

再審査報告書

平成 25 年 2 月 19 日
医薬品医療機器総合機構

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 名	インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え）
申 請 者 名	塩野義製薬株式会社
承認の効能・効果	1. 腎癌 2. <u>慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減</u>
承認の用法・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、1 法又は 2 法により点滴静注する。 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/m ² （体表面積）を連日投与する。 2 法：間欠投与 通常、成人には 1 日 1 回 1000 万国内標準単位/m ² （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/m ² （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. <u>慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減</u> <u>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。</u> <u>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。</u> <u>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。</u> <u>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。</u>
承認年月日	① 平成 11 年 7 月 27 日 ② 1.：平成元年 9 月 29 日、2.：平成 10 年 6 月 30 日
再 審 査 期 間	① ②の残余期間（平成 20 年 6 月 29 日まで） ② 2.：10 年
備 考	

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

イムノマックスγ注 50 及び同注 100（以下、「本剤」）の製造販売後調査として、慢性肉芽腫症患者を対象とした特定使用成績調査 1 件が実施された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査

特定使用成績調査（以下、「本調査」）は慢性肉芽腫症患者（調査予定症例数 40 例以上、観察期間 5 年間）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ことを目的として、平成 10 年 7 月から平成 18 年 6 月まで、28 施設で実施された。

2-1 安全性

本調査には 59 例が登録され、調査票が収集された 58 例のうち、17 例（重複症例 4 例及び未投与症例 13 例）を除く 41 例が安全性解析対象集団とされた。

本調査において、本剤との関連が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 15 例 36 件認められ、発現率は 36.6%（15/41 例）であった。重篤な副作用の発現率は 9.8%（4/41 例）であり、内訳は心不全、間質性肺疾患、口内炎及び腎機能障害が各 1 件であり、副作用により死亡に至った症例は認められなかった。本調査において認められた副作用のうち、発現率 5%以上の事象は、発熱 22.0%、倦怠感 12.2%、口内炎 7.3%、注射部位疼痛 7.3%であった。

安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景要因（性、年齢、慢性肉芽腫症の遺伝型、慢性肉芽腫症の病型、入院・外来の別、合併症の有無及びアレルギー歴の有無）、及び治療状況（観察期間中の処置の有無、併用薬の有無、抗菌剤（ST 合剤等）の予防的投与の有無、投与回数、体表面積あたりの最大 1 日投与量、総投与期間及び体表面積あたりの総投与量）について、副作用発現率に及ぼす影響が検討された。その結果、合併症を有する症例において副作用発現率が統計学的に有意に高かった（ $p=0.0352$ ：Fisher 直接確率計算法）。また、体表面積あたりの総投与量別のカテゴリー間で副作用発現率に有意差が認められた（ $p=0.0267$ ：Fisher 直接確率計算法）が、体表面積あたりの総投与量の増加に応じた発現率の増加傾向は認められなかった（ $p=0.0968$ ：Cochran-Armitage の傾向検定）。

申請者は、本調査で得られた本剤の安全性について、以下のとおり説明している。

本調査における副作用発現率（36.6%、15/41 例）は、承認申請時に提出した臨床試験での副作用発現率（52.2%、24/46 例）と比較して大きな差異はなかった。また、副作用の種類別でも、本調査と臨床試験における発現率に大きな差異は認められなかった。なお、臨床試験における投与期間（中央値）は 1 年間であったが、本調査における投与期間（中央値）は 3 年間であり、長期間投与による新たな安全性の懸念はなかったと考える。また、安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景要因について、合併症の有無別の副作用発現率に統計学的に有意な差異が認められたが（合併症あり：75.0%（6/8 例）、合併症なし：27.3%、9/33 例）、合併症を有する症例数が限られており、本調査では安全性に重大な影響を及ぼす要因は特定されなかったと考える。

以上より、新たな注意喚起は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明は了承可能であり、本剤の安全性について、本調査結果に基づいた新たな注意喚起は不要と考える。

2-2 有効性

有効性解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、初回投与時に重症感染に罹患していた3例を除外した38例とされ、重症感染罹患回数（観察期間中央値：3.4年）が評価された。その結果、重症感染罹患回数（中央値）は0.386回/人年であった。なお、重症感染は、慢性肉芽腫症に伴う感染のうち「入院及び注射用抗生剤・抗真菌剤の投与を必要とする感染」と定義された。

申請者は、本調査と承認申請時に提出した臨床試験の観察期間は異なること等から、厳密な比較は困難であるものの、承認申請時に提出した臨床試験における重症感染罹患回数（0.000 回/人年）（観察期間中央値：1 年）と大きな差異はないと考える。

機構は、有効性について、承認申請時の臨床試験との比較には限界があるものの、本調査では本剤の有効性を否定する情報は得られていないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者について

安全性解析対象集団 41 例のうち、特別な背景を有する患者として、小児（15 歳未満）、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者について検討が行われた。なお、高齢者（65 歳以上）及び妊産婦は本調査に登録されなかった。

2-3-1 小児

小児（15 歳未満）及び成人（15 歳以上 65 歳未満）の副作用発現率はそれぞれ 36.7%（11/30 例）及び 36.4%（4/11 例）であり、年齢群間で有意差が認められなかった。また、副作用の種類、重篤度及び転帰の比較においても、小児と成人で大きな差異は認められなかった。

2-3-2 腎機能障害を有する患者

腎機能障害の有無別の副作用発現率は合併例及び非合併例でそれぞれ 66.7%（2/3 例）及び 34.2%（13/38 例）であった。また、発現した副作用の種類や重篤度等について、腎機能障害を有する患者に特有の傾向は認められなかった。

2-3-3 肝機能障害を有する患者

肝機能障害の有無別の副作用発現率は合併例及び非合併例でそれぞれ 100%（2/2 例）及び 33.3%（13/39 例）であった。また、副作用の種類や重篤度等について、肝機能障害を有する患者に特有の傾向は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者における副作用発現率に明らかに異なる傾向は認められず、当該患者集団に対する新たな対応は不要と考察している。

機構は、本調査では高齢者（65 歳以上）及び妊産婦は未登録であったこと、また腎機能障害及び肝機能障害を有する患者の症例数が限られていたことから、比較検討には限界があるものの、本調査からは特別な背景を有する患者において新たな措置を講じる必要がある問題点は検出されていないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中（平成 10 年 6 月 30 日～平成 20 年 6 月 29 日）に厚生労働省及び機構に報告された重篤な副作用は 19 例 27 件であった。再審査期間中に報告された使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 3 例 5 件であり、2 件以上集積された事象は、急性心筋梗塞 2 件であった。使用上の注意から予測可能な重篤な副作用は 19 例 22 件あり、2 件以上集積された事象は、急性心不全及び間質性肺疾患各 4 件、腎機能障害 3 件であった。また、死亡に至った副作用は、間質性肺疾患 1 例であった。

再審査期間終了以降、平成 24 年 10 月 31 日までに重篤な副作用報告はされていない。

なお、再審査期間中を含めて平成 24 年 10 月 31 日までに感染症報告は行われていない。

申請者は、再審査期間中を含めて平成 24 年 10 月 31 日までに厚生労働省及び機構に報告した副作用報告について、以下のとおり説明している。

急性心筋梗塞については合併症等の他の要因との関連も考えられ本剤との因果関係が明確でないこと、また再審査期間終了以降に当該事象は報告されていないことから、現時点では新たに注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明は了承可能であり、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

4. 相互作用

本調査において、相互作用の可能性を示唆する情報は得られていない。また、再審査期間中を含めて平成 24 年 10 月 31 日までに、相互作用に関する副作用報告、研究報告及び措置報告はなされていない。

5. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中を含めて平成 24 年 10 月 31 日までに、国内において重大な措置は講じられていない。また、本剤は国内のみで承認されており、海外における措置はない。

6. 研究報告

再審査期間中を含めて平成 24 年 10 月 31 日までに研究報告はなされていない。

7. 承認条件

本剤は、承認時に「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。」の承認条件が付されている。

申請者は、本剤の承認条件の実施状況について、承認時の調査計画の概要を踏まえて計画した特定使用成績調査を実施し、再審査申請資料として提出した旨説明している。

機構は、上記の検討結果を踏まえ、承認時に付された承認条件は対応されているものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。