



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）

横山和正¹⁾／佐藤竜介²⁾／牧岡大器²⁾／飯塚幸彦²⁾／
長谷昌知²⁾／Yan Ling²⁾／鳥居慎一²⁾／齋田孝彦³⁾

● 要旨

背景と目的：ナタリズマブ（NTZ）は世界で広く用いられている多発性硬化症（MS）の疾患修飾薬（DMD）の一つである。日本では2014年に承認され、実臨床下での有効性と安全性の検討を目的にNTZ投与患者全例を対象とした観察期間2年間の製造販売後調査（全例調査）が現在進行中である。本研究では同調査の中間解析を行い、日本人のNTZ投与患者におけるMS年間再発率（ARR）改善効果と患者背景の関係を検討した。

方 法：進行中のNTZ製造販売後調査3年目の中間集計データを用い、NTZ投与開始前と開始1年後のARRを患者背景別に比較検討した。

結 果：有効性解析対象162名のうち、再発寛解型MS（RRMS）のNTZ新規投与患者（NTZ-naïve RRMS患者）は110名であった。有効性解析対象全体、NTZ-naïve RRMS患者、さらにNTZ-naïve RRMSについて、NTZ投与1年前の再発回数、総合障害度（EDSS）、過去に使用したDMD数、直近使用のDMDを指標にサブグループで検討した結果、いずれもNTZ投与によってARRは有意に改善した。

結 論：NTZは、疾患活動性、EDSS、DMDの使用状況に関係なく日本人RRMS患者のARRを一様に低く抑制することが実臨床下で示された。さらに、DMD未使用患者であっても疾患活動性の高い場合にはNTZが早期に選択されており、添付文書や診療ガイドラインに記載通りの適正使用が確認されたとともに、その有効性も確認された。

キーワード：多発性硬化症、ナタリズマブ、実臨床下、製造販売後調査、日本

背景と目的

ナタリズマブ（NTZ, natalizumab）は、多発性硬化症（MS, multiple sclerosis）治療薬として世界で最初に承認されたモノクローナル抗体製剤である。NTZは2004年に初めて米国で承認されて以降65カ国以上で販売されており、日本では2014年3月にMS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。

NTZの有効性と安全性は、欧米を中心とした2つの海外第Ⅲ相臨床試験で主に示されている。再発型MS患者を対象に実施されたAFFIRM試験ではプラセボに対するNTZの優位性が¹⁾²⁾、インターフェロン（IFN, interferon）β-1aを投与中の再発寛解型MS（RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis）患者で1回以上のMS再発を経験した患者を対象にしたSENTINEL試験ではIFN β-1a単剤群に対するNTZ併用群の優位性が示された³⁾。

1) 順天堂大学医学部脳神経内科 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（〒113-8431 東京都文京区本郷3-1-3 順天堂大学医学部脳神経内科）
電話番号：03-3813-3111, Fax：03-5800-0547

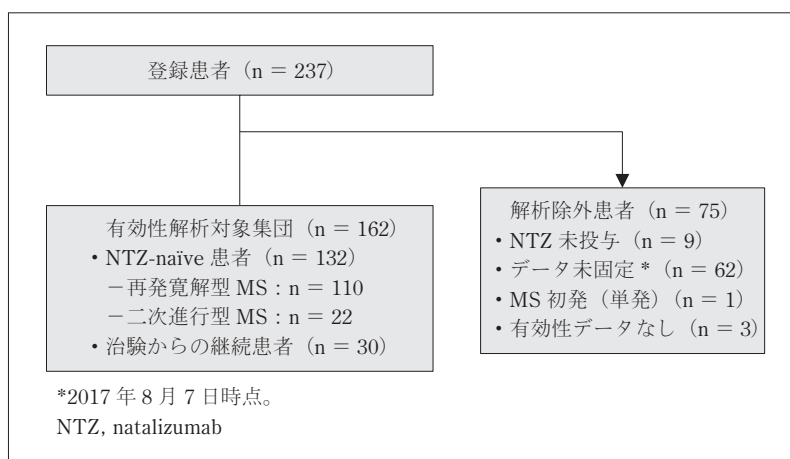


図1 解析対象集団

これらの試験では、有効性は年間再発率 (ARR, annualized relapsing rate), 総合障害度 (EDSS, expanded disability status scale) スコア, MRI 所見にて評価された。また, 実臨床下での NTZ 長期投与時の安全性, 有効性については欧州, 豪州, カナダ, 南米の 17 カ国が参加した観察研究である Tysabri Observational Program (TOP) 研究が進行中であり⁴⁾, これらの国々から安全性と有効性のデータが蓄積されつつある。

日本では, RRMS 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験で 24 週後の EDSS スコアと 24 週後と 1 年後の ARR の改善, 安全性が確認されたことをうけて承認されたが⁵⁾⁶⁾, NTZ 投与群は 47 名と少数であったこと等から, NTZ 使用患者全例を対象とした製造販売後調査が承認条件として付与された。2014 年 6 月より開始された本製造販売後調査は現在進行中であり, 第一報として全体の患者背景, 安全性, 有効性, 投与中止例について, 市販後約 20 カ月の時点 (2016 年 11 月 7 日で固定されたデータ) での中間解析結果を報告した⁷⁾。しかし, 患者背景別に層別化した日本人 MS 患者に対する NTZ の実臨床下での使用状況や有効性の詳細については十分なエビデンスが蓄積されていない。

本中間解析の第二報論文では, NTZ 投与が日本人 MS 患者の ARR に与える影響を検討するため, 日本で進行中の NTZ 製造販売後調査 3 年目の中間集計データを用い, TOP 研究 5 年目の中間報告⁴⁾と同様に, EDSS スコア, MS 再発回数, 疾患修飾薬 (DMD, disease-modifying drug) 使用歴, MS 治療歴等の背景因子を用いて行った層別解析の結果

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, 観察期間 2 年間の NTZ (タイサブリ[®]) 製造販売後調査⁷⁾ 3 年目の中間集計データを用いた。対象は NTZ 上市後に日本国内で本剤を投与された 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。NTZ の国内治験⁵⁾⁶⁾ への登録患者も本剤の投与が市販薬に切り替わった時点で本調査に参加した (以下, 治験からの継続患者)。登録期間及び調査期間は 2014 年 6 月 4 日からとし, 本研究では 2017 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⁷⁾。

層別解析では, ベースラインでの NTZ 投与歴の有無, EDSS スコア, MS 再発回数, DMD 使用歴, MS 治療歴等の背景因子で層別化し, NTZ 投与開始前後での ARR を負の二項回帰モデルを用いて比較した。

結 果

2017 年 8 月 7 日時点の登録患者数は合計 237 名であった。データ固定された 202 名のうち, NTZ を投与されなかった患者, 初発 (単発) の MS 患者, 有効性データのない患者を除く, 162 名を解析対象とした (図 1)。解析対象患者のうち, 治験からの継続患者 (30 名) を除いた NTZ 新規投与患者

表1 全体及びNTZ-naïve RRMS患者の患者背景

項目		解析対象全体 (n = 162)	NTZ-naïve RRMS 患者 (n = 110)
女性患者, n (%)		110 (67.9)	82 (74.5)
入院/外来, n (%)	外来	153 (94.4)	104 (94.5)
	入院	5 (3.1)	4 (3.6)
	入院/外来	4 (2.5)	2 (1.8)
初発のMS症状 発症からの期間 (年)	平均値 ± SD	9.89 ± 6.82 *	8.75 ± 7.50 †
	中央値 [最小値, 最大値]	8.42 [0.08, 33.41] *	7.50 [0.08, 33.41] †
MS 病型 n (%)	初発 (単発)	0 (0.0)	0 (0.0)
	再発寛解型	138 (85.2)	110 (100.0)
	二次進行型	24 (14.8)	0 (0.0)
	一次進行型	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢 (歳)	平均値 ± SD	39.5 ± 11.1 ‡	37.7 ± 11.0 §
	中央値 [最小値, 最大値]	39.0 [15, 78] ‡	37.0 [15, 78] §
体重 (kg)	平均値 ± SD	56.09 ± 11.20 ¶	54.74 ± 10.59 ¶
	中央値 [最小値, 最大値]	54.00 [39.0, 92.9] ¶	52.10 [39.0, 91.5] ¶
MS 治療歴	DMD 投与歴なし	29 (17.9) ¶	20 (18.2) ¶
	IFN のみ	42 (25.9) ¶	23 (20.9) ¶
	FTY のみ	31 (19.1) ¶	26 (23.6) ¶
	IFN ⇄ FTY	56 (34.6) ¶	39 (35.5) ¶
	免疫抑制剤 **	4 (2.5) ¶	2 (1.8) ¶
DMD 使用歴 n (%)	なし	30 (18.5) ¶	20 (18.2) ¶
	1 種類	62 (38.3) ¶	45 (40.9) ¶
	2 種類以上	70 (43.2) ¶	45 (40.9) ¶
EDSS スコア	平均値 ± SD	2.96 ± 2.26 ‡	2.69 ± 2.20 §
	中央値 [最小値, 最大値]	2.50 [0.0, 8.5] ‡	2.00 [0.0, 8.5] §
JCV 抗体, n (%)	陽性	97 (59.9)	67 (60.9)
	陰性	64 (39.5)	43 (39.1)
	不明	1 (0.6)	0 (0.0)
抗アクアポリン4抗体陰性, n (%)		155 (100.0) ‡	104 (100.0) ††

*n = 160; †n = 108; ‡n = 155; §n = 106; ¶n = 147; ¶n = 101;

** mitoxantrone, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide and mycophenolate mofetil; †† n = 104
DMD, disease modifying drug; EDSS, expanded disability scale; FTY, fingolimod; IFN, interferon;
JCV, John Cunningham virus; MS, multiple sclerosis; NTZ, natalizumab; SD, standard deviation

表2 初回投与から最終投与までのNTZ投与期間

		全体 (n = 162)	中止症例 (n = 75)	NTZ-naïve RRMS (n = 110)
投与期間, 平均値 ± SD		14.17 ± 7.51	11.23 ± 7.99	13.58 ± 6.96
投与期間, 中央値 [最小, 最大]		12.4 [0.0, 26.5]	10.6 [0.0, 23.8]	12.2 [0.0, 26.5]
区分別 集計 n (%)	6 カ月未満	28 (17.3)	28 (37.3)	19 (17.3)
	6 カ月以上 12 カ月未満	40 (24.7)	12 (16.0)	26 (23.6)
	12 カ月以上 18 カ月未満	36 (22.2)	12 (16.0)	32 (29.1)
	18 カ月以上 24 カ月未満	40 (24.7)	23 (30.7)	26 (23.6)
	24 カ月以上	18 (11.1)	0 (0.0)	7 (6.4)

NTZ, natalizumab; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis; SD, standard deviation

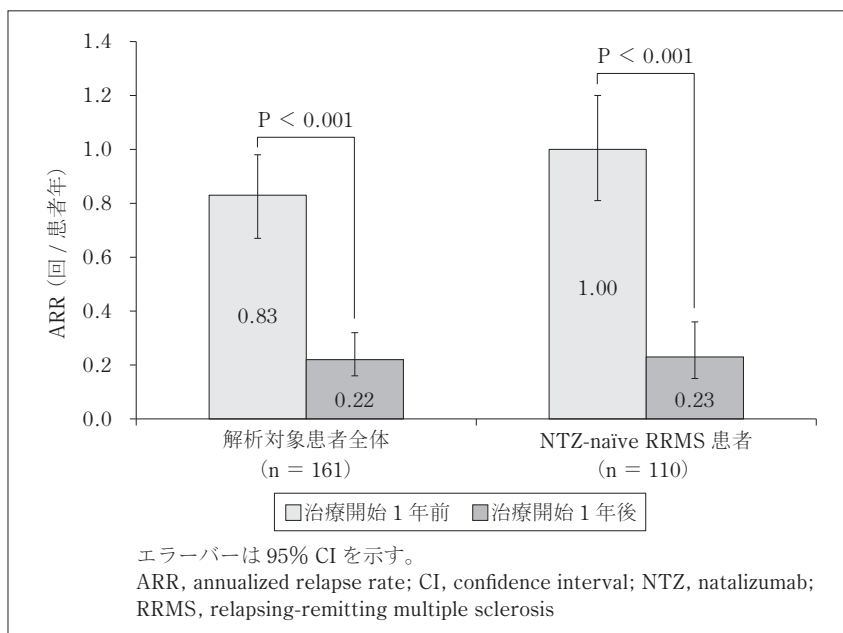


図2 全体 (n = 161) 及び NTZ-naïve RRMS 患者の ARR (n = 110)

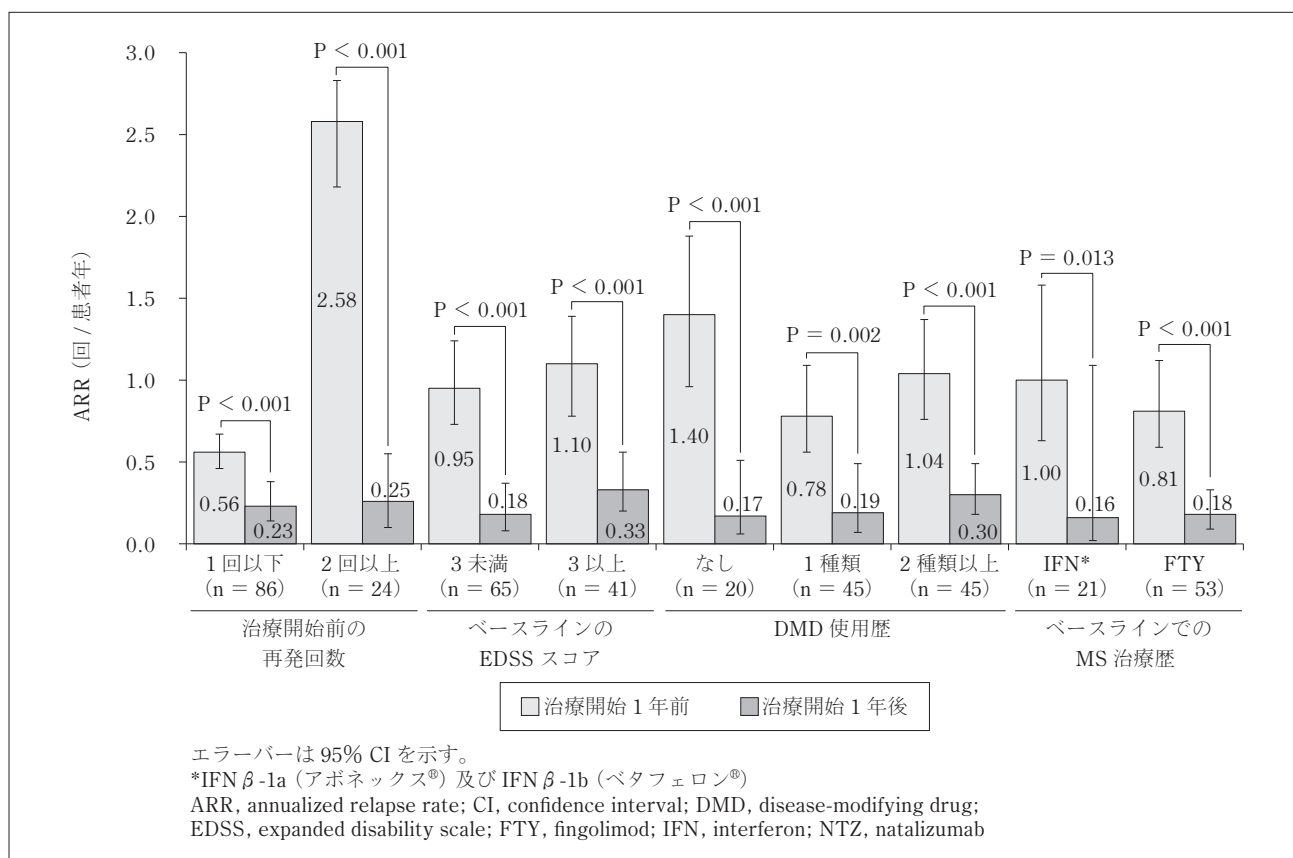


図3 患者背景別にみた NTZ-naïve RRMS 患者の ARR (n = 110)

(以下, NTZ-naïve 患者) は 132 名, そのうち RRMS 患者は 110 名であった。解析対象患者全体及び NTZ-naïve かつ RRMS の患者 (以下, NTZ-naïve RRMS 患者) の患者背景を表 1 に示した。

NTZ-naïve RRMS 患者では解析対象全体と比べてやや女性の割合が高い傾向にあったが, 概して患者背景は両群で類似していた。解析対象患者の NTZ 平均投与期間は 14 カ月であり, 投与期間 1 年以上

の患者が約6割を占めていた(表2)。

解析対象全体, NTZ-naïve RRMS 患者のいずれにおいても, 治療開始1年後のARRは治療開始前と比べて有意に減少した(各0.83から0.22, 1.00から0.23, $P < 0.001$) (図2)。治験からの継続患者では, ARR (95% CI) は治療開始前では0.27 (0.13, 0.59), 治療開始1年後では0.19 (0.09, 0.42) とARRは有意な変化を示さず ($P = 0.486$), 再発抑制効果が維持された。患者背景別に層別化したサブグループ解析では, すべてのグループでNTZ治療開始前と比べ, NTZ治療開始1年後でARRは次のとおり, 有意に改善した。治療開始前の再発回数が1回以下の患者と2回以上の患者のARRは有意に改善した(各0.56から0.23, 2.58から0.25, ともに $P < 0.001$) (図3)。ベースラインのEDSSスコアが3未満の患者と3以上の患者のARRは有意に改善した(各0.95から0.18, 1.10から0.33, ともに $P < 0.001$) (図3)。治療開始前のDMD使用歴なしの患者, 1種類の患者, 2種類以上の患者のARRは有意に改善した(各1.40から0.17, 0.78から0.19, 1.04から0.30, $P < 0.001$, $P = 0.002$, $P < 0.001$) (図3)。IFN β -1a 又は IFN β -1bの使用歴のある患者, フィンゴリモド (FTY, fingolimod) 使用歴のある患者のARRは有意に改善した(各1.00から0.16, 0.81から0.18, $P = 0.013$, $P < 0.001$) (図3)。

考 察

本解析では, 日本で進行中のNTZ製造販売後調査中間集計データを用い, 患者背景別にNTZ投与開始前後でのARRを検討した。

欧州と他の国々において, 実臨床下での長期観察研究, TOP研究が進行中であるが, TOP研究5年目の中間報告⁴⁾と本調査では患者背景にやや違いが認められた。ベースライン時, 本調査とTOP研究5年目の中間報告⁴⁾の登録患者はそれぞれ, 再発回数1回以下が78% (86/110), 36%, EDSSスコア3未満が61% (65/106), 37%, DMD使用歴なしが18% (20/110), 9%, DMD使用歴1種類が41% (45/110), 46%, DMD使用歴2種類以上が41% (45/110), 45%であった。本調査ではTOP研究と比較して疾患活動性の低い患者の割合が多い傾向にあった。これは既報⁸⁾と同様の傾向であり, 遺

伝的背景の違いや環境が要因と考えられるとともに⁹⁾¹⁰⁾, 日本では初期からDMDを投与されていることでMSの進行が抑制されている可能性⁸⁾や発売当初は本剤の処方医が限られていたことによる影響も考えられた。

ベースラインのARRは, 本調査20カ月時の中間解析では解析対象症例全体で0.59, NTZ-naïve患者で0.79であったのに対し⁷⁾, 3年目の中間集計データを用いた本研究では解析対象症例全体で0.83, NTZ-naïve患者で0.95 (data not shown) と高い傾向にあった。初販後の時間が経過するにつれ, より疾患活動性の高い患者に対してNTZが使用されてきている傾向がうかがわれた。ベースラインでのJCV抗体陽性患者の割合は, 本調査では59.9%に対し本調査20カ月時の中間解析では62.3%と類似していた。JCV抗体陽性であっても疾患活動性が高いなど医師が必要と判断した患者に対しては, NTZによる治療が開始されていることを示唆しているかもしれない。PML発症リスクとして抗JCV抗体インデックス値が高値であることが知られている¹¹⁾が, 本調査では抗JCV抗体インデックス値に関する情報を収集していないため, その点については検討していない。

DMD使用歴別にみると, DMD使用歴のない患者では治療開始1年後のARRが0.17であったのに対し, 1種類のDMD使用歴ありの患者では0.19, 2種類以上のDMD使用歴ありの患者では0.30と, 使用したことのあるDMDの数が多いほど, 治療1年後のARRは高い傾向にあった。また, EDSSスコア3未満の患者では治療開始1年後のARRが0.18であり, EDSSスコア3以上の患者(治療開始1年後のARR: 0.33)よりもARRが抑制される傾向が認められた。これらはTOP研究と同様の傾向であり⁴⁾, 日本人MS患者においてもEDSSがより低い段階でNTZ投与を開始することの有用性が示唆された。また, 本調査ではDMD使用歴なしの患者の治療開始1年前のARRは1.40とNTZ-naïve RRMS患者全体の1.00よりも高かったが, これらの患者でも治療開始後1年後のARRが0.17と有意に抑制されたことから, DMD使用歴なしの患者に対するNTZの有用性も確認された。最近の国内ガイドラインでは疾患活動性の高いMS患者に対して早期からNTZなどの薬剤を選択する場合があるこ

とが記載されており¹²⁾、より高い疾患活動性の患者に対してNTZが適正に使用されていることがうかがえた。

日本では、承認されているDMDの数が限られており、またNTZの承認時期が遅かったことも影響して他国よりもベースラインでのFTYの使用率が高く、本調査でもFTY使用歴のある患者は有効性解析対象の53.7%を占めていた。本調査ではNTZ投与開始時にFTYを使用していた患者(ベースラインのARR:0.81)の治療1年後のARRは0.18と他の患者群と大差なく、FTYからNTZへ切り替えた場合でさえ、NTZは高いARR抑制効果を示すと考えられた。

MS治療薬の有効性評価ではEDSSスコアも重要な指標の一つであるが、本解析では未解析であり、今後、実施を予定している。また、安全性については第一報で報告したが、今回の報告では未解析である。安全性のデータは、今後の解析のために継続的に収集している。NTZの注意すべき副作用として進行性多巣性白質脳症(PML, progressive multifocal leucoencephalopathy)が知られている^{13)~16)}。日本国内でも、NTZ投与患者において2016年に1例のPML発症報告がある。PML発症リスクを最小限にするため、タイサブリ®点滴静注300mg適正使用ガイドに基づき、JCV抗体indexを指標としたPMLの推定発現率の利用と定期的なMRIのモニタリングの実施が望まれる¹¹⁾。

結 論

本研究によりNTZは、疾患活動性、ベースラインでのEDSS、過去に使用したDMDの数や種類に関係なく、日本人MS患者のARRを一様に低く抑えることが実臨床下で確認された。さらに、DMD未使用患者であっても、添付文書や診療ガイドラインの記載通り疾患活動性の高い場合にはNTZが早期に選択される場合があり、適正使用が確認されたとともにその有効性も確認された。また、これらの結果は、これまでの臨床研究⁴⁾と一致していた。

謝 辞

本研究の統計解析は、著者の指示に基づいて株式会社インテリムの上中秀敏氏が行った。本論文の初稿作成及び編集は、著者の指示に基づいてシュプリンガー・ヘルスケア、

inScience Communicationsの林こころ、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

本研究に対する資金、及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、大原薬品工業株式会社、小野薬品工業株式会社、旭化成メディカル株式会社、田辺三菱製薬株式会社、MiZ株式会社、日本製薬株式会社、アッヴィ合同会社が出資する寄付講座に所属している。RS、HM、YI、YL、ST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。MHは、本研究終了時点では、バイオジェン・ジャパン株式会社の社員で、バイオジェンの株式を保有していた。TSは本研究に関連し、開示すべきCOIがない。

引 用 文 献

- 1) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; **354**: 899-910.
- 2) Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, 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 Neurol* 2009; **8**: 254-60.
- 3) Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al; SENTINEL Investigators: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; **354**: 911-23.
- 4) Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al; TYSABRI Observational Program (TOP) Investigators: Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**: 1190-7.
- 5) Saida T, Kira JI, Kishida S, et al; Natalizumab Trial Principal Investigators: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord* 2017; **11**: 25-31.
- 6) Saida T, Kira JI, Kishida S, et al; Natalizumab Trial Principal Investigators: Safety and Efficacy of Natalizumab in Japanese Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Open-Label Extension Study of a Phase 2 Trial. *Neurol Ther* 2017; **6**: 39-55.

- 7) Saida T, Yokoyama K, Sato R, et al: Safety and Effectiveness of Natalizumab: First Report of Interim Results of Post-Marketing Surveillance in Japan. *Neurol Ther.* 2017; **6**: 197-211.
 - 8) Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, et al: Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK. *J Neurol.* 2015; **262**: 831-6.
 - 9) Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al; South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium: Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2012; **7**: e48592.
 - 10) McElroy JP, Isobe N, Gourraud PA, et al: SNP-based analysis of the HLA locus in Japanese multiple sclerosis patients. *Genes Immun* 2011; **12**: 523-30.
 - 11) 吉良潤一 監修: タイサブリン®点滴静注 300 mg 適正使用ガイド. 第3版, バイオジェン・ジャパン株式会社. 東京, 2015.
 - 12) 日本神経学会 監修: 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 医学書院, 東京, 2017.
 - 13) Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL: Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; **353**: 369-74.
 - 14) Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; **353**: 362-8.
 - 15) Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; **353**: 375-81.
 - 16) Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al: Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; **354**: 924-33.
-

Effectiveness of Natalizumab in Japanese Patients with Multiple Sclerosis According to Background Factors: Findings from Second Report of an Interim Analysis of the Natalizumab Post-marketing Surveillance

Kazumasa YOKOYAMA¹⁾ / Ryusuke SATO²⁾ / Haruki MAKIOKA²⁾ / Yukihiro IIZUKA²⁾ /
Masakazu HASE²⁾ / Yan LING²⁾ / Shinichi TORII²⁾ / Takahiko SAIDA³⁾

- 1) Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine
- 2) Biogen Japan Ltd.
- 3) Kyoto Min-iren Central Hospital and Kansai Multiple Sclerosis Center

Name and address for correspondence : Kazumasa YOKOYAMA

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan (Hongo 3-1-3, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan)
Tel: +81 3 3813 3111 fax: +81 3 5800 0547 Email: kazumasa@juntendo.ac.jp

Abstract

Background and Aim: Natalizumab (NTZ) is a disease-modifying drug (DMD) that has been used worldwide for the treatment of multiple sclerosis (MS). In Japan, NTZ was approved in 2014, and all-case post-marketing surveillance with a 2-year observation period enrolling all patients who took NTZ is currently ongoing to investigate the effectiveness and safety of NTZ in the clinical setting. By performing the present interim analysis of the surveillance results, we aimed to investigate the association between improvement in MS annual relapse rate (ARR) and background factors in Japanese patients in patients with natalizumab.

Methods: Using the 3-year interim data from the post-marketing surveillance, ARRs before NTZ treatment and after 1 year were analyzed according to patient background factors.

Results: Of 162 patients included in the effectiveness analysis, 110 were NTZ-naïve patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NTZ-naïve RRMS patients). After NTZ treatment, ARRs were significantly improved in all patient groups i.e. the effectiveness analysis population, NTZ-naïve RRMS patients and subgroups of NTZ-naïve RRMS patients according to the number of relapses at 1 year before NTZ treatment, expanded disability status scale (EDSS) score, number of prior DM use and the most recent DMD use.

Conclusions: NTZ reduced ARR to a low level in Japanese RRMS patients in the clinical setting consistently regardless of disease activity, EDSS score or prior DMD use. It was also shown that NTZ was being used at the early stage even in DMD-naïve patients in the case of high disease activity, in accordance with the package insert and clinical guidelines, and effectiveness of NTZ was confirmed.

Key words: multiple sclerosis: natalizumab: real world evidence: post-marketing surveillance:
Japan