

貯 法：凍結を避け10℃以下で保存
有効期間：3年

	50	100
承認番号	21100AMZ00571000	20100EZZ00142000
販売開始	2000年1月	1990年2月

遺伝子組換え型インターフェロン- γ 製剤
注射用インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え）

劇薬、処方箋医薬品^注

イムノマックス[®]- γ 注50
イムノマックス[®]- γ 注100
IMUNOMAX[®]- γ for Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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 0.22mg マルトース水和物 26.3mg マクロゴール 4000 1.0mg リン酸二水素ナトリウム水和物、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 0.44mg マルトース水和物 52.6mg マクロゴール 4000 2.0mg リン酸二水素ナトリウム水和物、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

3.2 製剤の性状

販売名	イムノマックス- γ 注50	イムノマックス- γ 注100
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤)	白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤)
pH	6.2～7.2 1 瓶/0.5mL 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/0.5mL 水溶液	約 1 1 瓶/mL 水溶液

4. 効能・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

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。

6. 用法・用量

(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。

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ブ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 骨髄機能抑制（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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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。

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。

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。

9.7 小児等

（腎癌、菌状肉肉症、セザリ-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。

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。

10. 相互作用

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。

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。

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]

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、尋麻疹等	
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、ALP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。

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、菌状肉肉症、セザリ-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200～500mLに加える。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 成人悪性腫瘍患者10例に200万国内標準単位（JRU）/m²（1時間点滴静注）を投与したときの血清中濃度^{注1}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¹⁾。

(2) 成人悪性腫瘍患者5例に150万^{注2}国内標準単位（JRU）/m²（1時間点滴静注）を投与したときの薬物動態パラメータ^{注1}を表16-1に示す²⁾。

表 16-1 薬物動態パラメータ (成人悪性腫瘍患者、1 時間点滴静注)

投与量 (JRU/m ²)	例数	C _{max} (JRU/mL)	AUC _{0-∞} (JRU・hr/mL)	T _{1/2(α)} (hr)	T _{1/2(β)} (hr)
150 万	5	98.5 ± 45.3	449 ± 357	0.4 ± 0.2	4.7 ± 2.6

(測定法: bioassay) (平均値 ± 標準偏差)

(3) 健康成人男性 18 例に 50 万^{注 2} 国内標準単位 (JRU) 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 16-2 に示す³⁾。

表 16-2 薬物動態パラメータ (健康成人、単回皮下注射)

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

※: 16 例

(測定法: ELISA) (平均値 ± 標準偏差)

16.3 分布

ラットに ¹²⁵I-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⁴⁾。

16.4 代謝

ラットに静脈内投与し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。

なお、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⁴⁾。

16.5 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^{注 1} 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⁵⁾。

注 1) 人血清アルブミン含有製剤 (旧製剤) で得られたデータ

注 2) 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(腎癌)

17.1.1 国内第 II 相試験

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) 中 8 例に CR (著効) 又は PR (有効) が得られ、奏効率は 17.4% (8 例/46 例) であった^{6), 7)}。なお、「原発巣なし」の症例での奏効率は 14.7% (5 例/34 例)、「原発巣あり」の症例での奏効率は 25.0% (3 例/12 例) であった。また、「原発巣なし」の症例における主な標的病変別奏効率は肺では 7.7% (2 例/26 例) であったが、骨の 5 例に奏効例は認められなかった。「原発巣あり」の症例における主な標的病変別の奏効例数は、原発巣では 8 例中 2 例、肺では 8 例中 1 例であった。

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 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), 6)~11)}。

(慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減)

17.1.2 国内一般臨床試験

慢性肉芽腫症を対象とした国内一般臨床試験において、本剤〔体

表面積 ≥ 0.5m²: 25 万国内標準単位 (JRU) /m² (体表面積) / 日、体表面積 < 0.5m²: 1 万国内標準単位 (JRU) /kg (体重) / 日] を皮下投与で週 3 回投与、週 2 回投与又は週 1 回投与したときの有効性評価対象例 31 例における投与前 12 ヶ月間と投与中 12 ヶ月間の重症感染症罹患回数、入院日数、注射用抗生剤・抗真菌剤投与日数の比較は、表 17-1 のとおりであった¹²⁾。

表 17-1 臨床成績 (慢性肉芽腫症に伴う重症感染症)

	投与前 12 ヶ月間	投与中 12 ヶ月間
有効性評価対象例数	31 例	31 例
重症感染症罹患回数 (延べ)	29 回	11 回
入院日数 (延べ)	1855 日	553 日
注射用抗生剤・抗真菌剤投与日数 (延べ)	1282 日	383 日

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¹²⁾。

(菌状肉肉症、セザリ-症候群)

17.1.3 国内第 II 相試験

菌状肉肉症の 15 例及びセザリ-症候群の 1 例 (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表 17-2 のとおりであった¹³⁾。

表 17-2 臨床成績 (菌状肉肉症及びセザリ-症候群)

疾患名	皮膚病変の総合評価 ^{※1}		mSWAT による評価 ^{※2}	
	奏効例数/評価対象例数	奏効率 ^{※3} (%) (95%信頼区間)	奏効例数/評価対象例数	奏効率 ^{※3} (%) (95%信頼区間)
菌状肉肉症	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)

※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¹⁴⁾

※2: Modified Severity-Weighted Assessment Tool (mSWAT) に基づいた皮膚病変の評価¹⁵⁾

※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。

18. 薬効薬理

18.1 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^{16), 17)}。

18.2 薬理作用

18.2.1 抗腫瘍効果

(1) 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¹⁸⁾ (*in vitro*)。

(2) スードマウスに移植したヒト腎癌由来細胞 (A-498) に対して、有意な細胞増殖抑制作用を示した¹⁹⁾。

18.2.2 活性酸素産生能

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²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え) (Interferon Gamma-1a (Genetical Recombination)) (JAN)

略号：IFN-γ-1a

分子式：C₇₆₁H₁₂₀₆N₂₁₄O₂₂₅S₆

分子量：17145.41

性状：原液は無色の液で、澄明又はわずかに濁りを認める。

化学構造式：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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 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）

23. 主要文献

- 1) 小川一誠ほか:癌と化学療法.1987;14:446-452
- 2) 尾熊隆嘉ほか:化学療法の領域.1990;6:316-323
- 3) 社内資料:健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験
- 4) 山田秀雄ほか:基礎と臨床.1987;21:4267-4275
- 5) 社内資料:体液内濃度
- 6) 町田豊平ほか:癌と化学療法.1987;14:440-445
- 7) 高久史磨ほか:癌と化学療法.1987;14:645-652
- 8) 東海林文夫ほか:Biotherapy.1989;3:806-809
- 9) 安達興一ほか:癌と化学療法.1985;12:1331-1338
- 10) 池田重雄ほか:西日本皮膚科.1986;48:1130-1138
- 11) 神保孝一ほか:癌と化学療法.1987;14:152-158
- 12) 崎山幸雄ほか:日本小児科学会雑誌.1994;98:1048-1056
- 13) 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 (2014/5/23 承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 14) 石原和之ほか:日本癌治療学会誌.1990;25:2609-2620
- 15) Olsen,E.A.et al.:J.Clin.Oncol.2011;29:2598-2607
- 16) 佐藤孝三郎ほか:基礎と臨床.1986;20:4021-4027
- 17) 松本光史ほか:基礎と臨床.1986;20:4035-4040
- 18) 社内資料:ヒト癌由来細胞に対する細胞増殖抑制作用
- 19) 社内資料:*in vivo* における抗腫瘍活性
- 20) 社内資料:スーパーオキシド産生に対する影響

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島 3-2-4

TEL 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

* 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

26.2 発売元

共和薬品工業株式会社