

## 再審査報告書

平成 22 年 6 月 29 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	① IFN $\beta$ モチダ注射用 100 万単位 ② IFN $\beta$ モチダ注射用 300 万単位 ③ IFN $\beta$ モチダ注射用 600 万単位
有 効 成 分 名	インターフェロン ベータ
申 請 者 名	持田製薬株式会社
承 認 の 効能・効果**	1. 皮膚悪性黒色腫 2. 膜芽腫、髄芽腫、星細胞腫 3. HBe 抗原陽性かつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 4. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 5. 亜急性硬化性全脳炎患者におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制
承 認 の 用 法・用 量	1. 添付溶解液の適量に溶解し、通常成人は病巣あたり 1 日 1 回 40 万～80 万国際単位を腫瘍内又はその周辺部に投与する。1 日総投与量は 100 万～300 万国際単位とする。なお、腫瘍の大きさ、状態及び年齢、症状により適宜増減する。 2. 局所投与：添付溶解液の適量に溶解し、通常成人は 1 日 100 万～600 万国際単位を髄腔内（腫瘍内を含む）に投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 点滴静注：生理食塩液又は 5 %ブドウ糖注射液等に溶解し、通常成人は 1 日 100 万～600 万国際単位を点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 3. 生理食塩液又は 5 %ブドウ糖注射液等に溶解し、通常成人は 1 回 300 万国際単位を初日 1 回、以降 6 日間 1 日 1～2 回、2 週目より 1 日 1 回静脈内投与又は点滴静注する。 4. 使用にあたっては、HCV RNA が陽性であることを確認した上で行う。生理食塩液又は 5 %ブドウ糖注射液等に溶解し、通常成人は 1 回 300 万～600 万国際単位を 1 日 1 回連日静脈内投与又は点滴静注する。 5. 添付溶解液の適量に溶解し、通常 1 日 1 回 300 万国際単位を週 1～3 回髄腔内（脳室内を含む）に投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
承 認 年 月 日	1. 昭和 63 年 6 月 28 日（旧販売名：「IFN $\beta$ モチダ」として） 2. 昭和 63 年 6 月 28 日（膜芽腫：点滴注用）、平成 3 年 8 月 13 日（膜芽腫、局所投与）、平成 6 年 3 月 4 日（髄芽腫、星細胞腫）（いずれも旧販売名：「IFN $\beta$ モチダ」として） 3. 平成 3 年 8 月 13 日（点滴静注）、平成 6 年 3 月 4 日（静脈内投与）（いずれも旧販売名：「IFN $\beta$ モチダ」として） 4. 平成 6 年 3 月 4 日（旧効能・効果：「C 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」、旧販売名：「IFN $\beta$ モチダ」として） 5. 平成 11 年 3 月 12 日（旧販売名：「IFN $\beta$ モチダ」として）
再 審 査 期 間	効能・効果 5. について 10 年
備 考	* 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に係る通知（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、販売名が、「IFN $\beta$ モチダ」から「IFN $\beta$ モチダ注射用 100 万単位、同注射用 300 万単位、同注射用 600 万単位」に変更された（平成 18 年 8 月 25 日）。 ** 効能追加に係る承認事項一部変更承認申請がなされ、効能・効果：「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」が承認された（平成 16 年 5 月 24 日）。

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

長期使用に関する特定使用成績調査は、承認条件\*\*\*に基づき、IFN $\beta$  モチダ注射用（以下「本

剤」という。)の使用実態下における安全性及び有効性を検討するために、全例調査方式により平成11年4月から平成19年3月までの期間に実施され、国内13施設より亜急性硬化性全脳炎(以下「SSPE」という。)症例15例の調査票が収集された。収集された調査票の内訳は、調査開始時の患者背景調査票と6ヶ月後の経過観察用調査票各15例、1年後の経過観察用調査票14例、1.5年後11例、2~4年後まで半年毎各9例、4.5年後8例、5年後7例、5.5年後6例、6年後5例、6.5~7.5年後まで半年毎各4例の計138調査票であった。また、髄液(以下「CSF」という。)細胞数増加及びCSF蛋白増加の発現状況が安全性の重点調査項目として設定された。

製造販売後臨床試験は、承認条件\*\*\*に基づき、髄液中の本剤濃度の経時的推移を評価することを目的に、3施設3例の患者に対し、本剤300万単位が脳室内に単回投与され、オンマイヤリザーバーから採取された髄液中のIFN $\beta$ 濃度を測定することによって検討された。

なお、使用成績調査は実施されていない。

\*\*\*承認条件:

1. 本剤の有効性及び安全性について、提出された特別調査及び市販後臨床試験に関する計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施すること。
2. 本剤の投与に当たっては患者又は代諾者に対して、本剤の有効性及び安全性について、十分なインフォームド・コンセントを行い、文書による同意を得ること。
3. インターフェロン製剤の海外における亜急性硬化性全脳炎を対象とした臨床試験で得られた有効性及び安全性に関する情報はできるだけ収集し、速やかに中央薬事審議会に報告した上で、適切に医療現場に提供すること。

## 2. 特定使用成績調査(長期使用に関する調査)の概要

### 2-1 安全性

安全性については、収集された15例から、契約締結前に本剤の投与を中止し他剤へ変更した症例1例を除外した14例が解析対象とされ、副作用発現症例率(以下「副作用発現率」という。)は78.6%(11/14例、28件)であった。なお、承認時までの試験における副作用発現率は100%(22/22例)であった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、全身障害及び投与局所様態64.3%(9例)、臨床検査57.1%(8例)で、発現した主な副作用は、発熱9件、CSF蛋白増加4件、CSF細胞数増加3件であった。承認時までの試験においては、発熱は22例全例に認められ、重点調査項目であるCSF細胞数増加は11例(50.0%)に、CSF蛋白増加は6例(27.3%)に認められており、本調査において発現率が著明に上昇した副作用は認められなかった。なお、安全性解析対象から除外された1例に非重篤な発熱が認められ、転帰は回復であった。

#### 2-1-1 副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼす背景因子として、症例の区分(治験薬からの継続投与症例、承認前から投与開始症例、承認後に投与開始症例)、性別、年齢、入院・外来区分、併存症の有無、麻疹の発症年齢、麻疹の程度、SSPE発症までの潜伏期間(麻疹発症～SSPE発症まで)、SSPE発症年齢、Jabbar分類、調査開始時年齢、SSPE罹病期間、イノシン プラノベクス(以下「INP」という。)の投与量/1日、調査開始時のIFN投与量/週、投与経路別(髄腔内、脳室内、髄腔内→脳室内変更)

及び調査開始時の臨床症状スコア合計点について検討されたが、安全性解析対象症例数が 14 例と少なく、統計学的解析手法を用いた検定は困難であった。

本剤の効能・効果では、INP との併用が必須であることから、INP 投与量が本剤に与える影響について検討された。INP 投与量/1 日が「2000 mg 未満」、「2000 mg 以上 4000 mg 未満」及び「4000 mg 以上」症例における副作用発現率は、それぞれ 66.7 % (2/3 例)、83.3 % (5/6 例) 及び 80.0 % (4/5 例) と同程度であり、INP 投与量が本剤の安全性に及ぼす影響は認められなかった。

その他、副作用発現に影響を及ぼすと考えられる要因として、併存症の有無、IFN 投与量及び投与経路について検討された。併存症の有無別の副作用発現率は、それぞれ「有」症例で 60.0 % (3/5 例)、「無」症例で 87.5 % (7/8 例) であった（未記載 1 例を除く）。主な併存症は、運動発達障害 4 例、知能発達障害 4 例、痙攣発作 3 例、てんかん 3 例（重複あり）であったが、特定の併存症「有」症例に特有な副作用の発現は認められなかった。IFN 投与量については、調査開始時の IFN 投与量が「300 万単位未満/週」症例の副作用発現率は 50.0 % (2/4 例)、「300 万単位以上/週」症例では 90.0 % (9/10 例)、また、投与経路別では、「髄腔内投与」症例の副作用発現率は 71.4 % (5/7 例) で、髄腔内投与から脳室内投与に変更された症例を含めた「脳室内投与」症例では 85.7 % (6/7 例) であった。申請者は、本調査では収集した症例数が少ないと患者背景を層別因子とした検討では、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因を明らかにすることはできなかったことを説明した上で、患者背景因子別の副作用発現状況については、今後の副作用集積状況をみて対応を検討すると説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、本調査における解析対象症例数は少なく十分な検討は困難であるものの、現時点において安全性について新たな対応が必要な特段の問題はないと考えられることから、申請者の説明を了承した。

### 2-1-2 副作用の種類別の発現時期

安全性解析対象症例 14 例に発現した 28 件の副作用について、発現時期別に検討されたところ、「調査開始 1 週間未満」7 件、「1 週間以上 3 ヶ月未満」2 件、「3 ヶ月以上 1 年未満」5 件、「1 年以上 3 年未満」12 件及び「3 年以上 7.5 年未満」2 件であり、副作用発現件数を年単位でみると、1 年未満で 14 件 (50.0 %) と最も多く、その後、経過とともに減少する傾向であった。1 年未満で発現した主な副作用は発熱 7 件であり、7 件中 5 件は 1 週間未満に発現していた。また、「3 年以上 7.5 年未満」の 4 年半の間に発現した副作用は、1 例 2 件（慢性糸球体腎炎及び尿中血陽性各 1 件）であった。申請者は、当該副作用発現症例は副作用発現後も本剤投与を継続しており、慢性糸球体腎炎及び尿中血陽性が悪化する傾向は認められていないことから、本剤を長期投与したことが原因で発現した可能性は低いと考えることを説明し、さらに、本剤の投与が長期化することに起因すると考えられる副作用発現率の上昇は認められず、かつ長期投与によっても特定の副作用が発現することはなかったことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

### 2-1-3 重点調査項目

承認時までの試験において、髄液中の細胞数又は蛋白の増加が比較的多く認められたこと、髄腔内投与症例に対しては日常診療においても CSF 検査が行われることが多いことから、本調査では、CSF 細胞数増加及び CSF 蛋白増加の副作用発現状況が重点調査項目とされた。本調査において、安全性解析対象症例 14 例中に、CSF 細胞数増加が 3 例（症例 1～3）及び CSF 蛋白増加が 4

例（症例 1～4）認められたが（3 例重複）、いずれの副作用も非重篤であった。これらの症例の臨床経過は以下のとおりであった。

症例 1 では、CSF 細胞数增加が調査開始 2 年後に発現し、その後一旦は回復したが 2.5 年後に再発した。その後 3.5 年後にも再発し（検査値：400 cells/3 μL）、5 年後まで未回復、5.5 年後に再び回復したが、6 年後に再発し未回復のまま 7.5 年後においても非重篤な状態で継続した。一方、CSF 蛋白增加は、調査開始 3 年後に発現し、一旦回復したが 3.5 年後に再発し、5 年後には CSF 蛋白 156 mg/dL に上昇、未回復のまま 7.5 年後まで非重篤な状態で継続した。以上のように、本剤による副作用は未回復のまま継続したが、副作用は重篤ではないこと、臨床症状等所見上の異常は認められないことから、本剤の投与は担当医の判断で継続された。

症例 2 の CSF 細胞数增加は調査開始 3 ヶ月後に発現したが（検査値：300 cells/3 μL）、塗抹、培養とも菌陰性で特に処置することなく減少し、頭部 CT も施行されたが所見に変化はなかった。また、同時期に発熱、高尿酸血症及び CSF 蛋白增加（検査値：159 mg/dL）を認めたが、いずれの事象も重篤ではなかったこと等から、担当医の判断により本剤の投与は継続された。なお、その後発熱は未回復であったが、高尿酸血症及び CSF 蛋白增加はいずれも回復した。

症例 3 の CSF 細胞数增加は調査開始直後に発現し、一旦回復したが、調査開始 3 年後に再発し（検査値：262 cells/3 μL）、同時期に CSF 蛋白增加（検査値：95 mg/dL）を認め、髄膜炎と診断された。培養にてメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）が検出されたため抗生素投与による治療が開始され、約 1 ヶ月後に回復した。その後、本剤の投与が再開された。

症例 4 の CSF 蛋白增加は調査開始 2.5 年後に発現し、一旦は回復したが、調査開始 5 年後に再発し（検査値：240 mg/dL）、調査開始 5.5 年後に原疾患の増悪による死亡まで未回復のまま継続した。

重点調査項目について申請者は、いずれの副作用も重篤ではなく、当該副作用が原因で本剤の投与が中止となった症例もなかったこと、また、当該副作用については、使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起していることから、現時点で新たな対応は必要ないことを説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 14 例全てが解析対象とされた。精神神経症状に起因する日常生活に関わる動作の改善を評価するために、Dyken らの方法（Dyken PR et.al. *Ann Neurology*,11(4):359-364,1982）を参考として、SSPE に特徴的な臨床症状が 22 項目選定された。6 ヶ月毎に、担当医により臨床症状 22 項目の重症度基準が「正常 0 点、やや障害 1 点、軽度障害 2 点、中等度障害 3 点、重度障害 4 点」の 5 段階で評価され、その合計点の変動推移を中心に脳波所見、血清中及び髄液中の麻疹ウイルス抗体価等を踏まえて調査票毎に改善度が表 1. に示した基準により評価された（調査開始時との比較及び前回（0.5 年前）との比較）。また、担当医評価の客観性を担保するため、SSPE 患者の診察経験が豊富な小児科専門医 3 名による SSPE 専門家評価委員会（以下「評価委員会」という。）にて、調査票毎の改善度について再評価が実施され、評価委員会判定が最終評価とされた。なお、SSPE は進行性の疾患であるため、症状の進行が抑制されていれば有効と考えられることから、「改善 + 不変」が有効例として取り扱われ、その症例比

率が有効率とされた。

表 1. 担当医及び評価委員会の評価基準（評価委員会の評価基準は下線部含む）

1. 改善：臨床症状スコア-2 点以上の改善が認められた場合
2. 不変：臨床症状スコア±1 点の変動がみられ、臨床症状その他の検査値から総合的に判断して改善傾向が観察された場合又は臨床症状スコアの合計点が 75 点以下で改善も悪化もみられていない場合
3. 悪化：①臨床症状スコア+2 点以上の悪化がみられた場合 ②臨床症状スコア±1 点の変動がみられ、臨床症状その他の検査値から総合的に判断して悪化傾向が観察された場合
4. 判定不能：上記以外の場合（判定不能の判断理由又は臨床症状スコアの合計点が 76 点以上で±1 点以内の変動しかなく、改善も悪化もみられない旨のコメント記載あり）

その結果、本調査における調査開始 0.5 年経過時（調査開始時との比較）及び 1 年経過時（前回（0.5 年経過時）との比較）の有効率は、それぞれ 71.4 %（10/14 例）及び 64.3 %（9/14 例）であった。なお、投与期間が 0.5～1 年であった承認時までの試験においても臨床症状スコアの合計点の推移によって有効性が評価されているが、評価基準（「著効、有効、不变、悪化、判定不能」の 4 段階 5 区分）等が異なっているため、直接比較することは困難である。参考までに「不变」以上の症例比率を有効率とした時の承認時までの試験における有効率は 61.1 %（11/18 例）で、本調査の有効率と同程度であった。

さらに、評価委員会判定（0.5 年前との比較）を用い、表 2. に示した基準により「有効」、「無効」で全期間を通じた総合評価が判定され、「有効」の症例比率が有効率とされた。その結果、有効性解析対象症例 14 例における有効性の総合評価は、「無効」と判定された症例が 5 例、「有効」と評価された症例が 9 例で、有効率は 64.3 %（9/14 例）であった。

表 2. 総合評価の基準<sup>1)</sup>

6 ヶ月毎評価	25 %未満	25～50 %未満	50 %以上
「改善 + 不変」	無効	無効	有効
「悪化」	有効	有効	無効

## 2-2-1 有効性に影響を及ぼす要因

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同一の要因について検討されたが、有効性解析対象症例数が 14 例と少なく、統計学的解析手法を用いた検定は困難であった。

総合評価有効例 9 例の背景因子を検討したところ、性別では 9 例中 8 例が「女性」、SSPE の発症年齢は 9 例中 9 例が「10 歳未満」であり、本剤の投与経路別では 9 例中 7 例が「髄腔内投与」、麻疹の発症から SSPE 発症までの潜伏期間では、9 例中 9 例が「10 年未満」、本剤の投与量は 9 例中 9 例が「300 万単位以下/週」の背景を有する症例であり、承認時までの試験成績と同様な傾向

<sup>1)</sup> 評価例：5 年間の経過観察を行った患者の場合、10 回の評価委員会判定となるが、例えば、「不变」7 回、「悪化」3 回とすると、「不变」が 70 %を占めるため有効と判定する。なお、「悪化」と「改善 + 不変」がいずれも同率の場合は、悪化に重みを置き無効とし、「判定不能」は集計から除外する。

であった。一方、無効例 5 例については、全例が麻疹の発症から SSPE 発症までの潜伏期間が「10 年以上」で、かつ髄腔内投与から脳室内投与に変更された症例を含む「脳室内投与」の症例であった。なお、無効例 5 例のうち、潜伏期間が不明・未記載症例 2 例については、麻疹の病歴が古すぎて発症時期が特定できなかつたため、潜伏期間「10 年以上」として取り扱われた。

これらの背景を有する患者で無効であったことについて申請者は、麻疹の発症から SSPE 発症までの潜伏期間が「10 年以上」で、かつ「脳室内投与」の症例は、長期間無治療のままであり、ある程度重症化してから治療を開始した症例と考えられ、また、病態の進行に伴い、背筋の拘縮や脊椎の側彎が強く、髄腔内投与が困難な症例であったと考えられると説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、有効性解析対象症例数が少なく、十分な検討は困難であるものの、現時点において有効性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦、高齢者及び腎機能障害を有する患者は収集されなかつた。

小児（15 歳未満）：当該適応疾患は、麻疹に罹患した後、数年の潜伏期間（平均 6～9 年）を経て発症するため、発症時の多くは小児である。本調査の安全性解析対象症例 14 例の調査開始時の年齢の内訳は、小児 9 例、15 歳以上 5 例であり、調査終了時でも最高年齢は 31 歳であった。小児における副作用発現率は 66.7%（6/9 例）で、15 歳以上では 100%（5/5 例）であった。小児で発現した主な副作用は、発熱及び CSF 蛋白增加各 4 件、CSF 細胞数增加 3 件であり、重篤な副作用は認められなかつた。さらに、副作用が発現した時点の年齢で検討したところ、15 歳未満で発現した主な副作用は、発熱 4 件、CSF 細胞数增加及び CSF 蛋白增加各 2 件、15 歳以上では、発熱 5 件、CSF 蛋白增加 2 件であり、同様な傾向であった。また、小児の「総合評価」における有効率は 66.7%（6/9 例）で、15 歳以上では 60.0%（3/5 例）であった。

肝機能障害を有する患者：本調査で肝機能障害を有する患者 1 例が認められたが、副作用は認められなかつた。また、本症例の有効性の総合評価は「無効」であった。なお、本症例は調査開始 1 年後に細菌性肺炎（本剤との因果関係なし）により死亡している。

以上より機構は、症例数は少ないものの、特別な背景を有する患者（小児、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 3. 製造販売後臨床試験の概要

本剤の髄腔内あるいは脳室内に投与した際の、髄液中の薬物動態に関する十分なデータが承認時までに得られていないことから、本臨床試験は承認条件\*\*\*に基づき実施された。

3 例の SSPE 患者に対し、INP との併用により本剤 300 万単位をオンマイヤ リザーバーから脳室内に単回投与し、経時的にオンマイヤ リザーバーから採取した髄液中の本剤濃度が測定された。その結果、3 例中 2 例が 3 時間後、1 例が 12 時間後に髄液中濃度が最大値を示し、3 例中 2 例は

48 時間後まで定量下限値以上の本剤濃度を示したが、1 例は投与 48 時間後に定量下限値未満であった（表 3. 参照）。

本臨床試験で有害事象は 3 例中 2 例で認められ、その内容は、発熱 2 件、不眠症、頭痛、後弓反張症状の増悪、悪心、嘔吐及び倦怠感各 1 件で、いずれも本剤との関連性は否定されていない。これらの事象に重篤なものはなく、いずれの事象も発現から 3 日以内に回復した。

なお、本臨床試験結果については、「総括報告書」として平成 16 年 7 月 30 日付で厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に提出されるとともに、同年 12 月に添付文書の「薬物動態」の項に追記されている。

表 3. 隹液中の本剤濃度 (IU/mL) 推移及び半減期 (時間)

	投与直前	投与 3 時間後	投与 12 時間後	投与 24 時間後	投与 48 時間後	半減期
症例 a	N.D.	8,180	66 (1 倍希釈) <sup>注)</sup> 208 (50 倍希釈) <sup>注)</sup>	263	24.7	7.0 7.0
症例 b	N.D.	3,050	1,560	80	N.D.	3.9
症例 c	3.59	1,240	1,760	935	12.6	4.8

N.D. : 定量下限値未満 (<2.50IU/mL)

注) : 希釈倍率の違いにより二通りの測定値が得られたため、両方の測定値を記載した。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験において重篤な副作用は認められなかったが、SSPE に使用された症例において自発報告で 1 例 1 件（化学性髄膜炎）報告された。

化学性髄膜炎を発現した症例は、1 回当たり本剤 100 万単位の髄腔内投与が開始され、その後投与量が 175、200、300 万単位へ增量され、300 万単位へ增量された 4 ヶ月後（本剤投与開始から 1 年 7 ヶ月後）に化学性髄膜炎が発現した。本剤を減量して投与が継続されたが、減量後も未回復のまま後遺症として意識レベルの低下が認められた。なお、当該症例は、本剤投与前に IFN $\alpha$  製剤により化学性髄膜炎を 4 回経験している症例であった。

また、未知の副作用として 12 件の副作用（尿路感染、高尿酸血症、てんかん（増悪）、ミオクローヌス（悪化）、弓なり緊張（増悪）、慢性糸球体腎炎、血中アミラーゼ増加、血中免疫グロブリン G 増加、血中尿酸増加、好中球百分率増加、リンパ球百分率減少及び化学性髄膜炎各 1 件）が集積され、このうち重篤な副作用は前述の化学性髄膜炎 1 件のみで、これら 12 件の副作用の転帰は、回復 4 件、未回復 3 件、後遺症 1 件及び不明 4 件であった。これら未知の副作用について申請者は、基礎疾患や他剤の影響等、本剤との因果関係については不明な事象が多く、また集積数も少ないとから、今後の副作用集積状況をみて対応を検討することとし、現時点では添付文書の改訂等新たな対応の必要性はないと考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

なお、再審査期間中に、本剤が感染源と考えられる感染症の発現はなかった。

#### 5. 相互作用

再審査期間中に、本剤が SSPE に使用された症例において、相互作用の報告はなかった。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は本邦のみで承認、販売されている。再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はなかった。

## 7. 研究報告

再審査期間中に、本剤の SSPE を対象とした安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

## 8. 承認条件

再審査対象の効能・効果の承認時において以下の承認条件が付されている。

1. 本剤の有効性及び安全性について、提出された特別調査及び市販後臨床試験に関する計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施すること。
2. 本剤の投与に当たっては患者又は代諾者に対して、本剤の有効性及び安全性について、十分なインフォームド・コンセントを行い、文書による同意を得ること。
3. インターフェロン製剤の海外における亜急性硬化性全脳炎を対象とした臨床試験で得られた有効性及び安全性に関する情報はできるだけ収集し、速やかに中央薬事審議会に報告した上で、適切に医療現場に提供すること。

承認条件 1. への対応については、「1. 製造販売後調査全般について」、「2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要」及び「3. 製造販売後臨床試験の概要」の項参照。

承認条件 2. への対応について申請者は、特定使用成績調査の実施にあたっては、予め担当医より本剤の有効性及び安全性について説明し、患者又は代諾者から調査への参加の同意が得られた患者を調査対象症例としたこと、また担当医に、同意の取得日及び同意者の続柄について調査開始時の患者背景調査票への記入を依頼し、その記録を保存したことを説明した。また、承認条件 3. への対応について申請者は以下のように説明した。

海外における SSPE 患者を対象とした臨床試験成績に関する 1 報を平成 16 年 1 月 27 日に入手した。当該報告は、他社製品である IFN- $\alpha$ 2b + INP 併用投与と INP 単独投与の比較において有効性に有意差が認められなかったという海外文献報告であった。当該文献内容について、評価委員会に検討を依頼したが、「IFN- $\alpha$ 2b の最高用量が 100 万 U/m<sup>2</sup> と本邦の承認用量より低用量であること、治療期間も半年と短い観察期間であること、かつ異なる患者背景、医療レベルの違う国における臨床試験であるため、本邦においては新たな情報にはあたらない」との意見であったことを踏まえ、医療機関への情報提供の必要はないと判断した。なお、本報告を「SSPE に対するインターフェロン製剤の海外における臨床試験に関する情報の報告」として、平成 16 年 3 月 4 日付で厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に提出した。

機構は、今後も本剤投与の際に十分なインフォームド・コンセントを行うことは勿論であるが、以上の申請者の説明、並びに今回実施された調査内容を踏まえ、今回の再審査対象の効能・効果に係る全ての承認条件を満たしたものと判断した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上