

審議結果報告書

平成 26 年 5 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イムノマックス-γ 注50、同注100
[一 般 名] インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 8 月 8 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 4 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

審査報告書

平成 26 年 4 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	イムノマックス- γ 注 50、同注 100
[一 般 名]	インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 8 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にインターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) を 50 万国内標準単位又は 100 万国内標準単位含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号 (24 薬) 第 270 号、平成 24 年 5 月 11 日付け薬食審査発 0511 第 3 号)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 4 月 14 日

[販 売 名] イムノマックス- γ 注 50、同注 100
[一 般 名] インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 8 月 8 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の菌状息肉症及びセザリ－症候群に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、菌状息肉症及びセザリ－症候群患者における使用実態下における安全性等については、製造販売後調査等において確認が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 1. 腎癌
2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減
3. 菌状息肉症、セザリ－症候群
(下線部追加)

[用法・用量] 1. 腎癌
生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、1 法又は 2 法により点滴静注する。
1 法：連日投与
通常、成人には 1 日 1 回 200 万～300 万国内標準単位/m² (体表面積) を連日投与する。
2 法：間欠投与
通常、成人には 1 日 1 回 1000 万国内標準単位/m² (体表面積) を 5 日間連日投与し、9 日間休薬する。これを 2 回繰り返す。
その後、1 日 1 回 1000 万国内標準単位/m² (体表面積) を隔日 3 回投与し、9 日間休薬する。これを 2 回以上繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減
通常、1 日 1 回 25 万国内標準単位/m² (体表面積) を週 1～3 回皮下注射する。
なお、安全性からみて上記投与量の継続が困難と判断されたときは適宜減量又は中止する。1 回 25 万国内標準単位/m² (体表面積) を超える高用量の投与は望ましくない。
上記の投与量を超える用量を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。

3. 菌状息肉症、セザリ－症候群
通常、成人には 1 日 1 回 200 万国内標準単位を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、週 5 回点滴静注する。

効果が不十分な場合には、1日1回400万国内標準単位を上限として増量できる。

なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 26 年 2 月 18 日

I. 申請品目

[販売名]	イムノマックス-γ 注 50、同注 100
[一般名]	インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)
[申請者名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 8 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にインターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) を 50 万国内標準単位又は 100 万国内標準単位含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	1. 腎癌 2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減 3. <u>菌状息肉症/セザリ－症候群</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	1. 腎癌 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、1 法又は 2 法により点滴静注する。 1 法：連日投与 通常、成人には 1 日 1 回 200 万～300 万国内標準単位/m ² (体表面積) を連日投与する。 2 法：間欠投与 通常、成人には 1 日 1 回 1000 万国内標準単位/m ² (体表面積) を 5 日間連日投与し、9 日間休薬する。これを 2 回繰り返す。その後、1 日 1 回 1000 万国内標準単位/m ² (体表面積) を隔日 3 回投与し、9 日間休薬する。これを 2 回以上繰り返す。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減 通常、1 日 1 回 25 万国内標準単位/m ² (体表面積) を週 1～3 回皮下注射する。 なお、安全性からみて上記投与量の継続が困難と判断されたときは適宜減量又は中止する。1 回 25 万国内標準単位/m ² (体表面積) を超える高用量の投与は望ましくない。 上記の投与量を超える用量を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。 3. <u>菌状息肉症/セザリ－症候群</u> <u>通常、1 日 1 回 200 万国内標準単位を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、連日点滴静注する。</u> <u>効果が不十分な場合には、1 日 1 回 400 万国内標準単位に増量する。</u> <u>なお、年齢、症状により適宜増減するが、副作用、病勢により間欠投与も可とする。</u>
------------	---

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであること、及び初回承認申請時に腫瘍に対する効力を裏付ける試験成績が提出されていることから、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

インターフェロン ガンマ（以下、「IFN- γ 」）-1a（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト脾臓由来のリンパ球から得られたmRNAを出発材料として、遺伝子組換え技術により大腸菌内で産生される。本薬は、腫瘍細胞に直接作用し、細胞増殖を抑制するとともに、ヒト末梢血リンパ球に作用してナチュラルキラー（NK）細胞活性の増強作用、抗体依存性細胞傷害の増強作用、マクロファージの活性化等の免疫反応を介して間接的に腫瘍細胞傷害作用を示すと考えられている。

本薬の開発は申請者により行われ、1989年9月に「腎癌」、1998年6月に「慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減」を効能・効果として、本薬を100万国内標準単位含有する「イムノマックス- γ 注100」が承認されている。また、1999年7月に本薬を50万国内標準単位含有する「イムノマックス- γ 注50」が追加承認されている。

(2) 開発の経緯等

本邦では、以前、IFN- γ 製剤である「ビオガンマ注射用200（一般名：IFN- γ -1a（遺伝子組換え）」及び「オーガンマ100（一般名：IFN- γ -n1）」が菌状息肉症（内臓浸潤期を除く）に対する効能・効果を有していた。しかしながら、それぞれ2007年4月及び2010年4月に薬価削除されたため、日本皮膚科学会（2010年5月）及び日本皮膚悪性腫瘍学会（2010年6月）から「ビオガンマ注射用200」とアミノ酸配列が同一のIFN- γ を有効成分とする本薬の菌状息肉症及びセザリ－症候群に対する適応拡大の要望が出された。当該要望を受けて、申請者により、2012年5月から菌状息肉症及びセザリ－症候群患者を対象とした第Ⅱ相試験（■17P012A試験）が実施された。今般、当該試験成績に基づき、「菌状息肉症/セザリ－症候群」に関する効能・効果とその用法・用量を追加する本薬の承認事項一部変更承認申請が行われた。

2014年2月時点において、本薬が菌状息肉症及びセザリ－症候群に関する効能・効果にて承認されている国又は地域はない。

なお、本薬は「菌状息肉症（内臓浸潤期を除く）及びセザリ－症候群」を予定される効能又は効果として、2012年5月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（24薬）第270号）。

2. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験1試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	■17P012A	Ⅱ	①菌状息肉症患者及び ②セザリ－症候群患者	①15 ②1	投与開始4週間は1日1回200万JRUを週5回点滴静注、その後第5週目から第12週目までは週2回、13週目以降は週1回点滴静注。効果不十分な場合には1日1回400万JRUに増量可能。	有効性 安全性

JRU：国内標準単位

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(ii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

<評価資料>

国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-01、5.3.5.2-02 : ■17P012A 試験<2012年5月~2013年8月>)

病期ⅠA~ⅢBの菌状息肉症(以下、「MF」)患者及び病期ⅣAのセザリー症候群(以下、「SS」)患者(目標症例数:15例)を対象に、インターフェロンガンマ(以下、「IFN-γ」)-1a(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が、国内10施設で実施された。

用法・用量は、投与開始4週間は1日1回200万国内標準単位(以下、「JRU」)を週5回点滴静注した後、第5週目から第12週目までは週2回、第13週目以後は週1回点滴静注することとされ、効果が不十分な場合には1日1回400万JRUを上限として増量可能とされた。

本試験に15例が登録された時点において、全例がMF患者であったことから、登録が継続され、SS患者1例が登録された。

本試験に登録された16例(MF15例、SS1例)全例に本薬が投与され、Full analysis set(以下、「FAS」)として、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準(日本癌治療学会雑誌1990;25:2609-20)に基づいた皮膚病変の総合奏効度(以下、「皮膚総合奏効度」)に基づく奏効率とされた。

有効性について、主要評価項目とされた皮膚総合奏効度に基づく奏効率*は、下表のとおりであった。

*: 他剤のMF及びSSを含む皮膚T細胞性リンパ腫に対する臨床試験におけるmodified Severity Weighted Assessment Tool(以下、「mSWAT」)に基づく期待奏効率及び閾値奏効率を参考に、本試験における閾値奏効率は25%と設定されていた。

皮膚総合奏効度及び奏効率(治験責任医師判定、FAS)

	例数 (%)		
	全体 16例	MF 15例	SS 1例
完全奏効 (CR)	0	0	0
部分奏効 (PR)	12 (75.0)	11 (73.3)	1 (100)
安定 (SD)	3 (18.8)	3 (20.0)	0
増悪 (PD)	1 (6.3)	1 (6.7)	0
奏効 (CR+PR)	12	11	1
(奏効率 [95%CI] %)	(75.0 [47.6, 92.7])	(73.3 [44.9, 92.2])	(100 [2.5, 100])

CI: 信頼区間

安全性について、試験期間中又は本薬投与終了後30日以内の死亡は、1例に認められた。死因は、原疾患の悪化であり、本薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、MF及びSS患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、■17P012A試験における有効性の評価項目の設定理由について、以下のよう

MF 及び SS の治療においては、当該疾患では病期が進行するにつれて予後が悪化するため、病期が進行しないようにすることが目標となることから、当該患者においては奏効が得られることに臨床的意義があると考え、奏効率を設定した。なお、本邦で使用されていた IFN- γ 製剤である「ビオガンマ注射用 200」及び「オーガンマ 100」の試験成績との比較を可能とするため、主要評価項目としては、両製剤の MF に対する製造販売承認申請時に提出された臨床試験で用いられた皮膚総合奏効度に基づく奏効率を設定した。

ただし、他の指標に基づく腫瘍縮小効果についても検討するために、①皮膚悪性腫瘍取扱い規約 第 2 版 日本皮膚悪性腫瘍学会編（金原出版株式会社、2010 年）において推奨されている mSWAT による皮膚病変の評価、及び②皮膚病変以外の病変（リンパ節病変^{*1}、血液病変^{*2}、内臓病変^{*3}）の評価を含めた総合効果判定^{*4} を副次評価項目として設定し、併せて評価することとした。

*1：リンパ節病変の効果判定基準

奏効度	判定方法	持続期間
CR	すべての末梢リンパ節の大きさが長径15mm未満	4週間以上
PR	投与前と比較してリンパ節径の積和が50%以上減少	4週間以上
SD	CRでもPRでもPDでもない状態	4週間以上
PD	投与前と比較してリンパ節径の積和が50%以上増加	4週間以上

*2：血液病変の効果判定基準

奏効度	判定方法	持続期間
CR	MF及びSSのTNMB分類*で末梢血がB0の状態	4週間以上
PR	MF及びSSのTNMB分類*で末梢血がB2の患者において、末梢血中のセザリー細胞が投与前と比べて50%以上減少したもの	4週間以上
SD	CRでもPRでもPDでもない状態	4週間以上
PD	MF及びSSのTNMB分類*で末梢血がB0からB2になったもの、末梢血中セザリー細胞が5000/ μ L以上で投与前と比べて50%以上の増加	4週間以上

*：皮膚悪性腫瘍取扱い規約 第 2 版 日本皮膚悪性腫瘍学会（金原出版株式会社、2010 年）

*3：病変が出現した場合は、投与終了（又は中止）時の効果判定は増悪とし、投与開始前から投与終了（又は中止）時までの間、病変が認められない場合は、効果判定は行わないこととされた。

*4：総合効果判定

総合奏効度	皮膚*	リンパ節、血液、内臓
CR	CR	すべての臓器で CR もしくは病変なし
PR	CR	いずれかの臓器で CR 以外があるが、どの臓器にも PD がない
	PR	どの臓器にも PD がなく、病変がある臓器の少なくとも1つで CR か PR
SD	PR	どの臓器にも PD がなく、病変がある臓器でいずれも CR か PR がない
	SD	どの臓器にも PD がない
PD	いずれかの臓器で PD	

*：皮膚総合奏効度に基づく。

また、申請者は、本薬の有効性の評価結果について、以下のように説明している。

■17P012A 試験の主要評価項目とされた皮膚総合奏効度に基づく奏効率について、一定の奏効が認められた（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞国内第Ⅱ相試験」の項参照）。なお、「ビオガンマ注射用 200」及び「オーガンマ 100」の皮膚総合奏効度に基づく奏効率は、それぞれ 57.7%（15/26 例）及び 57.9%（22/38 例）であり（西日皮膚 1989; 51: 766-75、Skin Cancer 1993; 8: 352-67）、異なる試験成績の比較であることから厳密な評価はできないものの、本試験で得られた結果は「ビオガンマ注射用 200」及び「オーガンマ 100」の試験成績と同程度であった。

副次評価項目とされた①mSWAT による皮膚病変の評価及び②総合効果判定、に基づく奏効率は下表のとおりであった。なお、SS 患者 1 例については、①mSWAT による皮膚病変

の評価及び②総合効果判定、に基づく奏効度では安定 (SD) と判定され、セザリ一細胞数は、投与前の 2,938 個/μL から投与 4 週後には 1,615 個/μL (45.0%減少)、最終観察日である投与 12 週後には 902 個/μL (69.3%減少) と推移したが、血液病変での部分奏効 (PR) の条件である「50%以上の減少が 4 週間継続」には至らなかった。

mSWAT による皮膚病変の評価 (治験責任医師判定、FAS) 及び総合効果判定 (治験責任医師判定、FAS) に基づく奏効度及び奏効率

	例数 (%)	
	16 例	
	①mSWAT による皮膚病変の評価 (治験責任医師判定、FAS)	②総合効果判定 (治験責任医師判定、FAS)
CR	0	0
PR	9 (56.3)	7* (43.8)
SD	6 (37.5)	8 (50.0)
PD	1 (6.3)	1 (6.3)
奏効 (CR+PR)	9	7
(奏効率 [95%CI] %)	(56.3 [29.9, 80.2])	(43.8 [19.8, 70.1])

CI: 信頼区間、*: PR を認めた 7 例のうち 5 例は皮膚病変以外の病変を有していない患者であり、2 例は血液病変を有していた患者であった。

機構は、以下のように考える。

■17P012A 試験における主要評価項目として設定された皮膚総合奏効度において、一定の奏効が認められており、mSWAT 及び皮膚以外の臓器病変の評価も含めた総合効果判定も含めて総合的に評価した結果、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。なお、SS については、組み入れられた患者が 1 例のみであり、評価に限界はあるものの、当該患者において皮膚総合奏効度における奏効及びセザリ一細胞数の減少傾向が認められており、本薬の有効性は期待できると考える。

(2) 安全性について (有害事象については、「(ii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討を行った結果、本薬の安全性プロファイルについて、MF 及び SS と既承認効能との間に大きな差異はなく、MF 及び SS で新たに注意喚起すべき臨床上問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

また、機構は、患者の状態に応じて、休薬・減量等の適切な対応がなされることにより MF 及び SS 患者において本薬は忍容可能と考えるが、MF 及び SS 患者における本薬の使用経験は限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考え。

MF 患者及び SS 患者における本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、■17P012A 試験結果を基に、MF 及び SS 患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

■17P012A 試験において、本薬群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (■17P012A 試験)	
	例数 (%)
	16 例
全有害事象	16 (100)
Grade 3 又は 4 の有害事象	6 (37.5)
Grade 5 の有害事象	1 (6.3)
重篤な有害事象	2 (12.5)
投与中止に至った有害事象	2 (12.5)
減量に至った有害事象	4 (25.0)
休薬に至った有害事象	1 (6.3)

重篤な有害事象は、白内障（Grade 3）及び原疾患の悪化（Grade 5）各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、咳嗽（Grade 1）及び原疾患の悪化（Grade 5）各1例であった。本薬の休薬が必要となった有害事象は呼吸困難（Grade 3）及び好中球減少（Grade 4）各1例、本薬の減量が必要になった有害事象は白血球数減少3例、好中球数減少及びインフルエンザ様疾患各1例であり、いずれも休薬・減量後に本薬の投与継続が可能であった。

機構は、MF 及び SS と、既承認の腎癌又は慢性肉芽腫症患者との安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

既承認の効能・効果（腎癌及び慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重症度の軽減）を対象とした臨床試験では、本薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）のみを収集しており、因果関係のない有害事象の情報が得られていないことから、副作用について検討した。MF 及び SS 患者における発現率が腎癌又は慢性肉芽腫症患者における発現率と 10%以上異なった副作用は下表のとおりであり、腎癌又は慢性肉芽腫症患者では、発現率に差異が認められる副作用が散見されたが、既存の効能・効果に本薬を使用した際と比較して、新たに懸念される事象は認められなかった。

発現率に差異^{*1}が認められる副作用の発現状況（腎癌及び慢性肉芽腫症は承認時のデータに基づく）

副作用の種類 ^{*2}	例数 (%)		
	MF 及び SS (点滴静注) 16 例	腎癌 (点滴静注) 56 例	慢性肉芽腫症 (皮下投与) 46 例
インフルエンザ様症状/ インフルエンザ様疾患	16 (100)	54 (96.4)	0
発熱	0	49 (87.5)	20 (43.5)
悪寒・戦慄	1 (6.3)	28 (50.0)	2 (4.3)
全身倦怠感/倦怠感	0	35 (62.5)	4 (8.7)
食欲不振/食欲減退	3 (18.8)	41 (73.2)	0
悪心	1 (6.3)	18 (32.1)	0
嘔吐	0	8 (14.3)	0
便秘	2 (12.5)	0	0
紅斑	2 (12.5)	0	0
白血球減少	3 (18.8)	25 (44.6)	1 (2.2)
血小板減少	0	6 (10.7)	0
赤血球減少	0	6 (10.7)	0
好中球減少	2 (12.5)	0	0
AST 上昇	0	14 (25.0)	0
ALT 上昇	0	12 (21.4)	0
LDH 上昇	0	7 (12.5)	0
BUN 上昇	0	6 (10.7)	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、BUN：血液尿素窒素

*1：MF 及び SS 患者の発現率と腎癌患者又は慢性肉芽腫症患者の発現率に 10%以上差が認められる副作用。

*2：用語は腎癌での承認時の臨床試験に基づく。

機構は、以下のように考える。

■17P012A 試験において検討された患者数は限られているものの、既承認の疾患と比較して臨床特段問題となるような新たな事象は認められておらず、本薬は MF 及び SS 患者においても休薬・減量等の適切な対応により忍容可能であると考えます。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「菌状息肉症/セザリ一症候群」と設定されていた。また、申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、菌状息肉症/セザリ一症候群の内臓病変に対する本薬の有効性は確立していない旨を注意喚起する予定であると説明した。

機構は、「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」、及び以下に示す本項の検討の結果、本薬の効能・効果を、「菌状息肉症、セザリー症候群」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、菌状息肉症及びセザリー症候群の内臓病変を有する患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を設定することが適切であると判断した。

国内外の主要な診療ガイドライン及び教科書における記載、並びに投与対象について

機構は、国内外の主要な診療ガイドライン及び教科書における MF 及び SS に対する IFN- γ の記載については、以下の内容であることを確認した。

<診療ガイドライン>

- 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2011年改訂版（日本皮膚科学会雑誌 2012; 122: 1513-31）（以下、「国内ガイドライン」）：
MF及びSSにおいて、病期IA～IIAの第一選択の局所療法（ステロイド外用、紫外線療法等）に治療抵抗性の場合、及び病期IIB～IIIBに対してIFN- γ 製剤の単独投与又は紫外線療法等との併用が推奨される。
- 米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphomas (v.1.2014) :
IFN- γ 製剤は、病期IA～IIAの毛包向性MF*1あるいはlarge cell transformation*2が確認された場合、及び病期IIB、IIIのMF及びSS、さらに病期IVのSSに対して推奨する全身療法の一つである。
- National Cancer Institute Physician Data Query :
IFN- γ 製剤の単独投与又はIFN- γ 製剤と局所療法の併用がMF及びSSに対する治療選択肢の一つである。
*1：毛包性皮疹を特徴とするMFの亜型。
*2：小リンパ球の4倍以上の大型リンパ球が、浸潤細胞の25%以上にみられるか、顕微鏡的に小結節状に増殖している状態。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学 改訂第3版（南江堂、2012年）：
IFN- α 製剤は皮膚T細胞性リンパ腫に対する最も有効な薬剤の一つであり、IFN- γ 製剤も同様の効果を有する。

また、申請者は、■17P012A 試験にIIIB期の患者は組み入れられなかったものの、病期別の皮膚総合奏効度は下表のとおりであり、組み入れられた患者において病期に関係なく奏効例が認められたことを考慮すると、本薬の投与が推奨される対象は、■17P012A 試験の対象から除外したIVB期（内臓病変あり）を除いた、IA～IVA期の患者と考える旨を説明した。

病期別の皮膚総合奏効度

	例数 (%)						
	IA 1例	IB 7例	IIA 2例	IIB 4例	IIIA 1例	IIIB 0例	IVA 1例
CR	0	0	0	0	0	-	0
PR	1 (100)	6 (85.7)	2 (100)	1 (25.0)	1 (100)	-	1 (100)
SD	0	1 (14.3)	0	2 (50.0)	0	-	0
PD	0	0	0	1 (25.0)	0	-	0
奏効例 (奏効率)	1 (100)	6 (85.7)	2 (100)	1 (25.0)	1 (100)	-	1 (100)
[95%CI]	[2.5, 100]	[42.1, 99.6]	[15.8, 100]	[0.6, 80.6]	[2.5, 100]	-	[2.5, 100]

CI：信頼区間

機構は、以下のように考える。

「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の検討結果、及び上記の診療ガイドライン等における記載内容を踏まえ、本薬は、病期 I A～III B の MF 及び病期 IV A の SS 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断し、申請者の説明を了承した。本薬による菌状息肉症及びセザリ－症候群に対する治療については、教科書・ガイドライン等に記載があり、効能・効果に関連する使用上の注意において、内臓病変を有する患者に対する有効性及び安全性が確立されていない旨を注意喚起するのであれば、患者の症状を確認した上で本薬投与の必要性が適切に判断されると考えられることから、効能・効果を「菌状息肉症、セザリ－症候群」と設定することは可能と判断した。

(4) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、1日1回200万国内標準単位を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、連日点滴静注する。効果が不十分な場合には、1日1回400万国内標準単位に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、副作用、病勢により間欠投与も可とする。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、用法・用量を以下のとおり設定することが適切であると判断した。

- 通常、成人には1日1回200万国内標準単位を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、週5回点滴静注する。効果が不十分な場合には、1日1回400万国内標準単位を上限として増量できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬とアミノ酸配列が同一であり、MF に対する効能・効果を有していた「ビオガンマ注射用 200」の用法・用量は、「通常、1日1回200万国内標準単位を日本薬局方5%ブドウ糖注射液等に溶解し、連日点滴静注する。効果が不十分な場合には、1日1回400万国内標準単位に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、副作用、病勢により間欠投与も可とする。」であった。また、SS については国内ガイドライン等において、MF と共通の治療体系が記載されていることから、同一の用法・用量の設定が可能であると考えた。

「ビオガンマ注射用 200」の臨床試験は「原則として、投与期間は連日又は間欠投与にて4週間以上」として実施されており、奏効までの期間は中央値で29日（範囲7-79日）であった。したがって、■17P012A 試験においては、本薬の有効性（奏効率）を評価するために、「ビオガンマ注射用 200」と同じ用量を投与開始後4週間は連日投与とすべきと考えたが、本薬の投与対象となる病期の患者は外来治療が中心であり、医療現場における当該治療実態を踏まえると週5回が限界と考え、当該試験では投与開始後4週間は週5回投与と設定した。また、治療開始5週日以降は効果維持を目的とした期間であり、実施可能性を考慮し、5週目から12週目までは週2回、13週日以降は週1回と設定した。

以上のように、「ビオガンマ注射用 200」の用法は連日点滴静注であったが、■17P012A 試験においては、治療実態及び実施可能性から本薬の用法を連日投与ではなく、週5回に限定していた。このため、製造販売後の医療現場で混乱を招かないように、「ビオガンマ注射用 200」の用法・用量と同一の1日1回200万 JRU の連日点滴静注を MF 及び SS 患者で推奨する用法・用量と設定し、臨床成績の項で■17P012A 試験では週5回投与と設定されていた旨を情報提供することが適切であると考えた。

機構は、以下のように考える。

■17P012A 試験においては、1日1回200万 JRU を週5回投与する設定となっており、当該用法・用量にて本薬の有効性及び安全性が検討されたことから、本薬の用法・用量は連

日投与ではなく、週 5 回投与と設定することが適切であると考え。また、小児の MF 及び SS 患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、本薬の安全性は確立していない旨については、添付文書により注意喚起を行う必要があると考える。

以上より、通常の用法・用量を「成人には 1 日 1 回 200 万国内標準単位を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、週 5 回点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

2) 本薬の増量について

申請者は、本薬の増量について以下のように説明している。

■17P012A 試験では、「効果が不十分な場合には、1 日 1 回 400 万 JRU を上限として増量可能」と設定していたが、具体的な増量基準については設定していなかった。当該試験では、200 万 JRU/日より増量した症例が 5 例認められ、いずれも 400 万 JRU/日まで増量されていた。5 例全例で、最良の有効性が得られた時点から増悪が認められたときに、効果不十分と判断されて増量された。

機構は、本薬を増量した場合の有効性及び安全性を確認するため、当該試験において増量された 5 例における増量後の有効性及び安全性についての説明を求め、申請者は以下のように回答した。

有効性について、増量後に 3 例は再度奏効が得られ、1 例でも無増悪状態が維持された。残り 1 例は、200 万 JRU/日では部分奏効 (PR) は得られず、400 万 JRU/日に増量されたが、効果は認められなかった。安全性については、5 例中 3 例に 400 万 JRU/日投与期間中に有害事象が発現し、発現した有害事象は、鼻咽頭炎 (1 例 2 件、いずれも Grade 2)、そう痒症 (1 件、Grade 2)、顔面腫脹 (1 件、Grade 1)、肋間神経痛 (1 件、Grade 1)、外尿道口狭窄 (1 件、Grade 1) であり、顔面腫脹以外の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。顔面腫脹については、増量翌日に出現したが、処置を要することなく発現後 11 日間で回復した。5 例全例が週 2 回又は週 1 回投与する期間中の増量であり、MF 及び SS 患者において 400 万 JRU/日を週 3 回以上投与した成績はないものの、各種悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験において、週 5 日を 1 コースとして 50~1,600 万 JRU/m²/日を投与したとき、投与量の増加に伴う新たな副作用は認められておらず、最大耐量は 1,600 万 JRU/m²/日と判断されたこと、各種悪性腫瘍患者を対象とした第 II 相試験では、腎癌患者において 200~300 万 JRU/m²/日 (日本人成人の平均体表面積*を考慮すると、300 万~510 万 JRU/日) を連日投与したときの忍容性が確認されており、承認用法・用量とされていることを踏まえると、MF 及び SS 患者においても 400 万 JRU/日の連日投与は忍容可能と考える。したがって、医師の判断で効果不十分と判断した場合は、400 万 JRU/日まで増量することが適切であると考え。

*: 男性 1.7m²、女性 1.5m² (厚生労働省 平成 23 年国民健康・栄養調査 第 2 部 身体状況調査の結果 第 11 表の身長及び体重のデータを用いて算出。)

機構は、以下のように考える。

本薬を 200 万 JRU/日を超える用量に増量する判断基準については不明であるものの、MF 及び SS 患者において 400 万 JRU/日は忍容性があり、400 万 JRU/日への増量時に一定の有効例が認められたこと、既承認の効能・効果である腎癌における用法・用量及び当該患者における使用経験を踏まえると 400 万 JRU/日を週 5 回投与したときの忍容性についても特段の問題はないと考えられることから、医師の判断で効果不十分と判断した場合は、本薬を 400 万 JRU/日を上限として増量することは許容可能であると考え。なお、当該試験において増量した 5 例はいずれも週 2 回又は週 1 回の投与であり、200 万 JRU/日を超える用量を週 3 回以上投与した経験はないことから、当該情報については資材等によって適切に情報提供する必要があると考え。また、増量後の有効性及び安全性の情報は限られていることから、製造販売後には更なる情報収集を実施することが適切であると考え。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している、
製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、MF 及び SS を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の症例数は、推定年間発症者数等を考慮し、登録期間を 2 年間とすることで 100 例の集積が可能と考えた。

観察期間は、投与期間の長期化に伴い副作用発現率が上昇する傾向は示唆されていないものの、■17P012A 試験から得られた情報は限定的であり、かつ MF 及び SS では長期に使用される可能性があることを踏まえ、1 年間と設定した。

機構は、以下のように考える。

■17P012A 試験に組み入れられた患者数は 16 例と限られていること、及び本薬増量時の安全性等の情報が乏しいことから、本邦での MF 及び SS 患者における使用実態下の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。

本薬の安全性プロファイルについて、MF 及び SS 患者と既承認効能の対象患者との比較に限界はあるものの、MF 及び SS 患者で新たに問題となる有害事象の発現は認められていないと考えること（「(2) 安全性について」の項参照）から、本薬投与時の有害事象の発現状況を全般的に調査するために、申請者の計画どおり、現時点では重点調査項目を設定しないことで差し支えないと考える。観察期間については、①■17P012A 試験において、24 週以降で初めて発現した副作用は、不規則月経（Grade 1）1 件のみであったこと、②当該試験において、増量時の上限用量である本薬 400 万 JRU/日への増量時期は、いずれも投与開始後 20 週以内であったこと、及び③本薬 400 万 JRU/日へ増量した症例に認められた副作用の顔面腫脹 1 件は、本薬 400 万 JRU/日投与開始の翌日に発現していたことから、1 年間より短期間に設定することも一案と考える。また、症例数は、実施可能性を考慮して申請者の計画どおりに設定することは受入れ可能と考える。

(ii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(i) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

国内第Ⅱ相試験（■17P012A試験）

有害事象は、16例全例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver.15.1)	例数 (%)	
	本薬群 16例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16 (100)	7 (43.8)
胃腸障害		
便秘	5 (31.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
インフルエンザ様疾患	16 (100)	2 (12.5)
肝胆道系障害		
肝機能異常	2 (12.5)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	4 (25.0)	0
上気道感染	2 (12.5)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
節足動物刺傷	2 (12.5)	0
臨床検査		
白血球数減少	3 (18.8)	1 (6.3)
好中球数減少	2 (12.5)	2 (12.5)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	3 (18.8)	1 (6.3)
糖尿病	2 (12.5)	0
精神障害		
不眠症	2 (12.5)	0
皮膚及び皮下組織障害		
紅斑	2 (12.5)	0

重篤な有害事象は、1/16 例（6.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、白内障 1 例（6.3%）であり、本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/16 例（6.3%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、咳嗽 1 例（6.3%）であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、菌状息肉症及びセザリ一症候群に対する本薬の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能であり、菌状息肉症及びセザリ一症候群に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 4 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	イムノマックス- γ 注 50、同注 100
[一 般 名]	インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)
[申 請 者]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 8 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告(1)の「II. 2. (i) <審査の概略> (1) 有効性について」の項における検討の結果、病期 I A～III B の菌状息肉症(以下、「MF」)患者及び病期 IV A のセザリー症候群(以下、「SS」)患者を対象とした国内第 II 相試験(以下、「■17P012A 試験」)において、インターフェロン ガンマ(以下、「IFN- γ 」)-1a (遺伝子組換え)(以下、「本薬」)の投与により、主要評価項目とされた皮膚総合奏効度について、一定の奏効が認められたことから、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告(1)の「II. 2. (i) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、本薬の安全性プロファイルについて、MF 及び SS と既承認効能との間に大きな差異はなく、MF 及び SS で新たに注意喚起すべき臨床問題となる有害事象の発現は認められていないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「II. 2. (i) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、病期 I A～III B の MF 及び病期 IV A の SS 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられ、効能・効果に関連する使用上の注意の項において菌状息肉症及びセザリー症候群の内臓病変を有する患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「菌状息肉症、セザリー症候群」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、効能・効果を申請どおり「菌状息肉症、セザリー症候群」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意において、本薬の MF 及び SS の内臓病変を有する患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 2. (i) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を、「通常、成人には1日1回200万国内標準単位を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、週5回点滴静注する。効果が不十分な場合には、1日1回400万国内標準単位を上限として増量できる。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 下記の理由から、週5回投与よりも連日投与とした方が週2回休薬の必然性に関する医療現場での混乱がないと考える。
 - ■17P012A 試験では、試験の運用上の観点が必要な理由で週5回投与と設定したと申請者は説明しているが、当該理由以外に連日投与と設定しない合理的な説明はないこと。
 - 「ビオガンマ注射用200（一般名：IFN- γ -1a（遺伝子組換え）」では連日投与であったこと。

機構は、以下のように考える。

■17P012A 試験において本薬の臨床的有用性が確認された用法は週5回投与であり、本薬をMF及びSSの患者に連日投与したときの臨床的有用性は明らかでないことから、本薬の用法としては週5回投与とすることが適切であると判断した。

以上より、機構は、本薬の用法・用量を、「通常、成人には1日1回200万国内標準単位を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、週5回点滴静注する。効果が不十分な場合には、1日1回400万国内標準単位を上限として増量できる。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、MF及びSS患者を対象に、目標症例数を100例、観察期間を1年間とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 2. (i) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

専門協議において、機構の判断は専門委員により概ね指示された。また、専門委員からは、本試験の観察期間について以下の意見が出された。

- 1年間より短期間（6カ月間）にすることも一案である。
- 類薬（インターフェロン α 及び β 製剤）ではあるが、発現時期の中央値が6～12カ月であった有害事象（糖尿病等）も報告（Diabetes Care 2011; 34: 2084-9）されていること等を考慮すると、1年間が妥当である。

機構は、本調査について、■17P012A 試験における有害事象の発現状況等から観察期間を1年間より短期間に設定することも一案と考えたものの、専門協議における議論及び当該試験の症例数は限定的であったことを踏まえ、本薬投与時の有害事象の発現状況を網羅的に調査し、長期使用時の安全性を含めた更なる調査又は試験の実施の必要性を判断する観点から、申請者の計画どおり目標症例数を100例、観察期間は1年間とすることで差し支えないと判断した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画について、下表のと

おり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 間質性肺炎 ショック 重篤なうつ状態 急性腎不全 心不全 白血球減少・血小板減少・汎血球減少 自己免疫現象 糖尿病 	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な肝障害 網膜症 消化管出血 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験の計画及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（計画骨子（案）は下表参照） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（計画骨子（案）は下表参照） 	<ul style="list-style-type: none"> なし

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	MF 及び SS 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	100 例
主な調査項目	患者背景（病期分類、合併症等）、本薬の使用状況、併用薬剤及び併用療法、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）、有効性等

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-01、5.3.5.2-02）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

1. 腎癌
2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減
3. 菌状息肉症、セザリー症候群

[用法・用量] (下線部追加)

1. 腎癌
生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、1法又は2法により点滴静注する。
1法：連日投与
通常、成人には1日1回200万～300万国内標準単位/m² (体表面積) を連日投与する。
2法：間欠投与
通常、成人には1日1回1000万国内標準単位/m² (体表面積) を5日間連日投与し、9日間休薬する。これを2回繰り返す。その後、1日1回1000万国内標準単位/m² (体表面積) を隔日3回投与し、9日間休薬する。これを2回以上繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減
通常、1日1回25万国内標準単位/m² (体表面積) を週1～3回皮下注射する。
なお、安全性からみて上記投与量の継続が困難と判断されたときは適宜減量又は中止する。1回25万国内標準単位/m² (体表面積) を超える高用量の投与は望ましくない。
上記の投与量を超える用量を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。
3. 菌状息肉症、セザリー症候群
通常、成人には1日1回200万国内標準単位を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、週5回点滴静注する。
効果が不十分な場合には、1日1回400万国内標準単位を上限として増量できる。
なお、患者の状態により適宜減量する。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

本剤の菌状息肉症及びセザリー症候群の内臓病変を有する患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。