

タイサブリ®点滴静注300mg 適正使用ガイド

【監修】

九州大学大学院医学研究院 神経内科学
教授 吉良 潤一 先生

2014年6月発売

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

【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]

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、最新の製品添付文書を参照してください。

目 次

略 語	3
1.はじめに	4
(1) 効能・効果	5
(2) 用法・用量	6
2.タイサブリの治療スケジュール	7
3.タイサブリ治療に際しての注意事項	8
(1) 警告	8
(2) 禁忌	10
(3) 使用上の注意	10
(4) 相互作用	10
(5) 治療前検査	11
(6) 患者への説明と同意取得	11
(7) 患者登録プログラム	13
(8) 投与方法と注意点(希釈から点滴まで)	14
4.進行性多巣性白質脳症(PML)等の日和見感染症	16
(1) 日和見感染症	17
① タイサブリ治療時に報告された日和見感染症	17
② ヘルペス感染症	17
③ 日和見感染症が疑われた時の対処	17
(2) PMLとは	18
① 疫学	18
② 病因	18
③ 病理	18
④ 症状	18
⑤ 診断	19
(3) タイサブリ関連のPML	20
① PMLのリスク因子	20
② 抗JCV抗体検査	21
(4) PMLが疑われた時の対処法	22
① タイサブリ治療中の基本的な注意点	22
② PMLとMS再発の臨床的鑑別	23
③ MRIによるPMLとMS再発の鑑別	25
④ 髄液のJCV遺伝子検査によるPMLとMS再発の鑑別	28

(5)PMLの管理	31
①PMLの治療	31
②PMLの予後	31
③免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)	32
5.投与に伴う副作用	33
(1)過敏症について	33
(2)Infusion Reactionとして過敏症が発現した場合の管理	33
(3)Infusion Reactionとして過敏症以外の副作用が発現した場合の管理	33
6.抗ナタリズマブ抗体	34
7.その他	36
(1)肝障害のリスク	36
(2)悪性腫瘍のリスク	37
(3)生殖発生毒性のリスク	38
(4)原材料に関する注意	38
8.国内外主要臨床試験で認められた主な副作用一覧表	39
9.文 献	41
10.参考資料	44
①タイサブリカード	44
②タイサブリ治療開始同意説明文書	45
③タイサブリ治療継続同意説明文書	47
④タイサブリ使用患者登録票(治療開始時)	49
⑤タイサブリ使用患者連絡票(6ヵ月ごとの追跡)	50
⑥タイサブリ治療中止連絡票	51

略 語

AFFIRM	Natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis	AFFIRM試験
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
BBB	blood brain barrier	血液脳関門
CAM	cell adhesion molecule	細胞接着分子
CD	Crohn disease	クローン病
CNS	central nervous system	中枢神経系
DMD	disease-modifying drug	病態修飾薬
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学会
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery	FLAIR像
Gd	gadolinium	ガドリニウム
HAART	highly active anti-retroviral therapy	強力な抗レトロウイルス療法
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IFNβ	interferon beta	インターフェロンベータ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome	免疫再構築炎症反応症候群
JCV	John Cunningham virus	JCV
NIH	National Institute of Health	米国国立衛生研究所
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NMO	neuromyelitis optica	視神経脊髄炎
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PLEX	plasma exchange	血漿交換
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
TSE	transmissible spongiform encephalopathy	伝達性海綿状脳症
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1	VCAM-1

1.はじめに

タイサブリ®点滴静注300mg(タイサブリ)は、これまでにない作用機序の多発性硬化症(multiple sclerosis:MS)に対する病態修飾薬(disease-modifying drug:DMD)です。タイサブリの有効成分であるナタリズマブ(遺伝子組換え)は、 $\alpha 4\beta 1$ インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体(IgG4)で、マウス骨髄腫細胞株を用いて産生しています。

ナタリズマブは、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する $\alpha 4\beta 1$ インテグリンとVCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1)及びフィブロネクチン(fibronectin)との相互作用を阻害します。すなわち、 $\alpha 4\beta 1$ インテグリンは、白血球の血管内皮細胞への接着に関与し、白血球が血管内皮細胞を通過し、実質組織に移行する過程に関与します。

MSは、中枢神経を侵す炎症性脱髄疾患で、様々な程度の軸索障害を伴います。活性化Tリンパ球が血液脳関門(blood brain barrier:BBB)を通過して脳実質組織に移行することにより、血管内皮細胞の活性化、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等の一連の炎症反応を引き起こし、脱髄に至ると考えられています(French-Constant, 1994年)。リンパ球のBBB通過にはVCAM-1と $\alpha 4\beta 1$ インテグリンとの相互作用が必要であり、ナタリズマブによってこの相互作用が阻害される結果、活性化リンパ球の実質細胞への移行が阻害されます。このような作用機序は、MS治療において主に使用されているインターフェロンベータ(interferon beta:IFN β)製剤とはまったく異なり、再発寛解型をはじめとする「MSの再発予防及び身体的障害の進行抑制」が期待されています。

2014年3月現在、タイサブリは米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)、欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)ほか世界65ヵ国以上で、MSに対する治療薬として承認されています。また、米国ではクローン病(Crohn disease:CD)に対する治療薬としても承認されています。日本においては、2014年3月24日に「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を効果・効能として製造販売が承認されました。

本適正使用ガイドでは、タイサブリを安全にご使用いただくためにタイサブリ治療で最も注意すべき有害事象である進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy:PML)を中心に解説しております。

また当社は、タイサブリ使用実態下での有効性及び安全性に関するデータを早期に収集・確認するために、全例を対象とした使用成績調査を実施すること等で適正使用の推進を図ってまいります。

タイサブリの使用に際しましては、最新の添付文書及び本適正使用ガイドをお読みいただき、適正にご使用いただきますようお願いいたします。

(1) 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。

効能・効果に関連する使用上の注意について:

1. 「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「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ます(TYSABRI 欧州添付文書, 2013年)。

タイサブリは、下記患者集団における活動性の高い再発寛解型多発性硬化症(relapsing-remitting MS: RRMS)に対する病態修飾療法の単剤治療として適用される。

●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。

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について

国内臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験は、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ません。

3. 視神経脊髄炎(neuromyelitis optica: NMO)について

海外臨床試験では、NMO関連疾患を有する患者は対象から除外されています。また、国内臨床試験からもNMOの診断又は病歴のある患者(3錐体以上の脊髄長大病変を有する患者、抗アクアポリン4抗体陽性患者等)は除外されています。さらにタイサブリがNMO患者に対し有効ではない可能性が報告されている(Kleiter, 2012年; Barnett, 2012年)ことから、現時点でNMOに対するタイサブリの有効性及び安全性を評価したエビデンスは存在しません。したがって、タイサブリの使用に際してはNMOとの適切な鑑別診断が重要であることをご留意ください。

(2)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〉

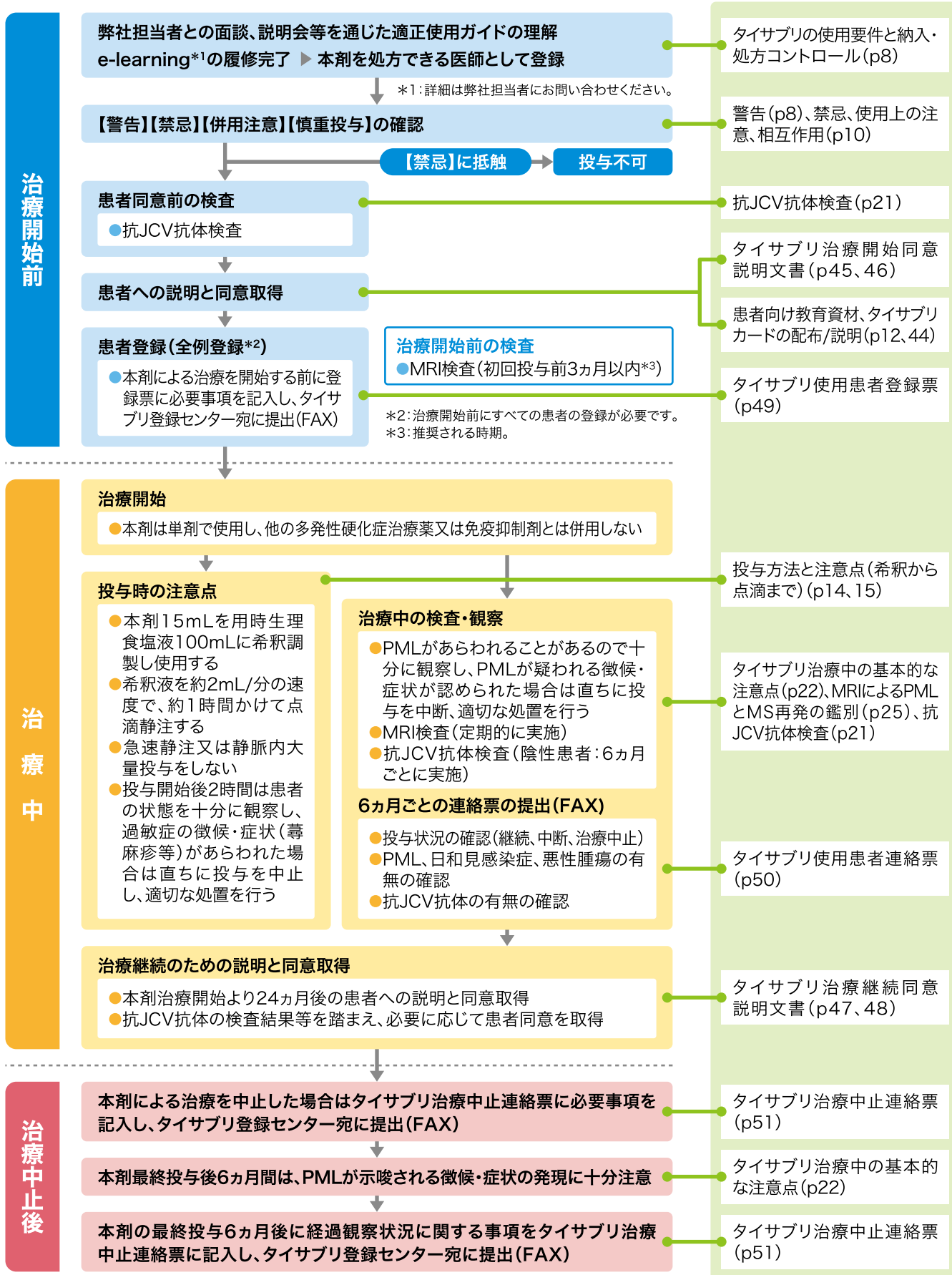
本剤による治療は単剤で行い、他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤とは併用しないこと(急性増悪の治療を目的とした短期のステロイド剤の使用を除く)(本剤の投与中及び投与中止後12週間は免疫系への相加的な抑制作用により、PMLを含む感染症が誘発されるおそれがある。なお、本剤に他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤を上乗せしたときの効果の増強は検討されていない)。

用法・用量に関連する使用上の注意について:

IFN β -1aを併用した海外臨床試験において、2例のPML症例が認められています。いずれもタイサブリに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した。1例は非致死性の症例であり、タイサブリ投与中止から約3ヵ月後に改善が認められました。もう1例は、タイサブリ投与中止から約1ヵ月で死亡に至りました。

2. タイサブリの治療スケジュール

以下の流れに沿ってタイサブリ治療を行ってください。



※本剤のご使用に際しては、製品添付文書をよくご確認ください。

上記の全例登録(登録票及び連絡票の提出)とともに使用成績調査(全例調査)にもご協力ください。

3.タイサブリ治療に際しての注意事項

(1)警告

【警告】

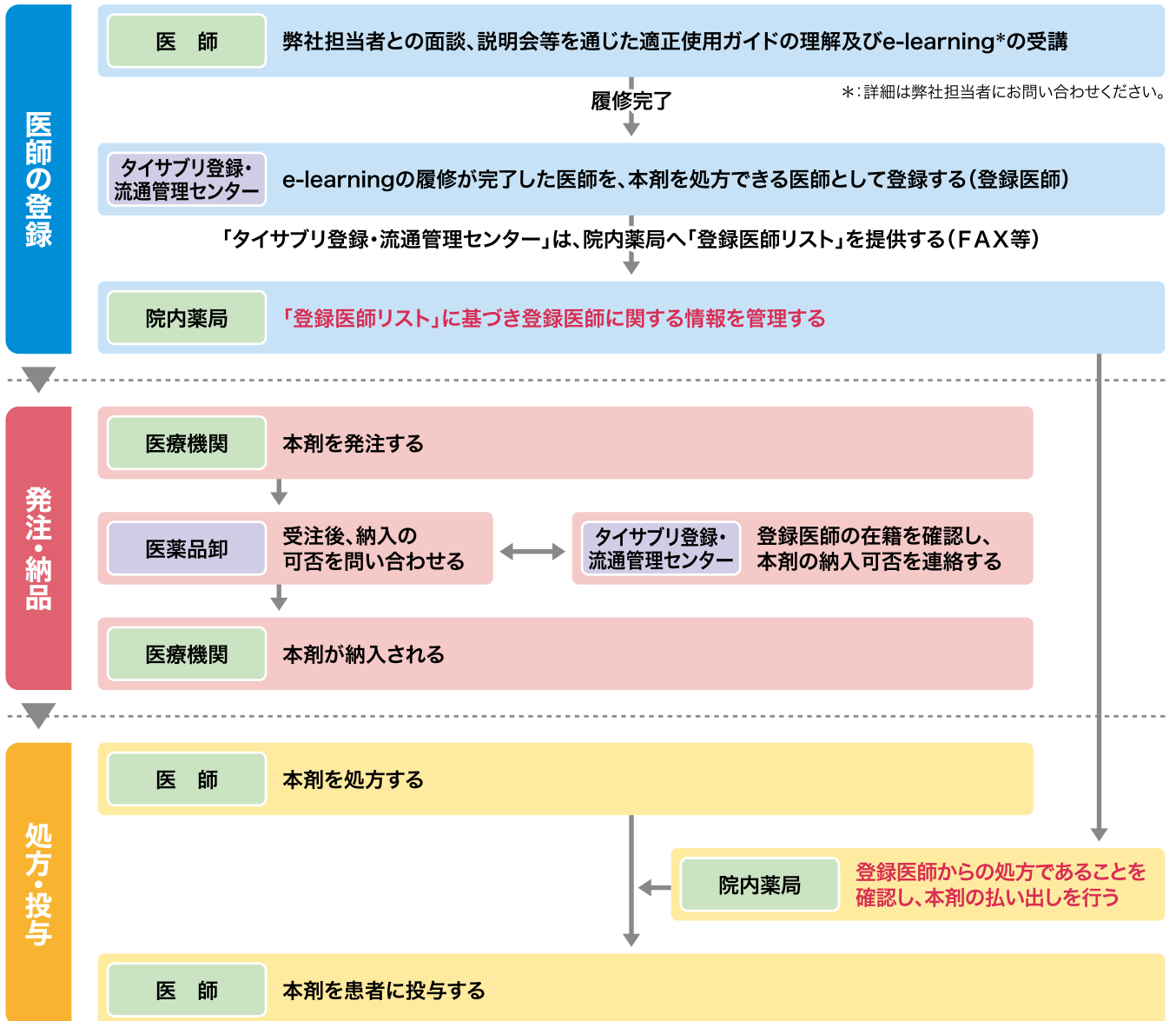
1. 本剤の投与により進行性多巣性白質脳症(PML)、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている。これらの情報を患者に十分に説明し同意を得た上で、本剤による治療が適切と判断される場合にのみ投与すること。また、本剤による治療においては、これらの副作用により致命的な経過をたどることがあるので、PML等の重篤な副作用に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで投与すること[「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]。
2. PML発症のリスク因子として、抗JCウイルス(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]。

タイサブリの使用要件と納入・処方コントロール:

タイサブリを使用するための医師要件と施設要件が定められています(p9参照)。

弊社担当者による面談又は説明会等を通じて本適正使用ガイドを理解し、e-learningを修了した医師のみが「タイサブリ登録・流通管理センター」に登録され、タイサブリを使用することができます。タイサブリは、登録医師の所属する施設のみで使用することができます。

タイサブリの納入・処方コントロール



本剤を使用するための医師の要件

- 本剤に関する適正使用プログラム*の履修が完了していること。
- 原則として、日本神経学会専門医の資格(認定神経内科専門医)を有している、又は、それと同等の資質を有し、日本神経学会、日本神経免疫学会又は日本神経治療学会のいずれかに属していること。

*: 弊社担当者との面談、説明会等を通じた適正使用ガイドの理解及びe-learningの受講。

本剤を使用するための施設の要件(中核病院との連携等を含む)

- 本剤の使用が可能な登録された医師が在籍している施設であること。
- 本剤の重篤な副作用(PML等)に対応できる診療体制が取られているか、又はそれが可能な中核病院と連携している施設であること。

「本剤の重篤な副作用に対応できる診療体制が取られている施設」とは、以下の処置を行うことが可能な施設です。

- ① 本剤の投与によりInfusion Reaction(全身性の過敏症を含む)が発症した際に速やかに治療を実施することができる
- ② PMLが疑われた際に速やかにMRI検査を実施することができる
- ③ PMLと診断された際に速やかに血漿交換療法が開始でき、また、その後の治療を実施することができる

- 全例登録及び使用成績調査(全例調査)への理解と協力が得られる施設であること。

(2) 禁忌

【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]

(3) 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が報告されている) [「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]

(4) 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。	

(5) 治療前検査

タイサブリ治療により、PMLがあらわれることがあります。PML発症リスクを評価するために、抗JCV抗体検査を実施し、検査結果を患者に説明した上で治療開始の同意を取得してください(p7参照)。

また、PMLの診断にはMRI検査が有用であり、経時的なMRI上の変化を把握するために、タイサブリ治療開始前にMRI検査を実施してください。

(6) 患者への説明と同意取得

タイサブリ治療のベネフィットとリスクについて、患者向け教育資材「タイサブリってなんだろう？」及び「タイサブリカード」を用いて患者に十分に説明し、「タイサブリ治療開始同意説明文書」を用いて同意を取得してください。治療開始後も、定期的にPMLのリスクについて患者に説明してください。投与期間が長くなるとPMLがあらわれることがあるため、タイサブリ治療のベネフィットとリスクに関して医師と患者の間で個別に再検討する必要があります。治療開始から24ヵ月後には必ず患者に対してタイサブリ治療のリスク、特にPMLがあらわれることがあることを再度説明し、「タイサブリ治療継続同意説明文書」にて同意を取得してください。患者の家族や介護者に対しても、PML発症早期の徴候及び症状について説明してください。

「タイサブリカード」は、患者（及びその家族や介護者）がMSの悪化、又は気分、行動、記憶力の変化、運動麻痺、言語障害、意思疎通の障害等の新たな症状に気づいた場合、主治医又は医療機関に連絡することを意識づけるためのものです。「タイサブリカード」の内容を十分に理解するよう患者（及びその家族や介護者）に説明し、理解度に応じてサポートしてください。

「タイサブリカード」には主治医の連絡先の記入欄があります。主治医の先生は患者に渡す前に必ず連絡先を記入してください。「タイサブリカード」の追加が必要な場合は、弊社担当者までご連絡ください。

タイサブリの最終投与から6ヵ月間は、PML等の副作用が発現する可能性があるため、「タイサブリカード」を携帯するよう患者にご指導ください。

■患者への提供資料

●患者向け教育資料「タイサブリってなんだろう？」



●タイサブリカード

本カードは必ず携帯してください タイサブリカード TYSABRI Card タイサブリは多発性硬化症(MS)の再発を予防し、また、身体的障害の進行を抑制する薬です。 このタイサブリカードには、治療前の注意事項および治療中に起こりうる副作用の情報が記載されています。	●医療機関受診の際には、このカードを医師・薬剤師に見せてください。 ●この薬による治療を開始する前に、医療機関で渡されたタイサブリに関する指導要などをよくお読みください。 ●この薬を中止した後も副作用があらわれる可能性があります。中止後6か月間はこのカードを携帯してください。 ●このカードを、ご家族やご友人、介護者の方にも読んでもらってください。ご自身では気づかない症状に気づいてくれるかもしれません。 ※気分の変化または行動の変化、記憶の欠落、言語障害あるいはコミュニケーション障害	医療機関名: _____ 担当医師名: _____ 住 所: _____ 電 話 番 号: ()-()-() 登録番号: T _____	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 受付時間: 午前9:00～午後5:00 (祝祭日、会社休日も除く 月曜日から金曜日まで) TYS507MM01 (作成年月 2015年6月)
あなたの情報 お 名 前: _____ 電 話 番 号: ()-()-() タイサブリ治療を開始した日: _____年 _____月 _____日	タイサブリ治療中の注意事項 ●以下に当てはまる人は、タイサブリを使用することができません。 ・タイサブリ投与により過敏症を経験したことがある人 ・進行性多発性白質脳症(PML)を発症している人、又はPMLを経験したことがある人 ・免疫機能が重大な問題がある人 ・重要な感染症を発症している人 ●タイサブリによる治療を受けている間は、他の多発性硬化症(MS)治療薬や免疫抑制剤を併用することはできません。	タイサブリの副作用 【進行性多発性白質脳症(PML:ピーエムエル)】 この薬により、まれにPMLという脳感染症が発症することがあります。PMLは重症の障害や、死につながる可能性があります。PMLには3つの危険因子が知られており、次にあてはまる場合にPML発症の危険性が高まります。 ・抗JCV抗体陽性 ・2年を超えるタイサブリの使用 ・過去の免疫抑制剤の使用 PMLの症状は、MSの再発症状に似ていることがあります。そのため、MSが悪化していると思う場合や、新しい症状に気づいた場合は、ただちに医師に連絡してください。一般的にPMLの症状は、MSの再発症状よりもゆっくりとあらわれます(数日または数週間以上)。	以下の症状に注意してください。 ・精神状態および集中力の変化 ・行動の変化 ・体の片側の麻痺 ・視力障害 ・これまで経験のない新たな神経症状 PMLを発症した場合、この薬を中止し、血漿交換という方法により血中のタイサブリを除去します。この後、免疫再構築症候群(IRIS:アイリス)という重篤な炎症反応が起こることがあります。IRISは、血漿交換後、数日～数週間以内に多くみられ、脳機能の悪化など、さまざまな症状を引き起こす可能性があります。また死につながることもあります。 【重要な感染症】 その他にも重要な感染症があらわれることがあります。持続性の発熱など、重度で持続的な症状があらわれたら、ただちに医師に連絡してください。

●タイサブリ治療開始同意説明文書

タイサブリ治療開始同意説明文書

タイサブリ 点滴静注 300mg
の服用を受ける患者様へ

タイサブリは、多発性硬化症(MS)の治療に有効な薬です。タイサブリは、以下のような副作用があります。特に、進行性多発性白質脳症(PML)については、十分に理解してください。

治療開始前に必ず読んでください

- 1 医師から処方されたタイサブリは、必ず指示通りに服用してください。
- 2 医師から処方されたタイサブリは、必ず指示通りに服用してください。
- 3 タイサブリの服用後、医師から処方された薬を服用してください。
- 4 タイサブリの服用後、医師から処方された薬を服用してください。

PMLについて

- ・PMLは、タイサブリを服用した患者さんにはまれに発症することがあります。
- ・PMLは、脳内でJCウイルスが繁殖することによって発症する脳感染症で、重症の障害や死につながる可能性があります。
- ・JCウイルスは、一般的なウイルスで、健康な人でも多くの人が感染しており、通常はPMLを発症することはありません。しかし、免疫機能が低下している状態でJCウイルスが感染し、PMLを発症することがあります。
- ・タイサブリによるPML発症の危険性は、以下の場合に高まります。

3つの危険因子

- 1 治療中にJCウイルスに対する抗体がある場合(抗JCウイルス抗体検査が陽性の場合)
- 2 タイサブリを服用開始した日(特に、2年以上経過する患者)
- 3 タイサブリによる治療を開始する前に、免疫抑制剤(免疫系の働きを抑える薬)を服用したことがある場合

※本説明文書は、医師からの説明を補完するものではありません。必ず医師の説明をよく読んでください。

治療開始前に医師の説明を受けて、JCウイルスに対する抗体があるかどうかを調べる必要があります。JCウイルスに対する抗体がある場合、PMLを発症する危険性が高まります。これは医師の説明をよく読んで、医師の指示に従ってください。

上記の3つの危険因子すべてに当てはまる場合、PML発症の危険性は、1,000人に1人を超えます。タイサブリを服用する前に、医師から説明を受けて、医師の指示に従ってください。

※本説明文書は、医師からの説明を補完するものではありません。必ず医師の説明をよく読んでください。

タイサブリ治療開始同意説明文書

タイサブリ 点滴静注 300mg
の服用を受ける患者様へ

タイサブリは、多発性硬化症(MS)の治療に有効な薬です。タイサブリは、以下のような副作用があります。特に、進行性多発性白質脳症(PML)については、十分に理解してください。

治療開始前に必ず読んでください

- 1 医師から処方されたタイサブリは、必ず指示通りに服用してください。
- 2 医師から処方されたタイサブリは、必ず指示通りに服用してください。
- 3 タイサブリの服用後、医師から処方された薬を服用してください。
- 4 タイサブリの服用後、医師から処方された薬を服用してください。

PMLについて

- ・PMLは、タイサブリを服用した患者さんにはまれに発症することがあります。
- ・PMLは、脳内でJCウイルスが繁殖することによって発症する脳感染症で、重症の障害や死につながる可能性があります。
- ・JCウイルスは、一般的なウイルスで、健康な人でも多くの人が感染しており、通常はPMLを発症することはありません。しかし、免疫機能が低下している状態でJCウイルスが感染し、PMLを発症することがあります。
- ・タイサブリによるPML発症の危険性は、以下の場合に高まります。

3つの危険因子

- 1 治療中にJCウイルスに対する抗体がある場合(抗JCウイルス抗体検査が陽性の場合)
- 2 タイサブリを服用開始した日(特に、2年以上経過する患者)
- 3 タイサブリによる治療を開始する前に、免疫抑制剤(免疫系の働きを抑える薬)を服用したことがある場合

※本説明文書は、医師からの説明を補完するものではありません。必ず医師の説明をよく読んでください。

治療開始前に医師の説明を受けて、JCウイルスに対する抗体があるかどうかを調べる必要があります。JCウイルスに対する抗体がある場合、PMLを発症する危険性が高まります。これは医師の説明をよく読んで、医師の指示に従ってください。

上記の3つの危険因子すべてに当てはまる場合、PML発症の危険性は、1,000人に1人を超えます。タイサブリを服用する前に、医師から説明を受けて、医師の指示に従ってください。

※本説明文書は、医師からの説明を補完するものではありません。必ず医師の説明をよく読んでください。

●タイサブリ治療継続同意説明文書

タイサブリ治療継続同意説明文書

タイサブリ 点滴静注 300mg
の服用を受ける患者様へ

タイサブリは、多発性硬化症(MS)の治療に有効な薬です。タイサブリは、以下のような副作用があります。特に、進行性多発性白質脳症(PML)については、十分に理解してください。

治療開始前に必ず読んでください

- 1 医師から処方されたタイサブリは、必ず指示通りに服用してください。
- 2 医師から処方されたタイサブリは、必ず指示通りに服用してください。
- 3 タイサブリの服用後、医師から処方された薬を服用してください。
- 4 タイサブリの服用後、医師から処方された薬を服用してください。

PMLについて

- ・PMLは、タイサブリを服用した患者さんにはまれに発症することがあります。
- ・PMLは、脳内でJCウイルスが繁殖することによって発症する脳感染症で、重症の障害や死につながる可能性があります。
- ・JCウイルスは、一般的なウイルスで、健康な人でも多くの人が感染しており、通常はPMLを発症することはありません。しかし、免疫機能が低下している状態でJCウイルスが感染し、PMLを発症することがあります。
- ・タイサブリによるPML発症の危険性は、以下の場合に高まります。

3つの危険因子

- 1 治療中にJCウイルスに対する抗体がある場合(抗JCウイルス抗体検査が陽性の場合)
- 2 タイサブリを服用開始した日(特に、2年以上経過する患者)
- 3 タイサブリによる治療を開始する前に、免疫抑制剤(免疫系の働きを抑える薬)を服用したことがある場合

※本説明文書は、医師からの説明を補完するものではありません。必ず医師の説明をよく読んでください。

治療開始前に医師の説明を受けて、JCウイルスに対する抗体があるかどうかを調べる必要があります。JCウイルスに対する抗体がある場合、PMLを発症する危険性が高まります。これは医師の説明をよく読んで、医師の指示に従ってください。

上記の3つの危険因子すべてに当てはまる場合、PML発症の危険性は、1,000人に1人を超えます。タイサブリを服用する前に、医師から説明を受けて、医師の指示に従ってください。

※本説明文書は、医師からの説明を補完するものではありません。必ず医師の説明をよく読んでください。

タイサブリ治療継続同意説明文書

タイサブリ 点滴静注 300mg
の服用を受ける患者様へ

タイサブリは、多発性硬化症(MS)の治療に有効な薬です。タイサブリは、以下のような副作用があります。特に、進行性多発性白質脳症(PML)については、十分に理解してください。

治療開始前に必ず読んでください

- 1 医師から処方されたタイサブリは、必ず指示通りに服用してください。
- 2 医師から処方されたタイサブリは、必ず指示通りに服用してください。
- 3 タイサブリの服用後、医師から処方された薬を服用してください。
- 4 タイサブリの服用後、医師から処方された薬を服用してください。

PMLについて

- ・PMLは、タイサブリを服用した患者さんにはまれに発症することがあります。
- ・PMLは、脳内でJCウイルスが繁殖することによって発症する脳感染症で、重症の障害や死につながる可能性があります。
- ・JCウイルスは、一般的なウイルスで、健康な人でも多くの人が感染しており、通常はPMLを発症することはありません。しかし、免疫機能が低下している状態でJCウイルスが感染し、PMLを発症することがあります。
- ・タイサブリによるPML発症の危険性は、以下の場合に高まります。

3つの危険因子

- 1 治療中にJCウイルスに対する抗体がある場合(抗JCウイルス抗体検査が陽性の場合)
- 2 タイサブリを服用開始した日(特に、2年以上経過する患者)
- 3 タイサブリによる治療を開始する前に、免疫抑制剤(免疫系の働きを抑える薬)を服用したことがある場合

※本説明文書は、医師からの説明を補完するものではありません。必ず医師の説明をよく読んでください。

治療開始前に医師の説明を受けて、JCウイルスに対する抗体があるかどうかを調べる必要があります。JCウイルスに対する抗体がある場合、PMLを発症する危険性が高まります。これは医師の説明をよく読んで、医師の指示に従ってください。

上記の3つの危険因子すべてに当てはまる場合、PML発症の危険性は、1,000人に1人を超えます。タイサブリを服用する前に、医師から説明を受けて、医師の指示に従ってください。

※本説明文書は、医師からの説明を補完するものではありません。必ず医師の説明をよく読んでください。

(7) 患者登録プログラム

タイサブリの「医薬品リスク管理計画^{*}」において、患者登録プログラムが定められています。このプログラムは、本剤に特徴的な有害事象を迅速に発見し、転帰の確認等の詳細な追跡調査を行うことを目的としています。本プログラムの内容は以下のとおりです。

- ①全投与患者において、投与開始前に患者登録を行う。
 - ・タイサブリ使用患者登録票(治療開始時): p49参照
 - ②6ヵ月ごとに患者の健康状態(生存、PML発症の有無、日和見感染症の有無、抗JCV抗体検査の有無及び結果等)について情報収集を行う。
 - ・タイサブリ使用患者連絡票(6ヵ月ごとの追跡): p50参照
 - ③本剤投与中止時及び中止6ヵ月後^{**}にも上記②と同様の情報収集を行う。
 - ・タイサブリ治療中止連絡票: p51参照
- ※※本剤は投与中止後も一定期間体内に残存し、投与中止後にPMLを発症した症例が認められている。
- ④PML及び重篤な感染症が発現した際に追跡調査を行う。
 - ⑤過敏症が報告された際は、その特性等について追跡調査を行う。
 - ⑥妊娠が報告された際は、その転帰について追跡調査を行う。

本プログラムで収集された情報は分析され、医療現場への情報提供に役立てられます。

※「医薬品リスク管理計画(Risk Management Plan:RMP)」

「医薬品リスク管理計画」は、個々の医薬品について安全性上の検討課題を特定し、使用成績調査、市販直後調査等による調査・情報収集や、医療関係者の皆様への追加の情報提供などの医薬品のリスクを低減するための取り組みを、医薬品ごとに文書化したものです。平成25年4月1日以降に製造販売承認申請する新医薬品とバイオ後続品からRMPの策定が求められています。

本文書は「独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)」のホームページ(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>)において公開されています。

(8) 投与方法と注意点(希釈から点滴まで)

■ 用意するもの

1. タイサブリ点滴静注300mg：1バイアル
2. 日局生理食塩液100mL：1バッグ
3. 20mLシリンジ：1本
4. 18～21ゲージ注射針(希釈調製用)：1本
5. 輸液セット：1セット
6. 末梢静脈留置針(翼状針でも可)：1本
7. 輸液ポンプ(必須ではない)：1台

■ 投与前の注意事項

タイサブリの投与前には、必ず全身性の過敏症に対する適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できる準備をした上でタイサブリの投与を開始してください。

■ 希釈方法と注意事項

- 希釈前に目視による確認を行い、異物の混入や薬液の変色がみられる場合は使用しないでください。
- 本剤は用時生理食塩液で希釈して使用してください。
- 本剤は他剤と混合したり、混注しないでください。
- 希釈前に本剤を振とうしないでください。また、生理食塩液との混和時においても振とうしないでください。
- 希釈後直ちに使用してください。すぐに使用できない場合は凍結を避けて2～8℃(冷蔵庫)で保管し、8時間以内に使用してください。

1. バイアルから本剤15mL*を注射器で抜き取ります。

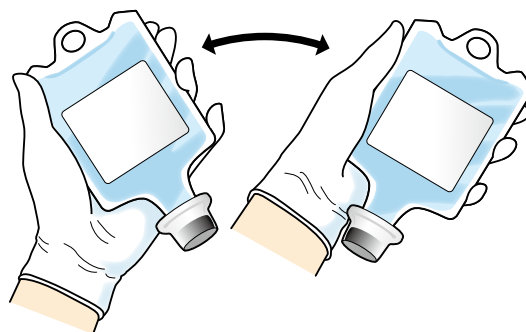
注意! 泡立たないようにしてください

*: 調製時の損失を考慮に入れ、
約16mL充填されています

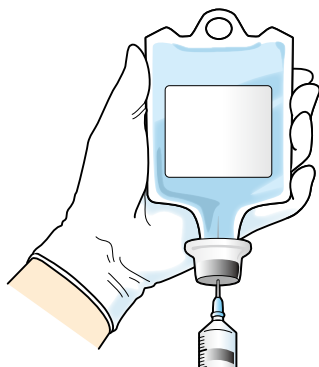


3. 静かに混和します。

注意! 振とうしないでください



2. 生理食塩液100mLに、抜き取った本剤を加えます。
(総量は115mL)



■ 投与に際しての注意事項

- 投与前に外観に異常がないことを目視にて確認してください。
- 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないでください。
- 投与終了後には生理食塩液を用いて点滴ラインを洗浄(フラッシング)してください。

1. 本剤を輸液セットに接続し、チューブを本剤で満たしてください。
2. 約2mL/分の速度で、約1時間かけて投与してください。
3. 投与終了後には生理食塩液を用いて輸液ラインを洗浄(フラッシング)してください。

■ 投与中及び投与終了後の注意事項(過敏症の発現について)

- タイサブリ投与開始後2時間以内は、過敏症の徴候・症状を観察してください。
- 過敏症(全身症状を伴うか又は伴わない蕁麻疹、アナフィラキシー等)が発現した場合は、速やかに投与を中止し緊急治療に備えて血管確保をしてください。
- 過敏症を発現した患者ではタイサブリ治療を完全に中止し、以後の再投与は行わないでください(詳細は、「5.投与に伴う副作用」p33をご参照ください)。

4. 進行性多巣性白質脳症（PML）等の日和見感染症

タイサブリ治療中はPML等の日和見感染症の発症に注意し、治療中の患者に発症するすべての感染症について、感染症と日和見感染症との鑑別診断につとめてください。タイサブリ治療中止から5ヵ月後までの間にPMLの新たな発症が報告されています。特に、PMLが疑われる症状等については、患者、その家族や介護者に周知する必要があります。

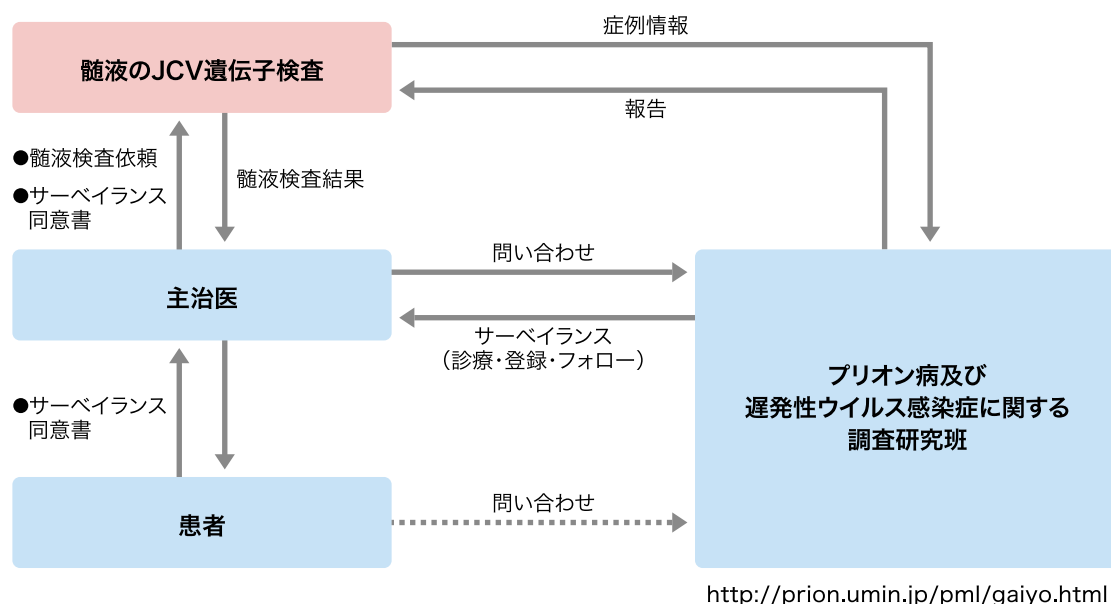
また、タイサブリの治療開始時及び治療継続時には、書面による同意を取得してください（「タイサブリ治療開始同意説明文書」、「タイサブリ治療継続同意説明文書」）。

日和見感染症が疑われる場合は、追加検査等によってその疑いが除外されるまで、タイサブリの投与を行わないでください。

PMLに関する最新情報及びPMLとMSの鑑別に役立つMRI解説資料を当社ホームページにて公開しています。またPMLに関する問い合わせは、コールセンター又は弊社担当者にご連絡ください。

なお、「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班（以下、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」）」により以下のPMLサーベイランス体制が設置されており、必要に応じてコンサルテーションを依頼することができます（図1）。

図1 PMLサーベイランス体制



詳細は「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」作成のPML診療ガイドラインを参照してください。

(1)日和見感染症

日和見感染症とは病原性の弱い微生物（ウイルスを含む）による感染症です。病原性の弱い微生物は免疫系が正常に機能している場合には感染症を発症させることはなく、又、感染症を発症させたとしても軽度であり治療は必要ないことがあります。しかし、免疫系の機能が低下している場合には重大な感染症を発症させることがあります。

日和見感染症の例としてPML、食道カンジダ症、全身性真菌感染症、ニューモシスティス・ジロヴェシ肺炎、マイコバクテリア感染症（非定型マイコバクテリア感染症、及び結核を含む）、播種性ウイルス感染症（播種性ヘルペス感染症又はサイトメガロウイルス感染症等）、トキソプラズマ症、及びクリプトスポリジウム症等があります。

①タイサブリ治療時に報告された日和見感染症

MSの海外臨床試験において、クリプトスポリジウム症による下痢が1例報告されています。CDの海外臨床試験においては、肺アスペルギルス症、ニューモシスティス・ジロヴェシ肺炎、バークホルデリア・セパシア肺炎、マイコバクテリア感染症がそれぞれ1例ずつ報告されており、死に至る例（肺アスペルギルス症、ニューモシスティス・ジロヴェシ肺炎、各々1例）も確認されました。また海外の市販後調査でも、日和見感染症が報告されています。

②ヘルペス感染症

MSの海外臨床試験におけるヘルペス感染症（水痘带状疱疹、単純ヘルペスウイルス）の発現率は、プラセボ群よりもタイサブリ群の方がわずかに高率（プラセボ群7%（22例/312例）、タイサブリ群8%（48例/627例））でした（TYSABRI 米国添付文書、2013年、社内資料）。

2004年11月24日～2013年8月7日までの海外の市販後にヘルペス脳炎が自発的に報告された13例のうち2例が死亡しています（社内資料）。

③日和見感染症が疑われた時の対処

感染症が疑われた時は、感染症の診断、検査及び管理に精通した専門医に速やかにご相談ください。重篤な感染症を発症した場合は必ず病原体を特定してください。また、日和見感染症が疑われた場合は、タイサブリの投与を必ず中断し、日和見感染症の疑いが確実に除外されるまで、タイサブリを投与しないでください。

(2)PMLとは

①疫学

PMLは、亜急性に進行するJCVによる中枢神経系の感染症です。1930年代から報告されており、最初に「PML」という病名が使用されたのは1958年でした。当初は中高年患者におけるリンパ増殖性疾患のまれな合併症として報告されました（Åström, 1958年）。また、自己免疫疾患及び臓器移植に対する免疫抑制治療の結果としても引き起こされることが報告されています（Amend, 2010年）。

HIV感染症の流行により、PMLの発症率が上昇しました。AIDS患者におけるPMLの有病率は5%と報告されています。近年、HIV感染者におけるPML発症率に変化はありませんが、強力な抗レトロウイルス療法（highly active anti-retroviral therapy: HAART）の導入により、死亡率は低下しています（Koralnik, 2004年）。

6,000例以上のMS患者を対象とした抗JCV抗体検査（STRATIFY JCV）結果の解析によると、陽性率は55%でした。また、MS患者を対象としたすべてのコホート研究において、抗JCV抗体の陽性率は年齢とともに上昇し、女性よりも男性の陽性率が高いことが示されました。これは、同様の手法を用いた健康成人を対象とした研究報告とほぼ一致しました（Egli, 2009年; Kean, 2009年; Knowles, 2003年）。

また概して、抗JCV抗体の陽性率は、免疫抑制剤の使用歴、タイサブリの投与歴又はタイサブリ投与期間の影響を受けないことが示唆されました（Bozic, 2011年）。

参考 欧米ではPMLの基礎疾患の多くがHIV感染症であること（約85%）が明らかとなっています（Molloy, 2009年）。一方、「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」によれば、日本におけるPMLの基礎疾患はHIV感染症が4割を占め、残りは血液系悪性腫瘍、膠原病、結合組織病等の自己免疫疾患等多岐にわたるとされています。日本におけるPML発症頻度は、1,000万人あたり0.9例です（岸田修二ほか、2004年）。

②病因

PMLはヒトポリオーマウイルスであるJCVの再活性化により発症し（Berger, 1998年）、脳の皮質下白質が侵される疾患です（Safak, 2003年）。何がJCV増殖の引き金になるかは不明ですが、複数の危険因子が重なって発症すると考えられており、その危険因子のひとつが細胞性免疫の機能低下です。これは、HIV感染、全身性の免疫不全、抗悪性腫瘍薬の投与及び一部の悪性腫瘍に起因するとされています。

③病理

PMLでは、脳におけるJCVの増殖によりオリゴデンドロサイトの変性を伴う破壊（溶解感染）が生じ、髄鞘が広範囲にわたり破壊されます。皮質下白質に発現した病巣が拡大し、MRIで特徴的な画像が認められます。

④症状

主な症状は多様な脱髄パターンを反映しており、多くの場合、視覚、運動機能、認知機能の低下が認められ、皮質盲や、片麻痺といった著しい脱力及び行動障害を伴うことがあります。また、感覚障害、回転性めまい、けいれん発作等が認められることもあります（Berger, 1998年）。これらの症状とその進行は、PMLの発症とMS再発の典型的な症状との鑑別に役立ちますが、一方で両者には同様の症状もみられるため注意が必要です。

⑤診断

欧州神経学会(European Federation of Neurological Societies:EFNS)は「PMLを含むHIV感染症の神経学的合併症の診断と治療に関するガイドライン」を発表しています(Portegies, 2004年)。診断基準は次のとおりです。

- MRIで非対称性の白質異常が観察され、緩徐に進行する局所の神経障害が認められる場合はPMLが疑われる。T2強調画像では高信号を示し、病巣は概してGd造影効果が認められず、mass effect(周囲組織の変形)*は認めない。また、皮質下のU線維も侵される。
- 髄液のPCR検査(JCV遺伝子検査)によるJCV DNAの検出感度は72～100%であり、特異度は92～100%であることから、この検査はPMLの診断に非常に有用である(Cinque, 1997年)。JCV遺伝子検査が陰性の場合には1、2回の再検査が推奨される(タイサブリ治療の結果PMLと確定診断された症例の多くは、JCV DNAのコピー数が少なかったことから、JCV DNA検出には、超高感度PCR検査(例:定量限界 ≤ 50 copies/mL)を行うことが重要である(社内資料))。脳生検は依然として診断の最終的な手段であるが、JCV遺伝子検査が陽性であれば、診断根拠として妥当とされる。

また、PMLの診断にはMRIが有効であることが報告されています。

- MRI検査は、PMLを早期発見する上で優れており、過去のMRIとの比較が、MS病巣等の神経疾患との鑑別に有用である(Kappos, 2011年; Dong, 2012年)。

なお、タイサブリ治療中の患者において、神経学的症状の新規発現又は悪化が認められた場合の臨床的評価については、p24のアルゴリズム(図3)を参照してください(Kappos, 2011年)。

*:mass effect(周囲組織の変形):MSでは、大型の急性期病巣でmass effectが認められる場合がある。一方、PMLでは大型病巣でもmass effectは認められない。

(3) タイサブリ関連のPML

過去にMS及びCDを対象とした海外臨床試験に参加したことのある患者4,451例中19例（1,000人に4.27例）にPMLが報告されています（社内資料）。また、2014年9月2日現在、市販後調査を含む調査において、PMLの発症率はおよそ1,000人に3.72例（95%CI:3.40～4.06）と推定されています（社内資料）。

①PMLのリスク因子

海外でのタイサブリの販売開始から最初の4年間の調査により、タイサブリ関連PMLの発症について、次のリスク因子が特定されています（Bloomgren, 2012年）。

●抗JCV抗体が陽性である

JCVはほとんどの場合、無症候で潜伏感染しており、成人の55%は抗JCV抗体が陽性です（Egli, 2009年; Kean, 2009年; Knowles, 2003年）。抗JCV抗体陽性の場合、タイサブリ関連のPMLの発症リスクが高くなります。陰性の場合でも、偽陰性（2%が偽陰性）やJCV新規感染による抗JCV抗体未産生等の理由から、のちに陽性化する可能性があります（Gorelik, 2010年; Lee, 2013年）。

●投与期間が長い（特に2年を超える治療）

タイサブリの投与期間が2年（24ヵ月）を超える場合ではPMLの発症リスクが高くなります。

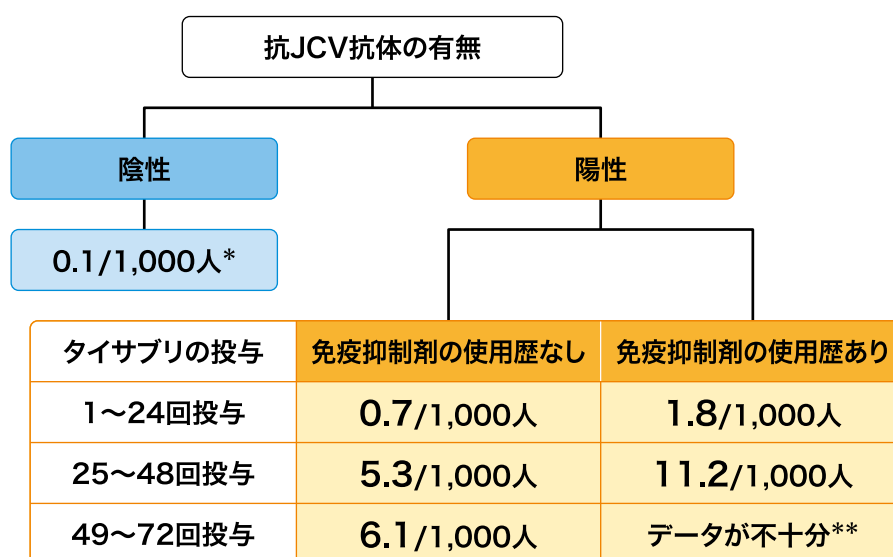
●免疫抑制剤による治療歴がある

免疫抑制剤の治療歴がある場合、PMLの発症リスクが高くなります（Bloomgren, 2012年）。また、タイサブリの治療期間が2年（24ヵ月）を超える場合、PMLの発症リスクはさらに高まります。

特に上記3つのリスク因子すべてを有する患者については、タイサブリ治療によって得られるベネフィットがリスクを上回ると判断した場合にのみ、治療を継続してください。

図2にリスク因子によって層別化したPMLの推定発現率を示します。

図2 PMLの推定発現率（2013年3月5日現在）（社内資料）



PMLの推定発現率は2013年3月5日時点の情報に基づいて算出しています。タイサブリの投与回数は2013年2月28日時点の情報を usingしています（社内資料）。

*: タイサブリを1回以上投与され、抗JCV抗体陰性の患者に発現したPML2例に基づいて発現率を算出しています。

** : PMLリスクを評価するための十分なデータが得られていません。

②抗JCV抗体検査

タイサブリ治療を開始する予定の患者に対して、抗JCV抗体検査を実施してください。検査の結果は、タイサブリの治療を始めること、及び治療を継続することのベネフィットとリスクを検討する上で重要な情報となります。抗JCV抗体検査の結果が陽性の場合にはPMLの発症リスクが高いことが判明しています。

陰性の患者に対しては、タイサブリの治療を開始したら少なくとも6ヵ月ごとに再検査を行ってください。なお、一度でも陽性が認められた患者には、再検査を行う必要はありません。

検査は指定されたELISA法（STRATIFY JCV（Gorelik, 2010年; Lee, 2013年））で行ってください。この検査の結果はPMLの診断に用いるものではありません。血漿交換法（plasma exchange: PLEX）を行うと血清中から抗JCV抗体が除去されますので、PLEX中及びPLEX後少なくとも2週間はこの検査を実施しないでください。

抗JCV抗体検査を依頼する際は、処方医師登録が必要です。本検査は、現時点では公的医療保険診療で認められていない検査法ですが（2014年3月現在）、患者さん自身又は医療機関において費用を負担する必要はありません。検体は、株式会社エスアールエル・メディサーチを介して海外の検査会社（QUEST社）に送られます。

検査手順

- 1) 下記問い合わせ先（連絡先1）に検査キットを依頼する
- 2) 採血を実施する（全血7.0mL）
 - 検体処理方法
 - ・採血後速やかに5回以上の転倒混和
 - ・室温で30分以上静置
 - ・3,000rpm/10min（目安）遠心分離
 - ・上清を指定容器に分注
 - ・凍結（-20℃以下）
- 3) 検体の回収依頼を行う
- 4) 郵送により検査結果を入手する（検体回収後3～4週間程度）

利用可能な検査会社

●QUEST社

1. 検体集荷、検査結果報告書、検査キットに関するお問い合わせ先
 - ・株式会社エスアールエル・メディサーチ
 - 連 絡 先: 0120-863-943（フリーダイヤル）
 - 受付時間: 月～金（土、日、祝日を除く） 9:00～17:00
2. 上記以外に関するお問い合わせ先
 - ・弊社コールセンター: バイオジェン・パートナーコール（くすり相談室）
 - 連 絡 先: 0120-560-086（フリーダイヤル）
 - 受付時間: 9:00～17:00（土・日・祝日、会社休日を除く）

(4)PMLが疑われた時の対処法

①タイサブリ治療中の基本的な注意点

タイサブリ治療中の患者においては、以下の点を考慮してください。

- タイサブリ治療中のすべての患者について、神経学的症状の変化を早期に発見できるよう、定期的に、観察してください。次のいずれかがみられた場合は、常にPMLの発症を疑ってください。
 - ①新たな神経学的症状の発現
 - ②神経学的症状の悪化
 - ③副腎皮質ステロイド治療への不応答
- 患者、その家族や介護者に、PMLが疑われる症状について十分に説明してください（「タイサブリってなんだろう?」、「タイサブリカード」、「タイサブリ治療開始同意説明文書」、「タイサブリ治療継続同意説明文書」）。また、タイサブリの最終投与から6ヵ月後まではPMLが疑われる症状を見逃さないよう、十分に指導してください（タイサブリの治療中止時にはPMLの徴候が認められなかったにもかかわらず、最終投与から6ヵ月以内にPMLが発症した症例が報告されています）。
- MRI検査は、PMLとMS再発との鑑別に有用な場合があります。タイサブリ治療開始前（開始前3ヵ月以内を推奨）に、MRI検査を行ってください（TYSABRI 欧州添付文書、2013年）。また、治療開始後も定期的にMRI検査を行ってください。検査の際、放射線科医等に対し、PMLあるいは他の日和見感染症の発症リスクがある旨をお伝えください。
- PMLの発症が疑われた場合は、タイサブリの投与を中断し、PML発症の有無を確認してください。必要に応じて、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」によるコンサルテーションを依頼することができます（図1、p16参照）。
- PMLの確定診断後は、タイサブリ治療を完全に中止してください。PMLが完全に否定された場合に限り、治療を再開することができます。疑いが残る場合は再評価を行ってください。
- PML以外の日和見感染症が疑われる場合もタイサブリの投与を中断し、MS以外の疾患が除外されるまで投与を再開しないでください。
- PML等の日和見感染症が発症した場合は、詳細情報の収集のため、直ちにコールセンター又は弊社担当者にご連絡ください。収集された情報は分析され、医療現場への情報提供に役立てられます。

【コールセンター】

バイオジェン・パートナーコール(くすり相談室)

連絡先:0120-560-086(フリーダイヤル)

受付時間:9:00~17:00(土・日・祝日、会社休日を除く)

【収集対象となる情報】

- ・患者背景
- ・PML等の日和見感染症の症状の詳細
- ・治療内容
- ・髄液中のJCV DNA等の検査結果
- ・MRI(画像データ)
- ・MRI読影結果報告書の写し 等

②PMLとMS再発の臨床的鑑別

PMLとMSの再発の鑑別に有用な臨床的特徴を表1に示します（Kappos, 2011年）。ただし、すべての臨床的特徴を網羅しているわけではなく、また2つの疾患の症状には重複する点が多いため、鑑別には注意が必要です。PML又はその他の日和見感染症は、特に発症の初期段階においてMSとの鑑別が困難とされています。タイサブリ治療中の患者のそれまでの症状や経過について把握しておくことが重要です。

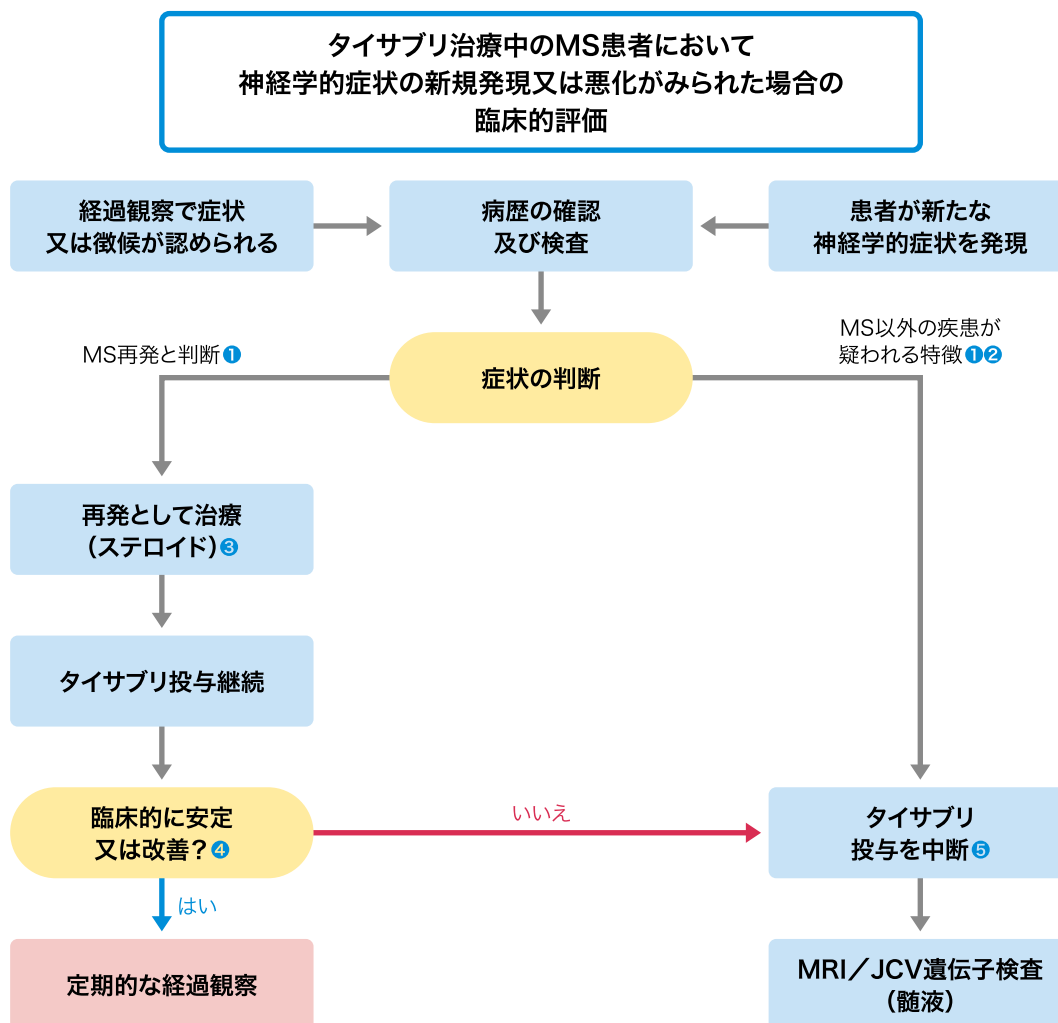
表1 PMLとMSの再発の鑑別に有用な臨床的特徴（Kappos, 2011年）

	臨床症状	
	MS	PML
発 現	急 性	亜急性
進 行	・数時間～数日 ・通常停止 ・自然に又は治療で改善	・数週間 ・進行性
臨床症状	・複視 ・錯感覚 ・不全対麻痺 ・視神経炎 ・脊髄症	・失語症 ・行動及び神経心理学的変化 ・視神経交叉後性視覚障害 ・片麻痺 ・けいれん発作

PMLが疑われる臨床的特徴がみられた場合、速やかにMRI検査や髄液のJCV遺伝子検査等を実施してください。PMLは、臨床症状又はMRI所見に基づきその可能性が疑われ、髄液のJCV遺伝子検査でJCV DNAが検出された場合に確定診断されます。

新たな神経学的症状又は神経学的症状の悪化について臨床的評価を行う上で推奨されるアルゴリズムを図3に示します（Kappos, 2011年）。

図3 タイサブリ継続治療時の臨床評価アルゴリズム



① 表1「PMLとMSの再発の鑑別に有用な臨床的特徴」(p23)を参照。

② PMLのほか、MS以外の疾患（特に日和見感染症）の可能性についても検討する。

③ MS再発の場合は通常の診療方針に従い、ステロイドパルス療法を考慮する。ステロイドが奏効しない場合は治療方針を検討し直す必要がある。

④ 急性期治療前後の臨床症状を比較する。

⑤ PMLを含む日和見感染症が確実に除外されるまで、タイサブリを投与しない。

(Kappos, 2011年)

③MRIによるPMLとMS再発の鑑別

PMLとMS再発の鑑別に役立てるため、定期的にMRI検査を実施してください。

経時的なMRI上の変化を把握するために、標準的なMRI（Gd増強T1強調画像及びT2強調画像を含む）（Yousry, 2006年）に加えて拡散強調画像も有用とされています（Mader, 2003年）。

画像を評価する際は、組織の構造とMS病巣が鮮明なMRI画像を選択してください。臨床症状によりPMLが強く疑われる場合は、特に早期のMRI検査が有用です。

具体的なMRI画像については「MRI解説資料」をご参照ください。

MRI検査を実施する上での留意点：

- タイサブリ治療開始前（開始前3ヵ月以内を推奨）にMRI検査を実施してベースライン画像とし、治療開始後は、定期的にMRI検査を実施してください。
- 新たな神経学的症状の発現又は神経学的症状の悪化やMS以外の疾患が疑われる場合は、「タイサブリ継続治療時の臨床評価アルゴリズム」（図3、p24）を参照してください。
- MRI検査には通常30分以上を要するため、患者が無理のない体位を保てるよう配慮してください。
- 画像を適切に比較するために、毎回、同じ位置に合わせて撮影してください。

標準的なMRI検査プロトコル：

- 磁場強度1.0T以上、スライス厚5mm以下、ギャップレス
- 撮影部位は脳全体
- スライス面は三面ローカライザーの脳梁下部ラインに合わせる

図4 矢状

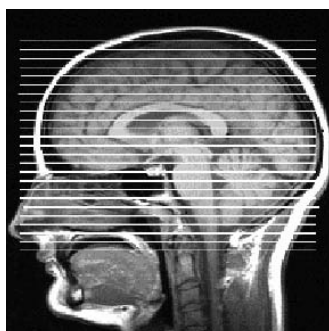
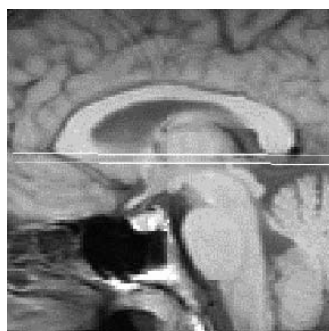


図5 矢状拡大



PMLとMS再発を鑑別するための推奨シーケンス

- FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 矢状断面（図4、図5）
- TSE PD/T2強調画像軸位断面
- FLAIR軸位断面
- 拡散強調画像軸位断面
- 造影剤注入前後のSE T1軸位断面
 - － 30秒をかけてGd 0.1mmol/kg注射
 - － 造影剤注入後5分超遅延

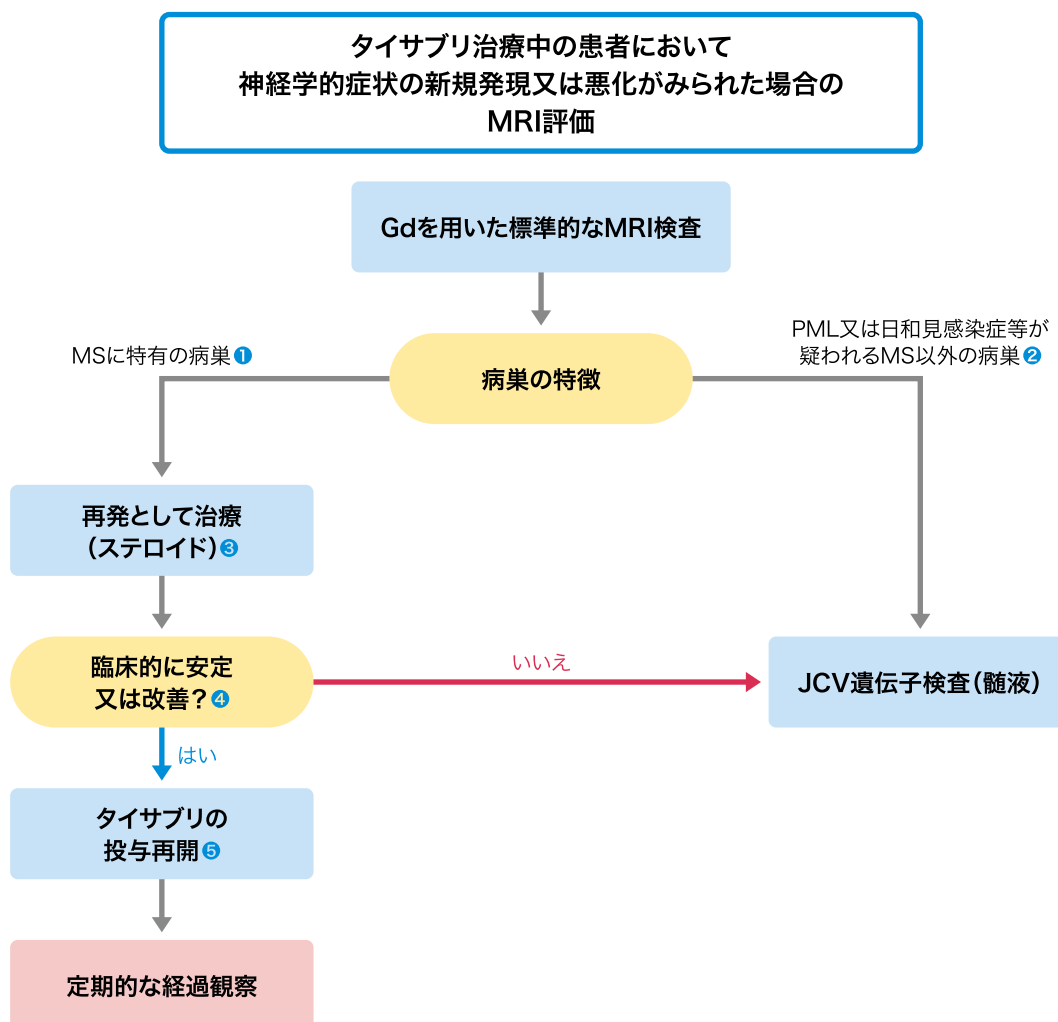
MSで一般的に用いられる推奨シーケンス

- T2強調画像：TR 2,800～3,800ms
short: TE 14～45ms, long: TE 80～120ms
- T1強調画像：TR 500～650ms
TE 10～20ms
- FLAIR：TR 7,000～9,000ms
TE 100～160ms, TI 2,500ms

MRI画像評価を行う上で推奨されるアルゴリズムを図6に示します（Kappos, 2011年）。

脳病巣がPMLによるものではないことが確実になるまで、タイサブリの治療を再開しないでください。臨床症状からPMLが疑われてもMRIが容易に実施できない場合は、速やかに髄液のJCV遺伝子検査等を行ってください。

図6 タイサブリ継続治療時のMRI評価アルゴリズム



① 表2「MS再発とPMLの鑑別診断に参考となるMRI画像の特徴」（p27）を参照。タイサブリ治療前のMRIとの比較が評価に有用である。

② PMLのほか、MS以外の疾患（特に日和見感染症）の可能性についても検討する。

③ MS再発の場合は通常の診療方針に従い、ステロイドパルス療法を考慮する。ステロイドが奏効しない場合は治療方針を検討し直す必要がある。

④ MS再発治療前後の臨床症状を比較する。

⑤ PMLを含む日和見感染症が確実に除外されるまで、タイサブリを投与しない。

（Kappos, 2011年）

MS再発とPMLの鑑別に参考となるMRI画像の特徴を表2に示します (Kappos, 2011年; Yousry, 2012年)。なお、MS及びPMLに重複する特徴があることに注意してください。

表2 MS再発とPMLの鑑別診断に参考となるMRI画像の特徴 (Kappos, 2011年; Yousry, 2012年からの改変)

特 徴	MS	PML
新規病巣の外観及び部位	・局所性 ・部位はほとんどの場合、脳室周囲 ・病巣は脳のあらゆる部位、特に脳梁と脊髄に認められる	・びまん性 ・病巣はほとんどの場合3cm超と大きく、孤立性、多発性、又は広範囲に分布 ・部位は脳室周囲よりも皮質下 ・U線維が傷害され、脳回に及ぶ。症例の50%で皮質灰白質にも及ぶ。後頭蓋窩が傷害を受ける頻度は低い ・脊髄に及ぶことはまれである
境 界	・境界明瞭で、形状はほとんどが円形か火炎状（特に脳室周囲の病巣） ・他の病巣と癒合し、U線維に及ぶ場合もある	・不整形 ・不明瞭な境界が白質に、明確な境界が皮質灰白質にそれぞれ及ぶ
病巣の拡大機序	・当初は局所性であるが、数日から数週間以内に拡大 ・数ヵ月以内に大きさは縮小	・病巣の大きさは持続的に拡大。多くの場合急速に隣接する部位（多巣性 (multifocal)）と隣接しない部位（広汎性 (widespread)）に拡大する
mass effect (周囲組織の変形)*	・大型の急性期病巣では、mass effectが認められる場合がある	・大型病巣でもmass effectは認められない
T2強調画像	・均一な高信号	・びまん性の高信号 ・病巣内の信号強度が不規則であり、画像は点状の小球性。病巣に近接して小型の点状T2病変が認められる場合もある
T1強調画像	・急性期病巣は（浮腫による）低信号又は等信号 ・80%は、時間の経過とともに信号強度が増加し、約20%は信号強度が減少する（軸索喪失）	・発症時は軽度低信号であり、時間の経過とともに信号強度が減少する ・信号強度がもとに戻ることはない
FLAIR	・高信号 ・輪郭明瞭	・部位が皮質下であることから、PML診断時にはFLAIR像が望ましい
造 影	・急性期病巣は、均一な結節又はリング状造影効果がみられ、辺縁は明瞭。1、2ヵ月かけて最終的に消失する ・慢性病巣は造影効果が認められない	・これまで発現時に造影病巣が認められた症例は半数以下 ・多くの場合、画像は斑状又は点状である。先端に環状造影効果がみられることもある
拡散強調像	・急性期病巣は高信号。慢性期病巣は等信号。FLAIR像及びT2強調像の病変形状と一致	・急性期病巣は、高信号であるが、PMLに特有ではない。融合した白質病巣の中で新規PML病巣を検出するのに有用 ・ADC (apparent diffusion coefficient) マップは有用ではない
萎 縮	・局所性萎縮が白質変性により起こり得る。進行は認めない	・限局性萎縮は認めないが、PML進行後期には萎縮が認められる

*: mass effect (周囲組織の変形): 病変部周囲の浮腫 (主に炎症による) によって周辺の組織・構造物が圧迫・変形している所見。

④髄液のJCV遺伝子検査によるPMLとMS再発の鑑別

JCV遺伝子検査により、髄液中にJCV DNAが検出された場合、PMLと診断されます。しかし、検査の結果が陰性であってもPMLの可能性を除外すべきではありません。髄液中にJCV DNAが検出されなくても臨床症状やMRIからPMLの疑いが依然として強い場合は、再検査を実施してください。再検査によってもJCV DNAが検出されない場合、特に、定量下限値の感度が推奨値50copies/mLよりも低い場合は脳生検を検討してください。

JCV DNA検出のためのJCV遺伝子検査：

PMLの診断を早期に行うため、JCV遺伝子検査はできる限り速やかに行ってください。

定量的リアルタイムPCRの手法に基づいて、検出感度と特異度を最大限にし、定量下限値50copies/mLで定量することが推奨されています。

JCV遺伝子検査で陰性であっても临床上又はMRI検査でPMLが疑われる場合、特に定量下限値の感度が推奨値の50copies/mLを下回る場合は、再検査(同一の髄液検体又は新たに採取した髄液検体を使用)が推奨されています。

利用可能な検査機関**〈国内〉**

●株式会社北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所

連絡先

1. 検体集荷、検査結果報告書、検査キットに関するお問い合わせ先

・株式会社エスアールエル・メディサーチ

連絡先: 0120-863-943(フリーダイヤル)

受付時間: 月～金(土、日、祝日を除く) 9:00～17:00

2. 上記以外に関するお問い合わせ先

・弊社コールセンター: バイオジェン・パートナーコール(くすり相談室)

連絡先: 0120-560-086(フリーダイヤル)

受付時間: 9:00～17:00(土・日・祝日、会社休日を除く)

定量下限値: 40copies/mL

検査手順

1) 上記問い合わせ先(連絡先1)に検査キットを依頼する

2) 髄液の採取を実施する(髄液3.0mL)

・指定の容器(滅菌ポリスピッツ)に髄液を採取

・冷蔵にて保存する

3) 検体の回収を行う

4) 郵送により検査結果を入手する(検体回収後2週間程度)

●「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」作成のPML診療ガイドラインに記載されている検査機関

連絡先: 上記ガイドライン及び以下のURL内の情報を参照

<http://prion.umin.jp/pml/gaiyo.html>

〈海外〉

●Focus Diagnostics社(Focus Diagnostics, Cypress, California, USA)

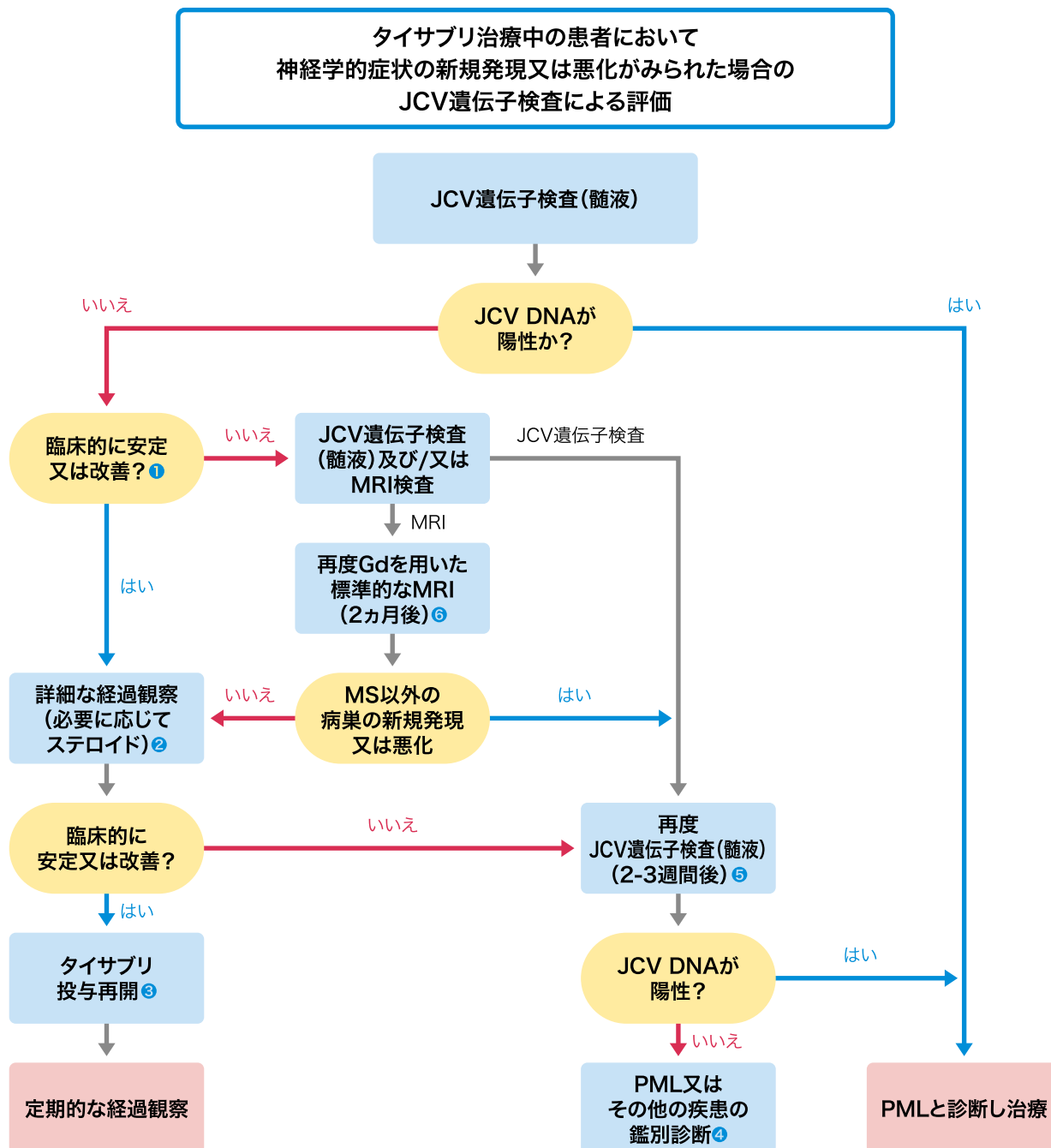
連絡先: 弊社担当者にお問い合わせください

定量下限値: 50copies/mL

髄液の検体を米国国立衛生研究所(National Institute of Health: NIH)のDr. Majorの研究室に送付して検査を依頼することが可能です。この施設は、現在最も感度が高いJCV DNA遺伝子検査を実施しています(定量下限値: 10copies/mL)。詳細はNIHのホームページにてご確認ください。

髄液のJCV遺伝子検査と臨床症状及びMRI評価を組み合わせる行う、推奨されるアルゴリズムを図7(p30)に示します(Kappos, 2011年)。PMLが除外されるまで、タイサブリ治療を再開しないでください。

図7 髄液のJCV遺伝子検査による鑑別診断



① MS再発治療前後の臨床症状を比較する。

② 詳細な経過観察（臨床的観察）は少なくとも隔週の評価で実施する。MS再発の場合は通常の診療方針に従い、ステロイドパルス療法を考慮する。
ステロイドが奏効しない場合は治療方針を検討し直す必要がある。

③ PMLを含む日和見感染症の疑いが確実に除外されるまで、タイサブリを投与しない。

④ PMLのほかにその他の疾患（特に日和見感染症）を検討するか、JCVの有無を確認するための脳生検を検討する。

⑤ 臨床症状が持続する場合、再検査を促す。

⑥ 必要な場合はより早期に実施する。

（Kappos, 2011年）

(5)PMLの管理

①PMLの治療

PMLをCidofovir(国内未承認)やシタラビン等の抗ウイルス薬を用いて治療しても、有効ではないことが明らかになっています(Hall, 1998年; Aksamit, 2001年; Marra, 2002年; Gasnault, 2001年)。

一方、免疫再構築(正常な免疫機能の回復)は、2つの研究領域におけるエビデンスから、最も有効な治療法であると考えられています。ひとつはHIV未治療患者にPMLが発症する場合であり、抗HIV療法であるHAARTを開始すると回復に向かい転帰が改善します。もうひとつは臓器移植患者にPMLが発症する場合であり、免疫抑制が軽減されると転帰が改善することがあります。

また、タイサブリ治療中の患者においては、PMLを早期に発見して治療を開始すると転帰が改善されることが報告されています(Antinori, 2003年; Berenguer, 2003年; Clifford, 1999年; Crowder, 2005年; Geschwind, 2001年; Shitrit, 2005年)。タイサブリ治療を中止すると免疫再構築が起こると考えられており、Langer-GouldらはこのようなケースがMS患者の生存につながったと報告しています(Langer-Gould, 2005年)。

MS患者12例を対象に、PLEXがナタリズマブの除去率に及ぼす影響を検討したところ、5～8日間で3回のPLEXを実施した後の累計除去率は、およそ70～80%と推定されました(Khatri, 2009年)。なお、PLEXを実施しない場合のナタリズマブの除去率は、同様の期間において約40%でした。血清中ナタリズマブ濃度は低下したが α 4インテグリン受容体結合が依然として高い患者もいるため、ナタリズマブの血中濃度を治療レベル以下まで低下させるにはさらなるPLEXが必要であると考えられています(例えば、10日間で最大5回のPLEXの実施。その際には出血等の副作用の発現についてもご注意ください)。PLEXは免疫機能をより早期に復帰させるのに有用であり、ひいてはPMLからの回復につながると考えられます。

さらに、免疫再構築の転帰についても把握しておく必要があります。PMLが改善する前に、臨床症状の増悪を伴う免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)が発現する場合があります。IRISは、タイサブリ治療中のPML症例の多く(90%以上)に認められています。

②PMLの予後

PMLを早期に診断し、タイサブリ投与中止及びPLEXにより予後を改善できると考えられます。

2013年9月30日の時点で、累計120,500例の患者がタイサブリ治療を受け(313,560人・年)、2013年9月3日の時点で、タイサブリ治療患者399例にPMLの発症が報告されています。2013年6月5日の時点で、解析されたPML患者372例中30例(8%)はPML診断時に無症候であり、MRIにより初めてPMLが疑われました。PML患者の生存率は、無症候性患者で96.7%、症候性患者で75.4%と報告されています。PML診断時に無症候であった30例のうち、19例は診断後6ヵ月以上の追跡調査が可能でした。残りの11例は最初の追跡ポイント(診断から6ヵ月後)に至っていない(8例)か、又は追跡不能でした(3例)。追跡可能であった19例中11例(58%)は無症候の状態が中央値16.0ヵ月間(4.8ヵ月間から27.3ヵ月間)継続しました。19例中8例(42%)はPML診断後に臨床症状を呈し、最も頻度が高かった症状は認知/行動異常でした。この8例中7例は、MRIにより最初にPMLが疑われてから症状が発現するまでの期間は中央値20日(1日から130日)であり、追跡調査期間は中央値17.5ヵ月(7.0ヵ月から27.0ヵ月)でした。残りの1例は症状が現れた時期を確認することができませんでした(Dong, 2014)。

無症候性の患者は、症候性の患者よりも短い期間でPMLと診断されていました。さらに、診断時のMRI画像において、無症候性の患者は症候性の患者よりも高い確率でunilobar(単葉性の)PML病変が認められました(Dong, 2014; Wattjes, 2014)。

③免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)

IRIS(免疫再構築炎症反応症候群)という言葉が初めて用いられるようになったのは1990年代です。HIV患者を治療した際に合併症が認められ、それを説明するためにIRISという言葉が使われました(Jacobson, 1997年; Race, 1998年; DeSimone, 2000年; French, 1992年)。HIV患者に対してHAART療法により免疫機能を回復(いわゆる免疫再構築)させると、脳MRI画像で病巣が拡大し、BBBの破綻を示唆するGd造影病巣が認められるとともに、臨床的には神経学的症状の増悪が認められました。IRISは免疫再構築の過程で病原体特異的な免疫反応の回復として起こりますが、薬物の毒性や新規の日和見感染症としては説明できない現象です(Shelburne, 2006年)。タイサブリ関連のPMLの場合には、PLEXなどでタイサブリを除去し免疫再構築を行うと、細胞性免疫が増強され、JCV感染細胞に対して攻撃、破壊することで急激な炎症が惹起されIRISが発症します(Kappos, 2011年)。

PMLの臨床症状が悪化し、脳MRIでPML病巣にGd造影効果が認められる場合は、mass effect(周囲組織の変形)の有無にかかわらず、そのほとんどでIRISが疑われます。臨床症状の悪化は浮腫等の局所の炎症反応の結果であり、片麻痺、運動失調、言語異常、視覚障害、認知及び行動変化、けいれん発作(部位により異なる)等の悪化がみられます。昏睡等重度の後遺症があらわれるおそれがあり、死亡する場合があります。IRISでは髄液中のJCV量が減少すると考えられていますが、BBBの破綻とIRISにより溶解した細胞からのJCVの放出によって、JCV量が増加する場合があります。

IRISは、HIV患者では通常HAART療法開始後2、3ヵ月以内に発症しますが、タイサブリ治療患者ではPLEXによるタイサブリ除去後、数日から数週間以内に発症します。免疫再構築の過程における免疫反応はJCV感染細胞を除去するために必要な生体反応ですが、急激な炎症が惹起されIRISが発症するとこれを抑制する治療が必要と考えられます(Talan, 2009年; Elston, 2009年)。**タイサブリ投与下でPMLが発症した患者の90%以上にIRISが認められています。死亡又は重度の障害に至るおそれもあるため集中治療室での管理が必要な場合があります。**IRISの早期発見のためにはPLEX後に患者を定期的に観察すること(MRIモニタリングを含む)が有用です。

IRISの診断及び治療については未だコンセンサスは得られていません。しかし、特に重度か又は生命を脅かすようなIRISの患者にはステロイド療法が有用であることが示唆されています(Tan, 2009年; Clifford, 2010年)。

ステロイド療法

- 1) メチルプレドニゾン静注(1g/日×3又は5日)
- 2) 上記の後、経口プレドニゾン1.5mg/kg/日×2週、2ヵ月かけて漸減

ステロイド漸減中にIRISが悪化し、これが炎症反応の持続又は新規発現に起因していると判断された場合、さらに高用量のステロイド投与が必要になる場合があります。ただし、ステロイドの予防的投与は推奨されていません。

現在、IRISの診断及び治療に関する科学的又は医学的な知見は急速に進歩しています。IRISの治療法に関する最新情報については、弊社担当者にお問い合わせください。

5.投与に伴う副作用

(1)過敏症について

海外第Ⅲ相試験(Natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting MS: AFFIRM)試験では、タイサブリ群で627例中25例(4%)に過敏症が発現し、627例中5例(1%)にアナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応が発現しました(Polman, 2006年)。いずれの患者も後遺症を伴うことなく回復しました。過敏症の多くはタイサブリ投与開始2時間以内に発現しました。

過敏症のリスクは、治療開始初期及び治療開始初期に短期間(1回又は2回)投与された後3ヵ月以上空けて再投与した場合に最も高まりました。しかしながら、タイサブリの投与時には常に過敏症の発現に注意してください。

なお、弊社ではタイサブリの治療により発症した過敏症に関する情報を収集して詳細に分析し、医療現場への情報提供に役立てたいと考えております。タイサブリ治療中に過敏症が認められた場合は、弊社担当者又はコールセンターにご連絡ください。

(2)Infusion Reactionとして過敏症が発現した場合の管理

タイサブリの投与前には、必ず全身性の過敏症に対する適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できる準備をしてください。

タイサブリは、1回あたり300mg/15mLを生理食塩液100mLに希釈し、約1時間かけて点滴静注します。投与開始後2時間以内は過敏症の徴候及び症状を観察してください。投与中に過敏症(全身症状を伴うか又は伴わない蕁麻疹、アナフィラキシー等)が発現した場合、速やかに投与を中止し緊急治療に備えて血管確保をしてください。即時型過敏症に対しては重症度に応じて治療してください。

過敏症を発現した患者ではタイサブリ治療を完全に中止し、以後の再投与は行わないでください。

(3)Infusion Reactionとして過敏症以外の副作用が発現した場合の管理

AFFIRM試験では、「投与開始2時間以内に発現する副作用」を「Infusion Reaction(投与時反応)」としています。

Infusion Reactionは、タイサブリ群の627例中148例(24%)に発現し(プラセボ群:312例中55例(18%))、治療開始初期に短期間(1回又は2回)投与された後3ヵ月以上空けて再投与した場合にも発現しました。

過敏症以外に、プラセボ群よりタイサブリ群で多く報告されたInfusion Reactionは、浮動性めまい、悪心、悪寒でした。これらの多くは軽度で、投与終了時には回復し投与を中断する必要はありませんでした。

AFFIRM(Natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting MS)試験

【方法】外国人RRMS患者942例を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検多施設共同試験。タイサブリ群(n=627)とプラセボ群(n=315)に2年間、4週に1回薬剤を点滴静注した。

【主要評価項目】投与1年目解析:年間再発率、投与2年目解析:持続的障害進行開始までの期間(EDSSで評価)。

6.抗ナタリズマブ抗体

タイサブリの投与により、タイサブリの有効成分であるナタリズマブに対する抗ナタリズマブ抗体が発現することがあります。AFFIRM試験において、12週ごとに抗ナタリズマブ抗体を測定した結果、試験期間中に1回以上抗体陽性となった患者は、625例中57例(9%)でした。そのうち50例(88%)は治療開始後13週目までに、5例(9%)は24週目までに、1例(2%)は36週目までに、1例(2%)は60週目に、それぞれ初めて抗体陽性を示しました(社内資料)。国内第Ⅱ相臨床試験(101MS203 PartB試験)では、患者2例に抗ナタリズマブ抗体が発現しましたが、最初の抗体が検出された時期は治療開始後8～16週間でした(社内資料)。主要臨床試験における抗体発現の状況を表3に示します(社内資料)。

表3 主要臨床試験における抗体発現の状況(社内資料)

	海外臨床試験(AFFIRM試験)				国内臨床試験(101MS203 PartB試験)			
	プラセボ群	タイサブリ群			プラセボ群	タイサブリ群		
		抗体陰性	一時的陽性	持続的陽性		抗体陰性	一時的陽性	持続的陽性
例数	315	568	20	37	47	45	1	1
タイサブリ治療開始後、初めて陽性になるまでの期間(月)								
平均値	N/A	N/A	3.5	3.5	N/A	N/A	3	3
中央値	N/A	N/A	3	3	N/A	N/A	3	3
レンジ	N/A	N/A	2-9	2-9	N/A	N/A	3-3	3-3

N/A:データなし

AFFIRM試験において、抗ナタリズマブ抗体が持続的陽性の患者に最も多く認められた有害事象のひとつが過敏症であり、持続的陽性の37例中8例(22%)に発現しました。この8例中4例(50%)は中等度、2例(25%)は重度で、合計6例(持続的抗体陽性例の16%)が投与中止に至りました。一時的抗体陽性例では20例中1例(5%)、抗体陰性例では568例中4例(1%)にそれぞれ過敏症が認められました(社内資料)。したがって、抗ナタリズマブ抗体が持続的に存在することは、過敏症反応の発現率増加と関連していることが示されました。

また、AFFIRM試験において、MSを再発した患者の割合は、抗ナタリズマブ抗体が持続的陽性例では37例中17例(46%)、一時的陽性例では20例中5例(25%)、抗体陰性例では568例中151例(27%)であり、持続的抗体陽性例の方が高いことが示されました(社内資料)。一方、海外臨床試験のプラセボ群でMSを再発した患者の割合は315例中169例(54%)でした。したがって、抗ナタリズマブ抗体が持続的に存在することは、タイサブリの効果減弱にも関連していると考えられます。

国内臨床試験(101MS203 PartB試験)では、持続的又は一時的陽性例が少ないために、安全性を評価することはできませんでした。

抗ナタリズマブ抗体の持続的陽性、一時的陽性の定義

6週間以上の測定間隔で、2回以上抗体が検出された場合を持続的陽性と定義した。また、左記の基準に該当しない場合は、一時的陽性と定義した。

国内臨床試験(101MS203 PartB試験)

【方法】日本人RRMS患者94例を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検多施設共同試験。タイサブリ群(n=47)とプラセボ群(n=47)に24週間、4週に1回薬剤を点滴静注した。

【主要評価項目】MRIによる24週までの間の新規活動性病巣(Gd造影病巣及び新規T2又は拡大T2病巣の累積数)の発生率。

臨床効果が減弱するか、又は過敏症の発現により抗ナタリズマブ抗体の持続的陽性が疑われる場合、抗体検査を実施し、持続的陽性(6週間以上の測定間隔で2回以上検出)について確認してください。抗体の持続的陽性が認められた場合、タイサブリの治療を継続することのベネフィット及びリスクを慎重に検討してください。また、タイサブリの治療を短期間受けた後に投与を中断した場合、治療再開時に抗体発現のリスクが高くなることが報告されています。治療再開時はこれらのリスクを考慮し慎重に投与してください。

検査手順

- 1) 下記問い合わせ先(連絡先1)に検査キットを依頼する
- 2) 採血を実施する(全血3.0mL)
 - 検体処理方法
 - ・転倒混和後、室温で30分以上静置
 - ・3,000rpm/10分(目安)遠心分離
 - ・上清(0.5mL)を指定容器に分注
 - ・凍結(-20℃以下)
- 3) 検体の回収を行う
- 4) 郵送により検査結果を入手する(検体回収後3～4週間程度)

利用可能な検査会社

●株式会社LSIメディエンス

連絡先

1. 検体集荷、検査結果報告書、検査キットに関するお問い合わせ先
 - ・株式会社エスアールエル・メディサーチ
 - 連 絡 先: 0120-863-943(フリーダイヤル)
 - 受付時間: 月～金(土、日、祝日を除く)9:00～17:00
2. 上記以外に関するお問い合わせ先
 - ・弊社コールセンター: バイオジェン・パートナーコール(くすり相談室)
 - 連 絡 先: 0120-560-086(フリーダイヤル)
 - 受付時間: 9:00～17:00(土・日・祝日、会社休日を除く)

7.その他

(1)肝障害のリスク

海外第Ⅲ相試験(AFFIRM試験)と国内第Ⅱ相臨床試験(101MS203 PartB試験)における肝障害に関連する有害事象の発現例数は表4のとおりであり、プラセボ群及びタイサブリ群ともに総じて低いものでした。個別事象では、血中ALP増加、ALT増加が多く認められました。有害事象の程度については、大半が軽度又は中等度であり、発現例数が経時的に増加する傾向は認められませんでした。肝障害に関連する重篤な有害事象は、AFFIRM試験において、タイサブリとの因果関係があると判定された肝機能検査異常が1例認められましたが、転帰は回復していました。なお、101MS203 PartB試験では肝障害に関連する重篤な有害事象は認められませんでした。

表4 国内外臨床試験における肝障害に関連する有害事象の発現例数(社内資料)

	海外臨床試験(AFFIRM試験)		国内臨床試験(101MS203 PartB試験)	
	プラセボ群 例数(%)	タイサブリ群 例数(%)	プラセボ群 例数(%)	タイサブリ群 例数(%)
評価例数	312	627	47	47
肝機能障害関連有害事象	22(7.1)	41(6.5)	3(6.4)	3(6.4)
重篤な有害事象	3(1.0)	1(0.2)	0(0)	0(0)
主な有害事象				
血中ALP増加	2(0.6)	4(0.6)	2(4.3)	2(4.3)
肝機能異常	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.1)
ALT増加	5(1.6)	18(2.9)	1(2.1)	0(0)
AST増加	3(1.0)	12(1.9)	1(2.1)	0(0)
肝機能検査異常	2(0.6)	6(1.0)	0(0)	0(0)

MedDRA(ver.13.1)SMQ「肝障害」に含まれる事象

社内資料

AFFIRM(Natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting MS)試験

【方法】外国人RRMS患者942例を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検多施設共同試験。タイサブリ群(n=627)とプラセボ群(n=315)に2年間、4週に1回薬剤を点滴静注した。

【主要評価項目】投与1年目解析：年間再発率、投与2年目解析：持続的障害進行開始までの期間(EDSSで評価)。

国内臨床試験(101MS203 PartB試験)

【方法】日本人RRMS患者94例を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検多施設共同試験。タイサブリ群(n=47)とプラセボ群(n=47)に24週間、4週に1回薬剤を点滴静注した。

【主要評価項目】MRIによる24週までの間の新規活動性病巣(Gd造影病巣及び新規T2又は拡大T2病巣の累積数)の発生率。

海外製造販売後安全性情報(2004年11月23日～2013年8月7日、296,417人・年)において、275例の重篤事象を含む1,038例の肝障害に関連する副作用が報告され、そのうち、3例が死亡、2例が肝移植に至りました。3例の死亡症例の副作用はそれぞれ肝硬変、肝不全、肝脂肪でした。個別事象としては、肝酵素上昇189例、肝機能検査異常147例、ALT増加145例、AST増加126例、血中ビリルビン増加63例等が認められました。さらに本剤投与中に認められた肝障害のうち2例については、本剤の投与中止により消失しました。その後、再投与により再発(1例は1回目の再投与後、もう1例は2回目の再投与後に発現)しました。両例ともに肝細胞損傷がみられました。

(2) 悪性腫瘍のリスク

表5に、MS患者又は活動性CD患者を対象とした海外のプラセボ対照試験における悪性腫瘍発現率を示します。総症例4,440例中34例に悪性腫瘍が報告され、そのうちタイサブリ群が18例(0.6%)、プラセボ群が16例(1.0%)でした。

患者100例あたりの悪性腫瘍の発現率は、タイサブリ群0.54例、プラセボ群0.72例と算出されました。このデータからタイサブリによる悪性腫瘍発現のリスクを推測するには限界がありますが、各悪性腫瘍の典型例と比べ、症状、腫瘍部位又は腫瘍増殖率には明確な差が認められませんでした。

タイサブリにはリンパ球輸送を阻害する効果があるため、タイサブリの潜在的なリスクとして悪性腫瘍の発現が考えられます。しかし、2013年8月現在までのデータからは、タイサブリによる悪性腫瘍のリスクの増加は確認されていません。

表5 MS患者又は活動性CD患者を対象としたプラセボ対照試験全体の悪性腫瘍発現率(社内資料)

	プラセボ群 例数(%)	タイサブリ群 例数(%)
投与例数	1,641(100)	2,799(100)
悪性腫瘍発現例	16(1.0)	18(0.6)
基底細胞癌	4(0.2)	4(0.1)
乳癌(不特定)	3(0.2)	4(0.1)
結腸癌	0	2(<0.1)
肺腺癌	0	2(<0.1)
膀胱癌	0	1(<0.1)
乳房の上皮内癌	1(<0.1)	1(<0.1)
浸潤性乳癌	0	1(<0.1)
子宮頸部癌第0期	0	1(<0.1)
悪性黒色腫	2(0.1)	1(<0.1)
転移性悪性黒色腫	0	1(<0.1)
転移性乳癌	1(<0.1)	0
乳癌第3期	1(<0.1)	0
悪性胸水	1(<0.1)	0
分泌型下垂体腺腫	1(<0.1)	0
皮膚有棘細胞癌	1(<0.1)	0
子宮癌	1(<0.1)	0

(3) 生殖発生毒性のリスク

ヒト及び動物の胚・胎児発生に対する $\alpha 4$ インテグリンの役割について詳細は不明ですが、 $\alpha 4\beta 1$ インテグリンとその血管内皮細胞レセプターであるVCAM-1が臍帯の発生やその後の胎盤発生及び胚形成に関与していることを示す報告があります(Gurtner, 1995年; Sheppard, 1994年; Yang, 1995年)。そのため、 $\alpha 4$ インテグリンがブロックされれば流産や催奇形性につながる可能性があります。

動物実験において、臨床用量の18倍(累積暴露量換算)を投与したとき、受胎能の低下及び新生児の生存率の低下(モルモット)が報告されています。また、臨床用量の5倍(投与量換算)で流産率の増加が報告されています。また、臨床用量の18倍(累積暴露量換算)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ます。

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してください。

タイサブリは、ヒト母乳中へ移行することが報告されています。乳汁からのタイサブリの消失時間に関するデータは得られていませんが、血漿中での消失半減期を考慮し、**タイサブリ治療中及び最終投与後12週間は授乳を中止するようご指導ください。**

2012年11月23日現在、海外でタイサブリ治療中に妊娠した合計377例の妊娠患者がTYSABRI Pregnancy Exposure Registryで前向き調査されています。転帰が明確になっている356例について解析を行ったところ、33例(9%)に流産が認められました。これは、米国の一般人口の流産の割合の15%とほぼ同様の値を示しています(Friend, 2013年)。

なお、弊社ではタイサブリ治療中に認められた妊娠に関する情報を収集し詳細に分析し、医療現場への情報提供に役立てたいと考えております。タイサブリ治療中に妊娠が認められた場合は、弊社担当者又はコールセンターまでご連絡ください。

(4) 原材料に関する注意

原材料について、添付文書の「重要な基本的注意」に下記のように記載されています。

- (4) 本剤は、マスターセルバンク作成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。
- (5) 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。

8.国内外主要臨床試験で認められた主な副作用一

表6 海外第Ⅲ相臨床試験(AFFIRM試験)(社内資料)(いずれかの群に1.5%以上で認められた事象)

副作用名		発現例数(%)	
		プラセボ群	タイサブリ群
投与例数		312(100.0)	627(100.0)
副作用発現例数		121(38.8)	284(45.3)
感染症及び寄生虫症		33(10.6)	95(15.2)
	鼻咽頭炎	5(1.6)	17(2.7)
	インフルエンザ	7(2.2)	7(1.1)
	尿路感染	3(1.0)	10(1.6)
	ウイルス性上気道感染	5(1.6)	6(1.0)
	上気道感染	4(1.3)	10(1.6)
	咽頭炎	2(0.6)	10(1.6)
免疫系障害		1(0.3)	16(2.6)
	過敏症	0(0.0)	10(1.6)
神経系障害		43(13.8)	116(18.5)
	頭痛	25(8.0)	70(11.2)
	多発性硬化症再発	6(1.9)	11(1.8)
	錯感覚	3(1.0)	10(1.6)
	浮動性めまい	6(1.9)	21(3.3)
耳及び迷路障害		3(1.0)	11(1.8)
	回転性めまい	2(0.6)	10(1.6)
胃腸障害		24(7.7)	59(9.4)
	悪心	13(4.2)	29(4.6)
	下痢	4(1.3)	10(1.6)
皮膚及び皮下組織障害		22(7.1)	74(11.8)
	発疹	7(2.2)	12(1.9)
	脱毛症	4(1.3)	12(1.9)
	蕁麻疹	1(0.3)	13(2.1)
筋骨格系及び結合組織障害		12(3.8)	36(5.7)
	関節痛	1(0.3)	11(1.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態		28(9.0)	90(14.4)
	疲労	7(2.2)	31(4.9)
	インフルエンザ様疾患	3(1.0)	11(1.8)
	注入部位血管外漏出	6(1.9)	12(1.9)

表7 国内第Ⅱ相臨床試験(101MS203 PartB試験)(社内資料)

副作用名		発現例数(%)	
		プラセボ群	タイサブリ群
投与例数		47(100.0)	47(100.0)
副作用発現例数		7(14.9)	7(14.9)
血液及びリンパ系障害		0(0.0)	2(4.3)
	溶血性貧血	0(0.0)	1(2.1)
	血小板減少症	0(0.0)	1(2.1)
神経系障害		2(4.3)	1(2.1)
	多発性硬化症再発	1(2.1)	1(2.1)
	頭痛	1(2.1)	0(0.0)
	帯状感	1(2.1)	0(0.0)
	浮動性めまい	1(2.1)	0(0.0)
眼障害		1(2.1)	0(0.0)
	強膜炎	1(2.1)	0(0.0)
胃腸障害		1(2.1)	0(0.0)
	下痢	1(2.1)	0(0.0)
	嘔吐	1(2.1)	0(0.0)
皮膚及び皮下組織障害		1(2.1)	1(2.1)
	湿疹	1(2.1)	1(2.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態		0(0.0)	3(6.4)
	発熱	0(0.0)	2(4.3)
	疲労	0(0.0)	1(2.1)
	冷感	0(0.0)	1(2.1)
	ワクチン接種部位丘疹	0(0.0)	1(2.1)
臨床検査		1(2.1)	1(2.1)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1(2.1)	1(2.1)

AFFIRM(Natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting MS)試験

【方法】外国人RRMS患者942例を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検多施設共同試験。タイサブリ群(n=627)とプラセボ群(n=315)に2年間、4週に1回薬剤を点滴静注した。

【主要評価項目】投与1年目解析：年間再発率、投与2年目解析：持続的障害進行開始までの期間(EDSSで評価)。

国内臨床試験(101MS203 PartB試験)

【方法】日本人RRMS患者94例を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検多施設共同試験。タイサブリ群(n=47)とプラセボ群(n=47)に24週間、4週に1回薬剤を点滴静注した。

【主要評価項目】MRIによる24週までの間の新規活動性病巣(Gd造影病巣及び新規T2又は拡大T2病巣の累積数)の発生率。

9. 文 献

- Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol.* 2001; 7(4): 386-390.
- Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998; 12(10): 1149-1154.
- Amend KL, Turnbull B, Foskett N, et al. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 2010; 75(15): 1326-1332.
- Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al; Italian Registry Investigative Neuro AIDS Study Group. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol.* 2003; 9 Suppl 1: 47-53.
- Åström KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81(1): 93-111.
- Barnett MH, Prineas JW, Buckland ME, et al. Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler.* 2012; 18(1): 108-112.
- Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al; GESIDA 11/99 Study Group. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(8): 1047-1052.
- Berger JR, Pall L, Lanska D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol.* 1998; 4(1): 59-68.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2012; 366(20): 1870-1880.
- Bozic C, Richman S, Plavina T, et al. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol.* 2011; 70(5): 742-750.
- Cinque P, Scarpellini P, Vago L, et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 1997; 11(1): 1-17.
- Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52(3): 623-625.
- Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* 2010; 9(4): 438-446.
- Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant.* 2005; 5(5): 1151-1158.
- DeSimone JA, Pomerantz RJ, and Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2000; 133(6): 447-454.
- Dong ST, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014; 1(10): 755-764.
- Dong ST, Weber T, Richert N, et al. Classification of natalizumab case report with progressive multifocal leukoencephalopathy. *AAN* 2012(New Orleans LO; Apr 21-28)
- Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis.* 2009; 199(6): 837-846.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS.* 2009; 20(4): 221-224.
- French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 343(8892): 271-275.
- French MA, Mallal SA, and Dawkins RL. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS* 1992; 6(11): 1293-1297.
- Friend S, Richman S, Bozic C, et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the TYSABRI Pregnancy Exposure Registry. *AAN* 2013(San Diego CA; Mar 16-23)

- Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol.* 2001; 7(4): 375-381.
- Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, et al. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol.* 2001; 7(4): 353-357.
- Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol.* 2010; 68(3): 295-303.
- Gurtner GC, Davis V, Li H, et al. Targeted disruption of the murine VCAM1 gene: essential role of VCAM-1 in chorioallantoic fusion and placentation. *Genes Dev.* 1995; 9(1): 1-14.
- Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med.* 1998; 338(19): 1345-1351.
- Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349(9063): 1443-1445.
- Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2011; 10(8): 745-758.
- Kean JM, Rao S, Wang M, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog.* 2009; 5(3): e1000363.
- Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72(5): 402-409.
- 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(4): 369-374.
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, et al; Neuromyelitis Optica Study Group. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2012; 69(2): 239-245.
- Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol.* 2003; 71(1): 115-123.
- Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol.* 2004; 17(3): 365-370.
- Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med.* 2005; 353(4): 375-381.
- Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol.* 2013; 57(2): 141-146.
- Mader I, Herrlinger U, Klose U, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2003; 45(10): 717-721.
- Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al; Adult AIDS Clinical Trials Group 363 Team. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002; 16(13): 1791-1797. Erratum in *AIDS* 2003; 17(2): 281.
- Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(12): 3761-3765.
- 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(9): 899-910.
- Portegies P, Solod L, Cinque P, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol.* 2004; 11(5): 297-304.
- Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351(9098): 252-255.

- Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother*. 2004; 4(4): 571-580.
- Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirol*. 2003; 9 Suppl 1: 3-9.
- Shelburne SA, Montes M, and Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57(2): 167-170.
- Sheppard AM, Onken MD, Rosen GD, et al. Expanding roles for alpha 4 integrin and its ligands in development. *Cell Adhes Commun*. 1994; 2(1): 27-43.
- Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int*. 2005; 17(11): 658-665.
- Talan J. HAART therapy for HIV-AIDS prompts PML and immune reconstitution inflammatory syndrome. *Neurology Today* 2009; 9(4); 8-9.
- Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009; 72(17): 1458-1464.
- Tremlett H, Seemüller S, Zhao Y, et al. Liver test abnormalities in multiple sclerosis: findings from placebo-treated patients. *Neurology* 2006; 67(7): 1291-1293.
- TYSABRI Prescribing Information(米国添付文書, PI), US, 2013
- TYSABRI Summary of Product Characteristics(欧州添付文書, SmPC), EU, 2013
- Van Assche G, Van Rans M, Sciort R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005; 353(4): 362-368.
- von Andrian UH, Englehardt B. Alpha 4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2003; 348(1): 68-72.
- Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014
- Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology* 1993; 187(1): 233-240.
- Yang JT, Rayburn H, Hynes RO. Cell adhesion events mediated by alpha 4 integrins are essential in placental and cardiac development. *Development* 1995; 121(2): 549-560.
- Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006; 354(9): 924-933.
- Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012; 72(5): 779-787.
- 岸田修二、黒田康夫、余郷嘉明、ほか. 進行性多巣性白質脳症の診断基準に基づいた全国疫学調査結果. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究. 平成15年度研究報告書. 2004. pp227-232.
- 『進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy:PML)診療ガイドライン 2013』(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班、2013) (<http://prion.umin.jp/file/PML2013.pdf>).
- 『免疫再構築症候群診療のポイントver.3(改訂版)』(厚生労働科学研究費エイズ対策研究事業「日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とするHIV感染者の早期発見に関する研究」班、2012) (http://www.onh.go.jp/khac/data/iris_point_ver3.pdf).

社内資料

国内第Ⅱ相臨床試験(101MS203)

10. 参考資料

① タイサブリカード

本カードは必ず携帯してください  タイサブリカード TYSABRI Card タイサブリは多発性硬化症 (MS) の再発を予防し、また、身体的障害の進行を抑制する薬です。 このタイサブリカードには、治療前の注意事項および治療中に起こりうる副作用の情報が記載されています。	● 医療機関受診の際には、このカードを医師・薬剤師に見せてください。 ● この薬による治療を開始する前に、医療機関で渡されたタイサブリに関する指導箋などをよくお読みください。 ● この薬を中止した後も副作用があらわれる可能性があるため、中止後6か月間はこのカードを携帯してください。 ● このカードを、ご家族やご友人、介護者の方にも読んでもらってください。ご自身では気づかない症状*に気づいてくれるかもしれません。 *気分の変化または行動の変化、記憶の欠落、言語障害あるいはコミュニケーション障害
--	--

医療機関名： _____ 担当医師名： _____ 住 所： _____ 電 話 番 号： () — () — () 登 録 番 号： T 	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 受付時間：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) TYS507MM01 (作成年月 2015年6月)
---	--

あなたの連絡先 お 名 前： _____ 電 話 番 号： () — () — () タイサブリ治療を始めた日： 年 月 日 TYSABRI	タイサブリ治療前の注意事項 ● 以下に当てはまる人は、タイサブリを使用することができません。 ・タイサブリ投与により過敏症を経験したことがある人 ・進行性多巣性白質脳症 (PML) を発症している人、又はPMLを経験したことがある人 ・免疫機能に重大な問題がある人 ・重篤な感染症を発症している人 ● タイサブリによる治療を受けている間は、他の多発性硬化症 (MS) 治療薬や免疫抑制剤を併用することはできません。
---	--

タイサブリの副作用 【進行性多巣性白質脳症 (PML; ピーエムエル)】 この薬により、まれにPMLという脳感染症が発症することがあります。PMLは重度の障害や、死につながる場合があります。PMLには3つの危険因子が知られており、次にあてはまる場合にPML発症の危険性が高まります。 ・抗JCV抗体陽性 ・2年を超えるタイサブリの使用 ・過去の免疫抑制剤の使用 PMLの症状は、MSの再発症状に似ていることがあります。そのため、MSが悪化していると思う場合や、新しい症状に気づいた場合は、ただちに医師に連絡してください。一般的にPMLの症状は、MSの再発症状よりもゆっくりとあらわれます (数日または数週間以上)。	以下の症状に注意してください： ・精神状態および集中力の変化 ・行動の変化 ・体の片側の麻痺 ・視力障害 ・これまでに経験のない新たな神経症状 PMLを発症した場合、この薬を中止し、血漿交換という方法により血中のタイサブリを除去します。この後、免疫再構築症候群 (IRIS; アイリス) という重篤な炎症反応が起こることがあります。IRISは、血漿交換後、数日～数週間以内に多くみられ、脳機能の悪化など、さまざまな症状を引き起こす可能性があります。また死につながることもあります。 【重篤な感染症】 その他にも重篤な感染症があらわれることがあります。持続性の発熱など、重度で持続的な症状があらわれたら、ただちに医師に連絡してください。
--	---

②タイサブリ治療開始同意説明文書

タイサブリ治療開始同意説明文書

タイサブリ[®]点滴静注300mg

の治療を受ける患者さんへ

タイサブリによる治療を開始する前に必ずこの説明文書をお読みください。タイサブリには、注意すべき副作用があります。特に、進行性多巣性白質脳症 (PML)^{しんこうせい た そうせいほくしつ のうしょう ビーエムエル}については、十分ご理解ください。

治療開始前に必ず行っていただきたいこと

- 1 医師から配布された「タイサブリってなんだろう?」に目を通してください。
- 2 医師から配布された「タイサブリカード」に目を通してください。
- 3 タイサブリの効果と副作用について、医師から十分な説明を受けてください。

※「タイサブリってなんだろう?」と「タイサブリカード」には、PMLに関してご理解いただきたい重要な安全性情報が記載されています。

PMLについて

- PMLは、タイサブリを投与された患者さんにまれに発症することがあります。
- PMLは、脳内でJCウイルスが増殖することによって発症する脳感染症で、重度の障害や死に至ることがあります。
- JCウイルスは一般的なウイルスで、健康な人でも多くの人が感染しており、通常はPMLを発症することはありません。しかし、免疫力が低下した状態ではウイルスが増殖し、PMLを発症させることがあります。
- タイサブリによるPML発症の危険性は、以下の場合に高まります。

3つの危険因子

- 1 血液中にJCウイルスに対する抗体がある場合 (抗JCウイルス抗体検査が陽性の場合)
- 2 タイサブリを長期間投与した場合 (特に、2年を超える場合)
- 3 タイサブリによる治療を開始する前に、免疫抑制剤 (からだの免疫系のはたらきを抑える薬剤) による治療を受けていた場合

※次のページの「PML発症の危険性」を併せて参照してください。

治療開始前に血液検査を行って、JCウイルスに対する抗体があるかどうかを調べることができます*。JCウイルスに対する抗体があると、PMLを発症する危険性が高まります。今は抗体がなくても、定期的に繰り返し検査を行って、変化がないかを調べていきます。

上記の3つの危険因子がすべてあてはまる場合のPML発症頻度は、1,000人あたり約11人です。タイサブリがあなたにとって最適な治療かどうかを判断する際の参考にしてください。

*: 抗JCウイルス抗体検査は、現時点では公的医療保険診療で認められていない検査法ですが (2014年6月現在)、あなたが検査費用を負担する必要はありません。

免疫再構築症候群 (IRIS) について

- PMLを発症した場合、血漿交換という方法により、血中のタイサブリを除去します。この後、IRISという重篤な炎症反応があらわれることがあります。
- IRISは脳機能の悪化などの症状をまねくことがあります。
- IRISの発症により、死に至ることがあります。

タイサブリ治療に関する詳細は、「タイサブリってなんだろう?」や「タイサブリカード」に記載されています。

「タイサブリってなんだろう?」と「タイサブリカード」について

- 「タイサブリってなんだろう?」には、治療に必要な最新情報が記載されています。
- 「タイサブリカード」には、重要な安全性情報、特に、PMLの徴候と思われる症状が記載されていますので、常に携帯し、症状に注意してください。PMLが疑われる症状がみられた場合には、受診などの適切な対応をとってください。
- ご家族や介護者の方にもタイサブリカードを読んでいただくよう、お伝えください。

個人情報の取扱いについて

あなたの個人情報は、この薬の安全性を評価する目的で製薬会社（バイオジェン・ジャパン株式会社及びその関係会社）及び製薬会社が委託する業務受託機関と共有される場合があります。しかしその場合であっても、あなた個人が特定できない形式で共有されるため、あなたの個人情報が第三者に明らかになることはありません。

上記の内容について理解し、治療開始について同意します。

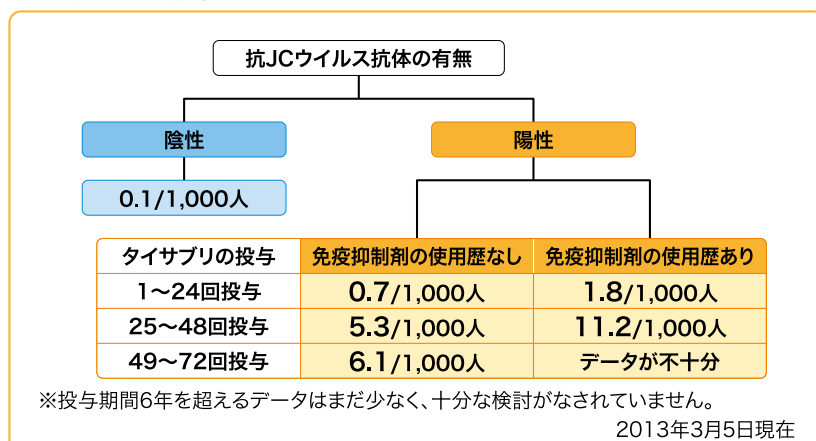
あなたの氏名 _____ 日 付 _____ 年 _____ 月 _____ 日

医師氏名 _____ 日 付 _____ 年 _____ 月 _____ 日

タイサブリ治療開始日(予定日) _____ 年 _____ 月 _____ 日

本文書は2部作成し、1部はあなたが、もう1部は医師が保管してください。

PML発症の危険性



TYSS01MM01
(作成年月 2015年6月)

③タイサブリ治療継続同意説明文書

タイサブリ治療継続同意説明文書

タイサブリ®点滴静注300mg

で治療中の患者さんへ

タイサブリによる治療が2年を超える前に必ずこの説明文書をお読みください。タイサブリによる治療が2年を超えると、進行性多巣性白質脳症(PML)の危険性が高まることが明らかになっています。十分ご理解の上、治療継続についてご検討ください。

タイサブリによる治療を継続する際の注意事項(2年を超える前に必ず行ってください)

- 1 医師から配布された「タイサブリってなんだろう?」に目を通してください。
- 2 医師から配布された「タイサブリカード」に目を通してください。
- 3 タイサブリの効果と副作用について、医師から十分な説明を受けてください。

※「タイサブリってなんだろう?」と「タイサブリカード」には、PMLに関してご理解いただきたい重要な安全性情報が記載されています。

PMLについて

- PMLは、タイサブリを投与された患者さんにまれに発症することがあります。
- PMLは、脳内でJCウイルスが増殖することによって発症する脳感染症で、重度の障害や死に至ることがあります。
- JCウイルスは一般的なウイルスで、健康な人でも多くの人が感染しており、通常はPMLを発症することはありません。しかし、免疫力が低下した状態ではウイルスが増殖し、PMLを発症させることがあります。
- タイサブリによるPML発症の危険性は、以下の場合に高まります。

3つの危険因子

- 1 血液中にJCウイルスに対する抗体がある場合(抗JCウイルス抗体検査が陽性の場合)
- 2 タイサブリを長期間投与した場合(特に、2年を超える場合)
- 3 タイサブリによる治療を開始する前に、免疫抑制剤(からだの免疫系のはたらきを抑える薬剤)による治療を受けていた場合

※次のページの「PML発症の危険性」を併せて参照してください。

定期的な血液検査を行って、JCウイルスに対する抗体があるかどうかを調べることができます*。JCウイルスに対する抗体があると、PMLを発症する危険性が高まります。

上記の3つの危険因子がすべてあてはまる場合のPML発症頻度は、1,000人あたり約11人です。2年を超えて治療を継続する場合、タイサブリがあなたにとって最適な治療かどうかを判断する際の参考にしてください。

*:抗JCウイルス抗体検査は、現時点では公的医療保険診療で認められていない検査法ですが(2014年6月現在)、あなたが検査費用を負担する必要はありません。

免疫再構築症候群 (IRIS) について

- PMLを発症した場合、血漿交換という方法により、血中のタイサブリを除去します。この後、IRISという重篤な炎症反応があらわれることがあります。
- IRISは脳機能の悪化などの症状をまねくことがあります。
- IRISの発症により、死に至ることがあります。

タイサブリ治療に関する詳細は、「タイサブリってなんだろう?」や「タイサブリカード」に記載されています。

「タイサブリってなんだろう?」と「タイサブリカード」について

- 「タイサブリってなんだろう?」には、治療に必要な最新情報が記載されています。
- 「タイサブリカード」には、重要な安全性情報、特に、PMLの徴候と思われる症状が記載されていますので、常に携帯し、症状に注意してください。PMLが疑われる症状がみられた場合には、受診などの適切な対応をとってください。
- ご家族や介護者の方にもタイサブリカードを読んでいただくよう、お伝えください。

個人情報の取扱いについて

あなたの個人情報は、この薬の安全性を評価する目的で製薬会社（バイオジェン・ジャパン株式会社及びその関係会社）及び製薬会社が委託する業務受託機関と共有される場合があります。しかしその場合であっても、あなた個人が特定できない形式で共有されるため、あなたの個人情報が第三者に明らかになることはありません。

上記の内容について理解し、治療継続について同意します。

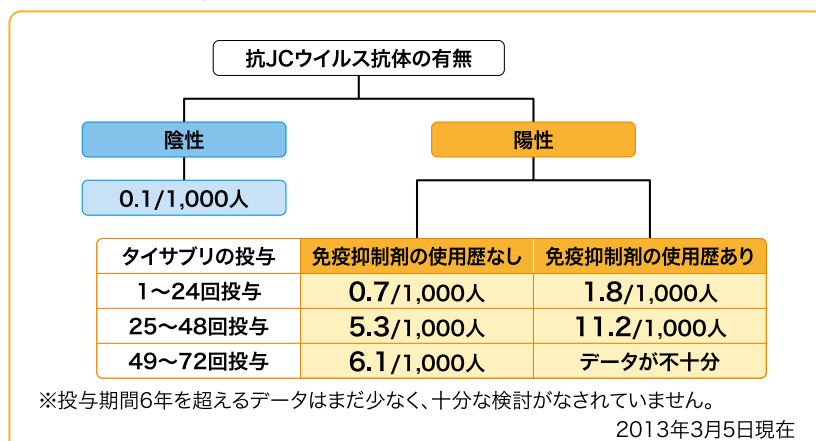
あなたの氏名 _____ 日 付 _____ 年 _____ 月 _____ 日

医師氏名 _____ 日 付 _____ 年 _____ 月 _____ 日

タイサブリ治療開始日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

本文書は2部作成し、1部はあなたが、もう1部は医師が保管してください。

PML発症の危険性



TYSS02MM01
(作成年月 2015年6月)

④タイサブリ使用患者登録票(治療開始時)

タイサブリ登録センター FAX:0120-773-603(24時間受付)

登録番号 ※弊社記入欄	T				
----------------	---	--	--	--	--

タイサブリ使用患者登録票(治療開始時)

本登録票はタイサブリによる治療を開始する前に記入しお送りください

施設名					
科名					
医師ご署名	直筆で署名してください				
院内識別番号 (カルテNo.等)		生年月日	西暦		
				年	月 日
患者イニシャル	名) 姓)	投与開始予定日	西暦	20	
				年	月 日
性別	☐ 男 ☐ 女	MS発病年月	西暦		
				年	月頃

●禁忌に該当しない患者ですか？ ※「いいえ」をチェックされた場合は治療を開始しないでください	☐ はい	☐ いいえ
●抗JCV抗体の検査を実施しましたか？ ※「はい」をチェックされた場合は下記にご記入ください。また、「いいえ」をチェックされた場合は治療を開始しないでください	☐ はい	☐ いいえ
採血日: 年 月 日 検査結果: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ その他()		
●治療開始同意説明文書を用いて説明を行い、患者同意を取得しましたか？ ※「いいえ」をチェックされた場合は治療を開始しないでください	☐ はい	☐ いいえ
●過去にタイサブリの治療を受けたことがある患者ですか？ ※「はい」をチェックされた場合は下記にご記入ください	☐ はい	☐ いいえ
直前に治療を受けた施設: [] 登録番号(確認できる場合): T		
●過去に薬剤によるMS治療を受けたことがある患者ですか？ ※「はい」をチェックされた場合は下記にご記入ください	☐ はい	☐ いいえ
☐ インターフェロンβ ▶ (☐ アボネックス ☐ ベタフェロン) ☐ フィンゴリモド(ジレニア/イムセラ) ☐ ステロイド		
☐ 免疫抑制剤 ▶ 薬剤名(全てご記入ください):		
☐ その他(再発予防目的) ▶ 薬剤名(全てご記入ください):		
●過去にMS治療以外の目的で免疫抑制剤又は抗腫瘍薬/療法を使用したことがある患者ですか？ ※「はい」をチェックされた場合は下記にすべての薬剤名及び治療法をご記入ください	☐ はい	☐ いいえ
薬剤名及び治療法: []		

上記内容について問合せが発生した場合、FAXにてご連絡させていただきます。また、受付完了の連絡、及び後日、次回記入用の様式をお送りしますので、以下にご連絡先FAX番号をご記入ください。

FAX番号 ()-()-()

ご連絡いただいた情報は、個人を特定できない形式で統計的な情報として集計し、本剤のリスク/ベネフィット評価のために使用されます。あらかじめご了承ください。

<症例登録時のご注意> 1) タイサブリによる治療を行う場合、必ず本登録票に記入しFAXしてください。

2) 登録センター問合せ受付時間: 平日9:00-17:00、TEL: 0120-560-086(くすり相談室内)

受付時間外受領分は翌営業日9:00以降の受付となります。土日、祝祭日、年末年始(12/30~1/3)は営業日とはなりませんのでご注意ください。

バイオジェン・ジャパン株式会社

TYS503MM01
(作成年月 2015年6月)

⑤タイサブリ使用患者連絡票(6ヵ月ごとの追跡)

タイサブリ登録センター FAX:0120-773-603(24時間受付)

タイサブリ®使用患者連絡票(6ヵ月ごとの追跡)

施設名・科名			
担当医師名			
医師ご署名 (現在の担当医師)	直筆で署名してください		
院内識別番号 (カルテNo.等)	生年月日	西暦	年 月 日
患者イニシャル 名) 姓)	登録番号	T	
性別	☐ 男 ☐ 女		

●現在のタイサブリ投与状況をご記入ください ☐ 投与継続中 ☐ 投与中断中 ☐ 治療中止(再投与の予定なし)
※「治療中止」をチェックされた場合は下記にご記入ください

最終投与日: 年 月 日 患者は生存していますか? ☐ はい ☐ いいえ

●初回投与から現在までの総投与回数をご記入ください [] 回

●過去6ヵ月間(前回連絡時～現在)の状況についてご記入ください

1)PMLと診断されましたか?

☐ いいえ ☐ 調査中 ☐ はい▶

診 断 日: 年 月 日

※「はい」をチェックされた場合は右記にご記入ください

2)日和見感染症と診断されましたか?

☐ いいえ ☐ 調査中 ☐ はい▶

診 断 名: 年 月 日

※「はい」をチェックされた場合は右記にご記入ください

3)がんと診断されましたか?

☐ いいえ ☐ 調査中 ☐ はい▶

診 断 名: 年 月 日

※「はい」をチェックされた場合は右記にご記入ください

4)抗JCV抗体の検査を実施しましたか?

☐ いいえ ☐ はい▶

採 血 日: 年 月 日

※「はい」をチェックされた場合は右記にご記入ください

検査結果: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ その他()

上記内容について問合せが発生した場合、FAXにてご連絡させていただきます。また、受付完了の連絡、及び後日、次回記入用の様式をお送りしますので、以下にご連絡先FAX番号をご記入ください。

FAX番号 ()-()-()

ご連絡いただいた情報は、個人を特定できない形式で統計的な情報として集計し、本剤のリスク/ベネフィット評価のために使用されます。あらかじめご了承ください。

<症例連絡時のご注意> 1)タイサブリの投与を継続中の場合、必ず6ヵ月ごとに本連絡票に記入し、FAXしてください。

2)登録センター問合せ受付時間: 平日9:00-17:00、TEL: 0120-560-086(くすり相談室内)

受付時間外受領分は翌営業日9:00以降の受付となります。土日、祝祭日、年末年始(12/30~1/3)は営業日とはなりませんのでご注意ください。

バイオジェン・ジャパン株式会社

TYSS04MM01
(作成年月 2015年6月)

⑥タイサブリ治療中止連絡票

タイサブリ登録センター FAX:0120-773-603(24時間受付)

タイサブリ® 治療中止連絡票

本連絡票はタイサブリによる治療を中止した場合に速やかに記入しお送りください			
施設名			
科名			
医師ご署名 (現在の担当医師)	直筆で署名してください		
院内識別番号 (カルテNo.等)		生年月日	西暦 年 月 日
患者イニシャル	名) 姓)	登録番号	T
性別	☐ 男 ☐ 女		

●タイサブリの最終投与日をご記入ください	年 月 日
●患者は生存していますか?	☐ はい ☐ いいえ
●初回投与から現在までの総投与回数をご記入ください	[] 回
●前回連絡時から現在までの状況についてご記入ください	
1) PMLと診断されましたか? ☐ いいえ ☐ 調査中 ☐ はい▶ 診 断 日: 年 月 日 ※「はい」をチェックされた場合は右記にご記入ください	
2) 日和見感染症と診断されましたか? ☐ いいえ ☐ 調査中 ☐ はい▶ 診 断 日: 年 月 日 ※「はい」をチェックされた場合は右記にご記入ください	
3) がんと診断されましたか? ☐ いいえ ☐ 調査中 ☐ はい▶ 診 断 日: 年 月 日 ※「はい」をチェックされた場合は右記にご記入ください	
4) 抗JCV抗体の検査を実施しましたか? ☐ いいえ ☐ はい▶ 採 血 日: 年 月 日 ※「はい」をチェックされた場合は右記にご記入ください 検査結果: ☐ 陽性 ☐ 陰性 ☐ その他()	

上記内容について問合せが発生した場合、FAXにてご連絡させていただきます。また、受付完了の連絡、及び後日、次回記入用の様式をお送りしますので、以下にご連絡先FAX番号をご記入ください。

FAX番号 ()-()-()

ご連絡いただいた情報は、個人を特定できない形式で統計的な情報として集計し、本剤のリスク/ベネフィット評価のために使用されます。あらかじめご了承ください。

<症例連絡時のご注意> 1) 治療中止時に必ず本連絡票をFAXしてください。

2) 最終投与から6ヵ月後にも治療中止連絡票をご記入ください。様式は登録センターよりFAXいたします。

3) 登録センター問合せ受付時間：平日9:00-17:00、TEL：0120-560-086(くすり相談室内)

受付時間外受領分は翌営業日9:00以降の受付となります。土日、祝祭日、年末年始(12/30~1/3)は営業日とはなりませんのでご注意ください。

バイオジェン・ジャパン株式会社

TY505MM01
(作成年月 2015年6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

タイサブリ®点滴静注300mg

- 【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
- 【規制区分】生物由来製品 劇薬・処方箋医薬品^(注)
- 注)医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	87119	【用法・用量】
承認番号	22600AMX00553000	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。
薬価収載	2014年5月	
販売開始	2014年6月	
国際誕生	2004年11月	
商品名	タイサブリ®点滴静注300mg	
商品名	TYSABRI® for I.V.infusion	
一般名	ナタリズマブ(遺伝子組換え)製剤	
※製造販売元	バイオジェン・ジャパン株式会社	

【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
		リン酸二水素ナトリウム一水和物	17.0mg
	添加物 1バイアル15mL中	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、マウス骨髓腫(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。

DRUG INFORMATION

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分留意してください。

(5) 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%^{*1})**: 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。

(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 ^{*2}	発熱	
感染症および 寄生虫症		鼻咽頭炎、 尿路感染		

	>5%	1%～5%	<1%	頻度不明
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 ^{*3}

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、又は薬液の変色がみ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、又は薬液の変色がみられた場合は使用しないこと。
- 2) 希釈液を約2mL/分(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。

【包 装】
タイサブリ点滴静注300mg 1バイアル/箱
【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。

●詳細は製品添付文書をご参照ください。

※2015年6月作成(第3版)

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

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)

ホームページ：www.biogen.co.jp

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