



※※2015年7月改訂（第24版）  
 ※2012年11月改訂

日本標準商品分類番号  
 876399

## 遺伝子組換え型インターフェロン $\alpha$ -2b製剤

生物由来製品  
 劇薬  
 処方箋医薬品：注意－医師等の  
 処方箋により  
 使用すること

**イントロン<sup>®</sup>A 注射用 300**  
**イントロン<sup>®</sup>A 注射用 600**  
**イントロン<sup>®</sup>A 注射用1,000**

|       | 注射用300           | 注射用600           | 注射用1,000         |
|-------|------------------|------------------|------------------|
| 承認番号  | 16200EZY00575000 | 20100EZY00145000 | 16200EZY00576000 |
| 薬価収載  | 1987年11月         | 1989年11月         | 1987年11月         |
| 販売開始  | 1988年1月          | 1990年2月          | 1988年1月          |
| 再審査結果 | 2010年12月         |                  |                  |
| 効能追加  | 2001年11月         |                  |                  |
| 用量追加  | 2004年10月         |                  |                  |

貯法：凍結を避け10℃以下で  
 保存のこと

使用期間：2年

使用期限：外箱等に記載

INTRON<sup>®</sup>A Powder for Injection  
 インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）  
 注射用凍結乾燥製剤



### 【警告】

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、【使用上の注意】に十分留意し、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。

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 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
- ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- 自己免疫性肝炎の患者〔自己免疫性肝炎が悪化することがある。〕

### （効能・効果に関連する使用上の注意）

- C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変でないことを確認すること。
- リバビリンとの併用にあたっては、血中HCV RNA量が高値のC型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中HCV RNA量がRT-PCR法で $10^3$ IU/mL以上又はb-DNA法で1 Meq./mL以上であることを確認すること。
- C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤単独の場合、CRT-PCR法でHCV RNA量が $10^8$ copies/mL以上の症例での本剤のHCV RNA消失率は10.8%（4/37）で、うちジェノタイプII（1b）（セログループ1）型では0.0%（0/27）であった。また、HCV RNA量が $10^8$ copies/mL以上の症例では本剤のHCV RNA消失率は0.0%（0/3）であった。

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

| 成分  | 1バイアル中の含有量                              |                                |                                  |
|---|---|--------------------------------|----------------------------------|
|   | イントロン <sup>®</sup> A<br>注射用300          | イントロン <sup>®</sup> A<br>注射用600 | イントロン <sup>®</sup> A<br>注射用1,000 |
| 有効成分                                      | インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）<br>300万<br>国際単位 | 600万<br>国際単位                   | 1,000万<br>国際単位                   |
| 添加物                                       | グリシン                                    | 20mg                           | 20mg                             |
|   | 人血清アルブミン                                | 1 mg                           | 1 mg                             |
| 上記のほか、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物を含有する。 |   |                                |                                  |

本剤は、製造工程で、ウシの乳から得たカゼイン分解物のエッセットアミン、及びウシの乳から得たカゼイン分解物のトリプトンを使用している。本剤は上記成分を含む凍結乾燥品で、溶解液として日本薬局方「注射用水」1 mLを添付している。

#### 2. 性状

本剤は白色、多孔質の固体で、用時溶解して用いる注射剤である。

#### 溶解後溶液

| 溶 状      | pH      | 浸透圧比                |
|----------|---------|---------------------|
| 無色～微黄色澄明 | 6.5～8.0 | 0.8～1.2（生理食塩液に対する比） |

### 【効能・効果】

- 次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
  - 本剤単独の場合
    - 血中HCV RNA量が高値ではない患者
  - リバビリンとの併用の場合
    - 血中HCV RNA量が高値の患者
    - インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
- HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
- 腎癌、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫

### 【用法・用量】

- C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善  
 使用にあたっては、HCV RNAが陽性であることを確認したうえで行う。  
 通常、成人には、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1日1回600万～1,000万国際単位を週6回又は週3回筋肉内に投与する。
- HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善  
 通常、成人には、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1週目1日1回600万～1,000万国際単位、2週目より1日1回600万国際単位を筋肉内に投与する。  
 ただし、投与開始日は1日1回300万国際単位又は600万国際単位を投与する。
- 腎癌、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫  
 通常、成人には、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1日1回300万～1,000万国際単位を筋肉内に投与する。  
 なお、年齢、症状により適宜増減する。  
 インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の投与に際しては、1バイアルあたり添付の日本薬局方「注射用水」1 mLに溶解して用いる。

### （用法・用量に関連する使用上の注意）

- 本剤単独によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善  
 投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与14週目で効果が認められない場合には投与を中止すること。
- リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
  - 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

| 患者の体重         | リバビリンの投与量 |       |       |
|---------------|-----------|-------|-------|
|               | 1日の投与量    | 朝食後   | 夕食後   |
| 60kg以下        | 600mg     | 200mg | 400mg |
| 60kgを超え80kg以下 | 800mg     | 400mg | 400mg |
| 80kgを超える      | 1,000mg   | 400mg | 600mg |

- (2) 本剤の投与期間は、臨床効果（HCV RNA、ALT等）及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定する。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤の減量あるいは中止基準に従うこと。

セログループ1（ジェノタイプI（1a）又はII（1b））で血中HCV RNA量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、リバビリンとの併用投与の中止を考慮すること。

それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である。（【使用上の注意】重要な基本的注意（2）及び【臨床成績】の項参照）

- (3) 本剤及びリバビリンの併用投与にあたっては、ヘモグロビンの濃度が12g/dL以上であることが望ましい。また、投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合、下記を参考に本剤及びリバビリンの用量を変更すること。

1) 心疾患又はその既往歴のない患者

| ヘモグロビン濃度  | リバビリン   | 本剤     |
|-----------|---|--------|
| 10g/dL未満  | 減量<br>(600mg/日→400mg/日、<br>800mg/日→600mg/日、<br>1,000mg/日→600mg/日) | 用量変更なし |
| 8.5g/dL未満 | 中止  | 中止     |

2) 心疾患又はその既往歴のある患者

| ヘモグロビン濃度                                 | リバビリン   | 本剤     |
|--|---|--------|
| 10g/dL未満<br>投与中、投与前値に比べて2g/dL以上の低下が4週間持続 | 減量<br>(600mg/日→400mg/日、<br>800mg/日→600mg/日、<br>1,000mg/日→600mg/日) | 用量変更なし |
| 8.5g/dL未満<br>減量後、4週間経過しても12g/dL未満        | 中止  | 中止     |

- (4) 本剤及びリバビリンの併用投与にあたっては、白血球数が4,000/mm<sup>3</sup>以上、血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合には、下記を参考に本剤及びリバビリンの用量を変更すること。

| 検査項目                 | 数値  | リバビリン  | 本剤    |
|----------------------|---|--------|-------|
| 白血球数<br>好中球数<br>血小板数 | 1,500/mm <sup>3</sup> 未満<br>750/mm <sup>3</sup> 未満<br>80,000/mm <sup>3</sup> 未満 | 用量変更なし | 半量に減量 |
| 白血球数<br>好中球数<br>血小板数 | 1,000/mm <sup>3</sup> 未満<br>500/mm <sup>3</sup> 未満<br>50,000/mm <sup>3</sup> 未満 | 中止     | 中止    |

3. HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

本剤の使用にあたっては、4週間投与を目安とし、その後の継続投与については、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満、好中球数2,500/mm<sup>3</sup>未満あるいは血小板数120,000/mm<sup>3</sup>未満の患者及び女性〔減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。〕
- アレルギー素因のある患者
- 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。〕
- 重篤な肝障害又は腎障害のある患者〔肝障害又は腎障害を起こすことがあり、より重篤な障害に至ることがある。〕
- 高血圧症の患者〔脳血管障害がみられたとの報告がある。〕
- 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り、感染症又は出血傾向を来しやすい。〕
- 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者〔糖尿病が増悪又は発症しやすい。〕
- 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。〕
- 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔疾患が悪化又は顕性化することがある。〕
- 副甲状腺機能低下症の患者〔テタニーを起こすことがある。〕

- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤をリバビリンと併用する場合、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。特に警告の避妊に関連する注意については、その指示を徹底すること。
- 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、投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、リバビリンとの併用では48週を超えて投与した場合の安全性・有効性は確立していない。
- 本剤及びリバビリンの併用投与にあたっては、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始後4週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、甲状腺機能検査は12週間に1度実施すること。
- 本剤の投与初期において、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、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。
- 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。
- 骨髄機能抑制、肝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し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施すること。特に、間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意すること。
- 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性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。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
- 本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の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、これらの症状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。

- 本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等                        | 臨床症状・措置方法         | 機序・危険因子                              |
|-----------------------------|-------------------|--------------------------------------|
| 小柴胡湯<br>(ツムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯等) | 間質性肺炎があらわれることがある。 | 作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。 |

※※(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  |
|-----------------------------------|--|--|
| CYP1A2の基質<br>テオフィリン<br>チザニジン<br>等 | CYP1A2の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 | CYP1A2阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。他のインターフェロン製剤(ペグインターフェロンアルファ-2b)でCYP1A2阻害作用が報告されている。 |
| CYP2D6の基質<br>メトプロロール<br>アミトリプチリン等 | CYP2D6の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 | CYP2D6阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。他のインターフェロン製剤(ペグインターフェロンアルファ-2b)でCYP2D6阻害作用が報告されている。 |
| アンチピリン、ワルファリン                     | 左記薬剤の血中濃度が高まること報告されているので注意すること。          | 肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。  |
| ジドブジン                             | 骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。     | 作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている。   |
| 免疫抑制療法                            | 移植患者(腎・骨髄移植等)における免疫抑制療法の効果が弱まることがある。     | 移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。   |

4. 副作用

○本剤単独の場合

副作用集計の対象となった9,350例中7,740例(82.78%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。  
(C型慢性肝炎再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺炎(0.1~5%未満)、肺線維症(0.1%未満)、肺水腫(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常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の適切な処置を行うこと。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。なお、間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため、併用を避けること。
- 2) 抑うつ・うつ病(0.1~5%未満)、自殺企図、躁状態(0.1%未満)、攻撃的行動(頻度不明)：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわ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。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- 3) 意識障害、興奮(頻度不明)、痙攣、見当識障害、せん妄、幻覚、妄想、統合失調症様症状、失神、認知症様症状(特に高齢者)、難聴(0.1%未満)、錯乱(0.1~5%未満)：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、意識障害は高用量投与時や長期投与時にあらわれやすい。

- ※4) 自己免疫現象(0.1%未満)：自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病(1型)の増悪又は発症等〕があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

- 5) 溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(頻度不明)：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- ※6) 糖尿病(1型及び2型)(0.1~5%未満)：糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 7) 重篤な肝障害(頻度不明)：定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明)：定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 再生不良性貧血(頻度不明)、汎血球減少(0.1~5%未満)、無顆粒球症、白血球減少(2,000/mm<sup>3</sup>未満)、血小板減少(50,000/mm<sup>3</sup>未満)(頻度不明)：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) ショック(0.1%未満)：観察を十分に行い、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。
- 11) 心筋症(頻度不明)、心不全(0.1%未満)、心筋梗塞(頻度不明)、狭心症(0.1%未満)：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 不整脈(0.1~5%未満)：心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍(0.1%未満)、虚血性大腸炎(頻度不明)：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) 脳出血(0.1%未満)：脳出血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し、適切な処置を行うこと。
- 15) 脳梗塞(頻度不明)：脳梗塞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し、適切な処置を行うこと。
- 16) 敗血症(0.1%未満)：易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※※17) 網膜症(0.1~5%未満)：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、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。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- 18) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis)：TEN(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 19) 横紋筋融解症(頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK(CPK)上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

|                    | 5%以上又は頻度不明(頻度不明は()内) | 0.1~5%未満  | 0.1%未満                           |
|--------------------|----------------------|---|----------------------------------|
| 全身症状 <sup>※)</sup> | 発熱(50%以上)、倦怠感        | 寒寒、インフルエンザ様症状   |                                  |
| 精神神経系              | 頭痛、(構語障害)            | 眠気、不安、不眠、めまい、知覚異常、神経過敏、耳鳴、易刺激性、集中力障害                                      | 感情不安定、昏迷、片頭痛、焦燥、思考異常、感情鈍麻、健忘、尿失禁 |
| 血液                 | 貧血、血小板数減少、白血球数減少     | 顆粒球数減少、リンパ球数増多、好酸球数増多、単球数増多、顆粒球数増多、リンパ球数減少、出血傾向、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少 | リンパ節症、白血球数増多                     |

|                    | 5%以上又は頻度不明<br>(頻度不明は〈 〉内) | 0.1～5%未満   | 0.1%未満   |
|--------------------|---------------------------|--|--|
| 肝 臓 <sup>注2)</sup> |                           | AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P・γ-GTP・LDHの上昇等、ビリルビン上昇、ZTT上昇、ウロビリゲン尿   | 黄疸   |
| 腎 臓                |                           | BUN上昇、蛋白尿、血尿   | クレアチニン上昇、頻尿、排尿障害、尿沈渣異常、膀胱炎   |
| 循 環 器              |                           | 浮腫(顔面・四肢)、頻脈、動悸、血圧上昇、血圧低下  | 顔面潮紅、徐脈、末梢性虚血、心電図異常、房室ブロック   |
| 消 化 器              | 食欲不振、(食欲亢進)、(脱水)          | 悪心・嘔吐、消化不良、腹痛、下痢、便秘、口内炎(潰瘍性を含む)、口唇炎、口渇、消化管障害、胃炎、歯肉出血、腹部不快感   | 腸炎、胸やけ、腹部膨満感、嚥下障害、舌炎、歯周・歯肉炎、急性膵炎 <sup>注3)</sup> 、歯の異常                                  |
| 皮 膚                | 脱毛、(多形紅斑)、(落屑)            | 発疹、蕁麻疹、そう痒、紅斑、湿疹   | 皮膚炎、乾癬、紫斑、皮膚乾燥、光線過敏症、水疱、爪の異常、皮膚変色、ざ瘡   |
| 神経・筋               | (脳波異常)                    | 関節痛、筋肉痛、緊張亢進、無力症   | 舌麻痺、麻痺(四肢・顔面神経)、筋痙直、四肢のしびれ、錐体外路症状(振戦、歩行障害等)、ニューロパシー、神経痛、CK(CPK)上昇                      |
| 呼 吸 器              | (肺塞栓症)                    | 咳嗽、呼吸困難、喀痰増加、肺炎、鼻出血  | 胸膜炎・胸水、血痰、鼻炎、鼻閉、副鼻腔炎、過呼吸、気管支痙攣、あくび   |
| 眼                  | (視神経炎)、(乳頭浮腫)、(霧視)、(涙液)   | 網膜出血・網膜白斑等の網膜の微循環障害 <sup>注4)</sup> 、眼痛   | 視野狭窄、羞明、結膜炎、視力異常、眼充血、眼精疲労  |
| 投与部位               | (注射部反応(疼痛、発赤、硬結、皮膚潰瘍、壊死)) |  |  |
| その他                | (移植後の拒絶反応)、(サルコイドーシス)     | 電解質異常(カリウム、ナトリウム、カルシウム等)、高尿酸血症、アルブミン減少、血清総蛋白減少、体重減少、味覚異常、ほてり、胸部・背部・咽頭部等の疼痛、月経異常、甲状腺機能異常、尿糖陽性、血糖上昇、疲労 | 感染症、不正出血、嗅覚異常、性欲減退、多汗、勃起障害、悪液質、グロブリン上昇、高蛋白質血症、低コレステロール血症、高トリグリセライド血症、単純疱疹、自己抗体産生、腹水、膿瘍 |

- 注1) 必要に応じて解熱剤の投与等の適切な処置を行うこと。  
注2) 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。  
注3) 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
注4) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

承認時の臨床試験及び製造販売後調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。

#### ※○リバビリンとの併用の場合

国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、安全性評価の対象となった524例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱(97.1%)、倦怠感(90.1%)、頭痛(83.2%)等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少(86.8%)、好中球数減少(80.0%)、ヘモグロビン減少(68.3%)、赤血球数減少(60.7%)、ヘマトクリット減少(60.5%)等であった。

(リバビリンとの併用に対する効能追加承認時) 製造販売後調査におけるリバビリンとの併用において、安全性評価の対象となった3,310例中2,772例(83.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、発熱(30.5%)、倦怠感(13.6%)、食欲不振(12.0%)等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少(37.2%)、貧血(32.4%)、血小板数減少(28.1%)、好中球数減少(22.0%)、ヘモグロビン減少(16.4%)等であった。

(リバビリンとの併用に対する再審査終了時)

#### (1) 重大な副作用

- 1) 貧血<sup>注5)</sup>(赤血球減少(250万/mm<sup>3</sup>未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(1～5%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(10%以上))：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 無顆粒球症(0.1～1%未満)、白血球減少(2,000/mm<sup>3</sup>未満)、顆粒球減少(1,000/mm<sup>3</sup>未満)(10%以上)：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 血小板減少(50,000/mm<sup>3</sup>未満)(1～5%未満)：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 再生不良性貧血(頻度不明)、汎血球減少(0.1～1%未満)：骨髄機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、(用法・用量に関連する使用上の注意)の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。
- 5) 抑うつ・うつ病(5～10%未満)、自殺企図(0.1～1%未満)、躁状態(0.1%未満)、攻撃的行動(頻度不明)：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわ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。「重要な基本的注意」の項参照
- 6) 幻覚、意識障害、妄想、難聴(0.1～1%未満)、痙攣、せん妄、認知症様症状(特に高齢者)、錯乱、昏迷、失神、統合失調症様症状(0.1%未満)、見当識障害、興奮(頻度不明)：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 重篤な肝機能障害(0.1～1%未満)：定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) ショック(0.1%未満)：観察を十分に行い、不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。
- 9) 消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎(0.1～1%未満)：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 呼吸困難、喀痰増加(1～5%未満)：観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11) 脳出血 (0.1~1%未満)：脳出血が生じたとの報告があるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 12) 脳梗塞 (0.1~1%未満)：脳梗塞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し、適切な処置を行うこと。
- 13) 間質性肺炎 (0.1~1%未満)、肺線維症 (0.1%未満)、肺水腫 (頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常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の適切な処置を行うこと。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。
- ※14) 糖尿病 (1型及び2型) (0.1~1%未満)：糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査 (血糖値、尿糖等) を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 15) 急性腎不全等の重篤な腎障害 (0.1%未満)：定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16) 狭心症、心筋梗塞 (0.1%未満)、心筋症、心不全 (頻度不明)：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 17) 不整脈 (0.1~1%未満)：心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 18) 敗血症 (頻度不明)：易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※※19) 網膜症 (1~5%未満)：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、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。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- ※20) 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 [甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病 (1型) の増悪又は発症等] があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 21) 溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (頻度不明)：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板数、赤血球数等) 及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 22) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 23) 横紋筋融解症 (頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK (CPK) 上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
注5) 貧血は主に溶血性貧血

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

|                     | 5%以上又は頻度不明 (頻度不明は ( ) 内)   | 0.1~5%未満  | 0.1%未満                          |
|---------------------|--|---|---------------------------------|
| 全身症状 <sup>注6)</sup> | 発熱、倦怠感、悪寒  | インフルエンザ様症状  |                                 |
| 精神神経系               | 頭痛、不眠、めまい  | 易刺激性、眠気、知覚過敏・減退、神経過敏、耳鳴、異常感、感情鈍麻、気分不快、健忘、耳閉、注意力障害、不安、感情不安定、気力低下、構語障害                        | 思考異常、片頭痛                        |
| 血液                  | 白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、血小板数減少、リンパ球数減少、貧血、リンパ球数増多、網状赤血球数増多 | 好中球数増多、好酸球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、網状赤血球数減少、白血球数増多、血小板数増多、ESR 亢進、赤血球数増多                            |                                 |
| 肝臓 <sup>注7)</sup>   | ビリルビン上昇  | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、ウロビリノー尿、ビリルビン尿、ビリルビン低下、ZTT 上昇、黄疸          |                                 |
| 腎臓                  |  | 頻尿、血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎、BUN・クレアチニン上昇   |                                 |
| 循環器                 | 〈房室ブロック〉   | 潮紅、頻脈、胸痛、血圧上昇、血圧低下、浮腫 (四肢・顔面)、末梢性虚血   |                                 |
| 消化器                 | 食欲不振、腹痛、悪心・嘔吐、下痢、口内・口唇炎  | 口渇、胃不快感、消化不良、腹部膨満感、便秘、胃炎、口腔内不快感、歯痛、痔核、舌炎、腹部不快感、腸管機能異常、鼓腸放屁、おくび、排便障害、肛門周囲炎、腸炎、歯髄・歯周・歯肉炎、口内乾燥 | 嚥下障害、歯の異常、肺炎 <sup>注8)</sup>     |
| 皮膚                  | 脱毛、発疹、そう痒、〈脂漏〉   | 紅斑、湿疹、皮膚乾燥、白癬、紫斑、接触性皮膚炎、皮膚炎、尋麻疹、落屑、爪の異常   | 光線過敏症、せつ、毛質異常、過角化、多形紅斑、水疱、皮膚潰瘍  |
| 神経・筋                | 関節痛、筋肉痛、背部・腰部痛、〈舌麻痺〉   | 筋痙直、四肢痛、振戦、筋硬直、緊張亢進、頸部痛、神経痛、無力症、肋骨痛、疼痛、関節炎、四肢不快感、ニューロパシー、感覚異常                               | 右季肋部痛、腫脹、CK (CPK) 上昇、麻痺 (四肢・顔面) |
| 呼吸器                 | 上気道炎、〈気管支痙攣〉   | 鼻出血、咳嗽、嘔声、鼻炎、鼻漏、扁桃炎、鼻乾燥、気管支炎、肺炎、血痰、鼻閉、副鼻腔炎  | あくび、くしゃみ、咽頭紅斑、鼻道刺激感、胸水          |

|      | 5%以上又は頻度不明<br>(頻度不明は〈〉内) | 0.1～5%未満   | 0.1%未満  |
|------|--------------------------|--|---|
| 眼    | 〈視野狭窄〉                   | 眼痛、角膜・結膜炎、網膜出血等の網膜の微小循環障害 <sup>注9)</sup> 、網膜滲出物、視力低下、眼そう痒症、眼の異質感、眼乾燥、眼精疲労、眼充血、眼瞼浮腫、硝子体浮遊物、麦粒腫、眼瞼紅斑、霧視  | 視力異常、視覚異常、視野欠損、羞明、流涙、網膜動脈・静脈閉塞、黄斑浮腫   |
| 投与部位 | 〈注射部反応(壊死)〉              | 注射部反応(紅斑、そう痒、疼痛、硬結)  | 注射部反応(発疹、腫脹、炎症、出血、皮膚炎)  |
| その他  | 甲状腺機能異常、<br>(腹水)、〈性欲減退〉  | 高血糖、高尿酸血症、CRP上昇、血清鉄上昇、鉄代謝障害、疲労、多汗、体重減少、味覚障害、自己抗体産生、単純疱疹、リンパ節炎、低アルブミン血症、低蛋白血症、尿糖、血清鉄低下、高蛋白血症、血中コレステロール減少、血中尿酸低下、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、不正出血、花粉症、血中コレステロール増加、処置後局所反応、冷汗、高トリグリセライド血症、感染症、月経異常、膿瘍 | サルコイドーシス、勃起障害、前立腺炎、带状疱疹、脱水、痛風、電解質異常(カリウム、ナトリウム等)、膀胱癌 <sup>注10)</sup> 、大腸癌 <sup>注10)</sup> |

注6) 必要に応じて解熱剤の投与等の適切な処置を行うこと。  
注7) 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。  
注8) 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
注9) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。  
注10) インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。  
発現頻度は承認時の臨床試験及び製造販売後調査の合計より算出した。なお、承認時の臨床試験及び製造販売後調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。

## 5. 高齢者への投与

国内で実施したリバビリンとの併用の臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### ○本剤単独の場合

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠アカゲザルに本剤の750、1,500、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められている。〕
- 授乳婦に投与する場合は授乳を避けさせること。〔ラットでの乳汁中への移行が認められている。〕

### ○リバビリンとの併用の場合

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人にはリバビリンを併用しないこと。〔リバビリンの動物実験で催奇形性作用(ラット及びウサギ：1mg/kg/日)及び胎・胎児致死作用(ラット：10mg/kg/日)が認められている。〕

- 授乳中の婦人には、リバビリンとの併用を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔本剤及びリバビリンの動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。〕

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立されていない。〔使用経験が少ない。〕

## 8. 適用上の注意

- 投与経路：本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。
- 調製方法：用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも24時間以内に使用すること。
- 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、以下の点に注意すること。
  - 同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
  - 神経走行部位を避けること。
  - 注射針を刺入したとき激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。注射部位に疼痛、発赤、硬結をみることもある。
- ALT (GPT) 値が変動する症例ではHCV RNA量も増減することが報告されていることから、このような症例では、HCV RNA量が低下した時点で、本剤の投与を開始するのが望ましい。

## 9. その他の注意

本剤に対する中和抗体が出現することがある。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度の推移

筋肉内投与(痛患者)<sup>1)</sup>

| 投与量<br>(国際単位) | 患者数 | Tmax<br>(時間) | Cmax<br>(国際単位/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(時間) | AUC<br>(国際単位・hr/mL) |
|---------------|-----|--------------|-------------------|--------------------------|---------------------|
| 300万          | 6   | 5.7±0.8      | 54.9±17.3         | -                        | 660.8±213.4         |
| 1,000万        | 6   | 6.0±0.9      | 169.7±22.7        | 5.2±0.3                  | 1977.8±215.8        |

### 2. 分布・排泄<sup>2)</sup>

(参考) ラットに5,000万国際単位/kgを単回筋肉内投与したときの組織内濃度は、1時間で最高値に達し、その濃度は、腎>血清>肺>肝>脾の順であった。各組織内濃度は血清中濃度にほぼ平行して減少し、6時間後には最高値の1/30以下となった。尿、胆汁中への排泄はほとんど認められなかった。

### 3. 胎児及び乳汁中への移行<sup>2,3)</sup>

(参考) 妊娠ラット及び授乳期ラットに5,000万国際単位/kgを筋肉内投与したとき、胎児への移行はみられなかった。乳汁中へは一部移行したが、哺乳児に摂取されたかなりの量は胃内で失活し、哺乳児の循環血中への移行は認められなかった。

### 4. リバビリン併用時の薬物動態<sup>4)</sup>

C型慢性肝炎患者(12名、外国人)に本剤300万国際単位週3回皮下投与、リバビリン600mg 1日2回4週間反復経口投与を併用したとき、本剤及びリバビリンのいずれの血中濃度も併用の影響は認められず、薬物動態学的相互作用は認められなかった。(注) リバビリンの承認用量は「1日600～1,000mgを1日2回に分けて連日朝夕食後経口投与する」である。

## 【臨床成績】

### 1. 臨床試験

#### (1) C型慢性肝炎

##### 1) リバビリン併用での成績<sup>5-7)</sup>

- 本剤とリバビリンの48週間併用投与  
ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(RT-PCR法：10<sup>6</sup>IU/mL以上)のC型慢性肝炎患者を対象として、本剤とリバビリンの48週間併用投与群を対照とし、ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)とリバビリンの48週間併用投与群の有効性が劣らないことを検証する試験を実施した。投与終了後24週目のウイルス血症改善度は、本剤とリバビリンの併用投与群では44.8%(113/252)であり、ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)とリバビリンの併用投与群は、本剤とリバビリンの併用投与群に劣らないことが証明された。  
本剤とリバビリンの併用に関してウイルスのジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度、インターフェロン(IFN)前治療効果別ウイルス血症改善度を以下に示した。

ジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度

| ウイルス量 (RT-PCR)            | ジェノタイプ | 本剤+<br>リバビリン*1   |
|---------------------------|--------|------------------|
| ≥10 <sup>5</sup><br>IU/mL | 1b     | 45%<br>(113/252) |

IFN前治療効果別ウイルス血症改善度

| IFN前<br>治療効果 | 本剤+<br>リバビリン*1  |
|--------------|-----------------|
| 初回           | 47%<br>(65/139) |
| 再燃           | 52%<br>(42/81)  |
| 無効           | 19%<br>(6/31)   |

\*1：本剤（600万国際単位×6回/週×2週間+600万国際単位×3回/週×46週間）+リバビリン（600～1000mg/日×48週間）

② 本剤とリバビリンの24週間併用投与

本剤を対照薬とし、本剤とリバビリンの24週間併用投与によるC型慢性肝炎患者のインターフェロン無効例あるいは再燃例を対象とした二重盲検比較試験及びジェノタイプ1bかつ高ウイルス量（RT-PCR法：10<sup>6</sup>IU/mL以上、b-DNA法：1Meq/mL以上）を対象とした二重盲検比較試験をそれぞれ実施した。2試験の結果を集計した投与終了後24週目の持続的ウイルス陰性化率は、本剤単独投与群が5.5%（8/146）であったのに対し、本剤とリバビリン併用投与群は21.4%（51/238）でありそれぞれの試験において併用投与群が単独投与群に比較し有意に優れていた。

本剤とリバビリンの併用に関してウイルスのジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度、インターフェロン（IFN）前治療効果別ウイルス血症改善度を以下に示した。

ジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度

| ウイルス量 (RT-PCR)            | ジェノタイプ | 本剤+<br>リバビリン*1   | 本剤+<br>リバビリン*2  | 本剤+<br>リバビリン*3 | 本剤+<br>プラセボ*4 | 本剤+<br>プラセボ*5 |
|---------------------------|--------|------------------|-----------------|----------------|---------------|---------------|
| <10 <sup>5</sup><br>IU/mL | 1      | -                | 71%<br>(5/7)    | 75%<br>(3/4)   | 100%<br>(1/1) | -             |
|                           | 2      | -                | 100%<br>(5/5)   | -              | 0%<br>(0/3)   | -             |
| ≥10 <sup>5</sup><br>IU/mL | 1b     | 45%<br>(113/252) | 16%<br>(18/115) | 12%<br>(9/76)  | 0%<br>(0/40)  | 3%<br>(2/81)  |
|                           | 2      | -                | 64%<br>(7/11)   | 50%<br>(1/2)   | 33%<br>(4/12) | -             |

IFN前治療効果別ウイルス血症改善度

| IFN前<br>治療効果 | 本剤+<br>リバビリン*1  | 本剤+<br>リバビリン*2 | 本剤+<br>リバビリン*3 | 本剤+<br>プラセボ*4 | 本剤+<br>プラセボ*5 |
|--------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| 初回           | 47%<br>(65/139) | 29%<br>(9/31)  | 11%<br>(3/27)  | -             | 8%<br>(2/25)  |
| 再燃           | 52%<br>(42/81)  | 26%<br>(20/78) | 12%<br>(5/42)  | 13%<br>(5/39) | 0%<br>(0/37)  |
| 無効           | 19%<br>(6/31)   | 13%<br>(4/31)  | 25%<br>(5/20)  | 5%<br>(1/19)  | 0%<br>(0/23)  |

\*1：本剤（600万国際単位×6回/週×2週間+600万国際単位×3回/週×46週間）+リバビリン（600～1000mg/日×48週間）

\*2：本剤（600万国際単位×6回/週×2週間+600万国際単位×3回/週×22週間）+リバビリン（600～800mg/日×24週間）

\*3：本剤（1,000万国際単位×6回/週×2週間+600万国際単位×3回/週×22週間）+リバビリン（600～800mg/日×24週間）

\*4：本剤（600万国際単位×6回/週×2週間+600万国際単位×3回/週×22週間）

\*5：\*3と同じ方法で、本剤単独投与の場合

③ 製造販売後調査

本剤とリバビリン併用療法の治療効果を検討するため製造販売後調査（特定使用成績調査）を実施した。本剤は主として1日600万～1,000万国際単位を週6回2～4週間投与後、週3回の間歇投与で合計24週間投与した（評価対象1,554例、併用療法期間26.4±15.2週）。併用療法終了6カ月後のジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度は以下の結果であった。

ジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度（併用療法終了6カ月後）

| ウイルス量 (RT-PCR)            | ジェノタイプ         |                    |                   |                   |
|---------------------------|----------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|                           | 1a             | 1b                 | 2a                | 2b                |
| <10 <sup>5</sup><br>IU/mL | -              | 45.6%<br>(26/57)   | 59.7%<br>(46/77)  | 40.0%<br>(6/15)   |
| ≥10 <sup>5</sup><br>IU/mL | 16.7%<br>(1/6) | 12.5%<br>(112/899) | 41.7%<br>(98/235) | 42.4%<br>(73/172) |

2) 本剤単独での成績

① 承認時<sup>8-10)</sup>

本剤の1日600万～1,000万国際単位、投与方法として、2～4週間週6回投与後、週3回の間歇投与で12週間を246例に投与し、肝機能改善度とウイルス血症改善度を検討した。投与終了後6カ月以上のALT（GPT）の正常化持続率は34.5%（80/232）に認められた。また、投与終了後6カ月以降のHCV RNAの陰性化（CRT-PCR法）率は29.8%（71/238）であった。

本剤の有効性はジェノタイプ及びウイルス量により異なることが知られている。また、投与方法によっても有効率に差が認められ、CRT-PCR法でHCV RNA量が10<sup>6</sup>copies/mL以上の症例における検討では、初期及び間歇期とも1日1,000万国際単位を投与した場合のCR（肝機能、ウイルス血症改善度とも有効）率は16.3%（14/86）と、初期及び間歇期の1日投与量のいずれかあるいは両方を600万国際単位とした場合の4.8%（3/62）に比べて高率であった。有効性の高かった投与方法である初期及び間歇期とも1,000万国際単位を投与した症例におけるジェノタイプ別ウイルス量別肝機能改善度及びウイルス血症改善度は以下の結果であった。

ジェノタイプ及びウイルス量別肝機能改善度（投与終了1年後）\*6

| HCV RNA量 (CRT-PCR法)             | ジェノタイプ          |                  |                |
|---------------------------------|-----------------|------------------|----------------|
|                                 | 1b (II)         | 2a (III)         | 2b (IV)        |
| ≤10 <sup>6</sup><br>(copies/mL) | 50.0%<br>(7/14) | 72.7%<br>(8/11)  | 80.0%<br>(4/5) |
| ≥10 <sup>7</sup><br>(copies/mL) | 11.1%<br>(7/63) | 70.6%<br>(12/17) | 50.0%<br>(2/4) |

\*6：投与終了後6カ月以上ALT（GPT）持続正常例/判定可能例（投与前肝機能正常例は除く。）

ジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度（投与終了6カ月後）\*7

| HCV RNA量 (CRT-PCR法)             | ジェノタイプ          |                  |                |
|---------------------------------|-----------------|------------------|----------------|
|                                 | 1b (II)         | 2a (III)         | 2b (IV)        |
| ≤10 <sup>6</sup><br>(copies/mL) | 57.1%<br>(8/14) | 80.0%<br>(8/10)  | 40.0%<br>(2/5) |
| ≥10 <sup>7</sup><br>(copies/mL) | 3.0%<br>(2/66)  | 66.7%<br>(12/18) | 33.3%<br>(1/3) |

\*7：投与終了6カ月後におけるHCV RNA陰性例/判定可能例市販後調査

② 市販後調査

本剤の治療効果を検討するため市販後調査（特別調査）を実施した。本剤は、主として1日600万～1,000万国際単位を2～4週間週6回投与後、週3回の間歇投与で合計24週間投与された（評価対象1,188例における1日平均投与量は913±156万国際単位、投与期間は22.9±4.8週、総投与量は71,225±18,999万国際単位（mean±S.D.））。投与終了6カ月後のジェノタイプ別ウイルス量別のウイルス血症改善度は以下の結果であった。

ジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度（投与終了6カ月後）\*8

| HCV RNA量 (CRT-PCR法)               | ジェノタイプ            |                    |                   |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
|                                   | 1b (II)           | 2a (III)           | 2b (IV)           |
| <10 <sup>5</sup><br>(copies/50μL) | 60.8%<br>(79/130) | 85.7%<br>(216/252) | 73.5%<br>(36/49)  |
| ≥10 <sup>5</sup><br>(copies/50μL) | 10.3%<br>(36/349) | 51.7%<br>(108/209) | 46.8%<br>(59/126) |

\*8：HCV RNA推移に基づく主治医判定有効例/判定可能例

(2) B型慢性活動性肝炎<sup>11,12)</sup>

本剤の抗ウイルス効果を検討した結果、80.7%（109/135）にDNAポリメラーゼ活性の改善がみられ、HBe抗原に対する陰性化（SN）率は投与終了時で6.1%（10/164）であった。また、投与終了2年後でのSN率は56.0%（51/91）で、HBe抗体陽性化（SC）率は25.3%（23/91）であった。調査対象例のうち、投与前のHBe抗原cut off index値が8.0未満の症例（平均5.45）におけるSN率及びSC率はそれぞれ68.4%（26/38）及び34.2%（13/38）であった。

(3) 腎癌<sup>13,14)</sup>

本剤単独投与4週間以上の評価可能例45例中CR（著効）1例、PR（有効）6例が得られ、奏効率は15.6%で、MR（やや有効）3例を含めた奏効率は22.2%であった。投与8週間以上の評価可能例30例中CR 1例、PR 6例で奏効率は23.3%、MR 2例を含めた奏効率は30.0%であった。CR、PR例における縮小効果は投与開始後1～8週目で、また50%以上の縮小は2～9週目で認められた。

(4) 慢性骨髄性白血病<sup>15,16)</sup>

本剤単独投与8週間以上の評価可能例32例中CR12例、PR17例が得られ、奏効率は90.6%であった。本剤投与前後にPh<sup>+</sup>染色体検査を実施した症例20例中9例（45.0%）に陽性率の減少が認められ、追跡調査においてPh<sup>+</sup>染色体の消失例が報告されている。

### (5) 多発性骨髄腫<sup>15)</sup>

本剤単独投与4週間以上の評価可能例24例中PR5例が得られ、奏効率は20.8%で、MR3例を含めた奏効率は33.3%であった。

### 2. 抗インターフェロン アルファ-2b中和抗体

本剤の筋肉内反復投与前後に、抗インターフェロン アルファ-2b中和抗体を測定（CPE法）した結果、509例中3例（0.59%）に抗体の出現がみられたが、中和抗体価の上昇に起因すると考えられる特異的な副作用は認められていない。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗ウイルス作用<sup>8,17-19)</sup>

C型慢性肝炎患者に反復筋肉内投与した結果、投与中に血清中2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素（2-5AS）活性の有意な上昇と血中HCV RNAの陰性化がみられ、一部の症例では投与後も陰性化が持続した。B型肝炎ウイルス（HBV）を安定して産生する細胞株HB611において、HBV DNAの合成阻害が認められた（*in vitro*）。また、B型肝炎肝炎患者に単回筋肉内投与した結果、2-5AS活性は用量依存的に上昇し、DNAポリメラーゼ活性の抑制が認められた。

### 2. 細胞増殖抑制作用<sup>20-24)</sup>

ヒト腎癌由来細胞株（OS-RC-2）、ヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株（K-562等）、ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（RPMI8266等）及びPh<sup>+</sup>染色体陽性の慢性骨髄性白血病患者から分離した末梢血白血病細胞に対して、増殖抑制作用が認められた。また、ヌードマウスに移植したヒト腎癌由来細胞株（NT-25等）に対して、筋肉内投与により明らかな抗腫瘍効果が認められた。

### 3. 免疫系への作用<sup>20,25)</sup>

ナチュラルキラー細胞及び単球（マクロファージ）を活性化させ、腫瘍細胞に対する細胞障害性を高めることが認められた。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（JAN）

Interferon Alfa-2b（Genetical Recombination）（JAN）

Interferon Alfa（INN）

（略号 IFN $\alpha$ -2b）

分子式：C<sub>860</sub>H<sub>1353</sub>N<sub>229</sub>O<sub>255</sub>S<sub>9</sub>

分子量：19,269

構造式：165個のアミノ酸残基からなる蛋白質

## 【包装】

イントロン®A注射用300 1バイアル  
（溶解液：日本薬局方「注射用水」1 mL添付）

イントロン®A注射用600 1バイアル  
（溶解液：日本薬局方「注射用水」1 mL添付）

イントロン®A注射用1,000 1バイアル  
（溶解液：日本薬局方「注射用水」1 mL添付）

## 【主要文献】

- 1) 渡辺 隆ほか：基礎と臨床 1986, 20, 2368
- 2) 渡辺 隆ほか：基礎と臨床 1986, 20, 2357
- 3) 乳汁移行：ラット（社内資料）
- 4) Khakoo S, et al.：Br J Clin Pharmacol 1998, 46, 563
- 5) 豊田 成司ほか：臨床医薬 2002, 18, 539
- 6) 飯野 四郎ほか：臨床医薬 2002, 18, 565
- 7) 国内臨床試験（社内資料）
- 8) 飯野 四郎ほか：基礎と臨床 1995, 29, 4493
- 9) 飯野 四郎ほか：基礎と臨床 1996, 30, 57
- 10) 日野 邦彦ほか：Medical Practice 1997, 14, 1771
- 11) 山本 祐夫ほか：肝胆膵 1988, 16, 863
- 12) 山本 祐夫ほか：肝胆膵 1989, 19, 1059
- 13) 新島 瑞夫ほか：臨床医薬 1985, 1, 395
- 14) 川崎 千尋ほか：癌と化学療法 1985, 12, 566
- 15) 高久 史磨ほか：Biotherapy 1989, 3, 1497
- 16) 小林 透ほか：Biotherapy 1991, 5, 418
- 17) 日野 邦彦ほか：基礎と臨床 1992, 26, 409
- 18) 抗ウイルス作用（社内資料）
- 19) 飯野 四郎：医学のあゆみ 1989, 151, 860
- 20) 原口 惣一ほか：癌と化学療法 1986, 13, 3236
- 21) 細胞増殖抑制作用（社内資料）
- 22) 細胞増殖抑制作用（社内資料）
- 23) 阿部 則雄ほか：Biotherapy 1991, 5, 1884
- 24) 細胞増殖抑制作用（社内資料）
- 25) 抗腫瘍作用（社内資料）

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12