

# タイサブリ点滴静注 300mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイオジェン・ジャパン株式会社にあります。  
当該情報を適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

バイオジェン・ジャパン株式会社

タイサブリ点滴静注 300mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	タイサブリ点滴静注300mg	有効成分	ナタリズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	バイオジェン・ジャパン株式会社	薬効分類	119
提出年月	2021年7月		

### 1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
進行性多巣性白質脳症(PML)・小脳顆粒細胞障害 (GCN)	3	悪性腫瘍	8	低体重患者への投与	10
急性網膜壊死 (ARN)	4	生殖発生毒性	8		
PML・GCN・ARN 以外の感染症	4				
過敏症	5				
抗ナタリズマブ抗体 (中和抗体) の産生	6				
肝障害	7				

### 1.2. 有効性に関する検討事項

再発及び身体的障害の進行に対する有効性	11	進行型 MS 患者における有効性	11
---------------------	----	------------------	----

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	12
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査 (全例調査)	12
患者登録プログラム	13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査 (全例調査)	14
製造販売後臨床試験	14

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	15
追加のリスク最小化活動	
医師教育プログラム	15
流通管理	15
患者教育プログラム	16
企業ホームページにおける情報提供	17

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

# 医薬品リスク管理計画書

2021年7月29日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋一丁目4番1号  
日本橋一丁目三井ビルディング14階  
氏名：バイオジェン・ジャパン株式会社  
代表取締役社長 アジェイ スレイク

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014年3月24日	薬効分類	87119
再審査期間	10年	承認番号	22600AMX00553000
国際誕生日	2004年11月23日		
販売名	タイサブリエ点滴静注 300mg		
有効成分	ナタリズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	ナタリズマブ（遺伝子組換え）を1バイアル15mL中に300mg含有する注射剤		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"><li>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。</li><li>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。</li></ol>		
備考			

変更の履歴

前回提出日

2021年6月22日

変更内容の概要：

- ① 7. 添付資料「タイサブリ点滴静注 300mg 適正使用ガイド」の軽微な変更
- ② 7. 添付資料「患者登録票（治療開始時）」、「患者連絡票（6ヵ月ごとの追跡）」及び「治療中止連絡票」の軽微な変更

変更理由：

- ① 検査会社の名称変更のため
- ② 各書式の記載整備のため

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
進行性多巣性白質脳症(PML)・小脳顆粒細胞障害 (GCN)	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>多発性硬化症 (MS) を対象とした海外治験において、PML が確認されている。また、海外市販後において PML が確認され、死亡に至った症例が報告されている。PML は本剤投与中及び投与中止後 6 ヶ月までに発症したという報告がある。更に、海外市販後において JC ウイルス (JCV) による小脳顆粒細胞障害 (GCN) が報告されている。これらの多くの症例は、PML と併発していた。PML 及び GCN 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する疾患である。JCV 再活性化の危険因子の一つとして、細胞性免疫の機能低下があり、本剤の免疫抑制作用により PML 及び GCN が発症する恐れがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 使用成績調査 (全例調査)</li><li>2. 患者登録プログラム</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による製造販売後の PML・GCN の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li><li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 医師教育プログラム</li><li>2. 流通管理</li><li>3. 患者教育プログラム</li><li>4. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況等の公表</li></ol></li></ul>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者に本剤の適切な使用についての理解を促し、PML・GCN、リスク因子、症状、診断等に関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。</p>
急性網膜壊死（ARN）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の市販後において、ヘルペスウイルス科に属するウイルスが原因の劇症型ウイルス性網膜感染症である急性網膜壊死（ARN）が報告されている。ARNはこれまでに本剤投与患者で発症が認められており、失明に至ることもある。いくつかの症例では、中枢神経系ヘルペス感染（ヘルペス性髄膜炎又はヘルペス性脳炎等）と併発していた。重篤なARNは片眼又は両眼の失明に至ることがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（全例調査）</li> <li>2. 患者登録プログラム</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による製造販売後のARNの発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医師教育プログラム</li> <li>2. 流通管理</li> <li>3. 患者教育プログラム</li> <li>4. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況等の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対しARNに関する情報を効果的に提供し、本剤の適正な使用についての理解を促すため。</p>
PML・GCN・ARN以外の感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外治験において、すべてのヘルペス様感染症の全般的発現頻度は、プラセボ投与群6.0%に比べ、本剤投与群では7.1%とわずかに高かった。これは主に、带状疱疹</p>

	<p>疹の発現頻度が、プラセボ群1.4%に比べ本剤投与群2.0%と高かったことによる。また、海外の市販後において、単純ヘルペスウイルス又は水痘帯状疱疹ウイルスによる死亡の恐れ又は死亡に至る重篤な脳炎又は髄膜炎を含むヘルペス感染症が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（全例調査）</li> <li>2. 患者登録プログラム</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による製造販売後のPML・GCN・ARN以外の感染症の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医師教育プログラム</li> <li>2. 流通管理</li> <li>3. 患者教育プログラム</li> <li>4. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況等の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対しPML・GCN・ARN以外の感染症に関する情報を効果的に提供し、本剤の適正な使用についての理解を促すため。</p>
<p>過敏症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外治験において、過敏症はナタリズマブ単剤治療患者の4%に認められ、そのうち重篤な全身性過敏症は1%未満であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（全例調査）</li> <li>2. 患者登録プログラム</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p>

	<p>本剤による製造販売後の過敏症の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医師教育プログラム</li> <li>2. 流通管理</li> <li>3. 患者教育プログラム</li> <li>4. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況等の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対し過敏症の発現頻度に関する情報を効果的に提供し、本剤の適正な使用についての理解を促すため。</p>
<p>抗ナタリズマブ抗体（中和抗体）の産生</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>全ての適応症の海外治験において、抗ナタリズマブ抗体検査を実施した被験者の約 10%に少なくとも 1 回の抗体陽性反応が認められた。そのうち、約 6%の被験者に抗体の持続的陽性反応が認められた。また、残りの 4%には一時的な抗体陽性反応が認められた。海外 STRATA 試験(101-MS-321)では、本剤の投与を短期間（1 回又は 2 回）受けた後に長期間投与されなかった場合において、本剤の再投与時に免疫付与と同種の免疫反応が発現し、抗体産生が促される可能性が示唆された。抗ナタリズマブ抗体産生は有効性の低下、及び過敏症の発症に影響を及ぼすと考えられている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の実薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（全例調査）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の安全性プロファイルにおける抗ナタリズマブ抗体の影響を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対し抗ナタリズマブ抗体産生に関する情報を効果的に提供し、本剤の適正な使用についての理解を促すため。</p>
肝障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外治験において、プラセボ投与群に比べ本剤投与群における潜在的な肝障害の兆候は明らかにされなかったが、海外市販後において重症症例を含む肝障害が報告され、再投与例での再発例が報告されている。また、海外市販後において、死亡に至った肝硬変、肝不全、脂肪肝が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（全例調査）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による製造販売後の肝障害の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対し肝障害の発現頻度に関する情報を効果的に提供し、本剤の適正な使用についての理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤はリンパ球輸送を阻害する効果を有するため、悪性腫瘍が発生する可能性は、本剤の潜在的リスクとして考えられる。しかしながら、現在までのデータから、本剤が悪性腫瘍のリスクを増加させることは確認されていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>悪性腫瘍について適切に収集し評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現状、特記すべき注意喚起はなく、新たな情報が得られた場合に検討することが適切と考えた。</p>
生殖発生毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本薬の非臨床試験において、母動物の受胎能、流産率並びに胎児の造血系及び免疫系への影響が示唆されているため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 患者登録プログラム</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>出生前の本剤の曝露の状況と妊娠転帰を調査するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「妊婦」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対し妊娠に関する情報を効果的に提供し、本剤の適正な使用につい</p>

	ての理解を促すため。
--	------------

重要な不足情報

低体重患者への投与

重要な不足情報とした理由：

本剤の用法・用量は固定用量として設定され曝露量は体重の影響を受けると考えられること、国内外を問わず体重 40kg 未満の MS 患者における安全性情報は極めて乏しいこと、本邦では海外と比較して 40kg 未満の MS 患者が多いと考えられることから。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

低体重患者の症例について適切に収集し評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起はなく、新たな情報が得られた場合に検討することが適切と考えた。

## 1.2 有効性に関する検討事項

再発及び身体的障害の進行に対する有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>国内第Ⅱ相試験では、投与6ヵ月間におけるMRI画像所見を指標とした有効性が示されているが、日本人MS患者に長期間投与したときの再発及び身体的障害の進行に対する有効性を検討することが重要であると考えられるため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>使用成績調査（全例調査）、製造販売後臨床試験</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>使用成績調査（全例調査）、製造販売後臨床試験において、安全性に関する評価を行うとともに、再発及び身体的障害の進行に対する有効性に関する情報を収集する。</p>
進行型MS患者における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験の対象は再発寛解型MS患者であり、進行型MS患者における有効性に関する情報が国内外ともに十分に得られていないため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>使用成績調査（全例調査）、製造販売後臨床試験</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>使用成績調査（全例調査）、製造販売後臨床試験において、安全性に関する評価を行うとともに、進行型MS多発性硬化症患者における有効性に関する情報を収集する。</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 国内外 of 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策を検討し実行する。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（全例調査）	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 進行性多巣性白質脳症（PML）・小脳顆粒細胞障害（GCN）、急性網膜壊死（ARN）、PML・GCN・ARN 以外 of 感染症、過敏症、抗ナタリズマブ抗体（中和抗体） of 産生、肝障害</p> <p><b>【目的】</b> 本剤 of 使用実態下における有効性及び安全性を調査する。</p> <p><b>【実施計画】</b> 実施期間：販売開始から当局評価終了時点まで。 目標症例数：400 例 実施方法：全例中央登録方式にて実施する。観察期間は 2 年間。 重点調査項目：PML、免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）、PML 以外 of 感染症、過敏症、抗ナタリズマブ抗体 of 産生及び肝障害 of 発現状況 有効性に関する事項：MS of 再発及び身体的障害進行に対する有効性、進行性 MS に対する有効性</p> <p><b>【実施計画 of 根拠】</b> 本剤 of 長期投与時 of 安全性並びに再発及び身体的障害 of 進行に対する有効性について評価するため、観察期間は 2 年間と設定した。2 年間 of 観察期間を終了した症例数として 300 例 of 情報を収集するため、海外市販後 of 2 年間 with 投与継続率（約 80%）を参考に、目標症例数は 400 例と設定した。なお、400 例を収集することにより 95% of 信頼度 with 検出可能な未知 of 副作用 of 発現頻度は 0.75% である。</p> <p><b>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】</b> 安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性のある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】</b> 節目となる時期に、以下 of 内容を含めた RMP of 見直しを行う。 ・ 新たな安全性検討事項 of 有無も含めて、使用成績調査 of 計画内容 of 変更 of 要否について検討を行う。</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> <li>・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul>
患者登録プログラム	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>  進行性多巣性白質脳症 (PML)・小脳顆粒細胞障害 (GCN)、急性網膜壊死 (ARN)、PML・GCN・ARN 以外の感染症、過敏症、生殖発生毒性</p> <p><b>【目的】</b>  全投与患者を対象に、本剤に特徴的な有害事象を迅速に入手し、転帰の確認等の詳細な追跡調査を行うことを目的とする。</p> <p><b>【具体的な方法】</b>  本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性に関するデータを迅速に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じるために患者の全例登録を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全投与患者において、投与開始前に患者登録を行う。</li> <li>・ 6 ヶ月ごとに質問票を用いて患者の健康状態（生存、PML 発症の有無、日和見感染の有無、抗 JCV 抗体測定の有無及び結果等）について情報収集を行う。なお、本剤は投与中止後も一定期間体内に残存すること、投与中止後に PML を発症した症例も認められていることから、本剤投与中止時及び中止 6 ヶ月後にも同様の情報収集を行う。</li> <li>・ PML・GCN・ARN 及び重篤な感染症が発現した際に追跡調査を行う。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及び根拠】</b>  安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b>  一定の情報が得られた段階で、日本人における PML に関するリスク評価を行い、その情報を医療現場に情報提供する。</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul>

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査（全例調査）を参照
製造販売後臨床試験	
	<p><b>【目的】</b> 継続長期投与試験（101MS204 試験）完了例における、本剤の長期投与時の安全性及び有効性の検討</p> <p><b>【実施計画】</b> 実施期間：本剤の承認取得日より各実施医療機関にて市販薬の使用が可能となるまで 試験デザイン：非盲検非対照試験</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 101MS204 試験の治験実施計画書中の「治験」を「製造販売後臨床試験」に読み替えて継続する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及び根拠】</b> 試験終了時</p> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある追加の措置】</b> 試験終了時に、RMP の見直しを検討する。</p>

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医師教育プログラム	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 進行性多巣性白質脳症 (PML)・小脳顆粒細胞障害 (GCN)、急性網膜壊死 (ARN)、PML・GCN・ARN 以外の感染症、過敏症</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の適正使用に関する理解を促すため、医師に対し、以下の内容の教育を確実に行うことを目的としている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤のベネフィット-リスクプロファイル</li> <li>・ PML 発症に関する潜在的なリスク因子</li> <li>・ PML の診断と治療、及び可能性のある後遺症（例：免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS)）の診断と管理等</li> </ul> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 適正使用ガイド等、その他の医療従事者向け資材（の作成・配布、医師との面談や医師向けの説明会の開催による医師への教育を行う。</li> <li>・ 本剤を使用可能な医師の要件は以下とする。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤に関する医師教育プログラムの履修が完了していること。</li> <li>2. 原則として日本神経学会専門医の資格を有している、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。</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある追加の措置】</b> 安全性定期報告書提出時において、資材配布状況及び安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
流通管理	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 進行性多巣性白質脳症 (PML)・小脳顆粒細胞障害 (GCN)、急性網膜壊死 (ARN)、</p>

	<p>PML・GCN・ARN 以外の感染症、過敏症</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>本剤の適正使用を確実にするため、医師教育プログラムの履修を完了した医師が在籍する施設のみ本剤の出荷を制限することを目的とする。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤に関する医師教育プログラムの履修を完了した医師に教育履修証明を発行し、その教育履修証明に基づき当該施設への本剤の出荷を行う。</li> <li>・ 本剤使用のための施設要件は以下のとおりとする。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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。</li> <li>2. 本剤の重篤な副作用（PML 等）へ対応できる診療体制が取られている、又は中核病院と連携している施設であること。</li> <li>3. 全例調査及び全例登録への理解と協力が得られる施設であること。</li> </ol> </li> <li>・ 本剤出荷に関わる卸業者を限定する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある追加の措置】</b></p> <p>安全性定期報告書提出時において、流通管理の状況及び安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、流通管理の更なる強化が必要と判断される場合、流通管理の強化を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者教育プログラム	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>進行性多巣性白質脳症（PML）・小脳顆粒細胞障害（GCN）、急性網膜壊死（ARN）、PML・GCN・ARN 以外の感染症、過敏症</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>本剤の投与を受ける上で特に考慮すべき安全性に関する情報を患者に伝達することを目的とする。早期に医師の助言を求めることができるよう、PML・GCN・ARN の早い段階にみられる徴候・症状について患者への教育を行う。また、患者自身及び担当医師が、本剤の投与開始時又は継続時にベネフィット・リスク評価を実施できるよう、必要な情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者向け教育資材の作成・配布</li> <li>・ 本剤投与開始前及び投与開始後 24 ヶ月時に、医師より本剤投与のメリット及び PML を含む本剤のリスクについて説明を行い、患者同意を取得する。</li> <li>・ PML の初期症状等を記載した患者向けアラートカードを配布する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある追加の措置】</b></p>

	<p>安全性定期報告書提出時において、資材配布状況及び安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>企業ホームページにおける情報提供</p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>  進行性多巣性白質脳症（PML）・小脳顆粒細胞障害（GCN）、急性網膜壊死（ARN）、PML・GCN・ARN 以外の感染症、過敏症</p> <p><b>【目的】</b>  本剤の適正使用を確実にするため、企業ホームページに本剤の副作用発現状況等を公開する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 企業ホームページに PML に関する最新情報を公開する。</li> <li>・ 企業ホームページに PML と多発性硬化症再発の区別に役立つ情報を記載した MRI の教育資料を公開する。</li> <li>・ 使用成績調査における有害事象の発現状況の公表</li> <li>・ 更新頻度：販売開始から 3 ヶ月毎</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある追加の措置】</b>  安全性定期報告書提出時に更新頻度の見直しを行う。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
国内外の副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策を検討し実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	2015年2月報告済
使用成績調査（全例調査）	400例	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施予定	再審査申請時（承認から10年後）
患者登録プログラム	該当せず	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施予定	安全性定期報告時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査（全例調査）	400例	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施予定	再審査申請時（承認から10年後）
製造販売後臨床試験	97例	試験終了時	承認取得日より開始	再審査申請時（承認から10年後）

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から6ヵ月後	終了
医師教育プログラム	安全性定期報告書提出時	実施中
流通管理	安全性定期報告書提出時	実施中
患者教育プログラム	安全性定期報告書提出時	実施中
企業ホームページにおける情報提供	安全性定期報告書提出時	実施中