

貯 法：2～8℃で保存する。
有効期間：36ヵ月

遺伝子組換え型インターフェロンβ-1a製剤
インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）筋注用液状製剤

アボネックス[®]筋注30μg ペン
AVONEX[®] IM Injection PEN[™]

承認番号	22500AMX01909
販売開始	2014年6月

規制区分：生物由来製品 劇薬・処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤又は他のインターフェロン製剤の投与によりうつ病や自殺企図が報告されているので、投与にあたっては、うつ病、自殺企図の症状又は他の精神神経症状があらわれた場合には直ちに医師に連絡するように注意を与えること。[2.3、8.8、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.2 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、患者の状態を十分に観察し、呼吸困難等があらわれた場合には、直ちに医師に連絡するように注意を与えること。[8.10、11.1.8 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 [8.2、11.1.2、11.1.15 参照]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 重度のうつ病又は自殺念慮のある患者又はその既往歴のある患者[うつ病や自殺企図があらわれることがある。] [1.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 2.4 非代償性肝疾患の患者 [9.3.1、11.1.7 参照]
- 2.5 自己免疫性肝炎の患者 [9.3.2、11.1.6 参照]
- 2.6 治療による管理が十分なされていないてんかん患者[症状が悪化するおそれがある。] [9.1.2、11.1.4 参照]
- 2.7 小柴胡湯を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.8 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名		アボネックス [®] 筋注30μgペン	
成分・分量	有効成分 (1 製剤(0.5mL)中)	インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え) ^{注1)}	30μg
	添 加 剤 (1 製剤(0.5mL)中)	酢酸ナトリウム水和物	0.79mg
		水酢酸	0.25mg
		L-アルギニン塩酸塩	15.8mg
		ポリソルベート20	0.025mg

注1) チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生

3.2 製剤の性状

販 売 名		アボネックス [®] 筋注30μgペン
性 状	外 観	無色澄明な液剤
	pH	4.5～5.1
	浸透圧比 ^{注2)}	約 1

注2) 生理食塩液に対する比

4. 効能・効果

多発性硬化症の再発予防

5. 効能・効果に関連する注意

進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法・用量

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30μgを週一回筋肉内投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 投与部位は大腿上部外側とすること。
- 7.2 注射部位反応（発赤、発疹等）が報告されているので、投与ごとに注射部位を変えること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与初期においてインフルエンザ様症状（発熱、悪寒、頭痛、筋痛、無力症、疲労、悪心及び嘔吐等）があらわれるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。投与数時間～数日後にあらわれることもあるので、投与後数日間は慎重に観察するとともに、異常が認められた場合には、解熱消炎鎮痛薬の併用等適切な処置を行うこと。
- 8.2 過敏症等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、あらかじめ本剤によるブリック試験を行うことが望ましい。[2.1、11.1.2、11.1.15 参照]
- 8.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。投与開始前及び投与中は肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP等）を定期的に（1～3ヵ月に1回）行うなど患者の状態を十分に観察し、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週間後にも検査をすることが望ましい。また、肝機能障害が報告されている薬剤やアルコールなどと本剤の併用により肝障害が発現する可能性があるため、それらと併用する際には十分注意すること。また、本剤投与後に悪心・嘔吐、倦怠感、食欲不振、尿濃染、眼球結膜黄染等の症状があらわれた場合には、医師等に連絡するように患者に指導すること。[9.3.1、9.3.3、11.1.7 参照]
- 8.4 汎血球減少症、白血球減少又は血小板減少等の血球数減少を起こすことがあるので、白血球分画及び血小板数を含む血液検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.4、11.1.3 参照]
- 8.5 本剤投与中は尿検査（尿蛋白）を定期的に行うこと。[9.2.1、11.1.13、11.1.17 参照]
- 8.6 自己投与の適用については、医師がその妥当性を検討し、患者に対し十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法を理解させ、患者自らが筋肉内に確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、適用後、感染等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの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、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具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。

- 8.7 本剤投与により中和抗体が出現することがある。*In vitro*の試験において、中和抗体が本剤の生物活性を減弱させることが知られている。また、中和抗体が、本剤の臨床効果を減弱させる可能性がある。[15.1.1 参照]
- 8.8 本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。[1.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.9 投与を一時中止し、再投与する場合、ショック等の過敏症があらわれることがあるので、慎重に投与すること。[11.1.2、11.1.15 参照]
- 8.10 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽又は呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。[1.2、11.1.8 参照]
- 8.11 溶血性尿毒症候群（HUS）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査及び血液学的検査（血小板、赤血球等）を行うこと。[11.1.12 参照]
- 8.12 糖尿病があらわれることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行うこと。[9.1.7、11.1.14 参照]
- 8.13 急性腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うこと。[9.2.1、11.1.17 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 うつ病又は他の精神神経症状のある患者又はその既往歴のある患者（ただし重度のうつ病又は自殺念慮のある患者又はその既往歴のある患者を除く）
症状が悪化するおそれがある。[1.1、2.3、8.8、11.1.1 参照]
- 9.1.2 てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往歴のある患者（ただし治療による管理が十分なされていないてんかん患者を除く）
症状が悪化するおそれがある。[2.6、11.1.4 参照]
- 9.1.3 心疾患（狭心症、うっ血性心不全及び不整脈等）のある患者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。[11.1.5 参照]
- 9.1.4 骨髄抑制、貧血又は血小板減少症のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.3 参照]
- 9.1.5 アレルギー素因のある患者
症状が悪化するおそれがある。[11.1.2、11.1.15 参照]
- 9.1.6 高血圧症を有する患者
脳出血等があらわれるおそれがある。[11.1.18 参照]
- 9.1.7 糖尿病患者又はその既往歴、家族歴、耐糖能障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.12、11.1.14 参照]
- 9.1.8 多発性硬化症以外の自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）のある患者又はその素因のある患者
症状が悪化するおそれがある。[9.3.2、11.1.6 参照]
- 9.1.9 薬物過敏症の既往歴のある患者
ショック等の過敏症があらわれることがある。[11.1.2、11.1.15 参照]

9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 重篤な腎障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.5、8.13、11.1.13、11.1.17 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 非代償性肝疾患の患者

投与しないこと。症状が悪化するおそれがある。[2.4、8.3、11.1.7 参照]

9.3.2 自己免疫性肝炎の患者

投与しないこと。肝炎が悪化するおそれがある。[2.5、9.1.8、11.1.6 参照]

9.3.3 重篤な肝障害のある患者（ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く）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。[8.3、11.1.7 参照]

9.5 妊婦

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。[2.2 参照]

*9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行が報告されている¹⁾。

9.7 小児等

臨床試験において除外されている。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯 [2.7、11.1.8 参照]	間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬（インターフェロンアルファ製剤）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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤（フェニトイン等）	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。	インターフェロン類は、動物において肝チトクロームP450分子種2C9及び2C19の活性を低下させるとの報告がある。
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ため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。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ病（頻度不明）、自殺企図（頻度不明）、躁状態（頻度不明）、攻撃的行動（頻度不明）

抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、

攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。[1.1、2.3、8.8、9.1.1 参照]

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、気管支けいれん、舌浮腫、発疹及び蕁麻疹等）があらわれることがある。[2.1、8.2、8.9、9.1.5、9.1.9 参照]

11.1.3 白血球減少（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）、汎血球減少（頻度不明）

白血球減少、血小板減少（10,000個/ μ L未満）及び汎血球減少等があらわれることがある。[8.4、9.1.4 参照]

11.1.4 てんかん等のけいれん性疾患（てんかん発作又はけいれん発作）（頻度不明）

発作の既往のない患者でも本剤投与に伴い発作（てんかん発作又はけいれん発作）があらわれることがある。[2.6、9.1.2 参照]

11.1.5 心疾患（頻度不明）

うっ血性心不全、心筋症又はうっ血性心不全を伴う心筋症が報告されている。[9.1.3 参照]

11.1.6 自己免疫障害

特発性血小板減少症（頻度不明）、甲状腺機能亢進症（頻度不明）、甲状腺機能低下症（頻度不明）、自己免疫性肝炎（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）及び1型糖尿病の増悪又は発症等（頻度不明）が報告されている。[2.5、9.1.8、9.3.2 参照]

11.1.7 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害（頻度不明）

劇症肝炎、肝炎及び肝機能障害等の重篤な肝障害があらわれることがある。[2.4、8.3、9.3.1、9.3.3 参照]

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

必要に応じてX線等の検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.10、10.1 参照]

11.1.9 敗血症（頻度不明）

易感染性となり、敗血症があらわれることがある。

11.1.10 甲状腺機能異常（甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症）（頻度不明）

11.1.11 注射部位壊死（頻度不明）

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、本剤投与は治癒が見られるまで中止すること。

11.1.12 溶血性尿毒症症候群（HUS）（頻度不明）

溶血性尿毒症症候群（血小板減少、溶血性貧血又は腎不全を主徴とする）があらわれることがある。[8.11 参照]

11.1.13 ネフローゼ症候群（頻度不明）

総蛋白減少又は血清アルブミン減少を伴う重篤な蛋白尿があらわれることがある。[8.5、9.2.1 参照]

11.1.14 糖尿病（1型及び2型）（頻度不明）

糖尿病を増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがある。[8.12、9.1.7 参照]

11.1.15 ショック（頻度不明）

[2.1、8.2、8.9、9.1.5、9.1.9 参照]

11.1.16 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.17 急性腎不全（頻度不明）

[8.5、8.13、9.2.1 参照]

11.1.18 脳出血（頻度不明）、消化管出血（頻度不明）

[9.1.6 参照]

11.1.19 認知症（特に高齢者）（頻度不明）、麻痺（頻度不明）、心不全（頻度不明）、狭心症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	咽頭炎	中耳炎	気管支炎、感染、注射部位膿瘍、副鼻腔炎、上気道感染、注射部位蜂巣炎、尿路感染
血液およびリンパ系障害		低色素性貧血	貧血
代謝および栄養障害	食欲減退		
精神障害			錯乱状態、不安、知覚障害、睡眠困難、感情不安定、不眠症
神経系障害	頭痛（28%）	感覚鈍麻、知覚過敏、筋緊張亢進	浮動性めまい、錯感覚、片頭痛、筋痙直
眼障害			眼の障害
耳および迷路障害		聴覚障害、耳痛	
心臓障害			不整脈、頻脈、動悸、失神
血管障害			血管拡張
呼吸器、胸郭および縦隔障害			鼻漏
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢、腹痛	歯痛
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、皮膚炎	脱毛症、薬疹、多汗症、寝汗
筋骨格系および結合組織障害	関節痛、筋力低下、背部痛	筋肉痛	関節炎、四肢痛、筋骨格硬直
生殖系および乳房障害		月経困難症	不正子宮出血、月経過多
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱(44%) ^{注)} 、インフルエンザ様症状(80%)、倦怠感、注射部位反応、嚢胞	悪寒、疲労、注射部位疼痛	注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位斑状出血、注射部位炎症、注射部位硬結、疼痛、胸痛、無力症
臨床検査		体重減少、ALT増加	AST増加、 γ -GTP増加、CRP増加、血中CK増加、肝機能検査異常、尿検査異常

注) 解熱剤の投与等、適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与経路

筋肉内へのみ投与すること。

14.1.2 投与部位

- (1) 投与部位は大腿上部外側とし、神経への影響を避けるため、神経走行部位を避けること。
- (2) 本剤は、医師の指導の下、添付の注射針（長さ16mm）を使用し、適切な皮下脂肪厚の患者へのみ使用すること。
- (3) 同一部位への反復投与を避けること。
- (4) 本剤の注入器のボタンを押したとき、激痛を訴えた場合は直ちに針を抜き、適切な処置を行うこと。
- (5) 本品の詳細な操作方法又は使用方法については、付属の患者用取扱説明書を参照すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 1年以上インターフェロンベータ-1a製剤を投与した多発性硬化症患者の5%で中和抗体が産生したとの報告がある。中和抗体は潜在的に臨床効果の減弱につながる可能性がある。本剤を1年以上投与し、臨床効果が不

十分である場合には、血中の中和抗体価を測定し、その後の治療継続について検討することが推奨される。
[8.7 参照]

- 15.1.2 がん原性試験は行われていない。
- 15.1.3 海外で行われた外国人多発性硬化症患者を対象としたインターフェロン ベータ-1a製剤とnatalizumab (α4インテグリン拮抗薬)との併用試験において、2例の進行性多巣性白質脳症 (PML) が認められた。この2例は、いずれもnatalizumabとインターフェロン ベータ-1a製剤 (30μg) の併用開始後2年以上経過した後にPMLを発症した²⁾。このうち1例は死亡し³⁾、他の1例は重度障害を残した⁴⁾。
- 15.1.4 海外で行われた外国人健康成人を対象とした試験において、インターフェロン ベータ-1a製剤の投与を開始する際に、承認用量の1/4量から開始し、毎週1/4量ずつ漸増して承認用量 (30μg/週) まで到達する漸増投与を行った場合、漸増投与を行わなかった場合に比べて、インフルエンザ様症状の程度及び頻度が軽減したとの報告がある⁵⁾。なお、インターフェロン ベータ-1a製剤の漸増投与時における有効性評価は実施されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 動物試験 (サル) において、33μg/kg (体表面積で臨床用量の100倍) の投与で、月経不順、無排卵及び血清プロゲステロン濃度の減少が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

外国人健康成人にインターフェロン ベータ-1a製剤 (60μg) を単回筋肉内投与した際の薬物動態パラメータ及び薬力学的パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。

[薬物動態パラメータ：血清中IFN β-1a濃度]

投与量 (μg)	n (例)	T _{max} (hr)	C _{max} (IU/mL)	AUC ₍₀₋₁₆₈₎ (IU・hr/mL)
60	87	13.0	71.4	2,006.9

[薬力学的パラメータ：血清中β₂-MG濃度]

投与量 (μg)	n (例)	T _{max} (hr)	E _{max} (μg/L)	E _{AUC (0-168)} (μg・hr/L)
60	92	47.61	860	72,230

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

日本人再発型多発性硬化症患者 (25例) を対象とし、非盲検非対照試験を実施した。インターフェロン ベータ-1a製剤30μgを週1回24週間筋肉内投与し、投与前 (-12、-8、-4及び0週) と投与後 (12、16、20及び24週) それぞれ4回の脳MRI検査の平均ガドリニウム (Gd) 増強病巣数を比較した結果、有効性解析対象症例 (23例) において5.9個から2.8個へ有意に減少した。また、インターフェロン ベータ-1a製剤の投与により、血清中のネオプテリンが誘導された⁷⁾。

[脳MRI検査1回あたりのGd増強病巣数の変化]

	投与前	投与後
n (例)	23	23
平均値±標準偏差 (個)	5.9±7.0	2.8±7.2
中央値 [範囲] (個)	2.5 [0.5-27.8]	0.3 [0.0-32.3]

インターフェロン ベータ-1a製剤を投与された25例中25例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、インフルエンザ様症状20例 (80%)、発熱11例 (44%) 及び頭痛7例 (28%) であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

- (1) 外国人再発型多発性硬化症患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。インター

フェロン ベータ-1a製剤30μg (158例) 又はプラセボ (143例) を週1回筋肉内投与したところ、身体機能障害の持続的進行^{注1)} 開始までの期間は、Kaplan-Meier生存曲線から、プラセボ群と比較しインターフェロン ベータ-1a製剤群で有意に長く、投与開始後2年以内に身体機能障害の持続的進行が開始する割合は、プラセボ群34.9%、インターフェロン ベータ-1a製剤群21.9%と推定された。また、年間再発率はプラセボ群 (0.90回/例) に比較し、インターフェロン ベータ-1a製剤群 (0.61回/例) で有意に低かった。さらに、脳MRI検査におけるガドリニウム (Gd) 増強病巣数及びGd増強病巣容積は、プラセボ群と比較しインターフェロン ベータ-1a製剤群で有意に低かった^{8), 9), 10)}。

注1) 拡張身体機能障害評価スケールの1.0以上の悪化が6ヵ月以上持続した場合

[Gd増強病巣数の変化]

投与群	投与開始前		投与開始1年後		投与開始2年後	
	プラセボ	IFN β-1a	プラセボ	IFN β-1a	プラセボ	IFN β-1a
n (例)	132	141	123	134	82	83
平均値±標準偏差 (個)	2.32 ±0.37	3.17 ±0.62	1.59 ±0.31	1.04 ±0.28	1.65 ±0.48	0.80 ±0.22
中央値 [範囲] (個)	1 [0-23]	1 [0-56]	0 [0-22]	0 [0-28]	0 [0-34]	0 [0-13]

- (2) 外国人早期多発性硬化症患者^{注2)} を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。インターフェロン ベータ-1a製剤30μg (193例) 又はプラセボ (190例) を週1回筋肉内投与したところ、臨床的に診断確実な多発性硬化症発症までの期間は、Kaplan-Meier生存曲線からプラセボ群と比較しインターフェロン ベータ-1a製剤群で有意に長く (ハザード比0.56)、投与開始後2年以内に臨床的に診断確実な多発性硬化症が発症する割合は、プラセボ群で38.6%、インターフェロン ベータ-1a製剤群で21.1%と推定された。また、脳MRI検査におけるガドリニウム (Gd) 病巣数及びGd増強病巣容積は、プラセボ群と比較しインターフェロン ベータ-1a製剤群で有意に低かった。さらに、新規又は拡大T2病巣数及びT2病巣容積については、プラセボ群と比較しインターフェロン ベータ-1a製剤群で有意に少なかった^{11), 12)}。

注2) 初発の脱髄症状を呈し脳MRIで脱髄性の病巣を認めた患者

[Gd増強病巣数の変化]

投与群	投与開始前		投与開始6ヵ月後		投与開始12ヵ月後		投与開始18ヵ月後	
	プラセボ	IFN β-1a	プラセボ	IFN β-1a	プラセボ	IFN β-1a	プラセボ	IFN β-1a
n (例)	179	183	152	165	124	147	114	134
平均値±標準偏差 (個)	0.6 ±1.39 ^{注3)}	0.7 ±1.29 ^{注3)}	1.49 ±0.25	0.87 ±0.18	1.63 ±0.34	0.73 ±0.17	1.36 ±0.34	0.45 ±0.13
中央値 [範囲] (個)	0 [0-12]	0 [0-7]	0 [0-23]	0 [0-16]	0 [0-27]	0 [0-20]	0 [0-33]	0 [0-13]

注3) 平均値±標準偏差 (個)

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 使用成績調査における副作用

使用成績調査での調査例1486例中594例 (40%) に副作用が認められた。主な副作用は発熱284例 (19%)、頭痛65例 (4%)、倦怠感64例 (4%) であった。

17.2.2 製造販売後臨床試験における副作用

製造販売後臨床試験の安全性解析対象症例100例中100例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、インフルエンザ様疾患92例 (92%)、注射部位反応30例 (30%)、発熱25例 (25%)、鼻咽頭炎23例 (23%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インターフェロン ベータが多発性硬化症に対して臨床効果を発揮する正確な機序は不明であるが、下記のような作用が多発性硬化症の再発予防に関与するものと考えられる。

18.1.1 免疫調節作用

A549細胞（ヒト肺がん細胞株）にインターフェロン ベータ-1aを加えて培養した後、間接的FACS解析を行った結果、A549細胞表面にクラス I 主要組織適合性抗原を誘発した¹³⁾。

18.1.2 抗ウイルス作用

A549細胞（ヒト肺がん細胞株）にインターフェロン ベータ-1aを加えて培養した後、脳心筋炎ウイルスを接種し、細胞変性効果（CPE）測定法を用いて細胞生存率を測定した結果、抗ウイルス作用が認められた¹³⁾。

18.1.3 細胞増殖抑制作用

Daudi細胞（ヒトBリンパ腫細胞株）にインターフェロン ベータ-1aを加えて培養した後、³H-チミジン1 μ Ciを加えて標識し、液体シンチレーション計数法によりチミジンの量を測定した結果、細胞増殖抑制作用が認められた¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）
Interferon Beta-1a（Genetical Recombination）
（略名：IFN β -1a）

分子式：C₉₀₈H₁₄₀₈N₂₄₆O₂₅₂S₇

分子量：約25,300（糖鎖を含めた実測値）

化学構造式：166個のアミノ酸からなる糖蛋白質

20. 取扱い上の注意

- 20.1 本剤は2～8℃の冷蔵庫に保存し、凍結しないこと。
- 20.2 光を避けて保存すること。
- 20.3 使用時には、包装箱に入れたまま室温に戻し、7日間以内に使用すること。
- 20.4 製品の箱に入っている専用の注射針以外は使用しないこと。
- 20.5 本剤に破損等が認められるときは使用しないこと。
- 20.6 本剤の先端キャップを外した後は速やかに使用すること。

22. 包装

1本
注射針1本、ベンカバー1個 添付

23. 主要文献

- *1) Hale T.W. et al., *Breastfeed Med.* 2012; 7(2) : 123-125
- 2) Rudick R.A. et al., *N Engl J Med.* 2006; 354 : 911-923
- 3) Kleinschmidt-DeMasters B.K. et al., *N Engl J Med.* 2005; 353 : 369-374
- 4) Langer-Gould A. et al., *N Engl J Med.* 2005; 353 : 375-381
- 5) Matson M.A. et al. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27 : 2271-2278
- 6) 社内資料：海外第 I 相臨床試験（2006年7月26日承認、CTD2.7.6.2.5）
- 7) Saida. T. et al., *MultScler.* 2012; 18 : 1782-1790
- 8) Jacobs L.D. et al., *Ann Neurol.* 1996; 39 : 285-294
- 9) Rudick R.A. et al., *Neurology* 1997; 49 : 358-363
- 10) 社内資料：海外第 III 相臨床試験（2006年7月26日承認、CTD2.7.6.2.10）
- 11) Jacobs L.D. et al., *N Engl J Med.* 2000; 343 : 898-904
- 12) 社内資料：海外第 III 相臨床試験（2006年7月26日承認、CTD2.7.6.2.12）
- 13) 社内資料：薬理試験（2006年7月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

バイオジェン・ジャパン株式会社 くすり相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号
電話：0120-560-086
受付時間 9:00～17:00
（祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで）

くすり相談室
（フリーダイヤル）

0120-560-086

午前9:00～午後5:00
（祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで）

ホームページ：www.biogen.co.jp

26. 製造販売業者等

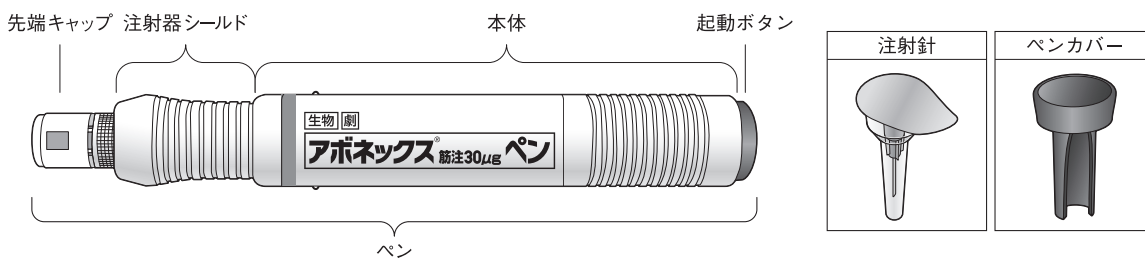
26.1 製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

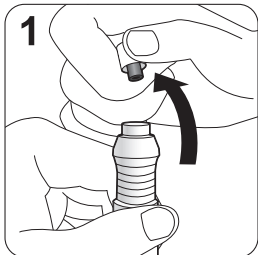
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

アボネックス筋注30 μ gペンの使用方法

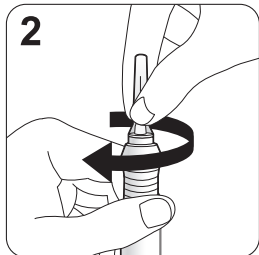
①用意するもの



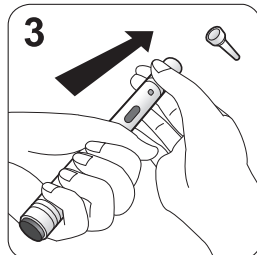
②注射の準備



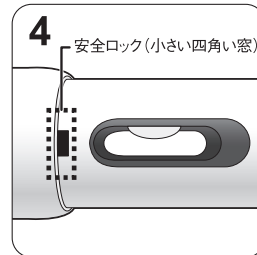
(1) 白色の先端キャップを折ってはずします。



(2) 注射針を注射器の先に押し当て、時計回りに半回転させて、しっかりと取り付けます。

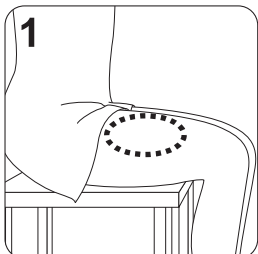


(3) 注射器シールドを引き伸ばします。(注射針のカバーが自動的にはずれます。)

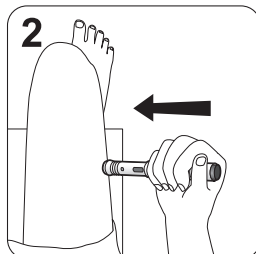


(4) 注射器シールドが正しく引き伸ばされていることを確認し、薬液に異常がないか確認します。(安全ロックがあらわれます。)

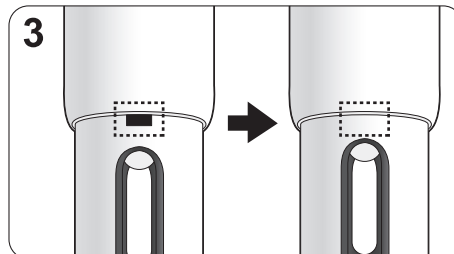
③注射方法



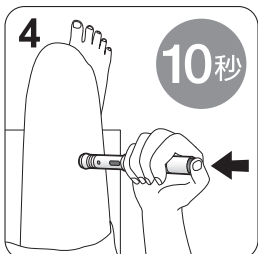
(1) 消毒用アルコール綿で注射部位(太もも上部外側)の皮膚をふいて消毒します。



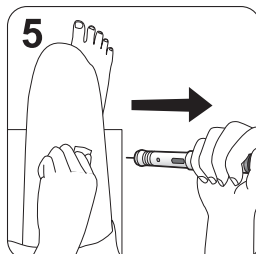
(2) ペンを皮膚に押し当てます。



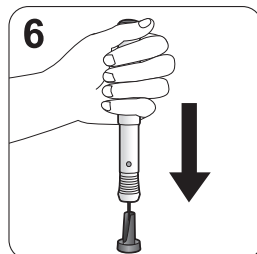
(3) 安全ロックが解除されていることを確認します。(小さい四角い窓が隠れます。)



(4) 青色の起動ボタンを押して注射をし、カチッと音がするのを確認し、そのままゆっくりと10秒数えます。



(5) 10秒後にペンをまっすぐ引き抜きます。



(6) ペンをカチッと音がするまでペンカバーにはめ込み、専用の廃棄容器に入れ、安全に廃棄します。

貯 法：2～8℃で保存する。

有効期間：36ヵ月

承認番号 21800AMY10104

販売開始 2006年11月

遺伝子組換え型インターフェロンβ-1a製剤
インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）筋注用液状製剤**アボネックス**®
筋注用シリンジ30μg

AVONEX® IM Injection Syringe

規制区分：生物由来製品 劇薬・処方箋医薬品^{注1)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤又は他のインターフェロン製剤の投与によりうつ病や自殺企図が報告されているので、投与にあたっては、うつ病、自殺企図の症状又は他の精神神経症状があらわれた場合には直ちに医師に連絡するように注意を与えること。[2.3、8.8、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.2 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、患者の状態を十分に観察し、呼吸困難等があらわれた場合には、直ちに医師に連絡するように注意を与えること。[8.10、11.1.8 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 [8.2、11.1.2、11.1.15 参照]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 重度のうつ病又は自殺念慮のある患者又はその既往歴のある患者[うつ病や自殺企図があらわれることがある。] [1.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 2.4 非代償性肝疾患の患者 [9.3.1、11.1.7 参照]
- 2.5 自己免疫性肝炎の患者 [9.3.2、11.1.6 参照]
- 2.6 治療による管理が十分なされていないてんかん患者[症状が悪化するおそれがある。] [9.1.2、11.1.4 参照]
- 2.7 小柴胡湯を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.8 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名		アボネックス®筋注用シリンジ30μg	
成分・分量	有効成分 (1シリンジ (0.5mL) 中)	インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え) ^{注1)}	30μg
	添 加 剤 (1シリンジ (0.5mL) 中)	酢酸ナトリウム水和物	0.79mg
		水酢酸	0.25mg
		L-アルギニン塩酸塩	15.8mg
		ポリソルベート20	0.025mg

注1) チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生。

3.2 製剤の性状

販 売 名		アボネックス®筋注用シリンジ30μg	
性 状	外 観	無色澄明な液剤	
	pH	4.5～5.1	
	浸透圧比 ^{注2)}	約1	

注2) 生理食塩液に対する比

4. 効能・効果

多発性硬化症の再発予防

5. 効能・効果に関連する注意

進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法・用量

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30μgを週一回筋肉内投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

注射部位反応（発赤、発疹等）が報告されているので、投与ごとに注射部位を変えること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与初期においてインフルエンザ様症状（発熱、悪寒、頭痛、筋痛、無力症、疲労、悪心及び嘔吐等）があらわれるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。投与数時間～数日後にあらわれることもあるので、投与後数日は慎重に観察するとともに、異常が認められた場合には、解熱消炎鎮痛薬の併用等適切な処置を行うこと。
- 8.2 過敏症等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、あらかじめ本剤によるブリック試験を行うことが望ましい。[2.1、11.1.2、11.1.15 参照]
- 8.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。投与開始前及び投与中は肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP等）を定期的に（1～3ヵ月に1回）行うなど患者の状態を十分に観察し、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週間後にも検査をすることが望ましい。また、肝機能障害が報告されている薬剤やアルコールなどと本剤の併用により肝障害が発現する可能性があるため、それらと併用する際には十分注意すること。また、本剤投与後に悪心・嘔吐、倦怠感、食欲不振、尿濃染、眼球結膜黄染等の症状があらわれた場合には、医師等に連絡すること。[9.3.1、9.3.3、11.1.7 参照]
- 8.4 汎血球減少症、白血球減少又は血小板減少等の血球数減少を起こすことがあるので、白血球分画及び血小板数を含む血液検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.4、11.1.3 参照]
- 8.5 本剤投与中は尿検査（尿蛋白）を定期的に行うこと。[9.2.1、11.1.13、11.1.17 参照]
- 8.6 自己投与の適用については、医師がその妥当性を検討し、患者に対し十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法を理解させ、患者自らが筋肉内に確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、適用後、感染等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
使用済みの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、安全な廃棄方法について指導を徹底する

こと。すべての器具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。

- 8.7 本剤投与により中和抗体が出現することがある。*In vitro*の試験において、中和抗体が本剤の生物活性を減弱させることが知られている。また、中和抗体が、本剤の臨床効果を減弱させる可能性がある。[15.1.1 参照]
- 8.8 本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。[1.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.9 投与を一時中止し、再投与する場合、ショック等の過敏症があらわれることがあるので、慎重に投与すること。[11.1.2、11.1.15 参照]
- 8.10 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽又は呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。[1.2、11.1.8 参照]
- 8.11 溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査及び血液学的検査（血小板、赤血球等）を行うこと。[11.1.12 参照]
- 8.12 糖尿病があらわれることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行うこと。[9.1.7、11.1.14 参照]
- 8.13 急性腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うこと。[9.2.1、11.1.17 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 うつ病又は他の精神神経症状のある患者又はその既往歴のある患者（ただし重度のうつ病又は自殺念慮のある患者又はその既往歴のある患者を除く）
症状が悪化するおそれがある。[1.1、2.3、8.8、11.1.1 参照]
- 9.1.2 てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往歴のある患者（ただし治療による管理が十分なされていないてんかん患者を除く）
症状が悪化するおそれがある。[2.6、11.1.4 参照]
- 9.1.3 心疾患（狭心症、うっ血性心不全及び不整脈等）のある患者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。[11.1.5 参照]
- 9.1.4 骨髄抑制、貧血又は血小板減少症のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.3 参照]
- 9.1.5 アレルギー素因のある患者
症状が悪化するおそれがある。[11.1.2、11.1.15 参照]
- 9.1.6 高血圧症を有する患者
脳出血等があらわれるおそれがある。[11.1.18 参照]
- 9.1.7 糖尿病患者又はその既往歴、家族歴、耐糖能障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.12、11.1.14 参照]
- 9.1.8 多発性硬化症以外の自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）のある患者又はその素因のある患者
症状が悪化するおそれがある。[9.3.2、11.1.6 参照]
- 9.1.9 薬物過敏症の既往歴のある患者
ショック等の過敏症があらわれることがある。[11.1.2、11.1.15 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重篤な腎障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.5、8.13、11.1.13、11.1.17 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 非代償性肝疾患の患者
投与しないこと。症状が悪化するおそれがある。[2.4、

8.3、11.1.7 参照]

9.3.2 自己免疫性肝炎の患者

投与しないこと。肝炎が悪化するおそれがある。[2.5、9.1.8、11.1.6 参照]

9.3.3 重篤な肝障害のある患者（ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く）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。[8.3、11.1.7 参照]

9.5 妊婦

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。[2.2 参照]

*9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行が報告されている¹⁾。

9.7 小児等

臨床試験において除外されている。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯 [2.7、11.1.8 参照]	間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬（インターフェロンアルファ製剤）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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤（フェニトイン等）	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。	インターフェロン類は、動物において肝チトクロームP450分子種2C9及び2C19の活性を低下させるとの報告がある。
アンチビリル	本剤の投与量増加に伴い血漿中アンチビリル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ため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。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ病（頻度不明）、自殺企図（頻度不明）、躁状態（頻度不明）、攻撃的行動（頻度不明）

抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後

も観察を継続することが望ましい。[1.1、2.3、8.8、9.1.1 参照]

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、気管支けいれん、舌浮腫、発疹及び蕁麻疹等）があらわれることがある。[2.1、8.2、8.9、9.1.5、9.1.9 参照]

11.1.3 白血球減少（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）、汎血球減少（頻度不明）

白血球減少、血小板減少（10,000個/ μ L未満）及び汎血球減少等があらわれることがある。[8.4、9.1.4 参照]

11.1.4 てんかん等のけいれん性疾患（てんかん発作又はけいれん発作）（頻度不明）

発作の既往のない患者でも本剤投与に伴い発作（てんかん発作又はけいれん発作）があらわれることがある。[2.6、9.1.2 参照]

11.1.5 心疾患（頻度不明）

うっ血性心不全、心筋症又はうっ血性心不全を伴う心筋症が報告されている。[9.1.3 参照]

11.1.6 自己免疫障害

特発性血小板減少症（頻度不明）、甲状腺機能亢進症（頻度不明）、甲状腺機能低下症（頻度不明）、自己免疫性肝炎（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）及び1型糖尿病の増悪又は発症等（頻度不明）が報告されている。[2.5、9.1.8、9.3.2 参照]

11.1.7 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害（頻度不明）

劇症肝炎、肝炎及び肝機能障害等の重篤な肝障害があらわれることがある。[2.4、8.3、9.3.1、9.3.3 参照]

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

必要に応じてX線等の検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.10、10.1 参照]

11.1.9 敗血症（頻度不明）

易感染性となり、敗血症があらわれることがある。

11.1.10 甲状腺機能異常（甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症）（頻度不明）

11.1.11 注射部位壊死（頻度不明）

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、本剤投与は治癒が見られるまで中止すること。

11.1.12 溶血性尿毒症症候群（HUS）（頻度不明）

溶血性尿毒症症候群（血小板減少、溶血性貧血又は腎不全を主徴とする）があらわれることがある。[8.11 参照]

11.1.13 ネフローゼ症候群（頻度不明）

総蛋白減少又は血清アルブミン減少を伴う重篤な蛋白尿があらわれることがある。[8.5、9.2.1 参照]

11.1.14 糖尿病（1型及び2型）（頻度不明）

糖尿病を増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがある。[8.12、9.1.7 参照]

11.1.15 ショック（頻度不明）

[2.1、8.2、8.9、9.1.5、9.1.9 参照]

11.1.16 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.17 急性腎不全（頻度不明）

[8.5、8.13、9.2.1 参照]

11.1.18 脳出血（頻度不明）、消化管出血（頻度不明）

[9.1.6 参照]

11.1.19 認知症（特に高齢者）（頻度不明）、麻痺（頻度不明）、心不全（頻度不明）、狭心症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	咽頭炎	中耳炎	気管支炎、感染、注射部位膿瘍、副鼻腔炎、上気道感染、注射部位蜂巣炎、尿路感染
血液およびリンパ系障害		低色素性貧血	貧血
代謝および栄養障害	食欲減退		
精神障害			錯乱状態、不安、知覚障害、睡眠困難、感情不安定、不眠症
神経系障害	頭痛（28%）	感覚鈍麻、知覚過敏、筋緊張亢進	浮動性めまい、錯感覚、片頭痛、筋痙直
眼障害			眼の障害
耳および迷路障害		聴覚障害、耳痛	
心臓障害			不整脈、頻脈、動悸、失神
血管障害			血管拡張
呼吸器、胸郭および縦隔障害			鼻漏
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢、腹痛	歯痛
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、皮膚炎	脱毛症、薬疹、多汗症、寝汗
筋骨格系および結合組織障害	関節痛、筋力低下、背部痛	筋肉痛	関節炎、四肢痛、筋骨格硬直
生殖系および乳房障害		月経困難症	不正子宮出血、月経過多
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱(44%) ^{注)} 、インフルエンザ様症状(80%)、倦怠感、注射部位反応、嚢胞	悪寒、疲労、注射部位疼痛	注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位斑状出血、注射部位炎症、注射部位硬結、無力症、疼痛、胸痛
臨床検査		体重減少、ALT増加	AST増加、 γ -GTP増加、CRP増加、血中CK増加、肝機能検査異常、尿検査異常

注) 解熱剤の投与等、適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与経路

筋肉内へのみ投与すること。

14.1.2 投与部位

- (1) 投与部位は大腿あるいは上腕とし、神経への影響を避けるため、神経走行部位を避けること。
- (2) 同一部位への反復投与を避けること。
- (3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液が逆流した場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 1年以上本剤を投与した多発性硬化症患者の5%で中和抗体が産生したとの報告がある。中和抗体は潜在的に臨床効果の減弱につながる可能性がある。本剤を1年以上投与し、臨床効果が不十分である場合には、血中の中和抗体価を測定し、その後の治療継続について検討することが推奨される。[8.7 参照]

15.1.2 がん原性試験は行われていない。

15.1.3 海外で行われた外国人多発性硬化症患者を対象とした本剤とnatalizumab（ α 4インテグリン拮抗薬）との併

用試験において、2例の進行性多病巣性白質脳症（PML）が認められた。この2例は、いずれもnatalizumabと本剤（30 μ g）の併用開始後2年以上経過した後にPMLを発症した²⁾。このうち1例は死亡し³⁾、他の1例は重度障害を残した⁴⁾。

15.1.4 海外で行われた外国人健康成人を対象とした試験において、本剤の投与を開始する際に、承認用量の1/4量から開始し、毎週1/4量ずつ漸増して承認用量（30 μ g/週）まで到達する漸増投与を行った場合、漸増投与を行わなかった場合に比べて、インフルエンザ様症状の程度及び頻度が軽減したとの報告がある⁵⁾。なお、本剤の漸増投与時における有効性評価は実施されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験（サル）において、33 μ g/kg（体表面積で臨床用量の100倍）の投与で、月経不順、無排卵及び血清プロゲステロン濃度の減少が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

外国人健康成人に本剤（60 μ g）を単回筋肉内投与した際の薬物動態パラメータ及び薬力学的パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。

〔薬物動態パラメータ：血清中IFN β -1a濃度〕

投与量（ μ g）	n（例）	T _{max} （hr）	C _{max} （IU/mL）	AUC ₍₀₋₁₆₈₎ （IU \cdot hr/mL）
60	87	13.0	71.4	2,006.9

〔薬力学的パラメータ：血清中 β_2 -MG濃度〕

投与量（ μ g）	n（例）	T _{max} （hr）	E _{max} （ μ g/L）	E _{AUC} (0-168)（ μ g \cdot hr/L）
60	92	47.61	860	72,230

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

日本人再発型多発性硬化症患者（25例）を対象とし、非盲検非対照試験を実施した。本剤30 μ gを週1回24週間筋肉内投与し、投与前（-12、-8、-4及び0週）と投与後（12、16、20及び24週）それぞれ4回の脳MRI検査の平均ガドリニウム（Gd）増強病巣数を比較した結果、有効性解析対象症例（23例）において5.9個から2.8個へ有意に減少した。また、本剤の投与により、血清中のネオプテリンが誘導された⁷⁾。

〔脳MRI検査1回あたりのGd増強病巣数の変化〕

	投与前	投与後
n（例）	23	23
平均値 \pm 標準偏差（個）	5.9 \pm 7.0	2.8 \pm 7.2
中央値〔範囲〕（個）	2.5〔0.5-27.8〕	0.3〔0.0-32.3〕

本剤を投与された25例中25例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、インフルエンザ様症状20例（80%）、発熱11例（44%）及び頭痛7例（28%）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験

(1) 外国人再発型多発性硬化症患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤30 μ g（158例）又はプラセボ（143例）を週1回筋肉内投与したところ、身体機能障害の持続的進行^{注1)}開始までの期間は、Kaplan-Meier生存曲線から、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長く、投与開始後2年以内に身体機能障害の持続的進行が開始する割合は、プラセボ群34.9%、本剤群21.9%と推定された。また、年間再発率はプラセボ群（0.90回/例）に比較し、本剤群（0.61回/例）で有意に低かった。さらに、脳MRI検査におけるガドリニウム（Gd）増強病巣数及びGd増強病巣容積は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に低かった^{8), 9), 10)}。

注1) 拡張身体機能障害評価スケールの1.0以上の悪化が6ヵ月以上持続した場合

〔Gd増強病巣数の変化〕

投与群	投与開始前		投与開始1年後		投与開始2年後	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
n（例）	132	141	123	134	82	83
平均値 \pm 標準誤差（個）	2.32 \pm 0.37	3.17 \pm 0.62	1.59 \pm 0.31	1.04 \pm 0.28	1.65 \pm 0.48	0.80 \pm 0.22
中央値〔範囲〕（個）	1〔0-23〕	1〔0-56〕	0〔0-22〕	0〔0-28〕	0〔0-34〕	0〔0-13〕

(2) 外国人早期多発性硬化症患者^{注2)}を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤30 μ g（193例）又はプラセボ（190例）を週1回筋肉内投与したところ、臨床的に診断確実な多発性硬化症発症までの期間は、Kaplan-Meier生存曲線からプラセボ群と比較し本剤群で有意に長く（ハザード比0.56）、投与開始後2年以内に臨床的に診断確実な多発性硬化症が発症する割合は、プラセボ群で38.6%、本剤群で21.1%と推定された。また、脳MRI検査におけるガドリニウム（Gd）病巣数及びGd増強病巣容積は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に低かった。さらに、新規又は拡大T2病巣数及びT2病巣容積については、プラセボ群と比較し本剤群で有意に少なかった^{11), 12)}。

注2) 初発の脱髄症状を呈し脳MRIで脱髄性の病巣を認めた患者

〔Gd増強病巣数の変化〕

投与群	投与開始前		投与開始6ヵ月後		投与開始12ヵ月後		投与開始18ヵ月後	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
n（例）	179	183	152	165	124	147	114	134
平均値 \pm 標準誤差（個）	0.6 \pm 1.39 ^{注3)}	0.7 \pm 1.29 ^{注3)}	1.49 \pm 0.25	0.87 \pm 0.18	1.63 \pm 0.34	0.73 \pm 0.17	1.36 \pm 0.34	0.45 \pm 0.13
中央値〔範囲〕（個）	0〔0-12〕	0〔0-7〕	0〔0-23〕	0〔0-16〕	0〔0-27〕	0〔0-20〕	0〔0-33〕	0〔0-13〕

注3) 平均値 \pm 標準偏差（個）

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 使用成績調査における副作用

使用成績調査での調査例1486例中594例（40%）に副作用が認められた。主な副作用は発熱284例（19%）、頭痛65例（4%）、倦怠感64例（4%）であった。

17.2.2 製造販売後臨床試験における副作用

製造販売後臨床試験の安全性解析対象症例100例中100例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、インフルエンザ様疾患92例（92%）、注射部位反応30例（30%）、発熱25例（25%）、鼻咽頭炎23例（23%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インターフェロン β が多発性硬化症に対して臨床効果を発揮する正確な機序は不明であるが、下記のような作用が多発性硬化症の再発予防に関与するものと考えられる。

18.1.1 免疫調節作用

A549細胞（ヒト肺がん細胞株）にインターフェロン β -1aを加えて培養した後、間接的FACS解析を行った結果、A549細胞表面にクラスI主要組織適合性抗原を誘発した¹³⁾。

18.1.2 抗ウイルス作用

A549細胞（ヒト肺がん細胞株）にインターフェロン β -1aを加えて培養した後、脳心筋炎ウイルスを接種し、細胞変性効果（CPE）測定法を用いて細胞生存率を測定した結果、抗ウイルス作用が認められた¹³⁾。

18.1.3 細胞増殖抑制作用

Daudi細胞（ヒトBリンパ腫細胞株）にインターフェロン

ベータ-1aを加えて培養した後、³H-チミジン1μCiを加えて標識し、液体シンチレーション計数法によりチミジンの量を測定した結果、細胞増殖抑制作用が認められた¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）
Interferon Beta-1a（Genetical Recombination）
（略名：IFN β-1a）

分子式： $C_{908}H_{1408}N_{246}O_{252}S_7$

分子量：約25,300（糖鎖を含めた実測値）

化学構造式：166個のアミノ酸からなる糖蛋白質

20. 取扱い上の注意

- 20.1 本剤は2～8℃の冷蔵庫に保存し、凍結しないこと。
- 20.2 包装トレイには遮光性があるが、包装トレイから取り出した後は、光を避けること。
- 20.3 使用時には、包装トレイに入れたまま室温に戻し、7日間以内に使用すること。注射器は使用時に包装トレイから取り出すこと。
- 20.4 本剤に破損等が認められるときは使用しないこと。
- 20.5 本剤の注射器先端のキャップを外した後は速やかに使用し、注射器は再滅菌・再使用しないこと。

22. 包装

1 シリンジ

23. 主要文献

- *1) Hale T.W. et al., *Breastfeed Med.* 2012; 7(2) : 123-125
- 2) Rudick R.A. et al., *N Engl J Med.* 2006; 354 : 911-923
- 3) Kleinschmidt-DeMasters B.K. et al., *N Engl J Med.* 2005; 353 : 369-374
- 4) Langer-Gould A. et al., *N Engl J Med.* 2005; 353 : 375-381
- 5) Matson M.A. et al., *Curr Med Res Opin.* 2011; 27 : 2271-2278
- 6) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（2006年7月26日承認、CTD2.7.6.2.5）
- 7) Saida. T. et al., *MultiScler.* 2012; 18 : 1782-1790
- 8) Jacobs L.D. et al., *Ann Neurol.* 1996; 39 : 285-294
- 9) Rudick R.A. et al., *Neurology* 1997; 49 : 358-363
- 10) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（2006年7月26日承認、CTD2.7.6.2.10）
- 11) Jacobs L.D. et al., *N Engl J Med.* 2000; 343 : 898-904
- 12) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（2006年7月26日承認、CTD2.7.6.2.12）
- 13) 社内資料：薬理試験（2006年7月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

バイオジェン・ジャパン株式会社 くすり相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号
電話：0120-560-086
受付時間 9:00～17:00
（祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで）

くすり相談室 （フリーダイヤル）	 0120-560-086 午前9:00～午後5:00 （祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで）
----------------------------	---

ホームページ：www.biogen.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

貯法：室温保存
有効期間：2年遺伝子組換え型インターフェロン-β-1b製剤
注射用乾燥インターフェロン-β-1b(遺伝子組換え)
特定生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)承認番号 販売開始
22100AMX01017000 2000年11月ベタフェロン[®]皮下注用960万国単位
Betaferon for SC injection 960 IU

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。

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

D4

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により、自殺企図、間質性肺炎があらわれることがあるので、投与にあたっては、精神神経症状や呼吸器症状が発現する可能性があることを患者等に十分説明し、不眠、不安、咳、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。[2.3、8.5、8.13、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 1.2 注射部位壊死があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[11.1.3 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤及びヒトアルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者[8.8、11.1.5 参照]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 2.3 重度のうつ病又は自殺念慮の既往歴のある患者[抑うつ、自殺企図があらわれることがある。][1.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 2.4 非代償性肝疾患の患者[9.3.1、11.1.7 参照]
- 2.5 自己免疫性肝炎の患者[9.3.2、11.1.11 参照]
- 2.6 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。][9.1.4、11.1.4 参照]
- 2.7 小柴胡湯を投与中の患者[10.1 参照]
- 2.8 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベタフェロン皮下注用960万国単位	
有効成分	インターフェロンベータ-1b(遺伝子組換え)	1瓶中 960万国単位
添加剤	人血清アルブミン	15mg 採血国：米国 採血の区別：非献血
	D-マンニトール	15mg
	pH調整剤2成分	適量
添付溶解液	1シリンジ中0.54%塩化ナトリウム液1.2mL	

3.2 製剤の性状

販売名	ベタフェロン皮下注用960万国単位	
色・性状	白色の塊状の凍結乾燥製剤	
pH	7.1~7.8*	
浸透圧比	約1*(生理食塩液に対する比)	

※：添付溶解液0.54%塩化ナトリウム液1.2mLに溶解したとき

4. 効能又は効果

多発性硬化症の再発予防及び進行抑制

6. 用法及び用量

通常、成人には800万国単位を皮下に隔日投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 投与に際しては、1バイアルあたり、添付の0.54%塩化ナトリウム液1.2mL全量を用いて、内容物を溶解し、溶解液1mLを用いること。
- 7.2 注射部位反応(壊死、紅斑、疼痛、硬結、そう痒感、腫脹、発疹等)が報告されているので、投与ごとに注射部位を変えること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤が添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、感染症発生の可能性をできる限り排除しているが、感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得よう努めること。
- 8.2 本剤の添加物である人血清アルブミンの原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA及びHIV-1-RNAについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を人血清アルブミンの製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の人血清アルブミンの製造工程であるコーンの低温エタノール分画法及び60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、以下の8.3項及び8.4項に十分注意すること。
- 8.3 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトバルボウイルス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。
- 8.4 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、添加物に使用している人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、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。
- 8.5 本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。[1.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.6 骨髄抑制を起こすことがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(白血球、血小板等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.6 参照]
- 8.7 肝機能障害を起こすことがあるので、投与開始前及び投与中は肝機能検査(AST、ALT、 γ -GTP等)を定期的に(1~3ヵ月に1回)行うなど患者の状態を十分に観察すること。肝機能障害の既往のある患者では、投与開始1~2週後にも検査を実施することが望ましい。[9.3.1、9.3.3、11.1.7 参照]
- 8.8 過敏症の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、予め本剤によるブリック試験を行うことが望ましい。[2.1、11.1.5 参照]
- 8.9 本剤を自己投与させる場合、患者に投与法の指導を行うこと。
- 8.9.1 投与する際の無菌的操作法を患者に指導すること。溶解や自己投与に関する適切な指導を行うこと。最初の自己投与は医師の指導の下に行うこと。
- 8.9.2 注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法を指導すること。すべての容器の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。
- 8.10 本剤の投与初期において、一般にインフルエンザ様症状(発熱、頭痛、倦怠感、関節痛、悪寒、筋肉痛、発汗等)があらわれる。また、発熱の程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、発熱に対して予め十分配慮すること。
- 8.11 本剤の投与中は尿検査(尿タンパク)を定期的に行うこと。[9.2.1、11.1.12、11.1.16 参照]
- 8.12 投与を一時中止し、再投与する場合、ショック等の過敏症があらわれることがあるので慎重に投与すること。[11.1.5 参照]
- 8.13 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。[1.1、11.1.2 参照]
- 8.14 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数等)及び腎機能検査を行うこと。[11.1.13 参照]
- 8.15 糖尿病があらわれることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行うこと。[9.1.7、11.1.14 参照]
- 8.16 急性腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うこと。[9.2.1、11.1.16 参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 精神神経障害又はその既往歴のある患者(ただし重度のうつ病又は自殺念慮の既往歴のある患者を除く)
症状が悪化するおそれがある。[1.1、2.3、8.5、11.1.1 参照]
- 9.1.2 心疾患又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.3 骨髄抑制、貧血又は血小板減少症の患者
高度の白血球減少又は血小板減少を起こすことがあり、感染症又は出血傾向をきたすおそれがある。[8.6、11.1.6 参照]
- 9.1.4 てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往歴のある患者(ただし治療により十分な管理がされていないてんかん患者を除く)
症状が悪化するおそれがある。[2.6、11.1.4 参照]
- 9.1.5 アレルギー素因のある患者
[11.1.5 参照]
- 9.1.6 高血圧症を有する患者
脳出血等があらわれるおそれがある。[11.1.17 参照]
- 9.1.7 糖尿病患者又はその既往歴、家族歴、耐糖能障害のある患者
糖尿病があらわれる又は増悪するおそれがある。[8.15、11.1.14 参照]
- 9.1.8 多発性硬化症以外の自己免疫疾患(ただし自己免疫性肝炎を除く)のある患者又はその素因のある患者
症状が悪化するおそれがある。[9.3.2、11.1.11 参照]
- 9.1.9 薬物過敏症の既往歴のある患者
[11.1.5 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重篤な腎障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.11、8.16、11.1.12、11.1.16 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 非代償性肝疾患の患者
投与しないこと。症状が悪化するおそれがある。[2.4、8.7、11.1.7 参照]
- 9.3.2 自己免疫性肝炎の患者
投与しないこと。肝炎が悪化するおそれがある。[2.5、9.1.8、11.1.11 参照]
- 9.3.3 重篤な肝障害のある患者(ただし非代償性肝疾患の患者又は自己免疫性肝炎の患者を除く)
症状が悪化するおそれがある。[8.7、11.1.7 参照]
- 9.5 妊婦
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。[2.2 参照]
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳ラットに本剤の¹²⁵I-標識体(72万国際単位/kg)を単回皮下投与したとき、乳汁中に放射能が検出され、乳汁中への移行が認められた。[16.5.2 参照]
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯 [2.7、11.1.2 参照]	間質性肺炎があらわれおそれがある。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。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェニトイン等	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。	インターフェロン類は、動物において肝チトクロームP450分子種2C9及び2C19の活性を低下させるとの報告がある。
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。	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。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある。	インターフェロン類は、ヒトにおいて肝チトクロームP450分子種1A2の量及び活性を低下させるとの報告がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ病(7.0%)、自殺企図(0.5%)、躁状態(頻度不明)、攻撃的行動(頻度不明)
抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。[1.1、2.3、8.5、9.1.1 参照]

11.1.2 間質性肺炎(頻度不明)

必要に応じてX線検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.1、8.13、10.1 参照]

11.1.3 注射部位壊死(2.5%)

瘢痕が形成されることがある。重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植が必要になる場合がある。患者に複数の病変があれば、本剤投与は治癒がみられるまで中止すること。[1.2 参照]

11.1.4 けいれん(2.0%)、錯乱(頻度不明)、離人症(頻度不明)、情緒不安定(頻度不明)、筋緊張亢進(頻度不明)

[2.6、9.1.4 参照]

11.1.5 重度な過敏反応

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

11.1.6 高度な白血球減少(2000/mm³未満)(1.0%)、血小板減少(50000/mm³未満)(頻度不明)、汎血球減少(頻度不明)

白血球減少(リンパ球減少、好中球減少)、貧血、血小板減少があらわれることがあるので、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6、9.1.3 参照]

11.1.7 重篤な肝障害(頻度不明)

黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがある。[2.4、8.7、9.3.1、9.3.3 参照]

11.1.8 心筋症(頻度不明)

11.1.9 甲状腺腫、甲状腺機能異常(いずれも頻度不明)

11.1.10 敗血症(0.5%)

易感染性となり、敗血症があらわれることがある。

11.1.11 自己免疫現象によると思われる症状・徴候

自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病の増悪又は発症、溶血性貧血(いずれも頻度不明)等があらわれることがある。[2.5、9.1.8、9.3.2 参照]

11.1.12 ネフローゼ症候群(頻度不明)

血清総タンパク減少、血清アルブミン低下を伴う重篤なタンパク尿が認められることがある。[8.11、9.2.1 参照]

11.1.13 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)(いずれも頻度不明)

TTP(主徴：血小板減少、破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、急性腎障害)があらわれることがある。[8.14 参照]

11.1.14 糖尿病(1型及び2型)(頻度不明)

糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがある。[8.15、9.1.7 参照]

11.1.15 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

11.1.16 急性腎障害(頻度不明)

[8.11、8.16、9.2.1 参照]

11.1.17 脳出血、消化管出血、球後出血(いずれも頻度不明)

[9.1.6 参照]

11.1.18 認知症様症状(特に高齢者)、麻痺、心不全、狭心症(いずれも頻度不明)

11.2 その他の副作用

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

	5%以上	5%未満	頻度不明
その他	頭痛(33.0%)、食欲減退	腰痛、無力症、熱感、腹痛、筋無力症	のう胞、血清総タンパク減少、血清アルブミン低下、全身浮腫、気分不良、リンパ節症

注)解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下にのみ投与すること。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 日本人の再発・寛解型多発性硬化症患者に本剤(80万国際単位)を単回皮下投与したときの血清中インターフェロン(IFN)濃度は、ほとんどの患者において大部分の測定時点で定量下限未満であった¹⁾。

16.1.2 健康外国人に本剤(160万国際単位)^{注)}を静脈内投与したときの血清中IFN濃度は約4時間の半減期で消失した²⁾。

注)本剤の承認用量は80万国際単位

16.3 分布

16.3.1 雄ラットに本剤の¹²⁵I-標識体(72万国際単位/kg)を単回皮下投与したとき、臓器・組織内放射能濃度は、ほとんどの組織で血清中放射能濃度と同じか低い値であり、血清中濃度と同様の推移で減衰した³⁾。

16.3.2 妊娠ラットに本剤の¹²⁵I-標識体(72万国際単位/kg)を単回皮下投与したとき、胎児中に放射能が検出され、胎児移行性が認められた³⁾。

16.5 排泄

16.5.1 雄ラットに本剤の¹²⁵I-標識体(72万国際単位/kg)を単回皮下投与したとき、投与7日後までに投与量の85%が尿中に、6%が糞中に排泄された³⁾。

16.5.2 授乳ラットに本剤の¹²⁵I-標識体(72万国際単位/kg)を単回皮下投与したとき乳汁中に放射能が検出され、乳汁移行性が認められた³⁾。[9.6 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

再発・寛解型多発性硬化症患者を対象とした二重盲検群間比較試験において、本剤160万又は800万国単位 (IU) を2年間隔日皮下投与した。成績は以下のとおりであった⁴⁾。

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

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

- (1) 再発・寛解型多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤160万IU、800万IU又はプラセボを2年間隔日皮下投与した。800万IU群、プラセボ群の成績は以下のとおりであった⁵⁾。

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

MRI検査では、プラセボ群では病巣面積が増加したのに対し、800万IU投与群では減少が認められた⁶⁾。

全身症状の有害事象は800万IU群115例中114例(99.1%)、プラセボ群112例中104例(92.9%)に認められた。800万IU群で認められた主な有害事象は、頭痛95例(82.6%)、注射部位炎症79例(68.7%)、発熱67例(58.3%)、疼痛56例(48.7%)、感冒様症状55例(47.8%)等であり、プラセボ群では、83例(74.1%)、7例(6.3%)、38例(33.9%)、46例(41.1%)、49例(43.8%)であった。

- (2) 二次進行型多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤800万IU又はプラセボを2～3年間皮下投与した。成績は以下のとおりであった⁷⁾。

投与群	800万IU (N=360)	プラセボ群 (N=358)
年間再発率	0.42回/年	0.57回/年
症状の進行が認められた症例	45.3%	53.9%
症状が進行するまでの期間	プラセボ群に比し有意に延長	

投与群	800万IU (N=360)	プラセボ群 (N=358)
車椅子生活に至るまでの期間	プラセボ群に比し有意に延長	

MRI検査では、プラセボ群では病巣が拡大したのに対して、800万IU投与群では縮小が認められた。また、造影MRIにより描出される新活動病巣数はプラセボ群の約3分の1に減少した⁸⁾。有害事象は800万IU群360例中359例(99.7%)、プラセボ群358例中358例(100.0%)に認められた。プラセボ群と比較して800万IU群で発現率が有意に高かった。主な有害事象は感冒様症状(61.1%：39.7%)^{*}、発熱(40.3%：13.4%)^{*}、筋緊張亢進(40.8%：31.3%)^{*}等であった(p<0.05)。

※：800万IU群：プラセボ群

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 インターフェロン- γ の産生抑制⁹⁾及び抗原提示細胞からの抗原提示を低下¹⁰⁾させることにより免疫応答の増強を抑制する。

18.1.2 T細胞サプレッサー活性の上昇¹¹⁾及び抗炎症性サイトカイン^{12),13)}の産生を促進し炎症性細胞の活性化を抑制する。

18.1.3 very late antigen-4発現抑制¹⁴⁾及び可溶性vascular cell adhesion molecule-1の遊離増加¹⁵⁾による細胞間の接着抑制又はMatrix Metalloproteinase-9の産生抑制¹⁶⁾による血液脳関門保護などにより末梢血からの炎症性細胞の中樞神経系への浸潤を抑制する。

18.1.4 ミエリン産生細胞である乏突起神経膠細胞傷害性を有する腫瘍壊死因子等^{17),18)}の産生を抑制することにより脱髄を抑制する。

18.2 多発性硬化症に対する作用

120及び1200万国単位/kgを抗原(ミエリン塩基性タンパク)投与開始日から1日1回20日間皮下投与することによりモルモット実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態の進行を抑制した¹⁹⁾。

18.3 その他の薬理作用

抗ウイルス活性、細胞増殖抑制作用及びナチュラルキラー細胞活性化作用を示した²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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

化学構造式：165個のアミノ酸からなるタンパク質

20. 取扱い上の注意

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

22. 包装

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

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]

23. 主要文献

- 1) 社内資料: 国内第 I 相試験(2000年9月22日承認、申請資料概要ト-1.1(1))
- 2) Chiang J, et al.: Pharm Res. 1993; 10: 567-572
- 3) 社内資料: ラットにおける分布・排泄(2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ-2.2)
- 4) Saida T, et al.: Neurology. 2005; 64: 621-630
- 5) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Neurology. 1993; 43: 655-661
- 6) Paty DW, et al.: Neurology. 1993; 43: 662-667
- 7) Kappos L, et al.: Neurology. 2001; 57: 1969-1975
- 8) Miller DH, et al.: Ann Neurol. 1999; 46: 850-859
- 9) 社内資料: 薬効薬理(2000年9月22日承認、申請資料概要ホ-1.1)
- 10) Joseph J, et al.: J Neuroimmunol. 1988; 20: 39-44
- 11) Noronha A, et al.: Ann Neurol. 1990; 27: 207-210
- 12) Nicoletti F, et al.: Clin Exp Immunol. 1998; 113: 96-99
- 13) Porrini AM, et al.: J Neuroimmunol. 1995; 61: 27-34
- 14) Calabresi PA, et al.: Neurology. 1997; 49: 1111-1116
- 15) Calabresi PA, et al.: Ann Neurol. 1997; 41: 669-674
- 16) Stuve O, et al.: J Neuroimmunol. 1997; 80: 38-46
- 17) Abu-khabar KS, et al.: J Leukoc Biol. 1992; 52: 165-172
- 18) Guthikonda P, et al.: J Neuroimmunol. 1998; 82: 133-139
- 19) 社内資料: 薬効薬理(2000年9月22日承認、申請資料概要ホ-1.4(2))
- 20) Mark DF, et al.: Proc Natl Acad Sci USA. 1984; 81: 5662-5666

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号