

衛研発 第 2692 号
平成 12 年 7 月 18 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下記の通り報告する。

記

販売名 オーガンマ100
一般名 インターフェロンガンマ-n1
申請者名 大塚製薬株式会社
申請年月日 平成9年6月26日
申請区分 1-(4) 新効能医薬品

化学名

英名 : glycoproteins consisting of 126,127,128,129 and 138 amino acid residues (molecular weight:15,000-26,000, composition ratio of amino acid residues 126 to 129 and 138:approx.89:11), produced from human myelomonocyte cell line (HBL-38) by stimulation with lipopolysaccharide, and containing galactose, mannose, fucose, *N*-acetylglucosamine and *N*-acetylneuraminic acid residues for 4.5,6.6,2.1,8.5 and 3.2 per molecule, respectively

日本名 : ヒトミエロモノサイト細胞株 (HBL-38) をリポポリサッカライドで刺激し産生される、126、127、128、129 及び 138 個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質 (分子量 : 15,000 ~ 26,000 ; 組成比は 126 ~ 129 アミノ酸残基 : 138 アミノ酸残基が約 89:11)。一分子あたりガラクトース、マンノース、フコース、*N*-アセチルグルコサミン、*N*-アセチルノイラミン酸を、各々約 4.5、6.6、2.1、8.5 及び 3.2 分子含む

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成12年7月18日作成

販売名	オーガンマ100
一般名	インターフェロンガンマーn1
申請者	大塚製薬株式会社
申請年月日	平成9年6月26日
審査結果	本剤に関し、医薬品医療機器審査センターにおける審査及び抗悪性腫瘍剤調査会の審議の結果、条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。
効能・効果	菌状息肉症（内臓浸潤期を除く） <u>成人T細胞白血病（皮膚に病変が限局するもの）</u> （下線部今回追加）
用法・用量	通常、成人には1日1回100万国際単位を連日筋肉内投与する。なお、年齢、症状、副作用等により適宜間歇投与を行う。投与に際しては、1バイアルを添付の溶解液1mLで溶解して用いる。

[承認条件]

本剤の有効性及び安全性について、提出された使用成績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し、その結果を報告すること。

平成 11 年 3 月 12 日

審査概要書 (その 1)

医薬品医療機器審査センター

I. 品目の概要

- [販売名] オーガンマ 100
- [申請年月日] 平成 9 年 6 月 26 日・製造承認一部変更申請
- [申請者] 大塚製薬株式会社
- [有効成分名] インターフェロン- γ -n1
- [剤型・含量] 注射剤 (凍結乾燥製剤)・100 万国際単位
- [薬効分類] その他の生物学的製剤 (639)
- [効能・効果] 菌状息肉症 (内臓浸潤期を除く)、成人 T 細胞白血病 (皮膚に病変が限局するもの) (下線部今回追加)
- [用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回 100 万国際単位を連日筋肉内投与する。なお、年齢、症状、副作用等により適宜間歇投与を行う。投与に際しては、1 バイアルを添付の溶解液 1mL で溶解して用いる。

II. 提出された資料の概要及び審査センターにおける審査の概要

- 面接審査会は、平成 9 年 11 月 28 日、平成 10 年 7 月 24 日及び平成 10 年 12 月 18 日の 3 回実施した。

イ. 起源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

本薬は、細胞培養技術 (ハムスターを用いる in vivo 培養法) を用いて生産される天然型インターフェロン- γ (IFN- γ) であり、(株)林原生物化学研究所と大塚製薬(株)との共同で開発された抗悪性腫瘍薬である。製剤は、1 バイアル中にインターフェロン ガンマ-n1 を 100 万国際単位含む注射用凍結乾燥製剤 (溶剤として日局注射用水 1mL を添付) であり、「菌状息肉症 (内臓浸潤期を除く)」を効能・効果として平成 8 年 10 月に既に承認されている。今回、「成人 T 細胞白血病 (ATL) (皮膚に病変が限局するもの)」を効能追加として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、本薬の海外での開発は実施されていない。

審査センターでは、ATL の治療成績を最新の報告に基づき整備させ、皮膚型 ATL についても自然史 (白血化、リンパ腫への移行の時期、頻度など)、治療法 (具体的な放射線治療方法、抗悪性腫瘍剤の名称など)、治療成績等について記載させた。更に、本薬の対象となる症例の一般的な治療方法についても明記させた。

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

新たな資料は提出されていない。

ハ. 安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

過去の承認取得時の提出資料から、本薬の抗腫瘍作用及びその機序について、以下のよう
な説明がなされた。

本薬は、in vitro においてヒトTリンパ性白血病細胞株を始めとする種々の腫瘍細胞に
対して直接的な増殖抑制効果を示し、in vivo ではヌードマウスに移植したヒト子宮頸部
癌及びヒト悪性黒色腫に対して有意な抗腫瘍効果を示したとされている。

審査センターでは、in vivo 試験に用いた投与量と臨床用量との差異に関する考察及び in
vivo における申請効能に対する抗腫瘍効果について説明を求めた。その結果、本薬は直
接的な抗腫瘍効果に加えて、ヒト末梢血NK細胞活性とヒト末梢血単球の殺腫瘍活性の増
強効果を有することが認められており、宿主免疫系を介した間接的な抗腫瘍効果を有する
ことが示唆されていること及び現時点においてはヌードマウスに移植可能なT細胞性リン
パ腫での適切なモデルが確立されていない旨の回答を得た。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

前期第Ⅱ相試験は各種悪性腫瘍症例 117 例を対象として実施され、2 例の成人T細胞白
血病 (ATL) 症例が含まれていた。50 万-600 万 IU/日、漸増・連日・筋注、4 週以上投与
で、病変が皮膚に局限した ATL の 2 例は共に奏効した。1 例は 100 万～200 万 IU/日、週 3
日投与の間歇投与、別の 1 例は、200 万～400 万 IU/日、週 5 日以上で PR (有効) と判定
された。発熱、悪寒、頭痛、全身倦怠感、臨床検査値異常が認められたが、全て軽度であ
り回復した。

後期第Ⅱ相試験では、23 例の ATL が登録され、適格 22 例であった。投与法は 100 万 IU
または 200 万 IU/日を 1 日 1 回、原則として連日筋肉内投与 (5 回以上/週) で、8 週間以
上の投与を目標とした。奏効率は、CR (著効) 5 例、PR 7 例で、奏効率 54.5% (12/22、95%
信頼区間: 33.7-75.4%)、CR 率 22.7% (5/22)。CR 例の奏効期間は 171 日、104 日、1169
日、50 日、335 日、PR 以上 12 例の奏効期間は 28-1309 日、中央値 96.5 日であった。安全
性について、主な自覚症状は発熱 72.7% (16/22)、全身倦怠感 63.6% (14/22)、悪寒 13.6%
(3/22)、食欲不振 13.6% (3/22) であり、主な臨床検査値異常は GOT 上昇 77.3% (17/22)、GPT
上昇 72.7% (16/22)、CPK 上昇 71.4% (15/21)、LDH 上昇 63.6% (14/22)、好中球減少 50.0%
(11/22)、白血球減少 45.5% (10/22) であった。また、副作用による中止例は 2 例で、間質
性肺炎の 1 例と Grade 3 の好中球減少・白血球減少の 1 例であった。事後的に用量別の副
作用を検討したところ、好中球減少、白血球減少、及び GOT 上昇、GPT 上昇とも、100

万 IU/日投与例に比べて、100 万-200 万 IU/日投与例において発現頻度および Grade 2 以上の発現率が高かった。症例登録終了 1 年半後に行われた予後調査における白血化、リンパ腫への移行は、有効例のうち追跡ができた 11 例では 2 例 (18 %)、無効例で追跡できた 9 例のうち 8 例 (89%) であった。これら白血化あるいはリンパ腫へ移行した 10 例において、白血化、リンパ腫への移行までの期間は 7-1379 日であった。このうち 7 例が ATL により腫瘍死しており、白血化、リンパ腫から死亡までの期間は 15-541 日であった。

以上の検討より、本剤の用法用量としては、100 万 IU を連日投与とし、必要に応じて休薬、減量、間歇投与しながら使用するとされた。

審査センターでは、全症例の臨床経過について提出させ、また併用薬についても集計させた。さらに、適格例、完全例、不完全例について明確にするとともに、採用例、不採用例については、症例検討会での経緯を含めその詳細を記載させた。さらに、承認時までの調査、今回申請の臨床試験の副作用集計においては Grade 別の分類を行わせた。

前期第Ⅱ相試験での ATL 登録例 2 例がいずれも用法・用量に関してプロトコール違反ではなかったかと尋ねたところ、用法・用量の規定には「原則として」のただし書きのあったこと、1 例は週 3 日の間歇投与で開始したが奏効したため、プロトコール規定の連日投与に移行せずに投与を継続、別の 1 例はプロトコール改訂（開始用量を 50 万～100 万 IU/日とした。）にもかかわらず、200 万 IU/日で開始されたが、忍容性があったため投与を継続されたという理由で評価委員会が両症例とも完全例として採用したとの回答を得て、それを了承した。

後期第Ⅱ相試験における用法・用量の設定根拠の詳細が不明であったため説明を求めたところ、前期第Ⅱ相試験の成績より、用法については ATL 奏効例の効果発現までの投与頻度が 1 例は週 3 回、もう 1 例は週 5 回であったことから、1 日 1 回、原則として連日筋肉内投与（5 回以上/週）としたこと、用量については効果の得られた投与量の最低値 100 万 IU/日を下限に、皮膚型 ATL と同様の皮膚悪性リンパ腫のひとつである菌状息肉症も含めた症例における長期投与での忍容性を考慮して上限を設定し、投与量は原則として 100 万 IU または 200 万 IU/日（原則として 100 万 IU を開始量として、安全性の面で問題なければ 200 万 IU/日まで増量する）としたこと、投与期間については ATL 奏効例の成績より効果発現までに 4 週間は必要と考えられたことから、8 週間以上と設定した旨の回答がなされ、これを了承した。

後期第Ⅱ相試験で対象となった皮膚病変について、四肢領域、体部領域、頭頸部領域とし、全身性病変または限局性病変に分類したうえで、効果との関連性を検討するよう求めたところ、適格例 22 例のうち全身性 17 例、限局性 5 例であり、ほとんどの症例が全身性に病変を有していた。全身性の症例の奏効率（47.1% (8/17)）に比べて限局性の症例の奏効率（80% (4/5)）が高かったとの説明がなされた。

前治療の内容とその効果および前治療無効例における本剤の効果について、詳細に検討するよう求めたところ、前治療有りの 15 例のうち ATL 皮膚病変に対する前治療のみで集計した場合、前治療無効例といえる症例は 14 例であり、前治療の効果は 14 例のうち前治療の期間を通して無効の症例は 9 例、一時的に効果があったもののその後無効となった症例は 5 例であることが示された。また、前治療無効例 14 例のうち 7 例において本剤の抗

腫瘍効果が認められたとの回答がなされ、これを了承した。「前治療無効」との判断の妥当性について、調査会においてもご検討頂きたい。

今回申請の臨床試験において、Grade3以上の重篤な副作用は間質性肺炎の1例、白血球減少の2例及び好中球減少の6例であった。このうち間質性肺炎の1症例について、臨床経過の詳細及び本剤との関連性について説明を求めたところ、エントリーした理由を含めた皮膚科担当医師並びに内科コンサルタント医師のコメントが示され、本症例における間質性肺炎と本剤との因果関係が多分あるものと判断した旨回答され、これを了承した。

切除術を含めた現状の治療法の意義や限界を述べ、本薬の治療上の位置づけを奏効率を踏まえて説明するよう求めたところ、従来治療の現状としては、症例に応じてステロイド外用、PUVA療法(8-methoxypsoralenの内服または外用後に長波長紫外線を照射する方法)、放射線療法のような局所療法や化学療法が行われているが、本薬は局所療法では効果不十分と判断された症例に対して一定の効果が認められていることから、局所療法の対象とされる症例に対しても効果が期待でき、皮膚に病変が限局する成人T細胞白血病のうち安全性の面より化学療法の使用が適当でない判断された症例における治療手段となる旨の回答がなされ、妥当であると判断した。

効能・効果、用法・用量、使用上の注意(案)及びその設定根拠

効能・効果の表現については、臨床試験の成績を正確に反映していると言えるか説明を求めた。後期第Ⅱ相試験のプロトコールでは、成人T細胞白血病の患者で皮膚病変を有し、かつ白血化、リンパ節腫大及びそれ以外の他臓器に病変を認めない者を対象とした条件を規定しており、それらの条件を満たす症例を対象とした臨床試験の結果で本剤の有効性が認められていることから、効能・効果は試験成績を反映しているとの主張を申請者は行った。しかし、審査センターは書きぶりが不十分と考え、効能・効果に関連する使用上の注意として、「成人T細胞白血病(皮膚に病変が限局するもの)とは、成人T細胞白血病と診断された患者のうち腫瘍細胞の皮膚浸潤が確認されていること、白血化を認めないこと、腫瘍性リンパ節腫大を認めないこと、皮膚以外の他臓器に腫瘍細胞浸潤病変を認めないことが確認されたものである。」を補足説明として記載するよう指示した。

[総合評価]

審査センターでは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、調査会において特に下記の点について議論した上で、本薬の承認の可否を判断すべきと考えた。

- (1)国内限定の臨床開発であることも考慮した上で、申請の効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意により、本剤が適正に使用されるか。
- (2)対象疾患の患者数が少数であることを考慮した上で、前期及び後期第Ⅱ相試験において検討された症例総数が25例と少数で、申請された用法・用量が妥当であると判断できるか否かをご検討頂きたい。

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの評価

(1)医薬品機構による書面調査結果

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(一

部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱)があったほかは、薬事法施行規則第18条の4の3(申請資料の信頼性の基準)に適合すると考える。

(2) 審査センターの評価結果

医薬品機構より報告された資料適合性調査結果の報告を了承し、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(3) GCP 評価会議の評価結果

GCP 評価会議の結果、「適合」とされた。

審査報告 (2)

平成 12 年 5 月 22 日作成

販売名 オーガンマ100
一般名 インターフェロン γ -n1
申請者 大塚製薬株式会社
申請年月日 平成 9 年 6 月 26 日

1. 審査内容

本品目は旧抗悪性腫瘍剤調査会において審議されている。

調査会審議：平成 11 年 4 月 2 日、平成 11 年 6 月 4 日

第 2 回調査会審議において以下の 3 点が指示事項とされた。

- 1) 本剤の臨床試験における各登録例の適格性について、臨床資料に基づき客観的な評価を行うこと。
- 2) ATL 病型分類のフローチャート (池田終一；血液腫瘍科 25:386,1992) に従って、全症例の内容をフローチャートの項目別に再度見直すこと。
- 3) CPK 上昇の見られている症例について、本薬との関連性について考察するとともに類薬 (インターフェロン α 等) の長期投与における CPK 値変動の報告に関する情報について説明すること。また、本薬が横紋筋融解症の誘因になりうる可能性については、市販後も調査を実施する必要があると考えられることから、適切な対応を行うこと。

- 1) 本剤の臨床試験における各登録例の適格性について、臨床資料に基づき客観的な評価を行うこと。

本剤の臨床試験における登録例の適格性については、第 1 回調査会において、その適格性を見直し申請者の見解を述べるよう求め、新たに 1 症例を不適格例とする旨の回答がなされたものの、第 1 回調査会提出時の申請資料と回答内容との間に齟齬が認められていることを踏まえ、再度登録例全例の臨床資料に基づき各症例の適格性について客観的な評価を行うことが指示事項として出された。

これに対し、申請者より各登録例の適格性に関して、① ATL は基本的に全身性疾患であると考えられることから、症例別に実施された全身検索検査の詳細及び全身検索検査の一部を実施しなかった理由を調査確認したところ、治験を実施した症例は皮膚に病変が限局していると判断できること、② 前治療が本剤投与開始後もそのまま継続されていた症例及び前治療薬の wash out 期間が対象症例の条件 (原則として 4 週間以上) を逸脱していた症例について、再度症例の経過を検討したところ、前治療の段階では対象病変に対して効果は認められず病変の増大等が認められており、前治療における治療内容、投与期間、前治療による効果、本剤投与によって奏効が得られるまでの期間又は本剤を投与しても無効であったこと等を考慮すると、これらの症例は本剤の効果に及ぼす前治療の影響を否定できると思われること、③ CR 判定時に皮膚病変の生検や全身検索が行われていないことに関して、皮膚病変の生検については、「皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判

定基準」に基づいて判定委員会にて行っているが、この判定基準には皮膚病変の生検による判定は含まれていないこと、また、全身検索については、試験開始時に皮膚以外に病変がないと判断されており、さらにその後は臨床所見、急性転化を示唆する血液検査のチェック等により全身に病変が広がっていないことの確認がなされ、患者の肉体的・時間的・精神的負担を考慮して、十分な全身検索までは取って行われていないものの、奏効期間も併せて考慮すると CR の判定は妥当と考えられること、④症例の選択基準に血清 Ca と血清 LDH に関する規定がないことについては、ATL の病型分類に際しては必要な検査であるが、本臨床試験では対象症例を病変の有無で規定しており、病型分類「くすぶり型」と規定して実施したものではなかったこと、また、これらの検査についてはプロトコールの検査項目に入れていたとの説明がなされ、以上のように客観的な評価を行い、各症例の適格性について問題ないことを確認したとされた。

審査センターは、十分な全身検索が実施されていなかった症例又は前治療効果の影響が懸念される症例の適格性には問題がないとした理由、評価方法の妥当性、症例の選択基準の規定等について、担当医師によるコメントも併せて各症例の適格性について検討した結果、有用性評価に関して、承認申請資料として取り扱うことに支障はないものと判断した。

2) ATL 病型分類のフローチャート（池田終一；血液腫瘍科 25:386,1992 ）に従って、全症例の内容をフローチャートの項目別に再度見直すこと。

第 1 回調査会において、全症例について診断フローチャート（例えば、池田終一；血液腫瘍科 25:386,1992 を参照）を用いた病型診断を行い、本臨床試験に登録された ATL（皮膚に病変が限局するもの）が「くすぶり型」という単一の病型に属するものであるか否かを評価するよう求めた。その結果、ATL 病型分類のフローチャート（池田終一；血液腫瘍科 25:386,1992 ）を用いた分類が示されたものの、「くすぶり型」に分類されていた症例のうち、2 例が「急性型」及び 1 例が「慢性型」に分類されると判断された。このため、再度、フローチャートの項目別に ATL 全症例の内容を含め、申請者に見直しを求めた。

これに対し、後期第Ⅱ相試験に登録された 23 例は、くすぶり型 19 例、慢性型 2 例及び急性型 2 例に分類され、くすぶり型以外の 4 症例のうち、皮膚病変以外に脾腫を有するという理由で不適格例として取り扱われた 1 症例（慢性型）を除き、調査会より指摘された 3 症例はくすぶり型の基準からはずれるとの説明が申請者よりなされた。

審査センターは、ATL 病型分類のフローチャートによって再度見直された「フローチャートの項目別 ATL 全症例の内容」は妥当であると判断でき、また、本剤の有効性については、適格例におけるくすぶり型のうち、申請用量 100 万 IU が投与された 12 症例での評価を添付文書の「臨床成績」の項に反映すると申請者の主張は妥当なものであると判断した。

3) CPK 上昇の見られている症例について、本薬との関連性について考察するとともに類薬（インターフェロン α 等）の長期投与における CPK 値変動の報告に関する情報について説明すること。また、本薬が横紋筋融解症の誘因になりうる可能性については、市販後も調査を実施する必要があると考えられることから、適切な対応を行うこと。

前期・後期第Ⅱ相試験を通じて CPK 上昇を生じている症例が 73% (16/22) で認められて

いた。申請者は虚血性心疾患は否定できるとの見解は示しているものの、横紋筋融解症の誘因に本薬がなりうるか否か等の考察が不足していたことから、全ての臨床試験について CPK 値及び臨床経過を見直し、CPK 上昇の原因を考察し、本薬の安全性に問題がないか申請者の見解を第1回調査会では求めた。更に、第2回調査会では、CPK 上昇の見られている症例の CPK 値の経時的推移を示し、本薬との関連性について考察するとともに、類薬の長期投与における CPK 値変動の報告に関する情報についても申請者に説明を求めた。

各症例の CPK 値の経時的推移より、投与中に回復した症例が ATL 例では 16 例中 10 例、前回承認時までの症例では 25 例中 5 例であること及び本剤による CPK 上昇には用量反応性がみられていることから、CPK 上昇については、筋肉内注射による影響のみでなく本薬との関連性は否定できないと考えられるとの説明が申請者よりなされた。また、類薬（インターフェロン α 、 β 、 γ ）の調査報告等に関する検討結果から、CPK 上昇はインターフェロン γ に特有なものでないこと及び本剤のようなインターフェロン γ が横紋筋融解症の誘因になりうる可能性は否定できないと考えられ、CPK 上昇の機序も不明であることから、今後も注意深い観察が必要である旨の説明が申請者よりなされた。

本薬の安全性に関する対応として、使用上の注意の「その他の副作用」の表中にある「CPK 上昇」との記載については、「CPK が上昇した場合には、必要な観察・検査及び処置を行うこと。」と注釈をつけるとともに、添付文書の「臨床成績」の項に前回承認時の菌状筋肉症患者に対する臨床試験及び皮膚型 ATL 患者に対する臨床試験における CPK 上昇の発現時期の中央値、ピーク時期の中央値、投与後に回復した症例での投与後から回復時期までの中央値を記載して注意喚起すると申請者は回答した。また、本剤が横紋筋融解症の誘因になりうる可能性について、市販後調査において横紋筋融解症に特徴的な所見である CPK 上昇について調査するとの回答が申請者よりなされた。これらの申請者の対応は適切なものであると審査センターは判断した。

4) その他

審査センターは、「前治療無効」との判断の妥当性、申請の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意により本剤が適正に使用されうるか、また、症例総数が少数であるが申請された用法・用量は妥当と判断できるか否かについて、調査会に意見を求めた。これに対し、以下の意見が出された。

- ①本剤は局所投与によるものでなく全身投与による試験成績であることから、有用性を評価するに値し、「前治療無効」との判断も概ね妥当と思われるが、有効薬のない疾患であることより、前治療の無効・有効については問題にするところではないと考えられる。
- ②後期第Ⅱ相試験における症例数として適格例 21 例（適格例におけるくすぶり型 18 例）は不十分と思われるが、ATL の罹患率〔ATL 全体の皮膚型の割合：「第 8 次成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)全国実態調査の報告」における 1990～1995 年集計結果（第 6 次～第 8 次調査）によれば、皮膚型（皮膚病変のみ有する症例）は 1.3%（23/2123 例）〕を考慮すると、本剤はいわゆる希少疾病用医薬品に該当する品目と症例数の面において同様と考えられることから、やむを得ないと考えられる。
- ③皮膚型 ATL を独立した病型として扱うのであれば、その定義と診断基準を示し、それ

を用いた有効性の再評価が必要であり、評価の定まった診断基準のもとに客観性のある評価を行うことが重要と考えられる。

- ④ ATL は本来全身性疾患であり、皮膚に主病変があつたとしても、これのみを対象に治療を行うことの意義は小さいと考える。すなわち、本剤は全身投与の薬剤であることから、皮膚病変に対する局所効果のみならず生命予後の改善に及ぼす影響も評価する必要があると考えられる。
- ⑤ 同じ皮膚病変を持つ ATL でも腫瘍型は予後不良であり、紅斑型の予後は比較的良好な傾向がある。これらのことより、本剤投与後の生命予後を検討する場合も皮膚病変の亜型を区別して評価する必要があるとあり、本剤の臨床的位置づけをさらに明確にするために、適切な市販後調査の実施を条件とすることを考慮する必要があると考えられる。また、本剤の有用性の評価については、可能な限り全症例を登録し、調査用紙の記載事項から客観的に評価できるよう指導する必要があると判断される。

2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について検討を行った結果、以下の理由により、条件を付した上で下記の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認することは可能であるのではないかと判断した。

- ① 本剤の申請用量 100 万 IU が投与された症例は 12 症例であり、その奏効率は 50%(6/12 例)であるが、現在皮膚型 ATL に対する有効な治療薬はなく、本剤は従来治療で無効であつた症例に対して抗腫瘍効果が期待できること。
- ② 安全性の面においては、効果発現までの期間(5 ~ 6 週間)を投与の目安とし、その後の継続投与についても適宜間歇投与を行うことによる対応が可能であり、忍容性は認められると判断できること。

[効能・効果] (下線部 今回追加効能)

菌状息肉症 (内臓浸潤期を除く)

成人T細胞白血病 (皮膚に病変が限局するもの)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

成人T細胞白血病 (皮膚に病変が限局するもの) とは、成人T細胞白血病と診断された患者のうち腫瘍細胞の皮膚浸潤が確認されていること、白血化を認めないこと、腫瘍性リンパ節腫大を認めないこと、皮膚以外の他臓器に腫瘍細胞浸潤病変を認めないことが確認されたものである。

[用法・用量]

通常、成人には 1 日 1 回 100 万国際単位を連日筋肉内投与する。なお、年齢、症状、副作用等により適宜間歇投与を行う。投与に際しては、1 パイアルを添付の溶解液 1mL で溶解して用いる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の使用にあたっては、菌状息肉症では 4 週間、成人T細胞白血病では 5 ~ 6 週間の投与を目安とし、その後の継続投与については臨床効果及び副作用の程度を考慮し慎重に

行うこと。なお、効果が認められない場合には投与を中止すること。

[承認条件] (案)

本剤の有効性及び安全性について、提出された使用成績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し、その結果を報告すること。

審査報告 (3)

平成 12 年 7 月 18 日作成

販売名 オーガンマ 100
一般名 インターフェロナーγ-n1
申請者 大塚製薬株式会社
申請年月日 平成 9 年 6 月 26 日

1. 審査内容

審査センターは、審査報告 (2) をもとに専門にかかわる委員の意見を求めた。調査会第 2 回審議における 3 点の指示事項について、専門委員との協議を踏まえた審査結果を以下に報告する。

- 1) 臨床試験における各登録例の適格性については、各症例の検査結果及び前治療の治療内容等の再確認がなされており、有用性を評価する上では問題ないと判断できるが、症例数が少ないこと、症例によっては全身検索検査の一部が実施されていないこと及び ATL の病型分類をあらかじめ規定した臨床試験が実施されていなかったことを踏まえ、市販後に本剤の有用性について更に客観的な評価を行い、臨床的位置づけを明確にするための承認条件を付すことが妥当であるとの意見が専門委員より出され、審査センターの判断に専門委員は同意した。
- 2) フローチャートの項目別 ATL 全症例の内容については、全症例の臨床病型について、ATL 病型分類のフローチャートに基づいた結果が示されている。また、症例数からみて本剤の皮膚型 ATL に対する奏効率に関し、統計学的に厳密な推論を行うことは難しいが、適切な治療法が確立されていない皮膚型 ATL においては治療法の選択肢が増えることになり、本剤の有効性が市販後に再確認されるのであれば、患者の利益に叶うものと考えられるとの意見が専門委員より出された。更に、本剤の使用に関しては、効能・効果に関連する使用上の注意により適正に使用されると考えられるが、市販後調査を実施することで一層の適正使用が図られるものと期待できること、また、本剤の奏効率に関する情報については、数値の信頼性が確認できるよう今回申請資料における症例数を明示しておく必要があり、申請用量である 100 万 IU が投与されたくすぶり型 ATL の 12 症例における有効性の成績を「臨床成績」に反映するとの申請者の判断は妥当であるとの意見が専門委員より出され、審査センターも専門委員と同様に考えている。
- 3) CPK 上昇の見られている症例と本薬との関連性については、① CPK が上昇した場合に必要な観察・検査及び処置を行う旨を使用上の注意の「その他の副作用」に注釈として記載すること、②臨床試験における CPK 上昇の発現時期・ピーク時期等の中央値を情報として「臨床成績」に記載すること、③市販後において横紋筋融解症に特徴的な所見である CPK 上昇について調査することとした申請者の見解について、専門委員は妥当であるとし、審査センターの判断に専門委員も同意したが、既承認の菌状息肉症についても広くデータを収集するべきであるとの意見が専門委員より出されたことから、現在菌状息肉症に対して実施されている市販後調査の調査項目にも CPK が盛り込まれてい

ることを確認した。

以上の結果、医薬品医療機器審査センターは本剤を承認して差し支えないと判断した。

2. 再審査期間

本剤は、新効能医薬品であるので、再審査期間は4年が適当と考える。

2. 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)イ(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、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
オーガンマ100	大塚製薬(株)	<p>1) パイロ中、インターフェロンガンマ-n1を100万国際単位含有する注射剤</p> <p>新効能医薬品</p> <p>(「成人T細胞白血病(皮膚に病変が限局するもの)」の効能・効果の追加: 従来は「菌状息肉症(内臓浸潤期を除く)」である。)</p> <p>(その他の生物学的製剤: 639)</p>	4年	<p>再審査の対象は「成人T細胞白血病(皮膚に病変が限局するもの)」の効能・効果である。</p> <p>承認条件は「本剤の有効性及び安全性について、提出された使用成績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し、その結果を報告すること。」</p>
			規制区分	
			劇薬	
			指定医薬品	
			要指示医薬品	
			広告制限	
			医薬品	

(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11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。