

\*\*2016年9月改訂（第4版）  
\*2015年6月改訂

承認番号	22600AMX0053000
薬価収載	2014年5月
販売開始	2014年6月
国際誕生	2004年11月

**多発性硬化症治療剤**

ヒト化抗ヒトα4インテグリンモノクローナル抗体製剤  
生物由来製品 劇薬・処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

# 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

**【貯 法】** 凍結を避け、2～8℃（冷蔵庫内）で保存  
**【使用期限】** 直接容器及び外箱に表示

注）医師等の処方箋により使用すること

**【警告】**

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【禁忌】「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照。
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【禁忌】「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照。
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【禁忌】「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照。

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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〕【警告】「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照
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〕【警告】「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照
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〕【警告】「重大な副作用」の項参照

**【組成・性状】**

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
	添加物 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
性状	外 観	無色澄明～微白色の液剤	
	pH	5.8～6.4	
	浸透圧比	約1 （生理食塩液に対する比）	

本剤は、マウス骨髄腫（NS/O）細胞を用いて製造される。

**【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

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

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。
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。

**【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。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

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対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〕。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (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〕【警告】「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照
  - (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〕【警告】「重大な副作用」の項参照

- (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〕〔警告〕「重大な副作用」の項参照]
- (4)抗ナタリズマブ抗体陽性が持続的に認められる患者〔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〕〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (5)本剤の短期間投与後に長期間投与を中断している患者〔本剤の再投与時に過敏症の発症リスクが高くなることを報告されている〕〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照]

## 2. 重要な基本的注意

- (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〔警告〕「禁忌」「慎重投与」「重大な副作用」の項参照。
  - \* \* 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<sup>1)</sup>等）を確認すること。
  - 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ヵ月ごとに再検査を行うこと。
  - \* \* 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。
  - 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すること。また、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ヵ月は、PMLを示唆する徴候・症状の発現に十分に注意すること。
  - 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。
- (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し、過敏症の徴候・症状（低血圧、高血圧、胸痛、胸部不快感、呼吸困難、発疹、蕁麻疹等）があらわ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

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〔禁忌〕「重大な副作用」の項参照。

- (3)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〔慎重投与〕の項参照。

\* \* (4)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。

\* \* (5)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。

(6)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・不活化をしており、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に関する理論的なりリスク評価値は、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。

### 3. 相互作用

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。	

### 4. 副作用

国内で実施された第Ⅱ相試験及び長期継続投与試験において、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。

海外で実施された第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験において、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。

「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、上記の主要な国内外臨床試験の結果を合算した。

#### (1) 重大な副作用

- \*\*1) 進行性多巣性白質脳症（PML）（0.4%<sup>※1</sup>）、小脳顆粒細胞障害（granule cell neuronopathy: GCN）（頻度不明<sup>※3</sup>）**：PMLがあらわれることがあるので、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血漿交換等の適切な処置を行うこと。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の可能性の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〔「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照〕。

注1：頻度は承認時までに実施されたすべての海外臨床試験の結果に基づく

- 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、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〔「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注

意」の項参照〕。

- 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〔「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項参照〕。

- 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い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- \*\*5) 急性網膜壊死（acute retinal necrosis: ARN）（頻度不明<sup>※3</sup>）**：急性網膜壊死があらわれることがあるので、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〔「重要な基本的注意」の項参照〕。

#### (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	> 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 <sup>※2</sup>	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		
その他		不規則月経		好酸球増加症 <sup>※3</sup>

注2：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を記載

注3：海外自発報告に基づくため頻度不明

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕

- (2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔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。〔「薬物動態」の項参照〕

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

## 8. 適用上の注意

### (1) 調製時

- 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、又は薬液の変色が見られた場合は使用しないこと。
- 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。
- 3) 本剤を希釈調製する時は無菌的に操作すること。
- 4) 希釈時及び希釈後に激しく振とうしないこと。
- 5) 他剤と混合しないこと。
- 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。

### (2) 投与時

- 1) 希釈液中に異物の混入、又は薬液の変色が見られた場合は使用しないこと。
- 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。
- 3) 急速静注又は静脈内大量投与をしないこと。
- 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。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 多発性硬化症（日本人における成績）

再発寛解型多発性硬化症患者を対象に本剤300mgを4週に1回、計6回点滴静注したとき、血清中ナタリズマブ濃度推移並びに1及び6回目投与後の薬物動態パラメータは図1及び表1のとおりであった。

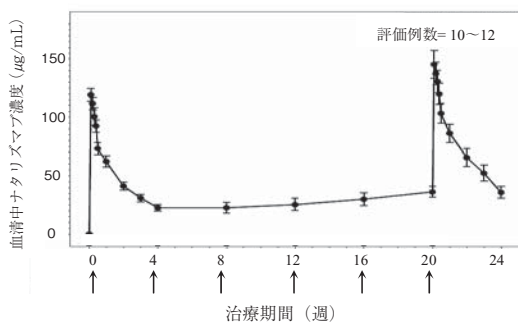


図1 日本人再発寛解型多発性硬化症患者における反復投与時の血清中ナタリズマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

矢印は本剤投与時点を示す。

2～5回目投与時についてはトラフ濃度を示す。

表1 日本人再発寛解型多発性硬化症患者における1及び6回目投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与回数	評価例数	C <sub>max</sub> , µg/mL	AUC <sub>last</sub> , µg·h/mL	AUC <sub>inf</sub> , µg·h/mL	t <sub>1/2</sub> , h	CL, mL/h	V <sub>d</sub> , L
1	12	121 ± 22.3	32379 ± 8027	45203 ± 14152	365 ± 132	7.28 ± 2.33	3.51 ± 0.84
6	10	149 ± 37.5	48165 ± 15251		397 ± 109		3.70 ± 1.08

#### (2) 多発性硬化症（外国人における成績）

多発性硬化症の患者627例に本剤300mgを4週に1回24ヵ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±52µg/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23～29µg/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）

多発性硬化症の患者625例に本剤300mgを4週に1回24ヵ月間点滴静注したとき、20例（3%）は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週時に抗体が検出された。一時的抗体陽性及び持続的抗体陽性の場合には、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（表2）。

表2 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（µg/mL）（平均値±標準偏差）

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 ± 6.84	7.50 ± 33.54	0.00 ± 0.00
12	14.91 ± 12.77	1.56 ± 5.99	1.14 ± 5.33
24	21.34 ± 15.29	6.39 ± 6.11	0.00 ± 0.00
48	23.17 ± 14.17	20.19 ± 13.81	4.92 ± 12.79
72	25.95 ± 17.39	17.39 ± 13.91	2.59 ± 6.02
96	27.91 ± 14.03	26.19 ± 15.89	7.91 ± 14.13
120	25.42 ± 13.67	24.80 ± 12.90	7.41 ± 13.30

測定時期0週以外はトラフ濃度を示す。

#### (4) 血漿交換の影響（外国人における成績）

多発性硬化症患者12例を対象とした試験において、血漿交換を5～8日間にわたって3回実施したところ、血清中ナタリズマブ濃度は低下したが、α4インテグリン受容体結合が依然として高い患者もあり、ナタリズマブの除去のためには更なる血漿交換が必要と考えられた。

## 【臨床成績】

### 1. 国内臨床試験<sup>2)</sup>

#### (1) 第Ⅱ相試験

再発寛解型多発性硬化症患者（各群47例）（体重38～96kg）を対象としたプラセボ対照無作為化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24週間点滴静注した結果、本剤群における24週間の新規活動性病巣の発生率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群0.352 ± 0.565、本剤群0.058 ± 0.075であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かった（p < 0.001、ベースライン時のGd造影病巣の有無で層別したMann-Whitney U検定）。

#### (2) 長期投与試験

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。

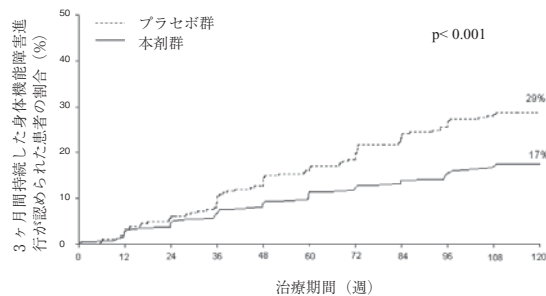
## 2. 外国臨床試験<sup>3)</sup>

第Ⅲ相試験として、外国人再発寛解型多発性硬化症患者（体重40～145kg）を対象としたプラセボ対照無作為化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2年間点滴静注した結果、本剤群における投与1年目の年間再発率は表3のとおりであり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、Hochbergの方法により検定の多重性を調整）。また、2年間の投与期間中のEDSS評価に基づく3ヵ月間持続する身体的障害進行が発現するまでの時間は図2のとおりであり、プラセボ群と比較して延長し、統計学的な有意差が認められた（ハザード比0.58、 $p < 0.001$ 、Hochbergの方法により検定の多重性を調整）。

表3 投与1年目の年間再発率（有効性解析対象集団）

	評価例数	年間再発率 (回/人・年)	群間比 (本剤群/プラセボ群)	p値
プラセボ群	315	0.805 [0.669, 0.969]	0.325 [0.256, 0.412]	$P < 0.001$
本剤群	627	0.261 [0.211, 0.323]		

投与群、ベースライン時のEDSSスコア（ $\leq 3.5$ 、 $> 3.5$ ）、ベースライン時のGd造影病巣の有無及び年齢（ $< 40$ 歳、 $\geq 40$ 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。



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

図2 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）

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>4)</sup>

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 $\alpha 4\beta 1$ インテグリンと血管内皮細胞表面のVCAM-1との相互作用が関与する。ナタリズマブは、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、ナタリズマブは、 $\alpha 4$ 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。

### 2. 実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）<sup>5,6,7)</sup>

モルモットの多発性硬化症動物モデルにおいて、ナタリズマブ又は親抗体を皮下又は心臓内投与したとき、臨床症状の発現遅延及び改善、MRI解析における浮腫及び炎症の減少並びに血液脳関門透過性の減少を示した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ナタリズマブ（遺伝子組換え）

Natalizumab (Genetical Recombination) (JAN)

本質：ヒト $\alpha 4$ インテグリンに対する遺伝子組換えモノクローナル抗体である。マウス骨髄腫（NS/O）細胞を用いて産生される450個のアミノ酸残基からなるH鎖（ $\gamma 4$ 鎖）2分子及び213個のアミノ酸残基からなるL鎖（ $\kappa$ 鎖）2分子で構成される糖タンパク質である。

分子式： $C_{6486}H_{9992}N_{1720}O_{2036}S_{48}$ （タンパク質部分、4本鎖）

分子量：146,178.16

## 【承認条件】

1. 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。
2. 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。

## 【包装】

タイサプリ点滴静注300mg 1バイアル/箱

## 【主要文献】

- 1) タイサプリ®点滴静注300mg適正使用ガイド
- 2) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験 [101MS203]
- 3) Polman CH et al, N Engl J Med 354 : 899-910 (2006)
- 4) Rudick RA et al, Expert Rev Neurother 4 : 571-80 (2004)
- 5) Kent SJ et al, J Neuroimmunol 58 : 1-10 (1995)
- 6) Kent SJ et al, J Magn Reson Imaging 5 : 535-40 (1995)
- 7) 社内資料：モルモットEAEモデルにおける有効性 [AL078]

## \*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイオジェン・ジャパン株式会社 くすり相談室  
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号  
電話：0120-560-086  
受付時間 9：00～17：00  
（祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで）

\*製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社  
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

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日から金曜日まで)

\*ホームページ：www.biogen.co.jp