

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換え型インターフェロン-γ 製剤

イムノマックス[®]-γ 注 50 イムノマックス[®]-γ 注 100

注射用インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え）

IMUNOMAX[®]-γ for Injection

剤形	注射用製剤		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注 1)} 注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	イムノマックス-γ 注 50：1 瓶中 50 万国内標準単位（JRU） イムノマックス-γ 注 100：1 瓶中 100 万国内標準単位（JRU）		
一般名	和名：インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Interferon Gamma-1a（Genetical Recombination）（JAN, INN）		
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日
	注 50	1999 年 7 月 27 日	2001 年 7 月 6 日
	注 100	1989 年 9 月 29 日	2001 年 7 月 6 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	発 売 元：共和薬品工業株式会社 製造販売元：塩野義製薬株式会社 プロモーション提携：ネオクリティケア製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/ ネオクリティケア製薬株式会社 学術情報課 TEL.0120-265-321 FAX.03-5840-5145 医療関係者向けホームページ https://www.neocriticare.com		

本 IF は 2022 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I F と略す)が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構(以下、P M D A)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は, PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが, I F の原点を踏まえ, 医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ, I F の利用性を高める必要がある。また, 随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては, I F が改訂されるまでの間は, 製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等, あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに, I F の使用にあたっては, 最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお, 適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり, その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて, 当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する, 医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが, 記載・表現には医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン, 製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは, 未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について, 製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており, MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより, 利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し, その客観性を見抜き, 医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり, I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	14
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	15
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	15
3. 製品の製剤学的特性	2		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VI. 薬効薬理に関する項目	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
6. RMP の概要	3	2. 薬理作用	23
II. 名称に関する項目	4	VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 販売名	4	1. 血中濃度の推移	25
2. 一般名	4	2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 構造式又は示性式	5	3. 母集団(ポピュレーション)解析	28
4. 分子式及び分子量	5	4. 吸収	28
5. 化学名(命名法)又は本質	5	5. 分布	28
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	5	6. 代謝	29
		7. 排泄	29
III. 有効成分に関する項目	6	8. トランスポーターに関する情報	29
1. 物理化学的性質	6	9. 透析等による除去率	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	10. 特定の背景を有する患者	30
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	7	11. その他	30
IV. 製剤に関する項目	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	31
1. 剤 形	8	1. 警告内容とその理由	31
2. 製剤の組成	9	2. 禁忌内容とその理由	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 力価	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	7. 相互作用	34
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	8. 副作用	35
9. 溶出性	12	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
10. 容器・包装	12	10. 過量投与	46
11. 別途提供される資材類	12	11. 適用上の注意	46
12. その他	13	12. その他の注意	46
V. 治療に関する項目	14		
1. 効能又は効果	14		
2. 効能又は効果に関連する注意	14		

IX. 非臨床試験に関する項目	47
1. 薬理試験	47
2. 毒性試験	48
X. 管理的事項に関する項目	50
1. 規制区分	50
2. 有効期間	50
3. 包装状態での貯法	50
4. 取扱い上の注意	50
5. 患者向け資材	50
6. 同一成分・同効薬	50
7. 国際誕生年月日	50
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基 準収載年月日, 販売開始年月日	51
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	51
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びそ の内容	51
11. 再審査期間	51
12. 投薬期間制限に関する情報	52
13. 各種コード	52
14. 保険給付上の注意	52
X I. 文献	53
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	54
X II. 参考資料	55
1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	55
X III. 備考	56
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	56
2. その他の関連資料	56

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イムノマックス- γ はヒト脾臓由来のリンパ球から得られた mRNA を出発材料として、遺伝子組換え技術により大腸菌内で産生されたインターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)の製剤である。原薬は、数種のクロマトグラフィー等を組み合わせて精製された有効成分インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)を含有する原液である。

本薬の大量生産法の開発と非臨床試験を塩野義製薬株式会社とバイオジェン社が共同で実施し、本剤の臨床試験を日本国内では塩野義製薬が独自に 1983 年から実施した。その結果、腎癌の治療に有用であることが認められ、1989 年 9 月にイムノマックス- γ 注 100、イムノマックス- γ 注 300[#]の製造承認が得られた。

1998 年 6 月にイムノマックス- γ 注 100 について、「慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減」の効能・効果が追加承認された。また、「慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減」の用法・用量から小容量製剤の供給が必要になり、1999 年 7 月にイムノマックス- γ 注 50 の製造が追加承認された。「慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減」について、1993 年 11 月に「希少疾病用医薬品」の指定を受けた。

「腎癌」について、1989 年 9 月から使用成績調査を実施し、1995 年 12 月 27 日に再審査申請を行った結果、2006 年 3 月 3 日に薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果*を得た。

「慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減」について、1998 年 7 月から特定使用成績調査を実施し、2008 年 9 月 26 日に再審査申請を行った結果、2013 年 4 月 4 日に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果**を得た。

イムノマックス- γ 注 50・100 について、2012 年 5 月に「菌状息肉症、セザリイ症候群」に対する「希少疾病用医薬品」の指定を受け、2014 年 5 月に「菌状息肉症、セザリイ症候群」の効能・効果が追加承認された。

2016 年 12 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。

* : イムノマックス- γ 注 100、300[#]としての再審査結果

** : イムノマックス- γ 注 50、100 としての再審査結果

: イムノマックス- γ 注 300 は 2015 年 3 月に販売中止

2. 製品の治療学的特性

- (1) ヒト腎癌由来細胞(Caki-1、A-498)に対して、強い細胞増殖抑制作用を示した。[*in vitro*] (「VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (2) ノドマウスに移植したヒト腎癌由来細胞(A-498)に対して、用量依存的に細胞増殖抑制作用を示した。[マウス] (「VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) ヒトマクロファージの活性酸素産生能の増加が認められた。[*in vitro*] (「VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (4) 腎癌に対して、CR (著効)、PR (有効)例が認められた。
慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減が認められた。

菌状息肉症、セザリー症候群に対して、PR（有効）例が認められた。（「V.5.(4) 検証的試験」の項参照）

- (5) 腎癌：承認時における安全性評価対象例 174 例中、副作用は 165 例(94.8%)に認められた。また、臨床検査値の異常変動は 174 例中 105 例(60.3%)に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 319 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 237 例(74.3%)に認められた。

慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減：承認時における安全性評価対象例 46 例中、副作用は 24 例(52%)に認められた。また、臨床検査値の異常変動は 46 例中 1 例(2%)に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 41 例中、副作用は 15 例(37%)に認められた。臨床検査値の異常変動は認められなかった。

菌状息肉症、セザリー症候群：承認時における安全性評価対象例 16 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 16 例(100%)に認められた。（「VIII.8.副作用の概要」の項参照）

- (6) 重大な副作用：間質性肺炎、重篤なうつ状態、白血球減少、血小板減少、汎血球減少、自己免疫現象があらわれることがある。ショック、急性腎不全、心不全を起こすことがある。糖尿病が増悪又は発症することがある。なお、類薬(インターフェロン- α 、 β 製剤)で自殺企図、躁状態、攻撃的行動が報告されている。（「VIII.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	(「6.RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は、1993 年 11 月に「慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減」に対する「希少疾病用医薬品」の指定を受けた。

本剤は、2012 年 5 月に「菌状息肉症、セザリー症候群」に対する「希少疾病用医薬品」の指定を受けた。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

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 ・ショック ・重篤なうつ状態 ・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	・重篤な肝障害 ・網膜症 ・消化管出血	なし
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

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
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イムノマックス[®]- γ 注 50

イムノマックス[®]- γ 注 100

(2) 洋名

IMUNOMAX[®]- γ for Injection

(3) 名称の由来

インターフェロン ガンマは免疫増強作用が強く、免疫インターフェロンとも呼ばれていた。
Immuno (免疫)に Maximum (最大限)に 関与する Interferon- γ という意味で命名された。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Interferon Gamma-1a (Genetical Recombination) (JAN、INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

アミノ酸 146 個からなるポリペプチドである。

Cys-Tyr-Cys-Gln-Asp-Pro-Tyr-Val-Lys-Glu-Ala-Glu-Asn-
10
Leu-Lys-Lys-Tyr-Phe-Asn-Ala-Gly-His-Ser-Asp-Val-Ala-
20
Asp-Asn-Gly-Thr-Leu-Phe-Leu-Gly-Ile-Leu-Lys-Asn-Trp-
30
Lys-Glu-Glu-Ser-Asp-Arg-Lys-Ile-Met-Gln-Ser-Gln-Ile-
40 50
Val-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Leu-Phe-Lys-Asn-Phe-Lys-Asp-
60
Asp-Gln-Ser-Ile-Gln-Lys-Ser-Val-Glu-Thr-Ile-Lys-Glu-
70
Asp-Met-Asn-Val-Lys-Phe-Phe-Asn-Ser-Asn-Lys-Lys-Lys-
80 90
Arg-Asp-Asp-Phe-Glu-Lys-Leu-Thr-Asn-Tyr-Ser-Val-Thr-
100
Asp-Leu-Asn-Val-Gln-Arg-Lys-Ala-Ile-His-Glu-Leu-Ile-
110
Gln-Val-Met-Ala-Glu-Leu-Ser-Pro-Ala-Ala-Lys-Thr-Gly-
120 130
Lys-Arg-Lys-Arg-Ser-Gln-Met-Leu-Phe-Arg-Gly-Arg-Arg-
140
Ala-Ser-Gln
146

(アミノ酸残基の記号は、IUPAC-ICB 生化学命名委員会の勧告による)

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{761}H_{1206}N_{214}O_{225}S_6$

分子量：17145.41

5. 化学名(命名法)又は本質

該当しない

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号：IFN- γ -1a

治験成分記号：S-6810

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

原液は無色の液で、澄明又はわずかに濁りを認める。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) pH : 6.81

2) 等電点 : 10.0

3) 比活性 : 約 5×10^6 JRU/mg・蛋白

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造部部内報告(1989)

注) : JRU (Japan Reference Unit ; 国内標準単位)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件 : $5 \pm 3^\circ\text{C}$

保存形態 : 瓶(テフロン)

結果 : ゲルろ過クロマトグラフィー以外の試験項目では、48 時間変化を認めなかった。ゲルろ過クロマトグラフィーでは、経時的に 2 量体が増加するのが認められたが、力価には経時的変化のないことから、2 量体も活性を保持していると考えられる。経時後の試料にジチオスレイトールを添加し、酸化を抑制した状態にすると、インターフェロンガンマ-1a (遺伝子組換え) はほとんど単量体となり、そのクロマトグラムは製造直後の試料にジチオスレイトールを添加した場合と同じであった。2 量体は単量体がジスルフィド結合により 2 量体化したものであり、また、生成した 2 量体は単量体とは可逆的な関係にあると考えられる。

表Ⅲ－1 注射用インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え）原液の安定性

(3 ロットの平均)

試験項目	製造直後	24 時間	48 時間
性状	無色の液体、わずかに濁りを認める。においなし	変化なし	変化なし
pH	6.83	6.85	6.79
力価(× 10 ⁶ JRU/mL)	4.36	4.50	4.31
力価残存率(%)	100	103	99
ゲルろ過クロマトグラフィー	単量体及び2 量体のピークを認める	2 量体のピークが増加	2 量体のピークが増加
等電点	9.8	9.9	9.8

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造部部内報告(1989)

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

有効成分の確認試験法：中和抗体を用いた抗ウイルス活性の中和率を確認

有効成分の定量法：抗ウイルス活性力価測定による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

注射用製剤

(2) 製剤の外観及び性状

表IV－1 組成・性状

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	1 瓶中 インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) 50 万国内標準単位(JRU)	1 瓶中 インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) 100 万国内標準単位(JRU)
添加剤	L-システイン塩酸塩水和物 0.22 mg マルトース水和物 26.3 mg マクロゴール 4000 1.0 mg リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物	L-システイン塩酸塩水和物 0.44 mg マルトース水和物 52.6 mg マクロゴール 4000 2.0 mg リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物
添付溶解液	1 管中 日局注射用水 0.5mL	1 管中 日局注射用水 1mL
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤) (凍結乾燥品)	白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤) (凍結乾燥品)
pH	6.2 ～ 7.2 1 瓶/0.5 mL 水溶液	6.2 ～ 7.2 1 瓶/mL 水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 1 1 瓶/0.5 mL 水溶液	約 1 1 瓶/mL 水溶液
容器中の特殊な気 体の有無及び種類	該当しない	該当しない

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「表IV－1 組成・性状」参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

4. 力価

抗ウイルス活性を生物学的定量法で測定し、標準インターフェロンガンマ-1a（遺伝子組換え）により国内標準単位に換算する。本品は、表示された力価の 70 ～ 150%を含む。

(参考)

生物学的製剤基準(厚生省薬務局監修)，1993, pp. 25-26, 細菌製剤協会, 東京

5. 混入する可能性のある夾雑物

製法に由来する不純物として、大腸菌由来異種蛋白質(蛋白質 1 mg あたり 10 ng 以下に規格を定めている。)

6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ－2 製剤の安定性〔長期保存試験、加速試験〕
(イムノマックス- γ 注 50 : 3 ロットの成績、イムノマックス- γ 注 100 : 1 ロットの成績)

試験区分	製剤	保存条件			保存形態	保存期間	試験結果
		温度	相対湿度	光			
長期保存試験*1	イムノマックス- γ 注 50	10℃	— 注	遮光	バイアル+紙箱	36 カ月	規格内
	イムノマックス- γ 注 100						規格内
加速試験*2 (相対比較)	イムノマックス- γ 注 50	25℃	— 注	遮光	バイアル+紙箱	6 カ月	規格内
	イムノマックス- γ 注 100						規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、純度試験(溶状)、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量

注：密封容器に充てんされており、湿度の影響を受けないため、加湿は行っていない。

*1：古家喜弘ほか：塩野義製薬分析化学センター内報告(2011)

*2：片岡隆博ほか：塩野義製薬製造本部内報告(2008)

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

1 瓶あたり、添付の日局注射用水(イムノマックス- γ 注 50 : 0.5 mL、イムノマックス- γ 注 100 : 1 mL)をゆっくり加え、激しい振盪を避けて溶解する。(「VIII.11.適用上の注意」の項参照)

溶解後の安定性

溶解方法：本剤(イムノマックス- γ 注 50) 1 瓶を添付の日局注射用水 0.5 mL で溶解した。
「VIII.11.適用上の注意」の項参照

表IV-3 溶解後の安定性〔イムノマックス- γ 注 50〕

(3 ロットの平均)

製剤	観察項目	25℃・散光				2～8℃・遮光			
		溶解直後	3 時間	6 時間	24 時間	溶解直後	3 時間	6 時間	24 時間
イムノマックス- γ 注 50	性状(溶状)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.73	6.72	6.73	6.71	6.72	6.72	6.72	6.72
	力価* (%)	100	109.5	105.9	102.1	100	105.1	114.6	101.8

*：溶解直後を 100 とした残存率(%)で表示、測定方法；抗ウイルス活性力価測定

片岡隆博ほか：塩野義製薬製造本部部内報告(2008)

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

(1) 輸液との配合変化試験

溶解方法：本剤(イムノマックス- γ 注 50) 1 瓶を添付の日局注射用水 0.5 mL で溶解後、
各輸液 500 mL に溶解した。

「VIII.11.適用上の注意」の項参照

表IV-4 輸液との配合変化〔イムノマックス- γ 注 50〕

(3 ロットの平均)

配合薬剤	観察項目	25℃・散光				2～8℃・遮光			
		溶解直後	3 時間	6 時間	24 時間	溶解直後	3 時間	6 時間	24 時間
日局 生理食塩液	性状(溶状)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.47	6.47	6.47	6.46	6.47	6.47	6.46	6.46
	力価* (%)	100	93.7	88.0	72.0	100	95.5	93.7	71.8
5%ブドウ糖注射液(局方品)	性状(溶状)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.02	5.99	5.99	5.97	6.02	5.99	5.98	5.99
	力価* (%)	100	111.0	119.6	115.2	100	109.2	125.1	111.1

*：溶解直後を 100 とした残存率(%)で表示、測定方法；抗ウイルス活性力価測定

片岡隆博ほか：塩野義製薬製造本部部内報告(2008)

〔参 考〕

1) 溶解方法：本剤(イムノマックス- γ 注 300) 1 瓶を添付の日局注射用水 1 mL で溶解後、各輸液 500 mL に溶解した。

2) 保存条件：25℃、散光

「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照

表Ⅳ－5 輸液との配合変化〔イムノマックス- γ 注 300〕

(1 ロットの成績)

配合薬剤	試験項目	配合直後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
ソリタ T3 号輸液	性状(溶状)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.78	5.77	5.79	5.78
	含量* (%)	103.7	107.3	113.0	108.4
	残存率** (%)	100	103.5	109.0	104.5
KN1 号輸液	性状(溶状)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.54	6.54	6.54	6.54
	含量* (%)	109.2	109.7	112.4	102.4
	残存率** (%)	100	100.5	102.9	93.8
KN2 号輸液	性状(溶状)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.80	4.81	4.79	4.80
	含量* (%)	94.4	105.4	105.3	84.0
	残存率** (%)	100	111.7	111.5	89.0
プラスアミノ輸液	性状(溶状)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.56	4.57	4.54	4.56
	含量* (%)	105.9	106.3	117.8	103.5
	残存率** (%)	100	100.4	111.2	97.7
マルトース ML 輸液 10%	性状(溶状)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.80	6.81	6.81	6.79
	含量* (%)	130.6	117.5	119.0	131.9
	残存率** (%)	100	90.0	91.1	101.0
フィジオゾール 3 号輸液	性状(溶状)	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.65	4.66	4.66	4.67
	含量* (%)	114.3	108.4	106.2	106.7
	残存率** (%)	100	94.8	92.9	93.4

*：表示された力価に対する割合(%)で表示、**：溶解直後を 100 とした残存率(%)で表示

測定法：抗ウイルス活性力価測定

川西康之ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告(2011)

注意) 薬剤の販売名は 2013 年 1 月時点での各社添付文書を参考とした。

使用に際しては最新の添付文書情報を確認すること。

(2)pH 変動試験

該当資料なし

[参 考]

表Ⅳ－6 pH 変動試験

イムノマックス-γ 注 300 (規格 pH 域 : 6.2 ~ 7.2)

試液	添加前		添加後		
	性状(溶状)	pH	滴加量	最終 pH	性状(溶状)
1/10 mol/L HCl	無色透明	6.66	10 mL	1.25	変化なし
1/10 mol/L NaOH			10 mL	12.68	変化なし

川西康之ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告(2011)

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

ラベルの色調が異なる。

イムノマックス-γ 注 50 : 青

イムノマックス-γ 注 100 : 緑

(2) 包装

イムノマックス-γ 注 50 : 1 瓶(溶解液として、日局注射用水 0.5mL 添付)

イムノマックス-γ 注 100 : 1 瓶(溶解液として、日局注射用水 1mL 添付)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶(バイアル)

バイアル : ガラス

ゴム栓 : ゴム

キャップ : ポリプロピレン・アルミニウム

添付溶解液(アンプル)

アンプル : ガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 腎癌
- 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減
- 菌状息肉症、セザリ－症候群

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

〈菌状息肉症、セザリ－症候群〉

内臓病変を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

(1) 腎癌

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、Ⅰ法又はⅡ法により点滴静注する。

Ⅰ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。

Ⅱ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。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減

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。

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。

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。

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。

(3) 菌状息肉症、セザリ－症候群

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。

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。

なお、患者の状態により適宜減量する。

参考：注射液の調製方法

「IV.7.調製法及び溶解後の安定性」及び「VIII.11.適用上の注意」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

- 1) 腎癌、慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の承認時
該当しない
- 2) 菌状息肉症、セザリー症候群に対する効能・効果及び用法・用量の追加承認時

表V-1 臨床データパッケージ

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内 第Ⅱ相試験	1117P012A	菌状息肉症患者 15 例 セザリー症候群患者 1 例	◎	◎		非盲検

◎：評価資料

(2) 臨床薬理試験

第Ⅰ相臨床試験の概要³⁾

各種悪性腫瘍患者 40 例に 1 日 50 万国内標準単位(JRU) /m² を最小用量、1600 万 JRU/m²* を最大用量と設定し、安全性を確認しつつ順次増量した。投与方法は点滴静注、1 日 1 回、5 日間連日投与を 1 コースとし、観察期間は原則として投与開始後 3 週間とした。

- 1) 副作用は従来のインターフェロン アルファ、インターフェロン ベータや natural インターフェロン ガンマで既に報告されている発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、肝機能障害、軽度の血圧低下、白血球減少、血小板減少等が認められ、800 万 JRU/m²/日以上の高投与量では傾眠、意識レベルの低下等の中枢神経系の副作用を認めた。しかし、本剤特有と思われる新規な副作用は認められず、いずれの副作用も可逆的であった。
- 2) Dose limiting factor (DLF：投与量規制因子)としては、白血球減少と傾眠を伴う全身倦怠感、意識レベルの低下等の中枢神経系の副作用が示唆され、本投与における maximum tolerated dose (MTD：最大許容投与量)は 1600 万 JRU/m²/日*と推定された。

*：本剤の承認最高用量は 1000 万国内標準単位/m² (体表面積)である。

(3) 用量反応探索試験

1) 腎癌の用法別臨床効果

腎癌における第Ⅱ相臨床試験の完全例(有効性評価対象例) 63 例について、用法別臨床効果を下表に示した。63 例中 46 例(73.0%)が点滴静注であり、他に筋肉内投与や皮下投与も行われた。奏効例は点滴静注に限られており、連日投与で 11.1% (2 例/18 例)、間欠投与では 21.4% (6 例/28 例)の奏効率を得た¹⁾。

表V-2 腎癌の用法別臨床効果

投与方法		有効性評価対象例数	奏効率 ^{注1} (%)	臨床評価 ^{注2} (評価例数)				
			CR + PR	CR	PR	MR	NC	PD
点滴静注	連日投与 ^{注3}	18	11.1	0	2	1	8	7
	間欠投与 ^{注3}	28	21.4	1	5	0	9	13
筋肉内投与*		14	0.0				9	5
皮下投与*		3	—				1	2
計		63	12.7	1	7	1	27	27

注1：奏効率(%) = (CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

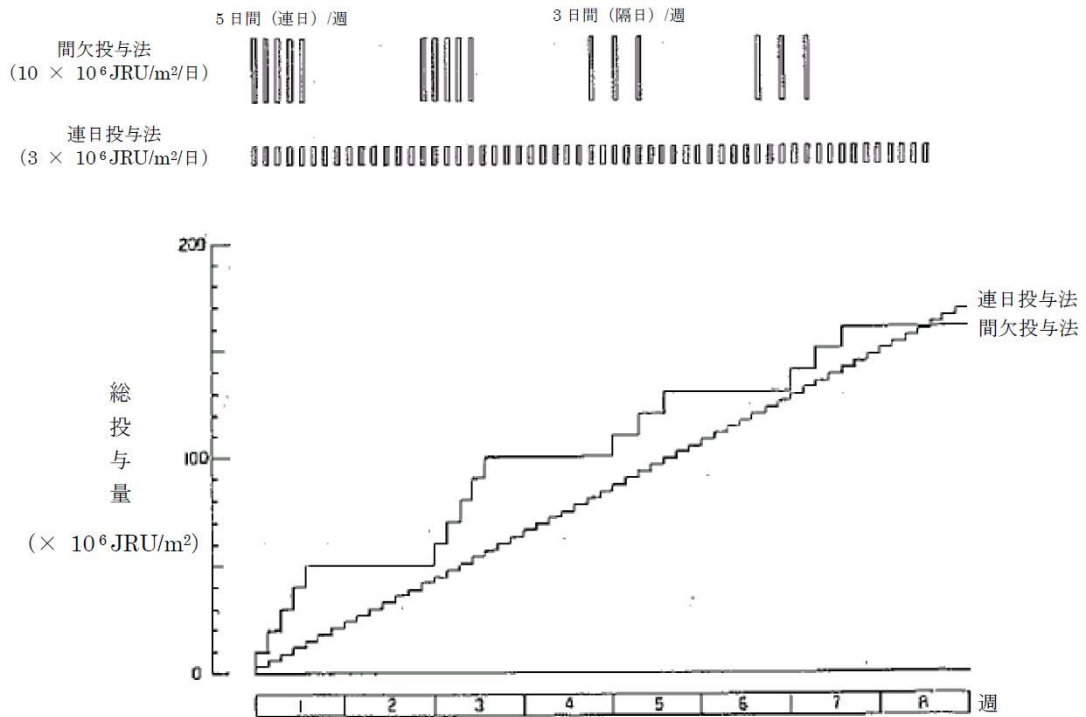
注2：効果判定は日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準による。

CR：complete response (著効) PR：partial response (有効)

MR：minor response (やや有効) NC：no change (不変)

PD：progressive disease (進行)

注3：〔参考〕 連日投与法と間欠投与法は図V-1に示すとおりであり、8週後の総投与量には差がないが、1日投与量について間欠投与の方が3.3～5倍多い点で大きく異なっている。



図V-1 連日投与法と間欠投与法の投与スケジュール

*：本剤の承認最高用量は 1000 万国内標準単位/m² (体表面積)である。

2) 腎癌の用量別臨床効果

腎癌における第Ⅱ相臨床試験の完全例(有効性評価対象例) 63 例について、最高 1 日投与量別臨床効果を下表に示した。100 ～ 300 万国内標準単位(JRU) /m²/日未満の症例(32 例)と 400 万 JRU/m²/日以上 of 症例(29 例、うち間欠投与 28 例)が大部分を占めた。奏効例はすべて 200 万 JRU/m²/日以上 of 症例であった¹⁾。

表V-3 腎癌の最高 1 日投与量別臨床効果

最高 1 日投与量 (JRU/m ²)	有効性評価 対象例数	奏効率 ^{注1} (%)	臨床評価 ^{注2} (評価例数)				
		CR + PR	CR	PR	MR	NC	PD
< 100 万	0	—					
100 万 ≤ < 200 万	16	0.0				10	6
200 万 ≤ < 300 万	16	6.3		1	1	6	8
300 万 ≤ < 400 万	2	—				2	
400 万 ≤	29	24.1	1	6		9	13
計	63	12.7	1	7	1	27	27

注 1 : 奏効率(%) = (CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

注 2 : 効果判定は日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準による。

CR : complete response (著効) PR : partial response (有効)

MR : minor response (やや有効) NC : no change (不変)

PD : progressive disease (進行)

これらの臨床成績により、本剤の腎癌に対する用法・用量を 1 法(連日投与)又は 2 法(間欠投与)により点滴静注することに設定した。

(「V.3.用法及び用量」の項参照)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 腎癌

全国 18 施設の共同研究による国内第Ⅱ相臨床試験の成績^{1, 18)}

対 象 : 承認時における有効性評価対象例 46 例(点滴静注投与、イムノマックス-γ 注 300 投与例を含む)

年 齢 : 平均 58.5 歳(40 ～ 81 歳)

性 別 : 男 32 例、女 14 例

Performance Status (PS) 別 : 0 ～ 3

本剤の投与方法

投与方法	投与量	投与期間	点滴時間
連日投与方法	200 万～ 300 万国内標準単位(JRU) /m ² /日	最小限 4 週間	点滴 1 時間
間欠投与方法	1000 万国内標準単位(JRU) /m ² /日 × 5 日間連日/週 1000 万国内標準単位(JRU) /m ² /日 × 3 日間隔日/週	第 1、第 3 週 第 5、第 7 週	点滴 1 時間

表V-4 投与方法別奏効率¹⁾

投与方法	有効性評価対象例数	奏効率 ^{*1} (%)	臨床評価 ^{*2} (評価例数)				
		CR + PR	CR	PR	MR	NC	PD
連日	18	11.1	0	2	1	8	7
間欠	28	21.4	1	5	0	9	13
計	46	17.4	1	7	1	17	20

*1：奏効率(%)=(CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

*2：効果判定は日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準による。

CR：complete response (著効) PR：partial response (有効)

MR：minor response (やや有効) NC：no change (不変)

PD：progressive disease (進行)

表V-5 原発巣の有無別症例における病巣別奏効率^{1, 18)}

病巣部位	承認時(46例)				
	例数	構成比 (%)	病巣別奏効率 ^{*1} (%)		
			原発巣なし 14.7 (5/34)	原発巣あり 25.0 (3/12)	合計 17.4 (8/46)
腎	8 ^{*2}	17.4	—	— (2/8 ^{*2})	— (2/8 ^{*2})
肺	34	73.9	7.7 (2/26)	— (1/8)	8.8 (3/34)
骨	6	13.0	— (0/5)	— (0/1)	— (0/6)
リンパ節	3	6.5	— (2/3)	—	— (2/3)
脳	3	6.5	— (1/2)	— (0/1)	— (1/3)
その他	8	17.4	— (2 ^{*3} /8)	—	— (2 ^{*3} /8)

*1：奏効率(%)=(CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

*2：「原発巣あり」12例のうち、腎に対し奏効率評価がなかった4例を除いた集計

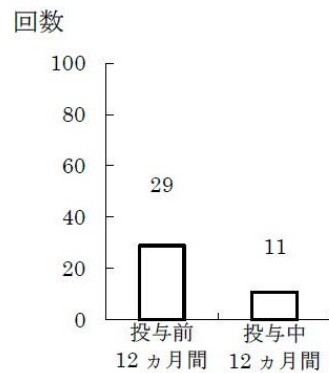
*3：奏効部位2カ所は腹壁、胃粘膜下腫瘍

臨床検査値の異常変動を含む副作用は安全性評価対象例174例中165例(94.8%)に認められた。主な副作用は、発熱、悪寒・戦慄、全身倦怠感等のインフルエンザ様症状が162例(93.1%)、食欲不振、悪心等の消化器系症状が93例(53.4%)等であった^{1, 3, 16～20)}。

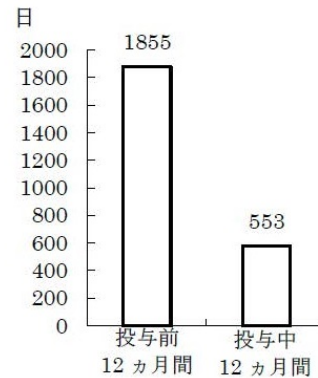
② 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減

慢性肉芽腫症におけるイムノマックス^γ注100の国内一般臨床試験は、過去1年間に慢性肉芽腫症に特徴的な感染症を有する症例に1～3回/週で皮下注射し、感染症の発症抑制効果を検討した。有効性評価対象例31例における投与前12ヵ月間と投与中12ヵ月間の重症感染の頻度と重篤度の軽減の解析を行った。その結果、イムノマックス^γ注100の投与により慢性肉芽腫症に伴う重症感染^注の罹患回数、入院日数、注射用抗生剤・抗真菌剤使用日数は投与前12ヵ月間に比して減少した²⁾。

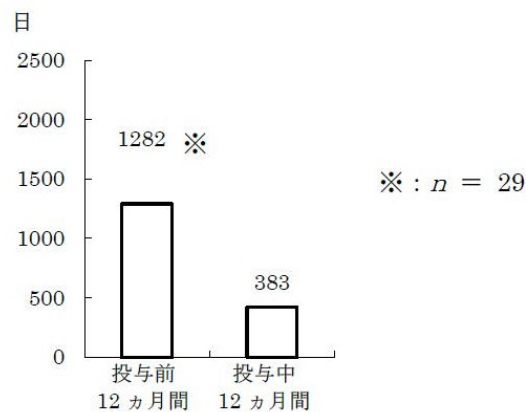
注：重症感染とは、慢性肉芽腫症に伴う感染のうち、入院と注射用抗生剤・抗真菌剤を必要とする感染



図V-2 重症感染症の罹患回数(延べ)



図V-3 入院日数(延べ)



図V-4 注射用抗生剤・抗真菌剤使用日数(延べ)

i) 投与量 : 体表面積 $\geq 0.5 \text{ m}^2$ では 25 万国内標準単位(JRU) / m^2 (体表面積) /日

体表面積 $< 0.5 \text{ m}^2$ では 1 万国内標準単位(JRU) /kg (体重) */日

ii) 投与方法: 週 1 ～ 3 回の皮下注射

iii) 投与期間: 12 ヶ月

*: 本剤の承認最高用量は 1000 万国内標準単位/ m^2 (体表面積)である。

副作用は安全性評価対象例 46 例中 24 例(52.2%)に認められた。主な副作用は、発熱 20 例(43.5%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は 46 例中 1 例(2.2%)に白血球減少が認められた²⁾。

③ 菌状息肉症、セザリー症候群

菌状息肉症及びセザリー症候群(病期 I A ～ IV A)を対象とした国内第 II 相試験において、本剤〔投与開始 4 週間は 1 日 1 回 200 万国内標準単位を週 5 回、第 5 週目から第 12 週目までは週 2 回、第 13 週目以後は週 1 回点滴静注〕を投与したときの奏効率は下記のとおりであった³⁶⁾。

表 V-6 臨床成績(菌状息肉症及びセザリ－症候群)

疾患名	皮膚病変の総合評価 ^{注1}		mSWAT による評価 ^{注2}	
	奏効例数/評価対象例数	奏効率 ^{注3} (%) (95%信頼区間)	奏効例数/評価対象例数	奏効率 ^{注3} (%) (95%信頼区間)
菌状息肉症	11/15	73.3 (44.9, 92.2)	9/15	60.0 (32.3, 83.7)
セザリ－症候群	1/1	—	0/1	—
合計	12/16	75.0 (47.6, 92.7)	9/16	56.3 (29.9, 80.2)

注 1：皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準に基づいた皮膚病変の評価³⁷⁾

注 2：Modified Severity-Weighted Assessment Tool (mSWAT)に基づいた皮膚病変の評価³⁸⁾

注 3：完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)の占める割合。ただし、本国内第Ⅱ相試験では、PRのみであった。

臨床検査値の異常変動を含む副作用は安全性評価対象例 16 例中 16 例(100%)に認められた。主な副作用は、インフルエンザ様症状が 16 例(100%)、食欲不振が 3 例(18.8%)、白血球減少が 3 例(18.8%)であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査[腎癌(イムノマックス-γ 注 100・300#としての調査結果)]

#：イムノマックス-γ 注 300 は 2015 年 3 月に販売中止

ア. 収集症例

1989 年 9 月 29 日から 1995 年 9 月 28 日の 6 年間にわたり使用成績調査を実施した結果、106 施設から 319 例を収集した。

イ. 有効性

a. 奏効率

再審査終了時において、本剤の点滴静注を受けた有効性評価対象例 158 例の奏効例は 11 例(CR 1 例、PR 10 例)であり、奏効率は 7.0% (11 例/158 例)であった。

表V-7 奏効率(再審査終了時)

腫瘍名	有効性評価対象例数	奏効率 ^{注1} (%)	臨床評価 ^{注2} (評価例数)				
		CR + PR	CR	PR	MR	NC	PD
腎癌	158	7.0	1	10	7	71	69

注1：奏効率(%) = (CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

注2：効果判定は日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準による。

CR：complete response（著効） PR：partial response（有効）

MR：minor response（やや有効） NC：no change（不変）

PD：progressive disease（進行）

b. 原発巣の有無別症例における病巣別奏効率

原発巣の有無別(腎摘出術の有無別)における奏効率について、「原発巣なし」の症例での奏効率は8.9% (11例/124例)であったが、「原発巣あり」の症例34例では奏効例は認められなかった。なお、再審査終了時の有効性評価対象例158例のうち、病巣を確認し評価し得た137例における原発巣の有無別の奏効率を表V-8に示した。

表V-8 原発巣の有無別症例における病巣別奏効率(再審査終了時)

病巣部位	再審査終了時(有効性評価対象例158例のうち、病巣を確認し評価し得た137例)				
	例数	構成比(%)	病巣別奏効率*1 (%)		
			原発巣なし 10.3 (11/107)	原発巣あり 0.0 (0/30)	合計 8.0 (11/137)
腎	28	20.4	— (0/7*2)	0.0 (0/21*3)	0.0 (0/28)
肺	89	65.0	10.4 (8/77)	0.0 (0/12)	9.0 (8/89)
骨	25	18.2	11.1 (2/18)	— (0/7)	8.0 (2/25)
リンパ節	17	12.4	26.7 (4/15)	— (0/2)	23.5 (4/17)
肝	16	11.7	8.3 (1/12)	— (0/4)	6.3 (1/16)
副腎	4	2.9	— (0/3)	— (0/1)	— (0/4)
脳	3	2.2	— (0/1)	— (0/2)	— (0/3)
その他	12	8.8	— (0/7)	— (0/5)	0.0 (0/12)

*1：奏効率(%) = (CR + PR) / 有効性評価対象例数 × 100

*2：対側腎への転移

*3：「原発巣あり」30例のうち、腎に対し奏効率評価がなかった9例を除いた集計

c. 安全性

「表Ⅷ-3 副作用(臨床検査値の異常変動を含む)の発現状況(腎癌、再審査終了時)」参照

② 承認条件に基づく特定使用成績調査(慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減)^注

「V.5.(6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

注：承認条件に基づく特定使用成績調査が使用成績調査の要求する調査内容を満たしているため、使用成績調査は実施しなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件

慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減

本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施し、再審査の申請資料として提出すること。

承認条件に基づく特定使用成績調査(慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減)

調査目的：慢性肉芽腫症患者を対象として、本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報等を確認する。

① 収集症例：1998年7月から2006年6月にわたり、全例調査方式にて28施設から58症例を収集した。

② 安全性：安全性評価対象例41例中、副作用は15例(37%)に認められた。主なものは、発熱9例(22%)等であった。臨床検査値の異常変動は認められなかった。

「表Ⅷ－4 副作用の発現状況(慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減、承認時及び再審査終了時)」参照

③ 有効性：本調査の有効性評価対象例38例、承認時の有効性評価対象例31例における患者・年あたりの重傷感染罹患回数(中央値)はそれぞれ0.386回/人年、0.000回/人年であり、有意差は認められなかった。(p = 0.0830、Wilcoxon 順位和検定)

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インターフェロン アルファ、インターフェロン ベータ

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

(参考)

インターフェロンは、直接的な作用として抗ウイルス作用及び細胞増殖抑制作用を有し⁴⁾、また、生体を介した免疫反応の調節因子として知られ、多様な生理活性を有している。

インターフェロンは、その抗原性の違いによりアルファ、ベータ、ガンマ型の3種類に大別される。インターフェロン ガンマはインターフェロン アルファ、インターフェロン ベータとは異なるレセプターを有する⁵⁾。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

腫瘍細胞に直接作用し細胞増殖を抑制する作用と共にヒト末梢血リンパ球に作用してNK細胞活性の増強作用、抗体依存性細胞障害活性の増強作用、マクロファージの活性化等の免疫反応を介した間接的な腫瘍細胞傷害作用が報告されている^{4,6)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍効果 (*in vitro*)

ヒト腎癌由来細胞 (Caki-1、A-498) に対して、インターフェロン アルファ、ベータよりも強い細胞増殖抑制作用を示した⁷⁾。

2) 抗腫瘍効果 (マウス)

ヌードマウスに移植したヒト腎癌由来細胞 (A-498) に対して、用量依存的に細胞増殖抑制作用を示した⁸⁾。

3) 活性酸素産生能 (*in vitro*)

ヒトマクロファージの活性酸素産生能の増加が認められた⁹⁾。

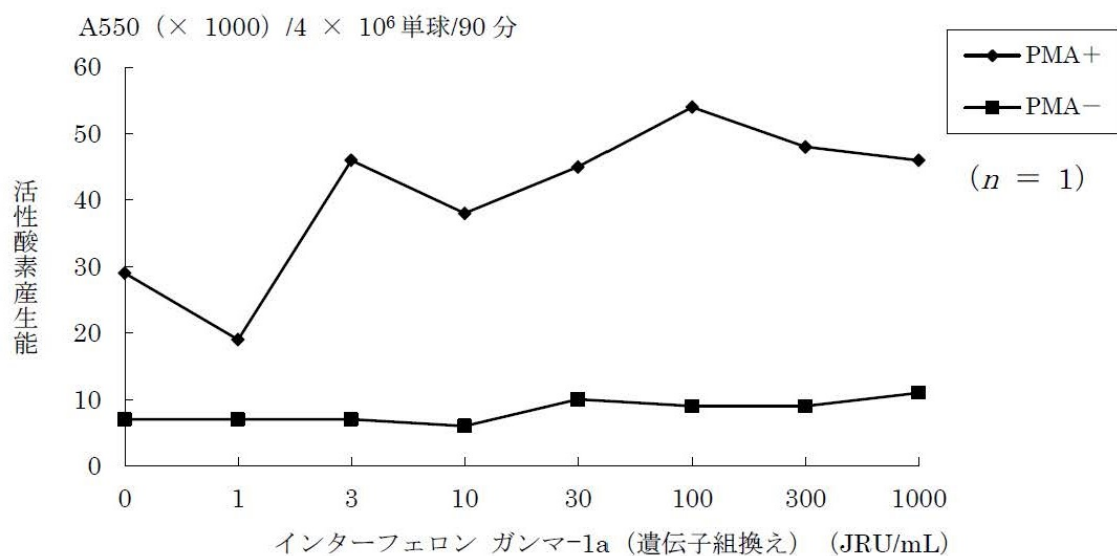
試験方法：ヒト濃厚赤血球約 150 mL から得られた単球を含む単核球分画を、 4×10^6 細胞/well になるように分配し、それぞれ 0、1、3、10、30、100、300、1000 JRU/mL のインターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) と共に 5%CO₂ 存在下 37℃ で、3 日間培養した。その後、PMA 又は FMLP + Cyt D 刺激を加え 90 分間 550 nm の吸光度変化により、活性酸素産生能を測定した。

試験結果：正常ヒトマクロファージの活性酸素産生能は、インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) の添加により 100 JRU/mL 濃度まで濃度依存的に約 3 倍まで増加した。PMA 又は FMLP + Cyt D 刺激により増加は強まった。

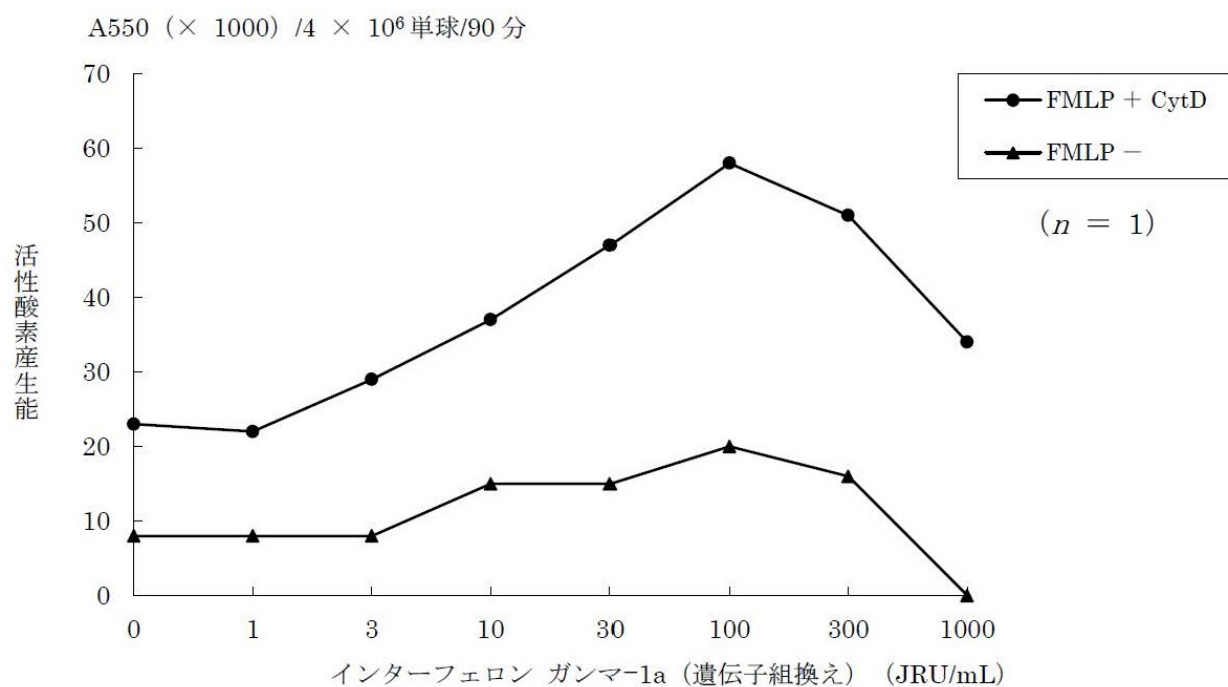
(略号) PMA : phorbol myristate acetate (TPA と呼ばれ、クロトン油中に含まれる発癌プロモータの主成分で、細胞応答を引き起こす作用があるとされている。)

FMLP : formyl methionyl-leucyl-phenylalanine (白血球走化性因子の1つ)

Cyt D : cytochalasin D (種々の真菌由来の代謝産物の一群。 *in vitro* において細胞に種々の影響を与える。)



図VI-1 ヒトマクロファージの活性酸素産生能(PMA 刺激)



図VI-2 ヒトマクロファージの活性酸素産生能(FMLP + Cyt D 刺激)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

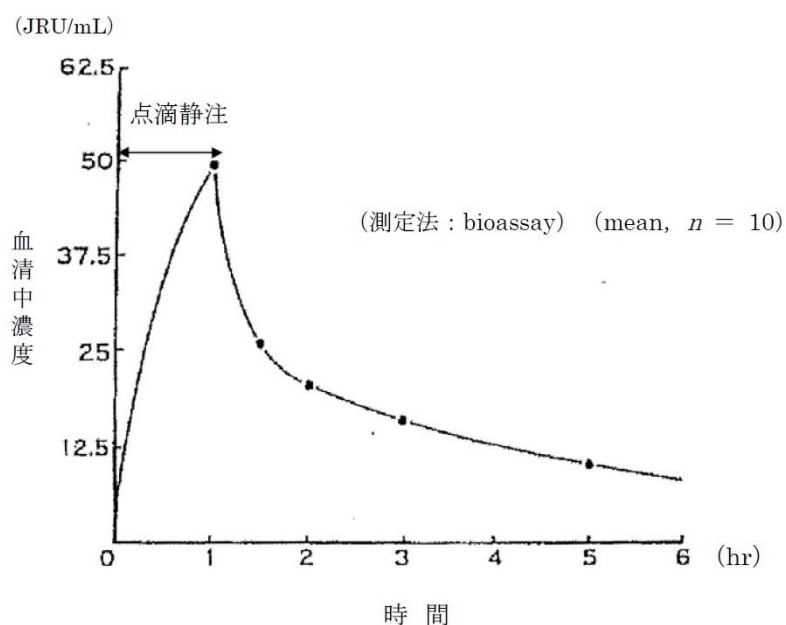
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 点滴静注

① 200 万国内標準単位(JRU) / m^2 (1 時間点滴静注) ※

成人悪性腫瘍患者 10 例に 200 万国内標準単位(JRU) / m^2 (1 時間点滴静注)を投与したときの血清中濃度は、投与終了時が最も高く、その後の消失は 2 相性を示した^{3, 10)}。

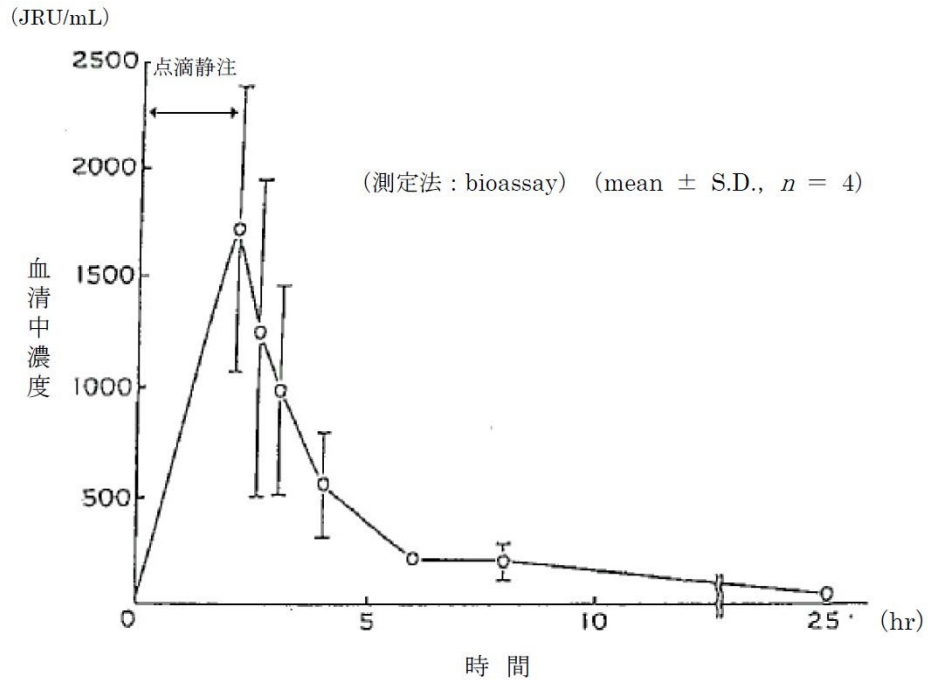


図VII-1 血清中濃度(成人悪性腫瘍患者, 1 時間点滴静注)

※: 人血清アルブミン含有製剤(旧製剤)で得られたデータ

② 1000 万国内標準単位 (JRU) /m² (2 時間点滴静注) ※

成人悪性腫瘍患者 4 例に 1000 万国内標準単位 (JRU) /m² (2 時間点滴静注) を投与したときの血清中濃度推移を下図に示した^{10, 11)}。



図Ⅶ-2 血清中濃度(成人悪性腫瘍患者, 2 時間点滴静注)

③ 薬物動態パラメータ※

成人悪性腫瘍患者 5 例に 150*万国内標準単位 (JRU) /m² を注入ポンプを用いて一定速度で正確に 1 時間点滴静注し、薬物速度論的解析を行った¹¹⁾。

表Ⅶ-1 薬物動態パラメータ(成人悪性腫瘍患者, 1 時間点滴静注)¹¹⁾

投与法	投与量 (JRU/m ²)	n	Cmax (JRU/mL)	AUC _{0-∞} (JRU · hr/mL)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	Kel (hr ⁻¹)
1 時間 点滴静注	150*万	5	98.5 ± 45.3	449 ± 357	0.4 ± 0.2	4.7 ± 2.6	0.191 ± 0.106

測定法 : bioassay (FL5-1 細胞と Sindbis virus) (mean ± S.D.)

* : 本剤の承認最高用量は 1000 万国内標準単位/m² (体表面積) である。

※ : 人血清アルブミン含有製剤(旧製剤)で得られたデータ

2) 皮下注射

健康成人男性 18 例に 50 万*国内標準単位(JRU) (承認外用量)を単回皮下注射したときの血清中濃度は、投与から 6 ～ 12 時間後にピークに達し、その後の消失は 1 相性を示した。薬物動態パラメータを表Ⅶ-2 に示す³⁵⁾。

表Ⅶ-2 薬物動態パラメータ(健康成人男性, 単回皮下注射)³⁵⁾

投与量 (JRU)	<i>n</i>	C _{max} (JRU/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} ^注 (JRU・hr/mL)	T _{1/2} ^注 (hr)
50 万	18	0.441±0.252	8.3±1.4	9.695±4.913	12.82±6.45

注: *n* = 16 (mean ± S.D.)

測定法: ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay ; 酵素結合免疫吸着法)

* : 本剤の承認最高用量は 1000 万国内標準単位/m² (体表面積)である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅶ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

1) 点滴静注

該当しない

2) 皮下注射

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〔参 考〕

ラット(Wistar 系)に ^{125}I -標識インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)を静脈内投与したときの 5 分後の組織内濃度は、肝臓で最も高く、副腎、肺、骨髄、甲状腺、血清の順で、脳においては非常に低かった ¹⁵⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〔参 考〕

妊娠ラット(Wistar 系)に ^{125}I -標識インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)を静脈内投与したとき、胎児への移行は認められなかった ¹⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〔参 考〕

授乳期ラット(Wistar 系)に ^{125}I -標識インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)を静脈内投与したとき、乳汁中への移行は認められなかった ¹⁵⁾。

(4) 髄液への移行性

脳脊髄液への移行は認められなかった ¹⁰⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〔参 考〕

ラット(Wistar 系)に ^{125}I -標識インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)を静脈内投与したときの 5 分後の組織内濃度は、肝臓で最も高く、副腎、肺、骨髄、甲状腺、血清の順で、脳においては非常に低かった ¹⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〔参 考〕

インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)をラット(Wistar 系)に静脈内投与した後の血清中濃度を bioassay と RIA (radioimmunoassay ; 放射免疫測定法)で測定した結果、RIA による測定値の方が高い値を示した。両測定法による濃度の差は、bioassay では測定されないが、RIA では測定可能な代謝物が存在する可能性を示唆している。

代謝物について各種の検討を行ったが、代謝物を分離精製することができず、インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)の血中代謝物を明らかにできなかった。

インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)は血清及び主要臓器から時間の経過につれて消失するが、尿中及び胆汁中に全く排泄されないことから、インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)は代謝されることによって消失していくものと思われる¹⁵⁾

。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

成人悪性腫瘍患者 3 例に 200 万国内標準単位(JRU) /m² (1 時間点滴静注)を投与したときの尿中濃度※を bioassay 又は RIA で測定した。その結果、投与後 24 時間までの尿中濃度はいずれの測定法でも測定限界以下であった¹⁰⁾。

※：人血清アルブミン含有製剤(旧製剤)で得られたデータ

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 本剤投与により、過敏症又はショックの発現の可能性が高くなる。

2.2 本剤投与により、過敏症又はショックの発現の可能性が高くなる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。[11.1.1 参照]

8.2 本剤の投与により、重篤なうつ状態があらわれることがあるので、精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、不眠、不安等があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。[11.1.3 参照]

8.3 本剤の投与により、自己免疫現象があらわれることがあるので、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。[11.1.7 参照]

8.4 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、投与を行うこと。なお、効果が認められない場合には投与を中止すること。

8.5 過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましい。

8.6 間欠投与又は一時中止し、再投与する場合、過敏症があらわれることがあるので慎重に投与すること。

8.7 本剤の投与において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが高熱を呈する場合もあるので、発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。

- 8.8 骨髓機能抑制(白血球減少、血小板減少、汎血球減少等)、肝機能障害、腎機能障害等があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4、 11.1.6 参照]
- 8.9 糖尿病が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行うこと。[11.1.8 参照]

<解説>

8.4 本剤は副作用の発現率が高いので、使用に際しては常に臨床効果と副作用を比較しつつ、その有用性を確認する必要がある。

8.5 過敏症等の反応を最小限にする。

[参考]

「プリック試験」について

- 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめプリック試験を行うことが望ましい。
- プリック試験の結果が陰性であっても、使用に際して過敏反応が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。

プリック試験方法	I) 試験用薬剤濃度		臨床的に使用する薬剤濃度(注 1)
	II) 手技	a	あらかじめ患者の前腕の掌側に薬剤を一滴たらし、皮膚に対して水平方向に滅菌済みの注射針等を持ち、液を通して皮内に針を 1 回刺し軽く持ち上げた後針を抜く。(注 2)
		b	1 分経過後、ガーゼで液を吸い取る。
	III) 判定時間及び陽性判定基準		針を抜いた後、15 分で膨疹と紅斑の直径を測定する。膨疹が平均直径 3 mm 以上であり、紅斑を伴うものを陽性とする。(注 3) ただし、疑陽性の場合のみ 30 分まで観察を続ける。

(注 1)：薬剤は添付の日局注射用水*1 mL (イムノマックス- γ 注 50 の場合 0.5 mL) に溶解直後のものを使用すること。

*：本剤は溶解液として、日局注射用水(イムノマックス- γ 注 50：0.5 mL, イムノマックス- γ 注 100：1 mL)を添付している。

(注 2)：患者皮膚に垂直あるいは斜め上方向から針を刺すと深く入りすぎ出血し、溶液が皮内に入っても一様でなくなるので注意すること。針は長さ 5 cm の消毒済みの木綿針か 26 G の注射針を使用する。

(注 3)：プリック試験の結果が陽性の場合は、生理食塩液を用いて、同様にプリック試験を行い、同様に膨疹があらわれたときには非特異的な反応と考える。

8.7 本剤投与終了 1 時間後から発熱を伴うインフルエンザ様症状が出現し、6～8 時間継続し、翌日には回復することが多い。本剤の体温上昇作用は PGE₂ を介した発熱中枢の刺激によるので、PGE₂ の産生を抑制する非ステロイド系抗炎症剤(NSAID)の前投与により発熱が抑制されることが多い^{17, 18)}。

8.8 本剤投与による白血球減少、血小板減少、赤血球減少の骨髓機能抑制及び肝機能障害、腎機能障害があらわれることがあり、本剤の適応症では更にその症状を悪化させる危険性がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 アレルギー素因のある患者

9.1.3 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患が悪化することがある。

9.1.4 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者

白血球減少又は血小板減少が更に悪化することがある。

9.1.5 精神神経障害又はその既往歴のある患者

症状が悪化することがある。

9.1.6 自己免疫疾患又はその素因のある患者

症状が悪化又は顕性化することがある。[11.1.7 参照]

<解説>

9.1.1 本剤投与により、過敏症が発現する可能性がある。

9.1.2 本剤投与により、過敏症が発現する可能性がある。

9.1.4 本剤投与による白血球減少、血小板減少、赤血球減少の骨髄機能抑制が副作用として認められている。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

症状が悪化することがある。

<解説>

9.2.1 本剤投与により腎機能の障害を生じることがあり、本剤の適応症では、更にその症状を悪化させる危険性がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

症状が悪化することがある。

<解説>

9.3.1 本剤投与により肝機能の障害を生じることがあり、本剤の適応症では、更にその症状を悪化させる危険性がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈腎癌、菌状息肉症、セザリー症候群〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 本剤を長期投与(1年以上)したときの安全性(成長や発育に対する影響)は確立していないので、長期投与になる場合には十分な観察を行うこと。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に留意すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
合成抗菌剤 スルファメトキサゾール ・トリメトプリム製剤	骨髄抑制作用を増強するおそれがある。	共に骨髄抑制作用を有する。

<解説>

10.2 本剤は、白血球減少、血小板減少、汎血球減少等の副作用が報告されている。慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減の治療のため、本剤と併用される機会の多い合成抗菌剤「スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤」にも再

生不良性貧血、溶血性貧血、巨赤芽球性貧血、メトヘモグロビン血症、汎血球減少、無顆粒球症が報告されており、本剤との併用により、骨髄抑制作用を増強するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺炎(0.1～1%未満)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

11.1.2 ショック(頻度不明)

11.1.3 重篤なうつ状態(0.1～1%未満)

患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。[8.2 参照]
なお、類薬(インターフェロン- α 、 β 製剤)で、自殺企図、躁状態、攻撃的行動の症例が報告されている。

11.1.4 急性腎障害(頻度不明)

[8.8 参照]

11.1.5 心不全(0.1～1%未満)

11.1.6 白血球減少(5%以上)、血小板減少(5%以上)、汎血球減少(頻度不明)

治療の継続が困難と認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。[8.8 参照]

11.1.7 自己免疫現象(頻度不明)

自己免疫現象によると思われる症状・徴候(肝炎、潰瘍性大腸炎の悪化等)があらわれることがある。[8.3、9.1.6 参照]

11.1.8 糖尿病(0.1～1%未満)

糖尿病が増悪又は発症することがある。[8.9 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	5 % 以上	5 % 未満	頻度不明
過敏症		顔面潮紅、そう痒感、蕁麻疹等	

発熱及びインフルエンザ様症状 ^注	発熱(75.7%)、悪寒・戦慄(17.4%)、全身倦怠感(18.6%)	頭痛、関節痛、筋肉痛等	
血液	貧血		
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇	総蛋白減少、LDH 上昇、Al-P 上昇等	ビリルビン上昇、コレステロール上昇、トリグリセライド上昇
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、尿量減少等	尿沈渣異常
電解質		血清ナトリウム減少、血清カリウム変動、血清カルシウム変動	血清クロール減少
精神神経系		見当識障害、眠気、めまい、ふらつき、振戦等	
循環器		血圧変動、動悸等	心電図異常、頻脈
呼吸器		呼吸困難等	
消化器	食欲不振(21.6%)、悪心・嘔吐(13.9%)	下痢、口内炎等	
注射部位		腫脹	疼痛
その他		発汗、浮腫	胸部圧迫感
発現頻度は使用成績調査を含む。 注) 症状があらわれた場合には必要に応じて解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。			

<解説>

① 発熱及びインフルエンザ様症状

発生原因：インターフェロン- γ 製剤自身あるいはインターフェロン- γ 製剤刺激により単球から産生された内因性発熱物質プロスタグランジン E_2 が中枢神経系の発熱中枢を刺激するために起こると考えられている。

処置方法：

ア.発熱は個人差があり、更に最初の投与時に最も強くあらわれるので、少量から投与を開始し、副作用の程度をみながら漸増することが望ましい。

イ.プロスタグランジン E_2 の産生を抑制する非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与する。

② 食欲不振

発生原因：発熱等インフルエンザ様症状に随伴するものと考えられる。

処置方法：解熱剤投与等による症状の改善を行う。

③ 悪心・嘔吐

発生原因：発熱等インフルエンザ様症状に随伴するものと考えられる。

処置方法：解熱剤投与等による症状の改善を行う。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時及び再審査終了時の副作用の発現状況

1) 腎癌

承認時[#]における安全性評価対象例 174 例中、副作用は 165 例(94.8%)に認められた。主なものは、発熱、悪寒・戦慄、全身倦怠感等のインフルエンザ様症状が 162 例(93.1%)、次いで食欲不振、悪心等の消化器系症状が 93 例(53.4%)等であった^{1, 3, 16～20)}。

[#]：イムノマックス-γ 注 300[#]投与例を含む

表Ⅷ-1 副作用の発現状況(腎癌, 承認時)

投与方法	全身投与			
	全調査症例*		腎癌(点滴静注)	
安全性評価対象例数	174 例		56 例	
副作用発現例数	165 例		54 例	
副作用発現率	94.8%		96%	
副作用の種類	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
インフルエンザ様症状	162	93.1	54	96
発熱	154	88.5	49	88
悪寒・戦慄	81	46.6	28	50
全身倦怠感	77	44.3	35	63
頭痛	6	3.4	5	9
関節痛	4	2.3	3	5
筋肉痛	4	2.3	2	4
消化器系	93	53.4	43	77
食欲不振	82	47.1	41	73
悪心	30	17.2	18	32
嘔吐	14	8.0	8	14
下痢	3	1.7	1	2
上部消化管出血	2	1.1	1	2
味覚異常	1	0.6	0	－
舌潰瘍	1	0.6	0	－
下血	1	0.6	0	－
急性胃潰瘍	1	0.6	1	2
腹部膨満感	1	0.6	0	－
精神神経系	6	3.4	6	11
抑うつ状態	5	2.9	5	9
ふらつき	1	0.6	1	2
めまい	1	0.6	1	2
呼吸・循環器系	3	1.7	1	2
徐脈	1	0.6	0	－
血管痛	1	0.6	0	－
気管支喘息様症状	1	0.6	1	2
血圧上昇	1	0.6	1	2
その他	3	1.7	1	2
皮膚炎	1	0.6	1	2
脱毛	1	0.6	0	－
発汗	1	0.6	0	－

*：点滴静注 141 例、筋肉内投与 29 例、皮下投与 4 例

調査期間(1983 年 10 月～1986 年 6 月)

承認時[#]における臨床検査値の異常変動は 174 例中 105 例(60.3%)に認められた。主なものは、白血球減少 62 例(35.6%)、AST (GOT)上昇 35 例(20.1%)、ALT (GPT)上昇 33 例(19.0%)等であった^{1, 3, 16～20)}。

[#]：イムノマックス- γ 注 300 投与例を含む

表Ⅷ-2 臨床検査値の異常変動(腎癌, 承認時)

投与方法	全身投与			
	全調査症例*		腎癌(点滴静注)	
安全性評価対象例数	174 例		56 例	
臨床検査値異常変動発現例数	105 例		38 例	
臨床検査値異常変動発現率	60.3%		68%	
副作用の種類	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
血液系	76	43.7	29	52
白血球減少	62	35.6	25	45
血小板減少	21	12.1	6	11
赤血球減少	11	6.3	6	11
ヘモグロビン減少	9	5.2	3	5
顆粒球減少	1	0.6	0	－
リンパ球増加	1	0.6	0	－
肝機能異常	45	25.9	17	30
AST (GOT) 上昇	35	20.1	14	25
ALT (GPT) 上昇	33	19.0	12	21
LDH 上昇	16	9.2	7	13
Al-P 上昇	7	4.0	5	9
腎機能異常	16	9.2	7	13
BUN 上昇	10	5.7	6	11
血中クレアチニン上昇	7	4.0	5	9
尿蛋白陽性	7	4.0	2	4
電解質異常	9	5.2	5	9
血清ナトリウム低下	6	3.4	3	5
血清カリウム上昇	2	1.1	1	2
血清カルシウム低下	1	0.6	1	2
血清ナトリウム上昇	1	0.6	0	－
その他	4	2.3	3	5
尿糖陽性	2	1.1	1	2
尿酸値上昇	1	0.6	1	2
CK (CPK) 上昇	1	0.6	1	2

*：点滴静注 141 例、筋肉内投与 29 例、皮下投与 4 例

調査期間(1983 年 10 月～1986 年 6 月)

再審査終了時[#]における安全性評価対象例 319 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 237 例(74.3%)に認められた。主なものは、発熱、悪寒・戦慄、全身倦怠感等のインフルエンザ様症状が 208 例(65.2%)、食欲不振、悪心^{注1}等の消化器系症状が 64 例(20.1%)、白血球減少 60 例(18.8%)、AST (GOT)上昇 34 例^{注2} (10.7%)、ALT (GPT)上昇 33 例^{注3} (10.3%)等であった。

[#]：イムノマックス- γ 注 300 投与例を含む

注 1：表Ⅷ-3 中では嘔気

注 2：表Ⅷ-3 中の AST (GOT) 上昇 23 例に、肝機能障害 11 例及び肝障害 2 例のうち AST (GOT) 上昇が認められた 11 例を更に加算した集計

注 3：表Ⅷ-3 中の ALT (GPT) 上昇 21 例に、肝機能障害 11 例及び肝障害 2 例のうち ALT (GPT) 上昇が認められた 12 例を更に加算した集計

表Ⅷ-3 副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発言状況(腎癌,再検査終了時)

時期		市販後の使用成績調査 (1989 年 9 月 29 日～1995 年 9 月 28 日)	
対象			
調査施設数		106 施設	
調査症例数		319 例	
安全性評価対象例数		319 例	
副作用発現例数		237 例	
副作用発現率		74.3%	
副作用発現件数		682 件	
副作用の種類	副作用の種類別発 現例数・発現率(%)	副作用の種類	副作用の種類別発 現例数・発現率(%)
皮膚・皮膚付属器障害	2 (0.6)	いらいら感	1 (0.3)
蕁麻疹	2 (0.6)	焦躁感	1 (0.3)
そう痒感	1 (0.3)	不眠(症)	1 (0.3)
筋・骨格系障害	3 (0.9)	抑うつ状態	2 (0.6)
関節痛	2 (0.6)	精神症状	1 (0.3)
腰痛	1 (0.3)	消化管障害	64 (20.1)
中枢・末梢神経系障害	6 (1.9)	消化管出血	1 (0.3)
四肢不随意運動	1 (0.3)	嚥下障害	1 (0.3)
意識喪失	1 (0.3)	嘔気	23 (7.2)
振戦	1 (0.3)	嘔吐	15 (4.7)
譫妄	1 (0.3)	下痢	1 (0.3)
手足のしびれ(感)	2 (0.6)	口内炎	2 (0.6)
ふらつき(感)	1 (0.3)	口内乾燥	1 (0.3)
自律神経系障害	5 (1.6)	食欲不振	30 (9.4)
動悸	1 (0.3)	食思不振	13 (4.1)
全身発赤	1 (0.3)	腹痛	1 (0.3)
血圧低下	3 (0.9)	肝臓・胆管系障害	37 (11.6)
その他の特殊感覚障害	1 (0.3)	肝機能障害	11 (3.5)
味覚異常	1 (0.3)	肝障害	2 (0.6)
精神障害	6 (1.9)	AST (GOT) 上昇	23 (7.2)
傾眠	1 (0.3)	ALT (GPT) 上昇	21 (6.6)
失見当識	1 (0.3)	γ-GTP 上昇	1 (0.3)

副作用の種類	副作用の種類別発 現例数・発現率(%)	副作用の種類	副作用の種類別発 現例数・発現率(%)
代謝・栄養障害	18 (5.6)	血小板・出血凝血障害	11 (3.4)
アルカリフォスファターゼ上昇	10 (3.1)	血小板減少(症)	11 (3.4)
LDH 上昇	9 (2.8)	泌尿器系障害	22 (6.9)
低カルシウム血症	1 (0.3)	血中クレアチニン上昇	6 (1.9)
血清カルシウム低下	1 (0.3)	顔面浮腫	1 (0.3)
低蛋白血症	1 (0.3)	クレアチニンクリアランス低下	1 (0.3)
血清総蛋白減少	1 (0.3)	腎機能悪化	6 (1.9)
低ナトリウム血症	1 (0.3)	腎機能障害	4 (1.3)
心・血管障害(一般)	3 (0.9)	蛋白尿	2 (0.6)
心不全	1 (0.3)	BUN 上昇	5 (1.6)
チアノーゼ	2 (0.6)	乏尿	1 (0.3)
心拍数・心リズム障害	1 (0.3)	尿量減少	2 (0.6)
AV ブロック	1 (0.3)	一般的全身障害	208 (65.2)
心室性頻拍	1 (0.3)	悪寒	12 (3.8)
呼吸器系障害	6 (1.9)	戦慄	6 (1.9)
呼吸困難	1 (0.3)	頭痛	6 (1.9)
低酸素血(症)	2 (0.6)	頭重(感)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)	疼痛	1 (0.3)
間質性肺炎	1 (0.3)	発熱	268 (84.0)
鼻乾燥	1 (0.3)	全身倦怠(感)	25 (7.8)
赤血球障害	21 (6.6)	意欲減退	1 (0.3)
貧血	16 (5.0)	浮腫	2 (0.6)
赤血球減少	5 (1.6)	顔面潮紅	1 (0.3)
ヘマトクリット値減少	4 (1.3)	熱感	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	5 (1.6)	CRP 陽性	2 (0.6)
白血球・網内系障害	64 (20.1)	インフルエンザ様症候群	1 (0.3)
好中球減少	3 (0.9)	適用部位障害	1 (0.3)
骨髄抑制	2 (0.6)	注射部腫脹	3 (0.9)
白血球減少(症)	60 (18.8)	注射部発赤	3 (0.9)
白血球増多(症)	1 (0.3)		
リンパ球増多(症)	2 (0.6)		
白血球分画異常	4 (1.3)		

塩野義製薬社内資料(2006)

2) 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減

承認時における安全性評価対象例 46 例中、副作用は 24 例(52%)に認められた。主なものは、発熱 20 例(43%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は 46 例中 1 例(2%)に白血球減少が認められた²⁾。

再審査終了時における安全性評価対象例 41 例中、副作用は 15 例(37%)に認められた。主なものは、発熱 9 例(22%)等であった。臨床検査値の異常変動は認められなかった。

表Ⅷ-4 副作用の発現状況(慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減、承認時及び再審査終了時)

	承認時までの状況 (1990 年 8 月～1992 年 9 月)	特定使用成績調査の累計 (1998 年 3 月 29 日～2008 年 6 月 29 日)	合計
安全性評価対象例数	46 例	41 例	84 例
副作用発現例数	24 例	15 例	38 例 ^{注 1}
副作用発現率	52%	37%	45%
副作用発現件数	31 件	36 件	66 件 ^{注 2}
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
血液及びリンパ系障害	1 (2)	0 (-)	1 (1)
白血球減少症	1 (2)	0 (-)	1 (1)
代謝及び栄養障害	0 (-)	1 (2)	1 (1)
食欲不振	0 (-)	1 (2)	1 (1)
神経系障害	2 (4)	2 (5)	4 (5)
頭痛	2 (4)	2 (5)	4 (5)
三叉神経痛	0 (-)	1 (2)	1 (1)
心臓障害	0 (-)	1 (2)	1 (1)
心不全	0 (-)	1 (2)	1 (1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0 (-)	2 (5)	2 (2)
間質性肺疾患	0 (-)	1 (2)	1 (1)
咽喉頭疼痛	0 (-)	1 (2)	1 (1)
胃腸障害	0 (-)	3 (7)	3 (4)
口内炎	0 (-)	3 (7)	3 (4)
肝胆道系障害	0 (-)	1 (2)	1 (1)
肝機能異常	0 (-)	1 (2)	1 (1)
皮膚及び皮下組織障害	1 (2)	1 (2)	2 (2)
湿疹	0 (-)	1 (2)	1 (1)
発疹	1 (2)	0 (-)	1 (1)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (2)	1 (2)	2 (2)
関節痛	1 (2)	0 (-)	1 (1)
四肢痛	0 (-)	1 (2)	1 (1)
腎及び尿路障害	0 (-)	1 (2)	1 (1)
腎機能障害	0 (-)	1 (2)	1 (1)
全身障害及び投与局所様態	22 (48)	13 (32)	34 ^{注 2} (40)
悪寒	2 (4)	2 (5)	4 (5)
インフルエンザ様疾患	0 (-)	1 (2)	1 (1)
注射部位疼痛	0 (-)	3 (7)	3 (4)
注射部位そう痒感	0 (-)	1 (2)	1 (1)
注射部位発疹	0 (-)	1 (2)	1 (1)
倦怠感	4 (9)	5 (12)	9 (11)
発熱	20 (43)	9 (22)	28 ^{注 2} (33)

注 1：承認時と同一症例は 1 例として集計した。

注 2：承認時と同一症例の同一副作用は 1 件として集計した。

副作用の種類には、MedDRA/J Ver. 11.0 を使用した。

3) 菌状息肉症、セザリー症候群

承認時における安全性評価対象例 16 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 16 例 (100%) に認められた。主なものは、インフルエンザ様症状が 16 例 (100%)、次いで食欲不振が 3 例 (19%)、白血球減少が 3 例 (19%) であった。

表Ⅷ-5 副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現状況
(菌状息肉症, セザリー症候群, 承認時)

安全性評価対象例数	16 例	
副作用発現例数	16 例	
副作用発現率	100%	
副作用発現件数	48 件	
副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
眼障害	1	6
網膜症	1	6
胃腸障害	4	25
便秘	2	13
胃炎	1	6
胃食道逆流性疾患	1	6
悪心	1	6
一般・全身障害及び投与部位の状態	16	100
インフルエンザ様症状	16	100
悪寒	1	6
肝胆道系障害	2	13
肝機能異常	2	13
感染症及び寄生虫症	1	6
体部白癬	1	6
口腔ヘルペス	1	6
臨床検査	4	25
白血球数減少	3	19
好中球数減少	2	13
代謝及び栄養障害	4	25
食欲減退	3	19
糖尿病	1	6
筋骨格系及び結合組織障害	1	6
筋痙縮	1	6
筋骨格痛	1	6
神経系障害	2	13
味覚異常	1	6
感覚鈍麻	1	6
生殖系及び乳房障害	1	6
不規則月経	1	6
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3	19
咳嗽	1	6
呼吸困難	1	6
口腔咽頭痛	1	6
皮膚及び皮下組織障害	3	19
紅斑	2	13
顔面腫脹	1	6
血管障害	1	6
血管障害	1	6

副作用は ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.15.1) の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) で集計。

調査期間 (2012 年 5 月～2013 年 8 月)

基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

表Ⅶ-6 背景別副作用の発現状況(腎癌, 再審査終了時)

項目		カテゴリー区分※1	全症例※2	p 値	点滴静注症例※2	p 値
患者要因	年齢	15 歳以下	— (0/0)	p1=0.0237*	— (0/0)	p1=0.0259*
		16 歳以上 20 歳未満	— (1/1)		— (1/1)	
		20 歳以上 25 歳未満	— (2/2)		— (2/2)	
		25 歳以上 30 歳未満	— (2/2)		— (2/2)	
		30 歳以上 35 歳未満	— (1/2)		— (0/1)	
		35 歳以上 40 歳未満	— (4/5)		— (3/3)	
		40 歳以上 45 歳未満	94 (15/16)		100 (12/12)	
		45 歳以上 50 歳未満	94 (15/16)		100 (13/13)	
		50 歳以上 55 歳未満	69 (36/52)		79 (31/39)	
		55 歳以上 60 歳未満	84 (38/45)		92 (36/39)	
		60 歳以上 65 歳未満	78 (50/64)		79 (44/56)	
		65 歳以上 70 歳未満	69 (36/52)		76 (31/41)	
		70 歳以上 75 歳未満	62 (21/34)		65 (15/23)	
		75 歳以上 80 歳未満	59 (13/22)		67 (12/18)	
		80 歳以上	50 (3/6)		— (3/4)	
年齢	15 歳以下	— (0/0)	p1=0.0018*	— (0/0)	p1=0.0047*	
	16 歳以上 65 歳未満	80.0 (164/205)		85.7 (144/168)		
	65 歳以上	64.0 (73/114)		71 (61/86)		
性	男	73.4 (163/222)	p1=0.5901	79.9 (143/179)	p1=0.6087	
	女	76 (74/97)		83 (62/75)		
入院 外来	入院	80.0 (160/200)	p1=near0*	83.9 (141/168)	p1=near0*	
	外来	29.0 (4/14)		11 (1/9)		
	入院⇄外来	69.9 (72/103)		83 (63/76)		
	未記載	— (1/2)		— (0/1)		
使用理由	腎癌	74.2 (236/318)	比較対象外	80.6 (204/253)	比較対象外	
	副腎癌	— (1/1)		— (1/1)		
治療前の 一般状態 (P.S.)	0	77.5 (117/151)	p2=0.6750	87.5 (98/112)	p2=0.2027	
	1	68.0 (68/100)		72 (59/82)		
	2	79 (23/29)		81 (22/27)		
	3	72 (21/29)		79 (19/24)		
	4	78 (7/9)		78 (7/9)		
	未記載	— (1/1)		— (0/0)		
合併症 の有無	あり	75 (65/87)	p1=0.9167	84 (59/70)	p1=0.3729	
	なし	74.1 (172/232)		79.4 (146/184)		
合併症 の種類	肝臓障害	100 (8/8)	p1=0.5384	100 (6/6)	p1=0.6085	
	糖尿病	80 (16/20)		92 (12/13)		
	高血圧	78 (21/27)		91 (21/23)		
	心臓病	67 (6/9)		86 (6/7)		
	脳器質的障害	— (4/4)		— (4/4)		
	その他	76 (44/58)		81 (39/48)		
既往歴 の有無	あり	82.5 (85/103)	p1=0.0179*	88 (75/85)	p1=0.0280*	
	なし	70.1 (150/214)		76.7 (128/167)		
	不明	— (2/2)		— (2/2)		
アレルギー 歴の有無	あり	67 (4/6)	比較対象外	— (3/4)	比較対象外	
	なし	74.4 (232/312)		80.7 (201/249)		
	不明	— (1/1)		— (1/1)		
ブリック試験 の結果	陽性	— (0/0)	比較対象外	— (0/0)	比較対象外	
	陰性	79.6 (109/137)		89.2 (99/111)		
	実施せず	70.3 (128/182)		74.1 (106/143)		

項目	カテゴリー区分※1	全症例※2	p 値	点滴静注症例※2	p 値
治療要因	投与経路	点滴静注 筋注 皮下注 持続皮下注 未記載	80.7 (205/254) 42 (16/38) 44 (7/16) — (1/1) 80 (8/10)	p1=near0*	80.7 (205/254) 比較対象外
	体表面積あたりの最高1日投与量 (×10 ⁶ JRU/m ²)	1.0 以下 1.0 超 2.0 以下 2.0 超 3.0 以下 3.0 超 6.0 以下 6.0 超 9.0 以下 9.0 超	27 (3/11) 66.4 (71/107) 79 (23/29) 66 (40/61) 87 (48/55) 93 (52/56)	p2=near0*	— (2/3) 74 (54/73) 86 (19/22) 72 (38/53) 87 (46/53) 92 (46/50) p2=0.0134*
	実投与日数	15 日以下 16 日以上 30 日以下 31 日以上 45 日以下 46 日以上	78.7 (85/108) 78.1 (89/114) 69 (25/36) 62 (38/61)	p2=0.0131*	84 (75/89) 86 (79/92) 75 (21/28) 67 (30/45) p2=0.0101*
	体表面積あたりの総投与量 (×10 ⁶ JRU/m ²)	50 以下 50 超 100 以下 100 超 150 以下 150 超 200 以下 200 超 300 以下 300 超	72 (71/99) 69 (61/88) 77 (33/43) 86 (43/50) 75 (15/20) 74 (14/19)	p2=0.1942	81 (58/72) 80 (56/70) 83 (30/36) 88 (35/40) 71 (12/17) 74 (14/19) p2=0.6806
	併用薬の有無	あり なし	80.2 (210/262) 47 (27/57)	p1=near0*	83.8 (186/222) 59 (19/32) p1=0.0011*
	併用薬の種類	解毒鎮痛消炎剤 抗生物質製剤 利尿剤 血圧降下剤 インターフェロン-α 製剤 抗悪性腫瘍剤 その他の肝臓疾患用剤 中枢神経用薬 漢方製剤 その他	90.7 (186/205) 96 (25/26) 83 (10/12) 100 (9/9) 73 (32/44) 67 (63/94) 100 (10/10) 75 (9/12) 91 (20/22) 82.4 (122/148)	p1=near0*	— —
	併用療法の有無	あり なし	69 (18/26) 74.7 (219/293)	p1=0.5376	74 (17/23) 81.4 (188/231) p1=0.3864

※1：症例数が7例未満であるカテゴリーは比較の対象から除外した。

※2：副作用発現率(%)=(副作用発現例数/安全性評価対象例数)×100

発現率*：p<0.05で各カテゴリー間の副作用発現率に有意差があることを示す。

p1；χ²検定によるp値、p2；傾向性検定によるp値

使用成績調査(1989年9月29日～1995年9月28日)

表Ⅷ-7 背景別副作用の発現状況(慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減,再審査終了時)

項目		カテゴリー	安全性評価対象例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)	p 値 ^注
全症例		合計	41	15	37	
患者要因	性	男	41	15	37	—
		女	0	0	—	
	年齢	5 歳未満	11	1	9	0.1624
		5 歳以上 10 歳未満	11	5	45	
		10 歳以上 15 歳未満	8	5	63	
		15 歳以上 20 歳未満	8	3	38	
		20 歳以上 65 歳未満	3	1	—	
		65 歳以上	0	0	—	
	世代	小児(15 歳未満)	30	11	37	1.0000
		成人(15 歳以上 65 歳未満)	11	4	37	
		高齢者(65 歳以上)	0	0	—	
	慢性肉芽腫症の遺伝型	伴性劣性遺伝	35	14	40	0.2831
		常染色体劣性遺伝	3	0	—	
		不明	3	1	—	
	慢性肉芽腫症の病型	古典型	34	13	38	1.0000
		変異型	6	2	33	
		不明	1	0	—	
	入院・外来の別	入院	1	0	—	1.0000
		入院⇔外来	33	12	36	
		外来	7	3	43	
	合併症の有無	あり	8	6	75	0.0352*
		なし	33	9	27	
	アレルギー歴の有無	あり	6	4	67	0.1683
		なし	35	11	31	
治療要因	併用療法の有無	あり	2	1	—	1.0000
		なし	39	14	36	
	併用薬の有無	あり	41	15	37	—
		なし	0	0	—	
	予防抗菌薬(ST 合剤等)投与の有無	あり	41	15	37	—
		なし	0	0	—	
	投与回数	1 回/週	22	7	32	0.1356
		2 回/週	8	5	63	
		3 回/週	5	2	—	
		その他	5	0	—	
		不明	1	1	—	
	体表面積あたりの最大 1 日投与量(JRU/m ²)	20 万以下	2	1	—	0.6126
		20 万超 25 万以下	18	6	33	
		25 万超 30 万以下	11	6	55	
		30 万超 40 万以下	6	1	17	
		40 万超	3	1	—	
		不明	1	0	—	
	総投与期間	1 年未満	5	1	—	0.0914
		1 年以上 3 年未満	14	3	21	
		3 年以上 5 年未満	12	4	33	
		5 年以上	10	7	70	
	総投与量(JRU/m ²)	1300 万未満	2	1	—	0.0267*
		1300 万以上 3900 万未満	21	6	29	
		3900 万以上 6500 万未満	5	0	—	
		6500 万以上	12	8	67	
		不明	1	0	—	

注：Fisher の直接確立計算法による p 値

*：p < 0.05 で各カテゴリー間の副作用発現率に有意差があることを示す。

承認条件に基づく特定使用成績調査(1998 年 3 月 29 日～2008 年 6 月 29 日)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈効能共通〉

14.1.1 用時調製し、溶解後速やかに使用すること。残薬は廃棄すること。

14.1.2 本剤 1 瓶あたり、添付の日局注射用水全量をゆっくり加え、激しい振盪を避けて溶解する。

〈腎癌、菌状息肉症、セザリー症候群〉

14.1.3 溶解液の 1 日投与量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等 200 ～ 500 mL に加える。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 一般薬理²¹⁾

試験項目		動物種 (系統)性、 <i>n</i> /群	投与経路	投与量 (JRU/kg)	試験成績
中枢神経系	粗大行動	マウス (ddY 系)雄、3/群	静脈内	500 万	影響なし
		イヌ (ビーグル)雄、2/群	静脈内 (5 日間連続)	250 万	影響なし
		サル (カニクイザル)雄、2/群	静脈内 (5 日間連続)	25 万 250 万	食欲の抑制 食欲の抑制、鎮静
	正常体温	ウサギ (JW 又は NZW)雄、6/群	静脈内	25 万、250 万	影響なし
		イヌ (ビーグル)雄、2/群	静脈内 (5 日間連続)	250 万	影響なし
		サル (カニクイザル)雄、2/群	静脈内 (5 日間連続)	250 万	体温上昇
	自発運動	マウス (ddY 系)雄、10/群	静脈内	500 万	影響なし
	麻酔増強作用	マウス (ddY 系)雄、10/群	静脈内	250 万、500 万	増強作用なし
	痙攣誘発作用	マウス (ddY 系)雄、10/群	静脈内	500 万	増強作用なし
	脳波	イヌ (ビーグル)雄、2/群	静脈内 (5 日間連続)	250 万	影響なし
		サル (カニクイザル)雄、2/群	静脈内 (5 日間連続)	25 万、250 万	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数・呼吸量	麻酔ネコ (不明)雄、4/群	静脈内	250 万	影響なし
	血圧・血流量	麻酔ネコ (不明)雄、4/群	静脈内	250 万	影響なし
	心拍数・心電図	麻酔ネコ (不明)雄、4/群	静脈内	250 万	影響なし
	摘出右心房標本	モルモット摘出右心房 (Hartley 系)雄、 0.25 万、2.5 万 JRU/kg : 4/群 25 万 JRU/kg : 8/群	<i>in vitro</i>	0.25 万、2.5 万、 25 万	影響なし
平滑筋系	小腸炭素末輸送能	マウス (ddY 系)雄、10/群	静脈内	250 万、500 万	影響なし
	生体位胃・回腸運動	麻酔ウサギ (NZW)雄、6/群	静脈内	250 万	影響なし
	生体位子宮運動	ラット (Wistar 系)雌、 非妊娠 : 6/群 妊 娠 : 5/群	静脈内	500 万	影響なし
腎機能		ラット (Wistar 系)雄、10/群	静脈内	25 万、250 万、 500 万	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ-2 急性毒性試験

(LD₅₀、JRU/kg)

動物種 (系統)	性	<i>n</i>	静脈内	引用文献
ラット (SD 系)	雄	5	> 4000 万	22)
	雌	5	> 4000 万	
ラット (Wistar 系)	雄	4	> 2500 万	23)
チンパンジー	雄	5	> 2500 万	24)
	雌	5	> 2500 万	

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 亜急性毒性試験

動物種 (系統)	性、 <i>n</i>	投与 期間	投与 経路	投与量 (JRU/kg/日)	試験成績	引用 文献
ラット (Wistar 系)	雌雄各 10/群	1 ヶ月	静脈内	2.5 万、25 万	全検査項目：特異的变化なし	25)
サル (カニクイザル)	雌雄各 3/群	1 ヶ月	静脈内	25 万、250 万	体温上昇及び鎮静症状(一部例)、白血球数及び血小板数の軽度減少、脾臓の洞内細胞及び細網細胞の肥大増殖、肝クッパー細胞の軽度肥大	26)

最大無影響量：ラット；25 万 JRU/kg/日以上、カニクイザル；25 万 JRU/kg/日以下

表Ⅸ-4 慢性毒性試験

動物種 (系統)	性、 <i>n</i>	投与 期間	投与 経路	投与量 (JRU/kg/日)	試験成績	引用 文献
サル (カニクイザル)	雌雄各 8/群	6 ヶ月	静脈内	2.5 万、25 万	25 万 JRU/kg で尿 pH の低下、肝臓及び脾臓重量の増加(回復試験後、対照群値へと回復)	27)

最大無影響量：25 万 JRU/kg/日

(3) 遺伝毒性試験

Salmonella、*E. coli*/ミクロソーム系を用いた復帰変異試験及び *Bacillus subtilis* H17/H45 を用いた DNA 修復試験では、復帰変異原性並びに DNA 傷害性は認められなかった³³⁾。

また、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験では突然変異誘発性は示さなかった³⁴⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

表IX-5 生殖・発生毒性試験

試験項目	動物種 (系統)性、 <i>n</i>	投与 経路	投与量 (JRU/kg/日)	試験成績	引用 文献
妊娠前及び 妊娠初期	ラット (SD 系) 雄：15/群 雌：30/群	静脈内	0.25 万, 2.5 万, 25 万	雌雄動物：生殖能に影響なし 胎 児：致死及び催奇形作用なし 出生児：生存性、発育、成長及び生殖能 に影響なし	28)
胎児の器官 形成期	ラット (SD 系)雌 2.5 万 JRU/kg/日：41 25 万 JRU/kg/日：41 250 万 JRU/kg/日：38	静脈内	2.5 万, 25 万, 250 万	母動物：25 万、250 万 JRU/kg で一過 性の体重及び摂餌量の軽度抑 制(分娩後約 2 週間、回復) 胎 児：致死及び催奇形作用なし 出生児：生存性、発育、成長、行動、生殖 能に影響なし、250 万 JRU/ kg で一過性の体重増加抑制 (生後 4 及び 21 日)	29)
	ウサギ (NZW 種)雌、16/群	静脈内	2.5 万, 25 万, 250 万	母動物：25 万以上 JRU/kg で耳介の低 温、その他一般状態に変化なし 胎 児：致死及び催奇形作用なし	30)
周産期及び 授乳期	ラット (SD 系)雌、30/群	静脈内	0.25 万, 2.5 万, 25 万	母動物：影響なし 出生児：生存性、発育、成長、行動、生殖 能に影響なし、25 万 JRU/kg で離乳児 1 例に赤血球数減少 及び好中球数の増加	31)

最大無影響量

妊娠前及び妊娠初期投与試験：25 万 JRU/kg/日

胎児の器官形成期投与試験：ラット；250 万 JRU/kg/日

ウサギ；250 万 JRU/kg/日

周産期及び授乳期投与試験：25 万 JRU/kg/日

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験(モルモット等)

インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)をモルモット(Hartley 系)及びマウス(C57BL/6J 及び C3H/He 系)に連続腹腔内投与して、PCA 及び ELISA 法で抗体産生を調べた結果、両動物の全例に抗体産生が認められた。更に、カンクイザルに連続投与した場合も、血中の本剤に対する中和抗体価の上昇がみられた³²⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：イムノマックス- γ 注 50 劇薬、処方箋医薬品^{注 1)}

イムノマックス- γ 注 100 劇薬、処方箋医薬品^{注 1)}

注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け 10℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：インターフェロン- α 製剤

7. 国際誕生年月日

1989 年 9 月 29 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表 X-1 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	イムノマックス-γ 注 50	イムノマックス-γ 注 100
製造販売承認年月日	1999 年 7 月 27 日	1989 年 9 月 29 日
承認番号	21100AMZ00571000	20100EZZ00142000
薬価基準収載年月日	2001 年 7 月 6 日 ^注	2001 年 7 月 6 日 ^注
販売開始年月日	2000 年 1 月 24 日	1990 年 2 月 19 日

注：生物学的製剤基準からの削除に伴う統一名収載から販売名収載への変更による薬価基準収載年月日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

イムノマックス-γ 注 100 のみ

一部変更承認年月日：1998 年 6 月 30 日

追加承認された内容

「慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減」の効能・効果追加、用法・用量追加

イムノマックス-γ 注 50・100

一部変更承認年月日：2014 年 5 月 23 日

追加承認された内容

「菌状息肉症、セザリー症候群」の効能・効果追加、用法・用量追加

「V.1. 効能又は効果」、「V.3. 用法及び用量」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(1) 腎癌

再審査結果公表年月日：2006 年 3 月 3 日

薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

(2) 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減(希少疾病)

再審査結果公表年月日：2013 年 4 月 4 日

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

11. 再審査期間

(1) 腎癌

再審査期間：1992 年 3 月 27 日～1995 年 9 月 28 日

(2) 慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減(希少疾病)

再審査期間：1998 年 6 月 30 日～2008 年 6 月 29 日

(3) 菌状息肉症、セザリー症候群(希少疾病)

再審査期間：10 年；2014 年 5 月 23 日～2024 年 5 月 22 日

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
イムノマックス-γ 注 50	6399408F7020	6399408F7020	111652602	640453024
イムノマックス-γ 注 100	6399408F4020	6399408F4020	111649602	640453025

14.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 町田豊平ほか：癌と化学療法，1987, 14 (2), 440
- 2) 崎山幸雄ほか：日本小児科学会雑誌，1994, 98 (5), 1048
- 3) 小川一誠ほか：癌と化学療法，1987, 14 (2), 446
- 4) 佐藤孝三郎ほか：基礎と臨床，1986, 20 (8), 4021
- 5) 小南悟郎ほか：社内資料(インターフェロン ガンマの生物学的作用： インターフェロン ガンマレセプターに対する結合性，1987)
- 6) 松本光史ほか：基礎と臨床，1986, 20 (8), 4035
- 7) 和田 透ほか：社内資料(ヒト癌由来細胞に対する細胞増殖抑制作用，1988)
- 8) 笠井久司ほか：社内資料(*in vivo*における抗腫瘍活性，1988)
- 9) 布井博幸：社内資料(スーパーオキシド産生に対する影響，1993)
- 10) 佐々木 繁ほか：社内資料(体液内濃度，1986)
- 11) 尾熊隆嘉ほか：化学療法の領域，1990, 6 (2), 316
- 12) 藪原明彦：社内資料(慢性肉芽腫症の治療応用，1993)
- 13) 立澤 宰：社内資料(慢性肉芽腫症患者への投与例，1993)
- 14) Greeblatt, D. J.：社内資料(静脈内，筋肉内，皮下投与時の体内動態，1983)
- 15) 山田秀雄ほか：基礎と臨床，1987, 21 (10), 4267
- 16) 安達興一ほか：癌と化学療法，1985, 12 (6), 1331
- 17) 東海林文夫ほか：Biotherapy, 1989, 3 (4), 806
- 18) 高久史麿ほか：癌と化学療法，1987, 14 (3), 645
- 19) 池田重雄ほか：西日本皮膚科，1986, 48 (6), 1130
- 20) 神保孝一ほか：癌と化学療法，1987, 14 (1), 152
- 21) 山本研一ほか：基礎と臨床，1986, 20 (8), 4065
- 22) Watson, M. et al.：基礎と臨床，1986, 20 (8), 4175
- 23) 小林文彦ほか：基礎と臨床，1986, 20 (8), 4095
- 24) Schellekens, H. et al.：基礎と臨床，1986, 20 (8), 4191
- 25) 小林文彦ほか：基礎と臨床，1986, 20 (8), 4121
- 26) 小林文彦ほか：基礎と臨床，1986, 20 (8), 4140
- 27) Newton, D. F. et al.：基礎と臨床，1987, 21 (10), 4277
- 28) Barton, S. J. et al.：基礎と臨床，1987, 21 (10), 4323
- 29) Barton, S. J. et al.：基礎と臨床，1987, 21 (10), 4349
- 30) Barton, S. J. et al.：基礎と臨床，1987, 21 (10), 4385
- 31) Barton, S. J. et al.：基礎と臨床，1987, 21 (10), 4399
- 32) 原田 稔ほか：基礎と臨床，1986, 20 (8), 4221
- 33) 脇阪義治ほか：基礎と臨床，1986, 20 (8), 4209
- 34) 白取 治ほか：基礎と臨床，1986, 20 (8), 4216
- 35) 社内資料(生物学的同等性)
- 36) 社内資料(菌状息肉症／セザリ一症候群患者に対する国内臨床試験)

37) 石原和之ほか：日本癌治療学会誌，1990, 25 (11), 2609

38) Olsen, E.A. et al. : J.Clin.Oncol., 2011, 29 (18), 2598

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない(2014 年 5 月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標

製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪府中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

発売元

共和薬品工業株式会社

大阪府北区中之島 3-2-4

プロモーション提携

ネオクリティケア製薬株式会社

神奈川県厚木市旭町四丁目 18 番 29 号