

衛研発第 2677 号
平成 12 年 7 月 17 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] ベタフェロン
[一般名] インターフェロンベータ-1b(遺伝子組換え)
[申請社名] 日本シエーリング株式会社
[申請年月日] 平成11年9月10日
[剤型・含量] 1バイアル中にインターフェロンベータ-1bを960万国際単位含む凍結乾燥注射剤
[申請区分] 医療用医薬品(1)
[化学構造] 別紙
[特記事項] 希少疾病用医薬品 ((6 薬A)第47号、平成6年7月1日指定)
[申請担当部] 審査第二部



化学名： (日本名)

ヒトインターフェロンβ cDNA の 17 位のシステインをコードする塩基配列をセリンをコードする塩基配列に置換した cDNA の発現により組換え体で産生される 165 個のアミノ酸残基 (C₉₀₃H₁₃₉₇N₂₄₅O₂₅₂S₅; 分子量: 19,877.57) からなるタンパク質

(英名)

protein consisting of 165 amino acid residues (C₉₀₃H₁₃₉₇N₂₄₅O₂₅₂S₅; molecular weight: 19,877.57), produced in a recombinant cell by expression of a derivative human interferon β cDNA which codes cysteine substituted for serine at the seventeenth residue

審査結果

平成12年7月17日

[販売名] ベタフェロン
[一般名] インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
[申請社名] 日本シエーリング株式会社
[申請年月日] 平成11年9月10日(希少疾病用医薬品指定年月日:平成6年7月1日)

[審査結果]

提出された承認申請資料から、インターフェロン製剤である本剤の多発性硬化症の再発予防及び進行抑制に対する有効性・安全性が示されたと判断する。臨床試験から、インターフェロン製剤に共通の精神神経症状等が見られているものの、申請の用量・用法により再発率が減少していること、また、海外の臨床試験ではあるが、進行抑制が認められていること等の結果が得られている。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量を承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 多発性硬化症の再発予防及び進行抑制
[用法・用量] 通常、成人には800万国際単位を皮下に隔日投与する。

審査報告(1)

平成12年6月16日

1. 申請品目

[販売名]	ベタフェロン
[一般名]	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
[申請者名]	日本シエーリング株式会社
[申請年月日]	平成11年9月10日
[剤型・含量]	1バイアル中にインターフェロンベータ-1bを960万国国際単位含む凍結乾燥注射剤
[申請時効能・効果]	多発性硬化症
[申請時用法・用量]	通常、成人には800万国国際単位を皮下に隔日投与する。
[特記事項]	希少疾病用医薬品

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況

インターフェロン(IFN)は細胞がウイルス感染時に産生される糖タンパクの一種であり、その多様な生物活性からウイルス性肝炎、悪性腫瘍等に対する薬剤として開発が行われてきたものである。主に α 、 β 、 γ に分類されるが、本品目は天然型IFN- β と同様の生物学的性質を有し、天然型と同一のアミノ酸配列を有する遺伝子組換え型と比較して安定した三次構造を有する。米国においてCetus社とTriton社(吸収合併等を経てChiron社、Berlex社)により開発が行なわれ、本邦における開発は日本シエーリング株式会社が行なわれた新有効成分である。なお、本品目は平成6年7月1日に(6薬A)第47号として多発性硬化症に対する希少疾病用医薬品として指定されている。

多発性硬化症は中枢神経の白質に脱髄病変をきたす疾患で、再発を繰り返し(時間的多発性)、障害部位も中枢神経の様々な部位に生じること(空間的多発性)が特徴である。病因は未だ十分解明されていないが、感染・ストレスなどが引き金になることが多いことから、自己免疫性疾患と考えられている。病理学的に中枢神経白質の血管周囲に単核球浸潤を認め、これらの細胞はミエリン塩基性蛋白(MBP)、プロテオリピッド蛋白(PLP)、ミエリン-オリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)をはじめとした髄鞘の蛋白質の多様なペプチド部分を認識するリンパ球、マクロファージなどと考えられており、これらの細胞が直接髄鞘傷害性に働き、またこれらの細胞から放出されるTNF- α 、IFN- γ などのサイトカインが脱髄をきたすと考えられている。一方ミエリン構成蛋白やミエリンに存在する糖脂質に対する自己抗体が存在する報告もあり、液性免疫の関与も指摘されている。この結果、炎症が生じた

中枢神経白質には脱髄巣 (plaque) と呼ばれる脱髄、軸索変性、グリオシスを伴う病変部位が生じ、この解剖学的部位に応じた神経局在症状が出現し、検査では MRI により T2 強調画像で高信号領域として検出され、通常この plaque は完全に消失することなく残存する。

臨床症状は、視力障害、対麻痺、四肢麻痺、感覚障害、膀胱直腸障害などの発作を繰り返す(再発・寛解型)、次第に機能障害が残存するようになり、はっきりした臨床的な再発の有無に関わらず機能障害が進行する型(二次進行型)に移行する症例も存在する。本疾患は厚生省の特定疾患に指定されており、平成9年末の医療受給者は6881人となっており、本邦の有病率は10万人あたり6~7人と低い、欧米諸国では有病率10万人あたり30~80人と高く、とりわけ南北40~65度の高緯度地域では100人を越える地域があることが知られている。また本邦においても北海道地方では有病率が高いことが知られている。このため、本疾患の原因に環境的素因、遺伝的素因があることが推定され、組織適合性抗原の解析をはじめとした免疫応答に関する遺伝子群の人種間における差が研究されているが、その詳細は未だ明らかでない。

また本邦には以前より Devic-type と呼ばれる視神経と脊髄に病変を繰り返す型(視神経脊髄型)が多いのに比し、欧米では大脳、脳幹部、小脳を病変の主座に持つ型(通常型)が多いことが知られている。しかし近年本邦においても若年の多発性硬化症患者では通常型が多いことが確認されており、食生活・生活環境の変化も関係している可能性が指摘されている。

多発性硬化症に対しては、急性期にステロイドパルス療法を中心とした抗炎症を目的とした治療法、あるいは病的なクローンを除去するためのリンパ球除去術や、炎症性サイトカインの除去・Th1 優位の状態を改善するための免疫吸着療法を行い、脱髄病巣を最小限に抑える治療が行われる。しかし再発のたびに後遺症が少しずつ残り、機能障害が進行すると、視力障害、運動麻痺、身体のしびれ、膀胱直腸障害が常時存在するようになり、これらにはリハビリテーションや鎮痛剤、鎮痙剤の使用等の対症療法が行われる。再発抑制は本疾患による機能障害の悪化、新たな障害の出現を防ぐため極めて重要な治療目標であるが、ステロイドの持続投与は再発抑制には効果がないことが知られており、また様々な免疫抑制剤も再発抑制に効果が確認されたものはないといわれている。

本剤は1993年に北米における二重盲検試験(Berlex社が実施)で、多発性硬化症の再発抑制に効果が認められた初めての薬剤であり、米国の他、イギリス、ドイツなど世界63カ国で承認されている(平成12年5月現在)。その後、CHO細胞を用いた遺伝子組換え型のインターフェロン-β-1a、及び減感作療法に用いられるポリペプチド製剤 glatirameracetate が、プラセボ対照二重盲検試験で再発回数の減少が確認され、欧米で承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

ベタフェロンは DNA 組換え技術を応用して製造される用時溶解注射剤であり、天然型 IFN-β の N 末端のメチオニンが欠落し、17 位のシステインがセリンに置換された 165 個のアミノ酸からなる分子量約 18,500 ダルトンの高純度タンパクであるが、本品は大腸菌で産生させるため、天然型 IFN-β が有する糖鎖は有していない。

遺伝子工学にて目的遺伝子を組み込んだプラスミドで大腸菌を形質転換し、種細胞を得、さらに種細胞からマスターセルバンク (MCB) を確立している。本品の製造はこの MCB からワーキングセルバンクを経て培養される。培養後、菌を不活性化し目的タンパク質を回収、その後分離・精製の工程を経て、の溶離液をプール、原液として保存する。それをにより、製剤化し、ろ過滅菌後バイアルに小分けして凍結乾燥し、本品を得ている。また上記の製造工程管理及び品質管理は自家標準品（参照品）及び国際標準品を用いて行っている。

構造決定には、等を用い、アミノ酸組成分析、N 末端アミノ酸配列及びペプチドマッピング法による分析を行い、一次構造を決定している。物理化学的性質の解析には紫外吸収スペクトル、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (SDS-PAGE)、高速液体クロマトグラフ法を用い、高次構造は円二色性スペクトルによって推定している。また免疫化学的性質にはを用い、また、を指標に検討し、天然型と比較し確認している。

申請時の規格及び試験方法はをを用いて設定されている。また、製剤の試験のを用いて実施されている。すなわち、ではを、では、等を、製剤では、等をそれぞれ規格設定している。なお、後述するように、審査センターの指摘に応じて、に；製剤にが追記された。

審査センターでは、精製工程における回収率及び各精製工程でのタンパクの SDS-PAGE 等のデータを提出するよう求めたところ、回収率はであることが示され、またデータも提出された。さらに、国際及び国内標準品の明確化を求めたところ、国際標準品は WHO 標準品であり、これは NIH から供給されていることが示された。また、最終製剤を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて分析したチャートにおいて、マイナーピークが多く見られる理由を示すよう求めたところ、本品に由来のピークであることが示された。また、や有効性、安全性について説明を求めたところ、含量については一定であることを確認している旨、また動物試験及び臨床試験等でも有効性、安全性についても問題ない旨が回答された。

それらの回答に対し、審査センターではさらにの規格値を実測値にあわせる必要がないか、の規格化について等を照会したところ、については、

現行規格値は動物試験の無毒性量の 80~110 分の 1 であり問題はないと考えること、
については、製剤の規格とするとの回答がなされた。審査センターはこれらの回答をお
おむね妥当と判断した。さらに追加指摘事項として、工程管理の妥当性について、
を原液とする理由及び に規格項目をさらに設定すべきではないか等を照会した。
これに対して、申請者は原液には されているためにすべての試験を実施するこ
とは出来ないが、 が原液であること、また、 に純度試験として大腸菌試
験、製剤に を設定するとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。
また、自家標準品について初回標準品の特性を定めること、次回標準品に更新する規格を設
定すること等を求めてたところ、標準品の規格・試験法は示され、また、初回自家標準品が
製造された時点では限られたデータしか得られておらず、その後、新たな試験が追加された
と回答された。
審査センターは標準品が適切に設定されているかについて、専門委員との協議が必要と考
える。

ハ. 安定性に関する資料

安定性に関する試験として、原液 について長期保存試験を、製剤につい
て長期保存試験、苛酷試験（温度、光）、添付溶解液である 0.54%塩化ナトリウム液への
溶解後の安定性試験を行っている。また添付溶解液についても長期保存試験、加速試験を行
っている。

それらの結果よりそれぞれ保存条件を、原液については-20℃で 18 ヶ月あるいは 4℃で 6
ヶ月、製剤は密封容器で 30℃以下とし、長期保存試験が継続中であることから有効期間を
暫定的に 1 年としている。また添付溶解液については試験で安定であることが確認されたた
め保存条件をつけていない。

審査センターでは、 製剤とマンニトール添加製剤の各種安定性試験におけ
る HPLC のクロマトグラムを示すことを求め、提出されたチャートより安定であることを
確認した。また安定性に関して生物学的活性試験で評価したかどうか訊ねたところ、
により力価を測定して安定性を評価していることが示された。

ニ. 毒性に関する資料

急性毒性試験は、マウスを用いて皮下投与により実施された。85.8 及び 171.6 百万国際
単位/kg (MIU/kg) 投与にて一過性の体重減少が認められたものの、死亡は認められず、一般
状態の変化は観察されなかったため、概略の致死量は 171.6MIU/kg 以上と推察された。

反復投与毒性試験はラット、ウサギ及びサルを用いて静脈内あるいは皮下投与により実施
された。ラット 2 週間投与（最高投与量 17.8MIU/kg/日）、ウサギ 4 週間投与（最高投与量

1.8MIU/kg/日)及びサル4週間投与(最高投与量8.9MIU/kg/日)において本薬による影響と思われる毒性所見は認められなかったため、無毒性量はそれぞれ17.8MIU/kg/日以上、1.8MIU/kg/日以上、8.9MIU/kg/日以上と推察された。なお、サル4週間投与で観察された好中球数減少、リンパ球比率増加、血小板数減少、網状赤血球増加は、IFN投与に起因する所見(副反応)と考えられているため、毒性所見としていない。また、8.9MIU/kg/日静脈内投与群でみられた総タンパク及びアルブミン減少は正常範囲内の変動であった。

長期反復投与毒性試験は、サル4週間投与において本薬に対する抗体産生が認められたことから実施されていない。

生殖発生毒性試験は、ラット及びサルを用いて皮下投与により実施された。ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、親動物の一般毒性、生殖能及び胎児について7.2MIU/kg/日(最高投与量)投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び胎児共に7.2MIU/kg/日以上と推察された。サル器官形成期投与試験では、母動物の一般毒性について13.4MIU/kg/日以上投与群に赤血球、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少とそれに伴う一般状態の悪化が、生殖能及び胎児について13.4MIU/kg/日以上投与群に流産又は胎児死亡率の増加が認められたため、無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び胎児共に8MIU/kg/日と推察された。ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、親動物の一般毒性、生殖能、F₁及びF₂出生児について7.2MIU/kg/日(最高投与量)投与群に本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は、それぞれ7.2MIU/kg/日以上と推察された。また、サル性周期への影響について、アカゲサル(雌)の3性周期期間(約100日間)に皮下投与した結果、10.7MIU/kg/日(最高投与量)投与群に本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は、10.7MIU/kg/日以上と推察された。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウス胎芽細胞を用いた形質転換試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いものと考えられた。

がん原性試験は、長期反復投与毒性試験と同様の理由により実施されなかった。

局所刺激性試験は、眼粘膜刺激性試験において、非洗浄群で発赤の持続が認められ、その他の刺激性試験(筋肉内投与、皮膚一次刺激性試験等)では本薬の刺激性は認められなかったが、臨床使用において投与局所の皮膚反応が認められたため、使用上の注意に明記することとされた。

その他の毒性試験として、発熱性及び抗原性・免疫原性がサル4週間反復投与毒性試験にて検討された。発熱性について、本薬は投与初期に発熱し、投与の継続により軽減するIFN共通の体温上昇パターンを有すると考えられた。抗原性・免疫毒性について、血清中の抗体測定並びに眼瞼及び腹壁皮内反応の結果から本薬は抗体を産生するが遅延型過敏反応を惹起する可能性は低いと考えられた。また、免疫関連器官・組織(脾臓・リンパ節・胸腺・骨髄)に形態学的な変化は観察されなかったことから、免疫毒性を有する可能性は低いと考え

られた。残留物質の毒性について、 の安全性を観察したが、規格値レベルでの が毒性を発現する可能性は低いと考えられた。

依存性試験は、海外使用実績等において依存性形成を示唆する報告は得られていないとの理由から実施されていない。

審査センターでは、申請者に対し、①ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験について、最高投与量(7.2MIU/kg/日)でも親動物に毒性が観察されていないことに対する投与量の妥当性、②ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児の心室中隔欠損がヒトで発現する可能性について説明を求めた。

申請者は、①ラットは本薬に対する感受性が低いため臨床用量から離れた用量を用いても毒性は検出し難いと考えられ、また、本試験では、臨床用量の約5-40倍まで投与しているため臨床使用における安全性は確認されている、②ラットでみられた心室中隔欠損は、背景データのばらつきの範囲内である。また、世界各国におけるこれまでのヒトでの本薬の使用実績について、有害事象等を調査した結果、出生児の心室中隔欠損の発現報告は見受けられなかったことから本所見がヒトで発現する可能性はない、と回答している。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の作用機序について以下のような検討及び説明がなされている。

ヒト末梢血単核球(PBMCs)のフィトヘマグルチニン(PHA)刺激によるIFN- γ 遊離をIFN- β -1b(10~1,000IU/mL)は濃度依存的に抑制した。ヒト神経膠腫細胞においてIFN- γ によるHLA-DR発現をIFN- β -1b(1.8~180IU/mL)が濃度依存的に抑制したこと、IFN- β -1b(100, 200IU/mL)がIFN- γ 処理したアロの神経膠星状細胞及び小膠細胞によるT細胞の増殖を有意に抑制したこと、IFN- β -1b(100, 1000IU/mL)がB細胞からの抗原提示によるT細胞増殖を有意に抑制したことが示されており、IFN- β -1bがIFN- γ 産生及びHLA class II発現を抑制することにより多発性硬化症において亢進した免疫応答を抑制することが考えられた。

IFN- β -1b(180IU/mL)が低下した多発性硬化症患者由来PBMCsのCon A誘発サプレッサーT細胞活性を健康人由来PBMCsのレベルまで改善したこと、IFN- β -1b(8MIU)皮下投与3時間後の多発性硬化症患者の血清中TGF- β 1量が投与前に比し有意に上昇したこと、健康人及び多発性硬化症患者由来単球にIFN- β -1b(160IU/mL)を適用するとIL-10産生量が有意に増加したことから、IFN- β -1bは多発性硬化症患者の低下したT細胞サプレッサー活性機能の改善及びTGF- β 1やIL-10等の抑制性サイトカインの産生を増強することにより多発性硬化症において亢進した免疫応答を抑制するものと考えられている(参考資料)。

炎症性細胞の組織への浸潤に対する本薬の影響に関しては、IFN- β -1b(1000IU/mL)がregulated upon activation, normal T expressed, and presumably secreted(RANTES)、

macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) 及び macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1) による PBMCs のフィブロネクチン (FN) バリアー通過能の上昇を有意に抑制したこと、MCP-1 による PBMCs からの matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) 産生をたんぱく質及び mRNA レベルで抑制したこと、IL-2 による FN バリアー通過能及び MMP-9 産生増加を抑制することが知られていること、MRI により同定される新しい活動病巣数を減少させることが報告されていること等から、IFN- β -1b は very late antigen-4

(VLA-4) の発現抑制及び可溶性 vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) 遊離を増加させることにより末梢血単核球の血管内皮細胞との接着を抑制すると考えられる。また、本薬は末梢血からの炎症性細胞の中樞神経系への移行を抑制すると考えられる (参考資料)。

さらに、ミエリン産生細胞である乏突起神経膠細胞を傷害する因子に対する本薬の影響に関しては、IFN- β -1b(0.3~300IU/mL)及び天然型 IFN- β (0.3~300IU/mL)がヒト PBMCs の PHA 刺激による TNF- α 遊離を濃度依存的に抑制したこと、IFN- β -1b (180IU/mL)がヒト PBMCs の PHA 刺激によるリンホトキシン(LT)遊離を抑制したこと (参考資料)、IFN- β -1b(10~500IU/mL)が IFN- γ , TNF- α , IL-1 β の併用添加によるヒト神経膠星状芽細胞腫株 A172 からの NO 産生を濃度依存的に抑制したこと (参考資料) から、IFN- β -1b は乏突起神経膠細胞障害を示す TNF- α , LT 及び NO 産生を抑制することが示された。

多発性硬化症のモデルとして、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)モデルにおける本薬の作用が検討された。動物種については、PHA による PBMCs の増殖に対して、本薬がヒトと同様に抑制作用を示したこと、比較的感受性が良いことからモルモットが用いられている。モルモット EAE モデルにおいて、対照群ではすべての個体で EAE 症状が発症し、10 例中 9 例で四肢麻痺以上まで進行し、8 例が死亡した。IFN- β -1b (1.2MIU/kg, 1日1回20日間)皮下投与群では病態の発症を完全に抑制した個体はいなかったが、平均病態スコア累積値では非処置群に比して有意に病態の進行が抑制されている。12MIU/kg 投与群では対照群と有意な差はないものの、1.2MIU/kg 群とほぼ同様な病態進行抑制作用が見られ、10 例中 2 例で病態の発症が抑制された。このことから、本薬の免疫調節及び抗炎症作用が自己免疫疾患としての多発性硬化症の症状進行の遅延や再発頻度の減少に関与すると説明された。

その他の薬理作用として、本薬は天然型 IFN- β と同様の抗ウイルス活性、細胞増殖抑制作用、NK 細胞活性及び抗天然型 IFN- β 抗体に対する反応性を有するとしている。

また参考資料として、リンパ芽球細胞 (Daudi 細胞) において受容体結合実験を行ったところ、¹²⁵I-IFN- β -1b の解離定数は 0.24nM であった。結合置換実験において、IFN- β -1b、天然型 IFN- β 及び組換え型 IFN- β は濃度依存的に ¹²⁵I-IFN- β -1b(175U/mL)の結合を置換し、IFN- β -1b 及び天然型 IFN- β は 1000U/mL でほぼ完全に置換し、本薬が IFN- β 受容体結合能を有していると説明された。

一般薬理試験について、ウサギに本薬 0.89 及び 8.9MIU/kg (臨床用量の約 5 及び 50 倍)

を皮下投与すると直腸温の上昇が認められ、7時間後までの最高温度上昇は0.30及び0.39℃であった。静脈内投与では、0.89MIU/kgで影響が認められず、8.9MIU/kgで3時間後に0.86℃上昇したが、4時間後には正常に回復した。

麻酔下のウサギにおいて、本薬8.9MIU/kgの静脈内投与5分後に呼吸数増加、90分後に血圧低下が認められたが、軽微で一過性であった。

また、モルモットの腹腔内に8及び40MIU(臨床用量の約140及び710倍)のIFN-β-1b製剤を投与すると、投与7ないし8日後に耳介、眼瞼周囲及び足蹠等の潮紅及び浮腫が観察されたが、投与10日後にはほぼ消失した。また、8.9MIU/kgの腹腔内投与により投与9日後に皮膚反応が観察された。症状観察後のモルモット血清を得、4時間受動皮膚アナフィラキシー(PCA)をおこなった結果から、腹腔内投与により観察された皮膚反応が製剤中に含まれるヒト血清アルブミンに対するアレルギー反応である可能性が示唆され、IFN-β-1bはこのアレルギー反応を増強することが示唆された。皮膚反応を発現したモルモットでは、ヒト血清アルブミンに対するIgG抗体が産生されているが、IFN-β-1bに対するIgG抗体は産生されていないこと、天然型IFN-βにおいても同様の皮膚反応が惹起されることが報告されていることから、遺伝子組換え型IFN-β特有の反応ではないと考察している。

審査センターでは、以下の点について申請者に回答を求めた。

臨床試験において生物学的反応マーカーとしてネオプテリンが測定されていることから、IFNに係わる薬理作用以外にネオプテリンの生理的役割があるか、IFN投与以外の要因で血中濃度が上昇することはないか説明を求めたところ、ネオプテリン自体の生理的役割については明らかではないが、IFN投与以外にも微生物及びウイルス感染、癌、自己免疫疾患、移植等において血清ネオプテリン値が上昇すること、ネオプテリンを誘導させる生体内因子としてIFN-γ、TNF-α、IL-2等があると説明された。

本薬の免疫調節及び抗炎症作用について、実験系等を考慮した上で、天然型IFNと比較して説明するよう求めたところ、天然型IFN-βはIFN-β-1bと同力価でTNF-α及びIFN-γ産生を抑制していること、IFN-β-1b及び天然型IFN-βは細胞増殖を抑制しない条件下でMelanoma細胞のMatrigelコートしたpolycarbonateフィルターの通過を抑制すること、ヒトミエリン塩基性タンパク(MBP)特異的T細胞株においてIFN-β-1bとIFN-β-1aは同力価で抗原によるT細胞株の増殖及びLT産生を抑制し、IL-10産生を増強していることから、免疫調節及び抗炎症作用についても、IFN-β-1bは天然型IFN-βと同様の作用を有すると説明された。

モルモットEAEモデルに対する作用が検討されているが、用量に相関した効果が認められていないこと、投与時期や期間などの基礎検討が十分なされていないこと、1試験のみの成績で本薬の薬効を裏付けることに関して見解を求めたところ、本モデルはMBP投与直後から免疫機能亢進及び自己抗原に対する免疫異常が始まっていると考えられ、

この過程は多発性硬化症における寛解期から再発期への移行時期に類似している。臨床において IFN- β -1b が再発時期のみならず寛解期間を通して投与することによりその作用を発現することを考え合わせ、モルモット EAE モデルにおいても IFN- β -1b を MBP 投与開始直後から試験終了まで投与している。予備実験の結果等から、低用量群に認められなかった完全抑制が高用量群で認められたことから、高用量はより強く抑制することが説明された。

多発性硬化症の発生機序及び IFN- β -1b の作用点について、臨床効果への寄与に関する考察に基づいて再検討するよう求めたところ、多発性硬化症が多様性及び重複性のあるサイトカインにより制御された疾患であること、IFN- β -1b が多様な機能をもつサイトカインであることを考慮すると臨床効果の発現に主に関与する機序を特定することは困難であると説明され、概要中に反映された。

Daudi 細胞を用いた受容体結合試験に関して、低濃度域における結果が天然型と異なっている点について回答を求めたところ、天然型 IFN- β が濃度依存的かつ IFN- β -1b と同濃度(1000U/mL)ではほぼ完全に 125 I-IFN- β -1b の結合を置換していること、公表論文等から 100U/mL における差は実験系内でのばらつきの範囲内であると説明された。

審査センターは、モルモット EAE モデルによる試験結果のみで本薬の薬効が十分に説明されるかどうかについて、さらに専門協議等において検討が必要と考える。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

(1) 動物における成績

本薬の薬物動態は、ラット及びサルにおいて、IFN- β -1b 及び 125 I-標識 IFN- β -1b の投与により検討された。

サルに IFN- β -1b を単回静脈内投与 (0.18MIU/kg) したとき、血清中 IFN 濃度は 1.9 時間の半減期で消失した。単回皮下投与時の血清中 IFN 濃度は筋肉内投与時と比較して緩やかな吸収を示し、C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は 0.18~0.72MIU/kg では投与量の増加に伴って増加した。IFN- β -1b 0.18MIU/kg を 1 日 2 回 10 日間反復静脈内、筋肉内及び皮下投与した時、いずれの投与経路においても 10 日目の血清中 IFN 濃度は、初回投与時と比して上昇し、静脈内投与した際の 10 日目の AUC は、初回投与時の約 3 倍であった。

雄ラットに 125 I-IFN- β -1b 及び IFN- β -1b を単回静脈内投与 (0.72MIU/kg) したとき、血清中総放射能、トリクロロ酢酸処理後の沈殿中放射能 (TCA 沈殿) 及び血清中 IFN 濃度の消失半減期はそれぞれ 7.6 時間、1.8 時間及び 0.4 時間であった。単回皮下投与時には総放射能及び TCA 沈殿放射能濃度の T_{max} はそれぞれ投与 6 及び 4 時間であり、血清中 IFN 濃度は定量限界未満であった。 125 I-IFN- β -1b の単回静脈内及び皮下投与時の放射能濃度に雌雄差は認められなかった。雄ラットに 125 I-IFN- β -1b を単回皮下投与 (0.72MIU/kg) したとき、甲状腺を除く臓器・組織中総放射能及び TCA 沈殿放射能濃度は投与後 6 時間に

最高値を示した後、血清中濃度と同様の推移で消失した。甲状腺中放射能濃度は投与後 24 時間に最高値を示し、血清と比較して非常に高濃度であったが、7 日後の甲状腺中 IFN 濃度は定量下限未満であった。血清及び尿中放射能では、 Na^{125}I 及び分子量マーカー (1355.4) 溶出時間に相当する位置に、また、甲状腺では分子量マーカー (29,000) 溶出時間に相当する位置にのみピークが検出された。雄ラットへの単回皮下投与時 (0.72MIU/kg)、7 日までに投与放射能の 85.3% が尿中に、5.5% が糞中に排泄された。

妊娠ラットに ^{125}I -IFN- β -1b を単回皮下投与 (0.72MIU/kg) したとき、胎児及び羊水中放射能濃度は母動物の血清中濃度と比較して低かった。授乳期ラットへの ^{125}I -IFN- β -1b 単回皮下投与 (0.72MIU/kg) により、乳汁中 TCA 沈殿及び総放射能濃度は投与 6 時間後に最高値を示し、 C_{max} は血清中濃度と比較してそれぞれ 32 及び 17 倍であった。乳汁中 TCA 沈殿放射能は総放射能の 65%~80% を占め、血清中における割合と比較して高かった。

(2) ヒトにおける成績

本剤のヒトにおける薬物動態は、健康被験者、再発・寛解型多発性硬化症 患者及び癌患者において検討された。

本邦での臨床第 I 相試験において多発性硬化症 患者に 1.6 及び 8MIU を単回皮下投与したとき、血清中 IFN 濃度はほとんどの測定時点で定量下限未満であった。また、米国で実施された健康被験者への 16MIU 1 日 1 回 8 日間反復皮下投与時にも約半数の血液試料で定量下限未満であり、検出試料においても 10IU/mL 以下の濃度で推移した。米国で実施された臨床試験において、癌患者に 0.54~54MIU を単回静脈内投与したとき、血清中 IFN の半減期は 0.44~2.59 時間であり、AUC は投与量の増加に伴って増加した。

本剤投与により誘発される生物学的反応マーカーのうち、血清中ネオプテリン濃度を指標に健康被験者に 8MIU を単回皮下投与したときの薬物動態を白人及び日本人において検討したところ、皮下投与前平均値はそれぞれ 4.86 及び 4.46nmol/L であり、投与後約 36 時間に最高値を示した後、168 時間にはほぼ投与前値まで低下し、 AUC_{0-168} はそれぞれ 1717.9 及び 1661.5 nmol·hr/L であった。

健康成人への 8MIU 投与時の血清中ネオプテリン薬物動態を指標に、製剤と

マンニトール添加製剤の生物学的同等性を検討した結果、AUC は同等性の基準を満たしたが、 C_{max} については 90% 信頼区間の基準値をわずかに越えたとされた。

薬物相互作用に関して、米国で実施された臨床試験において、3 名の癌患者への 0.9~72MIU 反復静脈内又は筋肉内投与期間中にアンチピリンを併用投与したとき、IFN- β -1b の投与量に依存したアンチピリン消失半減期の延長が認められた。

審査センターでは、主に以下の点について検討を行った。

IFN- β -1b の生物学的反応マーカーとして血清ネオプテリン濃度を用いることの妥当性について説明を求めた。申請者より、健康成人を対象とした米国での臨床薬理試験において、血清中 β_2 -ミクログロブリン、ネオプテリン、トリプトファン及び細胞中 2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素を測定し IFN- β -1b 投与量との相関性を確認していること、また、ネオプテリン濃度測定に基づいて設定した IFN 投与量の臨床的有用性及び治療中の患者における生物学的マーカーとしての有用性に関する文献報告等から、血清ネオプテリン濃度測定は IFN の生物学的反応マーカーとして有用であると考えたとの回答が提出された。

また、審査センターでは、本剤の薬物動態に関して、天然型と比較して説明することを求めた。申請者より、動物における単回静脈内投与時の血清中 IFN 濃度推移より、本剤と天然型の血清中動態はほぼ同じであると考えられること、組織分布に関しては、投与経路及び測定対象物質が異なるため直接比較はできないが、各組織中濃度は血清中濃度以下を示したこと、また、ともに投与後ほぼ完全に代謝され尿中に未変化体は排泄されないこと等の説明がなされた。

薬物相互作用に関して、P450 の各分子種についての検討結果を示し、また、文献考察を行うことを求めた。申請者より、文献調査に基づき、マウス及びラットでは IFN 類が CYP1A1、1A2、2B1、2C11、2E1 及び 3A2 レベルを、ヒトにおいては IFN- γ が CYP1A2 及び 3A4 レベルを低下させること、また、ヒトにおいて IFN 類が CYP1A1、1A2、3A4 及び 2B に関連する酵素活性を阻害するとの説明がなされた。また、「抗てんかん薬の作用が増強されることがある」との添付文書の記載根拠として、動物において 2C ファミリーが関与する薬剤の代謝を IFN が阻害するとの報告に基づくとの回答がなされた。

さらに、審査センターでは、生物学的同等性試験において C_{max} が基準を満たさなかった理由について考察を求めた。申請者より、ネオプテリンの T_{max} (約 36 時間) 付近ではかなりの採血間隔があり、被験者によっては真の C_{max} を評価できていない可能性が示唆された。しかし、シミュレーションによる結果から、この C_{max} の変動は本剤の用法 (隔日投与) において大きな影響を与えないと考えたとの回答が提出された。血清中 IFN 濃度の測定には抗ウイルス活性測定法を用いているが、他の方法による検討も含め定量法に関する成績の提出を求めたところ、分析法の妥当性を示すデータ及び ELISA 法での結果について資料概要に追加記載がなされた。サルにおける皮下投与及び筋肉内投与時の投与 6 時間以降の血清中 IFN 濃度測定の有無を含め薬物動態の評価方法についての説明を求めたところ、薬物動態パラメータの算出法について検討がなされ概要中の記載が改められた。

以上の回答を審査センターは了承した。

ト. 臨床試験に関する資料

(1) 本邦における臨床試験成績

1) 第Ⅰ相試験(資料ト-9)

本邦においては、平成6年7月に希少疾病用医薬品の指定を受け、同年12月に多発性硬化症(再発・寛解型)を対象とした第Ⅰ相試験が開始された。本試験では患者8例に本薬1.6MIU又は8MIUが1ヶ月間隔日皮下投与され、薬物動態及び安全性が検討された。なお無作為化比較臨床試験は行われていない。

全症例で有害事象が認められたが、感冒様症状などの外国の試験で報告されているものと同様であった。有害事象はNCI COMMON TOXICITY CRITERIA(CTC Ver.2.0)、北米第Ⅲ相試験のプロトコールによりGrade1~4に分類されている。臨床検査値異常は、Grade2の白血球減少症(2,000~2,999/mm³)、好中球減少症(750~1,499/mm³)が8MIU群、1.6MIU群ともそれぞれ2例ずつ認められた。リンパ球数減少は、Grade3(500~999/mm³)が8MIU群に2例、1.6MIU群に3例、Grade4(500/mm³未満)が8MIUに2例認められた。肝機能障害は、Grade2のGPT上昇(投与前値の5.1~10.0倍)、 γ -GTP上昇(正常上限の2.6~5.0倍)が8MIU群の1例に認められた。血小板減少のため一時中断し、半量投与に変更した症例が8MIU群で1例あったが、全例で自己皮下投与が完了した。

2) 第Ⅱ相試験(資料追ト-2)

本邦における多発性硬化症(再発・寛解型)に対するIFN- β -1b長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、平成7年7月より第Ⅱ相無作為化比較臨床試験が開始された。本試験ではプラセボ投与群を設けず、194例を対象に1.6MIU又は8MIU隔日皮下投与の2群が比較された。投与期間は2年間、主要評価項目は年間再発率が設定され、副次的評価項目にはMRI病巣面積、初回再発までの日数、非再発症例率、再発時重症度、EDSS(Kurtzke Expanded Disability Status Scale)、再発期間、NRS(Scripps Neurological Rating Scaleの修正法)、IS(Incapacity Status;日常生活障害度)が、また安全性評価項目が設定された。

なお、申請時点では中間解析が完了しておらず、盲検下での両群をあわせた解析が参考資料として提出されたが、申請後開鍵され、その解析結果が添付資料として提出された(平成11年12月)。

中間解析対象集団については、最終投与開始例の投与期間が1年になった日(平成10年7月2日)を基に決められ、平成8年7月2日までに投与開始された症例は24ヶ月までのデータを、平成9年1月2日までの症例は18ヶ月までのデータを、それ以降の症例は12ヶ月までのデータを中間解析の対象とした。登録症例は205例であったが、同意の撤回等で、実際に本薬が投与されたのは194例、投与完了例は1.6MIU群34例、8MIU群28例、計62例(32%)であった。途中中止例は1.6MIU群で20例、8MIU群で24例、計44例

(23%)であり、主な理由は、副作用（臨床検査値異常）発現（1.6MIU群5例、8MIU群13例）、症状の悪化（1.6MIU群8例、8MIU群2例）であった。中間解析時点で投与中であつた症例は1.6MIU群で44例、8MIU群で44例、計88例（45%）であつた。患者背景では、性差、年齢、初発部位、初発症状とも両群に差はなく、診断分類で視神経脊髄型は1.6MIU群19%、8MIU群23%と差を認めなかつた。過去2年間の再発回数も1.6MIU群3.4回、8MIU群3.2回と差はなかつた。

主要評価項目の年間再発率は1.6MIU群1.169、8MIU群0.801であり、8MIU群の年間再発率は有意に低かつた（ $p=0.032$ ；並べ替え検定、片側）。副次評価では、MRI病巣面積変化率は、1.6MIU群で0%、8MIU群で-0.8%（中央値）であつたが、有意差は認められなかつた。初回再発までの日数（中央値）は、1.6MIU投与群360日、8MIU群462日であつた（NS（生存時間解析））。非再発症例率は1.6MIU群36.6%、8MIU群48.4%であり、有意差は認められなかつた。再発時重症度は再発ピーク時の再発直前値に対するEDSS及びNRSの変化量で検討されたが、有意差は認められなかつた。投与開始時に対する最終評価時のEDSSスコアの変化量の中央値は両群とも0であつた。年間再発期間は1.6MIU群で19.3日、8MIU群で5.1日であり、8MIU群の再発期間は有意に短かつた（ $p=0.021$ ；2標本Wilcoxon検定、片側）。NRS、ISは両群とも投与前に比し変化はみられず、有意差は認められなかつた。

本試験では、2用量群への割付に当たり、①投与開始前1年間の再発回数、②投与開始時EDSS、③投与開始時MRI病巣面積を因子とするダイナミックバランス割付が行われていたため、これらの因子の層を調整した解析が行われた。また、参考として不均一性が見られた罹病期間、投与開始前の総再発回数についても調整した解析が示された。その結果、投与開始前の総再発回数以外で調整した場合には、主たる解析と同様に8MIU群の年間再発率は1.6MIU群に比し有意に低かつた。投与開始前の総再発回数（2～5回および6回以上）で調整した場合、2用量間には有意差が認められなかつたものの、いずれの層においても8MIU群の再発抑制効果が大きかつた。投与開始時に対する最終評価時のMRI病巣面積変化率、EDSSスコアの変化量では両群に有意差は認められなかつた（2標本Wilcoxon検定）。

部分集団の解析では、「男」における年間再発率は1.6MIU群0.689、8MIU群0.609であるのに対して、「女」では1.6MIU群で1.430、8MIU群で0.882と、「女」における再発抑制効果が大きかつた。年齢別、罹病期間別では、いずれも8MIU群で再発抑制効果が高かつた。病巣部位別では、視神経脊髄型における年間再発率は1.6MIU群で1.699、8MIU群1.138、その他の型（通常型）では1.6MIU群1.044、8MIU群0.714であり、病型による効果の違いは認められなかつた。

安全性については、有害事象の発現率が1.6MIU群94.8%（91例）、8MIU群96.9%（93例）であつた。このうち重篤な有害事象は、中間解析対象データに限定せず試験期間中すべ

ての事象を対象として評価され、1.6MIU群10例、8MIU群18例が認められた。重症度が高度であると判断された有害事象の内容は、1.6MIU群では、褥瘡、関節痛、痙攣、抑うつ状態、記憶障害、脱水（症）、尿路感染、発熱及び人工中絶手術が各1例であり、8MIU群では、大腿骨頭壊死、めまい、自殺企図、嘔気、嘔吐、吐血、肝機能異常、黄疸、血栓性静脈炎、脳梗塞、気管支炎、肺炎、呼吸不全、肺水腫、リンパ球減少、播種性血管内凝固症候群、急性腎不全、倦怠（感）、疾病の増悪、敗血症、感染が各1例、発熱が7例（7.3%）、かぜ症候群及び尿路感染が各2例（2.1%）、頭痛が3例（3.1%）であった。なお両群とも死亡例はなかった。

原疾患の悪化以外の有害事象による中止例は、1.6MIU群で7例（7.3%）、8MIU群で13例（13.5%）であった。中止の理由となった主な有害事象は、注射部症状（6例）、肝機能障害（4例）、抑うつ状態（3例）、倦怠感（3例）などであった。倦怠感（3例）、発熱（2例）及び筋肉痛（1例）にて中止した症例は8MIU群にのみ認められた。

精神症状の有害事象で5%以上の発現率を呈したものは、抑うつ状態（1.6MIU群8.3%（8例）、8MIU群5.2%（5例））、不眠症（1.6MIU群1.0%（1例）、8MIU群9.4%（9例）。8MIU群に有意に高い。）であった。その他に、いらいら感、不安、興奮、眠気、記憶障害、神経症、譫妄が両群において0～2件認められた。重篤な有害事象は先にあげた自殺企図の1例であった。

発熱の発現率は、1.6MIU群、8MIU群でそれぞれ58.3%（56例）、78.1%（75例）、頭痛は35.4%（34例）、39.6%（38例）、かぜ症候群32.3%（31例）、32.3%（31例）、倦怠（感）13.5%（13例）、29.2%（28例）、関節痛8.3%（8例）、16.7%（16例）、悪寒1.0%（1例）、9.4%（9例）であった。発熱、倦怠（感）、悪寒は8MIU群が有意に高かった。注射部発赤の発現率は両群とも43.8%であった。重症度が高度と判定された注射部壊死は、1.6MIU群に2例、8MIU群に6例認められた。

臨床検査値異常では、治験薬との関連性が否定できないGOT上昇が1.6MIU群17例（17.7%）、8MIU群22例（22.9%）で認められた。このうちGrade 2（投与前値の5.1～10.0倍）は両群とも見られず、Grade 3（投与前値の10.1～20.0倍）は8MIU群に1例、Grade 4（投与前値の20.1倍以上）は両群とも1例ずつ認められた。GPT上昇は1.6MIU群22例（22.9%）、8MIU群26例（27.1%）で認められ、このうち、Grade 2（投与前値の5.1～10.0倍）は1.6MIU群で18例（19.0%）、8MIU群で13例（13.5%）に、Grade 3（投与前値の10.1～20.0倍）は1.6MIU群、8MIU群とも2例（2.1%）に、Grade 4は1.6MIU群で1例（1.1%）、8MIU群で3例（3.1%）に認められた。γ-GPT上昇は1.6MIU群で14例（14.6%）、8MIU群で20例（20.8%）認められた。このうち、Grade 2（正常上限の2.6倍～5.0倍）は、1.6MIU群で14例（14.6%）、8MIU群で13例（13.5%）に、Grade 3（正常上限の5.1倍～20.0倍）は1.6MIU群で4例（4.2%）、8MIU群で8例（8.3%）に、Grade 4（正常上限の20.1倍以上）は8MIU群で1例（1.0%）に認められた。黄疸は8MIU群の1例にみられた。

白血球減少症は Grade 2 (2,000~2,999/mm³) は、1.6MIU群で8例(8.3%)、8MIU群で19例(19.8%)に、Grade 3 (1,000~1,999/mm³) は8MIU群で1例(1.0%)に認められたが、1.6MIU群では認めなかった。リンパ球減少症は Grade 2 (1,000~1,499/mm³) は、1.6MIU群で26例(27.1%)、8MIU群で23例(24.0%)に、Grade 3 (500~999/mm³) は、1.6MIU群で45例(46.9%)、8MIU群で45例(46.9%)に、Grade 4 (500/mm³未満) は1.6MIU群で14例(14.6%)、8MIU群で19例(19.8%)に認められた。好中球減少症は、Grade 2 (750~1,499/mm³) は、1.6MIU群で12例(12.5%)、8MIU群で25例(26.0%)に、Grade 3 (500~749/mm³) は、1.6MIU群で1例(1.0%)、8MIU群で2例(2.1%)に、Grade 4 (500/mm³未満) は8MIU群に1例(1.0%)認められたが、1.6MIU群にはみとめられなかった。

血糖値上昇は、Grade 2 (161~250mg/dL) は8MIU群で10例(10.6%)に、1.6MIU群に7例(7.4%)に認められ、Grade 3 (251~500mg/dL) は8MIU群に認めなかったが、1.6MIU群で4例(4.2%)に認められた。

(2) 海外における臨床試験成績

1) 第I相/パイロット試験(米国) (資料ト-1、2)

多発性硬化症を対象としたIFN-β-1bの臨床開発は、米国において1986年6月に少数例の多発性硬化症患者を対象とした第I相/パイロット試験から開始された。本試験では、多発性硬化症(再発・寛解型)患者に本剤0.8、4、8、16MIU又はプラセボが盲検下で週3回皮下投与され、主として安全性が検討された。

IFN-β-1b投与各群に6例、プラセボ群に7例が登録されたが、最終登録例の投与開始から24週後(少なくとも30例について6週間の投与が完了した時点)に実施された中間解析の結果、それまでに減量が必要であった5例中4例は16MIU投与群であり、連続投与が可能なIFN-β-1bの1回投与用量は8MIUであることが示唆された。また4MIU以上の投与群で生物学的反応マーカーとして測定した血清中ネオプテリン値の上昇が認められた。このため、以降のIFN-β-1b投与群の用量は全用量群とも盲検下で8MIUに変更して3年間投与が継続され、あわせて有効性についても探索的に検討された。その結果、24週以降に有害事象のために投与中止になった症例はなかったが、減量を要した症例は1例あった。

2) 第III相試験(米国/カナダ) (資料ト-3、4)

米国・カナダにおける第III相試験は1988年6月より、多発性硬化症(再発・寛解型)患者338例に、本剤1.6MIU、8MIU又はプラセボが104週間隔日皮下投与された。

その結果、主要評価項目の一つである年間再発率は8MIU投与群で年間0.84であり、プ

ラセボ群の 1.27、1.6MIU 投与群の 1.17 に比し有意に低率であった。もう一つの主要評価項目である治験期間中に再発が認められなかった症例の割合も、8MIU 群では 31% であり、プラセボ群の 16%、1.6MIU 投与群の 21% に比し有意に多かった。初回再発までの期間（中央値）は、プラセボ群 153 日、1.6MIU 群 180 日、8MIU 群 295 日と、8MIU 群において有意な再発までの期間の延長を認めた。NRS スコアでみた中等度及び高度の再発症例は、プラセボ群で 45% であったのに対し、8MIU 群で 30% と有意な減少が認められた。さらに MRI 検査では、プラセボ群及び 1.6MIU 群では平均総病巣面積の増加が認められたのに対し、8MIU 群では減少が認められた。

有害事象は、IFN 製剤で一般的に知られている発熱、悪寒、倦怠感、筋肉痛、発汗などのいわゆる感冒様症状が本剤投与群に有意に高率に認められた。また、本剤投与群では、炎症、疼痛、過敏などの注射部位症状が、有意に高率に認められた。注射部壊死は 1.6MIU 群で 4%、8MIU 群で 5% に認められた。重篤な有害事象は、プラセボ群で 33.9%、1.6MIU 群で 21.6%、8MIU 群で 25.2%（計 91 例、145 件）であり、全有害事象 145 件中 142 件は入院を伴ったが、そのうち 104 件（73%）はステロイドパルス療法のための原疾患に起因する入院であった。原疾患以外のための重篤な有害事象は、各群とも発現率に有意差はなかった。1.6MIU 群の 1 例と、8MIU 群の 2 例に自殺企図が認められたが、死亡例はなかった。臨床検査値では、プラセボを含むいずれの群においても投与前よりリンパ球が減少している症例が多く、投与期間中平均値の減少は本剤投与群で有意に大きかった。リンパ球減少以外にも、ヘモグロビン、血小板、白血球、好中球数の平均値の減少が本剤投与群で有意に大きかった（最終検査時）。肝機能検査値は、8MIU 群の最終検査時の GOT、GPT 値（平均値）は、それぞれ 3.5 IU/L、11.1 IU/L 上昇していた。治験期間中 Grade 2 の GOT 上昇（投与前値の 5.1~10.0 倍）が 8MIU 群の 4 例に認められたが、Grade 3 以上の上昇は、いずれの投与群においても認められなかった。Grade 2 の GPT 上昇（投与前値の 5.1~10.0 倍）はプラセボで 5 例、1.6MIU 群で 7 例、8MIU 群で 14 例認められた。Grade 3 の GPT 上昇（投与前値の 10.1~20.0 倍）は、8MIU 群で 5 例認められた。Grade 4 以上（投与前値の 20.1 倍以上）の症例はいずれの群にもみられなかった。肝機能障害のために投与中止となったのは、8MIU 群の 1 例であった。プロラクチン、プロゲステロン、エストラジオール、甲状腺ホルモン（T3、T4）に及ぼす影響が 12 例の女性患者で検討されたが、特に大きな問題は見られなかった。また血清中ネオプテリン値は 6 週毎に濃度推移が検討されたところ、1.6MIU 群では次第に低下しプラセボ群と同様に推移したが、8MIU 投与群では長期間高値に維持された。

なお、2 年間の投与終了後、再同意が得られた症例を対象にさらに盲検下で投与が継続されたが（最長 5 年）、全期間を通して本剤投与群の約 40~50% の症例で本剤に対する中和抗体の発現が認められ、中和抗体発現後、本剤の再発抑制効果が減弱する可能性が否定できないことが示唆された。

3) 第Ⅲ相試験 (二次進行型、欧州) (資料追ト-1)

多発性硬化症の二次進行型に対する二重盲検試験は、欧州でプラセボ群 358 例、IFN- β 8MIU 群 360 例を対象に 1994 年 9 月から 1998 年 3 月まで行われた。主要評価項目である、症状が進行するまでの期間は、投与開始時に比し EDSS スコアが 1 ポイント以上増悪した期間とされた。

その結果、順位データを用いた共分散分析において、プラセボ群と本剤群の症状が進行するまでの期間に有意な差 (本剤群で遅延) が認められた ($p=0.0046$)。生存時間解析においてこの差は 9 ヶ月後より明らかとなり、治験期間中持続した。1 年後の症状進行率は、プラセボ群の 30% に比し、本剤群で 19% であった。車椅子生活に至るまでの期間は、本剤群で有意な遅延が認められた ($p=0.0045$; log-rank 検定)。年間再発率は、プラセボ群の 0.57 に対し、本剤群は 0.42 であり、有意に少なかった ($p=0.0045$; 順位データを用いた共分散分析)。プラセボに比し高率に認められた有害事象は、感冒様症状 (61.1%)、発熱 (40.3%)、悪寒 (22.8%)、上腹部痛 (11.1%)、膿瘍 (4.4%)、悪寒・発熱 (3.3%)、白血球減少 (10.3%)、高血圧症 (4.4%)、注射部反応 (45.8%)、注射部炎症 (48.1%)、注射部壊死 (4.7%)、筋肉痛 (23.3%)、筋緊張亢進 (40.8%)、皮疹 (20.3%) であった。有害事象のために中止になった症例は、プラセボで 17 例 (4.9%)、本剤群で 41 例 (11.4%) であった (死亡例を除く)。抑うつ障害については両群間に差を認めず、自殺企図が認められたのは、プラセボ 5 例、本剤群 3 例であった。試験期間中死亡はプラセボ 1 例 (自殺)、本剤投与群で 3 例 (自殺、肺塞栓症、急性肺水腫を伴う気管支炎、各々 1 例) であった。本試験の投与期間は 3 年間であったが、最終登録例の投与期間が 2 年になった時点で行われた中間解析において、本剤が二次進行型に対しても有効であることが明らかとなったため、本試験はその時点で外部諮問委員会の勧告に基づき中止され、1998 年 5 月に EMEA に効能追加の承認申請を行い、1999 年 1 月に欧州において二次進行型に対しても承認された。

4) その他の試験 (健康人を対象とした臨床薬理試験等)

健康人を対象とした単回投与及び連続投与による臨床薬理試験では、血清中ネオプテリン、 β_2 -ミクログロブリン、IL-10、血中 MxA 蛋白等の生物学的マーカーの反応が認められた。これらのマーカーの反応には 1.6MIU 以上の投与が必要であること、2~12MIU の用量域で用量依存性があること、及び隔日皮下投与により反応が維持されることが認められた。

以上の試験成績より、薬物動態及び薬力学マーカーとして有用と考えられた血清中ネオプテリンの濃度推移を指標として、ドイツで生活している健康日本人及び白人に本剤の欧米における承認用量である 8MIU を単回皮下投与し、人種差の有無が検討された。その結果、日本人及び白人における生物学的反応に差は認められなかった。

(3) 有効性に関する評価

1) 本邦の試験成績と海外の試験成績の比較検討について

申請者は、主として米国での第Ⅰ相（資料ト-1、2）、北米での第Ⅲ相試験（資料ト-3、4）のデータを、type I IFN受容体の活性化によると考えられる血清中ネオプテリンを用いて日本人に外挿可能と主張したが、審査センターは、ネオプテリンは有効性の代替指標として十分に確立していないこと、日本人における本剤の投与量と血清ネオプテリン値との相関が検証されていないことから、臨床上の再発をエンドポイントとした本邦の第Ⅱ相試験成績を添付資料として提出し、本試験を主たる評価資料とする資料構成とするよう申請者に指摘した。

なお、同試験の計画では、本邦においては有効な治療薬がなく、日本人患者における有効性、安全性の早期確立が望ましいと考えられたことから、計画立案時に最終投与開始症例の投与期間が1年になった時点までのデータを対象とした中間解析の実施が規定されていた。本試験成績は中間解析結果に基づくものではあるものの、1999年11月25日の開鍵時点で、十分な検出力が確保されているとの検討がなされており、また、計画時の中間解析の条件を満たしていること、全体の80%に相当するデータが集積されていたことから、試験成績集団全体を代表するデータであると判断した。

審査センターは本邦での試験結果を精査したが、薬効評価に関して大きな問題はなく、申請用量（8MIU）群での日本人患者における有効性が示されているものと判断した。さらに、本邦の成績が海外の成績と同様なものであるかを検討するため、北米第Ⅲ相試験（以下「北米試験」とする。）結果との比較を行なった。

本試験の主要評価項目は再発率の低下であり、北米試験の主要評価項目と同一であった。本邦第Ⅱ相試験においては8MIU群の年間再発率が0.80、1.6MIU群の年間再発率が1.17であり、北米試験では8MIU群の年間再発率が0.84、1.6MIU群の再発率が1.17であった。これらは類似した値であり、本邦試験と北米試験では同様の有効性が示されていると判断した。

本邦と欧米の病態の差については、本邦の多発性硬化症の有病率は欧米に比して著しく低値であるものの、臨床診断は基準が同一であること、MRIを中心とした画像診断、髄液中のミエリン塩基性蛋白、オリゴクローナルバンド等の臨床検査の診断における位置づけも同一であること、本邦においても北海道を含む高緯度の地域では欧米と同様の有病率が高いことが知られていること等から、本邦の多発性硬化症と欧米とは比較可能と判断した。

また本邦における多発性硬化症の診断分類に、従来から視神経脊髓型が欧米に比し多いといわれていることについて検討した。最近の本邦の緯度を異にする3施設（北海道大、東北大、九州大）からの報告でも、MRIによる画像診断を考慮しなくとも、視神経脊髓型よ

り欧米で多くみられる大脳・脳幹・小脳に主座を有する通常型が増加しているとの報告があった（神経免疫学 7:175-196、1999）。また北米での第Ⅲ相試験では視神経脊髄型が 137 例に対し、通常型が 201 例であり、本邦における第Ⅱ相試験と類似した比率であると認められた。したがって、欧米と本邦での多発性硬化症の病態は同様であると判断した。

以上の検討から、海外の成績は本邦の成績を支持するものであると考えられた。しかしながら、審査センターは、ブリッジング目的のエンドポイントの適切性に疑問がある等の理由により、厳密な意味での外挿可能性が今回の申請において示されたとは判断していない。

2) 二次進行型を適応とする妥当性について

申請効能・効果は「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」となっているが、本邦第Ⅱ相試験の対象患者が再発・寛解型となっていることについて、二次進行型も適応となるか申請者に尋ねた。

これに対し申請者は、欧州における二次進行型を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験成績を提出した。本邦においては、多発性硬化症自体が稀な疾患で、臨床経過による分類は一般的になされていないこと、しかしながら最近の疫学調査にて「再発・寛解を伴う緩慢な進行」と分類されている患者群の病態は、欧米で「二次進行型」と分類されている患者群の病態と基本的に同じであり、厚生省の 1992 年の疫学調査では欧米での二次進行型に相当する群が 26.1%いると考えられる（J. Tropical and Geographical Neurology 2:73-82, 1992）と述べた。また欧米における二次進行型多発性硬化症の頻度は、カナダで 27%との報告（Brain 112:133-146, 1989）、スウェーデンで 35%（Brain 116:117-134, 1993）との報告があることから、本邦における二次進行型の割合は欧米より少ないか、差はほとんどないと考えられると回答し、審査センターは了承した。

米国での二次進行型の申請状況についても回答を求めた。北米でも欧州の試験結果に基づき 1998 年 6 月に FDA に効能効果の承認申請を行ったが、実施中である北米の試験についても成績の提出が求められた。北米での試験にはプラセボ群、8MIU 固定用量群、5MIU/m²群（上限は 12MIU）に 939 例が登録された。試験開始後 6 ヶ月ごとに行われた外部諮問委員会によるデータレビューの結果、既に試験成績の評価に必要なデータは十分あるとされ、試験を中止し、試験に登録されたすべての症例を 8MIU 隔日皮下投与へ変更するよう同委員会により勧告され、試験は 1999 年 11 月に中止された。現時点では試験成績があまり次第 FDA に提出する予定であると回答された。

審査センターは、二次進行型における明らかな再発を抑制する機序に加えて、慢性的に進行する病態を抑制する作用機序が本剤にあるか尋ねた。申請者は多発性硬化症の慢性活動病巣では、ミクログリアをはじめとするマクロファージ様細胞の活性化が認められていること、これらの細胞は、髄鞘傷害性の炎症性サイトカインや NO を放出することにより、脱髄

の進展に関与していると考えられていること、一方本剤は、ヒト末梢血単核球からの TNF- α やリンホトキシンの産生を抑制するのみでなく、ヒトミクログリアからの TNF- α 産生を抑制し、さらにヒトアストロサイトからの NO 産生を抑制することも報告されていると述べ、本剤は末梢から浸潤した単核球のみならず、中枢に常在するマクロファージ様細胞からの髄鞘傷害性因子の産生を抑制し、脱髄の進展を抑制しているものと考えられ、再発・寛解型多発性硬化症のみならず、二次進行型多発性硬化症に対しても有効性を示すものと考えられると申請者は述べている。審査センターは、本邦における二次進行型症例に対しても承認することは差し支えないと判断した。

なお、本品目の申請効能・効果は「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」に変更された。

3) 本剤の多発性硬化症再発抑制効果と中和抗体出現との関係について

北米の試験で3年目以降に再発率がプラセボと有意差がなくなることについて、中和抗体の出現することとの関連について審査センターは尋ねた。これに対し申請者は、本来2年間の投与であったため、3年目以降の途中中止による対象症例数の減少や自然経過に伴う再発率の低下が考慮されておらず、統計的に十分な検出力が保証されていなかったこと、外部諮問委員会の勧告により試験が中止にされた時点で5例しか5年間の投与を完了していなかったことを理由にあげ、また、プラセボ投与群の途中中止例の年間再発率が投与完了例・投与中止例のそれより有意に高かったことも影響しているものと考えられるとの回答を行った。また中和抗体との関連について、治験期間中、一旦中和抗体が陽性化した症例について、陽性化前後の年間再発率を比較したところ、差は認められなかった。しかしながら、一度中和抗体が陽性化した症例でも再び陰性に戻ることが多いと回答されたことから、陰性に戻った期間は陰性期間とみなし解析を行った結果は、陽性期間中の再発率は陰性期間中の再発率より1.6MIU群で29%、8MIU群で18%増加していた（いずれも $p=0.05$ ）。したがって中和抗体が年間再発率に影響する可能性は否定できないと考えられた。なお、本邦における第I相試験での8例では1ヶ月という短期投与期間であったこともあり、中和抗体の出現は認められていない。また本邦第II相試験での中和抗体測定のポイントと北米第III相試験は異なるものの、本邦第II相試験における1.6MIU群における中和抗体陽性化率は33% (8/24)、8MIU群では17% (4/23) と、北米の試験結果と同様、陽性化率と投与量との相関は認められなかった。

これらのことから、審査センターは3年目以降に本剤を使用することの妥当性について尋ねた。申請者は8MIU投与時の年間再発率はプラセボ群に対し1年次33% (症例数、再発率はそれぞれ8MIU群124例、0.96、プラセボ群123例、1.44)、5年次30% (同じく8MIU群58例、0.57、プラセボ群56例、0.81) であり、本剤使用継続者は年間再発率の低下が3年目以降も同程度に維持されると考えると述べ、経過が良好な症例については3年目以降も継続投与することが望ましいと回答した。また申請者は、中和抗体の陽性化は本剤の再発抑

制効果を減弱させる可能性がある一方、症状進行抑制やMRI病巣面積の変化に対する影響は認められていないとの報告があることから、米国の神経内科専門医グループにより提唱されている指針では、1年以上連続して本剤の投与を受けている症例において、臨床経過が思わしくないと考えられる場合に中和抗体の測定を行い、本剤投与継続の是非を検討する際の参考とすることが推奨されていることを回答した。

4) 本邦第Ⅱ相試験でMRIの病巣面積に有意差が認められなかったことについて

審査センターは、副次評価項目である、MRIにおける脱髄巣の減少が、北米の第Ⅲ相二重盲試験、欧州における二次進行型における二重盲検試験で有意に用量依存性に認められることに対して、本邦での試験では、MRIの脱髄巣の減少が有意に認められていなかった理由について尋ねた。

申請者は、北米第Ⅲ相試験において、投与前に対する最終評価時のMRI平均病巣面積は、1.6MIU群が7.3%増加したのに対し、8MIU群では4.2%の減少が認められていること、本邦第Ⅱ相試験においても、1.6MIU群で1.7%、8MIU群で16.8%減少していることを述べ、本邦第Ⅱ相試験で両群間に有意差は認めなかったものの（Wilcoxon検定：片側、 $p < 0.10$ ）、両試験における1.6MIU群と8MIU群の間の用量反応関係は類似していることを述べ、審査センターは了解した。

(4) 安全性に関する評価

1) 精神・神経系統の有害事象

安全性について、本邦第Ⅱ相試験で、自殺、自殺企図、また他の有害事象としての精神症状について検討した。中間解析での精神症状は34例報告され、1例に自殺企図が認められ、この症例の治験は中止されていた。34例の精神症状について、その発現率、内容は欧米での試験で認められたものと同様であると申請者は回答し、また使用上の注意の慎重投与に、精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者が加えられた。

本邦の臨床試験でみられた痙攣発作、てんかんについて、本剤との因果関係について検討した。1例は痙攣が出現する3年前に右前頭葉の一部摘出術を受けていて、フェニトイン200mg服用中の患者であり、発熱などの感冒様症状出現2～3日で肺炎・敗血症・脳梗塞・急性腎不全・播種性血管内凝固症候群を呈するとともに痙攣発作を認めたものであった。1例はてんかん発作歴がある症例で、他の1例はてんかん歴が無い症例であった。なお、国内の疫学調査では、多発性硬化症の臨床経過中に認められる神経学的徴候の中、「痙攣」の出現頻度は、17%（うち8%は有痛性痙攣発作）であり（Neurology 25:845-851, 1975）、海外での報告では6%の出現頻度であることを述べた。添付文書には痙攣、錯乱、離人症、

情緒不安定、筋緊張亢進が「重大な副作用」に記されており、審査センターはこれらの回答を了承した。

2) 肝機能障害

本邦第Ⅱ相試験で GOT, GPT の上昇例が目立っていたことから、肝機能に対する安全性を検討した。最も重度の症例は、8MIU 投与群の 1 例で治験薬投与 320 日目に発現し、 γ -GTP 1,157、総ビリルビン 4.9mg/dL、GOT 167、GPT 226 に上昇し、投与中止に至っている。IFN 投与による重篤な肝機能障害は、北米第Ⅲ相試験、欧州二次進行型第Ⅲ相試験で 3 例認められている。本邦で生じた重篤な肝障害が投与後約 1 年でみられたことから、肝障害の発症を防ぐ適切な留意事項について尋ねた。

申請者は GPT に関しては Grade 4 の発現が本邦第Ⅱ相試験のほうが欧米よりやや多かったが、他の肝機能異常値の出現頻度は欧米とほとんど変わらなかったと述べた。また投与期間中の定期的検査として、「4~6 週後と 12 週後、及びその後 12 週毎に実施すること」、「投与開始から 3 ヶ月後までは毎月、その後は 3 ヶ月ごとに実施すること」等が推奨されていることを述べた。申請者は本邦第Ⅱ相試験において肝機能異常により投与中止した症例は 4 例あり、このうち投与前に肝機能異常を認めなかった症例が 2 例、投与前から肝機能異常を認めていた症例が 2 例あり、後者は比較的早期（各々 9 日目、23 日目）に中止に至っていること、これらの結果を勘案すれば、定期的検査は、基本的に 1~3 ヶ月毎に実施し、投与前に肝機能異常が認められる症例では 1~2 週後にも実施することが望ましいと考えたと回答した。なお添付文書の「重大な副作用」に重篤な肝障害が盛り込まれ、「その他の副作用」に GOT 上昇、GPT 上昇、 γ -GTP 上昇の発現頻度 (>5%) が記載された。

3) 白血球・血小板減少

重篤な白血球減少・好中球減少症が本邦で 3 例認められ、その中で白血球減少が関連している可能性がある尿路感染が 1 例、発熱を契機に痙攣発作・肺水腫・肺炎・呼吸不全・敗血症・播種性血管内凝固症候群・急性腎不全を来した症例が 1 例あったことから、白血球減少・好中球減少が出現した際の本薬の使用について申請者に尋ねた。

申請者は、本薬又は IFN- β 製剤を多発性硬化症に使用する際の目安として、「顆粒球が 1,500/mm³ 未満となった場合、一時的に減量すべきであり、著しい減少であれば投与中止が推奨される」とする意見や、「好中球が 750/mm³ 未満となった場合、投薬を中断し、回復後に半量にて投与再開すべき」とする意見等があることを紹介した。しかしながらどの程度の白血球減少（顆粒球減少）が発現すれば本薬の投与継続が可能であり、どの程度であれば中止・休薬とすべきかは、多発性硬化症の再発予防・進展抑制を効能効果とする代替薬がない現状においては、患者背景・臨床経過等を踏まえて個々の症例について治療上の有益性及

び安全性を考慮して決定する必要があると考えると述べ、添付文書の「重大な副作用」に関し、同種同効薬の添付文書を参考に、高度な白血球減少（ $2,000/\text{mm}^3$ 未満）・血小板減少（ $50,000/\text{mm}^3$ 未満）の具体的な数値が盛り込まれた。審査センターは回答を了解した。

4) 注射部皮膚壊死

注射部の皮膚壊死に対する処置方法を審査センターは尋ねた。申請者は本邦第Ⅱ相試験では1.6MIU群で6例（6.3%）、8MIU群で11例（11.5%）に注射部壊死が認められ、治療は創傷面消毒・外用抗菌薬・潰瘍治療薬等の組み合わせが多かったこと、壊死組織切除が行われた症例が4例、何ら処置せずに回復が認められた症例が3例、また注射部壊死による投与中止が3例あったことを述べ、いずれの症例も軽快・回復が確認されたと述べた。また、申請者は注射部壊死の発現状況、注射部壊死の治療方法に関する報告を申請資料に適切に整備することとした。審査センターは回答を了解した。

5) 薬物相互作用

薬物相互作用について、IFNのCYP活性への影響との関連で臨床上併用する際、留意すべき点について尋ねた。申請者は、種々のIFN類がCYP量、CYP活性を低下させることが報告されていることを述べた。癌患者にIFN- α とテオフィリン、アンチピリン及びヘキサバルビトン併用投与したとき、テオフィリン、アンチピリンの血中クリアランスをそれぞれ33%、20%低下させたが、ヘキサバルビトンの血中クリアランスには影響しないこと、テオフィリン、アンチピリンはCYP1A2で代謝され、ヘキサバルビトンはCYP2Cファミリーで代謝されることを述べ、本薬はCYP1A2を阻害するが、他の分子種については検討されていないことを述べた。また、慢性C型肝炎患者においてエリスロマイシンを基質に用いた測定で、IFN- α がCYP3A活性を低下させること、*in vitro*試験でIFN- γ によりCYP3A4活性が低下することを述べた。一方、動物における検討結果では、抗てんかん剤の作用が増強されることが報告された。以上の説明を踏まえて、添付文書（案）に記載されている抗てんかん剤との相互作用の設定根拠について追加記載がなされた。また、ヒトにおいて、アンチピリンに加えワルファリン、テオフィリンとの相互作用の機序として、CYP1A2活性が低下することを使用上の注意の併用注意に記載されることとなった。審査センターはこれを了承した。

6) 間質性肺炎

IFN- α 製剤と小柴胡湯の併用で間質性肺炎が生じる報告があるため、審査センターではこの点を使用上の注意に記載する必要はないか尋ねたところ、併用禁忌とするとともに、重

大な副作用に付け加える旨回答され、これを了承した。

7) 感染症と本剤の関係について

最近の報告によれば、多発性硬化症患者の髄液中に高頻度に *Chlamydia Pneumoniae* が検出される(Sriram S. et al. Ann Neurol 46, 6-14 (1999))ことから、本剤がこの感染症に悪影響を及ぼす懸念がないか尋ねた。申請者は、多発性硬化症とウイルス感染の関係については今までにもいくつかの報告が有るが、インターフェロンはクラミジアの増殖を阻害することが *in vitro* で証明されていること、この機序はクラミジア自体に作用するのではなく、細胞内のクラミジアの増殖を阻害すると考えられていることを回答し、また Sriram の報告した症例の中にも本剤が使用されている患者が少数存在し、これらの患者の臨床症状が他の多発性硬化症患者に比して悪化しているとはみられないことから、審査センターはこの回答を了承した。

(5) 効能・効果について

本邦及び海外で実施された臨床試験結果をより適切に反映させるため、本品目の効能・効果を「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」とする旨が申請者から回答された。

(6) 市販後調査の実施について

本剤の有効性・安全性プロファイルに鑑み、市販後調査において次の調査を行う必要があると考える。

- 1) 提出された本邦第Ⅱ相試験、北米第Ⅲ相試験の対象患者は、歩行可能な再発・寛解型患者であったため、慢性進行型患者及び EDSS 7.0 を越える高度障害患者における再発抑制・進行抑制効果を調査すること。
- 2) 中和抗体の出現と本薬の効果の減弱について調査すること（最終的に現時点では明確な回答が得られなかったため）。
- 3) 重篤な有害事象として注射部壊死が、また臨床検査値異常に肝機能障害、白血球・血小板減少の頻度が高いため、これらの発現頻度・程度を重点的に調査すること。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

承認審査を行う上で重大な問題点はないものと判断された。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

基準からの重大な逸脱等は見当たらず、GCP 適合と判断された。

4. 審査センターとしての総合評価

提出された資料から、多発性硬化症に対する本剤の有効性・安全性が示されたと判断する。臨床試験成績の取扱いについては、本剤が希少疾病用医薬品であること、及び本疾患に対する有効な治療薬が本邦に未だ存在しないことに鑑み、本邦で実施された第Ⅱ相試験の中間解析結果までの成績により主たる評価を行い、また、海外の第Ⅲ相試験成績等を国内の成績を補完するものとして評価した。

審査センターは、専門委員の意見を参考にした上で特に問題がないと判断された場合には、効能・効果を「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」とし、使用上の注意等を適切に整備した上で、本品目を承認して差し支えないものとする。

審査報告（2）

平成 12 年 7 月 17 日

専門協議以降、主として次の点について検討を行った。

ト．臨床試験に関する資料

1. 試験実施方法等について

本邦第Ⅱ相試験は最終投与患者が 1 年を経過した時点の中間解析データをもって申請されているが、中間解析により有効性が確認されたにもかかわらず、その後 1 年間治験が継続された理由及び中間解析により有効性が確認されたのであれば、その段階で試験を中止しなかった理由等について、審査センターは申請者に尋ねた。これに対し、申請者は立案時には、中間解析時に治験継続の是非についても検討することを計画していたが、症例登録及び確認作業に時間がかかり、中間解析実施時には既に全症例の投与が終了していたこと等が回答された。また、機能面での評価が適切に行われたかどうかについて確認したが、今回使用された EDSS による評価が本分野では中心的に用いられていることなどが回答されている。

海外の臨床試験においてプラセボを用いた試験が実施されているが、本剤のように副反応が高率に発現する薬剤ではその盲検性が維持されない可能性が危惧されることから、このような薬剤においてプラセボを用いることの妥当性について申請者の見解を求めたところ、申請者は、本剤の副反応から盲検性を維持するために、個々の症例における有効性評価と安全性評価は別々の医師により実施されており、問題はないと回答した。

審査センターはこれらの回答を了承した。

2. 安全性について

本剤では、中和抗体発現による薬効低下が危惧されることから、市販後調査において中和抗体の産生について調査する必要があると審査センターは考え、専門委員に中和抗体に関する市販後調査実施の必要性について意見を伺った。専門委員からは、中和抗体に関する市販後調査は必要であるとの意見が出され、申請者に中和抗体に関する市販後調査の骨子を提出するよう指示したところ、申請者より中和抗体市販後調査の骨子が提出された。

肝機能障害、造血器障害などの有害事象が認められているものの、添付文書への適切な注意喚起がなされており、特段の問題はないとの意見が専門委員より出された。

3. 効能・効果について

進行抑制の適応が外国のデータを基になされているが、我が国において対象となる症例が少ないことを考慮しても用量反応性がない点を踏まえ、進行抑制を本剤の適応とすることの妥当性についてどのように考えるかという意見が専門委員より出された。これについて、申請者に確認したところ、国内Ⅱ相試験の最終解析では、MRI 病巣面積の変化率に 160 万国単位群と 800 万国単位群の間に差が認められていること、欧州第Ⅲ相試験で進行抑制が認められていること、日本人と外国人で疾患や生物学的反応性に相違が見られていないこと(審査報告(1)参照)が回答され、審査センターはこれについて了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは申請時の効能・効果を「多発性硬化症における再発抑制及び進行抑制」に変更した上で、当該品目を承認して差し支えないものと判断した。

なお、今回の申請は希少疾病用医薬品であり、承認までの間に十分な症例数を持って安全性・有効性の評価がなされたとは言い難いことから、再審査期間は 10 年間とし、医薬品第一特別部会で審議することが妥当と判断した。

また、本剤は劇薬に相当するものとする。

販売名変更について

申請者から平成12年7月21日に販売名を「ベタフェロン」から「ベタフェロン皮下注」に変更するとの申し出があった。

1. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ア(ア)に該当する医薬品(平成12年9月22日承認)

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
ベタフェロン皮下注	日本シエーリング(株)	<p>ヒトインターフェロンβ cDNAの17位のシステインをコードする塩基配列をセリンをコードする塩基配列に置換したcDNAの発現により組換え体で産生される165個のアミノ酸残基(C₆₀₃H₁₀₃₇N₁₄₅O₂₅₃S₅;分子量:19,877.57)からなるたんぱく質</p> <p>protein consisting of 165 amino acid residues (C₆₀₃H₁₀₃₇N₁₄₅O₂₅₃S₅; molecular weight: 19,877.57), produced in a recombinant cell by expression of a derivative human interferon β cDNA which codes cysteine substituted for serine at the seventeenth residue</p> <p>(一般的名称: インターフェロンベータ-1b(遺伝子組換え) interferon beta-1b (genetical recombination))</p> <p>1バイアル中、インターフェロンベータ-1bを960万国際単位含有する凍結乾燥注射液</p> <p>効能・効果は 「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」 (その他の生物学的製剤: 639)</p>	<p>10年</p> <p>規制区分 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品</p>	(注2)

(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。