プラセボ一本剤群 (666 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>無調整年間再発率 (回/人・年)</td> <td>0.19</td> <td>0.26</td> </tr> <tr> <td>無再発例の割合</td> <td>92.9%</td> <td>90.8%</td> </tr> </tbody> </table>		本剤一本剤群 (949 例)	プラセボ一本剤群 (666 例)	無調整年間再発率 (回/人・年)	0.19	0.26	無再発例の割合	92.9%
	本剤一本剤群 (949 例)	プラセボ一本剤群 (666 例)								
無調整年間再発率 (回/人・年)	0.19	0.26								
無再発例の割合	92.9%	90.8%								
	<p>[安全性]</p> <p>有害事象の発現率は 70.2% (1,134/1,615 例) であり、41.6% (672/1,615 例) が中等度又は重度、7.3% (118/1,615 例) が重度であった。死亡は 3 例 (進行性多巣性白質脳症 (PML)、自殺既遂及び MS・不整脈 NOS・痙攣 NOS 各 1 例) に認められた。</p> <p>[免疫原性]</p> <p>抗ナタリズマブ抗体検査では、3.6% (57/1,568 例) が持続的陽性であった。</p>									

*EDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke) : Kurtzke 総合障害度評価尺度

注) C-1802 試験 : ナタリズマブと IFN β -1a の併用試験

C-1803 試験 : ナタリズマブとグラチラマー酢酸塩の併用試験

国内第Ⅱ相試験／長期継続投与試験（101MS204 試験）⁹⁾

目的	本剤を長期投与し、安全性、有効性及び免疫原性を検討する。									
試験デザイン	オープンラベル多施設共同長期継続投与試験									
対象	101MS203 試験を完了した日本人 MS 患者 97 例									
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 101MS203 試験の 24 週目までの検査及び評価を完了した MS 患者 治験期間中を通じて、免疫抑制剤又は免疫調節剤（インターフェロンベータ（IFNβ）及び長期全身性コルチコステロイド療法など）の併用投与を行わないことについて同意できる患者 									
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 101MS203 試験への参加以降、臨床上問題があると判断される重大な変化（臨床検査値の異常変動又は臨床症状の悪化を含む）が認められた患者 101MS203 試験において、治験薬の投与を中止した患者 101MS203 試験で実施する抗ナタリズマブ抗体検査において、本治験へ移行する前に持続的陽性*が認められた患者 ※本治験における持続的陽性とは、24 週間以上の治療期間を完了した被験者において、6～12 週の測定間隔の検査結果が 2 回以上連続して陽性を示していることを指す。 101MS203 試験の治験薬最終投与後から本治験の治験薬投与開始までの間に以下のいずれかの投与又は療法を受けた患者 静注用人免疫グロブリン製剤、血漿浄化療法又は血球成分除去療法、免疫抑制剤（ミトキサントロン、アザチオプリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、シクロスポリン、フィンゴリモドなど）、免疫調節剤（IFNβ 及びグラチラマー酢酸塩を含む）、全リンパ節照射、クラドリビン 									
試験方法	本剤（300mg）を 4 週に 1 回点滴静注する。投与中止した場合には 12 週間の観察期間を設ける。									
評価項目	投与 52 週における年間再発率、EDSS*、安全性、抗ナタリズマブ抗体									
結果	[年間再発率]									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤－本剤群 (54 例)</th> <th>プラセボ－本剤群 (43 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>調整年間再発率 (回／人・年)</td> <td>0.30</td> <td>0.45</td> </tr> <tr> <td>無再発例の割合</td> <td>72.2%</td> <td>60.5%</td> </tr> </tbody> </table>			本剤－本剤群 (54 例)	プラセボ－本剤群 (43 例)	調整年間再発率 (回／人・年)	0.30	0.45	無再発例の割合	72.2%
	本剤－本剤群 (54 例)	プラセボ－本剤群 (43 例)								
調整年間再発率 (回／人・年)	0.30	0.45								
無再発例の割合	72.2%	60.5%								
結果	[安全性]									
	有害事象の発現率は 83.5% (81/97 例) であり、死亡例は認められなかった。因果関係が否定されなかった有害事象の発現率は 28.9% (28/97 例) であり、主な事象は疲労、鼻咽頭炎、好酸球増加症、湿疹、発熱及び血中アルカリホスファターゼ増加、マイコプラズマ感染及びアナフィラキシー様反応、肝機能異常であった。									
結果	[免疫原性]									
	抗ナタリズマブ抗体検査では、プラセボ－本剤群に、一時的陽性が 2 例、一時的又は持続的不明な陽性が 2 例に認められた。									

*EDSS (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke) : Kurtzke 総合障害度評価尺度

(5) 患者・病態別試験

該当しない

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

- 1) 国内臨床試験

[第Ⅱ相試験（101MS203 試験）⁴⁾]

再発寛解型多発性硬化症（Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis：以下、RRMS）患者（各群 47 例、体重 38～96kg）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又は本剤 300mg を 4 週に 1 回、点滴静注した。投与期間は 24 週（計 6 回）とした。主要評価項目である MRI 検査における 24 週間の新規活動性病巣の発生率は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に低かった。

主な評価結果（ITT）

	プラセボ群 (47 例)	本剤群 (47 例)	プラセボ群 との差	p 値
24 週間の新規活動性病巣の発生率 (平均値±標準偏差)	0.352 (±0.565)	0.058 (±0.075)	-84%	<0.001 ^a
24 週間の新規活動性病巣の累積数 (平均値±標準偏差)	8.5 (±13.35)	1.5 (±2.06)	-82%	<0.001 ^b

新規活動性病巣：Gd 造影病巣と新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣の総和
検定方法

a：ベースライン時の Gd 造影病巣の有無で層別化した Mann-Whitney U 検定

b：ベースライン時の Gd 造影病巣の有無で層別化した van Elteren 検定

[長期投与試験（101MS204 試験）⁹⁾]

第Ⅱ相試験を完了した症例（97 例）を対象に実施した継続長期投与試験において、1 年間の投与における年間再発率（回／人・年、平均値 [95%信頼区間]）は、0.366 [0.233, 0.577] であった。

本剤を投与された 90 例中 31 例（34.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労 3 例（3.3%）、発熱 3 例（3.3%）、鼻咽頭炎 2 例（2.2%）、不規則月経 2 例（2.2%）、湿疹 2 例（2.2%）、帯状疱疹 2 例（2.2%）、血中アルカリホスファターゼ増加 2 例（2.2%）、アナフィラキシー反応 2 例（2.2%）、好酸球増加症 2 例（2.2%）、マイコプラズマ感染 2 例（2.2%）であった。

2) 海外臨床試験 (C-1801 試験 : AFFIRM 試験) ^{3, 7)}

外国人 RRMS 患者 (体重 40~145kg) を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又は本剤 300mg を 4 週に 1 回、点滴静注した。投与期間は 116 週とし、投与終了後に 12 週の観察期間を設定した。

主要評価項目は、投与 1 年目解析では年間再発率、投与 2 年目解析では総合障害度評価尺度 (EDSS) スコアの変化量から判定した持続的障害進行開始までの期間*とした。プラセボ群と比較して本剤群で有意な年間再発率の低下及び持続的障害進行開始までの期間の延長が認められた。

*身体機能障害の持続的進行

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 以上増加し、それが 12 週間以上持続すること

ベースライン時の EDSS スコアが 0 の場合 : EDSS スコアが 1.5 以上増加し、それが 12 週間以上持続すること

年間再発率及び持続的障害進行開始までの期間 (海外データ)

	評価例数	投与 1 年目解析			投与 2 年目解析		
		年間再発率 ^a (回/人・年)	群間比 (本剤群/ プラセボ群) ^a	p 値	持続的障害進行開始までの期間 (年) ^b	ハザード比 (本剤群/ プラセボ群) ^c	p 値
プラセボ群	315	0.805 [0.669, 0.969]	/	/	1.78 [1.72, 1.84]	/	/
本剤群	627	0.261 [0.211, 0.323]	0.325 [0.256, 0.412]	p<0.001	1.90 [1.87, 1.94]	0.58 [0.43, 0.77]	p<0.001

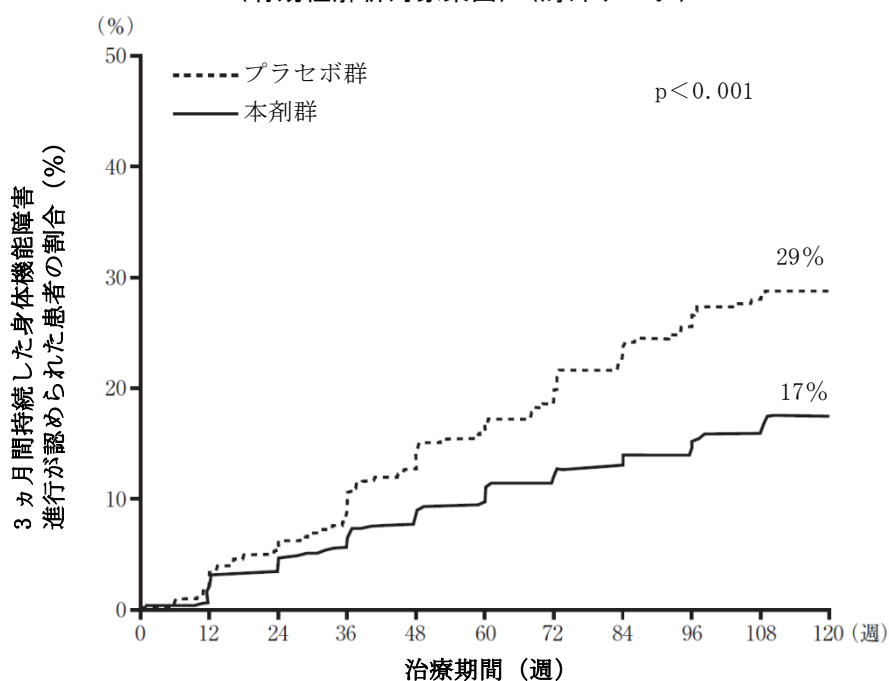
a : 投与群、ベースライン時の EDSS スコア (≤ 3.5 、 > 3.5)、ベースライン時の Gd 造影病巣の有無及び年齢 (<40 歳、 ≥ 40 歳) を因子、試験登録前 1 年間における再発回数を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出 [95%信頼区間]。

年間再発率は、各群における再発の総回数を、各群の総暴露人・年で除して算出した。

b : Kaplan-Meier 法により算出した平均値 [95%信頼区間]

c : ベースライン時の EDSS スコア及び年齢 (<40 歳、 ≥ 40 歳) で調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出 [95%信頼区間]。Hochberg の方法により検定の多重性を調整。

3ヵ月間持続した身体機能障害進行が発現するまでの時間
(有効性解析対象集団) (海外データ)



被危険者数 (at Risk 数)

プラセボ群	315	296	283	264	248	240	229	216	208	200
本剤群	627	601	582	567	546	525	517	503	490	478

本剤を投与された 886 例中 343 例 (38.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 79 例 (8.9%)、疲労 34 例 (3.8%)、悪心 32 例 (3.6%)、浮動性めまい 23 例 (2.6%)、鼻咽頭炎 20 例 (2.3%)、過敏症 16 例 (1.8%)、蕁麻疹 16 例 (1.8%)、発疹 15 例 (1.7%)、多発性硬化症再発 14 例 (1.6%)、上気道感染 14 例 (1.6%) であった。

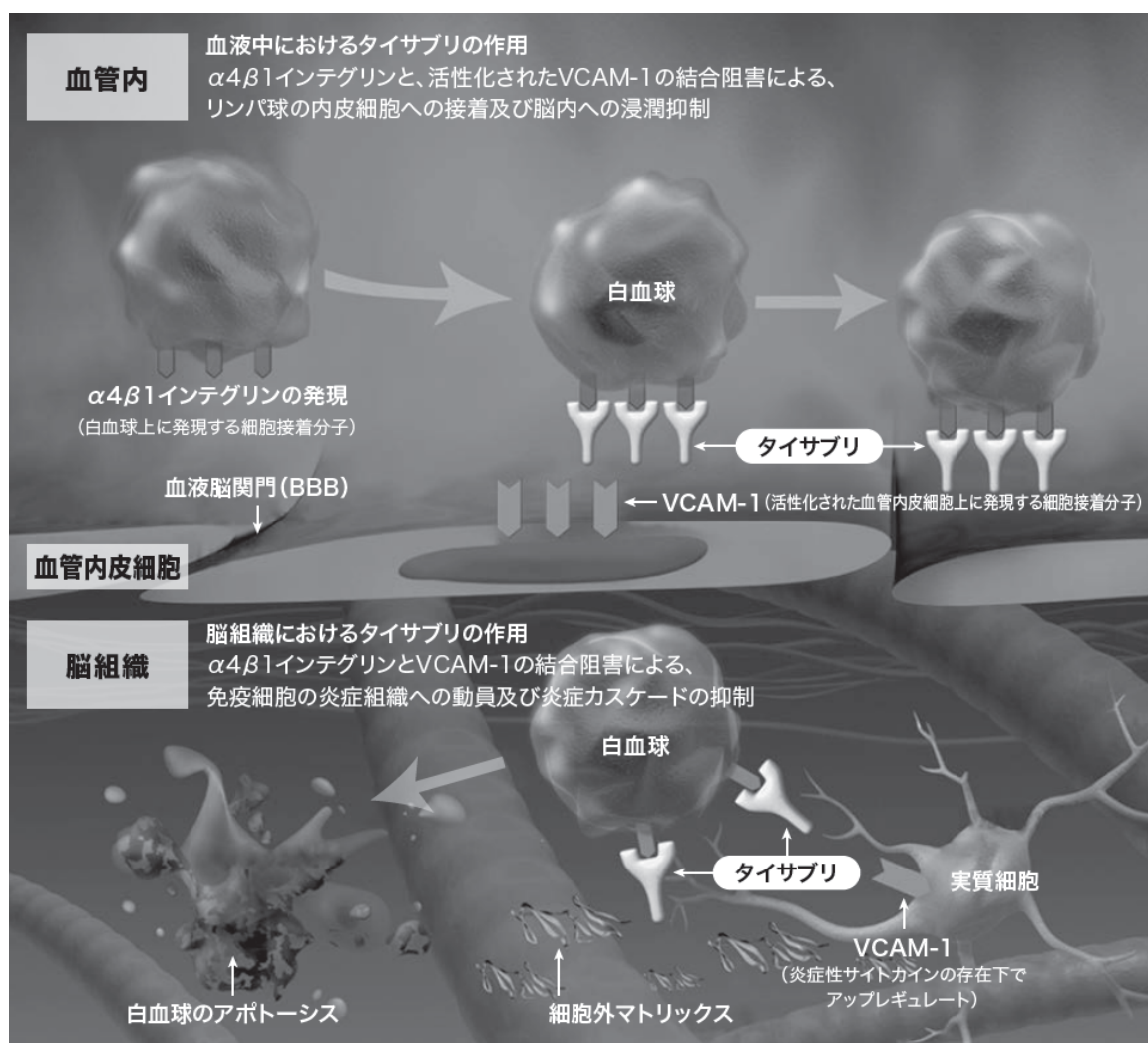
VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群
なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁾

多発性硬化症の病巣は、Tリンパ球を含む活性化炎症細胞が血液脳関門を通過することにより形成されると考えられている。白血球の血液脳関門通過には、炎症細胞表面の $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンと、活性化された血管内皮細胞表面のVCAM-1との相互作用が関与している。タイサプリ〔ナタリズマブ（遺伝子組換え）〕は、ヒトインテグリン $\alpha 4$ サブユニットに特異的に結合し、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンとVCAM-1との相互作用を阻害することにより、炎症性組織への免疫細胞の動員を阻害して、多発性硬化症の病巣形成を阻止すると考えられる。また、タイサプリは、 $\alpha 4$ インテグリンを発現する白血球と細胞外マトリックス等との相互作用を阻害することにより、病巣で進行している炎症反応を抑制する可能性がある。



VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule-1 (血管細胞接着分子-1)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 白血球及び $\alpha 4$ インテグリンに対する作用

○ヒト白血球に対する結合特性 (*in vitro*)

ヒト白血球（リンパ球、単球、好中球）にナタリズマブのマウス親抗体である AN100226m 又は $\alpha 4$ インテグリン及び Mac-1 に特異的に結合する抗体（それぞれ HP2/1、LPM19c）を反応させて洗浄した後、蛍光で標識した 2 次抗体（IgG）で染色し、フローサイトメトリー解析で測定した蛍光強度から結合強度を判定した。AN100226m のヒト好中球に対する結合強度は、リンパ球及び単球と比較して弱く、この結合パターンは $\alpha 4$ インテグリン抗体である HP2/1 と同等であった。

抗体名	抗体の特異的結合部位	平均蛍光強度		
		リンパ球	単球	好中球
IgG1 抗体（対照）	該当なし	3	7	8
AN100226m	$\alpha 4$	179	163	19
HP2/1	$\alpha 4$	200	196	21
LPM19c	Mac-1	3、70*	704	925

*2 つの異なるリンパ球集団で検討したために 2 つの値を求めた。

○インテグリン発現細胞株に対する結合特性 (*in vitro*)

インテグリンサブユニットを発現することが知られている複数の細胞株に、ナタリズマブのマウス親抗体である AN100226m 又は各種抗体を反応させて洗浄した後に蛍光染色し、フローサイトメトリー解析で測定した蛍光強度から結合強度を判定した。AN100226m は $\alpha 4$ インテグリンを発現する細胞株には結合したが、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 又は $\beta 7$ インテグリンを発現しているが $\alpha 4$ インテグリンを発現していない細胞には結合しなかった。

抗体名	抗体の特異的結合部位	平均蛍光強度					
		未処理 L 細胞 (該当なし)	トランスフェクト L 細胞 ($\alpha 4$ 、 $\beta 1$)	8866 細胞 ($\alpha 4$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 7$)	JY 細胞 ($\alpha 4$)	K562 細胞 ($\beta 1$)	Ramos 細胞 ($\alpha 4$ 、 $\beta 1$)
IgG1 抗体 (対照)	該当なし	8	9	3	(-)	(-)	(-)
AN100226m	$\alpha 4$	9	386	301	56	13	75
HP2/1	$\alpha 4$	(-)	(-)	(-)	57	7	68
TS2/16	$\beta 1$	12	326	3	9	84	86
IOT18	$\beta 2$	9	10	163	(-)	(-)	(-)
ACT-1	$\beta 7$	9	10	300	(-)	(-)	(-)
84H10	ICAM-1	(-)	(-)	(-)	112	63	88
無添加	該当なし	(-)	(-)	(-)	3	3	2

(-) : 測定せず

L 細胞：繊維芽細胞株、トランスフェクト L 細胞：細胞内に $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンを導入した L 細胞株、8866 細胞及び JY 細胞：ヒト B 細胞系の培養細胞株、K562 細胞：ヒト慢性白血病由来細胞株、Ramos 細胞：パーキットリンパ腫由来細胞株

○インテグリンのサブユニット別にみた結合特性 (*in vitro*)

Jurkat 細胞 (内因性 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 及び $\beta 1$ インテグリンを発現)、 $\alpha 9$ インテグリンを遺伝子導入した SW480 細胞 (内因性 $\alpha 9$ 、 $\beta 1$ インテグリンを発現) 及び K562 細胞 (内因性 $\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 及び $\beta 5$ インテグリンを発現) に、ナタリズマブのマウス親抗体である AN100226m 又は各種抗体を反応させて洗浄した後に蛍光染色し、フローサイトメトリー解析で測定した蛍光強度から結合強度を判定した。AN100226m は Jurkat 細胞には結合したが、SW480- $\alpha 9$ 細胞及び K562 細胞には結合しなかった。すなわち、 $\alpha 4$ サブユニットには結合したが、それ以外には結合しなかった。

抗体名	抗体の特異的結合部位	平均蛍光強度		
		Jurkat 細胞 ($\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\beta 1$)	SW480- $\alpha 9$ 細胞 ($\alpha 9$ 、 $\beta 1$)	K562 細胞 ($\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 5$)
IgG1 抗体 (対照)	該当なし	5	3	9
AN100226m	$\alpha 4$	1,028	3	7
Y9A2	$\alpha 9$	5	573	7
IIA1	$\alpha 5$	110	(-)	812
P1F6	$\alpha V \beta 5$	22	(-)	203
抗 $\beta 5$ ポリクローナル抗体	$\beta 5$	101	(-)	275

(-) : 測定せず

Jurkat 細胞 : ヒト T 細胞株、SW480- $\alpha 9$ 細胞 : $\alpha 9$ インテグリンを細胞内に導入したヒト結腸直腸腺がん細胞株、K562 細胞 : ヒト慢性白血病由来細胞株

2) $\alpha 4$ インテグリンと VCAM-1 の接着に対する阻害作用 (*in vitro*)

$\alpha 4$ インテグリン発現細胞株 (U937 細胞、Jurkat 細胞、Ramos 細胞) を蛍光染色し、ナタリズマブのマウス親抗体である AN100226m 又は各種抗体及び VCAM-1 を発現した基質 (EAE を発症したラットの脳血管、TNF- α で刺激したラットの脳血管内皮細胞等) を混合し、30 分後に洗浄して、 $\alpha 4$ インテグリン発現細胞の蛍光強度を測定した。蛍光強度の比較により、VCAM-1 発現細胞と接着した $\alpha 4$ インテグリン細胞の割合を算出した。AN100226m は $\alpha 4$ インテグリン発現細胞と VCAM-1 発現細胞の結合を顕著に抑制した。すなわち、AN100226m と $\alpha 4$ インテグリンサブユニットの結合により、 $\alpha 4$ インテグリンと VCAM-1 との相互作用が阻害された。

抗体名	抗体の特異的結合部位	蛍光強度				
		EAE発症ラットの脳血管	TNF- α で刺激したラット脳血管内皮細胞		TNF- α で刺激したヒト臍帯静脈内皮細胞	VCAM-1遺伝子トランスフェクトマウスL細胞
		U937細胞	Jurkat細胞	Ramos細胞	Jurkat細胞	Jurkat細胞
なし	該当なし	128 \pm 40	66 \pm 3	40 \pm 1	73 \pm 8	100
陰性抗体(対照)	該当なし	125 \pm 17* ¹	74 \pm 1* ²	33 \pm 1* ²	61 \pm 5* ³	(-)
AN100226m	α 4	1 \pm 1	8 \pm 2	1 \pm 1	12 \pm 3	13
HP2/1	α 4	(-)	6 \pm 1	2 \pm 1	(-)	15
L25	α 4	(-)	(-)	(-)	18 \pm 1	52

平均値 \pm 標準偏差、(-)：測定せず

EAE：Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (実験的自己免疫性脳脊髄炎)

TNF- α ：Tumor Necrosis Factor- α (腫瘍壊死因子)

U937細胞：ヒト単球系細胞株、Jurkat細胞：ヒトT細胞株、Ramos細胞：パーキットリンパ腫由来細胞株

陰性抗体 (各VCAM-1発現基質に結合しない抗体)：*1 0X47、*2 P4G9、*3 TS1/18

3) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における臨床症状に対する作用 (モルモット) ^{10, 11)}

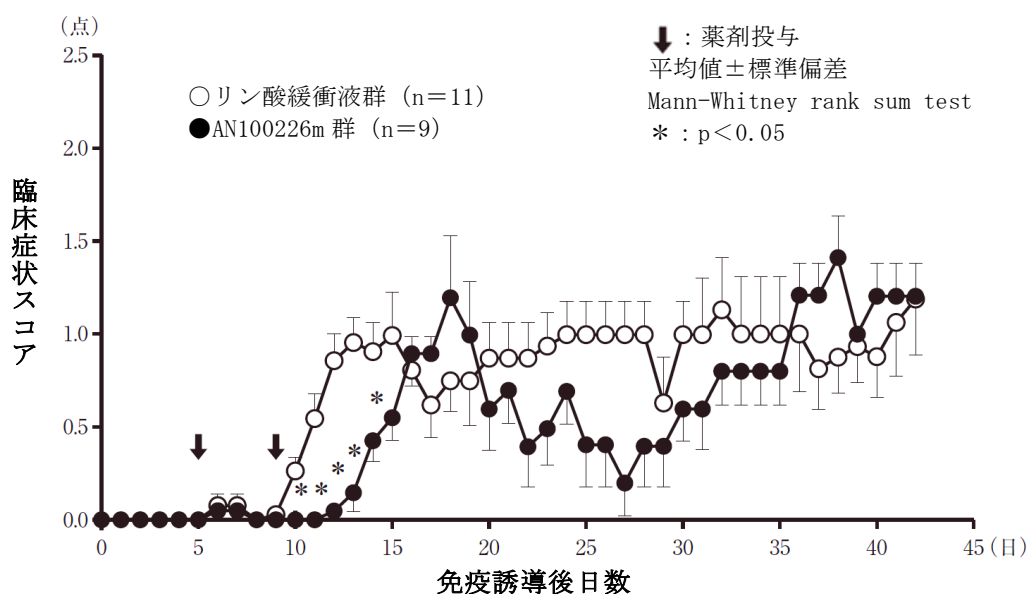
Hartley系モルモットを免疫誘導し、約9日で臨床症状(体重減少及び進行性麻痺)が顕著に出現するEAEを用いた。免疫誘導より5、9日後又は5、9、12、15日後にナタリズマブの Maus親抗体であるAN100226mを投与し、予防効果を検討した。また、免疫誘導より12、15日後にAN100226mを投与し、臨床症状を42日後まで観察した。

治療効果の検討においては、免疫誘導より12日後に臨床症状スコアが1以上の動物を用いた。各投与日には薬剤〔AN100226m 1.5mg、対照抗体(IG5) 1.5mg、マウス抗ヒト α 4インテグリン抗体(L25)、リン酸緩衝液〕を麻酔下で心臓内注射した。また、免疫誘導後13～18日目に剖検を行い、病理変化を評価した。

○予防的投与(免疫誘導より5、9日後に投与)時の臨床症状スコアの推移

対照としたリン酸緩衝液群では免疫誘導より9日後に臨床症状スコアが上昇し、15日後にピークを示し、その後は試験終了まで比較的定常状態で推移した。一方、AN100226m群は12日後に臨床スコアが上昇し、リン酸緩衝液群に比べて有意に遅延した。試験終了時の臨床症状スコアは、リン酸緩衝液群と同様であった。

免疫誘導から13日後に行った剖検では、脳及び脊髄におけるT細胞及び単球の浸潤が強く抑制されていた。



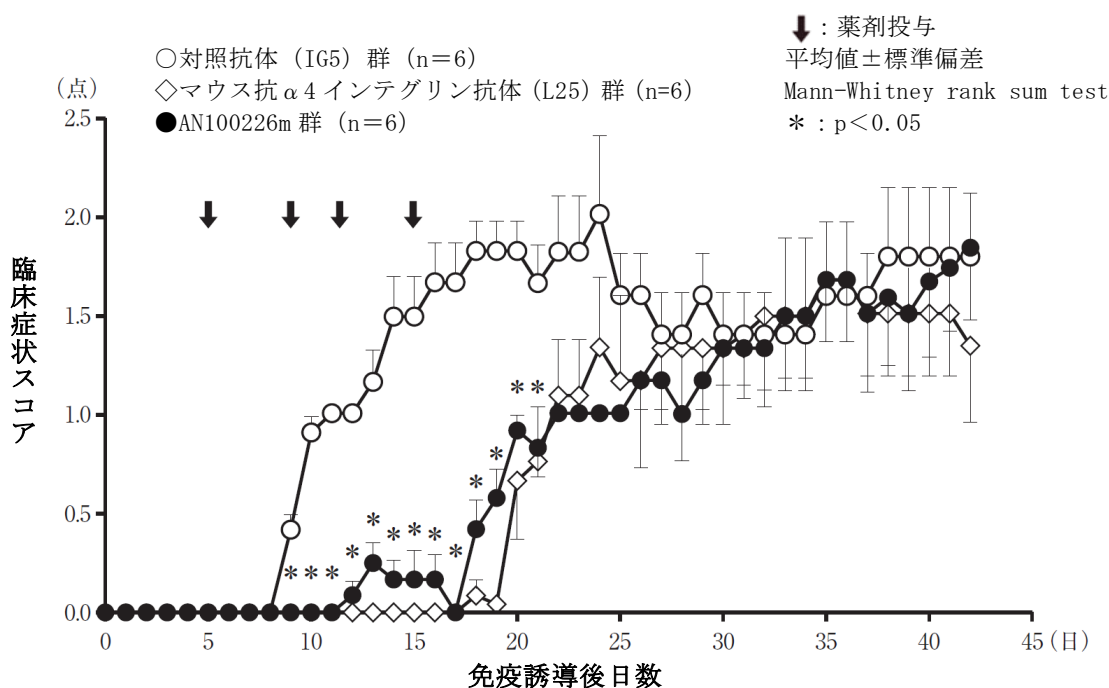
臨床症状スコア:

0: 異常なし、0.5: 1日以上連続した体重減少、1: 運動失調又は正向反射の欠如、

2: 後肢完全麻痺・尿失禁・宿便、3: 麻痺、4: 末期の麻痺又は死亡

○予防的投与（免疫誘導より5、9、12、15日後に投与）時の臨床症状スコアの推移

AN100226m 群では12日後に臨床症状が発現し、その後一旦抑制され、投与18日後より再度臨床症状スコアが上昇した。試験終了時には対照抗体群と同様の値になった。なお、AN100226m 群の臨床症状スコア推移は、抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体群と類似していた。



臨床症状スコア:

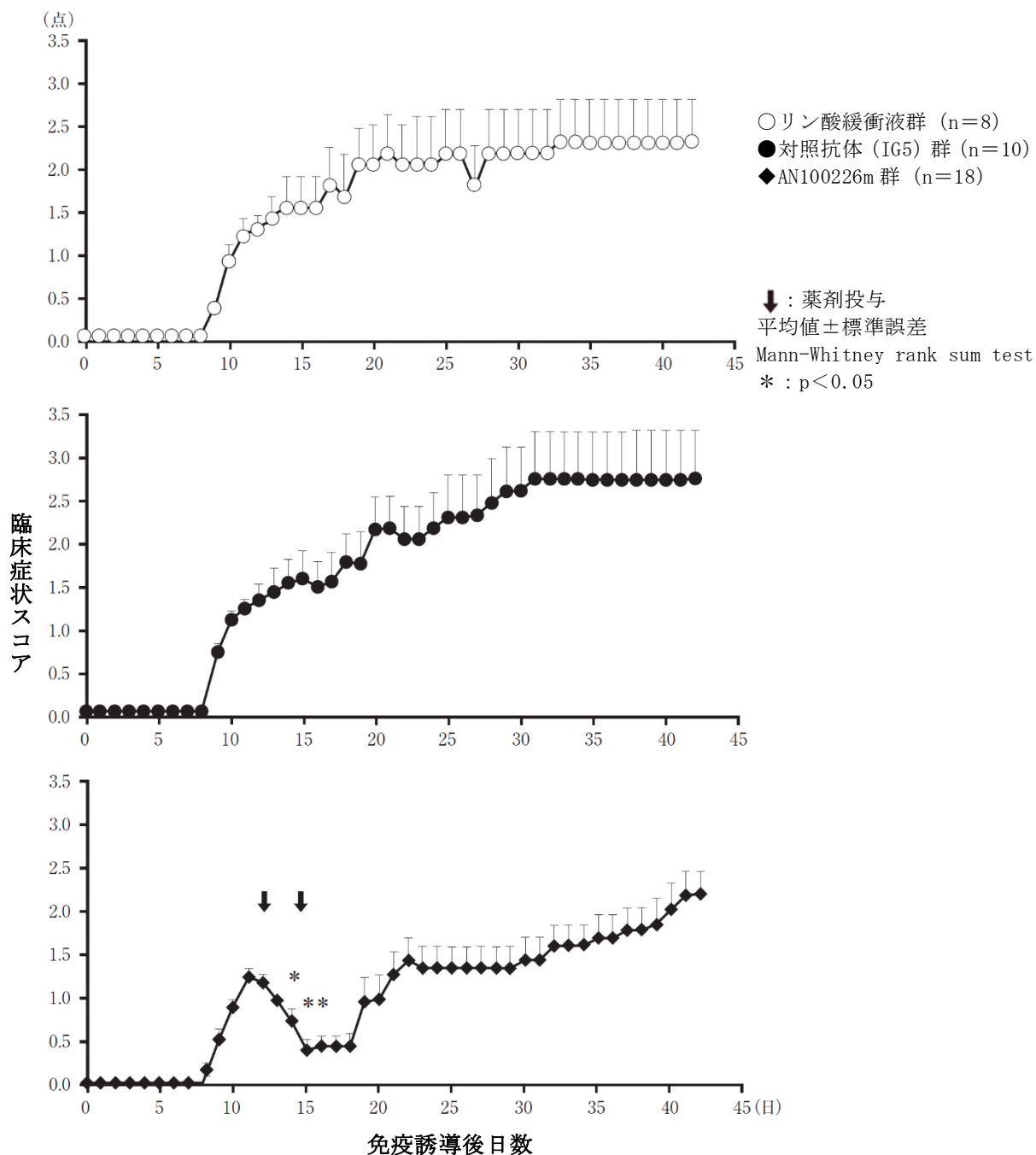
0: 異常なし、0.5: 1日以上連続した体重減少、1: 運動失調又は正向反射の欠如、

2: 後肢完全麻痺・尿失禁・宿便、3: 麻痺、4: 末期の麻痺又は死亡

○治療的投与（免疫誘導より12、15日後に投与）時の臨床症状スコアの推移

AN100226m 群の臨床症状スコアは12～15日後にかけて、対照抗体群に比べて有意に低下したが、19日後から上昇し始め、試験終了時には対照群と同程度となった。

免疫誘導から13～18日後に行った剖検では、脳及び脊髄におけるT細胞の浸潤が強く抑制され、T細胞より弱い程度ではあるが単球の浸潤も抑制されていた。また、6例中5例には脱髄が認められなかった。



臨床症状スコア：

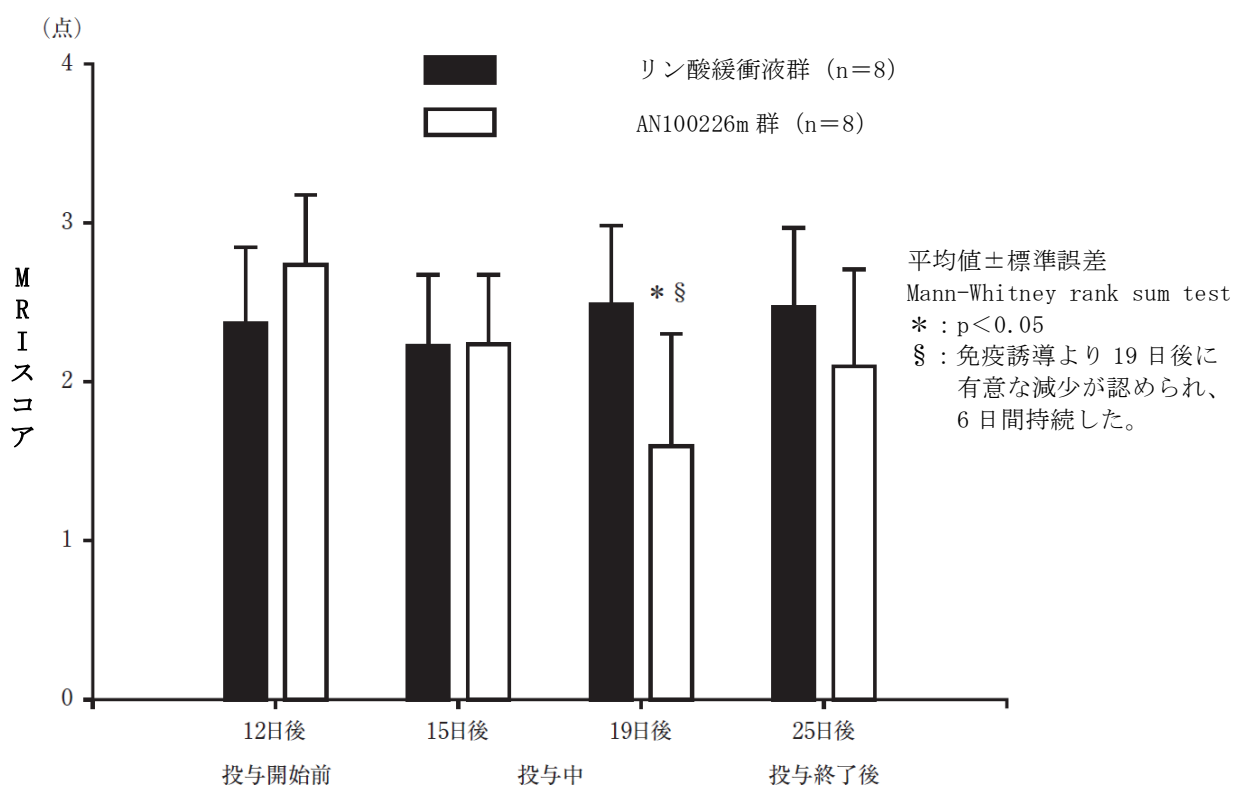
0：異常なし、0.5：1日以上連続した体重減少、1：運動失調又は正向反射の欠如、
2：後肢完全麻痺・尿失禁・宿便、3：麻痺、4：末期の麻痺又は死亡

4) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における MRI 病巣に対する作用 (モルモット) ¹²⁾

Hartley 系モルモットを免疫誘導し、約 9 日で臨床症状 (体重減少及び進行性麻痺) が顕著に出現する EAE を用いた。動物を 2 群に分け、1 群には免疫誘導より 12、15、18 日後にナタリズマブの Maus 親抗体である AN100226m 1.5mg 又はリン酸緩衝液を皮下注射した。他の 1 群には免疫誘導より 9 日後以降、連日 MRI を撮影し、初めてガドリニウム (Gd) 造影病巣が検出された日及び 3 日後に AN100226m 1.5mg を皮下投与した。

○免疫誘導より 12、15、19、25 日後の MRI スコアの推移

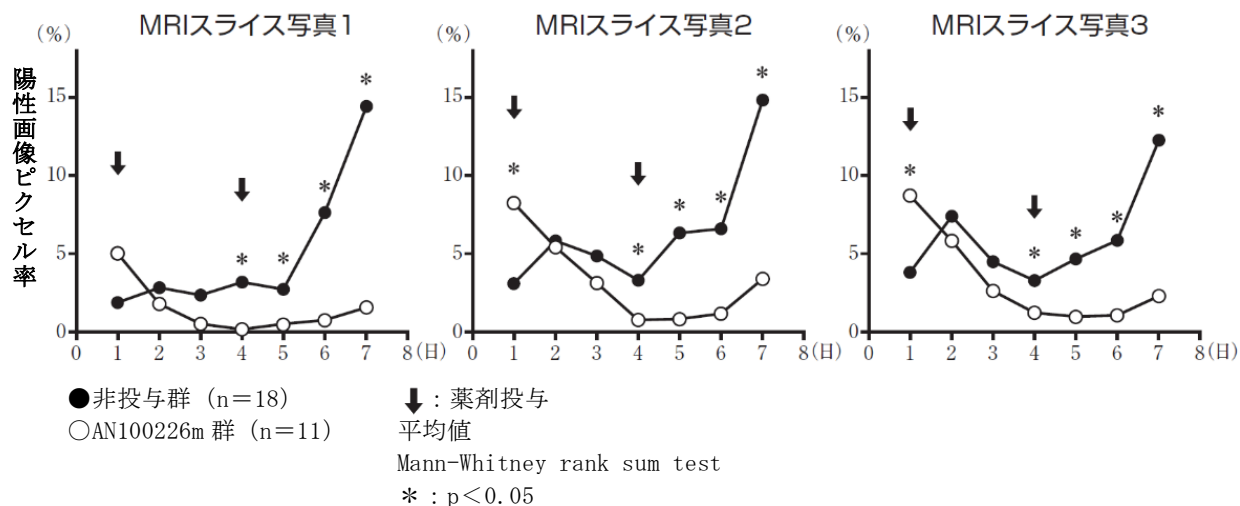
免疫誘導から 12 日後には、T2 強調画像において、すべての動物に浮腫及び炎症を示す異常所見が認められた。浮腫の程度を示す MRI スコアは、19 日後にはリン酸緩衝液群に比べて AN100226m 群で有意に減少したが、25 日後には対照群と同程度になった。



MRI スコア : T2 強調画像上の浮腫所見に関する 5 段階評価
 0 : 正常、1 : 軽症、2 : 中等症、3 : やや重症、4 : 重症

○初めて Gd 造影病巣が検出された日以降の陽性画像ピクセル率

Gd 造影画像の信号強度（陽性画像ピクセル率）により血液脳関門の透過性を検討したところ、AN100226m 投与開始とともに陽性画像ピクセル率が減少したことから、血液脳関門の透過性が低下したことが示唆された。また、陽性画像ピクセル率は AN100226m 投与開始から少なくとも 3 日間持続することが示された。



5) 循環血中の白血球サブセットに対する作用（サル）

カニクイザルにナタリズマブを 0、3、10、30、60mg/kg の用量で、週 1 回、26 週間にわたり反復静脈内投与した。試験前に 2 回、投与 23、51、86、177 日目の投与から 24 時間後に採血し、血清中の白血球数及びそのサブセットの変化について検討した。

ナタリズマブ投与により白血球数の増加、特にリンパ球の増加が認められた。好中球はやや減少傾向であった。血管内皮細胞表面に発現した $\alpha 4$ インテグリンと白血球サブユニットとの結合をナタリズマブが阻害したことにより、白血球数が増加したと考えられた。

用量 (mg/kg)	動物数 (雌:雄)	試験日	末梢血白血球サブセット (溶媒投与群における各細胞数との比)		
			白血球	リンパ球	好中球
3	3:3	23	0.99	1.30	0.61
10	3:3		1.07	1.47*	0.64
30	5:5		1.44*	2.18*	0.70
60	5:5		1.58*	2.42*	0.71

Student t-test

*: p < 0.05

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

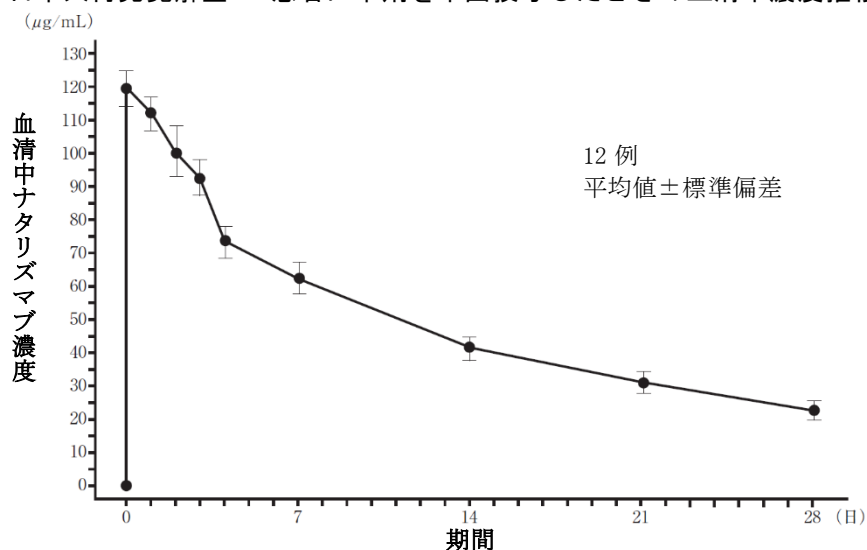
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

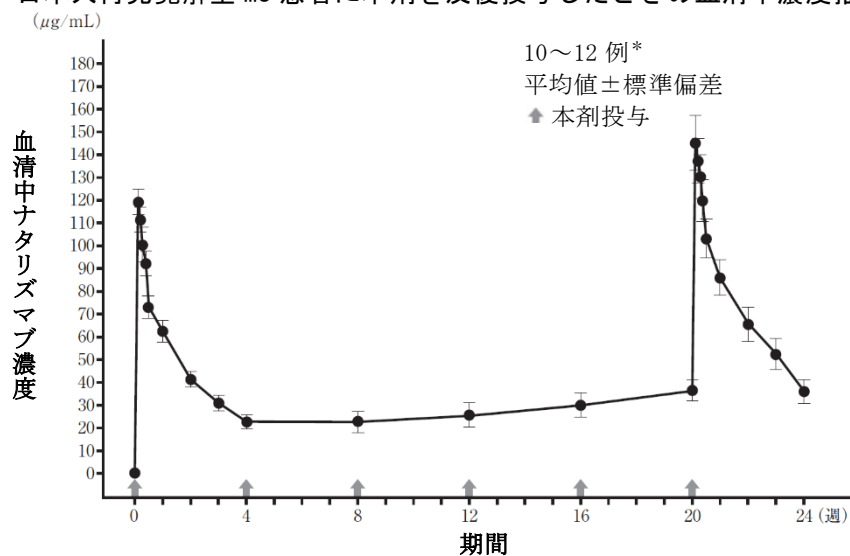
1) 日本人再発寛解型 MS 患者⁴⁾

日本人再発寛解型 MS 患者を対象に本剤 300mg を 4 週に 1 回、24 週間反復点滴静注したときの、初回及び 6 回目投与後の血清中ナタリズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを調べた。

日本人再発寛解型 MS 患者に本剤を単回投与したときの血清中濃度推移



日本人再発寛解型 MS 患者に本剤を反復投与したときの血清中濃度推移



*6 回目投与：10 例

※2~5 回目投与時についてはトラフ濃度を示す。

薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg・h/mL)	AUC _{inf} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	Vd (L)
初回投与後	12	121 ±22.3	32,379 ±8,027	45,203 ±14,152	365 ±132	7.28 ±2.33	3.51 ±0.84
6回目投与後	10	149 ±37.5	48,165 ±15,251	/	397 ±109	/	3.70 ±1.08

平均値±標準偏差

なお、薬力学的パラメータ（α4 インテグリン飽和度）は次のとおりであった。

薬力学パラメータ

	評価例数	R _{max} (%) ^a	R _{4w} (%) ^b
初回投与後	12	91.1±4.3	69.8±7.3
6回目投与後	10	90.2±4.1	71.3±4.9

平均値±標準偏差

a：投与後のα4 インテグリン飽和度の最大値

b：投与4週後（次回投与前）のα4 インテグリン飽和度

2) 外国人 MS 患者

外国人 MS 患者を対象に本剤 300mg を単回点滴静注し、投与後 4 週目までのデータにおける薬物動態パラメータを調べた。また、本剤 300mg を 4 週に 1 回、12 ヶ月以上反復点滴静注した患者を対象に本剤を単回点滴静注し、薬物動態パラメータを調べた。

薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
初回投与後	10	107±28.5	51,190±15,614	272±84.7
6回目投与後	20	136±34.9	42,630±16,405	407±144

平均値±標準偏差

外国人多発性硬化症患者 627 例に本剤 300mg を 4 週に 1 回 24 ヶ月間点滴静注したときの平均最高血清中濃度は、抗ナタリズマブ抗体陰性患者のみを対象（517 例）として 48 週目に測定した場合 110±52 μg/mL であった。定常状態時の平均トラフ濃度は、抗体陰性患者のみを対象（473～538 例）として 36 週から試験終了時に測定した場合 23～29 μg/mL であった。また、定常状態到達時間は 36 週と推定された。

3) 抗ナタリズマブ抗体の影響（外国人における成績）⁷⁾

外国人 MS 患者 625 例に本剤 300mg を 4 週に 1 回、24 ヶ月間点滴静注したとき、20 例（3%）は抗ナタリズマブ抗体が一時的陽性例であり、37 例（6%）は持続的陽性例であった。陽性例の大多数は、投与開始後初めての測定時点である 12 週時に陽性であった。一時的抗体陽性及び持続的抗体陽性の患者では、血清中ナタリズマブ濃度の低下が認められた。この血清中ナタリズマブ濃度の低下は、持続的陽性例では本剤投与期間をとおして認められたものの、一時的陽性例では継続しなかった。

抗ナタリズマブ抗体の発現状況別の血清中ナタリズマブ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

測定時点 (週)	抗体陰性患者 (568 例)	一時的抗体陽性患者 (20 例)	持続的抗体陽性患者 (37 例)
0	0.30 \pm 6.84	7.50 \pm 33.54	0.00 \pm 0.00
12	14.91 \pm 12.77	1.56 \pm 5.99	1.14 \pm 5.33
24	21.34 \pm 15.29	6.39 \pm 6.11	0.00 \pm 0.00
48	23.17 \pm 14.17	20.19 \pm 13.81	4.92 \pm 12.79
72	25.95 \pm 17.39	17.39 \pm 13.91	2.59 \pm 6.02
96	27.91 \pm 14.03	26.19 \pm 15.89	7.91 \pm 14.13
120	25.42 \pm 13.67	24.80 \pm 12.90	7.41 \pm 13.30

平均値 \pm 標準偏差

測定時期 0 週以外はトラフ濃度を示す。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

外国人 MS 患者を対象とした海外臨床試験から得られた血漿中ナタリズマブ濃度データ (641 例、総測定時点数 8,125 点) を用いて母集団薬物動態を解析した結果、血漿中ナタリズマブ濃度推移は 2-コンパートメントモデルに最もよく適合した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数⁶⁾

MS 患者を対象にした 6 ヶ月間反復投与 (4 週に 1 回点滴静注)

	本剤 3mg/kg (14 例)	本剤 6mg/kg (14 例)
最終相の消失速度定数 (k_{el} [h^{-1}])	0.00362 \pm 0.000764	0.00271 \pm 0.000445

平均値 \pm 標準偏差

注) 本剤の用量は 1 回 300mg である。

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(5) 分布容積

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

外国人 MS 患者を対象とした海外臨床試験から得られた血清中ナタリズマブ濃度データ（641 例、総測定時点数 8,125 点）を用いて、母集団薬物動態を解析した。

(2) パラメータ変動要因

ナタリズマブの薬物動態は 2-コンパートメントモデルに適合し、クリアランスに対して体重及び抗ナタリズマブ抗体の有無が、中央コンパートメントの分布容積（V1）に対して体重が、末梢コンパートメントの分布容積（V2）に対して体重がそれぞれ有意な影響を及ぼした。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」〔医食審発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日／ICH S6 (R)〕に基づき、分布に関する試験は実施しなかった。

(1) 血液－脳関門通過性

血液－脳関門通過性（モルモット）

「VI. 2. (2) 4) 実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）における MRI 病巣に対する作用（モルモット）」の項を参照のこと。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

サルを用いた胚・胎児発生に関する試験において、ナタリズマブ 10mg/kg の反復投与により胎児の血清中にナタリズマブが検出され、また、3mg/kg 以上の反復投与により胎児に抗ナタリズマブ抗体が検出されたことから、ナタリズマブは胎盤を通過すると考えられた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

サルを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、ナタリズマブ 30mg/kg の反復投与により分娩後の乳汁中にナタリズマブが検出されたことから、ナタリズマブは乳汁に移行すると考えられた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」〔医食審発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日／ICH S6 (R)〕に基づき、代謝に関する試験は実施しなかった。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」〔医食審発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日／ICH S6 (R)〕に基づき、代謝に関する試験は実施しなかった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

○血漿交換によるナタリズマブの除去¹³⁾

本剤を 3 回以上投与した MS 患者 12 例を対象に、血漿交換を 5～8 日間にわたって 3 回実施した。3 回目の血漿交換より 1 週間後の血清中ナタリズマブ濃度は血漿交換前と比較して平均して 92% 低下した。血清中ナタリズマブ濃度が 1 μg/mL 未満に低下した 3 例では α4 インテグリン飽和度が 50% 未満に低下していたが、血漿交換後も α4 インテグリン飽和度が依然として高い例もあった。これらのことから、血清中ナタリズマブ濃度を治療レベル以下まで低下させるためには、さらなる血漿交換が必要と考えられた。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により進行性多巣性白質脳症（PML）、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている。これらの情報を患者に十分に説明し同意を得た上で、本剤による治療が適切と判断される場合にのみ投与すること。また、本剤による治療においては、これらの副作用により致命的な経過をたどることがあるので、PML等の重篤な副作用に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで投与すること。[2. 2-2. 4、8. 1、9. 1. 1-9. 1. 3、11. 1. 1、11. 1. 2 参照]
- 1.2 PML 発症のリスク因子として、抗 JC ウイルス（JCV）抗体陽性であること、免疫抑制剤による治療歴を有することが報告されている。本剤の投与開始に際しては、これらのリスク因子の有無を確認し、治療上の有益性が危険性を上回るか慎重に判断すること。また、抗 JCV 抗体が陽性の患者においては、本剤の長期間の投与も PML 発症のリスク因子となることが報告されているため、投与中は定期的に治療上の有益性と危険性を評価し、投与継続の適切性について慎重に判断すること。[2. 2、8. 1、9. 1. 1、11. 1. 1 参照]
- 1.3 本剤の投与に際しては、PML を示唆する徴候・症状（片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等）の発現に十分注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断し、PML の発症の有無を確認すること。なお、PML の発症が確認できなかったが疑いが残る場合には、本剤の投与を再開せず、再検査を実施すること。[2. 2、8. 1、9. 1. 1、11. 1. 1 参照]

<解説>

- 1.1 本剤の投与により、進行性多巣性白質脳症（PML）を含む日和見感染のリスクが高まることが認められており、PML、ヘルペス脳炎及び髄膜炎においては、死亡又は重度の障害に至った症例が報告されている。
- 1.2 PML は本剤の最も重要な副作用であることから、PML 発症のリスクを軽減するために、リスク因子の有無の確認及び有益性と危険性のバランスの評価が重要であると判断した。
- 1.3 PML の予後を改善するためには早期診断と早期対応が重要であると考えられた。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11. 1. 3 参照]
- 2.2 進行性多巣性白質脳症（PML）の患者又はその既往歴のある患者 [PML が増悪又は再発するおそれがある] [1. 1-1. 3、8. 1、11. 1. 1 参照]
- 2.3 免疫不全患者又は免疫抑制剤の使用等により高度の免疫抑制状態にある患者 [PML を含む感染症が誘発されるおそれがある] [1. 1、8. 1、11. 1. 1、11. 1. 2 参照]
- 2.4 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となるおそれがある] [1. 1、11. 1. 2 参照]

<解説>

- 2.1 国内臨床試験（101MS203 試験及び 101MS204 試験）及び海外臨床試験（C-1801 試験及び C-1808 試験）の本剤群（国内 90 例、海外 886 例）の併合成績において、3.6%の過敏症が報告されている。また、投与開始から 2 時間以内に重篤な過敏症（アナフィラキシー等）があらわれるおそれがある。
- 2.2 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項を参照のこと。
- 2.3 免疫不全患者又は免疫抑制剤の使用により高度の免疫不全状態にある患者への投与は、PML 及び日和見感染のリスクを著しく高めるおそれがある。
- 2.4 本剤の免疫系に対する抑制作用により、感染症が増悪又は致命的となるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により、進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されているため、本剤の投与開始前、投与中及び投与中止後は以下の点に注意すること。[1.1-1.3、2.2、2.3、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]
 - 8.1.1 本剤による PML 発症のリスク因子として、抗 JC ウイルス（JCV）抗体陽性、免疫抑制剤による治療歴あり、長期間の投与が認められている。これらのすべての因子を有する患者、または免疫抑制剤による治療歴はないが、抗 JCV 抗体価が高く、かつ本剤の治療歴が長い患者において PML の発症リスクがより高いことが報告されている。リスクとベネフィットの考慮に際しては、最新の各リスク因子保有患者別の PML 発症状況（適正使用ガイド¹⁴⁾等）を確認すること。
 - 8.1.2 抗 JCV 抗体陽性であることが明らかな場合を除き、投与開始前に抗 JCV 抗体の検査を行い、検査結果を入手してから投与を開始すること。また、抗 JCV 抗体陰性患者では、新規感染又は偽陰性の可能性等を考慮し、6 ヶ月ごとに再検査を行うこと。
 - 8.1.3 PML の診断に有用であるため、投与開始前及び投与中は定期的に最新の MRI 画像を入手すること。PML リスクが高い患者では、MRI の頻度を増やすことを検討すること。
 - 8.1.4 投与後は PML を示唆する徴候・症状（片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等）の発現に十分に注意すること。本剤投与中止時に PML を示唆する所見が認められなかった患者において、投与中止後に PML が発症したという報告があるため、本剤投与中止後少なくとも 6 ヶ月は、PML を示唆する徴候・症状の発現に十分に注意すること。
 - 8.1.5 PML を発症した本剤投与例の大半で、本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後数日から数週間以内に免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）の発症が認められている。IRIS は神経症状の増悪として急速に発症することがあり、重篤な神経症状を来し、死亡に至る可能性がある。本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後は IRIS の発症に十分に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 8.2 重篤な全身性過敏症（アナフィラキシー等）を含む過敏症があらわれることがあるので、適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与開始後は患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]

- 8.3 重篤な肝障害がまれにあらわれることがあるので、必要に応じて肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.4 本剤に対する抗ナタリズマブ抗体陽性が持続的に認められる場合（6 週間以上の測定間隔で2 回検出）は、本剤の有効性が減弱し、過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている。抗ナタリズマブ抗体の産生が疑われる場合は、持続的陽性の有無を確認し、持続的陽性が認められた場合は、本剤の投与を継続することのリスク及びベネフィットを慎重に考慮すること。また、本剤を短期間投与後に長期間休薬した患者では、再投与時に過敏症の発症リスク及び抗体産生リスクが高くなることが報告されている。再投与時はそれらのリスクを考慮し、慎重に投与すること。[11.1.3 参照]
- 8.5 本剤の投与により、急性網膜壊死があらわれ、両側性にあらわれたとの報告がある。急速に失明に至る事もあるため、本剤投与期間中は観察を十分に行うこと。患者に対し、視力低下、霧視、結膜充血、眼痛等の症状がみられた場合には速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、指導すること。[11.1.5 参照]
- 8.6 本剤は、マスターセルバンク作製前のクローニング時及びセルバンクの保存時において、ウシ胎児血清を、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの調製時にウシ血液由来成分（血清アルブミン）を用いて製造されたものである。これらは、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価基準に適合している。なお、本剤の製造工程に使用されたウシ由来成分は、最終製品の成分としては含まれていない。また、本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。しかしながら、TSE 伝播の理論的リスクを完全には否定できないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。
- 8.7 本剤は、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの作製時に、培地成分の一部としてヒト血液由来成分であるヒトトランスフェリンを使用しているが、本剤の製造工程で使用されておらず、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分に対して原血漿を対象とした核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びナタリズマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしておき、最終製品への B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）混入の可能性は極めて低い。また、ヒトトランスフェリンの製造に米国で採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSE に関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

<解説>

- 8.1 進行性多巣性白質脳症発症（PML）の発症リスクを高める要因として、①抗 JCV 抗体陽性、②本剤の長期投与（2 年以上）、③免疫抑制剤での治療歴の3 つが挙げられる。これら3 つのリスク因子をすべて有する患者、又は免疫抑制剤による治療歴はないが、抗 JCV 抗体価が高く、かつ本剤の治療歴が長い患者では、PML の発症リスクがより高いため、本剤の投与継続にあたりベネフィットとリスクのバランスを慎重に考慮する必要がある。

PML 発症時の対応として、PML を示唆する徴候及び症状がみられた場合は直ちに本剤を中止する必要がある。また、PML 発症患者の多くで、本剤の投与中止後、あるいは、血漿交換療法による体内からのナタリズマブ除去後、激しい炎症反応である免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）が発症し、それにより中枢神経に損傷が生じることが確認されている。したがって、免疫再構築時に神経学的悪化が認められた場合は IRIS を疑い、迅速で適切な対応を行う必要がある。

抗 JCV 抗体陽性は PML 発症のリスク因子の 1 つであるが、陰性であっても新たに JCV に感染する可能性や偽陰性の可能性を否定できない。したがって、抗 JCV 抗体陰性又は抗 JCV 抗体の有無が不明の患者においては、6 ヶ月毎に再検査を行うべきであると考えられた。

本剤投与中止時に PML を示唆する所見がなかった患者において、投与中止後に PML の発症が報告されていることから、本剤投与中止の約 6 ヶ月後まで、PML を示唆する徴候及び症状の発現には十分な注意が必要である。

また、PML の予後不良に影響を及ぼす要因として、診断の遅れが挙げられる。したがって、PML の早期診断と積極的な臨床管理が患者の予後にとって非常に重要である。

- 8.2 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」解説 2.1 の項を参照のこと。
- 8.3 海外の臨床試験で肝障害が報告されているため記載した。
- 8.4 抗ナタリズマブ抗体が持続的に確認されている患者において、本剤の有効性が減弱し、過敏症の発現頻度が上昇するおそれがある。
また、本剤の短期間投与後に長期間投与を中断していた患者において、本剤の再投与時に過敏症の発症リスクが高くなるおそれがある。
- 8.5 本剤の投与によって急性網膜壊死の発現が報告されている。
- 8.6 生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について医薬発第 0515005 号(平成 15 年 5 月 15 日)に従って設定した。
- 8.7 本剤のセルバンクに使用されているヒトトランスフェリンに対して核酸増幅検査を実施していないことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 抗 JC ウイルス (JCV) 抗体陽性の患者

PML の発症リスクが高いことが確認されている。[1.1-1.3、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者

感染症が増悪するおそれがある。[1.1、11.1.2 参照]

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症が誘発されるおそれがある。[1.1、11.1.2 参照]

<解説>

- 9.1.1 抗 JC ウイルス (JCV) 抗体陽性の患者において、PML の発症リスクが高いことが確認されている。
- 9.1.2 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者において、感染症が増悪するおそれがある。
- 9.1.3 易感染性の状態にある患者において、感染症が誘発されるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。動物実験において、臨床用量の18倍（累積曝露量換算）で、受胎能の低下及び新生児の生存率の低下（モルモット）が報告されており、臨床用量の5倍（投与量換算）で流産率の増加（サル）が報告されている。また、臨床用量の18倍（累積曝露量換算）を投与された母動物から生まれた胎児（サル）において、軽度の貧血、血小板数の減少、脾臓重量の増加、並びに脾臓の髓外造血の増加、胸腺の萎縮及び肝臓の髓外造血の減少と関連した肝臓及び胸腺重量の減少が報告されている。

<解説>

動物実験において日本人被験者における臨床用量の18倍（累積曝露量換算）で受胎能の低下及び新生児の生存率の低下（モルモット）、臨床用量の5倍（投与量換算）で流産率の増加（サル）、臨床用量の18倍（累積曝露量換算）を投与された母動物から生まれた胎児（サル）において造血及び免疫系に影響が認められた。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。本剤の乳汁からの消失時間に関するデータは得られていないが、血漿中での消失半減期を考慮し、本剤投与中及び最終投与後12週間は授乳を中止するよう指導すること。[16.1.1参照]

<解説>

本剤はヒト乳汁中に検出されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

臨床試験において除外され、十分なデータがない。

<解説>

小児の多発性硬化症患者における本剤の安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

65歳以上の患者における臨床使用経験は限られており、本剤の安全性は確立していない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン (BCG ワクチン、ポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン等)	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
不活化ワクチン (日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン等)	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	

<解説>

本剤投与患者におけるワクチン接種の効果に関するデータはない。また、生ワクチンによる二次感染に関するデータもないため、注意喚起した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、特に記載のない限り、主要な国内外臨床試験（国内第Ⅱ相試験、国内長期継続投与試験、海外第Ⅲ相試験及び海外長期継続試験）の結果を合算した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 進行性多巣性白質脳症(PML) (0.4%)、小脳顆粒細胞障害(granule cell neuronopathy: GCN) (頻度不明)

本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害、小脳症状（運動失調、眼振等）等の症状があらわれた場合は、直ちに投与を中断し、MRIによる画像診断、脳脊髄液検査等によりPML発症の有無を確認するとともに、最新のガイドライン等を参考にし、血漿交換等の処置を行うこと。また、本剤投与患者でJCVによるGCNが報告されている。小脳症状があらわれた場合はGCNの可能性があることに留意すること。また、本剤投与中止後又は血漿交換による本剤除去後は免疫再構築炎症反応症候群の発症に十分注意すること。[1.1-1.3、2.2、2.3、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 感染症 (11.9%)

日和見感染症、ヘルペス感染を含む感染症があらわれることがある。重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。海外市販後には、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている。[1.1、2.3、2.4、8.1、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.3 過敏症 (3.6%)

アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、低血圧、高血圧、胸痛、胸部不快感、呼吸困難、発疹、蕁麻疹等の過敏症の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。臨床試験においてそれらの反応の多くは投与開始から2時間以内に発現している。[2.1、8.2、8.4参照]

11.1.4 肝障害 (0.2%)

肝硬変、肝不全、脂肪肝、黄疸等の重篤な肝障害がまれにあらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.5 急性網膜壊死 (acute retinal necrosis : ARN) (頻度不明)

視力低下、霧視、結膜充血、眼痛等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、眼科的検査等により ARN 発症の有無を確認するとともに、適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

<解説>

- 11.1.1 国内臨床試験 (101MS203 試験パート B 及び 101MS204 試験) 及び海外臨床試験 (C-1801 試験及び C-1808 試験) の本剤群 (国内 90 例、海外 886 例) では認められていないが、注意喚起すべき副作用として記載した。
- 11.1.2 「VIII.1. 警告内容とその理由」解説 1.1 及び「VIII.2. 禁忌内容とその理由」解説 2.3、2.4 の項を参照のこと。
- 11.1.3 「VIII.2. 禁忌内容とその理由」解説 2.1、「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」解説 8.4 及び「VIII.8. (2) その他の副作用」解説の項を参照のこと。
- 11.1.4 「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」解説 8.3 の項を参照のこと。
- 11.1.5 「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」解説 8.5 の項を参照のこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	>5%	1%~5%	<1%	頻度不明
神経系障害	頭痛	浮動性めまい		
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、便秘	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、インフルエンザ様疾患、悪寒	発熱	
感染症および寄生虫症		鼻咽頭炎、尿路感染		
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、発疹	蕁麻疹	
筋骨格および結合組織障害		関節痛、四肢痛		
血液およびリンパ系障害				好酸球増加症、血小板減少症
その他		不規則月経		

<解説>

国内臨床試験 (101MS203 試験パート B 及び 101MS204 試験) 及び海外臨床試験 (C-1801 試験及び C-1808 試験) の本剤群 (国内 90 例、海外 886 例) に発現した副作用のうち、発現率が 1%以上のものを記載した。なお、悪寒は主要な国内外臨床試験以外の海外臨床試験で発現した副作用であり、好酸球増加症は海外自発報告に基づく報告であるが、注意を喚起すべきことから記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 調製時

- 14.1.1 本剤は無色澄明～微白色の濃縮液である。使用前にバイアル中に異物の混入、又は薬液の変色がみられた場合は使用しないこと。
- 14.1.2 本剤は用時生理食塩液 100mL に希釈調製し使用すること。希釈液として、生理食塩液以外は使用しないこと。
- 14.1.3 本剤を希釈調製する時は無菌的に操作すること。
- 14.1.4 希釈時及び希釈後に激しく振とうしないこと。
- 14.1.5 他剤と混合しないこと。
- 14.1.6 希釈後は直ちに投与するか、又は 2～8℃の冷蔵庫で保存した場合は 8 時間以内に使用すること。冷蔵庫から取り出したら投与前に室温に戻すこと。凍結しないこと。

14.2 投与時

- 14.2.1 希釈液中に異物の混入、又は薬液の変色がみられた場合は使用しないこと。
- 14.2.2 希釈液を約 2mL/分の速度で、約 1 時間かけて点滴静注すること。
- 14.2.3 急速静注又は静脈内大量投与をしないこと。
- 14.2.4 投与終了後、生理食塩液で点滴ラインのフラッシングを行うこと。

<解説>

- 14.1.2 他の希釈液の使用経験がない。
- 14.1.4 一般に抗体は凝集しやすいといわれている。
- 14.1.5 他の薬剤と混合した場合の安定性は確認していない。
- 14.1.6 本剤は防腐剤を含んでいない。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項を参照のこと。

(2) 安全性薬理試験

心血管系及び呼吸器系に対する作用（イヌ、サル）

覚醒イヌにナタリズマブ（0.3、3.0及び30mg/kg）を単回静脈内投与し、心機能（心電図及び血流動態）及び呼吸機能について測定したところ、3.0mg/kg以上の群で心室収縮指数の減少を伴う全身及び左心室の血圧低下が一過性に認められたが、投与終了時又は終了直後に投与前値に回復した。いずれの群も呼吸数及び1回換気量にナタリズマブに関連した変化は認められなかった。

成熟又は幼若カニクイザルにナタリズマブ（3（成熟動物のみ）、10、30又は60mg/kg）を週1回26週間反復静脈内投与したところ、心電図、血圧又は心拍数にナタリズマブに起因した変化は認められなかった。

アカゲザルにナタリズマブ（30又は60mg/kg、静脈内投与）及び／又はインターフェロンベータ（IFN β ）-1a（30 μ g/kg、筋肉内投与）を週1回4週間反復投与したところ、心電図にナタリズマブ及びIFN β -1aに関連した変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

1) 免疫調節作用（*in vitro*、参考情報）

ナタリズマブ（0.01～100 μ g/mL）が①フィトヘマグルチニン又は抗CD3抗体刺激に対するヒト末梢血白血球の増殖活性、②抗CD3抗体刺激に対するヒト末梢血白血球のサイトカイン産生プロファイル、③リポ多糖刺激に対するヒト単球のサイトカイン産生プロファイル、④無刺激又はインターロイキン-2刺激下でのヒト末梢血白血球におけるK562腫瘍細胞に対するナチュラルキラー細胞活性及び⑤抗CD3抗体刺激下でのヒト末梢血白血球におけるK562腫瘍細胞に対する細胞傷害性T細胞活性に及ぼす影響について検討したところ、いずれの免疫機能パラメータにおいてもナタリズマブによる影響は認められなかった。

2) 免疫毒性作用（サル、参考情報）

ナタリズマブ（0.3、3.0又は30mg/kg）を2日に1回28日間反復静脈内投与したカニクイザルから採取した末梢血白血球及び脾臓リンパ球におけるフィトヘマグルチニン又はリポ多糖刺激に対する増殖活性並びにK562腫瘍細胞に対するナチュラルキラー細胞活性を測定したところ、いずれの細胞種の免疫機能パラメータにおいてもナタリズマブ投与による影響は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（モルモット）

モルモット（Hartley、雌雄各 5 例）にナタリズマブ 0（生理食塩液対照）、0（溶媒対照）又は 126.9mg/kg（制限投与容量である 30mL/kg）を単回心臓内投与した。その結果、126.9mg/kg 群の雄 1 例が死亡し、剖検時に胸腔及び肺の変化が認められたが、明確な死因は不明であった。一般状態の変化として、ほぼすべての動物において、試験操作に伴うと考えられる呼吸困難及び活動性低下が一過性に認められた。剖検時に 126.9mg/kg 群で心臓重量の軽度な増加を伴う心拡大が認められたが、病理組織学的な変化は認められなかった。以上の結果より、試験手技に起因すると考えられる死亡例は認められたが、ナタリズマブに関連した死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は 126.9mg/kg を上回ると判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) 28 日間反復投与毒性試験（サル）

サル（カニクイザル、雌雄各 5 例/群）にナタリズマブ 0（生理食塩液対照）、0（溶媒対照）、0.3、3 又は 30mg/kg を 2 日に 1 回、28 日間反復静脈内投与した。また、すべての群の雌雄各 1 例に対して 28 日間の休薬期間を設定し、ナタリズマブに関連した変化の可逆性を評価した。その結果、ナタリズマブに起因する死亡は認められず、特記すべき一般状態の変化も認められなかった。血液学検査の変化として 3mg/kg 以上の群にリンパ球数増加を主とした白血球数の増加が認められ、30mg/kg 群の雌では休薬期間終了時にもリンパ球数の増加傾向が認められた。また、0.3mg/kg 以上の群に網状赤血球数の増加が認められたが、これはナタリズマブの $\alpha 4$ インテグリン阻害作用に伴い骨髄から血中へ網状赤血球の放出が促進されたためと考えられた。投与終了及び休薬期間終了後の剖検時の変化として、3mg/kg 以上の群で脾臓重量の増加傾向が認められたが、病理組織学的な変化は伴っていなかった。以上の結果より、これらの変化はナタリズマブの薬理作用に起因した変化又は毒性変化を伴わない剖検所見のみであり、本試験における無毒性量は 30mg/kg と判断された。

2) 6 ヶ月間反復投与毒性試験（サル）

サル（カニクイザル、雌雄各 3 又は 5 例/群）にナタリズマブ 0（溶媒対照）、0.3、3、10、30 又は 60mg/kg を週 1 回、6 ヶ月間反復静脈内投与した。また、0、30 及び 60mg/kg 群の雌雄各 2 例に対して 6 週間の休薬期間を設定し、ナタリズマブに関連した変化の可逆性を評価した。その結果、ナタリズマブに起因する死亡は認められず、一般状態の変化として、投与直後に 3、10 及び 60mg/kg 群の各 1 例に傾眠、顔面の発赤等のショック様症状が認められた。血液化学検査の変化として、10mg/kg 以上の群で好酸球数の増加、30mg/kg 以上の群でリンパ球数及び単球数の増加が認められた。投与終了後の剖検時の変化として、60mg/kg 群に脾臓重量の軽度な増加が認められた。また、投与終了時に 10 及び 30mg/kg 群で糸球体腎炎が認められ、休薬期間終了時には 60mg/kg 群で糸球体硬化症が認められたが、これらの変化はナタリズマブの直接の作用ではなく、ナタリズマブに対する抗体産生の結果生じた免疫複合体の形成及び沈着に起因すると考えられた。60mg/kg 群の最終投与時における C_{max} 及び累積 AUC をヒト曝露量と比較すると^{※1}、それぞれ 8.9 倍及び 16.4 倍であった。

※1: C_{max} は日本人 MS 患者を対象とした国内第 II 相試験 [パート A] における最終投与後の C_{max} (149 μ g/mL) と、累積 AUC は同試験における初回投与後 1 ヶ月間の AUC_{inf} (45, 203 μ g·h/mL) に非臨床試験の投与期間を乗じた値とそれぞれ比較した。

3) 6 ヶ月間反復投与試験 (幼若サル)

幼若サル (カニクイザル、雌雄各 3 又は 5 例/群) にナタリズマブ 0 (溶媒対照)、10、30 又は 60mg/kg を週 1 回、6 ヶ月間反復静脈内投与した。また、0 及び 60mg/kg 群の雌雄各 2 例に対して 17 週間の休薬期間を設定し、ナタリズマブに関連した変化の可逆性を評価した。その結果、ナタリズマブに起因する死亡は認められず、60mg/kg 群の 1 例に全身の点状出血、顔面周囲の重度打撲/斑状出血等が認められた。その他の例では特記すべき一般状態の変化は認められなかった。血液学検査の変化として 10mg/kg 以上の群に有核赤血球数の増加、30mg/kg 以上の群に白血球数、リンパ球数、好酸球及び網状赤血球数の増加、60mg/kg 群に単球及び好塩基球の増加が認められ、これらの変化の多くは休薬期間終了時には認められなかった。投与終了後の剖検時の変化として、10mg/kg 以上の群に脾臓重量の増加が認められた。病理組織学検査では、10mg/kg 群に糸球体腎炎、10mg/kg 以上の群に脾臓の濾胞細胞肥大及び過形成の発現頻度及び程度の増加、30mg/kg 以上の群に肝臓の限局性白血球浸潤の発現頻度及び程度の増加が認められた。これらの変化は休薬期間終了後の剖検では認められなかった。

60mg/kg 群の最終投与時における C_{max} 及び累積 AUC をヒト曝露量と比較すると^{*1}、それぞれ 15.3 倍及び 24.1 倍であった。

^{*1}: C_{max} は日本人 MS 患者を対象とした国内第 II 相試験 [パート A] における最終投与後の C_{max} (149 μ g/mL) と、累積 AUC は同試験における初回投与後 1 ヶ月間の AUC_{inf} (45, 203 μ g·h/mL) に非臨床試験の投与期間を乗じた値とそれぞれ比較した。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*)

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」〔医食審発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日/ICH S6 (R)〕に基づき、*in vivo* の試験は実施しなかった。*in vitro* の試験については、本ガイドラインに基づいて次の 2 試験を実施した。

○マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験 (*in vitro*)

ナタリズマブはマウスでは薬理活性を示さないため、本試験ではナタリズマブに関連しない毒性、すなわち添加物の遺伝毒性を評価した。マウスリンパ腫細胞株 L5178Y (tk+/-) を用い、5-トリフルオロチミジンを含む培養液中にナタリズマブを添加して検討した結果、ナタリズマブは tk 遺伝子座に変異を起こさず、遺伝毒性は認められなかった。

○ヒト全血リンパ球を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)

ナタリズマブは本試験系の DNA に相互作用をしないため、エピジェネティックな現象に起因する毒性及びナタリズマブに関連しない毒性、すなわち添加物の遺伝毒性を評価した。ナタリズマブを添加してヒト末梢血単核球を培養したところ、染色体損傷を誘発せず、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験 (*in vitro*)

○ナタリズマブ処理後のヒト腫瘍細胞の増殖応答 (*in vitro*)

α 4 インテグリンを発現しているヒト腫瘍細胞株 AS283 (Burkitts リンパ腫)、HT29 (結腸直腸腺がん)、MOLT-4 (急性リンパ芽球性白血病)、UACC-62 (メラノーマ細胞) 及び UM-UC-3 (膀胱移行上皮がん) 等をナタリズマブに 5 日間曝露し、細胞増殖促進の有無を評価した。本試験に用いた細胞株に対して、ナタリズマブは増殖作用を示さなかった。

○異種移植片がん原性試験 (*in vitro*)

・ヒト白血病細胞由来 MOLT-4 細胞株を重症複合型免疫不全 (SCID) マウスの皮膚に移植し、ナタリズマブを本腫瘍細胞の異種移植前から、又は移植後から継続投与した。その結果、腫瘍細胞の増殖及び転移に対して、ナタリズマブによる影響は認められなかった。

- ・ヒトメラノーマ由来 UACC-257 細胞株を雌ヌードマウスの皮下に移植し、ナタリズマブを本腫瘍細胞の異種移植前から、又は移植後から継続投与した。その結果、腫瘍細胞の増殖及び転移に対するナタリズマブの促進作用は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（モルモット）

①受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（雄モルモット）

雄モルモット（Hartley、30 例/群）にナタリズマブ 0（溶媒対照）、3、10 又は 30mg/kg を 2 日に 1 回、交配前の 28 日間（1 例のみ 26 日間）以上反復静脈内投与した。その結果、ナタリズマブに起因する死亡は認められず、特記すべき一般状態の変化も認められなかった。また、生殖細胞及び授胎能についてもナタリズマブに起因する変化は認められなかった。雄動物における最終投与後の C_{max} 及び累積 AUC の推定値^{*1} をヒト曝露量と比較すると^{*2}、10mg/kg 群及び 30mg/kg 群において C_{max} は 4.6 倍及び 12.2 倍、累積 AUC は 6.3 倍及び 17.2 倍であった。

②受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（雌モルモット）

雌モルモット（Hartley、30 例/群）にナタリズマブ 0（溶媒対照）、3、10 又は 30mg/kg を 2 日に 1 回、既存の妊娠の妊娠 30 日目から分娩後発情期に交配して成立させた 2 回目の妊娠の妊娠 30 日目まで反復静脈内投与した。3、10 及び 30mg/kg 群のそれぞれ 2、3 及び 3 例が死亡又は瀕死状態により切迫剖検された。これらの死亡例は、分娩に関連した死亡であると考えられた。ナタリズマブに起因する一般状態の変化は認められなかった。30mg/kg 群に着床率の低下を伴った妊娠率の低下及び出生児死亡数の増加を伴った生存出生児数の減少が認められた。以上の結果より、ナタリズマブ 10mg/kg 以下では雌受胎能及び胎児に対する毒性は認められなかった。

雌動物における最終投与後の C_{max} 及び累積 AUC の推定値^{*1} をヒト曝露量と比較すると^{*2}、10mg/kg 群及び 30mg/kg 群において C_{max} は 2.8 倍及び 10.5 倍、累積 AUC は 5.7 倍及び 18.2 倍であった。

※1：モルモットからの採血は、通常麻酔下で行われることから動物にストレスを与え、生殖発生毒性試験の結果に深刻な影響を及ぼす可能性があることを踏まえて、別途モルモットを用いた薬物動態試験が実施され、モルモットを用いた各生殖発生毒性試験における本薬の曝露量は、当該試験成績を基に推定された。

※2： C_{max} は日本人 MS 患者を対象とした国内第 II 相試験[パート A]における最終投与後の C_{max} (149 μ g/mL) と、累積 AUC は同試験における初回投与後 1 カ月間の AUC_{inf} (45, 203 μ g·h/mL) に非臨床試験の投与期間を乗じた値とそれぞれ比較した。

2) 胚・胎児発生に関する試験（サル）

雌サル（カニクイザル、10 又は 15 例/群）にナタリズマブ 0（溶媒対照）、3、10 又は 30mg/kg を 2 日に 1 回、妊娠 20 日目から妊娠 70 日目まで（全器官形成期を通じて）反復静脈内投与した。胎児検査は妊娠 100 日目に帝王切開にて胎児を摘出して実施した。

母動物では、ナタリズマブに起因する死亡は認められず、特記すべき一般状態の変化も認められなかった。

胎児では、ナタリズマブに関連した変化が認められた。血液学検査の変化として、10mg/kg 以上の群に白血球数の増加、血小板数の減少、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の減少並びに平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の増加、加えて網状赤血球数及び有核赤血球増加が認められた。剖検時の変化として、10mg/kg 以上の群に肝臓及び胸腺重量の減少並びに脾臓重量の増加が認められ、病理組織学検査では、10mg/kg 以上の群に胸腺の萎縮、脾臓の髓外造血の増加、肝臓の髓外造血の減少等が認められた。免疫組織化学検査では 10mg/kg

以上の群に腸間膜リンパ節中の CD3⁺細胞数の減少、胸腺、脾臓及び肝臓リンパ洞内の CD20⁺細胞数の減少が認められた。

以上の結果より、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して 30mg/kg、出生児に対して 3mg/kg と判断された。

母動物における最終投与後の C_{max} 及び累積 AUC をヒト曝露量と比較すると^{※1}、10 及び 30mg/kg 群で C_{max} は 17.6 倍及び 34.9 倍、累積 AUC は 18.4 倍及び 96.1 倍であった。

※1: C_{max} は日本人 MS 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験[パート A]における最終投与後の C_{max} (149 μg/mL) と、累積 AUC は同試験における初回投与後 1 カ月間の AUC_{inf} (45,203 μg·h/mL) に非臨床試験の投与期間を乗じた値とそれぞれ比較した。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (サル)

雌サル (カニクイザル、26 例/群) にナタリズマブ 0 (溶媒対照) 又は 30mg/kg を 2 日に 1 回、器官形成期間に相当する妊娠 20 日目から妊娠 70 日目まで又は妊娠 20 日目から自然分娩時 (およそ妊娠 165 日目) まで反復静脈内投与した。その結果、出生児の一般状態、生存率、発生、免疫機能に対し、有害な変化は認められなかった。母動物及び出生児の出生時体重、体重増加、一般状態、血液生化学、血液凝固系パラメータ、母動物の摂餌量に変化は認められず、出生児の外部異常も認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 (マウス、サル)

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」〔医食審発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日/ICH S6 (R)〕に基づき、反復投与毒性試験において局所耐性評価 (注射部位の病理組織学的検査) を行った。その結果、ナタリズマブ投与に関連した変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品 劇薬・処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：48 ヶ月

3. 包装状態での貯法

密封容器にて、2～8℃で遮光して保存する。

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

Tysabri Guidebook タイサブリ治療を始める患者さんへ
タイサブリカード

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：インターフェロンベータ-1b、インターフェロンベータ-1a、フィンゴリモド塩酸塩、グ
ラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル

7. 国際誕生年月日

2004年11月23日

最初に承認、販売した国：米国

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タイサブリ® 点滴静注 300mg	2014年3月24日	22600AMX00553000	2014年5月23日	2014年6月4日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2014年3月24日～2024年3月23日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本薬は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
タイサブリ® 点滴静注300mg	1190402A1028	1190402A1028	123395701	622339501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Ffrench-Constant C, Lancet 1994; 343 : 271-5 (PMID:7905102)
- 2) Rudick RA et al., Expert Rev Neurother 2004; 4 : 571-80 (PMID:15853576)
- 3) Polman CH et al., N Engl J Med 2006; 354 : 899-910 (PMID:16510744)
- 4) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験[101MS203] (2014年3月24日承認、CTD2.7.6.5.1.4)
- 5) 欧州添付文書
- 6) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験[AN100226-231]
- 7) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験[C-1801]
- 8) 社内資料：海外第Ⅲb相臨床試験[C-1808]
- 9) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験[101MS204]
- 10) 社内資料：モルモット EAE モデルにおける有効性 (2014年3月24日承認、CTD2.6.2.2.8)
- 11) Kent SJ et al., J Neuroimmunol 1995; 58 : 1-10 (PMID:7730443)
- 12) Kent SJ et al., J Magn Reson Imaging 1995; 5 : 535-40 (PMID:8574037)
- 13) Khatri BO et al., Neurology 2009; 72 : 402-9 (PMID:19188571)
- 14) タイサブリ®点滴静注 300mg 適正使用ガイド

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、EU 等の世界 80 カ国以上で販売又は承認されている（2019 年 8 月現在）。

外国における発売状況（2019 年 8 月時点）

国名	アメリカ
販売名	TYSABRI [®]
剤型・規格	TYSABRI [®] (natalizumab) Injection 300mg
発売年月	2004 年 11 月 [*] 、2006 年 6 月
効能又は効果	多発性硬化症、 <u>クローン病</u>
用法及び用量	300mg を 4 週に 1 回、1 時間以上かけて静脈内投与
国名	カナダ
販売名	TYSABRI [®]
剤型・規格	TYSABRI [®] (natalizumab) Injection 300mg
発売年月	2006 年 11 月
効能又は効果	再発寛解型多発性硬化症
用法及び用量	300mg を 4 週に 1 回、1 時間以上かけて静脈内投与
国名	フランス ^a
販売名	TYSABRI [®]
剤型・規格	TYSABRI [®] (natalizumab) Injection 300mg
発売年月	2007 年 4 月
効能又は効果	再発寛解型多発性硬化症
用法及び用量	300mg を 4 週に 1 回、約 1 時間かけて静脈内投与
国名	ドイツ ^a
販売名	TYSABRI [®]
剤型・規格	TYSABRI [®] (natalizumab) Injection 300mg
発売年月	2006 年 6 月
効能又は効果	再発寛解型多発性硬化症
用法及び用量	300mg を 4 週に 1 回、約 1 時間かけて静脈内投与
国名	イタリア ^a
販売名	TYSABRI [®]
剤型・規格	TYSABRI [®] (natalizumab) Injection 300mg
発売年月	2007 年 2 月
効能又は効果	再発寛解型多発性硬化症
用法及び用量	300mg を 4 週に 1 回、約 1 時間かけて静脈内投与
国名	イギリス ^a
販売名	TYSABRI [®]
剤型・規格	TYSABRI [®] (natalizumab) Injection 300mg
発売年月	2006 年 7 月
効能又は効果	再発寛解型多発性硬化症
用法及び用量	300mg を 4 週に 1 回、約 1 時間かけて静脈内投与

国名	香港
販売名	TYSABRI®
剤型・規格	TYSABRI® (natalizumab) Injection 300mg
発売年月	2013年6月
効能又は効果	再発寛解型多発性硬化症
用法及び用量	300mgを4週に1回、1時間以上かけて静脈内投与
※2005年2月28日に自主的に一度発売中止（I.1.開発の経緯の項を参照のこと） 効能又は効果の下線部については、日本での承認事項と異なる。 a：EMA（European Medicines Agency、欧州医薬品庁）参加国	

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能・効果

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

6. 用法・用量

通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週に1回1時間かけて点滴静注する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験において、臨床用量の18倍（累積曝露量換算）で、受胎能の低下及び新生児の生存率の低下（モルモット）が報告されており、臨床用量の5倍（投与量換算）で流産率の増加（サル）が報告されている。また、臨床用量の18倍（累積曝露量換算）を投与された母動物から生まれた胎児（サル）において、軽度の貧血、血小板数の減少、脾臓重量の増加、並びに脾臓の髄外造血の増加、胸腺の萎縮及び肝臓の髄外造血の減少と関連した肝臓及び胸腺重量の減少が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。本剤の乳汁からの消失時間に関するデータは得られていないが、血漿中での消失半減期を考慮し、本剤投与中及び最終投与後12週間は授乳を中止するよう指導すること。[16.1.1 参照]

米国の添付文書（2020年6月現在）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of TYSABRI in pregnant women. In animal studies, administration of natalizumab during pregnancy produced fetal immunologic and hematologic effects in monkeys at doses similar to the

human dose and reduced offspring survival in guinea pigs at doses greater than the human dose. These doses were not maternally toxic but produced the expected pharmacological effects in maternal animals [*see Data*].

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Animal Data

In developmental toxicity studies conducted in guinea pigs and monkeys, at natalizumab doses up to 30 mg/kg (7 times the recommended human dose based on body weight [mg/kg]), transplacental transfer and in utero exposure of the embryo/fetus was demonstrated in both species.

In a study in which pregnant guinea pigs were administered natalizumab (0, 3, 10, or 30 mg/kg) by intravenous (IV) infusion on alternate days throughout organogenesis (gestation days [GD] 4-30), no effects on embryofetal development were observed.

When pregnant monkeys were administered natalizumab (0, 3, 10, or 30 mg/kg) by IV infusion on alternative days throughout organogenesis (GDs 20-70), serum levels in fetuses at delivery were approximately 35% of maternal serum natalizumab levels. There were no effects on embryofetal development; however, natalizumab-related immunological and hematologic changes were observed in the fetuses at the two highest doses. These changes included decreases in lymphocytes (CD3+ and CD20+), changes in lymphocyte subpopulation percentages, mild anemia, reduced platelet count, increased spleen weights, and reduced liver and thymus weights associated with increased splenic extramedullary hematopoiesis, thymic atrophy, and decreased hepatic hematopoiesis.

In a study in which monkeys were exposed to natalizumab during pregnancy (IV infusion of 30 mg/kg) on alternate days from GD20 to GD70 or GD20 to term, abortions were increased approximately 2-fold compared to controls. In offspring born to mothers administered natalizumab on alternate days from GD20 until delivery, hematologic effects (decreased lymphocyte and platelet counts) were also observed. These effects were reversed upon clearance of natalizumab. There was no evidence of anemia in these offspring. Offspring exposed in utero and during lactation had a normal immune response to challenge with a T-cell dependent antigen.

In a study in which pregnant guinea pigs were exposed to natalizumab (30 mg/kg IV) on alternate dates during GDs 30-64, a reduction in pup survival was observed.

8.2 Lactation

Risk Summary

Natalizumab has been detected in human milk. There are no data on the effects of this exposure on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TYSABRI and any potential adverse effects on the breastfed infant from TYSABRI or from the underlying maternal condition.

オーストラリアの分類 : C (2021年4月)

The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

参考 : 分類の概要

オーストラリアの分類 : The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び EMA (European Medicines Agency、欧州医薬品庁) の添付文書の記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

臨床試験において除外され、十分なデータがない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年6月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients with multiple sclerosis or Crohn's disease below the age of 18 years have not been established. TYSABRI is not indicated for use in pediatric patients.
EMA の添付文書 (2016年4月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of this medicinal product in children and adolescents up to 18 years have not been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1.

XIII 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・患者向け資料：Tysabri Guidebook タイサブリ治療を始める患者さんへ
- ・患者向け資料：タイサブリカード
- ・タイサブリ情報ページ（バイオジェン・ジャパン株式会社 医療関係者向けサイト）：
<https://tys.ms-supportnavi.com/>

製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

東京都中央区日本橋一丁目4番1号

www.biogen.co.jp

バイオジェン・パートナーコール

くすり相談室
(フリーダイヤル)

0120-560-086

午前9:00~午後5:00

(祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで)