

各論Ⅱ

主に再発・障害進行の防止

CQ 3-1

インターフェロン β 製剤は再発予防に有効か

推奨

再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis ; RRMS) の再発予防には、インターフェロン β (interferon- β ; IFN β)-1b 800 万国際単位 (8 MIU) 隔日皮下注射もしくは、IFN β -1a 30 μ g (6 MIU) 週 1 回筋肉内投与が推奨される。臨床的あるいは画像上の再発を認める二次性進行型多発性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis ; SPMS) においても再発予防効果が期待できるが (**グレード A**)、再発のない SPMS や一次性進行型多発性硬化症 (primary progressive multiple sclerosis ; PPMS) での臨床効果は明確でない。

背景・目的

天然型ヒト IFN β に対して、遺伝子組換え技術によって産生される遺伝子組換え型 IFN β は、そのアミノ酸配列と糖鎖の有無によって IFN β -1a と IFN β -1b とに分類される。IFN β -1a はヒト IFN の組換え遺伝子をチャイニーズハムスター卵巣細胞に組み込み作製するため、天然型ヒト IFN β と同様な糖鎖を有し、全く同一のアミノ酸配列をもつ。一方 IFN β -1b は、大腸菌を宿主細胞とするために糖鎖を欠き、しかも 17 位のアミノ酸がセリンに置換され、1 位のメチオニンが脱落している。いずれの製剤も、多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) の再発率を低下させ、活動性の炎症性脱髄病巣の出現を抑制し、将来の身体機能障害の進行を遅延させる効果が期待できる。日本の医療保険では、2000 年 11 月 17 日に「再発予防と進行抑制」を効能・効果として IFN β -1b (ベタフェロン[®]) が、2006 年 9 月 15 日に「再発予防」を効能・効果として IFN β -1a (アボネックス[®]) が薬価基準収載されている。

解説・エビデンス

1. 再発寛解型 MS に対する IFN β 製剤の再発予防効果

IFN β 製剤では、欧米において二重盲検ランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) が実施され、再発寛解型 MS に対する再発予防効果が確認されている (エビデンスレベル II)。

1) IFNβ-1b の再発寛解型 MS に対する臨床試験^{1,2)}

北米における試験では、Kurtzke の総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke ; EDSS) 5.5 以下で 2 年間に 2 回以上の再発があった 372 例を、偽薬、1.6 MIU、8 MIU の 3 群に分け、隔日皮下注射を 2 年間行い、その後の継続試験では最終的に 5 年間追跡が行われた。2 年の投与期間中、8 MIU 群では偽薬群に比し年間再発率が 34% 減少 ($p < 0.0001$) した。また 5 年間の最終解析では、偽薬群で脳総病巣面積の増加が平均年間 6% 続くのに対して、8 MIU 群では 5 年後でも増加を認めず、T2 病巣増加への顕著かつ有意な抑制効果が長期間持続することが示された。

日本人 MS 患者 205 例を対象とした試験では、偽薬群を設定せず 1.6 MIU および 8 MIU の 2 群のみ設定され、隔日皮下注射が 2 年間行われた (エビデンスレベル II)³⁾。高用量群では低用量群に比較して年間再発率が 28.6% ($p = 0.047$) 減少した。また、脳 MRI T2 病巣面積は、開始時に比べ最終観察時点で 1.6 MIU 群で +2.4%、8 MIU 群で -16.3% と有意に高用量群で減少していた ($p = 0.035$)。

2) IFNβ-1a の再発寛解型 MS に対する臨床試験^{4,5)}

北米における試験では、Poser らの診断基準により診断確実とされた再発寛解型 MS 301 例を対象に、IFNβ-1a 30 μg (143 例) または偽薬 (158 例) を週 1 回、最長 2 年間にわたり筋肉内投与が行われた。年間再発率は偽薬群で 0.90 回/症例、実薬群で 0.61 回/症例であり、実薬群で有意に低かった ($p = 0.002$)。投与開始 1 年後の Gd 増強病巣数も、偽薬群で 1.59 ± 0.31 個に対して、実薬群では 1.04 ± 0.28 個と有意に少なかった ($p < 0.05$)。

わが国で行われた試験では、Poser らの診断基準により臨床的または検査的に診断確実とされた再発寛解型 MS 25 例を対象に、非盲検下で IFNβ-1a 30 μg が週 1 回筋肉内投与された⁶⁾。年間再発率は投与前後で 61.4% 低下し、Gd 増強病巣数や新規 Gd 増強病巣数の中央値も、投与前後でそれぞれ 72%、50% 減少した。

2. SPMS に対する IFNβ 製剤の再発予防効果

IFNβ-1b の SPMS に対する臨床試験が欧州と北米で行われた (エビデンスレベル II)。欧州における試験では⁷⁻⁹⁾、EDSS が 3.0~6.5 の患者で、治療開始前 2 年間に 2 回以上の再発か、EDSS が 1.0 以上進行した SPMS 718 例を対象に、偽薬群と IFNβ-1b 8 MIU 投与群に分け、隔日皮下注射が行われた。偽薬群と比較して、実薬群では 31% の再発抑制効果が認められ ($p = 0.0002$)、再発寛解型 MS と同様の結果であった。また、脳総病巣面積や新たな活動性病変の出現も、実薬群で有意に減少した ($p < 0.0001$)。

北米における試験は、18~65 歳までの患者で EDSS が 3.0~6.5、スクリーニング前の 2 年間に EDSS が 1.0 以上進行した SPMS 939 例を対象に、偽薬群と 8 MIU 投与群、5 MIU/m² 投与群の 3 群に分け、3 年間追跡された¹⁰⁾。欧州の結果と同様に、実薬群では再発率を 36% 抑制、新たな MRI 上の活動性病変の出現を 71% 抑制する効果が認められた。

3. Clinically isolated syndrome (CIS) に対する IFNβ 製剤の臨床効果 (エビデンスレベル II)

CIS 患者を対象とした IFNβ-1b の臨床試験 [BENEFIT (Betaferon®/Betaseron® in Newly Emerging MS For Initial Treatment) 試験] では、2 年間の追跡期間中に Poser の診断基

準により臨床的に確実な MS となる率は、偽薬群 25.6% に対して実薬群は 9.5% ($p < 0.0001$)、また McDonald の診断基準で MS と診断される率は、偽薬群で 48.3% であったのに対して実薬群では 23.6% ($p < 0.00001$)と、有意な抑制効果を認めた^{11,12)}。また open-label の継続試験で計 3 年間追跡したところ、はじめから実薬を使用した即時治療群は、偽薬の後に実薬を使用した遅延治療群に比較し、身体機能障害の進行リスクが 40% 減少した ($p = 0.022$)。5 年次の評価でも、臨床的に診断確実な MS への進行を 37% ($p = 0.003$)、McDonald の診断基準による MS への進行も 45% ($p < 0.0001$)、それぞれ有意に抑制する効果が確認された。また、身体機能障害の進行リスクも 24% 減少することが確認されたが、統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.177$)。

CIS 患者を対象とした IFN β -1a の臨床試験 [CHAMPS (Controlled High-Risk Subjects AVONEX[®] MS Prevention Study) 試験] でも、投与開始後 2 年以内に臨床的に診断確実な MS を発症する割合は、偽薬群で 38.6%、実薬群で 21.1% と推定され、臨床的に診断確実な MS の発症は 44% 抑制された¹³⁾。また open-label の継続試験として、CHAMPS 試験において実薬が投与されていた症例を即時治療群、偽薬が投与されていた症例を遅延治療群とし、すべての症例に対して IFN β -1a 30 μ g を週 1 回筋肉内投与し、無作為化から 5 年間観察したところ [CHAMPIONS (Controlled High-Risk AVONEX[®] MS Prevention Study In Ongoing Neurologic Surveillance) 試験]、即時治療群は遅延治療群に比べ診断確実な MS の累積発症率が 5 年間にわたり有意に低く、臨床的に診断確実な MS の発症が 43% 抑制された¹⁴⁾。また 5 年間の年間再発率は即時治療群で有意に低かったが (0.17 ± 0.24 回/症例 vs 0.32 ± 0.51 回/症例, $p = 0.02$)、5 年後の身体機能障害のレベルや新規または拡大 T2 病巣数の中央値は両群間で有意差を認めなかった。

MS の初発症状と考えられる CIS として神経症状が出現したときには、すでに神経細胞や軸索の不可逆的な変性・脱落が進行していることが示されており、長期的な予後を考慮してできるだけ早期に IFN β 製剤の投与を開始することが望ましい。

文献

- 1) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 ; 43(4) : 655-661.
- 2) Zhao GJ, Koopmans RA, Li DK, et al. Effect of interferon beta-1b in MS : assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. *Neurology*. 2000 ; 54(1) : 200-206.
- 3) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al ; Interferon Beta-1b Multiple Sclerosis Study Group of Japan. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients : a randomized, multicenter study. *Neurology*. 2005 ; 22 ; 64(4) : 621-630.
- 4) 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(3) : 285-294.
- 5) Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol*. 1998 ; 43(1) : 79-87.
- 6) 隅野留理子. 多発性硬化症治療薬インターフェロンベータ-1a 製剤(アボネックス[®]筋注用シリンジ 30

- μg)の薬理学的特性および臨床試験成績. 日薬理誌. 2007 ; 129(3) : 209-217.
- 7) Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*. 1998 ; 352(9139) : 1491-1497.
 - 8) Molyneux PD, Barker GJ, Barkhof F, et al ; European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. Clinical-MRI correlations in a European trial of interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology*. 2001 ; 57(12) : 2191-2197.
 - 9) Molyneux PD, Kappos L, Polman C, et al. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2000 ; 123(Pt 11) : 2256-2263.
 - 10) Panitch H, Miller A, Paty D, et al. North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS : results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004 ; 63(10) : 1788-1795.
 - 11) Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 ; 67(7) : 1242-1249.
 - 12) Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al ; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007 ; 370(9585) : 389-397.
 - 13) Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 ; 343(13) : 898-904.
 - 14) Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al ; CHAMPIONS Study Group. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006 ; 66(5) : 678-684.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

Pub Med 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (interferon-beta or IFN-beta or betaferon or Interferon Type I) AND (recurrence or relapse) AND (chemoprevention or prophylaxis or prevention or preventive) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 85 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (Interferon Beta or インターフェロンβ or IFN-beta or betaferon or インターフェロンベータ or IFNβ or “Interferon Beta-1b”/TH or “Interferon Beta 1a”/TH) AND 再発 AND (予防 or 防止) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 27 件

CQ 3-2

インターフェロンβ製剤は障害の進行防止に有効か

推奨

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) の身体機能障害の進行は、脱髄よりむしろ軸索障害の進行と関連する。早期にインターフェロンβ (interferon-β ; IFNβ) 製剤の投与を開始することで、炎症に起因する軸索障害の進行を遅延させ、身体機能障害の進行を抑制することが期待できる。しかし、炎症性活動性病巣がなく臨床的あるいは画像上の再発を認めない場合には、身体機能障害の進行に対する治療効果は明確でない。

再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis ; RRMS) (グレード A)

再発のある二次性進行型多発性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis ; SPMS) (グレード B)

再発の明確でない SPMS (グレード C1)

一次性進行型多発性硬化症 (primary progressive multiple sclerosis ; PPMS) (グレード D) (ただし、PPMS か SPMS かの鑑別が難しい症例では、MRI 上での活動性病巣を認める場合は SPMS の可能性も考慮して使用してもよい、グレード C1)

背景・目的

IFNβ 製剤の主たる作用機序は、免疫調節作用あるいは抗炎症作用が想定されており、炎症性活動性病巣の出現を抑制し、再発率を低下させることで長期的予後を改善していると考えられる。

解説・エビデンス

1. 再発寛解型 MS に対する IFNβ 製剤の進行抑制効果

IFNβ 製剤では、欧米において二重盲験ランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) が実施され、再発寛解型 MS に対する障害度進行の抑制効果が確認されている (エビデンスレベル II)。

1) IFNβ-1b の再発寛解型 MS に対する臨床試験

北米における 2 年間の試験において、8 MIU 群では 3 か月にわたって Kurtzke の総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke ; EDSS) が 1.0 以上進行した患者の割合が 29% 減少したが、統計学的に有意ではなかった¹⁾。しかし 3 年間の試験では、EDSS が 1.0 以上進行した患者の割合は有意に減少した (-31% ; p=0.043)。認知機能²⁾ や QOL の改善効果³⁾ も報告されている。

2) IFNβ-1a の再発寛解型 MS に対する臨床試験

北米における試験では、主要評価項目は身体機能障害の持続的進行の開始までの期間と

され、EDSS 1.0以上の悪化が6か月以上持続した場合と定義された^{4,5)}。Kaplan-Meier生存曲線から、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症例の割合は偽薬群で34.9%、実薬群で21.9%と推定された($p < 0.05$)。指数関数モデルから得られた持続的進行開始までの期間の中央値は、偽薬群で3.1年、実薬群で5.4年であり、実薬群で有意に長かった($p < 0.05$)。

2. SPMS に対する IFNβ 製剤の進行抑制効果

欧州におけるIFNβ-1bの試験では、偽薬群に比べ実薬群では、EDSS 1.0の障害度進行が22% ($p = 0.0008$)遅延し、障害度進行の時期も2~3年で9~12か月遅延させる効果が認められた(エビデンスレベルII)^{6,7)}。また、車椅子生活に至る率も33%減少した($p = 0.01$)。一方、北米におけるIFNβ-1bの試験では、主要評価項目であるEDSSによる障害度進行の抑制効果は認められなかった(エビデンスレベルII)⁸⁾。

2つの試験で異なる結果が導き出された原因として、欧州の試験対象患者は北米の対象患者に比較して、発症年齢が若く、罹病期間が短く、投与開始前・投与期間中の再発回数や画像所見から活動性がより高かったことが指摘されている⁹⁾。したがって、進行型MSであっても、再発を繰り返す場合や画像上の上乗せが認められる場合には進行抑制効果が期待できる。

3. PPMS に対する IFNβ 製剤の進行抑制効果

LearyらはPPMS 50例を対象に、IFNβ-1a 30 μg 投与群(15例)と60 μg 投与群(15例)、偽薬投与群(20例)の3群に分け、週1回筋肉内投与を2年間行った(エビデンスレベルII)¹⁰⁾。障害度進行は、3か月以上にわたるEDSSの悪化がbaseline EDSSが5.0以下の場合に1以上、5.5以上の場合に0.5以上と定義された。3か月ごとに最長2年間にわたり追跡が行われたが、3群間あるいは治療群(30 μg 投与群+60 μg 投与群)と偽薬投与群との間に持続する障害度進行に有意差は認められなかった。

Montalbanらは、PPMS 49例を含む進行型MS患者73例を、偽薬群とIFNβ-1b 8MIU 投与群に分け、隔日皮下注投与を2年間行った(エビデンスレベルII)¹¹⁾。障害度進行は、6か月以上にわたるEDSSの悪化がbaseline EDSSが5.0以下の場合に1以上、5.5以上の場合に0.5以上と定義された。投与開始1年後、2年後いずれの時点においても、両群間で障害度進行に有意差は認められなかった。この試験結果は学会抄録として報告され、査読のある論文としての報告はなされていない。

いずれの試験も、単一施設、少数例での二重盲験RCTであるが、主要評価項目であるEDSSによる障害度進行の抑制効果は認められなかった。

文献

- 1) Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 ; 43(4) : 662-667.
- 2) Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology*. 1996 ; 47(6) : 1463-1468.
- 3) Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Cole B, et al. The quality-of-life effects of interferon beta-1b in

- multiple sclerosis. An extended Q-TWiST analysis. *Arch Neurol.* 1997 ; 54(12) : 1475-1480.
- 4) 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(3) : 285-294.
 - 5) Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol.* 1998 ; 43(1) : 79-87.
 - 6) Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet.* 1998 ; 352(9139) : 1491-1497.
 - 7) Molyneux PD, Barker GJ, Barkhof F, et al ; European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. Clinical-MRI correlations in a European trial of interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology.* 2001 ; 57(12) : 2191-2197.
 - 8) Panitch H, Miller A, Paty D, et al ; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS : results from a 3-year controlled study. *Neurology.* 2004 ; 63(10) : 1788-1795.
 - 9) Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS : a combined analysis of the two trials. *Neurology.* 2004 ; 63(10) : 1779-1787.
 - 10) Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, et al. Interferon beta-1a in primary progressive MS : an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology.* 2003 ; 60(1) : 44-51.
 - 11) Montalban X. Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004 ; 10(Suppl 1) : S62 ; discussion 62-64.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

Pub Med 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND(interferon-beta or IFN-beta or betaferon or Interferon Type I)AND disability AND(progression or progressi* or development or develop*)AND((modifying or delayed)or (chemoprevention or prophylaxis or prevention or preventive or prevent*))AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 102 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND(Interferon Beta or インターフェロンβ or IFN-beta or betaferon or インターフェロンベータ or IFNβ or “Interferon Beta-1b”/TH or “Interferon Beta 1a”/TH)AND(進行 or 悪化)AND(予防 or 防止 or 抑制)AND(IDAT=1983/1/1 : 2008/9/30)AND(LA=日本語, 英語 CK=ヒト)=13 件

CQ 3-3

インターフェロンβ製剤はどのように使用するか

推奨

初回投与量の設定など、具体的な漸増の方法は個別に決定されるべきであるが、IFNβ製剤は少量より開始し、有害事象の発現状況を観察しながら漸増する方法が推奨される(グレードC1)。

背景・目的

欧米の添付文書では、漸増法にてIFNβ-1bを導入することが推奨されている。2MIUで開始し、有害事象の発現状況を観察しながら1週間ごとに2MIUずつ増量する方法がある(総説)¹⁾。IFNβ-1aにおいても同様に標準量の1/4もしくは1/2量からの投与方法が推奨されている(総説)²⁾(エビデンスレベルIVb)³⁾。

解説・エビデンス

IFNβ-1a投与を開始する患者において、非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)の投与を行いながら漸増法を行うことでインフルエンザ様症状の発現が低下することが報告されている³⁾。この試験は47例を対象としたopen-label試験で、NSAIDs(アセトアミノフェン/パラセタモールもしくはイブプロフェン)を併用してIFNβ-1aを100%用量(週1回30μg)で開始する群、1/4量から開始して6週かけて漸増し7週目に100%用量とする群、1/2量を6週間投与して7週目に100%用量とする群のいずれかに無作為に割り付けが行われた。導入後2週間のインフルエンザ様症状の発現は、100%用量で開始した群に比べて1/4量から開始して漸増した群で有意に低く(p=0.015)、その後の期間でも同様の傾向がみられた(エビデンスレベルIVb)。

BENEFIT(Betaferon®/Betaseron® in Newly Emerging MS For Initial Treatment)試験では、表1のスケジュールに従った漸増法にてIFNβ-1bの導入が行われた(エビデンスレベルII)⁴⁾。最初の3か月間は、NSAIDs(アセトアミノフェン/パラセタモールもしくはイブプロフェン)の投与が推奨され、その後の継続は医師の裁量に任せられた。治験薬中止はIFNβ-1b投与群で7.2%、偽薬群で5.7%であったが、IFNβ-1b群での中止のうちわずか

表1 BENEFIT試験で用いられた漸増法

投与回	IFNβ-1b投与量(MIU)	投与容積(mL)
1~3回目	2	0.25
4~6回目	4	0.5
7~9回目	6	0.75
10回目以降	8	1.0

8.2%が有害事象による中止であり、漸増法の忍容性の高さが報告されている(エビデンスレベルⅣb)。

漸増法のほか、NSAIDsや低用量副腎皮質ステロイド(corticosteroid; CS)を併用することでインフルエンザ様症状の発現が低下することが報告されている(エビデンスレベルⅡ～Ⅳ)。NSAIDsでは、特にアセトアミノフェンとイブプロフェンの有効性が欧米を中心に報告されている(総説)⁵⁾(エビデンスレベルⅣ)⁶⁾(総説)⁷⁾(エビデンスレベルⅡ)⁸⁾。投与のタイミングとしては注射4時間前、注射時、注射4時間後とする方法⁶⁾や、注射直前と注射6時間後(エビデンスレベルⅡ)⁹⁾、あるいは注射直前と注射6時間後、注射12時間後とする方法(エビデンスレベルⅡ)¹⁰⁾などがある。NSAIDsが無効の場合は、低用量CSの内服が有効との報告がある(総説)¹¹⁾(エビデンスレベルⅡ)¹²⁾。投与方法としてはプレドニゾロン(prednisolone; PSL)30mg/日程度の用量で2週間投与し、その後2週間かけて漸減中止するのが一般的である(エビデンスレベルⅡ)^{9,12,13)}。IFN β -1aの場合には、注射日および注射翌日のみにPSL10~30mgを服用する方法(総説)¹⁴⁾や、PSL10mgを単独またはアセトアミノフェンと併用して、注射時と以後12時間にわたり4~6時間ごとに服用する方法が有効とされる(エビデンスレベルⅡ)¹¹⁾。インフルエンザ様症状に対する低用量経口CSの効果はIFN γ やインターロイキン(interleukin; IL)-6の分泌抑制を介していると考えられている。そのため、IFN γ やIL-6の分泌亢進が消退してくるIFN β 投与開始後3か月以降の有効性は明らかでない^{13,15)}。CSの投与に伴う有害事象の発現を考慮しても、長期の投与は慎むべきである。

文献

- 1) Bayas A, Riekman P. Managing the adverse effects of interferon- β therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf.* 2000; 22(2): 149-159.(総説)
- 2) Frohman E, Phillips T, Kokel K, et al. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Strategies for optimizing management. *The Neurologist.* 2002; 8(4): 227-236.(総説)
- 3) 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(7): 1667-1672.(エビデンスレベルⅣb)
- 4) Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006; 67(7): 1242-1249.(エビデンスレベルⅡ)
- 5) Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology.* 1999; 53(8): 1622-1627.(総説)
- 6) Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, et al. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology.* 1996; 46(1): 12-18.(エビデンスレベルⅣ)
- 7) Bayas A, Riekman P. Managing the adverse effects of interferon- β therapy in multiple sclerosis. *Drug Safety.* 2000; 22(2): 149-159.(総説)
- 8) Rice GP, Ebers GC, Lublin FD, et al. Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon β -1b in patients with MS. *Neurology.* 1999; 52(9): 1893-1895.(エビデンスレベルⅡ)
- 9) Reess J, Haas J, Gabriel K, et al. Both paracetamol and ibuprofen are equally effective in managing flu-like symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis patients during interferon beta-1a (AVO-NEX) therapy. *Mult Scler.* 2002; 8(1): 15-18.(エビデンスレベルⅡ)

- 10) Rio J, Nos C, Bonaventura L, et al. Corticosteroids, ibuprofen, and acetaminophen for IFN β -1a flu symptoms in MS. A randomized trial. *Neurology*. 2004 ; 63(3) : 525-528.(エビデンスレベル II)
- 11) Munschauer FE 3rd, Kinkel RP. Managing side effects of interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Therapeut*. 1997 ; 19(5) : 883-893.(総説)
- 12) Rio J, Nos C, Marzo ME, et al. Low-dose steroids reduces flu-like symptoms at the initiation of IFN β -1b in relapsing remitting MS. *Neurology*. 1998 ; 50(6) : 1910-1912.(エビデンスレベル II)
- 13) Martinez-Cáceres EM, Rio J, Barrau M, et al. Amelioration of flulike symptoms at the onset of interferon β -1b therapy in multiple sclerosis by low-dose oral steroids is related to a decrease in interleukin-6 induction. *Ann Neurol*. 1998 ; 44(4) : 682-685.
- 14) Frohman E, Phillips T, Kokel K, et al. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis : Strategies for optimizing management. *Neurologist*. 2002 ; 8(4) : 227-236.(総説)
- 15) Dayal AS, Jensen MA, Lledo A, et al. Interferon-gamma-secreting cells in multiple sclerosis patients treated with interferon β -1b. *Neurology*. 1995 ; 45(12) : 2173-2177.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

Pub Med 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND("Interferon Type I /administration and dosage" [Majr] OR "Interferon-beta/administration and dosage" [Majr]) and (Clinical Trial [ptyp] OR Meta-Analysis [ptyp] OR Practice Guideline [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp] OR Review [ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Comparative Study [ptyp] OR Controlled Clinical Trial [ptyp] OR Evaluation Studies [ptyp] OR Guideline [ptyp] OR Multicenter Study [ptyp] OR Validation Studies [ptyp] OR systematic [sb]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 117 件

医中誌：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (Interferon Beta or インターフェロン β or IFN-beta or betaferon or インターフェロンベータ or IFN β or "Interferon Beta-1b"/TH or "Interferon Beta 1a"/TH) AND (PT = 会議録除く) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 161 件

CQ 3-4

インターフェロンβ製剤にはどのような副作用があるか

回答

インターフェロンβ(interferon-β; IFNβ)治療ではさまざまな有害事象が比較的高頻度で認められる。よく発現する有害事象としては、インフルエンザ様症状や注射部位反応、うつ症状、頭痛、臨床検査値異常などがある。起こりうる有害事象への医療者側の知識と適切な対応、および、患者側の適正な理解がIFNβ療法成功の鍵といえる。

解説・エビデンス

IFNβ製剤の使用目的は長期予後の改善であるが、IFNβ製剤の導入早期には多くの有害事象が出現する。最も発現頻度が高いものはインフルエンザ様症状と注射部位反応である¹⁻⁶⁾。

副作用とその対処法

1. インフルエンザ様症状

内外の臨床試験の結果からは、IFNβ-1b、IFNβ-1aのいずれにおいても約80%前後の症例で、発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛などを含めたインフルエンザ様症状が認められている⁷⁻¹¹⁾。この有害事象はIFNβ製剤特異的作用であり、製剤間で発現頻度に大差はない。なお、多くの臨床試験では頭痛はインフルエンザ様症状の一部として認識されることが多かったが、IFNβ治療によって緊張型頭痛あるいは片頭痛が誘発あるいは増強されるとの報告もされている¹²⁻¹⁴⁾。

症状の発現するタイミングには個人差があるが、一般的には注射後2~6時間後から発現して24時間以内に消失する。発現率は1週間後に最も高くなり、3か月を過ぎると10~20%の発現率で推移するようになる⁷⁾。これらの傾向はIFNβ-1bもIFNβ-1aも同様であるが^{7,15)}、インフルエンザ様症状は女性あるいは低体重の症例で高度である^{3,9)}。対応としては、漸増法にて導入するほか、非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)が有効で、特にアセトアミノフェンとイブプロフェンの有効性が欧米を中心に報告されている^{2-4,16)}。NSAIDsが無効の場合には、低用量経口副腎皮質ステロイド(corticosteroid; CS)が有効である^{6,17)}。

2. 注射部位反応

注射部位反応は軽度の発赤から重度の壊死までさまざまである。インフルエンザ様症状と異なり、注射部位反応は薬剤・投与経路特異的作用により発現するため、筋注後より皮下注後の発現率が高い⁶⁾。IFNβ-1bの皮下注では、投与開始後初期に約80~90%の患者で注射部位反応が報告されている¹⁸⁾。わが国でのIFNβ-1bの臨床試験においても約50%の症例で注射部位反応が認められた⁷⁾。注射部位反応としては発赤、疼痛、硬結が多いが、壊

表1 自己注射で注意すべきポイント

- 注射前に注射液の温度を室温に近づける*1
- 調製前に石けんで手指をしっかりと洗う
- 空気抜きのための空打ちはしない*2
- 注射部位をローテーションし、同じ場所へ続けて注射しない
- 見えている血管は避けて注射する
- 臍部、ウエストライン、大腿の内側などの摩擦しやすいところへの注射は避ける
- 発赤部位や硬くなった部位への注射は避ける
- 注射前に注射部位を消毒用アルコール綿で消毒する
- 消毒した部位がしっかりと乾いてから注射する
- IFNβ-1b(ベタフェロン®)では注射部位を持ち上げながら針を刺す
- IFNβ-1a(アボネックス®)では指などで皮膚を延ばすようにして針を刺す
- 皮膚に対して直角に、素早く、根本まで針を刺す*3
- 注入を終えて少し間をおいてから針を抜く*2
- 注射後は消毒用アルコール綿でやさしくマッサージするが、強く揉んだりしない
- 注射部位への直射日光はできるだけ避ける
- 疼痛には注射前後の皮膚の冷却、注射前の局所麻酔貼付薬、NSAIDsの使用を考慮する*4

*1: IFNβ-1b(ベタフェロン®)は室温保存であるが、IFNβ-1a(アボネックス®)は冷蔵保存(2~8℃)であるため、注射する30分以上前には保管場所から出して室温に十分近づくのを待つ必要がある。また、室温に戻した薬剤は12時間以内に使用する。

*2: 針先に薬液が付着した状態で針が皮膚を貫通すると、発赤などの注射部位反応が増強することがある。

*3: IFNβ-1b(ベタフェロン®)の場合には注射部位反応の軽減のためにオートインジェクター(ベタアシスト®)を考慮してもよいが、8MIU以下での使用は構造上できない。

*4: 注射前の貼付局所麻酔薬(リドカインテープ薬: ペンレス® tape, ユーパッチ® tape)の貼付やIFNβ-1a(アボネックス®)に関してはメーカーから提供されているアボエイドも痛みの緩和に有用な場合があるが、有効性には個人差が大きい。なお、貼付局所麻酔薬は保険適用外である。

死や潰瘍形成などが特に問題となり、壊死の発生頻度は5%前後とされる^{4,5,19)}。注射部位反応の発現率は2~4か月後に最も高くなり、その後は徐々に低下する^{2,4,5)}。なお、IFNβ-1aでは筋肉内膿瘍が発生することがあり^{1,19)}、腫脹・疼痛などが続く場合には画像診断などを含めて確認が必要である。また、抗凝固療法を受けている症例の場合には筋肉注射の選択は不適切である¹⁹⁾。

注射部位反応が認められたときの対応として最も重要なことは、一連の注射手順・手技の徹底である(表1)。注射部位反応がみられやすい皮下注では、注射部位のローテーションを確実にを行うこと、空気抜きをすると薬液が注射針外壁に付着するので空気抜きはしないこと、刺入は斜めにしないこと、冷蔵保存している場合は室温まで薬液を温めること、などに留意する。疼痛に対しては、注射前後に皮膚を氷などで冷やすことが有効である場合がある。また、疼痛の強いときはNSAIDsの使用を考慮してもよい(表1)。発赤は多くの場合は放置しても差し支えないが、気になる場合はステロイド軟膏の塗布を考慮する。皮膚潰瘍や壊死形成の場合は、皮膚科医へのコンサルトが望ましく、場合によっては休薬も考慮する。

3. 臨床検査値異常

IFNβ治療に伴う臨床検査値異常も多く報告されている。わが国でのIFNβ-1bの臨床試験の結果では白血球数の減少が約20%、リンパ球数の減少・リンパ球分画の低下が30~40%で認められている⁷⁾。AST、ALT、γGTPの上昇も比較的高率で、20~30%で異常がみられている⁷⁾。IFNβ-1a使用におけるこれらの検査値異常は低頻度とされたが、8年間の

観察試験の結果などからは必ずしも低頻度とはいえない^{11,20,21}。その他、血小板減少、腎機能障害、耐糖能異常などさまざまな検査値異常が、いずれの IFN β 製剤においても認められることがある^{1~6}。これらの臨床検査値異常は基本的には用量依存性で、多くは6か月以内までに出現し時間の経過とともに安定することが多い^{1,2,4}。重篤な場合は比較的稀であり、IFN β 製剤の投与継続は多くの場合に可能である。また、減量・中止にて比較的順調に快復し、いったん減量あるいは中止されても少量からの漸増法にて再投与が可能な場合が多い^{1,2}。しかし、肝障害では一部に重症例も報告されており、慎重な観察が必須である^{22,23}。B型あるいはC型慢性肝炎患者への投与によって肝障害が重篤化した症例の報告があり、これらの患者への使用には特に注意が必要である²⁴。なお、自己免疫性肝炎患者への IFN β 製剤の投与は禁忌である。

IFN β 治療中に甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、および自己免疫性甲状腺炎などの甲状腺機能異常も稀ならず経験される^{25~29}。甲状腺機能異常は一般の採血では見逃される可能性があるため、導入前後に意識して検査する必要がある。

4. うつ状態

IFN β 療法とうつ状態の発症あるいは増悪との関連が古くから指摘されている⁴。IFN β 療法を受けていない MS 患者のうつ状態の有病率は対照群よりも高いことが従来から知られており³⁰、IFN β 投与とうつ状態の因果関係についての明確な結論はでていないが、厳重な注意は必要である^{31,32}。わが国の IFN β -1b の臨床試験ではうつ状態が約7%で認められている⁷。IFN β 投与に起因するうつ状態は開始後6か月以内に発症のピークがあるとされる³¹。

うつの存在あるいは既往自体は IFN β 療法の禁忌事項にはならないが³²、IFN β 治療開始後とうつ状態を含めた気分の変調が出現あるいは悪化する可能性のあることを、使用前から患者家族にしっかり伝え注意を促すことが重要である^{2,4}。うつ症状が出現あるいは増悪した場合、軽度の場合は抗うつ薬の投与や心理療法で対応する^{2,4,31,32}。重症の場合は IFN β 療法を中止して精神科医へのコンサルトを考慮する³²。

5. 月経異常

わが国の臨床試験では月経異常の頻度は1%以下と低率であるが⁷、欧米での IFN β -1b の臨床試験では閉経前症例の28%で何らかの月経異常が報告され、対照群の13%に比べて有意に高率であった³³。IFN β -1a においても同程度の月経異常が報告されている⁵。月経異常としては、月経周期異常や続発性無月経、不正性器出血、月経時出血増加が最も多く報告されている⁵。IFN β による月経異常の原因としては、性腺刺激ホルモン〔黄体形成ホルモン (luteinizing hormone ; LH) および卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone ; FSH)〕への IFN β の直接的影響が示唆されているが、受精への影響はないとされる³³。なお、妊娠・催奇形性については別項を参照いただきたい(妊娠・出産：126頁)。月経異常に対しては経口避妊薬(低用量ピル)の内服が有効な場合がある^{2,18}。

6. その他の注意すべき有害事象

機序は不明であるが小紫胡湯の併用にて間質性肺炎があらわれるおそれがあり、併用は禁忌である。また、IFN β は肝チトクロム p450 系の肝薬物代謝酵素を阻害するため、チト

クロム p450 を介して代謝される薬物との併用には注意が必要である。

類薬における重大な副作用として、糖尿病の発症あるいは増悪、ショック、皮膚粘膜眼症候群、急性腎不全、溶血性尿毒症症候群、脳出血、消化管出血、球後出血、痙攣、認知症様症状、麻痺、心不全、狭心症、ネフローゼ症候群などが報告されている。

文献

- 1) Kremenutzky M, Morrow S, Rush C. The safety and efficacy of IFN β products for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2007 ; 6(3) : 279-288.(総説)
- 2) Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis : side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology.* 1999 ; 53(8) : 1622-1627.(総説)
- 3) Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, et al. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis : report of a consensus conference. *Neurology.* 1996 ; 46(1) : 12-18.(エビデンスレベルⅣ)
- 4) Bayas A, Riekmann P. Managing the adverse effects of interferon- β therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf.* 2000 ; 22(2) : 149-159.(総説)
- 5) Frohman E, Phillips T, Kokel K, et al. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis : Strategies for optimizing management. *The Neurologist.* 2002 ; 8(4) : 227-236.(総説)
- 6) Munschauer 3rd FE, Kinkel RP. Managing side effects of interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther.* 1997 ; 19(5) : 883-893.(総説)
- 7) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients. a randomized, multicenter study. *Neurology.* 2005 ; 64(4) : 621-630.(エビデンスレベルⅡ)
- 8) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993 ; 43(4) : 655-661.(エビデンスレベルⅡ)
- 9) Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis : final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology.* 1995 ; 45(7) : 1277-1285.(エビデンスレベルⅡ)
- 10) Kappos L, Polman C, Pozzilli C, et al. Final analysis of the European multicenter trial on IFN β -1b in secondary-progressive MS. *Neurology.* 2001 ; 57(11) : 1969-1979.(エビデンスレベルⅡ)
- 11) Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE, et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005 ; 11(4) : 409-419.(エビデンスレベルⅡ)
- 12) Pöllmann W, Erasmus L-P, Feneberg W, et al. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headache in MS. *Neurology.* 2002 ; 59(4) : 636-639.(エビデンスレベルⅢ)
- 13) La Mantia L, D'Amico D, Rigamonti A, et al. Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2006 ; 12(4) : 476-480. (エビデンスレベルⅢ)
- 14) D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalgia.* 2004 ; 24(11) : 980-984.(エビデンスレベルⅣb)
- 15) Mohr DC, Likosky W, Boudewin AC, et al. Side effect profile and adherence to in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1a. *Mult Scler.* 1998 ; 4(6) : 487-489.(エビデンスレベルⅣa)
- 16) Rice GPA, Ebers GC, Lublin FD, et al. Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon β -1b in patients with MS. *Neurology.* 1999 ; 52(9) : 1893-1895.(エビデンスレベルⅡ)
- 17) Rio J, Nos C, Marzo ME, et al. Low-dose steroids reduces flu-like symptoms at the initiation of IFN β -1b in relapsing remitting MS. *Neurology.* 1998 ; 50(6) : 1910-1912.(エビデンスレベルⅡ)
- 18) Moses H Jr, Brandes DW. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2008 ; 24(9) : 2679-2690.(総説)
- 19) Frohman EM, Brannon K, Alexander S, et al. Disease modifying agent related skin reactions in multiple sclerosis : Prevention, assessment, and management. *Mult Scler.* 2004 ; 10(3) : 302-307.(エビデンスレベルⅣ)

- 20) PRISMS (Prevention of Relapses and disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998 ; 352(9139) : 1498-1504.(エビデンスレベルⅡ)
- 21) Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J. Liver injury associated with the β -interferons for MS. A comparison between the three products. *Neurology*. 2004 ; 62(4) : 628-631. (エビデンスレベルⅢ)
- 22) Durelli L, Bongioanni MR, Ferrero B, et al. Interferon treatment for multiple sclerosis : autoimmune complication may be lethal. *Neurology*. 1998 ; 50(2) : 570-571.
- 23) Byrnes V, Afdhal N, Chakkies T, et al. Drug induced liver injury secondary to interferon-beta in multiple sclerosis. *Ann Hepatol*. 2006 ; 5(1) : 56-59.(エビデンスレベルⅤ)
- 24) Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Saf*. 1994 ; 10(2) : 115-150.(総説)
- 25) Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH. Autoimmune hyperthyroidism in patients with multiple sclerosis treated with interferon β -1b. *Arch Neurol*. 1997 ; 57(9) : 1169-1190.(エビデンスレベルⅤ)
- 26) Rotondi M, Oliviero A, Profice P, et al. Occurrence of thyroid autoimmunity and dysfunction throughout a nine-month follow-up in patients undergoing interferon-beta therapy for multiple sclerosis. *J Endocrinol Invest*. 1998 ; 21(11) : 748-752.(エビデンスレベルⅣ)
- 27) Monzani F, Caraccio N, Meucci G, et al. Effects of 1-year treatment with interferon- β 1b on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Endocrinol*. 1999 ; 141(4) : 325-331.(エビデンスレベルⅣ)
- 28) Kreisler A, de Seze J, Stojkovic T, et al. Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction. *Acta Neurol Scand*. 2003 ; 107(2) : 154-157.(エビデンスレベルⅣ)
- 29) Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Liver and thyroid function and autoimmunity during interferon- β 1b treatment for MS. *Neurology*. 2001 ; 57(8) : 1363-1370.(エビデンスレベルⅣ)
- 30) Mohr DC, Goodkin DA, Gatto N, et al. Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1997 ; 3(4) : 254-258.(エビデンスレベルⅣ)
- 31) Mohr DC, Goodkin DA, Likosky W, et al. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1997 ; 54(5) : 531-533.(エビデンスレベルⅣ)
- 32) Goeb JL, Even C, Nicolas G, et al. Psychiatric side effects of interferon- β in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry*. 2006 ; 21(3) : 186-193.(総説)
- 33) Betaseron (interferon beta-1b), prescribing information. Richmond, CA : Berlex Laboratories, July 1993.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

Pub Med 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (“Interferon Type I/adverse effects” [Mesh] OR “Interferon-beta/adverse effects” [Mesh]) AND (Clinical Trial [ptyp] OR Meta-Analysis [ptyp] OR Practice Guideline [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp] OR Review [ptyp] OR Clinical Trial, Phase I [ptyp] OR Clinical Trial, Phase II [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Comparative Study [ptyp] OR Controlled Clinical Trial [ptyp] OR Evaluation Studies [ptyp] OR Guideline [ptyp] OR Multicenter Study [ptyp] OR Validation Studies [ptyp] OR systematic [sb]) AND 1983/01 : 2008/09 [mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 170 件

医中誌検索：1983/01/1～2008/09/30

多発性硬化症 AND (Interferon Beta or インターフェロン β or IFN-beta or betaferon or インターフェロンベータ or IFN β or “Interferon Beta-1b”/TH or “Interferon Beta 1a”/TH) AND (副作用 or SH = 毒性・副作用) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (PT = 会議録除く) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 60 件