

再審査報告書

平成 30 年 2 月 1 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アボネックス筋注用シリンジ 30 µg ② アボネックス筋注 30 µg ペン
有 効 成 分 名	インターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え)
申 請 者 名 *	バイオジェン・ジャパン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	多発性硬化症の再発予防
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	① 平成 18 年 7 月 26 日 ② 平成 25 年 12 月 4 日
再 審 査 期 間	① 10 年 ② ①の残余期間 (平成 25 年 12 月 4 日～平成 28 年 7 月 25 日)
備 考	*: ジェンザイム・ジャパン社が承認を取得したが、平成 18 年 9 月 11 日にバイオジェン・アイデック・ジャパン社 (平成 27 年 6 月 22 日付けでバイオジェン・ジャパン株式会社へ社名変更) へ承継された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、承認条件 1**に基づき、アボネックス筋注用シリンジ 30 µg、同筋注 30 µg ペン (以下、「本剤」) について、使用実態下における有効性、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ことを目的に、平成 18 年 11 月～平成 28 年 7 月の間に全例中央登録方式にて実施され、国内 397 施設から 1,510 例の症例が収集された。

また、製造販売後臨床試験として、承認条件 2***に基づき、アボネックス筋注用シリンジ 30 µg (以下、「シリンジ製剤」) の長期使用時 (2 年間) の有効性及び安全性を検討するため、目標症例数を 100 例とし、国内 35 施設において非盲検、多施設共同試験が実施され、100 例の症例が収集された。

**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. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 1,510 例から、計 24 例（登録違反 18 例、本剤未投与 3 例等）を除外した 1,486 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 40.0%（594/1,486 例）であった。患者背景、検査頻度等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験の副作用発現率は 100%（25/25 例）であった。

本調査の器官別大分類別における主な副作用発現率は、一般・全身障害および投与部位の状態 26.4%（392 例）、臨床検査 5.7%（85 例）、皮膚および皮下組織障害 3.8%（56 例）、肝胆道系障害 3.4%（51 例）で、発現した主な副作用は、発熱（284 件）、頭痛（65 件）、倦怠感（64 件）、インフルエンザ様疾患（52 件）であり、承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。また、自己投与に起因すると考えられる副作用は 2 件（注射部位出血、注射部位反応）認められたが、いずれも非重篤で転帰は回復であった。なお、安全性解析対象除外例における副作用発現率は 37.5%（9/24 例）であった。発現した副作用は、発熱（4 件）、頭痛（2 件）等で、重篤な副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来、妊娠の有無、体重、合併症の有無、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、使用目的、多発性硬化症（以下、「MS」）の病型、発病から投与開始の期間、最終再発から投与開始の期間、初発時の臨床症状を呈した病巣部位（大脳、小脳、脳幹、脊髄、視神経、病巣不明）の有無、使用開始時の臨床症状を呈した病巣部位（大脳、小脳、脳幹、脊髄、視神経、病巣不明）の有無、初発から使用開始時までに臨床症状を呈した病巣部位（大脳、小脳、脳幹、脊髄、視神経、病巣不明）の有無、初発から使用開始時までに MRI で確認された病巣部位（大脳、小脳、脳幹、脊髄、視神経、病巣不明）の有無、過去（1 年前～現在、2 年前～1 年前）の再発の有無、脊髄 MRI 所見の有無、前治療歴の有無、前治療歴（非薬物療法）の有無、前治療歴（インターフェロン類、副腎ステロイド（経口投与）、副腎ステロイド（パルス療法）、免疫抑制剤、スタチン、大量 γ -グロブリン療法）の有無、前治療歴の治療効果の有無、前治療歴（非薬物療法）の治療効果の有無、前治療歴（インターフェロン類、副腎ステロイド（経口投与）、副腎ステロイド（パルス療法）、免疫抑制剤、スタチン、大量 γ -グロブリン療法）の治療効果の有無、併用薬剤の有無、併用療法（非薬物療法）の有無、MS 治療目的の併用薬剤の有無、MS 治療目的の併用薬剤又は非薬物療法の有無、MS 治療目的の併用薬剤（インターフェロン類、副腎ステロイド（経口投与）、副腎ステロイド（パルス療法）、免疫抑制剤、スタチン、大量 γ -グロブリン療法）の有無、観察期間中の再発の有無、投与場所、投与者、1 回投与量、投与間隔、投与日数、総投与量、投与状況（継続、中止脱落、変更中断、不明）及び自己投与経験の有無について検討された。その結果、年齢、入院・外来、体重、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、使用開始時の臨床症状を呈した病巣部位（脊髄）の有無、過去（1 年前～現在）の再発の有無、過去（2 年前～1 年前）の再発の有無、前治療歴（インターフェロン類）の有無、前治療歴（副腎ステロイド（経口投与））の有無、前治療歴（副腎ステロイド（パルス療法））の有無、前治療歴（免疫抑制剤）の有無、前治療歴（大量 γ -グロブリン療法）の有無、投与場所、投与者、1 回投与量、投与日数、総投与量、投与状況、併用薬剤の有無及び観察期間中の再発の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

本剤の投与場所が、「病院」、「病院／自宅」及び「自宅」における副作用発現率は、それぞれ

44.0% (142/323 例)、44.8% (393/877 例) 及び 21.0% (57/272 例) で「自宅」で低く (不明 14 例を除く)、また、本剤の投与者が、「医療従事者」、「医療従事者／患者」及び「患者／家族」における副作用発現率は、それぞれ 44.5% (146/328 例)、44.4% (367/826 例) 及び 25.2% (80/318 例) で「患者／家族」で低かった (不明 14 例を除く)。自宅投与の患者は、通院／入院を要さないことから比較的疾患状態が軽度であること、また、医師による診察がないため副作用報告の機会が減少する可能性があることが推察され、本剤の投与者についても同様な理由と考えられる。その他の因子についても検討したが、特段の問題は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から適応外使用症例 28 例 (二次進行型再発なし 16 例、一次進行型 12 例) を除いた 1,458 例が解析対象とされた。有効性の評価は、総合障害度評価尺度 (Expanded Disability Status Scale、以下、「EDSS」) スコアを用いた総合障害度及び観察期間中の再発回数により評価された。EDSS スコアの各観察時点の平均値は、本剤投与開始 3 カ月後 2.8、6 カ月後 2.9、9 カ月後 2.8、12 カ月後 2.8、18 カ月後 2.6 及び 24 カ月後 2.8 であり、すべての観察時点において本剤投与開始時点の EDSS スコアの平均値 3.1 より大きくなる傾向は認められなかった。有効性解析対象症例における観察期間中の再発回数の平均は 1.1 回／年であり、本剤投与開始前 2 年間の 1.2 回／年と比較して多くなる傾向は認められなかった。また、再発回数について、投与前と投与 1 年目、投与前と投与 2 年目を比較し、再発回数がいずれも減少した場合を「有効」、変化なし又は増加した場合を「無効」と定義した際の有効率は 49.5% (717/1,448 例) であった。本調査における結果について、申請者は以下のように説明した。

承認時までの臨床試験のうち、外国人を対象に実施されたプラセボ対照試験 (NS26321 試験) における投与 104 週での EDSS スコアのベースライン値からの変化量の平均は、プラセボ投与群 0.607、本剤投与群 0.018 であった ($p=0.018$)。また、年間 MS 再発率の平均値は、プラセボ投与群 0.90、本剤投与群 0.61 であった ($p=0.002$)。本調査はプラセボ対照ではなく投与前値との比較であるが、EDSS スコア、再発回数とも本剤投与後に改善が認められており、NS26321 試験で示された本剤の有効性は一貫して示されていると考える。なお、承認時までの臨床試験において、再発回数による有効率は算出されていない。

有効性に影響を及ぼす要因を確認するため、有効性評価項目である総合障害度 (初回及び最終測定時の EDSS スコアの変化量) 及び再発回数 (投与前と観察期間中の年間再発回数の変化量) について、安全性と同様の患者背景別に検討された。その結果、総合障害度については、年齢、入院・外来、MS の病型、発病から投与開始の期間、初発時の臨床症状を呈した病巣部位 (視神経) の有無、初発から使用開始時までに臨床症状を呈した病巣部位 (視神経) の有無、初発から使用開始時までに MRI で確認された病巣部位 (小脳) の有無、過去 (2 年前～1 年前) の再発の有無、前治療歴 (インターフェロン類) の有無、前治療歴 (副腎ステロイド (経口投与)) の有無、前治療歴 (副腎ステロイド (パルス療法)) の有無、前治療歴 (免疫抑制剤) の有無、前治療歴の

治療効果の有無、併用療法（非薬物療法の有無）、MS 治療目的の併用薬剤の有無、MS 治療目的の併用薬剤又は非薬物療法の有無、MS 治療目的の併用薬剤（副腎ステロイド（経口投与））の有無、MS 治療目的の併用薬剤（副腎ステロイド（パルス療法））の有無、MS 治療目的の併用薬剤（免疫抑制剤）の有無及び観察期間中の再発状況における解析で有意差が認められた。再発回数については、性別、入院・外来、MS の病型、発病から投与開始の時期、使用開始時の病巣部位（脊髄）の有無、過去（1年前～現在）の再発の有無、過去（2年前～1年前）の再発の有無、前治療歴（非薬物療法）の有無、前治療歴（インターフェロン類）の有無、前治療歴（副腎ステロイド（経口投与））の有無、前治療歴（副腎ステロイド（パルス療法））の有無、前治療歴（免疫抑制剤）の有無、前治療歴の治療効果の有無、前治療歴（インターフェロン類）の治療効果の有無、前治療歴（副腎ステロイド（経口投与））の治療効果の有無、前治療歴（免疫抑制剤）の治療効果の有無、併用薬剤の有無、MS 治療目的の併用薬剤（インターフェロン類、副腎ステロイド（経口投与）、副腎ステロイド（パルス療法）、免疫抑制剤、スタチン、大量 γ -グロブリン療法）の有無、MS 治療目的の併用薬剤（副腎ステロイド（経口投与））の有無、MS 治療目的の併用薬剤（副腎ステロイド（パルス療法））の有無、MS 治療目的の併用薬剤（免疫抑制剤）の有無、観察期間中の再発状況、投与場所、投与者、投与日数、総投与量及び投与状況における解析で有意差が認められた。また、再発回数に基づく有効率については、性別、入院・外来、MS の病型、発病から投与開始の時期、使用開始時の病巣部位（脊髄）の有無、初発から使用開始時までに臨床症状を呈した病巣部位（小脳）の有無、初発から使用開始時までに臨床症状を呈した病巣部位（視神経）の有無、過去（1年前～現在）の再発の有無、過去（2年前～1年前）の再発の有無、前治療歴（非薬物療法）の有無、前治療歴（インターフェロン類）の有無、前治療歴（副腎ステロイド（経口投与））の有無、前治療歴（副腎ステロイド（パルス療法））の有無、前治療歴（インターフェロン類）の治療効果の有無、併用薬剤の有無、MS 治療目的の併用薬剤の有無、MS 治療目的の併用薬剤又は非薬物療法の有無、MS 治療目的の併用薬剤（インターフェロン類、副腎ステロイド（経口投与）、副腎ステロイド（パルス療法）、免疫抑制剤、スタチン、大量 γ -グロブリン療法）の有無、MS 治療目的の併用薬剤（副腎ステロイド（経口投与））の有無、MS 治療目的の併用薬剤（副腎ステロイド（パルス療法））の有無、MS 治療目的の併用薬剤（免疫抑制剤）の有無及び観察期間中の再発の有無における解析で有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、それぞれ検討されたが、特筆すべき事項はなく、新たな対応が必要な問題は認められなかった。

機構は、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

小児（15歳未満）：安全性及び有効性解析対象症例として20例が収集された。小児の副作用発現率は60.0%（12/20例）で、安全性解析対象症例全体の40.0%（594/1,486例）と比較して高かつ

た。申請者は、小児で発現した副作用は、発熱（10件）、肝機能異常（3件）等で、小児に特有な発現傾向はなく、また、重篤な副作用として3件（発熱、C-反応性蛋白増加及び全身性強直性間代性発作各1件）が認められたが、発熱及びC-反応性蛋白増加は既知の副作用で転帰は回復であり、全身性強直性間代性発作は本剤継続のまま副作用に対する処置により回復していること、症例数も少ないことから、現時点での新たな注意喚起は不要と考えると説明した。小児のEDSSスコア（平均値）は、投与開始時1.3であったのが最終評価時には0.9へと減少し（n=16）、小児の再発回数の平均値は、投与前（投与2年前～初回投与）1.9回であったのが観察期間中は0.5回へと減少した（n=20）。また、小児の有効率は55.0%（11/20例）で、有効性解析対象症例全体の49.2%（717/1,458例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として41例、有効性解析対象症例として40例が収集された。高齢者の副作用発現率は26.8%（11/41例）であり、安全性解析対象症例全体の40.0%（594/1,486例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。高齢者で発現した副作用は、発熱（4件）、頭痛及びMS再発（各2件）、他の副作用は各1件であり、高齢者に特有な副作用の発現は認められなかった。なお、重篤な副作用としてMS再発（2件）が認められたが、これは原疾患の影響によるものと考えられている。高齢者のEDSSスコア（平均値）は、投与開始時4.7であったのが最終評価時には4.9へと若干高値となったが（n=30）、高齢者の再発回数の平均値は、投与前（投与2年前～初回投与）1.3回であったのが観察期間中は0.5回へと減少した（n=40）。また、高齢者の有効率は57.5%（23/40例）で、有効性解析対象症例全体の49.2%（717/1,458例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。

妊産婦：本剤は妊娠又は妊娠している可能性がある婦人に対しては使用禁忌であるが、安全性及び有効性解析対象症例として17例が収集された。いずれも妊娠前より本剤を使用し、本剤投与中に妊娠が確認された症例で、17例中1例は妊娠判明前に、他の16例は妊娠判明後に本剤の投与が中止された。出産の状況については、自然分娩（8例）、帝王切開（2例）、誘発分娩、分娩方法不明、自然流産及び人工流産（各1例）、不明（3例）であった。また、出生児の状況が確認できた10例の児において異常は認められなかった。

妊産婦の副作用発現率は41.2%（7/17例）であり、安全性解析対象症例全体の40.0%（594/1,486例）と同程度であった。妊産婦で発現した副作用は、頭痛及び発熱（各4件）、発疹（2件）等で、妊産婦に特有な副作用は認められず、重篤なMS再発（1件）以外はいずれも非重篤な副作用であった。妊産婦のEDSSスコア（平均値）は、投与開始時2.1であったのが最終評価時には2.3へと若干高値となったが（n=16）、妊産婦の再発回数の平均値は、投与前（投与2年前～初回投与）0.9回であったのが観察期間中は0.1回へと減少した（n=17）。また、妊産婦の有効率は58.8%（10/17例）で、有効性解析対象症例全体の49.2%（717/1,458例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として13例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は53.8%（7/13例）であり、安全性解析対象症例全体の40.0%（594/1,486例）と比較して高かった。腎機能障害を有する患者で発現した副作用は、インフルエンザ様疾患及び発熱（各2件）、他の副作用は各1件であり、腎機能障害を有する患者に特有な副作用は認められず、重篤なてんかん（1件）以外はいずれも非重篤な副作用であった。申請者は、

腎機能障害を有する患者の副作用発現率が高かった理由については不明であったが、今後も継続して情報の収集に努めると説明した。また、申請者は、重篤な副作用としててんかんが認められたが、既に「慎重投与」の項に記載し注意喚起していること、他の副作用に関しては症例数も少なく、非重篤で特別な発現傾向もみられないことから、新たな対応は不要と考えると説明した。腎機能障害を有する患者の EDSS スコア（平均値）は、投与開始時 3.9 であったのが最終評価時には 4.1 へと若干高値となったが（n=12）、腎機能障害を有する患者の再発回数の平均値は、投与前（投与 2 年前～初回投与）1.0 回であったのが観察期間中は 0.5 回へと減少した（n=13）。また、腎機能障害を有する患者の有効率は 38.5%（5/13 例）で、有効性解析対象症例全体の 49.2%（717/1,458 例）と比較してやや低かったものの有意差はなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 78 例、有効性解析対象症例として 75 例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 38.5%（30/78 例）であり、安全性解析対象症例全体の 40.0%（594/1,486 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。肝機能障害を有する患者で発現した副作用は、発熱（12 件）、肝機能異常（6 件）、インフルエンザ様疾患（5 件）、頭痛及び MS 再発（各 3 件）等で、重篤な MS 再発（1 件）以外は非重篤な副作用であった。申請者は、肝機能障害に関する副作用は、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起していること、その他の副作用については、症例数も少なく、重篤な MS 再発（1 件）以外はいずれも非重篤で特別な発現傾向もみられないことから、新たな対応は不要と考えると説明した。肝機能障害を有する患者の EDSS スコア（平均値）は、投与開始時 3.3 であったのが最終評価時には 3.2 へと若干低値となり（n=68）、肝機能障害を有する患者の再発回数の平均値は、投与前（投与 2 年前～初回投与）1.1 回であったのが観察期間中は 0.7 回へと減少した（n=75）。また、肝機能障害を有する患者の有効率は 42.7%（32/75 例）で、有効性解析対象症例全体の 49.2%（717/1,458 例）と比較してやや低かったものの有意差はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性に現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

本試験では対照薬を設けず、インフルエンザ様症状****等の副作用発現状況の違いを検討するため、初回投与時から本剤全量 30 µg を週 1 回筋肉内投与する F 群と初回投与時と 2 回目投与時のみ本剤半量 15 µg を筋肉内投与し、その後は全量 30 µg を週 1 回筋肉内投与する H 群の 2 群が設定された。

3-1 安全性

安全性解析対象症例として 100 例（F 群及び H 群各 50 例）が収集され、有害事象発現率は 100%（100/100 例）であった。最も発現頻度が高かった有害事象はインフルエンザ様症状で、その発現率は 96.0%（96/100 例）であった。重篤な有害事象の発現率は 16.0%（16/100 例）で、最も発現頻度の高かった重篤な有害事象は MS 再発で、その発現率は 10.0%（10/100 例）であった。

副作用発現率は 100%（100/100 例）であり、主な副作用の発現率は、インフルエンザ様疾患 92.0%

(92例)、注射部位反応 30% (30例)、発熱 25.0% (25例)、鼻咽頭炎 23% (23例)であった。重篤な副作用発現率は 7.0% (7/100例)で、MS再発 (4例)、憩室炎、心臓の悪性新生物、肝機能異常及び神経因性膀胱 (各 1例、1例重複)であった。なお、本試験で死亡例は認められなかった。投与群別の副作用発現率は、いずれの群も 100%で、重篤な副作用発現率は、F群 8.0% (4/50例)、H群 6.0% (3/50例)であった。なお、初回投与後 2週以内のインフルエンザ様症状の発現率は、F群 90.0% (45/50例)、H群 74.0% (37/50例)で、F群で高かったが、初回投与後 12週以内では両群ともに発現頻度はほぼ同程度であり、インフルエンザ様疾患の発現率は両群ともに 92.0% (46/50例)で差は認められなかった。

安全性解析対象症例 100例において、自己注射を実施した被験者は 96例であり、自己注射移行後に、自己注射との因果関係が否定できないとされた副作用が 30例に 90件認められた。主な副作用は、注射部位反応 (48件)、注射部位血腫 (16件)、注射部位疼痛 (8件)であったが、自己注射との因果関係が否定できない副作用に重篤なものはなかった。

****：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、間欠熱及び疲労が「インフルエンザ様症状」として定義されている。

3-2 有効性

有効性評価対象症例 100例における、投与開始前 12カ月間の年間再発率 (試験期間中の全被験者における再発総数を全被験者の総試験日数で除し、それに 365.25 を乗じた比) は 1.540 であった。本試験の主要評価項目である投与 2年間の年間再発率は 0.371 であり、投与開始前 12カ月の年間再発率と比較して高くなる傾向は認められなかった。また、被験者 100例中で再発が認められた症例は 43例であった。

ベースラインの EDSS スコア (平均値±標準偏差) は 2.12±1.531 で、投与 24、48、72 及び 104 週後のベースラインからの EDSS スコアの変化量は、それぞれ -0.11±0.935、-0.27±0.889、-0.28±0.991 及び -0.34±0.958 であり、いずれの時期においてもベースライン EDSS スコアと比較して増加傾向は認められなかった。

ベースラインのガドリニウム (Gd) 増強病巣数は 0.83±1.764 で、投与 24、48 及び 104 週後の Gd 増強病巣数は、それぞれ 0.27±0.723、0.11±0.383 及び 0.13±0.380 であり、ベースライン Gd 増強病巣数と比較して増加傾向は認められなかった。

なお、本試験における中和抗体の発現率は 2.0% (2/100例、いずれも H群) であった (類薬のインターフェロン ベータ 1b 国内第 II 相試験では、50 µg 投与群 (45例) 及び 250 µg 投与群 (44例) で中和抗体が評価されており、その発現率は、それぞれ 28.9% (13/45例) 及び 15.9% (7/44例) であった。)

本試験の安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。

本試験で最も発現率の高かった重篤な有害事象は MS 再発であったが、類薬のインターフェロン ベータ 1b の国内第 II 相試験では MS 再発が有害事象として挙げられておらず、最も発現率の高かった重篤な有害事象は、注射部位反応 (50 µg 投与群 : 6.3%、250 µg 投与群 : 13.5%) であっ

たが、本試験においては重篤な注射部位反応は認められなかった。注射部位に関連する事象を除くと、その他の有害事象の種類及び発現率について、本試験と類薬のインターフェロン ベータ 1b の国内第Ⅱ相試験の結果に違いは認められなかった。

日本人 MS 患者に対する本剤 2 年間の投与は、MS 再発の頻度を治療前と比べ減少させ、投与 2 年後までの EDSS スコアの推移及び Gd 増強病巣数の推移からも長期投与に伴う効果の減弱は認められず、長期にわたり有効性は維持した。また、被験者背景等が異なるため明確な比較はできなかったものの、類薬のインターフェロン ベータ 1b の国内第Ⅱ相試験と比較した結果、中和抗体の発現率もインターフェロン ベータ 1b に比較して低く、抗体産生による効果の減弱は少ないと考えられた。

機構は、本剤の長期投与の安全性及び有効性を検討した本試験において、本剤の有用性を否定するような成績は得られていないことから、申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された既知・重篤な副作用は 40 例 56 件であった。これらの多くは肝機能異常やアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加等の肝胆道系障害や臨床検査の事象であった。なお、製造販売後に、薬疹、C-反応性蛋白増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が集積したため、平成 22 年 10 月に「その他の副作用」の項に追記された。また、劇症肝炎による死亡例が報告されたことから、平成 27 年 7 月に「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に劇症肝炎について追記された。

再審査申請時における未知の副作用の集積は 997 件（重篤：92 件、非重篤：905 件）であった。集積が多い器官別大分類別の副作用は、神経系障害（169 件）、一般・全身障害および投与部位の状態（205 件）、皮膚および皮下組織障害（113 件）、感染症および寄生虫症（107 件）であった。これらの未知の副作用について、申請者は以下のように説明した。

神経系障害（169 件）のうち、重篤な副作用が 36 件、非重篤な副作用が 133 件であった。重篤な副作用の内訳は、MS 再発（25 件）、MS（1 件）等であり、原疾患の影響が考えられること、その他の副作用については集積も少なく現時点での対応は不要と考える。一般・全身障害および投与部位の状態（205 件）のうち、重篤な副作用が 14 件、非重篤な副作用が 191 件であった。重篤な副作用の内訳は、発熱（5 件）、死亡（4 件）、無力症（2 件）、歩行障害、状態悪化及び突然死（各 1 件）であった。発熱（「その他の副作用」の項に記載されているが、重篤であったため未知事象とされている。）について、本剤との関連は完全には否定できないものの、発熱単独ではなく、他事象（対麻痺等）の発現が入院となった原因であり、現時点での対応は不要と考える。死亡（突然死を含む）については、本剤以外の要因が考えられる症例や、追加調査の情報が得られず評価が困難な症例等であり、無力症（「その他の副作用」の項に記載されているが、重篤であったため未知事象とされている。）については因果関係が明確ではないこと等から、現時点での対応は不要と考える。その他の副作用についても検討したが、本剤以外の要因が考えられること、集積症例数が少ないこと等から現時点での対応は不要と考えるが、今後とも同様の情報の収集に努め、必要に応じて検討、対応する。なお、再審査期間中に、感染症症例は報告されなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に、国内において本剤との相互作用によると思われる副作用発現例が1例1件(うつ状態)収集された。当該症例は、うつ状態発現後も本剤は継続投与され、他剤(ステロイド剤)を中止して症状が回復した症例である。併用薬との相互作用の可能性を完全には否定できないものの、うつ状態は重篤な事象ではなく、集積も1例のみであることから、現時点での対応は不要と考えたと申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成28年10月時点で米国、英国の他、約90カ国で承認されている。再審査期間中に外国における安全性に関する措置情報が5件報告され、申請者は以下のように説明した。

(1)	2014年	英国において、血栓性微小血管症及びネフローゼ症候群発現に関する注意喚起。
(2)	2014年	欧州において、虚脱型巣状分節性糸球体硬化症(以下、「cFSGS」)及びネフローゼ症候群に関する注意喚起。
(3)	2014年	イタリアの病院における医薬品(本剤を含む)の盗難、並行貿易流通路に流出。
(4)	2015年	フランス医薬品庁によるインターフェロン アルファ・ベータと肺動脈性肺高血圧症との関連性のシグナル検出。
(5)	2016年	イタリアの病院における医薬品(本剤を含む)の盗難。

(3)、(5)について、盗難された医薬品は日本に持ち込まれていないことが確認されていることから対応不要と考える。また、(1)、(2)及び(4)について、国内においては現在までに血栓性微小血管症、ネフローゼ症候群、cFSGS及び肺動脈性肺高血圧症の副作用は報告されていないことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後とも同様の情報の収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する報告38報及び有効性に関する報告1報の計39報の研究報告が機構に報告された。これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

安全性に関する研究方向の内容は、中和抗体に関する報告が5報で最も多く、次いで肝炎に関する報告が4報であり、他は多岐にわたっていた。中和抗体に関する報告は、効果の減弱につな

がる可能性があるという報告で、既に添付文書に記載し注意喚起していることから現時点での新たな対応は不要と考える。肝炎の4報は、一般的に広く健康食品として用いられているノンジュースとの関連が報告されたものである。ノンジュースとインターフェロン及び本剤との関連は不明であることから、現時点での対応は不要と考える。その他の報告に関しても、インターフェロン及び本剤との関連性は不明であることから、現時点において使用上の注意の改訂等の措置は必要ないと考えるが、今後とも情報の収集に努め、必要に応じて対応を検討する。また、有効性に関する研究報告の内容は、3錐体以上の長大な脊髄病巣（longitudinally extensive spinal cord lesion、以下、「LESCL」）や膠原病を有する症例において、類薬であるインターフェロン ベータ 1b 投与後に、MSが増悪した症例が多いというものであるが、本報告は類薬によるものであり、本剤とLESCLや膠原病との関連性は不明であることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 承認条件

「1. 製造販売後調査全般について」、「2. 使用成績調査の概要」及び「3. 製造販売後臨床試験の概要」の項参照。

機構は、以上の使用成績調査及び製造販売後臨床試験の成績並びに申請者の対応等を踏まえ、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。」）及び承認条件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。」）を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上