

再審査報告書

平成 27 年 3 月 17 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	① スミフェロン注バイアル 300 万 IU ② スミフェロン注 DS300 万 IU ③ スミフェロン注バイアル 600 万 IU ④ スミフェロン注 DS600 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 ② 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 ③ 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) ④ <u>C 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)</u> 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** ⑥ HTLV-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 万国国際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 万国国際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 万国国際単位を連日又は週 3 回皮下又は筋肉内に投与する。 ④ <u>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 万国国際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 万国国際単位を週 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。</u> 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、症状により適宜減量する**。 ⑥ 通常、成人には 1 日 1 回 300 万国国際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④について 4 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、「スミフェロン DS600」から「スミフェロン注 DS600 万 IU」に変更された (平成 21 年 7 月 3 日)。「スミフェロン 600」から「スミフェロン注バイアル 600 万 IU」に変更された (平成 21 年 7 月 1 日)。 ** スミフェロン注バイアル 300 万 IU のみ *** スミフェロン注バイアル 300 万 IU、スミフェロン注 DS300 万 IU のみ

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

特定使用成績調査①は、スミフェロン注バイアル 300 万 IU、同注バイアル 600 万 IU、スミフェロン注 DS300 万 IU、同注 DS600 万 IU（以下「本剤」という。）について、日常診療下における C 型代償性肝硬変患者に対する本剤投与後の安全性及び有効性を把握することを目的に、目標症例数を 80 例とし、平成 21 年 3 月から平成 23 年 3 月までの 2 年間に中央登録方式にて症例の登録が行われ、国内 43 施設から 89 例の症例が収集された。特定使用成績調査②は、本剤の治験である「HLBI¹の C 型代償性肝硬変に対する用法・用量 3 群比較試験」の被験者を対象に、平成 20 年 10 月 16 日（C 型代償性肝硬変に係わる効能・効果の承認日）以降の被験者の生存状況、死因、肝細胞癌発現状況、非代償性肝硬変への移行状況を調査することを目的に、先行治験参加被験者を対象に、平成 21 年 4 月から平成 22 年 6 月までの 1.2 年間に中央登録方式にて症例の登録が行われ、国内 9 施設から 18 例の症例が収集された。特定使用成績調査③は、本剤について、「C 型代償性肝硬変患者を対象とした HLBI の臨床試験」の被験者を対象に、平成 20 年 10 月 16 日（C 型代償性肝硬変に係わる効能・効果の承認日）以降の被験者の生存状況、死因、肝細胞癌発現状況、非代償性肝硬変への移行状況を調査することを目的に、目標症例数を 280 例とし、平成 21 年 3 月から平成 28 年 6 月までの予定で中央登録方式にて症例の登録が行われ、再審査期間終了時点において国内 27 施設から 71 例の症例が収集されたが、その後、所期の目的を達成することが困難となったため、平成 25 年 9 月に国内 38 施設から 166 例の症例の集積をもって終了とされた。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されなかった。

2. 特定使用成績調査①の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 89 例から、計 2 例（契約違反及び登録違反 2 例）を除外した 87 例が解析対象とされた。副作用は 87 例中 37 例で 64 件が認められ、副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 42.5%（37/87 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 100%（89/89 例）と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。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発現率は、臨床検査 25.3%（22 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 11.5%（10 例）、代謝および栄養障害 4.6%（4 例）、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害各 3.4%（3 例）で、発現した主な副作用は、血小板数減少 15 件、白血球数減少 12 件、発熱 7 件、食欲減退、好中球数減少各 3 件であり、転帰はいずれも軽快あるいは回復であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、重症度、投与前白血球数、投与前血小板数、合併症の有無、腎機能障害の有無、既往歴、併用薬、インターフェロン治療歴、併用療法、投与前 ALT 値、投与前 AST 値、セロタイプ、HCV-RNA 定量値、総投与期間について検討された。その結果、既往歴の有無及び総投与期間における解析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。

「既往歴有」群の副作用発現率が「既往歴無」群よりも高かった。既往歴としては「食道静脈

¹ Human Lymphoblastoid Interferon (HLBI)

瘤」、「脾臓損傷」、「肝の悪性新生物」、「胆嚢炎」、「胆嚢損傷」、「心筋梗塞」、「胃新生物」、「術後の卵巣機能不全」等、重篤な疾患が挙げられていた。これらの既往歴は治癒しているといえども、既往歴がない患者と比べると基礎状態は良くない患者集団であることが予想され、この傾向が副作用の発現頻度に影響を与えた可能性があると考えられた。既往歴のある患者において発現した副作用に特定の偏った副作用はなく、重篤な副作用が既往歴のある患者に多い傾向も認められなかった。

総投与日数が長いほど副作用の発現率が低かった。これは、投与を中止するような副作用が発現しなかったため投与が継続された結果と考えられた。

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特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 16 例（HCV-RNA 投与前値陰性、投与中未測定等）を除いた 71 例が解析対象とされた。有効性の評価は、HCV-RNA 持続陰性化率により、「著効（投与終了 24 週後に陰性）」、「再燃（投与中に陰性となるが、投与終了以降に陽性のデータがある）」、「無効（投与終了時陽性）」の 3 区分で評価された。投与終了 24 週間まで陰性が持続した症例（著効例）は 71 例中 12 例（16.9%）、「再燃」は 1 例（1.4%）、「無効」は 46 例（64.8%）、「判定不能」（投与終了時、投与終了 24 週後のデータが欠測）は 12 例（16.9%）であった。本調査におけるセロタイプとそのウイルス量別の著効率を表-1 に、第Ⅲ相臨床試験におけるセロタイプとそのウイルス量別の著効率を表-2 に示した。

表-1 セロタイプ及びウイルス量による著効率

セロタイプ・ウイルス量		著効例		合計例数	
		例数	著効率		
1 グループ	低ウイルス量*	2	25.0%	8	1 グループ著効率 2/39 (5.1%)
	高ウイルス量**	0	0%	31	
2 グループ	低ウイルス量	7	100%	7	2 グループ著効率 10/21 (47.6%)
	高ウイルス量	3	21.4%	14	
その他		0	0%	11	
合計		12	16.9%	71	

*：500KIU 未満、**500KIU 以上

表-2 第Ⅲ相試験におけるセロタイプ及びウイルス量による著効率

セロタイプ・ウイルス量		著効例		合計例数	
		例数	著効率		
1 グループ	低ウイルス量	4	80.0%	5	1 グループ著効率 8/32 (25.0%)
	高ウイルス量	4	14.8%	27	
2 グループ	低ウイルス量	11	68.8%	16	2 グループ著効率 17/57 (29.8%)
	高ウイルス量	6	14.6%	41	
合計		25	28.1%	89	

症例の選択基準や収集方法が異なるため直接は比較できないが、HCV-RNA ウイルス量が少ない症例の方が多い症例より著効率が高く、臨床試験と同じ傾向であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、重症度、投与前白血球数、投与前血小板数、合併症の有無、腎機能障害の有無、既往歴、併用薬、併用療法、投与前 ALT 値、投与前 AST 値、HCV-RNA 定量値、セロタイプ、セロタイプ別ウイルス量、投与前アルブミン値、投与前総

ビリルビン、投与前総コレステロールについて検討された。その結果、投与前白血球数、投与前血小板数、投与前 HCV-RNA 量、セロタイプ、セロタイプ別ウイルス量における解析で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。

投与前の白血球数が少ない症例ほど、著効率が低かった。慢性肝炎が進行し肝臓の状態が悪化すると白血球数が減少することが知られている。白血球数の少ない症例では、肝病変が進行した状態であることが推測されるため有効率が低下したと考えられる。

投与前の血小板数が少ない症例ほど、著効率が低かった。慢性肝炎が進行し肝細胞の破壊が進むと、血小板数が減少することが知られている。血小板数の少ない症例では、肝病変状態が進行した状態であることが推測されるため有効率が低下したと考えられる。

投与前の HCV-RNA 量が高い症例ほど、著効率が低かった。C 型肝炎の原因である HCV 量（HCV-RNA 量）が高い症例において有効性が低下したのは承認時と同様の傾向であり、特段問題は無いと考えられる。

HCV-RNA のセロタイプ 2 に感染している症例の方が、セロタイプ 1 に感染している症例よりも著効率が高かった。スミフェロンにおいては、セロタイプ 2 の方がセロタイプ 1 よりも効果が期待できることが知られており、妥当であると考えられる。

セロタイプ 1 の高ウイルス量群では HCV-RNA 持続陰性化は認められなかった。一方、セロタイプ 2 の低ウイルス量群では著効率が高かった。「投与前 HCV-RNA 定量」及び「セロタイプ」での結果を反映しており、特段問題は無いと考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効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。

2-3 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、腎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、申請者は以下のように説明した。なお、本調査において小児症例、妊娠婦例は収集されず、また、本調査では調査対象疾患が代償性肝硬変であるため、「肝機能障害を有する患者」については検討されなかった。

高齢者（65 歳以上）及び非高齢者に対して副作用の発現状況を検討した。安全性評価対象症例全 87 症例では 37 例（42.5%）に副作用が発現した。高齢者では 47 例中 19 例（40.4%）に副作用が発現し、非高齢者では 40 例中 18 例（45.0%）に副作用が発現した。両群間の副作用発現率に大きな差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者では 4 例中 3 例（75.0%）に副作用が認められたが、腎機能障害「無」の症例と比べて大きな差は認められなかった。重篤な副作用は同一症例において白血球数減少と血小板数減少が 1 件ずつ発現していたが、転帰は軽快あるいは回復であった。白血球数減少と血小板数減少は最も発現しやすい副作用の一つとして「使用上の注意」において注意喚起されている。それ以外の副作用についてもいずれも「使用上の注意」から予測できる副作用であり、転帰は回復または軽快であった。「使用上の注意」の「慎重投与」の項には、重篤な肝障害または腎障害のある患者への投与は慎重に行うよう注意喚起を行っており、現時点では新たな対応は不要と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、腎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特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査②の概要

試験薬投与終了後5年経過時点における生存状況、死因、肝細胞癌発現状況、非代償性肝硬変への移行状況について調査され、申請者は以下のように説明した。

調査対象18症例において、先行する臨床試験の期間から投与終了（中止）後5年の間に死亡例が1例（6%）、肝細胞癌を発現した症例は無く、非代償性肝硬変へ移行した症例が2例（11%）であった。死亡例は、投与終了から4年経過時に死亡し、死因は肝不全であった。代償性肝硬変から非代償性肝硬変に移行していた症例2例は本効能・効果が承認された時点で既に移行しており、その後、試験薬投与終了5年経過までに新たに非代償性肝硬変に移行した症例はなかった。

以上より、特記すべき問題点は得られておらず、特に対応を取る必要はないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性及び有効性について現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 特定使用成績調査③の概要

先行臨床試験²には253例（50施設）が登録され、そのうち、本調査には166例（38施設）が移行し長期的な予後の調査が行われた。

安全性では、検討された患者に、全期間を通じて臨床試験で投与された本剤の因果関係が否定できない有害事象の発生はなかった。病状の経過では、生存に関しては、観察期間が1年延びるにつれ1年間に約2%が死亡する傾向が認められ、肝細胞癌発現に関しては、発癌率が年率1.6～6.8%、非代償性肝硬変への移行に関しては、移行率が年率2.5～4.7%であった。これらに関し申請者は次のように説明した。

死亡例は全6例で、臨床試験の観察期間終了～投与開始2年後の間に164例中3例（1.8%）が死亡した。また、データカットオフ時点において、投与開始2年後～投与開始3年後となる113例では2例（1.8%）が、投与開始3年後～投与開始4年後となる69例中1例（1.4%）が死亡した。投与開始4年後～投与開始5年後となる18例中死亡はなかった。6例の死因は肝不全3例、食道静脈瘤破裂1例（投与開始2年後）、右胸水1例（投与開始2年後、肝不全と重複）、くも膜下出血1例（投与開始3年後）、慢性骨髄単球性白血病1例（投与開始3年後）であった。

肝細胞癌発現状況について、臨床試験の観察期間終了～投与開始2年後の間に死亡例3例を除く161例中11例（6.8%）に肝細胞癌が発現した。データカットオフ時点において、投与開始2年後～投与開始3年後となる102例では4例（3.9%）に、投与開始3年後～投与開始4年後となる62例では1例（1.6%）に肝細胞癌が発現した。投与開始4年後～投与開始5年後となる11例中では肝細胞癌を発現した患者はいなかった。

非代償性肝硬変への移行状況について、臨床試験の観察期間終了～投与開始2年後となる162例では4例（2.5%）が、投与開始2年後～投与開始3年後となる107例では5例（4.7%）が、投

² 国内第III相臨床試験ではセログループ1かつ高ウイルス量の患者に対する成績がほとんどなかったことから、これらの患者を対象に有効性及び安全性について更なる情報の集積を行い、適切な用法・用量の検討を行うことを目的に実施された「C型代償性肝硬変患者を対象としたHLBIの臨床試験」。

与開始 3 年後～投与開始 4 年後となる 66 例では 3 例（4.5%）が非代償性肝硬変に移行した。投与開始 4 年後～投与開始 5 年後となる 15 例では、非代償性肝硬変に移行した患者はいなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性及び有効性について現時点で特段の問題はないと判断した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に報告された副作用は 111 例 140 件であり、このうち C 型肝硬変への投与例は 17 例 22 件であった。なお、感染症報告はなかった。報告された副作用のうち自発報告（文献・学会情報、他社試験を含む）からの報告例は 103 例 129 件、特定使用成績調査症例は 8 例 11 件であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

重篤な副作用のうち再審査申請時に「使用上の注意」から予測できる副作用は 100 例 124 件、「使用上の注意」から予測できない副作用は 15 例 16 件であった。器宮別大分類での主な副作用は、臨床検査 21 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害、精神障害各 18 件、神経系障害 15 件、代謝および栄養障害 14 件であった。主な副作用は、間質性肺疾患（肺線維症、器質化肺炎を含む）14 件、好中球数減少（好中球百分率減少、白血球数減少を含む）8 件、自殺企図（自殺既遂、自殺念慮を含む）7 件、網膜症（網膜出血、網膜静脈閉塞を含む）6 件、抑うつ症状（うつ病を含む）5 件、1 型糖尿病 5 件、血小板数減少 5 件であった。

重篤な未知の副作用のうち、C 型肝硬変への投与例は 8 例 10 件（肝の悪性新生物、胸水、進行性多巣性白質脳症、高アンモニア血症、肝性脳症、喀血、食道静脈瘤、胆嚢炎、横紋筋融解症、成人発症スチル病、各 1 件）であった。これらの副作用については、本剤との因果関係及び集積症例数を勘案した結果、現時点では「使用上の注意」改訂等の対応は不要と考えた。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、また発生傾向の変化を認めていないことから、現時点で新たな対応は不要と考えた。

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。

6. 相互作用

再審査期間中に、未知の相互作用に関する症例情報は入手されていない。

7. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間終了時までには本剤の添付文書の改訂に繋がる重大な措置報告は、平成 21 年 1 月に「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に他害行為に関する注意喚起が追記されている。

再審査期間中に、安全性に関する措置として外国の措置報告書が 1 件報告された。これについて申請者は以下のとおり説明した。この報告は 2009 年 1～3 月期の AERS データベースで、重篤なリスクのシグナルとして、インターフェロン アルファ（以下 IFN- α という。）製剤での肺高血圧症が示され、IFN- α 製剤による肺高血圧症のリスクについて添付文書を改訂し追加記載することになった（平成 21 年 9 月 米国食品医薬品庁〔FDA〕発表）ことについてであった。機構と相談した結果、情報が不十分のため現時点では特に対応をとらず、同種の情報に今後も留意するとの結論となった。

以上より、機構は、本剤の措置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。

8. 研究報告

再審査期間中、安全性に影響を与えたと考えられる研究報告はなかった。再審査期間中、亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の有効性の評価に影響を与えたと考えられる研究報告 1 件³が報告された。成人発症の SSPE 患者 19 例において、イノシンプラノベクス (INP) 単独投与と INP + IFN- α 併用投与の臨床所見及び長期予後の比較において生存率に差がなかったという海外文献報告であった。試験において 3 例を除いて成人発症例で、経過観察を行っているが、成人発症例は経過が早く、小児発症例に比べて予後が悪い症例が多いといわれている。投与されている IFN- α 投与量について、IFN- α 初期量が $1 \times 10^5 \text{U/m}^2$ 、増量時期でも $1 \times 10^6 \text{U/m}^2$ と、投与量が少ない。また、INP、IFN- α 投与以外、どのような医療治療下で行われたかの詳細が不明である。以上より、本報告から本剤の有効性を判断することはできないと考えた。

以上、直ちに本剤の有効性に関わるものではないと考え、新たな対応は不要と考えた。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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

³ Long-term follow-up of patients with adult-onset subacute sclerosing panencephalitis. Erdal Eroglu, et al. J Neurol Sci, 275, 113, 2008