

再審査報告書

平成 23 年 8 月 2 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	スミフェロン注バイアル 300 万 IU スミフェロン注 DS300 万 IU
有 効 成 分 名	インターフェロン アルファ (NAMALWA)
申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①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 ②HBe 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 ③C 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）** ④C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ 1 の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く） ⑤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*** ⑥HTLV-I 脊髄症 (HAM)
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①通常、成人には 1 日 1 回 300 万～600 万国単位を皮下又は筋肉内に投与する。なお、年齢、症状により適宜増減又は隔日投与する。 ②通常、成人には 1 日 1 回 300 万～600 万国単位を皮下又は筋肉内に投与する。 ③使用にあたっては、HCV RNA が陽性であることを確認したうえで行う。通常、成人には 1 日 1 回 300 万～900 万国単位を連日又は週 3 回皮下又は筋肉内に投与する。 ④使用にあたっては、HCV RNA が陽性であることを確認したうえで行う。通常、成人には 1 日 1 回 600 万国単位で投与を開始し、投与後 2 週間までは連日、その後 1 日 1 回 300 万～600 万国単位を週 3 回皮下又は筋肉内に投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 ⑤イノシン プラノベクスと併用し、通常、1 日 1 回 100 万～300 万国単位を週 1～3 回髄腔内（脳室内を含む）に投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する***。 ⑥通常、成人には 1 日 1 回 300 万国単位を皮下又は筋肉内に投与する。
承認年月日	① 昭和 62 年 1 月 12 日（腎癌、多発性骨髄腫）、平成 3 年 6 月 4 日（ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病） ② 昭和 63 年 3 月 29 日 ③ 平成 4 年 3 月 27 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」として） ④ 平成 20 年 10 月 16 日 ⑤ 平成 11 年 3 月 12 日*** ⑥ 平成 12 年 1 月 18 日
再 審 査 期 間	効能・効果⑥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 18 日付医薬発第 935 号）に基づき、販売名が「スミフェロン 300」から「スミフェロン注バイアル 300 万 IU」に、「スミフェロン DS300」から「スミフェロン注 DS300 万 IU」に変更された（平成 21 年 7 月 3 日）。 **効能・効果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（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）」が承認された（平成 10 年 12 月 25 日）。 ***スミフェロン注バイアル 300 万 IU のみ。

下線部：今回の再審査対象

※胃癌から腎癌に訂正

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は承認条件****及び指導事項*****に基づき、スミフェロン注バイアル 300 万 IU 及び

スミフェロン注 DS300 万 IU（以下、「本剤」という。）の使用実態下における HTLV-I 関連脊髄症（以下、「HAM」という。）の患者に対す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 12 年 1 月から平成 20 年 3 月までの期間に実施され、国内 88 施設より 263 症例の調査票が収集された。また、眼科領域の副作用発現状況が重点調査項目として設定された。

****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。

*****指導事項：

1. 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こと。
2. 本剤の網膜症発現頻度は 10%以上あり、かつ他のインターフェロン-α 製剤では眼窩内出血による失明例もあるので、市販後調査において眼科領域の十分な副作用調査を行うこと。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 263 例から 11 例（再登録 8 例、有害事象の有無不明 2 例、契約違反 1 例、全例確認書不備 1 例（重複あり））を除外した 252 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 83.3%（210/252 例）であり、承認時までの試験（前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験）における副作用発現率 68.7%（68/99 例）と比較して高かった。申請者は、承認時までの試験が実施された昭和 62 年 1 月から平成 2 年 6 月にかけて、当時は有害事象という明確な概念はなく、現行の定義に基づく全ての有害事象を調査するプロトコルではなかったこと、臨床試験検査値に関して施設基準値に基づいて厳格に異常値を判断する規定は行っていなかったこと等から、調査方法に違いがあり、副作用発現頻度に影響を及ぼしたものと考えられると説明した。承認時までの試験と比較して、副作用発現率のリスク比が 2 以上で、その 95% 信頼区間（以下、「CI」という。）下限値が 1 を超える副作用は、器官別大分類では血液及びリンパ系障害 11.1%（28/252 例）、肝胆道系障害 9.1%（23/252 例）、精神障害 7.5%（19/252 例）であった。このうち、血液及びリンパ系障害、肝胆道系障害について、これらの副作用に関連する臨床検査値の本剤投与前後における推移を承認までの試験の臨床検査値の推移と比較したが、大きな差は認められなかった。精神障害について、主な副作用はうつ状態に関連した事象であった。副作用発現率が高くなった原因について申請者は以下のように説明した。本剤のうつ状態に関連する副作用に対して注意喚起を繰り返し行ってきたために、その影響が考えられた（平成 5 年 7 月：『一般的注意』に“重篤なうつ状態”を追記、平成 6 年 1 月：『警告』を新設し、“自殺企図”を追記）。また、うつ状態や抑うつは、投与期間の違いが影響した可能性が考えられた。

承認時までの試験と比較して、発現件数率の高かった事象名は、発熱 59.5%（150 件/252 例）、白血球数減少 49.6%（125 件/252 例）、血小板数減少 25.8%（65 件/252 例）、肝機能異常 7.5%（19 件/252 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 14.3%（36 件/252 例）、貧血 9.5%（24 件/252 例）であった。（重篤な副作用については、3. 副作用及び感染症の項参照。）

また、HAM 以外の適応症における試験及び調査と比較して、HAM の患者に特異的に発現する副作用や発現率の高い副作用は認められなかった。なお、安全性解析対象除外症例が 11 例中、全観察期間の有害事象の有無が不明の 1 例を除く 10 例全例で副作用が発現した（1 例は、重複登録

されたため、症例数としては9例)。副作用の内訳は、白血球数減少8件、血小板数減少4件、発熱3件、頭痛及び倦怠感各2件、血中クロール増加、血中コレステロール減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、好中球減少症、抑うつ症状、うつ病、脱毛症、意識レベルの低下、胸部不快感、脳出血、肝障害各1件であり、いずれも既知の副作用であった。

以上より、申請者は発現頻度の高い副作用について、現時点では新たな対応が必要となる問題はないと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「副作用及び感染症」の項にて検討する。

2-1-1 安全性に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、月経有無、年齢、使用理由、罹病期間、病期、投与前運動機能障害重症度スコア、合併症有無、肝機能障害有無、腎機能障害有無、既往歴有無、アレルギー歴有無、前治療薬有無、併用薬有無、併用療法有無及び最大1回投与量が検討された。その結果、合併症有無、既往歴有無及び併用薬有無で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

合併症有無について、合併症「有」症例の副作用発現率 87.0% (140/161 例) は、合併症「無」症例 76.1% (67/88 例) の副作用発現率よりも有意に高かった。また、合併症「有」症例は合併症「無」症例と比べて副作用1例あたりの発現件数（合併症「有」症例：3.7件、合併症「無」症例：2.5件）及び全副作用発現件数に占める重篤な副作用の割合（合併症「有」症例：9.1% (54/591件)、合併症「無」症例：2.7% (6/222件)）が高かったが、副作用の転帰については、未回復の症例比率は、合併症「有」症例で 13.9% (82/591件)、合併症「無」症例で 14.0% (31/222件) であるなど、合併症有無別で差は認められなかった。また、合併症「有」症例における主な合併症（15例以上で合併が認められた疾患）の内訳は、麻痺性症候群¹52例、本態性高血圧（症）18例及び糖尿病17例であった。これらの合併症について、「有」の場合に発現率の高くなる副作用について検討を行った。その結果、本態性高血圧（症）合併「有」で貧血の副作用が、糖尿病合併「有」で肝機能異常の副作用発現率が高かった。また、麻痺性症候群合併「有」では器官別大分類で血液およびリンパ系障害の発現率が高かった。しかし、関連する臨床検査値異常の発現状況を含めるとこれらの合併症有無で副作用の発現状況に差は認められなかった。

発現する副作用はいずれも既知の副作用であること、合併症の麻痺性症候群は HAM の関連症状であり、本態性高血圧（症）、糖尿病に関しては既に使用上の注意の「慎重投与」の項で慎重に投与する旨を記載していることから、現時点では新たな対応が必要となる問題はないと考える。以上、合併症「有」症例で副作用の発現率が高かったものの、特定の合併症への偏りは認められないこと、転帰は合併症有無で差が認められなかったことを勘案すると、合併症有無別で認められた副作用発現症例率の差については、現時点で新たな対応は不要と考えた。

既往歴有無について、副作用発現率は既往歴「有」症例で 88.3% (136/154 例)、既往歴「無」症例で 76.3% (71/93 例) であり、既往歴「有」症例で高かった。主な既往歴（15例以上）は虫垂

¹ 痙性四肢麻痺・対麻痺・痙性対麻痺・痙性下肢麻痺・神経因性膀胱等

炎・虫垂炎術後（26 例）であった。また、既往症「有」症例では、1 例あたりの副作用発現件数（既往歴「有」症例：3.7 件、既往歴「無」症例：2.7 件）及び全副作用発現件数に占める重篤な副作用の割合（既往歴「有」症例：8.5%（48/563 件）、既往歴「無」症例：4.8%（12/248 件）が高かったが、副作用の転帰、例えば未回復の症例比率は、既往歴「有」症例で 13.5%（76/563 件）、既往歴「無」症例で 14.9%（37/248 件）であり、既往歴有無別では差が認められなかった。また、虫垂炎・虫垂炎術後の既往症有無別に副作用発現症例率のリスク比が 2 以上で、その 95%CI 下限値が 1 を超え、かつ既往歴「有」の群での発現件数が 3 件を超える副作用は認められなかった。以上、特定の既往症によって特定の副作用が発現する傾向、または副作用が重篤化する傾向は認められなかった。

併用薬有無については、併用薬「有」症例の副作用発現率は 85.2%（195/229 例）、併用薬「無」では 61.9%（13/21 例）であり、併用薬「有」症例で高かったが、併用薬「無」の症例は少なく、症例数の偏りも要因の一つと考えられた。併用薬は 292 種 1,320 剤であり、併用薬「有」症例における平均併用薬剤数は 5.8 剤であった。20 例以上の症例で併用されていた薬剤で、かつ主に HAM の患者に使用されている医薬品は、エペリゾン塩酸塩 74 例、チザニジン塩酸塩 69 例、パクロフェン 58 例、プレドニゾロン 74 例、臭化ジスチグミン 29 例、ウラピジル 21 例、プロピペリン塩酸塩 21 例、メコバラミン 41 例、アスコルビン酸 20 例及びアスコルビン酸・パントテン酸カルシウム 31 例の 10 医薬品であった。

併用薬剤別における器官別大分類別の副作用発現率については、「ウラピジル併用」症例の肝胆道系障害の副作用発現率が 23.8%（5/21 例）と非併用症例の 7.9%（18/229 例）と比較して高く、「ウラピジル併用」症例で発現した副作用は、肝機能異常 4 件及び肝障害 1 件であった。肝機能異常のうち 1 件は重篤であり、本症例は重篤な肝機能異常発現時、ウラジピル以外にメコバラミン、牛車腎気丸、チザニジン塩酸塩、イブジラストも投与されていた。なお、ウラジピル、チザニジン塩酸塩、イブジラストの使用上の注意の「重大な副作用」の項には“肝機能障害”の記載がある。本調査では、ほとんどの症例で併用薬が使用されていること及び多数の併用薬が使用されていることから、特定の薬剤が本剤の副作用発現状況に影響を及ぼすか否かの検討は困難であるが、併用薬有無別で認められた副作用発現率の差について、現時点では新たな対応が必要な問題はないと申請者は説明した。

機構は以上の申請者の説明を了承し、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。

2-1-2 重点調査項目

安全性解析対象症例における眼底検査実施状況は表 1 のとおりであった。本剤投与前の眼底検査において異常なしと判定され、本剤投与後に異常ありと判定された症例は 3 例であった。

表 1. 眼底検査実施状況

			投与後眼底検査		
			実施		未実施
			異常有	異常無	
投与前眼底検査	実施	異常有	8	5	6
		異常無	3	43	39
	未実施		7	19	122

眼障害の副作用は、上記3例を含む8例10件であり、使用上の注意から予測できない副作用として虹彩炎とブドウ膜炎各1件が発現していた。本剤投与後の眼底検査で異常ありと判定されたが、副作用とされなかった10症例の異常所見の内訳は、「投与前から異常があり、投与後も異常は変化なし」が5例、「本剤の副作用ではなく、全く別の疾患」とされた網膜出血、「投与終了後の発現で、時間経過から本剤と因果関係がない」とされた網膜裂孔、ステロイド性が疑われる白内障、他施設で指摘された視神経炎（疑い）及び投与翌日の眼底検査所見で「陳旧性硝子体混濁網脈絡膜萎縮等 活動性なし」と判断された症例各1例であった。申請者は、「網膜出血、軟性白斑等の網膜の微小循環障害」については本剤の使用上の注意の「その他の副作用」の項に「発現頻度10%以上（網膜出血、軟性白斑等の網膜の微小循環障害の正確な頻度は不明）」と記載していること、「網膜症」は「重大な副作用」の項に記載し、定期的に眼底検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要であることを説明した。

機構は申請者の説明を了承した。なお機構は、本調査で本剤投与前後の眼底検査未実施が過半数を超えていることから、今後とも眼科的検査の実施について周知する必要があると考える。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例252例から計26例（HAMへの使用が確認できない1例、主要評価の評価時期（投与4週時、投与4週未満の場合は投与終了時）の臨床症状データがない21例、投与期間が1週間未満5例、投与前の臨床症状データがない2例（重複例あり））を除いた226例が解析対象とされた。

評価時期は、主要評価は「投与4週時（ただし投与4週未満の場合は投与終了時）」とし、投与が5週を超える症例のみ副次的評価として投与終了時とした。有効性の評価方法は、調査担当医により表2に示した判定項目についてHAMの症状の推移として臨床症状データが記入され、投与開始前と比較した評価時期における臨床症状データを基に専門委員会にて、統一評価が表3に示す「改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化」の5段階で評価され、「やや改善」以上の症例比率が有効率、「不変」以下の症例比率が無効率とされた。

表2. 判定項目

①運動機能障害重症度スコア	
0: 歩行、走行ともに異常認めない	7: 両手によるつたい歩き5m以上、10m以内可
1: 走るスピードが遅い	8: 両手によるつたい歩き5m以内可
2: 歩行異常（つまずき、膝のこわばり）	9: 両手によるつたい歩き不能、四つんばい移動可
3: かけ足不能	10: 四つんばい移動不能、いざり等移動可
4: 階段昇降に手すり要	11: 自力では移動不能、寝がえり可
5: 片手によるつたい歩き	12: 寝がえり不能
6: 片手によるつたい歩き不能: 両手なら10m以上可	13: 足の指も動かせない
②排尿障害の重症度	
A) 排尿障害	B) 残尿の重症度
0: 正常	1: 軽度の残尿又は残尿感
1: わずかに存在	2: 下腹部おさせて排尿
2: 明らかに存在	3: 導尿必要
3: 著明に存在	
C) 失禁重症度	
1: 力を入れるともれる、トイレに間に合わない事がまれにある	
2: 時々ある	

3:よくある
③歩行障害の程度
④感覚障害の有無・程度
⑤症状の推移に関するコメント（具体的なエピソードを記入）

表 3. 有効性の評価基準

改善	: 投与前と比較し、運動機能障害重症度スコアが1以上改善した症例
やや改善	: 運動機能障害重症度スコアは不変であるが、歩行障害、感覚障害、排尿障害が改善した症例
不変	: 運動機能障害重症度スコア、歩行障害、感覚障害、排尿障害がすべて不変の症例
やや悪化	: 運動機能障害重症度スコアは不変であるが、歩行障害、感覚障害、排尿障害が悪化した症例
悪化	: 投与前と比較し、運動機能障害重症度スコアが1点以上悪化した症例

有効性評価対象症例の投与4週時の有効率及び5週を超え、有効性評価可能であった症例の投与終了時の有効率は、それぞれ66.8%（151/226例）及び62.0%（49/79例）であり、同程度であった（表4、5）。

表 4. 投与4週時*の有効性評価

症例数	有効 (%)			無効 (%)			
	改善	やや改善	計	不変	やや悪化	悪化	計
226	69 (30.5)	82 (36.3)	151 (66.8) [60.26-72.92]	66 (29.2)	6 (2.7)	3 (1.3)	75 (33.2) [27.08-39.74]

*投与4週未満の症例については投与終了時、[]内: 95%CI

表 5. 投与終了時*の有効性評価

症例数	有効 (%)			無効 (%)				
	改善	やや改善	計	不変	やや悪化	悪化	判定不能	計
79	24 (30.4)	25 (31.6)	49 (62.0)	14 (17.7)	4 (5.1)	11 (13.9)	1 (1.3)	30 (38.0)

*投与5週超の症例のみ評価を行った

本調査における投与4週時の有効率は66.8%（151/226例）であり、承認時までの臨床試験における1日1回300万国単位（3MIU）4週間連日投与群のやや有効以上の率75.0%（9/12例）と比較してわずかに低い傾向であった。しかし、承認時までの臨床試験での1日1回3MIU 4週間連日投与群では症例数が少なく、また、対象患者の抽出・評価方法が異なるため、承認時までの臨床試験と使用成績調査の結果を比較することは困難であると考えるが、使用成績調査における有効率は、特に臨床上問題はないと、申請者は説明した。

本剤投与終了後の効果持続期間を検討するために、投与開始～投与終了1週間後までに運動機能障害重症度スコアが1点以上改善した78症例（226例中）を対象として、運動機能障害重症度スコアの改善効果消失までの期間が検討された。改善効果消失時期は運動機能障害重症度スコアが本剤投与前のスコアまで戻った時期又は投与前のスコアより悪化した時期とされた。運動機能障害重症度スコアが1以上改善した症例の効果消失時期は表6のとおりであり、本剤投与終了後も運動機能障害重症度スコアの改善効果は持続すると申請者は説明した。

表 6. 運動機能障害重症度スコアが1以上改善した症例の効果消失時期

				症例数
スコアの改善効果が観察期間内消失				31
	投与中に効果が消失			12
	投与終了後に効果が消失			19
	消失時期	<1 ヶ月		9
	消失時期	1 ヶ月 ≤	<3 ヶ月	2
	消失時期	3 ヶ月 ≤	<6 ヶ月	6
	消失時期	6 ヶ月 ≤		2
	観察終了時点でスコア改善効果が持続			47
	消失時期	<3 ヶ月		30
	消失時期	3 ヶ月 ≤	<6 ヶ月	6
	消失時期	6 ヶ月 ≤		11

機構は、本剤の有効性について申請者の説明を了承した。

2-2-1 有効性の主要評価項目（投与 4 週時の有効性）に影響を及ぼす要因

有効性評価対象症例の投与 4 週時の有効性について、患者背景因子別の解析（性別、月経有無、年齢、発症時年齢、罹病期間、病期、投与前運動機能障害重症度スコア、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、総投与期間、前治療薬有無、併用薬有無、ステロイド併用有無、筋弛緩薬有無、併用療法有無、総投与量、HAM 併用療法有無）が実施された。その結果、投与前運動機能障害重症度スコア及び総投与期間で有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

投与前運動機能障害重症度スコア（表 2、参照）ではスコアが高い症例で有効率が低く、症状が進行した難治例では本剤の有効性が低くなると考えられた。総投与期間は短い症例ほど有効性が低かった。本調査は使用実態下における治療状況を調査したものであり、投与期間が十分ではなかったために有効性が低下したというよりも、投与期間は、医師がリスク・ベネフィットを勘案した結果を反映していると考えられ、ベネフィットの少ない症例で早期に治療が終了された症例が含まれていたためと考えた。以上、投与 4 週時の有効性の要因別解析において有意差が認められた要因について、有効性上の問題はないと考える。

機構は申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、本調査で収集された症例より該当する患者を抽出することによって、それぞれ安全性及び有効性が検討された。なお、本調査において小児、妊娠婦は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 77 例、有効性解析対象症例として 71 例収集された。副作用発現率は高齢者で 85.7%（66/77 例）であり、非高齢者の 82.3%（144/175 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。副作用の器官別大分類、副作用名ごとに検討した結果、高齢者における代謝及び栄養障害の副作用発現率が 14.3%（11/77 例）であり、非高齢者の 5.7%（10/175 例）と比較して高かった。代謝及び栄養障害の内訳では食欲減退の副作用が高齢者で 13.0%（10 件/77 例）、非高齢者で 4.0%（7 件/175 例）と高齢者で高かった。重篤な食欲減退が高齢者で 2 例、非高齢者で 1 例発現したが、3 例ともに本剤の投与を中止した後の転帰は回復又は軽快であった。高齢者について申請者は、本剤の使用上の注意の「高齢者への投与」の項に、“一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと”と記載しており、現時点では新たな安全対策は不要と説明した。また、有効性について、投与 4 週時点（主要評価）及び投与終了時（副次的評価）の有効率は、高齢者で 63.4%（45/71 例）及び 72.0%（18/25 例）、非高齢者では 68.4%（106/155 例）及び 57.4%（31/54 例）であり、有意な差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 3 例（慢性腎不全 2 例、腎盂

腎炎 1 例) であった。腎機能障害を有する患者 3 例中 2 例で副作用が発現し、発現した副作用は、発熱 2 例 2 件、悪心、嘔吐、白血球数減少各 1 例 1 件であった(重複例を含む)。申請者は腎機能障害を有する患者は少なく、これ以上検討はできなかったものの、本剤の使用上の注意では、重篤な腎障害のある患者について、「慎重投与」の項に“腎障害を起こすことがあり、より重篤な障害に至ることがある”と記載していることから、現行の注意喚起の変更は必要ないと説明した。また、有効性については、1 例が有効、2 例が無効であった(主要評価)。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 6 例(C 型肝炎 5 例、脂肪肝 1 例)であった。肝機能障害を有する患者 6 例中 5 例で副作用が発現した。内訳は、発熱 4 例 4 件、白血球数減少、血小板数減少各 3 例 3 件、糖尿病、悪心、肝機能異常各 1 例 1 件(重複例を含む)であった。申請者は、肝機能障害を有する患者は少なく、これ以上検討はできなかったものの、本剤の「使用上の注意」では、重篤な肝障害のある患者について、「慎重投与」の項に“肝障害を起こすことがあり、より重篤な障害に至ることがある”と記載していることから、現行の注意喚起の変更の必要はないと説明した。また、有効性については、3 例が有効、3 例が無効であった。

長期使用患者：本調査開始時、C 型慢性肝炎に対する本剤の保険適用上の投与期間は、24 週(約 6 ヶ月)以内であった。長期使用者を 6 ヶ月以降と設定した理由としては、6 ヶ月までのデータは、C 型慢性肝炎に対する本剤のデータが豊富に集積されているが、上記の理由により、6 ヶ月以降に関してはデータが少ないことから長期使用者を 6 ヶ月以降と設定したと申請者は説明した。安全性解析対象症例 252 例のうち、本剤が投与中止・終了された症例は 194 例であった。中止・終了理由は治療スケジュール終了 101 件、副作用 57 件、症状悪化(効果不十分) 20 件、来院せず 5 件、合併症・偶発症 9 件、その他 8 件であった(重複あり)。使用成績調査で本剤の投与期間が 6 ヶ月(183 日)を超える(休薬期間を含む)症例は安全性解析対象症例 252 例中 58 例であった。休薬期間を含む総投与日数の最大は 2,771 日で、総投与量の最大は 231,600 万 IU であった。総投与期間が 6 ヶ月以下の症例と 6 ヶ月を超える症例の副作用発現率はそれぞれ 83.0% (161/194 例) と 84.5% (49/58 例) であり、両期間の間で有意差は認められなかった。初発副作用発現時期が 6 ヶ月以降の副作用は、15 例 37 件発現し、その内訳は鼻咽頭炎 4 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 件、インフルエンザ、鉄欠乏症貧血各 2 件、急性扁桃炎、蜂巣炎、胆石症、肝炎、自己免疫性肝炎、筋骨格硬直、骨粗鬆症、低色素性貧血、過換気、間質性肺疾患、上気道の炎症、脊椎圧迫骨折、味覚異常、腎機能障害、自殺企図、末梢性浮腫、高血糖、高蛋白血症、甲状腺機能亢進症、アレルギー性皮膚炎、顔面腫脹、皮下出血、グリコヘモグロビン増加、血中ナトリウム増加、白血球数増加各 1 件であった。

また、生命表法を用いて副作用発現時期の検討を行った結果、成績調査においても、特に発現率の高い発熱、血小板数減少、白血球数減少、脱毛、うつ等の副作用発現状況は一般的なインターフェロン アルファ(IFN- α)に関する文献報告^{2,3,4}と同様であり、HAM に特徴的な発現傾向は認められなかった。投与 6 ヶ月以降に発現率が高くなる副作用(器官別大分類)は、感染症及び寄生虫症であった。

² 近藤 寿郎、妻神 重彦、日野 邦彦：インターフェロンの副作用とその対策(6) その他の副作用、臨床消化器内科, 10 (3) : 401, 1995.

³ 黒田 哲夫：インターフェロンの副作用, MEBIO, 9 (11) : 101, 1992.

⁴ 北村 聖：IFN の副作用, Current Therapy, 13 (2) : 321, 1995.

使用成績調査で感染症が投与 6 ヶ月以上経過後に発現する割合が高かったが、使用上の注意の「重篤な副作用」に“敗血症、肺炎等の重篤な感染症”と記載し、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うように注意喚起を行っている。HAM の使用成績調査症例では投与期間が 6 ヶ月 (183 日) を超える症例は安全性解析対象症例 252 例中 58 例と少なくないことから、患者の全身状態の観察は十分に行う必要があるものの、現時点では新たな安全対策を行う必要はないと考える。本調査において投与開始 6 ヶ月以降に初めて発現した副作用のうち、使用上の注意に記載のない副作用は、胆石症、過換気、骨粗鬆症、脊椎圧迫骨折であったが、これらの副作用については、症例数が少なく、本剤との関連も不明であり、長期使用患者に特有な副作用か否かの検討はできなかった。

投与期間が 5 週を超える症例の投与終了時の有効性 (副次的評価) について、総投与期間と有効性について検討下結果、総投与期間 184-365 日の有効性は 66.7% (10/15 例)、総投与期間 366 日以上有効性は有効 50.0% (11/22 例) であった。また、短期使用患者 42 例の有効性は、総投与期間 35-62 日で 64.7% (11/17 例)、63-122 日で 72.2% (13/18 例)、123-183 日で 57.1% (4/7 例) であり、長期使用患者と大きな差は認められなかった。申請者は、長期使用患者の投与終了時の有効性評価が、「やや悪化」、「悪化」とされた症例が含まれたが、HAM は慢性の進行性疾患であり、長期使用例での有効性への影響について問題はないと考えたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、感染症が投与 6 ヶ月以上経過後に発現する割合が高かったことについては、既に注意喚起していることから、現時点で新たな対応を必要とするような特段の問題はないと判断した。また、本剤の長期使用について、検討された症例は限られていたものの今回の調査の範囲では安全性及び有効性において現時点で新たな対応を必要とするような特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に報告された重篤な副作用は 461 例 612 件⁵であり、このうち HAM 症例で認められた重篤な副作用は 47 例 74 件 (使用成績調査 : 37 例 63 件、自発報告 : 10 例 11 件) であった。器官別大分類における主な重篤な副作用は、感染症及び寄生虫症 3 例 5 件 (蜂巣炎、肺炎、急性扁桃炎、咽頭蓋炎及びインフルエンザ各 1 件)、良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む) 1 例 1 件 (リンパ腫 1 件)、血液及びリンパ系障害 5 例 6 件 (白血球数減少症 2 件、貧血、汎血球減少症、血小板減少症、好中球減少症各 1 件)、代謝及び栄養障害 4 例 4 件 (食欲減退 3 件、低カリウム血症 1 件)、精神障害 9 例 9 件 (うつ病 4 件、抑うつ症状 2 件、譫妄、自殺既遂及び自殺企図各 1 件)、神経系障害 7 例 9 件 (頭痛 2 件、脳出血、弛緩性麻痺、意識レベルの低下、間代、頭部不快感、異常感覚及び知覚過敏各 1 件)、血管障害 2 例 2 件 (ショック及び低血圧各 1 件)、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 4 例 4 件 (間質性肺疾患 3 件、過換気 1 件)、胃腸障害 2 例 2 件 (悪心 2 件)、胆管道系障害 5 例 5 件 (胆石症、肝機能異常、自己免疫性肝炎、肝炎及び肝障害各 1 件)、皮膚及び皮下組織障害 2 例 2 件 (発疹、皮下出血各 1 件)、筋骨格系及び結合組織障害 2 例 2 件 (骨粗鬆症、全身性エリテマトーデス各 1 件)、腎及び尿路障害 1 例 1 件 (ネフローゼ症候群 1 件)、全身障害及び投与局所状態 4 例 4 件 (発熱 3 件、倦怠感 1 件)、臨床検査 11 例 17

⁵ HAM 以外の使用理由を含む。

件（白血球数減少 9 件、血小板数減少 4 件、ALT 増加 2 件、顆粒球数減少及び AST 増加各 1 件）、その他 1 例 1 件（脊椎圧迫骨折 1 件）であった。このうち未知の副作用は、リンパ腫、ショック、過換気、胆石症、肝炎、骨粗鬆症及び脊椎圧迫骨折各 1 件であった。重篤な既知及び未知副作用 74 件の転帰は、「回復」39 件、「軽快」21 件、「未回復」4 件、「回復したが後遺症あり」3 件、「死亡」5 件（事象名を追記）、「不明」2 件であった。

一方、再審査期間中に報告された未知・非重篤の副作用は 85 例（103 件）が収集された。これらのうち HAM 症例への投与例は 13 例（15 件）（使用成績調査：13 例（15 件））であり、報告された副作用は、尿中白血球陽性 2 件、血中乳酸脱水素酵素減少、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、赤血球数増加、リンパ球形態異常、血中ブドウ糖減少、尿中ケトン体陽性、CSF 検査異常、血小板数増加、虹彩炎、ブドウ膜炎、ラ音、褥瘡性潰瘍各 1 件であった。これら 15 件の未知の・非重篤の副作用の転帰は、「回復」7 件、「軽快」2 件、「未回復」1 件、「不明」5 件であった。

これらの重篤な副作用について申請者は、既知・重篤な副作用については、既に使用上の注意に記載しており、発生傾向の変化も認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と考えること、また、未知の副作用（重篤含む）については、原疾患の影響等本剤との因果関係が不明であること、集積症例数が少なく、現時点では使用上の注意の改訂等の対応には情報が不十分であることから、今後の情報収集に努めると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間中に HAM 症例以外で認められた未知・重篤な副作用として、肺高血圧症 1 例が報告された。肺高血圧症については、本邦においてこれまでに 4 例が報告されたが（再審査期間中に報告した症例を含む）、いずれの症例も特発性肺高血圧症の可能性や併用薬との関連、心疾患・肺疾患との関連が考えられるとともに、本剤との関連は不明であった。一方、平成 21 年 1-3 月期 safety signal detections based on AERS (Adverse Event Reporting System) data に IFN- α 製剤による肺高血圧症が載ったため、米国の添付文書を改訂し、追加記載することになったとの報告（平成 21 年 9 月 Food and Drug Administration (FDA) 発表）がなされた。本邦では、申請者より使用上の注意の改訂の相談が行われたが（平成 21 年 12 月）、肺高血圧症に関しては、報告症例数が少ないこと、因果関係が否定できないと判断できる症例がないことから、機構は、今後も引き続き情報収集に努め、新たな知見が得られたときには早急に対応することが必要であると考えたものの、現段階で早急に対応をする必要はないと判断した。

また、再審査期間中に、感染症報告が 1 例（報告対象原料：ヒト血清アルブミン）報告された。英国において、輸血により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「vCJD」という。）に感染した可能性のある症例に関する報告である。当該報告は、平成 8 年 3 月当時 vCJD 徴候がなかった供血者より、英国国立献血サービスが採取した血液が、手術を受けた患者に輸血された。その供血者は平成 11 年に vCJD を発症し死亡、一方、その受血者も変異型 vCJD を発症し平成 15 年に死亡したとの内容であった。当該報告について申請者は、本剤の添加物として使用しているヒト血清アルブミンは、米国で採取された血清由来のもののみを FDA の Guidance⁶にしたがって製造されたものである。ガイドラインでは、血液及び血液由来品について vCJD あるいは vCJD が疑われる場合には使用しないことが規定されており、更に昭和 55 年～平成 8 年の間に 3 ヶ月以上英国

⁶ Guideline for Industry – Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Blood and Blood Products.

に在住もしくは旅行した人、昭和 55 年以降に英国にて輸血もしくは血液製剤の投与を受けた人、ウシインスリン注射を昭和 55 年以降に受けた人から採血した血清は使用しないように指導している。このように、厳重なドナースクリーニングにより採血されたヒト血液由来品を現在使用し、異常プリオンの混入対策を実施していることから対応に問題はなかったと説明した。なお、平成 20 年 7 月 25 日付で、加熱人血漿蛋白を添加しない（人血清アルブミンを含まない）処方への承認事項一部変更承認申請が承認されている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用・感染症について、今回の調査の範囲では安全性において現時点で新たな対応を必要とするような特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に、未知の相互作用として、卵巣機能不全のためのホルモン補充療法施行中の C 型慢性肝炎患者に本剤の投与を開始したところ、本剤投与後に抗核抗体上昇を認め（症状は、乳房緊満感、乳房痛）、本剤投与中止後に下降した症例の情報が入手された。申請者は、時間的経過より、本剤が影響した可能性は否定できないが、ホルモン製剤を複数併用していたことから、ホルモン製剤の関与、卵巣機能不全の改善によるホルモン過剰の可能性も考えられ、本剤との関連性は明確ではなく、現時点では新たな対応をとる必要はないと考えるが、今後とも同種の情報の収集に努めると説明した。

なお、再審査期間終了以降平成 23 年 2 月 9 日までに、相互作用による情報はなかった。

機構は申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤（海外における販売名：WELLFERON）は、平成 15 年 1 月には欧州を中心に世界 60 カ国以上で承認又は販売されていたが、英国 Wellcome 社（現 Glaxo SmithKline 社）が平成 11 年 8 月に WELLFERON 事業からの撤退を決定し、平成●年●月●日に英国 MHRA（the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）に WELLFERON の製造ライセンス取り消しを申請しており、平成●年●月●日より英国での承認は無効となった。現在 WELLFERON は海外では販売されていない。

再審査期間中に、安全性に関する措置が 3 件報告された。1 件目は、米国における全ての IFN- α 製剤の添付文書に「致死性あるいは死亡につながるおそれのある神経・精神的な疾患、自己免疫疾患、虚血性疾患、感染性疾患の発現あるいは増悪」が警告として追加されたとの報告であった（FDA、Medwatch：平成 14 年 3 月 14 日）。2 件目は、デンマークにおいて、承認効能・効果外の血管腫に対して IFN 治療を受けた小児で、下肢に痙性麻痺を生じた 4 症例の情報が報告されたことから、デンマーク医薬品当局が調査しているとの報告であった。これらの措置報告について申請者は、米国における措置については、本邦では本剤の使用上の注意の「重大な副作用」の項に同様な記載をしており、また、デンマークにおける措置については、本邦でも血管腫の効能は承認されておらず、本剤の血管腫に対して投与し、臨床的に問題となる事象が認められたという情報は入手していないことから、新たな対応をとる必要はないと説明した。3 件目は、平成 21 年 1-3 月期の safety signal detections based on AERS data に、IFN- α 製剤での肺高血圧症が上がり、IFN- α

製剤による肺高血圧症について添付文書を改訂し追加記載することとなったとの報告（平成 21 年 9 月 FDA 発表）であった（「3.副作用及び感染症」の項参照）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で直ちに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する報告 1 報、有効性に関する報告 2 報、その他情報入手時の規制に従い、文献由来の副作用症例で商品名不明の症例情報 2 報の計 5 報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。

安全性に関する 1 報は、本剤のラット脳室内投与試験における毒性所見（脳質における慢性炎症の増強並びに脳・頸髄の血管周囲における炎症の増強）が認められたという報告であった（社内資料（大日本住友製薬 安全性研究所）、毒性試験結果報告書、平成 18 年）。申請者は、認められた毒性所見から考えられる有害事象は、髄膜炎、髄液中の蛋白量及び細胞数の変動であるが、これらの事象は既に使用上の注意の「重大な副作用」及び「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、現時点では新たな対応をとる必要はないと説明した。

一方、有効性に関する 1 報は、亜急性硬化症全脳炎（SSPE）に対する報告であった。他の 2 報は副作用報告であり、1 報は、慢性骨髄性白血病（CML）患者に IFN 治療を行っていたが自殺傾向が発現し、IFN 投与を中止したという文献であった（Yasuo Hirayama et al., *Int J Hematol*, 77 (1), 71-74, 2003.1）。申請者は、IFN 投与中に自殺傾向を発現し、投与中止、マイナートランキライザーの投与により回復していることから本剤との因果関係は多分関連ありと考えると説明した。他の 1 報は、糖尿病を発症していた C 型慢性肝炎患者に IFN 投与したところ、7 年後に緩徐進行 1 型糖尿病と診断された報告であった（白岩俊彦ら、第 38 回日本糖尿病学会近畿地方会、白岩俊彦ら、第 37 回日本糖尿病協会地方会、平成 13 年）。申請者は、原疾患の悪化という可能性も考えられるが、時間的経過から本剤については関係ないとは言えないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も引き続き公表論文等からの情報を収集し、必要に応じて適宜医療現場に情報提供する必要があると考える。

7. 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。 |
|--|

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」～「6. 研究報告」の項参照。

機構は、今回実施された調査内容等を踏まえ、今回の再審査対象効能・効果に係る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