

承認内容の要旨

一般名： インターフェロン- α
販売名： スミフェロン 300、同 DS300

承認取得者名： 住友製薬株式会社

承認日： 平成 12 年 1 月 18 日

効能・効果：

HTLV-1 脊髄症 (HAM) (効能追加)

調査報告書

平成11年7月30日
新医薬品第四調査会

調 査 品 目	一 般 名	インターフェロン α (NAMALWA) 注射液
	販 売 名	スミフェロン 300、同 DS300
製造・輸入承認を 申請した会社名		住友製薬株式会社
調査の概要 スミフェロン 300、同 DS300 は、天然型インターフェロンα 製剤であり、すでに、腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病、HBe 抗原陽性でかつ 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、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）、及び亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制の効能を取得している。今般、HTLV-I 脊髄症 (HAM) の製造承認事項一部変更承認申請がなされたものである。なお、本効能については、平成5年11月15日希少疾病用医薬品に指定されている。 HAM は、HTLV-I 感染患者（キャリアー）の約 1464 人に 1 人の割合で発症する脊髄の慢性炎症疾患であり、患者の分布は ATL の分布と一致して、日本の西南地域に多い。主な臨床症状は、錐体路障害が前景に立つミエロパチーであり、歩行障害、排尿障害、下肢の感覚障害を初発症状とし、急性増悪期と安定期を繰り返して、緩徐に進行し、患者に歩行不能を引き起こす。現時点では、ステロイドホルモンと筋弛緩薬が症状を緩和する目的で使用されている。 HAM では、病変部位である脊髄に HTLV-I が存在しており、また、HTLV-I に対する細胞性免疫反応が認められる。本薬の作用メカニズムは、<i>in vitro</i> において、HTLV-I 感染に対して、HTLV-I の増殖あるいは感染細胞の増殖に対する直接的抑制作用のみではなく、HTLV-I 関連抗原に対する細胞性免疫反応に対しても抑制作用を示すことである。 本薬の HTLV-I 増殖抑制効果に関して、調査会においては、その指標や作用機序等、また、細胞性免疫反応抑制作用に関してコメントを求めたところ、適切な回答を得られたのでこれを了承した。		

本剤の臨床試験は、前期第Ⅱ相オープン試験と後期第Ⅱ相用量設定試験が実施された。主としてHAMの患者が少ないことから、第Ⅲ相臨床試験は実施されなかった。

前期第Ⅱ相オープン試験は、昭和62年1月から昭和63年10月に実施され、本試験における用法・用量は、B型慢性肝炎の臨床試験を参考として、300万国単位を連日4週間投与することから開始し、最終的なプロトコルでは300万または600万国単位を1日1回連日または隔日筋注することとし、投与期間は最低4週間継続とされた。主要評価項目は「納の基準による」運動機能障害改善度、排尿障害改善度及びそれらの総合判定で、目標症例数は20例とした。その結果、52例がエントリーされ、有効性解析対象例50例中、スミフェロン単独投与例18例(300万国単位投与例16例、300万国単位から600万国単位に増量された症例2例)及び筋弛緩薬、抗てんかん薬等が併用された併用例32例(不完全例)であり、安全性解析対象症例は52例であった。

委員会判定による本剤の総合効果判定では、本剤の有効率(「有効」以上)は、21/50(42.0%)であり、そのうち完全例での有効率は6/18(33.3%)であった。

副作用発現率及び臨床検査値異常変動率はそれぞれ、59.6%(31/52)及び44.2%(23/52)であり、ほとんどはインフルエンザ様症状と白血球減少であった。また、300万から600万国単位へと増量した4例中3例が、GOT・GPTの上昇(2件)及び食欲不振(1件)により投与中止とされたことから、本剤の至適用量は、有効性及び安全性の面から300万国単位とされた。

後期第Ⅱ相用量設定試験は、平成元年1月から平成2年3月に、本剤30万、100万及び300万国単位で3用量による二重盲検比較試験が実施された。本剤のそれぞれの用量が1日1回4週間連続投与された。目標症例数は、各群20例、合計60例とされた。その結果、48例がエントリーされ、完全除外例1例を除く47例中、委員会評価による有効性解析対象例数は、30万国単位9例、100万国単位13例及び300万国単位12例であった。本剤投与4週間後における委員会判定での全般改善度では、有効以上の症例は30万国単位投与群で0例、100万国単位投与群で3例及び300万国単位投与群で5例で、無効例は30万国単位投与群で4例、100万国単位投与群で4例及び300万国単位投与群で3例であった。なお、300万国単位投与群では1例の悪化が認められた。副作用は、300万国単位投与群で自他覚的副作用発現率が50%、臨床検査値異常変動率が43.8%であったが、いずれの投与群でも副作用または臨床検査値異常変動による投与中止例は認められなかった。

以上の成績について、調査会において審議した結果、以下の点について申請者の回答を求めた。

- 1) 本剤をも含めたインターフェロンα製剤筋注の著効及び有効の率は23.3%であり、論文で公表されている副腎皮質ステロイドホルモン経口投与の56.7%、大量点滴投与の45.5%と比較するとかなり劣っているように思われる。ステロイドと比較した本剤臨床上の位置づけをメリットとデメリットから回答すること。

- 2) 両臨床試験の評価基準（納の運動機能スコア、排尿障害改善度判定基準及び総合効果判定基準）の妥当性及び各評価項目の評価時期をプロトコール上どのように規定していたのか示すこと。また、排尿障害改善度の評価方法に関しては、1998年10月に日本泌尿器科学会が発表した排尿障害臨床試験ガイドラインに沿って本剤の臨床試験成績を可能な限り解析し、その結果を示すこと。
- 3) 本臨床試験において、併用薬が多く、また、前期第Ⅱ相オープン試験では完全症例に比べて不完全症例の方が明らかに優れた成績が得られていることに関して考察すること。
- 4) 海外における HAM に対する本剤の臨床試験成績の有無について回答すること。

以上に関して、申請者から概略以下のような回答が提出された。

- 1) 副腎皮質ホルモン療法（経口投与）に関しては、今回の臨床試験において本剤の臨床効果と直接比較できる成績はないが、現時点では、HAM 治療の第 1 選択薬として使用されていることから、ステロイド療法が有効である可能性は否定できない。しかしながら、ステロイドは、若年で副腎機能及び免疫機能が低下していない患者等に使用されており、ステロイドの副作用発現のリスクファクターを有する患者群においては、本剤は必要な薬剤であると考えられている。よって、ステロイドが第 1 選択薬である現状においても、ステロイドとは異なる作用メカニズムが期待される本剤の臨床上の意義は大きいと考える。

- 2) 「納のスコア」を用いた HAM における運動機能評価は、海外投稿論文でも採用され、普遍的な指標になったと考える。また、排尿障害判定基準は、日本泌尿器科学会のガイドラインと比較すると、評価項目及び障害度の評価基準の設定が異なるため直接の対比は困難であった。

各評価項目の有効性判定時期は、前期第Ⅱ相では、明確にプロトコールには規定していなかったが、症例報告書は本剤投与前、開始後 1、2、3、4、5、6、7、8 週後、3、4、5、6 ヶ月後及び 1 年後の障害度が記載できるように設定し、これらのうちで評価が可能であった時期に主治医は障害度の評価を行った。後期第Ⅱ相試験では、本剤投与開始後 2 週目、投与終了後、投与終了 4 週目に主治医が障害度を評価し、委員会において機能障害改善度及び排尿障害改善度を評価するようプロトコールにあらかじめ規定した。また、安全性評価は、前期第Ⅱ相試験ではいわゆる概括安全度の評価は行わなかったが、後期第Ⅱ相試験では、副作用及び臨床検査値異常変動から、全体の概括安全度を判定し、各時期で最も安全度の低い判定を採用した。

- 3) 不完全例での成績が優っていた理由として、「スミフェロン投与スケジュール違反例」及び「筋弛緩薬併用例」での有効率が高かったことが考えられる。本剤投与スケジュール違反例及び筋弛緩薬併用例での有効率は、それぞれ、6/6 及び 8/17 であった。本剤投与スケジュール違反例は、連日投与期間が 28 日未満の症例であり、連日投与期間中に運動機能障害及び自他覚症状が改善したことから、担当医師の判

断により連日投与が打ち切られていた。また、筋弛緩薬併用例での有効性が優れていた理由は、症例数が少ないことから十分な評価は困難であり、市販後に成績を収集して、分析・回答したい。

4) 本剤または他のインターフェロン製剤による海外臨床試験は実施されていない。

これらの回答を含めて審議した結果、本剤の臨床試験に使用されたスコアは、可能な限り客観性が保たれており、3人に1人であっても、本剤によりHAMの症状が改善した患者が認められたものの、申請者によって本剤の特徴とされた事項については、申請資料中において科学的根拠が乏しいと考えられた。そこで、本剤は希少疾病用医薬品であり、臨床試験へのエントリーが可能な患者数が限られていることを考慮して、申請資料において、科学的根拠が乏しいと考えられる事項については、市販後に検証することが必要であるとされた。つまり、本剤の臨床試験においては本剤とステロイドとの使い分けを明らかにしうるプロトコールが計画されていなかったことから、仮に本剤が承認された場合には、以下の①～⑤ような本剤のメリットを見出し得る市販後調査を計画するよう指示した。①本剤使用後のステロイドの導入時期、②急性増悪期と安定期での本剤の有効性及び安全性の比較、③前治療の有無による有効性及び安全性の比較、④高齢者群と非高齢者群の有効性と安全性の比較、並びに⑤閉経期前後の女性患者における本剤の有効性及び安全性の比較。また、他のインターフェロン α 及び β 製剤によって、網膜症の発現頻度が10%以上あり、かつ眼窩内出血による失明例もあることから、市販後調査において、網膜症関連の副作用の詳細を把握できるプロトコールを作成した上、眼科領域の十分な副作用調査を行うことを指導した。

その結果、適切な市販後調査の計画の骨子(案)が提出されたことから、調査会はこれを了承し、また、本剤の市販後調査のデータは、専門家からなるグループにより有効性及び安全性の評価を行い、本剤の有効性及び安全性に関する症例報告を1年ごとに行った上、4年後を目途に中間解析を行い、承認事項の見直し等のための評価資料として中央薬事審議会に提出するよう指導した。

以上、調査会は下記の条件を付し、本剤を承認しても差し支えないとの結論に達し、特別部会に上程することとした。

[承認条件]

1. 本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査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。

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備 考
スミフェロン300 スミフェロンDS300	住友製薬(株)	パ・イール又は1シリンジ中、インターフェロン-α (NAMALWA)を300万国際単位含有する注射剤 新効能医薬品 (「HTLV-1脊髄症(HAM)」の効能・効果及びその用法・用量の追加： 従来は腎癌、白血病等である。) (その他の生物学的製剤：639)	10年 規制区分 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品	再審査の対象は「HTLV-1脊髄症(HAM)」の効能・効果及びその用法・用量である。 承認条件は「本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査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。」

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。