

審議結果報告書

平成 18 年 6 月 1 日

医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] アボネックス筋注用シリンジ 30 μ g
- [一 般 名] インターフェロン ベータ - 1a (遺伝子組換え)
- [申 請 者] ジェンザイム・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 6 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 5 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査機関は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

本質：

(日本名) ヒト白血球細胞株 (K-562) 由来のインターフェロン ベータの遺伝子の発現によりチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で産生される 166 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質

(英名) Glycoprotein containing 166 amino acid residues produced from Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by expressing the gene for human interferon beta derived from human leukocyte strain (K-562)

[特記事項] 希少疾病用医薬品

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査報告(1)

平成 18 年 3 月 30 日作成

・申請品目

[販 売 名]	アボネックス筋注用、アボネックス筋注シリンジ(申請時)
[一 般 名]	インターフェロン ベータ-1a(遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 15 年 6 月 17 日
[剤 型 ・ 含 量]	アボネックス筋注用: 1 バイアル中にインターフェロン ベータ-1a(遺伝子組換え) 30 μ g を含有する筋注用凍結乾燥製剤 アボネックス筋注シリンジ: 1 シリンジ中にインターフェロン ベータ-1a(遺伝子組換え) 30 μ g を含有する筋注用液状製剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	通常、成人にはインターフェロン ベータ-1a(遺伝子組換え)として 1 回 30 μ g を週一回筋肉内投与する。

・提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(審査センター)において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構(機構)が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1. 起原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

本剤の有効成分であるインターフェロン(IFN) β -1a は、遺伝子組換え DNA 技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)で産生された製剤であり、そのアミノ酸配列は天然型 IFN β と一致し、N 結合型糖鎖を有する製剤である。

海外では、米国において 19 年 月より臨床試験が開始され、1996 年 5 月に多発性硬化症(MS)を適応として承認され、1997 年 3 月に欧州連合(EU)で承認を取得しており、2005 年 11 月現在、68 ヶ国で承認されている。なお、開発過程において IFN β -1a 産生細胞株の変更が度行われている。

本邦においては、1999 年 3 月に希少疾病用医薬品の指定を受け、20 年 月より第 相臨床試験が開始され、今般申請者は、当該試験成績から MS に対する有効性及び安全性が確認されたとして、「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」を効能・効果として輸入承認申請を行った。

なお、本邦では類薬として多発性硬化症の再発予防及び進行抑制を効能・効果としているベタフェロン[®]皮下注(IFN β -1b(遺伝子組換え))が承認されている。

販売名については、リスクマネージメントの観点から、IFN 含量を記載するよう申請者に求めたところ、申請者は「アボネックス筋注用 30 μ g」及び「アボネックス筋注シリンジ 30 μ g」に変更すると説明し、機構は了承した。

2. 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

< 提出された資料の概略 >

本薬は、ヒトインターフェロン β (hIFN β) 遺伝子を、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に組み込むことにより製造された遺伝子組換え型の hIFN β である。

(1) 原薬

1) セルバンクの樹立、管理

本薬製造のためのマスターセルバンク (MCB) は Biogen 社により樹立された。本薬の発現遺伝子は、白血球細胞株 [] (Lozzio CB & Lozzio BB, *Blood*, 45: 321-334, 1975) のゲノム DNA に由来する。本薬の発現ベクター [] は、プラスミド [] のポリ A シグナル、スプライシング配列及び [] 初期プロモーターを含むフラグメントをプラスミド [] に組み込むことにより構築されたベクター [] に、hIFN β 遺伝子を連結して構築された。ベクター [] 及び別途構築したジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 (DHFR) 発現ベクター [] をそれぞれ直鎖状にした後 [] で混合したものが、エレクトロポレーションにより宿主細胞に導入された。宿主細胞には DHFR 欠損 CHO 細胞である CHO-DUKX-B1 細胞株 (Urlaub G & Chasin LA, *Proc Natl Acad Sci*, 77: 4216-4220, 1980) が用いられている。得られた形質転換細胞の選択培養により [] 種類の MTX 抵抗性株を得、増殖率、比生産性及び力価の評価に基づき、一貫した高い比活性を示すクローン [] (母細胞株) を細胞基材として選択された。クローン [] の限界希釈法によるサブクローニングを行って [] つの細胞基材を選択し、この中で最も高い成長率、比生産性及び力価を示した細胞株 [] から MCB が確立され、さらに製造用ワーキングセルバンク (MWCB) が調製された。MCB 及び MWCB の培養液は γ 線照射ウシ胎児血清 (FBS) を含有する。MCB 及び MWCB は液体窒素タンクに保管されている。

MCB の規格及び試験方法として、CHO 細胞同定 (核型、 []、 [])、細胞内マイコプラズマ、細胞及び真菌、マウス由来ウイルス、マイコプラズマ、外来性ウイルス (*in vivo* 試験及び *in vitro* 試験)、ウシ由来外来性ウイルス、レトロウイルス、無菌試験 (細菌、真菌) 並びに溶解後細胞生存率が定められ、MWCB の規格及び試験方法として、CHO 細胞同定 (核型、 []、 [])、マウス由来ウイルス、マイコプラズマ、外来性ウイルス (*in vitro* 試験)、ウシ由来外来性ウイルス、レトロウイルス、無菌試験 (細菌、真菌) 並びに溶解後細胞生存率が定められている。MWCB の更新方法は、現在の MWCB 調製時と同様の方法で MCB より調製すると設定され、更新時には上記の規格を満たすことと設定されている。

MCB 及び MWCB の保存安定性について、19 [] 年 ~ 19 [] 年まで [] 年に 1 度、生存率、生存細胞密度及び成長率について試験が実施され、セルバンクの保存安定性が確認されたことを踏まえ、以降は [] 年に 1 度安定性の確認を実施すると設定されている。

母細胞株 ([])、MCB ([])、MWCB 及び製造終了後の細胞 (PPCB) について遺伝子構成発現体の特性解析 (プラスミド物理的性状、DNA コピー数、IFN β 及び DHFR 遺伝子挿入部位

数、mRNA 分析、IFN β DNA 塩基配列) が実施されている。プラスミドの物理的性状については、制限酵素による切断後 DNA 断片のサザンブロッティングパターンを比較したところ、いずれの細胞も同様のパターンを示し、DNA コピー数、IFN β 及び DHFR 遺伝子挿入部位数及び mRNA 転写物の量及びサイズについてもいずれも同様な成績であった。また、PPCB から分離した mRNA を cDNA に逆転写し PCR を行なって得られた DNA 配列を求めたところ、報告された hIFN β の配列 (Ohono S & Taniguchi T, *Proc Natl Acad Sci USA*, 78: 5305-5309, 1981) と同様であった。また、MCB、MWCB 及び PPCB について、セルラインの同定及び純度試験が実施され、CHO 細胞以外の細胞の混入がないこと、一般的に CHO 細胞に認められる TypeA 及び C レトロウイルス様粒子を認めた以外の外来性因子の混入はないことが確認されている。

2) 原薬の製造方法

原薬は、米国 [] 工場で製造される。製造工程は培養工程と精製工程により構成されている。

培養工程では 1 バイアルの MWCB から増殖培養と生産培養を行い、最終の [] L バイオリアクター培養液が精製工程に供される。

精製工程は、フィルターろ過(孔径 [] μm)、[] カラムクロマトグラフィー([])、陽イオン交換カラムクロマトグラフィー([])、[] カラムクロマトグラフィー、ウイルス不活化([])、限外ろ過・濃度調整、無菌ろ過(孔径 [] μm) 及び充填より構成され、原薬は滅菌テフロン製ボトルに入れ、スクリュー式の蓋で密栓して保管される。なお、再加工工程として、[] 以降の工程で製造工程プロトコルからの逸脱があったときには、当該工程からの再加工を行うことと規定されている。

重要工程は、増殖及び生産培養工程、各クロマトグラフィーによる精製工程並びにウイルス不活化工程と定められており、増殖工程については細胞の生存率、生細胞数及び無菌性確認が、生産培養においては生存率及び生細胞数が、最終生産培養の [] L バイオリアクターについては他にマイコプラズマ、外来性ウイルス及び無菌性確認が管理項目として設定されている。各クロマトグラフィー精製工程では、[] 及びタンパク質回収量又は回収率が、ウイルス不活化工程では処理中及び不活化後の [] が管理項目として設定されている。重要中間体は、工程中で単離及び保存される []、[] とされている。[] は [] μm のフィルターでろ過後、[] ~ [] で凍結保存されるため、保存中の安定性が検討され、[] 日以内に次のカラム工程に移行すると規定されている。

[] ロットについて、培養及び精製工程のプロセスバリデーションが実施され、増殖培養工程については細胞の生存率及び無菌性について、生産培養工程については生存率、細胞数、成長率、培養後生存率及び無菌性について、クロマトグラフィー工程においては、タンパク質の回収率、本薬の回収率、純度、重合体含量、バイオバーデン、エンドトキシンについて、またウイルス不活化工程については pH 中和後の重合体含量について、濃縮工程については pH、浸透圧、タンパク質濃度、タンパク質回収率、純度、重合体、バイオバーデン及びエンドトキシンについてロット間変動が確

認められている、また、原液 ロットについて再加工を行い、原液の規格に適合することが確認されたことから、再加工による品質への影響はないと考えられている。

なお、申請後に、生物由来原材料に係るリスク管理の観点から、培養工程で細胞増殖因子として使用する遺伝子組換え を動物由来培養成分を使用しない製法のものに切り替えることとなり、遺伝子組換え 切り替え前後での培養工程のバリデーション結果及び切り替え前後の原薬の品質試験成績を比較した結果が提出され、 の変更は原薬の品質に影響しないと考えられている。

本薬は、ほ乳類細胞を宿主細胞として使用していることから、外来性感染性物質について検討されている。MCB、MWCB及びPPCBについてハムスター由来ウイルス、マイコプラズマ及びレトロウイルス試験が、MCB及びPPCBについてマウス由来ウイルス及び外来性ウイルス試験 (*in vivo*試験及び*in vitro*試験) が、MCB及びMWCBについて無菌試験 (細菌、真菌) が実施され、一般的にCHO細胞に認められるType A及びCレトロウイルス様粒子を認めた以外の外来性因子の混入はないことが確認された。また、精製工程のウイルスクリアランス能が検討され、各種カラムクロマトグラフィーにおけるウイルスの除去効率が、ポリオウイルス (PV)、同種指向性マウス白血病ウイルス (E-MLV)、パラインフルエンザウイルス 3 型 (PI-3) 及びPseudorabies (PRV) について評価され、pH不活化効果について、E-MLV、PI-3、PRV及びSimianウイルス 40 (SV-40) について評価され、本薬の製造工程はウイルスの除去及び不活化に十分な効果があると考えられている。なお、レトロウイルスについては、培養液中に最大 \log_{10}/mL のレトロウイルス様粒子が検出されており、1 投与量あたり \log_{10} の混入の可能性があるが、本工程によるE-MLVの除去・不活化の累積効率は \log_{10} 以上であることから、FDA "Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Product for Human Use" で推奨する $3 \log_{10}$ 以上であったことが説明された。

3) 原薬の特性について

本薬の特性解析は、初回標準物質であるロット について実施されている。

本薬の構造について、N末端アミノ酸配列、ペプチドマップ、C末端分析、アミノ酸組成、ジスルフィド結合及び糖鎖マッピングが明らかにされ、物理化学的性質として、クロマトグラフィー的性質 (ゲルろ過クロマトグラフィー (SEC-HPLC) 及び逆相クロマトグラフィー (RP-HPLC))、電気泳動的性質 (ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) 及び等電点電気泳動 (IEF))、アミド分解ペプチド、円二色性スペクトルが実施された。また、免疫学的性質として ELISA 及びウエスタンブロッティングが検討され、生物学的性質として抗ウイルス活性 (ウイルスの 細胞感染系)、受容体結合能 (ヒト白血球 B 細胞株 Daudi 細胞)、免疫調節活性 (細胞上の の発現作用)、増殖抑制活性 (Daudi 細胞) が検討された。

アミノ酸配列については、cDNA からの推定アミノ酸配列と一致することが確認されたが、N末端のメチオニン (Met) が欠損した分子種 (Des-1 IFN -1a) を約 %含有していた。Des-1 IFN -1a と完全長の分子種の抗ウイルス活性はそれぞれ 及び MIU/mg であり、両者はほぼ同程度の

比活性を有することから、Des-1 IFN β -1a は目的物質関連物質と位置づけられている。ジスルフィド結合は、31 位と 141 位のシステイン (Cys) 間に形成され、17 位の Cys はフリーであった。

糖鎖構造は、エレクトロスプレーイオン化質量分析法 (ESI-MS) 及び蛍光標識糖鎖電気泳動法 (FACE) による分析から、主要糖鎖はジシアルバイアンテナ型が \blacksquare % を占め、全体の約 \blacksquare % がバイアンテナ型であり、 \blacksquare % がトリアンテナ型及びテトラアンテナ型であった。

クロマトグラフィー的性質では SEC-HPLC により重合体が \blacksquare % 以下検出され、重合体の抗ウイルス活性は単量体の \blacksquare 以下であった。

電気泳動的性質として、還元 SDS-PAGE では約 \blacksquare kD に主バンドを、約 \blacksquare 及び \blacksquare kD に副バンドを示した。N 末端分析及び ESI-MS より、 \blacksquare kD のバンドは不完全な糖鎖を有するもの、 \blacksquare kD のバンドは糖鎖未結合の分子種であることが確認された。非還元 SDS-PAGE では \blacksquare kD に主バンドと、二量体及び三量体が検出され、還元 SDS-PAGE と同様の副バンドも検出された。IEF では pI \blacksquare ~ \blacksquare の間に主バンドを含む \blacksquare ~ \blacksquare 本のバンドが認められた。

\blacksquare 位の \blacksquare について、アミド分解物が検出された。含量は約 \blacksquare % であったが、検討の結果、試験操作上生じたアーティファクトである可能性は否定されている。アミド分解物について、比活性はアミド体とほぼ同程度であった。

生物学的性質について、IFN β 国際標準品を参照としたときの抗ウイルス活性は、比活性として \blacksquare MIU/mg であり、Daudi 細胞表面上の IFN 受容体に対する競合法による 50 % 競合濃度は \blacksquare nmol であった。 \blacksquare 細胞表面における \blacksquare の発現においては、 \blacksquare pg/mL (約 \blacksquare IU/mL) で明らかな増加作用が示された。Daudi 細胞の増殖に対しては、 \blacksquare pg/mL (約 \blacksquare IU/mL) で 50 % 増殖抑制活性が示されている。

目的物質関連物質として、Des-1 IFN β -1a 及びアミド分解物が挙げられており、両者ともに抗ウイルス活性において目的物質と同様の活性を示すことが根拠とされている。

不純物は、目的物質由来不純物として重合体及び不完全糖鎖結合型及び糖鎖未結合型が挙げられ、いずれも目的物質よりも低い生物活性を示している。工程由来不純物としては、培養及び精製工程で使用される CHO 由来タンパク質、ウシ血清アルブミン (BSA)、DNA、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 、メトトレキサート (MTX) 及び \blacksquare について、原薬中への残存量が測定されている。また DNA、BSA、MTX、 \blacksquare 、 \blacksquare 及び CHO 由来タンパク質について、精製工程における除去能力が評価され、精製工程のこれら不純物除去能力が確認されている。

4) セルラインの変更経緯

本薬の開発過程において、セルライン及び製造方法が \blacksquare 回変更されている。最初は Biogen 社と \blacksquare の合併会社である \blacksquare 社により \blacksquare G90 \blacksquare が開発され、単回及び反復投与毒性試験、皮膚感作試験、サル及びヒトの薬物動態試験の非臨床試験並びに第 1 相及び第 2 相臨床試験が実施された。その後 \blacksquare 社の会社清算に伴い開発が中止され、Biogen 社によりセルライン並びに培養方法及び精製方法が変更されて、 \blacksquare G92 \blacksquare が開発された。 \blacksquare G92 \blacksquare を用いて、単回・反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、変異原性試験及びサルの薬物動態試験が実施された。しか

し、G92は天然型と構造及び生物学的同等性に違いが認められたため、さらにセルライン並びに製造方法が変更され、申請原薬であるG94が開発された。G94を用いて変異原性試験、局所刺激性試験、国内第 相試験（試験 ）、海外第 相及び第 相試験が実施された。また、G94とG90との生物学的同等性試験が実施され、同等であると判断されている（「4．臨床に関する資料（ ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

種々の原薬のいずれも hIFN β 遺伝子は 細胞株に由来するが、G90とその後の つでは hIFN β 発現ベクターが異なるほか、ベクター導入法、細胞株樹立のための選択培地、生産用培養液、培養期間及び精製工程が異なり、G92とG94も生産用培養液及び培養期間が異なる。

種々の原薬の代表的な各ロットについて、構造及び物理化学的性質が比較検討されている。タンパク質部分の一次構造について、G90とG94のペプチドマップは天然型 hIFN β のパターンと一致し、Des-1 IFN -1a がそれぞれ %以下及び約 %認められたのに対し、G92では構成成分の %に 位アミノ酸の置換（ ）が認められ、Des-1 IFN -1a も約 %認められた。糖鎖部分については、種とも主たる構造がバイアンテナ型の 結合を有するものであり、バイアンテナ型及びトリアンテナ型の存在比も類似していた。重合体含量については、G90は ~ %及びG94は %以下であったが、G92については実施されていない。生物活性については、抗ウイルス活性、IFN β 受容体結合能、免疫調節活性及び細胞増殖抑制活性が測定され、Daudi 細胞上の IFN β 受容体結合能及び 細胞表面の 発現作用については同様であったものの、抗ウイルス活性（ 細胞感染系：複数ロットの平均値）はG90、G92及びG94についてそれぞれ、 及び MIU/mg、Daudi 細胞増殖の 50 %阻害濃度（複数ロットの平均値）は、 及び pg/mL と、G92はG90及びG94よりも高い活性を示した。

海外の第 相臨床試験等で使用されたG90と国内外での申請製剤であるG94の品質特性の同等性を証明するため、G90及びG94の品質が比較検討されている。ただし、G94の開発時にはG90が存在しなかったため、G90から製造された製剤から添加剤の人血清アルブミン（HSA）を除去した試料（精製品）を用いて可能な限り並行比較試験が実施されたが、一部ではG90の既存データとの比較により検討された。

構造に関して、ペプチドマップは、G90（既存データ）及びG94について、相対的なピーク位置の関係から、両者のペプチドマップは同等であった。また、G90（精製品）との並行試験では、残存するHSA由来ピークが認められたものの、IFN β -1a由来ピークに差は認められなかった。アミノ酸配列については、G90（既存データ）及びG94ともに hIFN β のアミノ酸配列と一致した。N末端アミノ酸分析について、G90（既存データ）及びG94ともに hIFN β のN末端アミノ酸配列と一致したが、G94では約 %の Des-1 IFN -1a が認められた。C末端アミノ酸分析について、G90（精製品）及びG94ともにC末端の不均一性は認められなかった。アミノ酸組成についても、G90（精製品）及びG94ともに理論アミノ酸組成と有意な差は認められなかった。

糖鎖については、G90（既存データ）の陰イオンクロマトグラフィー（ ）、高 pH 陰イ

オン交換クロマトグラフィー (HPAEC) 及び高速原子衝撃法質量分析 (FAB-MS) の結果と、G94 の ESI-MS、FACE 及び HPAEC の結果が比較された。各糖鎖構造の含有量を比較したところ、双方とも複合型の結合パイアンテナ型構造を約 ~ %、結合型構造を ~ % 及び結合型構造を約 % 含むことが示され、G94 の主な糖鎖構造は G90 の既存データのそれと基本的に同一であることが示された。また、G90 (精製品) について FACE で分析したところ、得られた糖鎖構造の結果は他法で得られた既存データと同等であったことから、G94 の ESI-MS 法及び FACE 法による試験結果と G90 の MonoQ 及び HPAEC 分析結果は比較可能であると考えられ、G90 と G94 の糖鎖構造は極めて類似していると判断された。

物理化学的性質として、電気泳動的性質とクロマトグラフィー的性質が同時分析により比較された。G90 (製剤を使用) と G94 について、SDS-PAGE では、ウエスタンブロット染色において G94 では約 kD の主要バンドと 及び kD のマイナーバンドが認められたのに対し、G90 では kD のマイナーバンドが認められなかったが、G90 (既存データ) の銀染色では つのバンドが認められた。なお、これらのバンドは線維芽細胞由来天然 IFN β にも認められた。2 つのマイナーバンドについては、不完全糖鎖結合型 (kD) 及び糖鎖未結合型 (kD) であることが確認されている。IEF では、G90 (精製品) 及び G94 の全体的な泳動パターンは同等であったが、マイナーバンドの強度に差が認められた。これは、Des-1 IFN β -1a の含量の差に起因する可能性が高いと推測している。SEC-HPLC で両者の重合体含量を比較したところ、G90 では約 ~ %、G94 では検出限界 (%) 以下であった。RP-HPLC については G90 (既存データ) 及び G94 ともに単一ピークを与える同様なクロマトグラムであり、また G90 (精製品) と G94 の同時分析により、G90 に HSA 由来と推察されるピークが出現したほかは、両者の溶出パターンは同一であった。

生物学的性質としては IFN β 受容体結合能として、Daudi 細胞表面上受容体に対する ¹²⁵I 標識 G94 と非標識 G90 の 50 % 競合濃度はいずれも約 nM と同等であった。G90 及び G94 の抗ウイルス活性 (比活性) は、製剤の並行試験においてそれぞれ 及び MIU/mg であり、G90 及び G94 の既存成績が (ロットの成績) 及び (ロットの成績) MIU/mg であることから、同等であると考えられている。増殖抑制効果については、Daudi 細胞の 50 % 増殖阻害濃度は G90 及び G94 についてそれぞれ 及び pg/mL であった。免疫調節活性として、細胞表面における の発現に対する上昇調節活性は同様であった。

5) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、申請時には性状、pH、確認試験 (分子量 (SDS-PAGE)、糖鎖構造)、ペプチドマップ、純度試験 (N 末端欠損、アミド分解物、不純タンパク質、CHO 由来タンパク質)、重合体、エンドトキシン、バイオバーデン、比活性 (抗ウイルス活性 (CPE 法))、定量法 (タンパク質含量 (紫外吸光度)) が設定されている。

6) 標準物質

規格試験のペプチドマップ、分子量試験及び定量の標準として、自家標準物質が設定されている。初回自家標準物質は、本薬原液の製造方法に従って製造され、構造及び物理化学的性質等が確認されたものであり、更新に際しては、構造及び物理化学的性質について前回自家標準物質と同様であるとの管理基準が設けられている。なお、自家標準物質の力価の評定には、ヒト天然型 IFN β が使用されている。

また、原薬の抗ウイルス活性力価測定には、常用標準物質が使用される。常用標準物質は自家標準物質より調製され、WHO 二次標準品 () により標準されたものである。

7) 安定性

原液について、テフロン製ボトルに保管したものについて長期保存試験 (-70、36 ヶ月) 加速試験 (-20、12 ヶ月) 及び苛酷試験 (2~8、RH 60 \pm 5%、4 週間) が実施され、長期保存試験及び加速試験では経時変化は認められなかったが、苛酷試験では不溶性微粒子の増加が認められた。長期保存試験の結果を踏まえ、原薬の保存期間は-70、36 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

製剤として、凍結乾燥製剤と液状製剤の2種類が申請されている。

1) 凍結乾燥製剤

製剤設計及び製剤の製造

原薬に安定化剤として HSA を添加し、緩衝剤及び等張化剤を含む製剤化緩衝液を加えて凍結乾燥し調製したもので、用時注射用水 1.1 mL に溶解する注射剤である。原薬がタンパク質であることから安定な形態として凍結乾燥が選択され、HSA は安定化剤及び賦形剤として添加されている。また、%の過量仕込みが行われている。

製剤は米国 及びフランス

で製造される。

製造方法は、凍結保存されていた原薬を融解、ろ過したものを、[製剤化・濃度調整工程] HSA 及び製剤化緩衝液と混合して濃度調整を行い、[無菌ろ過工程] 無菌ろ過後、[充填・凍結乾燥工程] mL のガラスバイアルに充填し、凍結乾燥後ゴム栓が打栓され工程が終了する。上記3工程とも重要工程とされ、管理項目が設定されている。ロットについてプロセスバリデーションが実施され、いずれの工程も安定して管理可能であると説明されている。

製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、申請時には性状(外観)、含湿度、pH、不溶性微粒子試験、総タンパク質含量、IFN β -1a タンパク質含量、力価試験(抗ウイルス活性(CPE法))、エンドトキシン及び無菌試験が設定されている。

標準物質

凍結乾燥製剤の IFN β -1a タンパク質含量及び力価試験の標準として、製剤標準物質が用いられている。初回製剤標準物質は、初回原液標準物質より製剤の製造方法に従って調製されたもので、製剤の規格試験に適合し、物理化学的性質及び生物学的試験においてその性質が確認されており、次回以降も同様に製造される。製剤標準物質の力価は、WHO 国際標準品を参照として、IFN β -1a タンパク質含量は原液標準物質を参照品として設定されている。

安定性

長期保存試験 (5 \pm 3、30 ヶ月)、加速試験 (25 \pm 2、RH 60 \pm 5%、30 ヶ月) 及び苛酷試験 [温度 (40 \pm 2、RH 75 \pm 5%、6 ヶ月)] が実施された。また、溶解後の安定性 (5 \pm 3 及び 25 \pm 2、RH 60 \pm 5%、24 時間、正立及び倒立) についても実施された。

長期保存試験では IFN β -1a の定量法として、試験開始時から 18 ヶ月までは酵素結合免疫固相試験法 (ELISA) が、18 ヶ月以降はイオン交換液体クロマトグラフ法 (IEC-HPLC) が採用されており、試験開始時から 18 ヶ月までの期間及び 18 ヶ月から 30 ヶ月までの期間で経時変化は認められていない。また、その他の試験項目についても、変化は認められていない。

加速試験及び苛酷試験においては、保存期間中品質に変化は認められていない。

溶解後の安定性については、長期保存試験における各サンプリング時の試料について実施され、いずれの保存期間の試料についても品質に影響は認められなかった。

以上の試験結果を踏まえ、製剤の有効期間を 25 以下で保存したとき 24 ヶ月間と設定している。また、溶解後についても 2~8 又は 25 で保存したとき、24 時間まで安定であると考えられている。

安定性試験の開始後、溶解時の安全性及び簡便性を考え、ゴム栓を固定するアルミシールの代わりに溶解針を内蔵したプラスチック製キャップでゴム栓を固定する方式に変更されたが、薬物が接触する部分には影響がないことから品質に影響はないとして、気密性に関する相对比较試験のみが実施され、含量、含湿度及び密封性の試験結果から密封性には影響がないと考えられている。

2) 液状製剤

製剤設計

ヒト由来成分における感染性因子混入リスクの排除及び薬剤調製の省力化を目的として、HSA を含まない液状製剤が開発されている。

液状製剤化に際しては、原薬を安定化させるために、限外ろ過・ダイアフィルトレーションにより約 pH 酢酸ナトリウム緩衝液との溶媒置換を行ったものを製剤化原液とし、安定化剤として塩酸 L-アルギニン及びポリソルベート 20 が添加されている。

溶液の pH 及び浸透圧が変更されたことから、液状製剤中に含まれる原薬の構造解析が実施され、一次構造、糖鎖構造、電気泳動的性質において、原液とほぼ同様な成績を示すことが確認されてい

る。また、生物学的性質への影響については凍結乾燥製剤との比較検討が実施され、抗ウイルス活性、レポーター遺伝子誘発活性、抗細胞増殖活性及び IFN 受容体 (IFNAR2) 結合能 (ただし、受容体結合能については原液と比較) について両製剤間に差は認められていない。なお、凍結乾燥製剤と液状製剤については、ヒトにおける生物学的同等性試験が実施され、これら製剤は同等であると考えられている (「4. 臨床に関する資料 () 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

製剤の製造

液状製剤の製剤化原液は米国 [] 工場で製造され、製剤はドイツ [] で製造される。

製造方法は、凍結保存されていた原薬を融解し、[] 製剤化工程 [] を含む [] 緩衝液に対して限外ろ過 ([] μm) によるダイアフィルトレーションを実施し、酢酸緩衝液製剤化原液を得た後 [] で凍結保存する。酢酸緩衝液製剤化原液を融解後、[] ろ過及びタンパク質濃度に基づいてポリソルベート 20 を含む緩衝液で濃度調整を行ない、[] ([] μm) 後、薬液 [] mL をガラスシリンジに充填し、プランジャー及びゴムキャップにより封をし工程が終了する。上記 [] 工程とも重要工程と考えられ、工程管理試験及び管理基準が設定されている。酢酸緩衝液製剤化原液が重要中間体と考えられ、外観、浸透圧、pH、確認試験、IFN β -1a タンパク質含量、力価、純度試験 (不純タンパク質、重合体)、糖鎖構造、エンドトキシン及び無菌試験が規格として設定されている。酢酸緩衝液製剤化原液は凍結保存されることから、[] 、[] ヶ月の長期保存試験及び [] 、[] ヶ月の加速試験が実施され、試験期間内に品質変化が認められなかったことから、[] で 12 ヶ月まで保存可能と考えられている。

また、各製造工程について、実生産規模でのバリデーションが実施され、工程の一貫性が確認されている。

製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、申請時には性状、pH、不溶性微粒子試験、IFN β -1a タンパク質含量、重合体試験、力価試験 (抗ウイルス活性 (CPE 法))、エンドトキシン及び無菌試験が設定されている。

標準物質

液状製剤の規格試験に用いる製剤標準物質は原薬の標準物質から調製される。[] 種類存在し、タンパク質含量試験用標準物質は、酢酸緩衝液製剤原液を製剤化緩衝液で希釈し、UV 法によりタンパク質濃度が [] $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるよう調整し、さらに UV 法で繰り返し測定した結果の平均値をタンパク質濃度として設定したものである。力価試験用標準物質は、現行の NIH の IFN β 標準品を参照品として力価が設定されている。

安定性

製剤について、長期保存試験（プラスチックトレイ、 5 ± 3 、36ヶ月）、加速試験（プラスチックトレイ、 25 ± 2 、RH $60 \pm 5\%$ 、6ヶ月）及び苛酷試験〔裸シリンジ及びプラスチックトレイ、光（ 25 ± 2 、総照度 127 万 lux・hr、総近紫外放射 $204 \text{ W} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ ）〕が実施された。

長期保存試験は市販包装形態である Luer-ship 型容器 ロット及び補助試験として実施された型容器 ロットについて、36ヶ月保存時の成績が提出された。両製剤とも経時的にの増加が認められたが、Luer-ship 型容器と比較して針固定型容器において増加量が大きく、設定された規格値上限を逸脱するロットも認められた。その他の測定項目に変化は認められず、市販包装形態である Luer-ship 型容器では 24ヶ月以上安定であると考えられている。加速試験では IFN β -1a タンパク質含量及びパイアンテナ型糖鎖の低下、及びアミド分解物及び不完全糖鎖結合型及びの増加が認められた。

苛酷試験の光照射下では、裸シリンジでの増加が認められたが、プラスチックトレイ包装品では変化は認められなかった。

以上の試験結果を踏まえ、製剤の有効期間は 2~8 で保存したとき 24ヶ月と設定されている。

< 審査の概略 >

（１）原薬の製造方法について

機構は、申請製法において本薬の培養工程の培養培地にカナダ及び米国産ウシ胎児血清が使用されていることから、平成 15 年 5 月 22 日医薬発第 522002 号通知を踏まえ原産国からカナダを削除するよう求めるとともに、米国産については平成 16 年 2 月 18 日薬食発第 0218004 号通知への適合性について説明を求めた。

申請者は、原産国からカナダを削除するとともに、米国産ウシ胎児血清については European Directorate for the Quality of Medicines から Certificate of Suitability to monographs of European Pharmacopoeia (2005 年 5 月 13 日付け) が発行されており当該通知に適合するものであり、さらに、米国産ウシ胎児血清を使用するに際し、伝達性海綿状脳症 (TSE) に関して監視を続けるとともに、他の低リスク原産国のウシ胎児血清やその他の原材料を使用することについて検討中であると説明した。

機構は、使用される米国産ウシ胎児血清について、上記通知に適合しており、一定レベルの安全管理がなされたものであることから、現時点において医薬品製造原材料としての使用が制限されるものではないと考える。しかしながら、ウシ由来原材料を使用することに伴うリスクは 0 ではないことから、今後の TSE 発生状況及び購入先の品質管理に注視するとともに、原材料の変更についても検討を行い、リスク低減のための管理を行うことが必要と考える。

（２）原薬の特性について

機構は、本薬の生物活性として受容体結合能、抗ウイルス活性、免疫調節活性及び増殖抑制活性

が検討されているが、これらの生物活性評価と申請効能における臨床上の有効性及び安全性との関連について説明するよう求めた。

申請者は、IFN β によって制御される MS の臨床的有用性に重要な生物活性は明らかになっていないが、IFN β の全ての生物活性は、受容体活性化が発端となること、抗ウイルス活性は多数の因子の適切な制御を必要とする複雑なものであることから、抗ウイルス活性は IFN β 活性を代表する良好なマーカーであると考えられることを説明した。また申請者は、MS 治療薬としての IFN β の効用は、IFN β の免疫活性調節因子としての機能に密接に関連していると考えられるため、本薬の増殖抑制作用及び免疫調節作用における活性も重要であり、これらの生物活性を評価することで IFN β の機能活性を評価できると考える旨を説明した。

機構は、タンパク質等の生物製剤では、その作用機序を考慮すると、物理的・化学的性質の確認のみでは品質特性の確認として十分ではなく、目的とする薬理作用に関連した適切な生物活性を有することを確認することが必要と考える。MS に対する本薬の作用機序が明らかではないため、本薬の申請効能に関連する直接的な生理活性について確認されたものではないものの、受容体への結合能及び IFN に特徴的な数種の生物活性が確認されていることから、本薬が IFN β としての機能活性を有することは確認されたものとする。

機構は、アミド分解物の含量が約 ■ %であったことについて、試験操作上生じたアーティファクトの可能性があると説明されていることから、アーティファクトを生じない方法で実施することを検討したのか申請者に説明を求めた。

申請者は、本特性試験で実施した試験法の処理条件では、ペプチド消化時にアミド分解が促進されることが判明したため、その後アーティファクトが生じないようペプチド分解条件を変更したこと、アミド分解物については改良試験法に基づいて規格試験法を設定しており、品質評価には影響がないと考えていることを説明した。

機構は、改良試験法による原薬のアミド分解物の規格値は ■ %以下と設定されており、ロット分析の結果でも ■ %前後であることから、アミド分解ペプチドの真の含量とアミド分解物に対する規格及び試験方法の妥当性について、再度説明を求めた。

申請者は、アミド分解について検討した結果、ほとんどアミド分解を生じない条件を改良試験法には設定しており、改良試験法ではアミド分解ペプチド含量は正しく測定されると判断していること、また、精製中間体である ■ カラム溶出液と原薬のアミド分解物の含量がほとんど同じであったことから、細胞培養工程において宿主細胞から分泌された後に、アミド分解の大部分が生じているものと推察していることを説明した。

機構は、改良法に基づいて設定された規格試験により原薬の管理が実施されていることについて了承した。

(3) セルラインの変更経緯について

機構は、培養及び精製方法に関する ■ 種のセルラインの相違点について整理した上で、その差異が ■ 種の原薬にどのように影響したか考察するよう申請者に求めた。

申請者は、使用する細胞株の変更のほか、G90からG92への変更には、培養方法、培養時間及び培養液の成分の変更と、精製工程における抽出工程、カラム工程及びゲルろ過工程の削除並びに中間体保管工程の追加が行われたこと、G92からG94への変更には、培養時間及び培養液成分の変更が行われたこと、精製工程の変更の多くは工程の簡素化と効率化を目的としたものであり、重要中間体を安定して保管できるようにしたことであることを説明した。また申請者は、製法の違いにより生成物に認められた主な影響は、アミノ酸配列、Des-1 IFNβ-1a 含量及びアミド分解物含量の差異であり、アミノ酸配列の差異は細胞株の影響によるものと考えられ、生物活性に影響が認められたこと、Des-1 IFNβ-1a 含量の差異は細胞培養工程での回収時期の違いによるものと考えられ、培養時間の延長に伴い Des-1 IFNβ-1a の含量が増加していたこと、アミド分解物含量の差異は精製工程の違いによると考えられたが、温熱処理によりほぼ完全にアミド分解した IFNβ-1a でも抗ウイルス活性に変化はないため、精製工程の差異が及ぼす影響について詳細な検討は実施しなかったことを説明した。さらに申請者は、糖鎖構造の差も僅かに認められたが、このような糖鎖構造の差異によって製品の *in vitro* 活性が変化することはないと考える旨を説明した。

機構は、G92では抗ウイルス活性及び増殖抑制活性について G90及び G94と差が認められており、受容体結合能がほぼ等しい (G90、G92及び G94についてそれぞれ、及び nM) にもかかわらずこのような差が認められたことについて申請者に説明を求めた。

申請者は、受容体結合能において製剤間に差異が認められなかった原因として、本試験結果のパラッキが大きかったことから、受容体結合の試験の精度が他の試験と比べて低く、製剤間の受容体結合能の僅かな差を検出することができなかった可能性があることを説明した。また申請者は、G92は天然型と変異型との混合物であり、G92の抗ウイルス活性及び増殖抑制活性が G90及び G94より高ければ、必ず受容体結合能も同様の差を生じるかどうかは結論できないと考えられること、IFNβ の機能的な活性と受容体結合能は必ずしも関連しないとの報告 (Runkel L deDios C et al, *Biochemistry*, 39: 2538-2551, 2000) があること、Daudi 細胞においては、IFNβ の受容体結合領域における変異では、IFNβ の受容体結合能と増殖抑制活性に与える影響は比例するが、受容体結合領域における変異では、双方は必ずしも関連しないことが示唆されていること、G92において変異が認められた位は結合領域に近接していることから、G92においては IFNβ の結合部位の変異と同様、受容体結合能と増殖抑制活性が乖離している可能性も示唆されると考えることを説明した。

機構は、G92はアミノ酸配列の異なる分子種を多量に含むこと、生物活性も異なることから、G94とは明らかに異なるものであると判断する。G90については、構造、物理化学的性質、生物活性等について G94と比較されており、検討された範囲において類似性は高いものと考えられるが、既存データとの比較で評価された項目もあるなど、必ずしも十分な比較検討がなされたとは言いがたい。したがって、G90と G94の同等性については、非臨床及び臨床試験結果も含めて評価する必要があると考える。

(4) 原薬の管理について

機構は、原薬の規格設定に利用したロットの由来と規格の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、規格設定は全て G94 の初回のロットの成績に基づいて設定しており、その後 1996 年の米国における製造販売以降も試験方法や定量技術の進歩により随時見直しが行われていることを説明し、各項目について定期的に実施する規格試験成績の傾向調査及び規格値再検討のために集めた成績を示した上で、これらの成績に基づいて申請規格の妥当性を確認した旨を添付資料に記載するとともに、設定根拠が明らかな項目についても記載すると説明した。

機構は、糖鎖構造の分析法として FACE と蛍光標識糖鎖液体クロマトグラフ法の 2 つが設定されていたため、2 つの試験を使い分ける必要性及びその基準について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、開発当初は FACE を糖鎖構造に関する規格試験法としていたが、その後各糖鎖構造に対し高感度で特異性の高い蛍光標識糖鎖クロマトグラフ法が開発されたため、これを規格試験法として採用し、FACE については削除することとを説明した。なお申請者は、両法では糖鎖構造の分離能が異なるため、試験結果を直接比較することは困難であるが、蛍光標識糖鎖クロマトグラフ法の方が、各糖鎖構造をより厳密に規格化していると考えられる旨を併せて説明した。その上で申請者は、規格値は 20 年～20 年に製造した 29 ロットの実測値に基づいて設定しており、バイアンテナ型糖鎖中の 結合率並びに 結合バイアンテナ型糖鎖、 酸結合トリアンテナ型糖鎖及び 結合トリアンテナ型の含有量を規格値として設定したことを説明した。

機構は、新たに確立された蛍光標識糖鎖液体クロマトグラフ法による判定が、FACE 法による判定と同等もしくはより厳格であることについて、データを示して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、両法は測定原理及び分離結果が異なるので測定結果を比較することはできないが、蛍光標識液体クロマトグラフ法では各糖鎖をより効果的に分離測定することが可能で、ばらつきも同等以下であったと説明した。さらに、主要な糖鎖である 結合バイアンテナ型糖鎖含量が FACE 法では蛍光標識液体クロマトグラフ法による測定値より約 % 低値を示していることについて、FACE 法では実施しなかったものの蛍光標識液体クロマトグラフ法のバリデーションでは各糖鎖標準品を用いて回収率を求めており、 結合バイアンテナ型糖鎖の回収率はほぼ % であることを確認しており、蛍光標識液体クロマトグラフ法の方が糖鎖含量を反映していると考えられる旨を説明した。

機構は、以上について了承した。

機構は、生物活性試験として抗ウイルス作用を採用した理由を、臨床上的有効性及び安全性に対する品質保証という観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、抗ウイルス活性は IFN により誘発される最も代表的な生物活性であり、本来 IFN を同定するための指標であること、IFN の細胞受容体を介したシグナル伝達経路の活性化により IFN 応答遺伝子の発現が起こり、抗ウイルス活性を担うタンパク質群の作用により抗ウイルス活性を示す

が、この機序は、MS に対する本薬の治療効果に関連する様々な生物活性と同様であると考えことから、IFN で誘発される生物活性を評価する代表的な指標として抗ウイルス活性を選択したと説明した。また、抗ウイルス活性は WHO が推奨する IFN 活性測定のために確立された試験方法であること、さらにヒト IFN β は WHO 認可の国際共同試験により国際標準品が確立されていることより、抗ウイルス活性は世界的に認められた試験法であり、IFN の全体的な生物活性を代表できる指標であることから、本試験は生物活性の観点から臨床上の有効性及び安全性の品質保証ができる最も適切な品質管理試験と考えると説明した。

機構は、抗ウイルス活性と本申請効能との関連性は明確ではないものの、抗ウイルス活性は IFN β の生物活性を代表するものであること、国際標準品の力価が抗ウイルス活性により設定されていることも考慮し、抗ウイルス活性を規格試験の生物活性試験に採用することを了承した。

機構は、比活性及び CHO 由来タンパク質の規格値がロット分析の実測値と比較して広すぎる設定となっていることから、規格値を見直すよう求めた。

申請者は、比活性については現在までの 279 ロットの成績に基づき規格値を再度設定すると説明した。また、CHO 由来タンパク質については、初回製造 5 ロットと比較して最近のロットでは低く推移していることから、規格値を見直す予定であり、現在、20 年の確立を目標として開発中の法を利用した測定法が確立した時点で CHO 由来タンパク質の規格を改定する予定で進めているとし、それまでの間は既に承認されて使用経験のある欧米と同一規格で管理したいと考えていることを説明した。

機構は、新法が確立次第、速やかに規格及び試験方法の変更に係る一部変更承認申請を行うことを申請者に確認し、以上について了承した。

(5) 凍結乾燥製剤 (製剤の管理) について

機構は、規格値設定の根拠及びその妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、現在までの 167 ロットの実測値に基づいて新たに規格の見直しを行なったことを説明し、データを提示した上で pH、含湿度及び IFN β -1a タンパク質含量については規格値を変更すると説明した。

機構は、以上について了承した。

(6) 凍結乾燥製剤 (安定性) について

機構は、長期保存試験の途中で定量法が ELISA 法から IEC-HPLC 法に変更されていることから、変更理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、両試験法で測定した 41 ロットの比較成績によると、ELISA 法による測定値の平均値は $\mu\text{g/mL}$ と理論値を % 超えており、この高値の原因としてブロッキング試薬や HSA に対する本薬や抗体の非特異的吸着が疑われ、試験法の問題であると考えられたことから、IEC-HPLC 法が製剤中の本薬含量を正確かつ精密に定量できると考え、試験法を変更したことを説明した。

機構は、両法による測定値の相関性について説明を求めた。

申請者は、両試験法で測定した各ロットの測定値を比較して示し、ELISA 法では IEC-HPLC 法と比較してやや高値を示す傾向にあると説明した。

機構は、両法の測定結果に相関性は見出せないものの、ELISA 法はほとんどの測定ロットで理論値及び IEC-HPLC 法よりも高値を示しており、また室内再現精度において高いバラツキを示していることから、より厳密な定量法へ切り替えるとの説明を了承し、長期保存試験の途中で定量法を IEC-HPLC 法に切り替えたことで安定性の評価上問題となる影響はないと判断した。

機構は、安定性試験結果を踏まえ、凍結乾燥製剤の貯法及び有効期間を 25 以下で 24 ヶ月とすることに問題はないと判断した。

(7) 液状製剤（製剤の製造）について

機構は、製剤化原液と製剤の製造が異なる国で行われていることから、輸送時の安定性及び輸送に関する管理基準について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、バリデーションを実施したうえで適切な温度、輸送時間、輸送形態に関する管理基準を設定し管理していると説明した。

機構は、以上について了承した。

(8) 液状製剤（安定性）について

機構は、プラスチックトレイに遮光効果があると考えられたことから、プラスチックトレイの材質を申請書において規定する必要はないか、また臨床現場で中間包装トレイから取り出されたシリンジが明所で保存されないための注意喚起について、申請者に説明を求めた。

申請者は、プラスチックトレイの材質を申請書に記載し、取り扱いの注意に、製剤は冷蔵庫に光を避けて保存すること、包装トレイに入れたまま室温に戻し使用時に取り出すことを記載すると説明した。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床に関する資料

() 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概要 >

(1) 効力を裏付ける試験

本薬の開発当初、MS の *in vitro* モデルはなく、また遺伝子組換えヒト IFN β -1a に対し薬力学的反応を示す MS の病態モデルも存在しないため、作用発現範囲を明らかにするため、本薬製剤(G90、G92 及び G94)を用いて IFN 受容体刺激により誘導される生物学的作用について評価し、IFN β 活性を比較するための試験が実施されている。

1) *in vitro* 試験

G94 と IFN β -1b の抗ウイルス作用、細胞増殖抑制作用及び免疫調節作用が比較された (IC-15 試験)。抗ウイルス作用について、細胞変性作用 (CPE) 測定法 (A549 細胞 (ヒト肺がん細胞系))

に被検物質を加え培養後、脳心筋炎（EMC）ウイルスを接種し細胞生存率を測定）により検討したところ、**G94**及びIFN β -1bの抗ウイルス作用の比活性はそれぞれ 217 及び 9.7 MIU/mgであり、**G94**の抗ウイルス活性はIFN β -1bと比べ約 20 倍高値であった。細胞増殖抑制作用について、Daudi 細胞（ヒトリンパ腫B細胞系）に遺伝子組み換えヒトインターフェロン（rh-IFN） β を加え 2 日間培養後、培養系に³H-チミジンを加えて 6 時間培養して標識し成長細胞を定量したところ、**G94**及びIFN β -1bの細胞増殖抑制用のIC₅₀はそれぞれ 35.4 及び 357.4 pg/mLであり、**G94**の細胞増殖抑制作用のIC₅₀はIFN β -1bと比較して約 10 倍高値であった。免疫調節作用について、A549 細胞に 2 日間でIFN- β 濃度を漸増して添加し、MHCクラス II 細胞表面発現型をビオチン化抗-HLA ABC抗体を用いた蛍光活性化セルソーター（FACS）解析法により検討したところ、**G94**はIFN β -1bよりも低濃度でMHCクラス II 抗原の発現を誘導した。

G90（ロット番号 221.01041）、**G94**（ロット番号 18A01L）及び**G92**（ロット番号 16Z03Q）の抗ウイルス作用、細胞増殖抑制作用、免疫調節作用及び受容体結合能について比較検討された（IC-14 試験）。抗ウイルス作用をCPE測定法で検討した結果、**G92**の比活性は 282 MIU/mgであり、**G90**（232 MIU/mg）及び**G94**（200 MIU/mg）よりもそれぞれ約 22 及び 40 %高値であった。細胞増殖抑制作用について、**G92**のIC₅₀は約 28 pg/mLであるのに対して、**G90**は 42.9 pg/mL 及び**G94**は 40.2 pg/mLであった。免疫調節作用については、**G92**、**G90**及び**G94**でほぼ同程度であった。**G90**、**G94**及び**G92**の受容体結合能（精製**G94**を¹²⁵Iで標識し、種々の量の非標識**G90**、**G94**及び**G92**の非存在下、又は存在下でDaudi細胞と共に 45 分間培養）のIC₅₀は、それぞれ 1.0、0.9 及び 1.1 nMであり類似していた。

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びサル（アカゲザル及びカニクイザル）の末梢白血球に IFN β -1a を添加し、2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素（2',5'-OAS）濃度に与える影響がラジオイムノアッセイ法により検討された（試験 P91-004）。**G90**の添加量は、マウス、ラット、モルモット及びウサギでは 10 % FBS/RPMI 溶液 2 mL 中 0 IU 及び 100 IU、イヌ及びサルでは 10 % FBS/RPMI 溶液 10 mL 中 0 IU 及び 250 IU であった。2',5'-OAS 濃度はイヌでそれぞれ 5339 及び 7593 pM/5000 細胞、モルモットでそれぞれ 110 及び 554 pM/5000 細胞、アカゲザルでそれぞれ 222 及び 827 pM/5000 細胞と**G90**による上昇が認められたが、他の動物種では**G90**を添加しても 2',5'-OAS 濃度の上昇は認められなかった。

2) *in vivo* 試験

G90、2 週間皮下投与（P9015-93-01 試験）

サルに溶媒（1.5 %HSA-注射用滅菌水 1.0 mL、雌雄各 3 匹）、**G90**の 1.0 MIU/kg（雌雄各 2 匹）及び 10.0 MIU/kg（雌雄各 3 匹）を隔日 2 週間皮下投与（7 回投与）し、10.0 MIU/kg の雌雄各 1 匹については 28 日間の回復期間が設定された。**G90**投与群において、投与 4 時間後に 0.2 ~ 1.7 体温上昇が認められた。**G90**初回投与後、血清中ネオプテリン及び 2',5'-OAS 濃度は上昇し、試験 2 日目における投与前値に対する血清中ネオプテリンの誘導比は、1.0 及び 10.0 MIU/kg 投与群でそれぞれ約 21 ~ 38 及び約 9 ~ 55 であり、投与期間中維持された。同様に血清中 2',5'-OAS

の誘導比は、1.0 及び 10.0 MIU/kg 投与群で、雄においてそれぞれ約 6~26 及び 15~44、雌においてそれぞれ約 5~11 及び 7~9 であった。また、初回投与後 13 及び 15 日目に抗 G90 抗体が検出され、22 及び 23 日目以降で中和抗体の発現が認められた。

G92、2 週間皮下投与 (P9216-93-01 試験)

サル (各群雌雄各 2 匹) に溶媒 (1.5 %HSA-注射用滅菌水 1.0 mL)、G92 (0.1、0.25、1.0 及び 10.0 MIU/kg) を隔日 2 週間皮下投与 (7 回投与) し、10.0 MIU/kg の 2 匹については 25 日間の回復期間が設定されている。G92 (1.0 及び 10.0 MIU/kg) 投与群において、投与 4 時間後に約 0.2~1.7 の体温上昇が認められた。G92 初回投与後、血清中ネオプテリン及び 2',5'-OAS 濃度は上昇し、投与期間中維持された。試験 7 日目における投与前値に対する血清中ネオプテリンの誘導比は、溶媒群において 0.67 であるのに対して、G92 (10.0 MIU/kg) 投与群では 1.33 であった。また、試験 7 日目における投与前値に対する 2',5'-OAS の誘導比は溶媒群で 0.71 であるのに対し、G92 (0.1、0.25、1.0 及び 10.0 MIU/kg) 投与群においては、それぞれ 2.81、16.3、18.7 及び 20.5 であった。

G92、6 週間皮下投与 (P9216-93-05 試験)

当該試験は予備試験であるため、参考資料として提出されている。

雄性サル (各群 3 匹) に溶媒 (1.5 %HSA-注射用滅菌水 1.0 mL) 又は G92 (1.0 MIU/kg) を隔日 6 週皮下投与 (21 回投与) したとき、G92 の初回投与の投与前値に対する血清中ネオプテリン誘導比は、試験 2 日目において 2.7~4.7 倍上昇し、2',5'-OAS 誘導比は試験 2 日目において 2 匹でそれぞれ 13.5 倍及び 15.7 倍上昇、試験 13 日目に残りの 1 匹で 8.8 倍上昇した。血清中 G92 活性の消失及び中和抗体の検出に伴い、21 日~35 日後に血清中ネオプテリン及び 2',5'-OAS 濃度は投与前値まで低下した。

G94 週 1 回筋肉内投与、G95 併用 6 ヶ月、6 ヶ月回復 (P9588-98-02 試験)

G95 は活性化 T 細胞上の CD40 リガンド (CD154) に結合し G94 に対する抗体反応を阻止することにより中和抗体の産生を抑制する。G94 と G95 を併用投与することで、G94 に対する抗体反応が阻害されるため、6 ヶ月間の G94 投与が可能である。サル (各群雌雄各 4 匹) に、生理食塩液、G94 又は G95 を週 1 回筋肉内投与し、G94 単独群では中和抗体発現のため 14 週目 (14 週目以降は回復期) に、他の群 [生理食塩液対照群、G95 単独群、低用量併用群 (G94: 30 µg、G95: 5 µg)、中用量併用群 (G94: 30 µg、G95: 20 µg) 及び高用量併用群 (G94: 60 µg、G95: 20 µg)] では投与終了時の 26 週目に雌雄各 2 匹が剖検され、6 ヶ月の回復期間を設け全投与群とも残りの雌雄各 2 匹は 52 週目に剖検された。

生理食塩液対照群及び G95 単独群において血清中ネオプテリン濃度は投与期間中、投与前後で大きな変化は認められなかった。一方、G94 単独群及び低用量併用群の雄では、3~5 週目までの間、血清中ネオプテリン濃度は上昇したが、その後徐々に低下し、8 週目までに投与前値と同

程度となった。低用量併用群の雌、中用量及び高用量併用群では、血清中ネオプテリン濃度は投与期間中投与前値を上回り、回復期間において投与前値又は投与前値以下に低下した。体温については、生理食塩液対照群の雄で投与開始 2 週目以降、投与開始 4 日前と比較して体温が低下したが、その他の群では投与開始から 4~12 週目まで投与開始 4 日前と比較して体温は上昇し、その後は低下した。G94 単独投与群では 50 日目までに抗 G94 中和抗体の発現が認められ、57 日目までに G94 の抗ウイルス活性が消失した。G95 を併用すると、抗 G94 中和抗体が阻害されたため G94 の曝露期間が延長した。また、G95 併用時に G94 を 30 µg から 60 µg に増量しても血清中ネオプテリン濃度の上昇及び体温上昇に変化はなく、G94 の 30 µg の筋肉内投与により血清中ネオプテリン濃度の上昇は頭打ちとなる可能性が示唆された。

3) 本薬の 3 製剤間 (G94、G90 及び G92) *in vivo* 比較試験

G94、G90 又は G92 単回静脈内又は皮下投与 (P9418-94-01 試験)

サル(合計 12 匹、各群雌雄 1 匹、計 6 群)に G94、G90 又は G92 を 1、5 及び 9 日目に静脈内 (1.0 MIU/kg) 又は皮下 (10.0 MIU/kg) に、各群で 3 被験物質をクロスオーバー法で投与した時、静脈内投与 24 時間後の 2',5'-OAS 濃度 (平均値±標準偏差) は G94 群で 4.69 ± 9.39、G90 群で 2.12 ± 1.97、G92 群で 5.44 ± 9.01 pmol/dL (2',5'-OAS 誘導比はそれぞれ 1.24、1.22 及び 1.56)、皮下投与 24 時間後の 2',5'-OAS 濃度 (平均値±標準偏差) は G94 群で 14.63 ± 24.99、G90 群で 6.09 ± 12.64、G92 群で 4.54 ± 7.38 pmol/dL (2',5'-OAS 誘導比はそれぞれ、1.65、0.83 及び 1.64) であり、誘導の程度にかなりのばらつきが認められたため、3 製剤間の薬理学的プロファイルの類似性は結論付けられなかった。

G94 又は G90 2 週間隔日皮下投与 (P9418-94-02 試験)

サル(各群雌雄 3 匹、ただし、生理食塩液群のみ雌雄各 2 匹)に生理食塩液、溶媒 (1.5 % HSA)、G94 (0.25 及び 10.0 MIU/kg) 又は G90 (10.0 MIU/kg) を隔日 2 週間皮下投与 (7 回投与) した時、溶媒群では血清中ネオプテリン濃度及び 2',5'-OAS 濃度がほとんどあるいは全く上昇しなかったが、G94 (0.25 MIU/kg) 群では血清中ネオプテリン濃度及び 2',5'-OAS 濃度が 14 日の時点で約 2~3 倍上昇した。G94 (10.0 MIU/kg) 群及び G90 (10.0 MIU/kg) 群においても血清中ネオプテリン濃度及び 2',5'-OAS 濃度の上昇が同等に認められ、これらの誘導に明確な性差は認められず、雌雄両方を併せた幾何平均で、試験 14 又は 15 日目の投与前値に対する血清中ネオプテリンの誘導比はそれぞれ 6.4 及び 6.6 であり、2',5'-OAS の誘導比は 6.9 及び 9.8 であった。

G92 又は G90 4 週間及び 9 週間隔日皮下投与 (P9216-93-04 試験)

サルに生理食塩液、溶媒 (1.5 % HSA)、G92 (0.25、1.0 及び 10.0 MIU/kg) 又は G90 (10.0 MIU/kg) を 4 週間 (14 回投与、各群雌雄 2 匹、G92 10.0 MIU/kg 群及び G90 群は各群雌雄 3 匹) 及び G92 (0.25 及び 1.0 MIU/kg) 又は溶媒を 9 週間 (30 回投与、G92 群のみ、各群雌雄 1 匹) 隔日皮下投与した時、G92 及び G90 群のいずれの濃度においても、投与 15 日目の

投与前値に対する血清中ネオプテリン濃度の誘導比は 2.5~5.4 であった。G92 投与群で投与 15 日目の投与前値に対する 2',5'-OAS の誘導比は 7~30 の範囲で上昇した。G90 投与群で投与 15 日目の投与前値に対する 2',5'-OAS の誘導比は約 34 であった。G92 群 (0.25 及び 1.0 MIU/kg) では、中和抗体の発現により 27 又は 28 日には、血清中ネオプテリン及び 2',5'-OAS 濃度は投与前値まで低下し、その後 5 週間の投与期間中変化は認められなかった。

4) G94 凍結乾燥製剤と液状製剤の *in vivo* 比較試験 (P9418-01-01 試験)

雄性サル (各群 6 匹) に G94 凍結乾燥製剤 (HSA 含有) (30 µg、1.0 mL) 又は液状製剤 (HSA 非含有) (30 µg、0.5 mL) をそれぞれ単回筋肉内投与した時、全動物において、投与 12 時間後までに血清中ネオプテリン濃度の上昇が認められ、投与 21 日後までに投与前値まで低下し、これら両製剤での G94 の生物活性、最高血清中濃度及び最高血中濃度到達時間は同様と考えられている。

(2) 副次的薬力学試験

適切な動物モデルが存在しないため、副次的薬力学試験は実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

IFNβ-1a はげっ歯類に対する薬理作用が認められないため、サルを用いた安全性薬理試験が実施されている。また、本薬の非臨床開発時点において安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号審査管理課長通知) は示されておらず、安全性薬理試験としてサルでの循環器系安全性試験 (G92 を投与) のみが実施された。また中枢神経系及び心血管系に対する G92、G90 及び G94 の作用については、反復投与毒性試験において追加で評価された。このように、安全性薬理試験は独立した試験として実施されていないが、反復投与毒性試験において、循環器、呼吸器、腎臓及び中枢神経系に対する毒性は認められておらず (「3. 非臨床に関する資料 () 毒性試験成績の概要」の項参照)、国内外の臨床試験結果及び市販後の安全性情報から本薬の筋肉内投与時に重大な安全性上の懸念が生じる可能性は極めて低いと考えられている。

1) G92 皮下投与時の心血管系への影響 (P9216-93-03 試験)

サル (各群雌雄 1 匹) を用いて、第 1 群には試験 1 日目に生理食塩液、試験 8 日目に G92 (10.0 MIU/kg) が単回皮下投与され、第 2 群には試験 1 日目に G92 (10.0 MIU/kg)、8 日目に生理食塩液が単回皮下投与された。生理食塩液又は G92 (10.0 MIU/kg) の皮下投与後には全 4 匹中 3 匹でリンパ節の肥大が認められたが、一般状態、理学的検査 (体重、心拍数、直腸温、血圧及び心電図)、血液学的検査及び生化学的検査に顕著な変化は認められなかった。リンパ節の肥大に関して、初回投与が生理食塩液又は G92 のいずれの投与群でも認められており、1 日目に生理食塩液を投与したサルでのリンパ節肥大は、8 日目の G92 投与により増強しなかったことから、鼠径部の大腿血管から採血したときの影響と考えられている。なお、全ての個体において、G92 (10.0 MIU/kg) 投与 4 時間後に体温上昇が認められた (0.5~1.8)。

< 審査の概略 >

(1) G92、G90及びG94の3製剤における薬理作用の類似性について

機構は、サルを用いた G94、G90及び G92の静脈内及び皮下投与薬物動態試験 (P9418-94-01 試験) において、G90による 2',5'-OAS 誘導比が低いと考えられるが、この結果を踏まえ、3製剤における薬理作用の類似性について申請者の見解を求めた。

申請者は、G94、G90及び G92の静脈内及び皮下投与薬物動態試験 (P9418-94-01 試験) においては、全ての投与群で 2',5'-OAS 濃度の誘導にかなりのばらつきが認められ、さらに 2',5'-OAS 濃度が次回投与時まで投与前値まで低下しなかったことから、本試験において3製剤の類似性を評価することはできないと考えるが、反復皮下投与毒性試験 (P9216-93-04 及び P9418-94-02) における 2',5'-OAS 誘導比は3製剤間で類似しており、これら3製剤の 2',5'-OAS 誘導比に大きな違いはないと考える旨を説明した。

機構は、G94、G90及び G92の静脈内及び皮下投与薬物動態試験 (P9418-94-01 試験) において、2',5'-OAS 濃度が次回投与時に投与前値まで低下するまでの回復期を設定していない理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、G94、G90及び G92の静脈内及び皮下投与薬物動態試験 (P9418-94-01 試験) は3製剤の薬物動態の相違を評価することが目的であり、抗ウイルス作用が投与前値まで低下する間隔のみを基に設定していたためであると説明した。

機構は、G94、G90及び G92の静脈内及び皮下投与薬物動態試験 (P9418-94-01 試験) は、本来薬物動態を評価するための試験であり、2',5'-OAS 濃度が次回投与時に投与前値まで低下していないことから、当該試験結果に基づき3製剤における薬理作用の類似性を厳密に比較して評価することは困難であるとする。また、反復皮下投与毒性試験 (試験 P9216-93-04 及び試験 P9418-94-02) は3製剤を同時に比較した試験ではないため、3製剤間の類似性については明確に示されていないものとする。さらに、G92のアミノ酸配列が G94及び G90と明らかに異なることから、G92を用いて実施されている薬理試験結果から申請製剤 (G94) の薬理作用、特に定量的な評価を行うことは困難であると判断するが、G90及び G94を用いて実施された薬理試験の成績から、本薬の薬理学的プロファイルは明らかになっているものとする。

(2) 多発性硬化症の病態モデルについて

機構は、MS の疾患モデルにおける本剤の影響について検討していないことの妥当性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、MS の疾患モデルとしては、実験的自己免疫性脳脊髄液炎 (EAE)、タイラー脳脊髄炎ウイルスによるマウス免疫性脱髄疾患 (TMEV-IDD) など幾つかの動物モデルが存在するが、ヒトの MS の病態とは異なる点も多く認められ、ヒト IFN β はげっ歯類を用いたモデルでは反応を示さない (Hertz F, *Agents Actions*, 16: 397-403, 1985) ことから評価に用いていないことを説明した。その上で申請者は、近年ラット急性 EAE モデルを用いた IFN β -1a の報告 (Wender M, *Foria Neuropathol*, 39:

91-93, 2001)、ラット、マーモセット及びサル EAE モデルとヒト MS の病態を比較し、マーモセットのモデルでヒト IFN β が幾つかの臨床的効果を示しモデルとして適しているとの報告 (Bert A, *immunology Today*, 21:290-296, 2000)、ラットで遺伝子組み換え型ラット IFN β が EAE 発症を防いだが、投与中止により致死的増悪が誘発されたとの報告 (van der Meide PH et al, *Neuroimmunol*, 84: 14-23, 1998) などもあるが、遺伝子組換えヒト IFN β -1a に対し薬力学的反応を示す MS の疾患モデルは、本薬の開発当初において確立されていなかったことを併せて説明した。

機構は、MS の疾患モデルを用いて本薬の薬理作用についても今後検討すべきであると考え、開発時期等も考慮し本薬の有効性については、臨床試験結果等も含めて総合的に判断することが適切と考える。

(3) 本薬の多発性硬化症に対する作用機序について

機構は、MS の発症機序及び MS に対して現在考えられている本薬の作用機序について申請者に説明を求めた。

申請者は、MS の発症機序及び臨床症状の発現に寄与する本薬の主要な作用機序は特定されていないことを説明した上で、現在想定されているそれぞれの機序について以下のように説明した。

MS の炎症及び増悪には、タイプヘルパー T 細胞 (Th1) が深く関与していると考えられており、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) により血液脳関門が破壊され、Th1 を含む炎症性細胞の中樞神経系への流入が亢進する (Chandler S et al, *J Neuroimmunol*, 72: 155-161, 1997)。さらに、Th1 から産生される IFN γ 等のサイトカインにより活性化されたミクログリアやマクロファージ等の貪食細胞や髄鞘及び乏突起膠細胞表面の抗原に対する自己抗体により髄鞘及び乏突起膠細胞が破壊され、脱髄が生じると考えられている (Noseworthy JH et al, *N Engl J Med*, 343: 938-952, 2000)。また、本薬の MS に対する作用機序としては、抗炎症性サイトカインである IL-10 の産生、Th1 による細胞障害性反応の抑制、及び組織マトリックスメタロプロテアーゼ阻害物質 (TIMP) の誘発による MMP の減少等により薬効を発揮していると考えられている (Byrnes AA et al, *ANN Neurol*, 51: 165-74, 2002, Doboys B et al, *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 47: 7-16, 1999, Galboiz Y et al, *J Neuroimmunol*, 131: 191-200, 2002)。

機構は、本薬は多彩な薬理作用を有しており、MS に対してどのような機序が最も有効であるのかは明確ではないものの、現在得られている知見から適切に考察されているものと考え、以上について了承した。

(4) 安全性薬理試験について

機構は、アミノ酸配列が G94 及び G90 とは明らかに異なる G92 を用いて安全性薬理試験 (心血管系に及ぼす影響) が実施されていることについて申請者の見解を求めた。

申請者は、G92 と申請製剤である G94 の免疫調節作用及び受容体結合活性は類似しているが、抗ウイルス活性及び細胞増殖抑制作用について、G92 は G94 よりもそれぞれ約 40 % 及び約 38 % 強い作用を示していること、G92 は、天然型 h-IFN β -1a の塩基配列を示すたん白質

(60%)と、101位がフェニルアラニンで置換されたアミノ酸配列変異体(40%)の混合物であり、アミノ酸配列変異体の活性は天然型 h-IFN β -1a の約 2 倍であると考えられること、また、安全性薬理試験における G92 の投与量 (33 μ g/kg) は、体重 60kg のヒトでは 1980 μ g に相当し、ヒトにおける G94 の有効投与量である 30 μ g の約 66 倍 (天然型アミノ酸配列を持つたん白質の投与量として約 40 倍) であることなどから、G92 より得られた安全性データを用いて G94 の安全性を担保することは可能であると考えられる旨を説明した。

機構は、G92 により実施された安全性薬理試験の結果に基づき、申請製剤の安全性を直接的に評価することは困難であるが、試験が実施された時期等も考慮し再試験を実施する必要はないと判断した。また、当該試験成績は参考になるものと考えており、G94 及び G90 の反復毒性試験の結果等と併せて本剤の非臨床における安全性を評価することは可能と考えるが、臨床試験の結果も踏まえて判断する必要があると考える。

() 薬物動態試験成績の概要

IFN β -1a (本薬) の 3 製剤 (G90、G92 及び G94、P9418-01-01 試験を除き、凍結乾燥製剤を使用) を用いた薬物動態試験が実施され、ラット、ウサギ及びサルでの単回もしくは反復投与時の血清中 IFN β -1a 動態に関する試験成績が提出された。血清中の IFN β -1a 濃度はヒト細胞変性効果測定法 (CPE 法) を用いて測定した抗ウイルス活性として示されている。

< 提出された資料の概略 >

(1) 吸収

1) 単回投与試験成績

ウサギを用いた G90 及び G92 の静脈内投与薬物動態試験 (4.2.2.2.1-1: P9317-94-03 試験) 雄性ウサギ (各群 n=3) に G90 又は G92 を単回静脈内投与 (1.0 MIU/kg、交叉比較法) した時、血清中 IFN β -1a 濃度 (抗ウイルス活性) の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、G90 又は G92 の薬物動態に差は認められなかった。

表 ウサギに G90 又は G92 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

被験物質	C _{max} (IU/mL \times 10 ³)	AUC _{0-∞} (IU \cdot hr/mL \times 10 ³)	Vd _{ss} (L/kg)	CL (L/kg/hr)	MRT (hr)	t _{1/2} (hr)
G90 1.0 MIU/kg (5 μ g/kg)	14.4 (8.0-16.0)	5.9 (4.2-8.2)	0.16 (0.11-0.25)	0.17 (0.12-0.24)	0.93 (0.75-1.15)	1.82 (0.82-3.64)
G92 1.0 MIU/kg (33 μ g/kg)	12.7 (8.0-16.0)	3.8 (2.7-4.8)	0.15 (0.09-0.27)	0.26 (0.20-0.37)	0.59 (0.41-0.85)	0.99 (0.57-1.3)

幾何平均値 (範囲)

サルを用いた G90 の静脈内、皮下及び筋肉内投与薬物動態試験 (4.2.2.2.1-2: P9015-93-02 試験)

雌雄サル (n=1 又は 2) に G90 を単回静脈内投与 (0.25 MIU/kg)、単回皮下投与 (1.0 及び 10.0 MIU/kg) 又は単回筋肉内投与 (1.0 MIU/kg) した時、血清中 IFN β -1a 濃度 (抗ウイルス活性) の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、雌雄差は認められなかった。単回静脈内投与後 8 日目に

実施された抗体分析の結果からは、G90に対する抗体は確認されなかった。

表 サルにG90を単回静脈内、筋肉内及び皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	性別	例数	投与量 (MIU/kg)	C _{max} (IU/mL)	T _{max} (hr)	AUC ^a (IU·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	F _{AB} (%)
筋肉内	雄	1	1.0	160	1.0	3,050	NA	108
筋肉内	雌	1	1.0	320	1.0	3,753	NA	203
静脈内	雄	2	0.25	NA	NA	382、1,038	1.6、3.4	NA
静脈内	雌	2	0.25	NA	NA	402、522	1.6	NA
皮下	雄	2	1.0	80、320	2.0、8.0	605、4,600	NA	40、111
皮下	雌	2	1.0	160、320	2.0、4.0	2,910、5,640	NA	181、270
皮下	雄	1	10.0	6,400	4.0	90,557	NA	319
皮下	雌	1	10.0	12,800	4.0	108,477	NA	588

a AUC値は、筋肉内及び皮下投与経路の場合、投与0時間後から最終測定可能濃度まで (AUC_{0-t})、静脈内投与経路の場合、投与0時間後から無限大時間まで (AUC_{0-∞}) の値として計算した。

NA：測定又は算出せず

サルを用いたG92の静脈内、皮下及び筋肉内投与薬物動態試験 (4.2.2.2.1-3: P9216-93-02 試験)

雌雄サル (n=1 又は 2) にG92を単回静脈内投与 (0.25 MIU/kg)、単回皮下投与 (1.0 及び 10.0 MIU/kg) 又は単回筋肉内投与 (1.0 MIU/kg) した時、血清中IFNβ-1a濃度 (抗ウイルス活性) の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、雌雄差は認められなかった。単回投与後8日目に実施された抗体分析の結果からは、G92に対する抗体は確認されなかった。

表 サルにG92を単回静脈内、筋肉内及び皮下投与した時の薬物動態パラメータ

投与経路	性別	例数	投与量 (MIU/kg)	C _{max} (IU/mL)	T _{max} (hr)	AUC ^a (IU·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	F _{AB} (%)
筋肉内	雄	1	1.0	480	4.0	3,376	NA	117
筋肉内	雌	1	1.0	320	1.0	4,758	NA	78
静脈内	雄	2	0.25	NA	NA	672、767	1.3、1.3	NA
静脈内	雌	2	0.25	NA	NA	533、2,512	1.7、1.6	NA
皮下	雄	2	1.0	240、160	4.0、8.0	1,810、5,876	NA	63、204
皮下	雌	2	1.0	160、320	4.0、8.0	2,210、2,810	NA	36、46
皮下	雄	1	10.0	3,200	2.0	62,438	NA	217
皮下	雌	1	10.0	3,200	4.0	32,170	NA	53

G92 : 0.25 MIU/kg = 0.825 µg/kg、G92 : 1.0 MIU/kg = 3.3 µg/kg、G92 : 10 MIU/kg = 33.3 µg/kg

a 筋肉内及び皮下投与：AUC_{0-t}、静脈内投与：AUC_{0-∞}

NA：測定又は算出せず

サルを用いたG94、G90及びG92の静脈内及び皮下投与薬物動態比較試験 (4.2.2.2.1-4: P9418-94-01 試験)

雌雄サル (n=6) にG90、G94及びG92を単回静脈内投与 (1.0 MIU/kg) 又は単回皮下投与 (10.0 MIU/kg) した時、血清中IFNβ-1a濃度 (抗ウイルス活性) の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血清中IFNβ-1a濃度 (抗ウイルス活性) のC_{max}及びAUCに、3製剤 (G90、G94及びG92) 間で差は認められなかった。

表 サルにG90、G94及びG92を単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	静脈内投与			皮下投与		
	G90	G94	G92	G90	G94	G92
C _{max} (IU/mL)	13,859 ± 2,369	16,419 ± 5,621	15,359 ± 5,725	6,217 ± 2,620	6,933 ± 4,710	5,333 ± 1,652
AUC ^a (IU·hr/mL)	13,426 ± 4,531	16,450 ± 6,173	13,376 ± 4,003	95,840 ± 36,690	99,625 ± 66,857	87,754 ± 24,782

薬物動態 パラメータ	静脈内投与			皮下投与		
	■G90■	■G94■	■G92■	■G90■	■G94■	■G92■
Vd _{ss} (L/kg)	1.70 ± 1.58	1.40 ± 0.70	1.58 ± 0.59	NA	NA	NA
CL (L/kg/hr)	0.35 ± 0.11	0.27 ± 0.07	0.32 ± 0.08	NA	NA	NA
t _{1/2} (hr)	3.3 ± 1.6	3.6 ± 2.1	3.5 ± 1.9	NA	NA	NA

a AUC 値は、投与 0~24 時間まで、N/A=測定又は算定せず、平均値±標準偏差(n=6)

サルを用いた ■G94■凍結乾燥製剤及び ■G94■液状製剤 (HSA 非含有) の薬物動態比較試験 (4.2.2.2.1-5: P9418-01-01 試験)

雄性サル (各群n=6) に ■G94■ (凍結乾燥製剤又は液状製剤 (HSA非含有)) を単回筋肉内投与 (30 µg (6.0 MIU)/匹) した時、血清中IFNβ-1a濃度 (抗ウイルス活性) のC_{max} (平均値±標準偏差) は、凍結乾燥製剤又は液状製剤 (HSA非含有) でそれぞれ 1,310 ± 627 IU/mL、1,950 ± 1,031 IU/mLであり、AUC (平均値±標準偏差) はそれぞれ 11,858 ± 4,274 IU・hr/mL、14,398 ± 5,600 IU・hr/mLであり、2 製剤 (凍結乾燥製剤、液状製剤) 間に有意差は認められなかった。

2) 反復投与試験成績

サルを用いた ■G90■反復皮下投与試験 (4.2.2.2.2-2: P9015-93-01 試験)

サル (各群雌雄各 n = 3) に ■G90■ を隔日 2 週間反復皮下投与 (1.0、10.0 MIU/kg) した時、投与 4 時間後及び 48 時間後の血清中 IFNβ-1a 濃度 (抗ウイルス活性: 平均値) は下表のとおり、上昇傾向が認められた。試験開始後 13 日目又は 15 日目に抗 ■G90■ 結合抗体が検出され、投与終了後の回復期間中の動物において 22 日目又は 23 日目以降には、多量の中和抗体が発現していた。

表 サルに ■G90■ の投与 4 及び 48 時間後の平均血清中抗ウイルス活性 (IU/mL)

投与量 (MIU/kg)	1.0	10.0
1 日目: 投与 4 時間後	320	4,000
3 日目: 投与 48 時間後	ND	150
7 日目: 投与 4 時間後	560	6,200
9 日目: 投与 48 時間後	45	400
13 日目: 投与 4 時間後	808	11,100
15 日目: 投与 48 時間後	ND	667

ND: 検出限界以下

サルを用いた ■G94■及び ■G90■の反復皮下投与試験 (4.2.2.2.2-4: P9418-94-02 試験)

サル (各群雌雄 n=2 又は 3) に ■G94■ (0.25、10.0 MIU/kg) 又は ■G90■ (10.0 MIU/kg) を 13 日間隔日反復皮下投与した時、初回投与 4 時間後の血清中 IFNβ-1a 濃度 (抗ウイルス活性) は ■G94■ 投与群で 20 ~ 160 IU/mL (0.25 MIU/kg)、3200 ~ 6400 IU/mL (10.0 MIU/kg)、■G90■ 投与群で 3200 ~ 12800 IU/mL (10.0 MIU/kg) であった。試験開始後 15 日目までに ■G94■ 又は ■G90■ を投与したほとんどのサルで抗 IFNβ-1a 抗体が検出され、また、15 日目に認められた中和抗体は 29 日目及び 42 日目にも持続して存在し、抗体価は上昇した。

(2) 分布

IFNβ-1a とそのペプチド分解物の追跡と定量は不可能に近いと推察されること、分解による変動と分析法の限界によって、IFN は血管コンパートメント外では測定が困難であることから、組織分

布試験は実施されなかった。また、中枢神経系への本薬の透過及び動態に関する試験も実施されなかった。

(3) 代謝

本薬の肝代謝能に及ぼす影響を検討する目的で、反復投与時の肝臓内チトクローム P450 (CYP) 活性が検討された (4.2.2.4-1: P9418-94-08 試験)。雌雄サルの皮下に ■G90■ (10.0 MIU/kg) 又は ■G94■ (0.25、10.0 MIU/kg) を 13 日間隔日投与し、15 日目 (最終投与 2 日後) に採取した肝臓切片からミクロソームを調製したとき、ミクロソームタンパク量、総 CYP 含量及び CYP1A2、CYP2B、CYP2E、CYP3A、CYP4A 代謝活性に変化 (溶媒対照と比較して 3 倍以上の上昇又は低下) は認められなかったが、雌サルの ■G94■ (0.25 MIU/kg) 投与群では CYP1A1 活性が溶媒投与群と比較して 3~3.5 倍高値を示した。

(4) 排泄

排泄については検討されていない (審査の概略 (2) 参照)。

(5) 薬物動態学的相互作用

雌雄サルの筋肉内に凍結乾燥製剤 ■G94■ を 6 ヶ月間週 1 回反復投与し、IFN β -1a に対する中和抗体産生阻害を目的として、ヒト・モノクローナル抗体 ■G95■ (活性化 T 細胞上の CD40 リガンドに結合し、CD40 とそのリガンドとの相互作用を阻害する) が併用投与された (4.2.2.6-2: P9588-98-02 試験)。■G94■ (30 μ g) 単独投与群、低用量併用群 (■G94■: 30 μ g、■G95■: 5 mg/kg)、中用量併用群 (■G94■: 30 μ g、■G95■: 20 mg/kg) 及び高用量併用群 (■G94■: 60 μ g、■G95■: 20 mg/kg) の血清中抗ウイルス活性 (各群 n=8) は、xG94■ 単独投与群で投与後 57 日目までに検出限界 (15 IU/mL) 以下となったが、低用量併用群では 8 例中 3 例、中用量及び高用量併用群では全例で血清中抗ウイルス活性が投与後 176 日目まで検出され、抗体 ■G95■ 併用により ■G94■ の暴露期間が延長されることが示唆された。

< 審査の概略 >

(1) 非臨床薬物動態試験においてヒト細胞変性効果測定法 (CPE 法) を用いて測定した血清中 IFN β -1a 濃度値の妥当性について

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績における血清中 IFN β -1a 濃度 (抗ウイルス活性) をヒト細胞変性効果測定法 (CPE 法) を用いて測定したことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、製造ロットの異なる 6 MIU/mL のレファレンススタンダード 2 検体 (ヒト IFN β 標準品) を、それぞれの力価期待値が 160 IU/mL 及び 320 IU/mL になるようにサルの血清を用いて希釈し、ヒト血清中のヒト IFN β -1a 濃度 (抗ウイルス活性) を測定する試験法と同測定法で行った時、力価期待値が 160 IU/mL (2.20 log IU/mL) のアッセイスタンダードの力価測定値の 95 %信頼区間は 2.11

~2.19 log IU/mL、力価期待値が 320 IU/mL (2.51 log IU/mL) のアッセイスタンダードの力価測定値の 95%信頼区間は 2.50~2.52 log IU/mL であり、標準品の力価期待値が測定値の 95%信頼区間に入るか、近い値を示したことから動物種の違いによる補正は必要ないと考えたことを説明した。また、申請者は、各試験においては試験試料及び標準試料をそれぞれ試験に用いた動物種の血清で希釈して測定を行ったことを併せて説明した。

機構は、動物血清での検量線等を作成しておらず、検討が不十分であると考え、非臨床薬物動態を検討した全ての試験において試験試料及び標準試料を試験に用いた動物種の血清で希釈して測定を行っており、明らかな影響が認められる結果は認められていないこと及び試験が実施された時期等も考慮し、以上について了承した。

(2) 本薬の分布、代謝及び排泄について

機構は、本薬の組織分布、代謝及び排泄に関する試験を実施しなかったことの妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は、IFN の一般的な分布特性として、毛細血管の静脈血により、またはリンパへの吸収を通して全身循環系に到達し (Bocci V et al, *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 9: 91-133, 1992, Bocci V et al, *J Biol Resp Mod*, 7: 390-400, 1988) 血漿タンパクとは結合せず、肝臓、脾臓、骨髄及びリンパ節に入り (Pessina GP et al, *IRCS Med Sci*, 14: 415-416, 1986) 少量の IFN が腎系球体、腸絨毛、皮膚、滑膜組織及び内分泌腺に入り、筋肉、中枢神経系、皮下組織及び骨への組織分布量は少ないと考えられており、類薬 (IFN β : 3 製剤及び IFN α : 1 製剤) で検討されている放射性標識体を用いた試験では、腎臓、肝臓、脾臓及び肺で高い放射能濃度が示された (類薬の添付文書または審査報告書) ことから、本薬においても同様の分布を示すと考えていることを説明した。また、申請者は、放射性標識 IFN β -1b をラットに投与して得られた血清及び尿を分析した結果から、投与された IFN は低分子代謝物に分解されて排泄され则认为られているものの、IFN の代謝経路及び分解産物の同定は困難であること、非経口投与した IFN は (1) 体温による熱不活性化、(2) プロテアーゼによる分解 (Cesario TC et al, *PSEBM*, 1030-1032, 1973) で排泄され则认为られていること、類薬 (IFN β) に関して放射性標識体を用いて検討されているラットの試験において、尿中排泄率 (73~85%) 及び糞中排泄率 (約 5%) は試験間で類似しており、尿中には活性物質の排泄が認められていないことから、体内に入った本薬は活性を持たない分解物として主に尿中に排泄され则认为していると説明した。

機構は、非臨床薬物動態試験は、適切な定量法を用いて検討すべきであり、検討が不十分であることは否めないと考え、類薬の薬物動態特性、外国における本剤の安全性情報、類薬の国内外の安全性情報等も考慮すると、本剤の薬物動態特性についての考察は可能と考えられ、以上について了承して差し支えないと考える。

(3) 3 製剤 (G94、G90 及び G92) の薬物動態における類似性について

機構は、G92 はアミノ酸配列変異体との混合物であるが、開発段階で用いられた 3 製剤

(G94、G90及びG92)の薬物動態上の類似性について説明を求めた。

申請者は、例数の少ない動物実験において生物学的同等性の判定基準による評価方法を用いて評価することは困難であるため、これら3製剤の薬物動態学的同等性について厳密な検討は実施していないが、各3製剤の薬物動態パラメータを比較すると、単回静脈内投与時、単回皮下投与時のいずれにおいても製剤間に大きな差は認められていないと説明した。

機構は、非臨床試験にのみ使用されているG92について、他の製剤(G94及びG90)との厳密な生物学的同等性については検討されておらず、各試験での薬物動態パラメータに大きなばらつきが認められるため明確に結論付けることは困難であるが、サルにおける3製剤(G94、G90及びG92)の静脈内及び皮下投与試験(試験 P9418-94-01)、ウサギにおけるG90とG92単回静脈投与試験(試験 P9317-94-03)、サルにおけるG94とG90の反復皮下投与試験(試験 P9418-94-02)等の結果から、これら製剤間で薬物動態学的に大きな差は認められていないと考えて差し支えないものと判断する。

() 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

毒性試験は、IFN β -1aの3製剤(G92、G90、G94)を用いて実施された。G90とG94の同等性について、2週間の隔日投与で実施されたサルでの皮下投与試験の結果から、曝露量が最高となる投与後2週間における体温の上昇及び摂餌量低下はG90とG94ではほぼ同程度であり、これら製剤の毒性発現形式は類似していると考察されている。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、マウス、ラット及びモルモットを用いて静脈内投与及び皮下投与により実施された。

マウス皮下投与は300 MIU/kg (G92)で実施され死亡、毒性徴候等は見られず、概略の致死量は300 MIU/kg以上と判断されている。マウス静脈内投与では39.15 MIU/kg (G90)で死亡、毒性徴候等は認められず、概略の致死量は39.15 MIU/kg以上と判断されている。マウス静脈内投与試験は100 MIU/kg (G92)及び溶媒群で体重減少が認められたが、その後回復し、概略の致死量は100 MIU/kg以上と判断されている。ラット静脈内投与では39.15 MIU/kg (G90)で死亡、毒性徴候等は見られず、概略の致死量は39.15 MIU/kg以上と判断されている。モルモット皮下投与は2、6、10、14及び18 MIU/kg (G90)の用量で実施されたが死亡、毒性徴候等は認められず、概略の致死量は18 MIU/kg以上と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与試験としてG92を用いたラット28日間皮下投与試験、G94、G90及びG92を用いたサルでの2~9週間皮下投与7試験、G94を用いたサルでの6ヶ月間筋肉内投与試験の計8試験実施された。

1) ラット ■G92■皮下投与(28日間)(P9216-93-12試験)

ラット隔日27日間皮下投与(14回投与)は、生理食塩液、溶媒(1.5% HSA) ■G92■の0.5、2.0及び20.0 MIU/kgで実施され、0.5 MIU/kg群で1匹は投与13日に尾部障害のために切迫殺されたが、採血時に生じた障害と判断され、薬剤との因果関係は否定されている。皮下リンパ組織の炎症、リンパ網内系過形成及びリンパ節腫大が投与群及び溶媒群において同様の発現率で認められ、異種タンパクに対する種特異的免疫反応の可能性が高いと考えられた。投与終了時において全ての投与群でIFN β 結合抗体産生が認められた。認められた所見は毒性学的な意味はなく無毒性量は20.0 MIU/kgと判断されている。

2) サル ■G90■皮下投与(2週間)(P9015-93-01試験)

サル隔日2週間皮下投与(7回投与)は、溶媒(1.5% HSA) ■G90■の1.0及び10.0 MIU/kgで実施された、溶媒群及び10.0 MIU/kg群の雌雄各1匹については28日間の回復期間が設定された。本試験で死亡例はなく、投与直後に用量依存的に軽度の体温上昇が認められたが、反復投与により増悪する傾向は認められなかった。1.0 MIU/kg群で白血球数、リンパ球数(絶対数)の減少が認められたが10.0 MIU/kg群で変化は認められなかった。投与全群で血小板数が用量依的に減少したが、回復期間後は投与前値に回復していた。全ての動物で投与部位の炎症と出血が認められたがHSAに起因するものと考えられている。また、肝臓のKupffer細胞と一致するジヌソイド内皮細胞の空胞化が認められた。投与終了時には抗■G90■結合抗体が、回復期間後では中和抗体が確認された。これら所見及び免疫学的所見は機能障害、毒性と関連しないと考えられており無毒性量は10.0 MIU/kgと判断されている。

3) サル ■G94■、■G90■比較皮下投与(2週間)(P9418-94-02試験)

サル隔日2週間皮下投与(7回投与)では、■G94■の0.25、10.0 MIU/kgと■G90■の10.0 MIU/kg、溶媒(1.5% HSA)及び生理食塩液で実施された。各群雌雄1匹については28日間の回復期間が設定された。本試験で死亡例はなく、10.0 MIU/kg群で投与直後に体温上昇が一過性に認められたが■G94■群と■G90■群との間で差は認められていない。投与後期に雄では用量依的に、雌では高用量群で摂餌量の減少が認められたが、体重の減少が認められたのは■G94■の雌雄10.0 MIU/kg群のみであり投与終了後には回復傾向が認められた。生理食塩液を除いた溶媒対照を含む投与全群で投与部位に挫傷が認められ、リンパ節の腫大やリンパ組織の過形成も認められた。しかし■G94■群と■G90■群との間で大きな差異はなく所見は類似していた。これら所見及び免疫学的所見は機能障害、有害作用と関連しないと考えられており無毒性量は10.0 MIU/kgと判断されている。

4) サル ■G92■皮下投与(2週間)(P9216-93-01試験)

サル隔日2週間皮下投与(7回投与)は、溶媒(1.5% HSA) ■G92■の0.1、0.25、1.0及び10.0 MIU/kgで実施された。10.0 MIU/kgの2匹については25日間の回復期間が設定された。本試験で

死亡例はなく、体重や摂餌量に投与と関連した変化は認められなかったが、1.0 MIU/kg 以上で投与直後に用量に比例した体温上昇が認められた。また同群では血小板数の軽度減少が認められたが回復期間後では投与前値に復していた。解剖時にリンパ節の腫大は認められていないが、病理組織検査でリンパ節の過形成が溶媒対照群も含め全群で認められた。その程度は G92 投与群で若干強い傾向があったが、休薬後に消失又は軽減した。これら所見及び免疫学的所見は機能障害、有害作用と関連しないと考えられており無毒性量は 10.0 MIU/kg と判断されている。

5) サル G92 皮下投与 (6 週間) (P9216-93-05 試験)

サル隔日 6 週間皮下投与 (21 回投与) は、1 群雄サル 3 匹に G92 の 1.0 MIU/kg 及び溶媒 (1.5 %HSA) で実施された。死亡例はなく、体重、摂餌量、心拍数、血圧や臓器重量にも変化は認められなかった。G92 の 1.0 MIU/kg 投与後 14 日目で白血球数と好中球の軽度な減少及び血小板数 (30 %) の減少が認められたが、21 日目までには全て投与前値に復していた。当該所見は血清中の G92 活性の消失及び中和抗体の出現と一致していた。また、13 日以降全ての動物が溶媒 (1.5 %HSA) に対する免疫反応を示した。1.0 MIU/kg で認められた所見は機能障害及び有害作用と関連しないと考えられており、無毒性量は 1.0 MIU/kg と判断されている。

6) サル G90 漸増皮下投与 (7 週間) (P9015-91-05 試験)

雌雄サルに漸増法により、0.1、0.5、1.0、2.0、4.0 及び 8.0 MIU/kg をそれぞれ 1、3、5 日目に計 3 回皮下投与し、9 日間のウォッシュアウト後に次の用量が投与された。死亡例はなく、一般状態で投与に関連した所見は認められなかった。0.5 及び 1.0 MIU/kg 群では投与 2 又は 4 時間後に体温の上昇が認められたが、中和抗体が検出された 2.0 及び 4.0 MIU/kg では明らかな体温上昇は認められなかった。0.5 MIU/kg 以上で認められた所見は機能障害及び有害作用と関連しないと考えられており、無毒性量は 8.0 MIU/kg と判断されている。

7) サル隔日皮下投与 G90 (4 週間)、G92 (9 週間) (試験 P9216-93-04)

サルに G90 の 10.0 MIU/kg を隔日 4 週間皮下投与 (雌雄各 3 匹、14 回投与) 及び G92 の 0.25、1.0 及び 10.0 MIU/kg を隔日 4 週間皮下投与 (0.25 及び 1.0 MIU/kg 投与群は雌雄各 2 匹、10.0 MIU/kg 群は雌雄各 3 匹 14 回投与) し、両製剤の毒性が比較され、さらに G92 の 0.25 及び 1.0 MIU/kg については隔日 9 週間皮下投与 (雌雄各 1 匹、31 回投与) も実施された。また、両製剤の 10.0 MIU/kg 投与群のうち雌雄各 1 匹については、隔日 4 週間皮下投与後、投与開始 64 日後まで経過観察し剖検された。死亡例は認められず、一般状態で投与に起因する血圧、心拍数、心電図、眼科学的検査、臓器重量に変化は認められなかった。両製剤 10.0 MIU/kg 投与群と G92 の 1.0 MIU/kg 投与群で 7 回投与目まで投与直後の体温上昇が認められた。さらに G92 の 0.25 MIU/kg 投与群を除く投与全例で血小板数の減少が認められたが 4 週目で投与前値に復し、9 週目までの投与で減少は認めなかった。投与部位付近では HSA に対すると思われる血管周囲炎やリンパ節の腫大が認められたが、用量相関性や他の実験と比べ増悪する所見は認められなかった。全ての投与群

で認められた所見は機能障害及び有害作用と関連しないと考えられており、無毒性量は10.0 MIU/kgと判断されている。

8) サル G94 週1回筋肉内投与、G95 併用6ヶ月、6ヶ月回復 (P9588-98-02 試験)

G95 には活性化 T 細胞上の CD40 リガンド (CD154) に結合し G94 に対する抗体反応を阻害することで中和抗体の産生を抑制する作用がある。サル (各群雌雄 4 匹の 6 群) に、生理食塩液 (対照) G94 (6 MIU/kg: 単独) G95 (20 mg/kg: 単独) G94 (6 MIU/kg) 及び G95 (5 mg/kg) (低用量併用) G94 (6 MIU/kg) 及び G95 (20 mg/kg) (中用量併用) G94 (12 MIU/kg) 及び G95 (20 mg/kg) (高用量併用) を週 1 回 6 ヶ月間投与した時、中和抗体発現のため G94 単独群の雌雄各 2 匹は 13 週目に、その他の群は 26 週目に雌雄各 2 匹が剖検された。また、各群残りの雌雄各 2 匹については 52 週目に剖検された。G95 単独投与群の雌 1 匹が投与 163 日に心筋壊死/変性が原因と考えられる瀕死症状を生じたため切迫殺されており、G95 との因果関係は否定されていない。その他、一般状態、理学的検査、体重および摂餌量に変化は認められなかった。本試験で血清中ネオプテリン濃度や体温上昇が認められており、筋肉内投与でも G94 による生物学的反応が誘発されたが、増量 (6 12 MIU/kg) による効果増強は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

G94 と G92 で細菌を用いた復帰突然変異試験、G94 と G92 でヒト末梢血リンパ球を用い S-9 代謝活性化系存在下または非存在下で染色体異常試験が実施され、いずれの試験でも変異原性、染色体異常誘発能は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験については実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、G92 を用いたサル受胎能試験 (P9216-93-11 試験) と胚・胎児発生毒性試験 (P9216-93-10 試験) が実施された。

受胎能試験ではサルでの月経周期におけるプロゲステロン濃度変動を指標として評価された。G92 の 0.25 及び 10.0 MIU/kg、溶媒 (1.5 %HSA) 及び生理食塩液が投与前 2 周期の月経を確認後、第 3 月経周期の月経期間中に隔日皮下投与された。月経期間に個体差があるため投与回数は 8 ~ 15 回であり、最終投与後 2 月経周期まで観察された。死亡例や一般症状に変化はなく、高用量で 6 回目まで投与直後の体温上昇が認められた。高用量投与群 (10.0 MIU/kg) 以外では投与期間中に血清中プロゲステロン濃度変動に有意差は認められなかったが、高用量群の 6 匹中 4 匹で血清中プロゲステロン濃度の持続的上昇が認められず、投与期間中に排卵がなかったことが示唆された。しかし、投与後の 2 月経周期では血清中プロゲステロン濃度が投与前値に復しており、一過性の変動

と判断されている。

胚・胎児発生に対する影響について検討するため、サルの妊娠 21 日目～49 日目に █G92█ の 0.25 及び 10.0 MIU/kg、溶媒（1.5 %HSA）及び生理食塩液が皮下投与された。溶媒群で投与開始 46 日目に死亡例が認められたが投与との関連は否定されている。10.0 MIU/kg 投与群で投与 1 週目に 2 例の流産が認められ、血清中プロゲステロン濃度は生存動物と比べ低値を示しており、█G92█ との関連性が示唆されている。胎児では高用量で副腎の重量が軽度減少した以外に特に異常は認められなかった。

（6）局所刺激性試験

ウサギに █G94█ の凍結乾燥製剤を単回筋肉内投与し局所刺激性さらに液状製剤との比較試験が実施された。█G94█ 投与で軽度の紅斑や出血が認められているが、製剤との関連は否定されている。また、凍結乾燥製剤と液状製剤間で有意な差はないと考えられている。

（7）その他の試験

モルモット皮膚感作性試験が実施された。█G90█ が 1 日目に皮内投与され 8 日目と 22 日目にゲルを用いた貼付投与が実施された。紅斑又は浮腫、全身毒性は認められず █G90█ に感作性はないと考えられている。

< 審査の概略 >

機構は、█G92█、█G90█ 及び █G94█ の 3 製剤を用いて毒性試験が実施されており、これらの試験結果から毒性を評価することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、サル 2 週間隔日皮下投与試験において、投与後 2 週間の体温上昇及び摂餌量低下が █G90█ 群と █G94█ 群で類似しており、特に問題はないと考えていることを説明した。また申請者は、█G92█ は天然型 h-IFN β -1a の塩基配列を示すタンパク質（約 60 %）と 101 位のバリンがフェニルアラニンで置換されたアミノ酸配列変異体（約 40 %）の混合物であり、█G90█ 及び █G94█ とは明らかに異なっているが、█G92█ は、█G94█ に比べ薬理作用（抗ウイルス活性、細胞増殖抑制作用、免疫調節作用および受容体結合活性: 4.2.1.1.2）が強く、3 製剤で薬物動態に大きな差は認められていないことなどから、█G92█ を用いた試験結果から █G94█ の安全性を評価することは可能と考えていることを説明した。

機構は、█G90█ と █G94█ の比較については、サル 2 週間の反復投与毒性試験、█G90█ と █G92█ についてはサル 9 週間反復投与毒性試験の各一試験が同一試験内で比較されているのみで十分な検討が実施されているとは言えないものの、品質、薬理及び薬物動態の観点からこれら 2 つの製剤について特に大きな差異は認められていないこと、█G92█ での毒性試験結果については他の製剤と比較して、品質、薬理及び薬物動態の特性が異なっており直接的な評価は困難であるが参考にはなれるものと考えられることから、これら 3 つの製剤における毒性試験の結果から本薬の安全性について評価することは可能と考える。

機構は、単回投与毒性試験のうち、モルモット皮下投与試験での投与量が十分でなかったと考えられることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、モルモットとヒトにおける反応を相対的に評価する試験は行われていないため、投与量が適切であったかについては不明であること、また、本試験では剖検を実施しておらず、リンパ球の変動についても評価が行われていないため、モルモットを用いた単回投与毒性試験から毒性を評価することは適切ではなかったと考えられること、しかし、サルにおいて種々の毒性試験が実施されており、モルモットでの追加試験を実施する必要はないと判断していることを説明した。

機構は、単回投与毒性試験については、臨床投与経路である筋肉内投与で行われておらず、また、サルでの試験も実施されていないことから検討が不十分な点はあるものの、反復投与試験で認められた所見及び IFN の特異性を考慮し、追加試験を求める必要はないものと判断した。

機構は、反復投与毒性試験で認められた所見を全て毒性学的に意義は乏しいと判断していることについて、申請者の見解を求めた。

申請者は IFN 投与によって生じることが明らかな体温上昇を除き、IFN β -1a を投与した動物で認められた変化は、明らかな臨床的所見を伴うものではなかったこと、例えば、血小板数の減少が認められても凝固系のパラメータに異常は認められておらず、血清カルシウムの減少が認められても低カルシウム血症様の症状は認められなかったこと、また、リンパ節の腫大とリンパ過形成が認められたが、免疫系の異常を示唆する臨床所見は認められなかったことを説明し、無毒性量の設定については、これらの所見を毒性所見と判断する必要はないと考えていることを説明した。

機構はヒト型 IFN を動物に投与した場合には、異種タンパクとして作用し種々の反応が惹起されることについては既に多くの報告があること、サルを用いて多くの毒性試験が実施されていることについては評価するものであるが、いずれの試験でも最高投与量を無毒性量と判定していることについての妥当性は明確でないとする。

機構は、遺伝毒性試験について、実施されたいずれの試験も最高用量の設定が低く評価が困難であるとするが、評価可能と判断した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、設定した用量は製剤の実施可能な最大用量、すなわち試験に必要な容量の培養液の浸透圧および生理学的特性を変化させることなく被験物質を濃縮出来る最大用量であり、臨床用法に従って溶解した場合には製剤中の IFN β -1a の濃度が制限されたこと、また、IFN β -1a 自体に遺伝毒性はないと考えられ、IFN β -1a 製剤中で同定されている混入物及び不純物についても、いずれも遺伝毒性は報告されていないことを説明した。

機構は多くの予備情報や類薬での結果が判明している場合でも、試験を実施する限り最大用量で検討する必要があり、不適切な用量での試験結果から適切な評価を実施することは困難であるとする。

機構は、がん原性試験を実施していない理由及び本薬のがん誘発の可能性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、げっ歯類はヒト型 IFN β に対して反応をせず、異種タンパクに対する抗体が産生されることが予想されることから、げっ歯類を用いたがん原性試験は不適切であると考えられ、ヒト型

IFN に反応するサルにおいては、がん原性モデルは確立されていないと説明した。また、反復投与試験においても細胞増殖又は過形成の徴候は認められず、本薬のがん原性を示唆する所見は認められなかったと説明した。

機構は、IFN 等のタンパク製剤は反復投与により中和抗体が産生されるため、非臨床での毒性試験結果に基づく評価には限界があるものの、提出された資料から、本剤の毒性については既存の IFN 製剤で報告されている所見と同様であり、新たな所見については認められていないと考える。

4. 臨床に関する資料

() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

日本人MS患者を対象とした試験、外国人健康成人及び外国人MS患者を対象とした試験成績が提出された。血清中のIFN β -1a値は、ヒト細胞変性効果測定法 (CPE法) を用いて測定された抗ウイルス活性として示されている。血清中ネオプテリン濃度 (IFNの薬力学的マーカーとして測定) は放射性免疫測定法又は競合酵素免疫測定法を用いて、 β_2 -MGは酵素免疫学的測定法を用いて、2',5'-OAS濃度は放射性免疫測定法を用いて測定された。

(1) 健康成人における検討

< 外国人における成績 >

外国人健康成人に (各群 5 例) G90 製剤又は天然型IFN β を単回静脈内、皮下及び筋肉内に投与した時 (5.3.1.1-1: C90-042 試験) 薬物動態パラメータは下表のとおりであり、G90 皮下投与時のC_{max}及びAUC₀₋₄₈に明らかな用量依存性は認められなかった。天然型IFN β を皮下又は静脈内投与した時のC_{max}及びAUC₀₋₄₈は、いずれもG90 製剤投与時より高値を示したが、天然型IFN β 皮下投与後の生物学的利用率 (42%、95%信頼区間 [14%, 130%]) は、変動はやや大きいものの、G90 製剤皮下投与後の生物学的利用率 (22%、95%信頼区間 [8%, 64%]) と同様であった。

表 C90-042 試験における薬物動態パラメータ

被験物質	用量 ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	経路	n	AUC ₀₋₄₈ (IU \cdot hr/mL)		C _{max} (IU/mL)		T _{max} (hr)		分布相 _{t_{1/2}} (時間)	終末相 _{t_{1/2}} (時間)
				平均	s.e.m.	平均	s.e.m.	中央値	範囲	中央値	中央値
G90	10	皮下	5	119	49.9	5.50	1.56	8	1-48	-	-
G90	25	皮下	5	68	27.4	3.13	0.69	3	1-24	-	-
G90	50	皮下	5	469	107.0	15.50	3.00	12	1-12	-	-
G90	25	筋肉内	5	485	68.0	17.00	2.00	6	0.5-12	-	-
G90	10	静脈内	5	22	5.1	43.50	9.61	0.5	0.5-0.5	0.041 ^a	0.40 ^b
G90	25	静脈内	5	294	111.0	256.00	29.93	0.5	0.5-0.5	0.059 ^b	3.11
天然型 IFN β	25	皮下	5	304	90.5	10.50	3.20	18	12-24	-	-
天然型 IFN β	25	静脈内	5	878	64.1	462.23	58.67	0.5	0.5-0.5	0.138	11.00

s.e.m = 平均値の標準誤差、^a 被験者 1 例のデータに基づく、^b 被験者 4 例のデータに基づく
静脈内投与時のC_{max}は、測定された最高血中活性値を意味している

外国人健康成人にG90 製剤又はG94 製剤を単回筋肉内投与した 6 試験の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、最高血中濃度到達時間T_{max}の平均値は、全試験を通して変動が 3 倍以内であり、ほとんどは約 10 ~ 15 時間の範囲であった。同量 (75 μg) のG90 製剤及びG94 製剤

を投与した 2 試験 (5.3.3.1-4: C94-803 試験及び 5.3.1.2-2: C94-800 試験) においては、両者のAUCは類似していた。G90 製剤を投与した 2 試験 (5.3.1.1-1: C90-042 試験及び 5.3.1.2-1: C93-501 試験) において検討した生物学的利用率はそれぞれ、210 % (95 % 信頼区間 [73 %, 607 %]) 及び 244 % (95 % 信頼区間 [191 %, 312 %]) であった。IFN β -1a (G90) の筋肉内投与又は皮下投与後の生物学的利用率は大きく変動したが、この理由として静脈内投与、筋肉内投与及び皮下投与時における血清中IFN β -1a濃度はいずれにおいても検出限界付近であることが考えられた。

表 外国人健康成人を対象とした単回筋肉内投与 6 試験における薬物動態パラメータ

試験番号	被験物質 (剤型) ^a	用量	被験者数	年齢 ^b (範囲)	C _{max} ^c (IU/mL)	AUC ^c (IU·hr/mL)	T _{max} ^c (hr) (範囲)
C90-042	G90 (凍)	25 µg/m ²	5	23 (22-26)	17.0	485 ^e	6 (0.5-12)
C93-501	G90 (凍)	31.5 µg	8	(23-42)	19.4	384 ^e	7.9
		57 µg	8	(23-33)	45	1,352 ^e	9.8
C94-803	G90 (凍)	75 µg	2 *	25 (19-31)	160、320	1,680、2,910 ^d	15、15
C94-800	G90 (凍)	75 µg	29	31 (18-42)	96	1,997 ^f	13
		G94 (凍)	75 µg	29	31 (18-42)	103	2,242 ^f
C98-843	G94 (凍)	90 µg	39	24 (19-40)	123	5,608 ^f	18.3
		G94 (液)	97 µg	39	24 (19-40)	159	5,609 ^f
C-852	G94 (凍)	60 µg	87	28 (18-46)	61.2	1,689 ^f	12.7
		G94 (液)	60 µg	87	28 (18-46)	71.4	2,007 ^f

a 凍結乾燥製剤 (凍) 及び液状製剤 (液) 、 b 中央値、 c 平均値、 d AUC₀₋₂₄、 e AUC₀₋₄₈、 f AUC₀₋₁₆₈

*) データが得られたのが 2 例のみだったため、個別データ

血清中ネオプテリンを 6 試験 (5.3.1.1-1: C90-042、 5.3.1.2-1: C93-501、 5.3.3.1-4: C94-803、 5.3.1.2-2: C94-800、 5.3.1.2-3: C98-843 及び 5.3.1.2-4: C-852 試験) 全てにおいて検討した結果、血清中濃度は投与後 24 ~ 48 時間で最高値を示し、平均投与後最高値を平均投与前値で除した誘導比は 3.3 ~ 6.3 の範囲であった。C94-803 試験及びC94-800 では同一製剤 (G90) を同用量 (75 µg、 15 MIU) 投与し、血清中ネオプテリンを同一測定法で定量したが、C94-803 試験における最大 (効果) 変化量 (E_{max}) 、濃度時間曲線下面積 (E_{AUC}) 及び誘導比の平均がそれぞれ 10.4 nmol/L 、 752.9 nmol·hr/L 及び 3.3 であったのに対して、C94-800 試験ではそれぞれ 22.7 nmol/L、 1,062 nmol·hr/L 及び 6.3 であり、試験間でバラツキが認められた。

血清中 β_2 -MGについて、測定していないC94-803 試験を除く全 5 試験 (5.3.1.1-1: C90-042、 5.3.1.2-1: C93-501、 5.3.1.2-2: C94-800、 5.3.1.2-3: C98-843 及び 5.3.1.2-4: C-852 試験) で検討した結果、血清中濃度は投与後 24 ~ 50 時間で最高値を示し、誘導比は投与製剤及び投与量に依存せず 1.4 ~ 1.8 の範囲であった。

(2) 患者における検討

< 日本人における成績 >

日本人再発性MS患者 (25 例) に G94 製剤 (30 µg) を週 1 回 24 週間筋肉内投与した試験 (5.3.5.2-1: 9-99 (IB98-1101)) 試験では、 G94 製剤投与後の血清中ネオプテリン濃度は、全例で投与 24 ~ 48 時間後に最高濃度を示し、初回投与後の平均E_{AUC}は 593.1 nmol·hr/L、平均E_{max}は 8.6 nmol/L で、平均誘導比は 2.59 であった。12 週目 (投与 13 回目) 及び 24 週目 (投与 25 回目) における誘導比はそれぞれ 1.90 及び 2.08 であり、初回投与時と類似していた。なお本試験では、ほぼ同用量 (31.5 µg)

を投与している外国人健康成人での試験（5.3.1.2-1: C93-501 試験）で、薬物動態評価が可能となる十分な血清中濃度が得られなかったため、薬物動態データ（抗ウイルス活性）は収集されていない。

<外国人における成績>

外国人再発性MS患者（5例）にG90製剤（7.5～90 µg）をプラセボと交互に週1回14週間筋肉内投与した後に2週間プラセボを投与し、その後、G90製剤（15 µg）若しくはG90製剤（15 µg及び30 µg）を週1回75週間投与した試験（5.3.4.2-1: R01-NS-26321-01A1 試験）では、15 µg以上のG90又はG90が投与された全例で血清中β₂-MG濃度が有意に上昇し、投与後24～72時間に最高濃度に達した後、投与後96時間までにベースライン値に復した。以上の結果及び健康成人を対象とした試験の結果から、臨床用量として30 µgを週1回筋肉内投与する用法・用量が妥当と考えられている。

外国人再発性MS患者（301例）にG90製剤（30 µg）又はプラセボを週1回最長2年間筋肉内投与した試験（5.3.5.1-1: NS26321 試験）において、G90製剤投与前後のβ₂-MG平均濃度変化は、プラセボ群で-0.12～0.09 mg/L、G90製剤投与群で0.13～0.48 mg/Lを示し、G90投与群では26週を除く全ての評価時点（第0、12、26、52及び104週）においてプラセボ群と比較して有意に上昇し（26週を除く評価時点でp=0.024: Mann-Whitney順位検定）、G90週1回の筋肉内投与でIFNによる反応のダウンレギュレーションは誘発されていないことが示唆された。

（3）中和抗体生成の影響

健康成人（外国人）を対象とした2試験（5.3.1.1-1: C90-042 試験及び5.3.1.2-1: C93-501 試験）及びMS患者（日本人又は外国人）を対象とした3試験（5.3.5.2-1: 9-99（IB98-1101）試験、5.3.5.1-1: NS26321 試験及び5.3.5.4.2-3: C94-801 試験）において、本剤（G90、G92、G94）に対する抗体が酵素標識免疫吸着測定法（ELISA法）により測定され、陽性を示した血清試料については更にCPE活性を測定することで中和活性が評価された。

C90-042 試験（G90製剤の単回投与）、C93-501 試験（G90製剤及びG92製剤の単回交叉比較）及び9-99（IB98-1101）試験（G94製剤の24週間反復投与：日本人患者）では、投与期間も短期であり、いずれの被験者においても抗体は検出されなかった。なお、日本人患者での試験は25症例を対象とした投与期間24週間までの試験であり、他の試験結果から本剤の中和抗体は一般に投与開始後約9～15ヶ月に発現すると考えられ、本試験結果から、中和抗体発現に関する人種間差については比較できないと考えられた。

NS26321 試験（G90製剤30 µg、最長2年間筋肉内投与：外国人患者）では、投与156週時点までにG90製剤投与群の24%（37/156例）でIFNβ-1a中和抗体活性が陽性となったが、プラセボ群で認められた抗体価を超える症例（抗体価>30）は15%（156例中24例）であった。また、陽性を示した37例中20例は投与開始1年後以降に陽性となった。

C94-801 試験（G94製剤30 µg、最長56ヶ月間週1回筋肉内投与：外国人患者）では、G94投与52週時点において22.1%（47/213例）で中和抗体が陽性であったが、ベースライン時に中和

抗体陰性で投与後に抗体価 5 となった症例は 8.4 %、抗体価 20 となった症例は 6 %であった。この試験で G94 製剤投与前の平均ネオプテリン濃度は 5.4 nmol/L であったが、中和抗体の有無及び抗体価で投与後のネオプテリン濃度を算定すると、陰性検体 (n=166) で 4.84 nmol/L、抗体価 1~5 の陽性検体 (n=14) で 4.46 nmol/L、抗体価 5~19 の陽性検体 (n=10) で 2.76 nmol/L、抗体価 20 の陽性検体 (n=23) で 0.98 nmol/L であり、抗体価 5 以上の群で有意に減少し、抗体価が高いほどネオプテリン濃度は減少した。

G94 液状製剤を用いた C98-844 試験 (G94 製剤 30 µg、24 ヶ月間週 1 回筋肉内投与: 外国人患者)では、5.3 % (8/150 例) の患者で投与期間中に少なくとも 1 点以上で中和抗体が認められ、4 % (6/150 例) の症例で抗体価 5 及び 20 であり、G94 凍結乾燥製剤での中和抗体発現率と同様であった (5.3.5.4.2-3: C94-801 試験、5.3.5.1-2: C94-805 試験、5.3.5.1-3: C95-812 試験及び 5.3.5.4.1-1: C98-844 試験での中和抗体発現率: 3.4~8.4 % (抗体価 5)、1.7~6.0 % (抗体価 20))。

(4) 生物学的同等性

海外臨床試験においては、4 製剤 (G90、G90、G92 及び G94) が使用され、国内臨床試験には G94 製剤が使用され、G94 製剤 (凍結乾燥製剤及び液状製剤) が今回の申請製剤である。G90 及び G90 は同じ細胞株で産生され、G90、G92 及び G94 はそれぞれ異なった細胞株で産生されている。

健康成人 (外国人) に G90 製剤又は G92 製剤の 31.5 µg (6.3 MIU) 及び 57 µg (11.4 MIU) を筋肉内投与した時、G90 製剤の方が血清中の IFNβ-1a (抗ウイルス活性) の AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} が高く (C_{max} で 1.1-1.3 倍程度、AUC₀₋₄₈ で 1.1-1.4 倍程度)、両製剤は生物学的に同等ではなかった (5.3.1.2-1: C93-501 試験)。

健康成人 (外国人) に G90 又は G94 の 75 µg (15 MIU) を筋肉内投与した時、血清中 IFNβ-1a (抗ウイルス活性) の T_{max} は 13 時間で一致し、AUC₀₋₁₆₈ 及び C_{max} から、両製剤は生物学的に同等であると判断されている (5.3.1.2-2: C94-800 試験: 「(1) 健康成人における検討」の項参照)。

また、健康成人 (外国人) に G94 の乾燥凍結製剤及び液状製剤を筋肉内投与した時、血清中 IFNβ-1a (抗ウイルス活性) の AUC₀₋₁₆₈ 及び C_{max} は液状製剤で高い傾向にあったが、両製剤間の比の 90 %信頼区間は 80-125 %以内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断されている (C-852 試験: 「(1) 健康成人における検討」の項参照)。また C98-843 試験の結果からも、両製剤間で大きな差異は認められていない。

(5) 人種間比較及び薬物動態に影響を及ぼす民族的要因

日本人 MS 患者 (5.3.5.2-1: 試験 9-99 (IB98-1101)) 及び外国人 MS 患者 (5.3.5.4.2-3: C94-801- PD/PK 試験) において、G94 を 30 µg 筋肉内投与することによって誘導された血清中ネオプテリン濃度の推移を検討した時、血清中ネオプテリンの誘導及び消失の動態は類似しており、算出された誘導比は、日本人において 2.59 ± 0.62、外国人において 2.32 ± 0.59 であったことから、日本人 MS 患者と欧米人 MS 患者との間に IFNβ-1a 投与に対する生体反応の差はないと考えられている。

< 審査の概略 >

機構は、本剤の薬物動態については、日本人と外国人ともに臨床用量（30 µg）で、血清中 IFNβ（抗ウイルス活性）は測定不能であることは理解するものの、間接的な指標である血清中ネオプテリンの推移に基づく考察から、日本人と外国人における本剤の薬物動態の類似性を判断することは困難であるが、現時点で特に類似性を否定する必要はないと考える。

（１）本剤投与による中和抗体の産生について

機構は、本剤投与による中和抗体の発現、時期等について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と IFNβ-1b の中和抗体発現率を同一試験内で直接比較したところ、本剤の中和抗体発現率（1～7%）は IFNβ-1b（16～39%）に比べ低かったという報告があること（Sorensen PS et al, *Lancet*, 362: 1184-1191, 2003、Rudick RA et al, *Neurology*, 57: 1080-1084, 2001、Cook SD et al, *Neurology*, 57: 1080-1084, 2001、Durelli L et al, *Lancet*, 359: 1453-1460, 2002、Trojano M et al, *Mult Scler*, 9: 451-457, 2003）IFNβ 製剤の中和抗体は明らかに MS に対する治療効果を減弱させると考えられるが、中和抗体は投与開始 6 ヶ月から 2 年後に出現することが多く、中和抗体発現が臨床効果に及ぼす影響が顕著になるのは更にそれ以後と考えられ（Vartanian T et al, *Neurology*, 62: S19-S23, 2004、Giovannoni G et al, *Neurology*, 65: 6-8, 2005）その検討には 3～4 年以上の期間が必要であるが、本剤と IFNβ-1b の直接比較試験は多くが 2～3 年の期間で実施されているため、中和抗体産生率の差が臨床効果の差に繋がる前に試験が終了している可能性があることを説明した。

機構は、本剤投与時の中和抗体発現のリスクは、既存製剤よりも低い可能性があるが、日本人においても同様であるかは確認されておらず、中和抗体発現率と臨床効果との関連についても明確になっていないものと考えており、製造販売後の臨床試験や調査の中で確認が必要と考える。

（２）G94 の凍結乾燥製剤の必要性について

機構は、ヒト血清アルブミンを含有する G94 の凍結乾燥製剤の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、凍結乾燥製剤と液状製剤の両剤型間には、成分（ヒト血清アルブミン又はポリソルベート）pH（約 7.3 と 4.8）等の違いがあり、液状製剤はヒト血清アルブミンを含有しないため、感染性のリスクがないというメリットがあるが、凍結乾燥製剤は 1996 年に米国で承認され、現在、68 ヶ国で使用されているのに対し、液状製剤は本邦における本剤申請直前（200 年 5 月）に米国で承認されたばかりで経験が浅いため、凍結乾燥製剤も併せて申請したと説明したが、審査の過程で、液状製剤が承認された国では凍結乾燥製剤から液状製剤への転換が進み、米国では液状製剤の比率が 88%（2005 年 11 月現在）に達しており、ヒト血清アルブミンを含有しないため、感染性リスクが少なく、溶解等前処理がなく患者利便性の高い液状製剤を優先的に導入することは適切と考えたと説明した。

機構は、日本人における臨床試験に使用された製剤（G94 製剤：凍結乾燥製剤）及び市販後

予定製剤（**■**G94**■**製剤：液状製剤）の生物学的同等性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人を対象とした**■**G94**■**の凍結乾燥製剤と液状製剤との生物学的同等性試験は実施していないが、外国人健康成人（87例）に**■**G94**■**の凍結乾燥製剤と液状製剤（60 µg）を投与した生物学的同等性試験（5.3.1.2-4: C-852）において、凍結乾燥製剤に対する液状製剤のAUC比（平均値）は112.5%（90%信頼区間 104.3%, 123.8%）、 C_{max} 比（平均値）は109.0%（90%信頼区間 100.0%, 121.3%）であり、生物学的同等性の基準に合致したことを説明した。

機構は、C-852試験は、申請用量外である60 µgを用いて検討された試験であることから、本剤の薬物動態の線形性の有無を説明するとともに、実際の申請用量（30 µg）における生物学的同等性を担保できるのかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人のデータで線形性の検討（5.3.1.2-1: C93-501試験、5.3.1.2-2: C94-800試験、5.3.1.2-3: C98-843、5.3.1.2-4: C-852試験）を行い6 MIU～19.4 MIUの範囲で線形性は確認できなかったが（注：本剤の申請用量は30 µg（6 MIU）、臨床用量である30 µg投与後の血中IFNβ-1aの濃度は低く、定量できる保障がないため、高用量の60 µgで検討したことを説明した。また申請者は、両製剤の臨床的同等性に関しては、液状製剤を用いた有効性に関する検討は行われていないため評価できないが、C98-844及びC-852の試験成績から**■**G94**■**の凍結乾燥製剤と液状製剤の免疫原性は類似していると考えられることを説明した。

機構は、両製剤の生物学的同等性については、外国人において予定される臨床用量（30 µg）以上の1用量（60 µg）を用いて検討された結果であり、実際の申請用量（30 µg）における生物学的同等性を担保するものではないが、両製剤間で薬物動態的に大きな差異は認められていないと考えられること、液状製剤はHSA（ヒト血清アルブミン）を含有しておらず潜在的な感染性のリスクを低減することができること、液状製剤は、2003年5月に米国で承認されて以来30ヶ国以上の国で既に承認されているが（2005年10月現在）、現時点で凍結乾燥製剤と液状製剤とでは安全性プロファイルに大きな差は認められていないこと、液状製剤は既に製剤が充填されたプレフィルドシリンジとして製造されており、調整等の必要がなく利便性に優れていると考えられることから、液状製剤のみを承認することが適切ではないかと考えるが、詳細は専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

（3）特殊な集団における薬物動態及び安全性について

機構は、肝障害、腎障害を有する患者、妊婦又は妊娠している患者等の特殊な集団における薬物動態と本剤の安全性について、申請者に考察を求めた。

申請者は、高齢者（65歳以上）の患者数が少なかったことから、本剤の臨床試験において肝機能及び腎機能が低下している高齢者と非高齢者との比較は行っていないが、類薬のベタフェロン[®]についてラットで行われた試験では投与された薬剤の約85%が尿中に排泄されたこと（公開資料概要）から、腎障害を有する患者に投与する場合には注意が必要と考えていることを説明し、本剤の添付文書における肝障害患者及び腎障害患者に対する注意喚起はベタフェロン[®]の記載内容とほぼ同等であることを併せて説明した。また、本剤の胎盤移行性及び乳汁排泄についても検討した結果

はないが、IFN α 製剤（スミフェロン[®]公開資料概要）で行われている検討では、胎盤には母体血漿中の 1/7～1/3 のIFN力価が認められ、乳汁中濃度は血漿中濃度よりも低いものの移行が認められていること、羊水中、胎児血漿及び胎児にはIFN力価が検出されず、胎児への移行は低いと考えられていること、類薬のベタフェロン[®]で行われた¹²⁵I標識体を用いた検討でも、授乳期ラットの乳汁中には血清中より高い放射能濃度が認められたが遊離ヨウ素を含む低分子代謝物と考えられ、羊水及び胎児中の放射能濃度は母体の血清中濃度より常に低く、これらも遊離ヨウ素を含む低分子代謝物と考えられていること（ベタフェロン[®]公開資料概要）を説明し、本剤の胎盤移行性及び乳汁排泄はこれらIFN製剤と類似している可能性があると考えられる旨を説明した。さらに、申請者は、現時点では妊娠中の患者に対する安全性に関しては情報が少ないことから、本剤の添付文書では妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する使用は禁忌としており、この記載は類薬ベタフェロン[®]の記載内容とほぼ同等であることを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、製造販売後に全例調査を実施し、特殊集団も含めて本剤の安全性について検討する必要があると考える。

（ ）有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請品目については 1999 年 3 月 4 日に希少疾病医薬品として指定されており、対象患者数が少ないこと、既に類薬が承認され市販されていることから、治験での被験者数は限定されると思われる。有効性・安全性評価資料としては、国内試験は第 相試験（5.3.5.2-1: 9-99（IB98-1101）試験）の成績が提出されている。また、本申請はブリッジングに基づくものではないが国内臨床試験成績を補完する目的で、海外での臨床試験成績^{*)}が提出されている。

また、国内第 相試験では、凍結乾燥製剤 ■G94■が、海外臨床試験では凍結乾燥製剤 ■G90■、凍結乾燥製剤 ■G94■及びヒト血清アルブミン非含有液状製剤 ■G94■が使用されており、今回は ■G94■の凍結乾燥製剤と液状製剤の両方が申請されている。なお参考資料として、凍結乾燥製剤 ■G92■が使用された 2 試験（C93-501、C93-507）、MS 以外の患者を対象とした 8 試験（C91-006、C91-014、C90-046、C90-047、C90-048、C92-403、C92-404、C97-829）の成績が提出されている。

（ 1 ）国内における臨床試験成績

1）第 相試験（■G94■凍結乾燥製剤）（5.3.5.2-1: 9-99（IB98-1101）試験< 200■年 ■月～200■年 ■月 >）

Poser の診断基準による臨床的又は検査的に診断確実とされた再発型及び再発寛解型 MS 患者（目標症例数 30 例）を対象に、本剤の薬物動態/薬力学、MRI による脳病巣への作用及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。投与前観察期間は 12 週間で、投与開始前 12 週、8 週の 2 回の MRI（Magnetic Resonance Imaging）検査のうち少なくとも 1 つの Gd 増強病巣を有する患者

^{*)}第 相試験 4 試験（C90-042、C94-800、C94-803、C-852）、第 相試験 2 試験（R01-NS-26321-01A1、C98-844）、第 相試験 2 試験（NS26321、C95-812）、第 相試験 5 試験（C94-805、C96-823、C97-830、C94-801、C98-838）

が投与開始 4 週前の検査に進み、投与開始前 12 週、8 週、4 週の MRI 検査で Gd 増強病巣を 2 個以上有する患者が組入れ可能と判断された。用法・用量は、本剤 30 μ g を週 1 回筋肉内投与、投与期間は 24 週間と設定された（薬物動態/薬力学的検討は、「4 . 臨床に関する資料 () 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要 (2) 患者における検討」の項を参照）。また、最初の 15 例がベースライン時の MRI 病巣数を測定された時点で中間評価として症例数の再算定が行われ、最低 19 例の組入れで 80 %の検出力を確保することが可能と考えられ、中間解析結果が得られた時点で 23 例以上の組入れが推定でき 85 %以上の検出力が確保されると考えられたことからこの時点で症例登録は中止された。

その結果として最終的に総投与症例数は 25 例となり、全例が安全性解析対象（intention-to-treat (ITT) 集団）で、患者の希望により初回投与後に中止した 1 例及び投与開始 13 週後に妊娠により中止した 1 例の計 2 例を除く 23 例が有効性解析対象（per protocol (PP) 集団）であった。

主要評価項目である頭部 MRI における Gd 増強病巣数（平均値 \pm 標準偏差 < 中央値; 範囲 >）は、投与開始前（-12、-8、-4 及び 0 週の平均値）に $5.9 \pm 7.0 < 2.5; 0.5 \sim 27.8 >$ 個であったが、投与後（投与開始 12、16、20 及び 24 週後の平均値）には $2.8 \pm 7.2 < 0.3; 0.0 \sim 32.3 >$ 個と有意に減少した（ $p=0.0012$: Wilcoxon 符号付順位和検定）。

副次評価項目の頭部 MRI における新規 Gd 増強病巣数（平均値 \pm 標準偏差 < 中央値; 範囲 >）は、投与開始前（-8、-4 及び 0 週の病巣数の平均値）に $4.8 \pm 5.5 < 2.0; 0.3 \sim 18.7 >$ 個であったが、投与後（投与開始 16、20 及び 24 週の平均値）には $2.5 \pm 7.3 < 0.3; 0.0 \sim 34.0 >$ 個と有意に減少した（ $p=0.0011$: Wilcoxon 符号付順位和検定）。

また、年間再発率の平均値は投与前で 2.10/症例/年、投与期間で 0.81/症例/年、年間ステロイド治療回数平均値は投与前で 1.54 クール/症例/年、投与後で 0.72 クール/症例/年であった。

有害事象は、100 %（25/25 例）で認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として、MS 増悪（再発）が 3 例で認められたがいずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定できない有害事象（おそらく関連なし以上）は 100 %（25/25 例）で認められ、主な事象はインフルエンザ症候群 20 例、発熱 12 例、頭痛 9 例、腹痛 4 例、倦怠感 4 例、注射部位反応 3 例、関節痛 3 例、背部痛 3 例、浮動性めまい 3 例、悪心 3 例、下痢 3 例、筋緊張亢進 3 例、うつ病 3 例等であった。

Beck のうつ評価尺度- の平均スコアにおいて、投与前後で変化は認められず、有害事象で自殺傾向及び自殺企図は認められていない。

主な臨床検査値異常（因果関係は評価されていない）は、ヘマトクリット低値 16 %（4/25 例）、ヘモグロビン低値 12 %（3/25 例）、リンパ球高値 12 %（3/25 例）、グルコース高値 26 %（5/19 例）等であった。このうち臨床的意義があると判断された症例は 3 例で、1 例目（通し番号 030）は投与 164 日目に感冒症状により白血球数 11200/ μ L まで増加したが 170 日目に正常に復した症例で、有害事象として白血球増加症と報告されたが、因果関係は否定されている。2 例目（通し番号 004）は試験参加時から血尿が持続した症例、3 例目（通し番号 038）は ALT が投与 87 日目 41.0 IU/L、169 日目 55.0 IU/L と上昇したがその後基準値に回復した症例であった。

中和抗体産生については、投与開始後のいずれの時点においても 25 例全例で陰性であった。

バイタルサイン、理学的所見、胸部 X 線検査で特記すべき変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 30 μg の週 1 回筋肉内投与により Gd 増強 MRI 病巣数が減少したことで本剤の有効性が示され、安全性上も特に問題はなく、本剤の MS に対する臨床的ベネフィットはリスクを上回ることが示されたと考える旨を説明した。

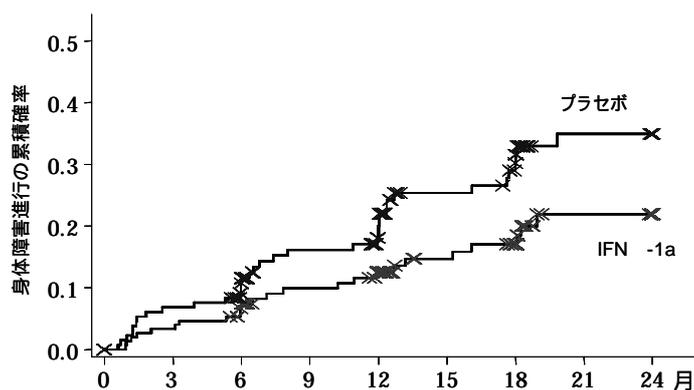
(2) 海外における主な臨床試験成績

1) 第 Ⅲ 相検証試験 (G90 凍結乾燥製剤) (5.3.5.1-1: NS26321 試験 < 199 年 月 ~ 199 年 月 >)

米国において、Poser の診断基準による臨床的に確実又は検査的に診断確実とされた外国人進行再発型及び再発寛解型 MS 患者 (目標症例数 312 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 30 μg 又はプラセボを週 1 回筋肉内投与、投与期間は最長 2 年間と設定された。投与前観察期間は特に設定されていない。また、本試験においては有効性、登録・割付状況、盲検性の維持、安全性を評価するため 6 ヶ月毎に中間解析が合計 5 回、独立データモニタリング委員会 (DMC) にて実施され、有効性の主要評価項目における有意水準 $\alpha=0.05$ については、Fleming 法により調整された。

総投与症例数 301 例 (本剤群 158 例、プラセボ群 143 例) 全例が安全性及び有効性の解析対象であり、有害事象により本剤群で 6 例 (片頭痛、血管障害、喘息、不安及び IFN による副作用、痴呆、白血球減少症各 1 例)、プラセボ群で 1 例 (不安) が投与中止となった。

主要評価項目である身体機能障害の持続的進行開始までの時間 (ベースライン時の EDSS スコアから 1.0 ポイント以上悪化し、6 ヶ月以上持続したときまでの時間) は、下図のようであり、プラセボ群に比して本剤群で有意に延長した ($p=0.024$: 施設で層別化された Log-rank 検定)。



	Number at Risk								
月	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IFNβ-1a 投与群	158	146	123	106	91	74	55	38	22
プラセボ投与群	143	123	104	91	77	63	46	33	23

副次評価項目である脳 MRI における Gd 増強病巣数 (平均値 ± 標準誤差 < 中央値; 範囲 >) は、投与 1 年後に本剤群で $1.0 \pm 0.28 < 0; 0 \sim 28 >$ 個、プラセボ群で $1.6 \pm 0.31 < 0; 0 \sim 22 >$ 個 ($p=0.024$)

2年後に本剤群で $0.8 \pm 0.22 < 0; 0 \sim 13 >$ 個、プラセボ群で $1.6 \pm 0.48 < 0; 0 \sim 34 >$ 個 ($p=0.051$) であり、本剤群で低値を示した (いずれも Mann-Whitney 順位和検定)。

また投与後2年間の年間再発率は、本剤群で 0.61 回/年、プラセボ群で 0.90 回/年であり、本剤群で有意に低下した ($p=0.002$: Mann-Whitney 順位和検定)。年間ステロイド治療回数平均値は投与後1年では群間で差は認められなかったが、投与2年後では本剤群で 0.63 クール/症例/年、プラセボ群で 1.00 クール/症例/年であり、本剤群で有意に少なかった。その他、104 週における EDSS (the Expanded Disability Status Scale) スコアのベースラインからの変化 (中央値) は、本剤群で 0、プラセボ群で 0.25 であり、本剤群で有意に少なかった ($p=0.018$: Mann-Whitney 順位和検定)。

有害事象は、本剤群で 100 % (158/158 例)、プラセボ群で 99 % (141/143 例) に認められ、本剤群で 1 例の死亡が認められた。この症例 (通し番号 025) は 47 歳女性で本剤投与 40 週目に肺塞栓症及び不整脈で死亡したが、因果関係はないと判定されている。重篤な有害事象 (死亡例を含む) は、本剤群で 24 % (38/158 例)、プラセボ群で 20 % (28/143 例) に認められ、本剤群では MS 再発 15 例、発作 3 例、疼痛 2 例、アレルギー反応 2 例、腎盂腎炎 2 例、事故による外傷 2 例、他に子宮出血、末梢性虚血、血管障害、肺塞栓症、薬物毒性、皮膚剥離、類線維腫、過敏結腸、腹痛、骨壊死、関節痛、下痢、悪心、嘔吐、心停止、基底細胞癌、乳腺線維腺腫症、自殺傾向、卵巣嚢胞、胆嚢障害、薬物依存、思考異常、痴呆、うつ病及び母斑が各 1 例認められた。このうち因果関係が否定できなかった事象は MS 再発、皮膚剥離、過敏結腸、腹痛、思考異常、痴呆及びうつ病の各 1 例であった。プラセボ群では、MS 再発 17 例、うつ病 2 例、他に自殺企図、感染、胃炎、上気道感染、子宮内膜症、躁うつ病性反応、胆嚢障害、新生物、子宮障害、予定外妊娠、副鼻腔炎、事故による外傷、尿路傷害、乳癌、子宮平滑筋増加症、基底細胞癌及び胸痛が各 1 例で認められ、因果関係が否定できなかった事象は MS 4 例、うつ病 2 例、自殺企図、感染及び胆嚢障害の各 1 例であった。

因果関係が否定できなかった有害事象 (おそらく関連あり以上) は、本剤群 52 % (82/158 例)、プラセボ群で 24 % (34/143 例) に認められ、主な事象は下表のとおりであり、これらの事象については本剤群で多く認められた。

	本剤群 52 % (82/158 例)	プラセボ群 24 % (34/143 例)
インフルエンザ様症状	30 % (47 例)	5 % (7 例)
頭痛	18 % (29 例)	8 % (11 例)
筋痛	13 % (21 例)	2 % (3 例)
悪心	8 % (13 例)	3 % (5 例)
注射部位疼痛	6 % (9 例)	5 % (7 例)
発熱	6 % (10 例)	1 % (2 例)
悪寒	5 % (8 例)	1 % (2 例)
無力症	5 % (8 例)	2 % (3 例)

Beck のうつ評価尺度の平均スコア及び有害事象でのうつ病発現率に、群間で有意差は認められなかったが、有害事象での自殺傾向は本剤群で多く認められた (本剤群: 4 % (6 例)、プラセボ群: 1 % (2 例))。なお、自殺企図はプラセボ群で 1 例認められたのみであった。

主な臨床検査値異常変動 (因果関係は評価されていない) は、グルコース高値 114 例 (本剤群 60/154 例、プラセボ群 54/135 例)、赤血球低値 82 例 (本剤群 52/136 例、プラセボ群 30/124 例)、ヘマトク

リット低値 79 例（本剤群 51/144 例、プラセボ群 28/129 例）、LDH 高値 91 例（本剤群 50/149 例、プラセボ群 41/132 例）、グルコース低値 103 例（本剤群 48/142 例、プラセボ群 55/135 例）、クロール高値 89 例（本剤群 47/152 例、プラセボ群 42/136 例）等であり、本剤群の 1 例が白血球減少症のため試験を中止し、おそらく関連ありと判定されている。

バイタルサインには臨床的に意義のある変化は認められなかった。

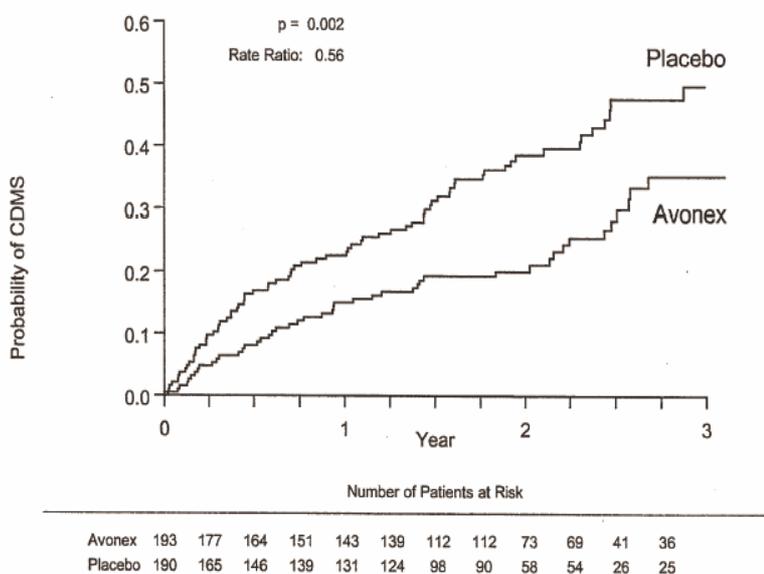
中和抗体は本剤群の 24 %（37/156 例）で陽性であった。

以上より申請者は、本剤 30 μg 筋肉内投与は、MS 患者の治療において臨床上有用な薬剤であると説明した。

2) 第 相検証試験 (G94 凍結乾燥製剤) (5.3.5.1-3: C95-812 試験 < 199 年 月 ~ 200 年 月 >)

米国及びカナダにおいて、初発の脱髄症状を伴い頭部 MRI 検査にて異常が認められ、臨床的に確実な MS に移行するリスクが高い外国人患者（目標症例数 380 例）を対象に、本剤 30 μg 投与の有効性及び安全性を比較検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。投与前観察期間は 27 日間以内で、用法・用量は、本剤 30 μg 又はプラセボを週 1 回筋肉内投与、投与期間は最長 3 年間と設定された。また、本試験において、有効性、安全性から試験の早期中止を考慮するため最後の被験者登録から 2 年後に独立データモニタリング委員会 (DMC) にて中間解析が行われる予定であったが、199 年 月の段階で臨床的に確実な MS (CDMS < Clinically Definite Multiple Sclerosis >) に進行した症例数が予想よりも多いため、最終組入れ患者が投与を開始してから 18 ヶ月後の 199 年 月 日にデータベースが固定され、200 年 月 日に中間解析を実施した結果、本剤の有効性が示されたため、200 年 月 日までに最終観察を行い、200 年 月 日にデータベースを固定し最終解析が行われ、試験が早期中止されている。

総投与症例数 383 例（本剤群 193 例、プラセボ群 190 例）全例が安全性及び有効性の解析対象で



あり、有害事象により本剤群で 1 例（うつ病及び神経過敏）、プラセボ群で 7 例（予定外妊娠 6 例、急性 C 型肝炎 1 例）が投与中止となった。

主要評価項目である臨床的に確実な MS 発症 (CDMS) までの時間（新たな神経学的症状が発現して、それが 48 時間以上持続し、神経学的検査において客観的な兆候が認められるまでの時間）は、最終解析結果は左図のようであり、本剤群で有意に低かった (Cox 比例ハザードモデルによる相対危険度 (ハザード比) 0.56、95 %信頼区間

[0.38, 0.81] p=0.002: Log-rank 検定)

副次評価項目として、MRI の Gd 増強病巣数 (平均値 ± 標準誤差 < 中央値; 範囲 >) は 6 ヶ月後に本剤群で $0.87 \pm 0.18 < 0; 0 \sim 16 >$ 、プラセボ群で $1.49 \pm 0.25 < 0; 0 \sim 23 >$ 、12 ヶ月後に本剤群で $0.73 \pm 0.17 < 0; 0 \sim 20 >$ 、プラセボ群で $1.63 \pm 0.34 < 0; 0 \sim 27 >$ 、18 ヶ月後に本剤群で $0.45 \pm 0.13 < 0; 0 \sim 13 >$ 、プラセボ群で $1.36 \pm 0.34 < 0; 0 \sim 33 >$ であり、いずれの時点でも本剤群で有意に低値を示した ($p < 0.05$: Mann-Whitney 順位和検定)。

有害事象は、本剤群で 98 % (189/193 例)、プラセボ群で 96 % (182/190 例) に認められ、死亡例が本剤群 1 例で認められた。本症例 (通し番号 006) は 2 歳男性で、自動車事故により溺死した症例で、因果関係はおそらく関連なしと判断されている。重篤な有害事象 (死亡例を含む) は、本剤群で 6 % (12/193 例)、プラセボ群で 10 % (19/190 例) に認められ、本剤群では、事故による外傷 3 例、うつ病 2 例、他に基底細胞癌、流涙障害、脊髄炎、感覚鈍麻、筋無力症、蜂巣炎、感染、尿生殖器障害、性交困難、骨盤痛、尿失禁、失調、視神経炎が各 1 例、プラセボ群では急性脳症候群、先天異常及び嘔吐が各 2 例、事故による外傷、肺炎、腸管閉塞、卵巣嚢胞、失調、浮動性めまい、悪心、うつ病、直腸障害、躁うつ病性反応、異常分娩、胆石症、小脳症候群、視神経炎、眼痛、頭痛、眼振、回転性眩暈、肝炎、基底細胞癌、肥満及び脱水各 1 例が認められたが、いずれの事象も因果関係はおそらく関連なし又は関連なしと判定されている。

因果関係の否定できなかった有害事象 (おそらく関連あり以上) は、本剤群 66 % (127/193 例)、プラセボ群 39 % (74/190 例) に認められ、主な事象は下表のとおりであり、これらの事象については本剤群で多く認められた。

	本剤群 66 % (127/193 例)	プラセボ群 39 % (74/190 例)
頭痛	24 % (46 例)	11 % (21 例)
インフルエンザ症候群	24 % (46 例)	8 % (15 例)
筋痛	18 % (34 例)	8 % (15 例)
悪寒	16 % (30 例)	1 % (1 例)
発熱	13 % (26 例)	2 % (4 例)
無力症	10 % (19 例)	5 % (10 例)
注射部位斑状出血	8 % (15 例)	5 % (10 例)
注射部位炎症	7 % (13 例)	2 % (4 例)
悪心	7 % (14 例)	4 % (7 例)
注射部位疼痛	5 % (9 例)	4 % (7 例)

Beck のうつ評価尺度の平均スコアは本剤群で高い傾向を示したが、30 ヶ月の時点でのみ有意であった (平均値 5.8 vs 2.3)。なお、有害事象での自殺傾向及び自殺企図に関しては、プラセボ群で自殺傾向 1 例が認められたのみであった。

主な臨床検査値異常変動 (因果関係は評価されていない) は、ALT(GPT) 高値 84 例 (本剤群 55/157 例、プラセボ群 29/153 例)、グルコース高値 46 例 (本剤群 28/127 例、プラセボ群 18/123 例)、AST(GOT) 高値 51 例 (本剤群 37/190 例、プラセボ群 14/184 例)、赤血球数低値 51 例 (本剤群 30/174 例、プラセボ群 21/172 例)、白血球数低値 43 例 (本剤群 30/192 例、プラセボ群 13/189 例)、好中球数低値 43 例 (本剤群 31/192 例、プラセボ群 12/190 例) 等であり、AST(GOT) で本剤群の 3 例及びプラセ

ボ群の 2 例、ALT(GPT)で本剤群の 6 例及びプラセボ群の 5 例が基準値の上限 3 倍以上に上昇した。

中和抗体は、抗体価 5 が 3.4% (6 例)、抗体価 20 が 1.7% (3 例) で陽性であった。

バイタルサインは臨床的に意義のある変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 30 µg の週 1 回筋肉内投与により、初発の脱髄事象を伴い、頭部 MRI 検査により T2 増強病巣が認められ、MS へ移行するリスクの高い外国人患者において、CDMS 発症率の減少、頭部 MRI 検査による T2 強調病巣数の減少が認められ、有効性が確認されたと説明した。

3) 第 相試験

■G94■凍結乾燥製剤を用いて Poser の診断基準による臨床的に確実、又は検査的に診断確実とされた外国人再発寛解型 MS 患者 (総症例数 802 例) を対象に、本剤 30 µg 又は 60 µg を週 1 回少なくとも 3 年間、最長 4 年間筋肉内投与した際の有効性及び安全性を検討するため無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。その結果、身体機能障害の持続的進行開始までの時間 (ベースライン時の EDSS スコアから 1.0 ポイント以上悪化し、6 ヶ月以上持続したときまでの時間) 及び脳 MRI における Gd 増強病巣数に、両群間で差は認められなかった。また、有害事象発現率、事象の種類及び程度についても両群間で同様であり、本剤 30 µg から 60 µg へ増量することのメリットは認められなかった (5.3.5.1-2: C94-805 試験 < 199■年■月 ~ 200■年■月 >)。

■G94■凍結乾燥製剤を用いて外国人再発型及び二次進行型 MS 患者 (総症例数 65 例) を対象に、本剤の用量を 30 µg から 60 µg 又は 90 µg へと増量して最長 52 週間筋肉内投与し、4 種のアジュバント療法 (アセトアミノフェン、アセトアミノフェン並びに経口プレドニゾン、アセトアミノフェン並びにメチルプレドニゾロン静注、アセトアミノフェン並びに経口ペントキシフィリン) のうちいずれか一種を併用投与しながら、本剤の忍容性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。その結果、忍容性調査では用量が増加するにつれて忍容性が低下した (30 µg で 95%、60 µg で 80%、90 µg で 62%)。なお、アジュバント療法の違いで本剤の忍容性への影響は認められなかった (5.3.5.4.2-1: C96-823 試験 < 199■年■月 ~ 199■年■月 >)。

■G94■凍結乾燥製剤を用いて Poser の診断基準による臨床的に確実、又は検査的に診断確実とされた外国人二次進行型 MS 患者 (総症例数 436 例) を対象に、本剤 60 µg を週 1 回最高 24 ヶ月間筋肉内投与し、投与開始後 26 週間は、アセトアミノフェン、イブプロフェン又はナプロキセンを経口併用投与して、本剤による疾患の進行遅延等を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。その結果、投与 2 年後の MS 機能合成スコア (MSCF) は、プラセボ群に比して本剤群で有意に低く、本剤による疾患の進行遅延が確認された (本剤 60 µg 群: -0.096Z、プラセボ群: -0.161Z、 $p=0.033$ 、ベースライン時の EDSS、Activity、MRI を共変量とした共分散分析)。また、有害事象等は本剤投与群で多く認められたが、主な事象は、インフルエンザ症候群、頭痛、無力症、筋緊張亢進、筋無力症、筋痛、うつ病等であり、特に新たな事象は認められなかった (5.3.5.4.2-2: C97-830 試験 < 199■年■月 ~ 200■年■月 >)。

外国人再発寛解型 MS 患者 (総症例数 382 例): ■G94■凍結乾燥製剤を用いて実施された NS26321 試

験での完了者、ベタフェロン[®]を使用していたMS患者及びPoserの診断基準により確実と診断されINF-β製剤での治療歴のない患者)を対象に、本剤 30 μgを週 1 回少なくとも 312 週間筋肉内投与した際の安全性を検討するため非盲検非対照試験が実施された。その結果、有害事象が 99.7 % (381/382 例) に認められ、主な事象はインフルエンザ症候群、頭痛、感冒症状、筋痛、無力症、関節痛、不眠症、うつ病等であり、特に新たな事象は認められなかった (5.3.5.4.2-3: C94-801 試験 < 199 年 月 ~ 200 年 月 >)。

■G94■凍結乾燥製剤を用いて C95-812 試験、C96-823 試験、C97-830 試験を完了した外国人再発寛解型 MS 患者 (総症例数 408 例) を対象に、本剤 30 μg 又は 60 μg を週 1 回筋肉内投与した際の安全性を検討するため非盲検非対照試験が実施された。その結果、有害事象が 80 % (328/408 例) に認められ、主な有害事象はインフルエンザ症候群、頭痛、無力症、筋痛等であり、特に新たな有害事象は認められなかった。C95-812 試験から本試験に移行した症例のうち、5 % (7/132 例) が CDMS と新たに診断された (5.3.5.4.2-4: C98-838 試験 < 199 年 月 ~ 200 年 月 >)。

4) ヒト血清アルブミン非含有液状製剤 ■G94■を用いた第 相試験 (5.3.5.4.1-1 : C98-844 試験 < 200 年 月 ~ 200 年 月 >)

米国において、臨床的に確実、または検査的に診断確実とされた外国人再発型 MS 患者 (目標症例数 150 例) を対象に、液状製剤 ■G94■の抗原性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 (液状製剤) 30 μg を週 1 回筋肉内投与、投与期間は最長 24 ヶ月と設定された。

総投与症例数は 153 例であり、全例が安全性解析対象例であった。有害事象により 19 例が投与中止となった。

有害事象は 99 % (152/153 例) に認められ、死亡例が 2 例認められた。1 例 (通し番号 001) は 5 歳男性で、本剤投与中に脳溢血で死亡したが、因果関係は関連なしと判断されている。もう 1 例 (通し番号 002) は 3 歳男性で、試験終了後 4 ヶ月に肺塞栓で死亡したが、因果関係は関連なしと判断されている。重篤な有害事象は、9 % (14/153 例) に認められ、MS 再発 5 例、事故による外傷、胃腸障害、筋炎、関節障害、肥大性類線維症、甲状腺腫、心筋梗塞、脳溢血、うつ病、浮腫、貧血、大腸炎がそれぞれ 1 例であり、これらのうち因果関係が否定できなかったものは MS 再発、浮腫、貧血、大腸炎各 1 例であった。

因果関係の否定できなかった有害事象 (おそらく関連あり以上) は、95 % (145/153 例) に認められた。主なものは、インフルエンザ症候群 88 % (134 例)、頭痛 29 % (44 例)、筋痛 10 % (16 例)、無力症 7 % (10 例)、注射部位疼痛 7 % (11 例)、発熱 7 % (11 例)、注射部位斑状出血 7 % (10 例)、悪心 6 % (9 例)、悪寒 6 % (9 例)、筋緊張亢進 5 % (7 例)、筋無力症 5 % (7 例)、注射部位炎症 5 % (7 例)、関節痛 5 % (7 例) であった。

主な臨床検査値異常変動 (因果関係は評価されていない) は、APTT 低値 40 % (42/106 例)、ALT 高値 26 % (37/145 例)、白血球低値 20 % (29/142 例)、グルコース高値 20 % (27/133 例)、好中球 % 高値 18 % (27/146 例)、赤血球低値 18 % (24/137 例)、AST 高値 17 % (25/149 例)、リンパ球 % 低

値 16 % (24/151 例)、グルコース低値 14 % (20/146 例)、ヘモグロビン低値 10 % (15/149 例) であった。

バイタルサインには臨床的に意義のある変化は認められなかった。

中和抗体産生は、試験期間中いずれかの時点で 5.3 % (8/150 例) に認められ、そのうち抗体価 5 が 4 % (6/150 例)、抗体価 20 が 4 % (6/150 例) であった。

以上より、申請者は液状製剤の抗原性及び安全性は凍結乾燥製剤と同程度であると説明した。

< 審査の概略 >

(1) 有効性について

機構は、国内臨床試験 (9-99 (IB98-1101) 試験) での主要評価項目は、脳 MRI における Gd 増強病巣数の変化と設定され、臨床的な評価項目 (Expanded Disability Status Scale (EDSS) に基づく身体機能障害の持続的進行開始までの時間又は再発回数) と異なっており、海外臨床試験でも EDSS に基づく評価等が実施され、主要評価項目として設定されていることから、脳 MRI における Gd 増強病巣数と臨床症状との相関性について、申請者に説明を求めた。

まず申請者は、国内臨床試験を計画する際に、臨床的な評価項目 (EDSS に基づく身体機能障害の持続的進行開始までの時間又は再発回数) を用いることについて検討しているが、鋭敏性に欠け、評価のためには多数の症例と 1 ~ 2 年程度の投与期間が必要になると考えられたこと、1990 年頃から脳 MRI における Gd 増強病巣数を有効性評価項目とすることが認識され始め、国内臨床試験開始前に本剤をはじめ複数の薬剤における評価で、脳 MRI における Gd 増強病巣数が評価項目として採用され有効性が示されていたこと (Jacobs LD et al, *Ann Neurol*, 37: 611-619, 1995、Stone LA et al, *Ann Neurol*, 37: 611-619, 1995、Stone LA et al, *Neurology*, 49: 862-869, 1997、Pozzilli C et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61: 251-258, 1996、Waubant E et al, *Neurology*, 53: 874-876, 1999、PRIMS Study Group, *Lancet*, 352: 1498-1504, 1998) から、より鋭敏で客観的な指標として Gd 増強病巣数の変化が国内臨床試験における主要評価項目に設定されたことを説明した。

脳 MRI における Gd 増強病巣数と臨床症状との相関性について、申請者は、Gd 増強病巣画像は、血液脳関門が破綻した活動病巣を画像化しているものであり、脳 MRI における Gd 増強病巣数と臨床症状との間に相関性があるという報告 (Weiner HL et al, *J neuroimmunology*, 104: 164-173, 2000、Losseff NA et al, *Mult Scler*, 7: 23-25, 2001、McFarland HF et al, *Mult Scler*, 2: 198-205, 1996) と相関性は高くないという報告 (Kappos L et al, *Lancet*, 353: 964-969, 1999) があること、これら報告における矛盾の原因として、临床上の再発は解剖学的局在に左右され、たとえ脳 MRI における Gd 増強病巣数の増加が認められても、臨床症状としては捕らえにくい場合があること、定量的 MRI 評価は脳で行われており、視神経、脊髄の評価については実用化されていないこと、MS は多彩な症状を呈するが EDSS は認知障害や上肢機能障害に対して感受性がないと考えられていること (Miller DH et al, *Brain*, 121: 3-24, 1998、McFarland HF et al, *Mult Scler*, 8: 40-51, 2002、Miller DH, *NeuroRx*, 1: 284-294, 2004) などが考えられるが、近年の報告では、脳 MRI における Gd 増強病巣数は、病巣出現時の急性炎症を反映しており、再発を予測する因子となりえると結論付けられていること

(McFarland HF et al, *Mult Scler*, 8: 40-51, 2002) を説明した。

機構は、視神経や脊髄を中心に再発を繰り返す患者においても頭部 MRI の Gd 増強病巣と臨床症状は相関するのか、説明を求めた。

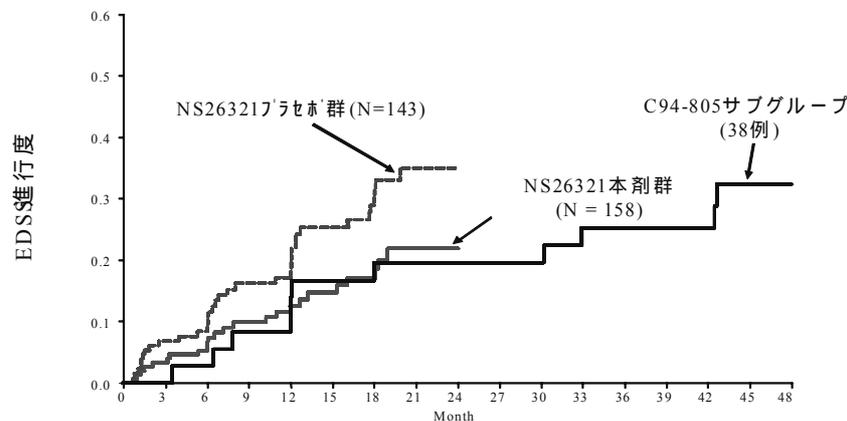
申請者は、当該事項について検討した結果はこれまでに報告されておらず、現時点では明らかとなっていない旨を説明した。

機構は、国内において頭部 MRI の Gd 増強病巣数と臨床症状の関連について検討されているのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人において頭部 MRI と臨床症状や EDSS などの臨床評価指標との関連性を検討した報告はないと説明した。

機構は、国内臨床試験結果を、海外での成績と比較して考察するよう申請者に求めた。

申請者は、日本独自の試験として開発され海外に類似の前後比較試験はないため、毎月 MRI を実施した患者が含まれる C94-805 試験において、9-99 (IB98-1101) 試験の患者選択基準に近く、投与前後それぞれ 3 回 MRI の Gd 増強病巣数の測定がされている 38 例のサブグループと比較した結果、投与前後での Gd 増強病巣数の投与前後での平均値 (9-99 (IB98-1101) 試験: 5.9 2.8、C-94-805 サブグループ: 5.2 1.9) 及び中央値 (9-99 (IB98-1101) 試験: 2.5 0.3、C-94-805 サブグループ: 3.0 0.3) の変化は類似していたこと、C94-805 試験のサブグループ 38 例及び NS26321 試験での EDSS の推移は下図のように類似していたことから、国内外での試験結果の類似性は示されていると考える旨を説明した。



機構は、脳 MRI の Gd 増強病巣数は個々人では月毎に大きな変動があるため、各患者での有効性を評価するための代替指標としては確立されたものでなく、また、脳 MRI 画像では視神経・脊髄病変の評価はできず、MS 治療の最終的な目標である患者の長期的な予後との関連についても確立された指標とは断定できないと考える。また機構は、国内臨床試験は、非盲検非対照試験として実施され、MRI の Gd 増強病巣数の投与前後での比較が主要評価項目であり、投与期間についても 6 ヶ月と短期間であることなどから、今回提示された試験結果から、日本人 MS 患者における有効性が明確に示されているとは言えないものとする。

しかしながら、今回の申請品目が希少疾病医薬品として指定されており、国内で多数の症例を組入れた比較試験を実施することには限界があること、海外臨床試験においては本剤の有効性が検証されていることなどについても考慮する必要があり、詳細については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(2) 類薬との比較

機構は、本剤と国内で既にMSに対して承認されている薬剤ベタフェロン[®] (IFNβ-1b)を比較し、本剤の特徴、有効性及び安全性での差異等について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、本剤は、天然型ヒトIFNβと同一のアミノ酸配列を持つ糖タンパク質であり、本剤の1回投与量は30 μg (抗ウイルス活性: 600万IU)であり、ベタフェロン[®] (1回投与量250 μg、抗ウイルス活性: 800万IU)よりも6倍以上比活性が高いと考えられること、本剤は週1回の筋肉内投与でありベタフェロン[®] (隔日皮下投与)よりも、患者負担を軽減できると考えられることを説明した。

有効性に関して申請者は、公表文献を調査したところ、直接比較した無作為化二重盲検比較試験の結果は得られなかったが、非盲検試験、レトロスペクティブな調査等の結果は報告されており、それらの多くは、本剤とベタフェロン[®]の有効性について同等であると結論付けていること (Limmroth V et al, *Am Acad Neurol*, proceeding P05-123, 2005、Milanese C et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74: 1689-1692, 2003、Trojano M et al, *Mult Scler*, 9: 451-457, 2003、Rio J et al, *J Neurol*, 252: 795-800, 2005 など) 本剤よりもベタフェロン[®]の方が優れるという報告が3件 (Durelli L et al, *Lancet*, 359: 1453-1460, 2002、Khan OA et al, *Eur J Neurol*, 8: 141-148, 2001、Durelli L et al, *Neurology*, 60: A167, 2003) あり、最も多くの症例数で比較されているのは2002年のDurelliらの報告 (INCOMIN試験: Durelli L et al, *Lancet*, 359: 1453-1460, 2002) であるが、本剤群で男性が多い、MS発症時年齢が高い、平均罹病期間が長い、平均T2病巣数が多い、Gd増強病巣数が認められた患者の割合が多いといった偏りが認められ、群間で有意差は認められているものの、その差はわずかであることから、ベタフェロン[®]の方が優れるとは結論付けられないものと考えられることを説明した。

安全性に関して申請者は、上記の公表文献での結果を比較すると、全体的に本剤よりもベタフェロン[®]群で有害事象発現率が高いという結果になっており、特に注射部位反応で差が大きかったこと (Durelli Lら2002年: 本剤群8%、ベタフェロン[®]群37%、Milaneseら: 本剤群8%、ベタフェロン[®]群33%、Trojanoら: 本剤群16%、ベタフェロン[®]群42%) また中和抗体発現率は本剤群で0-14%、ベタフェロン[®]群で16-44%と本剤群で低いことが報告されており (Sorensen PS et al, *Lancet*, 362: 1184-1191, 2003、Kivisakk P et al, *Eur J Neurol*, 7: 27-34, 2000、Fernandez O et al, *J Neurol*, 248: 383-388, 2001、Monzani F et al, *J Interferon Cytokine Res*, 22: 773-781, 2002、Durelli L et al, *Lancet*, 359: 1453-1460, 2002、Trojano M et al, *Mult Scler*, 9: 451-457, 2003) 中和抗体陽性患者ではバイオアベイラビリティの低下、長期投与時の再発率の上昇、身体機能障害の早期化などが報告されていること (The IFNβ Multiple Sclerosis Study Group, *Neurology*, 47: 889-894, 1996、The PRIMS Study Group, *Neurology*, 56: 1628-1636, 2001、Bertolotto A et al, *Neurology*, 60: 634-639, 2003、Kappos L et al, *Neurology*, 65: 40-47,

2005) から、本剤の方が長期投与時に安定した効果が期待できることを説明した。

また申請者は、本剤については凍結乾燥製剤だけでなくヒト血清アルブミンを含まない液状製剤が開発されており、液状製剤においては生体由来の感染の危険性は低減されていることも併せて説明した。

機構は、類薬との安全性の比較において死亡や重篤な有害事象、有害事象の重症度も含めた上で差異はないか説明を求めた。

申請者は、本剤の第Ⅲ相試験 (NS26321 試験) とベタフェロン[®]の第Ⅲ相試験 (ベタフェロン[®]申請資料) における有害事象について比較した結果、死亡例については、本剤では本剤投与に起因しないと考えられた肺塞栓症及び不整脈による死亡例が1例報告されているが、ベタフェロン[®]では、死亡例は認められていなかったこと、重篤な有害事象 (うち、MSに起因するもの、再発は除く) は、本剤で158例中38例、ベタフェロン[®]で115例中17例に認められ、複数例認められたものは、本剤では発作3例、疼痛、アレルギー反応、事故による外傷及び腎盂腎炎が各2例、ベタフェロン[®]では流産、自殺企図、うつ及び発熱が各2例であったこと、なお、本剤で2例以上認められたこれらの有害事象はいずれも薬剤との因果関係が否定されていることを説明した。また申請者は、重度又は高度と判断された有害事象について、両製剤間で発現率に大きな差が認められた有害事象は、インフルエンザ様症状 (本剤: 16%、ベタフェロン[®]: 0%) であったが、この差の原因は不明であり、試験間の集計方法等の違いによるものと考えられたこと、その他の有害事象については、両製剤間で発現率に大きな差は認められていないことを説明し、同一試験における比較ではないが、本剤とベタフェロン[®]との間で安全性に顕著な差は認められていないと考える旨を説明した。

機構は、国内でベタフェロン[®]との直接的な比較試験は実施されておらず、明確に結論付けることは困難であるが、ベタフェロン[®]に関しては、国内で実施された臨床試験において、主要評価項目であった年間再発率の有意な低下が確認されており、臨床的な評価項目における検証結果があるものの (平成12年7月17日付衛研発第2677号審査報告書)、本剤に関しては国内臨床試験でMRIによるGd増強病数数が投与前に比較して投与後に低下したという結果が示されているのみであり、本剤ではベタフェロン[®]での効能・効果である「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」という効果は明確に示されていないものとする。したがって、国内臨床試験の成績を踏まえると、本剤よりもベタフェロン[®]の方が有効性に関してよりエビデンスレベルの高い結果が得られているものとする。しかしながら機構は、申請者から提出された公表文献等における比較では、現時点で有効性に関して両剤で明らかな差異はないとも考えられ、本剤の投与間隔が週1回であることから患者の負担が軽減されるといったメリットが本剤にはあるものとする。また安全性に関しては、注射部位反応、中和抗体の発現率が本剤で低く、他の有害事象の重症度や発現プロファイルに大きな違いはないと考えられるが、国内で実施された臨床試験 (9-99 (IB98-1101) 試験) は投与期間が6ヶ月間と短期間であるため、日本人MS患者でも安全性プロファイルが同様であるかについては明確になっておらず、国内での本剤のリスク (特に長期投与時の安全性) については、臨床試験や調査等でさらに検討すべきであるとする。

以上を踏まえ機構は、本剤にもメリットがあり、希少疾病であるMS患者に新たな選択肢を提供

する意義は十分に理解するものであるが、臨床的に重要な年間再発率の低下が確認されているベタフェロン[®]が既に本邦で承認されている中で、本剤に関して得られている国内でのエビデンスレベルは高くないと言わざるを得ず、これらの結果を踏まえて本剤を承認すべきか否かについては、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。また、本剤の効能・効果に関しても変更すべきと考えており、この点についても専門協議において検討することとしたい。

(3) 本剤の投与対象患者について

機構は、国内試験(9-99 (IB98-1101) 試験)では再発を伴うMSのみを対象としているが、今回申請時における効能・効果では特に病型は限定されておらず、国内での本剤の投与対象について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、国際的に認められているMSの病型は再発寛解型、一次性進行型、二次性進行型、進行再発型の4つの臨床型(Lubin FD & Reingold SC, *Neurology*, 46: 907-911, 1996)の他、初発の脱髄性症状を伴うが臨床的診断確実とされないMSの5つの臨床型があること、国内試験(9-99 (IB98-1101) 試験)及び海外第 相検証試験NS26321(5.3.5.1.1)では、対象を再発寛解型、再発の認められる二次進行型及び進行再発型を含む再発を伴う全てのMSをまとめて再発型として試験が行われ有効性が示されたこと、一次性進行型及び二次性進行型のMSに対する本剤30 µgの有効性及び安全性は海外臨床試験においても評価されていないこと[†])、海外第 相検証試験C95-812(5.3.5.1.3)では、初発の脱髄性症状を伴うが臨床的診断確実と判定されていない患者で、本剤による疾患の進行遅延が確認されていることから、本邦では「再発型多発性硬化症及び初発の神経症状を伴う初期の多発性硬化症」の患者が投与対象と考えられることを説明した。

機構は、病変の分布の違いによっても有効性が示されているか、申請者に説明を求めた。

申請者は、各試験において病変の分布による分類を行っていなかったため、有効性について解析する事はできないとした上で、海外第 相検証試験(C95-812 試験)では、初発症状が視神経炎、脊髄炎のいずれの症例においても再発抑制が認められていること(CHAMPS study group, *Ann Neurol*, 51: 481-490, 2002)、類薬のベタフェロン[®]の国内臨床試験においては、古典型及び視神経脊髄型で同様に有効性が認められたこと(Saida T, *Neurology*, 64: 621-630, 2005)から、本剤も病変によらず有効性が期待できると説明した。

機構は、本剤の投与対象として「再発型」と設定することは理解するものの、「初発の脱髄症状を伴う初期の多発性硬化症」については国内で全く検討されておらず、国内での当該患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないと考えており、効能・効果の記載も含めて詳細については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(4) 本剤の用量・用法について

機構は、海外臨床試験において本剤30 µgを週1回、筋肉内投与と設定した根拠について申請者

[†] 海外で二次進行型MSに対する臨床試験(5.3.5.4.2.2: C97-830 試験)が実施されているものの、この試験での用量は60 µgであり、本試験から本邦における有効性及び安全性を評価することは困難である。

に説明を求めた。

申請者は、投与量については、本剤 15 μg 以上で血清中 $\beta_2\text{-MG}$ 濃度がベースラインよりも有意に上昇したが、その平均変化量は 15 μg 投与時 (0.25 mg/L) よりも 30 μg 投与時 (0.5 mg/L) で多かったこと (R01-NS-26321-01A1 試験) から 30 μg が選択されたこと、投与経路についてはIFN β -1aの筋肉内投与又は皮下投与は、静脈内投与に比べて全身吸収相が延長したものの、血中濃度が持続する傾向が認められ、皮下投与に比べ筋肉内投与では C_{max} が高く、生物学的反応マーカーの $\beta_2\text{-MG}$ やネオプテリンの反応性も高かったこと (C90-042 試験、C93-501 試験) から筋肉内投与が選択されたこと、投与間隔については、 $\beta_2\text{-MG}$ やネオプテリン濃度は投与後 24 時間から 48 時間で最高値に達し、その後 7 日後にはベースライン値に復することが確認されたことから、週 1 回が選択されたことをそれぞれ説明した。

機構は、海外で設定された用量・用法 (30 μg を週 1 回筋肉内投与) を国内にも外挿可能と判断した根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、MS 治療に対する本剤の用法・用量は既に海外で確立されていたことから国内の臨床試験でも海外と同じ用量・用法を用いて検討することとし、結果として本剤投与後のネオプテリン誘導比、Gd 増強病巣数等は、国内外で同様であり、海外における用量・用法を国内での用法・用量として設定することが可能と判断したことを説明した。

機構は、日本人における用法・用量の検討が十分に行われているとは言えないが、本申請品目は希少疾病医薬品に指定されており、日本人患者において、厳密な用量設定試験を実施することは困難であると考えられること、国内における臨床試験で、本剤の有効性は明確ではないものの示唆されていることから、結果として海外での用法・用量を日本人における用法・用量として設定することは可能と考えるが、本剤の有効性及び安全性が日本人患者で明確に示されているとは言えず更に検討が必要と考えており (上記の項目参照)、仮に承認可能と判断するとしても長期投与時の有効性及び安全性については、製造販売後に臨床試験を実施して確認する必要があると考える。

(5) 多発性硬化症の病態及び診断における国内外の差異について

機構は、MS の病態及び診断基準に関し、本邦と欧米での差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS の有病率は欧米では 10 万人あたり 30~80 人であるが、本邦では 10 万人あたり 6~7 人と低いこと、日本人では視神経と脊髄に病変を繰り返す視神経脊髄型の割合が 16~31%と欧米 (6~16%) に比べて多いと考えられていること (Kira J et al, *Lancet Neurol*, 2: 117-127, 2003)、しかしながら、最近では欧米の患者に多い大脳、脳幹部、小脳を病変とする通常型も日本人患者で増加していること (Nakashima I et al, *Tohoku J Exp Med*, 188:89-94, 1999) が報告されており、発症年齢や男女比は国内外で同程度であり、特に民族差は認められないと考えられることを説明した。

また申請者は、MS の診断については、世界的に Poser の診断基準 (Poser CM et al, *Ann Neurol*, 13(3): 227-231, 1983) 及び近年では、McDonald の診断基準 (McDonald WI et al, *Ann Neurol*, 50: 121-127, 2001) も使用されているが、本邦の診断基準 (厚生労働省の免疫疾患に関する調査研究班により作

成された基準)にも反映されており、国内外で特に違いはないと考えられることを併せて説明した。
機構は、以上について了承した。

(6) 本剤投与時の有害事象プロファイルについて

機構は、国内外で認められた有害事象について、内容及びその重症度を比較し、発現状況に相違がないか申請者に説明するよう求めた。

申請者は、本剤投与群で発現した主な有害事象は国内臨床試験(9-99 (IB98-1101) 試験)ではインフルエンザ症候群、頭痛及び発熱、咽頭炎、鼻炎及び腹痛であり、海外臨床試験においてもインフルエンザ症候群及びそれに関連する頭痛、発熱、筋肉痛が多く認められ、それ以外では筋無力症が高頻度で認められたこと、死亡例については、国内臨床試験で認められておらず、海外臨床試験での本剤投与群で7例(偶発的な事故3例、脳血管障害2例、肺動脈塞栓症1例及び子宮頸癌1例)で認められたが、因果関係は全て否定されていること、重篤な有害事象については国内でMS再発が12%(3/25例)認められ、海外と同様であったことなどを説明し、国内外で投与症例数、投与期間に相違はあるものの、少なくとも6ヶ月間の投与において国内外での安全性に大きな違いはないと考えることを説明した。

機構は、提出された試験結果において、国内臨床試験(9-99 (IB98-1101) 試験)と海外臨床試験との間で、安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないと考えられるものの、国内での検討症例数が25例と少なく、投与期間も6ヶ月と短期間であることから、現時点で国内での安全性が確立しているとは言えず、仮に承認可能と判断するとしても製造販売後には、本剤を投与する全症例を登録した上で調査を実施し、本剤の安全性についてさらに検討する必要があると考える。

(7) うつ病発現のリスクについて

機構は、インターフェロン製剤投与によるうつ病や自殺企図の報告があるため、国内臨床試験(9-99 (IB98-1101) 試験)においては、12%(3/25例)にうつ病が認められたが、いずれも軽症で、治験薬との関連性は「おそらく関連なし」であり、自殺企図、自殺傾向あるいは躁うつ病性反応の報告はなかったとされているが、検討された症例数も少ないため海外臨床試験も含めて本剤のうつ病発現のリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、試験 NS26321、試験 C95-812、試験 C97-830、試験 C94-805 の4試験の試験薬投与開始後の有害事象として報告されたうつ病、自殺傾向、自殺企図の発現率や Beck のうつ病評価尺度(Beck Depression Inventory- ; BDI-)に基づくうつ病の発現率(BDI- >18以上)及びベースラインからのうつ病の変化、BDIで定義されるうつ病発現までの期間について検討したところ、自殺は認められず、自殺企図や自殺傾向は稀であり、その頻度は下表のように本剤群とプラセボ群で類似しており大きな差異はないと考えられたことを説明した。

試験番号		評価対象	うつ病*	自殺傾向	自殺企図	躁うつ病性反応
		例数 n	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
9-99 (IB98-1101) IFNβ-1a 30μg		25	3 (12)**	0	0	0
NS26321	プラセボ	143	21 (15)	2 (1)	1 (1)	1(1)
	IFNβ-1a 30μg	158	24 (15)	6 (4)	0	0
C95-812	プラセボ	190	24 (13)	1 (<1)	0	1(<1)
	IFNβ-1a 30μg	193	39 (20)	0	0	0
C94-805	IFNβ-1a 30μg	402	140 (35)	2 (<1)	2 (<1)	1(<1)
	IFNβ-1a 60μg	400	124 (31)	3 (<1)	2 (<1)	1(<1)
C97-830	プラセボ	219	49 (22)	0	1 (<1)	0
	IFNβ-1a 60μg	217	56 (26)	1 (<1)	0	0

*: 「うつ病」にコードされた事象用語のみ。他のうつ病に関連する有害事象は含まない。

**： 治験期間中のうつ病

その上で申請者は、本剤市販後（1996年5月17日：国際誕生日～2005年5月16日）までに、10件の自殺、115件の自殺企図・自殺念慮、395件のうつ病の有害事象が報告されており、本剤は、うつ病患者及びMS患者でよく見られる気分障害を持つ患者に投与する場合には慎重に投与すべきであり、うつ病や自殺念慮の症状が発現した場合には直ちに医師に報告するよう患者を指導し、患者がうつ病を発現した場合には本剤投与中止を考慮すべきと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承した（なお、添付文書では「警告」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項で注意喚起されている）。

（8）肝障害発現のリスクについて

機構は、2005年3月に米国で本剤による肝機能障害について Important Drug Warning Letter による注意喚起が実施されていることから、本剤による肝機能障害の発現について、申請者の見解を求めた。

申請者は、まず AST(GOT)及び ALT(GPT)で臨床的に意義のある検査値異常（ともに正常値上限の3倍以上と定義）は、国内第 相試験（9-99（IB98-1101）試験）では認められておらず、海外臨床試験での結果は下表のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間で差は認められていないことを説明した。

	NS 26321		C95-812		C94-805		C97-830	
	P	30μg	P	30μg	30μg	60μg	P	60μg
評価対象例数	143	157	188	190	402	397	217	213
AST(GOT) 3 x ULN	2 (1)	4 (3)	2 (1)	3 (2)	13 (3)	17 (4)	13 (6)	12 (6)
ALT(GPT) 3 x ULN	7 (5)	8 (5)	5 (3)	6 (3)	28 (7)	25 (6)	16 (7)	17 (8)

注： ULN = 正常上限、括弧内は %

また申請者は、海外臨床試験の本剤群で肝機能関連の有害事象のうち因果関係が否定できなかったものは、NS26321 試験で肝機能異常 1 例、C94-805 試験で肝機能検査異常 1 例、C97-830 試験で肝細胞障害 1 例であるが、海外市販後（1996年5月17日<国際誕生日>～2005年5月16日）には、585 例で肝機能関連の有害事象が報告されており、うち 141 例が重篤と分類され、329 例で投与中止、17 例で減量の措置が実施されていること、16 例で肝不全例が報告されているものの、症例の詳細から本剤による副作用とは考えられていないことなどを説明した。

その上で申請者は、本剤投与により報告された肝不全発現という事象の重大性を考慮し、肝機能障害を起こしうる他の薬剤との併用例等で肝機能関連の有害事象が認められていたことから、米国

Biogen Idec 社は Important Drug Warning Letter を発出して注意喚起を行っており、本邦においても本剤による肝機能障害発現の可能性は否定できず、添付文書の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」等の項で定期的な肝機能検査の実施、肝機能障害が報告されている薬剤やアルコールなどと本剤との併用について注意喚起すると説明した。

機構は、臨床試験及び海外市販後のデータから、本剤投与中に肝機能障害を発現するリスクがあり、本剤投与に際しては十分な注意が必要であり、仮に承認可能と判断するとしても製造販売後の調査の中で検討する必要があると考える。

(9) 自己免疫疾患発現のリスクについて

機構は、本剤投与中に慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP) や重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) を発症した報告があることから、本剤との因果関係について説明するとともに、本剤投与による MS 以外の自己免疫疾患の発現について注意喚起する必要があるか申請者に見解を求めた。

申請者は、CIDP については、本剤の海外における臨床試験 (5.3.5.1-2: C94-805 試験) で 1 例、海外市販後 (1996 年 5 月 17 日: 国際誕生日 ~ 2005 年 5 月 16 日) に 4 例の計 5 例が報告 (このうち 2 例の結果は公表: Pirko I et al, *Neurology*, 60: 1697-1699, 2003) されており、2005 年 5 月 17 日以降 2005 年 9 月 29 日までには 6 例 (このうち 5 例の結果は公表: Ekstein, D et al, *Neurology*, 65: 456-458, 2005) が報告されていること、これらの症例では、臨床症状、電気生理学的検査及び他の検査の記載が乏しく、個々の症例での本剤投与時期との関連及び長期の転帰が全ての症例で明らかとなっているわけではないこと、CIDP の自然経過が再発寛解の経過をたどることが多いことなどから、本剤との関連性を評価することは困難であるとする旨を説明した。

また申請者は、海外市販後 (1996 年 5 月 17 日: 国際誕生日 ~ 2005 年 5 月 16 日) で、本剤はこれまでに約 29 万人に投与されたと算定されており、MG についてはこれまでに 4 例が報告されていること (うち 2 例は公表: Dionisiotis J et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75: 1079, 2004) からその発生率は 13.8 人/100 万人と考えられること、一方、一般集団における MG の年間発生数は 6 ~ 11/100 万人 (Cecil textbook of medicine 22th. Edition, Goldman and Auciello, 2004) と推定され、本剤投与時の発現率は一般集団における発現率よりもわずかに高いものの、本剤投与時に MG を発現した 4 例はいずれも女性患者 (64 歳未満) であり、一般集団でも女性でのリスクが高いと推定されていること (15 ~ 64 歳女性での MG 発現リスク: 17/100 万人; Aragonès JM et al, *Neurology*, 60: 1024-1026, 2003) 本剤投与による MG との関連性は否定できないものの、その発現率について大きな差異はないものとする旨を説明した。その上で申請者は、米国添付文書も参考として、添付文書の「慎重投与」の項に、「多発性硬化症以外の自己免疫疾患のある患者又はその素因のある患者 [症状が悪化するおそれがある]」を記載し注意喚起すると説明した。

機構は、CIDP や MG の報告については詳細が不明なものもあり、本剤との因果関係を評価することは困難と考えるが、担当医が関連性を否定していない症例も認められ、本剤投与との関連性を否定することはできないと考えること、インターフェロン製剤では、他の自己免疫疾患の発現も認

められていることなどから、仮に承認可能と判断するとしても本剤とこれら自己免疫疾患との関連性については、製造販売後にさらに検討すべきであると考える。

(10) 本剤と進行性多巣性白質脳症の発症について

機構は、海外において Natalizumab と本剤を併用していた MS 患者において進行性多巣性白質脳症 (PML) が 2 例 (Kleinschmidt-DeMaster BK & Kenneth LT, *N Eng J Med*, 353: 369-374, 2005、Langer-Gould A et al, *N Eng J Med*, 353: 375-378, 2005) に発症したことが報告されており、PML 発症と本剤投与との関連について申請者に説明を求めた。

申請者は、Natalizumab の臨床試験において PML の発現が確認された後、申請者の海外供給元(米国 Biogen Idec 社)が本剤についてこれまでに実施した全ての臨床試験及び市販後安全性情報に関するデータベースを確認したが、PML は一件も確認されなかったこと、FDA は保有する全ての市販後安全性データベースについて検討し、IFN 製剤が投与されていた患者において PML を発症した症例は確認されなかったこと、2005 年 3 月に米国 Biogen Idec 社で開催された PML、JC ウイルス (PML の原因となるウイルス) 及び IFN の専門家を集めた検討会においても、本剤が PML の発症に関係する薬理学的メカニズムは考えられないと結論付けられたことを説明した。また申請者は、Natalizumab 使用患者で合計 3 例の PML の発症が確認されているが、2 例は MS 患者に対する本剤と Natalizumab の併用試験で、1 例は Natalizumab のクローン病に対する臨床試験で確認されており、クローン病に対する臨床試験で確認された 1 例の PML 患者については、本剤の使用歴はなく、PML の発症原因は、本剤ではなく Natalizumab である可能性が高いと考えられることを併せて説明した。

機構は、本剤単独投与中の患者では PML 発症患者が認められていないこと、クローン病において Natalizumab 単独使用の患者に PML が発症したこと (Assche GV et al, *N Engl J Med*, 353: 362-368, 2005) などから、現時点で本剤が PML 発症の原因と考える根拠は少ないと考える。ただし、MS と PML が中枢神経の脱髄性疾患であり、PML 発症初期及び重症例には MS 増悪との鑑別が困難な症例も存在する可能性があるため、仮に承認可能と判断するとしても製造販売後において慎重に観察して情報を収集する必要があると考える。

(11) 自己注射について

機構は、本剤の自己注射の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、MS は慢性の進行性疾患であり長期間にわたる治療が必要になること、週 1 回の通院は患者にとって負担であり、特に疾患が進行し歩行困難となった患者は毎週の通院が困難であることから、海外と同様に自己投与を行う必要が高いと考えられると説明した。

機構は、本剤投与時の自己注射の必要性については理解するものの、本剤の国内における臨床試験 (9-99 (IB98-1101 試験) においては、全例とも担当医師により投与 (注射) が実施されており、患者自らが自己注射した場合の本剤の安全性及び有効性については、何ら検討されておらず、仮に承認可能と判断するとしても現時点で本剤を自己注射により投与すべきではなく、製造販売後の検討に基づき判断されるべきであると考えており、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断

することとしたい。

(12) MRIの評価方法について

国内第 相試験(9-99 (IB98-1101) 試験)において、有効性の主要評価項目は頭部 MRI の Gd 増強病巣数である。本試験では、選択基準に投与前の観察期間の MRI の Gd 増強病巣数による基準が設けられていたが、その際 MRI の評価はフィルム上で行われていた。その後の治験薬投与後の盲検後には、画像を取り込みディスプレイ上で評価していた。そのため、観察期間の Gd 増強病巣数が、本試験へエントリーする時点での値と盲検後に有効性評価時を行ったときの値が一致せず、ディスプレイ上の評価では Gd 増強病巣数が選択基準違反になる症例が 2 例認められた。

機構は、主要評価項目の測定方法が観察期と盲検後の評価で異なっていることについては、本来であれば統一すべきであり適切ではなく、今後類似する臨床試験では改善されるべきであると考え。しかしながら、本剤の有効性評価は投与前後ともに、同一の評価方法(ディスプレイ上での評価)で実施されており、本剤を評価する上で大きな問題はないと判断した。

その他機構は、類薬のベタフェロン[®]で警告に記載されている「注射部位壊死」に関して、本剤のリスクを説明し同様に警告に記載する必要がないか見解を申請者に求めた。

申請者は、ベタフェロン[®]の第 相試験(ベタフェロン[®]申請資料)では、注射部位壊死が 5%に認められているが、本剤については全ての臨床試験で注射部位壊死は認められておらず、海外市販後(1996年5月17日:国際誕生日~2005年5月16日)では 10 例(このうち入院が必要な症例 3 例、投与中止にいたった症例 2 例)で報告されているものの、推定使用患者数(約 29 万人)を踏まえると、極めて稀な事象であり「警告」に記載する必要はないと考える旨を説明した。

機構は、現時点で当該事項について警告に記載する必要はないと考えるが製造販売後調査の中で発現状況を確認する必要があると考える。

・医薬品機構(医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構)による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった(一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等)。また、審査の過程で、申請資料中の誤記、不明確な記載等が数多く認められ、事実確認に多大な時間を要し審査の進行に支障を来たしており、申請者側の対応に問題があると考えられ、今後改善するよう指導した(なお、回答にあたっては、申請者であるジェンザイム・ジャパン株式会社の他、本剤の製造元であるバイオジェン・アイデック株式会社(日本支社及び米国本社)が関わっていた)。以上のような経緯はあるものの、最終的に提出された資料に基づき審査を行うことは可能と判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(9-99(IB98-1101) 試験：添付資料 5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査が実施され、一部で逸脱等が認められたが、特に重大な事項はなく GCP 適合と判断された。

・総合評価

提出された資料から本剤のMSに対する有効性は明確に示されているとは言えないものとする。年間再発率の低下が確認されているベタフェロン[®]が既に本邦で承認されている中で、本剤を承認すべきか否かについては専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。また本剤の有効性以外でも、本剤の「G94」を原薬とする液状製剤のみを承認することがベネフィット/リスクの観点から適切であると考えていること、仮に本剤の多発性硬化症に対する有効性が示されていると考える場合であっても申請者が提示している効能・効果のMSの再発予防や進行抑制といった有効性は明確に示されておらず、投与対象の適切性も含めて本剤の効能・効果に関しては変更すべきと考えていること、更に安全性の観点からは、国内での検討症例数が 25 例と少なく、投与期間も 6 ヶ月と短期間であることから、現時点で国内での安全性が確立しているとは言えず、製造販売後には、本剤を投与する全症例を登録した上で調査を実施し、本剤の安全性についてさらに検討する必要があると考えていること、本剤は自己注射可能な製剤であり、その必要性については理解するものであるが、患者自らが自己注射した場合の本剤の安全性及び有効性については、何ら国内で検討されておらず、現時点で本剤を自己注射により投与すべきではないと考えていることなどについても専門協議で検討することとしたい。その他、肝障害、MS以外の自己免疫疾患発現のリスク等についても注意が必要と判断する。

機構は、本剤の承認の可否については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

審査報告(2)

平成 18 年 4 月 28 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構(機構)で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1. 本剤の有効性及び安全性について

機構は、国内の臨床試験結果から、本剤の有効性は示唆されているものの検証されているとまでは言えないと考えるが、本剤が対象とする多発性硬化症は予後不良であり、希少疾病用医薬品に指定されていること、海外臨床試験では本剤の有効性についてプラセボに対する優越性が検証されていること、現在本邦で多発性硬化症を効能・効果として承認されている薬剤はベタフェロン[®]のみであり薬剤治療の選択肢を拡大することが必要と考えられ、専門協議においても同様の意見があったことなどから、本剤をより早く患者のもとへ届ける方策について検討し、以下の点について確実に実行されるのであれば、本剤を承認することも可能と考え、申請者に検討を求めた。

- 1) 製造販売後には本剤を投与した全症例を対象とした長期の調査を一定期間実施し、本剤の安全性等について十分に検討する。
- 2) 製造販売後臨床試験を実施して、本剤長期投与時の有効性及び安全性について検討し、国内外臨床試験、ベタフェロン投与時の結果と比較考察する。なお、有効性について多発性硬化症再発率、EDSS スコア等を指標として、MRI による Gd 増強病巣数との相関性等についても検討する。安全性については、注射部位反応、中和抗体発現率等について詳細に検討する。

申請者は、本剤の製造販売後には、本剤が投与される全例を対象として1症例あたり2年間を観察期間とする調査を実施すること、また、2年間を投与期間とする製造販売後臨床試験を実施し、再発率、EDSS スコア、MRI による Gd 増強病巣数、ネオプテリン濃度等を測定して本剤の有効性を検討するとともに、有害事象や中和抗体発現率についても検討し、得られた結果について比較考察することを説明した。

機構は、これらの全例調査及び製造販売後臨床試験を確実に実施することが重要であり、得られた結果については、速やかに臨床現場に提供する必要があると考える。また機構は、適切なモニタリングが実施できるよう申請者自身の社内体制についても十分に整備するよう求めたところ、申請者は、MR の教育を徹底すると共に、発売当初は週1回のモニタリングが適切に実施できる範囲に納入先を限定するなどの対応をとって、慎重に安全性情報を収集することなどを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

- (1) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係わるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用

患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

- (2) 多発性硬化症の再発率等を指標とし、長期投与時の有効性及び安全性について検討するための臨床試験を実施し、その結果を報告すること。

なお機構は、国内臨床試験は、非盲検非対照試験として実施され、MRIのGd増強病巣数の投与前後での比較が主要評価項目であり、投与期間についても6ヶ月と短期間であり、本剤の海外臨床試験及びベタフェロン®で実施された国内臨床試験のように臨床症状において明確な有効性は示されていないことから、国内においては本剤の多発性硬化症に対する進行抑制効果は示されていないと判断し、本剤の効能・効果については、「多発性硬化症の再発予防」とすることが適切と判断した。

2. 本剤の自己注射について

本剤の自己注射に関しては日本人患者において確立されておらず、安易に本剤が自己注射されることがないように措置を講じる必要があるが、本剤の投与は週1回であり、プレフィルドシリンジとして開発されているといった状況を踏まえると、本剤を自己注射で投与する場合の基準についても検討すべきと考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、以下のようなプロセスを構築すると説明した。

- 1) 本剤はまず必ず医師（又は看護師）による投与から開始し、少なくとも1ヶ月程度は患者に対して自己注射法を指導し、患者自らが適切に自己注射できることを医師が確認し署名した場合のみに自己注射に移行できる。
- 2) 自己注射移行後であっても患者は定期的に受診するとともに、配布した注射記録ノートに注射日時、用量、注射部位、有害事象等の在宅での状況を適切に記録することとし、遵守できない場合には、医師（又は看護師）による投与に切り替える。

機構は、製造販売後の全例調査等で本剤自己投与時の安全性等について慎重に検討を進める必要があると考える。

3. 米国产ウシ胎児血清が使われていることについて

本薬の培養工程に米国产ウシ胎児血清が使用されていることに関して、平成16年2月18日 薬食発第0218004号通知 記の第2の2の(4)すなわち平成13年10月2日 医薬発第1069号通知 記の2の(1)の 及び)への適合性について、使用されるウシ胎児血清は、米国におけるBSE発生以降(GBRカテゴリーがへ変更された後)の2005年5月13日付けで、European Directorate for the Quality of MedicinesからCertificate of Suitability to monographs of European Pharmacopoeiaを取得しており、対象動物の個体管理によるTSE等汚染防止対策がなされているものであることから現時点において医薬品製造原材料としての使用が制限されるものではないとの機構の判断に対し、専門委員からも同様の意見が寄せられた。

また、申請者からは、上記通知に適合する他、)ウシ胎児血清はTSEの汚染の可能性は非常に低いと考えられていること、)平成15年8月1日 医薬発第0801001号通知別添に従い、リスク

評価を行った結果、概算の評価値は-5であり、一定の安全性を確保する目安をクリアしていること、
)他の低リスク原産国のウシ胎児血清やその他の原材料を使用することについて検討中であることが説明されている。

以上を踏まえ、機構は、本薬の製造工程で使用されている米国産ウシ胎児血清の有する TSE に係るリスクについて、上記通知に従い低リスク国を産地とするウシ由来原材料と同程度とみなすことは可能と判断した。

なお、MCB 作成時に、米国又はカナダ産のウシトランスフェリン及びウシインスリンが用いられていた。1990年代前半の MCB 作成当時、米国及びカナダにおいて BSE は報告されておらず、ウシトランスフェリンについては、2001年1月25日付けで、EDQM から Certificate of Suitability to monographs of European Pharmacopoeia が発出されている。米国における BSE の発生を受け、発出された平成16年2月28日付け薬食発第0218004号通知においては、米国産であれば区分Cに該当し、当分の間、切り替えが猶予されるが、カナダについては特段の措置は定められていないことから、添付文書に「MCB 作成時にカナダ産ウシ由来原材料を用いている」旨記載し、情報提供することとした。

その他機構は、審査報告(1)でも述べているように、凍結乾燥製剤には添加物である人血清アルブミンによる潜在的な感染性のリスクがあること、一方、液状製剤については海外で広く使用されているが、現時点で特段の問題はないと考えられることなどを踏まえ、ベネフィット/リスクの観点から本剤の G94 を原薬とする液状製剤のみを承認することが適切と判断し、凍結乾燥製剤に係わる申請については取り下げるよう申請者に求め、申請者は了承した。

なお、本剤の販売名については、最終的に「アボネックス筋注用シリンジ 30 µg」に変更となった。

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の条件を付し、本剤の効能・効果、用法・用量を下記のように整備した上で、「アボネックス筋注用シリンジ 30 µg」のみにして輸入を承認して差し支えないと判断する。原体及び製剤は劇薬に該当し、本申請品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから本剤の再審査期間は10年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品に該当すると考える。

- | | |
|-----------|---|
| [効能・効果] | 多発性硬化症の再発予防 |
| [用法・用量] | 通常、成人にはインターフェロン ベータ-1a (遺伝子組換え)として1回 30µg を週一回筋肉内投与する。 |
| [承認条件] | (1) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係わるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握す |

るとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

- (2) 多発性硬化症の再発率等を指標とし、長期投与時の有効性及び安全性について検討するための臨床試験を実施し、その結果を報告すること。