

調査結果報告書

令和4年3月2日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [一般名] ①インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え)
②インターフェロン ベータ-1b (遺伝子組換え)
- [販売名] ①アボネックス筋注 30 µg ペン、同筋注用シリンジ 30 µg
②ベタフェロン皮下注用 960 万国単位
- [承認取得者] ①バイオジェン・ジャパン株式会社
②バイエル薬品株式会社
- [効能・効果] ①多発性硬化症の再発予防
②多発性硬化症の再発予防及び進行抑制
- [用法・用量] ①通常、成人にはインターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え) として
1回 30 µg を週一回筋肉内投与する。
②通常、成人には 800 万国単位を皮下に隔日投与する。
- [調査担当部] 医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え) (以下、「IFNβ-1a」) は、1996年5月に米国で承認されて以降、EU等85の国又は地域で承認されている。また、インターフェロン ベータ-1b (遺伝子組換え) (以下、「IFNβ-1b」) は、1993年7月に米国で承認されて以降、EU等92の国又は地域で承認されている。

本邦では、IFNβ-1a は2006年7月に「多発性硬化症の再発予防」の効能又は効果で、IFNβ-1b は2000年9月に「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」の効能又は効果で製造販売承認されている。

本邦の現行の IFNβ-1a 及び IFNβ-1b (以下、「IFNβ」) の電子化された添付文書 (以下、「電子添文」) には製造販売承認審査時より禁忌の項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性が設定されている。

EUでは、初回承認時 (IFNβ-1a : 1997年3月、IFNβ-1b : 1995年11月) 時点では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与は禁忌であった。2009~2017年に、欧州26カ国及び北欧 (フィンランド及びスウェーデン) でそれぞれ実施された、IFNβ が投与された妊婦を対象としたレジストリ調査 (以下、それぞれ「欧州レジストリ調査」及び「北欧レジストリ調査」) に基づき (3.1、3.2 参照)、EUでは2019年に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。なお、米国では、初回承認時 (IFNβ-1a :

1996年5月、IFNβ-1b：1993年7月）より、禁忌の項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性が設定されていない。

今般、IFNβ-1aの製造販売承認取得者より、IFNβ-1a又はIFNβ-1bのレジストリ調査（3.1～3.3参照）の結果を主な根拠として、IFNβ-1aの使用上の注意の「禁忌」の項に記載されている妊婦又は妊娠している可能性のある女性に関する記載を削除し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用を治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与することに変更する旨の相談が申し込まれた。また、IFNβ-1bの製造販売承認取得者より、海外のレジストリ調査及び市販後調査成績の概要を記載する旨の相談が申し込まれた。これらの相談が申し込まれたことを受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は本調査を行うに至った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

III. 機構における調査の概略

1. 本邦における製造販売承認時までの状況

IFNβ-1bの製造販売承認時には、IFNβ-1bの妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与が禁忌に設定され、使用上の注意の「妊婦」の項に、「動物試験（サル）において本剤の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」と理由が記載された。（ベタフェロン皮下注用960万国単位 電子添文）。

同様に、IFNβ-1aの製造販売承認時に、IFNβ-1aの妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与が禁忌に設定され、使用上の注意の「妊婦」の項に、「動物試験（サル）において本剤の高用量の投与で流産が認められたとの報告がある」と理由が記載された。（アボネックス筋注30μgペン/筋注用シリンジ30μg 電子添文）。

2. 海外の添付文書の記載状況

米国、EU（英国を含む）、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリアにおけるIFNβ-1a及びIFNβ-1bの添付文書について、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与に関する記載状況は下記のとおりであった（別添1、別添2）。

2.1 米国添付文書

2.1.1 IFNβ-1a

承認当初より、Contraindicationsの項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性は設定されていない。Pregnancyの項には以下の内容が記載されている。

- 観察研究の大部分からは、妊娠初期のInterferon beta¹の曝露と重大な先天異常のリスクの増加との関連を認めなかった。

¹ 2～4項については、原文にて「interferon beta」や「interferonβ」と記載のあるものは「Interferon beta」と記載した。

- 北欧レジストリ調査（3.2 参照）のデータからは、Interferon beta に曝露された多発性硬化症（以下、「MS」）の女性における重大な先天異常児出産、自然流産、子宮外妊娠のリスクについて、IFNβ 及び MS に対する非ステロイド療法非曝露群と比べて高い結果は得られなかった。
- Interferon beta に曝露された妊婦を対象とした 2 つの小規模コホート研究²では、平均出生体重の減少と妊娠中の Interferon beta 曝露が関連している可能性が示唆されたが、より大規模な観察研究²では確認されなかった。また、2 つの小規模コホート研究のうち、自然流産の増加が統計学的に有意に示された研究は 1 研究²のみであった。
- ヒトにおける週当たりの推奨用量の 100 倍（体表面積換算）に相当する Interferon beta を投与された妊娠サルにおいて、胎児の発達に対する有害な作用は観察されなかったが、3～5 回投与後、流産促進作用がみられた²。
- ヒトにおける週当たりの推奨用量の 2 倍（体表面積換算）に相当する用量を投与されたサルでは、流産促進作用はみられなかった²。

2.1.2 IFNβ-1b

承認当初より、Contraindications の項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性は設定されていない。Pregnancy の項には以下の内容が記載されている。

- 妊婦を対象としたコントロールされた試験は実施されていないが、得られているデータからは IFNβ-1b に関連する重大な先天異常のリスクは示唆されていない。
- 妊娠中のアカゲザルの器官形成期に IFNβ-1b を投与されたところ用量依存性に流産促進作用が認められた²。

2.2 EU（英国を含む）添付文書

承認時に Contraindication の項に妊娠時の治療開始が設定され、Pregnancy の項には自然流産のリスクが増加する可能性が記載されていた。その後、欧州及び北欧レジストリ調査が実施されたこと（3.1、3.2 参照）を踏まえ、2019 年 9 月に IFNβ の Contraindication の項から妊婦又は妊娠している可能性のある女性の記載が削除され、Pregnancy の項に以下の内容が記載された。

- レジストリや市販後の使用経験における 1,000 例以上の妊婦のデータからは、妊娠前又は妊娠第 1 三半期に Interferon beta への曝露があった場合に重大な先天異常のリスクが増加する傾向は示唆されなかった。ただし、妊娠中の Interferon beta の使用が禁忌とされていた時期にデータが収集されており、妊娠が判明又は確認された時点で治療が中断されている可能性が高いため、妊娠第 1 三半期の曝露期間は不明である。また、妊娠第 2 及び第 3 三半期に曝露した妊婦のデータは非常に限られている。
- 非臨床試験の成績からは、自然流産のリスクが増加する可能性がある。Interferon beta に

² 引用文献の記載はない。

曝露された妊婦における自然流産のリスクは現在利用可能なデータからは適切に評価することができないが、これまでのところリスクの増加は示唆されていない。

- 臨床上必要であれば、妊娠中における IFN β -1a 又は IFN β -1b 製剤の使用を考慮し得る。

2.3 ドイツ添付文書

IFN β -1a 及び IFN β -1b のいずれについても、禁忌（「Gegenanzeigen」）の項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性は設定されていない。妊娠（「Schwangerschaft」）の項に、EU 添付文書と同様の内容が記載されている。

2.4 フランス添付文書

IFN β -1a 及び IFN β -1b のいずれについても、禁忌（「Contre-indications」）の項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性は設定されていない。妊娠（「Grossesse」）の項に、EU 添付文書と同様の内容が記載されている。

2.5 カナダ添付文書

2.5.1 IFN β -1a

Contraindication の項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性は設定されていない。Pregnant Women の項に以下の内容が記載されている。

- 妊婦を対象とした、適切な対照群をおいた比較試験は実施されていない。必要性が明らかでない場合以外は妊娠中の投与を避けるべきである。
- 欧州レジストリ調査（3.1 参照）では、妊婦における有害事象の発現割合は既報の公表文献と同様であった。
- 米国における IFN β -1a の投与を受けた 302 例の MS 合併妊婦を含むレジストリ調査（以下、「米国レジストリ調査」）（3.3 参照）では一般集団と比較して重大な先天異常の発現が増加していた。北欧レジストリ調査（3.2 参照）では Interferon beta の投与後に重大な先天異常が増加する傾向は認められなかった。これらのレジストリ調査については結果が一貫しておらず、IFN β -1a に催奇形性があるかは明らかではない。
- 上述の調査ではいずれも Interferon beta の妊婦への使用が禁忌であった、又は避けるよう強く推奨されていた時期にデータが収集され、妊娠の判明後には Interferon beta による治療が中断されていたことから、Interferon beta の妊娠第 1 三半期での曝露期間は明確ではない。妊娠第 2 及び第 3 三半期において、母体又は胎児に及ぼす健康上の影響に関する投与経験は非常に限られている。
- ヒトにおける週当たりの推奨用量の 100 倍（体表面積換算）に相当する IFN β -1a を投与された妊娠サルにおいて、胎児の催奇形性は観察されなかった。
- Interferon beta に曝露された妊娠女性における自然流産のリスクは、現在までのデータでは評価できない。

2.5.2 IFN β -1b

Contraindication の項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性は設定されていない。Pregnant Women の項に以下の内容が記載されている。

- 妊婦を対象とした、臨床試験は実施されていない。必要性が明らかな場合以外は妊娠中の投与を避けるべきである。
- 欧州の研究において、Interferon beta による治療を受けた MS 合併妊婦における有害事象の割合は、既報の公表文献と同様であった。
- 北欧レジストリ調査（3.2 参照）では、Interferon beta の投与後における先天異常のリスクの増加は示されていない。しかし、Interferon beta の妊婦への使用が禁忌であった時期にデータが収集され、妊娠の判明後には Interferon beta による治療が中断されたことから、Interferon beta の妊娠第 1 三半期での曝露期間は明確ではない。妊娠第 2 及び第 3 三半期において、母体又は胎児に及ぼす健康上の影響に関する投与経験は非常に限られている。
- アカゲザルにおいて 0.42 mg (13.3 MIU) /kg/日までの投与で催奇形性はないが、0.028 ~0.42 mg/kg/日（ヒト体表面積換算時における推奨用量の 2.8~40 倍）において用量依存的に流産促進作用がみられた。非臨床試験における結果がヒトに外挿できるかは明らかではない。

2.6 オーストラリア添付文書

2.6.1 IFN β -1a

Contraindications の項に妊婦又は妊娠を予定している女性が設定されている。また、Fertility, Pregnancy and Lactation の項に以下の内容が記載されている。

- IFN β -1a はアカゲザルにおいて 50 μ g/kg まで催奇形性を示さない。50 μ g/kg では流産が認められたが 1.25 μ g/kg では認められなかった。
- 妊娠中に IFN β -1a を使用したときの情報は限られている。米国レジストリ調査（3.3 参照）では MS 合併妊婦 302 人のうち多くは妊娠第 1 三半期（平均曝露期間 5.2 週）に曝露があった。IFN β -1a の曝露は自然流産率を増加させず、先天異常の発現傾向に一般集団との違いはみられなかった。調査に限界があること、及び MS 患者における対照群のデータが存在しないことから、調査結果の重要性は明確ではない。
- 妊娠中に IFN β -1a による治療を開始することは禁忌である。妊娠する可能性のある女性は、IFN β -1a による治療中には適切な方法で避妊するべきである。患者が妊娠する又は妊娠を予定している場合は、胎児に対する潜在的な危険性について情報提供を行うとともに、有益性が胎児への危険性を上回らなければ治療を中止するよう勧めるべきである。

2.6.2 IFN β -1b

Contraindication の項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性は設定されていない。

Fertility, Pregnancy and Lactation の項に以下の内容が記載されている。

- IFN β -1b はアカゲザルにおいて 13.3 MIU/kg/日まで催奇形性を示さないが、0.89～24 MIU/kg/日において流産促進作用が認められた。IFN β -1b を投与したときの妊婦の胎児への毒性を引き起こすか、妊孕性に影響を与えるかについては明らかではない。
- レジストリ調査の成績や市販後の使用経験では、自然流産や先天異常の発現頻度は一般集団と同様であった。自然流産は臨床試験でも報告され、一般集団の発現頻度を超えていない。したがって、妊娠する可能性のある女性は適切な避妊方法をとるべきである。
- 患者が妊娠した又は妊娠を予定している場合は、胎児に対する潜在的な危険性について情報提供を行うとともに、投与中止を考慮すべきである。IFN β -1b による治療を続けることのベネフィットとリスクについて検討することが推奨される。

3. 妊婦を対象とした疫学調査

3.1 欧州レジストリ調査 (J Neurol. 2020; 267: 1715-23)

IFN β -1a 又は IFN β -1b の投与を受けた妊婦を対象に、妊娠転帰について検討するため、欧州レジストリ調査が実施された³。2009年4月1日～2017年6月16日の期間に、妊娠中又は妊娠前1カ月以内に IFN β -1a 又は IFN β -1b の投与を受けた、妊娠転帰が判明する前、又は出生前検査で先天性奇形が検出される前の妊婦が登録された⁴。なお、調査開始以降、MS の診断及び医学的に妊娠が確認された自発報告症例が登録されたが、2015年以降は、MS の診断が確定していない症例、医学的に妊娠が確認されていない症例、事前に特定された患者サポートプログラムからの症例も登録された。

登録された 2,447 件のうち、妊娠転帰の情報が得られた 948 件が解析対象集団とされた。妊娠転帰の発現状況は表 1 のとおりであった。自然流産は 10.7% (101/948 件) に認められ、出生児の先天異常は 2.1% (17/794 件) に認められた⁵。この結果について著者らは、非治療の MS 合併妊婦に関する既報の公表文献における自然流産の発現割合 (0～21.1%)⁶ 及び先天異常の発現割合 (0～8.9%)⁷ とは大きく異ならなかったと考察している。

³ European IFN beta pregnancy registry

⁴ 追跡期間は明記されていない。

⁵ 先天異常 (Congenital anomalies) は、欧州医薬品審査庁 (EMA) の 2005 年ガイドライン (Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data) における「検出時点によらず、胚又は胎児の形態的、機能的又は生化学的な発育障害を指す。先天異常、胎児病、早期発症の遺伝性疾患、発育遅延を含む。」との定義が採用されている。

⁶ 非治療の MS 患者における自然流産の発現割合として引用された文献は以下のとおりであった。

Mult Scler 2009; 15: 1037-42, Mult Scler 2016; 22: 801-9, Neurology 2010; 75: 1794-802, Neurology 2005; 65: 807-11, Neurology 2005; 65: 802-6, Neurology 2005; 65: 802-6, Mult Scler 2015; 21: 198-205, Neurology 2014; 82: 674-80, Neurol Ther 2015; 4: 93-104, J Neurol 2008; 255: 1250-3, BMC Neurol 2012; 12: 124, CNS Drugs 2010; 24: 969-76

⁷ 非治療の MS 患者における先天異常の発現割合として引用された文献は以下のとおりであった。

Mult Scler 2009; 15: 1037-42, Ther Adv Neurol Disord 2012; 5: 247-53, Mult Scler 2016; 22: 801-9, Neurology 2005; 65: 807-11, Neurology 2005; 65: 802-6, Mult Scler 2016; 22: 810-6, Mult Scler 2015; 21: 198-205, Mult Scler 2011; 18: 460-7, Mult Scler 2010; 16: 950-5

表1 European IFN beta pregnancy registry における妊娠転帰

	異所性妊娠	自然流産	先天異常のある児の人工妊娠中絶	先天異常のある死産	先天異常のない死産	出生児における先天異常 ^{*1}
発現件数/評価件数	4/948	101/948	6/948	1/948	2/948	17/794
発現割合 (%) [95%CI ^{*2}]	0.4 [0.12-1.08]	10.7 [8.76-12.79]	0.6 [0.23 - 1.37]	0.1 [0.00 - 0.59]	0.2 [0.03 - 0.76]	2.1 [1.05-2.86]

*1: 先天異常の評価は、妊娠転帰の情報が得られた 948 件のうち、出生した 794 件について行われた。

*2: 信頼区間

自発報告のみを対象とした場合は、自然流産及び出生児における先天異常はそれぞれ 9.2% (38/412 件) 及び 0.7% (3/412 件) に認められた。MS の確定診断がある妊婦のみを対象とした場合には 10.7% (85/795 件) 及び 1.9% (15/795 件)、医学的に確認されている妊娠のみを対象とした場合には 11.4% (56/493 件) 及び 2.4% (12/493 件) に認められ、特定の集団において自然流産又は先天異常の発現割合が著しく高くなる傾向は認められなかったと著者らは考察している。

3.2 北欧レジストリ調査 (The Adv Neurol Disord. 2020; 13: 1-15)

フィンランド及びスウェーデンにおいて、MS 合併妊婦を対象に、妊娠前又は妊娠期間中の IFNβ-1a、IFNβ-1b 又はペグインターフェロン ベータ 1a⁸投与の有無と妊娠転帰について、レジストリ調査が実施された⁹。対象は、フィンランドでは 1996 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日の期間、スウェーデンでは 2005 年 7 月 1 日～2014 年 12 月 31 日の期間に、MS の診断と妊娠転帰 (出生、死産、自然流産、人工妊娠中絶又は異所性妊娠) が MS の疾患レジストリに登録されている妊婦とされた。調査項目は、背景情報、MS 疾患修飾薬の処方及び妊娠転帰とされ、各種のレジストリ¹⁰を personal identification number で連結することにより収集された。出生後の追跡はフィンランドでは 12 カ月後、スウェーデンでは 6 カ月後まで行われた。

妊娠転帰の発現割合は表 2 の各コホートにおいて算出された。

表 2 EUPAS13504 試験における各コホートの定義

コホート 1	IFNβ ¹¹ のみに曝露した妊婦の MS 患者
コホート 2	IFNβ を除く MS 疾患修飾薬の曝露の有無に関わらない IFNβ に曝露した妊婦の MS 患者
コホート 3	IFNβ 及び IFNβ を除く MS 疾患修飾薬に曝露しなかった妊婦の MS 患者
コホート 4	IFNβ を除く MS 疾患修飾薬の曝露の有無に関わらない IFNβ に曝露しなかった妊婦の MS 患者

最終月経より少なくとも 3 カ月曝露がなかった場合に、「曝露なし」と定義した。ただし、ミトキサントロン及びクラドリピンのみ 6 カ月以上曝露がなかった場合に「曝露なし」とされた。

⁸ フィンランド及びスウェーデンでは、2014 年 7 月に、ペグインターフェロン ベータ 1a が MS の適応で承認された。

⁹ EUPAS13504 試験。当該調査には計画段階ではノルウェーも参加していたが、データ利用の許可プロセスの大幅な遅延のため、除外された。

¹⁰ MS の診断及び薬剤への曝露は Drugs and Pregnancy Project, National Prescription Register, National Reimbursement Register, 及び Patient Register (フィンランド)、Prescription Registers 及び MS Register (スウェーデン)、妊娠転帰については、Patient Register 及び Drugs and Pregnancy Project (フィンランド)、Patient Register 及び Medical Birth Register (スウェーデン) の情報が統合された。

¹¹ 表 4 では、「IFNβ」は IFNβ-1a、IFNβ-1b 又はペグインターフェロン ベータ 1a を指す。

調査期間中に、MS 合併妊婦 1,983 例（フィンランド 755 例、スウェーデン 1,228 例）に 2,831 件（フィンランド 1,074 件、スウェーデン 1,757 件）の妊娠転帰が観察された。

各コホートにおける妊娠転帰の発現状況は表 3 のとおりであった。

表 3 EUPAS13504 試験の各コホートにおける妊娠転帰

妊娠転帰	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4
総妊娠転帰数	797	856	1,647	1,975
異所性妊娠	1.6 (13/797)	1.5 (13/856)	3.2 (53/1,647)	3.1 (61/1,975)
自然流産	8.3 (66/797)	8.1 (69/856)	12.0 (197/1,647)	11.2 (222/1,975)
重要な妊娠転帰 ^{a)}	2.2 (16/718)	2.2 (17/774)	4.0 (56/1,397)	3.7 (63/1,692)
妊娠への影響又は胎児の異常による人工妊娠中絶 ^{b)}	0.7 (2/295)	0.7 (2/307)	0.8 (4/474)	0.7 (4/583)
出生児の先天異常 ^{d)}	1.8 (12/666)	1.8 (13/722)	3.3 (44/1,330)	3.1 (49/1,605)
死産 ^{b)}	0.3 (2/718)	0.3 (2/774)	0.6 (8/1,397)	0.6 (10/1,692)

発現割合 (%) (発現件数/評価件数)

a) 重要な妊娠転帰は胎児の異常による妊娠中絶の選択、出生児の先天異常、死産と定義された。

b) 分母は出生、死産、妊娠中絶の合計と定義された。

c) スウェーデンのデータは得られなかった。

d) 出生児の先天異常は、出生児における主要な先天性/胎児の構造異常、染色体欠損、奇形腫、又は先天性甲状腺機能低下症と定義された。分母は出生児数と定義された。2014 年のフィンランドのデータは得られなかった。

各妊娠転帰におけるコホート 3 に対するコホート 1 の相対リスクは表 4 のとおりである。IFNβ¹³ を単独投与された妊婦 (コホート 1) において、MS 疾患修飾薬の投与が行われなかった妊婦 (コホート 3) よりも各妊娠転帰の発現割合が高くなる傾向は認められなかったと結論付けている。

表 4 EUPAS13504 試験の各妊娠転帰におけるコホート 3 に対するコホート 1 の相対リスク

	異所性妊娠	自然流産	深刻な妊娠への影響	妊娠への影響又は胎児の異常による人工妊娠中絶 ^{b)}	生存出生児の先天異常 ^{c)}	死産
相対リスク ^{a)} [95%CI]	0.53 [0.29-0.98]	0.78 [0.60-1.02]	0.55 [0.31-0.96]	1.94 [0.35-10.85]	0.52 [0.27-0.99]	0.41 [0.09-1.93]

a) 国、妊娠転帰の得られた年、最終月経時における母親の年齢、過去の妊娠数、慢性疾患、ステロイドを含む催奇形性を有する薬剤への曝露を共変量とした Log-binomial 回帰分析が行われた。

b) スウェーデンにおける人工妊娠中絶のデータは得られなかった。

c) 2014 年のフィンランドのデータは得られなかった。

3.3 米国におけるレジストリ調査 (C-871 試験)

米国において IFNβ-1a の投与を受けた MS 合併妊婦を対象に、自然流産及び先天異常の発現割合を検討するためにレジストリ調査が実施された。2004 年 3 月 3 日～2011 年 9 月 8 日の期間に、妊娠後約 1 週間以内から妊娠第 1 三半期までの期間に IFNβ-1a の投与を受けた MS 合併妊婦が登録され、母体及び出生児は分娩後 8～12 週後まで追跡された。

IFNβ-1a への曝露後に、妊娠転帰に関する情報を提供する可能性のある出生前検査が実施される前、又は異常がない場合の出生前検査後に提供された報告として登録された 321 例のうち、19 例 (フォローアップ不可 9 例、及び医学的に未確認等により無効とされた 10 例) を除いた 302 例が解析対象集団とされた。妊娠 22 週前に登録された妊婦は 266 例であり、うち自然流産は 10.5% (28/266 件) に認められ、MS 罹患の有無を問わない米国の一般集団

における自然流産の発現割合（16%）¹²、未治療の MS 患者の文献報告における発現割合（9.8%）¹³と同程度であった。

また、双胎 4 例を含む出生児 272 例中、先天異常¹⁴は 6.3%（17/272 例、[95%CI: 3.8-10.0: Fleiss（1981）の検定方法¹⁵]）に認められ、メトロポリタン・アトランタ先天異常プログラム¹⁶の一般集団における先天異常の発現割合（2.7%）との間に統計学的な有意差が認められた。

4. 国内外における診療ガイドライン、成書及び代表的教科書、公表文献

4.1 国内外における診療ガイドライン

4.1.1 国内ガイドライン

多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン（日本神経学会 2017 以下、「国内ガイドライン」）

妊婦における Interferon beta の使用について、以下の内容が記載されている。

本邦では、妊婦又は妊娠している可能性のある患者には禁忌で、Interferon beta を投与している患者には避妊の指導が必要である。海外のコホート研究では、妊娠中 Interferon beta 曝露群は、非投与群妊婦と比較して早産、低体重、低身長、妊娠 37 週未満の早産児のリスクが有意に高かったが、先天性奇形や自然流産の発生率に有意差はなく¹⁷、本邦の臨床研究においても有害事象はなかった¹⁸。また、Interferon beta の妊娠 1 カ月までの曝露で有害事象がなかった結果を踏まえ、疾患活動性が高い Interferon beta 治療中の患者には、注意深く妊娠をモニタリングし、妊娠判明後直ちに Interferon beta を中止するという方法を提案している¹⁹。

¹² J R Soc Health 1987; 107: 31-3、Natl Vital Stat Rep 2009 14; 58: 1-14

¹³ Mult Scler 2009;15: 1037-42

¹⁴ 先天異常は以下のように定義されている。

① CDC MACDP 分類に基づき診断された重大な構造又は染色体の異常

② 個々の異常は CDC MACDP 分類に基づく先天異常ではなくても、組み合わせれば先天異常となるような 2 つ以上の重大ではない異常（評価者及び諮問委員会の合意のもとで決定される）

③ ①又は②に該当する所見が自然流産児、胎児若しくは死産児の検査又は出生前の評価において認められた場合（評価者及び諮問委員会の合意のもとで決定される）

なお、以下の場合には先天異常から除外した。

・ 36 週未満の妊娠期間（妊娠期間が不明な場合も含む）又は 2500 g 未満の体重の出生児で認められた所見。

・ 児が易感染性の状態にある場合又は生化学的異常による異常が認められる場合は、特定の先天異常である可能性がなければ、先天異常はないものとして扱う。

・ 妊娠 20 週より前に認められた所見。

¹⁵ Statistical Methods for Rates and Proportions, Third Edition. Joseph L. Fleiss et al.

¹⁶ 対象地域内で認められた全ての先天異常を研究者が調査・追跡を行い、対象地域の集団内で生じている先天異常を把握するためのプログラム。

¹⁷ Neurology 2012; 79: 1130-5

¹⁸ Clinical and Experimental Neuroimmunology 2015; 6:402-8

¹⁹ Neurology 2010; 75: 1794-1802

4.1.2 米国ガイドライン

Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis (American Academy of Neurology, 2018 以下、「米国ガイドライン」)

American Academy of Neurology による米国ガイドラインにおいて、妊婦に対する IFN β の使用については、米国添付文書では期待される有益性が胎児に対する危険性を正当化し得る場合のみ、妊娠中に投与されるべきであると記載されている。

4.1.3 欧州ガイドライン

ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis (European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology, 2018 以下、「欧州ガイドライン」)

European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology による欧州ガイドラインにおいては、妊婦における Interferon beta の使用について、以下のように記載されている。

Interferon beta 曝露群及び非曝露群との間で低出生体重児の割合に差異は認められなかったとする研究報告がある (4.3.2.3 参照)²⁰。この結果については別の精度の低い研究2件でも同様の結果が報告されている (4.3.2.10、4.3.2.11 参照)。また、自然流産については、Interferon beta 曝露群で自然流産がより高い割合で認められたとの研究が報告されている (4.3.2.3、4.3.2.8、4.3.2.10、4.3.2.11 参照)²¹。先天奇形の割合については小規模の研究のみ報告されており、一貫した結果は得られなかった。

- 妊娠を計画していて、疾患の再活性化の可能性が高い患者には、妊娠が確認されるまで Interferon beta 又はグラチラマーを用いることを考慮する。稀ではあるが疾患活動性が非常に強い場合には、妊娠中もこの治療を続けることを検討しても良い。

4.2 成書及び代表的教科書

4.2.1 ウィリアムズ産科学 第25版 (Cunningham FG, et al., 2018)

疾患修飾薬も妊娠中の再発や増悪に使用される。IFN β -1a、IFN β -1b 及びグラチラマーは、再発率を 3 分の 1 に低下させることができる。妊娠中の安全性に関するデータは限られているが、概ね安全である。35 妊娠をレビューした文献では、妊娠第 1 三半期の投与で予後の悪化はみられなかった。

4.2.2 神経内科ハンドブック 第5版：鑑別診断と治療 (水野 美邦、2016)

Interferon beta には催奇形性はないものの、受胎 4 週までの妊娠中の曝露患者で低出生体重児、胎児死亡、死産、自然流産、2 年後の低身長²²の報告はあるが、先天性奇形のリスクは

²⁰ Cochrane の Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions ツールを用いてバイアスの程度が検討され本研究は moderate bias と判断されている。

²¹ 被験者数が少ないことから、研究の精度は低い旨記載されている。

少ない。

4.2.3 Merritt's Neurology, 14th edition (Louis ED, et al., 2021)

MS 疾患修飾薬の中でも、Interferon beta の安全性は最も高い。自然流産への影響に関する報告はなく、妊娠第 1 三半期における曝露は安全である。

4.2.4 Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th edition (Jameson JL, et al., 2018)

Interferon beta 及びグラチラマーの投与による副作用発現リスクは低いと考えられているが、妊婦への MS 疾患修飾薬の投与は通常中止する。

4.2.5 UpToDate, Indications for switching or stopping disease-modifying therapy for multiple sclerosis (Olek MJ, et al., 2020)

妊娠を希望する女性に対する MS 疾患修飾薬の投与は、胎児における副作用発現リスクと投与中止による母体の病態悪化のリスクを比較検討しなければならない。また、いくつかの MS 治療薬は催奇形性を有することが知られており、IFN β は催奇形性との因果関係が否定できない。

4.3 公表文献

妊婦に対する IFN β の使用に係る公表文献のうち、主なものは以下のとおりであった²²。

4.3.1 システマティックレビュー

4.3.1.1 Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review (Neurology. 2012; 79: 1130-5)

周産期に IFN β 、グラチラマー、ナタリズマブ (遺伝子組換え)、ミトキサントロン又はフィンゴリモドを投与されたときの児への影響について検討するため、システマティックレビューが行われた。15 件の論文 (プロスペクティブコホート研究 4 件、レトロスペクティブコホート研究 5 件、症例集積研究 6 件) が検討の対象となった。

このうち IFN β を対象とした研究では、平均出生体重、平均妊娠期間、早産及び自然流産について一貫した結果は得られなかった。質の最も高い研究 (4.3.2.8 項) では自然流産、帝王切開又は低出生体重児の割合と IFN β への曝露とは関連がなかった。また、その他の質の高くない研究においては IFN β への曝露と平均妊娠期間の短縮や先天異常との関連性は認め

²² PubMed を用いて検索式 (("avonex" OR "betaferon" OR "extavia" OR "plegridy" OR "rebif" OR "betaseron" OR "*interferon-beta*" OR "*interferon beta*" OR "*beta interferon*" OR "*beta-interferon*") AND ("pregnan*" OR "teratogen*" OR "genotoxic*" OR "mutagen*" OR "abort*" OR "congenit*" OR "birth defect*" OR "fetal") AND "multiple sclerosis") 及び医中誌を用いて検索式(("Interferon Beta-1a"/TH or アボネックス/AL) or ("Interferon Beta-1b"/TH or ベタフェロン/AL) or (Interferon-Beta/TH or インターフェロン ベータ/AL)) and ((妊娠/TH or 妊娠/AL) or (妊娠婦/TH or 妊婦/AL) or (先天奇形/TH or 奇形/AL) or (遺伝毒性/TH or 遺伝毒性/AL) or (変異誘発/TH or 変異原性/AL) or (流産/TH or 流産/AL) or 先天/AL or (胎児/TH or 胎児/AL)) and (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)で検索された公表文献のうち、2005 年～2021 年に公表された、妊婦に対する IFN β の研究に関する公表文献を抽出した。(検索日: 2021 年 4 月 27 日)

られなかった。治療的流産の発生率は IFN β への曝露群で非曝露群よりも高く、一般集団における発生率よりも低かった。

4.3.2 コホート研究

4.3.2.1 Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fingolimod: A collaborative ENTIS study (Mult Scler. 2021; 27: 475-8)

妊娠第 1 三半期に Interferon beta 曝露群 (62 件)、フィンゴリモド曝露群 (63 件) を対象としたプロスペクティブコホート研究が実施された。転帰が報告された妊娠のうち先天性大奇形は Interferon beta 曝露群において 2.3% (1/44 出産例)、フィンゴリモド曝露群において 4.8% (2/42 出産例) であり、Interferon beta 曝露群と比較してフィンゴリモド曝露群では統計学的な有意差は認められなかった (オッズ比 2.2[95%CI : 0.2-24.6])。また、自然流産は Interferon beta 曝露群 17.7% (11/62 件)、フィンゴリモド曝露群 11.1% (7/63 件) であり、統計学的な有意差は認められなかった (調整済みハザード比 0.6[95%CI : 0.2-1.8])。

4.3.2.2 Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks (Neurology 2018; 90: e823-31)

イタリアにおいて、ナタリズマブ (遺伝子組換え) に曝露した MS 合併妊婦 (69 例) における胎児リスクについて、Interferon beta 曝露群 (88 例)、無治療群 (341 例) を比較対照とした後ろ向き検討が行われた。大奇形はナタリズマブ (遺伝子組換え) 曝露群 2.9% (2/69 件)、Interferon beta 曝露群 1.1% (1/88 件)、無治療群 0.9% (3/341 件) であり、3 群で有意な差は認められなかった。また、自然流産はナタリズマブ (遺伝子組換え) 曝露群で 17.4% (12/69 件)、Interferon beta 曝露群 8.0% (7/88 件)、無治療群 6.5% (22/341 件) であり、多変量解析の結果、ナタリズマブ (遺伝子組換え) 曝露が自然流産の有意なリスク因子であった。

4.3.2.3 Interferon beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis— A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry (Mult Scler. 2016; 22: 801-9)

ドイツにおいて、最終月経期後に Interferon beta に曝露された妊娠 251 件 (曝露群)、最終月経期後に MS 疾患修飾薬が投与されなかった妊娠 194 件 (非曝露群) を対象としたレジストリ調査が実施された。出生時体重 (平均値 \pm 標準偏差) (曝露群: 3,272.28 \pm 563.61 g; 非曝露群: 3,267.46 \pm 609.81 g、 $p=0.935$: 両側 t 検定)、出生時身長 (平均値 \pm 標準偏差) (曝露群: 50.73 \pm 3.30 cm; 非曝露群: 50.88 \pm 3.45 cm、 $p=0.669$: 両側 t 検定)、早産の発現割合 (曝露群 6.61%、非曝露群 9.94%、 $p=0.187$: Fisher 検定)、自然流産の発現割合 (曝露群 9.56%、非曝露群 6.70%、 $p=0.304$: Fisher 検定) 及び先天性疾患の発現割合 (曝露群 3.08%、非曝露群 5.52%、 $p=0.197$: Fisher 検定) において、曝露群と非曝露群で統計学的な有意差は認められなかった。

4.3.2.4 Pregnancy outcomes in Lebanese women with multiple sclerosis (the LeMS study): a prospective multicentre study (BMJ Open. 2016; doi: 10.1136/bmjopen 2016-011210)

レバノンの医療機関において、MS の既往のある妊娠前の女性を対象に、MS の再発状況及び妊娠転帰を検討するプロスペクティブコホート研究が実施され、29 例の女性から 64 件の妊娠転帰が収集された。全ての女性が IFN β -1a の投与を受け、妊娠 3 カ月前までに中止した。全ての出産が正常出生であり、先天異常は認められなかった。

4.3.2.5 Final results from the Betaseron (interferon β -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. (BMJ Open. 2014; doi: 10.1136/bmjopen-2013-004536)

米国において、最終月経後又は妊娠中に IFN β -1b が投与開始された妊婦を対象に、自然流産及び先天異常の発現割合を検討するレジストリ調査が実施された。転帰が報告された妊娠のうち自然流産は 11.5% (11/96 件) であり、全米家族成長調査の自然流産の発現割合 (16%) と比較して統計学的な有意差は認められなかった (相対リスク 0.7 [95%CI : 0.4-1.2]、 $p=0.86$: Fisher 検定)。出生児のうち先天性欠損は 5.8% (5/86 件) であり、メトロポリタン・アトランタ先天異常プログラム¹¹の一般集団における先天性欠損の発現割合 (2.78%) と比較して統計学的な有意差は認められなかった (相対リスク 2.1 [95%CI : 0.9-4.9]、 $p=0.092$: Fisher 検定)。

4.3.2.6 Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany (Ther Adv Neurol Disord. 2012; 5: 247-53)

ドイツにおいて、妊娠中の MS 疾患修飾薬に曝露した MS 患者の妊娠、授乳への影響を検討する目的で、データベースを用いた研究が実施された。奇形は Interferon beta 曝露群 3.8% (3/78 件)、グラチラマー曝露群 4.9% (2/41 件)、MS 疾患修飾薬非使用群 3.2% (7/216 件) で認められた。

4.3.2.7 Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs (Mult Scler. 2012; 18: 460-7)

カナダの MS データベース (British Columbia Multiple Sclerosis) 及び周産期のデータベース (British Columbia Perinatal Database Registry) を連結し、妊娠転帰を検討する調査が実施された。妊娠 1 カ月前から妊娠期間中に MS 疾患修飾薬を投与されていた妊娠が 21 件 (うち Interferon beta を投与されていた妊娠が 15 件) において先天異常は認められなかった。

4.3.2.8 Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study (BMC Neurol 2012; 12: e823-31), Pregnancy and fetal outcomes after interferon beta exposure in multiple sclerosis (Neurology-2010; 75: 1794-802)²³

イタリアにおいて、Interferon beta 曝露群 (88 件)、MS 疾患修飾薬非曝露群 (318 件) を対象としたプロスペクティブコホート研究が実施された。転帰が報告された妊娠のうち自然流産は Interferon beta 曝露群 7.95% (7/88 件) であり、非曝露群 6.29% (20/318 件) と比較して統計学的な有意差は認められなかった (オッズ比 1.08[95%CI : 0.4-2.9]、 $p=0.88$: マン・ホイットニーの u 検定)。出生時体重 (平均値±標準偏差) (曝露群 3,010±513 g、非曝露群 3,209±488 g)、出生時身長 (平均値±標準偏差) (曝露群 48.7±3.4 cm、非曝露群 49.9±3.2 cm) には有意差が認められた (それぞれ $p<0.036$ 、 $p=0.014$: マン・ホイットニーの u 検定)。追跡期間中央値 2.1 年以上の曝露群において、胎児における重篤な合併症、先天異常、形成異常は観察されなかった。

4.3.2.9 Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study (Mult Scler. 2009; 15: 1037-42)

ドイツにおいて、MS 疾患修飾薬 (グラチラマー、IFN β -1a、IFN β -1b) に曝露された MS 合併妊婦の妊娠転帰について無治療群、非 MS 患者群を比較対照としたコホート研究が実施された。大奇形²⁴はグラチラマー曝露群 7.7% (2/26 件)、IFN- β 1a 曝露群 0% (0/40 件)、IFN- β 1b 曝露群 0% (0/14 件)、MS 疾患修飾薬非曝露群 5.3% (3/57 件)、非 MS 患者群 1.6% (23/1405 件) であった。また、自然流産²⁵はグラチラマー曝露群 3.9% (1/26 件)、IFN β -1a 曝露群 4.8% (2/42 件)、IFN- β 1b 曝露群 27.8% (5/18 例)、MS 疾患修飾薬非曝露群 9.8% (6/61 件)、非 MS 患者群 9.1% (138/1515 件) であり IFN β -1b 曝露群は、グラチラマー曝露群、IFN β -1a 曝露群及び非 MS 患者群と比較して有意差が認められた (それぞれ $p=0.03$ 、 $p=0.02$ 、 $p=0.02$: Cochrane-Mantel-Haenszel 検定)。

4.3.2.10 Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? (J Neurol. 2008; 255: 1250-3)

イタリアにおける妊娠早期に Interferon beta に曝露された MS 患者の妊娠転帰について、妊娠前のみの Interferon beta 曝露群、非 Interferon beta 曝露群を比較対照としたコホート研究が行われた。奇形は全ての症例で認められなかった。自然流産は妊娠早期 Interferon beta 曝露群 7.1% (1/14 例)、妊娠前のみ Interferon beta 曝露群 0% (0/7 例)、非 Interferon beta 曝露群 5.9% (1/17 例) であった。

²³ 同じデータセットを用いた研究について報告した文献であるため、まとめて記載した。

²⁴ 奇形を合併した人工妊娠中絶例を含む。

²⁵ 人工妊娠中絶例を母数より除外した。

4.3.2.11 The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort (Neurol. 2005; 65: 807-11)

カナダにおける妊娠中に IFN β に曝露された 16 例の MS 等合併妊婦²⁶における妊娠 (23 件) リスクについて検討するため非 IFN β 曝露 MS 患者群 (21 例)、健康女性群 (20 例) を比較対照としたコホート研究が実施された。大奇形は IFN β 曝露群 8.7% (2/23 件)、非 IFN β 曝露 MS 患者群 4.8% (1/21 件)、健康女性群 5.0% (1/20 件) であった。自然流産は IFN β 曝露群 39.1% (9/23 件)、非 IFN β 曝露 MS 患者群 19.0% (4/21 件)、健康女性群 5.0% (1/20 件) であり、IFN β 曝露群は、健康女性群と比較して有意差が認められた ($p=0.032$: Wald 検定)。

4.3.3 市販後安全性データベース及び臨床試験における検討

4.3.3.1 Pregnancy outcomes from the global pharmacovigilance database on interferon beta-1b exposure (Ther Adv Neurol Disord. 2020; doi: 10.1177/1756286420910310)

IFN β -1b の全世界における市販後の安全性データベース (1995 年 1 月～2018 年 2 月) を用いて妊娠の転帰の検討が行われた。妊娠の転帰を知る前にデータベースに妊娠の事実が登録され、その後の転帰が報告された妊娠のうち自然流産は 11.9% (160/1,348 件) に認められた。また、出生児のうち先天異常は 1.4% (14/981 件) に認められ、メトロポリタン・アトランタ先天異常¹¹ プログラム及び European Surveillance of Congenital Anomalies²⁷ (以下「EUROCAT」) における発現割合 (2.8%及び 2.4%) と同様であった。

4.3.3.2 Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b (J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86: 587-9)

IFN β -1b の全世界における市販後の安全性データベース (2013 年 7 月まで) を用いて妊娠の転帰の検討が行われた。妊娠の転帰を知る前にデータベースに妊娠の事実が登録され、その後の転帰が報告された妊娠のうち自然流産は 14.4% (61/423 件) に認められ、一般集団における発現割合 (12～15%)²⁸ 及び米国における発現割合 (15～16%)²⁹ と同様であった。また、先天性欠損は 1.9% (8/423 件) に認められ、メトロポリタン・アトランタ先天異常プログラム¹⁶ 及び EUROCAT における発現割合 (3%及び 2%) と同様であった。

4.3.3.3 Outcomes of pregnancy during interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: Interim results of a postmarketing surveillance study (Clinical and Experimental Neuroimmunology 2015; 6:402-8)

本邦における IFN β -1a の製造販売後調査 (2006 年 11 月 8 日～2010 年 12 月 2 日) におい

²⁶ MS14 例、血小板増加 1 例、本態性血小板血症 1 例

²⁷ 欧州における先天異常に関する重要な疫学情報を提供し、新たな催奇形性因子を早期に警告し、一次予防の効果を評価することを目的とした、住民ベースの登録の欧州ネットワーク。

²⁸ Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14: 839-54

²⁹ Stud Fam Plann 2007; 38: 187-97

て妊娠転帰の検討が行われた。調査には 1,638 例が登録され、うち女性は 1,110 例であった。21 件の妊娠が報告され、自然流産が 1 件報告されたが、先天異常は認められなかった。

4.3.3.4 Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy (Mult Scler. 2011; 17: 423-30)

IFNβ-1a の全世界における市販後の安全性データベース（1998 年 2 月～2009 年 11 月）を用いて妊娠リスクの検討が行われた。妊娠の転帰を知る前にデータベースにプロスペクティブに登録された妊娠及び妊娠の転帰を知った後にレトロスペクティブに登録された妊娠のうち、その後の転帰はそれぞれ 425 件及び 254 件で報告された。プロスペクティブ及びレトロスペクティブの妊娠において自然流産はそれぞれ 11.5% (49/425 件) 及び 37.8% (96/254 件) で認められ、出生児のうち先天性欠損はそれぞれ 1.2% (4/328 件) 及び 3.8% (5/131 件) で認められた。

4.3.3.5 Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis (Neurol. 2005; 65: 802-6)

IFNβ-1a の臨床試験 8 件のデータを用いて IFNβ-1a 妊娠リスクの検討が行われた。奇形は妊娠中 IFNβ-1a 曝露群 2.4% (1/41 件)、妊娠前のみ IFNβ-1a 曝露群 4.5% (1/22 件)、プラセボ群 16.7% (1/6 件) であった。胎児死亡は妊娠中 IFNβ-1a 曝露群 2.4% (1/41 件)、妊娠前のみ IFNβ-1a 曝露群 0% (0/22 件)、プラセボ群 0% (0/6 件) であり、また自然流産は妊娠中 IFNβ-1a 曝露群 39.1% (8/41 件)、妊娠前のみ IFNβ-1a 曝露群 0% (0/22 件)、プラセボ群 0% (0/6 件) であり、いずれも妊娠中 IFNβ-1a 曝露群のみに認められた。

5. 国内の MS 疾患修飾薬の添付文書の記載状況

「効能・効果」に MS の再発予防又は進行抑制を有する MS 疾患修飾薬のうち、フィンゴリモド塩酸塩及びシポニモド フマル酸塩については妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。また、ナタリズマブ（遺伝子組換え）、フマル酸ジメチル、グラチラマー及びオファツムマブ（遺伝子組換え）については、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のみ投与することとされている。

6. 国内副作用報告の集積状況及び使用成績調査の結果

2021 年 8 月 31 日までに報告された、妊婦に IFNβ-1a 又は IFNβ-1b を投与した場合の先天異常関連³⁰の副作用報告は 3 例 4 件（死産、自然流産、分娩開始切迫及び前置胎盤）であり、いずれも IFNβ-1a 又は IFNβ-1b との因果関係が否定できない症例ではなかった。胎児又は新生児における奇形の副作用報告はなかった（別添 3）。

³⁰ SOC「妊娠、産褥および遺伝性障害」又は SOC「先天性、家族性および遺伝性障害」に該当し、被疑薬が母体に投与された後に認められた事象。

IFN β -1a の使用成績調査では 1,510 例の症例が収集され、MS 合併妊婦 17 例中、流産 1 件、人工流産 1 件が報告された（平成 30 年 2 月 1 日 アボネックス筋注用シリンジ 30 μ g、アボネックス筋注 30 μ g ペン 再審査報告書）。また、IFN β -1b の使用成績調査では 1,371 例の症例が収集され、MS 合併妊婦 14 例中、前置胎盤による帝王切開 1 件が報告された（平成 25 年 5 月 14 日 ベタフェロン皮下注用 960 万国単位 再審査報告書）。なお、国内副作用報告と使用成績調査の報告には重複がある。

7. 研究報告及び外国措置報告

2021 年 8 月 31 日までに報告された、妊婦に IFN β -1a 又は IFN β -1b を投与した場合の先天異常に関連するの研究報告は 4 報であった（別添 4）。また、2021 年 8 月 31 日までに報告された、妊婦に IFN β -1a 又は IFN β -1b を投与した場合の先天異常に関連するの外国措置報告はなかった。

8. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、以下の理由から IFN β の使用上の注意における「2.禁忌」の「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、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とすることは可能と考える。

- IFN β -1b、IFN β -1a のサル生殖発生毒性試験では、胎児死亡又は流産が認められたが、以下の点を考慮すると、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ること。
 - IFN β -1b では、多発性硬化症患者に 1.6 及び 8 MIU を単回皮下投与したときの血清中 IFN 濃度はほとんどの測定時点で定量下限未満であったこと³¹から、ヒトとサルにおける曝露量を比較することはできないが、胎児死亡及び流産はヒト臨床用量の 119 倍（体表面積換算で 40 倍）では認められず、200 倍（体表面積換算で 67 倍）以上の高用量で認められたこと³²。
 - IFN β -1a では、生殖発生毒性試験において曝露量は測定されていないが、非臨床薬物動態試験においてサルに 10 MIU/kg を単回皮下投与したときの AUC に基づくと、サル生殖発生毒性試験で流産が認められた 10 MIU/kg 隔日皮下投与群の曝露量は、健康成人に 31.5 μ g を単回筋肉内投与したときの曝露量（AUC 384 IU \cdot hr/mL）の 83～163 倍に相当すると考えられること。なお、流産の認められなかった 0.25 MIU/kg 隔日皮下投与群の曝露量を推定できるデータはないが、ヒト臨床用量の 5.8 倍（体表面積換算で 1.9 倍）に相当する。

³¹ ベタフェロン審査報告書

³² IFN β -1b の製造販売承認時に実施されたアカゲザルの器官形成期投与試験において、妊娠 20～70 日に IFN β -1b を皮下投与したとき、13.4 百万国際単位/kg/日（MIU/kg/日）以上の投与群で流産又は胎児死亡率の増加が認められ、母動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量は 8 MIU/kg/日とされた。8 及び 13.4MIU/kg/日は、それぞれ、体表面積換算で、ヒトの臨床用量である約 5.4 μ g/kg を投与したときの約 40 倍及び 67 倍に相当する。

- 海外における以下の状況から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する IFN β の投与について一貫した評価が得られていない状況であり、禁忌を維持すべきとする状況にはないと考えられること。
 - IFN β を投与された MS 合併妊婦を対象とした欧州、北欧及び米国レジストリ調査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いない。
 - オーストラリアの添付文書では妊婦への IFN β -1a の投与は禁忌とされている状況である。一方で、米国添付文書では IFN β の投与が禁忌ではなく有益性を考慮した投与が推奨されており、EU 添付文書では初回承認時点では IFN β の投与が禁忌であったが、上記レジストリ調査の結果を踏まえ 2019 年に禁忌が解除されており、海外規制当局においても妊婦に対しての投与の考え方が異なること。また、欧州ガイドラインには EU において禁忌が解除される以前から妊婦への投与に関し IFN β の投与は治療選択肢となる旨の記載があること。
- 国内ガイドラインにおいて、妊娠初期まで MS 疾患修飾薬による治療が続けられた患者では、未治療群に比して妊娠中及び出産後早期の再発率が低下した報告があるとの記載を踏まえると、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ること。

V. 専門協議

以上の機構の判断について、専門委員より、MS の妊婦及び妊娠している可能性のある女性における IFN β を含む MS 疾患修飾薬の中止は妊娠中の再発リスクを高める可能性があり、妊娠中の再発は、疾患の長期予後因子であるとする報告³³もあることから、妊婦及び妊娠している可能性がある女性における禁忌を解除すべきである等の意見が出され、機構の判断は支持された。

IV. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ、別添 5 及び別添 6 に示すとおり使用上の注意を改訂して差し支えないと判断した。

³³ Mult Scler. 2021 Jun 16;13524585211023365

海外添付文書の記載状況（アボネックス）

米国添付文書 (2020年3月版)	<p>4. CONTRAINDICATIONS (関連記載なし)</p> <p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Data from a large population-based cohort study, as well as other published studies over several decades, have not identified a drug-associated risk of major birth defects with the use of interferon beta products during early pregnancy. Findings regarding a potential risk for low birth weight or miscarriage with the use of interferon beta products in pregnancy have been inconsistent (see Data). In a study in pregnant monkeys, administration of interferon beta during pregnancy resulted in an increased rate of abortion at doses greater than those used clinically (see Data).</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Human Data</u></p> <p>The majority of observational studies reporting on pregnancies exposed to interferon beta products did not identify an association between the use of interferon beta products during early pregnancy and an increased risk of major birth defects. In a population-based cohort study conducted in Finland and Sweden, data were collected from 1996--2014 in Finland and 2005--2014 in Sweden on 2,831 pregnancy outcomes from women with MS. 797 pregnancies were in women exposed to</p>
----------------------	--

	<p>interferon beta only. No evidence was found of an increased risk of major birth defects among women with MS exposed to interferon beta products compared to women with MS that were unexposed to any non-steroid therapy for MS (n=1,647) within the study. No increased risks were observed for miscarriages and ectopic pregnancies, though there were limitations in obtaining complete data capture for these outcomes, making the interpretation of the findings more difficult.</p> <p>Two small cohort studies that examined pregnancies exposed to interferon beta products (without differentiating between subtypes of interferon beta products) suggested that a decrease in mean birth weight may be associated with interferon beta exposure during pregnancy, but this finding was not confirmed in larger observational studies. Two small studies observed an increased prevalence of miscarriage, although the finding was only statistically significant in one study. Most studies enrolled patients later in pregnancy which made it difficult to ascertain the true percentage of miscarriages. In one small cohort study a significantly increased risk of preterm birth following interferon beta exposure during pregnancy was observed.</p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>In pregnant monkeys given interferon beta at 100 times the recommended weekly human dose (based upon a body surface area [mg/m²] comparison), no adverse effects on embryofetal development were observed. Abortifacient activity was evident following 3 to 5 doses at this level. No abortifacient effects were observed in monkeys treated at 2 times the recommended weekly human dose (based upon mg/m²).</p>
<p>EU 添付文書 (2021 年 3 月版)</p>	<p>4.3 Contraindications (関連記載なし)</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p>

	<p><u>Pregnancy</u></p> <p>A large amount of data (more than 1000 pregnancy outcomes) from registries and post-marketing experience indicates no increased risk of major congenital anomalies after pre-conception exposure to interferon beta or such exposure during the first trimester of pregnancy. However, the duration of exposure during the first trimester is uncertain, because data were collected when interferon beta use was contraindicated during pregnancy, and treatment likely interrupted when pregnancy was detected and/or confirmed. Experience with exposure during the second and third trimester is very limited.</p> <p>Based on animal data (see section 5.3), there is a possibly increased risk for spontaneous abortion. The risk of spontaneous abortions in pregnant women exposed to interferon beta cannot adequately be evaluated based on the currently available data, but the data do not suggest an increased risk so far.</p> <p>If clinically needed, the use of Avonex may be considered during pregnancy.</p>
<p>ドイツ添付文書 (2021年2月版)</p>	<p>4.3 Gegenanzeigen (関連記載なし)</p> <p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen nach Exposition mit Interferon beta vor der Empfängnis oder im ersten Schwangerschaftstrimenon hin. Die Expositionsdauer während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.</p> <p>Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das</p>

	<p>Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten Schwangeren kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht hinreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.</p> <p>Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von AVONEX während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.</p>
<p>フランス添付文書 (2019年10月版)</p>	<p>4.3 Contre-indications (関連記載なし)</p> <p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u></p> <p>Un grand nombre de données (plus de 1000 grossesses) issues de registres et de la surveillance post-commercialisation n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de grossesse.</p> <p>Néanmoins, la durée d'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse, et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition durant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse sont très limitées.</p> <p>D'après les données chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.</p> <p>Si l'état clinique de la patiente le nécessite, l'utilisation d'Avonex peut être envisagée pendant la grossesse.</p>
<p>カナダ添付文書 (2020年5月版)</p>	<p>CONTRAINDICATIONS (関連記載なし)</p> <p>Special Populations</p>

Pregnant Women:

The extent of exposure in pregnancy during clinical trials is limited: < 1000 pregnancies

There are no adequate and well-controlled studies of AVONEX PS/AVONEX PEN in pregnant women. The administration of AVONEX PS/AVONEX PEN during confirmed pregnancy should be avoided, unless clearly needed.

A European registry study collected data on 948 prospective pregnancies in women with MS who were treated with one of five interferon beta medications. The rates of aggregated adverse pregnancy outcomes were in line with reference ranges published in the literature.

Data from a prospective pregnancy registry that included 302 MS patients exposed to Avonex in the United States found an increased incidence of major birth defects compared to a reference population. Data from a retrospective register-based study in Sweden and Finland have not indicated an increased risk of major congenital anomalies after early pregnancy exposure to drugs in the interferon beta class. Given these contrasting data, it is unclear whether Avonex has teratogenic effects.

In each of the studies discussed above, the duration of exposure during the first trimester was uncertain since data were collected when interferon beta use was contraindicated or strongly advised against during pregnancy, and treatment was interrupted when the pregnancy was detected and/or confirmed. Experience with exposure during the second and third trimester was too limited to determine whether exposure affects maternal or fetal health.

The reproductive toxicity of AVONEX PS/AVONEX PEN has been studied in animals. In pregnant monkeys given AVONEX at 100 times the recommended weekly human dose (based upon body surface area comparison), no teratogenic

	<p>effects on fetal development were observed. Abortifacient activity was evident following 3 to 5 doses at this level. These effects are consistent with the abortifacient effects of other type I interferons.</p> <p>The risk of spontaneous abortions in pregnant women exposed to interferon beta cannot be evaluated based on the currently available data.</p>
<p>オーストラリア添付文書 (2021年2月版)</p>	<p>4.3 CONTRAINDICATIONS</p> <p>AVONEX is contraindicated in patients with current severe depression and/or suicidal ideation and in women who are or plan to become pregnant while on therapy.</p> <p>4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION</p> <p>Use in pregnancy – Category D</p> <p>Interferon beta-1a was not teratogenic in rhesus monkeys at doses up to 50 µg (10 million IU)/kg SC. Abortifacient activity was evident at this dose but not at 1.25 µg (0.25 million IU)/kg. Patients should be advised of the abortifacient potential of interferon beta observed in animal studies.</p> <p>There is limited information on the use of AVONEX in pregnancy. In a pregnancy registry, 302 pregnant MS patients exposed to AVONEX, primarily during the first trimester (mean exposure 5.2 weeks) were followed prospectively. Exposure to AVONEX did not increase the rate of spontaneous abortion or alter the pattern of defects compared to the general population. Due to the limitations of the study and absence of comparator MS population data the significance of the observed spontaneous abortion rate is unclear.</p> <p>Initiation of treatment is contraindicated during pregnancy (see Section 4.3 - Contraindications). Women of child-bearing potential should take appropriate contraceptive measures during treatment with AVONEX. If a patient becomes pregnant or plans to become pregnant while taking AVONEX, the patient should be informed of the potential hazards to the foetus</p>

	and it should be recommended that the patient discontinue therapy, unless the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.
--	---

海外添付文書の記載状況 (ベタフェロン)

米国添付文書 (2020年10月版)	<p>4. CONTRAINDICATIONS (関連記載なし)</p> <p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p><i>Data</i></p> <p><u>Human Data</u></p> <p>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.</p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>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-</p>
-----------------------	---

	<p>effect dose is approximately 3 times the recommended human dose of 0.25 mg on a body surface area (mg/m²) basis. A no-effect dose for embryo-fetal developmental toxicity in rhesus monkeys was not established.</p>
<p>EU 添付文書 (2020 年 12 月版)</p>	<p>4.3 Contraindications (関連記載なし)</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u></p> <p>A large amount of data (more than 1000 pregnancy outcomes) from interferon beta registries, national registries and post-marketing experience indicates no increased risk of major congenital anomalies after pre-conception exposure or exposure during the first trimester of pregnancy. However, the duration of exposure during the first trimester is uncertain, because data were collected when interferon beta use was contraindicated during pregnancy, and treatment likely interrupted when pregnancy was detected and/or confirmed. Experience with exposure during the second and third trimester is very limited. Based on animal data (see section 5.3), there is a possibly increased risk for spontaneous abortion. The risk of spontaneous abortions in pregnant women exposed to interferon beta cannot adequately be evaluated based on the currently available data, but the data do not suggest an increased risk so far.</p> <p>If clinically needed, the use of Betaferon may be considered during pregnancy.</p>
<p>ドイツ添付文書 (2020 年 12 月版)</p>	<p>4.3 Gegenanzeigen (関連記載なし)</p> <p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <u>Schwangerschaft</u></p> <p>Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Interferon-beta-Registern, nationalen Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen</p>

	<p>nach Exposition vor der Empfängnis oder im ersten Schwangerschaftstrimenon hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.</p> <p>Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.</p> <p>Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Betaferon während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.</p>
<p>フランス添付文書 (2019年10月版)</p>	<p>4.3 Contre-indications (関連記載なし)</p> <p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses), issues de registres concernant l’interféron bêta, des registres nationaux et de données post-commercialisation, n’a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition précédant la conception ou au cours du premier trimestre de grossesse. Néanmoins, la durée de l’exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l’utilisation de l’interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse, et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l’exposition durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées.</p> <p>D’après les données animales (voir rubrique 5.3), le risque d’avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l’interféron bêta ne permettent pas d’évaluer correctement</p>

	<p>le risque d'avortement spontané, mais à ce jour, ces données ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque. Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Betaferon peut être envisagée pendant la grossesse.</p>
<p>カナダ添付文書 (2021年8月版)</p>	<p>CONTRAINDICATIONS (関連記載なし)</p> <p>Special Populations</p> <p>Pregnant women. There are no controlled clinical studies of BETASERON in pregnant women. The administration of BETASERON during confirmed pregnancy should be avoided, unless clearly needed.</p> <p>A European registry study collected data on 778 prospective pregnancies in women with MS who were treated with one of five interferon beta medications. The rates of aggregated adverse pregnancy outcomes were in line with reference ranges published in the literature.</p> <p>Data from a retrospective register-based study in Sweden and Finland have likewise not indicated an increased risk of major congenital anomalies after early pregnancy exposure. However, the duration of exposure during the first trimester was uncertain since data were collected when interferon beta use was contraindicated during pregnancy, and treatment was interrupted when the pregnancy was detected and/or confirmed. Experience with exposure during the second and third trimester was too limited to determine whether exposure affects maternal or fetal health.</p> <p>BETASERON was not teratogenic at doses up to 0.42 mg (13.3 MIU)/kg/day in rhesus monkeys, but demonstrated dose-related abortifacient activity when administered at doses ranging from 0.028 mg (0.89 MIU)/kg/day (2.8 times the recommended human dose based on body surface area comparison) to 0.42 mg (13.3 MIU)/kg/day (40 times the recommended human dose based on body surface area comparison). It is not known if animal doses can be extrapolated to</p>

	<p>human doses. Lower doses were not studied in monkeys. BETASERON given to rhesus monkeys on gestation days 20 to 70 did not cause teratogenic effects; however, it is not known if teratogenic effects exist in humans. The risk of spontaneous abortions in pregnant women exposed to interferon beta cannot be evaluated based on the currently available data.</p>
<p>オーストラリア添付文書 (2021年4月版)</p>	<p>4.3 CONTRAINDICATIONS (関連記載なし)</p> <p>4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION Use in pregnancy – Pregnancy Category D</p> <p>BETA FERON was not teratogenic in rhesus monkeys at doses up to 13.3 million IU/kg/day SC, but demonstrated an abortifacient activity when administered at doses ranging from 0.89 to 24 million IU/kg/day. It is not known whether interferon beta-1b can cause foetal harm when administered to a pregnant woman or can affect human reproductive capacity. Data from pregnancy registries and post-marketing experience on the use of BETA FERON in pregnant women (exposures mostly during the first trimester) suggest that frequencies of miscarriage and congenital abnormalities were comparable with the estimated background risk in the general population. Miscarriages have been reported in subjects with MS in controlled clinical trials with incidence rates not exceeding those in the general population. Therefore, women of child-bearing potential should take appropriate contraceptive measures. If the patient becomes pregnant or plans to become pregnant while taking interferon beta-1b, she should be informed of the potential hazards and discontinuation of therapy should be considered; the benefits and possible risks of continuing BETA FERON therapy are recommended to be weighed. The individual disease severity and the potential detrimental effects that could occur if medication is stopped should be discussed with the patient.</p>

国内副作用の集積状況

インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え)

No.	報告年	年齢	性別	副作用 PT	投与経路	転帰	使用理由
1	2013	43	女	死産	筋肉内	不明	再発寛解型多発性硬化症
2 ^{注1)}	2013	31	女	自然流産	筋肉内	不明	再発寛解型多発性硬化症

インターフェロン ベータ-1b (遺伝子組換え)

No.	報告年	年齢	性別	副作用 PT	投与経路	転帰	使用理由
1 ^{注1)}	2006	34	女	分娩開始切迫 前置胎盤	皮下	回復	再発寛解型多発性硬化症

注1) 使用成績調査からの報告である。

研究報告の概要

No.	文献	概要
1	Portaccio E, et al. Interferon beta therapy and Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis. In MULTIPLE SCLEROSIS 2008 (Vol. 14, pp. S174-S174).	イタリアの MS 患者を募集し、1996～2007 年に妊娠が記録された患者 432 例の妊娠データを収集した。妊娠転帰については妊娠時 IFN β 曝露群の 72 件が生児出産、10 件が非生児出産、妊娠前 1 カ月以上前の IFN β 曝露群の 90 件が生児出産、7 件が非生児出産、IFN β 非投与群の 155 件が生児出産、5 件が非生児出産であった。IFN β 曝露は自然流産と有意に関連しなかった（オッズ比=0.99、95%CI: 0.29-3.37、p=0.98）。
2	Hellwig K, et al. Interferon beta, birth weight and pregnancy in multiple sclerosis. Journal of neurology. 2009;256(5):830.	過去 10 年間にわたって、妊娠中あるいは出産した女性患者のデータベースにおいて認められた MS 患者における 220 件の妊娠のうち、妊娠初期に IFN β に曝露した（平均すると、妊娠 4.7 週まで IFN β に曝露）MS の女性の妊娠 17 件（平均年齢 31.7 歳；MS 期間 6.2 年）を追跡調査したところ 2 件の流産が観察された。
3	Hellwig K, et al. Parenthood and immunomodulation in patients with multiple sclerosis. Journal of neurology. 2010;257(4):580-3.	父親が DMT（IFN β 、ナタリズマブ、酢酸グラチマー、メトトレキサートなど）を受けている MS 患者である場合での妊娠の臨床結果を検討した。胎児 46 名中 6 名（13%）は早期自然流産、2 名（5%）は早産児であり、1 名（2.5%）には脊髄脂肪腫、また、3 名（7.5%）には中等度股関節形成不全が認められた。
4	Uçar İL, et al. The potential teratogenic effects of interferon beta-1a and interferon beta-1b on in vitro embryonic development. Folia morphologica. 2016;75(2):257-63.	IFN β を培地に塗布し、48 時間の培養後、IFN β （1000 IU/IFN β -1a 及び 1000 IU/IFN β -1b）の胚発生に対する効果を形態学的に調査したところマクロ的催奇形効果を認められなかったが、形態計測結果では IFN β -1a と IFN β -1b は胚に成長遅延をもたらした。

【改訂案】 インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え)

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>2. 禁忌</p> <p>2.1 (略)</p> <p><u>2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</u></p> <p>2.3～2.8 (略)</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には<u>投与しないこと</u>。動物実験(サル)において高用量の投与で流産が認められたとの報告がある。 [2.2 参照]</p>	<p>2. 禁忌</p> <p>2.1 (略)</p> <p><u>(削除)</u></p> <p>2.2～2.7 現行の 2.3～2.8</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には<u>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</u>。動物実験(サル)において高用量の投与で流産が認められたとの報告がある。</p>

【改訂案】 インターフェロン ベータ-1b (遺伝子組換え)

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>2. 禁忌</p> <p>2.1 (略)</p> <p><u>2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</u></p> <p>2.3～2.8 (略)</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には<u>投与しないこと</u>。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。<u>[2.2 参照]</u></p>	<p>2. 禁忌</p> <p>2.1 (略)</p> <p><u>(削除)</u></p> <p>2.2～2.7 現行の 2.3～2.8</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には<u>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</u>。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。</p>