

インターフェロン β -1a 筋注用製剤の日本における 使用成績調査による安全性及び有効性の検討

牧岡 大器^{1)*} 中谷 経雪¹⁾ Yan Ling¹⁾
鳥居 慎一¹⁾ 斎田 孝彦²⁾³⁾ 吉良 潤一⁴⁾

要旨：日本の実臨床下でのインターフェロン β -1a 筋注用製剤の安全性と有効性検討のため、2006年11月から2010年12月までに登録された本剤投与例全例を対象に観察期間2年の使用成績調査を実施した。全国397施設より調査票が回収され、安全性は1,476例、有効性は1,441例を評価した。安全性評価の86.3%は再発寛解型多発性硬化症であった。主な副作用は発熱（19.24%）、重篤な副作用は多発性硬化症の再発26件、肝機能異常10件であった。有効性検討では、年間再発率は1.07から0.29、総合障害度は3.08から2.94と改善した（各 $P < 0.001$ ）。安全性と有効性プロファイルは既報と同様であった。

（臨床神経 2017;57:553-561）

Key words：インターフェロン β -1a, 多発性硬化症, 使用成績調査, 副作用, 有効性

はじめに

多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）は中枢神経系の炎症性脱髄疾患の一つであり、再発寛解を繰り返す再発寛解型（relapsing-remitting MS; RRMS）と、発症当初から慢性進行性の経過をたどる一次進行型に大別され、欧米のRRMSの約半数は発症後15~20年の経過で、再発がなくても次第に障害が進行する二次進行型へと移行するとされている¹⁾。MS治療で広く使用されているインターフェロン（interferon; IFN） β は最も早く臨床応用された疾患修飾薬であり、本邦においてもMS治療における第一選択薬となっている²⁾。

本邦で使用可能なIFN β の一つであるIFN β -1a（アボネックス[®]）筋注用製剤は米国で開発が開始された薬剤であり、海外第III相試験（MSCRG試験）で身体機能障害の持続的な進行抑制と再発率減少が示されたこと等を受け³⁾⁴⁾、再発型MSを適応として1996年に米国で、1997年に欧州連合（EU）でそれぞれ承認された。さらに米国での承認後に実施された、初発の症状を伴う患者を対象とした海外第III相臨床試験（CHAMPS試験）の結果から⁵⁾、「初発の症状を伴い、臨床的に診断可能な多発性硬化症へ移行するリスクの高い患者」への適応がEU、米国で追加された。本邦では、1999年に希少疾

病用医薬品の指定を受け、2000年より再発型MSを対象とした国内第II相試験を実施し⁶⁾、2006年に「MSの再発予防」を適応として承認された。本剤の長期的な使用についてはCHAMPS試験の10年にわたるフォローアップ研究（CHAMPIONS試験）などで検討され、安全性と、本剤による早期治療開始群では臨床的に確実なMSへの移行抑制効果が治療遅延群よりも高いことが示された⁷⁾⁸⁾。

しかしながら本邦での市販前の治験の対象は少数で、かつ年齢等の対象の制限や併用薬等の治療の制限があり、その情報には限界があることから、承認条件として、MSの再発率等を指標に、本剤長期投与時の有効性と安全性の検討を目的とした製造販売後臨床試験⁹⁾、及び実臨床下での安全性と有効性の把握を目的とした全例調査の実施が付与された¹⁰⁾¹¹⁾。製造販売後臨床試験では、多施設非盲検試験でRRMS患者を対象に、本剤全量投与群50例と、半量を2週間投与した後に全量に増量する漸増投与群50例で2年間検討し、両群で年間再発率（annualized relapse rate; ARR）及び総合障害度評価尺度（Expanded Disability Status Scores; EDSS）の有意な改善と安全性を報告した⁹⁾。本論文では実臨床下での安全性及び有効性を調査した全例使用成績調査の最終結果について報告する。

*Corresponding author: バイオジェン・ジャパン株式会社 [〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号 日本橋一丁目三井ビルディング14階]

¹⁾ バイオジェン・ジャパン株式会社

²⁾ 関西多発性硬化症センター

³⁾ 京都民医連中央病院

⁴⁾ 九州大学大学院医学研究院神経内科学

（Received June 14, 2017; Accepted July 26, 2017; Published online in J-STAGE on September 30, 2017）

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001074

対象患者と調査方法

本調査は、バイオジェン・ジャパン株式会社が「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成16年12月20日厚生労働省令第171号)を遵守して実施した。対象は、全例中央登録方式により2006年11月8日(発売日)から2010年12月2日までに登録され、IFN β -1a(アボネックス[®])筋注用製剤の投与を受けた全患者とした。投与中止の場合を除き観察期間は本剤投与開始後2年とした。データは医師が記載した調査票により収集した。

主な調査項目は、患者背景、投与状況(投与量、投与期間、中止理由、併用薬剤、併用療法)、EDSS、再発回数、臨床検査、有害事象とした。また、重点調査項目としてIFN β -1a中和抗体、クレアチンキナーゼ、注射部位反応を設定した。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象を副作用と定義して評価した。

安全性は、副作用及び重篤な副作用発現頻度の検討に加え、患者背景別の副作用発現率を χ^2 検定にて検討した。有効性では、EDSSは投与前に対する経時的変化をWilcoxonの符号付き順位和検定にて、再発回数はARRを算出して本剤投与開始前1年間との比較をWald検定両側にて検討した。さらに、EDSSは3椎体以上の長大な脊髄病巣(longitudinally extensive spinal cord lesion; LESCL)の有無別に、ARRは本剤投与状況別及びLESCL有無別に層別解析を行った。各解析において、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。統計処理はSAS8.2を用い、有害事象はMedDRA/J version (19.0)を用いてコーディングした。

結 果

解析対象の症例構成

397施設より1,510例の調査票が回収された。調査票回収例のうち、未投与例などを除く1,476例を安全性解析対象、安全性解析対象から適応外使用等を除く1,441例を有効性解析対象とした(Fig. 1)。

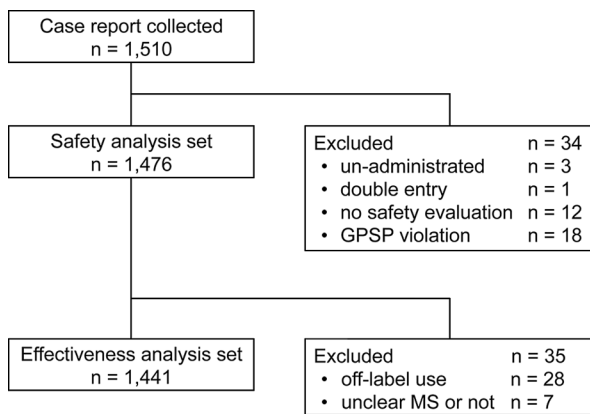


Fig. 1 Patients disposition.
MS, multiple sclerosis.

患者背景をTable 1に示した。平均年齢は38.6歳、女性の割合は67.3%であり、65歳以上の高齢者が2.8%、15歳未満の小児が1.4%であった。MSの病型はRRMSが86.3%と大部分を占め、LESCLありの症例は9.1%であった。

投与継続状況

中止・脱落が550例、変更・中断が13例であり、投与脱落率は38.14% (563/1,476例)であった。中止理由としては有害事象が最も多く(183件)、次が転院であった(141件)。その他、効果不十分(105件)、患者の希望(87件)、来院せず(63件)、診断名の変更(30件)等の中止理由が報告された。

安全性評価

副作用は594例に1,065件を認め、副作用発現率は40.24% (594/1,476例)であった。主な副作用は、発熱(19.24%)、頭痛(4.40%)、倦怠感(4.34%)、インフルエンザ様疾患(3.52%)、MS再発(3.12%)であった(Table 2)。本剤における自己免疫性肝炎の発症は認められなかった。

重篤な有害事象は334例388件に認められ、そのうち292件は本剤との因果関係が否定された。MS再発が258件と最も多く、うち232件は本剤との因果関係が否定された。転帰が死亡の有害事象は8件認められ、うち7件は本剤との因果関係が否定された。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の件数をTable 3に示した。MS再発(26件)が最も多く、他に肝機能異常(10件)、発熱(6件)などを認めた(Table 3)。特定の患者背景を有する症例(15歳未満の小児、65歳以上の高齢者、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、LESCLを有する患者、LESCLを有しない患者)の副作用発現率をTable 4に示した。全体の副作用発現率40.24%に比べて、検討例数は少ないものの、15歳未満の小児副作用発現率が60.00% (12/20例)、腎機能障害患者が53.85% (7/13例)と高く、65歳以上の高齢者の副作用発現率が26.83% (11/41例)と低く、他は38.46~42.54%とほぼ同じであった。小児では、重篤な副作用として発熱、C-反応性蛋白増加、全身性強直性間代性発作(各1例)を認め、非重篤な副作用の全内訳は発熱10例、肝機能異常2例、注射部位反応、注射部位疼痛、頭痛、味覚異常、嘔吐、悪寒、筋肉痛が各1例であった。その他、LESCL有無で安全性プロファイルに差はなく、LESCLを有する患者で特に多く報告された副作用も認められなかった。

重点調査項目であるクレアチンキナーゼ測定は、本剤の反復筋肉内投与によって起こりうる皮膚病変だけでなく、筋病変発現によって起こる症状をもれなく検出するために設定したもので、異常変動を21例に26件を認め、うち副作用は10例13件であった。重点調査項目である注射部位反応は、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射時疼痛、注射部位腫脹、注射部位そう痒感、注射部位発赤のいずれかと定義し、治験で検討できなかった長期投与時の発現を含めた検討のために設定したもので、37例に41件を認め、うち副作用は36例40件であった。その他

Table 1 Patient characteristics (Safety analysis set)

Items	
Number of patients	1,476
Age (years), mean ± SD	38.6 ± 12.2
Elderly (≥ 65 years), n (%)	41 (2.8)
Children (< 15 years), n (%)	20 (1.4)
Female, n (%)	994 (67.3)
Age of MS onset (years), mean ± SD	30.9 ± 11.6
MS type, n (%)	
First (isolated) neurologic symptoms only	97 (6.6)
Relapsing/Remitting type	1,274 (86.3)
Secondary progressive type	76 (5.1)
Primary progressive type	20 (1.4)
Unknown	2 (0.14)
Unclear about MS or not	7 (0.47)
Inpatient /outpatient status, n (%)	
Outpatient	718 (48.6)
Inpatient	221 (15.0)
Inpatient/outpatient	532 (36.0)
Unknown	5 (0.34)
MRI spinal cord lesions extending ≥ 3 vertebral bodies, n (%)	134 (9.1)
With complication(s), n (%)	616 (41.7)
With liver dysfunction, n (%)	78 (5.3)
With kidney dysfunction, n (%)	13 (0.88)
Received prior treatment, n (%)	1,160 (78.6)
Prior treatment with IFN agents, n (%)	621 (53.5)
Period from disease onset to treatment start (month), median (min-max)	68.5 (0-575)
Period from the last relapse to treatment start (days), median (min-max)	76.0 (0-6,189)
No of previous relapses, median (min-max)	
2 years ago-1 year ago	1.0 (0-15)
1 year ago-present	1.0 (0-19)
i.m. IFNβ-1a treatment period (day), median (min-max)	730.0 (1-2,911)
i.m. IFNβ-1a total dosage (μg), median (min-max)	3,150.00 (8.0-12,480.0)

MS, multiple sclerosis; IFN, interferon.

の重点調査項目の IFNβ-1a 中和抗体は、海外で発現が報告されていること、治験で検討できなかった長期投与時の発現を含めた検討のために設定したが、測定が実施されたのは 7 例のみであり、うち 1 例が陽性かつ持続例であった。

有効性評価

ARR は、全例において投与開始 1 年前の 1.07 と比較して観察期間中では 0.29 と有意に減少した ($P < 0.001$) (Fig. 2A)。EDSS は、本剤投与開始時と比べ、投与開始 3 ヶ月後以降で有意な改善を認め ($P < 0.001$)、身体機能障害の進行抑制が認められた (Fig. 2B)。

LESCL 有群及び無群の ARR と EDSS の結果を Fig. 3 に示した。ARR は LESCL の有無にかかわらず有意な改善を認めた ($P < 0.001$) (Fig. 3A)。投与状況別にみると、投与継続群では LESCL 有無にかかわらず ARR が有意に改善したのに対し、中止・脱落群においては LESCL 無群でのみ有意な改善

が認められた (Fig. 3A)。EDSS 平均値は、LESCL 無群では観察期間を通じて投与前よりも有意に改善し (各 $P < 0.001$, $P = 0.003$)、身体機能障害の進行抑制を認めたが、LESCL 有群では投与開始 3 ヶ月後、18 ヶ月後のみ有意な改善を認めた (Fig. 3B)。

考 察

新薬承認のための治験にはさまざまな限界があり、新薬販売後の実臨床下での薬剤の安全性モニタリングの確認の重要性が日米 EU 医薬品規制調和国際会議ガイドライン「臨床上の安全性」の項 (ICH-E2) 等で取り上げられ、各国で実施されている。本論文は、本邦における IFNβ-1a 筋注用製剤の実臨床下での安全性と有効性を検討した唯一の大規模観察研究の最終成績報告である。

本剤は、欧米で先行して販売・使用されており、本調査で

Table 2 Adverse drug reactions (incidence \geq 1%) for which a causal relationship with the drug could not be ruled out.

Adverse drug reactions	Number of events, incidence* (%)
Total number of patients**	594/1,476 (40.24)
Total number of events**	1,065
Psychiatric disorders	43 (2.91)
Depression	25 (1.69)
Nervous system disorders	142 (9.62)
Headache	65 (4.40)
Multiple sclerosis relapse	46 (3.12)
Gastrointestinal disorders	24 (1.63)
Hepatobiliary disorders	51 (3.46)
Hepatic function abnormal	42 (2.85)
Skin and subcutaneous tissue disorders	56 (3.79)
Rash	16 (1.08)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	42 (2.85)
Arthralgia	20 (1.36)
General disorders and administration site conditions	392 (26.56)
Influenza like illness	52 (3.52)
Malaise	64 (4.34)
Pyrexia	284 (19.24)
Investigations	85 (5.76)
ALT increased	16 (1.08)
White blood cell count decreased	18 (1.22)

*When a patient experienced same adverse events more than once, number of event was counted as 1. **Cumulative total numbers reported in the drug use results survey. ALT, alanine transaminase.

得られた日本人の使用実態下での安全性プロファイルの結果は、欧米で報告されているこれまでの報告と同様であった¹²⁾。本調査での副作用発現率は約40%であり、国内の臨床試験⁶⁾⁹⁾及び海外の主要臨床試験2試験³⁾⁵⁾よりも低値であった。一般に、治験より製造販売後調査では副作用発現頻度が低いことが知られているが、治験では日常診療に比べ、より多くの診察・検査が実施される等の結果と考える。IFN β -1a筋注用製剤の副作用で最もよくみられる副作用はインフルエンザ様症状であり、国内治験で80%⁶⁾、国内製造販売後臨床試験で90%以上⁹⁾と報告されている。一方、本調査で最も発現頻度の高かった副作用は発熱で約19%、インフルエンザ様疾患発現率は約4%であった。インフルエンザ様症状には発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛などが含まれるため、これまでの報告ではインフルエンザ様症状として報告されていた副作用が本調査では別の副作用として報告された可能性も考えられる。また、インフルエンザ様症状の発現は、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) の併用¹³⁾¹⁴⁾や、本剤導入の際に漸増法を用いることで副作用の発現が低下することが報告されている¹⁵⁾。副作用の発現抑制としてNSAIDsの併用を行う等の情報提供を行っていることから、副作用の軽減措置が適切に取られた結果が寄与している可能性も考えられた。

重篤な副作用については、MSの再発が最も多く26件、次

いで肝機能異常の10件であった。臨床検査値異常として報告された症例は、それぞれ上限基準値を2倍から3倍、又は下限基準値を下回り、中等症から重症で報告された。本剤の中止又は減量の処置がほとんどの症例で行われ、全ての症例が軽快又は回復した。患者背景別に検討した副作用発現率では、小児、腎機能障害患者で数値が高く、一方で高齢者の副作用発現率は低かったが、例数が少ないため、これら患者背景と副作用発現頻度の関係は明確でない。また、妊産婦、胎児に関する安全性については、既報で詳細を報告済みである¹⁰⁾。以上より、本剤の安全性で臨床問題となる新たな所見は認められなかった。

本調査期間2年の間に治療を中止した症例は563例であり、その理由は選択式で該当する全ての中止理由を回答する形式で調査した。有害事象発現による中止の他、効果不十分や診断名の変更による中止が認められた。これらの症例では、中止後、別の治療が選択されたものと推察されるが、変更された治療内容は集積しておらず、詳細は不明である。

有効性について本調査の中間評価時と大きな差異はなく¹¹⁾、IFN β -1a筋注用製剤投与により2年間にわたるARRの有意な減少及び身体機能障害の進行抑制が認められた。

多発性硬化症を早期に確定することは予後改善のために重要であり、その確定診断には他疾患との鑑別が重要である。このため、髄液所見や簡素化されたMRI所見を用いた

Table 3 Serious adverse events for which a causal relationship with the test drug could not be ruled out.

Serious adverse drug reactions	number of cases	Serious adverse drug reactions	number of cases
Infections and infestations	6	Vomiting	1
Cytomegalovirus infection	1	Hepatobiliary disorders	14
Epididymitis	2	Hepatic function abnormal	10
Herpes zoster	1	Hepatic necrosis	1
Pneumonia	1	Hepatitis acute	2
Infective aneurysm	1	Drug-induced liver injury	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	Skin and subcutaneous tissue disorders	4
Thymoma	1	Drug eruption	2
Endocrine disorders	1	Psoriasis	1
Thyroiditis subacute	1	Rash	1
Psychiatric disorders	4	Musculoskeletal and connective tissue disorders	4
Depression	1	Arthralgia	1
Intentional self-injury	1	Back pain	1
Suicide attempt	1	Muscle spasms	1
Depressive symptom	1	Muscular weakness	1
Nervous system disorders	37	Reproductive system and breast disorders	1
Ataxia	1	Balanoposthitis	1
Atonic seizures	1	General disorders and administration site conditions	9
Epilepsy	2	Asthenia	2
Generalised tonic-clonic seizure	1	Death	1
Myasthenia gravis	1	Pyrexia	6
Paralysis	1	Investigations	10
Paraplegia	1	ALT increased	1
Seizure	3	AST increased	1
Multiple sclerosis relapse	26	Blood bilirubin increased	1
Eye disorders	1	Blood creatine phosphokinase increased	1
Retinopathy	1	C-reactive protein increased	1
Gastrointestinal disorders	4	Gamma-GT increased	1
Duodenal ulcer	1	Granulocyte count decreased	1
Nausea	1	White blood cell count decreased	2
Stomatitis	1	Hepatic enzyme increased	1

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; Gamma-GT, gamma-glutamyl transferase.

McDonald 診断基準や抗アクアポリン 4 抗体などの抗体検査が鑑別に用いられる¹⁶⁾。本調査実施時期には明確でなかった視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) が、昨今では明確に MS と別の疾病として診断されるようになった。IFNβ の投与は NMOSD を増悪させるという報告があり¹⁷⁾、本剤の投与を考慮するにあたって NMOSD との鑑別は重要である。LESCL の存在は NMOSD 診断の際のポイントの一つであり¹⁸⁾、LESCL を有する症例は NMOSD のリスクがあると考えられることから、本調査では LESCL 有無別の有効性解析を探索的に行った。ARR については、治療継続群では LESCL 有無にかかわらず同等に ARR の有意な改善を認め、中止・脱落群では LESCL 無群でのみ有意な改善を認めた。また、EDSS については、LESCL 無群では全体と同様に全期間で有意な改善を認め、LESCL 有群では 3 ヶ月後及び 18 ヶ月後のみ有意な改善を認めた。一方、LESCL を有した

症例の再発抑制に関する本剤の有効例 (レスポンドー) は 72% との報告もある¹¹⁾。これらを総合すると、本剤の LESCL 有群に対する有用性は確認できたものの、LESCL 有群で中止・脱落した症例には当時診断できなかった NMOSD が含まれていた可能性が否定できない。今後、脊髄 MRI、抗アクアポリン 4 抗体の測定が実施され、MS 及び NMOSD の新診断基準が適応された上での LESCL を有した MS 患者における本剤の検討が必要である。

以上より、実臨床下で行われた観察期間 2 年の本調査から、本剤の安全性のプロファイルはこれまでの報告と同様であり、臨床問題となる新たな安全性所見は認められなかった。また、2 年間にわたる本剤の投与によって ARR の有意な改善効果及び EDSS の進行抑制効果が確認できた。これらの結果から、IFNβ-1a 筋注用製剤は実臨床下で日本人 MS 患者における MS 再発、身体機能障害進行の予防に有用であると考えられた。

Table 4 Adverse drug reactions for which a causal relationship with the drug could not be ruled out by patient characteristics.

Patient characteristics	n	n (%) of patients with adverse drug reactions	95% CI
Total	1,476	594 (40.24)	37.73–42.80
Children (< 15 years)	20	12 (60.00)	36.05–80.88
Elderly (≥ 65 years)	41	11 (26.83)	14.22–42.94
Pregnant and parturient women	17	7 (41.18)	18.44–67.08
Patients with kidney dysfunction	13	7 (53.85)	25.13–80.78
Patients with liver dysfunction	78	30 (38.46)	27.66–50.17
Patients with LESCL	134	57 (42.54)	34.04–51.37
Patients without LESCL	1,152	467 (40.54)	37.69–43.44

LESCL, longitudinally extensive spinal cord lesion.

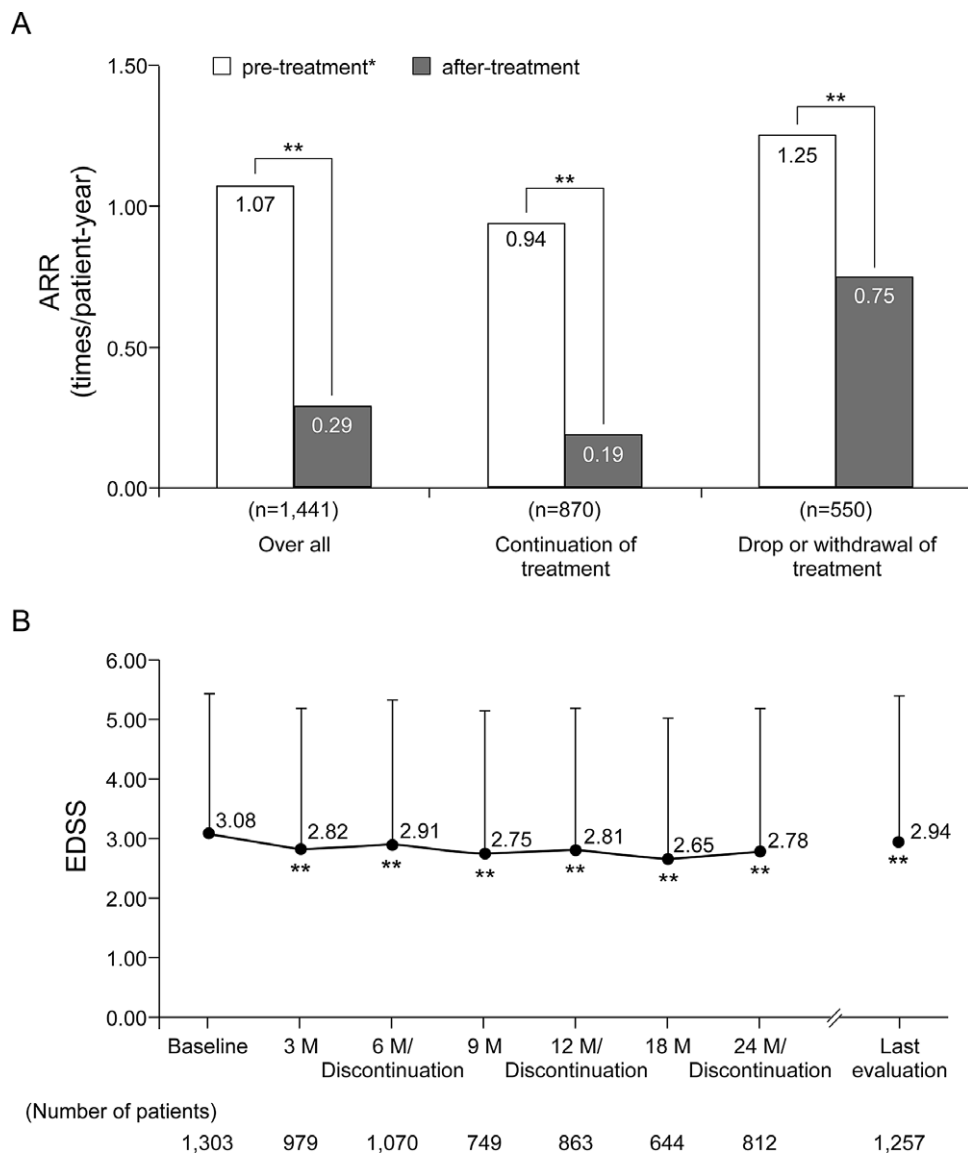


Fig. 2 ARR and EDSS scores in effective analysis set.

The mean ARR (A) and EDSS scores (B) are shown. The error bar shows standard deviation. *From 1 year before to treatment start, ** $P < 0.001$ by Wald test (two-sides test) (A) or Wilcoxon's signed rank sum test (B). ARR, annualized relapse rate; EDSS, Expanded Disability Status Scores; M, months.

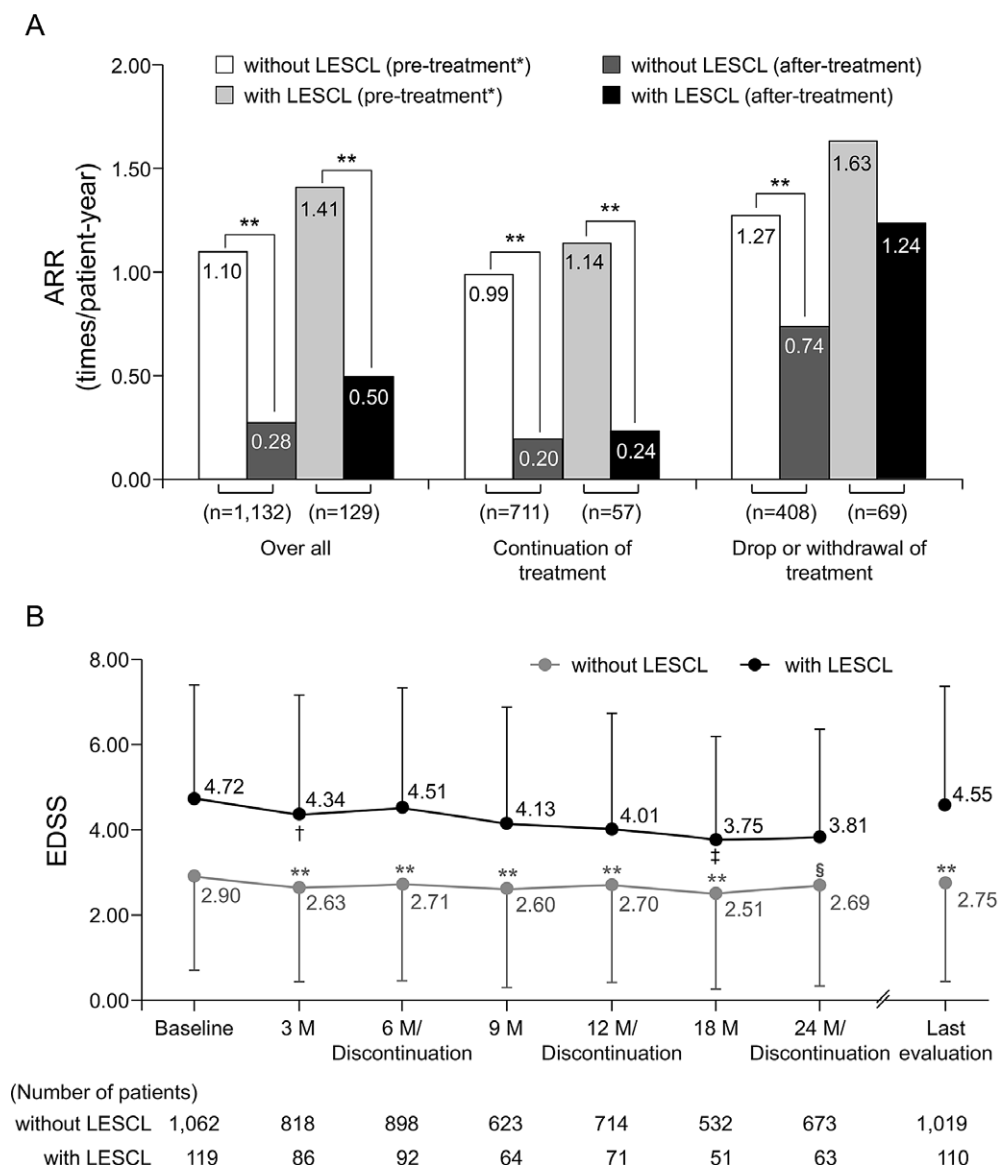


Fig. 3 Evaluation of effectiveness in the patients with or without LESCL.

The mean ARR (A) and EDSS scores (B) are shown. The error bar shows standard deviation. *From 1 year before to treatment start, ** $P < 0.001$ by Wald test (two-sides test) (A). ** $P < 0.001$, † $P = 0.013$, ‡ $P = 0.023$, § $P = 0.003$ by Wilcoxon's signed rank sum test, respectively (B). ARR, annualized relapse rate; EDSS, Expanded Disability Status Scores; LESCL, longitudinally extensive spinal cord lesion; M, months.

謝辞：本調査の統計解析は、バイオジェン・ジャパン株式会社の資金提供によりシミック株式会社の統計解析部が実施した。本論文の初稿作成及び編集は、バイオジェン・ジャパン株式会社の資金提供により、著者の指示に基づいてSpringer Healthcare, inScience communicationsの林こころ、PhDが行った。

本調査は、バイオジェン・ジャパン株式会社の資金提供により実施された。

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体、
 牧岡大器、中谷経雪、Yan Ling、鳥居慎一：給与：バイオジェン・ジャパン株式会社、株式保有：バイオジェン・ジャパン株式会社
 斎田孝彦：顧問料：バイオジェン・ジャパン株式会社、小野薬品工

業株式会社、TDS ジャパン株式会社、武田薬品工業株式会社、講演料：アステラス製薬株式会社、バイオジェン・ジャパン株式会社、バイエル薬品株式会社、第一三共株式会社、化血研、メルクセローノ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、日本製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、小野薬品工業株式会社、サノフィ株式会社、帝人ファーマ株式会社、原稿料：田辺三菱製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社

吉良潤一：講演料：バイオジェン・ジャパン株式会社、奨学寄附金：ノバルティスファーマ株式会社、ファイザー株式会社、寄付講座：田辺三菱株式会社、日本血液製剤機構、バイエル薬品株式会社

文 献

- 1) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-286.
- 2) 「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬化症治療ガイドライン 2010. 東京;医学書院:2010.
- 3) Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
- 4) Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997;49:358-363.
- 5) Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. The CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
- 6) Saida T, Itoyama Y, Tashiro K, et al. Intramuscular interferon beta-1a is effective in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pre-treatment versus treatment comparison study of gadolinium-enhanced MRI brain lesions. *Mult Scler* 2012;18:1782-1790.
- 7) Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. CHAMPIONS Study Group. *Neurology* 2006;66:678-684.
- 8) Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the controlled high-risk Avonex multiple sclerosis prevention study in ongoing Neurol. *Arch Neurol* 2012;69:183-190.
- 9) Saida T, Kira J, Ueno Y, et al. Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;7:102-108.
- 10) Shimizu Y, Makioka H, Harada N, et al. Outcomes of pregnancy during interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: interim results of a postmarketing surveillance study. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015;6:402-408.
- 11) Saida T, Makioka H, Kira J. Safety and efficacy response to interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: interim results of a postmarketing surveillance study. *Clin Exp Neuroimmunol* 2016;7:59-65.
- 12) バイオジェン・ジャパン株式会社. 遺伝子組換え型インターフェロン β -1a 製剤 アボネックス[®] 筋注 30 μ g ペン添付文書 (第4版). 2016.
- 13) Brandes DW, Bigley K, Hornstein W, et al. Alleviating flu-like symptoms with dose titration and analgesics in MS patients on intramuscular interferon beta-1a therapy: a pilot study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1667-1672.
- 14) Río J, Nos C, Bonaventura I, et al. Corticosteroids, ibuprofen, and acetaminophen for IFNbeta-1a flu symptoms in MS: a randomized trial. *Neurology* 2004;63:525-528.
- 15) Matson MA, Zimmerman TR, Tuccillo D, et al. Dose titration of intramuscular interferon beta-1a reduces the severity and incidence of flu-like symptoms during treatment initiation. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2271-2278.
- 16) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- 17) Tanaka M, Tanaka K, Komori M. Interferon-beta(1b) treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol* 2009;62:167-170.
- 18) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.

Abstract**Safety and effectiveness of interferon β -1a intramuscular therapy:
results of the postmarketing drug surveillance in Japan**

Haruki Makioka¹⁾, Fuyuki Nakaya, M.S.¹⁾, Yan Ling, M.D., Ph.D.¹⁾,
Shinichi Torii, Ph.D.¹⁾, Takahiko Saida, M.D., Ph.D.²⁾³⁾, Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.⁴⁾

¹⁾Biogen Japan Ltd

²⁾Kansai Multiple Sclerosis Centre

³⁾Department of Neurology, Kyoto Min-iren Central Hospital

⁴⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

To investigate the safety and effectiveness of the interferon β -1a intramuscular injection under clinical conditions in Japan, we conducted an all-case postmarketing surveillance with a 2-year follow-up of patients who were registered during the period between November 2006 (product launch) and December 2010. Case reports were collected from 397 institutions. The safety analysis included 1,476 patients, and the effectiveness analysis included 1,441 patients. Of the patients included in the safety analysis, 86.3% had relapsing-remitting multiple sclerosis. The most common adverse drug reaction was pyrexia (19.24%). Serious adverse events included multiple sclerosis relapse (26 cases) and abnormal hepatic function (10 cases). In the effectiveness analysis, the annualized relapse rate improved significantly from 1.07 to 0.29 ($P < 0.001$). There was also a significant improvement in the expanded disability status scale from 3.08 to 2.94 ($P < 0.001$). The results of the safety and effectiveness profile were consistent with those in previous reports.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:553-561)

Key words: IFN β -1a, multiple sclerosis, postmarketing drug surveillance, adverse drug reaction, effectiveness
