

タイサブリ®点滴静注300mg 適正使用ガイド

【監修】

国際医療福祉大学大学院 医学研究科

教授 吉良 潤一 先生

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

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により進行性多巣性白質脳症(PML)、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている。これらの情報を患者に十分に説明し同意を得た上で、本剤による治療が適切と判断される場合にのみ投与すること。また、本剤による治療においては、これらの副作用により致命的な経過をたどることがあるので、PML等の重篤な副作用に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで投与すること。[2.2-2.4、8.1、9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.1.2 参照]
- 1.2 PML発症のリスク因子として、抗JCウイルス(JCV)抗体陽性であること、免疫抑制剤による治療歴を有することが報告されている。本剤の投与開始に際しては、これらのリスク因子の有無を確認し、治療上の有益性が危険性を上回るか慎重に判断すること。また、抗JCV抗体が陽性の患者においては、本剤の長期間の投与もPML発症のリスク因子となることが報告されているため、投与中は定期的に治療上の有益性と危険性を評価し、投与継続の適切性について慎重に判断すること。[2.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤の投与に際しては、PMLを示唆する徴候・症状(片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等)の発現に十分注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断し、PMLの発症の有無を確認すること。なお、PMLの発症が確認できなかったが疑いが残る場合には、本剤の投与を再開せず、再検査を実施すること。[2.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[11.1.3 参照]
- 2.2 進行性多巣性白質脳症(PML)の患者又はその既往歴のある患者(PMLが増悪又は再発するおそれがある)[1.1-1.3、8.1、11.1.1 参照]
- 2.3 免疫不全患者又は免疫抑制剤の使用等により高度の免疫抑制状態にある患者(PMLを含む感染症が誘発されるおそれがある)[1.1、8.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 2.4 重篤な感染症を合併している患者(感染症が増悪し致命的となるおそれがある)[1.1、11.1.2 参照]

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、最新の電子添文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 急性網膜壊死(ARN)	17
④ 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
⑥ JCV GCN(JCV小脳顆粒細胞障害)	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	23
③ MRIモニタリング	24
(4) PMLが疑われた時の対処法	26
① タイサブリ治療中の基本的な注意点	26
② PMLとMS再発の臨床的鑑別	27
③ MRIによるPMLとMS再発の鑑別	29
④ 髄液のJCV遺伝子検査によるPMLとMS再発の鑑別	30

(5)PMLの管理	33
①PMLの治療	33
②PMLの予後	34
③タイサブリ中止後に認められたPML	35
④免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)	36
5.投与に伴う副作用	37
(1)過敏症について	37
(2)Infusion Reactionとして過敏症が発現した場合の管理	37
(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	37
6.抗ナタリズマブ抗体	38
7.その他	40
(1)肝障害のリスク	40
(2)悪性腫瘍のリスク	41
(3)生殖発生毒性のリスク	42
(4)原材料に関する注意	42
8.文 献	43
9.参考資料	46
①タイサブリカード	46
②タイサブリ治療開始同意説明文書	47
③タイサブリ治療継続同意説明文書	49
④患者登録票(治療開始時)	51
⑤患者連絡票(6ヵ月ごとの追跡)	52
⑥治療中止連絡票	53

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's disease	クローン病
CNS	central nervous system	中枢神経系
DMD	disease-modifying drug	疾患修飾薬
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
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)に対する疾患修飾薬(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ほか、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。

2024年3月時点で、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80カ国以上で、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's 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」を効能・効果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。

タイサブリの使用に際しましては、最新の電子添文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

4. 効能・効果

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能・効果に関連する注意

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

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

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, 2025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)に対する疾患修飾療法の単剤治療として適用される。

●他の多発性硬化症治療薬での治療にもかかわらず、高い疾患活動性を呈す18歳以上の成人

上記患者は、少なくとも1剤の疾患修飾薬による適切な治療を受けたにもかかわらず、高い疾患活動性を呈する患者を指す。

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

6. 用法・用量

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

7. 用法・用量に関連する注意

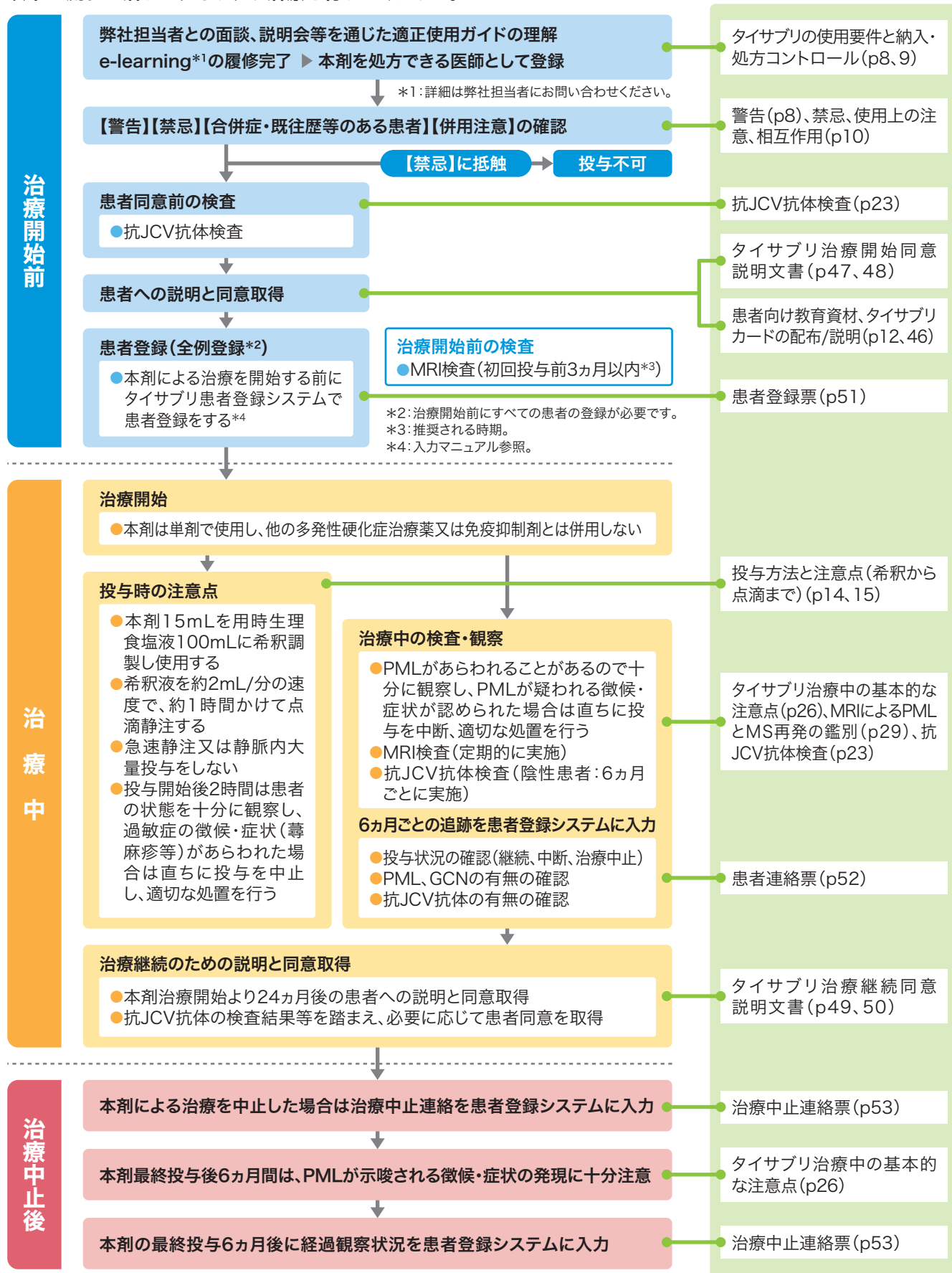
本剤による治療は単剤で行い、他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤とは併用しないこと(急性増悪の治療を目的とした短期のステロイド剤の使用を除く)(本剤の投与中及び投与中止後12週間は免疫系への相加的な抑制作用により、PMLを含む感染症が誘発されるおそれがある。なお、本剤に他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤を上乗せしたときの効果の増強は検討されていない)。

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、電子添文をよくご確認ください。

患者の全例登録(登録票及び連絡票の提出)にご協力ください

3.タイサブリ治療に際しての注意事項

(1)警告

1. 警告

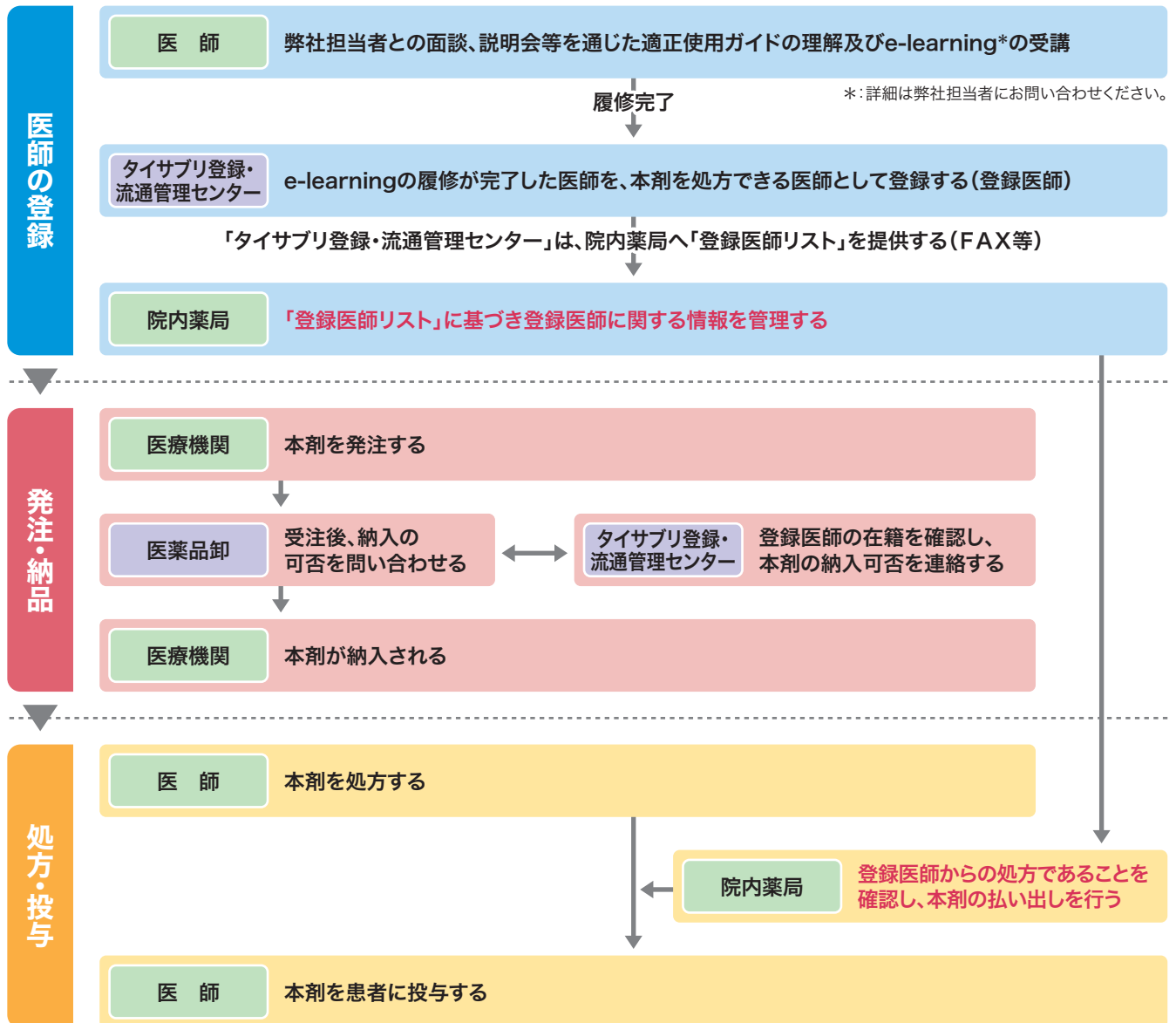
- 1.1 本剤の投与により進行性多巣性白質脳症(PML)、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている。これらの情報を患者に十分に説明し同意を得た上で、本剤による治療が適切と判断される場合にのみ投与すること。また、本剤による治療においては、これらの副作用により致命的な経過をたどることがあるので、PML等の重篤な副作用に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで投与すること。[2.2-2.4、8.1、9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.1.2 参照]
- 1.2 PML発症のリスク因子として、抗JCウイルス(JCV)抗体陽性であること、免疫抑制剤による治療歴を有することが報告されている。本剤の投与開始に際しては、これらのリスク因子の有無を確認し、治療上の有益性が危険性を上回るか慎重に判断すること。また、抗JCV抗体が陽性の患者においては、本剤の長期間の投与もPML発症のリスク因子となることが報告されているため、投与中は定期的に治療上の有益性と危険性を評価し、投与継続の適切性について慎重に判断すること。[2.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤の投与に際しては、PMLを示唆する徴候・症状(片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等)の発現に十分注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断し、PMLの発症の有無を確認すること。なお、PMLの発症が確認できなかったが疑いが残る場合には、本剤の投与を再開せず、再検査を実施すること。[2.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

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
- ②PML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
- ③PML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

- 全例登録への理解と協力が得られる施設であること。

(2) 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[11.1.3 参照]
- 2.2 進行性多巣性白質脳症(PML)の患者又はその既往歴のある患者(PMLが増悪又は再発するおそれがある)[1.1-1.3、8.1、11.1.1 参照]
- 2.3 免疫不全患者又は免疫抑制剤の使用等により高度の免疫抑制状態にある患者(PMLを含む感染症が誘発されるおそれがある)[1.1、8.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 2.4 重篤な感染症を合併している患者(感染症が増悪し致命的となるおそれがある)[1.1、11.1.2 参照]

(3) 使用上の注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 抗JCウイルス(JCV)抗体陽性の患者

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

9.1.2 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者

感染症が増悪するおそれがある。[1.1、11.1.2 参照]

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症が誘発されるおそれがある。[1.1、11.1.2 参照]

(4) 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

(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、患者向け教育資材を用いて説明し、治療開始前に「タイサブリ治療開始同意説明文書」に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のリスクが高まることが示唆されていますので、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 ※各資料は最新版をご参照ください。

●患者向け教育資料:タイサブリ治療を始める患者さんへ



●タイサブリカード

本カードは必ず携帯してください タイサブリ治療を受けられる患者さんへ 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・治療中止後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票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ヵ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。また、中止後6ヵ月間はこれらの症状に注意してください。 *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 _____	製造販売元 バイオジェン・ジャパン株式会社 東京都中央区日本橋一丁目4番1号 www.biogen.co.jp バイオジェン・ジャパン・コール 0120-560-086 (受付時間: 10時～18時/0時～10時) (休休日: 会社休日と異なる場合があります) くすり相談室 (フーズ・エム・シー) TY5507MA03 (作成年月: 2023年3月)
あなたの連絡先 姓 名 前: _____ 電話番号: ()-()-() タイサブリ治療を始めた日: _____ 年 _____ 月 _____ 日 抗JCV抗体 Index値: _____ 年 _____ 月 _____ 日	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る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 【進行性多発性白質脳症(PML;ピーエムエル)、小脳顆粒細胞障害(GCN;ジーシーエス)】 この薬により、まれにPMLという脳障害が発症することがあります。PMLは重篤な障害や、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、次に当てはまる場合に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、タイサブリ治療中あるいは治療中止6ヵ月後までに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低下 ・行動の変化 ・体の片側の麻痺 ・運動失調 ・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、血液交換という方法により血中のタイサブリを除去することがあります。この薬の中止後又は血液交換後、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、この薬の中止後又は血液交換後、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、重篤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。

(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システムにて患者登録を行う。

・患者登録票(治療開始時):p51参照

②6ヵ月ごとに患者の健康状態(生存、PML発症の有無、GCN発症の有無、抗JCV抗体検査の有無及び結果等)について患者登録システムにて患者情報を入力し情報収集を行う。

・患者連絡票(6ヵ月ごとの追跡):p52参照

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。

・治療中止連絡票:p53参照

※※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GCNが発現した際に追跡調査を行う。

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。

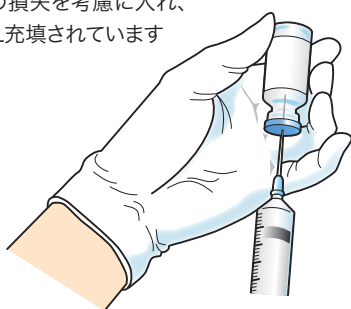
■ 希釈方法と注意事項

- 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、72時間以内に使用してください。冷蔵庫から取り出したら投与前に室温に戻してください。

1. バイアルから本剤15mL*を注射器で抜き取ります。

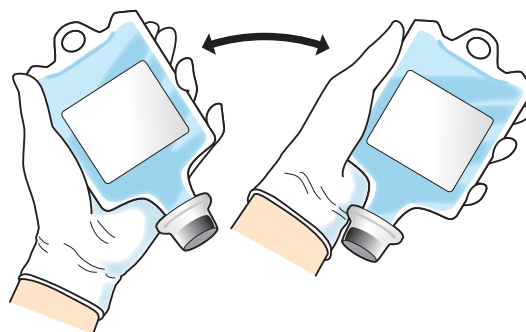
注意! 泡立たないようにしてください

*: 調製時の損失を考慮に入れ、
約16mL充填されています

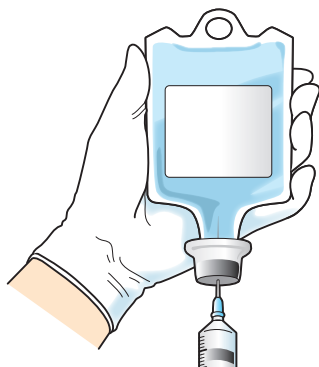


3. 静かに混和します。

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」p37をご参照ください）。
- 本剤投与中に過敏症の発現がなく12回の投与が行われた患者においては、以降の投与中は、医師の判断で、投与終了後の観察について時間短縮または不要を検討してもよい。なお、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ため、当該患者においてはリスクを考慮した上で慎重に判断すること。

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6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。

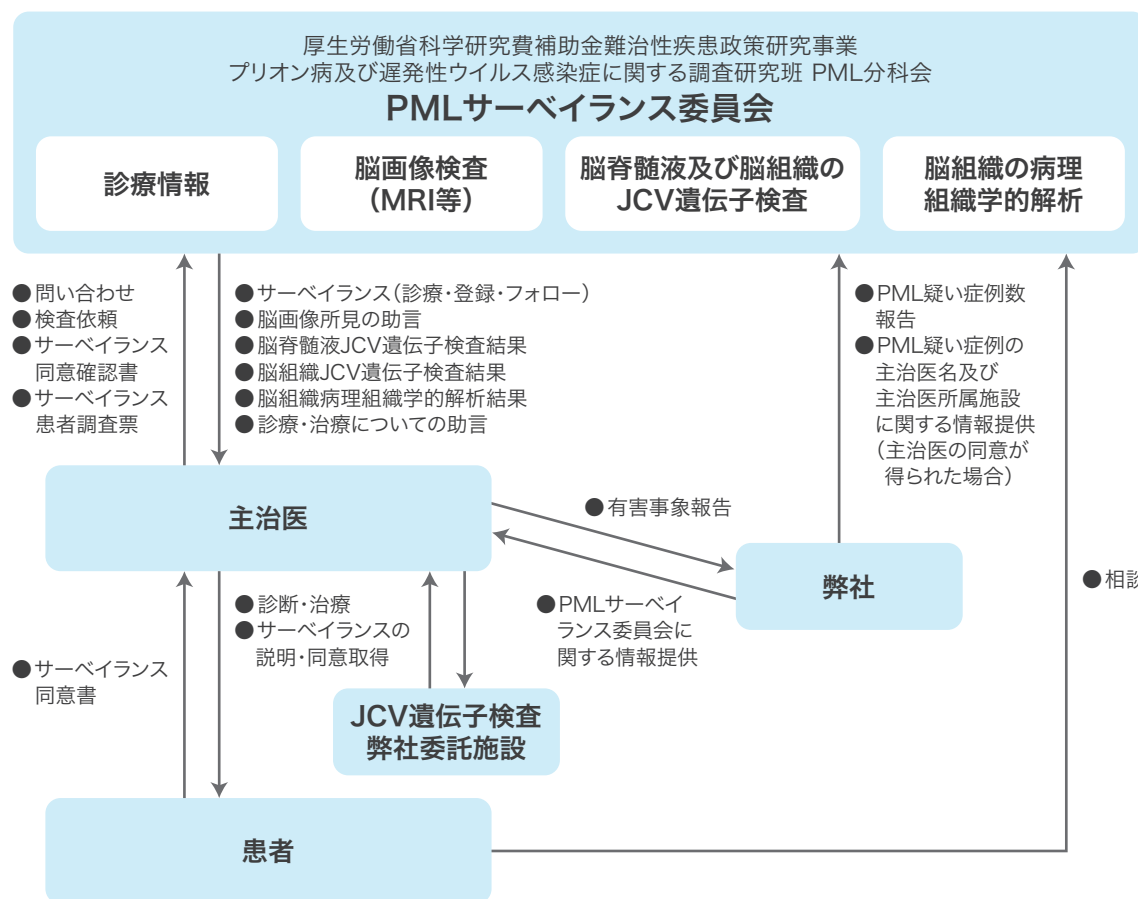
また、タイサブリの治療開始時及び治療継続時には、書面による同意を取得してください（「タイサブリ治療開始同意説明文書」、「タイサブリ治療継続同意説明文書」）。

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解説資料をバイオジェン・ジャパン（株）製品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。

また、厚生労働省は「厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策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」）PML分科会」を通じて薬剤関連PMLを監視し、「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PML分科会」はPMLサーベイランス委員会を設置して、国内においてPMLの発症が疑われた全症例の登録を推進し、登録症例の検討を行っています。PMLが疑われる症例が弊社に報告された際には、弊社より主治医にPMLサーベイランス委員会による調査を案内するとともに、PMLサーベイランス委員会に疑い例の発生について報告いたします。PMLサーベイランス委員会は、PMLの診療・調査に関する多様な専門家（<http://prion.umin.jp/pml-survey/index.html>）により組織されており、積極的にそれぞれの症例のコンサルテーションを引き受けています（図1）。

図1 PMLサーベイランス体制



<http://prion.umin.jp/pml-survey/index.html>

「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」作成の図より改変

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、また、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・セパンシア肺炎、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

タイサブリの投与によって、ヘルペス脳炎又は髄膜炎が発現するリスクが高まります。海外臨床試験におけるこれらヘルペス感染症の発現率は、プラセボ群よりもタイサブリ群の方が高率(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, 2017年、社内資料)。

海外市販後において、死亡又は重度の障害に至った例が報告されています。

③急性網膜壊死(acute retinal necrosis:ARN)

海外の市販後において、タイサブリの投与によりヘルペス(水痘帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス等)感染を原因としたARNが報告されており、両側性にあらわれたとの報告があります。急速に失明に至ることもあるため、本剤投与期間中は観察を十分に行ってください。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、指導してください。上記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、適切な処置を行ってください。

④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。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。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ています。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。概して、皮質に向かって指のように突出した病巣が皮質下に認められる。mass effect(周囲組織の変形)*は認めない。T1強調画像では低信号、T2強調画像、FLAIR(fluid-attenuated inversion recovery; 水抑制画像)、DWI(diffusion weighted imaging; 拡散強調画像)では高信号を示し、一般的にコントラスト増強は示さない。
- 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。

MRIはタイサブリ治療患者における症候性ならびに無症候性PMLを検出するための有用な検査です(Wattjes, 2014年)。

- 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、p28のアルゴリズム(図7)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。

⑥JCV GCN(JCV小脳顆粒細胞障害)

オリゴデンドロサイトのほかにも、JCVは小脳顆粒細胞に感染し、JCV小脳顆粒細胞障害(GCN)を引き起こします。JCV GCNは、メジャーカプシド蛋白をコードするJCV VP1 遺伝子C末端における突然変異と関連しています。JCV GCNは単独で発現、あるいはPMLと併発する可能性があります。ナタリズマブ治療を受けた患者においてJCV GCNはきわめて稀に報告されています(Agnihotri, 2014年; Schippling, 2013年)。JCV GCNは、数ヵ月間にわたる脳の連続MRI撮像において重篤な進行性小脳萎縮を呈し、脳脊髄液(CSF)中にJCV DNAが検出されます。PMLを示唆する新規の神経症状が現れた場合と同じように、JCV GCNが疑われた場合には、タイサブリを中断してください。また、JCV GCNと診断された場合にはタイサブリの使用を完全に中止してください。

(3) タイサブリ関連のPML

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発現頻度は0.4%です。なお最新の情報は下記サイトよりご確認ください。

・タイサブリ「PMLに関する最新情報」:

<https://tys.ms-supportnavi.com/>

本ページよりご確認ください。ログインID、パスワードに関しては弊社担当者までお問い合わせください。

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6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; 社内資料)。

●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)

PMLの発症リスクは、タイサブリの投与期間が特に2年(24ヵ月)を超える場合に高くなります。

●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)。

特に上記3つのリスク因子すべてを有する場合、PMLの高リスク患者となります。また、免疫抑制剤の治療歴のない抗JCV抗体陽性タイサブリ治療患者において、PMLのリスクは抗JCV抗体インデックス値と相関します(インデックス高値の場合、低値と比較してPMLリスクが高い)。現在のところ、PMLのリスクはインデックス値0.9以下で低く、インデックス値1.5以上かつタイサブリ治療を2年以上継続している患者で大幅に高くなるとのエビデンスがあります。なお、PMLのリスク因子の有無にかかわらず、タイサブリ治療を受けているすべての患者ならびにタイサブリ中止後6ヵ月までは、PMLの臨床症状に十分な注意をしてください。

PMLのリスク因子を有する患者では、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に抗JCV抗体インデックス値によって層別化したPMLの推定発現率を示します。

- 抗JCV抗体陰性患者の場合、タイサブリ曝露患者約125,000例の市販後データを基に推定された抗JCV抗体陰性患者におけるPMLの推定発現率は0.1/1,000でした。なお、抗JCV抗体陰性患者であっても、新規JCV感染、陽転化、偽陰性等の理由からPML発現の可能性があります。
- 抗JCV抗体陽性患者におけるPMLリスクの推定は、STRATIFY-2、TOP、TYGRIS及びSTRATAの各試験（観察試験3試験、臨床試験1試験）に参加した21,696例の患者の併合コホートに基づく生命表解析にて行いました。生命表解析によるリスクは前向きな年ごとの推定としています（例：タイサブリ曝露期間25～36ヵ月のPMLリスクは、タイサブリ治療24ヵ月の翌年のリスクとして推定）。各患者の治療期間は脱落理由が考慮されています（例：治療中止）。
- 免疫抑制剤の使用歴のない抗JCV抗体陽性患者においては、抗JCV抗体インデックスによりPMLリスクをさらに層別化することができます。抗JCV抗体インデックス高値はPMLリスクと関連しています。
- 免疫抑制剤の使用歴のある抗JCV抗体陽性患者のPMLリスク推定値は、タイサブリ臨床試験に参加した被験者のうち、ミトキサントロン、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミド及びミコフェノール酸の使用歴のある被験者集団から算出しています。

図2 PMLの推定発現率（社内資料）



*：適正使用文書やガイドラインでは、1,000人あたり0.1を下回る推定値は0.1に切り上げている。

図2のリスク表と同様にタイサブリの4試験に参加した21,696例の患者の併合コホートに基づいた、PMLの累積リスクの経時的変化を図3、図4に示します（Ho, 2017年）。

図3は、カプランマイヤー法を用いたtime-to-event解析の結果です。カプランマイヤー曲線において、ある時点でのPMLのリスク推定値は、その時点までの累積リスクを表しています（例：48ヵ月時点のカプランマイヤー曲線上のリスク推定値は48ヵ月までの累積リスクであり、24～48ヵ月の間のリスクではありません）。

図4は、年ごとの累積PML発現リスクです。ベイズの定理と12ヵ月間隔でのカプラインマイヤー法により算出しています。タイサブリ投与72回（6年間）における累積PML推定発現率は、抗JCV抗体インデックス値0.9以下の患者で1.6/1,000と最も低く、インデックス値0.9超1.5以下の患者で8.5/1,000、インデックス値1.5超の患者で28.0/1,000と、インデックス値の上昇に伴い増加しました。

図2はタイサブリの治療開始時と治療継続の際に次の1年のPMLリスクを、図3、図4はタイサブリの長期投与によるPMLリスクをそれぞれ検討する際の参考にしてください。

図3 抗JCV抗体陽性患者におけるPMLリスク推定値の経時的変化

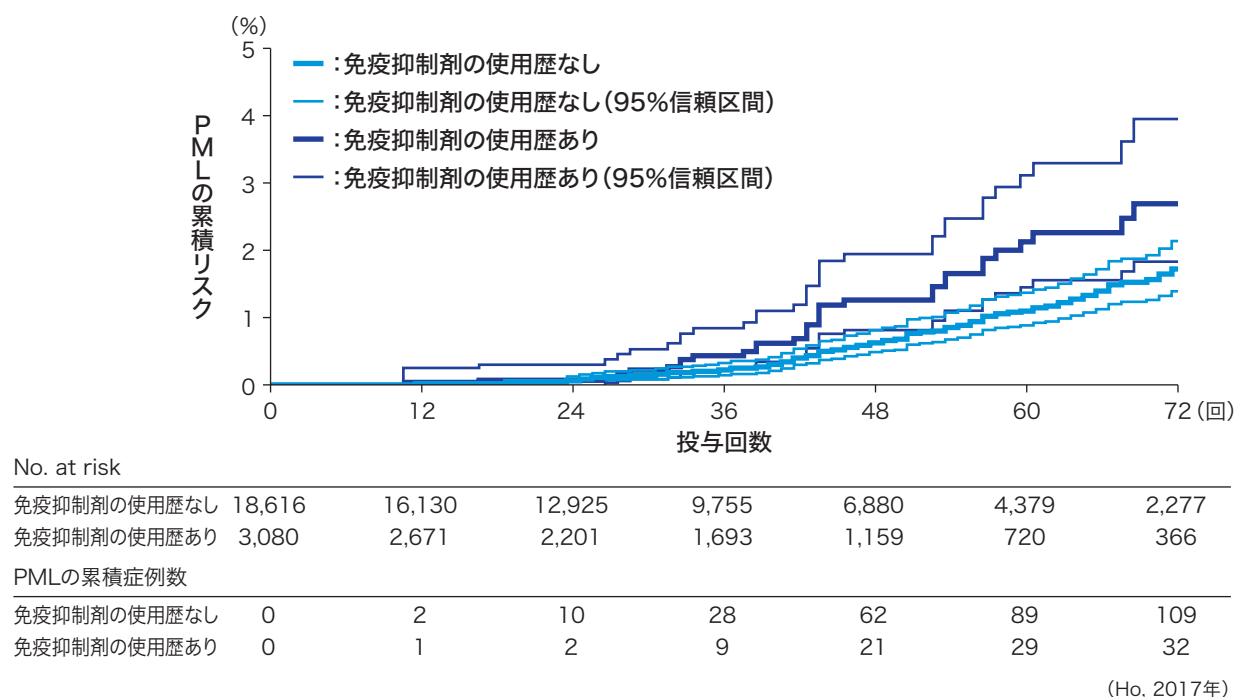


図4 抗JCV抗体陽性患者におけるタイサブリ投与中の累積PML推定発現率

タイサブリ 投与回数	患者1,000人あたりのPML推定発現率(95%CI)			
	免疫抑制剤の使用歴なし			免疫抑制剤の 使用歴あり
	抗JCV抗体インデックス ≤0.9	抗JCV抗体インデックス >0.9≤1.5	抗JCV抗体インデックス >1.5	
0	0.0 (0.0～0.0)	0.0 (0.0～0.0)	0.0 (0.0～0.0)	0.0 (0.0～0.0)
12	0.01 (0.00～0.03)	0.06 (0.00～0.15)	0.2 (0.0～0.5)	0.4 (0.0～1.0)
24	0.06 (0.00～0.17)	0.3 (0.0～0.7)	1.1 (0.4～1.8)	0.8 (0.0～1.8)
36	0.2 (0.0～0.6)	1.1 (0.3～2.0)	3.7 (2.3～5.2)	4.4 (1.5～7.2)
48	0.6 (0.0～1.6)	3.1 (1.2～5.0)	10.4 (7.7～13.2)	12.6 (7.2～18.1)
60	1.1 (0.0～2.8)	5.5 (2.7～8.3)	18.2 (14.1～22.4)	21.3 (14.1～22.3)
72	1.6 (0.0～4.3)	8.5 (4.8～12.2)	28.0 (22.0～34.0)	27.0 (18.4～39.5)

累積PML発現リスクはベイズの定理と12ヵ月間隔でのKaplan-Meier法により算出

(Ho, 2017年)

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PMLの発症リスクが高いことが判明しています。

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ってください。インデックス値が変化することもあるので、再検査の実施を検討してください。

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（2018年2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）
 - ・検体処理方法に関しては、検査キットに同封されている資料をご参照ください
- 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

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

連絡先：検体集荷依頼に関するお問い合わせ 0120-863-943（フリーダイヤル）

検体集荷以外のお問い合わせ（キット・検査・報告書等） 050-2000-5243

受付時間：月～金（土、日、祝日を除く） 9:00～17:00

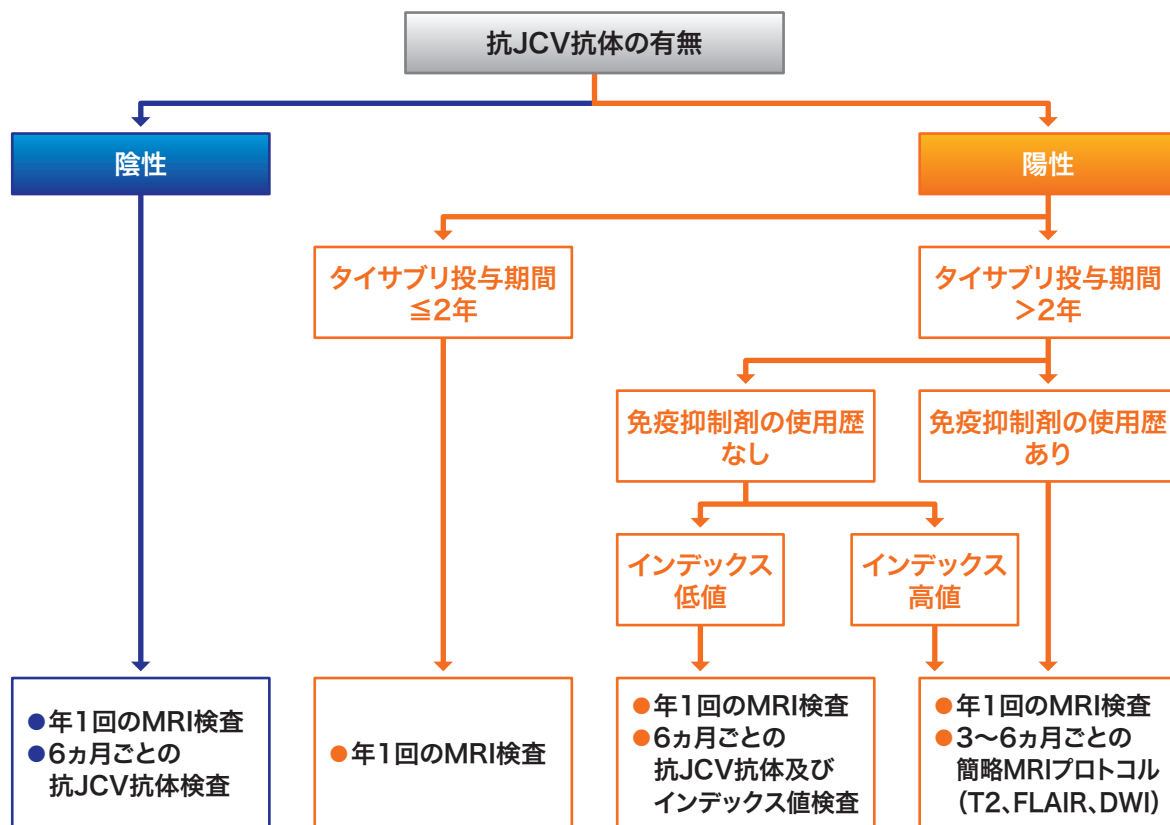
③MRIモニタリング

MSの臨床診療において、MRI検査は患者のモニタリングに有用です。治療による新規の神経学的症状又は徴候を発現した患者において、MSとPMLを鑑別するのに役立ちます。推奨されるMRIモニタリングは以下のとおりです。

- a) タイサプリ治療開始前（通常3ヵ月以内）のMRI実施が推奨されます。
- b) 治療開始後は症状が特にならない患者の場合はMRIを少なくとも年1回実施し、PML所見の有無を確認してください。
- c) 以下のPMLリスクの高い患者においては、3～6ヵ月ごとのより頻回なMRI実施を検討してください。
 - ・PMLの3つのリスク因子（抗JCV抗体陽性、タイサプリ治療が2年を超える、免疫抑制剤の使用歴あり）をすべて有する患者
 - 又は
 - ・タイサプリ治療が2年を超える、免疫抑制剤の使用歴がない、抗JCV抗体インデックス高値の患者

MRIによる患者モニタリングを行ううえで推奨されるアルゴリズムを図5に示します。

図5 患者モニタリングのアルゴリズム



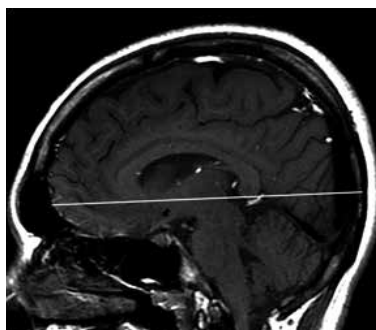
MRI検査を実施する上での留意点：

- 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7、p28）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（全患者のベースライン及び年1回の定期検査）：

- 静磁場強度1.0T以上、スライス厚5mm未満、ギャップレス、脳全体
- 脳梁下部ライン（脳梁膝部と膨大部の下縁を結ぶ線）におけるAxial（横断面）（図6）

図6 脳梁下部ライン：脳梁膝部と膨大部の下縁を結ぶ



フルMRIプロトコル

Sagittal（矢状面）及び Axial 2D FLAIR又は3D FLAIR

Axial PD-FSE法 / T2

Axial DWI

Axial T1強調 スピンエコー法 コントラスト増強前後

Gd造影剤0.1mmol/kgを30秒以上かけて注入

造影剤注入後のディレイタイム5分間

リスクが非常に高い患者においては、簡略MRIプロトコル（FLAIR / T2強調及びDWI）により必要に応じて頻回な撮像を実施してください。

高リスク患者における簡略MRIプロトコル

Sagittal 及び Axial 2D FLAIR又は3D FLAIR

Axial PD-FSE法 / T2

Axial DWI

特にフォローアップ中に、MRI病巣がPMLの検出を示唆した場合は、炎症の特徴及びPMLとPML-IRISの同時検出のためにコントラスト増強T1強調画像を含むMRIプロトコルを実施してください。また、検査の際、放射線科医に対し、PMLあるいは他の日和見感染症の発現リスクがある旨をお伝えください。

(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患者資材（「タイサブリカード」等）を用いて十分に説明してください。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。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が疑われる症例が弊社に報告された際には、弊社より主治医にPMLサーベイランス委員会による調査を案内するとともに、PMLサーベイランス委員会に疑い例の発生について報告いたします。
- 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。
- vu University Medical Centerのホームページに詳細な情報がありますのでご参照ください。
<https://ms-pml.org/> *ご利用には登録（無料）が必要です。
- 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。

【収集対象となる情報】

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

②PMLとMS再発の臨床的鑑別

新規又は再発性の神経症状が認められた場合、MSかPMLかを鑑別することが重要です。PMLと一致するMRI所見ならびに中枢神経系（CSF又は脳組織）にJCVが存在する場合、PMLの診断に新規臨床症状の発現は必須ではありません。無症候性PMLの存在が報告されていますので、簡略MRIプロトコルによりPMLが疑われる新規病巣が認められた場合には、リスク因子に関係なく慎重な評価を行ってください。

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。

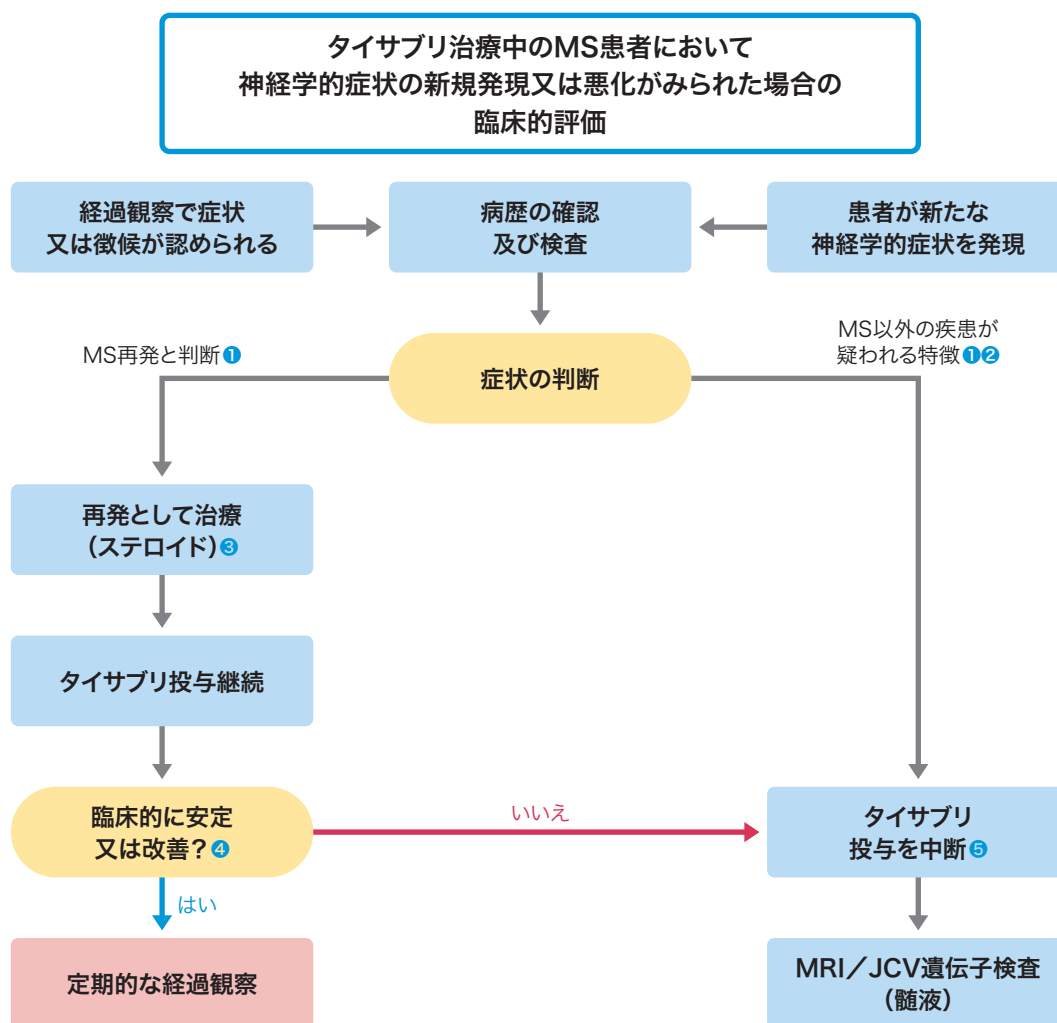
表1 PMLとMSの再発の鑑別に有用な臨床的特徴（Kappos, 2011年）

	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 ・行動又は認知機能の変化、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7に示します（Kappos, 2011年）。

図7 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」(p27)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DWIも有用とされています（Mader, 2003年）。また、PMLの検出にはFLAIRが最も適しています（Wattjes, 2015年）。

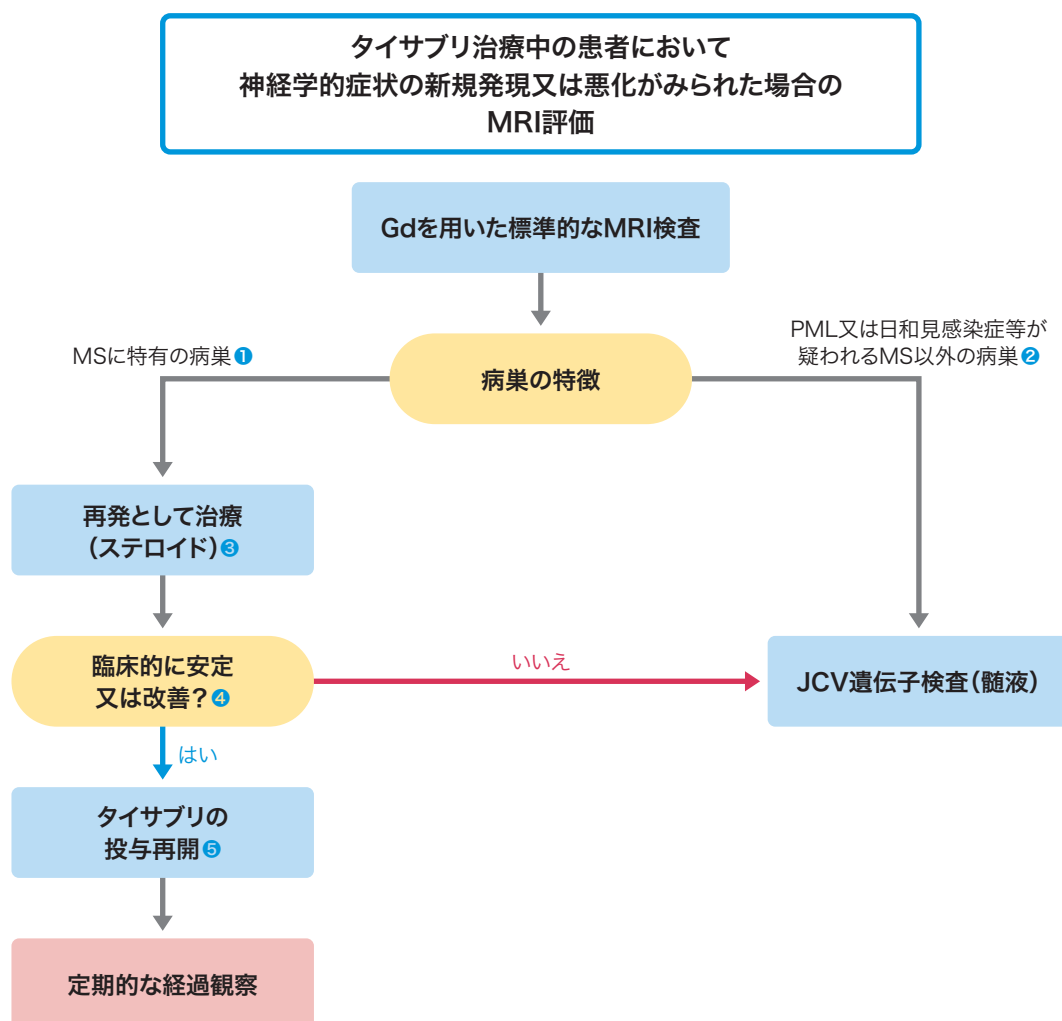
画像を評価する際は、組織の構造とMS病巣が鮮明なMRI画像を選択してください。臨床症状によりPMLが強く疑われる場合は、特に早期のMRI検査が有用です。

具体的なMRI画像については「MRI解説資料（バイオジェン・ジャパン（株）製品ホームページ）」をご参照ください。

MRI画像評価を行う上で推奨されるアルゴリズムを図8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、タイサプ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8 タイサプリ継続治療時の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」（p30）を参照。タイサプリ治療前の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、タイサプリを投与しない。

（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; Wattjes, 2014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; Wattjes, 2014年)

特 徴	MS	PML
病巣部位	・局所性 ・部位は脳室周囲又は深部白質 ・病巣は脳のあらゆる部位、視神経と脊髄に認められる	・非対称 ・限局性又は多巣性 ・部位は皮質下又はびまん性白質 ・病巣は皮質灰白質及び深部灰白質、脳幹、中小脳脚に認められる ・脊髄又は視神経では認められない
病巣の形と境界	・卵円形もしくは火炎状 ・境界明瞭で、多くの場合、病巣周囲に浮腫	・不整形 ・皮質に向かって指のように突出する ・不明瞭な境界が白質に、明確な境界が灰白質にそれぞれ及ぶ
病巣の拡大機序	・当初の拡大は数日から数週間以内 ・数ヵ月以内に大きさは縮小	・病巣は進行性に拡大
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	・mass effectは認められない
T2強調画像	・周辺に浮腫を伴う均一な高信号	・多くの場合、びまん性の高信号で、点状の小嚢胞 ・原発巣に近接して病巣周囲の結節が認められる(微小嚢胞)
T1強調画像	・急性期病巣は低信号又は等信号 ・時間の経過とともに信号強度が増加	・発症時は等信号～低信号であり、時間の経過とともに信号強度が減少
FLAIR	・高信号 ・輪郭明瞭	・高信号 ・PMLの検出には最も感度が高い撮像シーケンス
急性期病巣における 造影画像	・均一な結節、リング状又はオープンリング状造影効果がみられ、形状及び大きさに従う ・1、2ヵ月かけて最終的に消失する	・病巣の43%において、斑状又は結節状の増強効果を示す
DWI	・急性期病巣は高信号。慢性期病巣は等信号	・急性期病巣は高信号 ・慢性的な白質異常と新規PML病巣の鑑別 ・ADC (apparent diffusion coefficient) の制限なし
萎 縮	・進行型MSにおいてびまん性の萎縮が認められる	・PML-IRIS後、病変部に脳軟化及び広範な脳萎縮が認められる

*: 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

症候性又は無症候性であっても、PMLと一致するMRI所見が認められ、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。

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遺伝子検査は定量的リアルタイムPCRの手法を用いてできる限り速やかに行ってください。PMLが疑われる症例が弊社に報告された際には、弊社より主治医にPMLサーベイランス委員会による調査を案内するとともに、PMLサーベイランス委員会に疑い例の発生について報告いたします。

JCV DNAが放出されていない可能性があるため、JCV遺伝子検査で陰性であっても臨床上又はMRI検査でPMLが疑われる場合、再検査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

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

連絡先：検体集荷依頼に関するお問い合わせ 0120-863-943（フリーダイヤル）

検体集荷以外のお問い合わせ（キット・検査・報告書等） 050-2000-5243

受付時間：月～金（土、日、祝日を除く） 9:00～17:00

定量下限値：40copies/mL

検査手順

- 1) 上記問い合わせ先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）
 - ・検体処理方法に関しては、検査キットに同封されている資料をご参照ください
- 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/virus.html>

定量下限値：10copies/mL

〈海外〉

●Unilabs

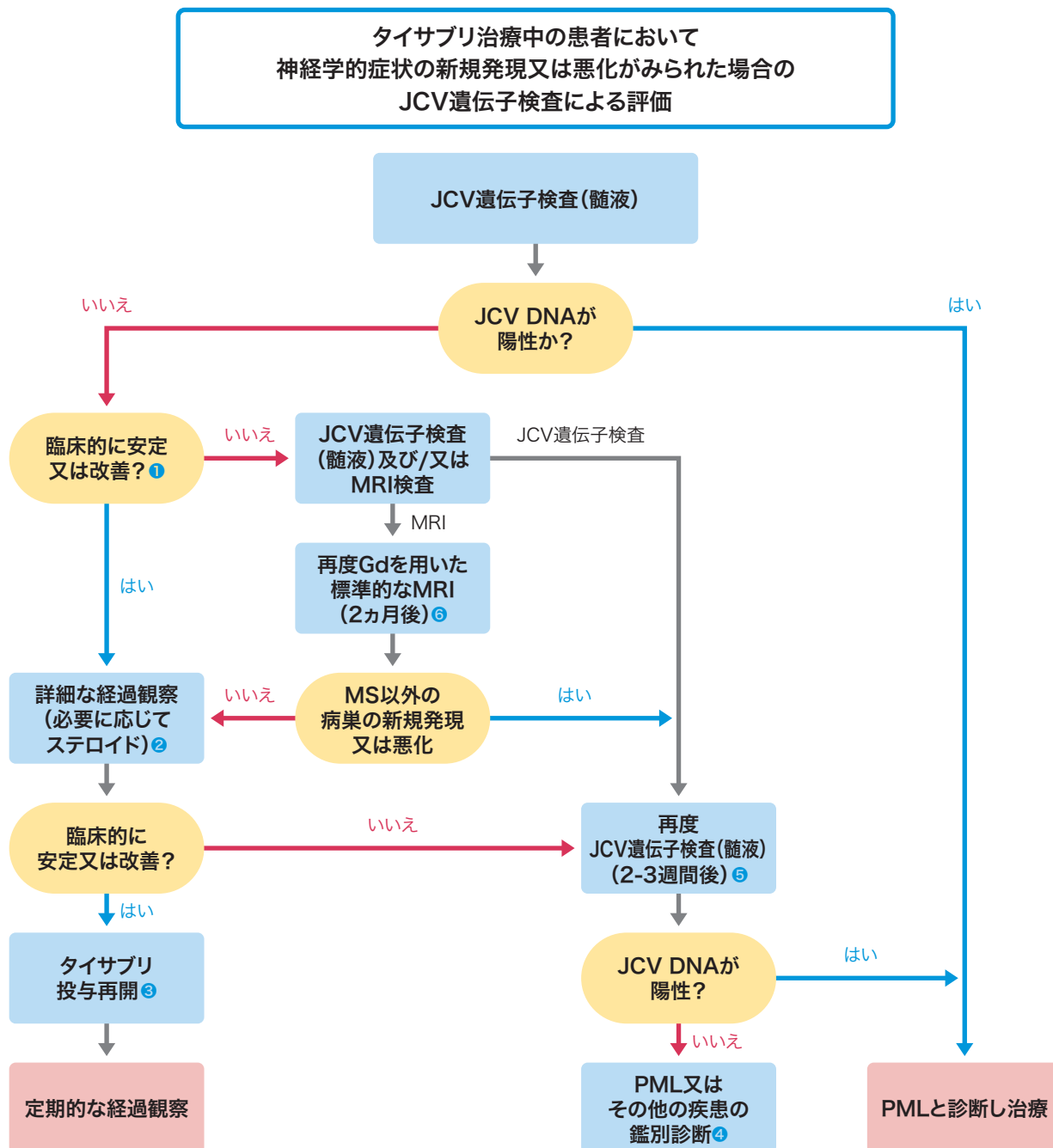
詳細はUnilabsのホームページにて確認してください

<https://stratifyjcv.unilabsweb.com/>

検出限界値：＜11copies/mL

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9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9 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。

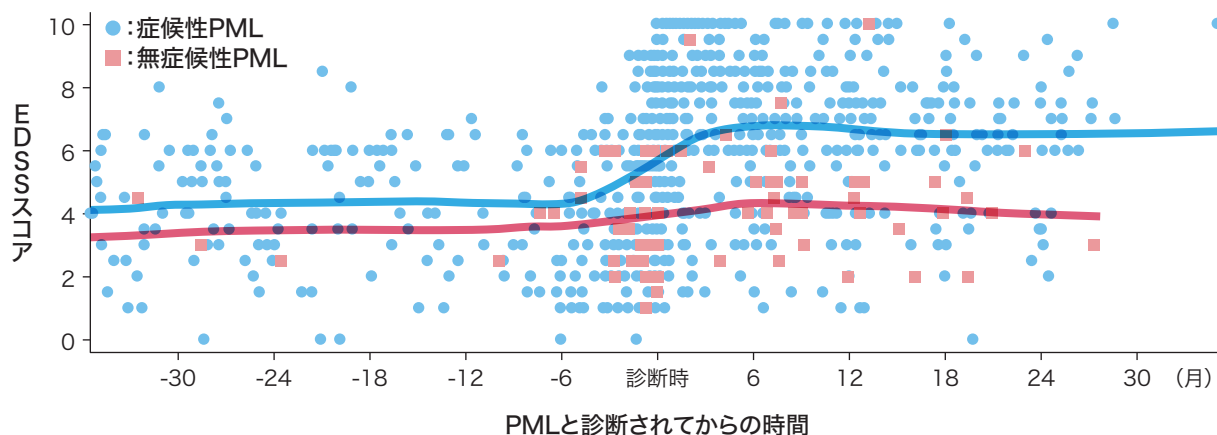
また、タイサブリ治療中の患者においては、PMLを早期に発見して治療を開始すると転帰が改善されることが報告されています(Antinori, 2003年; Berenguer, 2003年; Clifford, 1999年; Crowder, 2005年; Geschwind, 2001年; Shitrit, 2005年)。2013年6月5日までに確認されたタイサブリ関連PML患者372例のデータに基づく報告では、PMLを無症候性のうちに発見することで、EDSSスコアの悪化を軽減できることも示唆されています(図10)(Dong, 2014年)。タイサブリ治療を中止すると免疫再構築が起こると考えられており、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)。

タイサブリ関連PMLに対し、血中のナタリズマブを除去するため、PLEXを用いることがある一方で、タイサブリ関連PMLにおいて、PLEXは生命予後及び転帰改善に結びついていなかったとの報告もあります(Landi, 2017年)。また、タイサブリ安全性データベースを用いた検討において、タイサブリ関連PMLに対するPLEXの有無で、PML診断後の2年生存率に差は認められなかったとの報告もあります(海外学会報告, 2019年)。タイサブリ関連PMLに対しては、最新のガイドライン等を参考にし、PLEX等の処置を行う必要があります。

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 $\alpha 4$ 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)。

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。

図10 無症候性PML患者及び症候性PML患者のEDSSスコア



2013年6月5日までに確認されたタイサブリ関連PML患者372例のデータに基づく。

●、■は患者1例の特定時期のEDSSスコア、—は症候性PML患者のLOWESS曲線、—は無症候性PML患者のLOWESS曲線を示す。

LOWESS: locally weighted scatterplot smoothing

(Dong, 2014年)

②PMLの予後

MRI及び臨床的なモニタリングによってPMLを早期に診断し、タイサブリ投与を中止することで予後を改善できると考えられます。

2021年1月31日の時点で、累計220,700例の患者がタイサブリ治療を受け、2021年2月1日の時点で、タイサブリ治療患者853例にPMLの発症が報告されています。無症候性PML症例は、まずMRI所見によってPMLが疑われ、その後、髄液中JCV DNAが陽性であることによって確定診断されています。2015年6月4日の時点で解析されたPML患者566例中62例(11.0%)は、PML診断時に無症候であり、MRIにより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62例のうち、48例(77.4%)は診断後平均12.4ヵ月(中央値11.8ヵ月)の追跡調査が可能でした。最後の追跡ポイントにおいて62例中59例(95.2%)が生存、3例が死亡しました。解析では、無症候性PMLの発症が認められた患者62例中39例(62.9%)において、6ヵ月以上の追跡データを得ることができました。また、追跡情報が入手可能であった48例中34例(70.8%)の患者で臨床症状が認められず、残りの14例(29.1%)の患者はPMLの診断後に症候性となりました。症候性となった患者において、MRIでPMLが疑われてから症状発現までの期間(中央値)は17日間(範囲1日～151日、平均32.2日)でした。

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(平均期間:無症候性28日、症候性53日)。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局所的なPML病巣が認められており、高率でunilobar(単葉性の)PML病巣が認められました(無症候性60%、症候性37%)。また、MRI画像において広汎性病巣を呈していた患者は無症候性16%に対し、症候性で40%と高率でした(Dong, 2014年; Wattjes, 2014年)。

無症候性患者では、PML診断後のEDSS低値ならびにKPS(Karnofsky Performance Status; 一般全身状態スコア)高値にあらわされるように、症候性患者と比較して身体機能障害が進行していないと考えられます(しかし、症候性患者のPML前の身体機能障害は、無症候性患者と比較して高くはありません)。さらに、無症候性患者の生存率は、症候性患者と比較して高いことが示されています(無症候性95%、症候性74%)。

③タイサブリ中止後に認められたPML

PML症例の多くはタイサブリ治療中に発症しましたが、最終投与から4週間以上経過した後に発症した症例が報告されています。2015年6月4日時点で解析されたPML報告例566例のうち、555例（98%）でPMLの発症が確認され、そのうち74例（13%）がタイサブリ最終投与ののち4週間以上経過してから発症していました。さらに、この74例の患者のうち8例（11%）はMRI所見に基づきPMLが疑われた無症候性PMLであり、65例（88%）は解析時点で生存しており、9例（12%）は死亡していました。タイサブリの曝露期間は8～90ヵ月（平均値43ヵ月、中央値42.5ヵ月）であり、74例中60例（81%）の患者が24ヵ月以上治療を継続していました。タイサブリ最終投与からPML発症までの期間は1～6ヵ月（平均値2.1ヵ月、中央値1.8ヵ月）、74例中65例（88%）の患者がタイサブリ最終投与後3ヵ月以内に発症しました。

何らかの理由によりタイサブリ治療を中止し、PMLを示唆する所見が認められなかった患者であっても、中止後にPMLを発症したことが報告されています。したがって、タイサブリの中止後6ヵ月間は、患者のリスクレベルに合わせたMRIモニタリングを継続し、PMLを示唆する新規の徴候や症状に十分注意してください。また、他の疾患修飾療法へ切り替えた場合においても、十分なMRIモニタリングを実施してください。

④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、タイサブリ中止又はPLEX等でナタリズマブ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、タイサブリ中止又はPLEXによるナタリズマブ除去後、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もあります。**IRISの早期発見のためにはタイサブリ中止又は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)。また、無症候性PML等を早期に発見した場合、IRISのリスク軽減のためにタイサブリを休薬することが有益であることから、最近ではPLEXを行わない施設もあります(McGuigan, 2016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例を対象とした多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。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例を対象とした多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検反復投与試験。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造影病巣及び新規又は新規に拡大したT2高信号病巣の累積数)の発現率。

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

●メディフォード株式会社

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

連 絡 先: 検体集荷依頼に関するお問い合わせ 0120-863-943(フリーダイヤル)

検体集荷以外のお問い合わせ(キット・検査・報告書等) 050-2000-5243

受付時間: 月～金(土、日、祝日を除く)9:00～17:00

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

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

【方法】外国人RRMS患者942例を対象とした多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。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例を対象とした多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検反復投与試験。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造影病巣及び新規又は新規に拡大したT2高信号病巣の累積数)の発現率。

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月時点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	2,799
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(累積曝露量換算)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、血小板の減少、脾臓重量の増加、なら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。治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止をご検討ください。

2012年11月23日時点で、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、電子添文の「重要な基本的注意」に下記のように記載されています。

- 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。
- 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。

- Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology* 2014; 83(8): 727-732.
- Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol.* 2001; 7(4): 386-390.
- 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.
- Ffrench-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.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017; 16(11): 925-933.
- 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.
- 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.
- Landi D, Rossi ND, Zagaglia S, et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88(12): 1144-1152.
- 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.
- McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(2): 117-125.
- 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.
- Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirol*. 2003; 9 Suppl 1: 3-9.
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*. 2013; 74(4): 622-626.

- 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.
- TYSABRI Prescribing Information(米国添付文書, PI), US, 2017
- TYSABRI Summary of Product Characteristics(欧州添付文書, SmPC), EU, 2025
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Current Opin Neurol* 2014; 27(3): 260-271.
- Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(7): 793-798.
- Wattjes MP, Steenwijk MD, Stangel M. MRI in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis: An Update. *Clin Neuroradiol*. 2015; 25 Suppl 2: 157-165.
- 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 2020』(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 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、2020) (http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline_PML_2020.pdf).

社内資料

国内第Ⅱ相臨床試験(101MS203)

海外学会報告 Kappos L, McGuigan C, Derfuss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis(ECTRIMS), Sept 11th-13th, 2019

海外学会報告 Lee L, Kasliwal R, Patel Y, et al. Timing and Incidence of Infusion-Related Reactions Associated with Natalizumab Treatment in Patients with Multiple Sclerosis. Consortium of Multiple Sclerosis Centers, May 28th - June 1st, 2019

9. 参考資料

※各資材は最新版をご参照ください。

① タイサブリカード

本カードは必ず携帯してください タイサブリ治療を受けられる患者さんへ 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・治療中止後に起こりうる副作用の情報が記載されています。	RMP ● 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。また、中止後6か月間はこれらの症状に注意してください。 *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	製造販売元 バイオジェン・ジャパン株式会社 東京都中央区日本橋一丁目4番1号 www.biogen.co.jp バイオジェン・パートナーコール くすり相談室 (フリーダイヤル) 0120-560-086 午前9:00～午後5:00 (祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで) Biogen-202646 TYS507MA03 (作成年月 2023年3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 抗JCV抗体 Index値： 年 月 日	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)、小脳顆粒細胞障害 (GCN; ジーシーエヌ)】 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、タイサブリ治療中あるいは治療中止6か月後までに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 ・運動失調 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することがあります。この薬の中止後又は血漿交換後、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、この薬の中止後又は血漿交換後、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 そうせいはくしつ のうしやう ひーえむえろ 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説明資料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。

※説明資料と「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。

- 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*¹による治療を受けていた場合

※次のページの「PMLの推定発現率」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*²。上記3点が条件としてそろっている場合のほか、タイサブリによる治療を開始する前に免疫抑制剤*¹による治療を受けていなかった場合で、抗JCウイルス抗体価*³が高く、さらにタイサブリを2年を超えて投与した場合、PMLを発症する危険性が高まります。その場合、主治医がよりこまかく検査を行い、変化がないかを定期的に確認していきます。

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。

*1: 免疫抑制剤とは、からだの免疫系のはたらきを抑える薬剤です。

*2: 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。

*3: JCウイルスから体を守るための免疫システム反応の結果として産出されたJCウイルス抗体の量を示す指標です。

免疫再構築症候群 (IRIS) について

- 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、血中のタイサプリを除去することがあります。この薬の中止後又は血漿交換後、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。

タイサプリ治療に関する詳細は、説明資料や「タイサプリカード」に記載されています。

説明資料と「タイサプリカード」について

- 説明資料には、治療に必要な最新情報が記載されています。
- 「タイサプリカード」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プ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

タイサプリ治療開始日(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の推定発現率



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) しんこうせい た そうせい はくしつ のうしょう ビーエムエル 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説明資料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。

※説明資料と「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。

- 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^{*1}による治療を受けていた場合

※次のページの「PMLの推定発現率」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^{*2}。上記3点が条件としてそろっている場合のほか、タイサブリによる治療を開始する前に免疫抑制剤^{*1}による治療を受けていなかった場合で、抗JCウイルス抗体価^{*3}が高く、さらにタイサブリを2年を超えて投与した場合、PMLを発症する危険性が高まります。その場合、主治医がよりこまかく検査を行い、変化がないかを定期的に確認していきます。

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。

*1:免疫抑制剤とは、からだの免疫系のはたらきを抑える薬剤です。

*2: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。

*3:JCウイルスから体を守るための免疫システム反応の結果として産出されたJCウイルス抗体の量を示す指標です。

免疫再構築症候群 (IRIS) について

- 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、血中のタイサプリを除去することがあります。この薬の中止後又は血漿交換後、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。

タイサプリ治療に関する詳細は、説明資料や「タイサプリカード」に記載されています。

説明資料と「タイサプリカード」について

- 説明資料には、治療に必要な最新情報が記載されています。
- 「タイサプリカード」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プ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

タイサプリ治療開始日 _____ 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の推定発現率



④患者登録票(治療開始時)

タイサブリ[®]点滴静注300mg

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)	☐ 提供不可			生年月	西暦	年	月 ☐ 提供不可 ☐ 一部提供不可
患者イニシャル (名) (姓)	☐ 提供不可			投与開始予定日	西暦	20	年 月 日
性別	☐ 男性 ☐ 女性 ☐ 提供不可			MS発病年月	西暦	年	月 日

●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 ▶	採血日	西暦 20 年 月 日	☐ 他院で実施済みのため不明 ☐ その他理由により不明:理由
	検査結果	☐ 陽性 ☐ 陰性	
	インデックス値	※数値をご記載ください	
☐ はい (検査予定) ▶	採血予定日	西暦 20 年 月 日	☐ 他院で実施予定のため不明 ☐ その他理由により不明:理由
☐ いいえ ▶	検査未実施理由 ☐ 他院で実施済みのため ☐ その他理由:理由		

●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？
※「はい」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

●複数の施設でタイサブリの治療を受けている患者ですか？
※「はい」をチェックされた場合は下記にご記入ください【併院症例・再治療症例・治療症例はこちら】

登録番号	T	☐ 不明	治療を受けている 他の施設名	☐ 不明
------	---	-----------------------------	-------------------	-----------------------------

●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【転院症例・再治療症例・治療症例はこちら】

☐ はい ☐ いいえ

登録番号または
治療症例番号

☐ 不明	直前に治療を受けた 施設名	☐ 不明
-----------------------------	------------------	-----------------------------

●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) ☐ フマル酸ジメチル (テクフィデラ) ☐ シボニモド (メーゼント)	☐ インターフェロンβ (ベタフェロン) ☐ フィンゴリモド (ジレニア/イムセラ) ☐ オファツムマブ (ケシンプタ)	☐ グラチラマー酢酸塩 (コパキソン) ☐ 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。以下にご連絡先FAX番号をご記入ください。
※受付可の場合はご署名いただいた医師にe-mailで通知いたします。

FAX番号 () - () - () 連絡者: ☐ 上記医師と同じ ☐ ()

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。

タイサブリ登録・流通管理センター

FAX : 0120-028-049 / TEL : 0120-053-028

【受付時間】 FAX 24時間 (17:30以降の受付分は翌営業日扱い) / TEL 平日9:00~18:00 土・日・祝日・年末年始 (12/29~1/3) 休業

Biogen-202784

製造販売元
バイオジェン・ジャパン株式会社

TYS503MA03
(作成年月 2023年3月)

⑤患者連絡票(6ヵ月ごとの追跡)

タイサブリ®点滴静注300mg
患者連絡票 (6ヵ月ごとの追跡)

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)	☐ 提供不可		生年月	西暦	年 月 ☐ 提供不可 ☐ 一部提供不可
患者イニシャル	名) 姓)	☐ 提供不可	登録番号	T	
性別	☐ 男性 ☐ 女性 ☐ 提供不可				

●現在のタイサブリ投与状況をご記入ください ※「転院」をチェックされた場合は下記にご記入ください ※治療中止の場合は、治療中止連絡票をお送りください			☐ 投与継続中 ☐ 投与中断中 ☐ 転院 ▼		
転院先施設名			☐ 不明		
●初回から現在までの総投与回数をご記入ください			[] 回 ☐ 不明		
●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？ ※「はい」をチェックされた場合は下記にご記入ください			☐ いいえ ☐ 調査中 ☐ はい ▼		
診断日			西暦 20 年 月 日		
2) GCNと診断されましたか？ ※「はい」をチェックされた場合は下記にご記入ください			☐ いいえ ☐ 調査中 ☐ はい ▼		
診断日			西暦 20 年 月 日		
3) 抗JCV抗体の検査を実施しましたか？					
☐ はい ▶	採血日	西暦 20 年 月 日		☐ 他院で実施済みのため不明	
	検査結果	☐ 陽性 ☐ 陰性		☐ その他理由により不明:理由 _____	
	インデックス値	※数値をご記載ください			
☐ いいえ ▶	検査未実施理由	☐ 他院で実施済みのため			
		☐ その他理由:理由 _____			

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。以下にご連絡先FAX番号をご記入ください。 ※受付可の場合はご署名いただいた医師にe-mailで通知いたします。	
FAX番号 () - () - ()	連絡者: ☐ 上記医師と同じ ☐ ()

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。

タイサブリ登録・流通管理センター	
FAX : 0120-028-049 / TEL : 0120-053-028	
【受付時間】 FAX 24時間 (17:30以降の受付分は翌営業日扱い) / TEL 平日9:00~18:00 土・日・祝日・年末年始(12/29~1/3) 休業	

Biogen-267104

製造販売元
バイオジェン・ジャパン株式会社

TYS04MA04
(作成年月 2025年6月)

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

【貯 法】密封容器にて、2～8℃で遮光して保存する。
【有効期間】48ヵ月
【規制区分】生物由来製品 劇薬・処方箋医薬品^(注)
注) 注意－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		6. 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		7. 用法・用量に関連する注意	
販売開始		2014年6月			
1. 警告 1.1 本剤の投与により進行性多巣性白質脳症(PML)、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている。これらの情報を患者に十分に説明し同意を得た上で、本剤による治療が適切と判断される場合にのみ投与すること。また、本剤による治療においては、これらの副作用により致命的な経過をたどることがあるので、PML等の重篤な副作用に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで投与すること。[2.2-2.4、8.1、9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.1.2 参照] 1.2 PML発症のリスク因子として、抗JCウイルス(JCV)抗体陽性であること、免疫抑制剤による治療歴を有することが報告されている。本剤の投与開始に際しては、これらのリスク因子の有無を確認し、治療上の有益性が危険性を上回るか慎重に判断すること。また、抗JCV抗体が陽性の患者においては、本剤の長期間の投与もPML発症のリスク因子となることが報告されているため、投与中は定期的に治療上の有益性と危険性を評価し、投与継続の適切性について慎重に判断すること。[2.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照] 1.3 本剤の投与に際しては、PMLを示唆する徴候・症状(片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等)の発現に十分注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断し、PMLの発症の有無を確認すること。なお、PMLの発症が確認できなかったが疑いが残る場合には、本剤の投与を再開せず、再検査を実施すること。[2.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]					
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[11.1.3 参照] 2.2 進行性多巣性白質脳症(PML)の患者又はその既往歴のある患者(PMLが増悪又は再発するおそれがある)[1.1-1.3、8.1、11.1.1 参照] 2.3 免疫不全患者又は免疫抑制剤の使用等により高度の免疫抑制状態にある患者(PMLを含む感染症が誘発されるおそれがある)[1.1、8.1、11.1.1、11.1.2 参照] 2.4 重篤な感染症を合併している患者(感染症が増悪し致命的となるおそれがある)[1.1、11.1.2 参照]					
3. 組成・性状					
3.1 組成					
販売名		タイサブリ®点滴静注300mg			
成分分量	有効成分 1バイアル15mL中	ナタリズマブ(遺伝子組換え)	300mg		
	添加剤 1バイアル15mL中	リン酸二水素ナトリウム水和物	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		
3.2 製剤の性状					
販売名		タイサブリ®点滴静注300mg			
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。					
4. 効能・効果					
多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制					
5. 効能・効果に関連する注意					
5.1 本剤は、他の多発性硬化症治療薬で十分な効果が得られない又は忍容性に問題があると考えられる場合、もしくは疾患活動性が高い場合にのみ使用すること。					
5.2 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。					
8.1 本剤の投与により、進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されているため、本剤の投与開始前、投与中及び投与中止後は以下の点に注意すること。[1.1-1.3、2.2、2.3、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]					
8.1.1 本剤によるPML発症のリスク因子として、抗JCウイルス(JCV)抗体陽性、免疫抑制剤による治療歴あり、長期間の投与が認められている。これらのすべての因子を有する患者、または免疫抑制剤による治療歴はないが、抗JCV抗体価が高く、かつ本剤の治療歴が長い患者においてPMLの発症リスクがより高いことが報告されている。リスクとベネフィットの考慮に際しては、最新の各リスク因子保有患者別のPML発症状況(適正使用ガイド等)を確認すること。					
8.1.2 抗JCV抗体陽性であることが明らかな場合を除き、投与開始前に抗JCV抗体の検査を行い、検査結果を入手してから投与を開始すること。また、抗JCV抗体陰性患者では、新規感染又は偽陰性の可能性等を考慮し、6ヵ月ごとに再検査を行うこと。					
8.1.3 PMLの診断に有用であるため、投与開始前及び投与中は定期的に最新のMRI画像を入手すること。PMLリスクが高い患者では、MRIの頻度を増やすことを検討すること。					
8.1.4 投与後はPMLを示唆する徴候・症状(片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等)の発現に十分に注意すること。本剤投与中止時にPMLを示唆する所見が認められなかった患者において、投与中止後にPMLが発症したという報告があるため、本剤投与中止後少なくとも6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。					
8.1.5 PMLを発症した本剤投与例の大半で、本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後数日から数週間以内に免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)の発症が認められている。IRISは神経症状の増悪として急速に発症することがあり、重篤な神経症状を来し、死亡に至る可能性がある。本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後はIRISの発症に十分に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。					
8.2 重篤な全身性過敏症(アナフィラキシー等)を含む過敏症があらわれることがあるので、適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与開始後は患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]					
8.3 重篤な肝障害がまれにあらわれることがあるので、必要に応じて肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]					
8.4 本剤に対する抗ナタリズマブ抗体陽性が持続的に認められる場合(6週間以上の測定間隔で2回検出)は、本剤の有効性が減弱し、過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている。抗ナタリズマブ抗体の産生が疑われる場合は、持続的陽性の有無を確認し、持続的陽性が認められた場合は、本剤の投与を継続することのリスク及びベネフィットを慎重に考慮すること。また、本剤を短期間投与後に長期間休薬した患者では、再投与時に過敏症の発症リスク及び抗体産生リスクが高くなることが報告されている。再投与時はそれらのリスクを考慮し、慎重に投与すること。[11.1.3 参照]					
8.5 本剤の投与により、急性網膜壊死があらわれ、両側性にあらわれたとの報告がある。急速に失明に至る事もあるため、本剤投与期間中は観察を十分に行うこと。患者に対し、視力低下、霧視、結膜充血、眼痛等の症状がみられた場合には速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、指導すること。[11.1.5 参照]					
8.6 本剤は、マスターセルバンク作製前のクローニング時及びセルバンクの保存時において、ウシ胎児血清を、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの調製時にウシ血液由来成分(血清アルブミン)を用いて製造されたものである。これらは、伝達性海綿状脳症(TSE)回避のための欧州の公的機関である欧州薬局方委員会(EDQM)の評価基準に適合している。なお、本剤の製造工程に使用されたウシ由来成分は、最終製品の成分としては含まれていない。また、本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。しかしながら、TSE伝播の理論的リスクを完全には否定できないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。					
8.7 本剤は、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの作製時に、培地成分の一部としてヒト血液由来成分であるヒトトランスフェリンを使用しているが、本剤の製造工程で使用されおらず、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。					

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分留意してください。

2025年6月改訂(第3版、再審査結果)
*2025年4月改訂

製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

東京都中央区日本橋一丁目4番1号
www.biogen.co.jp

バイオジェン・パートナーコール

くすり相談室
(フリーダイヤル)

 **0120-560-086**

午前9:00～午後5:00
(祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで)