

イムノマックス[®]- γ 注50 /
イムノマックス[®]- γ 注100に係る
医薬品リスク管理計画書

塩野義製薬株式会社

® : 登録商標

イムノマックス[®]- γ 注 50 /
イムノマックス[®]- γ 注 100 に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	イムノマックス- γ 注50 イムノマックス- γ 注100	有効成分	インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)
製造販売業者	塩野義製薬株式会社	薬効分類	876399
提出年月日		令和4年6月14日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
間質性肺炎	重篤な肝障害	なし
ショック	網膜症	
重篤なうつ状態	消化管出血	
急性腎不全		
心不全		
白血球減少, 血小板減少, 汎血球減少		
自己免疫現象		
糖尿病		

1.2. 有効性に関する検討事項

[使用実態下における菌状息肉症, セザリー症候群の患者に対する有効性](#)

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用自発報告, 文献・学会情報及び海外措置報告等の収集・確認・分析に基づく検討
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：塩野義製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	1989年9月29日	薬効分類	876399
再審査期間	①② 腎癌（6年） ①② 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減（10年） ①② 菌状息肉症，セザリ－症候群（10年）	承認番号	① 21100AMZ00571000 ② 20100EZZ00142000
国際誕生日	1989年9月29日		
販売名	① イムノマックス-γ注50 ② イムノマックス-γ注100		
有効成分	インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	① 50万国内標準単位（JRU），注射剤 ② 100万国内標準単位（JRU），注射剤		
用法及び用量	<p>①② 腎癌</p> <p>生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，1法又は2法により点滴静注する。</p> <p>1法：連日投与 通常，成人には1日1回200万～300万国内標準単位/m²（体表面積）を連日投与する。</p> <p>2法：間欠投与 通常，成人には1日1回1000万国内標準単位/m²（体表面積）を5日間連日投与し，9日間休薬する。これを2回繰り返す。その後，1日1回1000万国内標準単位/m²（体表面積）を隔日3回投与し，9日間休薬する。これを2回以上繰り返す。</p> <p>なお，年齢，症状により適宜増減する。</p> <p>①② 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減</p> <p>通常，1日1回25万国内標準単位/m²（体表面積）を週1～3回皮下注射する。</p> <p>なお，安全性からみて上記投与量の継続が困難と判断されたときは適宜減量又は中止する。</p>		

	<p>1回 25 万国内標準単位/m² (体表面積) を超える高用量の投与は望ましくない。</p> <p>上記の投与量を超える用量を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>①② 菌状息肉症, セザリー症候群</p> <p>通常, 成人には 1日 1回 200 万国内標準単位を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し, 週 5 回点滴静注する。</p> <p>効果が不十分な場合には, 1日 1回 400 万国内標準単位を上限として増量できる。</p> <p>なお, 患者の状態により適宜減量する。</p>
効能又は効果	<p>①② 腎癌</p> <p>①② 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減</p> <p>①② 菌状息肉症, セザリー症候群</p>
承認条件	該当なし
備考	<p>承認日:</p> <p>〔腎癌〕 1989 年 9 月 29 日</p> <p>〔慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減〕 1998 年 6 月 30 日</p> <p>〔菌状息肉症, セザリー症候群〕 2014 年 5 月 23 日</p> <p>再審査:</p> <p>腎癌及び慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の再審査は終了している。</p>

変更の履歴

前回提出日：

平成 30 年 7 月 12 日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」, 「1.2 有効性に関する検討事項」, 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」, 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」, 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」: 追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験として計画された以下に関する記載を削除及び更新
・菌状息肉症, セザリー症候群の患者を対象とした特定使用成績調査
2. 通知に基づく様式変更 (軽微変更)

変更理由：

1. 調査終了及び報告書提出のため
2. 通知 (令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号, 薬生安発 0318 第 1 号) により様式が変更されたため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
間質性肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を用いた臨床試験（菌状息肉症/セザリ一症候群承認申請時，腎癌承認申請時，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減承認申請時）及び製造販売後調査（腎癌の使用成績調査，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の特定使用成績調査）において「間質性肺炎」が0.1～1%未満（2/596例）の頻度で報告されており，いずれも本剤との因果関係が否定できない症例であるため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって，間質性肺炎の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項及び，「重大な副作用」の項で注意喚起する。 【選択理由】 本剤と間質性肺炎に関する情報を医療従事者に提供し，適正使用に関する理解を促すため。
ショック	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を用いた臨床試験（菌状息肉症/セザリ一症候群承認申請時，腎癌承認申請時，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減承認申請時）及び製造販売後調査（腎癌の使用成績調査，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の特定使用成績調査）において「ショック」の報告はないが，本剤の自発報告で2例，また，他のインターフェロン-γ製剤で報告があること及び本剤が生物学的製剤であることから「ショック」の発現が十分に予測されるため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって，ショックの発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，本剤の添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する。 【選択理由】 本剤とショックに関する情報を医療従事者に提供し，適正使用に関する理解を促すため。
重篤なうつ状態	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を用いた臨床試験（菌状息肉症/セザリ一症候群承認申請時，腎癌承認申請時，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減承認申請時）及び製造販売後調査（腎癌の使用成績

	<p>調査、慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の特定使用成績調査)において「重篤なうつ状態」が0.1～1%未満(1/596例)報告されている他、「抑うつ状態」が1.0%(6/596例)の頻度で報告されており、「重篤なうつ状態」の発現が十分に予測されるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって、重篤なうつ状態の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項及び、「重大な副作用」の項で注意喚起する。 【選択理由】 本剤と重篤なうつ状態に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
急性腎不全	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を用いた臨床試験（菌状息肉症/セザリ一症候群承認申請時、腎癌承認申請時、慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減承認申請時）及び製造販売後調査（腎癌の使用成績調査、慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の特定使用成績調査）において「急性腎不全」の報告はないが、「腎機能悪化」が1.0%(6/596例)、「腎機能障害」が0.8%(5/596例)報告されている他、文献・学会報告において「急性腎不全」が1例報告されていることから、「急性腎不全」の発現が十分に予測されるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって、急性腎不全の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項（腎機能障害として）及び、「重大な副作用」の項で注意喚起する。 【選択理由】 本剤と急性腎不全に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
心不全	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を用いた臨床試験（菌状息肉症/セザリ一症候群承認申請時、腎癌承認申請時、慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減承認申請時）及び製造販売後調査（腎癌の使用成績調査、慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の特定使用成績調査）において「心不全」が0.1～1%(2/596例)の頻度で報告されており、いずれも本剤との因果関係が否定できない症例であるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p>

	<p>・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって、心不全の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>
	<p>【内容】</p> <p>・通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本剤と心不全に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
白血球減少，血小板減少，汎血球減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を用いた臨床試験（菌状息肉症/セザリー症候群承認申請時，腎癌承認申請時，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減承認申請時）及び製造販売後調査（腎癌の使用成績調査，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の特定使用成績調査）において，「白血球減少」が21.1%（126/596例，うち重篤例8例），「血小板減少」が5.4%（32/596例），「赤血球減少」が2.7%（16/596例）報告されており，これらの副作用の発現が十分に予測されるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって，白血球減少，血小板減少，汎血球減少の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項（骨髄機能抑制として）及び，「重大な副作用」の項で注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本剤と白血球減少，血小板減少，汎血球減少に関する情報を医療従事者に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
自己免疫現象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を用いた臨床試験（菌状息肉症/セザリー症候群承認申請時，腎癌承認申請時，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減承認申請時）及び製造販売後調査（腎癌の使用成績調査，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の特定使用成績調査）において「自己免疫現象」の報告はないが，本剤の自発報告で1例報告があること，また，本剤の薬理作用から十分に「自己免疫現象」の発現が予測されるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって，自己免疫現象の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p>

	<p>・通常のリスク最小化活動として、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項及び、「重大な副作用」の項で注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本剤と自己免疫現象に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
糖尿病	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を用いた臨床試験（菌状息肉症/セザリー症候群承認申請時，腎癌承認申請時，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減承認申請時）及び製造販売後調査（腎癌の使用成績調査，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の特定使用成績調査）において非重篤の「糖尿病」が0.2%（1/596例）報告されている。また，腎癌及び慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の適応において高度な「高血糖」が2例及び重篤な「糖尿病」が1例，自発報告として集積されており，本剤において「糖尿病」の発現が予測されるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常医薬品安全性監視活動 【選択理由】 上記医薬品安全性監視活動によって，糖尿病の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，本剤の添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起する。 【選択理由】 本剤と糖尿病に関する情報を医療従事者に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

重篤な肝障害

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤を用いた臨床試験（菌状息肉症/セザリ一症候群承認申請時，腎癌承認申請時，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減承認申請時）及び製造販売後調査（腎癌の使用成績調査，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の特定使用成績調査）において「重篤な肝障害」は報告されていないが，「肝機能異常」が 0.5% (3/596 例)，「肝機能障害」が 1.8% (11/596 例)，「肝障害」が 0.3% (2/596 例)，「AST 上昇」が 9.7% (58/596 例)，「ALT 上昇」が 9.1% (54/596 例)，「 γ -GTP 上昇」が 0.2% (1/596 例)，「Al-P 上昇」が 2.9% (17/596 例)，「LDH 上昇」が 4.2% (25/596 例)，それぞれ報告されている。また，他のインターフェロン- γ 製剤において高度な肝機能障害により肝不全を起こした例が報告されていることから，本剤においても「重篤な肝障害」が発現する可能性が考えられるため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本剤において肝機能障害は認められているものの重篤な肝障害の報告はないため，通常の医薬品監視活動において情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として，本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項（肝機能障害として）で注意喚起する。

【選択理由】

本剤において重篤な肝障害の報告はないが，肝機能障害の報告があることから医療従事者に確実に情報を提供し，適正使用に関する理解を促すため。

網膜症

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤を用いた臨床試験（菌状息肉症/セザリ一症候群承認申請時，腎癌承認申請時，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減承認申請時）及び製造販売後調査（腎癌の使用成績調査，慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の特定使用成績調査）において「網膜症」が 0.2% (1/596 例) 報告されている。本剤における「網膜症」の報告は本報告 1 例のみであり，腎癌及び慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の適応における自発報告の集積もなく，本剤における特定されたリスクと結論付けるに至らなかったが，類薬（インターフェロン- α ， β ）においても「網膜症」は報告されており，本剤でも「網膜症」が発現する可能性が考えられるため。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

現時点で網膜症の報告は 1 例のみであり，本剤における発現頻度は低いと考えられること，菌状息肉症/セザリ一症候群において既承認の適応に比してリスク増加に関する情報は得られていないことから通常の医薬品安全性監視活動において情報収集を行う。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動は予定していない。 <p>【選択理由】</p> <p>網膜症は本剤における特定されたリスクと結論付けるに至っていないため、現時点で特記すべき注意喚起内容はなく、通常医薬品監視活動における網膜症の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討する。</p>
<p>消化管出血</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤を用いた臨床試験（菌状息肉症/セザリー症候群承認申請時、腎癌承認申請時、慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減承認申請時）及び製造販売後調査（腎癌の使用成績調査、慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の特定使用成績調査）において「消化管出血」は0.5%（3/596例）報告されている。本剤においては、腎癌の臨床試験で報告されたうちの1例は併用薬の影響が考えられた症例であり、別の1例は局所投与において報告されたものであった。また、腎癌の使用成績調査において報告された1例は、軽度で投与継続中に消失した症例であった。これらの情報からは現時点で「消化管出血」を本剤における特定されたリスクと結論付けるに至らなかったが、類薬（インターフェロン-α, β）において「消化管出血」が報告されていることから、本剤においても「消化管出血」の発現が考えられるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>現時点で消化管出血は類薬において報告されているが、本剤では特定されたリスクと結論するだけの情報を入手していない。また、菌状息肉症/セザリー症候群において既承認の適応に比してリスク増加に関する情報は得られていないことから通常医薬品安全性監視活動において情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動は予定していない。 <p>【選択理由】</p> <p>消化管出血は本剤における特定されたリスクと結論付けるに至っていないため、現時点で特記すべき注意喚起内容はなく、通常医薬品監視活動における消化管出血の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討する。</p>

重要な不足情報

なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における菌状息肉症，セザリー症候群の患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： ・使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用自発報告，文献・学会情報及び海外措置報告等の収集・確認・分析に基づく検討
追加の医薬品安全性監視活動
なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加のリスク最小化活動
なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用自発報告，文献・学会情報及び海外措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
菌状息肉症，セザリー症候群の患者を対象とした特定使用成績調査	100例／100例 (登録症例数)	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	終了	作成済み (2022年6月 提出)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
菌状息肉症，セザリー症候群の患者を対象とした特定使用成績調査	100例／100例 (登録症例数)	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	終了	作成済み (2022年6月 提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加のリスク最小化活動
なし