

## 各種インターフェロン製剤における自殺または糖尿病関連の副作用発現期間の比較

小林哲

### Comparative study of the time period between the initiation of various interferon therapies and the onset of suicide- or diabetes-related side effect

Tetsu Kobayashi

To compare the safety profiles of the various interferon (IFN) therapies, the time period between the initiation of IFN therapy and the onset of suicide- or diabetes-related side effects and clinical outcomes was extracted from open-source data obtained from spontaneous reports published on the homepage of the Pharmaceutical and Medical Devices Agency on October 18, 2012. The analysis of the time period between the initiation of therapy and the onset of diabetes-related side effects in 114 cases showed that the period of the group treated with IFN-alpha (median 0.78 years, interquartile range 0.44-1.19) was significantly longer than those of the IFN-beta group (0.12, 0.04-0.48) and the pegylated IFN group (0.48, 0.27-0.76) ( $P < 0.05$ ). In the case of suicide-related side effects, the analysis of 68 cases showed that the time period did not differ significantly between the IFN-alpha group (0.09 years, 0.05-0.49) and the IFN-beta group (0.31, 0.11-0.65), but was significantly shorter than that of the pegylated IFN group (0.32, 0.18-0.58) ( $P < 0.05$ ). In clinical outcomes, the percentage of deaths was 56% (10/18) in the IFN-alpha group, 7% (1/14) in the IFN-beta group, and 29% (9/31) in the pegylated IFN group. These results suggested that the side-effect profiles differed among the various IFNs.

Keywords: interferon, suicide, diabetes

#### 1. 緒言

インターフェロン (IFN) はウイルス増殖の阻止などの働きをするサイトカインの一種であり, I型とII型のIFNがこれまでに医薬品としての承認を受けていて, それぞれ受容体が異なる. I型IFNには大きく分けてIFN $\alpha$ とIFN $\beta$ とがあり, IFN $\alpha$ としては「インターフェロン アルファ (BALL-1)/オーアイエフ」, 「インターフェロン アルファ (NAMALWA)/スミフェロン」, 「インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)/イントロンA」, 「インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え)/アドバフェロン」の4種類, IFN $\beta$ としては「インターフェロン ベータ/フェロン」, 「インターフェロ

ン ベータ-1a (遺伝子組換え)/アポネックス」, 「インターフェロン ベータ-1b (遺伝子組換え)/ベタフェロン」の3種類が日本で市販されている. また, IFN $\alpha$ にはポリエチレングリコールで修飾した誘導体 (以下, ペグIFN) も存在し, 「ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)/ペガシス」と「ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)/ペグイントロン」の2種類が市販されている. これらのIFN製剤のうち, アポネックスとベタフェロンは多発性硬化症, その他はC型肝炎等の治療に用いられる. C型肝炎の治療には各種のIFNにリバビリンが併用されることも多い. IFNには自殺及びうつ関連の副作用が知られており, IFN $\alpha$ による治療をうつ症状のため中止した既往のある症例において, 例数は少ないもののIFN $\alpha$ とリバビリンの併用療法はIFN $\alpha$ に比べてうつなどの副作用に対する認容性が高いことが示されている<sup>1)</sup>. また, 複数の臨床試験においてペグIFNの方がIFN $\alpha$ よりも鬱病関連の副作用の頻度は少ないと報告されている<sup>2-3)</sup>. 一方, IFNのもうひとつの重要な副作用である糖尿病については, ペグIFN

To whom correspondence should be addressed:

Tetsu Kobayashi; Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501; Tel: +81-3-3700-9084; Fax: +81-3-3700-9084; E-mail: kobayash@nihs.go.jp

とIFN $\alpha$ とで投与開始からI型糖尿病発現までの期間が異なるという報告があり、とくにリバビリンを併用したペグIFN投与群では、リバビリンを併用していないIFN $\alpha$ 投与群と比較して有意に発現期間が短縮されていた<sup>4)</sup>。ペグIFNの特性としてIFN $\alpha$ と比較して血中半減期が長く、効果が持続するために発現期間が短縮されたと考えられる。そこで、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が公開している副作用データベースの症例報告ラインリストでは投与開始日と副作用発現日が記載されていることを利用して、これらの症例報告を用いた場合にも同様な傾向が観察されるかどうかを検討し、IFN $\beta$ との比較もあわせて行った。

## 2. 方法

2012年8月17日の時点でPMDAが公開していた副作用データベースを用いて、医薬品名にインターフェロン、副作用名に自殺、または糖尿病を含む症例を検索し、その中から投与開始日と発現日が明記されている症例を選択した。投与開始日から自殺及びうつまたは糖尿病関連の副作用発現日までの年数を発現期間として算出し、IFN $\alpha$ 投与例とIFN $\beta$ 投与例、またはペグIFN投与例についてメディアン(中央値)検定を行った。性別・年代・併用薬・原疾患等の患者背景や臨床転帰についても検討した。

## 3. 結果・考察

### 3-1. 糖尿病関連症例

糖尿病関連副作用とIFNとの組み合わせについては全部で243件、このうち投与開始日と発現日が明記されている症例としては115件が報告されていた。このうち1件はIFN $\gamma$ を用いており、IFN $\alpha$ やIFN $\beta$ とは受容体が異なるため、以下の解析からは除いた。

解析の結果、IFN $\alpha$ 投与例の発現期間(メディアン0.78年; 四部位範囲0.44-1.19年)はIFN $\beta$ 投与例(0.12年; 0.04-0.48年)およびペグIFN投与例(0.48年; 0.27-0.76年)よりも有意水準5%で有意に長かった(表1および図1A)。ただし、IFN $\alpha$ のリバビリン非併用群とペグIFNのリバビリン併用群とで検定を行った場合は有意でなく、

表1 糖尿病関連の全症例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
全症例数	18	19	77
メディアン(年)	0.78	0.12*	0.48*
四部位範囲(年)	0.44-1.19	0.04-0.48	0.27-0.76

\*: IFN $\alpha$ の投与例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

リバビリン併用の影響はとくに認められなかった(表2と3および図1B)。また、ブランド別に解析したところでは、グループ内に大きな変動は認められなかった(図1C)。患者背景を比較すると、IFN $\beta$ でやや男性と

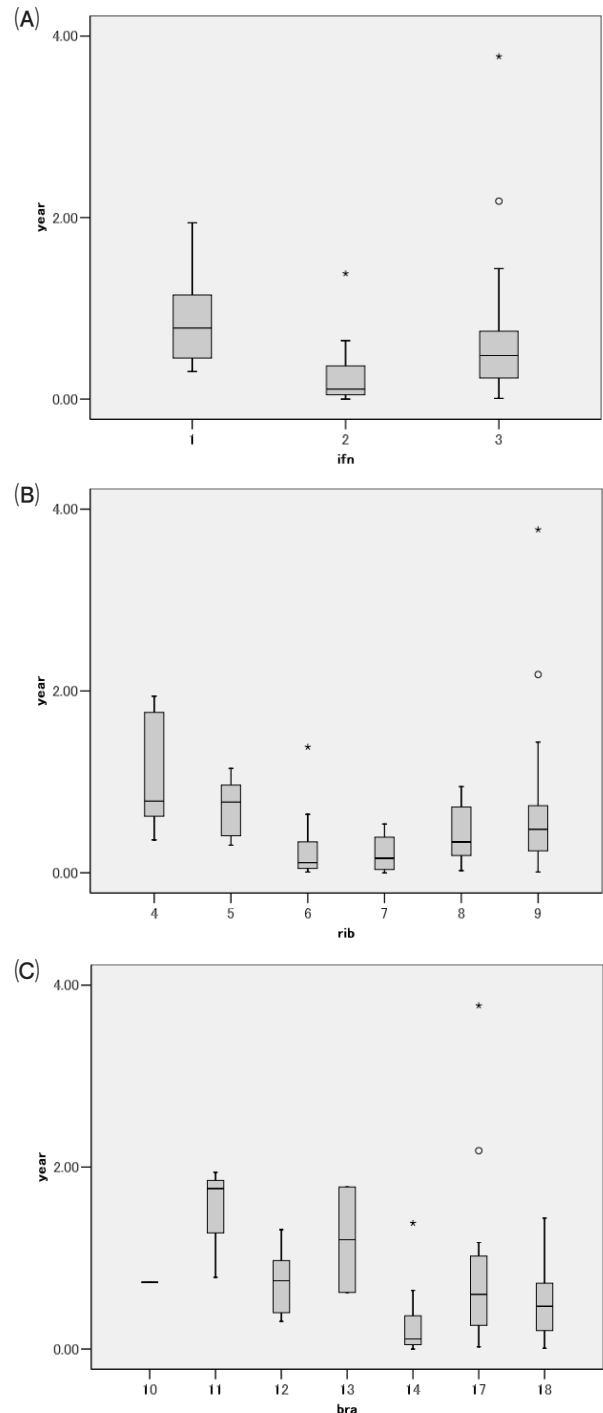


図1 糖尿病関連症例における発現までの投与期間

(A) グループ別: 1: IFN $\alpha$ , 2: IFN $\beta$ , 3: ペグIFN (B) リバビリン併用の影響: 4: IFN $\alpha$ 単独(リバビリン非併用), 5: IFN $\alpha$ +リバビリン, 6: IFN $\beta$ 単独, 7: IFN $\beta$ +リバビリン, 8: ペグIFN単独, 9: ペグIFN+リバビリン (C) ブランド別: 10-13: IFN $\alpha$ , 14: IFN $\beta$ , 17-18: ペグIFN

表2 糖尿病関連のリバビリン非併用例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
リバビリン非併用例	9	16	7
メディアン (年)	0.79	0.11*	0.34
四部位範囲 (年)	0.54-1.77	0.04-0.41	0.08-0.88

\*: IFN $\alpha$ のリバビリン非併用例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

表3 糖尿病関連のリバビリン併用例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
リバビリン併用例数	9	3	70
メディアン (年)	0.78	0.25	0.49
四部位範囲 (年)	0.40-0.97	n.d.	0.27-0.76

\*: IFN $\alpha$ のリバビリン非併用例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

20代以下が多く、糖尿病の原疾患をもつ症例も多かった(図2 A, BおよびC)。転帰は $\beta$ でやや未回復例が少なく、回復例が多かった(図3 D)。

IFN $\beta$ がIFN $\alpha$ よりも発現期間が短いという結果については、IFN $\beta$ 投与例にもともと糖尿病の原疾患をもつ症例が多いことから、糖尿病の増悪例が多かったために発現期間が短くなったとも考えられる。そこで、糖尿病の原疾患をもつ症例に限定して比較したところ、IFN $\beta$ 投与例16例のメディアンは0.088年であり、やはりIFN $\alpha$ 投与例(5例, 0.73年)やペグIFN投与例(19例, 0.27年)よりも短いという結果が得られた。

一方、ペグIFN $\alpha$ がIFNよりも短いという結果については、ペグIFN投与例にはIFN $\alpha$ 等他のIFNからの切り替え症例が含まれているので、その影響が出たとも考えられた。そこで、他のIFNが併用薬として記載されていた症例61例とそうでない症例5例とを比較したところ、それぞれのメディアンは0.44年と0.53年であり、切り替えの影響は認められなかった。他のIFNが記載されていても切り替えとは限らず、切り替え前の薬剤が記載されていない可能性も考えられた。

3-2. 自殺関連症例

自殺関連副作用とIFNとの組み合わせについては全部で86件、投与開始日と発現日が明記されている症例とし

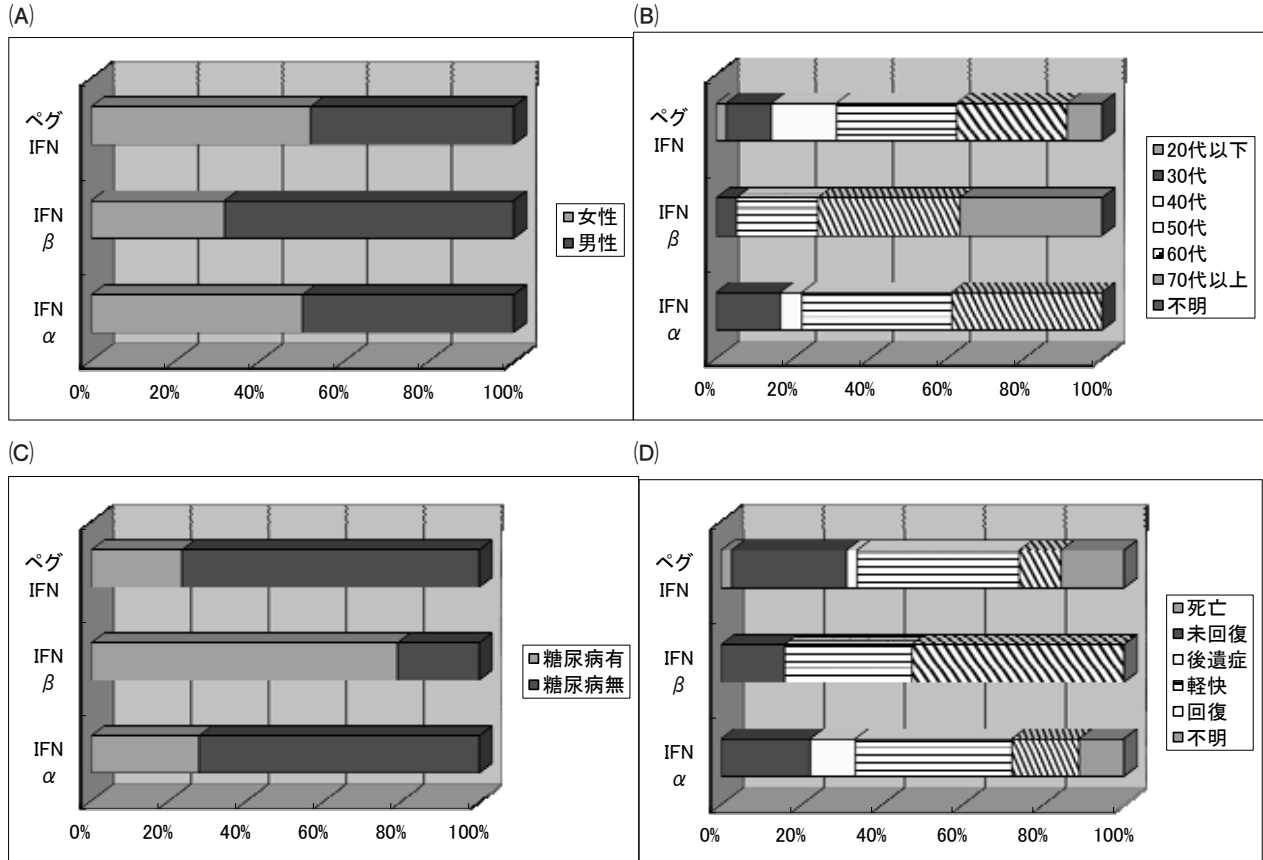


図2 糖尿病関連症例の患者背景・転帰

(A) 性別 (B) 年代別 (C) 原疾患糖尿病の有無別 (D) 転帰別

ては68件が報告されていた。発現期間を解析した結果、IFN $\alpha$ 投与例（メディアン0.09年；四部位範囲0.05-0.49年）はIFN $\beta$ 投与例（0.31年；0.11-0.65年）に対しては有意水準5%で有意差を認めなかったが、ペグIFN投与例（0.32年；0.18-0.58年）に対しては有意水準5%で有意に短かった（表4および図3A）。リバビリンの併用による影響はとくに認められなかった（表5と6および図3B）。ブランド別にみるとベタフェロンではフェロンよりもやや発現期間が長く（図3C：16 vs. 14）、分子種や適応症の違いによる可能性も考えられた。患者背景についてはIFN $\beta$ で20代以下が多いものの、女性が多く（71%（10/14））、糖尿病関連の場合（32%（6/19））とは異なっていた。

転帰が不明の時を除いた時の転帰死亡の割合はIFN $\alpha$ 投与例で56%（10/18）、IFN $\beta$ 投与例で7%（1/14）、ペグIFN投与例で29%（9/31）であった（図4）。このことは、IFN $\beta$ については発現期間がIFN $\alpha$ より長かったことと合わせ、うつなどの副作用に対する認容性が高いことが示されていることと矛盾しなかった<sup>1)</sup>。また、ペグIFNについても臨床試験においてペグIFNの方がIFN $\alpha$ よ

表4 自殺関連の全症例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
全症例数	18	14	36
メディアン（年）	0.09	0.31	0.32*
四部位範囲（年）	0.05-0.49	0.11-0.65	0.18-0.58

\*：IFN $\alpha$ の投与例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

表5 自殺関連のリバビリン非併用例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
リバビリン非併用例	11	12	5
メディアン（年）	0.08	0.41	0.32*
四部位範囲（年）	0.05-0.46	0.14-0.66	0.26-0.61

\*：IFN $\alpha$ のリバビリン非併用例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

表6 自殺関連のリバビリン併用例における副作用発現までの投与期間

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	ペグIFN
リバビリン併用例数	7	2	31
メディアン（年）	0.10	0.10	0.30
四部位範囲（年）	0.02-0.63	n.d.	0.15-0.52

\*：IFN $\alpha$ のリバビリン併用例に対して有意水準5%でメディアンに有意差がある。

りも鬱病関連の頻度が少ないと報告されていることと矛盾しなかった<sup>2-3)</sup>。

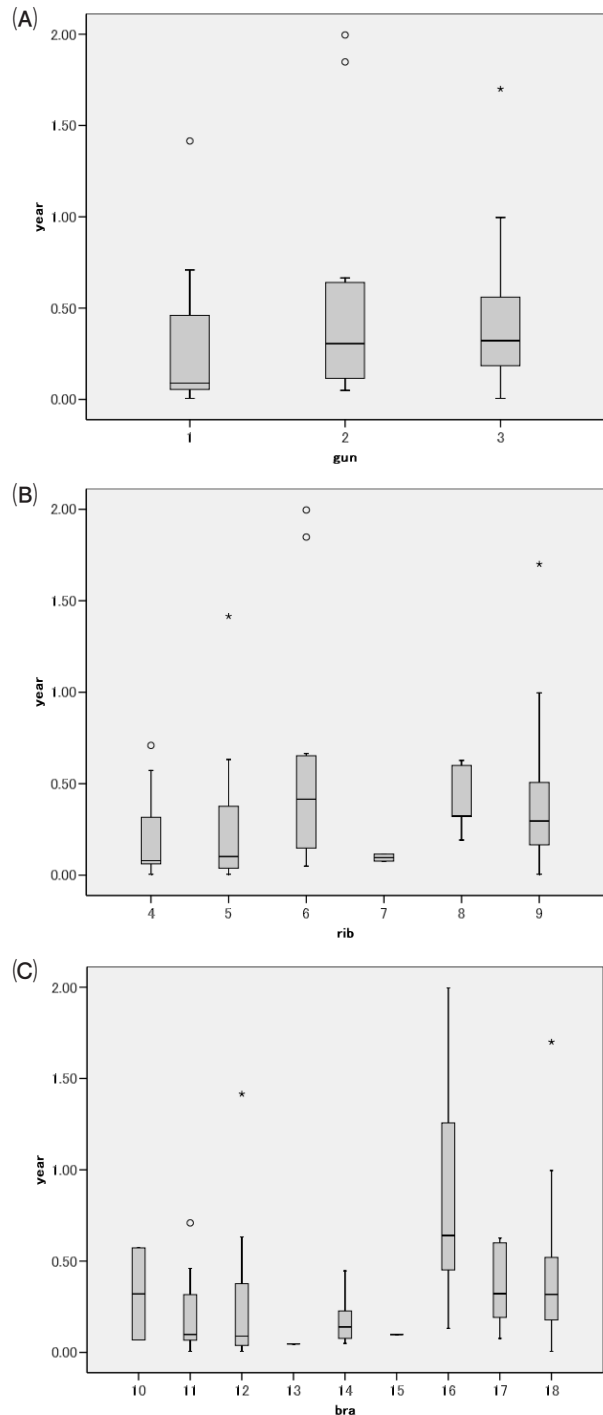


図3 自殺関連症例における発現までの投与期間

(A) グループ別：1：IFN $\alpha$ 、2：IFN $\beta$ 、3：ペグIFN (B) リバビリン併用の影響：4：IFN $\alpha$ 単独、5：IFN $\alpha$ ＋リバビリン、6：IFN $\beta$ 単独、7：IFN $\beta$ ＋リバビリン、8：ペグIFN単独、9：ペグIFN＋リバビリン (C) ブランド別10-13：IFN $\alpha$ 、14：IFN $\beta$ 、15：IFN $\beta$ -1a、16：IFN $\beta$ -1b、17-18：ペグIFN

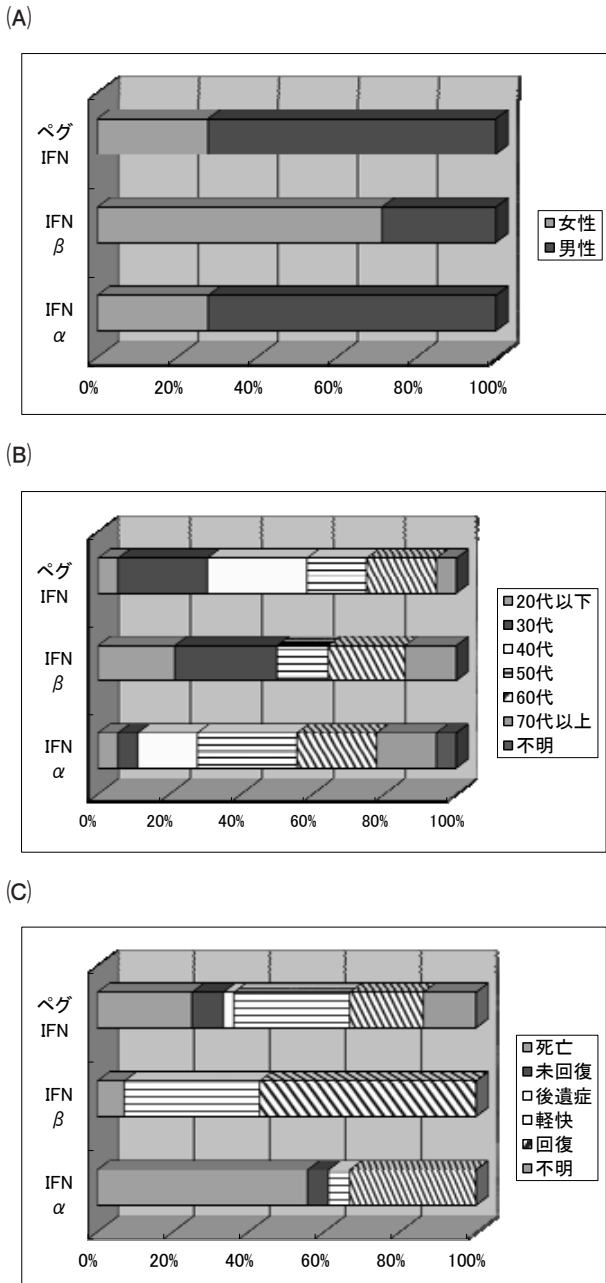


図4 自殺関連症例の患者背景・転帰

(A) 性別 (B) 年代別 (C) 転帰別

### 3-3. 総括

以上の結果により、各IFNのグループ間ではもとより、グループ内においてもIFNの種類によって副作用のプロファイルは異なる場合があることが示唆された。IFNβは海外では主に多発性硬化症の治療に使われており、肝炎治療での使用は少なく情報が限られているため、自殺関連の副作用について発現期間が長いこと、および転帰死亡の割合が少ないことは重要な知見と思われる。今後さらに大規模なコホートや臨床試験によって確認されることが望ましい。

本研究の限界としては、自発報告であるために過少報告が考えられること、投与開始日・副作用発現日が明記されていない欠測症例も多かったことがあげられる。とくに、報告した医療機関や輸入・製造販売業者によって追跡期間が異なり、転帰の判断に影響を及ぼしている可能性が大きい。なお、Nakamuraらによって示されたようなペグIFN・リバビリン併用による糖尿病発現までの投与期間短縮は<sup>4)</sup>、本研究では例数が少ないために有意でなかった可能性がある。ただし、ペグIFN・リバビリン非併用群と比較して併用群ではメディアンや四部位範囲はむしろ延長されているので(表2と3および図1B)、リバビリン併用によって投与期間が短縮される可能性は低いと考えられた。

### 謝辞

本研究を開始するにあたって重要な情報を提供していただいたPMDA安全第二部の御前智子氏、安藤祐実氏に深謝いたします。

### 引用文献

- 1) Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Matsumoto N, Akuta N, Imai N, Seko Y, Sezaki H, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Saito S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H, *Intern. Med.* 2011;50:2083-8.
- 2) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling MH, *Albrecht JK, Lancet* 2001;358:958-65.
- 3) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J, *NEJM* 2002;347:975-82.
- 4) Nakamura K, Kawasaki E, Imagawa A, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Kobayashi T, Shimada A, Nakanishi K, Makino H, Maruyama T, Hanafusa T, *Diabetes Care* 2011;34:2084-9.