

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

遺伝子組換え型インターフェロンβ-1a製剤 薬価基準収載

アボネックス[®] 筋注30μg ペン

AVONEX. IM Injection PEN. 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

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

剤形	筋注用液状製剤
製剤の規制区分	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)
規格・含量	1本(0.5mL)中にインターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え) 30μg含有
一般名	和名: インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え) (JAN) 洋名: Interferon Beta-1a (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日: 2013年12月4日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日: 2014年5月30日 販売開始年月日: 2014年6月4日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: バイオジェン・ジャパン株式会社 販売提携: エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイオジェン・ジャパン株式会社 くすり相談室 Tel: 0120-560-086 (フリーダイヤル) 受付: 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) 医療関係者向けホームページ: www.biogen.co.jp

本IFは2022年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	24
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 薬理作用	24
VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 血中濃度の推移	27
2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 母集団（ポピュレーション）解析	30
4. 吸収	30
5. 分布	31
6. 代謝	32

7. 排泄	32
8. トランスポーターに関する情報	32
9. 透析等による除去率	32
10. 特定の背景を有する患者	32
11. その他	32
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
1. 警告内容とその理由	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
5. 重要な基本的注意とその理由	35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
7. 相互作用	42
8. 副作用	44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
10. 過量投与	55
11. 適用上の注意	56
12. その他の注意	56
IX. 非臨床試験に関する項目	58
1. 薬理試験	58
2. 毒性試験	59
X. 管理的事項に関する項目	62
1. 規制区分	62
2. 有効期間	62
3. 包装状態での貯法	62
4. 取扱い上の注意	62
5. 患者向け資材	62
6. 同一成分・同効薬	63
7. 国際誕生年月日	63
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	63
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	63
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	63
11. 再審査期間	63
12. 投薬期間制限に関する情報	63
13. 各種コード	63
14. 保険給付上の注意	64
XI. 文献	65
1. 引用文献	65
2. その他の参考文献	66
XII. 参考資料	67
1. 主な外国での発売状況	67
2. 海外における臨床支援情報	70
XIII. 備考	74
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	74
2. その他の関連資料	74

略 語 表

略語	略語内容
BBB	血液脳関門
CDMS	臨床的に診断確実な多発性硬化症
CPE	細胞変性効果
EDSS	拡張身体機能障害評価スケール
EU	欧州連合
Gd	ガドリニウム
HUS	溶血性尿毒症症候群
IFN β	インターフェロン ベータ
IFN γ	インターフェロン ガンマ
IL	インターロイキン
MG	ミクログロブリン
MHC	主要組織適合遺伝子複合体
MS	多発性硬化症
PML	進行性多巣性白質脳症
Th1	T helper type 1
TNF	腫瘍壊死因子
WHO	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アボネックス®は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生されたインターフェロン ベータ (IFN β) -1a 製剤である。

IFN β の多発性硬化症治療薬としての研究は、中枢神経系に対するウイルスによる侵襲が本疾患の病因でありうるとの考えによって開始された。まず 1981 年に Jacobs らにより、多発性硬化症患者への天然型 IFN β の髄腔内投与による本疾患再発の減少が報告された。その後、ウイルス感染が本疾患の再発を誘発し、臨床経過にも大きく影響を及ぼす可能性があることが報告されたことにより、IFN β の研究が更に推進された。そして 1993 年には大腸菌を用いて産生された遺伝子組換え型 IFN β -1b が、米国で初めて多発性硬化症の再発予防薬として承認された。

一方、IFN β -1a (米国商品名 AVONEX®) については、Jacobs らと米国 Biogen Idec 社の共同研究が実施された。米国では 1988 年に再発型多発性硬化症患者を対象とした第 II 相臨床試験が、また 1990 年から第 III 相臨床試験が実施され、IFN β -1a が身体機能障害の持続的悪化を遅延し、再発率を減少させることが示された。この結果、IFN β -1a は再発型多発性硬化症を適応症として 1996 年 5 月に米国で、1997 年 3 月に欧州連合 (EU) でそれぞれ承認された。さらに、承認後の臨床試験の結果に基づき、「初発の脱髄性症状を伴い臨床的診断可能な多発性硬化症へ移行するリスクの高い患者」を新たな適応症として追加することが、2002 年 5 月に EU で、2003 年 1 月に米国でそれぞれ承認された。

本邦においては、1998 年にジェンザイム・ジャパン社が開発に着手し、1999 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000 年より再発型多発性硬化症患者を対象とした第 II 相臨床試験を実施した。その結果、日本人においても本剤の有用性が確認できたため、海外及び国内臨床試験の成績をもって 2003 年 6 月に承認申請を行い、2006 年 7 月に「多発性硬化症の再発予防」を効能・効果として「アボネックス筋注用シリンジ 30 μ g」が承認された。

この間、2005 年 7 月より米国 Biogen Idec 社の日本法人であるバイオジェン・アイデック・ジャパン社が本剤の開発に参画し、2006 年 9 月にジェンザイム・ジャパン社より、本剤の製造販売承認を承継した。

また、「アボネックス筋注用シリンジ 30 μ g」の代替注射方法を患者に提供するために、アボネックス筋注用シリンジ 30 μ g がセットされたペン型注入器「アボネックス筋注 30 μ g ペン」の承認申請を 2012 年 7 月に行い、2013 年 12 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 遺伝子組換え型インターフェロン ベータ (IFN β) -1a 製剤である。
- ・天然型ヒト IFN β と同一のアミノ酸配列で、天然型と同様に糖鎖を有する。
 - ・中和抗体産生率は1~7%と、長期間安定した有効性が期待される (外国人データ)^{1~5)}。
 - ・ヒト血清アルブミンを含まないため、未知のウイルス等による感染のリスクが低減されている。

(「II. 3. 構造式又は示性式」の項参照)

- (2) 脳 MRI で検出される多発性硬化症の病巣の拡大を抑制する^{1)、6)、7)}。
- ・活動性病巣を示すガドリニウム増強病巣の数を減少させ、新たな発現も抑制した。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- (3) 多発性硬化症の再発を予防する^{1)、6)、7)}。
- ・年間再発率及び年間静注ステロイド治療回数を減少させた。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- (4) 重大な副作用として、うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、アナフィラキシー、白血球減少、血小板減少、汎血球減少、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)、心疾患、自己免疫障害、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、間質性肺炎、敗血症、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)、注射部位壊死、溶血性尿毒症症候群 (HUS)、ネフローゼ症候群、糖尿病 (1 型及び2 型)、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、認知症 (特に高齢者)、麻痺、心不全、狭心症があらわれることがある。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 「アボネックス筋注用シリンジ 30 μ g」が内蔵された、使い切りの自動注入器である。
- ・ボタンを押すと、安全に注射ができる。
 - ・注射する際に注射針が見えないため、不安感が軽減される。

(「IV. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成26年5月30日付 保医発0530第1号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「多発性硬化症*」を予定効能・効果として1999年3月4日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号（11薬A）第123号）を受けている。

*製造販売承認を受けた効能・効果：多発性硬化症の再発予防

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2006年7月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付された。承認条件1に基づく使用成績調査（全例調査）の実施により1510症例のデータを集積した。また、承認条件2に基づく製造販売後臨床試験の実施により100症例のデータを集積した。以上のことから、2018年3月承認条件が解除となった。（「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

承認条件1：「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係わるデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

承認条件2：「多発性硬化症の再発率等を指標とし、長期投与時の有効性及び安全性について検討するための臨床試験を実施し、その結果を報告すること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アボネックス[®]筋注 30 μ g ペン

(2) 洋名

Avonex[®] IM Injection Pen

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Interferon Beta-1a (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

166 個のアミノ酸からなる糖蛋白質

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、
80 番目のアスパラギン間に N 結合型糖鎖が存在する。

インターフェロン ベータ-1a のアミノ酸構造

(N 末端)

Met-Ser-Tyr-Asn-Leu-Leu-Gly-Phe-Leu-Gln¹⁰-Arg-Ser-Ser-Asn-Phe-Gln-Cys-Gln-Lys-Leu²⁰
-Leu-Trp-Gln-Leu-Asn-Gly-Arg-Leu-Glu-Tyr³⁰-Cys-Leu-Lys-Asp-Arg-Met-Asn-Phe-Asp-Ile⁴⁰
-Pro-Glu-Glu-Ile-Lys-Gln-Leu-Gln-Gln-Phe⁵⁰-Gln-Lys-Glu-Asp-Ala-Ala-Leu-Thr-Ile-Tyr⁶⁰
-Glu-Met-Leu-Gln-Asn-Ile-Phe-Ala-Ile-Phe⁷⁰-Arg-Gln-Asp-Ser-Ser-Ser-Thr-Gly-Trp-Asn⁸⁰
-Glu-Thr-Ile-Val-Glu-Asn-Leu-Leu-Ala-Asn⁹⁰-Val-Tyr-His-Gln-Ile-Asn-His-Leu-Lys-Thr¹⁰⁰
-Val-Leu-Glu-Glu-Lys-Leu-Glu-Lys-Glu-Asp¹¹⁰-Phe-Thr-Arg-Gly-Lys-Leu-Met-Ser-Ser-Leu¹²⁰
-His-Leu-Lys-Arg-Tyr-Tyr-Gly-Arg-Ile-Leu¹³⁰-His-Tyr-Leu-Lys-Ala-Lys-Glu-Tyr-Ser-His¹⁴⁰
-Cys-Ala-Trp-Thr-Ile-Val-Arg-Val-Glu-Ile¹⁵⁰-Leu-Arg-Asn-Phe-Tyr-Phe-Ile-Asn-Arg-Leu¹⁶⁰
-Thr-Gly-Tyr-Leu-Arg-Asn¹⁶⁶

(C 末端)

Asn : 糖鎖結合部位

Cys : ジスルフィド結合位置

4. 分子式及び分子量

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)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

[英名]

Glycoprotein containing 166 amino acid residues produced from Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by expressing the gene for human interferon beta derived from human leukocyte strain (K-562)

[日本名]

ヒト白血球細胞株 (K-562) 由来のインターフェロン ベータの遺伝子の発現によりチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で産生される 166 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : IFN β -1a

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明な溶液、pH：7.1～7.4

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点 (pI)：7.3～8.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期 保存 試験	-70±10℃	スクリー キャップ付 テフロン製 容器	36 ヶ月間	規格に適合した。
加速 試験	5±3℃		6 ヶ月間	規格に適合した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

分子量：SDS-PAGE により測定する。

ペプチドマップ：液体クロマトグラフ法により確認する。

糖鎖構造：蛍光標識糖鎖液体クロマトグラフ法により確認する。

定量法：

蛋白質含量：紫外可視吸光度測定法により原液の 278nm、320nm、380nm における吸光度を測定し、蛋白質濃度を求める。

比活性：CPE 測定法により原液の 10,000IU 希釈試料における抗ウイルス活性を測定し、比活性を求める。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

溶液

(2) 製剤の外観及び性状

外観		無色澄明な液剤
アボネックス筋注用シリンジ 30 µg を内蔵した使い切りの ペン型自動注入器		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

- 1) 溶液の pH : 4.5~5.1
- 2) 溶液の浸透圧比 : 約 1 (生理食塩液に対する比)
- 3) 粘度、比重、安定な pH 域等 : 該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名		アボネックス®筋注 30 µg ペン	
成分・分量	有効成分 (1 製剤 (0.5 mL) 中)	インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え) 注)	30 µg
	添加剤 (1 製剤 (0.5 mL) 中)	酢酸ナトリウム水和物	0.79mg
		氷酢酸	0.25mg
		L-アルギニン塩酸塩	15.8mg
		ポリソルベート 20	0.025mg

注) チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

細胞変性効果 (CPE) を応用して抗ウイルス活性を測定し、ヒト天然型インターフェロン ベータ WHO 二次標準品により国際単位に換算する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬に由来する成分で、インターフェロン ベータ-1a の凝集体、不完全糖鎖結合型及び糖鎖未結合型のインターフェロン ベータ-1a が認められる。ただし、製剤化によるこれらの増加傾向は認められなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃ なりゆき湿度	ルアーロック型 シリンジ*1 プラスチック トレイ包装*3	3、6、9、 12、18、24 ヵ月間	24 ヶ月間保存後ま で規格に適合し た。
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	ルアーロック型 シリンジ*1 プラスチック トレイ包装*3	3、6 ヶ月間	6 ヶ月間保存後まで 規格に適合した。
苛酷試験 ^{注)} (光安定性)	25±2℃ なりゆき湿度 総照度*4 : 127 万 Lux・hr 総近紫外放射*5 : 204W・hr/m ²	ルアースリップ型 シリンジ*2 プラスチック トレイ包装*3	白色蛍光 ランプ : 118 時間 UV ランプ : 24 時間	経時変化は認めら れず安定であっ た。
		ルアースリップ型 シリンジ*2 包装なし		酸化メチオニンが 規格外となった。

注) 参考：ルアースリップ型シリンジ (旧シリンジ) での試験成績

*1 : 2009 年 5 月承認

*2 : 2006 年 7 月承認 (旧シリンジ)

*3 : 変性テレフタル酸ポリエチレングリコール (PETG) のトレイにポリエチレン (PE) の蓋を熱溶着

*4 : 白色蛍光ランプ (400~750 nm)

*5 : UV ランプ (320~400 nm)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤はアボネックス®筋注用シリンジ 30 μ g を内蔵したペン型注入器である。

(2) 包装

アボネックス®筋注 30 μ g ペン：1本

注射針 1本、ペンカバー1個 添付

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〔シリンジ〕

シリンジ：ホウケイ酸ガラス

シリンジプランジャーロッド：ポリオキシメチレン

先端ゴムキャップ：スチレン-ブタジエン ゴム

ゴムストッパー：臭化ブチルゴム

開封防止付キャップ固定部位：ポリカーボネート/ポリエチレン（PC/PE）

〔ペン型自動注入器の本体〕

ABS樹脂（アクリロニトリル ブタジエン スチレン共重合合成樹脂）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

多発性硬化症の再発予防

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

国内臨床試験において、試験に参加した全症例（25例）が再発型多発性硬化症患者であった。進行型多発性硬化症患者への投与は行われず、十分な評価が確立していない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはインターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）として1回30 μ gを週一回筋肉内投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5. (3) 用量反応探索試験」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

(解説)

7.1 海外において、本剤の投与時に注射針が骨まで到達した事象が報告されており、皮下脂肪が多い部位での投与が望ましい。

7.2 インターフェロン ベータ-1a 製剤の投与により、注射部位反応が報告されている。同じ部位に投与を続けると、注射部位反応が増悪する可能性がある。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

<外国人のデータ>

忍容性試験（試験番号：R01-NS26321-01A1）⁸⁾

外国人再発型多発性硬化症患者（5例）にインターフェロン ベータ（IFN β ）-1a（7.5、15、30、47.5、90 μ g）をプラセボと交互に週1回14週間筋肉内投与した後に、2週間プラセボを投与した。最初の16週間で確認された最大忍容量の30 μ gを、続く75週間にわたり週1回筋肉内反復投与を行った。その結果、有害事象が全例に認められたが重篤なものはなく、有害事象発現による中止例もなかった。また、臨床検査値異常変動が散見されたものの、IFN β -1aとの関連は認められなかった。

このことより、長期にわたり30 μ gを週1回筋肉内投与することが可能であると考えられた。

注）本剤の「多発性硬化症の再発予防」に対して承認されている用法及び用量は「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 μ gを週一回筋肉内投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

<外国人のデータ>

- 1) 忍容性試験において、外国人再発型多発性硬化症患者に IFN β -1a 7.5~90 μ g を投与した結果、臨床用量として 30 μ g を週 1 回筋肉内投与する用法・用量が妥当と考えられた⁸⁾。(第II相試験、試験番号：R01-NS26321-01A1)

試験デザイン	最大忍容量探索二重盲検試験
対象	外国人再発型多発性硬化症患者 5 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・臨床的に診断確実な多発性硬化症 (CDMS) 患者・年齢：18~45 歳・多発性硬化症と診断されて 1 年以上が経過し、過去 3 年間に 2 回以上の再発を有する・感染、他の全身性疾患、器官系機能障害の徴候がみられない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・シクロホスファミド、アザチオプリンもしくは他の免疫抑制剤の投与を受けたことがある患者・試験登録前の 4 週間に副腎皮質刺激ホルモン又はステロイドによる治療を受けた患者・妊娠中の女性
試験方法	IFN β -1a (7.5、15、30、47.5、90 μ g) をプラセボと交互に週 1 回 14 週間筋肉内投与した後に、2 週間プラセボを投与した。最初の 16 週間で確認された最大忍容量の 30 μ g を、続く 75 週間にわたり週 1 回筋肉内反復投与を行った。
主要評価項目	血清中 β_2 -MG 濃度
結果	15 μ g 以上の投与により血清中 β_2 -MG 濃度がベースラインよりも有意に上昇したが、その平均変化量は 15 μ g 投与時よりも 30 μ g 投与時で多かった。30 μ g 投与時の β_2 -MG 濃度の上昇は 4 日間持続し、その後 3 日間は低濃度で推移した。

注) 本剤の「多発性硬化症の再発予防」に対して承認されている用法及び用量は「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 μ g を週一回筋肉内投与する。」である。

2) 外国人再発寛解型多発性硬化症患者を対象に、IFN β -1a 30 μ g 又は 60 μ g を週 1 回少なくとも 3 年間、最長 4 年間筋肉内投与した結果、IFN β -1a 30 μ g から 60 μ g へ増量することのメリットは認められなかった⁵⁾。(第IV相試験、試験番号：C94-805)

試験 デザイン	無作為化二重盲検用量比較試験
対象	外国人再発寛解型多発性硬化症患者 802 例
主な 登録基準	<ul style="list-style-type: none"> Poser らの診断基準により臨床的又は検査的に診断確実な再発寛解型多発性硬化症患者 年齢：18～55 歳 試験開始前の 3 年間に 2 回以上の再発を有する 拡張身体機能障害評価スケール (EDSS) スコア 2.0～5.5 試験参加時に症状が安定している
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 進行型多発性硬化症 妊娠中又は授乳中の女性 管理不十分なてんかん、あるいは自殺企図のある患者 無作為化前の 3 ヶ月間に重症うつ病エピソードがあった患者 無作為化前の 3 ヶ月間に他の IFN 製剤、治験用医薬品、長期にわたる免疫抑制剤やステロイドによる治療を受けた患者
試験方法	無作為化二重盲検法にて IFN β -1a 30 μ g 又は 60 μ g を週 1 回筋肉内投与した。投与期間は少なくとも 3 年間、最長 4 年間とした。
主要 評価項目	身体機能障害の持続的進行開始までの時間〔ベースライン時の EDSS スコアから 1.0 ポイント以上悪化 (ベースライン時の EDSS スコアが 5.0 以上の場合は 0.5 ポイント以上の悪化)〕
結果	身体機能障害の持続的進行開始までの時間及び脳 MRI 検査における Gd 増強病巣数において、両群間で差は認められなかった。また、有害事象発現率、事象の種類及び程度についても両群間で同様であり、IFN β -1a 30 μ g から 60 μ g へ増量することのメリットは認められなかった。

注) 本剤の「多発性硬化症の再発予防」に対して承認されている用法・用量は「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 μ g を週一回筋肉内投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<日本人のデータ>

再発型多発性硬化症患者を対象とした試験⁶⁾ (第Ⅱ相試験、試験番号：9-99 (IB98-1101))

試験デザイン	非盲検、非対照試験
対象	日本人再発型多発性硬化症患者 25 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・ Poser らの診断基準により臨床的又は検査的に診断確実な再発型多発性硬化症又は再発寛解型多発性硬化症患者・ 年齢：18～55 歳・ 罹病期間が 6 ヶ月以上で、試験開始前の 3 年間に 2 回以上の再発（罹病期間が 3 年未満の場合は 1 回以上の再発）を有する患者・ 拡張身体機能障害評価スケール (EDSS) スコア 1.0～5.5・ スクリーニング期/ベースライン前期の頭部 MRI 検査でガドリニウム (Gd) 増強病巣数が合計 2 個以上（平均 Gd 増強病巣数\geq0.67 個/MRI スキャン）の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ 心疾患、肝疾患、肺疾患、腎疾患の合併症、免疫不全、IFNβ療法が不可能なその他の疾患の既往歴を有する者・ 人血清アルブミンに対して、アレルギー反応、アナフィラキシー反応又は過敏症の既往歴のある患者・ IFN 製剤 (α 又は β) の投与歴がある患者・ アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセンの投与不可患者・ スクリーニング時に血液検査異常のある患者・ スクリーニング前 12 週間以内にてんかん発作の既往歴のある患者・ スクリーニング前 12 週間以内に自殺企図又は重度うつ症状の既往歴のある患者・ スクリーニング前 5 年以内にアルコール又は薬物乱用の既往歴のある患者・ 妊娠中又は授乳中の女性患者
試験方法	非盲検法にて IFN β -1a 30 μ g を週 1 回 24 週間筋肉内投与した。
主要評価項目	脳 MRI 検査での Gd 増強病巣数
副次評価項目	脳 MRI 検査での新規 Gd 増強病巣数の変化 * 前回の MRI 撮影時に存在しなかった病巣が「新規病巣」と定義された。

結果	有効性	<ul style="list-style-type: none"> 投与前 (-12、-8、-4 及び 0 週) と投与後 (12、16、20 及び 24 週) において、それぞれ 4 回の脳 MRI 検査を実施し、平均 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 (p=0.0012、両側 Wilcoxon 符号付順位和検定)。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>統計量</th> <th>投与前</th> <th>投与後</th> <th>変化率(%)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数^{※1}</td> <td>23</td> <td>23</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±標準偏差(個)</td> <td>5.9±7.0^{※2}</td> <td>2.8±7.2^{※3}</td> <td>-70.3</td> <td>0.0012^{※4}</td> </tr> <tr> <td>中央値[範囲](個)</td> <td>2.5[0.5~27.8]</td> <td>0.3[0.0~32.3]</td> <td>-83.3[-100~63.1]</td> <td><0.0001^{※5}</td> </tr> </tbody> </table> <p> <small>※1: 有効性解析対象症例数 ※2: -12、-8、-4及び0週の4時点の平均値±標準偏差 ※3: 12、16、20及び24週の4時点の平均値±標準偏差 ※4: 両側Wilcoxon符号付順位和検定 ※5: 中央値検定</small> </p> <ul style="list-style-type: none"> 0 週で 1 つ以上の Gd 増強病巣を有していた患者は 78%であったが、投与後 24 週で 1 つ以上の Gd 増強病巣を有していた患者は 30%であった。 Gd 増強病巣数の中央値は投与前で 2.5 個、投与後で 0.3 個であった。新規 Gd 増強病巣数減少の中央値は 1.0 個で、50%の低下が示され、統計学的に有意な減少 (p=0.0011、両側 Wilcoxon 符号付順位和検定) が認められた。 IFN β-1a の投与により、血清中のネオプテリン活性が誘導された。 	統計量	投与前	投与後	変化率(%)	p値	症例数 ^{※1}	23	23			平均値±標準偏差(個)	5.9±7.0 ^{※2}	2.8±7.2 ^{※3}	-70.3	0.0012 ^{※4}	中央値[範囲](個)	2.5[0.5~27.8]	0.3[0.0~32.3]	-83.3[-100~63.1]	<0.0001 ^{※5}
	統計量	投与前	投与後	変化率(%)	p値																	
症例数 ^{※1}	23	23																				
平均値±標準偏差(個)	5.9±7.0 ^{※2}	2.8±7.2 ^{※3}	-70.3	0.0012 ^{※4}																		
中央値[範囲](個)	2.5[0.5~27.8]	0.3[0.0~32.3]	-83.3[-100~63.1]	<0.0001 ^{※5}																		
安全性	<p>IFN β-1a 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。</p>																					

<外国人のデータ>

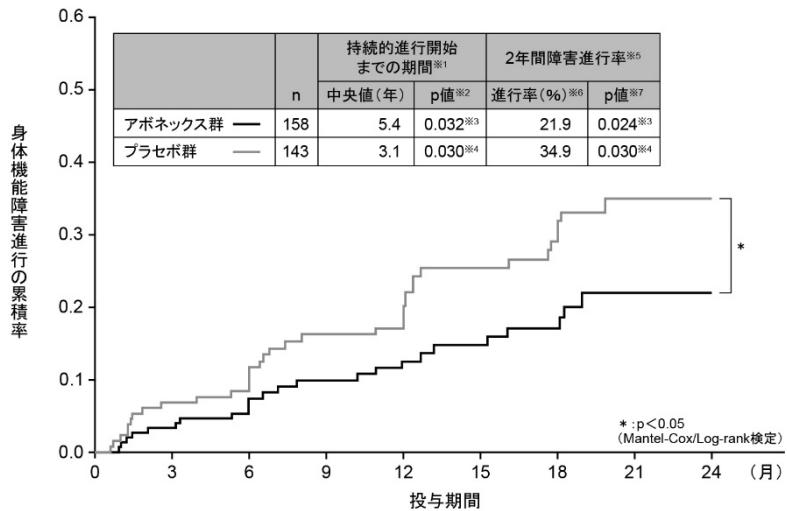
① 再発型多発性硬化症患者を対象とした試験^{7)、9)、10)} (第Ⅲ相試験、試験番号：NS26321)

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験		
対象	外国人の再発寛解型多発性硬化症又は進行再発型多発性硬化症患者 301 例 (IFN β -1a 群 158 例、プラセボ群 143 例)		
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・Poser らの診断基準により臨床的又は検査的に診断確実な再発寛解型多発性硬化症又は進行再発型多発性硬化症患者 ・年齢：18～55 歳 ・試験開始前の 3 年間に 2 回以上の再発を有する患者 ・拡張身体機能障害評価スケール (EDSS) スコア 1.0～3.5 ・試験参加前 2 ヶ月間に再発が認められない 		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫抑制剤又は IFNβ 製剤による治療歴がある患者 ・試験参加前の 2 ヶ月間に副腎皮質刺激ホルモン又はコルチコステロイドによる治療を受けた患者 ・感染症、特定治療が必要な重篤疾患、又は器官系に機能障害を与える重篤疾患の併発 ・慢性進行型多発性硬化症 ・妊娠中又は授乳中の女性患者 		
試験方法	無作為化二重盲検法にて IFN β -1a 30 μ g 又はプラセボを週 1 回、最長 2 年間筋肉内投与した。		
主要評価項目	身体機能障害の持続的進行開始までの時間 (ベースライン時の EDSS スコアから 1.0 ポイント以上悪化が 6 ヶ月以上持続した場合)		
副次評価項目	脳 MRI 検査によるガドリニウム (Gd) 増強病巣数及び Gd 増強病巣容積、年間再発率、年間静注ステロイド治療回数等		
結果	<table border="1"> <tr> <td>有効性</td> <td>Kaplan-Meier 生存曲線から、身体機能障害の持続的進行開始までの期間は、プラセボ群と比較し IFNβ-1a 群で有意に長かった。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%、IFNβ-1a 群 21.9%と推定された。</td> </tr> </table>	有効性	Kaplan-Meier 生存曲線から、身体機能障害の持続的進行開始までの期間は、プラセボ群と比較し IFN β -1a 群で有意に長かった。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%、IFN β -1a 群 21.9%と推定された。
有効性	Kaplan-Meier 生存曲線から、身体機能障害の持続的進行開始までの期間は、プラセボ群と比較し IFN β -1a 群で有意に長かった。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%、IFN β -1a 群 21.9%と推定された。		

また、年間再発率もプラセボ群 (0.90 回/例) と比較し IFN β -1a 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 増強病巣の容積は、プラセボ群と比較し IFN β -1a 群で有意に低かった。

身体機能障害の持続的進行開始までの期間



有効性

結果

※1: 指数関数モデル。試験期間中では中央値に到達しなかった。
 ※2: 尤度比検定
 ※3: 施設を層別化因子として補正した場合
 ※4: 施設を層別化因子としなかった場合
 ※5: 2年以内に身体機能障害の持続的進行開始が推定される比率
 ※6: Kaplan-Meier生存曲線
 ※7: Mantel-Cox/Log-rank検定

Gd増強病巣数の変化

	投与開始前		投与開始1年後		投与開始2年後	
	プラセボ群	アポネクス群	プラセボ群	アポネクス群	プラセボ群	アポネクス群
症例数	132	141	123	134	82	83
平均値(個)	2.32	3.17	1.59	1.04	1.65	0.80
標準誤差(個)	0.37	0.62	0.31	0.28	0.48	0.22
p値 [*]	0.821		0.024		0.051	
中央値[範囲](個)	1[0~23]	1[0~56]	0[0~22]	0[0~28]	0[0~34]	0[0~13]

※: Mann-Whitney順位検定

安全性

因果関係を問わない有害事象は、IFN β -1a 群の安全性評価対象 158 例中 158 例 (100%) に、プラセボ群の安全性評価対象 143 例中 141 例 (99%) に認められた。IFN β -1a 群における主な有害事象は、頭痛 106 例 (67%)、インフルエンザ様症状 96 例 (61%)、感冒症状 87 例 (55%)、筋痛 53 例 (34%)、悪心 49 例 (31%)、上気道感染 49 例 (31%) であった。プラセボ群と比較し、有意に発現率が高かった有害事象は、インフルエンザ様症状 (p < 0.001)、筋痛 (p < 0.001)、発熱 (37 例、23% ; p = 0.017)、悪寒 (33 例、21% ; p = 0.001) であった (いずれも Fisher の直接確率計算法)。

②早期多発性硬化症患者を対象とした試験^{1),11)} (第Ⅲ相試験、試験番号:C95-812)

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	外国人の早期多発性硬化症患者 383 例 (IFN β -1a 群 193 例、プラセボ群 190 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・初発の脱髄症状を呈し脳 MRI で脱髄性の病巣が認められた患者 ・年齢：18～50 歳 ・静注コルチコステロイド治療開始前 14 日間以内に神経症状の発症が認められた患者 ・脳 MRI 検査にて異常が認められる患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・神経学的事象と考えられる視神経炎又は神経症状の既往がある患者 ・完全横断性脊髄炎を発症している患者 ・妊娠中又は授乳中の女性患者 ・無作為化前の 3 ヶ月以内にけいれんの既往がある患者 ・無作為化前の 3 ヶ月以内に自殺傾向又は重度のうつ病の既往がある患者
試験方法	無作為化二重盲検法にて IFN β -1a 30 μ g 又はプラセボを週 1 回、最長 3 年間筋肉内投与した。
主要評価項目	臨床的に診断確実な多発性硬化症 (CDMS) が発症するまでの時間 (新たな神経症状が発現して、それが 48 時間以上持続し、神経学的検査において客観的な徴候が認められるまでの期間)
副次評価項目	脳 MRI 検査によるガドリニウム (Gd) 増強病巣数及び Gd 増強病巣容積、新規又は拡大した T ₂ 病巣数、T ₂ 病巣容積等
結果	<p>有効性</p> <p>Kaplan-Meier 生存曲線から、CDMS 発症までの期間は、プラセボ群と比較し IFN β-1a 群で有意に長く (ハザード比 0.56)、投与開始 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%、IFN β-1a 群で 21.1%と推定された。</p> <p>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 IFN β-1a 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病巣容積は、プラセボ群と比較し IFN β-1a 群で有意に少なかった。</p>



2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

<多発性硬化症：使用成績調査>

使用実態下における有効性及び安全性を把握するための使用成績調査を実施した。

調査の目的	アボネックス筋注用シリンジ 30 μ g、同筋注 30 μ g ペン（以下、本剤）の使用実態下における有効性及び安全性を把握するとともに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。
対象	397 施設（46 診療科）において 1,638 例の登録が完了。調査票固定症例数 1,510 例のうち、未投与、重複登録を除外した 1,488 例を安全性解析対象集団（登録違反症例含まない）、適応外を除外した 1,460 例を有効性解析対象集団（登録違反症例含まない）とした。
調査方法	全例中央登録方式により行った。 調査期間：2006 年 11 月 8 日（「アボネックス筋注用シリンジ 30 μ g」発売日）～2016 年 7 月 25 日 登録期間：2006 年 11 月 8 日（「アボネックス筋注用シリンジ 30 μ g」発売日）～2010 年 12 月 2 日
評価項目	観察項目：患者情報、背景因子、本剤の使用状況、併用療法、安全性 有効性評価項目：総合障害度（EDSS）、観察期間中の再発状況 重点調査項目：中和抗体、クレアチンキナーゼ、注射部位反応
主な結果	<u>安全性</u> 安全性解析対象症例 1,486 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。 使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、多発性硬化症再発 26 件、精巣上体炎 2 件、サイトメガロウイルス感染、带状疱疹、肺炎、感染性動脈瘤、胸腺腫、亜急性甲状腺炎、故意の自傷行為、運動失調、脱力発作、全身性強直性間代性発作、重

	<p>症筋無力症、麻痺、対麻痺、網膜症、十二指腸潰瘍、口内炎、肝壊死、薬物性肝障害、乾癬、亀頭包皮灸、死亡、及び顆粒球数減少が各1件であった。</p> <p><u>有効性</u> ベースラインの EDSS スコア（平均値±標準偏差）は 3.1±2.3 であり、投与 3、6、9、12、18、24 ヶ月後のすべての時点で有意な改善が認められた（$p < 0.001$、Wilcoxon の符号付き順位和検定）。</p> <p>観察期間中の平均再発回数は 1.1 回/年で、本剤投与開始前 2 年間（1.2 回/年）と比較して有意に減少した（$p < 0.0001$、Wilcoxon の符号付き順位和検定）。</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<多発性硬化症：製造販売後臨床試験>

長期間（2年間）投与した際の有効性及び安全性を評価するための試験を実施した¹²⁾。（第IV相試験、試験番号：AVX-JAP-07_21）

試験の目的	日本人の再発型 MS 患者にアボネックス筋注用シリンジ 30 μ g（以下、シリンジ製剤）を長期間（2年間）投与した際の有効性及び安全性を評価し、シリンジ製剤及び類薬の国内外での臨床試験成績と比較する。また、全量からの投与開始時と半量からの投与開始時のインフルエンザ様症状などの有害事象の発現率及び重症度について探索的に比較検討する。
対象症例数	安全性評価対象症例数：100 例 有効性評価対象症例数：100 例
試験方法	多施設共同、非盲検、無作為割付（全量投与開始群（F 群）：50 例、半量投与開始群（H 群）：50 例）、製造販売後臨床試験
主な評価項目	<u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> ・年間再発率 ・EDSS スコアの持続的進行開始までの期間
主な結果	<u>有効性</u> 投与 2 年間の年間再発率は 0.371 であり、投与開始前 12 ヶ月間の年間再発率 1.540 に比べ、75.9%低下した。 ベースラインの EDSS スコア（平均値 ± 標準偏差）は 2.12 ± 1.531 であり、投与 24、48、72 及び 104 週後のベースラインからの EDSS スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は各々 -0.11 ± 0.935、-0.27 ± 0.889、-0.28 ± 0.991 及び -0.34 ±

<p>主な結果</p>	<p>0.958 であり、投与 2 年後の Kaplan-Meier 法による持続的進行例の割合の推定値は 0.04 であった。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>安全性解析対象集団 100 例の有害事象及び副作用の発現頻度はいずれも 100% (100/100 例) であった。そのうち重篤な有害事象及び副作用の発現頻度は各々 16% (16/100 例) 及び 7% (7/100 例) であった。試験中止に至った有害事象及び副作用の発現頻度は各々 13% (13/100 例) 及び 10% (10/100 例) であった。</p> <p>最も発現頻度の高かった重篤な有害事象及び副作用は、多発性硬化症再発であった。最も発現頻度の高かった有害事象は F 群及び H 群共にインフルエンザ様疾患で、いずれの投与群も 92% (46/50 例) で差はなく、また、重症度についても両群間に臨床的に有意な差は認められなかった。本事象については、すべて試験薬との因果関係は否定されなかった。主な副作用は、インフルエンザ様疾患 92 例 (92%) について、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。</p> <p>本試験では、基本語で「インフルエンザ様疾患」、「筋肉痛」、「発熱」、「異常高熱」、「間欠熱 (基本語：発熱)」及び「疲労」を「インフルエンザ様症状」と定義し、両群間での違いについて検討を行った。その結果、F 群では初回投与後 2 週以内に 90% の症例にインフルエンザ様症状が発現していたが、H 群では初回投与後 2 週以内の発現頻度は 74% と F 群と比べて低かった。初回投与後 12 週以内では両群共に発現頻度はほぼ同程度であった。</p> <p><u>国内外での臨床試験成績と比較</u></p> <p>本試験で得られた有効性及び安全性の結果は、シリンジ製剤の国内外での臨床試験成績と類似しており、これらの試験成績を裏付けるものであった。</p>
-------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インターフェロン ベータ

インターフェロン ベータ-1b (遺伝子組換え)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{13) ~15)}

作用部位：中枢神経系

作用機序：多発性硬化症に対するインターフェロン ベータ (IFN β) の作用機序の全容は解明されていないが、①CD4⁺T helper type 1 (Th1) 細胞活性化及び増殖の抑制、②Th1 細胞の血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) 通過阻止、③Th1 サイトカイン産生の抑制、④抗ウイルス作用を示すことにより、多発性硬化症に対する作用を発揮すると考えられている。

①Th1 細胞活性化及び増殖の抑制^{13)、16) ~18)}

Th1 細胞はマクロファージやミクログリアなどの抗原提示細胞上の MHC クラス II 抗原に結合したペプチド抗原を認識し、活性化する。また抗原提示細胞が産生する IL-12 は Th1 細胞の分化誘導に必須なサイトカインである。IFN β は MHC クラス II 抗原の発現及び IL-12 の産生を抑制することにより Th1 細胞の活性化及び増殖を抑制する。

②Th1 細胞の BBB 通過阻止^{16)、19)、20)}

Th1 細胞が中枢神経系に侵入するためには Th1 細胞上の接着分子 (very late antigen-4 : VLA-4) と血管内皮細胞上のリガンド (vascular cell adhesion molecule-1 : VCAM-1) との結合が重要であると考えられている。IFN β は VLA-4 の発現レベルを低下させ、VCAM-1 を分離遊出させて Th1 細胞の血管内皮への接着を抑制する。また、Th1 細胞による BBB 基底膜細胞外基質分解酵素 (matrix metalloproteinase-9 : MMP-9) の産生を抑制し、Th1 細胞が BBB を通過するのを阻止する。

③Th1 サイトカイン産生の抑制^{18)、21)}

活性化 Th1 細胞はインターフェロン ガンマ (IFN γ)、TNF などの Th1 サイトカインを産生する。IFN γ は MHC クラス II 抗原提示の増強や B 細胞の分化・増殖などに関わる因子であり、TNF は炎症増強因子である。IFN β は Th1 サイトカイン産生を抑制し、その結果、細胞障害性マクロファージの活性化を抑制

する。また、IFN β は抗炎症性サイトカインである IL-10 の産生を誘導する。

④抗ウイルス作用^{16)、22)、23)}

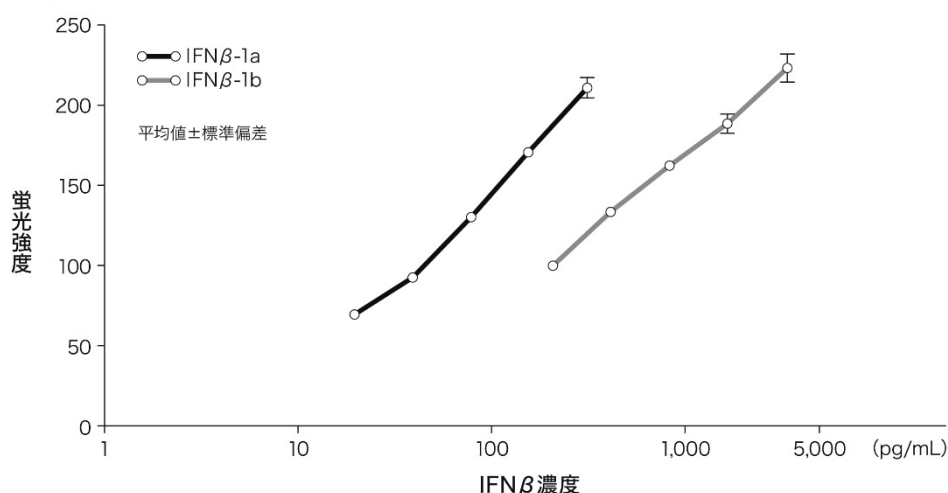
ウイルス感染は多発性硬化症の発症や再発の契機となることがあり、多発性硬化症の臨床経過に大きな影響を及ぼす可能性がある。IFN β は抗ウイルス作用を発現する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績²⁴⁾

①免疫調節作用：MHC クラス I 抗原発現 (*in vitro*)

IFN β -1a と IFN β -1b の免疫調節作用を A549 細胞（ヒト肺がん細胞株）上の MHC クラス I 抗原の発現誘導に対する影響により評価した。A549 細胞 に各濃度の IFN β を添加して 2 日間培養した後、細胞を回収し、MHC クラス I 細胞表面抗原の発現を間接的 FACS 解析法により分析した(6 回測定)。その結果、IFN β -1a は IFN β -1b よりも低い濃度で MHC クラス I 抗原の発現を誘導した。

IFN β によるA549細胞のMHCクラスI抗原発現誘導作用



②抗ウイルス活性：細胞変性効果 (CPE) 測定 (*in vitro*)

IFN β -1a と IFN β -1b の抗ウイルス作用を評価するため、細胞変性効果(CPE)を測定した。A549 細胞（ヒト肺がん細胞株）に IFN β を加えて 15～20 時間培養した後、脳心筋炎ウイルスを接種し、30 時間後の細胞生存率を細胞変性効果 (CPE) 測定法を用いて測定した。その結果、IFN β -1a と IFN β -1b の比活性はそれぞれ 217.0MIU/mg 及び 9.7MIU/mg であり、IFN β -1a の比活性は IFN β -1b よりも約 22 倍高かった。

抗ウイルス作用

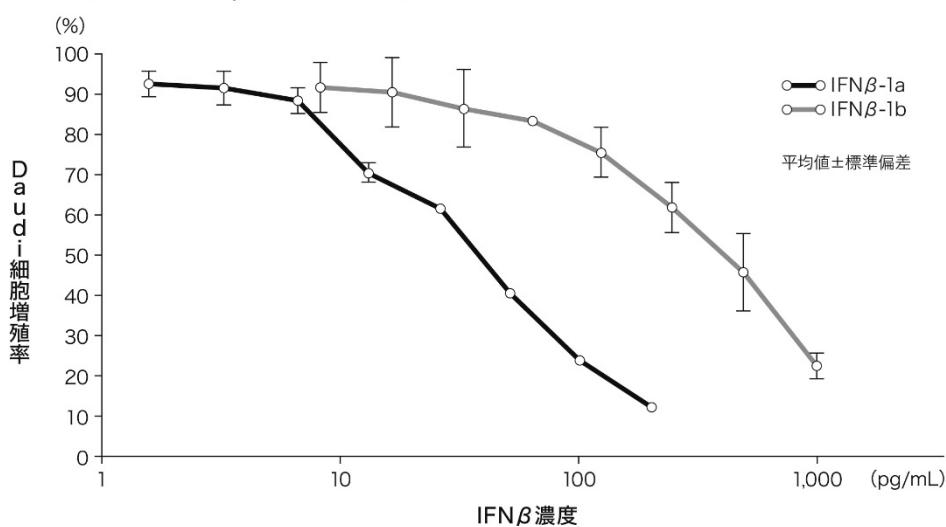
IFN β	活性(MIU/mL)	濃度(μ g/mL)*	比活性(MIU/mg)
IFN β -1a	6.5	30	217
IFN β -1b	2.9	300	9.7

※: μ g/mLはバイアルに記載されているIFN β 量を用いて推定した。IFN β -1aの場合、この値は酵素免疫測定法(ELISA)により確認した。

③細胞増殖抑制作用 : Daudi 細胞の増殖 (*in vitro*)

IFN β -1a と IFN β -1b の細胞増殖抑制作用を Daudi 細胞 (ヒト B リンパ腫細胞株) を用いて測定した。Daudi 細胞に IFN β を加えて 2 日間培養した後、培養系に ³H-チミジン 1 μ Ci を加えて 6 時間培養して標識し、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。その結果、IFN β -1a と IFN β -1b の細胞増殖抑制作用の IC₅₀ はそれぞれ 35.4 pg/mL (7.08 IU/mL) 及び 357.4 pg/mL (71.48 IU/mL) であり、IFN β -1a では IFN β -1b よりも約 10 倍高かった。

Daudi 細胞に対する IFN β の細胞増殖抑制作用



被験物質	IC ₅₀ (pg/mL)
IFN β -1a	35.4
IFN β -1b	357.4

IFN β -1a 5 μ g=1.0MIU(5pg=1.0IU)
IC₅₀: 50%阻害濃度

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

薬物動態学的マーカーとなる血清中インターフェロン ベータ (IFN β) -1a 濃度は、細胞変性効果測定法 (CPE 法) を用いて測定された抗ウイルス活性として示した。IFN の薬力学的マーカーとなる血清中ネオプテリン濃度は放射性免疫測定法又は競合酵素免疫測定法を用いて、血清中 β_2 -ミクログロブリン (MG) 濃度は微粒子酵素免疫学的測定法を用いて、それぞれ測定した。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

①健康成人における血清中濃度推移<外国人のデータ>²⁵⁾

外国人健康成人 92 例に IFN β -1a 60 μ g (12 MIU) を単回筋肉内投与したときの抗ウイルス活性及び血清中 β_2 -MG 濃度を測定し、薬物動態学的パラメータ及び薬力学的パラメータを検討した。

抗ウイルス活性の T_{max} は 13.0hr、 C_{max} は 71.4IU/mL、 AUC_{0-168} は 2,006.9IU \cdot hr/mLであった。

また、血清中 β_2 -MG の T_{max} は 47.61hr、 E_{max} は 860 μ g/L、 $E_{AUC(0-168)}$ は 72,230 μ g \cdot hr/Lであった。

6. 用法・用量

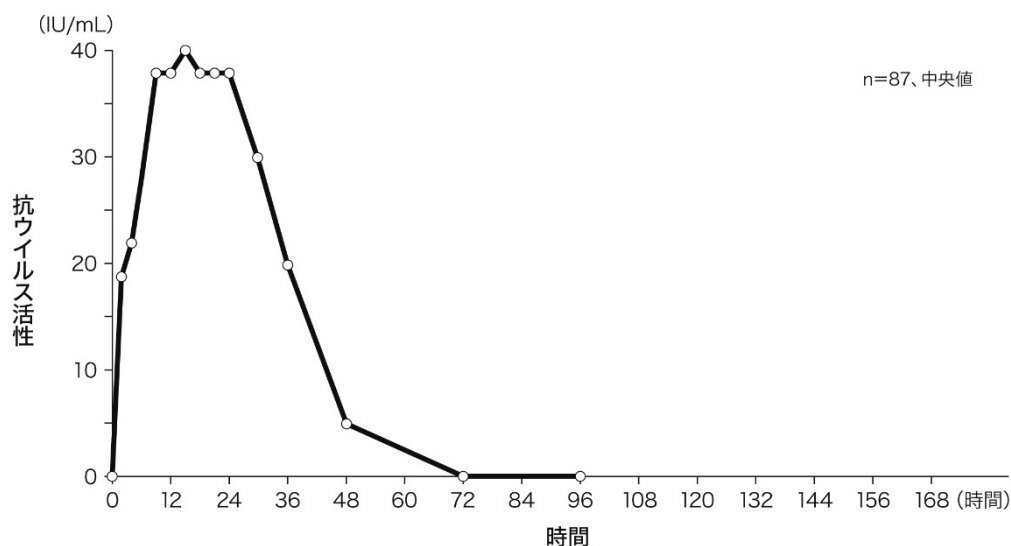
通常、成人にはインターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え) として 1 回 30 μ g を週一回筋肉内投与する。

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。

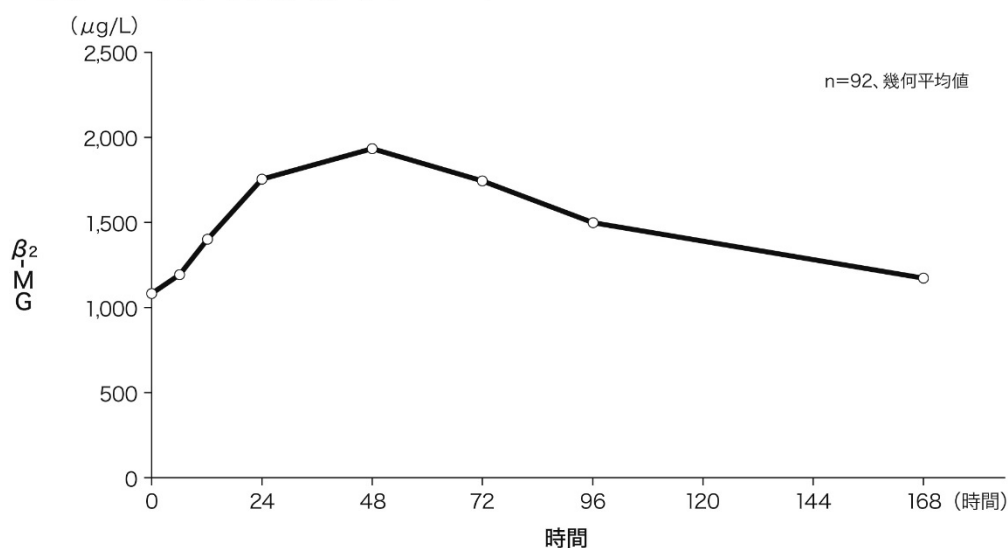
血清中INFβ-1a濃度(抗ウイルス活性)の推移及び薬物動態パラメータ



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

算術平均値

血清中β₂-MG濃度の推移及び薬力学的パラメータ



投与量 (μg)	症例数	T _{max} ^{*1} (hr)	E _{max} ^{*2} (μg/L)	E _{AUC(0-168)} ^{*2} (μg·hr/L)
60	92	47.61	860	72,230

※1: ベースライン値を引いた血清中β₂-MG濃度に基づいた算術平均値

※2: 被験者および期間に対して調整した分散分析 (ANOVA) に基づいて対数値から元の数値に変換した最小二乗平均値

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 30 μg を週一回筋肉内投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

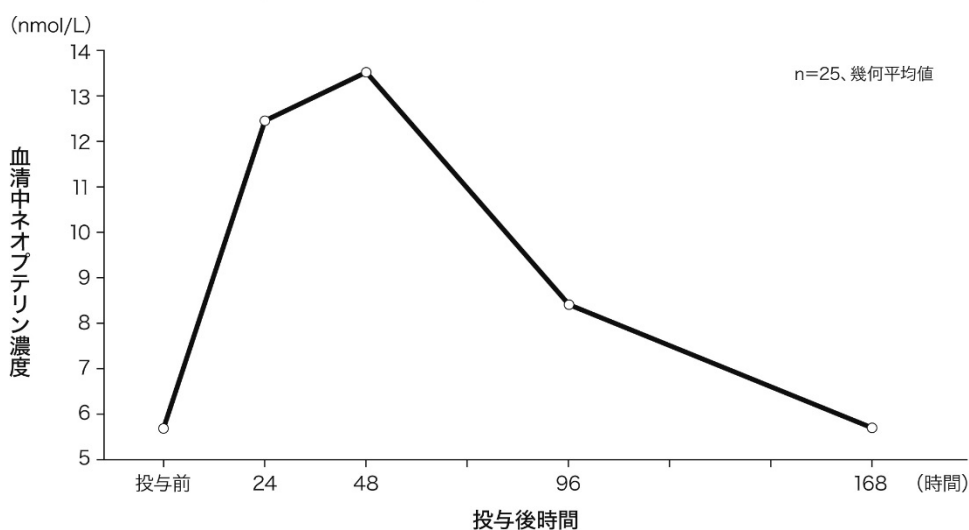
7.1 投与部位は大腿上部外側とすること。

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。

②多発性硬化症患者における血清中濃度推移⁶⁾

日本人多発性硬化症患者 25 例に IFN β -1a 30 μ g (6 MIU) を週 1 回、24 週間筋肉内投与し、血清中ネオプテリン濃度 (薬力学的マーカー) の推移を検討した。初回投与後の血清中ネオプテリン濃度は全例で投与 24~48 時間後に最高値を示し、 T_{max} は 34.53 hr、 E_{max} は 8.64 nmol/L、 $E_{AUC(0-168)}$ は 593.09 nmol \cdot hr/L であった。また、12 週目及び 24 週目の投与後における血清中ネオプテリン濃度の推移は初回投与後の場合と類似していた。

血清中ネオプテリン濃度の推移及び初回投与後の薬力学的パラメータ



	T_{max} (hr)	E_{max} (nmol/L) ^{*1}	$E_{AUC(0-168)}$ (nmol \cdot hr/L) ^{*1}
平均値 \pm 標準偏差	34.53 \pm 11.71	8.64 \pm 3.15	593.09 \pm 401.90
幾何平均値	—	—	615.86 ^{*2}
中央値 [範囲]	26.75 [21.00~53.75]	8.80 [0.40~16.40]	625.98 [-996.11~1,251.50]

※1: E_{max} 値及び E_{AUC} 値は投与前値に対して補正した血清中ネオプテリン濃度に基づく。

※2: 被験者 1 例における E_{AUC} 値は負の E_{AUC} 値 (-996.11) であったため、幾何平均値の計算から除外した。

n=25

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考> ²⁶⁾

0.17 (L/kg/hr) [雄性ウサギ 3 例、5 μ g/kg (1.0 MIU/kg) 単回静脈内投与]

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考> ²⁶⁾

0.16 (L/kg) [雄性ウサギ 3 例、5 μ g/kg (1.0 MIU/kg) 単回静脈内投与]

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考>

単回投与試験成績 (アカゲザル) ²⁷⁾

雄性サル (n=6) に IFN β -1a 30 μ g (6 MIU) を単回筋肉内投与したとき、血清中 IFN β -1a 濃度 (抗ウイルス活性) の T_{max} は 1.9hr、 C_{max} は 1,950 IU/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 14,398 IU \cdot hr/mL であった。

反復投与試験成績（アカゲザル）²⁸⁾

サル（雌雄 n=2）に IFN β -1a を 1.25 μ g/kg (0.25 MIU/kg) 又は 50 μ g/kg (10 MIU/kg) を 13 日間隔日反復皮下投与した。初回投与 4 時間後の血清中 IFN β -1a 濃度（抗ウイルス活性）は、1.25 μ g/kg 投与のとき 20~160 IU/mL、50 μ g/kg 投与のとき 3,200~6,400 IU/mL であった。試験開始後 15 日目までに IFN β -1a を投与したほとんどのサルで抗 IFN β -1a 抗体が検出され、また、15 日目に認められたこの抗体は 29 日目及び 42 日目にも持続して存在し、抗体価は上昇した。

5. 分布

- (1) 血液—脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液—胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>²⁹⁾

雌雄アカゲザルに IFN β -1a 1.25 μ g/kg (0.25 MIU/kg) 及び 50 μ g/kg (10 MIU/kg) を 13 日間隔日皮下投与したときの肝 CYP450 分子種 CYP1A1、CYP1A2、CYP2B、CYP2E、CYP3A、CYP4A 活性（ミクロソーム）蛋白量含有及び総 CYP450 含量に対する影響について評価した結果、IFN β -1a に関連した変化は認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。[2.2、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]

(解説)

1.1 欧米の添付文書に基づき設定した。多発性硬化症患者においては、うつ病及び自殺が高率で発現することが知られているが、インターフェロン ベータ-1a を含むインターフェロン製剤を投与された患者でのうつ病及び自殺企図が報告されている。

1.2 インターフェロン製剤共通の記載である。現在までのところ、本剤投与による間質性肺炎の報告はないが、他のインターフェロン製剤において間質性肺炎が報告されている。そのため、本剤の投与による間質性肺炎発現の可能性が完全には否定できない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤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 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]

2.3 非代償性肝疾患の患者 [9.3.1、11.1.7 参照]

2.4 自己免疫性肝炎の患者 [9.3.2、11.1.6 参照]

2.5 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]

2.6 小柴胡湯を投与中の患者 [10.1 参照]

2.7 ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 一般的注意事項として設定した。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は、本剤の投与により重篤な過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので投与しないこと。
- 2.2 本剤の投与によりうつ病が発現することが報告されており、特に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ではリスクが高くなることから設定した。
- 2.3 類薬の記載に基づき設定した。海外及び国内において本剤の投与により重篤な肝障害が報告されており、非代償性肝疾患の患者は本剤の投与により症状が悪化するおそれがある。そのため、非代償性肝疾患の患者には投与しないこと。
- 2.4 インターフェロン製剤共通の記載である。インターフェロン製剤の投与により、自己免疫性肝炎が発症したとの報告がある。また、自己免疫性肝炎の患者へのインターフェロン製剤投与により肝炎が悪化したとの報告がある。そのため、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おそれがあるので投与しないこと。
- 2.5 欧米の添付文書及び類薬の記載に基づき設定した。本剤の投与によりけいれんが発現したとの報告があり、けいれんのコントロールが不十分なてんかん患者は、本剤の投与により症状が悪化するおそれがある。そのため、十分に管理されていないてんかん患者には投与しないこと。
- 2.6 インターフェロン製剤共通の記載である。インターフェロン アルファ製剤と小柴胡湯の併用により、間質性肺炎が増加したという報告があることから設定した。
- 2.7 一般的注意事項として設定した。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には投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の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プ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 ヶ月に 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]

（解説）

- 8.1 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。国内臨床試験及び海外臨床試験において、本剤の投与により、高頻度でインフルエンザ様症状が発現した。多くの場合、インフルエンザ様症状は投与開始初期にみられ、投与を続けているうちに徐々に頻度が減少し、症状が軽くなる。
- 8.2 インターフェロン製剤共通の記載である。海外自発報告において本剤の投与により、重大な副作用として、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）が報告されている。

<プリック試験方法>³⁰⁾

試験用の薬剤濃度	臨床に使用する薬剤
手技	①あらかじめ患者の前腕の掌側に薬剤を1滴たらし、皮膚に対して水平方向に針を持ち、液を通して皮内に針を1回刺し、軽く持ち上げたのち、針を軽く抜く ^{※1} 。 ②1分経過後、ガーゼで液を吸い取る。
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判定する。膨疹が平均3mm以上であり、紅斑を伴うものを陽性とする ^{※2} 。ただし、偽陽性の場合のみ30分まで観察を続ける。

※1: 患者皮膚に直接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はなくなるので注意すること。針の長さ約5cmの木綿針を使用する。

※2: プリック試験の結果が陽性の場合、生理食塩水を用いて再びプリック試験を行い、同様に膨疹があらわれたときには非特異的な反応と考える。

- 8.3 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。本剤の投与により、海外自発報告及び国内市販後において、重篤な肝障害（重篤な肝機能検査値異常、肝炎、劇症肝炎等）が報告されている。
- 8.4 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。本剤の投与により、白血球減少、血小板減少及び汎血球減少が報告されている。
- 8.5 類薬の記載に基づき設定した。類薬の重大な副作用として、急性腎不全及びネフローゼ症候群が報告されている。
- 8.6 類薬の記載に基づき設定した。在宅にて自己投与する場合は、患者又は家族に注射方法、使用済の注射針及び注射器の安全な廃棄方法について指導を行う必要がある。
- 8.7 欧米の添付文書及び類薬の記載に基づき設定した。中和抗体は、本剤の効果を減弱させる可能性がある。
- 8.8 インターフェロン アルファ製剤、ベータ製剤共通の記載である。厚生労働省からの平成22年1月12日付事務連絡に従い、記載している。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。
- 8.9 欧米の添付文書及び類薬の記載に基づき設定した。

- 8.10 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照。
- 8.11 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。
- 8.12 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。
- 8.13 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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、2.2、8.8、11.1.1 参照]</p> <p>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。[2.5、11.1.4 参照]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(解説)

- 9.1.1 多発性硬化症患者においては、うつ病及び自殺が高率で発現することが知られているが、インターフェロン ベータ-1a を含むインターフェロン製剤を投与された患者でのうつ病及び自殺企図が報告されていることから設定した。
- 9.1.2 欧米の添付文書及び類薬の記載に基づき設定した。本剤の投与により、けいれん等があらわれることがある。
- 9.1.3 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。本剤の投与により、重篤なうつ血性心不全、心筋症、うつ血性心不全を伴う心筋症があらわれることがある。また、類薬の重大な副作用として狭心症、心不全が報告されている。また海外において、動悸、失神、頻脈及び不整脈が報告されている。
- 9.1.4 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。本剤の投与により、骨髄抑制及び血小板減少等が悪化する可能性がある。
- 9.1.5 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。アレルギー素因のある患者は、本剤の投与により、アレルギー症状が悪化することがある。
- 9.1.6 他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。類薬の重大な副作用として、脳出血、消化管出血及び球後出血が報告されていることから、本剤の投与により症状が悪化し、これらの副作用が発現する可能性が否定できない。
- 9.1.7 他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。類薬の重大な副作用として、糖尿病（1型及び2型）が報告されていることから、本剤の投与により症状が悪化する可能性が否定できない。
- 9.1.8 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。本剤の投与により、自己免疫疾患の症状が悪化することがある。
- 9.1.9 欧米の添付文書及び類薬の記載に基づき設定した。本剤の投与により、ショック等の過敏症があらわれることがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.5、8.13、11.1.13、11.1.17 参照]

(解説)

9.2.1 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。類薬の重大な副作用として急性腎不全及びネフローゼ症候群が報告されていることから、本剤の投与により、症状が悪化する可能性が否定できない。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 非代償性肝疾患の患者

投与しないこと。症状が悪化するおそれがある。[2.3、8.3、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。[2.4、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]

(解説)

9.3.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.3.2 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.3.3 欧米の添付文書及び他のインターフェロン製剤の記載に基づき設定した。本剤の投与により、肝障害が悪化するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（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。

(6) 授乳婦

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³¹⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

臨床試験において除外されている。

(8) 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯 [2.6、11.1.8 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。

（解説）

インターフェロン製剤共通の記載である（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

(2) 併用注意とその理由

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

（解説）

類薬の記載に基づいて設定した。インターフェロンは肝チトクロームP450系の肝薬物代謝酵素を阻害することが知られている。

<抗てんかん剤（フェニトイン等）>

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。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ことから設定した。本剤と抗てんかん剤を併用する際には、用量を調節するなど注意すること。

<アンチピリン>

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。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おり、アンチピリンの作用を増強するおそれがあることから設定した。本剤とアンチピリンを併用する際には、用量を調節するなど注意すること。

<ワルファリン>

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。本剤との併用によりワルファリンの血中濃度を高めるおそれがあることから設定した。本剤とワルファリンを併用する際には、用量を調節するなど注意すること。

<テオフィリン>

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。本剤との併用によりテオフィリンの血中濃度を高めるおそれがあることから設定した。本剤とテオフィリンを併用する際には、用量を調節するなど注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 うつ病（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、2.2、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。[2.5、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。[2.4、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。[2.3、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）

癬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）

(2) その他の副作用

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。

◆副作用頻度一覧表等

国内臨床試験において認められた副作用及び因果関係を問わない臨床検査値異常変動、海外臨床試験 2 試験において認められた有害事象、使用成績調査において認められた副作用、並びに製造販売後臨床試験において認められた主な副作用の一覧を示した。

●副作用発現率（国内臨床試験）

（アボネックス筋注用シリンジ 30 μg 承認時集計）

安全性評価対象例数		25
副作用発現例数(%)		25 (100)
器官別分類	副作用名	発現例数(%)
全身症状	インフルエンザ様症状	20 (80)
	発熱	11 (44)
	倦怠感	4 (16)
	疲労	1 (4)
	悪寒	1 (4)
	体重減少	1 (4)
肝・胆道系	ALT(GPT)上昇	1 (4)
精神神経系	頭痛	7 (28)
	知覚過敏	1 (4)
	感覚減退	1 (4)
呼吸器系	咽頭炎	2 (8)
消化器系	悪心	2 (8)
	食欲不振	2 (8)
	嘔吐	1 (4)
	腹痛	1 (4)
	下痢	1 (4)
筋・骨格系	関節痛	3 (12)
	筋力低下	2 (8)
	背部痛	2 (8)
	筋痛	1 (4)
	筋緊張亢進	1 (4)
皮膚	嚢胞	2 (8)
	皮膚炎	1 (4)
	そう痒症	1 (4)
感覚器	耳痛	1 (4)
	聴覚障害	1 (4)
	中耳炎	1 (4)
血液系	低色素性貧血	1 (4)
生殖器系	月経困難症	1 (4)
適用部位	注射部位反応	3 (12)
	注射部位疼痛	1 (4)

注1:ある事象がある被験者において2回以上発現した場合、発現例数は1例とした。

注2:本剤との因果関係は「関連なし」「おそらく関連なし」「おそらく関連あり」「関連あり」のうち「おそらく関連あり」「関連あり」を副作用として集計した。

● 臨床検査値異常変動（国内臨床試験）

（アボネックス筋注用シリンジ 30 μg 承認時集計）

検査項目	発現例数(%)	
血液学的検査	赤血球数減少	2/24 (8)
	ヘマトクリット減少	4/25 (16)
	ヘモグロビン減少	3/25 (12)
	白血球数増加	2/25 (8)
	好酸球数増加	1/24 (4)
	リンパ球数増加	3/25 (12)
	好中球数減少	1/25 (4)
生化学検査	BUN上昇	2/25 (8)
	尿酸上昇	1/25 (4)
	K低下	1/24 (4)
	アルブミン上昇	2/22 (9)
	ALT(GPT)上昇*	2/24 (8)
	LDH低下	1/24 (4)
	グルコース低下	1/25 (4)
	グルコース上昇	5/19 (26)
	総蛋白低下	2/22 (9)
	総蛋白上昇	2/24 (8)

注：数字は、異常変動を示した例数/評価対象例数(%)

“減少”“低下”評価対象例数：ベースライン値が低値でなく、かつ投与期間中に少なくとも1回以上の測定値を有する被験者数

“増加”“上昇”評価対象例数：ベースライン値が高値でなく、かつ投与期間中に少なくとも1回以上の測定値を有する被験者数

“減少”“低下”は、基準値から低値、高値から低値、不明から低値への異常変動を含む。

“増加”“上昇”は、基準値から高値、低値から高値、不明から高値への異常変動を含む。

※：ALT(GPT)上昇2/24例のうち1例は本剤との因果関係を否定できなかったため、副作用としても集計した。

●有害事象※発現率（海外臨床試験）

（アボネックス筋注用シリンジ 30 μg 承認時集計）

安全性評価対象例数		351
有害事象発現例数(%)		347 (98.9)
有害事象※発現件数		1,452
器官別分類	有害事象名	発現例数(%)
全身症状	インフルエンザ様症状	172 (49.0)
	無力症	84 (23.9)
	疼痛	80 (22.8)
	発熱	69 (19.7)
	悪寒	65 (18.5)
	感染	26 (7.4)
	胸痛	16 (4.6)
精神神経系	頭痛	204 (58.1)
	うつ病	63 (17.9)
	浮動性めまい	48 (13.7)
	睡眠困難	30 (8.5)
	片頭痛	16 (4.6)
呼吸器系	上気道感染	49 (14.0)
	副鼻腔炎	48 (13.7)
	気管支炎	28 (8.0)
循環器系	血管拡張	15 (4.3)
消化器系	悪心	82 (23.4)
	腹痛	28 (8.0)
	歯痛	9 (2.6)
筋・骨格系	筋痛	103 (29.3)
	関節痛	31 (8.8)
泌尿器系	尿路感染	55 (15.7)
	尿成分異常	9 (2.6)
皮膚	脱毛症	13 (3.7)
感覚器	眼の障害	14 (4.0)
血液系	貧血	15 (4.3)
適用部位	注射部位疼痛	28 (8.0)
	注射部位斑状出血	22 (6.3)
	注射部位炎症	18 (5.1)
	注射部位反応	12 (3.4)

※：再発寛解型患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験¹¹⁾及び早期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¹²⁾においてプラセボ群より2%以上高い頻度で発生した有害事象

●副作用発現率（使用成績調査）

調査症例数		1,486
副作用等の発現症例数(%)		594 (39.97)
副作用等の発現件数		1,066
器官別分類	副作用名	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス感染	1 (0.07)
	精巣上体炎	2 (0.13)
	带状疱疹	3 (0.20)
	鼻咽頭炎	2 (0.13)
	外耳炎	1 (0.07)
	肺炎	1 (0.07)
	尿路感染	1 (0.07)
	感染性動脈瘤	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)	胸腺腫	1 (0.07)
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (0.07)
	好酸球増加症	1 (0.07)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.07)
	血小板減少症	1 (0.07)
内分泌障害	バセドウ病	1 (0.07)
	甲状腺機能亢進症	1 (0.07)
	甲状腺機能低下症	1 (0.07)
	甲状腺障害	1 (0.07)
	慢性甲状腺炎	1 (0.07)
	亜急性甲状腺炎	1 (0.07)
	自己免疫性甲状腺炎	1 (0.07)
精神障害	譫妄	1 (0.07)
	抑うつ気分	1 (0.07)
	うつ病	22 (1.48)
	恐怖	1 (0.07)
	不眠症	8 (0.54)
	故意の自傷行為	1 (0.07)
	気分変化	2 (0.13)
	パニック障害	1 (0.07)
	自殺企図	1 (0.07)
	抑うつ症状	9 (0.61)
	不安障害	1 (0.07)

※1症例に同一事象が2回以上発現した場合は1件として集計
MedDRA/J version(19.1)

器官別分類	副作用名	発現例数(%)
神経系障害	運動失調	1 (0.07)
	脱力発作	1 (0.07)
	灼熱感	1 (0.07)
	浮動性めまい	8 (0.54)
	異常感覚	1 (0.07)
	味覚異常	1 (0.07)
	てんかん	3 (0.20)
	全身性強直性間代性発作	1 (0.07)
	頭痛	65 (4.37)
	感覚鈍麻	4 (0.27)
	片頭痛	2 (0.13)
	筋痙直	2 (0.13)
	重症筋無力症	2 (0.13)
	麻痺	3 (0.20)
	対麻痺	1 (0.07)
	痙攣発作	3 (0.20)
	傾眠	1 (0.07)
	失神	1 (0.07)
	振戦	1 (0.07)
	三叉神経痛	1 (0.07)
多発性硬化症再発	46 (3.10)	
ウートホフ現象	1 (0.07)	
眼障害	眼痛	3 (0.20)
	網膜症	1 (0.07)
	霧視	1 (0.07)
	視力障害	1 (0.07)
心臓障害	狭心症	1 (0.07)
	動悸	2 (0.13)
血管障害	潮紅	1 (0.07)
	高血圧	2 (0.13)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1 (0.07)
	発声障害	2 (0.13)
	呼吸困難	1 (0.07)
	血管運動性鼻炎	1 (0.07)
	上気道の炎症	1 (0.07)

※1症例に同一事象が2回以上発現した場合は1件として集計
MedDRA/J version(19.1)

器官別分類	副作用名	発現例数(%)
胃腸障害	腹痛	1 (0.07)
	上腹部痛	1 (0.07)
	便秘	1 (0.07)
	下痢	4 (0.27)
	口内乾燥	1 (0.07)
	十二指腸潰瘍	1 (0.07)
	嚥下障害	1 (0.07)
	胃炎	1 (0.07)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.07)
	胃腸障害	1 (0.07)
	悪心	11 (0.74)
	口内炎	1 (0.07)
	嘔吐	5 (0.34)
肝胆道系障害	肝機能異常	42 (2.83)
	肝壊死	1 (0.07)
	急性肝炎	2 (0.13)
	肝障害	7 (0.47)
	薬物性肝障害	1 (0.07)
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	6 (0.40)
	円形脱毛症	1 (0.07)
	冷汗	1 (0.07)
	皮膚炎	1 (0.07)
	アトピー性皮膚炎	1 (0.07)
	薬疹	5 (0.34)
	皮膚乾燥	1 (0.07)
	湿疹	2 (0.13)
	紅斑	7 (0.47)
	皮下出血	3 (0.20)
	多毛症	1 (0.07)
	丘疹	1 (0.07)
	そう痒症	2 (0.13)
	乾癬	1 (0.07)
	発疹	16 (1.08)
	皮膚硬化症	2 (0.13)
	顔面腫脹	2 (0.13)
	蕁麻疹	7 (0.47)
	全身紅斑	1 (0.07)
	皮膚硬結	1 (0.07)
全身性そう痒症	2 (0.13)	

※1症例に同一事象が2回以上発現した場合は1件として集計
MedDRA/J version(19.1)

器官別分類	副作用名	発現例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	20 (1.35)
	背部痛	4 (0.27)
	筋痙縮	1 (0.07)
	筋力低下	3 (0.20)
	筋肉痛	14 (0.94)
	シェーグレン症候群	1 (0.07)
	筋緊張	3 (0.20)
	筋骨格硬直	1 (0.07)
	腎および尿路障害	排尿困難
生殖系および乳房障害	無月経	2 (0.13)
	亀頭包皮炎	1 (0.07)
	月経過多	1 (0.07)
	月経障害	1 (0.07)
	不規則月経	1 (0.07)
	性器出血	1 (0.07)
	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症
胸痛		2 (0.13)
悪寒		13 (0.87)
死亡		1 (0.07)
不快感		1 (0.07)
疲労		1 (0.07)
異常感		3 (0.20)
冷感		1 (0.07)
熱感		3 (0.20)
インフルエンザ様疾患		53 (3.57)
注射部位紅斑		10 (0.67)
注射部位出血		1 (0.07)
注射部位硬結		4 (0.27)
注射部位疼痛		11 (0.74)
注射部位そう痒感		2 (0.13)
注射部位反応		11 (0.74)
倦怠感		64 (4.31)
浮腫		1 (0.07)
疼痛		2 (0.13)
発熱		284 (19.11)
圧痛		1 (0.07)
硬結	1 (0.07)	
炎症	1 (0.07)	

※1症例に同一事象が2回以上発現した場合は1件として集計
MedDRA/J version(19.1)

器官別分類	副作用名	発現例数(%)	
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (1.08)	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (0.74)	
	血中アルブミン減少	1 (0.07)	
	血中ビリルビン増加	2 (0.13)	
	血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1 (0.07)	
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (0.61)	
	血中クレアチニン増加	1 (0.07)	
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.07)	
	血中カリウム増加	1 (0.07)	
	C-反応性蛋白増加	6 (0.40)	
	好酸球数減少	1 (0.07)	
	好酸球数増加	3 (0.20)	
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (0.54)	
	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.07)	
	顆粒球数減少	1 (0.07)	
	ヘモグロビン減少	2 (0.13)	
	肝機能検査異常	2 (0.13)	
	リンパ球数減少	6 (0.40)	
	単球数減少	1 (0.07)	
	単球数増加	4 (0.27)	
	好中球数減少	1 (0.07)	
	好中球数増加	2 (0.13)	
	血小板数減少	1 (0.07)	
	総蛋白減少	1 (0.07)	
	赤血球数減少	1 (0.07)	
	体重減少	1 (0.07)	
	体重増加	1 (0.07)	
	白血球数減少	18 (1.21)	
	白血球数増加	3 (0.20)	
	好塩基球百分率増加	1 (0.07)	
	好酸球百分率増加	1 (0.07)	
	好中球百分率減少	5 (0.34)	
	好中球百分率増加	4 (0.27)	
	単球百分率増加	7 (0.47)	
	リンパ球百分率減少	3 (0.20)	
	リンパ球百分率増加	3 (0.20)	
	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.07)	
	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.13)	
	肝酵素上昇	4 (0.27)	
	血清アミロイドA蛋白増加	1 (0.07)	
	傷害、中毒および処置合併症	靱帯捻挫	1 (0.07)

※1症例に同一事象が2回以上発現した場合は1件として集計
MedDRA/J version(19.1)

●副作用発現率（発現頻度 10%以上）（製造販売後臨床試験）

		全量投与 開始群	半量投与 開始群	合計
安全性評価対象例数		50	50	100
副作用発現例数(%)		50 (100)	50 (100)	100 (100)
器官別分類	副作用名	発現例数(%)		
感染症および寄生虫症		19 (38)	18 (36)	37 (37)
	鼻咽頭炎	14 (28)	9 (18)	23 (23)
精神障害		10 (20)	9 (18)	19 (19)
神経系障害		19 (38)	20 (40)	39 (39)
	頭痛	9 (18)	9 (18)	18 (18)
	多発性硬化症再発	5 (10)	9 (18)	14 (14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		5 (10)	5 (10)	10 (10)
胃腸障害		18 (36)	20 (40)	38 (38)
	便秘	4 (8)	6 (12)	10 (10)
皮膚および皮下組織障害		14 (28)	14 (28)	28 (28)
筋骨格系および結合組織障害		16 (32)	11 (22)	27 (27)
一般・全身障害および投与部位の状態		50 (100)	48 (96)	98 (98)
	インフルエンザ様疾患	46 (92)	46 (92)	92 (92)
	注射部位反応	13 (26)	17 (34)	30 (30)
	発熱	16 (32)	9 (18)	25 (25)
	注射部位疼痛	9 (18)	8 (16)	17 (17)
	倦怠感	6 (12)	7 (14)	13 (13)
	注射部位紅斑	6 (12)	4 (8)	10 (10)
臨床検査		17 (34)	5 (10)	22 (22)

注：本剤との因果関係は「関連なし」「おそらく関連なし」「おそらく関連あり」「関連あり」の4段階で判定し、「関連なし」以外を副作用として集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与経路

筋肉内にのみ投与すること。

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にのみ使用すること。
- (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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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 ($\alpha 4$ 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 ($30 \mu\text{g}$) の併用開始後2年以上経過した後に PML を発症した³²⁾。このうち1例は死亡し³³⁾、他の1例は重度障害を残した³⁴⁾。
- 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 ($30 \mu\text{g}/\text{週}$) 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³⁵⁾。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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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、 $33 \mu\text{g}/\text{kg}$ (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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 循環器系に及ぼす影響 (アカゲザル) ³⁶⁾

アカゲザルにインターフェロン ベータ (IFN β) -1a 33.3 μ g/kg (10 MIU/kg) を単回皮下投与し、心血管系パラメータに対する影響を検討した。臨床的に問題となる心電図、心拍数及び血圧の変化は認められなかったことから、循環器系作用は誘発されないことが示唆された。また、IFN β -1a を投与したアカゲザルの状態は正常であり、顕著な身体所見の変化は認められず、血液学的検査値及び生化学的検査値は変動しなかった。なお、予測された薬理作用として、IFN β -1a 投与 4 時間後に体温上昇が認められた。

2) 血液系に及ぼす影響 (アカゲザル) ³⁷⁾

アカゲザルに IFN β -1a 5 μ g/kg (1 MIU) 又は 50 μ g/kg (10 MIU/kg) を 13 日間隔日皮下投与した。投与期間中、5 μ g/kg 群では白血球数及び絶対リンパ球数の減少が認められたが、50 μ g/kg 群ではこれらの減少は認められなかった。また、両群で投与期間終了までに血小板数の減少がみられた。なお、4 週間の投与後観察期間中に血小板数、白血球数及びリンパ球数は正常値に戻った。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験³⁷⁾

(1) 単回投与毒性試験 (マウス、ラット、モルモット)

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びモルモットを用いて静脈内又は皮下投与により実施された。

マウス静脈内投与では、196 μ g/kg (39.15 MIU/kg) で死亡及び毒性徴候は認められず、最大非致死量は196 μ g/kg と判断された。ラット静脈内投与では、196 μ g/kg で死亡及び毒性徴候は認められず、最大非致死量は196 μ g/kg と判断された。モルモット皮下投与は、10、30、50、70 及び90 μ g/kg (2、6、10、14 及び18 MIU/kg) の用量で実施されたが、死亡及び毒性徴候は認められず、最大非致死量は90 μ g/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験 (アカゲザル)

反復投与毒性試験としてアカゲザルでの2~9週間皮下投与7試験、6ヵ月間筋肉内投与試験が実施された。

1) アカゲザル4週間皮下投与

アカゲザルの4週間隔日皮下投与では、50 μ g/kg (10 MIU/kg) で死亡は認められず、体重、一般所見(リンパ節を除く)、血圧、心拍数、心電図、凝固系、尿検査、眼科検査及び臓器重量に対する影響は認められなかった。摂餌量の一過性減少及び体温上昇が認められたが、いずれも薬理学的作用に関連するものであった。無毒性量は50 μ g/kg と判断された。

2) アカゲザル6ヵ月間筋肉内投与

ヒトモノクローナル抗体には、活性化T細胞上のCD40リガンド(CD154)に結合しIFN β -1aに対する抗体反応を阻害することで中和抗体の産生を抑制する作用がある。アカゲザル(各群雄雌4匹の6群)に、生理食塩液(対照)、IFN β -1a 30 μ g (6 MIU) 単独、ヒトモノクローナル抗体20mg/kg 単独、IFN β -1a 30 μ g (6 MIU) 及びヒトモノクローナル抗体5mg/kg(低用量併用)、IFN β -1a 30 μ g (6 MIU) 及びヒトモノクローナル抗体20mg/kg(中用量併用)、IFN β -1a 60 μ g (12 MIU) 及びヒトモノクローナル抗体20mg/kg(高用量併用)を週1回6ヵ月投与したとき、中和抗体発現のためIFN β -1a 単独群の雄雌各2匹は13週目に、その他の群は26週目に雄雌各2匹が剖検された。また、各群残りの雄雌各2匹については52週目に剖検された。ヒトモノクローナル抗体単独投与群の雌1匹が投与163日目に心筋壊死/変性が原因と考えられる瀕死症状を呈し切迫屠殺されており、ヒトモノクローナル抗体との因果関係は否定されていない。その他、一般状態、理学的検査、体

重及び摂餌量に変化は認められなかった。病理学的なパラメータにおいても変化は認められなかった。蓄積毒性及び新たな臓器毒性も認められなかった。以上の結果より、無毒性量は $60 \mu\text{g}$ (12 MIU) と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*)

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験を実施した結果、いずれの試験でも変異原性、染色体異常誘発能は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能試験 (アカゲザル)

アカゲザルでの月経周期におけるプロゲステロン濃度変動を指標として受胎能を評価した。IFN β -1a 0.825 及び $33.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ (0.25 及び 10 MIU/kg)、溶媒 (1.5% HSA-PBS) 及び生理食塩液を第 3 月経周期の月経期間中に隔日、細胞周期長に応じて計 8~15 回皮下投与した。死亡例や一般所見に変化はなく、高用量で 6 回目まで投与直後の体温上昇が認められた。高用量投与群 ($33.3 \mu\text{g}/\text{kg}$) 以外では血清中プロゲステロン濃度変動に有意差は認められなかったが、高用量群の 6 匹中 4 匹で血清中プロゲステロン濃度の持続的上昇が認められず、投与期間中に排卵がなかったことが示唆された。しかし、投与後の 2 月経周期では血清中プロゲステロン濃度が投与前値に復しており、一過性の変動と考えられた。

2) 胚・胎児発生毒性試験 (アカゲザル)

胚・胎児発生に対する影響について検討するため、アカゲザルの妊娠 21~49 日目に $0.825 \mu\text{g}/\text{kg}$ 及び $33.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ (0.25 及び 10 MIU/kg)、溶媒 (1.5% HSA) 及び生理食塩液を皮下投与した。 $33.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群で投与 1 週目に 2 例の流産が認められ、血清中プロゲステロン濃度は残りの妊娠アカゲザルと比べ低値を示した。胎児では高用量で副腎の重量が軽度に減少した以外に特に異常は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 (ウサギ)

ウサギに IFN β -1a 30 μ g (6 MIU) を単回筋肉内投与し、局所刺激性試験を実施したところ、皮膚刺激スコア、肉眼的病理検査に対する影響は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

皮膚感作性 (モルモット)

モルモットに IFN β -1a 濃度 0.5% 又は 5% の 0.9% 塩化ナトリウム溶液を皮内又は表皮に貼付したところ、紅斑又は浮腫、全身毒性は認められず、皮膚感作性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アボネックス®筋注 30 μ g ペン

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え)

生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存する。

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

自己注射法マスターガイド

アボネックス ダイアリー

アボネックス FAQ よくある質問

「XⅢ. 2. (1) 患者向け資材」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アボネックス®筋注用シリンジ 30 μ g

同効薬：インターフェロン ベータ-1b、フィンゴリモド塩酸塩、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、オフアツムマブ

7. 国際誕生年月日

1996年5月17日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アボネックス 筋注 30 μ g ペン	2013年12月4日	22500AMX01909000	2014年5月30日	2014年6月4日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果

公表年月日：2018年3月29日

カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律〔昭和35年法律第145号〕第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）

11. 再審査期間

10年間：2006年7月26日～2016年7月25日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アボネックス 筋注 30 μ g ペン	6399422G2023	6399422G2023	123085701	622308501

14. 保険給付上の注意

- ① 本製剤は、インターフェロンベータ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

- ② 本製剤は、針付注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。
(平成 26 年 5 月 30 日 保医発 0530 第 1 号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Jacobs L.D. et al., N Engl J Med. 2000; 343(13) : 898-904 (PMID: 11006365)
- 2) Sorensen P.S. et al., Lancet. 2003; 362(9391): 1184-1191 (PMID: 14568740)
- 3) Rudick R.A. et al., Neurology. 1998 ; 50(5): 1266-1272 (PMID: 9595973)
- 4) Durelli L. et al., Lancet. 2002 ; 359(9316): 1453-1460 (PMID: 11988242)
- 5) Clanet M. et al., Neurology. 2002 ; 59(10): 1507-1517 (PMID: 12451189)
- 6) Saida. T. et al., Mult Scler. 2012; 18(12) :1782-1790 (PMID: 22492130)
- 7) Jacobs L.D. et al., Ann Neurol. 1996; 39(3) : 285-294 (PMID: 8602746)
- 8) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験（試験 R01-NS26321-01A1）（2006年7月26日承認、CTD2.7.6.2.8）
- 9) Rudick R.A. et al., Neurology 1997; 49(2) : 358-363 (PMID: 9270562)
- 10) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（試験 NS26321）（2006年7月26日承認、CTD2.7.6.2.10）
- 11) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（試験 C95-812）（2006年7月26日承認、CTD2.7.6.2.12）
- 12) 社内資料：国内第Ⅳ相臨床試験（試験 AVX-JAP-07_21）
- 13) 佐藤準一, 日本臨牀. 2006 ; 64(7): 1297-1309 (PMID: 16838648)
- 14) Martinez A. et al., BMC Neurology. 2005 ; 5: 19 (PMID: 16255771)
- 15) Sospedra M. et al., Annu Rev Immunol. 2005 ; 23: 683-747 (PMID: 15771584)
- 16) 越智博文, 日本臨牀. 2003 ; 61(8): 1367-1373 (PMID: 12962025)
- 17) Barna B.P. et al., J Neuroimmunol. 1989; 23(1): 45-53 (PMID: 2470780)
- 18) McRae B.L. et al., J Immunol. 1998; 160(9): 4298-4304 (PMID: 9574532)
- 19) Calabresi P.A. et al.: Neurology. 1997; 49(4): 1111-1116 (PMID: 9339698)
- 20) Stuve O. et al., Ann Neurol. 1996 ; 40(6): 853-863 (PMID: 9007090)
- 21) Byrnes A.A. et al., Ann Neurol. 2002; 51(2): 165-174 (PMID: 11835372)
- 22) Jacobs L. et al., Arch Neurol. 1987 ; 44(6): 589-595 (PMID: 3579676)
- 23) Panitch H.S., Drugs. 1992; 44(6): 946-962 (PMID: 1282865)
- 24) 社内資料：薬理試験（試験 IC-15）（2006年7月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 25) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験（試験 C-852）（2006年7月26日承認、CTD2.7.6.2.5）
- 26) 社内資料：薬物動態試験（試験 P9317-94-03）（2006年7月26日承認、CTD 2.6.4.3.1.1）

- 27) 社内資料：生物薬剤学的同等性試験（試験 P9418-01-01）（2006年7月26日承認、CTD 2.6.2.2.4.1）
- 28) 社内資料：毒性試験（試験 P9418-94-02）（2006年7月26日承認、CTD 2.6.6.3.3）
- 29) 社内資料：薬理試験（試験 P9418-94-08）（2006年7月26日承認、CTD 2.6.4.5.1）
- 30) 岸田綱太郎 他編, インターフェロンの臨床応用. 日本医学館：88（1992）
- 31) Hale T.W. et al., Breastfeed Med. 2012; 7(2) :123-125 (PMID: 21988602)
- 32) Rudick R.A. et al., N Engl J Med. 2006; 354(9) :911-923 (PMID: 16510745)
- 33) Kleinschmidt-DeMasters B.K. et al., N Engl J Med. 2005; 353(4) : 369-374 (PMID: 15947079)
- 34) Langer-Gould A. et al., N Engl J Med. 2005; 353(4) : 375-381 (PMID: 15947078)
- 35) Matson M.A. et al., Curr Med Res Opin. 2011; 27(12) : 2271-2278 (PMID: 21988668)
- 36) 社内資料：安全性薬理試験（試験 P9216-93-03）（2006年7月26日承認、CTD 2.6.2.4.1）
- 37) 社内資料：毒性試験（試験 P9015-91-08 他）（2006年7月26日承認、CTD 2.6.6）

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

インターフェロン ベータ-1a は、米国において 1988 年 12 月より再発型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験が開始され、1996 年 5 月に再発型多発性硬化症を適応として承認され、1997 年 3 月には欧州連合（EU）で承認された。さらに、承認後の臨床試験結果に基づき、「初発の脱髄性症状を伴い臨床的診断可能な多発性硬化症へ移行するリスクの高い患者」が新たな適応症として追加された。

インターフェロン ベータ-1a 製剤とペン型注入器で構成されるキット製品は 2017 年 5 月時点、約 90 ヶ国で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

[効能又は効果]

4. 効能・効果

多発性硬化症の再発予防

[用法及び用量]

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 30 μ g を週一回筋肉内投与する。

アボネックスの外国における主な承認状況（2016 年 7 月時点）

* 液状製剤（無印は凍結乾燥製剤）

国又は地域	承認日	発売日	承認効能
米国	1996 年 5 月 17 日 2003 年 5 月 28 日*	1996 年 5 月 2003 年 8 月 14 日*	再発型 MS 患者の身体機能障害の進行抑制及び再発頻度を減少させるために使用される。また、MS の初発症状と MS に特徴的な MRI 所見を有する患者においても臨床効果が認められている。慢性進行型の MS 患者での安全性と有効性は確立されていない。(A)

上記のほか、欧州連合（EU）諸国などの世界約 90 ヶ国で承認されている。

アボネックス（キット製品）の外国における主な承認状況（2012年3月時点）

国又は地域	承認日	販売名
米国	2012年2月27日	Avonex Pen
EU	2011年6月	Avonex 30mcg/0.5ml solution for injection, in pre-filled pen
カナダ	2011年4月12日	Avonex Pen
インド	2011年11月18日	Avonex Pen
スイス	2011年11月9日	Avonex Pen
オーストラリア	2011年11月15日	Avonex Pen
ブラジル	2011年9月26日	Avonex 30mcg/0.5ml solution for injection, in pre-filled pen
ボスニア・ヘルツェゴビナ	2011年9月14日	Avonex 30mcg/0.5ml solution for injection, in pre-filled pen

海外での承認状況（2022年3月時点）

国名	米国															
会社名	Biogen Inc.															
販売名	AVONEX PEN- interferon beta-1a injection, solution															
剤形・規格	Injection: 30 micrograms per 0.5 mL solution in single-dose prefilled autoinjector															
発売年月	2003年5月23日															
効能又は効果	本剤は、臨床的に初発の段階にある再発寛解型及び二次性進行型を含む成人の再発型多発性硬化症（MS）の治療に適応である。															
用法及び用量	<p>2.1 用法</p> <p>本剤は筋肉内に投与する。</p> <p>推奨用量は週1回30μgである。本剤を30μgの用量で開始した際に発生する可能性があるインフルエンザ様症状の発生率及び重症度を軽減するために、本剤を7.5μgの用量で投与開始し、第3週までに各週7.5μgずつ増量して推奨用量の30μgに達成してもよい（表参照）。</p> <p style="text-align: center;">用量調整スケジュール</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>アボネックス用量*</th> <th>推奨用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第1週</td> <td>7.5μg</td> <td>1/4用量</td> </tr> <tr> <td>第2週</td> <td>15μg</td> <td>1/2用量</td> </tr> <tr> <td>第3週</td> <td>22.5μg</td> <td>3/4用量</td> </tr> <tr> <td>第4週以降</td> <td>30μg</td> <td>全用量</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">*: 週1回筋肉注射</p>		アボネックス用量*	推奨用量	第1週	7.5 μ g	1/4用量	第2週	15 μ g	1/2用量	第3週	22.5 μ g	3/4用量	第4週以降	30 μ g	全用量
	アボネックス用量*	推奨用量														
第1週	7.5 μ g	1/4用量														
第2週	15 μ g	1/2用量														
第3週	22.5 μ g	3/4用量														
第4週以降	30 μ g	全用量														

米国：<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d70a39cc-de15-4c12-a1ec-8063b69ea0e1>>（2022年3月30日アクセス）

国名	EU
会社名	Biogen Idec Ltd
販売名	AVONEX 30 micrograms/0.5ml solution for injection in pre-filled pen
剤形・規格	Each single-use pre-filled pen contains 30 micrograms (6 million IU) of interferon beta-1a in 0.5ml of solution.
発売年月	1997年3月13日
効能又は効果	<p>4.1 効能又は効果</p> <p>本剤は、下記の患者の治療に適応である。</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発型多発性硬化症（MS）と診断された患者。臨床試験では、再発と再発の間に継続的な症状の悪化がなく過去3年に2回以上再発を有する患者が参加した。本剤は、障害の進行を遅らせ、再発頻度を減少させる。 コルチコステロイドの静脈注射を必要とする炎症性脱髄症状の初発を来した患者で、他の診断の可能性が排除され、臨床的診断確実な多発性硬化症へ移行するリスクが高いと判断された患者も適応とする（5.1項参照）。本剤は進行型MSを発症した患者では中止すること。
用法及び用量	<p>治療は、本疾患の治療経験のある医師の監督下で開始すること。</p> <p>用量</p> <p>成人：再発型MS治療の推奨用量は30μg（0.5 mL 溶液）で、週1回の筋肉注射（IM）で投与する（6.6項参照）。高用量（60μg）を週1回投与してもさらなるベネフィットはない。</p> <p>用量調整：インフルエンザ様症状の発生率及び重症度を軽減（4.8項参照）するために、投与開始時に用量調整が可能である。プレフィルドシリンジを用いた用量調整は、投与開始時に1/4用量を投与し、その後、1週毎に1/4用量ずつ増量し、全用量（30μg）を第4週までに投与する。</p> <p>代替的な用量調整スケジュールは、本剤の約1/2用量を週1回投与で開始し、その後に全量まで増量することで達成できる。十分な有効性を得るには、週1回30μgの用量が達せられ、それが用量調整期間後に維持されること。</p>

EU：<<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4649/smpc>>（2022年3月30日アクセス）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、EUの添付文書、オーストラリア分類）

本邦における「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、EUの添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する患者

設定されていない

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（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。

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³¹⁾。

海外での承認状況（2022年3月時点）

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年11月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> 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 (<i>see Data</i>). 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 (<i>see Data</i>). 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. <u>Data</u> <i>Human Data</i> 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

	<p>Sweden on 2,831 pregnancy outcomes from women with MS. 797 pregnancies were in women exposed to 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><i>Animal Data</i></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>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Limited published literature has described the presence of interferon beta-1a products in human milk at low levels. There are no data on the effects of interferon beta-1a on milk production. Therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AVONEX and any potential adverse effects on the breastfed infant from AVONEX or from the underlying maternal condition.</p>
EU の添付文書 (2019年9月)	<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. 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><u>Breast-feeding</u> Limited information available on the transfer of interferon beta-1a into breast milk, together with the chemical / physiological characteristics of interferon beta, suggests that levels of interferon beta-1a excreted in human milk are negligible. No harmful effects on the breastfed newborn/infant are anticipated. Avonex can be used during breast-feeding.</p> <p><u>Fertility</u> Fertility and developmental studies in rhesus monkeys have been carried out with a related form of interferon beta 1a. At very high doses, anovulatory and abortifacient effects in test animals were observed (see section 5.3). No information is available on the effects of interferon beta-1a on male fertility.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

米国 : <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d70a39cc-de15-4c12-a1ec-8063b69ea0e1>> (2022年3月30日アクセス)

EU : <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4649/smpc>> (2022年3月30日アクセス)

<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>D (2022年3月)</p>
----------------------------------------------------------------------------------------	--------------------

<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2022年3月30日アクセス)

オーストラリアの分類

(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

9.7 小児等

臨床試験において除外されている。

海外での承認状況 (2022年3月時点)

出典	
米国の添付文書 (2021年11月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
EUの添付文書 (2019年9月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population:</i> The safety and efficacy of AVONEX in adolescents aged 12 to 16 years have not yet been established. Currently available data are described in section 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made. The safety and efficacy of AVONEX in children below 12 years of age have not yet been established. No data are available.

米国：<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d70a39cc-de15-4c12-a1ec-8063b69ea0e1>> (2022年3月30日アクセス)

EU：<<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4649/smpc>> (2022年3月30日アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) 患者向け資料

自己注射法マスターガイド

アボネックス ダイアリー

アボネックス FAQ よくある質問

アボネックス情報ページ

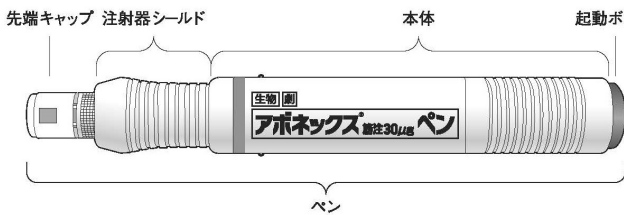
(バイオジェン・ジャパン株式会社 医療関係者向けサイト)

<https://avx.ms-supportnavi.com/>

(2) アボネックス筋注 30 μ g ペンの使用方法


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

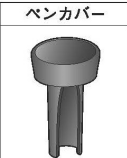


先端キャップ 注射器シールド 本体 起動ボタン

ペン

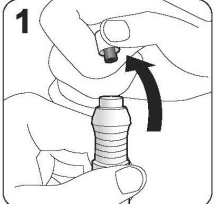


注射針



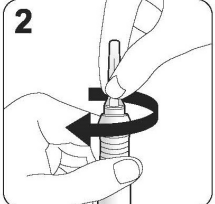
ペンカバー

②注射の準備



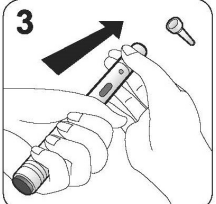
1

(1) 白色の先端キャップを折ってはずします。



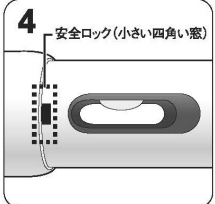
2

(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

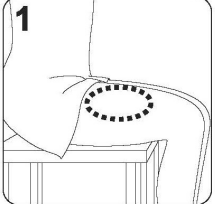
(3) 注射器シールドを引き伸ばします。(注射針のカバーが自動的にはずれます。)



4 安全ロック(小さい四角い窓)

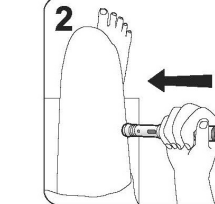
(4) 注射器シールドが正しく引き伸ばされていることを確認し、薬液に異常がないか確認します。(安全ロックがあらわれます。)

③注射方法



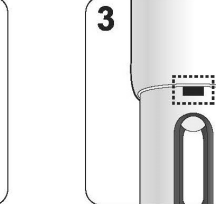
1

(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。



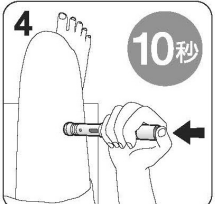
2

(2) ペンを皮膚に押し当てます。



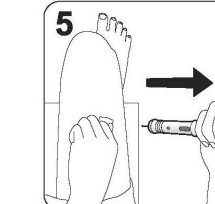
3

(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。)



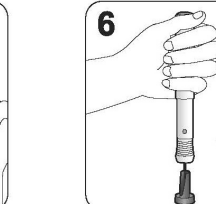
4 10秒

(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

(5) 10秒後にペンをまっすぐに引き抜きます。



6

(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。

製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

東京都中央区日本橋一丁目4番1号
www.biogen.co.jp

Biogen-163740

販売提携

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10
https://www.eisai.co.jp

バイオジェン・パートナーコール

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から金曜日まで)

AVP004MA04

(作成年月 2022年4月)