

本邦における インターフェロン β -1b の安全性と有効性 —販売後使用成績調査結果—

バイエル薬品株式会社

浅野 梢¹⁾ 田崎 陽一²⁾ 砂谷 敏行³⁾
坂口 敏晃²⁾ 犬山里 代^{4)*}

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF INTERFERON BETA-1B RESULTS OF A POST-MARKETING SURVEILLANCE STUDY IN JAPANESE PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Kozue ASANO¹⁾, Yoichi TAZAKI¹⁾²⁾, Toshiyuki SUNAYA³⁾,
Toshiaki SAKAGUCHI²⁾ and Lyo INUYAMA^{4)*}

1) Bayer Yakuhin Ltd., Medical Affairs, Medical Affairs Pulmonology & Cardiology

2) Bayer Yakuhin Ltd., Medical Affairs, Pharmacovigilance, PMS

3) Bayer Yakuhin Ltd., Product Development, Clinical Statistics

4) Bayer Yakuhin Ltd., Medical Affairs

*: Corresponding author

Abstract

Objective: A post-marketing surveillance study was carried out to examine the safety and efficacy of Interferon beta-1b (IFN β -1b; Betaferon®) for the treatment of multiple sclerosis (MS) as used in clinical practice in Japan.

Method: All data were obtained from MS patients who received their first IFN β -1b between November 21, 2000 and December 31, 2005. Adverse events were used for safety evaluation. For efficacy evaluation, included were the number and timing of relapses, and scores on Expanded Disability Status Scale (EDSS) during the follow-up period of up to five years.

Results: One thousand four hundred and forty-three patients enrolled into this surveillance. 1,353 patients were included in the safety analysis set and 1,265 were included in the efficacy analysis set. The overall incidence of adverse drug reactions was 66.89% (905/1,353), including pyrexia (17.44%, 236/1,353), injection site redness (12.56%, 170/1,353), and decreased white blood cell count (11.90%, 170/1,353). There found was no infection associated with human serum-derived albumin in IFN β -1b in this analysis set. With regard to the efficacy evaluation, administration of IFN β -1b significantly decreased the mean number of relapses from 2.51/y to 0.62/y after administration of IFN β -1b ($p < 0.001$).

Conclusion: IFN β -1b was well tolerated and efficacious in Japanese patients with MS in clinical practice.

Key words: Interferon β -1b, multiple sclerosis, Japanese, disease modifying therapy, special drug use surveillance

1) メディカルアフェアーズ本部 肺・循環器領域メディカルアフェアーズ

2) メディカルアフェアーズ本部 ファーマコビジランス PMS 3) 開発本部 臨床統計 4) メディカルアフェアーズ本部

*: 責任著者

要 約

目 的：多発性硬化症 (MS) 治療薬インターフェロン β -1b (IFN β -1b; ベタフェロン[®]) の臨床使用実態下での安全性と有効性を検討する。

方 法：2000年11月21日の販売開始から2005年12月31日までにMSの治療目的で本剤を投与されたMS患者を対象に、本剤投与中に発生した有害事象の情報を収集し、安全性を評価した。有効性は、本剤投与開始時から最大で5年間の再発回数、再発時期およびExpanded Disability Status Scale (EDSS) を収集し、評価した。

結 果：登録症例1,443例のうち、1,371例のデータを収集した。1,353例を安全性解析対象症例とし、1,265例を有効性解析対象症例とした。副作用発現症例割合は、66.89% (905/1,353) であった。主な副作用は、発熱17.44% (236/1,353)、注射部位紅斑12.56% (170/1,353)、白血球数減少11.90% (161/1,353) であった。本剤に含まれるヒト血清由来成分による感染症症例は報告されなかった。

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た。再発回数の平均値は、投与前2.51回/年、投与後(全期間)0.62回/年であり、本剤投与後に再発回数が有意に低下した ($p < 0.001$)。

結 論：MSに対する本剤の安全性と有効性が、本邦の臨床使用実態下で示された。

キーワード：多発性硬化症, インターフェロン β -1b, 疾患修飾薬, 使用成績調査

背 景

多発性硬化症 (Multiple sclerosis ; MS) は、中枢神経の髄鞘が障害されることで様々な神経障害を引き起こす自己免疫性炎症性疾患である。本邦では、平成12年度のMSに対する特定疾患医療受給者証公布件数が8,786件だったのに対し、平成26年度は19,389件であった¹⁾。また Houzen らは、2001年に10万人あたり8.1人であった十勝地方のMS有病率が、2006年には12.6、2011年には16.2となったことを報告しており²⁾、本邦のMS患者数は年々増加している。

MS寛解期においては、再発予防と進行抑制のために、ベタフェロン[®]を含むインターフェロン β (IFN β) 製剤をはじめとする免疫修飾製剤を用いた免疫修飾療法 (DMT) が行われている。

1981年のJacobsらの報告で、MSに対するIFN β の再発抑制効果が初めて示された³⁾。その後IFN β -1b (遺伝子組換え) の生産技術が確立し、1986年にベタフェロン[®]を用いた再発寛解型MS患者を対象とした臨床試験が行われ⁴⁾、本剤は1993年に米国において、世界初のMS治療薬として承認された。本邦では1994年より本剤の臨床試験が開始され⁵⁾、2000年に本邦初のMS治療薬として承認を得た。

2010年に策定された本邦の多発性硬化症治療ガ

イドラインでは、IFN β 製剤による治療は、再発寛解型MS (RRMS) の再発予防および進行抑制を目的とした治療において、グレードAで推奨されており、「MSの再発防止・進行抑制に関しては、インターフェロン β (IFN β) 製剤を第一に考える」と記載されている⁶⁾。

IFN β と同じI型IFNに分類されるIFN α 製剤は、C型肝炎の治療薬として長期の使用経験が蓄積されている^{7,8)}。しかしながら、MSにおけるIFN β の長期使用経験に関する情報や、特に本邦の使用実態下におけるIFN β 製剤の安全性ならびに有効性に関する情報は多くない。

本調査は、薬事法 (現医薬品医療機器等法)、GPSPおよびその他の関係法令に基づき、ベタフェロン[®] [IFN β -1b (遺伝子組換え)] の製造販売後の使用実態下における、(1) 未知の副作用 (特に重要な副作用について)、(2) 使用実態下における副作用の発生状況の把握、(3) 安全性、有効性等に影響を与えられようと考えられる要因の調査を目的として実施された。

方 法

1. 対 象

本剤の承認効能・効果である「多発性硬化症の再発予防および進行抑制」目的で投与されたMS患者を対象とした。

2. 調査方法

調査方法は全例調査方式とし、2000年11月21日の販売開始から2005年12月31日までに登録された症例の調査データを、2010年9月21日まで収集した。

3. 収集対象データ

患者背景(性別、年齢、原疾患の区分、前治療歴、既往歴、過敏性素因の有無、併用薬、治療中の所見、妊娠の有無)、本剤の投与量と期間、臨床経過〔再発の有無、再発年月日、EDSS(Expanded Disability Status Scale)の変化〕、本剤による治療期間中に発現した臨床検査値異常を含む有害事象(種類、発現年月日、重篤度、処置、転帰、転帰年月日、本剤との因果関係、本剤以外に考えられる要因)を収集した。

4. 安全性

本剤との因果関係が明確には否定されなかった有害事象を副作用(Adverse drug reaction: ADR)と定義した。また、本剤の「使用上の注意」から予測できない副作用を未知の副作用と定義した。

副作用のうち、特に「注射部壊死」、「肝機能障害」(肝機能異常および肝障害)、「白血球減少」(白血球数減少および白血球減少症)、「血小板減少」(血小板数減少および血小板減少症)を重点調査項目とした。それぞれの副作用の発現件数、発現割合、発現時期、重篤度、転帰を調査した。

副作用発現に影響を及ぼす要因を検討するために、性別、年齢、合併症(有無、肝機能障害、腎機能障害、その他)、既往歴、過敏性素因、診断名、投与前EDSS、罹病期間、初発部位、投与前1年の再発回数、併用薬剤、併用薬剤の1日平均投与量、本剤導入時の用量推移、投与期間および中和抗体測定結果と副作用の発現状況を調査した。

有害事象・副作用・感染症の種類の用語は、ICH国際医薬品用語集日本語版(MedDRA/J) Ver 13.0に基づき基本語を用いて記載した。

5. 有効性

本剤の再発予防および進行抑制の有効性評価として、本剤投与前後の再発回数の変化、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EDSSの変化を評価した。再発回数については、単位期間(1年)および投与後(全期間)の再発回数

の推移を検討した。年間再発率は、投与後(全期間)の年間再発率を人年法にて検討した。非再発症例率は、単位期間(1年)および投与後(全期間)の推移を検討した。

有効性に影響を及ぼす要因を検討するために、診断名〔RRMS、二次進行型MS(SPMS)、一次進行型MS(PPMS)、その他(Other)〕および初発部位〔視神経または脊髄発症(OS-onset)、その他の部位発症(Other-onset)、初発部位不明(Unknown)〕ごとに、再発回数、年間再発率、非再発症例率、初回再発までの期間およびEDSS、中和抗体測定結果と本剤の効果減弱について調査した。中和抗体測定には、Cytopathic effect(CPE)法を用いた。

6. 特別な背景を有する患者への投与

15歳未満の小児、65歳以上の高齢者、腎・肝機能障害例および本剤投与開始後に妊娠した症例について、安全性および有効性を評価した。

7. 長期使用

本剤の投与開始日から投与終了日までが2年以上の症例を長期使用「あり」症例とし、安全性および有効性を評価した。

8. 解析方法

解析はSAS Institute Inc., Windows版SAS version 9.1により行った。検定の有意水準は両側5%、区間推定の信頼係数は95%とした。

データの特性に応じて、連続変数は要約統計量(平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値)を、分類変数は頻度を算出した。

生存時間解析はKaplan-Meier methodにより行った。必要に応じてChi-square test, Fisher's exact test, ANOVA, Paired t-test, Wilcoxon signed-rank test, Poisson regression analysis, Log-rank Testを実施した。

結 果

登録症例1,443例のうち、1,371例のデータを収集した(Fig. 1)。このうち1,353例を安全性解析対象症例とし、1,265例を有効性解析対象症例とした。

1. 患者背景

本調査の患者背景をTable 1に示す。1,353例中、女性がおおよそ7割(944例)を占めた。平均年齢は38.46±12.25歳で、年齢層は30～49歳が

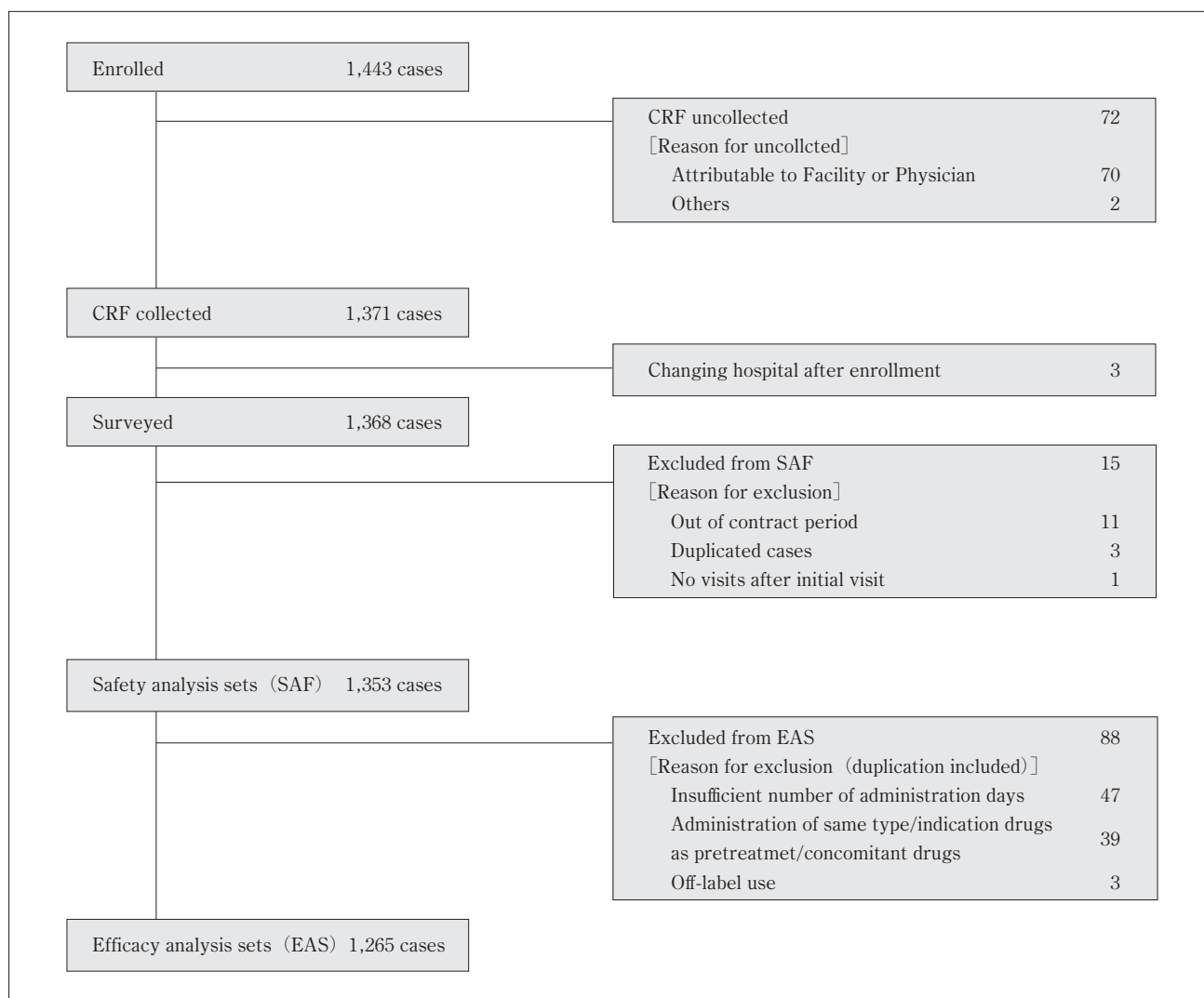


Fig. 1 Structure of Cases

743例と最も多く、次いで15～29歳が336例であり、若年の症例が多く登録された。診断名はRRMSが最も多かった。主な初発部位は脊髄、大脳、視神経、脳幹であった。投与開始前1年間の再発回数は、平均 1.46 ± 1.11 回であった。合併症としては高脂血症が最も多く(125例)、骨粗鬆症(56例)、不眠症(53例)、便秘症(47例)、糖尿病(41例)と続いた。

2. 安全性

1) 副作用の発現状況

安全性解析対象症例1,353例における副作用発現症例割合は、66.89% (905/1,353)であった。主な副作用は、発熱17.44% (236/1,353)、注射部位紅斑12.56% (170/1,353)、白血球数減少11.90% (161/1,353)であった。発現割合が2%以上の副作用をTable 2に示す。

本剤に含まれるヒト血清由来成分による感染症症例は報告されなかった。

重篤な副作用は、154例(11.38%)、222件報告された。主な重篤な副作用は、注射部位潰瘍(17例, 1.26%)、注射部位壊死(13例, 0.96%)および肝機能異常(13例, 0.96%)であった。死亡例は9例が報告された。死亡の理由は、原疾患悪化による呼吸不全2例、誤嚥性肺炎2例、間質性肺炎1例、自殺既遂1例、溺死1例、肺塞栓症疑い1例、胃癌1例であった。このうち本剤との関連性を指摘された死亡例は、間質性肺炎1例(関連あり)、自殺既遂1例(おそらく関連あり)、胃癌1例(関連あるかもしれない)の計3例であった。なお、肺塞栓症疑い1例は「関連不明」とされた。

2) 重点調査項目

重点調査項目の副作用発現症例割合は、注射部位

Table 1 Patient Background

Female	944 (69.77%)		
Age (Mean)	38.46 ± 12.25		
Age (Median)	37.00 (7.00 – 76.00)		
Age distribution	< 15	8	
	15 – 29	336	
	30 – 49	743	
	50 – 64	230	
	65 ≤	36	
Complication	without	811 (59.9%)	
	with	538 (39.8%)	
		Liver dysfunction	82 (6.06%)
		Renal dysfunction	5 (0.37%)
	Other complications	497 (36.7%)	
Past history	without	937 (69.25%)	
	with	405 (29.93%)	
Predisposition of hypersensitivity	without	1,215 (89.80%)	
	with	106 (7.83%)	
Disease Type of MS	RRMS	1,152 (85.14%)	
	SPMS	113 (8.35%)	
	PPMS	69 (5.10%)	
	Other	16 (1.18%)	
	Other off-label use	3 (0.22%)	
EDSS (n = 1,312)	Mean 3.59 ± 2.39		
	Median 3.00 (0.00 – 9.50)		
Duration of Disease (day) (n = 1,308)	Mean 2223.17 ± 2376.11		
	Median 1517.50 (1.00 – 14731.00)		
Initial Site of Onset	Cerebrum	346	
	Brainstem	269	
	Cerebellum	55	
	Spinal cord	539	
	Optic nerve	387	
	Others	4	
	Unknown	68	
Number of Relapses 1 year before administration (n = 1,246)	Mean 1.46 ± 1.11		
	Median 1.00 (0 – 14.5)		
	0 – 1 times/year	640 (47.30%)	
	2 – 3 times/year	512 (37.84%)	
	4 times/year	85 (6.28%)	
	Unknown	116 (8.53%)	

壊死 2.29% (31例 31件), 肝機能異常 9.31% (126例 126件) および肝障害 2.66% (36例 36件), 白血球数減少 11.90% (161例 161件) および白血球減少症 0.59% (8例 8件), 血小板数減少 3.47% (47例 47件) および血小板減少症 0.30% (4例 4件) であった。また, 重点調査項目のうち重篤と判

定された副作用の発現症例割合は, 注射部位壊死 0.96% (13例), 肝機能異常 0.89% (12例), 肝障害 0.37% (5例), 白血球数減少 0.22% (3例), 白血球減少症 0.07% (1例) であった。

重篤と判定された副作用の転帰を示す。注射部壊死 13件は, 本剤休薬, 本剤中止またはその他の処

Table 2 Major ADRs

Primary system organ class Preferred term	No. of cases	Incidence of ADRs Occurrence (%)
Blood and lymphatic system disorders	50	3.7
Anaemia	29	2.14
General disorders and administration site conditions	520	38.43
Injection site redness	170	12.56
Injection site induration	72	5.32
Injection site necrosis	31	2.29
Injection site pain	30	2.22
Injection site ulcer	86	6.36
Malaise	47	3.47
Pyrexia	236	17.44
Hepatobiliary disorders	158	11.68
Hepatic function disorder	126	9.31
Liver dysfunction	36	2.66
Infections and infestations	74	5.47
Nasopharyngitis	31	2.29
Investigations	385	28.46
Alanine aminotransferase increased	126	9.31
Aspartate aminotransferase increased	84	6.21
Gamma-glutamyltransferase increased	91	6.73
Haemoglobin decreased	33	2.44
Lymphocyte count decreased	90	6.65
Platelets decreased	47	3.47
White blood cell count decreased	161	11.90
Musculoskeletal and connective tissue disorders	52	3.84
Arthralgia	28	2.07
Nervous system disorders	98	7.24
Headache	52	3.84
Psychiatric disorders	86	6.36
Depression	56	4.14

Major ADRs: The incidence of ADR occurrence $\geq 2.00\%$ at PT level

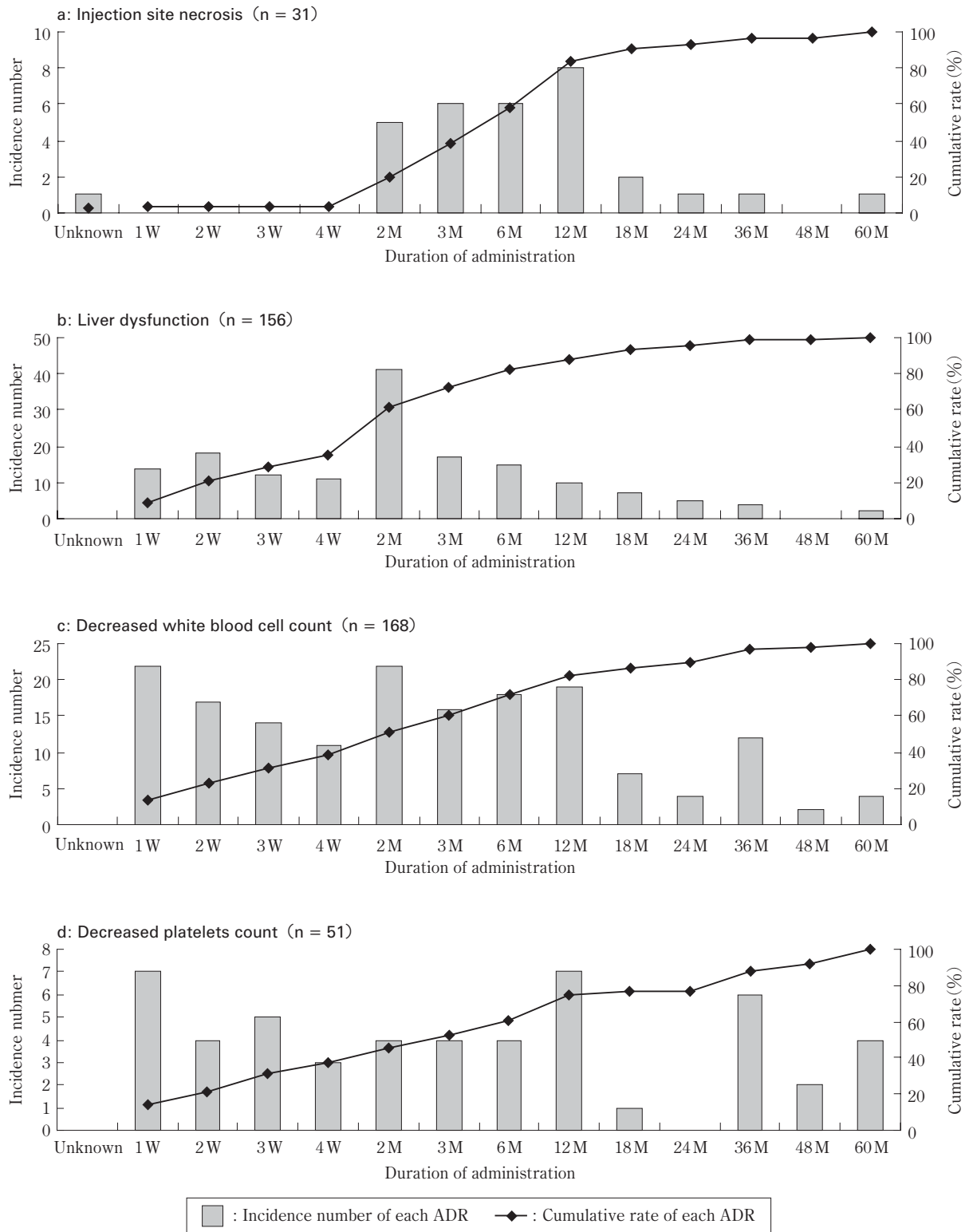
置（外科的手術および薬剤療法）により9件が回復/軽快に至り、4件は未回復または後遺症あり（癍痕残存、潰瘍未閉鎖）と判断された。肝機能異常および肝障害の17件は、本剤減量、本剤休薬、本剤中止およびその他処置（ミノファーゲン製剤、ウルソデオキシコール酸）により回復/軽快に至った。未回復の1件は死亡症例であったが、肝機能異常または肝障害が死亡の原因ではなかった。「白血球減少」4件のうち3件は本剤休薬または中止により回復/軽快に至り、1件は本剤休薬後も未回復であった。なお、重篤と判断された「血小板減少」はなかった。

重点調査項目の副作用の発現時期について検討し

た（Fig. 2a-d）。「注射部壊死」は2カ月目から発現し、発現症例数の約80%は投与開始後12カ月以内に認められた。一方「肝機能障害」、「白血球減少」および「血小板減少」は、投与開始1週目から発現した。

3) 未知の副作用

未知の副作用は252件集積されており、このうち重篤と評価された副作用は83件であった。内訳は、好中球増加21件、肺炎8件、带状疱疹、尿路感染、血中クロール増加、感覚鈍麻がそれぞれ6件、胃炎、低カリウム血症がそれぞれ5件であった。



Liver dysfunction: "Liver disorder" or "Hepatic function disorder".
 Decreased white blood cell count: "White blood cell count decreased" or "Leukopenia".
 Decreased platelets count: "Platelets count decreased" or "Thrombocytopenia".
 In case the identical ADRs occurred more than once in the identical patient, the earliest ADR was counted.
 Duplicated cases were included in Liver dysfunction (liver dysfunction and liver disorder) and Decreased white blood cell count (decreased white blood cells and leukopenia) each.

Fig. 2 Timing of Occurrence for Major Survey Item

Table 3 Factors Affecting ADRs Occurrence

Patient Background Factor		No. of Cases	No. of ADRs Occurrences (i.e.)	Incidence of ADRs Occurrence (%)	Incidence of ADRs Occurrence 95% CI	P value ¹⁾	
Gender	Male	409	278	67.97	64.31 – 69.39	0.578	
	Female	944	627	66.42	63.31 – 69.43		
Age	< 15	8	7	87.50	47.35 – 99.68	0.162	
	15 – 29	336	220	65.48	60.12 – 70.55		
	30 – 49	743	512	68.91	65.44 – 72.22		
	50 – 64	230	141	61.30	54.68 – 67.63		
	65 ≤	36	25	69.44	51.89 – 83.65		
Complication	Without		811	523	64.49	61.09 – 67.79	0.023
	With		538	379	70.45	66.39 – 74.27	
	Unknown		4	3	75.00	19.41 – 99.37	0.443
	Liver dysfunction	without	1,267	844	66.61	63.94 – 69.21	
		with	82	58	70.73	59.65 – 80.26	
	Renal dysfunction	without	1,344	899	66.89	64.30 – 69.40	
with		5	3	60.00	14.66 – 94.73		
Other complications	without	852	550	64.55	61.24 – 67.77	0.018	
	with	497	352	70.82	66.61 – 74.79		
Past history	Without		937	607	64.78	61.63 – 67.84	0.019
	With		405	289	71.36	66.69 – 76.71	
Predisposition of hypersensitivity	Without		1,215	789	64.94	62.18 – 67.62	< 0.0001
	With		106	90	84.91	76.65 – 91.12	
Concomitant Drug	Without		107	47	43.93	34.34 – 53.85	< 0.0001
	With		1,246	858	68.86	66.21 – 71.42	

1) Chi square test

4) 副作用発現に影響を及ぼす要因 (Table 3)

合併症有, その他の合併症有, 既往歴有, 過敏性素因有, 併用薬剤有の症例において, それぞれの項目がない症例と比較し, 副作用発現割合が有意に高かった。有意差が認められた各要因について, 発現した副作用の種類を検討したが, 差異は認められなかった。

3. 有効性

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 年間およ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) および投与後 (全期間) の再発回数の推移を検討した (Fig. 3a)。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た。再発回数の平均値は, 投与前 2.51 回/年, 投与後 (全期間) 0.62 回/年であり, 本剤投与後に再発回数が有意に低下した ($p = 0.000$)。

2) 年間再発率

本剤投与後全期間の年間再発率を検討した。観察日数 1,279,934 日に対し再発回数は 1,678 回, 再発期間の総和は 42,184 日であった。年間再発率は,

0.494 回/人・年であった。

3) 非再発症例率

単位期間 (1 年) および投与後 (全期間) の非再発症例率の推移を検討した (Fig. 3b)。総症例における非再発症例率は, 投与前 12.89%, 投与後 (全期間) 50.12%であった。

4) 初回再発までの期間

Fig. 3c に, 初回再発までの期間を示す。再発症例数は 631 例, 再発までの期間の中央値は 688 日 (95%信頼区間 577-791 日) であった。

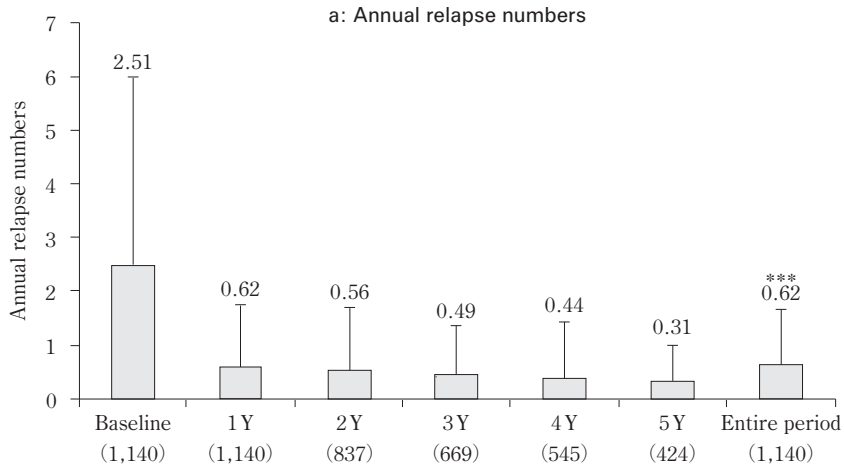
5) EDSS

本剤投与前後で EDSS が測定された 1,178 例を対象とした。EDSS の平均値は, 投与前 3.55 ± 2.39 , 投与後 (全期間) 3.76 ± 2.68 と有意に上昇した (Fig. 3d)。投与前と投与後 (全期間) の EDSS の平均値の差は, 0.21 であった。

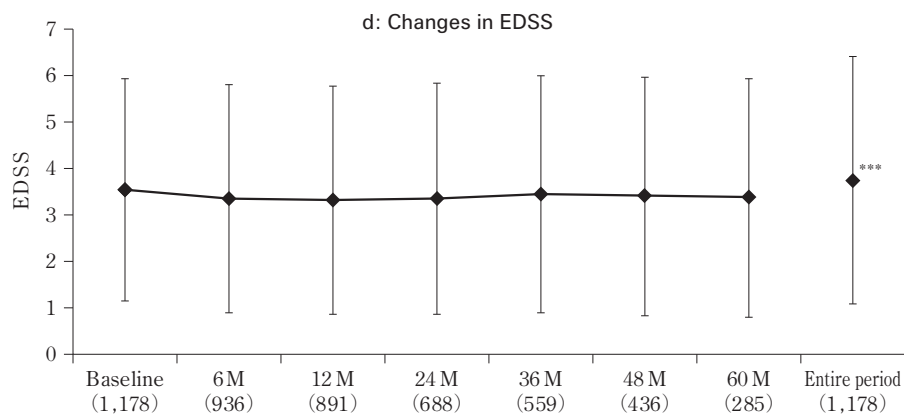
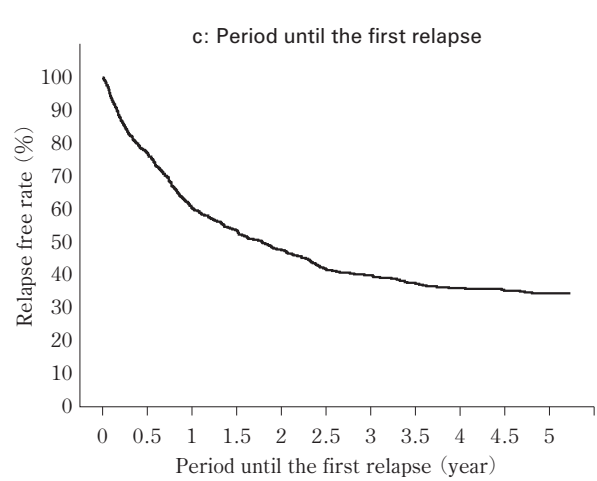
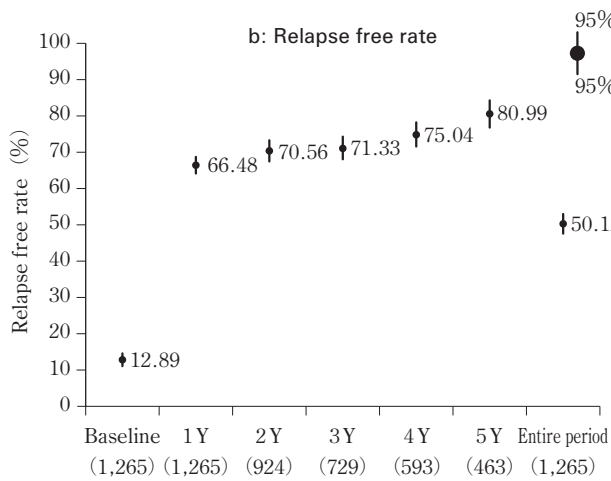
4. 有効性に影響を及ぼす要因

1) 再発回数

本剤投与前 1 年間およ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) および投与後 (全期間) の再発回数の推移を検討した (Fig. 4a, b)。MS の病型 (RRMS,



Baseline: Number of relapses 1 year before administration of IFN β -1b.
 The number of relapses per year was calculated when the timing of initial onset is less than 1 year before administration.
 The number of relapses converted to yearly figure in cases of discontinuation/withdrawal in the middle of the fiscal year.
 When a relapse continued over the year, it was included in the year of onset.
 ***p = 0.000, Baseline vs. Entire period, Wilcoxon signed-rank test



***p < 0.001, paired t-test

Fig. 3 Efficacy of IFN β -1b

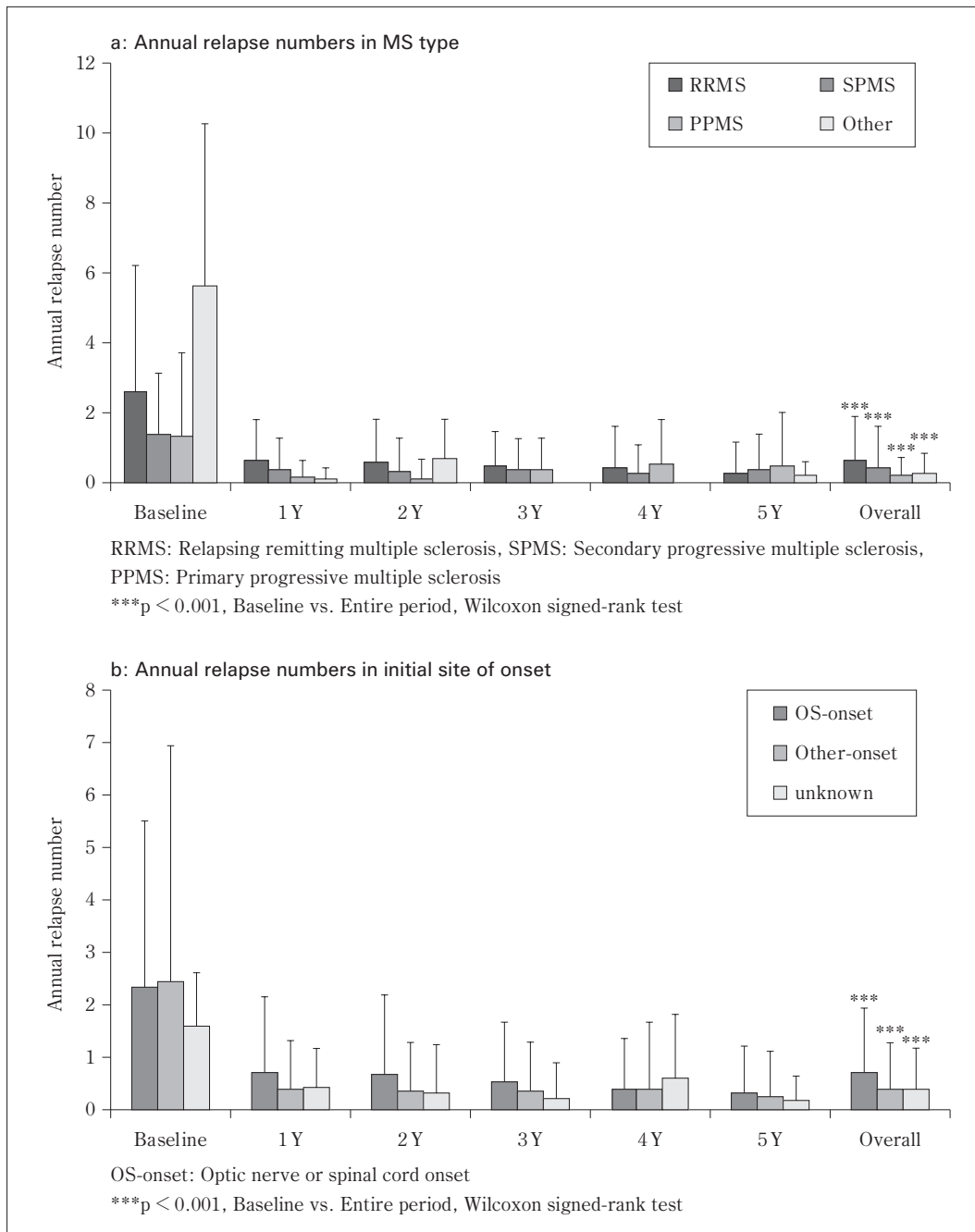


Fig. 4 Efficacy Evaluated by MS Type or Initial Site of Onset

SPMS, PPMS, Other) および初発部位 (OS-onset, Other-onset, Unknown) いずれのサブグループにおいても、本剤投与後に再発回数は有意に低下した。OS-onset の再発回数は Other-onset に比べ多い傾向がみられたが、有意ではなかった (p = 0.0627)。

2) 年間再発率

病型サブグループ間 (RRMS 0.526 回 / 人・年, SPMS 0.337 回 / 人・年, PPMS 0.221 回 / 人・年,

Other 0.272 回 / 人・年, p = 0.0014) ならびに初発部位サブグループ間 (OS-onset 0.600 回 / 人・年, Other-onset 0.376 回 / 人・年, Unknown 0.383 回 / 人・年, p < 0.0001) において有意差が認められた。

3) 非再発症例率

病型サブグループ間ならびに初発部位サブグループ間における、単位期間 (1年) および投与後 (全期間) の非再発症例率の推移を検討したところ、病

Table 4 Relapse free rate in each MS subtype

Factor		Timing	Before Administration ¹⁾	After Administration ²⁾						P value ³⁾
				1st year	2nd year	3rd year	4th year	5th year	Entire Period	
RRMS	Relapse free rate [%]	10.64	63.64	69.14	69.59	73.70	80.10	46.90	P < 0.0001	
	95% CI [%]	8.86 – 12.63	60.70 – 66.52	65.80 – 72.34	65.86 – 73.14	69.70 – 77.44	75.88 – 83.87	43.89 – 49.93		
	(n)	(1,081)	(1,081)	(794)	(638)	(521)	(407)	(1,081)		
SPMS	Relapse free rate [%]	25.47	80.19	80.82	79.59	81.08	84.38	66.98		
	95% CI [%]	17.51 – 34.86	71.32 – 87.30	69.92 – 89.10	65.66 – 89.76	64.84 – 92.04	67.21 – 94.72	57.18 – 75.81		
	(n)	(106)	(106)	(73)	(49)	(37)	(32)	(106)		
PPMS	Relapse free rate [%]	32.26	87.10	84.44	85.71	86.21	94.74	74.19		
	95% CI [%]	20.94 – 45.34	76.15 – 94.26	70.54 – 93.51	69.74 – 95.19	68.34 – 96.11	73.97 – 99.87	61.50 – 84.47		
	(n)	(62)	(62)	(45)	(35)	(29)	(19)	(62)		
Other	Relapse free rate [%]	6.25	87.50	50.00	100.00	100.00	80.00	62.50		
	95% CI [%]	0.16 – 30.23	61.65 – 98.45	21.09 – 78.91	59.04 – 100.00	54.07 – 100.00	28.36 – 99.49	35.43 – 84.80		
	(n)	(16)	(16)	(12)	(7)	(6)	(5)	(16)		
OS-onset	Relapse free rate [%]	12.43	61.85	64.87	67.60	71.34	78.81	45.38	P < 0.0001	
	95% CI [%]	10.06 – 15.12	58.11 – 65.48	60.51 – 69.05	62.72 – 72.21	65.92 – 76.33	73.04 – 83.85	41.62 – 49.17		
	(n)	(692)	(692)	(501)	(392)	(307)	(236)	(692)		
Other-onset	Relapse free rate [%]	13.92	72.94	77.21	74.58	79.37	83.58	57.06		
	95% CI [%]	11.04 – 17.23	68.86 – 76.75	72.61 – 81.37	69.25 – 79.42	73.84 – 84.19	77.72 – 88.42	52.63 – 61.40		
	(n)	(510)	(510)	(373)	(299)	(252)	(201)	(510)		
Unknown	Relapse free rate [%]	9.52	65.08	78.00	84.21	76.47	80.77	46.03		-
	95% CI [%]	3.58 – 19.59	52.03 – 76.66	64.04 – 88.47	68.75 – 93.98	58.83 – 89.25	60.65 – 93.45	33.39 – 59.06		
	(n)	(63)	(63)	(50)	(38)	(34)	(26)	(63)		

OS-onset: Optic nerve or spinal cord onset

1) Defined as the rate of the patients with no relapses 1 year before administration of IFN β-1b (Rate of cases with no relapse observed).

2) When a relapse continued over the year, it was included in the year of onset.

3) Comparison between subgroups in each MS subtype (Fisher's exact test)

型サブグループ間 (RRMS と SPMS, RRMS と PPMS 間) ならびに初発部位サブグループ間 (OS-onset と Other-onset) に有意差が認められた (Table 4)。

4) 初回再発までの期間

初回再発までの期間を Kaplan-Meier 法で推定し、病型サブグループ間ならびに初発部位サブグループ間の差異を検定した。それぞれサブグループ間に、有意差が認められた (Fig. 5a, b, それぞれ p < 0.0001)。

5) 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 の推移および、各サブグループ間の EDSS 変化量の差を検討した。PPMS と RRMS 間 (+ 0.78 VS + 0.16), OS-onset と Other-onset 間 (+ 0.33 VS + 0.04) で、EDSS の変化量に有意差が認められた (Table 5)。

6) 中和抗体

有効性解析対象症例 1,265 例のうち、CPE 法を用いて中和抗体を測定した 110 例の中和抗体測定結果とその測定時期を Table 6a に示した。本使用

成績調査における中和抗体陽性化率は、20.0% (22/110) であった。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。さらに、本剤投与前後の再発回数 (Table 6b) および EDSS (Table 6c) を検討したが、中和抗体判定結果にかかわらず、いずれの項目についても、投与前後の変化量に差は認められなかった。

7) 特別な背景を有する患者への投与

15 歳未満の小児 8 例に対し本剤が使用された。平均年齢は 11.25 ± 2.87 歳、中央値は 11.5 歳 (7 ~ 14 歳) であった。開始用量は、平均 5.13 ± 2.01 MIU、中央値 4.4 MIU (2.4 MIU-8 MIU) であった。副作用発現症例割合は 87.50% (7/8 例) で、15 歳以上症例での副作用発現症例割合との間に有意差は認められなかった (87.50% VS 66.77%, p = 0.214)。小児に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。小児症例における本剤投与後の再発回数の平均値は、投与前 2.69 回/年、投与後 (全期間) 1.06 回/年 (p = 0.109)、本剤投与後 (全期間) の年間再発率は、1.740 回/人・年、非再発症例率は、投与前 12.50%、投与後 (全期間) 37.50% であった。初回再発までの期間の中央値は、281

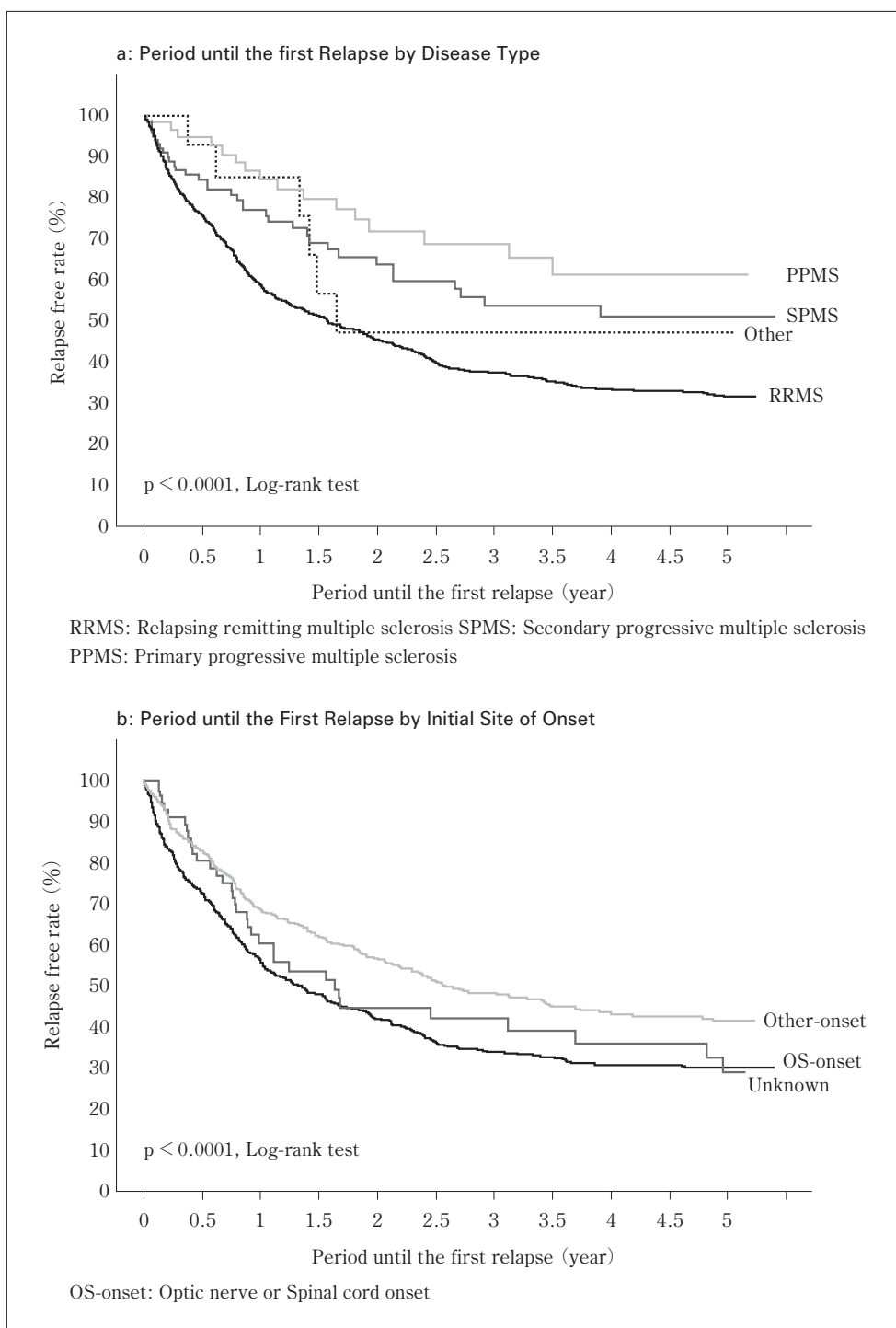


Fig. 5 Period until the First Relapse by Disease Type or by Initial Site of Onset

日, EDSS の平均値は, 投与前 2.67, 投与後 (全期間) 2.00 であった。

65 歳以上の高齢者症例は 36 例, 年齢は 68.78 ± 3.15 歳, 中央値 68.0 歳 (76-65 歳) であった。副作用発現症例割合は, 69.44% (25/36 例) であった。65 歳未満症例での副作用発現症例割合との間に有意差は認められなかった (69.44% VS 66.82

%, $p = 0.741$)。高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。高齢者における本剤投与後の再発回数の平均値は, 投与前 2.47 回/年, 投与後 (全期間) 0.80 回/年であり, 再発回数が有意に減少した ($p < 0.001$)。本剤投与後 (全期間) の年間再発率は 0.553 回/人・年, 非再発症例率は投与前 5.71%, 投与後 (全期間) 48.57% であり, 本剤投

Table 5 Changes in EDSS in each MS subtype

Timing		Before Administration	After Administration							P value ¹⁾	
			6 Months	12 months	24 months	36 months	48 months	60 months	Entire Period		
RRMS	Mean ± SD	3.26 ± 2.28	3.04 ± 2.32	3.00 ± 2.32	3.07 ± 2.39	3.18 ± 2.48	3.11 ± 2.49	3.07 ± 2.46	3.42 ± 2.59	P = 0.0122	
	95% CI (n)	3.12 - 3.40 (1,011)	- (809)	- (769)	- (598)	- (494)	- (382)	- (250)	3.26 - 3.58 (1,011)		
SPMS	Mean ± SD	5.802.01	5.92 ± 2.06	5.90 ± 2.08	5.84 ± 2.08	5.89 ± 2.18	5.92 ± 2.06	5.74 ± 2.36	6.12 ± 1.99		
	95% CI (n)	5.40 - 6.21 (97)	- (77)	- (70)	- (49)	- (37)	- (31)	- (21)	5.72 - 6.52 (97)		
PPMS	Mean ± SD	5.12 ± 2.21	5.15 ± 2.37	5.36 ± 2.30	5.35 ± 2.27	5.11 ± 2.49	5.47 ± 2.36	6.00 ± 1.99	5.90 ± 2.35		
	95% CI (n)	4.52 - 5.72 (54)	- (39)	- (40)	- (31)	- (23)	- (18)	- (10)	5.26 - 6.54 (54)		
Other	Mean ± SD	2.91 ± 2.44	2.91 ± 2.45	3.33 ± 2.59	3.10 ± 2.37	3.60 ± 1.78	3.50 ± 1.80	4.13 ± 1.32	3.25 ± 2.34		
	95% CI (n)	1.60 - 4.21 (16)	- (11)	- (12)	- (10)	- (5)	- (5)	- (4)	2.00 - 4.50 (16)		
OS-onset	Mean ± SD	3.79 ± 2.44	3.67 ± 2.55	3.62 ± 2.56	3.67 ± 2.60	3.82 ± 2.67	3.82 ± 2.71	3.80 ± 2.77	4.12 ± 2.75		P = 0.0005
	95% CI (n)	3.60 - 3.98 (653)	- (514)	- (497)	- (377)	- (298)	- (226)	- (151)	3.91 - 4.34 (653)		
Other-onset	Mean ± SD	3.15 ± 2.25	2.91 ± 2.26	2.87 ± 2.23	2.99 ± 2.32	2.94 ± 2.35	2.92 ± 2.32	2.80 ± 2.20	3.19 ± 2.46		
	95% CI (n)	2.94 - 3.35 (465)	- (371)	- (342)	- (275)	- (227)	- (186)	- (115)	2.96 - 3.41 (465)		
Unknown	Mean ± SD	4.08 ± 2.50	3.52 ± 2.59	3.65 ± 2.63	3.22 ± 2.35	3.54 ± 2.46	3.35 ± 2.76	3.61 ± 2.49	4.17 ± 2.74	-	
	95% CI (n)	3.44 - 4.73 (60)	- (51)	- (52)	- (36)	- (34)	- (24)	- (19)	3.46 - 4.87 (60)		

In cases of missing data at each measurement point, the closest available data within ± 90 days was collected

OS-onset: Optic nerve or spinal cord onset

1) Comparison between subgroups by each factor (analysis of variance)

与後に非再発症例率は高率を示した。初回再発までの期間の中央値は、441日であった。EDSSの平均値は、投与前6.08、投与後（全期間）6.38であった。いずれも、65歳未満の症例と比較して有意な差はみられなかった。

腎機能障害を有する患者に対して使用された症例は5例であった。副作用発現症例割合は60.00% (3/5)で、腎機能障害を有しない症例での副作用発現症例割合との間に有意差は認められなかった。本剤投与後の再発回数の平均値は、投与前1.00回/年、投与後（全期間）0.07回/年であった (p = 0.250)。本剤投与後（全期間）の年間再発率は0.057回/人・年、非再発症例率は投与前20.00%、投与後（全期間）80.00%であり、本剤投与後に非再発症例率は高率を示した。初回再発までの期間の中央値は、算出できなかった。EDSSの平均値は、投与前5.60、投与後（全期間）6.30であった。いずれも、腎機能障害を有しない症例との間に有意差はみられなかった。

肝機能障害を有する患者に対して使用された症例は82例であった。副作用発現症例割合は70.73% (58/82)で、肝機能障害を有しない症例での副作用

発現症例割合との間に有意差は認められなかった。肝機能障害を有する症例における本剤与後の再発回数の平均値は、投与前2.63回/年、投与後（全期間）0.78回/年であった (p < 0.001)。本剤投与後（全期間）の年間再発率は0.610回/人・年、非再発症例率は投与前12.35%、投与後（全期間）46.91%であり、本剤投与後に非再発症例率は高率を示した。初回再発までの期間の中央値は、780日であった。EDSSの平均値は、投与前3.88、投与後（全期間）3.99であった。いずれも、肝機能障害を有しない症例との間に有意差はみられなかった。

本剤投与時点で妊娠していた症例はなかった。本剤投与開始後に14例で妊娠成立が認められ、13例の追跡調査票が回収された。いずれの症例も、妊娠が確認された後早急に本剤の投与が中止された。妊娠・分娩の状況は、正常分娩11例、前置胎盤により帝王切開の実施が1例、転院のため不明が1例であった。前置胎盤の1例の本剤の関係については、主治医により「部分前置胎盤であり頻度的にはみられるものであり関連性は非常に低いと否定できるものではない」と判断された。新生児の健康状態は、11例で正常であり、1例に両側内反足が認め

Table 6 Neutralizing Antibody

a: Results and timing of neutralizing antibodies measurement

	After Administration ¹⁾							Total
	Within 6 months	6 months-1 year	1 year-2 years	2 years-3 years	3 years-4 years	4 years-5 years	Over 5 years	
Number of cases measured	20	9	34	16	19	11	1	110
Negative	18	4	29	13	15	8	1	88
Positive ²⁾ (%)	2 (10.0)	5 (55.6)	5 (14.7)	3 (18.8)	4 (21.1)	3 (27.3)	0 (0.0)	22 (20.0)

1) The result at the last measurement point was collected when neutralizing antibodies were multiply measured in the identical patient. However, the first positive measurement point was collected in cases positive results were measured more than once.

2) When a case showed positive result once, the case was included positive.

b: Number of relapses by results of neutralizing antibodies measurement

Evaluation Items	Determination	Timing	No. of cases	Mean ± SD	Maximum Value	Minimum Value	95% CI
No. of Relapses [Time/year]	Negative	Before administration	86	2.34 ± 1.84	9.71	0.0	1.95 - 2.73
		After administration	88	1.03 ± 1.04	5.11	0.0	0.81 - 1.25
		Variation	86	- 1.28 ± 1.80	3.11	- 8.27	- 1.67 - - 0.90
	Positive *	Before administration	21	2.12 ± 1.76	7.61	0.0	1.32 - 2.93
		After administration	22	1.01 ± 1.25	4.91	0.0	0.46 - 1.57
		Variation	21	- 1.26 ± 1.96	0.91	- 7.41	- 2.15 - - 0.37

* When a case showed positive result once, the case was included positive.

c: EDSS by results of neutralizing antibodies measurement

Evaluation Items	Determination	Timing	No. of cases	Mean ± SD	Maximum Value	Minimum Value	95% CI
EDSS	Negative	Before administration	84	3.98 ± 2.16	8.5	0.0	3.51 - 4.45
		After administration	83	4.93 ± 2.71	9.5	0.0	4.34 - 5.52
		Variation	83	0.94 ± 1.98	7.0	- 3.5	- 0.51 - - 1.37
	Positive *	Before administration	21	3.26 ± 2.66	9.0	0.0	2.05 - 4.47
		After administration	21	3.90 ± 2.87	9.0	0.0	2.60 - 5.21
		Variation	21	0.64 ± 1.10	3.0	- 1.00	- 0.14 - - 1.14

* When a case showed positive result once, the case was included positive.

られた。1例は転院のため不明であった。両足内反足が認められた新生児に関しては、詳細な追加情報が得られなかった。本剤休薬後、本剤の投与を再開された症例が1例報告された。該当症例は、本剤の投与を再開後1年以上継続投与されており、その間、再発およびEDSSの進行を認めなかった。また、有害事象も認められなかった。

8) 長期使用

長期使用症例は747例、副作用発現症例割合は、66.27% (495/747)であった。長期使用症例と非長期使用症例間の副作用発現症例割合に有意差は認められなかった (66.27% VS 67.66%, $p = 0.589$)。長期使用症例の注射部位壊死、注射部位紅斑、肝機

能障害、白血球減少、血小板減少、発熱の発現時期を調査した。副作用は本剤投与1カ月以内に最も多く発現した。注射部位紅斑、注射部位壊死、白血球減少、血小板減少は、投与2年目以降の時期にも発現がみられた (Fig. 6a-d)。長期使用症例の本剤投与後の再発回数の平均値は、投与前2.40回/年、投与後(全期間)0.47回/年であった ($p < 0.001$)。長期使用症例における本剤投与後(全期間)の年間再発率は、0.447回/人・年で、非長期使用症例の年間再発率(0.831回/人・年)と比べ、有意に低値を示した ($p < 0.0001$)。非再発症例率は、投与前15.08%、投与後(全期間)40.25%であり、本剤投与後に非再発症例率は高率を示した。長期使用

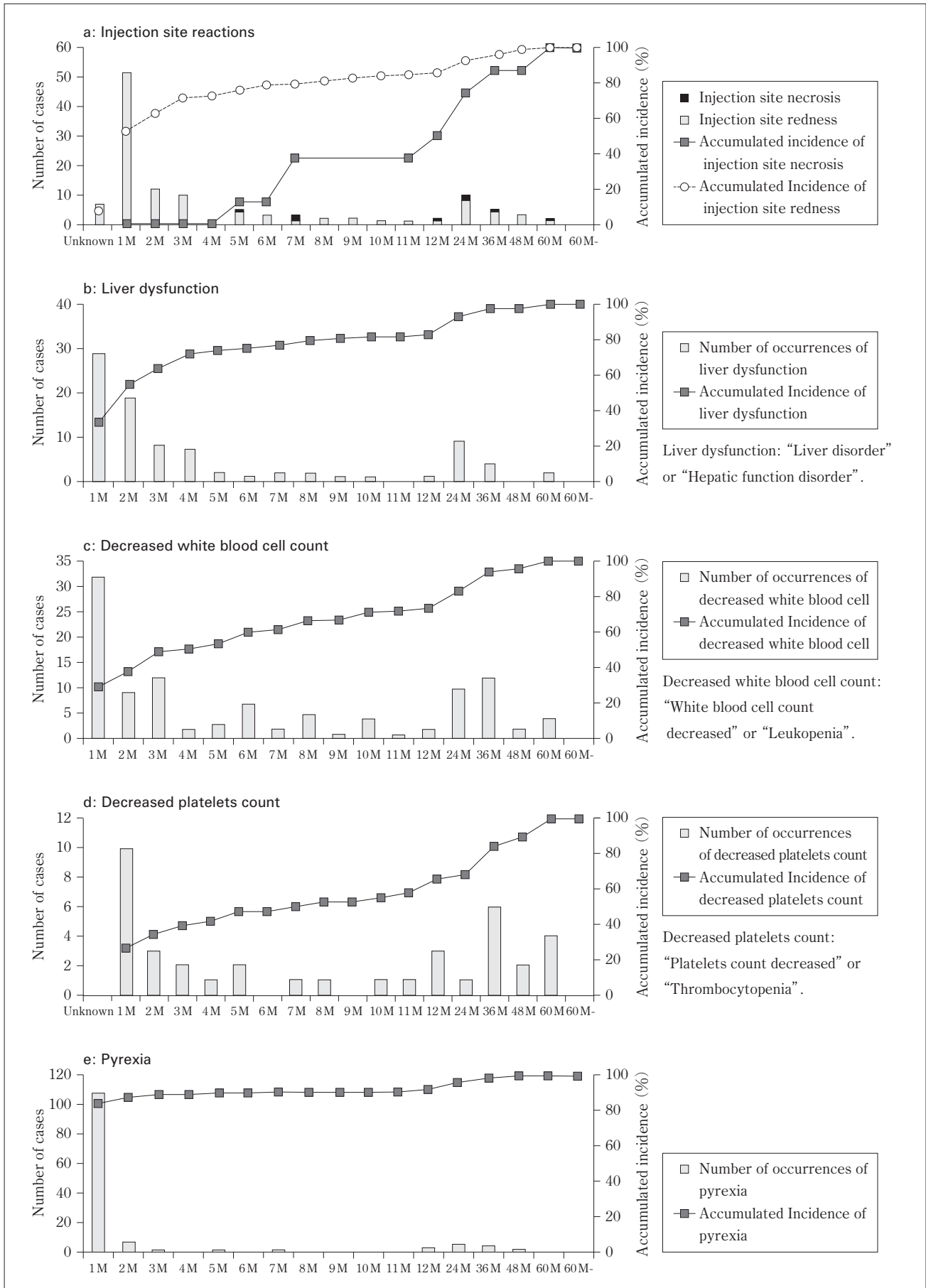


Fig. 6 Timing of ADR Occurrence for Patients with Long-term Use

症例の有効性について、非長期使用症例（非再発症例率 63.28%）との間に有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）。初回再発までの期間の中央値は、長期使用症例は 838 日、非長期使用症例は 408 日で、有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

考 察

1. 安全性

使用実態下における調査結果からは、承認時までの副作用発現割合（91.50%，183/200 例）と比較し、副作用の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。主な副作用は発熱、注射部位紅斑、白血球数減少等であり、承認時までに発現した副作用から予測可能なものであった。

副作用のうち、注射部壊死は投与 2 カ月後～1 年以内に多くみられた。注射手技の見直しおよび適切な処置により、注射部位壊死の予防や改善がみられる⁶⁾⁹⁾との報告もあり、本剤投与中の患者に対しては、皮膚の観察と共に、定期的な注射指導が有効と考えられる。一方、臨床検査値異常は、投与 1 週後から発現した。多くの症例では、本剤の休薬・中止により臨床検査値異常の改善や軽快をみており、定期的な血液検査と処置により管理可能な副作用と考えられる。副作用発現に影響する要因について検討したところ、合併症、既往歴、過敏症素因および併用薬のある症例において、副作用の発現割合に有意差が認められた。しかし、発現した副作用の種類とこれらの因子の間に関連性は認められなかった。本剤使用中は、定期的な副作用の監視を行い、副作用発生時には適切な処置を取ることが重要であるが、特に合併症、既往歴、過敏症素因および併用薬のある症例に対して本剤を使用する際は、注意深い観察が必要と考えられる。

重篤な副作用としては、主に注射部位潰瘍、注射部位壊死、肝機能異常が報告された。未知の副作用として、好中球増加の他、肺炎、帯状疱疹、尿路感染等、感染症を示唆するものが報告された。MS の急性期治療や併用薬としてステロイド剤が併用されることや、進行した MS では誤嚥性肺炎を併発する例があることから、このような副作用が報告されたものと考えられる。また、原疾患である MS の影響を示唆する感覚鈍麻等の症状が、副作用として報告された。死亡例は 9 例が報告された。IFN 製剤特有

の副作用である間質性肺炎による死亡例も報告されており、本剤使用中には間質性肺炎の症状を見逃すことがないように留意するべきと考えられる。今回の調査では、自殺既遂も 1 例報告された。IFN 製剤の副作用として自殺企図、自殺既遂がよく知られている一方で、MS 自体によるうつや自殺への影響も指摘されている¹⁰⁾¹¹⁾。MS 患者に対しては、本剤使用の有無にかかわらず、うつ症状、うつ状態、自殺企図の可能性を念頭に置き、適切な対応や治療介入が必要と考えられる。

2. 有効性

本剤申請時、IFN β -1b 800 万国際単位の下投与により、160 万国際単位皮下投与に比べ、28.6% の年間再発率低下が報告されている⁵⁾。本調査の結果はこれと矛盾せず、実臨床における本剤の有効性が示された。しかし、初発部位のサブグループ別に検討したところ、OS-onset のサブグループは Other-onset のサブグループよりも非再発症例率が有意に低く、EDSS が有意に増加していた。

本剤承認後の研究により、本邦の MS 症例の中には、Neuromyelitis optica spectrum disease (NMOsd) と考えられる症例が少なくないことが明らかとなった。本調査は NMOsd の概念や診断基準、本邦の MS 治療ガイドラインが確立する前に開始されており、登録症例の中に NMOsd の症例が含まれていたと考えられる。これらの症例は、IFN β 療法に対して抵抗性を示したり、症状の悪化を呈したりすることがあり、そのため、初発部位別のサブグループ解析で、サブグループ間に有意差がみられたのかもしれない。なお、現在の本邦のガイドラインでは、NMOsd に対する IFN β 製剤の使用は避けるべきとされている⁶⁾。

一方で、MS においても視神経や脊髄に初発ないし再発する症例がみられる¹²⁾。MS と NMOsd は臨床症状での鑑別が難しいため、MRI による病巣部位の確認、抗アクアポリン 4 抗体の測定、他の自己免疫性疾患との鑑別や自己抗体の測定を行う¹³⁾等、より慎重に MS と NMOsd との鑑別診断を行う必要がある。初発部位が視神経や脊髄であっても、MS と診断された場合は、早期に本剤の使用を開始し継続することで、MS の発症予防や進行抑制が可能になると考えられる¹⁴⁾。

本調査の中和抗体発現率と、国内第 II 相臨床試験

の800万国単位群での中和抗体陽性化率15.9%(7/44)⁵⁾は、同程度であった。本調査の検討においては、中和抗体判定結果にかかわらず再発回数および総合障害度(EDSS)のいずれの項目についても、投与前後の変化量に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について関連性があると考えられる結果は認められなかった。

3. 特殊な背景を持つ患者への安全性と有効性

15歳未満の小児患者、65歳以上の高齢者、腎機能障害、肝機能障害いずれの例においても、本剤投与による特異的な副作用はみられなかった。65歳以上の高齢者においても、65歳未満の非高齢者同様に、本剤投与後に再発回数が有意に減少した。一方で、小児患者および腎機能障害のある患者では、本剤投与後も有意な再発回数の減少を示さなかった。これは、小児患者は8例、腎機能障害のある患者は5例と投与症例数が少ないためであると考えられた。なお海外では、小児に対するIFN β -1aの有効性が報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。

妊産婦および胎児に対するIFN β 製剤の影響については、これまでに、流産および低体重出生が増加するとの報告がある¹⁷⁾。本調査においては、妊娠が判明後本剤の投与を中止したため、そのような症例はみられなかった。一方、本調査で報告された前置胎盤に関しては、日本人の発生率はおよそ1/200件と報告されている¹⁸⁾。また、両側内反足の発生率については、0.64-6.8/1000 live birthsと報告されているが¹⁹⁾、本剤使用中に両側内反足が発生したとする国内の報告は、本症例1例のみであった。

本剤投与後に妊娠が成立した症例が少ないため、明確な推定はできないが、妊娠判明直後に本剤の投与を中止する場合においては、妊娠・分娩状況および新生児の健康状態に対する本剤の影響は少ないと考えられた。

4. 長期使用

長期使用症例においても、投与初期には副作用が多く発現した。このうち、発熱、注射部位紅斑、肝機能障害は、投与1年以内に発現症例数が減少する傾向を示した。しかし、注射部位壊死、白血球減少、血小板減少に関しては、投与2年目以降も発現がみられたため、皮膚の状態、注射手技、血液検査値については、本剤投与期間が長くなっても注意が必要であると考えられた。長期使用症例で非長期使

用症例との間に再発率の差がみられた理由は、投与期間の差に加え、本剤投与にて再発が抑制されたため、本剤を中止することなく継続した症例が含まれるためと考えられる。本剤の長期投与と成績については、Goodinらが、北米ピボタル試験参加症例の16年コホートおよび21年コホートを報告している²⁰⁾²¹⁾。プラセボ群に比べ、本剤250 μ g投与群に死亡リスクの有意な低下がみられたため、本剤が有効性を示す症例においては、可能な限り投与を継続すべきと考えられる。

結 論

本使用成績調査結果より、本邦の臨床使用実態下における本剤のMSに対する安全性と有効性が示された。

謝 辞

本使用成績調査の実施にあたり、貴重な症例情報をご提供いただきました先生方に深く御礼申し上げます。

利益相反開示

本論文著者らは、バイエル薬品株式会社(大阪市)の社員である。

参 考 文 献

- 1) 厚生労働省：平成26年度衛生行政報告例 特定疾患(難病)医療受給者証所持者数、性・年齢階級・対象疾患別、2015。http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_csvDownload_&fileId=000007480985&releaseCount=1, Access 21, Apr, 2016.
- 2) Houzen H, et al. Increased prevalence, incidence, and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan. *J Neurol Sci.* **323**: 117-22, 2012.
- 3) Jacobs L, et al. Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. *Science.* **214**: 1026-8, 1981.
- 4) 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.* **43**: 655-61, 1993.
- 5) Saida T, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology.* **64**: 621-630, 2005.
- 6) 多発性硬化症治療ガイドライン作成委員会：多発性硬化症治療ガイドライン2010。医学書院，東京，2010。
- 7) Truong BX, et al. Long-term follow-up of Japanese

- patients with chronic hepatitis B treated with interferon-alpha. *Int J Mol Med*. **16**: 279-84, 2005.
- 8) Takashima T, et al. Hepatitis C virus relapse was suppressed by long-term self-injection of low-dose interferon in patients with chronic hepatitis C after pegylated interferon plus ribavirin treatment. *Hepato Res*. **44**: 597-607, 2014.
 - 9) Durelli L, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. **359**: 1453-60, 2002.
 - 10) Sadovnick AD, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology*. **46**: 628-632, 1996.
 - 11) Pompili M, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: A systematic review of current literature. *J Psychosom Res*. **73**: 411-7, 2012.
 - 12) Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. **69**: 292-302, 2011.
 - 13) Wingerchuk DM, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. **66**: 1485-9, 2006.
 - 14) Carroll WM, et al. A guide to facilitate the early treatment of patients with idiopathic demyelinating disease (multiple sclerosis and neuromyelitis optica). *Mult Scler*. **19**: 1371-80, 2013.
 - 15) Tenenbaum SN, et al. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology*. **67**: 511-3, 2006.
 - 16) Ghezzi A, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian cooperative study. *Mult Scler*. **11**: 420-4, 2005.
 - 17) Amato MP, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology*. **75**: 1794-802, 2010.
 - 18) Yang Q, et al. Placenta previa: its relationship with race and the country of origin among Asian women. *Acta Obstet Gynecol Scand* **87**: 612-6, 2008.
 - 19) Barker S, et al. Genetics and epidemiology of idiopathic congenital talipes equinovarus. *J Pediatr Orthop* **23**: 265-72, 2003.
 - 20) Goodin DS, et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**: 282-7, 2012.
 - 21) Goodin DS, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology* **78**: 1315-22, 2012.
-