2026年4月改訂（第18版）

日本標準商品分類番号
876399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換え型インターフェロン-β-1b製剤

注射用乾燥インターフェロン-β-1b（遺伝子組換え）

ベタフェロン®皮下注用960万国際単位

Betaferon for SC injection 960 IU

剤形	用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤（溶解液付）
製剤の規制区分	特定生物由来製品、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
規格・含量	1瓶中、インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）を960万国際単位含有
一般名	**和名**：インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）（JAN） **洋名**：Interferon Beta-1b（genetical recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	**製造販売承認年月日**：2009年 6月22日* **薬価基準収載年月日**：2009年 9月25日* **販売開始年月日**：2000年11月21日 *販売名変更に伴う承認・薬価基準収載年月日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは2024年5月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 1
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1)承認条件 2
(2)流通・使用上の制限事項 2
６．ＲＭＰの概要 2

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 3
(1)和名 3
(2)洋名 3
(3)名称の由来 3
２．一般名 3
(1)和名（命名法） 3
(2)洋名（命名法） 3
(3)ステム 3
３．構造式又は示性式 3
４．分子式及び分子量 3
５．化学名（命名法）又は本質 4
６．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 5
(1)外観・性状 5
(2)溶解性 5
(3)吸湿性 5
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点 5
(5)酸塩基解離定数 5
(6)分配係数 5
(7)その他の主な示性値 5
２．有効成分の各種条件下における安定性 5
３．有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 6
(1)剤形の区別 6
(2)製剤の外観及び性状 6
(3)識別コード 6
(4)製剤の物性 6
(5)その他 6
２．製剤の組成 6
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 6
(2)電解質等の濃度 6
(3)熱量 7
３．添付溶解液の組成及び容量 7
４．力価 7
５．混入する可能性のある夾雑物 7
６．製剤の各種条件下における安定性 7
７．調製法及び溶解後の安定性 8
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
９．溶出性 8
10．容器・包装 8
(1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報 8
(2)包装 8
(3)予備容量 8
(4)容器の材質 8
11．別途提供される資材類 9
12．その他 9

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果 10
２．効能又は効果に関連する注意 10
３．用法及び用量 10
(1)用法及び用量の解説 10
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 10
４．用法及び用量に関連する注意 10
５．臨床成績 11
(1)臨床データパッケージ 11
(2)臨床薬理試験 11
(3)用量反応探索試験 11
(4)検証的試験 11
1)有効性検証試験 11
2)安全性試験 17
(5)患者・病態別試験 17
(6)治療的使用 17
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 17
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 17
(7)その他 17

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 18
２．薬理作用 18
(1)作用部位・作用機序 18
(2)薬効を裏付ける試験成績 20
(3)作用発現時間・持続時間 23

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 24
(1)治療上有効な血中濃度 24
(2)臨床試験で確認された血中濃度 24
(3)中毒域 25
(4)食事・併用薬の影響 25
２．薬物速度論的パラメータ 25
(1)解析方法 25
(2)吸収速度定数 25
(3)消失速度定数 25

目　次

(4)クリアランス..... 25
(5)分布容積..... 26
(6)その他..... 26
3．母集団（ポピュレーション）解析 26
(1)解析方法..... 26
(2)パラメータ変動要因..... 26
4．吸収 26
5．分布 26
(1)血液－脳関門通過性..... 26
(2)血液―胎盤関門通過性..... 27
(3)乳汁への移行性..... 27
(4)髄液への移行性..... 28
(5)その他の組織への移行性..... 28
(6)血漿蛋白結合率..... 28
6．代謝 28
(1)代謝部位及び代謝経路..... 28
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率..... 28
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 28
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .. 28
7．排泄 29
8．トランスポーターに関する情報 29
9．透析等による除去率 29
10．特定の背景を有する患者 29
11．その他 29

Ⅷ．安全性（注意事項等情報）に関する項目
1．警告内容とその理由 30
2．禁忌内容とその理由 30
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 .. 32
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 .. 32
5．重要な基本的注意とその理由 32
6．特定の背景を有する患者に関する注意 36
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 36
(2)腎機能障害患者..... 38
(3)肝機能障害患者..... 38
(4)生殖能を有する者..... 38
(5)妊婦..... 39
(6)授乳婦..... 39
(7)小児等..... 39
(8)高齢者..... 40
7．相互作用 40
(1)併用禁忌とその理由..... 40
(2)併用注意とその理由..... 40
8．副作用 42
(1)重大な副作用と初期症状..... 42
(2)その他の副作用..... 46
9．臨床検査結果に及ぼす影響 54
10．過量投与 54
11．適用上の注意 55
12．その他の注意 55
(1)臨床使用に基づく情報..... 55
(2)非臨床試験に基づく情報..... 55

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 56
(1)薬効薬理試験..... 56
(2)安全性薬理試験..... 56
(3)その他の薬理試験..... 56
2．毒性試験 56
(1)単回投与毒性試験..... 56
(2)反復投与毒性試験..... 56
(3)遺伝毒性試験..... 56
(4)がん原性試験..... 56
(5)生殖発生毒性試験..... 57
(6)局所刺激性試験..... 57
(7)その他の特殊毒性..... 57

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 58
2．有効期間 58
3．包装状態での貯法 58
4．取扱い上の注意 58
5．患者向け資材 58
6．同一成分・同効薬 58
7．国際誕生年月日 58
8．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 58
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容..... 59
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 59
11．再審査期間 59
12．投薬期間制限に関する情報 59
13．各種コード 59
14．保険給付上の注意 59

ⅩⅠ．文献
1．引用文献 60
2．その他の参考文献 61

ⅩⅡ．参考資料
1．主な外国での発売状況 62
2．海外における臨床支援情報 63

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報..... 65
(1)粉砕..... 65
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性..... 65
2．その他の関連資料 65

略語表

略語	略語内容
^{125}I	^{125}Iで標識した
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン（Adrenocorticotropic Hormone）
APC	抗原提示細胞（Antigen Presenting Cell）
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	濃度-時間曲線下面積（Area Under the Curve）
CAS	Chemical Abstracts Service
CSF	脳脊髄液（Cerebrospinal fluid）
CYP	Cytochrome P450
C_{max}	最高血清中濃度
C1	補体第1成分（Complement 1）
cDNA	相補的DNA（complementary DNA）
EDSS	Kurtzke Expanded Disability Status Scale
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FAS	最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
FS	Functional Neurological Rating Scale
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
γ-GTP	ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HB	B型肝炎ウイルス（Hepatitis B Virus）
HCV	C型肝炎ウイルス（Hepatitis C Virus）
HIV	ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus）
HLA	ヒト白血球抗原（Human Leukocyte Antigen）
IFN	インターフェロン（Interferon）
IL	インターロイキン（Interleukin）
INN	医薬品国際一般名称（International Nonproprietary Name）
IS	Incapacity Status
ITT	Intent to treat
JAN	日本医薬品一般名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals）
PBMCs	末梢血単核細胞（Peripheral Blood Mononuclear Cell）
PHA	フィトヘマグルチニン（Phytohemagglutinin）
MedDRA	国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MRI	核磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging）
MS	多発性硬化症（Multiple Sclerosis）
NRS	Scripps Neurological Rating Scale
NYHA	New York Heart Association
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）
SD	標準偏差（Standard Deviation）
TGF	トランスフォーミング増殖因子（Transforming Growth Factor）
TNF	腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor）
VCAM	Vascular Cell Adhesion Protein

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

1981年、Jacobsらは天然型インターフェロン-βを多発性硬化症患者に髄腔内投与することにより再発が抑制される可能性があることを発見した。

1983年、安定かつ均質に供給できる遺伝子組換え型インターフェロン-β製剤インターフェロン-β-1bの生産技術が確立され、米国Berlex社（現Bayer HealthCare Pharmaceuticals社）はこのインターフェロン-β-1bを用い、再発・寛解型の多発性硬化症患者を対象とした臨床試験を開始した。その結果、本剤の皮下投与により再発が有意に予防されることが示唆され、世界で最初の多発性硬化症治療薬として米国で承認された。その後、欧州で二次進行型多発性硬化症を対象とした臨床試験が行われ、本剤による症状の進行抑制効果も確認された。

本邦においては希少疾病用医薬品の指定を受け、1994年より多発性硬化症を対象とした臨床試験が開始された。その結果、日本人の多発性硬化症においても本剤の有用性が確認され、1999年9月に承認申請を行い、2000年9月に「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」の適応症で日本初の多発性硬化症治療薬として承認を得た。

「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」に関する1,353例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2013年6月にカテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）との再審査結果を得た。

なお、医療事故防止対策に係る対応として、2009年9月に「ベタフェロン®皮下注」は「ベタフェロン®皮下注用960万国際単位」に販売名を変更した。

２．製品の治療学的特性

1. 国内第Ⅱ相試験（再発・寛解型多発性硬化症患者を対象とした二重盲検群間比較試験）において、本剤800万IU投与群は160万IU投与群（低用量群）*に対し主要評価項目である年間再発率を有意に低下させた（p=0.047：Permutation test）。（P.11-13参照）
2. 海外第Ⅲ相試験*（再発・寛解型多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験）において、本剤800万IU投与群はプラセボ群に対し主要評価項目である再発率を有意に低下させ（p=0.0001：Permutation test）、非再発症例率を有意に増加させた（p=0.007：Cochran-Mantel-Haenszel検定）。（P.13-15参照）
3. 海外第Ⅲ相試験*（二次進行型多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験）において、本剤800万IU投与群はプラセボ群に対し主要評価項目である症状が進行するまでの期間（増悪確定までの期間）を有意に延長させた（p=0.0046：順位データを用いた共分散分析）。（P.15-16参照）
4. 隔日皮下投与により、IFN-βの重要な生物学的反応マーカーの血清中濃度が上昇し、かつ一定レベルに維持された。（P.24参照）
5. 重大な副作用として、うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、間質性肺炎、注射部位壊死、けいれん、錯乱、離人症、情緒不安定、筋緊張亢進、気管支けいれん、ショック、アナフィラキシー、じん麻疹、高度な白血球減少（2000/mm^{3}未満）、血小板減少（50000/mm^{3}未満）、汎血球減少、重篤な肝障害、心筋症、甲状腺腫、甲状腺機能異常、敗血症、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病の増悪又は発症、溶血性貧血、ネフローゼ症候群、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）、糖尿病（1型及び2型）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性腎障害、脳出血、消化管出血、球後出血、認知症様症状（特に高齢者）、麻痺、心不全、狭心症があらわれることがある。（P.42-45参照）

*特性1、特性2の臨床試験には承認用量よりも低用量が使用された投与群、特性1、特性2、特性3の臨床試験には承認用量よりも低用量の開始用量が使用された投与群が含まれる。

本剤の用法及び用量は「通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。」である。

Ⅰ．概要に関する項目

３．製品の製剤学的特性

1. 自己皮下投与による隔日投与の製剤であり、多発性硬化症の在宅治療が可能である。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
適正使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

なお、本剤は「多発性硬化症」を予定効能・効果として1994年7月1日に厚生大臣により、希少疾病医薬品の指定（6薬A）第47号を受けている。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ベタフェロン®皮下注用960万国際単位

(2) 洋名

Betaferon for SC injection 960 IU

(3) 名称の由来

本剤の一般名である「インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）」から「ベタフェロン」と命名した。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Interferon Beta-1b（genetical recombination）（JAN）、Interferon beta-1b（INN）

(3) ステム

不明

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{903}H_{1397}N_{245}O_{252}S_5$

分子量：19,877.57

Ⅱ．名称に関する項目

５．化学名（命名法）又は本質

本質記載

ヒトインターフェロンβcDNAの17位のシステインをコードする塩基配列をセリンをコードする塩基配列に置換したcDNAの発現により組換え体で産生される165個のアミノ酸残基からなるたんぱく質

６．慣用名、別名、略号、記号番号

略名：IFN-β-1b

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

インターフェロン-β-1bは中性付近では水に溶けないが、アルカリ性（pH11）では溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点（pI）：9.2±0.1

２．有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

■精製インターフェロン-β-1b（原液）の安定性試験における保存条件

試　験	温　度	光	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験	-20℃ (-23～-17℃)	暗所	ポリプロピレンチューブ	18ヵ月	規格に適合
	4℃ (2～8℃)	暗所	ポリプロピレンチューブ	6ヵ月	規格に適合

測定項目：性状（外観）、pH、含量、純度等

３．有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

該当しない

(2) 定量法

吸光度を測定し、蛋白質濃度を求める。

Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

本剤は皮下注用の注射剤で、凍結乾燥注射剤（粉末入りのバイアル製剤）に、溶解液1.2mL（シリンジ）、注射針付バイアルコネクター（薬液導入器）が添付されたコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベタフェロン皮下注用960万国際単位
性状	塊状の凍結乾燥製剤
色調	白色
外観	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

浸透圧比	約1※（生理食塩液に対する比）
pH	7.1～7.8※

※：添付溶解液0.54%塩化ナトリウム液1.2mLに溶解したとき

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ベタフェロン皮下注用960万国際単位	
有効成分	インターフェロンベータ-1b （遺伝子組換え）	1瓶中 960万国際単位
添加剤	人血清アルブミン	15mg 採血国：米国 採血の区別：非献血
	D-マンニトール	15mg
	pH調整剤2成分	適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

1シリンジ中に0.54%塩化ナトリウム液1.2mLを含む。

4．力価

本剤の力価はインターフェロン-β-1bの抗ウイルス活性をインターフェロン-β-1b国際標準品との比較により国際単位（IU）に換算したものである。

5．混入する可能性のある夾雑物

原薬（精製インターフェロン-β-1b）に由来する類縁物質の他、脱アミド体が不純物として認められる。

6．製剤の各種条件下における安定性

（1）長期保存試験

1）冷蔵4℃保存（2～8℃）

本品は4℃（2～8℃）で24ヵ月間安定であった。

2）30℃保存（27～33℃）

本品は30℃（27～33℃）で24ヵ月間安定であった。

（2）苛酷試験

1）温度に対する安定性

本品はガラスバイアル（閉栓）で保存した場合、温度に対して安定である。

2）光に対する安定性

本品は光に対して安定である。

■ベタフェロンの安定性試験における保存条件

試験		温　度	光	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		4℃ （2～8℃）	暗所	ガラスバイアル （閉栓）	24ヵ月	規格に適合
		30℃ （27～33℃）	暗所	ガラスバイアル （閉栓）	24ヵ月	規格に適合
苛酷試験	温度	40℃	暗所	ガラスバイアル （閉栓）	4週間	規格に適合
		50℃	暗所	ガラスバイアル （閉栓）	4週間	規格に適合
	光	4℃ （2～8℃）	300～400nm 68.9W/m^2 ＋ 400～800nm 170Klux	ガラスバイアル （閉栓）	7時間 （4.8×10^{2}W･h/m^2 ＋ 1.2×10^{6}lux・hr）	規格に適合

測定項目：性状（外観）、水分、pH、溶状、力価、含量、純度等

Ⅳ. 製剤に関する項目

7．調製法及び溶解後の安定性

投与に際しては、1バイアルあたり、添付の0.54%塩化ナトリウム液1.2mL全量を用いて、内容物を溶解し、溶解液1mLを用いること。

本品を溶解後8℃に保存すると24時間までは安定である。30℃に保存した場合には不安定である。

■ベタフェロンの安定性試験における保存条件

試　験	温　度	光	保存形態	保存期間	結　果
溶解後の安定性	8℃	暗所	ガラスバイアル （閉栓）	24時間	規格に適合
	30℃	暗所	ガラスバイアル （閉栓）	24時間	経時的に変化

測定項目： pH、外観、力価、純度等

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

5瓶　［溶解液1.2mL（シリンジ）5本及び注射針付バイアルコネクター（薬液導入器）5個添付］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス、栓：ブロモブチルゴム

＜添付溶解液シリンジ＞

シリンジ：無色透明のガラス、プランジャーストッパー：ブロモブチルースチレンーブタジエン、ルアーロックアダプター：ポリカーボネート（PC）、先端用キャップ：スチレンーブタジエンゴム（グレー部分）／ポリプロピレン（PP）（オレンジ部分）

＜注射針付バイアルコネクター＞

ボディ・メスルアー：ポリカーボネート、バイアルホルダー：ポリカーボネート、バイアルホルダー針部分：高密度ポリエチレン

＜注射針＞

ハブ：ポリプロピレン、針：ステンレス

Ⅳ. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

多発性硬化症の再発予防及び進行抑制

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅰ相試験成績並びに北米で実施された第Ⅲ相二重盲検試験成績を踏まえ、日本人多発性硬化症における本剤の有効性及び安全性の検討とともに、北米の第Ⅲ相試験成績の日本人患者における再現性を目的とした第Ⅱ相二重盲検試験を実施し、多発性硬化症（再発・寛解型）患者194例に本剤160又は800万国際単位（IU）が2年間隔日皮下投与された。

その結果、試験計画書の立案時に規定した、中間解析（最終投与開始症例の投与期間が1年になった時点までのデータを対象とした解析）と同様、全データを対象にした最終解析（Follow up 解析）においても、800万IU投与群の年間再発率は160万IU投与群に比して有意に低かった。また、800万IU投与群の投与開始から2回目再発までの期間も160万IU投与群に比して有意に長かった。更に、MRI病巣面積の変化率にも最終解析では有意差がみられた[1)]。一方、問題となる新たな有害事象及び臨床検査値異常の発現は認められなかった。

また、海外第Ⅲ相試験でも同様の有効性を示した[2)]。

用量設定については「Ⅴ．5. (3) 用量反応探索試験」（P.11）を参照すること。

（注意：本剤の用法及び用量は「通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。」である。）

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与に際しては、1バイアルあたり、添付の0.54%塩化ナトリウム液1.2mL全量を用いて、内容物を溶解し、溶解液1mLを用いること。

7.2 注射部位反応（壊死、感染、紅斑、疼痛、硬結、そう痒感、腫脹、発疹等）が報告されているので、投与ごとに注射部位を変えること。［1.2、8.9.1、11.1.3、14.2.2参照］

（解説）

(1) 本剤の有効成分は蛋白質であり、調製時に泡が立つと壊れやすいため、注意が必要である。

①添付のバイアルコネクター（薬液導入器）を用いて、シリンジ内の溶解液（0.54%塩化ナトリウム液1.2mL）全量をゆっくりとバイアル内に注入すること。

②内容物が泡立たないように、バイアルは振らずに静かに回転し溶解するようにすること。

③内容物の溶解を確認後、溶解液1mLをシリンジに戻し、皮下注射に用いること。

(2) 注射部位反応（壊死、感染、紅斑、疼痛、硬結、そう痒感、腫脹、発疹等）があらわれることがあるので、投与毎に注射部位を変えること。患者本人又は家族の方が皮下注射する場合は投与毎に注射部位を変更するよう指導すること。

Ⅴ．治療に関する項目

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009年4月より前の承認品目のため）

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

国内第Ⅰ相臨床試験[3]において、多発性硬化症（再発・寛解型）患者8例をインターフェロン-β-1b 800万IU投与群（4例）、160万IU投与群（4例）に分け、1ヵ月間隔日自己皮下投与を行った。主な有害事象は、頭痛が800万IU投与群の3例、160万IU投与群の2例、発熱は800万IU投与群のみに全例、筋肉痛は800万IU投与群の1例、160万IU投与群の2例にみられた。副作用及び、臨床検査値異常の発現率は、160万IU投与群に比し800万IU投与群で高率であり、副作用の程度も強い傾向がみられた。本剤投与との関連が明確でない血小板数減少のため投与が一時中断された症例が800万IU投与群で1例みられたが、有害事象のため投与中止が必要な症例はなかった。

（注意：本剤の用法及び用量は「通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。」である。）

(3) 用量反応探索試験

用量反応探索試験

1．再発・寛解型多発性硬化症患者を対象とした海外第Ⅰ相/パイロット試験[4,5]

再発・寛解型多発性硬化症患者31例を5群に分け、それぞれインターフェロン-β-1b 80万IU、400万IU、800万IU、1600万IU及びプラセボを週3回皮下投与し、その安全性・有効性に関しての検討を行った（各群6例、プラセボ群のみ7例）。24週後までの結果、1600万IU投与群では6例中4例で有害事象のため減量が必要であった。その後全例を800万IUに変更し、3年間投与を継続した結果、有害事象による中止例はなく、減量例1例であり、忍容性は良好であった。これらの結果より、再発・寛解型多発性硬化症患者に週3回の皮下投与が可能なインターフェロン-β-1bの1回投与量は800万IUであると考えられた。

（注意：本剤の用法及び用量は「通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。」である。）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅱ相試験[1]

目　的	多発性硬化症患者（再発・寛解型）に対する本剤の有効性と完全性を二重盲検並行群間比較法にて検討する。
試験デザイン	二重盲検並行群間比較試験
対　象	多発性硬化症患者（再発・寛解型）194例。性別は問わない。
主な選択基準	・Poserらの多発性硬化症診断基準により「診断確実（臨床的）」と診断された患者で、原則として発症から1年以上経過している患者 ・今までに明らかな再発と寛解が認められた患者 ・原則として、年齢が16歳以上60歳未満の患者 ・EDSSが7.0以下の患者（EDSSが5.5以下の患者が望ましい） ・少なくとも登録までの過去1年間に1回以上、又は2年間に2回以上の再発（初回を除く）が認められ、かつ登録までの30日間に再発が認められなかった患者

Ⅴ．治療に関する項目

主な除外基準	・妊婦又は妊娠している可能性のある患者。授乳中の患者 ・原則として、規定した期間中にIFN 製剤、放射線療法、血液浄化療法、免疫抑制剤及びACTHによる前治療を行った患者 ・重篤な合併症（心臓・肝臓・腎臓・血液）を有する患者 ・うつ病等の精神疾患を合併している患者又はこれらの既往歴を有する患者 ・ワクチン等の生物学的製剤に対して過敏症のある患者及びアレルギー素因のある患者
試験方法	対象患者を2群に無作為に割り付け、二重盲検下にて160万IU又は800万IUを隔日皮下投与した。但し、1～7回目は、各々、半量を隔日皮下投与した。投与期間は2年間とし、皮下注射は原則として患者本人が行った。
主要評価項目	年間再発率
副次評価項目	MRI病巣面積、初回再発までの日数、非再発症例率、再発時重症度、EDSS、再発期間、NRS、IS（日常生活動作障害） 2回目再発までの日数（投与開始から）（最終解析のみ）
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、生理学的検査、胸部X線撮影、心電図
解析計画	中間解析及び最終解析（Follow up解析）を実施した。 主要評価項目：最終評価時点での年間再発率を人年法により投与群毎に算出し、160万IU投与群に対する比を求め、Permutation法により検定を行った。 副次評価項目：2標本Wilcoxon検定を用い群間の比較を行った（MRI病巣面積、EDSS、再発期間、NRS、IS）。非再発症例率はFisherのExact法により群間比較を行った。また、再発までの日数はLog-rank検定により群間比較を行った。

①有効性の結果

有効性の主たる解析対象集団はModified FAS*解析集団（160万IU投与群93例、800万IU投与群95例）であった。

＊重大なGCP違反を除き、治験対象として適格であり、本剤投与を16日以上継続した対象

主要評価項目：800万IU投与群（n=95）の年間再発率は0.763回/年（95%信頼区間0.628-0.919）であり、160万IU投与群（n=93）の1.069回/年（95%信頼区間0.909-1.248）に比し有意に低かった（p=0.047：Permutation test）。

副次評価項目：T2強調MRI検査において投与開始時から終了時までの平均病巣面積の変化率が800万IU投与群では−16.3%であり、160万IU投与群の+2.4%に比し有意に減少していた（p=0.035：Wilcoxon test）。初回再発までの期間（中央値）は、800万IU投与群では426日、160万IU投与群では360日であった（p=0.233：Log-rank test）。非再発症例率は800万IU投与群では44.2%、160万IU投与群では34.4%であった（p=0.110：Fisherのexact法）。中等度～高度再発の年間再発率は800万IU投与群では0.363回/年（95%信頼区間0.272-0.473）、160万IU投与群では0.457回/年（95%信頼区間0.357-0.576）であった（p=0.204：Permutation test）。また、800万IU投与群の年間再発期間（中央値）は7.1日であり、160万IU投与群の16.4日に比し有意に短かった（p=0.030：Wilcoxon test）。

Ⅴ．治療に関する項目

表Ⅴ-1　国内第Ⅱ相試験の成績

投与群	800 万 IU （N=95）	160 万 IU （N=93）
年間再発率	0.763 回/年	1.069 回/年
非再発症例率	44.2%	34.4%
中等度～高度の年間再発率	0.363 回/年	0.457 回/年
初回再発までの期間（中央値）	426 日	360 日
年間再発期間（中央値）	7.1 日	16.4 日
投与後の病巣面積（MRI 検査）	800 万 IU 投与群は 160 万 IU 投与群に比し有意に抑制	

②安全性の結果

副作用は160万IU投与群で96例中87例（90.6%）、800万IU投与群で96例中88例（91.7%）に認められた。主な副作用は、160万IU投与群では発熱50例（52.1%）、注射部位発赤42例（43.8%）、頭痛25例（26.0%）、注射部位疼痛16例（16.7%）、嘔気15例（15.6%）、注射部位硬結15例（15.6%）、倦怠感12例（12.5%）等であり、800万IU投与群では発熱73例（76.0%）、注射部位発赤43例（44.8%）、頭痛34例（35.4%）、倦怠感28例（29.2%）、注射部位疼痛22例（22.9%）、注射部位硬結19例（19.8%）、関節痛16例（16.7%）等であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象が160万IU投与群で10例（10.4%、内訳は人工妊娠中絶2例、うつ症状・脱水症状、尿路感染症・発熱、注射部位蜂窩織炎、てんかん、フレグモーネ、短時間記憶障害・興奮、骨折・褥瘡、帯状疱疹各1例）、800万IU投与群で18例（18.8%、腹部皮膚潰瘍・左右大腿骨頭壊死、血栓性静脈炎、白血球数減少・好中球数減少、感冒（下痢）、白血球減少・血小板減少・発熱・咽頭痛・咳・感染症・肺水腫・肺炎・呼吸不全・敗血症・けいれん・DIC・急性腎不全・脳梗塞、発熱・倦怠感・神経症、白血球数減少、注射部位皮膚潰瘍、けいれん発作・扁桃周囲膿瘍、注射部位の潰瘍（瘢痕）、めまい・吐血、右眼瞼下垂手術、胃潰瘍、肝胆道酵素異常・黄疸、自傷行為による左手首切創、右膝滑膜炎、急性気管支炎・急性腎盂腎炎・肺炎、ふらつき各1例）にみられた。このうち、治験薬との関連性が完全に否定されなかった症例は、160万IU投与群で7例（7.3%）、800万IU投与群で11例（11.5%）であった。

（注意：本剤の用法及び用量は「通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。」である。）

海外第Ⅲ相試験（再発・寛解型多発性硬化症）[2,6)]

目　的	多発性硬化症（再発・寛解型）に対する本剤800万IU及び160万IU隔日皮下投与の有効性及び安全性をプラセボを対照として比較検討する。
試験デザイン	プラセボ対照二重盲検比較試験
対　象	多発性硬化症患者（再発・寛解型）338例
主な選択基準	・Poserの多発性硬化症診断基準により、「診断確実（臨床的）」あるいは「診断確実（検査支持）」と診断された患者で、発症から1年以上経過している患者 ・これまでに明らかな再発と寛解が認められる患者 ・登録までの過去2年間に2回以上の再発が認められた患者 ・登録までの少なくとも1ヵ月間は症状が安定している患者 ・年齢が18～50歳の患者 ・白質（線維束）の障害を明らかに反映する客観的な神経症状が認められる患者 ・歩行可能な、EDSSが0～5.5の患者

主な除外基準	・妊婦又は授乳中の患者 ・医学的又は精神医学的に同意取得あるいは治験遂行に問題があると考えられる患者 ・NYHA分類がⅢ又はⅣの患者 ・コントロール不良の狭心症の患者 ・臨床的に問題のあるコントロール不良の不整脈を有する患者 ・過去にIFNα、β、γによる治療を受けた患者 ・ステロイド、ACTHの併用療法を必要とする患者、あるいは登録前30日前にこれらによる治療を受けた患者 ・過去に殺細胞性化学療法剤による免疫抑制療法を受けた患者
試験方法	対象患者を無作為に3群に割り付け、二重盲検下にて160万IU、800万IU又はプラセボを隔日皮下投与した。但し、1～7回目は各々、半量投与した。投与期間は2年間とした。
主要評価項目	再発率、非再発症例率
副次評価項目	再発期間、初回再発までの期間、再発時重症度、再発の後遺症、MRI画像上の病巣数及び大きさ、EDSS、NRS、FS、臨床所見
安全性評価項目	身体所見、随伴症状、併用療法、バイタルサイン、体重、中和抗体力価、臨床検査値
解析計画	主要評価項目：再発率は人年法を用い算出し、分散分析の分散を利用したLSD比較（Permutation法）により群間比較を行った。非再発症例率ではCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて群間比較を行った。

①有効性の結果

有効性の主たる解析対象集団はITT解析集団（プラセボ群112例、本剤160万IU投与群111例、800万IU投与群115例）であった。160万IU投与群の結果は、承認用量ではないため、有効性の成績からは割愛した。

主要評価項目：年間再発率は800万IU投与群では0.84回/年、プラセボ群の1.27回/年に比し有意に低かった（34%の低下）（p=0.0001：Permutation test）。また、非再発症例率は800万IU投与群では31%であり、プラセボ群の16%に比し有意に多かった（p=0.007：Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

副次評価項目：初回再発までの期間（中央値）は、800万IU投与群では295日であり、プラセボ群の153日に比し有意に延長した（p=0.015：Log-rank検定）。中等度～高度再発が認められた症例がプラセボ群では45%、800万IU投与群では30%であった。また、MRI検査では、プラセボ群では病巣面積が509mm²増加したのに対し、800万IU投与群では100mm²の減少がみられ、プラセボ群との間に有意差が認められた（p=0.0001：順位データを用いた分散分析）[6]。

表Ⅴ-2　海外第Ⅲ相試験の成績（再発・寛解型）

投与群	800万IU （N=115）	プラセボ （N=112）
年間再発率	0.84回／年	1.27回／年
非再発症例率	31%	16%
中等度～高度再発が認められた症例	30%	45%
初回再発までの期間（中央値）	295日	153日

②安全性の結果

全身症状の有害事象は800万IU投与群115例中114例（99.1%）、160万IU投与群111例中109例（98.2%）、プラセボ群112例中104例（92.9%）に認められた。800万IU投与群で認められた。主な有害事象は、頭痛95例（82.6%）、注射部位炎症79例（68.7%）、発熱67

例（58.3%）、疼痛56例（48.7%）、感冒様症状55例（47.8%）等であり、160万IU投与群ではそれぞれ、87例（78.4%）、70例（63.1%）、44例（39.6%）、53例（47.7%）、51例（45.9%）であった。プラセボ群ではそれぞれ、83例（74.1%）、7例（6.3%）、38例（33.9%）、46例（41.1%）、49例（43.8%）であった。

原疾患に起因するもの以外の重篤な有害事象が、プラセボ群で12例（10.7%、13件の内訳は、自然骨折2件、腹痛、背部痛、大腸炎、関節痛、胸痛、胃腸炎、心筋梗塞、肺炎、敗血症、尿路感染、悪心・嘔吐各1件）、160万IU投与群で9例（8.1%、11件の内訳は流産、自殺企図、胃腸障害、外科手術、心房細動、けいれん、子宮内膜障害、関節障害、疼痛、腹膜炎、血栓静脈炎各1件）、800万IU投与群で12例（10.4%、17件の内訳は流産、自殺企図、うつ、発熱各2件、腹痛、背部痛、大腸炎、胃腸障害、外科手術、咳そう増加、下痢、月経過多、咽頭炎各1件）にみられた。これらのための投与中止例、死亡例はなかった。

（注意：本剤の用法及び用量は「通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。」である。）

海外第Ⅲ相試験（二次進行型）[7,8]

目　的	多発性硬化症（二次進行型）に対する本剤800万IU隔日皮下投与の有効性及び安全性をプラセボを対照として比較検討する。
試験デザイン	プラセボ対照二重盲検比較試験
対　象	多発性硬化症患者（二次進行型）718例
主な選択基準	・年齢が18～55歳の患者。性別は問わない ・「診断確実（臨床的）」あるいは「診断確実（検査支持）」と診断された患者で、発症から1年以上経過している患者 ・二次進行期の患者。再発・寛解型の病期の後、進行性の増悪を示している患者 ・臨床的に疾患の活動期にあることが明らかな患者。過去24ヵ月間に少なくとも2回の再発、あるいは少なくともEDSSスコアが1ポイント（EDSSスコアが6.0～7.0の間は0.5ポイント）増悪していることが明らかに確認されている患者 ・EDSSスコアが3.0～6.5の患者
主な除外基準	・二次進行型以外の多発性硬化症患者 ・臨床評価あるいはMRI検査に支障のある障害を有する患者 ・妊婦又は授乳中の患者 ・コントロール不良の不整脈、狭心症、うっ血性心不全などの臨床的に問題のある心疾患（NYHA分類がⅢ又はⅣ）を有する患者 ・臨床検査値に基づいて定義した、臨床的に問題のある肝臓、腎臓、骨髄障害を有する患者 ・治験登録前に規定した薬剤、期間の前治療が行われた患者 ・自殺企図の既往があるか、現在Montgomery Asberg抑うつ評価尺度の各項目から自殺念慮が示唆される患者
試験方法	対象患者を無作為に2群に割り付け、二重盲検下にて800万IU（最初の7回は400万IU）又はプラセボを隔日皮下投与した。投与期間は36ヵ月とした（但し、最終登録症例の投与期間が2年になった時点で中間解析を実施）。 なお、中間解析を行った結果、有用性が認められ、外部諮問委員会により試験の中止が勧告された。
主要評価項目	症状が進行するまでの期間（増悪確定までの期間）
副次評価項目	車椅子生活（EDSSスコアが7.0）に至るまでの期間、年間再発率、MRI病巣量変化率、MRI新活動病巣数
安全性評価項目	身体所見、有害事象、バイタルサイン、Montgomery Asberg抑うつ評価尺度、臨床検査値、中和抗体
解析計画	主要評価項目：患者層をノンパラメトリック共分散で調整したLog-rank検定により群間比較を行った。 副次評価項目：患者層をノンパラメトリック共分散で調整したLog-rank検定（車椅子生活に至るまでの期間）、順位データを用いた共分散分析（年間再発率、MRI病巣量変化率、MRI新活動病巣数）により群間比較を行った。

Ⅴ．治療に関する項目

①有効性の結果

有効性の主たる解析対象集団はITT解析集団（プラセボ群358例、本剤800万IU投与群360例）であった。

主要評価項目：800万IU投与群の症状が進行するまでの期間はプラセボ群に比し有意に長かった（p=0.0046：順位データを用いた共分散分析）。

副次評価項目：症状の進行が認められた症例は、プラセボ群の53.9%に比し、800万IU投与群では45.3%であり有意に少なかった（p=0.031：Mantel-Haenszel検定）。車椅子生活に至るまでの期間は800万IU投与群で有意に長かった（p=0.0045：Log-rank検定）。800万IU投与群の年間再発率は0.42回/年であり、プラセボ群の0.57回/年に比し有意に低かった（p=0.003：順位データを用いた共分散分析）。T2強調MRI検査において投与開始時から終了時までの平均病巣面積の変化率が800万IU投与群では−2.1%であり、プラセボ群の+15.4%に比し有意に縮小していた（p<0.0001：順位データを用いた共分散分析）。また、投与開始6ヵ月後のガドリニウム造影T1強調MRI検査において、800万IU投与群の平均新活動病巣数は3.6個であり、プラセボ群の10.2個に比して有意に少なかった（p<0.0001：順位データを用いた共分散分析）[8]。

表Ⅴ-3　海外第Ⅲ相試験の成績（二次進行型）

投与群	800 万 IU （N=360）	プラセボ群 （N=358）
年間再発率	0.42 回/年	0.57 回/年
症状の進行が認められた症例	45.3%	53.9%
症状が進行するまでの期間	プラセボ群に比し有意に延長	
車椅子生活に至るまでの期間	プラセボ群に比し有意に延長	
MRI 病巣量変化率	−2.1	+15.4
MRI 新活動病巣数（6 ヵ月後）	3.6	10.2

②安全性の結果

有害事象は800万IU投与群360例中359例（99.7%）、プラセボ群358例中358例（100.0%）に認められた。主な有害事象は感冒様症状（61.1%：39.7%）※、注射部位炎症（48.1%：3.9%）※、注射部位反応（45.8%：9.8%）※、発熱（40.3%：13.4%）※、筋緊張亢進（40.8%：31.3%）※であった。

※：800万IU投与群:プラセボ群

本剤群で3例、プラセボ群で1例の死亡例があった。本剤群の3例の内訳は、自殺、肺塞栓、急性肺浮腫を伴う気管支炎による心停止の各1例であった。プラセボ群の1例は自殺であった。重篤な有害事象が、本剤群で179例（49.7%）、プラセボ群で192例（53.6%）にみられた。重篤な有害事象の大部分はステロイドパルス療法のための入院など、原疾患に起因する入院であった。

（注意：本剤の用法及び用量は「通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。」である。）

2) 安全性試験

1. 国内第Ⅱ相試験

「Ⅴ. 5. (4) 1) 有効性検証試験 国内第Ⅱ相試験」（P.11-13）参照

2. 海外第Ⅲ相試験

「Ⅴ. 5. (4) 1) 有効性検証試験 海外第Ⅲ相試験（再発・寛解型）」（P.13-15）参照

3. 海外第Ⅲ相試験

「Ⅴ. 5. (4) 1) 有効性検証試験 海外第Ⅲ相試験（二次進行型）」（P.15-16）参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

【使用成績調査（終了）】[9)]

未知の副作用及び使用実態下における副作用の発生状況を把握すること、安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因を確認し、問題点、疑問点等の把握することを目的に全例調査方式で実施した。

調査実施期間：2000年11月21日（販売開始日）～2010年9月21日

観察期間：標準2年（最長5年）

① 登録期間中に226施設から1,443例が登録され、このうち209施設から1,371例の調査票を収集した。

② 使用成績調査の安全性解析対象症例1,353例における副作用発現症例率は66.9%（905/1,353例）であった。主な副作用は、発熱236件、注射部位紅斑170件、白血球数減少161件であった。（P.47-54参照）

③ 重点調査項目の副作用発現率は、注射部位壊死31件、肝機能異常126件及び肝障害36件、白血球数減少161件、白血球減少症8件、血小板数減少47件及び血小板減少症4件であった。副作用発現時期については、注射部壊死は2ヵ月目から出現し、発現症例数の約80%は投与開始12ヵ月以内に認められた。また、肝機能障害、白血球減少及び血小板減少は、投与開始1週目から出現し、発現症例数の約75～90%は投与開始後12ヵ月以内に認められた。

④ 有効性解析対象症例1,265例について、有効性評価として再発回数、年間再発率、非再発症例率、初回再発までの期間、総合障害度（EDSS）及び中和抗体判定結果について検討し、有効性について特に問題は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

インターフェロンベータ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

多発性硬化症は自己免疫反応により中枢神経の髄鞘（ミエリン）が傷害を受ける脱髄疾患である。発症のメカニズムは完全には解明されていないが、以下のようなプロセスが関与すると考えられている。

① ミエリン類似物質を抗原とし、T細胞が活性化する。
② 活性化したT細胞が中枢へ浸潤する。
③ 中枢内で再活性化したT細胞が炎症性サイトカインを分泌する。これらのサイトカインはマクロファージ等を局所に動員し、結果としてミエリン産生細胞を破壊する。

ベタフェロンは免疫調節作用、抗ウイルス作用、細胞増殖抑制作用などインターフェロンとしての様々な生理活性を持ち、多発性硬化症発症に対しては主に免疫調節作用が関与すると考えられている。

1）末梢においてT細胞の活性化を抑制する。
2）活性化したT細胞の血液－脳関門通過を抑制する。
3）中枢におけるT細胞の再活性化を抑制し、炎症性サイトカインの分泌を抑制する。

1）末梢におけるT細胞活性化の抑制[10-12)]

T細胞がマクロファージなどの抗原提示細胞から抗原提示により活性化するにはHLA class Ⅱの存在が必要とされる。ベタフェロンはこのHLA class Ⅱの発現を抑制する。またこのHLA class Ⅱの発現は、T細胞自身から産生されるインターフェロン-γにより促進されるが、ベタフェロンは、このインターフェロン-γ産生を抑制する。これらの作用によりベタフェロンは生体内の免疫応答能を低下させ、ミエリン類似物質を抗原としたT細胞の活性化を抑制していると考えられる。

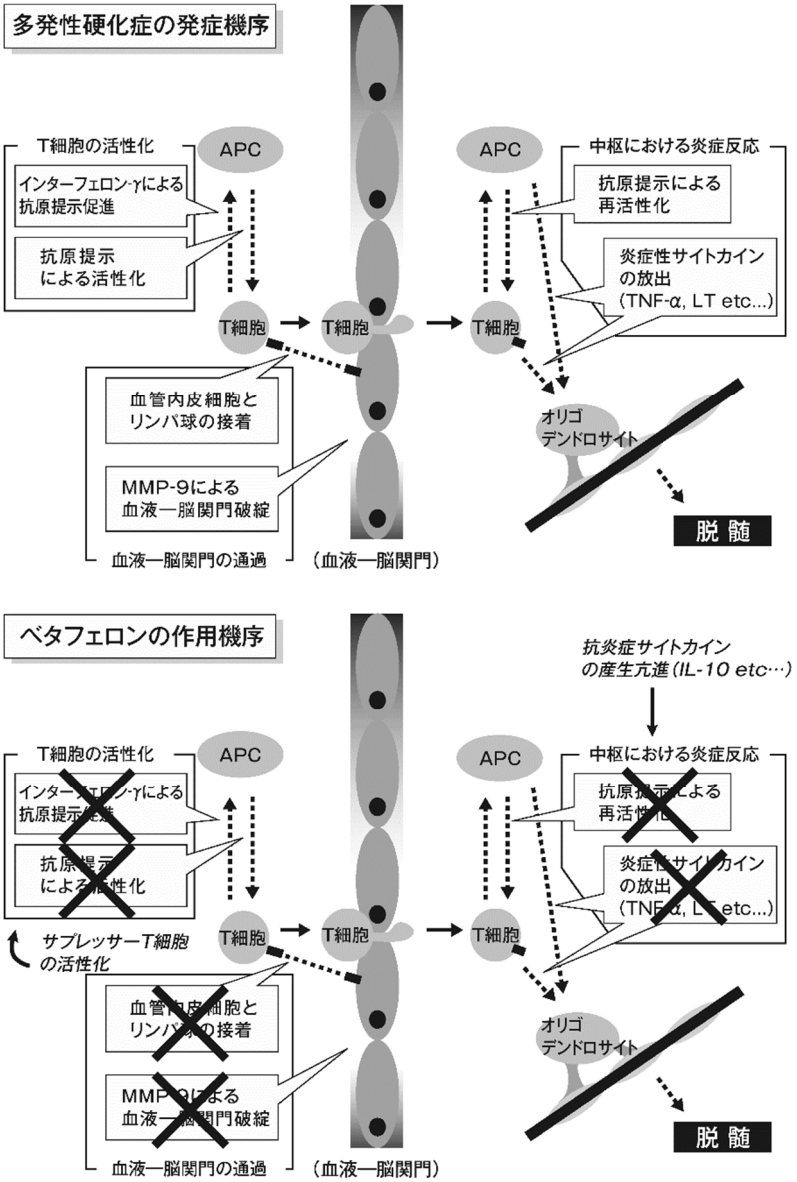
2）活性化T細胞の血液－脳関門通過の抑制[13-15)]

活性化した末梢リンパ球が中枢神経系に侵入するには、まず血管内のリンパ球が血管内皮細胞に接着する必要がある。この過程には接着分子、特に血管内皮細胞上にあるVCAM-1と、そのリンパ球側リガンドVLA-4との結合が重要な役割を果たしていると考えられている。ベタフェロンはリンパ球上にあるVLA-4の減少、及び血清可溶性VCAM-1の増加により血管内皮細胞上VCAM-1とリンパ球上VLA-4との結合を阻害していると考えられている。また、matrix metalloproteinase-9（MMP-9）は細胞外マトリックスの分解酵素であり、血液－脳関門のバリアー機能低下を引き起こす。ベタフェロンはMMP-9の産生を低下させ、血液－脳関門破綻を抑制していると考えられている。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

3）中枢におけるT細胞の再活性化の抑制と炎症性サイトカイン分泌抑制[16-18)]

中枢に浸潤したリンパ球は神経膠星状細胞などの抗原提示細胞より、ミエリン類似物質を抗原として再活性化を受ける。再活性化を受けたリンパ球は中枢においてTNF-αやリンフォトキシン（LT）などの炎症性サイトカインを分泌する。こうして炎症が引き起こされた結果、マクロファージなどの貪食細胞が局所に動員され、ミエリン産生細胞である乏突起神経膠細胞（オリゴデンドロサイト）が傷害を受ける。ベタフェロンはリンパ球の再活性化を抑制するとともにこれらの炎症性サイトカインの産生を抑制し、さらにTGF-β1、IL-10などの抗炎症性サイトカインの産生を亢進させて中枢における脱髄を抑える。



図Ⅵ-1　多発性硬化症の発症機序とベタフェロンの作用機序

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

(2)薬効を裏付ける試験成績

1）免疫調節作用

①インターフェロン-γ産生抑制作用[10)]

健康人血液より分離した末梢血単核球（PBMCs）のフィトヘマグルチニン（PHA）添加によるインターフェロン-γ産生は、インターフェロン-β-1bにより濃度依存的に抑制された（*in vitro*）。

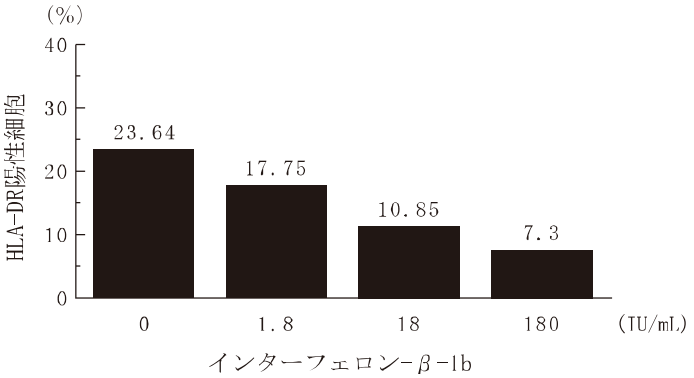
表Ⅵ-1　健康人PBMCsのPHA刺激インターフェロン-γ産生に対するインターフェロン-β-1bの抑制作用

処　置	被検物質濃度（IU/mL）	インターフェロン-γ遊離量（pg/mL）平均値±SD	Dunnett検定
コントロール	0	1,191.1±41.5	－
インターフェロン-β-1b	10	1,021.9±244.7	n.s.
	100	636.2±208.3	p<0.05
	1,000	440.7±169.8	p<0.01

健康人PBMCsにPHA添加し48時間後の培養上清中のインターフェロン-γ量をELISA法で定量した。

②HLA class Ⅱの発現抑制作用[11)]

ヒト神経膠腫細胞のインターフェロン-γ添加によるHLA class Ⅱ（HLA-DR）発現は、インターフェロン-β-1bにより濃度依存的に抑制された（*in vitro*）。

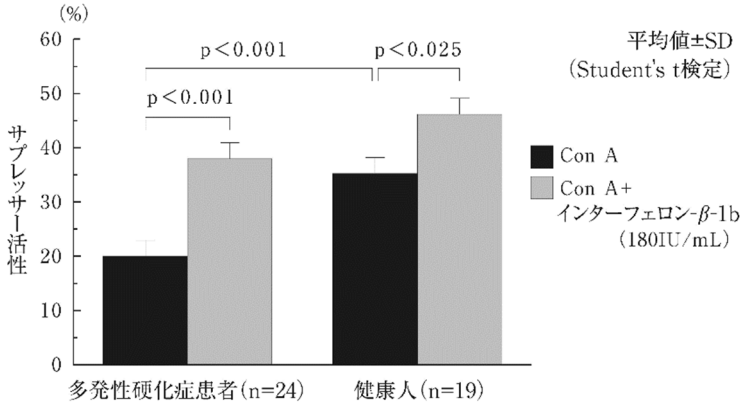


ヒト神経膠腫細胞にインターフェロン-γ（1,000/mL）とインターフェロン-β-1b（1.8～180IU/mL）を同時に添加、培養し、1×10^5細胞におけるフローサイトメトリーにより検出したHLA-DR陽性細胞の比率を示した。

図Ⅵ-2　インターフェロン-β-1bによるヒト神経膠腫細胞（インターフェロン-γ添加）のHLA-DR発現抑制

③T細胞サプレッサー活性増強作用[12)]

多発性硬化症患者及び健康人由来のPBMCsのコンカナバリンA（Con A）刺激により誘導されたサプレッサー細胞活性は、インターフェロン-β-1bにより、有意に増強した（*in vitro*）。



多発性硬化症患者及び健康人から採取したPBMCsをCon A刺激し、サプレッサー細胞を誘導し、マイトマイシンC処理後、反応細胞（健康人末梢血由来PBMCs）と混和し反応細胞の増殖の抑制率によりサプレッサー活性を検討した。

図Ⅵ-3　多発性硬化症患者及び健康人PBMCsのCon A誘発サプレッサーT細胞活性に対するインターフェロン-β-1bの影響

2）炎症性細胞の組織への浸潤の抑制

①接着分子抑制作用[13,14]

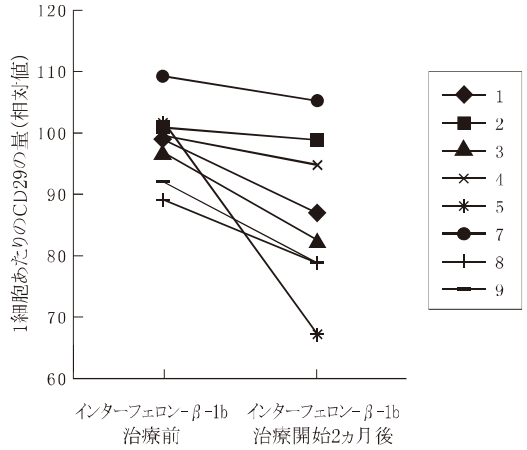
多発性硬化症患者へのインターフェロン-β-1bの800万IU、隔日、4ヵ月間の皮下投与により、投与期間中、血清中の可溶性VCAM-1が有意に増加し、治療開始2ヵ月後に末梢血T細胞上のVLA-4サブユニット（CD29及びCD49d）は有意に減少した。

表Ⅵ-2　インターフェロン-β-1b投与による多発性硬化症患者の血清可溶性VCAM-1値変動

インターフェロン-β-1b（800万IU、隔日皮下投与）	VCAM-1（ng/mL）	
	中央値	（範囲）
投与4ヵ月前	551.4	（489.7～875.5）
投与4ヵ月後	847.9*	（591.5～1,232.9）

*：p<0.005（Kruskal Wallisノンパラメトリック検定）

多発性硬化症患者11名にインターフェロン-β-1b 800万IUを隔日で4ヵ月間皮下投与し、血清可溶性VCAM-1量をELISA法で測定した。

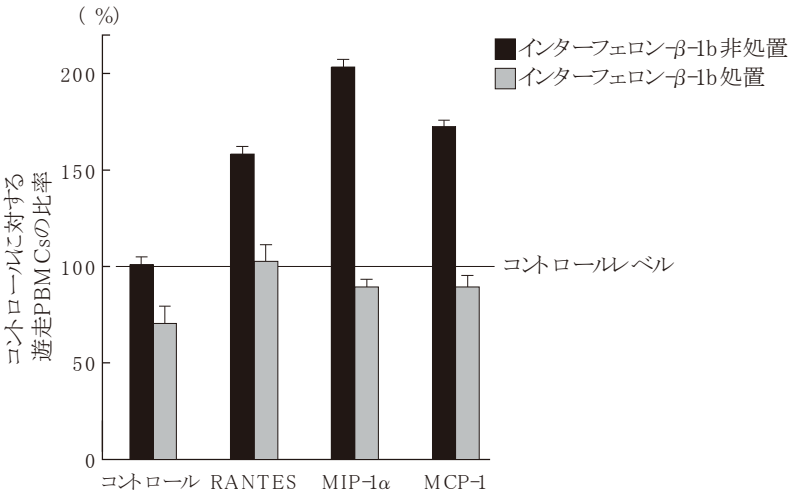


多発性硬化症患者9名にインターフェロン-β-1b 800万IUを隔日で2ヵ月皮下投与し、末梢血T細胞上のCD29発現をフローサイトメトリーで測定した。

図Ⅵ-4　多発性硬化症患者末梢血T細胞上のCD29発現に及ぼすインターフェロン-β-1bの影響

②細胞外マトリックス分解能抑制作用[15)]

MMP-9が、細胞外マトリックスの構成成分であるフィブロネクチン（FN）を分解するという特性を利用して、健康人由来プラスチック非接着性PBMCsのFNバリアー通過能に及ぼすインターフェロン-β-1bの影響をBoyden chamber法を用いて検討した結果、インターフェロン-β-1b添加により、RANTES、MIP-1α、MCP-1によるPBMCsのFNバリアー通過能上昇は有意に抑制された（p<0.05、Student's t検定）（*in vitro*）。



健康人由来プラスチック非接着性PBMCsに各種ケモカインとインターフェロン-β-1b（1,000IU/mL）を添加しフィブロネクチンバリアー通過能に及ぼす影響をBoyden chamber法を用いて検討した。

図Ⅵ-5　各種ケモカインによる健康人由来PBMCsのバリアー通過能亢進に対するインターフェロン-β-1bの抑制作用

3）ミエリン産生細胞傷害の抑制

①腫瘍壊死因子（TNF-α）及びリンフォトキシン産生抑制作用[16)]

健康人由来PBMCsのPHA添加によるTNF-α及びリンフォトキシンの産生はインターフェロン-β-1bにより有意に抑制された（*in vitro*）。

表Ⅵ-3　健康人PBMCsのPHA刺激TNF-α産生に対するインターフェロン-β-1bの作用

処　置	被検物質濃度	TNF-α放出量（pg/mL）	
		平均値±SD	Dunnett検定
コントロール	－	1,149.2±672.9	－
インターフェロン-β-1b（IU/mL）	0.3	539.4±216.8	n.s.
	3	321.6±115.9	p<0.05
	30	214.9±80.5	p<0.01
	300	160.5±56.1	p<0.001

健康人PBMCsにPHAを添加し、48時間後の培養上清中のTNF-α遊離量をELISA法で定量した。インターフェロン-β-1bはPHA添加1時間前に添加した。

表Ⅵ-4　健康人PBMCsのPHA刺激リンフォトキシン産生に対するインターフェロン-β-1bの作用

処　置	リンフォトキシン放出量（ng/mL）			
	1回目	2回目	3回目	4回目
コントロール	12.20	6.22	24.00	45.05
インターフェロン-β-1b（180IU/mL）	0.00	0.025	11.07	16.56

健康人PBMCs培養上清へのリンフォトキシンの遊離量を抗TNF-α中和抗体で処理後のマウス線維肉腫細胞株の殺細胞数により定量した。

②抗炎症性サイトカイン産生増強作用[17,18]

インターフェロン-β-1bの800万IU皮下投与3時間後の多発性硬化症患者（n=14）の血清TGF-β1量は投与前より有意に上昇した（平均値±SD 投与前：47.5±8.5ng/mL、投与3時間後：123±45ng/mL、p=0.045、ANOVA検定）。

また、健康人及び多発性硬化症患者由来PBMCs培養液へのインターフェロン-β-1b添加によりIL-10産生は有意に増加し、この増加はインターフェロン-γ存在下でも影響を受けなかった（*in vitro*）。

表Ⅵ-5　健康人及び多発性硬化症患者由来PBMCsのIL-10放出に及ぼすインターフェロン-β-1bの影響

	IL-10（pg/mL）			
	健康人（n=10）		多発性硬化症患者（n=10）	
コントロール	5.6±2.3	(2/10)	8.23±2.3	(2/10)
インターフェロン-β-1b 160IU/mL	38.4±11.8**	(8/10)+	54±19.5*	(9/10)+
インターフェロン-γ100U/mL	10.6±5.11	(2/10)	19±6.2	(4/10)
インターフェロン-β-1b 160IU/mL＋インターフェロン-γ100U/mL	36.7±9.1***	(8/10)+	46±16.1*	(9/10)+

（　）内はIL-10遊離患者数/健康人又は多発性硬化症患者数
平均値±SD
*：p<0.04 **：p<0.02 ***：p<0.005
（コントロール群との比較、対応のある両側t検定）
+：p<0.025（コントロール群との比較、χ^2検定）

健康人及び多発性硬化症患者のPBMCsから得た単球に、インターフェロン-β-1b 160IU/mLを添加しIL-10産生量をELISA法で測定した。

4）その他の薬理作用[19]

インターフェロン-β-1bは、天然型インターフェロン-βと同様に種々のウイルスに対する抗ウイルス活性、PBMCsのマイトジェン増殖を抑制する作用、ナチュラルキラー細胞活性化作用を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

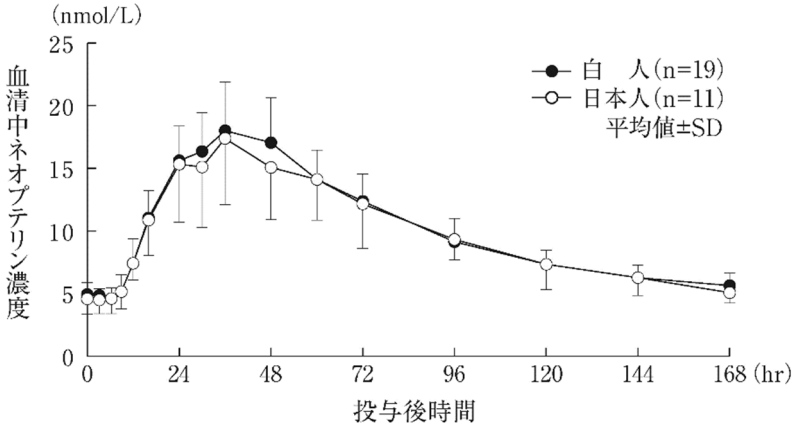
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与時[20)]

本剤800万IUを健康日本人（n=11）及び健康白人（n=19）に単回皮下投与し、血清中ネオプテリン濃度*を測定した。投与前の血清中ネオプテリン濃度は4.5～4.9nmol/Lであった。血清中ネオプテリン濃度は、投与後約36時間で17～18nmol/LのC_{max}を示した後低下し、168時間後にほぼ投与前値まで低下した。

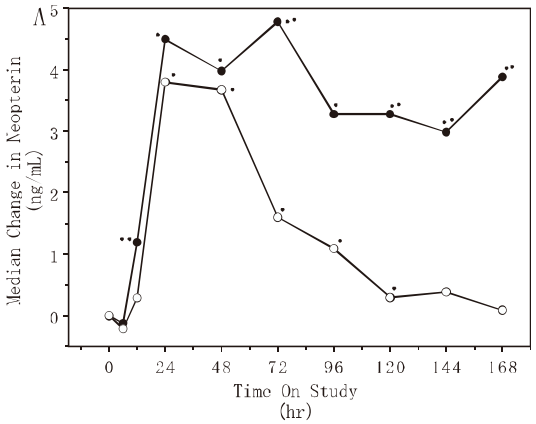
（*国内第Ⅰ相臨床試験[3)]において単回皮下投与時の血清中インターフェロン濃度は、ほとんどの患者において大部分の測定時点で定量下限未満となり、本剤投与時の薬物動態及び薬力学を評価する重要な生物学的反応マーカーとして血清中ネオプテリンが適切であると考えらえた。）



図Ⅶ-1　インターフェロン-β-1b 800万IUを単回皮下投与時の血清中ネオプテリン濃度の推移

2）反復投与時（外国人データ）[21)]

本剤800万IUを健康米国人（n=8）隔日皮下投与し、またインターフェロン-β-1a 600万IUを週1回筋肉内投与したときの血清中ネオプテリン濃度を測定した。本剤投与群の血清中ネオプテリン濃度は投与12時間後より投与前に比べて有意な上昇が持続した。本剤投与群のC_{max}は6.8±0.67ng/mL、投与168時間後のAUCは635.1±89.1ng.h/Lであった。



図Ⅶ-2　インターフェロンβ-1b-800万IU隔日皮下投与（●）時及びインターフェロン-β-1a 600万IU週1回筋肉内投与（○）時の7日間の血清中ネオプテリン濃度の推移

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

〈参考〉

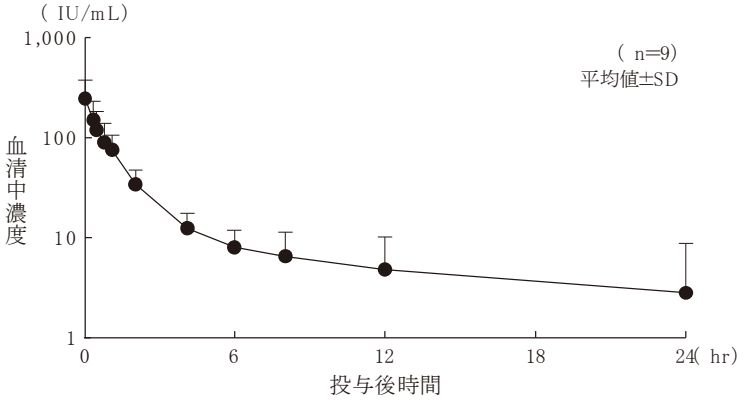
①反復皮下投与時の血清中インターフェロン濃度（健康米国人）[22)]

健康米国人被験者（n=9）に本剤1600万IUを1日1回8日間反復皮下投与した初期の試験では、初回投与後の血清中インターフェロン濃度は約半数の血清検体で定量下限（3.6IU/mL）未満であった。検出が可能であった検体では血清中インターフェロン濃度はほぼ10IU/mL以下の濃度で推移した。8回投与後においても、初回投与後と同様に血清中インターフェロン濃度は定量下限未満又はほぼ10IU/mL以下の濃度で推移した。

（注意：本剤の用法及び用量は「通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。」である。）

②単回静注時の血清中インターフェロン濃度（健康米国人）[22)]

健康米国人被験者に本剤1600万IUを単回静注したとき、血清中インターフェロン濃度は4.29時間の半減期で減少した。



図Ⅶ-3　単回静注時の血清中インターフェロン濃度推移（健康米国人・1600万IU）

（注意：本剤の用法及び用量は「通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。」である。）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

〈参考：外国人データ〉[22,23]

本剤を静脈内投与した場合のクリアランス及び分布容積

米国の臨床試験で、癌患者及び健康被験者に本剤を単回点滴静注（10分間）又は静注した場合のクリアランス及び定常状態分布容積（Vss）は次のとおりであり、用量に依存することなくほぼ一定であった。

表Ⅶ-1　単回点滴静注（10分間）又は静注した場合のクリアランス及びVss（癌患者、健康被験者）

被験者	投与量 （万IU）	n	クリアランス （mL/min/kg）	Vss （L/kg）
癌患者	54	8	10.8±5.9	0.33±0.12
	180	8	15.1±13.1	0.47±0.28
	540	11	11.9±7.0	0.70±0.35
	1800	6	19.3±8.1	1.56±0.49
	5400	4	9.4±4.7	0.78±0.31
健康人	1600	9	12.7±4.7*	2.88±1.81

*元資料よりL/hr/kgをmL/min/kgに改変した。

（注意：本剤の効能又は効果は、「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」、用法及び用量は、「通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。」である。）

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4．吸収

該当資料なし

5．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液—胎盤関門通過性

〈参考：ラットのデータ〉[24)]

妊娠11日目のラットに^{125}I-標識インターフェロン-β-1b 72万IU/kgを単回皮下投与し、血清、胎児、及び羊水中の総放射能濃度及びトリクロル酢酸（TCA）沈殿放射能濃度※を測定した。その結果、血清中濃度と比較し著明に低いものの、胎児中及び羊水中において放射能が検出された。このことよりインターフェロン-β-1b、又はその低分子量代謝物の胎児移行の可能性が推測された。

※TCAは蛋白質を変性・沈殿させる性質を持つため、TCA沈殿放射能濃度はインターフェロン-β-1b、及び/又は、TCAで沈殿するインターフェロン-β-1bの代謝物の濃度を意味していると考えられる。

表Ⅶ-2　^{125}I−標識インターフェロン−β−1b 72万IU/kg単回皮下投与時の母動物血清、胎児、羊水の放射能濃度（妊娠ラット）

組　織	放射能濃度（IU eq./mL又は/g）		
	2時間後	6時間後	24時間後
総放射能			
母動物　血清	104±21	546±121	126±18
子宮	65±17	305±85	52±5
卵巣	51±8	220±48	31±7
胎盤	44±11	190±45	41±8
胎　児	57±15	147±45	2±3
羊　水	8±9	59±26	10±7
TCA沈殿放射能			
母動物　血清	35±7	194±47	41±5
胎盤	9±3	38±15	14±3
胎　児	9±2	17±4	n.d.
羊　水	2±4	24±11	4±5

（n=3）平均値±SD　　n.d.：測定限界（11IU eq./g未満）

(3) 乳汁への移行性

〈参考：ラットのデータ〉[24)]

授乳期ラットに^{125}I-標識インターフェロン-β-1b 72万IU/kgを単回皮下投与し、乳汁中総放射能濃度及びTCA沈殿放射能濃度を測定した。

乳汁中濃度は血清中濃度と比較して著明に高く、血清中濃度とほぼ同じ推移で減衰した。このことよりインターフェロン-β-1b、又はその低分子量代謝物の乳汁移行の可能性が推測された。

表Ⅶ-3　^{125}I−標識インターフェロン−β−1b 72万IU/kg単回皮下投与時の乳汁中及び血清中放射能濃度（授乳期ラット）

投与後時間（hr）	総放射能濃度（IU eq./mL）		TCA沈殿放射能濃度（IU eq./mL）	
	血　清	乳　汁	血　清	乳　汁
2	59±16	253±57	24±4	168±56
6	154±7	2,624±69	61±9	1,976±204
24	78±24	1,216±268	30±8	968±221
48	29±7	402±97	11±2	311±85

（n=3）平均値±SD

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考：ラットのデータ〉[24)]

雄ラットに^{125}I-標識インターフェロン-β-1b 72万IU/kgを単回皮下投与し、各組織における総放射能濃度及びTCA沈殿放射能濃度を測定した。その結果、脳、肺、肝臓、腎臓、脾臓における放射能濃度は血清中濃度とほぼ同じか低い値であった。このことより、これらの組織へのインターフェロン-β-1b、又はその低分子量代謝物の移行性は低いと考えられた。また、甲状腺及び胃においては高い放射能濃度を示したが、これらは主にインターフェロン-β-1bが代謝されて生じた^{125}I由来であると考えられた。

表Ⅶ-4　^{125}I−標識インターフェロン−β−1b 72万IU/kg単回皮下投与時の臓器・組織内放射能濃度（雄ラット、投与6時間後）

臓器・組織	総放射能濃度 (IU eq./mL又は/g)	TCA沈殿放射能濃度 (IU eq./mL又は/g)
血清	606±57	109±21
脳	23±4	7±2
甲状腺	142,234±15,565	138,971±14,901
肺	272±17	81±6
肝臓	225±25	84±11
腎臓	318±31	96±7
脾臓	177±9	47±5
胃	1,589±604	375±155

(n=3) 平均値±SD

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

７．排泄

〈参考：ラットのデータ〉[24)]

雄ラットに^{125}I-標識インターフェロン-β-1b 72万IU/kgを単回皮下投与したとき、放射能は投与7日後までに投与量の85%が尿中に、6%が糞中に排泄された。胆管及び膀胱カニュレーションを施した雄ラットに^{125}I-標識インターフェロン-β-1b 72万IU/kgを単回皮下投与したとき、放射能は投与48時間後までに投与量の約9%が胆汁中に、約21%が尿中に排泄された。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：該当資料なし

直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

◆冒頭部の注意事項

本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において加熱処理を行う等可能な限りの安全対策を講じているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

1．警告内容とその理由

1. 警告
1.1 本剤の投与により、自殺企図、間質性肺炎があらわれることがあるので、投与にあたっては、精神神経症状や呼吸器症状が発現する可能性があることを患者等に十分説明し、不眠、不安、咳、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。［2.2、8.5、8.13、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照］

（解説）

本剤の投与に際して、患者の安全性を確保する上で特に注意を要する副作用である自殺企図、間質性肺炎について患者に十分に説明する必要があると考えられたことから、『警告』の項を設定した。国内の臨床試験で、本剤の投与により自殺企図が発現したとの報告がある。自殺企図は特に注意を要する副作用で、早期発見、早期対処が重要であるため、精神神経症状が発現する可能性について患者及び家族に十分説明し、不眠、不安、焦燥等があらわれた場合には直ちに主治医に連絡できる体制を整えておく必要がある。また、本剤の投与により間質性肺炎が発症したとの報告があるので、呼吸器症状発現の可能性について患者及び家族に十分説明し、咳、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに主治医に連絡できる体制を整える必要がある。

1. 警告
1.2 注射部位壊死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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。［7.2、11.1.3参照］

（解説）

患者の安全性を確保する上で、本剤の投与中は患者の状態を十分に把握し、注射部位壊死があらわれた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行う必要があると考えられたことから、『警告』の項を設定した。国内の臨床試験において、本剤の投与により重度な注射部位壊死が報告されている。壊死は広範囲にわたり、筋膜又は脂肪組織にまで及び瘢痕が形成されることがあり、壊死組織切除や皮膚移植が必要となる場合もある[25]。

2．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤及びヒトアルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者［8.8、11.1.5参照］

（解説）

インターフェロン製剤共通の注意事項である。本剤の成分又は他のインターフェロン製剤及びヒトアルブミンに過敏症の既往歴のある患者は、本剤の投与により重篤な過敏症がおこるおそれがあるので投与しないこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.2 重度のうつ病又は自殺念慮の既往歴のある患者［抑うつ、自殺企図があらわれることがある。］［1.1、9.1.1、11.1.1参照］

（解説）
多発性硬化症の患者は同年代の対照に比べ、うつ症状の発現頻度が約7倍高いとの報告[26]がある。また、うつ病はインターフェロン製剤で特に注意を要する副作用であり、重度のうつ病又は自殺念慮の既往歴のある患者は、本剤の投与により自殺企図をおこす[27]ことがあるので投与しないこと。「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」（P.42）も参照のこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.3 非代償性肝疾患の患者［9.3.1、11.1.7参照］

（解説）
本剤の投与により臨床検査値の異常が認められており、非代償性肝硬変、劇症肝炎等の重度の肝不全患者は、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあるので投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.4 自己免疫性肝炎の患者［9.3.2、11.1.11参照］

（解説）
インターフェロン製剤共通の注意事項である。インターフェロン製剤投与により自己免疫性疾患が発症したとの報告[28]があり、自己免疫性肝炎の患者へのインターフェロン製剤投与は禁忌となっている。外国において、本剤の投与により自己免疫性肝炎が発症したとの報告[29]がある。自己免疫性肝炎の患者は、本剤の投与により肝炎が悪化する[30]おそれがあるので投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.5 治療により十分な管理がされていないてんかん患者［症状が悪化するおそれがある。］［9.1.4、11.1.4参照］

（解説）
本剤の投与によりけいれんが発症したとの報告がある。治療で適切にコントロールされていないてんかん患者は、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあるので投与しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.6 小柴胡湯を投与中の患者［10.1参照］

（解説）
インターフェロン製剤共通の注意事項である。慢性肝炎の治療でインターフェロン-α製剤と小柴胡湯との併用により間質性肺炎が発症したとの報告があり、インターフェロン製剤と小柴胡湯とは併用禁忌[27]となっている。小柴胡湯を投与中の患者は、本剤の投与により間質性肺炎が発症するおそれがあるので投与しないこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.7 ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）
インターフェロン製剤共通の注意事項である。ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤の投与により重篤な過敏症がおこるおそれがあるので投与しないこと。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由
該当しない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由
「Ⅴ.治療に関する項目」（P.10）を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由
8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤が添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、感染症発生の可能性をできる限り排除しているが、感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

（解説）
特定生物由来製品共通の注意事項である。患者に説明しなければいけない内容と患者の理解を得るように努める必要があることを記載した。

8. 重要な基本的注意
8.2 本剤の添加物である人血清アルブミンの原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA及びHIV-1-RNAについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を人血清アルブミンの製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の人血清アルブミンの製造工程であるコーンの低温エタノール分画法及び60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、以下の8.3項及び8.4項に十分注意すること。

（解説）
特定生物由来製品共通の注意事項である。原料であるヒト血液に対して実施している感染症検査や不活性化処理等の安全対策について説明した。
また、感染症発生の可能性をできる限り排除しているが、安全対策の限界についても説明した。

8. 重要な基本的注意
8.3 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

（解説）
人血清アルブミン製剤共通の注意事項である、ヒトパルボウイルスB19の感染の可能性について記載した。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

8.4 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、添加物に使用している人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

（解説）

人血清アルブミン製剤共通の注意事項である、vCJDの伝播の可能性について記載した。

8. 重要な基本的注意

8.5 本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。［1.1、9.1.1、11.1.1参照］

（解説）

インターフェロン製剤共通の注意事項である。インターフェロン製剤の投与により、抑うつ、自殺企図の他、躁状態、攻撃的行動といった精神症状がみられることがあり、他害行為も報告されているため、患者の精神状態に十分注意する必要がある。インターフェロン製剤の投与にあたり、精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族・介護者に十分理解させ、症状が認められた場合には直ちに連絡するよう注意する必要がある。

8. 重要な基本的注意

8.6 骨髄抑制を起こすことがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（白血球、血小板等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［9.1.3、11.1.6参照］

（解説）

本剤の投与により白血球減少（リンパ球減少、好中球減少）、血小板減少等がみられている。患者の安全性を確保するため、投与開始前及び投与中は血液検査を行い、異常が認められた場合は減量、休薬等の処置が必要である。また、好中球減少がみられた患者は発熱又は感染症の発症がないかを綿密に観察する必要がある。

8. 重要な基本的注意

8.7 肝機能障害を起こすことがあるので、投与開始前及び投与中は肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP等）を定期的に（1～3ヵ月に1回）行うなど患者の状態を十分に観察すること。肝機能障害の既往のある患者では、投与開始1～2週後にも検査を実施することが望ましい。［9.3.1、9.3.3、11.1.7参照］

（解説）

本剤の投与により肝機能検査値の異常がみられており、肝機能検査値の推移に十分注意する必要がある。投与開始前及び投与中は定期的（1～3ヵ月に1回）にAST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP等の測定[31]を行い、それらの有意な上昇又は肝炎を示唆するような関連症状が認められた場合は、減量、休薬など適切な処置を行う必要がある。綿密に検査した結果、肝障害の臨床徴候が認められない場合は、肝機能検査値が正常化した後に投与を再開することができるが、肝機能の追跡調査を行う必要がある。

肝機能障害の既往のある患者では、投与開始1～2週後にも検査を実施することが望ましいと考えられる。

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由2.3、2.4」（P.31）、「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」（P.38）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

8.8 過敏症の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、予め本剤によるプリック試験を行うことが望ましい。［2.1、11.1.5参照］

（解説）

インターフェロン製剤共通の注意事項である。本剤は人血清アルブミンを含む製剤であり、過敏症をおこす可能性がある。その危険性を防止し、安全に投与するためにも、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましいと考えられる。

■プリック試験方法[32)]

試験用の薬剤濃度		臨床に使用する薬剤濃度[注1]
手法	1	予め患者の前腕の掌側に薬剤を一滴たらし、皮膚に対して水平方向に滅菌済み注射針等を持ち、液を通して皮内に針を1回刺し、軽く持ち上げた後、針をぬく[注2]。
	2	1分経過後、ガーゼで液を吸いとる。
判定時間及び陽性判定基準		針をぬいた後、15分で膨疹と紅斑の直径を測定する。膨疹が平均径3mm以上であり、紅斑を伴うものを陽性とする。ただし、疑陽性の場合のみ30分まで観察を続ける。

注1：薬剤は添付の0.54%塩化ナトリウム液1.2mLに溶解すること。

注2：患者皮膚に垂直あるいは斜上方向から針を刺すと、深く入りすぎて出血し、溶液が皮内に入っても一様でなくなるので注意すること。

注3：プリック試験の結果が陽性の場合は、生理食塩液を用いて同様にプリック試験を行い、同様に膨疹があらわれたときには、非特異的な反応と考える。

プリック試験の結果が陰性であっても、使用に際して過敏反応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。

8. 重要な基本的注意

8.9 本剤を自己投与させる場合、患者に投与法の指導を行うこと。

8.9.1 投与する際の無菌的操作法を患者に指導すること。溶解や自己投与に関する適切な指導を行うこと。最初の自己投与は医師の指導の下に行うこと。［7.2、14.2.2参照］

8.9.2 注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法を指導すること。すべての容器の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

（解説）

在宅にて患者本人又は家族の方が本剤を皮下注射する場合、患者又は家族の方に調製方法、注射方法、使用済みの針及び注射器等の安全な廃棄方法について指導を行うことが必要である。また、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を患者に提供することが必要となる。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

8.10 本剤の投与初期において、一般にインフルエンザ様症状（発熱、頭痛、倦怠感、関節痛、悪寒、筋肉痛、発汗等）があらわれる。また、発熱の程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、発熱に対して予め十分配慮すること。

（解説）

インターフェロン製剤共通の注意事項である。インターフェロン製剤の投与では高率に発熱、頭痛、倦怠感等のインフルエンザ様症状があらわれる。その程度には個人差があるが、発熱については高熱を呈する場合もあるので予め十分に配慮する必要がある。高熱がみられた場合は、電解質を含む水分補給や解熱剤の投与、本剤の減量・休薬などの適切な処置が必要である。また、患者及びその家族・介護者にこのような症状について十分説明しておくことも、治療の継続には重要と思われる。

8. 重要な基本的注意

8.11 本剤の投与中は尿検査（尿タンパク）を定期的に行うこと。［9.2.1、11.1.12、11.1.16参照］

（解説）

本剤の投与により蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与中は尿検査（尿蛋白）を定期的に行い、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置が必要である。

8. 重要な基本的注意

8.12 投与を一時中止し、再投与する場合、ショック等の過敏症があらわれることがあるので慎重に投与すること。［11.1.5参照］

（解説）

本剤の投与を一時中止し、再投与する場合には、ショック等の過敏症があらわれることがあるため、プリック試験を行うなど過敏症の発現に十分注意し慎重に投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.13 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。［1.1、11.1.2参照］

（解説）

外国において、本剤の投与により間質性肺炎が発症したと報告されているので、観察を十分に行い、必要に応じてX線検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。また、呼吸器症状発現の可能性について患者及び家族の方に十分説明し、咳、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに主治医に連絡できる体制を整える必要がある。

8. 重要な基本的注意

8.14 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数等）及び腎機能検査を行うこと。［11.1.13参照］

（解説）

類薬（IFN-β製剤）で重大な副作用として溶血性尿毒症症候群が報告されており、本剤においても発症するおそれがあるため、定期的に腎機能検査及び血液学的検査（血小板、赤血球等）を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意
8.15 糖尿病があらわれることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行うこと。［9.1.7、11.1.14参照］

（解説）
類薬（IFN-β製剤）で重大な副作用として糖尿病が報告されており、本剤においても発現するおそれがあるため、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

8. 重要な基本的注意
8.16 急性腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うこと。［9.2.1、11.1.16参照］

（解説）
類薬（IFN-β製剤）で重大な副作用として急性腎不全が報告されており、本剤においても発症するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 精神神経障害又はその既往歴のある患者（ただし重度のうつ病又は自殺念慮の既往歴のある患者を除く）
症状が悪化するおそれがある。［1.1、2.2、8.5、11.1.1参照］

（解説）
うつ症状等の精神神経系障害はインターフェロン製剤で特に注意を要する副作用[26]であり、うつ病等の精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者は、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.2」（P.31）も参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.2 心疾患又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。

（解説）
不整脈、高血圧、心筋症等が報告されており、心疾患のある患者又はその既往歴のある患者は、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.3 骨髄抑制、貧血又は血小板減少症の患者
高度の白血球減少又は血小板減少を起こすことがあり、感染症又は出血傾向をきたすおそれがある。［8.6、11.1.6参照］

（解説）
白血球減少（リンパ球減少、好中球減少）、ヘモグロビン値の低下、血小板減少等がみられており、骨髄機能抑制、貧血又は血小板減少症の患者は、本剤の投与により高度の白血球減少又は血小板減少を起こすことがある。好中球減少は感染症を、血小板減少は出血傾向をきたすおそれがあるので慎重に投与すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.4 てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往歴のある患者（ただし治療により十分な管理がされていないてんかん患者を除く）
症状が悪化するおそれがある。［2.5、11.1.4参照］

（解説）
けいれんが報告されており、てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往歴のある患者は、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.5」（P.31）も参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.5 アレルギー素因のある患者
［11.1.5参照］

（解説）
アレルギー素因のある患者は、本剤の投与により過敏反応を起こすおそれがあるので慎重に投与すること。
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.1、2.7」（P.30、32）も参照のこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.6 高血圧症を有する患者
脳出血等があらわれるおそれがある。［11.1.17参照］

（解説）
インターフェロン製剤で脳出血等が報告[33]されており、高血圧症を有する患者は、本剤の投与により脳出血等を起こすおそれがあるので慎重に投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.7 糖尿病患者又はその既往歴、家族歴、耐糖能障害のある患者
糖尿病があらわれる又は増悪するおそれがある。［8.15、11.1.14参照］

（解説）
インターフェロン製剤で糖尿病の増悪又は発症が報告[34]されており、糖尿病患者又はその既往歴、家族歴、耐糖能障害のある患者は、本剤の投与により糖尿病があらわれる又は増悪するおそれがあるので慎重に投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.8 多発性硬化症以外の自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）のある患者又はその素因のある患者
症状が悪化するおそれがある。［9.3.2、11.1.11参照］

（解説）
自己免疫現象によると思われる甲状腺機能異常等が報告[35]されており、多発性硬化症以外の自己免疫疾患のある患者又はその素因のある患者は、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。なお、自己免疫性肝炎の患者への投与は禁忌である。
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.4」（P.31）も参照のこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.9 薬物過敏症の既往歴のある患者
［11.1.5参照］

（解説）
薬物過敏症の既往歴のある患者は、本剤の投与により過敏反応を起こすおそれがあるので慎重に投与すること。
「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由2.1、2.7」（P.30、32）も参照のこと。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。［8.11、8.16、11.1.12、11.1.16参照］

（解説）
重篤な腎障害のある患者は、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。類薬（IFN-β製剤）で、重大な副作用としてネフローゼ症候群が報告されており、本剤においても発症するおそれがあるため、定期的に尿検査（尿蛋白）を行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行う必要がある。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 非代償性肝疾患の患者
投与しないこと。症状が悪化するおそれがある。［2.3、8.7、11.1.7参照］
9.3.2 自己免疫性肝炎の患者
投与しないこと。肝炎が悪化するおそれがある。［2.4、9.1.8、11.1.11参照］
9.3.3 重篤な肝障害のある患者（ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く）
症状が悪化するおそれがある。［8.7、11.1.7参照］

（解説）
本剤の投与により臨床検査値の異常が認められており、非代償性肝硬変、劇症肝炎等の重度の肝不全患者は、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあるので投与しないこと。
インターフェロン製剤共通の注意事項である。インターフェロン製剤投与により自己免疫性疾患が発症したとの報告[28]があり、自己免疫性肝炎の患者へのインターフェロン製剤投与は禁忌となっている。外国において、本剤の投与により自己免疫性肝炎が発症したとの報告[29]がある。自己免疫性肝炎の患者は、本剤の投与により肝炎が悪化する[30]おそれがあるので投与しないこと。
肝機能検査値の異常がみられており、重篤な肝障害のある患者は、本剤の投与により症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。動物実験（サル）において高用量の投与で胎児死亡・流産が認められたとの報告がある。

（解説）

サル生殖発生毒性試験において胎児死亡及び流産が認められた報告[36]があることから、承認時から妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して禁忌及び妊婦の項で注意喚起を行ってきたが、胎児死亡及び流産は高用量で認められたことから、現時点の考え方からは、当該試験に基づき、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しての投与を一律に禁忌とする必要性は高くないと考えられた。

海外におけるIFN-βを投与された多発性硬化症合併妊婦を対象としたレジストリ調査（欧州、北欧及び米国）や他の疫学調査及び文献報告では、自然流産及び先天異常のリスクが増加する可能性は必ずしも示唆されておらず、IFN-βのEU添付文書では、本レジストリ調査結果を踏まえて妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与の禁忌が解除された。IFN-βの米国添付文書では、承認時から妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌に設定されておらず、国内ガイドラインからも、IFN-βが投与可能になることで出産後早期のMSの再発を防ぐための治療選択肢が増え、医療上一定の意義があると考えられた。

これらのことを踏まえて、令和3年度第31回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会[37]にて審議がなされ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性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は可能と判断され、2022年（令和4年）4月使用上の注意改訂となった。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳ラットに本剤の^{125}I-標識体（72万国際単位/kg）を単回皮下投与したとき、乳汁中に放射能が検出され、乳汁中への移行が認められた。［16.5.2参照］

（解説）

動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められているので[24]、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止すること。

「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」（P.27）を参照すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

これまでに国内では、小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。なお、使用成績調査において15歳未満の小児8例に対し本剤が使用され、7例で（87.5%）で副作用が発現した。主な副作用は発熱、ALT増加、AST増加、注射部位紅斑であった[9]。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

（解説）
高齢者では生理機能が低下している上、種々の負担に対する生理予備能も低いと考えられるため、患者の状態を十分観察しながら慎重に投与すること。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯 ［2.6、11.1.2参照］	間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬（インターフェロン-α製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

（解説）
インターフェロン製剤共通の注意事項である。慢性肝炎の治療でインターフェロン-α製剤と小柴胡湯との併用により間質性肺炎が発症したとの報告があり、インターフェロン製剤と小柴胡湯とは併用禁忌[27]となっている。小柴胡湯を投与中の患者は、本剤の投与により間質性肺炎が発症するおそれがあるので投与しないこと。

(2) 併用注意とその理由

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
抗てんかん剤 フェニトイン等	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。	インターフェロン類は、動物において肝チトクロームP450分子種2C9及び2C19の活性を低下させるとの報告がある。

（解説）
〈抗てんかん剤（フェニトイン等）〉
インターフェロン製剤は動物において肝チトクロームP450代謝酵素（2C9及び2C19）活性を低下させるとの報告[38,39]がある。治療指数が狭くそのクリアランスが肝チトクロームP450系に大きく依存している薬剤である抗てんかん剤を投与されている患者では、本剤の投与により抗てんかん剤の作用を増強するおそれがあるので併用に注意すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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
アンチピリン	本剤の投与量増加に伴い血漿中アンチピリンの消失が遅延することが報告されている。	インターフェロン類は、ヒトにおいて肝チトクロームP450分子種1A2の量及び活性を低下させるとの報告がある。

（解説）

〈アンチピリン〉

インターフェロン製剤はヒトにおいて肝チトクロームP450代謝酵素（1A2）の量及び活性を低下させ、本酵素により代謝されるアンチピリンの代謝を阻害するとの報告[40,41]がある。また、外国の癌患者で併用投与したとき本剤の用量増加に伴い血漿中アンチピリンの消失遅延が報告されておりアンチピリンの作用を増強するおそれがあるので併用に注意すること。

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
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強するおそれがあるので用量を調節するなど注意すること。	インターフェロン類は、ヒトにおいて肝チトクロームP450分子種1A2の量及び活性を低下させるとの報告がある。

（解説）

〈ワルファリン〉

インターフェロン製剤はヒトにおいて肝チトクロームP450代謝酵素（1A2）の量及び活性を低下させ、本酵素により代謝されるワルファリンの代謝が阻害されるとの報告[42]がある。本剤との併用によりワルファリンの作用を増強するおそれがあるので用量を調節するなど注意すること。

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
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある。	インターフェロン類は、ヒトにおいて肝チトクロームP450分子種1A2の量及び活性を低下させるとの報告がある。

（解説）

〈テオフィリン〉

インターフェロン製剤はヒトにおいて肝チトクロームP450代謝酵素（1A2）の量及び活性を低下させ、本酵素により代謝されるテオフィリンの代謝を阻害するとの報告[43,44]がある。本剤との併用によりテオフィリンの作用が増強されるおそれがあるので注意すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

８．副作用

11. 副作用
次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 **うつ病**（7.0%）、**自殺企図**（0.5%）、**躁状態**（頻度不明）、**攻撃的行動**（頻度不明）
抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。［1.1、2.2、8.5、9.1.1参照］

（解説）
本剤の投与によりうつ病、自殺企図が発現したと報告されている。自殺企図は特に注意を要する副作用で、早期発見、早期対処が必要であり、患者の精神状態への十分な注意が必要となる。抑うつ、不安、焦燥感等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。
また、投与にあたってはこれら精神神経症状が発現する可能性について、患者及びその家族に十分理解させ、不眠、不安等があらわれた場合には直ちに主治医に連絡ができる体制を整える必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.2 **間質性肺炎**（頻度不明）
必要に応じてX線検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.1、8.13、10.1参照］

（解説）
外国において、本剤の投与により間質性肺炎が発症したと報告されているので、観察を十分に行い、必要に応じてX線検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。また、呼吸器症状発現の可能性について患者及び家族の方に十分説明し、咳、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに主治医に連絡できる体制を整える必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.3 **注射部位壊死**（2.5%）
瘢痕が形成されることがある。重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植が必要になる場合がある。患者に複数の病変があれば、本剤投与は治癒がみられるまで中止すること。また、注射部位感染（注射部位膿瘍、注射部位蜂巣炎等）があらわれ、注射部位壊死に至る例も報告されている。［1.2、7.2参照］

（解説）
本剤の投与により注射部壊死が発症したと報告されている。これらは瘢痕が形成されることがあり、重度の場合は壊死組織の切除及び皮膚移植が必要になる場合がある。患者に複数の病変があれば、本剤投与は治癒がみられるまで中止する必要がある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11.1 重大な副作用
11.1.4 **けいれん**（2.0%）、**錯乱**（頻度不明）、**離人症**（頻度不明）、**情緒不安定**（頻度不明）、**筋緊張亢進**（頻度不明）
［2.5、9.1.4参照］

（解説）
本剤の投与によりけいれんが発症したと報告されている。また、外国で錯乱、離人症、情緒不安定、筋緊張亢進が報告されており、これら精神神経症状があらわれた場合は投与を中止するなど継続投与の可否について慎重に検討する必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.5 **重度な過敏反応**
気管支けいれん、ショック、アナフィラキシー、じん麻疹（いずれも頻度不明）等のようなまれではあるが重度の急性反応を起こすことがある。［2.1、8.8、8.12、9.1.5、9.1.9参照］

（解説）
外国において、本剤の投与により重度な過敏症が発症したと報告されているので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.6 **高度な白血球減少（2000/㎣未満）**（1.0%）、**血小板減少（50000/㎣未満）**（頻度不明）、**汎血球減少**（頻度不明）
白血球減少（リンパ球減少、好中球減少）、貧血、血小板減少があらわれることがあるので、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
［8.6、9.1.3参照］

（解説）
本剤の投与により骨髄機能抑制がおこり、感染症又は出血傾向等の副作用が発現したと報告されている。患者の安全性を確保する上で、投与に際しては定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.7 **重篤な肝障害**（頻度不明）
黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがある。
［2.3、8.7、9.3.1、9.3.3参照］

（解説）
本剤の投与により重篤な肝障害が発症したと報告されている。患者の安全性を確保する上で、投与に際しては定期的（1～3ヵ月に1回）に肝機能検査〔AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP等〕を行うなど、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.8 **心筋症**（頻度不明）

（解説）
外国において、本剤の投与により心筋症が発症したと報告されているので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う必要がある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11.1 重大な副作用
11.1.9 **甲状腺腫、甲状腺機能異常**（いずれも頻度不明）

（解説）
外国において、本剤の投与により甲状腺腫、甲状腺機能異常が発症したと報告されているので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.10 **敗血症**（0.5%）
易感染性となり、敗血症があらわれることがある。

（解説）
易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.11 **自己免疫現象によると思われる症状・徴候**
自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病の増悪又は発症、溶血性貧血（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。［2.4、9.1.8、9.3.2参照］

（解説）
類薬（IFN-β製剤）で重大な副作用として自己免疫現象によると思われる症状・徴候が報告されており、本剤においても発症するおそれがあるため、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し、適切な処置を行う必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.12 **ネフローゼ症候群**（頻度不明）
血清総タンパク減少、血清アルブミン低下を伴う重篤なタンパク尿が認められることがある。［8.11、9.2.1参照］

（解説）
類薬（IFN-β製剤）で重大な副作用としてネフローゼ症候群が報告されており、本剤においても発症するおそれがあるため、定期的に尿検査（尿蛋白）を行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行う必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.13 **血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）**（いずれも頻度不明）
TTP（主徴：血小板減少、破砕赤血球の出現を認める溶血性貧血、精神神経症状、発熱、腎機能障害）、HUS（主徴：血小板減少、破砕赤血球の出現を認める溶血性貧血、急性腎障害）があらわれることがある。［8.14参照］

（解説）
類薬（IFN-β製剤）で重大な副作用として溶血性尿毒症症候群が報告されており、本剤においても発症するおそれがあるため、定期的に腎機能検査及び血液学的検査（血小板、赤血球等）を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11.1 重大な副作用
11.1.14 **糖尿病（1型及び2型）**（頻度不明）
糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがある。［8.15、9.1.7参照］

（解説）
類薬（IFN-β製剤）で重大な副作用として糖尿病が報告されており、本剤においても発現するおそれがあるため、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.15 **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）

（解説）
類薬（IFN-β製剤）で重大な副作用として皮膚粘膜眼症候群が報告されており、本剤においても発症するおそれがあるため、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し、適切な処置を行う必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.16 **急性腎障害**（頻度不明）
［8.11、8.16、9.2.1参照］

（解説）
類薬（IFN-β製剤）で重大な副作用として急性腎不全が報告されており、本剤においても発症するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.17 **脳出血、消化管出血、球後出血**（いずれも頻度不明）
［9.1.6参照］

（解説）
類薬（IFN-β製剤）で重大な副作用として脳出血、消化管出血、球後出血が報告されており、本剤においても発症するおそれがあるため、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し、適切な処置を行う必要がある。

11.1 重大な副作用
11.1.18 **認知症様症状（特に高齢者）、麻痺、心不全、狭心症**（いずれも頻度不明）

（解説）
類薬（IFN-β製剤）で重大な副作用として痴呆様症状（特に高齢者）、麻痺、心不全、狭心症が報告されており、本剤においても発症するおそれがあるため、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し、適切な処置を行う必要がある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(2)その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状	インフルエンザ様症状（発熱（63.5%）注)、倦怠感（20.0%）、関節痛、悪寒、筋肉痛、発汗等)		
血液			白血球増加（リンパ球増加、好中球増加等）
肝臓			肝炎、AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇
泌尿器系		膀胱炎	タンパク尿、尿意切迫
精神神経系		めまい、不眠、傾眠	抑うつ、運動過多、健忘、緊張亢進、言語障害、片頭痛、神経過敏
循環器系		高血圧、心悸亢進、末梢血管障害、不整脈	頻脈、出血
代謝異常		体重増加	高尿酸血症、低血糖、体重減少、血中コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、低カルシウム血症
呼吸器系		咽頭炎	喉頭炎、呼吸困難、副鼻腔炎
消化器系	嘔気	嘔吐、下痢、便秘	膵炎、胃腸障害
皮膚		発疹、脱毛（症）、そう痒	紅斑
眼			結膜炎、視力異常
子宮			骨盤痛、月経異常、不正出血、月経過多
乳房			乳房痛、乳腺線維のう胞症、乳房腫瘍
投与部位	注射部位反応（紅斑（43.5%）、疼痛、硬結、そう痒感、腫脹、発疹、感染等)		
その他	頭痛（33.0%）、食欲減退	腰痛、無力症、熱感、腹痛、筋無力症	のう胞、血清総タンパク減少、血清アルブミン低下、全身浮腫、気分不良、リンパ節症

注) 解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用一覧表

■項目別副作用発現頻度

調査の種類	使用成績調査	承認時までの調査
調査施設数	205	80
調査症例数	1,353	200
副作用の発現症例数	905	183
副作用の発現件数	2,488	730
副作用の発現症例率	66.89%	91.50%

副作用等の種類	副作用発現症例数（%）	
	使用成績調査	承認時までの調査
血液およびリンパ系障害	50（3.70%）	3（1.50%）
貧血	29（2.14%）	1（0.50%）
播種性血管内凝固		1（0.50%）
好酸球増加症	2（0.15%）	
顆粒球減少症	1（0.07%）	
溶血性貧血	1（0.07%）	
鉄欠乏性貧血	2（0.15%）	
白血球減少症	8（0.59%）	
リンパ節症	1（0.07%）	
リンパ球減少症	4（0.30%）	
小球性貧血	1（0.07%）	
好中球減少症	5（0.37%）	
汎血球減少症	1（0.07%）	
血小板減少症	4（0.30%）	1（0.50%）
白血球障害	1（0.07%）	
心臓障害	7（0.52%）	2（1.00%）
急性心筋梗塞	2（0.15%）	
不整脈		1（0.50%）
心房細動	1（0.07%）	
動悸	3（0.22%）	1（0.50%）
プリンツメタル狭心症	1（0.07%）	
耳および迷路障害	2（0.15%）	4（2.00%）
耳痛		1（0.50%）
耳鳴	1（0.07%）	1（0.50%）
回転性めまい	1（0.07%）	1（0.50%）
耳不快感		2（1.00%）
内分泌障害	9（0.67%）	
バセドウ病	2（0.15%）	
甲状腺腫	2（0.15%）	
甲状腺機能亢進症	2（0.15%）	
甲状腺機能低下症	4（0.30%）	
眼障害	3（0.22%）	6（3.00%）
眼瞼紅斑		1（0.50%）
眼痛		2（1.00%）
角膜炎	1（0.07%）	
網膜症		1（0.50%）
霧視		2（1.00%）
視力低下	1（0.07%）	
結膜充血	1（0.07%）	
眼そう痒症		1（0.50%）

MedDRA/J Ver.13.0

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用等の種類	副作用発現症例数（%）	
	使用成績調査	承認時までの調査
胃腸障害	31（2.29%）	29（14.50%）
腹部不快感		2（1.00%）
腹部膨満	1（0.07%）	
腹痛	1（0.07%）	4（2.00%）
アフタ性口内炎	1（0.07%）	
便秘	4（0.30%）	1（0.50%）
下痢	2（0.15%）	3（1.50%）
便失禁	1（0.07%）	
胃潰瘍	1（0.07%）	
胃炎	5（0.37%）	
胃腸障害	2（0.15%）	
歯肉退縮	1（0.07%）	
歯肉炎	1（0.07%）	
吐血		1（0.50%）
口腔内白斑症		1（0.50%）
悪心	8（0.59%）	24（12.00%）
急性膵炎	1（0.07%）	
口内炎	1（0.07%）	1（0.50%）
嘔吐	6（0.44%）	2（1.00%）
腹部ヘルニア	1（0.07%）	
全身障害および投与局所様態	520（38.43%）	173（86.50%）
無力症	4（0.30%）	7（3.50%）
胸部不快感		1（0.50%）
胸痛	3（0.22%）	1（0.50%）
悪寒	12（0.89%）	9（4.50%）
疲労	1（0.07%）	3（1.50%）
異常感	1（0.07%）	1（0.50%）
冷感		3（1.50%）
熱感	2（0.15%）	8（4.00%）
インフルエンザ様疾患	5（0.37%）	3（1.50%）
注射部位知覚消失	1（0.07%）	
注射部位皮膚炎	7（0.52%）	
注射部位びらん	1（0.07%）	
注射部位紅斑	170（12.56%）	87（43.50%）
注射部位血腫	2（0.15%）	
注射部位出血		1（0.50%）
注射部位硬結	72（5.32%）	34（17.00%）
注射部位炎症	2（0.15%）	1（0.50%）
注射部位壊死	31（2.29%）	5（2.50%）
注射部位疼痛	30（2.22%）	39（19.50%）
注射部位知覚異常		1（0.50%）
注射部位そう痒感	15（1.11%）	17（8.50%）
注射部位発疹	14（1.03%）	4（2.00%）
注射部位反応	21（1.55%）	
注射部位潰瘍	86（6.36%）	14（7.00%）
注射部位小水疱		2（1.00%）
注射部位熱感	1（0.07%）	1（0.50%）
易刺激性		2（1.00%）
倦怠感	47（3.47%）	40（20.00%）
末梢性浮腫	1（0.07%）	1（0.50%）

MedDRA/J Ver.13.0

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用等の種類	副作用発現症例数（%）	
	使用成績調査	承認時までの調査
全身障害および投与局所様態（つづき）	520（38.43%）	173（86.50%）
疼痛	3（0.22%）	2（1.00%）
発熱	236（17.44%）	127（63.50%）
注射部位腫脹	11（0.81%）	9（4.50%）
注射部位瘢痕	1（0.07%）	
注射部位痂皮	3（0.22%）	2（1.00%）
注射部位湿疹	1（0.07%）	
注射部位皮膚剥脱	1（0.07%）	1（0.50%）
肝胆道系障害	158（11.68%）	8（4.00%）
自己免疫性肝炎	1（0.07%）	
肝機能異常	126（9.31%）	6（3.00%）
脂肪肝	1（0.07%）	1（0.50%）
黄疸		1（0.50%）
肝障害	36（2.66%）	
免疫系障害		1（0.50%）
過敏症		1（0.50%）
感染症および寄生虫症	74（5.47%）	12（6.00%）
気管支肺炎	1（0.07%）	
蜂巣炎	1（0.07%）	
膀胱炎		1（0.50%）
感染性皮膚炎	1（0.07%）	
毛包炎	1（0.07%）	
せつ	1（0.07%）	
帯状疱疹	6（0.44%）	2（1.00%）
感染		1（0.50%）
インフルエンザ	2（0.15%）	
注射部位膿瘍	3（0.22%）	2（1.00%）
注射部位感染	1（0.07%）	
髄膜炎	2（0.15%）	
無菌性髄膜炎	2（0.15%）	
鼻咽頭炎	31（2.29%）	
爪真菌症	1（0.07%）	
扁桃周囲膿瘍		1（0.50%）
咽頭炎		1（0.50%）
肺炎	8（0.59%）	1（0.50%）
腎盂腎炎	1（0.07%）	
鼻炎	1（0.07%）	1（0.50%）
敗血症	1（0.07%）	1（0.50%）
副鼻腔炎	1（0.07%）	
足部白癬		1（0.50%）
扁桃炎	1（0.07%）	
結核	1（0.07%）	
上気道感染	1（0.07%）	
尿路感染	6（0.44%）	
腟感染	1（0.07%）	
注射部位蜂巣炎	9（0.67%）	2（1.00%）
臍帯周囲膿瘍	1（0.07%）	
注射部位膿疱		1（0.50%）
ブドウ球菌感染	1（0.07%）	
適用部位毛包炎	1（0.07%）	

MedDRA/J Ver.13.0

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用等の種類	副作用発現症例数（%）	
	使用成績調査	承認時までの調査
傷害，中毒および処置合併症	3（0.22%）	
凍瘡	1（0.07%）	
硬膜外血腫	1（0.07%）	
大腿神経損傷	1（0.07%）	
臨床検査	385（28.46%）	8（4.00%）
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	126（9.31%）	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	84（6.21%）	
血中アルブミン減少	15（1.11%）	
血中ビリルビン増加	4（0.30%）	
血中カルシウム減少	4（0.30%）	
血中クロール減少	1（0.07%）	
血中クロール増加	6（0.44%）	
血中コレステロール減少	1（0.07%）	
血中コレステロール増加	13（0.96%）	
血中コリンエステラーゼ増加	1（0.07%）	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2（0.15%）	
血中クレアチニン減少	1（0.07%）	
血中クレアチニン増加	1（0.07%）	
血中ブドウ糖異常		1（0.50%）
血中乳酸脱水素酵素増加	3（0.22%）	
血中カリウム減少	3（0.22%）	
血中カリウム増加	2（0.15%）	
血中ナトリウム減少	1（0.07%）	
血中ナトリウム増加	2（0.15%）	
血中尿素減少	2（0.15%）	
血中尿素増加	3（0.22%）	
CSF細胞数増加	1（0.07%）	
白血球百分率数異常	1（0.07%）	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	91（6.73%）	
ヘモグロビン減少	33（2.44%）	
ヘモグロビン増加	1（0.07%）	
肝機能検査異常	2（0.15%）	
リンパ球数異常	1（0.07%）	
リンパ球数減少	90（6.65%）	3（1.50%）
リンパ球数増加	4（0.30%）	
好中球数減少	25（1.85%）	
好中球数増加	21（1.55%）	
血小板数減少	47（3.47%）	1（0.50%）
総蛋白減少	21（1.55%）	
総蛋白増加	1（0.07%）	
赤血球数減少	24（1.77%）	
赤血球数増加	2（0.15%）	
甲状腺機能検査異常	1（0.07%）	
体重増加		1（0.50%）
白血球数減少	161（11.90%）	2（1.00%）
白血球数増加	22（1.63%）	
血小板数増加	4（0.30%）	
リンパ球百分率増加	1（0.07%）	
尿中蛋白陽性	3（0.22%）	
血液学的検査異常	1（0.07%）	

MedDRA/J Ver.13.0

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用等の種類	副作用発現症例数（%）	
	使用成績調査	承認時までの調査
臨床検査（つづき）	385（28.46%）	8（4.00%）
抗痙攣剤濃度減少	1（0.07%）	
好中球百分率異常	1（0.07%）	
血中アルカリホスファターゼ減少	1（0.07%）	
血中アルカリホスファターゼ増加	26（1.92%）	
肝酵素上昇	7（0.52%）	
肝酵素異常		1（0.50%）
リンパ球百分率異常	1（0.07%）	
代謝および栄養障害	44（3.25%）	12（6.00%）
脱水		1（0.50%）
電解質失調	1（0.07%）	
高クロール血症	2（0.15%）	
高コレステロール血症	9（0.67%）	
高ナトリウム血症	1（0.07%）	
高トリグリセリド血症	2（0.15%）	
低アルブミン血症	2（0.15%）	
低カルシウム血症	2（0.15%）	
低クロール血症	1（0.07%）	
低コレステロール血症	1（0.07%）	
低カリウム血症	5（0.37%）	
低ナトリウム血症	2（0.15%）	
低蛋白血症	8（0.59%）	
食欲減退	6（0.44%）	10（5.00%）
高脂血症	9（0.67%）	1（0.50%）
筋骨格系および結合組織障害	52（3.84%）	33（16.50%）
関節痛	28（2.07%）	22（11.00%）
背部痛	6（0.44%）	9（4.50%）
肢径部痛		1（0.50%）
関節腫脹		1（0.50%）
筋痙縮	3（0.22%）	
筋力低下	2（0.15%）	1（0.50%）
筋骨格痛	1（0.07%）	
筋肉痛	8（0.59%）	11（5.50%）
変形性関節症	1（0.07%）	
骨壊死	1（0.07%）	
四肢痛	3（0.22%）	1（0.50%）
シェーグレン症候群	1（0.07%）	
変形性脊椎症	1（0.07%）	
全身性エリテマトーデス	2（0.15%）	
顎関節症候群	1（0.07%）	
四肢不快感	1（0.07%）	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10（0.74%）	
膀胱癌	1（0.07%）	
再発膀胱癌	1（0.07%）	
骨新生物	1（0.07%）	
胃癌	1（0.07%）	
膵癌	1（0.07%）	
腹膜偽粘液腫	1（0.07%）	
甲状腺新生物	1（0.07%）	

MedDRA/J Ver.13.0

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用等の種類	副作用発現症例数（%）	
	使用成績調査	承認時までの調査
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（つづき）	10（0.74%）	
子宮癌	1（0.07%）	
貪食細胞性組織球症	1（0.07%）	
女性乳癌	1（0.07%）	
大腸癌	1（0.07%）	
神経系障害	98（7.24%）	77（38.50%）
自律神経失調	1（0.07%）	
手根管症候群	1（0.07%）	
小脳性運動失調	1（0.07%）	
脳出血	2（0.15%）	
脳梗塞	1（0.07%）	
痙攣	2（0.15%）	4（2.00%）
浮動性めまい	10（0.74%）	7（3.50%）
てんかん	1（0.07%）	1（0.50%）
頭痛	52（3.84%）	66（33.00%）
半盲	1（0.07%）	
筋緊張亢進	1（0.07%）	
感覚鈍麻	6（0.44%）	4（2.00%）
白質脳症	1（0.07%）	
記憶障害		1（0.50%）
感覚異常性大腿神経痛		1（0.50%）
片頭痛	2（0.15%）	
筋痙直	4（0.30%）	
脊髄症	1（0.07%）	
視神経炎	1（0.07%）	
錯感覚	1（0.07%）	
不全対麻痺	1（0.07%）	
対麻痺	1（0.07%）	
感覚障害	1（0.07%）	
傾眠	1（0.07%）	3（1.50%）
てんかん重積状態	1（0.07%）	
強直性痙攣	1（0.07%）	
多発性硬化症再発	13（0.96%）	4（2.00%）
妊娠，産褥および周産期の状態	1（0.07%）	
前置胎盤	1（0.07%）	
分娩開始切迫	1（0.07%）	
精神障害	86（6.36%）	27（13.50%）
感情障害	1（0.07%）	
激越		1（0.50%）
不安	2（0.15%）	3（1.50%）
自殺既遂	1（0.07%）	
譫妄		1（0.50%）
抑うつ気分	4（0.30%）	
うつ病	56（4.14%）	14（7.00%）
不眠症	7（0.52%）	9（4.50%）
神経過敏	1（0.07%）	
睡眠障害	1（0.07%）	
自殺企図	8（0.59%）	1（0.50%）
心因性嘔吐	1（0.07%）	

MedDRA/J Ver.13.0

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用等の種類	副作用発現症例数（%）	
	使用成績調査	承認時までの調査
精神障害（つづき）	86（6.36%）	27（13.50%）
抑うつ症状	10（0.74%）	
感情不安定	3（0.22%）	
不安障害	1（0.07%）	
精神症状	1（0.07%）	
適応障害	1（0.07%）	
自傷行動	1（0.07%）	
腎および尿路障害	10（0.74%）	1（0.50%）
出血性膀胱炎	1（0.07%）	
排尿困難	3（0.22%）	
蛋白尿	4（0.30%）	
急性腎不全		1（0.50%）
尿失禁	2（0.15%）	
尿閉	1（0.07%）	
残尿	1（0.07%）	
生殖系および乳房障害	5（0.37%）	3（1.50%）
無月経		1（0.50%）
月経過多	1（0.07%）	
月経障害	2（0.15%）	
月経遅延		1（0.50%）
不規則月経		1（0.50%）
不正子宮出血	2（0.15%）	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	16（1.18%）	8（4.00%）
喘息	3（0.22%）	1（0.50%）
咳嗽		3（1.50%）
呼吸困難	1（0.07%）	
しゃっくり	2（0.15%）	
過換気	1（0.07%）	
間質性肺疾患	3（0.22%）	
胸水	1（0.07%）	
肺塞栓症	2（0.15%）	
肺線維症	1（0.07%）	1（0.50%）
肺水腫		1（0.50%）
呼吸不全		1（0.50%）
鼻漏		1（0.50%）
睡眠時無呼吸症候群	1（0.07%）	
上気道の炎症	2（0.15%）	
口腔咽頭不快感		1（0.50%）
口腔咽頭痛	2（0.15%）	2（1.00%）
皮膚および皮下組織障害	82（6.06%）	15（7.50%）
脱毛症	11（0.81%）	3（1.50%）
皮膚嚢腫	1（0.07%）	
皮膚炎	2（0.15%）	
アレルギー性皮膚炎	2（0.15%）	
アトピー性皮膚炎	2（0.15%）	
剥脱性皮膚炎	1（0.07%）	
薬疹	5（0.37%）	
湿疹	2（0.15%）	2（1.00%）
皮脂欠乏性湿疹	1（0.07%）	
紅斑	2（0.15%）	

MedDRA/J Ver.13.0

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用等の種類	副作用発現症例数（%）	
	使用成績調査	承認時までの調査
皮膚および皮下組織障害（つづき）	82（6.06%）	15（7.50%）
多形紅斑	2（0.15%）	
多汗症	3（0.22%）	
脂肪織炎	1（0.07%）	
光線過敏性反応		1（0.50%）
そう痒症	6（0.44%）	3（1.50%）
発疹	18（1.33%）	7（3.50%）
紅斑性皮疹	1（0.07%）	
全身性皮疹	5（0.37%）	1（0.50%）
そう痒性皮疹	3（0.22%）	
皮膚障害	1（0.07%）	
皮膚反応	1（0.07%）	
皮膚潰瘍	3（0.22%）	
蕁麻疹	11（0.81%）	
光線性皮膚症	1（0.07%）	
全身紅斑	2（0.15%）	
皮膚硬結	1（0.07%）	
慢性蕁麻疹	1（0.07%）	
中毒性皮疹	1（0.07%）	
血管障害	4（0.30%）	4（2.00%）
高血圧	3（0.22%）	2（1.00%）
末梢血管障害		1（0.50%）
ショック	1（0.07%）	
ほてり		2（1.00%）

MedDRA/J Ver.13.0

承認時までの調査：国内第Ⅰ相臨床試験、国内第Ⅱ相臨床試験を併合

使用成績調査実施期間：2000年11月21日（販売開始日）～2010年9月21日

9．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

添付のバイアルコネクター（薬液導入器）を用いて、シリンジ内の溶解液0.54%塩化ナトリウム液全量をバイアル内に注入し、泡立てないように本剤を溶解すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し投与しないこと。［7.2、8.9.1参照］

（解説）

(1) 本剤の有効成分は蛋白質であり、調製時に泡が立つと壊れやすいため、注意が必要である。

①添付のバイアルコネクター（薬液導入器）を用いて、シリンジ内の溶解液（0.54%塩化ナトリウム液1.2mL）全量をゆっくりとバイアル内に注入すること。

②内容物が泡立たないように、バイアルは振らずに静かに回転し溶解するようにすること。

③内容物の溶解を確認後、溶解液1mLをシリンジに戻し、皮下注射に用いること。

(2) 注射部位反応（壊死、感染、紅斑、疼痛、硬結、そう痒感、腫脹、発疹等）があらわれることがあるので、投与毎に注射部位を変えること。患者本人又は家族の方が皮下注射する場合は投与毎に注射部位を変更するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 単クローン性ガンマグロブリン血症の患者へのサイトカイン投与により、ショック様症状を伴う致命的な全身性毛細管漏出症候群がみられたとの報告がある。

（解説）

外国で、C1阻害因子の活性低下を伴った単クローン性ガンマグロブリン血症の患者に本剤を投与後、致命的な全身性毛細血管漏出症が発現したとの報告[45)]があるので記載した。

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.2 本剤投与により中和抗体が出現することがある。中和抗体出現の臨床的な意味については不明であるが、1年以上連続して本剤の投与を受け臨床経過が思わしくないと考えられる患者において、本剤の投与継続の是非を検討する際の参考として中和抗体の測定が推奨されるとの報告がある。

（解説）

外国の臨床試験において、本剤の投与により約40%の患者に中和抗体が出現することが報告[2)]されている。本剤を1年以上連続して投与を受けた患者で、臨床経過が思わしくないと判断した場合、本剤の投与継続の是非について、参考として中和抗体の測定が推奨されているとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」（P.18-23）を参照すること。

(2) 安全性薬理試験[46)]

インターフェロン-β-1bの一般行動・症状〔サル〕、自発運動量〔サル〕、中枢神経系〔マウス〕、自律神経系〔モルモット〕、呼吸・循環器系〔ウサギ〕、消化器系〔マウス〕、腎機能〔ラット〕、皮膚〔モルモット〕に対する作用を検討した。その結果、サルへの本剤89万IU/mL皮下投与において、摂餌量の減少を、ウサギへの89万及び890万IU/kg皮下投与において直腸温の上昇が認められたが、それ以外の項目では顕著な影響は認められなかった。モルモットにおいて、皮膚の潮紅、浮腫が認められたが、これは製剤中の人血清アルブミンに対するアレルギー反応であった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[47)]

単回投与毒性試験としてマウスを用いた単回皮下投与毒性試験を実施した結果、8,580万及び17,160万IU/kg（2.6及び5.2mg/kg：臨床用量の約480倍及び960倍）投与においても、一過性の体重低下が認められたものの、死亡は認められず、一般症状の変化も観察されなかった。したがって概略の致死量は17,160万IU/kg以上と推察された。

(2) 反復投与毒性試験[48)]

ラット、ウサギ、サルを用いてインターフェロン-β-1bの反復投与を行い亜急性毒性を検討した。ラット及びウサギではそれぞれ1,780万及び180万IU/kg（臨床用量の100及び10倍）の投与によっても毒性の発現は特に認められなかった。サルでは36万から890万IU/kg投与により分葉核好中球数減少などの血液検査値の変動がみられたが、890万IU/kg投与においても重篤な毒性は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性[49-51)]

細菌を用いた復帰突然変異試験[49)]、染色体異常試験[50)]及び哺乳類細胞を用いた形態転換試験[51)]をインターフェロン-β-1bについて実施した結果、すべて陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験[36,52-54]

インターフェロン-β-1b皮下投与により、ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（Seg. Ⅰ及びⅡ）[52]、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（Seg.Ⅲ）[53]、サルを用いた器官形成期投与試験（Seg.Ⅱ）[36]、並びに性周期への影響検討試験を実施した。ラットにおける試験では、無毒性量は720万IU/kg以上と推察された。サルのSeg.Ⅱ試験においては、生殖能及び胎児に対する無毒性量は800万IU/kgと考えられた。なお、サルの性周期に対する影響は、1,070万IU/kg投与においても認められなかった[54]。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性（モルモット、ラット、ウサギ、サル）[55]

モルモットを用いた皮膚一次刺激性試験、ウサギを用いた筋肉内投与刺激性試験、眼粘膜刺激性試験、眼粘膜累積刺激性試験及び腟粘膜刺激性試験をインターフェロン-β-1bに関して実施した結果、眼粘膜単回投与後の非洗浄において軽度の発赤がみられたが、その他の投与において刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

発熱性[56]

サルにインターフェロン-β-1bを28日間静脈内又は皮下に反復投与した試験において投与初期に体温上昇が認められたが、投与7日以降には変化が認められなかった。本作用はインターフェロン共通の作用と考えられる。

抗原性[57]

サルにインターフェロン-β-1b 36～890万IU/kgを28日間静脈内又は皮下に反復投与した際、遷延型過敏反応の有無を検討したが反応は認められなかった。インターフェロン-β-1b投与により抗インターフェロン-β-1b抗体が認められ、投与28日後に最高値を示したが、抗体価は時間の経過とともに漸次低下した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ベタフェロン®皮下注用960万国際単位
特定生物由来製品、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
有効成分：インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）
劇薬

2. 有効期間

有効期間2年（外箱、ブリスターパッケージ、容器に使用期限を表示）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

1. 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。
2. 小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り
くすりのしおり（日本語版・英語版）：有り
本剤の自己投与にあたっては「ベタフェロン®皮下注用 960 万国際単位患者用取扱い説明書」を参照のこと。
その他の患者向け資材：
「XIII. 備考 その他の関連資料」の項（P.65）参照

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

1993 年 7 月 23 日（アメリカ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日：2009 年 6 月 22 日
承認番号：22100AMX01017000
（旧販売名）ベタフェロン®皮下注：2000 年 9 月 22 日
薬価基準収載年月日：2009 年 9 月 25 日
（旧販売名）ベタフェロン®皮下注：2000 年 11 月 17 日
販売開始年月日：2000 年 11 月 21 日

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2013 年 6 月 13 日

薬事法第22項第3号イからハのいずれにも該当しない

（「効能・効果」、「用法・用量」のいずれについても変更の必要なし）

11. 再審査期間

10 年間：2000 年 9 月 22 日～2010 年 9 月 21 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない

13. 各種コード

販売名	包装単位	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	レセプト電算処理システム用コード
ベタフェロン皮下注用960万国際単位	5瓶×1	1138528020201	6399416D1033	6399416D1033	621385201

14. 保険給付上の注意

本製剤は、自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合、区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できる。

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
1）	Saida T et al.：Neurology 64，621-630(2005)	15728282	B056225
2）	The IFNB Multiple Sclerosis Study Group：Neurology 43，655-661(1993)	8469318	B054232
3）	バイエル薬品社内資料［国内第Ⅰ相試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ト-1.1.1）］	－	B067624
4）	Knobler RL et al.：J Interferon Res 13，333-340(1993)	8301153	B054233
5）	バイエル薬品社内資料［RRMS患者を対象とした米国第Ⅰ相/パイロット試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ト-1.2.1）］	－	B066003
6）	Paty DW et al.：Neurology 43，662-667(1993)	8469319	B054243
7）	Kappos L et al.：Neurology 57，1969-1975(2001)	11739811	B057603
8）	Miller DH et al.：Ann Neurol 46，850-859(1999)	10589537	B055333
9）	再審査報告書（2013年6月13日）（https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2013/P201300077/63000400_22100AMX01017000_A100_1.pdf）（2024/1/12アクセス）	－	－
10）	バイエル薬品社内資料［インターフェロン-γ産生に対する影響（*in vitro*）（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ホ-1.1）］	－	B066005
11）	Joseph J et al.：J Neuroimmunol 20，39-44(1988)	2846654	B054183
12）	Noronha A et al.：Ann Neurol 27，207-210(1990)	2138445	B054145
13）	Calabresi PA et al.：Ann Neurol 41，669-674(1997)	9153530	B054720
14）	Calabresi PA et al.：Neurology 49，1111-1116(1997)	9339698	B054718
15）	Stuve O et al.：J Neuroimmunol 80，38-46(1997)	9413258	B054878
16）	Abu-khabar KS et al.：J Leukoc Biol 52，165-172(1992)	1506772	B055784
17）	Nicoletti F et al.：Clin Exp Immunol 113，96-99(1998)	9697990	B055068
18）	Porrini AM et al.：J Neuroimmunol 61，27-34(1995)	7560009	B054442
19）	Mark DF et al.：Proc Natl Acad Sci USA 81，5662-5666(1984)	6091102	B055839
20）	バイエル薬品社内資料［同等性試験／臨床薬理試験（ドイツ）（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ト-1.3.5）］	－	B066007
21）	Williams GJ et al.：J Interferon Cytokine Res 18，967-975(1998)	9858319	B055156
22）	Chiang J et al.：Pharm Res 10，567-572(1993)	8483840	B054223
23）	バイエル薬品社内資料［ヒトにおける血清中濃度（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要へ-3.2）］	－	B132943
24）	バイエル薬品社内資料［ラットにおける薬物動態（^{125}I標識体）（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要へ-2.2）］	－	B066008
25）	Sasseville D et al.：J Cutan Med Surg 3，320-323(1999)	10575164	B055391
26）	Stenager EN et al.：J Neurol Neurosurg Psychiatry 55，542-545(1992)	1640228	B055785
27）	医薬品副作用情報No.125（1994年3月）：IFN-α製剤と自殺企図，間質性肺炎	－	B057032
28）	医薬品副作用情報No.127（1994年7月）：IFN-βの使用上の注意改訂	－	B057034
29）	Speciale L et al.：Neurovirology 6，S57-S61(2000)	－	B055542
30）	岡上武ほか：日本臨牀52，1924-1928(1994)	－	B055786
31）	Lublin FD et al.：Neurology 46，12-18(1996)	8559358	B054589
32）	岸田綱太郎ほか：インターフェロンの臨床応用，日本医学館(1992)	－	B066192
33）	医薬品副作用情報No.131（1995年4月）：IFN-α製剤の使用上の注意改訂	－	B055827
34）	医薬品副作用情報No.133（1995年9月）：IFN-α,IFN-βと糖尿病	－	B055828
35）	医薬品副作用情報No.115（1992年7月）：IFN製剤と自己免疫現象	－	B055829
36）	バイエル薬品社内資料［サル器官形成期投与試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-3.2）］	－	B067736
37）	令和3年度第31回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料（https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_24579.html）（2024/1/12アクセス）	－	－
38）	Parkinson A et al.：Drug Metab Dispos 10，579-585(1982)	6130903	B055787
39）	Harned CL et al.：J Interferon Res 2，5-10(1982)	6180105	B055788

XI．文　献

40）Williams SJ et al.：Br J Clin Pharmac 22，610-612(1986)	3790409	B055789
41）Israel BC et al.：Br J Clin Pharmac 36，229-235(1993)	9114909	B055790
42）南野達夫ほか：内科宝函41，109(1994)	－	B055791
43）Williams SJ et al.：Lancet oct 24，2(8565) 939-941(1987)	2444839	B055792
44）Okuno H et al.：Hepatology 17，65-69(1993)	8423043	B055793
45）Schmidt S et al.：Neurology 53，220-222(1999)	10408566	B055395
46）バイエル薬品社内資料［一般薬理試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ホ-3）］	－	B067754
47）バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-1）］	－	B067758
48）バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-2）］	－	B067759
49）バイエル薬品社内資料［変異原性試験（*in vitro*）復帰突然変異（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-4.1）］	－	B065993
50）バイエル薬品社内資料［変異原性試験（*in vitro*）染色体異常試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-4.2）］	－	B065986
51）バイエル薬品社内資料［変異原性試験（*in vitro*）形態転換試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-4.3）］	－	B065992
52）バイエル薬品社内資料［ラットにおける受胎能および胚・胎児発生に関する試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-3.1）］	－	B066162
53）バイエル薬品社内資料［ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-3.3）］	－	B066163
54）バイエル薬品社内資料［サルにおける性周期への影響に関する試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-3.4）］	－	B066031
55）バイエル薬品社内資料［局所刺激性試験（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-6）］	－	B065994
56）バイエル薬品社内資料［サルにおける反復投与毒性試験（発熱性）（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-7.1）］	－	B065987
57）バイエル薬品社内資料［サルにおける反復投与毒性試験（抗原性）（2000年9月22日承認時評価資料、申請資料概要ニ-7.2）］	－	B066011

２．その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、ドイツをはじめとする83ヵ国で承認されている（2025年7月時点）。

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。

国名	アメリカ
会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
販売名	Betaseron
剤形・規格	1瓶中、インターフェロンベータ-1bを960万国際単位含有
発売年月日	1993年10月1日
効能又は効果	clinically isolated syndrome（CIS）、再発寛解型、及び活動性の二次進行型を含む成人の再発型多発性硬化症（MS）の治療
用法及び用量	・推奨開始用量は0.0625mg（0.25mL）隔日皮下投与である。6週間かけて、推奨用量0.25mg（1mL）隔日皮下投与まで増量する。 **用量漸増スケジュール** ※隔日皮下投与

	本剤用量（国際単位）※	推奨用量に対する割合	容量
第1～2週	0.0625mg （200万IU）	25%	0.25mL
第3～4週	0.125mg （400万IU）	50%	0.5mL
第5～6週	0.1875mg （600万IU）	75%	0.75mL
第7週以降	0.25mg （800万IU）	100%	1mL

（2026年3月時点）

国名	ドイツ
会社名	Bayer AG
販売名	Betaferon
剤形・規格	1瓶中、インターフェロンベータ-1bを960万国際単位含有
発売年月日	1996年1月1日
効能又は効果	・炎症性の1回の脱髄症状を来した患者で、コルチコステロイドの静脈注射を必要とする重症で、他の診断の可能性が除外され、臨床的に診断確実な多発性硬化症へ移行するリスクが高いと判断された患者 ・過去2年以内に2回以上の再発を経験した再発寛解型多発性硬化症の患者 ・再発を伴う、活動性の二次性進行型多発性硬化症の患者
用法及び用量	治療は、本疾患の治療経験のある医師の監督下で開始すること。 用量 成人：推奨用量は250μg（800万IU）で、1mLを隔日皮下投与。 一般的に、治療開始時に用量漸増が推奨される。 62.5μg（0.25mL）の隔日皮下投与を開始し、250μg（1.0mL）の隔日皮下投与まで緩徐に増量（下表を参照）。重大な副作用が発生した場合は、漸増期間を調整することが可能。適切な効果を得るには、250μg（1.0mL）の隔日皮下投与の用量に到達する必要がある。 **用量漸増スケジュール※** ※重大な副作用が発生した場合は、漸増期間の調整可能

投与日	本剤用量（国際単位）	容量
第1，3，5日目	62.5μg （200万IU）	0.25mL
第7，9，11日目	125μg （400万IU）	0.5mL
第13，15，17日目	187.5μg （600万IU）	0.75mL
第19，21，23日目以降同様	250μg （800万IU）	1mL

（2026年3月時点）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

＜効能又は効果＞
多発性硬化症の再発予防及び進行抑制

＜用法及び用量＞
通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。

２．海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する海外情報

1）FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Although there have been no well-controlled studies in pregnant women, available data, which includes prospective observational studies, have not generally indicated a drug-associated risk of major birth defects with interferon beta-1b during pregnancy. Administration of BETASERON to monkeys during gestation resulted in increased embryo-fetal death at or above exposures greater than 3 times the human therapeutic dose (see Animal Data).

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Human Data

The majority of the observational studies reporting on pregnancies exposed to interferon beta-1b did not identify an association between the use of interferon beta-1b during pregnancy and an increased risk of major birth defects.

Animal Data

When BETASERON (doses ranging from 0.028 to 0.42 mg/kg/day) was administered to pregnant rhesus monkeys throughout the period of organogenesis (gestation days 20 to 70), a dose-related abortifacient effect was observed. The low-effect dose is approximately 3 times the recommended human dose of 0.25 mg on a body surface area (mg/m^2) basis. A no-effect dose for embryo-fetal developmental toxicity in rhesus monkeys was not established.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of BETASERON in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BETASERON and any potential adverse effects on the breastfed child from BETASERON or from the underlying maternal condition.

（2026年3月時点）

2）An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy
（オーストラリア分類）
Category：D（2026年3月12日時点）
D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

なお、日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。動物実験（サル）において高用量の投与で胎児死亡・流産が認められたとの報告がある。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳ラットに本剤の^{125}I-標識体（72万国際単位/kg）を単回皮下投与したとき、乳汁中に放射能が検出され、乳汁中への移行が認められた。［16.5.2参照］

小児等への投与に関する情報
日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、アメリカ及びEUとは異なる。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2023年7月）	8.4 Pediatric Use Safety and efficacy in pediatric patients have not been established.
EU（EMA）の添付文書 （2023年11月24日）	Paediatric population No formal clinical trials or pharmacokinetic studies have been conducted in children or adolescents. However, limited published data suggest that the safety profile in adolescents from 12 to 16 years of age receiving Betaferon 8.0 million IU subcutaneously every other day is similar to that seen in adults. There is no information on the use of Betaferon in children under 12 years of age. Therefore Betaferon should not be used in this population.

XIII. 備　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

資材名	掲載しているウェブサイト
ベタフェロン®皮下注用960万国際単位 患者用取扱説明書	バイエル薬品株式会社 患者様・ご家族の方向け情報サイト バイエルベターライフナビ MSゲートウェイ https://betterl.bayer.jp/ms-gateway/betaferon
ベタフェロンによるMS治療	
皮下注射マニュアルシート	
注射針付バイアルコネクターと注射器 を接続するときのポイント	
ベタフェロンダイアリー （年ごとに作成）	

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ベタフェロン皮下注用　電子添文

(01)14987341109438

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

(202604)BFN(MX)
PP-BET-JP-0245-02-04