

再審査報告書

平成 25 年 5 月 14 日

医薬品医療機器総合機構

販売名*	ベタフェロン皮下注用 960 万国単位
有効成分名	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
申請者名	バイエル薬品株式会社
承認の 効能・効果	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制
承認の 用法・用量	通常、成人には 800 万国単位を皮下に隔日投与する。
承認年月日	平成 12 年 9 月 22 日
再審査期間	10 年
備考	*厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」(平成 16 年 6 月 2 日薬食発 0602009 号)に基づき、販売名が「ベタフェロン皮下注」から変更された(承認日:平成 21 年 6 月 22 日)。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ベタフェロン皮下注用 960 万国単位(以下「本剤」という。)について、未知の副作用及び使用実態下における副作用の発生状況を把握すること、また、安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因を確認し、問題点、疑問点等を把握すること等を目的に、調査予定症例数を 2,000 例、標準的な観察期間を 2 年とし、本剤販売開始日から再審査期間満了日までの期間に全例調査方式にて実施された。なお、調査開始後 5 年間の使用成績調査での本剤の推定使用患者数(2,400 例/年)に基づき、平成 18 年 2 月に調査予定症例数は 1,250 例に再設定された。本調査の結果、国内 209 施設から 1,371 例の症例が収集された。本調査においては、承認時の指導事項¹に基づき、「注射部壊死」、「肝機能障害」、「白血球減少」及び「血小板減少」の副作用発現状況が安全性の重点調査項目に設定された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

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 1,371 例のうち転院後登録症例 3 例を同一症例として集計し、計 15 例(重複症例 3 例、初回以降来院のない症例 1 例、契約期間外症例 11 例)を除外した 1,353 例が解析対象とされた。副作用発現症例の割合(以下「副作用発現率」という。)は 66.9%(905/1,353 例)であり、承認時までの国内臨床試験の副作用発現率 91.5%(183/200 例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、全身障害及び投与局所様態 38.4%(520/1,353 例)、臨床検査 28.5%(385/1,353 例)、肝胆道系障害 11.7%(158/1,353 例)であった。発現した主な副作用は、発熱 236 件、注射部位紅斑 170 件、白血球数減少 161 件であり、承認時までの国内臨床試験と同様の傾向であった。なお、安全性解析対象除外例 15 例のうち 8 例に 24 件の副作用が認められ、発現した副作用は、発熱 6 件、悪寒及び倦怠感各 4 件、注射部位紅斑、注射部位硬結及び白血球数減少各 2 件、その他 4 件であり、

1 重篤な有害事象として注射部壊死が、また臨床検査値異常に肝機能障害、白血球・血小板減少の頻度が高いため、これらの発現頻度・程度を重点的に調査すること。

重篤な副作用は認められなかった。

2-1-1 安全性に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、合併症（肝機能障害、腎機能障害、その他合併症）の有無、既往歴、過敏性素因、診断名（多発性硬化症：再発・寛解型、二次進行型、慢性進行型（一次進行型）、その他）、総合障害度（投与前 Expanded Disability Status Scale（EDSS）：7.0 以下又は 7.5 以上）、罹病期間、初発部位、再発回数（投与開始前 1 年）、併用薬剤、本剤 1 日平均投与量、本剤導入後の用量推移（初回投与時→1 ヶ月後）、投与期間及び中和抗体測定結果について、部分集団解析により検討された。その結果、合併症（肝機能障害、腎機能障害）、その他合併症、既往歴、過敏性素因及び併用薬剤別の要因で、副作用発現率に有意差が認められた。これらの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。

合併症（肝機能障害、腎機能障害及びその他合併症）の有無別の副作用発現率は、それぞれ 70.4 %（379/538 例）及び 64.5 %（523/811 例）で、合併症「有」症例で高く（不明 4 例を除く）、また、その他合併症の有無別の副作用発現率は、それぞれ 70.8 %（352/497 例）及び 64.6 %（550/852 例）でその他合併症「有」症例で高かった（不明 4 例を除く）。主なその他合併症は、高脂血症 125 例及び高脂質血症 2 例、骨粗鬆症 56 例及びステロイド性骨粗鬆症 2 例、不眠症 53 例及び不眠 12 例、便秘症 47 例及び便秘 29 例であった。いずれの症例においても、発現した主な副作用は発熱、注射部位紅斑、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、肝機能異常及び白血球数減少であり、特定の合併症に特有な副作用発現傾向は認められなかったことから、新たな対応の必要はないと考える。

既往歴の有無別の副作用発現率は、それぞれ 71.4 %（289/405 例）及び 64.8 %（607/937 例）であり、既往歴「有」症例で高かった（不明 11 例を除く）。主な既往歴は、虫垂炎 25 例、虫垂炎術後 8 例、急性虫垂炎 2 例、虫垂切除歴 2 例、胃潰瘍 24 例、高脂血症 21 例、気管支喘息 18 例、小児喘息 6 例、喘息 4 例等であった。いずれの症例においても、発現した主な副作用は発熱、注射部位紅斑、白血球数減少、肝機能異常及び ALT 増加であり、特定の既往歴に特有な副作用発現傾向は認められなかったことから、新たな対応の必要はないと考える。

過敏性素因の有無別の副作用発現率は、それぞれ 84.9 %（90/106 例）及び 64.9 %（789/1,215 例）であり、過敏性素因「有」症例で高かった（不明 32 例を除く）。薬物に対する過敏性素因の主な内訳はカルバマゼピン 24 例であり、その他の過敏性素因の主な内訳は花粉 17 例であった。いずれの症例においても、発現した主な副作用は発熱、注射部位紅斑、白血球数減少、肝機能異常及び ALT 増加であった。過敏性素因を有する患者において副作用が発現する可能性が高いことは一般的に想定され、既に添付文書における使用上の注意の「慎重投与」の項に「アレルギー素因のある患者」を記載して注意喚起されていることから、新たな対応の必要はないと考える。

併用薬剤の有無別の副作用発現率は、それぞれ 68.9 %（858/1,246 例）及び 43.9 %（47/107 例）であり、併用薬剤「有」症例で高かった。主な併用薬剤は、プレドニゾン等のステロイド剤 879 例であり、いずれの症例においても、発現した主な副作用は発熱、注射部位紅斑、白血球数減少、肝機能異常及び ALT 増加等であった。ステロイド剤は多発性硬化症の急性期治療に用いられ、一般に急性期においては患者の状態が悪いと考えられること、また、ステロイド剤は本剤の副作用（注射部位反応、インフルエンザ様症状）に対する処置薬として使用されることから、副作用発現率に対する併用薬の影響が認められたものと考えられ、臨床的には問題となる結果ではないと

考える。

2-1-2 重点調査項目

本調査においては、「注射部壊死（注射部位壊死）」、「肝機能障害（肝機能異常及び肝障害）」、「白血球減少（白血球数減少及び白血球減少症）」、「血小板減少（血小板数減少及び血小板減少症）」の副作用発現状況が重点調査項目に設定された。

安全性解析対象症例 1,353 例における重点調査項目の副作用発現率は、注射部位壊死 2.3 %（31 例 31 件）、肝機能異常 9.3 %（126 例 126 件）及び肝障害 2.7 %（36 例 36 件）、白血球数減少 11.9 %（161 例 161 件）及び白血球減少症 0.6 %（8 例 8 件）、血小板数減少 3.5 %（47 例 47 件）及び血小板減少症 0.3 %（4 例 4 件）であった。また、重点調査項目のうち重篤と判定された副作用発現率は、注射部位壊死 1.0 %（13 例 13 件）、肝機能異常 0.9 %（12 例 12 件）及び肝障害 0.4 %（5 例 5 件）、白血球数減少 0.2 %（3 例 3 件）及び白血球減少症 0.1 %（1 例 1 件）であった（「血小板減少」に重篤例はなし）。重篤な副作用の転帰は、「注射部壊死」13 件のうち、未回復 2 件、後遺症 2 件（癩痕残存及び潰瘍未閉鎖各 1 件）以外の 9 件は回復又は軽快であった。「肝機能障害」17 件のうち、未回復 1 件以外はいずれも回復又は軽快であった。また、「白血球減少」4 件のうち、未回復 1 件以外は回復又は軽快であった。

副作用発現時期については、「注射部壊死」は 2 ヶ月目から出現し、発現症例数の約 80% は投与開始 12 ヶ月以内に認められた。また、「肝機能障害」、「白血球減少」及び「血小板減少」は、投与開始 1 週目から出現し、発現症例数の約 75~90 % は投与開始後 12 ヶ月以内に認められた。

また、重点調査項目に関連する臨床検査値の推移について、本剤投与前後（投与前：本剤投与前直近の検査値、投与後：本剤投与後の最新の検査値）における検査値を調査した結果、各検査項目の推移（平均値 ± 標準偏差、評価対象症例数（以下、「n」と表記する））は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：18.7 ± 10.1 → 22.6 ± 18.8（IU/L、n=1,205）、ALT：25.2 ± 21.7 → 26.6 ± 27.7（IU/L、n=1,200）、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）：36.3 ± 41.3 → 47.8 ± 60.2（IU/L、n=1,037）、白血球数：7623.2 ± 3179.4 → 6063.6 ± 2381.8（/mm³、n=1,204）及び血小板数：24.2 ± 6.2 → 23.0 ± 11.7（×10⁴/mm³、n=1,202）であり、いずれの検査項目についても、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

申請者は、本調査において設定された重点調査項目について以下のように説明した。

「注射部壊死」の副作用発現率は、承認時までの臨床試験（2.5 %）と同程度であり、重篤な事象が発現した 13 例に特徴的な背景要因は認められなかったこと、添付文書の「警告」の項及び「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項において注射部位壊死に係る注意喚起を記載していることを踏まえると、現時点で新たな対応の必要はないものとする。「肝機能障害」、「白血球減少」及び「血小板減少」については、承認時までの臨床試験（それぞれ 3.0 %、1.0 %、1.0 %）と比較して副作用発現率が高値を示したことから、これらの事象を発現した症例の患者背景として、性別、年齢、入院・外来区分、罹病期間、合併症、過敏性素因、初発部位、総合障害度を検討したが、臨床試験と比較して特徴的な相違は認められず、特定の患者層において発現率が高くなる傾向は認められなかった。重篤な肝機能異常及び肝障害を発現した 17 例に特徴的な背景要因は認められなかったこと、これらの副作用については、既に使用上の注意の「重要な基本的注意」の項において、定期的な肝機能検査及び血液検査の実施について記載していることも考慮すると、現時点で新たな対応の必要はないものとする。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）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 1,353 例から計 88 例（投与日数不足症例 47 例²、前治療／併用薬として同種同効薬使用症例 39 例³、適応外使用症例 3 例⁴、重複あり）を除いた 1,265 例が解析対象とされた。本剤の多発性硬化症の再発予防及び進行抑制の有効性評価として、本剤投与前後の再発⁵回数の変化、本剤投与後の年間再発率、本剤投与前後の非再発症例率の変化、本剤投与後の初回再発までの期間、本剤投与前後の総合障害度 (EDSS) の変化について検討された。

2-2-1 再発回数

有効性解析対象症例 1,265 例のうち、本剤投与前 1 年間及び本剤投与開始後の再発回数が特定された 1,140 例を対象として、単位期間（1 年）及び投与後（全期間）の再発回数の推移が検討された。その結果、本剤投与後の再発回数は、投与開始後の経過とともに減少し、再発回数（平均値±標準偏差）は、投与前 2.51 ± 3.47 回／年、投与後（全期間） 0.62 ± 1.07 回／年であり、本剤投与後の再発回数に有意な減少が認められた（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定、以下同様）。

2-2-2 年間再発率

有効性解析対象症例 1,265 例について、本剤投与後（全期間）の年間再発率が人年法にて検討された結果、年間再発率は 0.494 回／人・年であった。承認時までの再発・寛解型多発性硬化症患者を対象として実施された国内臨床試験（2 年間投与）において、本剤 800 万国単位投与群での年間再発率は 0.763 回／人・年であり、患者背景等が異なるため直接比較することは困難であるが、本調査における年間再発率は、承認時までと比較して高くなる傾向は認められなかった。

2-2-3 非再発症例率

有効性解析対象症例 1,265 例について、単位期間（1 年）及び投与後（全期間）の非再発症例の割合（以下「非再発症例率」という。）が検討された結果、非再発症例率は 1 年次 66.5 %（841/1,265 例）、2 年次 70.6 %（652/924 例）、3 年次 71.3 %（520/729 例）、4 年次 75.0 %（445/593 例）、5 年次 81.0 %（375/463 例）、全期間 50.1 %（634/1,265 例）であり、本剤投与前 12.9 %（163/1,265 例）と比較して投与後に非再発症例率は高値を示した。一方、承認時までの再発・寛解型多発性硬化症患者を対象として実施された国内臨床試験（2 年間投与）において、本剤 800 万国単位投与群での非再発症例率は 44.2 %（42/95 例）であった。患者背景等が異なるため直接比較することは困難であるが、本調査における非再発症例率は、承認時までと比較して低くなる傾向は認められなかった。

2-2-4 初回再発までの期間

-
- 2 国内第Ⅱ相試験と同様、本剤の投与日数の合計が 15 日以下の症例（12 日：8 例、9 日、13 日及び 15 日各 6 例等）。
 - 3 インターフェロンベータ 1b（遺伝子組換え）：24 例、インターフェロンベータ 1a（遺伝子組換え）：5 例及び治療薬：11 例（重複あり）。
 - 4 多発性硬化症の疑い症例 2 例及び投与開始後に骨髄腫と診断された症例 1 例。
 - 5 新しい神経学的異常の発現又は過去の発作時の神経学的異常の再発現で、神経症状の安定又は改善が 30 日続いた後に発現し 24 時間以上持続したものが「再発」と定義された。

有効性解析対象症例 1,265 例について、本剤投与後に初回再発が認められるまでの期間の中央値（50 %の症例に初回再発が認められた時点までの期間）は 688 日であった。一方、承認時までの再発・寛解型多発性硬化症患者を対象として実施された国内臨床試験（2 年間投与）において、本剤 800 万国際単位投与群での初回再発までの期間の中央値は 426 日であった。患者背景等が異なるため直接比較することは困難であるが、本調査における初回再発までの期間は、承認時までと比較して短くなる傾向は認められなかった。

2-2-5 総合障害度（EDSS）

有効性解析対象症例 1,265 例のうち、本剤投与前後で EDSS が測定された 1,178 例を対象として EDSS の推移が検討された。EDSS（平均値 ± 標準偏差）は、投与前 3.55 ± 2.39 (n=1,178)、投与 6 ヶ月後 3.36 ± 2.46 (n=936)、12 ヶ月後 3.34 ± 2.47 (n=891)、24 ヶ月後 3.37 ± 2.50 (n=688)、36 ヶ月後 3.45 ± 2.56 (n=559)、48 ヶ月後 3.41 ± 2.59 (n=436)、60 ヶ月後 3.38 ± 2.57 (n=285)、全期間 3.76 ± 2.68 (n=1,178) であり、投与後（全期間）では投与前と比較して有意に高かった。申請者は、投与後（全期間）では効果不十分又は原疾患の増悪による中止例の最終評価を含むため、60 ヶ月までの推移と比較して EDSS の悪化が示されたと考えることを説明した。その上で申請者は、全期間を通じて EDSS が 1 以上の悪化を示した症例が 20.5 % (242/1,178 例) 認められたが、13.8 % (163/1,178 例) の症例では EDSS の 1 以上の改善が認められていること、65.6 % (773/1,178 例) の症例では変化量は 1 未満であったことを踏まえると、全体集団での障害の進行を示唆するものではなく、問題となる結果ではないと考えることを説明した。

2-2-6 有効性に影響を及ぼす要因

有効性に影響を与えると考えられる要因として、国内第 II 相臨床試験で対象とされていない二次進行型多発性硬化症、慢性進行型多発性硬化症及び EDSS が 7.0 を超える高度障害症例等に対する再発予防及び進行抑制の検討を行うため、診断名（多発性硬化症：再発・寛解型、二次進行型、慢性進行型（一次進行型）、その他）、総合障害度（投与前 EDSS：7.0 以下、7.5 以上、未測定）及び初発部位（視神経脊髄型、通常型、不明）別に、再発回数、年間再発率、非再発症例率、初回再発までの期間及び EDSS について部分集団解析により検討された。また、その他有効性に影響を与える要因として、中和抗体測定結果と本剤の効果減弱についても検討され、申請者は、これらの検討結果について以下のように説明した。

再発回数、年間再発率、非再発症例率、初回再発までの期間について、診断名、初発部位別の要因で有意差が認められたが、いずれも再発・寛解型と他の病型で再発頻度が異なること、視神経脊髄型において再発頻度が高いことによると考えられた。EDSS については、診断名、総合障害度、初発部位別の要因で有意差が認められたが、慢性進行型（一次進行型）と他の病型で臨床経過が異なること、視神経脊髄型において神経障害度が高いことによると考えられた。また、投与前後の EDSS の変化は、総合障害度「7.0 以下」では投与前 3.09 ± 1.96 、投与後 3.32 ± 2.38 （平均変化量及び 95%信頼区間 0.24 [0.15, 0.32]）(n=1,069)、「7.5 以上」では投与前 8.15 ± 0.57 、投与後 8.08 ± 1.23 (n=109)（平均変化量及び 95%信頼区間 -0.08 [-0.32, -0.15]）であり総合障害度別の変化量に有意差が認められたが、EDSS の低値の部分では小さな障害度の変化でもスコアが変化することを考慮すると、臨床的には重要な差ではないと考えられた。以上より、これらの有効性に影響を与えると考えられる要因について、新たな対応は必要ないと考えられた。

中和抗体については、有効性解析対象症例 1,265 例のうち、中和抗体を測定した 110 例につい

て、測定時期別の中和抗体陽性化率並びに中和抗体判定結果別の本剤投与前後の再発回数及びEDSSが検討された。その結果、本調査における中和抗体陽性化率は20.0% (22/110例)であり、承認時までの国内第Ⅱ相試験の800万国際単位投与群における中和抗体陽性化率15.9% (7/44例)と同程度であった。測定時期別の中和抗体陽性化率は、測定時期「1年以内」24.1% (7/29例)、「1～2年以内」14.7% (5/34例)、「2～3年以内」18.8% (3/16例)、「3～4年以内」21.1% (4/19例)、「4～5年以内」27.3% (3/11例)及び「5年超」0% (0/1例)であり、中和抗体陽性と判定される時期に一定の傾向は認められなかった。また、本剤投与前後における再発回数(回/年)の平均値(±標準偏差)は、陰性例: $2.34 \pm 1.84 \rightarrow 1.03 \pm 1.04$ 、陽性例: $2.12 \pm 1.76 \rightarrow 1.01 \pm 1.25$ 、EDSSの平均値±標準偏差は、陰性例: $3.98 \pm 2.16 \rightarrow 4.93 \pm 2.71$ 、陽性例: $3.26 \pm 2.66 \rightarrow 3.90 \pm 2.87$ であり、いずれの項目についても、投与前後の変化量は中和抗体判定結果にかかわらず大きな差は認められず、中和抗体の発現と本剤の効果減弱との関連性は認められなかった。なお、中和抗体の発現については、使用上の注意の「その他の注意」の項に記載し注意喚起している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、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、長期使用患者)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): 15歳未満の小児に対して本剤が使用された症例として8例が収集された。15歳未満の小児の副作用発現率は87.5% (7/8例)であり、15歳以上の症例の66.8% (898/1,345例)との間に有意な差は認められず、主な事象は、発熱、ALT増加、AST増加各3件、注射部位紅斑2件等であり、特有の副作用は認められなかった。15歳未満の小児における再発回数(平均値±標準偏差)は投与前 2.69 ± 2.09 回/年、投与後(全期間) 1.06 ± 1.33 回/年 (n=8)、年間再発率は1.74回/人・年 (n=8)、非再発症例率は投与前12.5% (1/8例)、投与後(全期間)37.5% (3/8例)、初回再発までの期間の中央値は281日 (n=8)、EDSS(平均値±標準偏差)は投与前 2.67 ± 0.88 、投与後(全期間) 2.00 ± 1.64 (n=6)であり、年間再発率については15歳以上の症例と比較して有意に高かったが、少数例での結果からその要因を議論することは困難であり、現時点で新たな対応は必要ないと考えられた。

高齢者(65歳以上): 高齢者に対して使用された症例として36例が収集された。高齢者における副作用発現率は69.4% (25/36例)であり、非高齢者の66.8% (880/1,317例)との間に有意な差は認められず、主な事象は、注射部位紅斑、ALT増加各5件、発熱4件、 γ -GTP増加、ヘモグロビン減少、血中アルカリホスファターゼ増加各3件であり、特有の副作用は認められなかった。高齢者における再発回数(平均値±標準偏差)は投与前 2.47 ± 2.02 回/年、投与後(全期間) 0.80 ± 1.34 回/年 (n=31)、年間再発率は0.553回/人・年 (n=35)、非再発症例率は投与前5.7% (2/35例)、投与後(全期間)48.6% (17/35例)、初回再発までの期間の中央値は441日 (n=35)、EDSS(平均値±標準偏差)は投与前 6.08 ± 2.19 、投与後(全期間) 6.38 ± 2.31 (n=32)であり、いずれの項目についても非高齢者と比較して有意な差は認められなかった。

妊産婦：本剤投与開始時点において、妊産婦に対して本剤が使用された症例はなかったが、本剤投与後に妊娠が成立した14症例に対する追跡調査が実施された。そのうち13例の追跡調査票が回収され、妊娠・分娩の状況は、「正常」11例、「前置胎盤による帝王切開」1例及び「転院のため不明」1例であった。帝王切開が実施された症例については、担当医師より「部分前置胎盤は偶発的に発現した可能性が高く、本剤との関連性は非常に低いと否定できるものではない」旨の意見がなされている。新生児の健康状態は、「正常」11例、「両側内反足」1例及び「転院のため不明」1例であった。なお、両側内反足が認められた新生児については、担当医師の協力が得られず詳細は不明であった。以上、本剤投与後に妊娠が成立した症例の追跡調査の結果、妊産婦に対して新たな対応を必要とする問題は認められなかった。なお、未回収であった1例の追跡調査票は、再審査期間終了日以降に回収され、妊娠・分娩状況及び新生児の健康状態ともに異常は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者に対して本剤が使用された症例として5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60.0% (3/5例)で、腎機能障害を有さない患者の66.9% (899/1,344例)との間に有意な差は認められず、主な事象は、 γ -GTP増加4件、発熱3件、ALT増加2件等であり、特有の副作用は認められなかった。腎機能障害を有する患者における再発回数(平均値 ± 標準偏差)は投与前 1.00 ± 0.82 回/年、投与後(全期間) 0.07 ± 0.14 回/年(n=4)、年間再発率は0.057回/人・年(n=5)、非再発症例率は投与前20.0% (1/5例)、投与後(全期間)80.0% (4/5例)、EDSS(平均値 ± 標準偏差)は投与前 5.60 ± 2.33 、投与後(全期間) 6.30 ± 1.82 (n=5)であり、いずれの項目についても腎機能障害を有さない患者と比較して有意な差は認められなかった。なお、初回再発までの期間の中央値は算出できなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者に対して本剤が使用された症例として82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70.7% (58/82例)で、肝機能障害を有さない患者の66.6% (844/1,267例)との間に有意な差は認められず、主な事象は、肝機能異常23件、 γ -GTP増加21件、ALT増加19件、AST増加16件、注射部位紅斑13件、発熱12件であり、肝機能に係る事象以外に特有の副作用は認められなかった。肝機能障害を有する患者における再発回数(平均値 ± 標準偏差)は投与前 2.63 ± 3.01 回/年、投与後(全期間) 0.78 ± 1.32 回/年(n=75)、年間再発率は0.61回/人・年(n=81)、非再発症例率は投与前12.3% (10/81例)、投与後(全期間)46.9% (38/81例)、初回再発までの期間の中央値は780日(n=81)、EDSS(平均値 ± 標準偏差)は投与前 3.88 ± 2.49 、投与後(全期間) 3.99 ± 2.64 (n=75)であり、いずれの項目についても肝機能障害を有さない患者と比較して有意な差は認められなかった。

長期使用患者(2年以上)：国内第Ⅱ相臨床試験の投与期間が2年間と設定されていたことから、本剤投与開始日から投与終了日までの期間が2年以上の症例として747例が収集された。長期使用患者の副作用発現率は66.3% (495/747例)であり、本剤投与期間が2年未満の非長期投与患者67.7% (410/606例)との間に有意な差は認められなかった。長期使用患者に発現し非長期使用患者で認められなかった器官別大分類は「耳および迷路障害」、「良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)」、「妊娠、産褥および周産期の状態」及び「血管障害」であったが、複数発現している副作用は高血圧3例3件のみであった。また、長期使用患者に発現し非長期使用患者で認められず、本剤投与2年以降にのみ複数発現している副作用は、インフルエンザ及び皮膚炎各2例2件であった。これらのことから長期使用患者に特有な副作用の発現は認められず、

新たな対応は必要ないと考えられた。長期使用患者における再発回数（平均値 ± 標準偏差）は投与前 2.40 ± 3.81 回/年、投与後（全期間） 0.47 ± 0.64 回/年（ $n=663$ ）、年間再発率は 0.447 回/人・年（ $n=723$ ）、非再発症例率は投与前 15.1% （ $109/723$ 例）、投与後（全期間） 40.2% （ $291/723$ 例）、初回再発までの期間の中央値は 838 日（ $n=723$ ）、EDSS（平均値± 標準偏差）は投与前 3.31 ± 2.26 、投与後（全期間） 3.57 ± 2.65 （ $n=696$ ）であった。一方、非長期使用患者における再発回数（平均値 ± 標準偏差）は投与前 2.67 ± 2.94 回/年、投与後（全期間） 0.83 ± 1.45 回/年（ $n=477$ ）、年間再発率は 0.831 回/人・年（ $n=542$ ）、非再発症例率は投与前 10.0% （ $54/542$ 例）、投与後（全期間） 63.3% （ $343/542$ 例）、初回再発までの期間の中央値は 408 日（ $n=542$ ）、EDSS（平均値± 標準偏差）は投与前 3.90 ± 2.53 、投与後（全期間） 4.03 ± 2.70 （ $n=482$ ）であった。長期使用患者では、非長期使用患者と比較して年間再発率は低く、初回再発までの期間も長かったが、非再発症例率は低かった。長期使用患者には、本剤投与により再発が抑制され投与継続された症例がより多く含まれたため、年間再発率が低く、初回再発までの期間が長くなったと考えられ、非再発症例率が長期使用患者で低かったことについては、症例の観察期間が異なることによる影響が考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査における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、長期使用患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された副作用は 364 例 484 件（使用成績調査： 151 例 210 件、自発報告： 165 例 208 件、文献学会報告： 48 例 66 件）であった。また、重篤な副作用は 332 例 426 件（使用成績調査： 132 例 177 件、自発報告： 153 例 184 件、文献学会報告： 47 例 65 件）であった。これらのうち、使用上の注意から予測できる既知の重篤な副作用は 226 例 273 件であり、主な副作用は、注射部位潰瘍 39 件及び注射部位壊死 24 件等の注射部位反応、肝機能異常 33 件及び肝障害 13 件等の肝機能関連の副作用等であり、また、精神障害関連の重篤な副作用は、うつ病 10 件、自殺企図 9 件等であった。申請者は、精神障害関連副作用に関しては、インターフェロン α 及びインターフェロン β 製剤との共通の改訂指示に基づき、「重要な基本的注意」等を改訂したこと（平成 22 年 1 月 12 日付事務連絡に基づく）、その他の既知の重篤な副作用について現時点で新たな対応は不要と考えるが、引き続き情報収集に努め、慎重に評価・検討し、必要に応じて安全対策を講じることを説明した。

一方、使用上の注意から予測できない未知の副作用は 388 件（重篤： 153 件、非重篤： 235 件）、集積された主な器官別大分類別の副作用は、神経系障害 62 件、感染症及び寄生虫症 53 件、皮膚及び皮下組織障害 43 件であり、主な副作用は、感覚鈍麻 9 件（重篤 1 件）、肺炎 8 件（重篤 6 件）、ネフローゼ症候群及び尿路感染各 6 件（それぞれ重篤 6 件及び 1 件）、脳出血及び視神経炎各 5 件（それぞれ重篤 5 件及び 4 件）、自己免疫性肝炎（重篤 4 件）、全身性エリテマトーデス（重篤 2 件）であった。死亡症例は 7 例 7 件（胃癌、自殺既遂、脳出血、間質性肺疾患、呼吸停止、肺塞栓症及び喘息各 1 件）であった。また、再審査期間終了時から平成 25 年 3 月 31 日までに報告された副作用（ 112 例 183 件）のうち、未知の副作用は 35 件（重篤： 20 件、非重篤： 15 件）であり、死亡症例は 2 例 2 件（循環虚脱、敗血症各 1 件）であった。申請者は、これらの未知の副作用

用について以下のように説明した。

再審査期間中及び期間後に収集した情報を検討した結果、重篤な自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス及び1型糖尿病について、本剤との因果関係が否定できない症例が報告されていることから、自己免疫現象によると思われる症状・徴候として「重大な副作用」の項に追記した。また、ネフローゼ症候群についても、本剤との因果関係が否定できない国内症例が集積したため、「重大な副作用」の項に同様に追記した（いずれも平成25年3月26日付薬食安発0326第1号通知に基づく）。その他の未知の副作用についても検討したが、原疾患の影響、併用薬の影響、合併症の影響等が考えられることから、本剤との関連性は低く、現時点では新たな対応は必要ないと考えるが、引き続き情報収集に努め、評価・検討を行い、必要に応じて対応する。

再審査期間中に、本剤投与によると疑われる感染症として「B型肝炎」の1例1件が収集された。本症例について申請者は以下のように説明した。

本剤投与開始19年前に多発性硬化症を発症し、その後多発性硬化症の再発を繰り返していた40代女性で、本剤投与開始前は、B型肝炎ウイルス抗原（HBsAg）が陰性であったが、本剤投与開始約2年1ヶ月後にHBsAg陽性となった症例である。販売開始から本症例情報入手時までに市場に流通した（可能性のある）本剤のロットを調査し、製品出荷までのHBsAg検査結果を原材料提供元より入手したが、全てのロットにおいて陰性であり、また、本症例以外に同様な報告は入手していないことから、本剤との関連性はないと考えるが、今後も同様な事象の発現に注視し、情報収集に努める。なお、再審査期間終了時から平成25年3月31日までに新たな報告はない。

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。

4. 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症例が2例（間質性肺疾患、低カリウム血症）報告された。

間質性肺疾患の症例は、多発性硬化症と診断された1年後より本剤の投与が開始された40歳代女性で、投与開始約6年後に咳嗽が出現し市販の感冒薬を内服し、感冒薬内服約2ヶ月後に発熱し、CT所見より間質性肺炎の疑いありとの診断で入院となり薬剤性が疑われた症例であった。また、低カリウム血症の症例は年齢及び性別不明で、喘息のためテオフィリンが投与されており、本剤投与中に低カリウム血症が発症した症例であった。これらの症例における相互作用について、申請者は以下のように説明した。

間質性肺疾患の症例については、薬剤リンパ球刺激試験（Drug-Induced Lymphocyte Stimulation Test：DLST）において本剤陰性、感冒薬擬陽性であり、感冒薬による反応、あるいは本剤と感冒薬との相互作用が考えられたが、本症例以外に報告はなく、間質性肺疾患との関連性は不明と考える。また、低カリウム血症の症例については、本剤とテオフィリンとの併用は、テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがあるため、使用上の注意の「相互作用」の項に併用注意として注意喚起を行っているが、本症例におけるテオフィリンの血中濃度は、治療域より低濃度（3.4 µg/mL）であったことから、本剤との相互作用により発現した可能性は低いと考えられる。

また、再審査期間終了時から平成25年3月31日までに、国内において本剤との相互作用によ

と思われる副作用発現症例が 1 例（肝機能障害）報告された。当該症例は、本剤の投与開始 4 ヶ月前からサプリメント（クマリン含有ハーブであるメリロート）10 mg/日を服用していた 20 歳代女性で、本剤の投与開始 14 日後に AST 及び ALT 値がそれぞれ 235 IU/L、681 IU/L に上昇した症例である。申請者は、本症例以外に報告はなく、肝障害については「重大な副作用」の項に記載があることを踏まえると、新たな対応を講じる必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上の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。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 24 年 7 月時点で、世界 102 ヶ国において承認され、98 ヶ国で販売されている。再審査期間中に本邦において重大な措置はなかったが、海外の措置に関する情報が 3 件報告された（表 1）。これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

表 1. 措置報告一覧

No.	国名	内容の概要	報告年月
1	-	Schering AG 社（現バイエル・シェーリング・ファーマ社）の企業中核安全性情報（Corporate Core Text : CCT）の改訂において、「Special warnings and special precautions for use」の項に、「本剤使用中に、まれに、膵炎の発現が認められ、この場合、高トリグリセリド血症を伴うことが多い」との記載が追記された	平成 13 年 1 月
2	カナダ	カナダ規制当局（Health Canada）は、多発性硬化症に対して用いられるインターフェロンベータの 3 製剤に、重篤な副作用として肝障害（自己免疫性肝炎、肝炎、肝不全を含む）が報告されたことから、投与開始後 6 ヶ月間は定期的な肝機能検査を行うこと等を推奨する旨のドクターレターを公表	平成 15 年 12 月
3	米国	米国にて、Belrex Inc.社（現 Bayer HealthCare Pharmaceutical 社）の Betaseron（本剤の米国での販売名）による肝毒性について、肝機能検査を定期的に行ない、その後定期的に臨床症状がないことを確認するよう推奨する旨のドクターレターを配布	平成 17 年 4 月

措置報告 1 について、本邦においては、「その他の副作用」の項に、「トリグリセリド上昇」及び「膵炎」を追記し、注意喚起を行った（平成 13 年 4 月）。

措置報告 2 及び 3 について、本邦においては、「重要な基本的注意」に肝機能検査を定期的に行うことを推奨し、また、「重大な副作用」の項には「重篤な肝障害」と記載し、注意喚起を行っている。

機構は、以上の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。

6. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する研究報告が 2 報行われた（表 2）。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。

表 2. 研究報告一覧

No.	内容の概要
1	視神経脊髄型多発性硬化症（OSMS）の患者に対して、本剤投与により症状が悪化する可能性が指摘された報告（清水潤ら、厚生労働科学研究費補助金 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 18 年度班会議発表資料）
2	多発性硬化症患者のうち、視神経脊髄炎に特異的な自己抗体（NMO-IgG）／抗アクアポリン 4 抗体（抗 AQP4 抗体）陽性群では、本剤治療の中止率が 80 % と高く、中止理由も「効果不十分又は無効」、「原疾患の増悪」がともに 38 % であったとの報告（吉良潤一ら、厚生労働科学研究費補助金 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 19 年度班会議発表資料）

多発性硬化症の病型の違いによる本剤の治療効果の差に関して、情報が不足していると考えられ、本剤投与により OSMS 患者、或いは NMO-IgG／抗 AQP4 抗体陽性の患者の症状が悪化するとの明確な結論は得られていないと考えられることから、添付文書の改訂等は不要と考えるが今後も情報収集に努める。なお、これら調査研究班の知見は本剤による多発性硬化症の治療において重要な情報になる可能性があると考え、機構とも相談の上、「インターフェロンベータによる多発性硬化症（MS）治療に関する最近の知見について」とする文書を作成し、医療従事者への情報提供を平成 19 年 6 月に実施した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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（薬事法第 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