



総合製品情報概要

2017年7月改訂

特定生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品^{注)}

遺伝子組換え型インターフェロン-β-1b製剤

ベタフェロン[®]皮下注用 960万国際単位

BETAFERON[®] SC inj. 960

注射用乾燥インターフェロン-β-1b(遺伝子組換え)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

〈薬価基準収載〉

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。(「使用上の注意」の項参照)

■警告

- (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。[「重大な副作用」の項参照]
- (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。[「重大な副作用」の項参照]

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分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
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (3) 重度のうつ病又は自殺念慮の既往歴のある患者 [「警告」, 「重大な副作用」の項参照]
- (4) 非代償性肝疾患の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- (5) 自己免疫性肝炎の患者 [肝炎が悪化するおそれがある。]
- (6) 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。]
- (7) 小柴胡湯を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- (8) 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

●開発の経緯

ベタフェロンは、免疫調節作用を有する遺伝子組換え型インターフェロン- β （インターフェロン- β -1b）を有効成分とする多発性硬化症の治療薬です。

多発性硬化症は、中枢神経に脱髄病変が次々に起こるため、多彩な神経症状が再発・寛解を繰り返したり、あるいは徐々に悪化していく自己免疫疾患と考えられています。

再発・寛解型多発性硬化症に対して、1986年にベタフェロンの開発が始まり、1988年には米国とカナダで二重盲検比較試験が開始されました。

1993年に米国で、客観的データに基づき有用性が証明された最初の薬剤として承認を得て発売されました。

2013年7月現在、ヨーロッパ諸国、カナダ、オーストラリアをはじめとする103カ国で承認されています。また、二次進行型多発性硬化症に対して、1994年にヨーロッパにおいて二重盲検比較試験が開始され、1999年に承認を得て使用されています。

日本においては、1994年に希少疾病用医薬品の指定を受け、1995年から二重盲検比較試験が実施され、2000年9月「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」の効能・効果で承認されました。



C o n t e n t s

開発の経緯 1

ベタフェロン[®]皮下注用960万国際単位 の特徴 3

製品情報 5

●警告(設定理由)

●禁忌(設定理由)

●組成

●性状

●有効成分に関する理化学的知見

●効能・効果

●用法・用量

●使用上の注意(設定理由)

1. 慎重投与
2. 重要な基本的注意
3. 相互作用
4. 副作用
5. 高齢者への投与
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
7. 小児等への投与
8. 適用上の注意
9. その他の注意

臨床成績 18

●再発・寛解型多発性硬化症、 二次進行型多発性硬化症における臨床成績

国内第Ⅱ相臨床試験

再発・寛解型多発性硬化症に対するベタフェロンの臨床効果
(海外データ 北米第Ⅲ相臨床試験)

二次進行型多発性硬化症に対するベタフェロンの臨床効果
(海外データ 欧州第Ⅲ相臨床試験)

●造影MRIによる評価(海外データ)

●長期投与臨床成績

北米第Ⅲ相試験長期継続試験(海外データ)

●副作用

1. 自他覚的副作用
2. 発現率の推移(発熱, 注射部位紅斑)

●参考

- <Poserらの多発性硬化症(MS)診断基準>
- <NRS>
- <総合障害度評価尺度(EDSS)の評価基準>
- <機能別障害度(FS)の評価基準>

薬物動態 40

●血清中濃度

1. 測定法
2. 血清中ネオプテリン濃度
3. 血清中インターフェロン濃度

●排泄(ラット)

1. 尿・糞中排泄
2. 胆汁中排泄

●分布(ラット)

1. 臓器及び組織内濃度
2. 胎盤・胎児などへの移行性
3. 乳汁中への移行性

薬効薬理 45

●作用機序

1. 作用部位・作用機序
2. 作用機序(推定)

●多発性硬化症に対する効果に関する薬理試験

1. 免疫調節作用
2. 炎症性細胞の組織への浸潤抑制
3. ミエリン産生細胞傷害の抑制

一般薬理及び毒性試験 53

●一般薬理試験(サル, ウサギ, モルモット)

●毒性試験

1. 単回投与毒性試験(マウス)
2. 反復投与毒性試験(ラット, ウサギ, サル)
3. 生殖発生毒性試験(ラット, サル)
4. その他の特殊毒性試験

製剤学的事項 55

●製剤の安定性

取扱い上の注意, 包装 55

●取扱い上の注意

●包装

関連情報 56

主要文献 製造販売業者の名称及び住所

●ベタフェロン®皮下注用960万国際単位の特徴

1 ベタフェロン®皮下注用960万国際単位は、 多発性硬化症の再発予防及び進行抑制の治療薬です。 <5～17ページ>

- ・ベタフェロン®皮下注は在宅療法による多発性硬化症の治療を可能としました。
- ・欧米をはじめ世界103カ国で承認され多発性硬化症の治療に使用されています。

2 ベタフェロン®皮下注用960万国際単位は 多発性硬化症の再発を有意に減少させます。 <18～32ページ>

- ・多発性硬化症の年間再発率を有意に減少させます。
- ・多発性硬化症の再発の重症度を低下させます。

3 ベタフェロン®皮下注用960万国際単位は 多発性硬化症の症状の進行を抑制します。(海外データ) <27～30ページ>

- ・症状が進行するまでの期間を有意に延長します。
- ・車椅子生活に至るまでの期間を有意に延長します。

4 多発性硬化症の病巣の拡大を有意に抑制することが MRIにより確認されています。 <18～31ページ>

- ・病巣面積の拡大を有意に抑制します。
- ・活動病巣の新たな発現を有意に抑制します。

5 ベタフェロン®皮下注用960万国際単位隔日投与により、 重要な生物学的反応マーカーの濃度が上昇し、 かつ一定レベルに維持されます。 <41ページ>

6 ベタフェロン®皮下注用960万国単位免疫調節作用は多発性硬化症発症にかかわる種々の要因に働き、中枢における脱髄を防ぎます (*in vitro*). <45~52ページ>

- ・循環血中のT細胞活性化を抑制します.
- ・T細胞の脳組織内への浸潤を抑制します.
- ・脳組織内での炎症性物質産生を抑制し、ミエリン鞘の破壊を防ぎます.

7 副作用 <33~36ページ>

総症例200例中183例 (91.5%) に副作用が認められ、主な自覚症状は発熱127例 (63.5%), 注射部位紅斑87例 (43.5%), 頭痛64例 (32.0%), 倦怠(感) 40例 (20.0%), 注射部位疼痛39例 (19.5%), 注射部位硬結34例 (17.0%), 嘔気24例 (12.0%), 関節痛22例 (11.0%) 等でした.

主な臨床検査値異常は、リンパ球減少75例 (37.5%), ALT (GPT) 上昇50例 (25.0%), 白血球減少43例 (21.5%), AST (GOT) 上昇41例 (20.5%), γ -GTP上昇36例 (18.0%), 好中球減少32例 (16.0%), 血小板減少11例 (5.5%) 等でした. (承認時)

使用成績調査での調査例1,353例中、905例 (66.9%) に副作用(臨床検査値の異常変動を含む) が認められました. 主な副作用は発熱236例 (17.4%), 注射部位紅斑170例 (12.6%), 肝機能異常126例 (9.3%), 注射部位潰瘍86例 (6.4%), 注射部位硬結72例 (5.3%) 等でした.

主な臨床検査値異常は、白血球数減少161例 (11.9%), ALT (GPT) 上昇126例 (9.3%), γ -GTP上昇91例 (6.7%), リンパ球数減少90例 (6.7%), AST (GOT) 上昇84例 (6.2%) 等でした. (再審査終了時)

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、重度な過敏反応、高度な白血球減少(2,000/mm³未満)・血小板減少(50,000/mm³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、自己免疫現象、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)、類薬の重大な副作用として糖尿病(1型及び2型)、自己免疫現象によると思われる症状・徴候(溶血性貧血等)、ショック、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、急性腎不全、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、狭心症が認められています.

*2017年1月改訂(第18版)

●製品情報

特定生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品^{注)}

遺伝子組換え型インターフェロン-β-1b製剤

ベタフェロン[®]皮下注用 960万国際単位

BETAFERON[®] SC inj. 960

注射用乾燥インターフェロン-β-1b(遺伝子組換え)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- (1) 本剤の投与により、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。
【重大な副作用】の項参照
- (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。
【重大な副作用】の項参照

〈設定理由〉

- (1) 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】の項を設定しました。
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ります。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ります。
また、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ておく必要があります。
- (2) 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】の項を設定しました。
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ます。壊死は広範囲にわたり、筋膜又は脂肪組織にまで及び癒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ります¹⁾。

[禁忌] (次の患者には投与しないこと)

(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

〈設定理由〉

インターフェロン製剤共通の注意事項です。本剤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りますので投与しないでください。

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

【「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照】

〈設定理由〉

動物試験で、サルに高用量を投与したとき、胎児死亡・流産が認められたとの報告²⁾があります。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。

(3) 重度のうつ病又は自殺念慮の既往歴のある患者

【「警告」，「重大な副作用」の項参照】

〈設定理由〉

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³⁾があります。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起こす⁴⁾ことがありますので投与しないでください。

【関連：「重大な副作用」1)】

(4) 非代償性肝疾患の患者

【症状が悪化するおそれがある。】

〈設定理由〉

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りますので投与しないでください。

(5) 自己免疫性肝炎の患者

【肝炎が悪化するおそれがある。】

〈設定理由〉

インターフェロン製剤共通の注意事項です。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^{4,5)}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ます。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⁶⁾があります。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⁷⁾おそれがありますので投与しないでください。

(6) 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。】

〈設定理由〉

本剤の投与によりけいれんが発症したとの報告があります。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りますので投与しないでください。

●製品情報

(7) 小柴胡湯を投与中の患者【「相互作用」の項参照】

〈設定理由〉

インターフェロン製剤共通の注意事項です。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⁴⁾となっています。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りますので投与しないでください。

(8) 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

〈設定理由〉

インターフェロン製剤共通の注意事項です。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りますので投与しないでください。

[組成]

有効成分	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)	960万国際単位
添加物	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

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。（「使用上の注意」の項参照）

[性状]

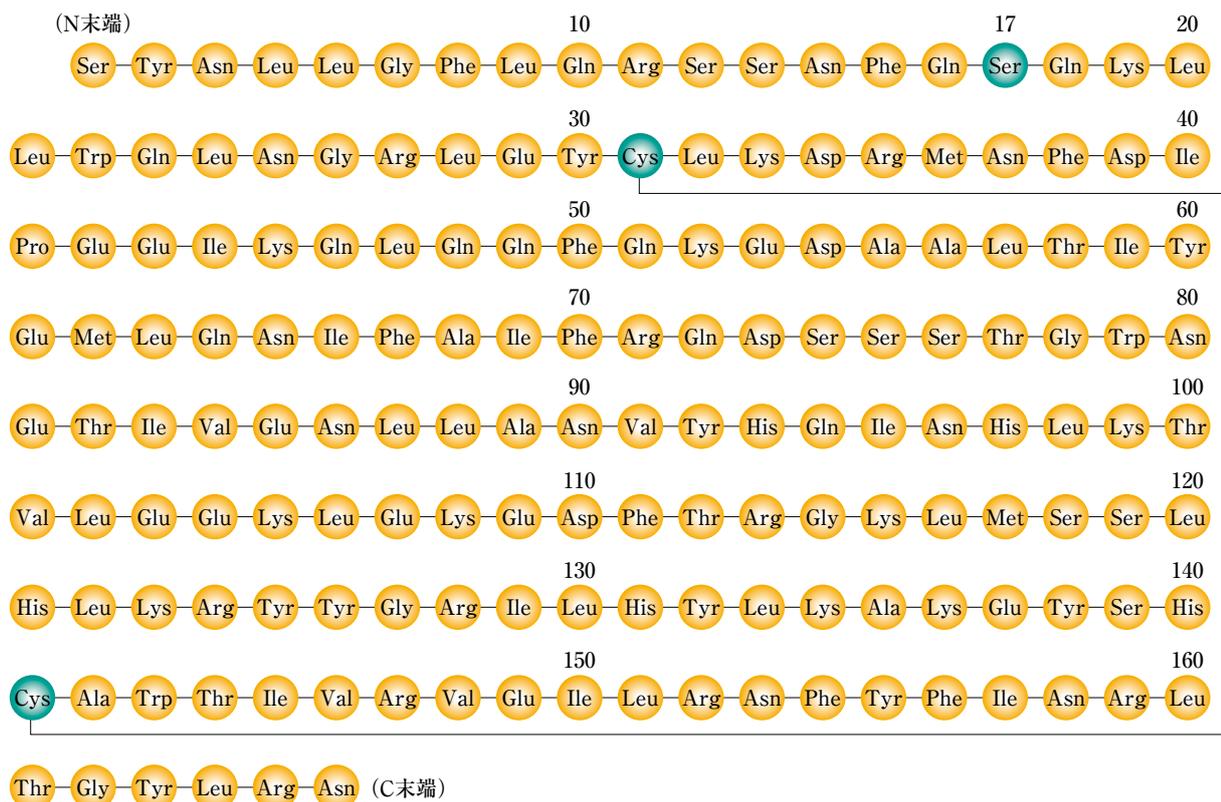
色・性状	白色の塊状の凍結乾燥製剤
浸透圧比 ^{注1)} (生理食塩液に対する比)	約1
pH ^{注1)}	7.1~7.8

注1) 添付溶解液0.54%塩化ナトリウム液1.2mLに溶解したとき

[有効成分に関する理化学的知見]

構造式：165個のアミノ酸からなる蛋白質

天然型配列番号の31番目と141番目のシステイン間にジスルフィド結合が存在する。



一般名：インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)

Interferon Beta-1b (genetical recombination)

略名：IFN- β -1b

分子式：C₉₀₃H₁₃₉₇N₂₄₅O₂₅₂S₅

分子量：19,877.57

[効能・効果]

多発性硬化症の再発予防及び進行抑制

[用法・用量]

通常、成人には800万国単位を皮下に隔日投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (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。
- (2) 注射部位反応（壊死、紅斑、疼痛、硬結、痒痒感、腫脹、発疹等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。

[使用上の注意]

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 精神神経障害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.]

<設定理由>

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⁴⁾であり、うつ病等の精神神経障害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りますので慎重に投与してください。
[[禁忌] (3)の項参照]

- (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.]

<設定理由>

不整脈、高血圧、心筋症等が報告されており、心疾患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りますので慎重に投与してください。

- (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.]

<設定理由>

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ります。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りますので慎重に投与してください。

- (4) 重篤な肝障害又は腎障害のある患者
[症状が悪化するおそれがある.]

<設定理由>

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りますので慎重に投与してください。

また、同様に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りますので慎重に投与してください。

[注意：非代償性肝疾患及び自己免疫性肝炎の患者は禁忌です.]

(5) 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

[症状が悪化するおそれがある.]

〈設定理由〉

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りますので慎重に投与してください。

〔禁忌〕(6) 参照]

(6) アレルギー素因のある患者

〈設定理由〉

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りますので慎重に投与してください。

〔関連〕「禁忌」(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、
「禁忌」(8) 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、「慎重投与」(10) 薬物過敏症の既往歴のある患者]

(7) 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.]

〈設定理由〉

インターフェロン製剤で脳出血等が報告⁹⁾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りますので慎重に投与してください。

(8) 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.]

〈設定理由〉

インターフェロン製剤で糖尿病の増悪又は発症が報告⁹⁾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りますので慎重に投与してください。

(9) 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

[症状が悪化するおそれがある.]

〈設定理由〉

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¹⁰⁾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りますので慎重に投与してください。
なお、自己免疫性肝炎の患者への投与は禁忌です。

〔禁忌〕(5) の説明参照]

(10) 薬物過敏症の既往歴のある患者

〈設定理由〉

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りますので慎重に投与してください。

〔関連〕「禁忌」(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、
「禁忌」(8) 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、「慎重投与」(6) アレルギー素因のある患者]

(11) 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.]

〈設定理由〉

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、ブ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してください。

2. 重要な基本的注意

- (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。

〈設定理由〉

特定生物由来製品共通の注意事項です。患者に説明しなければなら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ています。

- (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(3)項及び(4)項に十分注意すること。

〈設定理由〉

特定生物由来製品共通の注意事項です。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ています。また、感染症発生の可能性をできる限り排除していますが、安全性等の限界についても説明しています。

- (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。

〈設定理由〉

人血清アルブミン製剤共通の注意事項です。

- (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。

〈設定理由〉

人血清アルブミン製剤共通の注意事項です。

- (5) 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。

〈設定理由〉

インターフェロン製剤共通の注意事項です。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ります。症状が認められた場合には、投与継続の可否について慎重に検討する必要があります。また、投与中止後も症状が継続する場合もあり、投与終了後も観察を継続することが望ましいと考えられます。

- (6) 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。

〈設定理由〉

インターフェロン製剤共通の注意事項です。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ります。

- (7) 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し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

〈設定理由〉

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ます。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す。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ります。

- (8) 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 (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP等〕を定期的に（1～3カ月に1回）行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。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。

〈設定理由〉

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ります。投与開始前及び投与中は定期的（1～3カ月に1回）にAST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP等の測定^{※1)}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ります。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ますが、肝機能の追跡調査を行う必要があります。

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ます。

〔関連：「禁忌」(4)非代償性肝疾患の患者、「禁忌」(5)自己免疫性肝炎の患者、「慎重投与」(4)重篤な肝障害又は腎障害のある患者〕

- (9) 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。

〈設定理由〉

インターフェロン製剤共通の注意事項です。本剤は人血清アルブミンを含む製剤であり、過敏症を起こす可能性があります。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、予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ます。

〈プリック試験〉

プリック試験方法	I. 試験用の薬剤濃度	臨床的に使用する薬剤濃度 ^{※1)}
	II. 手 技	① あらかじ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、針を抜く。 ^{※2)}
		② 1分経過後、ガーゼで液を吸い取る。
III. 判定時間及び陽性判定基準	針を抜いた後、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。	

※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。

※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。

岸田 綱太郎, 川俣 順一：インターフェロンの臨床応用, 日本医学館 88, 1992

●製品情報

(10) 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。

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。

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。

〈設定理由〉

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す。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ります。

(11) 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。

〈設定理由〉

インターフェロン製剤共通の注意事項です。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ます。その程度には個人差がありますが、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ります。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す。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れます。

(12) 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を行うこと。

〈設定理由〉

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す。

3. 相互作用

(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	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。

〈設定理由〉

インターフェロン製剤共通の注意事項です。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⁴⁾となっています。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でください。

(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。
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。
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。	
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。	

〈設定理由〉

＜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^{12, 13)}があります。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してください。

＜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^{14, 15)}があります。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してください。

＜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¹⁶⁾があります。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してください。

＜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^{17, 18)}があります。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してください。

4. 副作用

総症例200例中183例(91.5%)に副作用が認められ、主な自覚症状は発熱127例(63.5%)、注射部位紅斑87例(43.5%)、頭痛64例(32.0%)、倦怠(感)40例(20.0%)、注射部位疼痛39例(19.5%)、注射部位硬結34例(17.0%)、嘔気24例(12.0%)、関節痛22例(11.0%)等であった。

主な臨床検査値異常は、リンパ球減少75例(37.5%)、ALT(GPT)上昇50例(25.0%)、白血球減少43例(21.5%)、AST(GOT)上昇41例(20.5%)、 γ -GTP上昇36例(18.0%)、好中球減少32例(16.0%)、血小板減少11例(5.5%)等であった。(承認時)

使用成績調査での調査例1,353例中、905例(66.9%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められた。主な副作用は発熱236例(17.4%)、注射部位紅斑170例(12.6%)、肝機能異常126例(9.3%)、注射部位潰瘍86例(6.4%)、注射部位硬結72例(5.3%)等であった。

主な臨床検査値異常は、白血球数減少161例(11.9%)、ALT(GPT)上昇126例(9.3%)、 γ -GTP上昇91例(6.7%)、リンパ球数減少90例(6.7%)、AST(GOT)上昇84例(6.2%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) うつ病(4.5%)；自殺企図(0.6%)、躁状態(頻度不明)、攻撃的行動(頻度不明)：観察を十分に行い、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、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 間質性肺炎(0.2%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、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こと。また、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。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ため、小柴胡湯と併用しないこと。
- 3) 注射部位壊死(2.3%)：注射部位壊死が報告されており、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。
- 4) けいれん(0.4%)、錯乱(頻度不明)、離人症(頻度不明)、情緒不安定(0.2%)、筋緊張亢進(0.1%)：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継続投与の可否について慎重に検討すること。
- 5) 重度な過敏反応：気管支けいれん(0.1%)、アナフィラキシー(頻度不明)、蕁麻疹(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、適切な処置を行うこと。
- 6) 高度な白血球減少(2,000/mm³未満)(0.1%)・血小板減少(50,000/mm³未満)(頻度不明)、汎血球減少(0.1%)：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、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 7) 重篤な肝障害(1.1%)：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ので、定期的に肝機能検査[AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP等]を行うこと。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。
- 8) 心筋症(頻度不明)：心筋症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 9) 甲状腺腫(0.1%)、甲状腺機能異常(0.5%)：甲状腺腫、甲状腺機能異常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。

- 10) 敗血症 (0.1%) : 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) 自己免疫現象 : 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 (0.1%), 全身性エリテマトーデス (0.1%), 1型糖尿病の増悪又は発症 (頻度不明)〕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し, 適切な処置を行うこと.
- 12) ネフローゼ症候群 (頻度不明) : 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ることがあるので, 定期的に尿検査 (尿蛋白) を行うこと. 異常が認められた場合には減量又は休業するなど適切な処置を行うこと.
- *13) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 溶血性尿毒症症候群 (HUS) (頻度不明) : TTP (主徴: 血小板減少, 破碎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, 破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血, 急性腎不全) 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など観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと.

* (2) 重大な副作用 (類薬)

- 1) 糖尿病 (1型及び2型) : 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ので, 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, 適切な処置を行うこと.
- 2) 自己免疫現象によると思われる症状・徴候 (溶血性貧血等) : 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, 適切な処置を行うこと.
- 3) ショック : 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, 適切な処置を行うこと.
- 4) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) : 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, 適切な処置を行うこと.
- 5) 急性腎不全 : 患者の状態を十分に観察し, 定期的に腎機能検査を行うこと. 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.
- 6) 脳出血, 消化管出血, 球後出血 : 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, 適切な処置を行うこと.
- 7) 認知症様症状 (特に高齢者), 麻痺, 心不全, 狭心症 : 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, 適切な処置を行うこと.

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので, このような場合には適切な処置を行うこと.

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
全身症状	インフルエンザ様症状 (発熱 ^{注2)} , 倦怠感, 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	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇	Al-P 上昇		肝炎
泌尿器系		蛋白尿	膀胱炎	尿意切迫
精神神経系		めまい, 不眠, 抑うつ, 傾眠, 片頭痛	神経過敏	運動過多, 健忘, 緊張亢進, 言語障害
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		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	体重増加	高尿酸血症, 低血糖, 体重減少

●製品情報

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
呼吸器系		咽頭炎	呼吸困難, 副鼻腔炎	喉頭炎
消化器系		嘔気, 嘔吐, 下痢, 便秘, 胃腸障害	膵炎	
皮膚		発疹, 脱毛(症), 痒痒, 紅斑		
眼			視力異常	結膜炎
子宮		月経異常, 不正出血	月経過多	骨盤痛
乳房				乳房痛, 乳腺線維 嚢胞症, 乳房腫瘍
投与部位	注射部位反応(紅斑 ^{注3)} , 疼痛, 硬結, 痒痒感, 腫脹, 発疹等)			
その他	頭痛	血清総蛋白減少, 血清アルブミン 低下, 食欲減退, 腰痛, 無力症, 熱感, 腹痛, 筋無力症, 全身浮腫, 気分不良	リンパ節症	嚢胞

※自発報告につき頻度不明

注2) 発熱(発現頻度: 23.4%) に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

注3) 注射部位紅斑(発現頻度: 16.5%)

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

[動物試験(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。]

(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[動物試験(ラット)において本剤の¹²⁵I-標識体を投与したとき、放射能の乳汁中への移行が認められたとの報告がある。]

7. 小児等への投与

幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

(1) 投与経路: 皮下にのみ投与すること。

(2) 投 与 時: 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。

(3) 調製方法: 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。

9. その他の注意

(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¹⁹⁾がある。

(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。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等は5～17頁をご参照ください。

一部承認外の成績が含まれるデータを記載していますが、承認時に評価された試験成績であるためご紹介しています。

●臨床成績

[再発・寛解型多発性硬化症，二次進行型多発性硬化症における臨床成績]

国内第Ⅱ相臨床試験^{20, 21)}

試験目的 日本人再発・寛解型多発性硬化症患者に対するベタフェロンの有効性及び安全性の検討，ならびに北米第Ⅲ相試験成績の日本人患者における再現性の検討

対象 再発・寛解型多発性硬化症患者205例

〈主な選択基準〉

- Poserらの多発性硬化症診断基準^{a)}により「診断確実（臨床的）」と診断された患者
- これまでに明らかな再発と寛解が認められた患者
再発の定義：新しい神経学的異常の発現又は過去の発作時の神経学的異常の再発現をいう。この臨床症状の変化は少なくとも24時間以上続くものとし、悪化前に神経症状の安定又は改善が30日間続いたものをいう。
寛解の定義：少なくとも24時間以上継続した神経学的異常の完全な消失又は重症度の明らかな減少が少なくとも1カ月以上継続したものをいう。
- 年齢が16歳以上60歳未満の患者
- EDSS^{b)} スコアが7.0以下の患者（5.5以下の患者が望ましい）
- 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

a) P38の<Poserらの多発性硬化症（MS）診断基準>を参照 b) P39の<総合障害度（EDSS）の評価基準>を参照

試験方法 二重盲検並行群間比較試験

投与方法 ベタフェロン（インターフェロン-β-1b）800万国際単位（8MIU）又は160万国際単位（1.6MIU）を自己皮下注射により隔日皮下投与した（ただし，1～7回目は各々半量を隔日皮下投与）。

試験期間 2年間

評価項目 主要評価項目：年間再発率

副次評価項目：再発時重症度非再発症例率，初回再発までの期間，2回目再発までの期間，再発期間，MRI病巣面積の変化等

20) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [RRMS患者を対象とした国内第Ⅱ相試験]

21) Saida, T. et al.: Neurology 64 : 621-630, 2005 COI: バイエル (旧日本シエーリング) からの支援あり

■患者背景

項目	1.6MIU群 (n=93)	8MIU群 (n=95)	p-値	
性	男	29 (31.2%)	26 (27.4%)	0.63 ^{a)}
	女	64 (68.8%)	69 (72.6%)	
年齢 (歳, 平均値±SD)	36.3±11.4	35.5±10.9	0.60 ^{b)}	
発症年齢 (歳, 平均値±SD)	28.3±10.9	29.2±10.7	0.38 ^{b)}	
罹病期間 (年, 平均値±SD)	8.0±6.6	6.3±5.3	0.12 ^{b)}	
神経学的推定病巣	脊髄	68 (73.1%)	65 (68.4%)	0.52 ^{a)}
	脳幹・小脳	61 (65.6%)	60 (63.2%)	0.76 ^{a)}
	大脳	54 (58.1%)	53 (55.8%)	0.77 ^{a)}
	視神経	57 (61.3%)	50 (52.6%)	0.24 ^{a)}
病型	視神経脊髄型 ^{c)}	18 (19.4%)	22 (23.2%)	0.59 ^{a)}
	通常型	75 (80.6%)	73 (76.8%)	
過去1年間の再発回数 (平均値±SD)	1.9±1.2	2.0±1.3	0.59 ^{b)}	
EDSSスコア	～3.5	69 (74.2%)	72 (75.8%)	0.76 ^{b)}
	4.0～5.5	8 (8.6%)	9 (9.5%)	
	6.0～7.0	16 (17.2%)	14 (14.7%)	
NRS (平均値±SD)	79.9±15.9	81.6±16.5	0.31 ^{b)}	
MRI病巣面積 (mm ² , 平均値±SD)	2,021±2,877	1,734±2,430	0.61 ^{b)}	

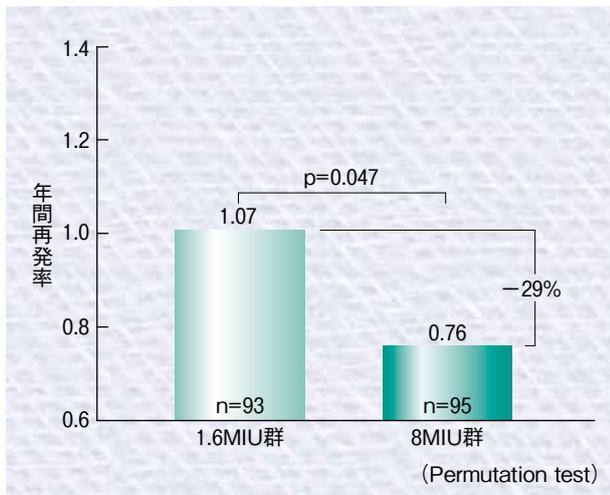
a) Fisher's exact test b) 2標本 Wilcoxon test c) 脊髄のみ，又は脊髄と視神経にのみ病巣を有する症例

※ベタフェロンの用法・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。」です。

●臨床成績

■年間再発率 [主要評価項目]

ベタフェロン8MIU群の年間再発率は0.76回/年であり、1.6MIU群の1.07回/年に比べ有意に低かった (p=0.047, Permutation test)。

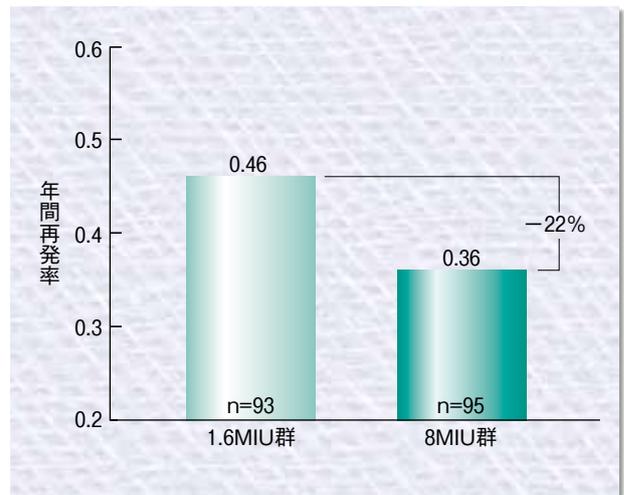


■再発時重症度 (中等度以上*の年間再発率)

[副次評価項目]

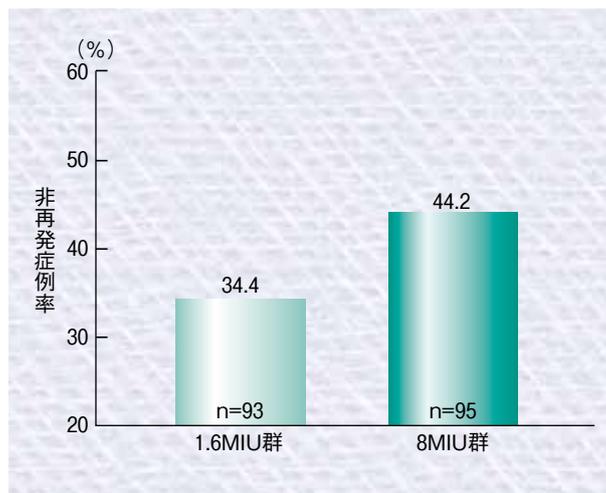
重症度が中等度以上*の年間再発率は、ベタフェロン8MIU群で0.36回/年、1.6MIU群で0.46回/年であった。

※NRS合計点の低下が8点以上の再発



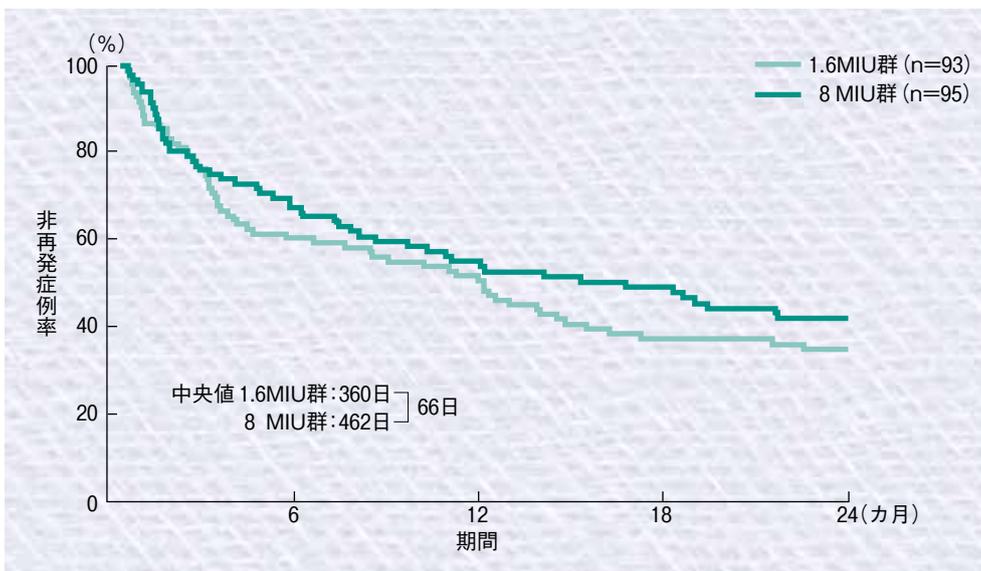
■非再発症例率 [副次評価項目]

再発が認められなかった症例 (非再発症例率) は、ベタフェロン8MIU群で44.2%、1.6MIU群で34.4%であった。



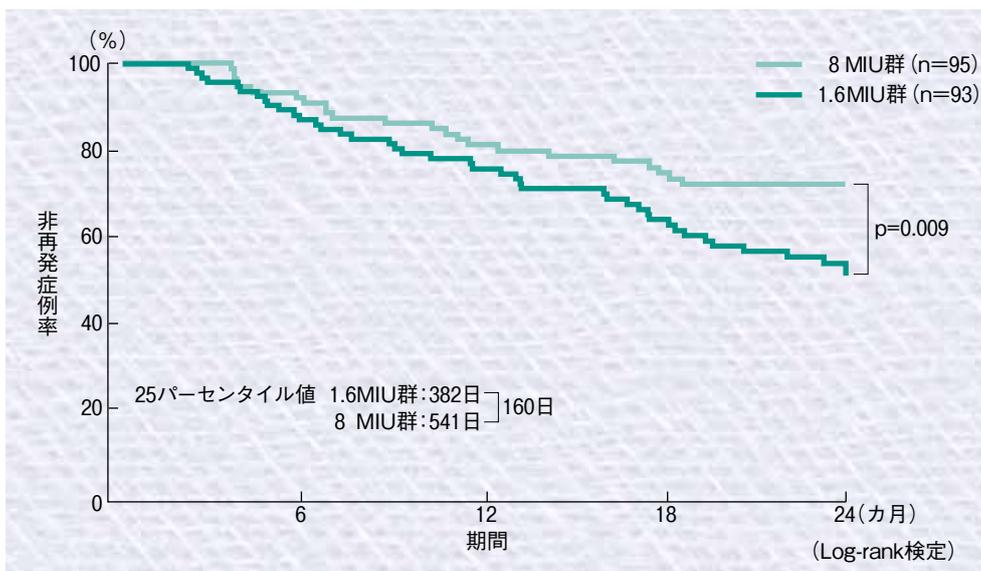
■初回再発までの期間 (Kaplan-Meier曲線) [副次評価項目]

初回再発までの期間 (中央値) についてはベタフェロン8MIU群と1.6MIU群で有意差はなかったが、初回再発までの日数 (中央値) は、8MIU群で426日であり、1.6MIU群の360日に比べ約70日間延長した。



■2回目再発までの期間 (Kaplan-Meier曲線) [副次評価項目]

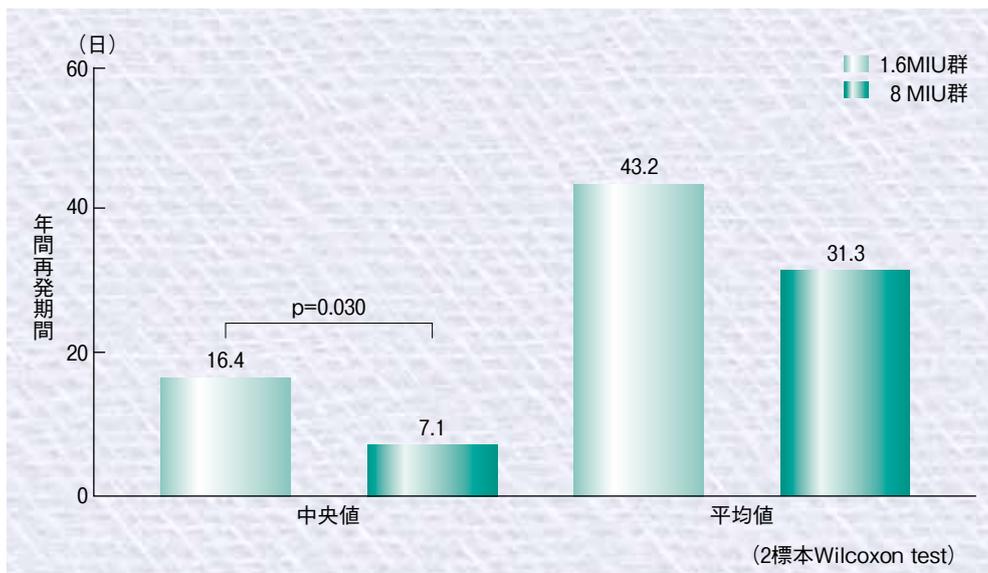
ベタフェロン8MIU群の2回目再発までの期間 (25パーセンタイル値) は541日であり、1.6MIU群の382日に比べ有意に延長した ($p=0.009$, Log-rank検定)。



●臨床成績

■年間再発期間（中央値）〔副次評価項目〕

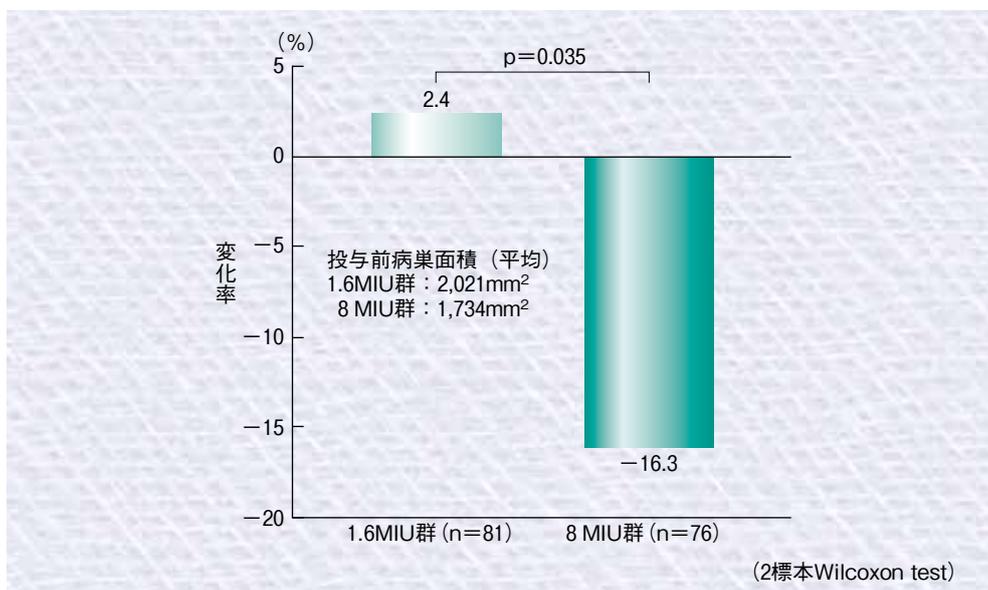
年間再発期間（中央値）は、ベタフェロン8MIU群で7.1日であり、1.6MIU群の16.4日に比べ有意に短かった（ $p=0.030$, 2標本Wilcoxon test）。



■MRI総病巣面積の変化率〔副次評価項目〕

MRI T2強調画像から得られた病巣面積の投与開始から最終観察時までの変化率は、ベタフェロン8MIU群では-16.3%であり、1.6MIU群の+2.4%に比べて有意に抑制されていた（ $p=0.035$, 2標本Wilcoxon test）。

<MRI平均病巣面積の投与開始からの変化率>



■安全性

有害事象発現率は、ベタフェロン1.6MIU群94.8% (91/96例), 8MIU群96.9% (93/96例)であった。1.6MIU群及び8MIU群の主な事象は、発熱58.3%及び78.1%, 注射部発赤43.8%及び44.8%, 頭痛35.4%及び39.6%, インフルエンザ様症状36.53%及び39.6%, 倦怠(感) 13.5%及び29.2%等であった。発熱, 倦怠(感), 悪寒, 腰痛, 不眠症の発現率は8MIU群で高かった。重篤な有害事象は1.6MIU群10例, 8MIU群18例に認められた。そのうち治験薬との関連性が否定されなかった有害事象は1.6MIU群で7例, 8MIU群で11例に認められ, 白血球減少, 好中球減少, 肝機能障害, うつ症状, けいれん発作等であった。投与中止に至った症例は, 1.6MIU群で7例, 8MIU群で13例, 死亡例は認められなかった。

<主な有害事象>

	1.6MIU群 (n=96)		8MIU群 (n=96)	
	n	%	n	%
発熱	56	58.3	75	78.1
発赤*	42	43.8	43	44.8
頭痛	34	35.4	38	39.6
インフルエンザ様症状	35	36.5	38	39.6
倦怠(感)	13	13.5	28	29.2
疼痛*	16	16.7	22	22.9
悪心	21	21.9	13	13.5
硬結*	15	15.6	19	19.8
関節痛	8	8.3	16	16.7
壊死*	6	6.3	13	13.5
上気道感染	10	10.4	7	7.3
不眠症	2	2.1	10	10.4

*注射部位事象 安全性解析対象集団 いずれかの群で10%以上の事象を抜粋

臨床検査値異常の発現率はベタフェロン1.6MIU群90.6% (87/96例), 8MIU群86.5% (83/96例)であった。1.6MIU群及び8MIU群の主な臨床検査値異常は, 白血球数減少 21.9%及び27.1%, 好中球数減少 17.7%及び24.0%, リンパ球数減少 51.0%及び53.1%, AST (GOT) 上昇31.3%及び34.4%, ALT (GPT) 上昇 39.6%及び43.8%, γ -GTP上昇 28.1%及び33.3%であった。

グレードが3又は4の変動が認められたのは, 白血球数減少が8MIU群のみ1例, 好中球数減少が1.6MIU群1例, 8MIU群3例 (3.1%) リンパ球数減少が1.6MIU群59例 (61.5%), 8MIU群64例 (66.7%), AST (GOT) 上昇が1.6MIU群1例, 8MIU群2例 (2.1%), ALT (GPT) 上昇が1.6MIU群3例 (3.1%), 8MIU群5例 (5.2%), γ -GTP上昇が1.6MIU群4例 (4.2%), 8MIU群9例 (9.4%), 及びALP上昇が8MIU群のみ1例であった。

●臨床成績

海外データ

再発・寛解型多発性硬化症に対するベタフェロンの臨床効果（北米第Ⅲ相臨床試験）^{22~24)}

試験目的 再発・寛解型多発性硬化症患者に対するベタフェロンの有効性及び安全性の検討

対 象 再発・寛解型多発性硬化症患者338例

〈主な選択基準〉

- Poserらの多発性硬化症診断基準^{a)}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
- これまでに明らかな再発と寛解が認められた患者
再発の定義：新しい神経学的異常の発現又は過去の発作時の神経学的異常の再発現をいう。この臨床症状の変化は少なくとも24時間以上続くものとし、悪化前に神経症状の安定又は改善が30日間続いたものをいう。
寛解の定義：少なくとも24時間以上継続した神経学的異常の完全な消失又は重症度の明らかな減少が少なくとも1カ月以上継続したものをいう。
- 過去2年間に2回以上の再発が認められた患者
- 年齢が18～50歳の患者
- EDSS^{b)}スコアが0～5.5の患者

a) P38の〈Poserらの多発性硬化症（MS）診断基準〉を参照 b) P39の〈総合障害度（EDSS）の評価基準〉を参照

試験方法 プラセボ対照二重盲検比較試験

投与方法 ベタフェロン（インターフェロン-β-1b）800万国単位（8MIU）、160万国単位（1.6MIU）又はプラセボを隔日皮下投与した（ただし、1～7回目は各々半量を隔日皮下投与）。

試験期間 2年間（最長5年間^{a)}）

評価項目 主要評価項目：（年間）再発率、非再発症例率

副次評価項目：初回再発までの期間、2回目再発までの期間、MRI画像上の病巣数及び面積の変化等

a) ベタフェロンが米国で承認されるまでの最長5年間、プラセボ対照二重盲検試験が継続された。

22) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [RRMS患者を対象とした北米第Ⅲ相試験]

23) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Neurology 43: 655-661, 1993 COI: バイエル (旧Berlex laboratories) からの支援あり

24) Paty, D. W. et al.: Neurology 43: 662-667, 1993

■患者背景

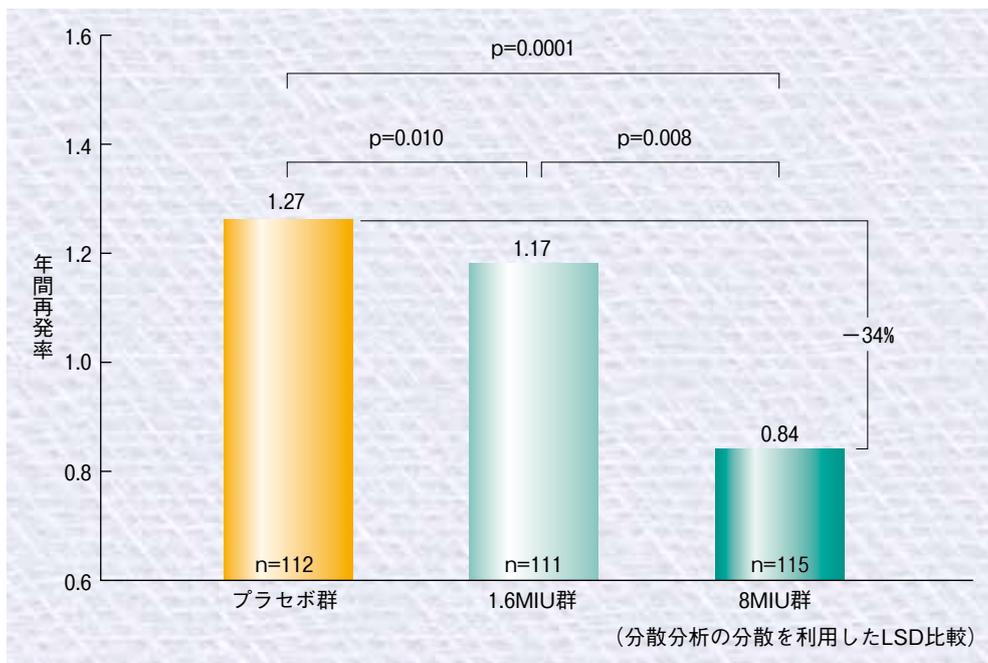
項目	プラセボ群 (n=112)	ベタフェロン		p-値 ^{b)}
		1.6MIU群 (n=111)	8MIU群 (n=115)	
性	女	80	74	0.755
	男	32	37	
人種	白人	105	104	0.952
	その他	7	7	
年齢 (歳, 平均値±SE)	36.2±0.6	35.2±0.7	34.8±0.6	0.149
体重 (kg, 平均値±SE)	68.9±1.6 ^{a)}	69.3±1.5	70.7±1.6	0.761
診断時年齢 (歳, 平均値±SE)	32.3±0.6	30.8±0.7	30.4±0.6	0.030
罹病期間 (年, 平均値±SE)	3.9±0.4	4.4±0.4	4.4±0.4	0.394
開始時EDSSスコア (平均値±SE)	2.9±0.1	2.9±0.1	3.0±0.1	0.827
開始時NRS (平均値±SE)	80.4±1.1	81.0±1.2	81.0±1.0	0.872
過去2年間の再発回数 (平均値±SE)	3.6±0.2	3.3±0.1	3.4±0.2	0.558
最終再発からの期間 (日, 平均値±SE)	133.8±10.8	136.5±10.3	160.3±11.4	0.492

a) n=110

b) 性、年齢はCochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定、その他は順位データを用いた分散分析

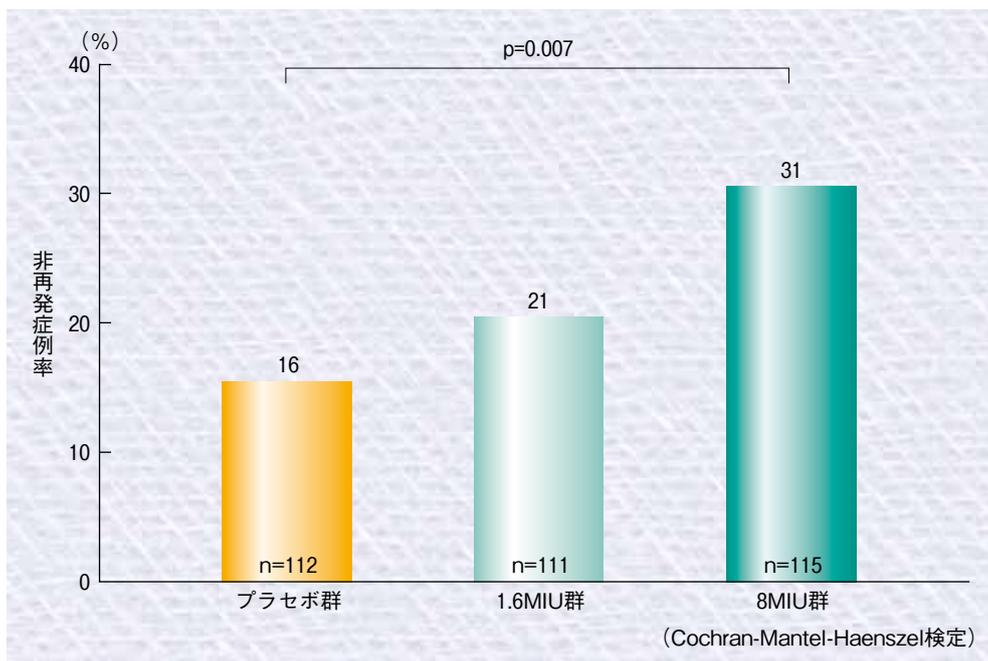
■年間再発率 (2年間) [主要評価項目]

ベタフェロン8MIU群の年間再発率は0.84回/年であり、1.6MIU群の1.17回/年及びプラセボ群の1.27回/年に比べ有意に低かった ($p=0.008$ vs 1.6MIU群, $p=0.0001$ vs プラセボ群, 分散分析の分散を利用したLSD比較)。



■非再発症例率 [主要評価項目]

ベタフェロン8MIU群の再発が認められなかった症例 (非再発症率) は31%であり、プラセボ群の16%に比べ有意に高かった ($p=0.007$, Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



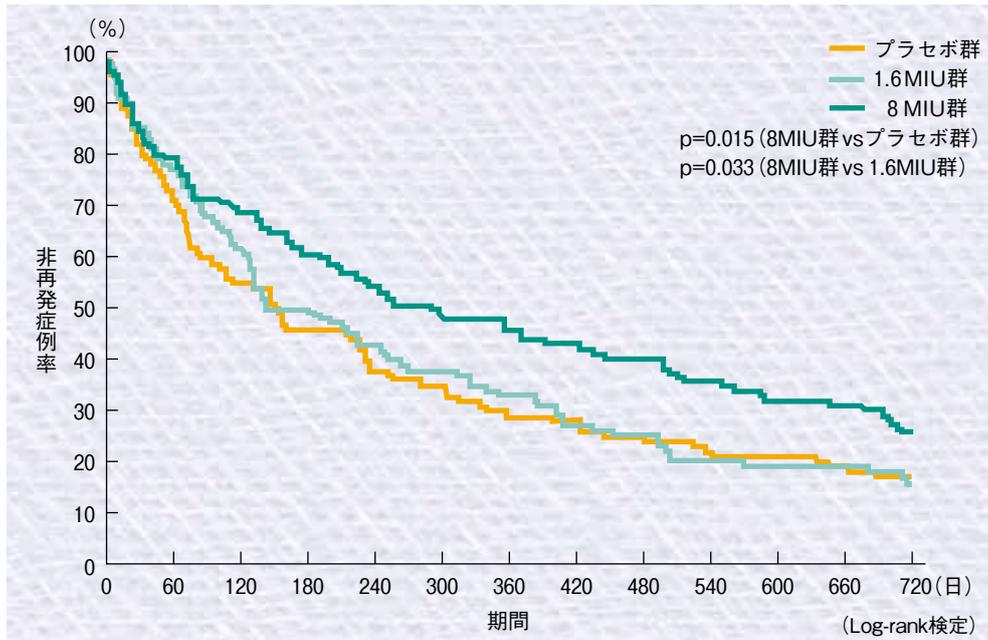
※ベタフェロンの用法・用量は「通常、成人には800万国単位を皮下に隔日投与する。」です。

●臨床成績

■初回再発までの期間 (Kaplan-Meier曲線) [副次評価項目]

初回再発までの日数 (中央値) は, ベタフェロン8MIU群で295日であり, 1.6MIU群の180日及びプラセボ群の153日に比べ有意に延長した ($p=0.033$ vs 1.6MIU群, $p=0.015$ vs プラセボ群, Log-rank検定)。

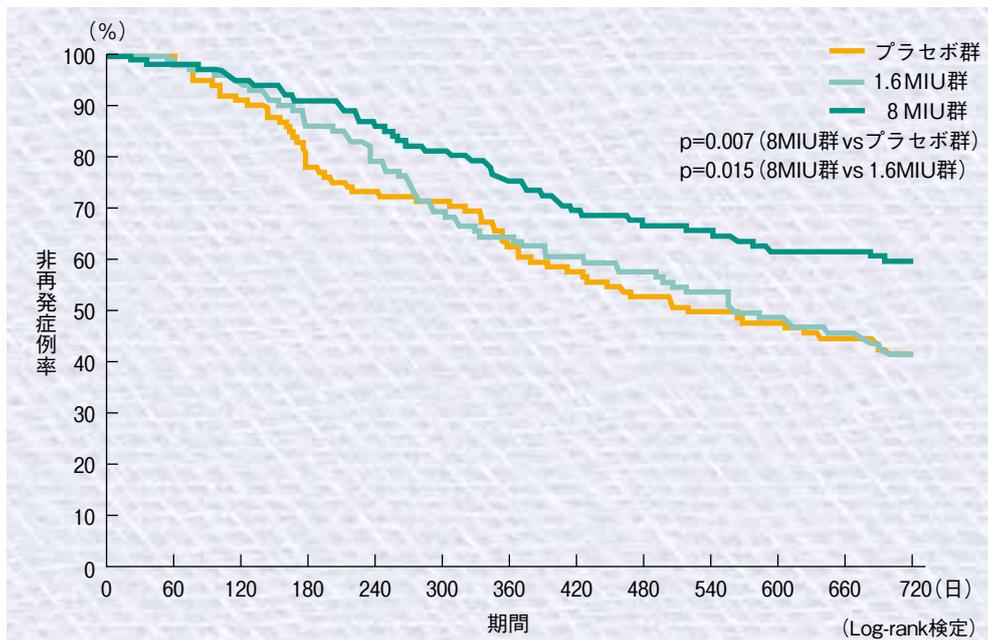
<Kaplan-Meier曲線>



■2回目再発までの期間 (Kaplan-Meier曲線) [副次評価項目]

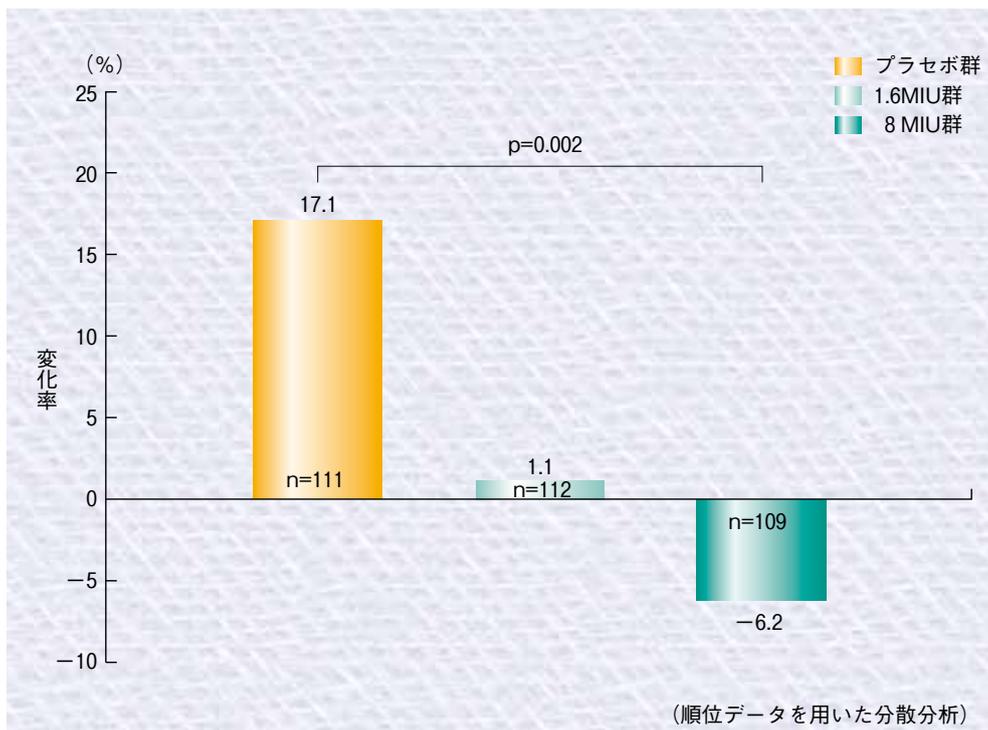
2回目再発までの日数 (中央値) は, ベタフェロン8MIU群で762日以上であり, 1.6MIU群の556日及びプラセボ群の503日に比べ有意に延長した ($p=0.015$ vs 1.6MIU群, $p=0.007$ vs プラセボ群, Log-rank検定)。

<Kaplan-Meier曲線>



■MRI平均総病巣面積の変化率(3年目までの最終評価時)[副次評価項目]

MRI撮像を投与開始時と投与終了時に実施し、T2強調画像から得られた病巣面積を順位データを用いた分散分析により解析した。ベタフェロン8MIU群の投与前と比較した病巣面積の変化率は、1.6MIU群及びプラセボ群に比べて有意に低かった(p=0.002 vs プラセボ群, 順位データを用いた分散分析)。



■安全性

ベタフェロン1.6MIU群(111例), 8MIU群(115例), 及びプラセボ群(112例)の主な有害事象は、頭痛78%, 83%, 及び74%, 注射部炎症63%, 69%, 及び6%, 鼻炎64%, 60%, 及び67%, 発熱40%, 58%, 及び34%, 咽頭炎50%, 50%, 及び50%, 疼痛48%, 49%, 及び41%, インフルエンザ様症状46%, 48%, 及び44%, 悪心41%, 47%, 及び46%, 無力症41%, 47%, 及び35%, 悪寒20%, 44%, 及び18%, 筋肉痛24%, 41%, 及び24%等であった。重篤な有害事象は、1.6MIU群24例, 8MIU群29例, プラセボ群38例で、原疾患に起因するもの以外の重篤な有害事象は1.6MIU群9例, 8MIU群12例, プラセボ群12例に認められた。投与中止に至った有害事象は、1.6MIU群5例, 8MIU群10例, プラセボ群1例で、死亡例は認められなかった。

●臨床成績

海外データ

二次進行型多発性硬化症に対するベタフェロンの臨床効果（欧州第Ⅲ相臨床試験）^{25~27)}

試験目的 二次進行型多発性硬化症患者に対するベタフェロンの有効性及び安全性の検討

対象 二次進行型多発性硬化症患者718例

〈主な選択基準〉

1. 年齢が18~55歳の患者
2. Poserらの多発性硬化症診断基準^{a)}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
3. 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。増悪とは、再発の不完全な回復のことではなく、その間の再発の有無にかかわらず少なくとも6カ月間持続している増悪のことをいう。
4. 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カ月間に2回の再発が認められたか、あるいはEDSS^{b)}スコアの少なくとも1ポイント（EDSSスコアが6.0~7.0の場合は0.5ポイント）以上の増悪が認められた患者
5. EDSSスコアが3.0~6.5の患者

a) P38の<Poserらの多発性硬化症（MS）診断基準>を参照 b) P39の<総合障害度（EDSS）の評価基準>を参照

試験方法 プラセボ対照二重盲検比較試験

投与方法 ベタフェロン（インターフェロン-β-1b）800万国単位（8MIU）又はプラセボを隔日皮下投与した（ただし、1~7回目は各々半量を隔日皮下投与）。

試験期間 3年間

最終登録症例の投与期間が2年になった時点で行われた中間解析において、インターフェロン-β-1b療法の有用性が認められたことから、外部諮問委員会の勧告に基づき中止された。試験中止時の観察期間（平均±SD）はプラセボ群1,054±199日、ベタフェロン群1,068±176日であった。

評価項目 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、投与開始からのEDSSスコアの変化、年間再発率、MRI病巣量（T2強調画像）変化率等

解析計画 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するとともに、試験中止時点の全データを対象とした最終解析を実施した。

以下は試験中止時点における成績を示す。

25) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [SPMS患者を対象とした欧州第Ⅲ相試験]

26) Kappos, L. et al.: Neurology 57: 1969-1975, 2001 COI: バイエル (旧シエーリング) からの支援あり

27) Miller, D. H. et al.: Ann. Neurol. 46 (6): 850-859, 1999 COI: バイエル (旧シエーリング) からの支援あり

■患者背景

項目	プラセボ群(n=358)	ベタフェロン群(n=360)	p-値 ^{a)}	
年齢(歳, 平均値±SE)	40.9±0.4	41.1±0.4	0.799	
性	女	209 (58.1%)	0.093	
	男	128 (35.8%)		
罹病期間(年, 平均値±SE)	13.4±0.4	12.8±0.4	0.710	
再発・寛解型MSと診断されてからの期間(年, 平均値±SE)	8.2±0.3	8.1±0.3	0.815	
進行性の増悪が明らかになってからの期間(年, 平均値±SE)	3.8±0.2	3.8±0.1	0.253	
二次進行型MSと診断されてからの期間(年, 平均値±SD)	2.1±0.1	2.2±0.1	0.396	
治験開始時EDSSスコア(平均値±SD)	5.2±0.1	5.1±0.1	0.121	
	≤3.5	47 (13.1%)	67 (18.6%)	0.116
	4-5.5	142 (39.7%)	140 (38.9%)	
≥6.0	169 (47.2%)	153 (42.5%)		
過去2年間に再発が認められなかった症例 ^{b)}	101 (28.2%)	115 (31.9%)	0.291	

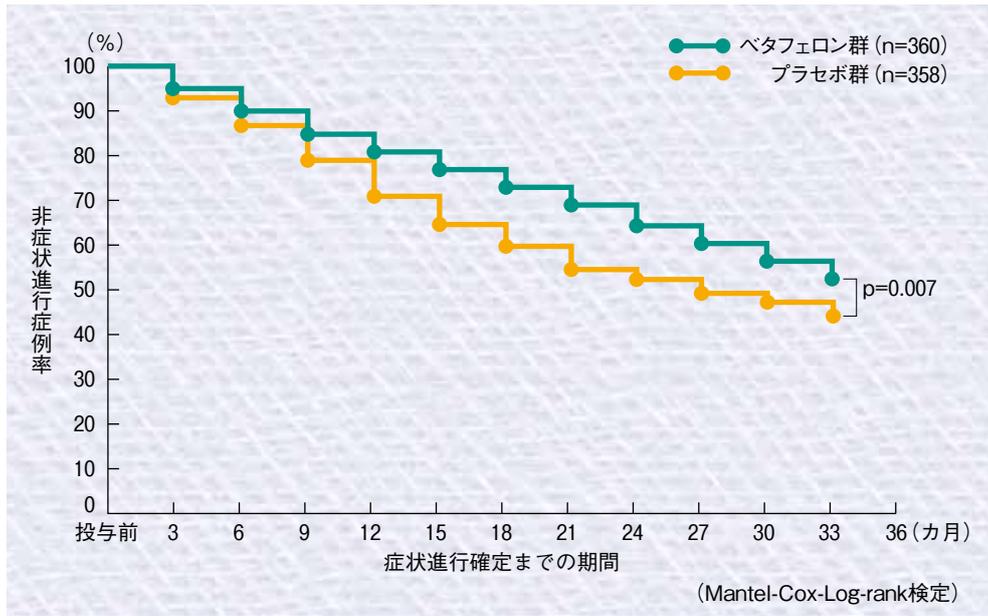
a) 2標本Wilcoxon検定(性, 治験開始時EDSSスコア及び過去2年間に再発が認められなかった症例についてはFisherの直接確率法)

b) プラセボ群の4例, ベタフェロン群の3例については不明

■症状が進行するまでの期間 (Kaplan-Meier曲線) [主要評価項目]

症状が進行するまでの期間が、ベタフェロン8MIU群ではプラセボ群に比べ有意に延長した。この差は9カ月後より明らかとなり、試験期間中持続した。

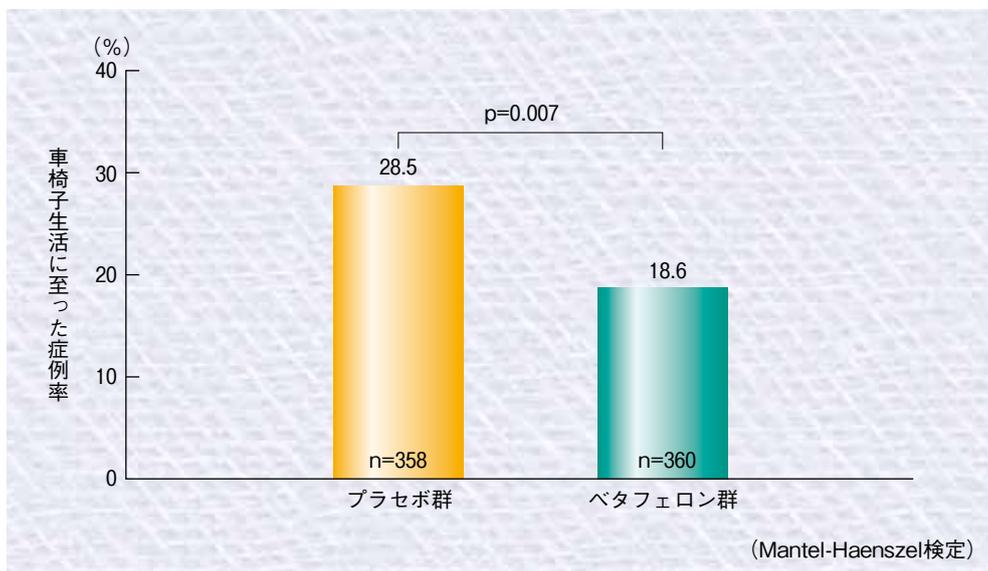
なお、投与開始時に比べEDSSスコアが1ポイント以上増悪した時点で症状が進行したとみなした。



■車椅子生活に至るまでの期間 [副次評価項目]

車椅子生活に至るまでの期間 (EDSSスコアが7.0以上になるまでの期間) が、ベタフェロン8MIU群ではプラセボ群に比べ有意に延長した (36カ月時点, $p=0.005$, Mantel-Cox-Log-rank検定)。この差は12カ月以降で明らかであった。

また、試験期間中に車椅子生活に至った症例率は、プラセボ群の28.5%に対し、ベタフェロン8MIU群で18.6%であり有意に低かった。

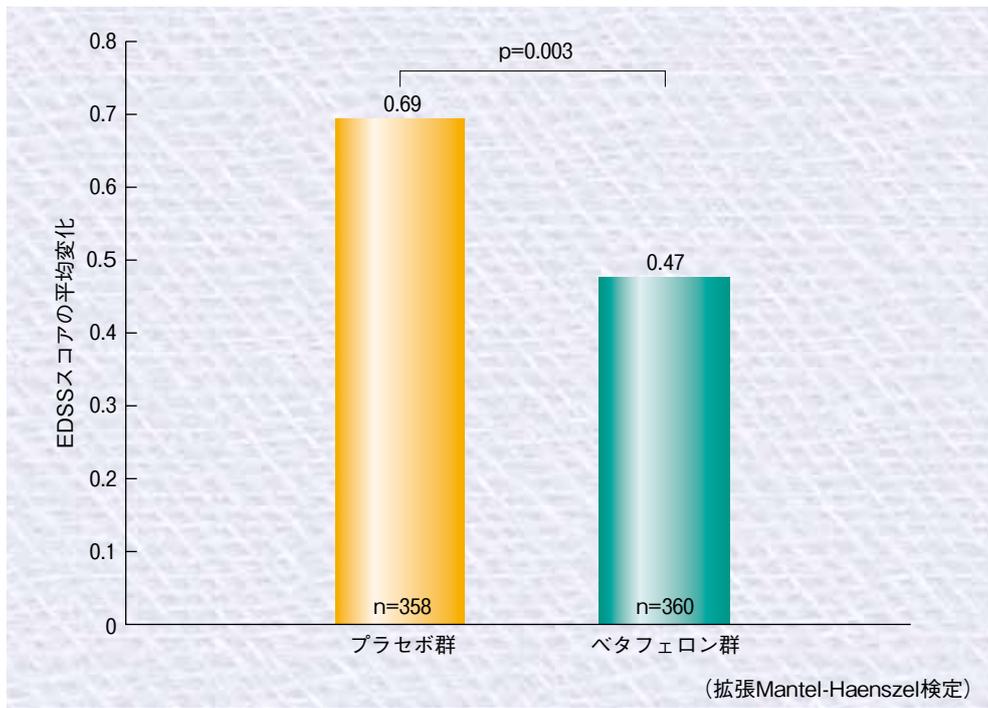


※ベタフェロンの用法・用量は「通常、成人には800万国単位を皮下に隔日投与する。」です。

●臨床成績

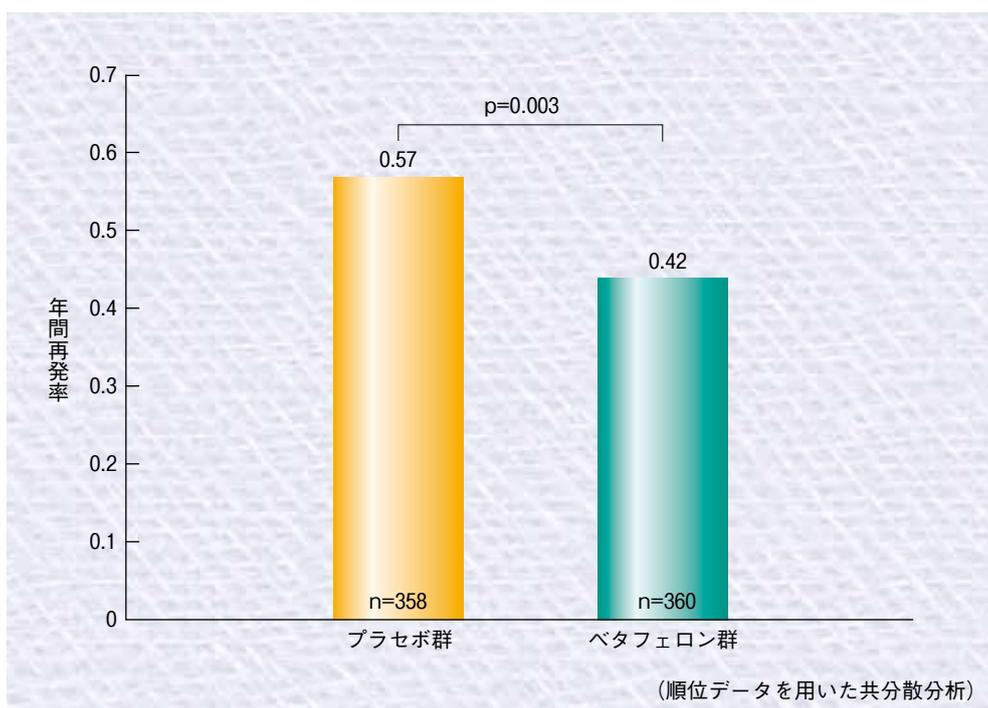
■投与開始からのEDSSスコアの変化 [副次評価項目]

試験終了時における投与開始時からのEDSSスコアの変化は、プラセボ群が0.69ポイント増加したのに対し、ベタフェロン8MIU群は0.47ポイントの増加であり、有意に少なかった。



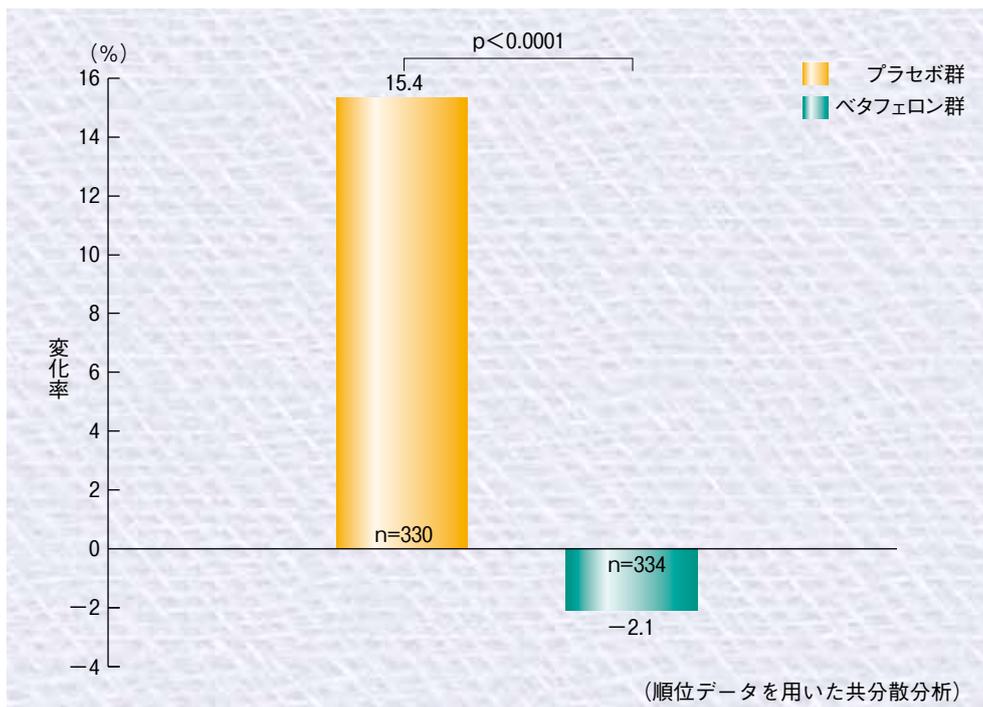
■年間再発率 [副次評価項目]

ベタフェロン8MIU群の年間再発率は0.42回/年であり、プラセボ群の0.57回/年に比べ有意に低かった。



■MRI総病巣面積の変化率 [副次評価項目]

MRI撮像を投与開始時と投与終了時に実施し、T2強調画像から得られた病巣面積を順位データを用いた共分散分析により解析した。投与前と比較した平均病巣面積は、プラセボ群では15.4%増加したのに対し、ベタフェロン8MIU群では2.1%の減少がみられた。



■安全性

有害事象発現率は、ベタフェロン群99.7% (359/360例)、プラセボ群100% (358/358例)であった。主な有害事象は、ベタフェロン群で無力症62.5%、インフルエンザ様症状61.1%、注射部位炎症48.1%、頭痛47.2%、注射部位反応45.8%、プラセボ群で無力症57.8%、神経障害41.3%、頭痛40.8%、筋無力症39.9%、インフルエンザ様症状39.7%等であった。重篤な有害事象はベタフェロン群49.7%、プラセボ群53.6%、投与中止に至った有害事象はそれぞれ41例及び17例に認められた。注射部位症状による中止例がベタフェロン群の10例に認められた。死亡はベタフェロン群の3例 (自殺；関与を否定できない、肺塞栓；因果関係を否定できる、急性肺浮腫を伴う気管支炎による心停止；関連はないと考えられる)、プラセボ群の1例 (自殺) に認められた。

●臨床成績

海外データ

[造影MRIによる評価^{28, 29)}]

試験目的 多発性硬化症の活動病巣の推移に及ぼすベタフェロンの影響を検討した。

対象 再発・寛解型多発性硬化症患者29例

〈主な選択基準〉

ガドリニウム造影病巣が1カ月当たり平均0.5個以上認められる患者

試験方法 非盲検観察試験

投与方法 ベタフェロン（インターフェロン-β-1b）800万国際単位（8MIU）を6カ月間隔日皮下投与した。

評価方法 ガドリニウム造影T1強調画像によりベタフェロン投与前後の活動病巣数を評価した。

評価項目 ガドリニウム造影病巣数（新病巣及び総活動病巣）等

28) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [RRMS患者を対象とした米国MRI試験]

29) Stone, L. A. et al.: Neurology 49: 862-869, 1997 COI: バイエル (旧シエーリング) からの支援あり

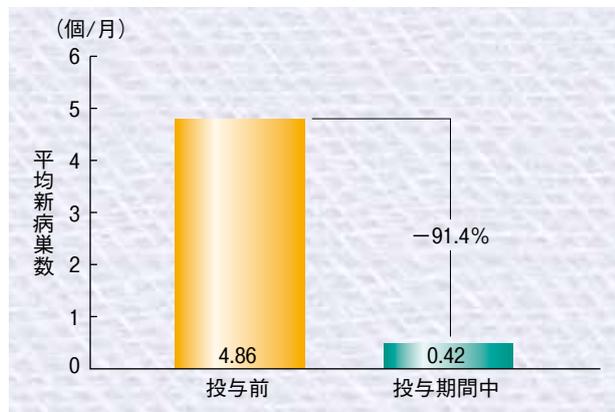
■患者背景

項目	n=29
男女比	9例：20例
平均EDSSスコア（範囲）	2.7（1～6.5）
平均発症年齢（歳，範囲）	27.5（17～47）
平均罹病期間（年，範囲）	9.4（0.5～22）

29例中27例で2～3カ月以内にガドリニウム造影病巣（新病巣及び活動病巣）発現の明らかな低下が認められた。

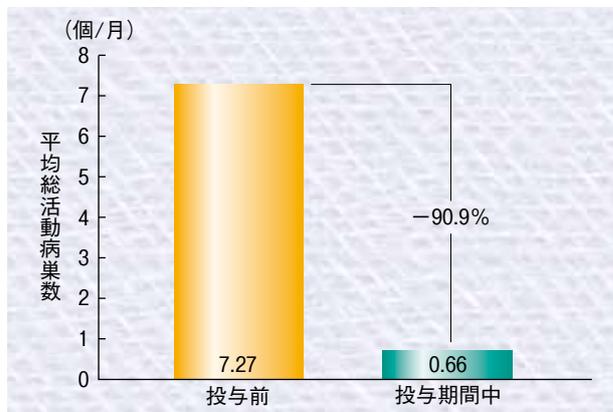
■投与前と投与期間中の新病巣数

新病巣数は、ベタフェロン投与前が平均4.86個/月、投与期間中は0.42個/月であった。



■投与前と投与期間中の総活動病巣数

総活動病巣数は、ベタフェロン投与前が平均7.27個/月、投与期間中は0.66個/月であった。



■安全性

ベタフェロンの投与中止例は認められなかった。

海外データ

[長期投与臨床成績³⁰⁾]

北米第Ⅲ相試験長期継続試験

試験目的 米国及びカナダの12施設において行われた2年間のプラセボ対照第Ⅲ相二重盲検比較試験終了後、再同意が得られた症例を対象に引き続き盲検下で、ベタフェロン長期投与時の再発抑制効果を検討した。

対象 再発・寛解型多発性硬化症患者338例

試験方法 プラセボ対照二重盲検比較試験

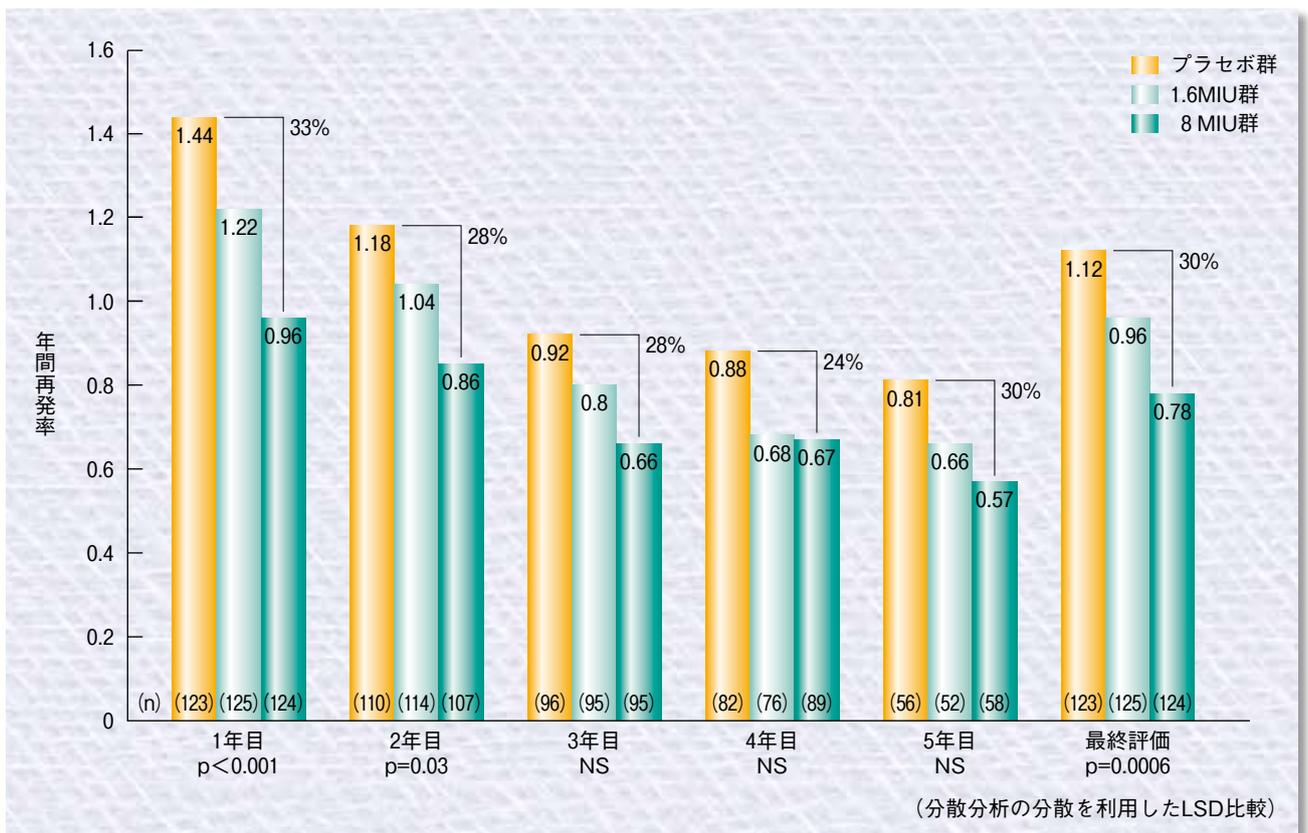
投与方法 ベタフェロン（インターフェロン-β-1b）160万国際単位（1.6MIU）あるいは800万国際単位（8MIU）を隔日皮下投与した。薬剤投与期間（中央値）は、プラセボ群、ベタフェロン1.6MIU群、8MIU群それぞれ46.0カ月、45.0カ月、48.0カ月であった。

評価項目 再発率の推移、安全性等

30) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group et al.: Neurology 45: 1277-1285, 1995 COI: バイエル (旧シエーリング) からの支援あり

■再発率の推移

ベタフェロン8MIU群の3年目以降の各年次別評価では、プラセボ群との間に統計学的有意差を認めなかったが、各年次における再発減少率は30%とほぼ一定していた。また、全投与期間を通じての年間再発率は、ベタフェロン8MIU群で0.78、1.6MIU群で0.96と、ベタフェロン投与群（1.6MIU群、8MIU群）はいずれもプラセボ群の1.12と比べて有意に低率であった。



●臨床成績

[副作用]

総症例200例中183例(91.5%)に副作用が認められ、主な自覚症状は発熱127例(63.5%)、注射部位紅斑87例(43.5%)、頭痛64例(32.0%)、倦怠(感)40例(20.0%)、注射部位疼痛39例(19.5%)、注射部位硬結34例(17.0%)、嘔気24例(12.0%)、関節痛22例(11.0%)等であった。

主な臨床検査値異常は、リンパ球減少75例(37.5%)、ALT(GPT)上昇50例(25.0%)、白血球減少43例(21.5%)、AST(GOT)上昇41例(20.5%)、 γ -GTP上昇36例(18.0%)、好中球減少32例(16.0%)、血小板減少11例(5.5%)等であった。(承認時)

使用成績調査での調査例1,353例中、905例(66.9%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められた。主な副作用は発熱236例(17.4%)、注射部位紅斑170例(12.6%)、肝機能異常126例(9.3%)、注射部位潰瘍86例(6.4%)、注射部位硬結72例(5.3%)等であった。

主な臨床検査値異常は、白血球数減少161例(11.9%)、ALT(GPT)上昇126例(9.3%)、 γ -GTP上昇91例(6.7%)、リンパ球数減少90例(6.7%)、AST(GOT)上昇84例(6.2%)等であった。(再審査終了時)

1. 自覚的副作用

調査の種類	使用成績調査	承認時までの状況
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	承認時迄の状況
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)

副作用等の種類	副作用発現症例数(%)	
	使用成績調査	承認時迄の状況
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)
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)	

副作用等の種類	副作用発現症例数 (%)	
	使用成績調査	承認時迄の状況
胃腸障害(つづき)	31 (2.29)	29 (14.50)
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)
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)
注射部位癬痕	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)

副作用等の種類	副作用発現症例数 (%)	
	使用成績調査	承認時迄の状況
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)	
腔感染	1 (0.07)	
注射部位蜂巣炎	9 (0.67)	2 (1.00)
臍周囲膿瘍	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)	
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)	

●臨床成績

副作用等の種類	副作用発現症例数 (%)	
	使用成績調査	承認時迄の状況
臨床検査(つづき)	385 (28.46)	8 (4.00)
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)	
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)

副作用等の種類	副作用発現症例数 (%)	
	使用成績調査	承認時迄の状況
筋骨格系および結合組織障害(つづき)	52 (3.84)	33 (16.50)
背部痛	6 (0.44)	9 (4.50)
肩径部痛		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)	
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)	

副作用等の種類	副作用発現症例数 (%)	
	使用成績調査	承認時迄の状況
神経系障害(つづき)	98 (7.24)	77 (38.50)
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)	
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)	

副作用等の種類	副作用発現症例数 (%)	
	使用成績調査	承認時迄の状況
呼吸器、胸郭および縦隔障害(つづき)	16 (1.18)	8 (4.00)
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)
皮膚囊腫	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)	
蕁麻疹	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)	
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)	
ぼてり		2 (1.00)

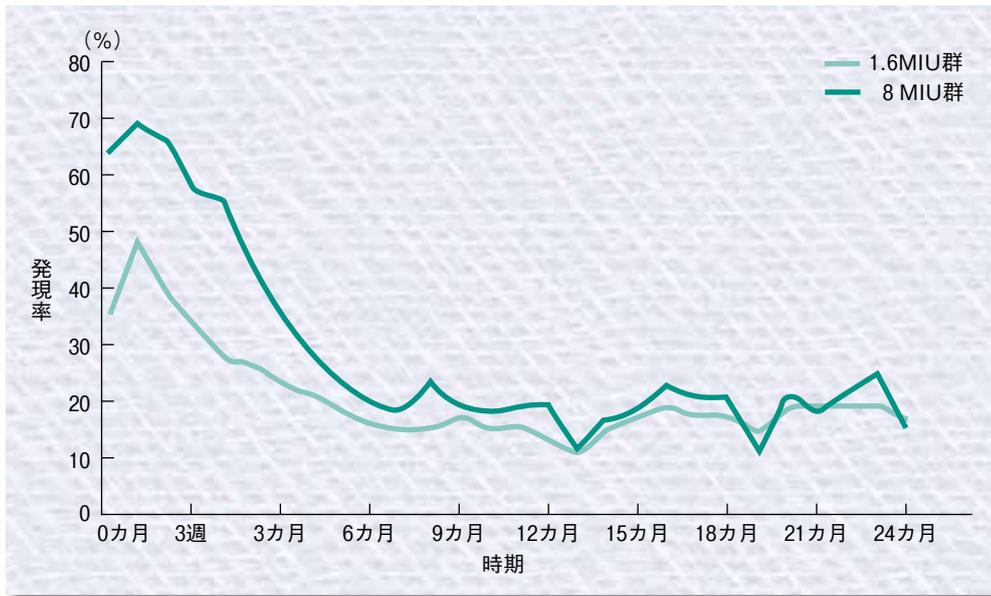
MedDRA/J Ver.13.0

●臨床成績

2. 発現率の推移 (発熱, 注射部位紅斑)

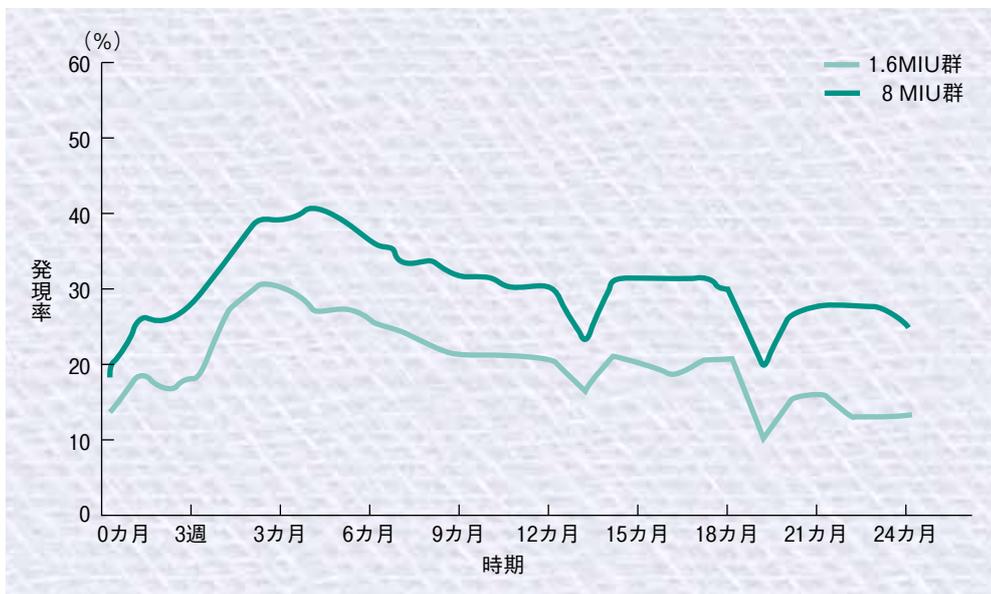
■発熱の発現率の推移

発熱は、投与開始日にベタフェロン1.6MIU群で33.3% (32例), 8MIU群で63.5% (61例)に認められた。発現率は1週後に最も高くなり (1.6MIU群で46.9%, 8MIU群で68.8%), それ以降急速に減少し, 6カ月以後は両群とも10~20%程度の発現率で推移した。



■注射部位紅斑の発現率の推移

注射部位紅斑は、投与開始日にベタフェロン1.6MIU群で12.5% (12例), 8MIU群で17.7% (17例)に認められた。1.6MIU群では投与2カ月後 (30.1%) に, 8MIU群では投与4カ月後 (40.7%) に最も発現率が高くなり, その後徐々に低下した。投与24カ月後の発現率は, 1.6MIU群で12.5% (4例), 8MIU群で24.1% (7例)であった。



[参考]

<Poserらの多発性硬化症 (MS : Multiple Sclerosis) 診断基準>

分類	発作回数 ^{a)}	臨床上の病巣数 ^{b)}	検査上の病巣数 ^{c)}	髄液 OB/IgG
A : 臨床的診断確定				
A1	2	2		
A2	2	1	及び 1	
B : 検査参考診断確定 ^{d)}				
B1	2	1	又は 1	+
B2	1	2		+
B3	1	1	及び 1	+
C : 臨床的MSの疑い				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1	及び 1	
D : 検査参考MSの疑い ^{d)}				
D1	2			+

a) 発作 : 24時間以上持続する神経症状. 他覚的根拠 (医師の記録) の存在が望ましい (数字は発作回数).

b) 臨床的根拠 : 診察による神経学的異常所見. 現在は認めなくても, 専門医の所見であれば過去にあったと判断する (数字は所見より推定される病巣数).

c) 臨床症候以外の根拠 : 誘発電位, 脳CT, 膀胱機能検査などで証明された中枢神経病巣 (数字はその病巣数).

d) 検査で裏付けされたMS : 検査とは髄液中オリゴクローナルバンド(OB)とIgG増加をいう. CTなどの他の検査ではc)に含まれる. Definite (確定)とprobable (可能性の高い) MSに分類される.

<NRS : Neurological Rating Scale>

検査項目		最高点数	正常	軽度	中等度	高度	判定不能	
知的機能と情緒		10	10	7	4	0	?	
脳神経系	(矯正)視力	19	右	2	1.5	0.5	0	?
			左	2	1.5	0.5	0	?
	視野・乳頭 腫孔		右	2.5	1.5	0.5	0	?
			左	2.5	1.5	0.5	0	?
	眼球運動		5	3	1	0	?	
眼振	5	3	1	0	?			
下部脳神経		5	5	3	1	0	?	
運動系	右上肢	20	5	3	1	0	?	
	左上肢		5	3	1	0	?	
	右下肢		5	3	1	0	?	
	左下肢		5	3	1	0	?	
腱反射	右上肢	8	2	1.5	0.5	0	?	
	左上肢		2	1.5	0.5	0	?	
	右下肢		2	1.5	0.5	0	?	
	左下肢		2	1.5	0.5	0	?	
バビンスキー徴候	右	4	2	—	—	0	?	
	左		2	—	—	0	?	
感覚系	右上肢	14	3	2	1	0	?	
	左上肢		3	2	1	0	?	
	体幹		2	1.5	0.5	0	?	
	右下肢		3	2	1	0	?	
	左下肢		3	2	1	0	?	
小脳系	右上肢	10	2	1	0.5	0	?	
	左上肢		2	1	0.5	0	?	
	右下肢		2	1	0.5	0	?	
	左下肢		2	1	0.5	0	?	
	構音障害		2	1	0.5	0	?	
歩行, 体幹のバランス		10	10	7	4	0	?	
特別のカテゴリー 膀胱/直腸 (性功能障害)		0	0	-3	-7	-10	?	
NRS合計点数		100						

●臨床成績

<総合障害度評価尺度 (EDSS : Expanded Disability Status Scale) の評価基準>

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10		
	歩行可能 (補助なし歩行)											補助具歩行		車イス生活		ベッド生活		Death (MSのため)				
	神経学的所見																					
	正常											ごく軽い徴候		軽度障害		中等度障害		比較的高度障害		高度障害		
												歩行可能域 (約)		車イスへの乗降		一日の大半		体の自由がきかずベッドで寝たがり				
												補助なし・休まず		補助具必要		ベッド外		ベッド内				
												>500m; 500m; 300m; 200m; 100m		100m (片側); 100m (両側)		一人でできる		助けが必要な時あり				
												ADL				身の回りのこと		意思伝達・飲食				
												終日の十分な活動				できる		できない				
												自分でできる		最小限の補助が必要		特別な設備が必要						
												補助あっても5m以上歩けず		2, 3歩以上歩けず		多くの事ができる		ある程度できる		できる	できない	
EDSSとFSの組合わせ	FS 0	8コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	4~5コ	5~6コ	6コ	7コ	8コ 組合わせ	7コ	8コ 組合わせ	7コ	8コ 組合わせ	7コ	8コ 組合わせ	FS 0			
	FS 1	*	1コ*	2コ*															FS 1			
	FS 2				1コ	2コ	3~4コ	1~2コ	5コ			35 超	40 超	40 超	40 超				FS 2			
	FS 3					1コ	1コ	2コ											FS 3			
	FS 4							1コ	1コ					3コ以上 組合わせ	3コ以上 組合わせ	** ↓ 2コ以上 組合わせ	↓ 2コ以上 組合わせ	↓ 数コ 組合わせ	↓ 数コ 組合わせ	↓ ほとんど 組合わせ	↓ ほとんど すべて 組合わせ	
	FS 5									1コ	1コ											
	FS 6																					

*他に精神機能は1 (FS) でもよい **非常に希であるが錐体路機能5 (FS) のみ

<EDSS評価上の留意点>

- EDSSは、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能をもとに評価する。
- EDSS評価に先立って、機能別障害度 (FS) を下段の表の基準により評価する。
- EDSSの各グレードに該当するFSグレードの一般的な組合わせは中段の表に示す。歩行障害がない (あっても>500m歩行可能) 段階のEDSS (≤3.5) は、FSグレードの組合わせによって規定される。またEDSS≥4.0では、ADLのみによって規定される。しかし前者のEDSS (≤3.5) 評価上、とくに視覚機能 (FS) のグレードのみは、次のように実際のグレードを1/2にして算定する。

実際に7段階に判定された視覚機能 (FS) グレード	0	1	2	3	4	5	6
EDSS評価上算定する視覚機能 (FS) グレード	0	1	1	2	2	3	3

○FS及びEDSSの各グレードにぴったりのカテゴリーがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

<機能別障害度 (FS : Functional System) の評価基準>

FS	錐体路機能	小脳機能	脳幹機能	感覚機能	膀胱直腸機能	視覚機能	精神機能	その他	
0	◎:正常	◎:正常	◎:正常	◎:正常	◎:正常	◎:正常	◎:正常	◎:なし	
1	①:異常所見あるが障害なし	①:異常所見あるが障害なし	①:異常所見のみ	①:1~2肢:振動覚または描字覚の低下	①:軽度の遅延・切迫・尿閉	①:暗点があり、矯正視力0.7以上	①:情動の変化のみ	①:あり	
2	②:ごく軽い障害	②:軽度の失調	②:中等度の眼振、軽度の他の脳幹機能障害	②:1~2肢:軽度の触・痛・位置覚の低下 3~4肢:振動覚のみ低下	②:中等度の遅延・切迫・尿閉 頻繁な尿失禁	②:悪い方の眼に暗点があり、矯正視力0.7~0.3	②:軽度の知能低下		
3	③:軽度~中等度の対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③:中等度の脳幹または四肢の失調	③:高度の眼振、高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	③:1~2肢:中等度の触・痛・位置覚の低下 3~4肢:軽度の触・痛覚の低下 中等度の固有覚の低下	③:頻繁な尿失禁	③:悪い方の眼に大きな暗点 中等度の視野障害 矯正視力0.3~0.2	③:中等度の知能低下		
4	④:高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④:高度の四肢全部の失調	④:高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	④:1~2肢:高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失 (単独or合併) 2肢以上:中等度の触・痛覚の低下 3肢以上:高度の固有覚の消失	④:ほとんど導尿を要するが、直腸機能は保たれている	④:悪い方の眼に高度視野障害 矯正視力0.2~0.1 悪い方の眼は [grade 3] で 良眼の視力0.3以下	④:高度の知能低下 (中等度の慢性脳徴候)		
5	⑤:完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤:失調のため協調運動全く不能	⑤:嚥下または構音全く不能	⑤:1~2肢:全感覚の消失 頸以下:中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	⑤:膀胱機能消失	⑤:悪い方の眼の矯正視力0.1以下 悪い方の眼は [grade 4] で 良眼の視力0.3以下	⑤:高度の痴呆 高度の慢性脳徴候		
6	⑥:完全な四肢麻痺			⑥:頸以下:全感覚消失	⑥:膀胱・直腸機能消失	⑥:悪い方の眼は [grade 5] で 良眼の視力0.3以下			
?	? :不明	? :不明	? :不明	? :不明	? :不明	? :不明	? :不明	? :不明	
x	小脳機能:脱力 (錐体路機能 [grade 3] 以上) により判定困難な場合, gradeとともにチェックする。					視覚機能:耳側蒼白がある場合, gradeとともにチェックする。			

[血清中濃度]

1. 測定法

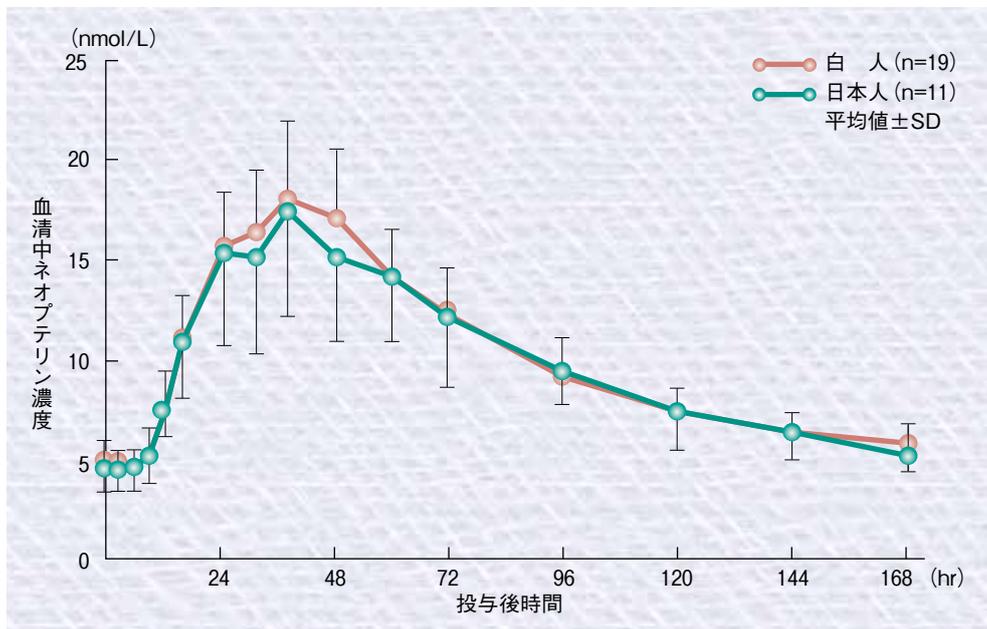
ベタフェロン（インターフェロン- β -1b）皮下投与における血清中インターフェロン濃度はほとんどの症例で定量限界以下であった。そこで、薬物動態及び薬力学の評価にはネオプテリン*を用いた。ベタフェロンの投与量依存的に血清中ネオプテリン濃度の上昇が認められ、ネオプテリンは生物学的反応マーカーとして好適と考えられた。^{31~33)}

2. 血清中ネオプテリン濃度

1) 単回皮下投与（外国人データを含む）³¹⁾

ベタフェロン8MIU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時間後で17~18nmol/LのCmaxを示した後低下し、168時間後にはほぼ投与前値まで低下した。

■ベタフェロン8MIU単回皮下投与時の血清中ネオプテリン濃度推移（健康日本人及び健康白人）



※ネオプテリン

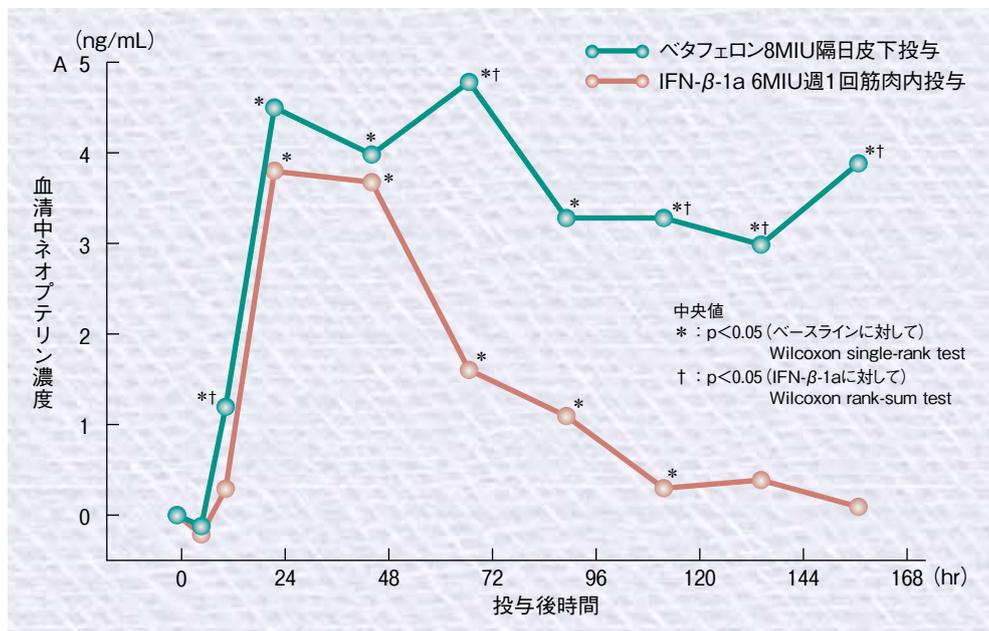
ベタフェロン投与により産生される生理活性物質の1つで、ベタフェロン投与によってもたらされる生体反応又は生物学的効果を反映するものであり、ベタフェロンの治療効果と関係していると考えられる。

●薬物動態

2) 反復皮下投与 (外国人データ)³²⁾

ベタフェロン8MIUを健康米国人 (n=8) に隔日皮下投与し, またインターフェロン- β -1a 6MIU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. ベタフェロン8MIU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. またCmaxは 6.8 ± 0.67 ng/mL, 投与168時間後のAUCは 635.1 ± 89.1 ng.h/Lであった.

■ベタフェロン8MIU隔日皮下投与時及びインターフェロン- β -1a 6MIU週1回筋肉内投与時の血清中ネオプテリン濃度推移 (外国人データ)



3. 血清中インターフェロン濃度

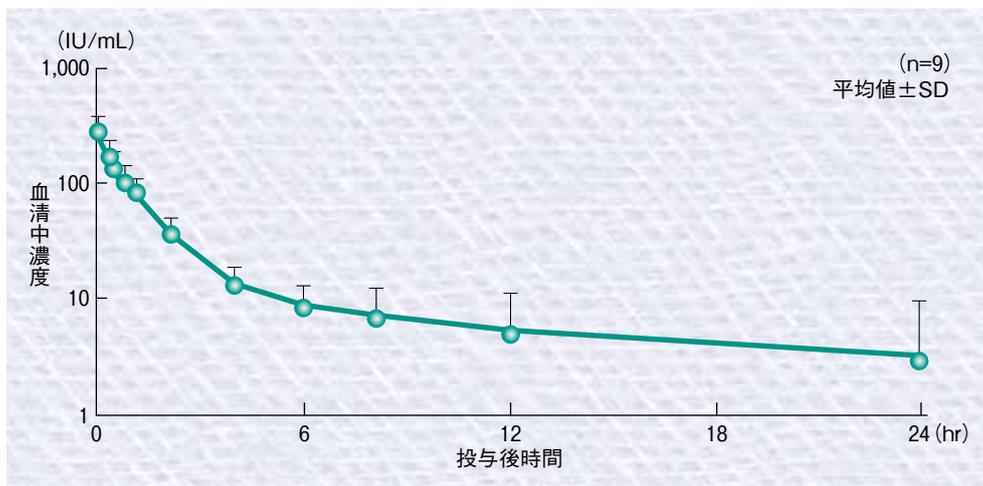
1) 反復皮下投与時 (外国人データ)³³⁾

健康米国人被験者 (n=9) にベタフェロン (インターフェロン- β -1b) 16MIUを1日1回8日間反復皮下投与した試験では、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。

2) 単回静注時 (外国人データ)³³⁾

健康米国人被験者にベタフェロン16MIU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。

■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・16MIU)



[排泄] (ラット)

1. 尿・糞中排泄³⁴⁾

雄ラットに¹²⁵I-標識インターフェロン-β-1b 0.72MIU/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85.3%が尿中に、5.5%が糞中に排泄された。

2. 胆汁中排泄³⁴⁾

胆管及び膀胱カニュレーションを施した雄ラットに¹²⁵I-標識インターフェロン-β-1b 0.72MIU/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。

[分布] (ラット)

1. 臓器及び組織内濃度^{34, 35)}

雄ラットに¹²⁵I-標識インターフェロン-β-1b 0.72MIU/kgを単回皮下投与し、各組織における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、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遊離¹²⁵I由来であると考えられた。

*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。

■¹²⁵I-標識インターフェロン-β-1b 0.72MIU/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

2. 胎盤・胎児などへの移行性³⁴⁾

妊娠11日目のラットに¹²⁵I-標識インターフェロン-β-1b 0.72MIU/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。

■¹²⁵I-標識インターフェロン-β-1b 0.72MIU/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	45±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 (11 IU eq./g未満)

禁忌：(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

使用上の注意：6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

[動物試験(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。]

3. 乳汁中への移行性³⁴⁾

授乳期ラットに¹²⁵I-標識インターフェロン-β-1b 0.72MIU/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。

■¹²⁵I-標識インターフェロン-β-1b 0.72MIU/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

使用上の注意：6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[動物試験(ラット)において本剤の¹²⁵I-標識体を投与したとき、放射能の乳汁中への移行が認められたとの報告がある。]

[作用機序]

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（インターフェロン- β -1b）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有するが、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。

2. 作用機序（推定）

1) 末梢におけるT細胞活性化の抑制^{36~38)}

T細胞がマクロファージなどの抗原提示細胞からの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。インターフェロン- β -1b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、インターフェロン- β -1b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インターフェロン- β -1b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ている。

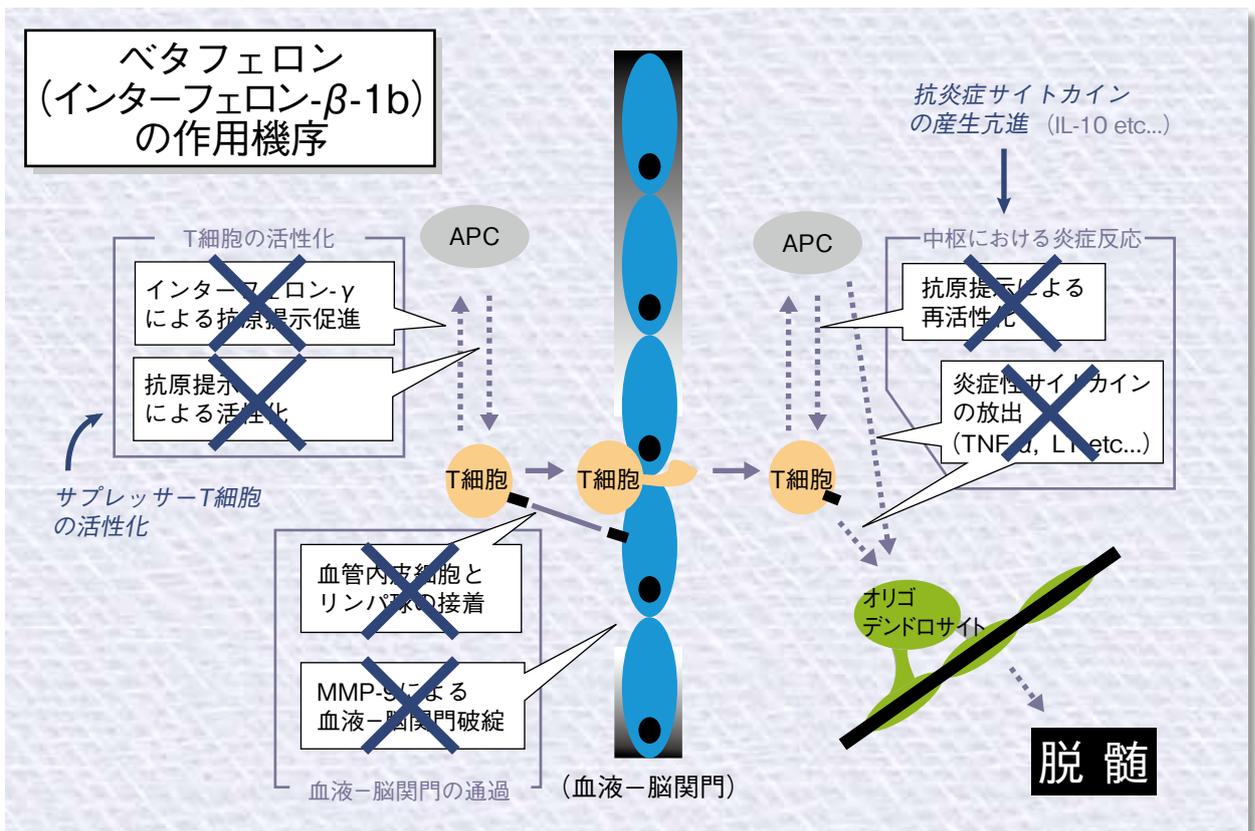
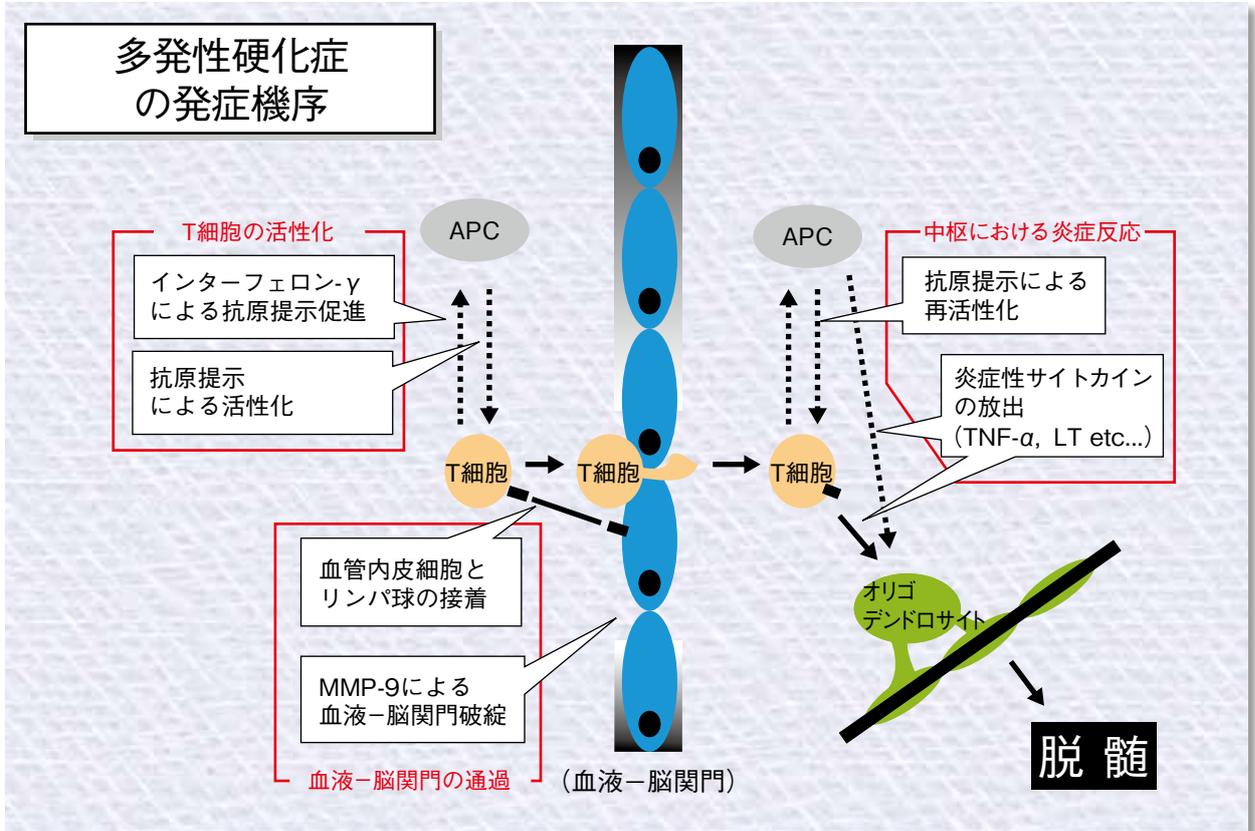
2) 活性化T細胞の血液-脳関門通過の抑制^{39~41)}

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。インターフェロン- β -1b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。インターフェロン- β -1b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。

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^{42~44)}

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。インターフェロン- β -1bはリンパ球の再活性化を抑制すると共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- β 1, 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ようと考えられている。

■多発性硬化症の発症機序とベタフェロン（インターフェロン-β-1b）の作用機序 36~44)



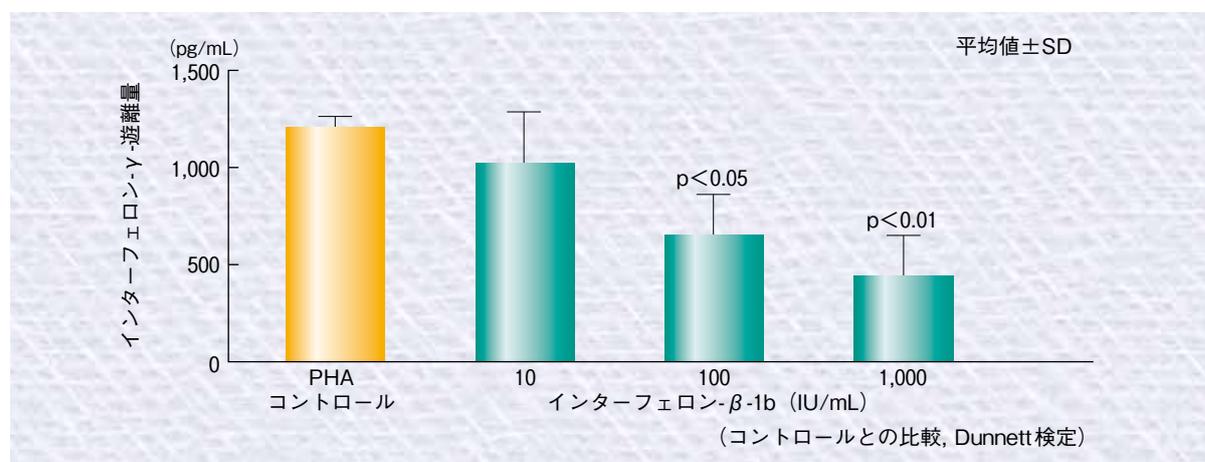
[多発性硬化症に対する効果に関する薬理試験]

1. 免疫調節作用

1) インターフェロン- γ 産生抑制作用 (*in vitro*)³⁶⁾

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。

■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

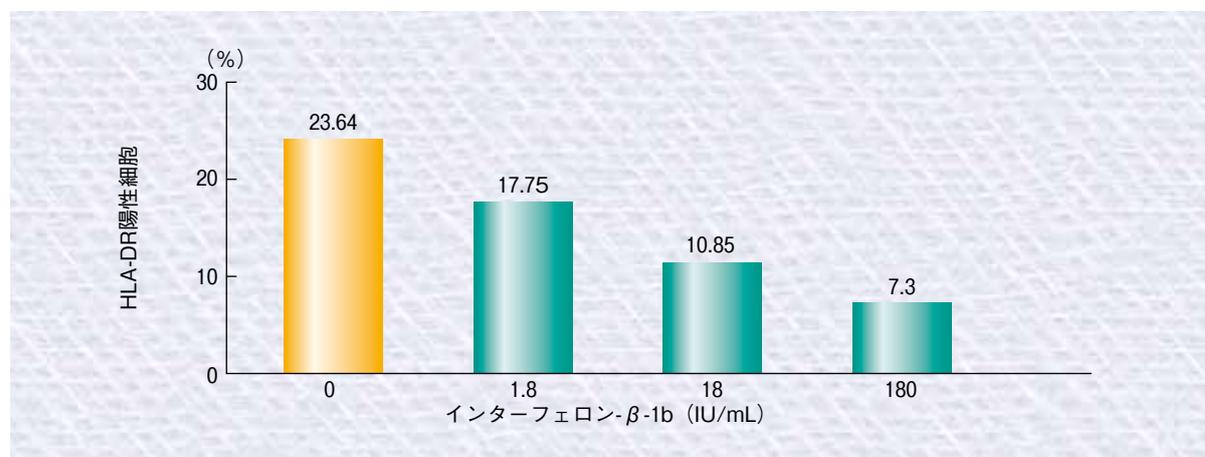


(試験方法) 健康人PBMCsにPHA添加し48時間後の培養上清中の遊離インターフェロン- γ 量をELISA法で定量した。

2) HLA class IIの発現抑制作用 (*in vitro*)³⁷⁾

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により濃度依存的な抑制が示唆された。

■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

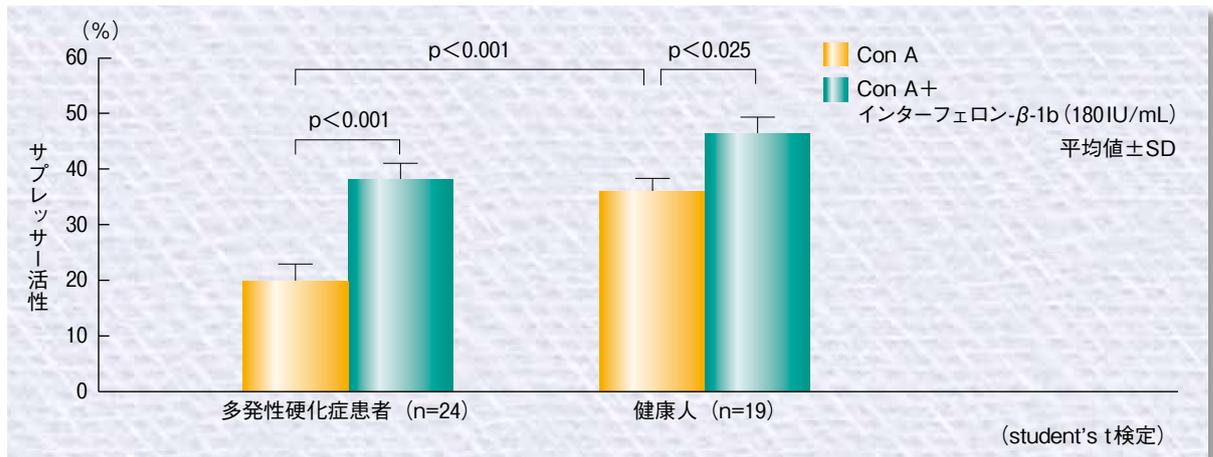


(試験方法) ヒト神経膠腫細胞にインターフェロン- γ (1,000/mL) とインターフェロン- β -1b (1.8~180IU/mL) を同時に添加、培養し、 1×10^5 細胞におけるフローサイトメトリーにより検出したHLA-DR陽性細胞の比率を示した。

3) T細胞サブレッサー活性増強作用 (*in vitro*)³⁸⁾

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ブ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。

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



(試験方法) 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、サブ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ブレッサー活性を検討した。

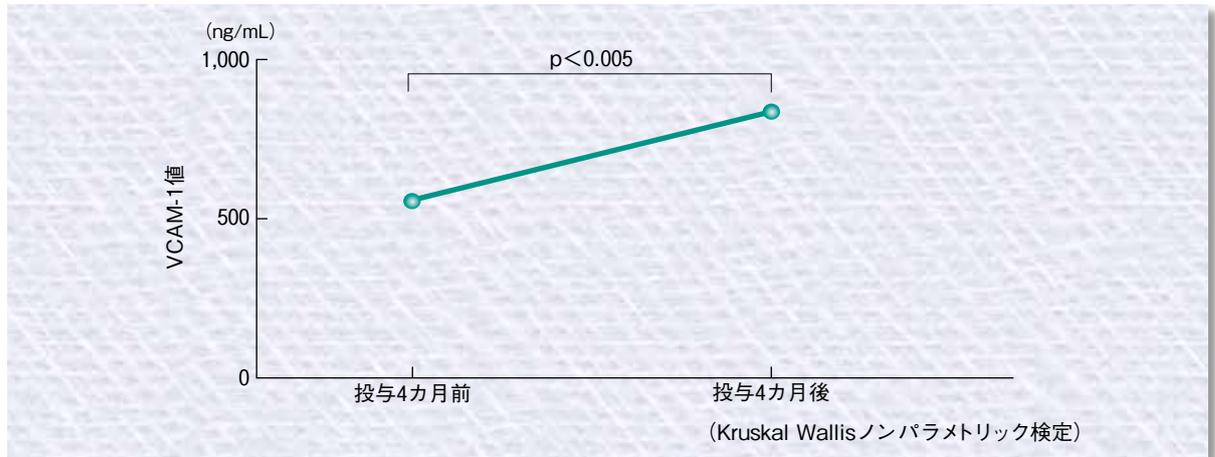
●薬効薬理

2. 炎症性細胞の組織への浸潤抑制

1) 接着分子抑制作用^{39, 40)}

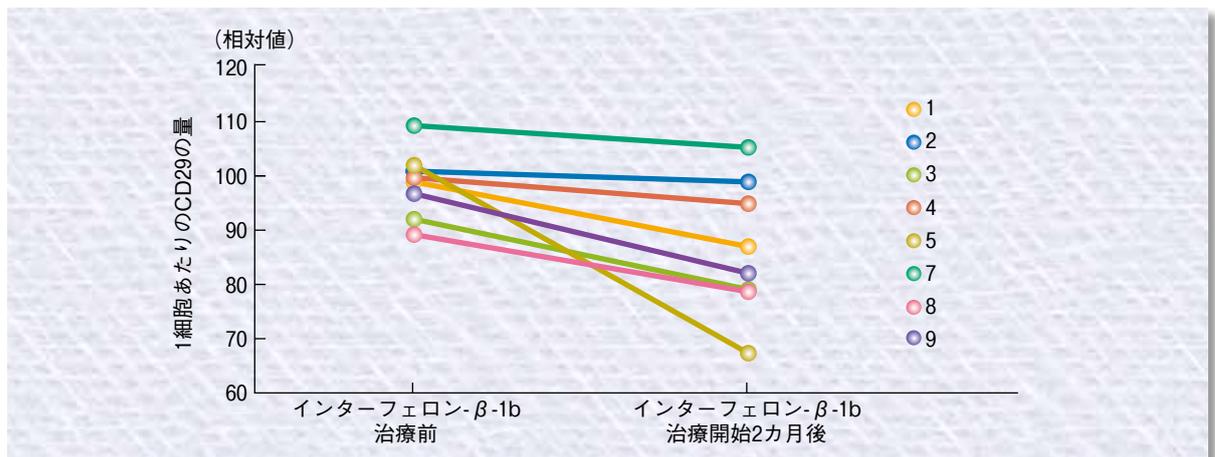
多発性硬化症患者へのインターフェロン- β -1b 8MIU, 隔日, 4か月間の皮下投与により, 投与期間中, 血清中の可溶性VCAM-1が有意に増加し, 治療開始2か月後に末梢血T細胞上のVLA-4サブユニット (CD29) が減少することが示唆された。

■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 (中央値)



(試験方法) 多発性硬化症患者11名にインターフェロン- β -1b 8MIUを隔日で4か月間皮下投与し, 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

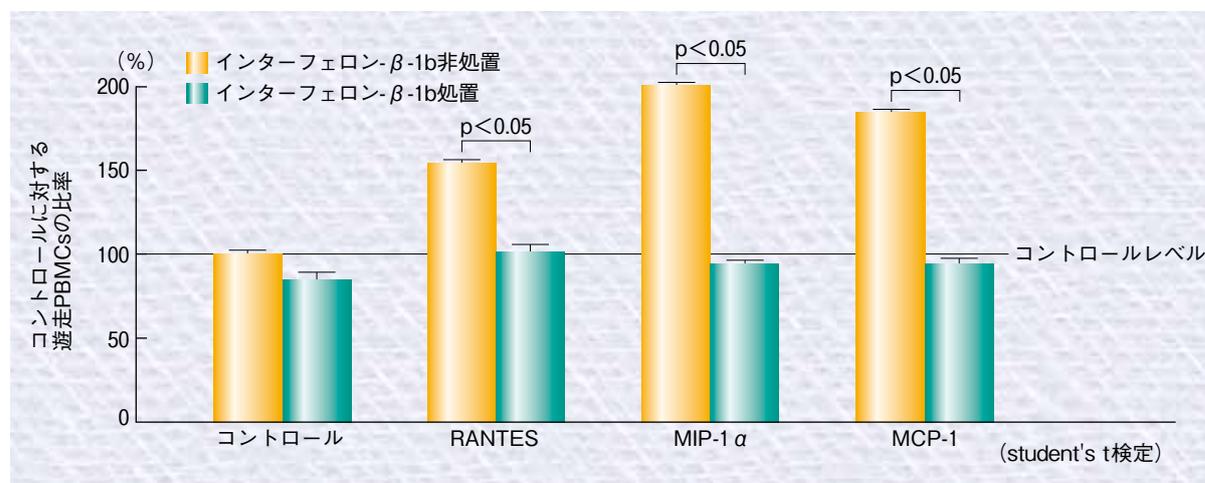


(試験方法) 多発性硬化症患者9名にインターフェロン- β -1b 8MIUを隔日で2か月間皮下投与し, 末梢血T細胞上のCD29発現をフローサイトメトリーで測定した。

2) 細胞外マトリックス分解能抑制作用 (*in vitro*)⁴¹⁾

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-1 α 、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。また、PBMCsのMCP-1刺激によるMMP-9産生は、インターフェロン- β -1b (1,000 IU/mL) により抑制された。

■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



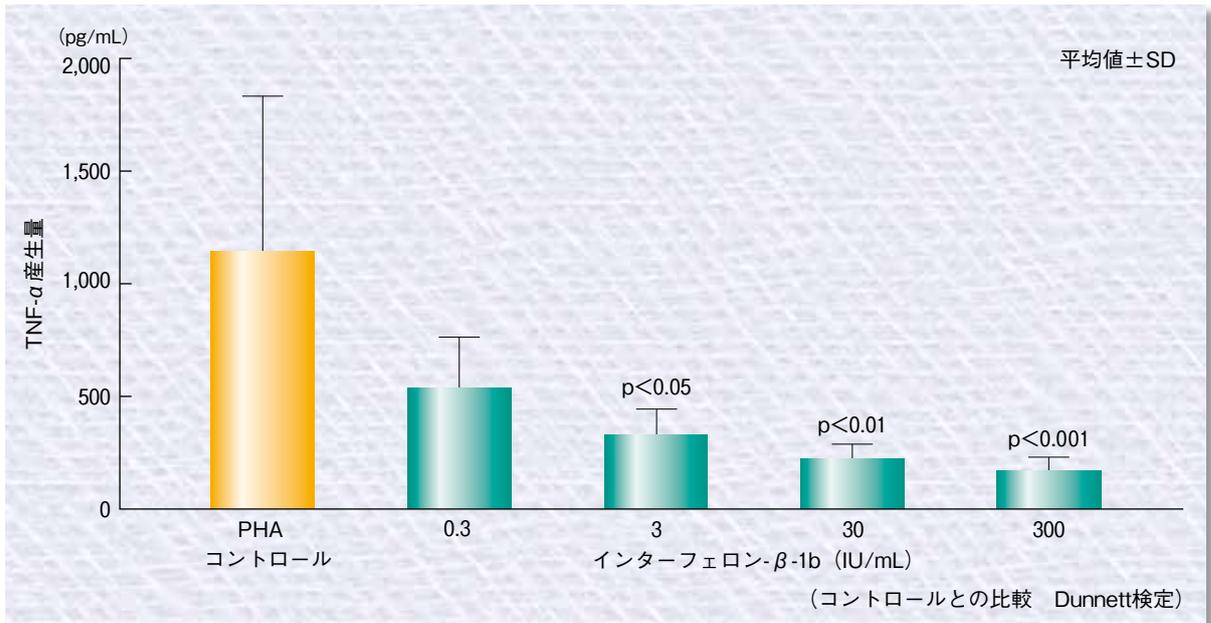
(試験方法) 健康人由来プラスチック非接着性PBMCsに各種ケモカインとインターフェロン- β -1b (1,000IU/mL) を添加し、フィブロネクチンバリアー通過能に及ぼす影響をBoyden chamber法を用いて検討した。

3. ミエリン産生細胞傷害の抑制

1) 腫瘍壊死因子 (TNF- α) 産生抑制作用 (*in vitro*)⁴²⁾

健康人由来PBMCsのPHA添加によるTNF- α 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。

■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

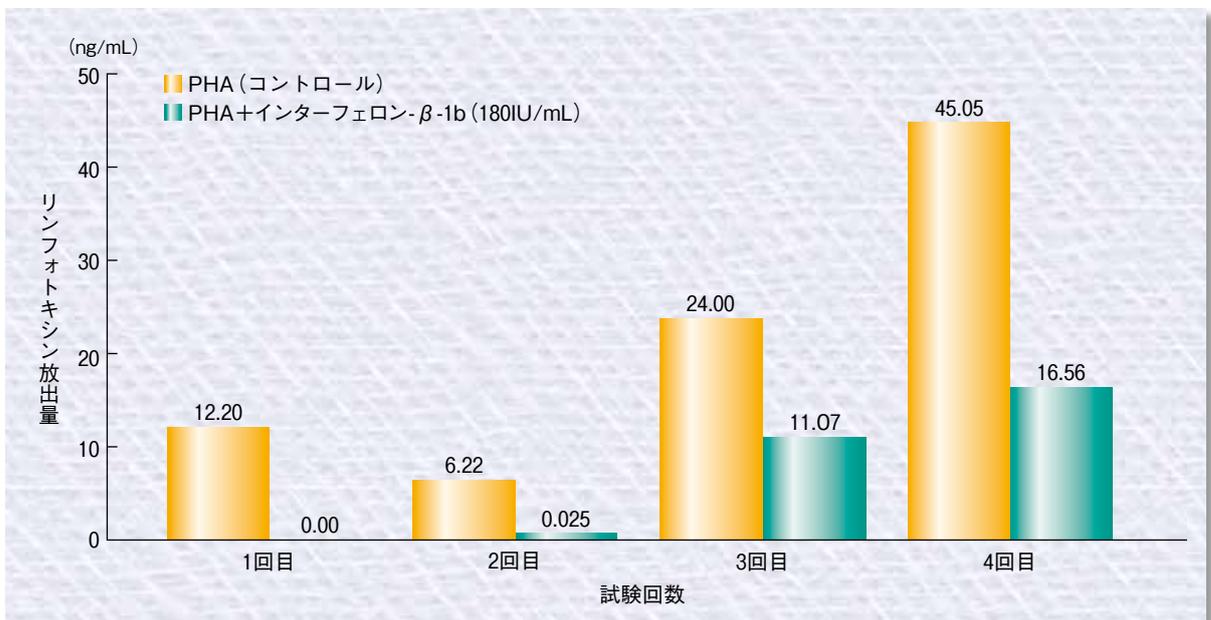


(試験方法) 健康人PBMCsにPHAを添加し、48時間後の培養上清中のTNF- α 遊離量をELISA法で定量した。インターフェロン- β -1bはPHA添加1時間前に添加した。

2) リンフォトキシン産生抑制作用 (*in vitro*)⁴²⁾

健康人由来PBMCsのPHA添加によるリンフォトキシン産生は、インターフェロン- β -1bにより抑制されることが示唆された。

■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

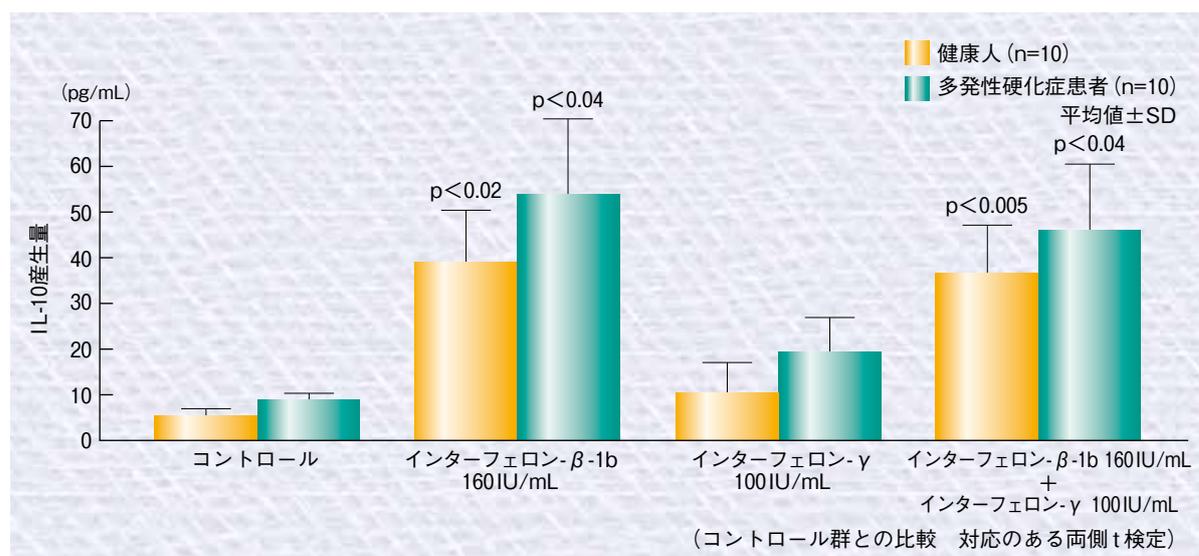


(試験方法) 健康人PBMCs培養上清へのリンフォトキシンの遊離量を抗TNF- α 中和抗体で処理後のマウス線維肉腫細胞株の殺菌胞数により定量した。

3) 抗炎症性サイトカイン産生増強作用 (*in vitro*)^{43, 44)}

多発性硬化症患者の血清TGF- β 1量はインターフェロン- β -1bの8MIU皮下投与により有意に上昇した。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。

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



(試験方法) 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。

●一般薬理及び毒性試験

[一般薬理試験] (サル, ウサギ, モルモット)⁴⁵⁾

一般薬理作用として、一般行動・症状、自発運動量、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、消化器系、腎機能、皮膚に対する作用を検討した結果、サルへのインターフェロン-β-1b 8.9MIU/mL皮下投与において、摂餌量の減少、ウサギへの0.89及び8.9MIU/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。

[毒性試験]

1. 単回投与毒性試験 (マウス)⁴⁶⁾

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、インターフェロン-β-1b 85.8及び171.6 MIU/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171.6MIU/kg以上と推察された。

2. 反復投与毒性試験 (ラット, ウサギ, サル)⁴⁷⁾

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17.8及び1.8MIU/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0.36から8.9MIU/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、8.9MIU/kg投与においても重篤な毒性は認められなかった。

動物種	投与期間 (週)	投与経路	投与量 (MIU/kg/日)	無毒性量 (MIU/kg/日)	主な所見
ラット	2	静脈	0.18, 1.8, 17.8	≥17.8	なし
ウサギ	4	静脈	0.02, 0.18, 1.8	≥1.8	なし
		皮下	0.02, 0.18, 1.8	≥1.8	なし
サル	4	静脈	0.36, 1.8, 8.9	≥8.9	分葉核好中球数減少, リンパ球比率増加, 血小板数減少, 網状赤血球増加
		皮下	0.36, 1.8, 8.9	≥8.9	分葉核好中球数減少, リンパ球比率増加, 血小板数減少

3. 生殖発生毒性試験 (ラット, サル)^{2, 48~50)}

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)⁴⁸⁾、出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験 (Seg. III)⁴⁹⁾、サルを用いた器官形成期投与試験 (Seg. II)²⁾、なら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7.2MIU/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8MIU/kgと考えられた。なお、サルの性周期に対する影響は、10.7MIU/kg投与においても認められなかった⁵⁰⁾。

4. その他の特殊毒性試験

1) 変異原性 (*in vitro*)^{51~53)}

細菌を用いた復帰突然変異試験⁵¹⁾, 染色体異常試験⁵²⁾及び哺乳類細胞を用いた形態転換試験⁵³⁾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.

2) 局所刺激性 (モルモット, ラット, ウサギ, サル)⁵⁴⁾

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腔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.

3) 発熱性 (サル)⁵⁵⁾

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.

4) 抗原性 (サル)⁵⁶⁾

サルにインターフェロン- β -1b 0.36~8.9MIU/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.

●製剤学的事項

[製剤の安定性]

1. 製剤の安定性

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	4°C (2~8°C)	暗所	ガラスバイアル (閉栓)	24カ月	規格に適合
	30°C (27~33°C)	暗所	ガラスバイアル (閉栓)	24カ月	規格に適合
苛酷試験	40°C	暗所	ガラスバイアル (閉栓)	4週間	規格に適合
	50°C	暗所	ガラスバイアル (閉栓)	4週間	規格に適合
	光	4°C (2~8°C)	68.9W/m ² + 170Klux	7時間 (4.8×10 ² W・h/m ² + 1.2×10 ⁶ lux・hr)	規格に適合

●取扱い上の注意, 包装

[取扱い上の注意]

1. 記録の保存

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.

規制区分: 特定生物由来製品

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: 室温保存

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)

[包装]

注射剤

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〕

15瓶〔溶解液1.2mL (シリンジ) 15本及び注射針付
バイアルコネクター (薬液導入器) 15個添付〕



● 関連情報

1. 承認番号, 承認年月日, 国際誕生

承認番号: 22100AMX01017000*

承認年月日: 2009年6月22日*

国際誕生: 1993年7月

2. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

6399416D1033

3. 統一商品コード

5バイアル〔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〕
: 341109431

15バイアル〔溶解液1.2mL (シリンジ) 15本及び注射針付バイアルコネクター (薬液導入器) 15個添付〕
: 341109448

4. バーコード (JANコード)

5バイアル〔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〕
: 4987341109431

15バイアル〔溶解液1.2mL (シリンジ) 15本及び注射針付バイアルコネクター (薬液導入器) 15個添付〕
: 4987341109448

5. 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

6. 販売開始年月日

2000年11月21日

7. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

8. 再審査結果公表年月

2013年6月

*当製品は医療事故防止対策に伴う代替新規承認により2009年9月に販売名を変更しております。

●主要文献

- 1) Sasseville, D. et al.: J. Cutan. Med. Surg. 3 (6) : 320-323, 1999
- 2) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 [サル器官形成期投与試験]
- 3) Stenager, E. N. et al.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 55: 542-545, 1992
- 4) 医薬品副作用情報No.125 (1994年3月): INF- α 製剤と自殺企図, 間質性肺炎
- 5) 医薬品副作用情報No.127 (1994年7月): INF- β の使用上の注意改訂
- 6) Speciale, L. et al.: Neurovirology 6: S57-S61, 2000
- 7) 岡上 武, 他: 日本臨牀52 (7): 1924-1928, 1994
- 8) 医薬品副作用情報No.131 (1995年4月): INF- α 製剤の使用上の注意改訂
- 9) 医薬品副作用情報No.133 (1995年9月): INF- α , INF- β と糖尿病
- 10) 医薬品副作用情報No.115 (1992年7月): INF製剤と自己免疫現象
- 11) Lublin, F. D. et al.: Neurology 46: 12-18, 1996
- 12) Parkinson, A. et al.: Drug Metab. Dispos. 10 (6): 579-585, 1982
- 13) Harned, C. L. et al.: J. Interferon Res. 2 (1): 5-10, 1982
- 14) Williams, S. J. et al.: Br. J. Clin. Pharmac. 22 (5): 610-612, 1986
- 15) Israel, B. C. et al.: Br. J. Clin. Pharmac. 36 (3): 229-235, 1993
- 16) 南野 達夫, 他: 内科宝函41: 109, 1994
- 17) Williams, S. J. et al.: Lancet 24: 939-941, 1987
- 18) Okuno, H. et al.: Hepatology 17 (1): 65-69, 1993
- 19) Schmidt, S. et al.: Neurology 53: 220-222, 1999
- 20) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 [RRMS患者を対象とした国内第II相試験]
- 21) Saida, T. et al.: Neurology 64: 621-630, 2005
- 22) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 [RRMS患者を対象とした北米第III相試験]
- 23) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Neurology 43: 655-661, 1993
- 24) Paty, D. W. et al.: Neurology 43: 662-667, 1993
- 25) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 [SPMS患者を対象とした欧州第III相試験]
- 26) Kappos, L. et al.: Neurology 57: 1969-1975, 2001
- 27) Miller, D. H. et al.: Ann. Neurol. 46 (6): 850-859, 1999
- 28) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 [RRMS患者を対象とした米国MRI試験]
- 29) Stone, L. A. et al.: Neurology 49: 862-869, 1997
- 30) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group et al.: Neurology 45: 1277-1285, 1995
- 31) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 [ベタフェロン単回皮下投与時の健常日本人および白人男性間の比較]
- 32) Williams, G. J. et al.: J. Interferon Cytokine Res. 18: 967-975, 1998
- 33) Chiang, J. et al.: Pharm. Res. 10 (4): 567-572, 1993
- 34) 承認時評価資料: 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)]
- 35) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 [ラットにおける薬物動態]
- 36) 承認時評価資料: 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*)]
- 37) Joseph, J. et al.: J. Neuroimmunol. 20: 39-44, 1988
- 38) Noronha, A. et al.: Ann. Neurol. 27 (2): 207-210, 1990
- 39) Calabresi, P. A. et al.: Ann. Neurol. 41 (5): 669-674, 1997
- 40) Calabresi, P. A. et al.: Neurology 49: 1111-1116, 1997
- 41) Stuve, O. et al.: J. Neuroimmunol. 80: 38-46, 1997
- 42) Abu-khabar, K. S. et al.: J. Leukoc. Biol. 52: 165-172, 1992
- 43) Nicoletti, F. et al.: Clin. Exp. Immunol. 113: 96-99, 1998
- 44) Porrini, A. M. et al.: J. Neuroimmunol. 61: 27-34, 1995
- 45) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 [一般薬理試験]
- 46) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験]
- 47) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験]

- 48) 承認時評価資料：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]
- 49) 承認時評価資料：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]
- 50) 承認時評価資料：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]
- 51) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [変異原性試験 (*in vitro*) 復帰突然変異]
- 52) 承認時評価資料：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]
- 53) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [変異原性試験 (*in vitro*) 形態転換試験]
- 54) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [局所刺激性試験]
- 55) 承認時評価資料：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)]
- 56) 承認時評価資料：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)]

●製造販売業者の名称及び住所

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001



Bayer

資料請求先

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
<http://bayer.co.jp/byl>