

天然型インターフェロン ベータ製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

| | |
|------|-------------------|
| 貯法 | 凍結を避け10℃以下に保存すること |
| 使用期限 | 容器及び外装に記載 |

フェロン®注射用100万
フェロン®注射用300万

インターフェロン ベータ

| | | |
|---------|---------------|---------------|
| | 注射用100万 | 注射用300万 |
| 承認番号 | 22100AMX01811 | 22100AMX01810 |
| 薬価収載 | 2009年9月 | |
| 販売開始 | 2009年10月 | |
| **再審査結果 | 2018年3月 | |
| 効能追加 | 2009年10月 | |

※注意－医師等の処方箋により使用すること

FERON®

〔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。
（「重大な副作用」の項参照）

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

- 自己免疫性肝炎の患者（自己免疫性肝炎が増悪するおそれがある。）
- 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- 本剤の成分及びウシ由来物質に対し、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、過敏症の既往歴のある患者

*〔組成・性状〕

製剤の組成

| | 成分 | 分量（1バイアル中） | | 備考 |
|------|-------------|--------------|--------------|------------|
| | | 注射用100万 | 注射用300万 | |
| 有効成分 | インターフェロンベータ | 100万 国際単位 | 300万 国際単位 | ヒトの線維芽細胞由来 |
| 添加物 | 人血清アルブミン | 3mg | 9mg | — |
| | 塩化ナトリウム | 0.35mg | 1.05mg | — |
| | 乳糖水和物 | 1mg | 3mg | ウシの乳由来 |
| | pH調節剤 | 適量 | 適量 | — |

溶解液：日本薬局方生理食塩液（2mL）添付

本剤は製造工程でウシ血清及びブタの膵臓の抽出成分であるトリプシンを使用している。

製剤の性状

| | |
|---------------------|-----------------|
| 性状 | 白色の塊又は粉末の凍結乾燥製剤 |
| 剤形 | 無色透明バイアルびん |
| pH ^{注1)} | 4.5～5.5 |
| 浸透圧比 ^{注1)} | 約1（生理食塩液との比） |

注1）添付溶解液（日本薬局方生理食塩液）1mLに溶解したとき

〔効能・効果〕

膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、

皮膚悪性黒色腫、

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、

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、

リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、

(1)血中HCV-RNA量が高値の患者

(2)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

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 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

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量がアンプリコア法で100KIU/mL以上であること、又はリアルタイムPCR法で5.0LogIU/mL以上であることを確認すること。

2. C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く）

HCVセログループ1の場合には、血中HCV-RNA量がアンプリコア法では100KIU/mL以上でないこと、又はbDNAプローブ法では1Meq/mL以上でないことを確認すること。

〔用法・用量〕

膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫

局所投与

添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は1日100万～600万国際単位を腫瘍内（腫瘍内を含む）に投与する。なお年齢、症状により適宜増減する。

点滴静注

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は1日100万～600万国際単位を点滴静注する。なお年齢、症状により適宜増減する。

皮膚悪性黒色腫

添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は病巣あたり1日1回40万～80万国際単位を腫瘍内又はその周辺部に投与する。

1日総投与量は100万～300万国際単位とする。なお腫瘍の大きさ、状態および年齢、症状により適宜増減する。

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

静脈内投与又は点滴静注

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は1回300万国際単位を初日1回、以後6日間1日1～2回、2週目より1日1回静脈内投与又は点滴静注する。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

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。

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は1回300万～600万国際単位を1日1回連日静脈内投与又は点滴静注する。

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

静脈内投与又は点滴静注

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。

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は1日600万国際単位で投与を開始し、投与後4週間までは連日、以後週3回静脈内投与又は点滴静注する。

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く）

静脈内投与又は点滴静注

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。

生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は1日600万国際単位で投与を開始し、投与後6週間までは1日300万～600万国際単位を連日、以後1日300万国際単位を週3回静脈内投与又は点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫

2カ月間の投与を目安とし、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。

2. 皮膚悪性黒色腫

1カ月間の投与を目安とし、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。

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

4週間間の投与を目安とし、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。

4. 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、慎重に決定する。なお、総投与量として25,200万国際単位投与しても効果が認められない場合には投与を中止すること。

5. 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

1)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) 本剤の使用にあたっては、ヘモグロビン濃度が12g/dL以上であることが望ましい。
- 3) 本剤及びリバビリンの投与期間は、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こと。特に白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の変動に注意し、異常が認められた場合には、用量の変更あるいは投与の中止について考慮すること。「重要な基本的注意」の項参照)
- HCVセログループ1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。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。「臨床成績」の項参照)

6. C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く)
- 投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に決定する。通常、成人は1日600万国際単位を1週間、以後1日300万国際単位を5週間連日、7週目より1日300万国際単位を週3回静脈内投与又は点滴静注し、投与期間は34～36週間(総投与量として39,900万国際単位)とする。「臨床成績」の項参照)

【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)

- 1) 本剤をリバビリンと併用する場合、投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満あるいは好中球数が2,000/mm³未満の患者[減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。]
- 2) 間歇投与又は投与を一時中止し、再投与する場合
- 3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 4) アレルギー素因のある患者
- 5) 心疾患又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 6) 重篤な肝障害又は腎障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 7) 高血圧症を有する患者[脳出血がみられたとの報告がある。]
- 8) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 9) 精神神経障害又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 10) 自己免疫疾患又はその素因のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 11) 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。]
- 12) 喘息又はその既往歴のある患者[喘息が増悪又は再発することがある。]
- 13) 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

- 1) C型慢性肝炎で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。
- 2) C型慢性肝炎で本剤をリバビリンと併用する場合、本剤単独投与で認められている副作用があらわれる可能性があるため、十分注意すること。(4. 副作用(本剤単独の場合)の項参照)
- 3) C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変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、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。また、ウイルス量、セログループ、ジェノタイプ等により有効性が異なるので、適切な症例及び用法・用量を選ぶこと。
- 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、C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善でリバビリンと併用する場合には48週(総投与量として93,600万国際単位)を超えて投与した場合の有効性、安全性は確立していない。「臨床成績」の項参照)
- 5) C型代償性肝硬変では、本剤の投与初期から白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれるおそれがあるため、投与開始から2週間は入院して管理することが望ましい。
- 6) 本剤の投与中は血液学的検査(白血球、血小板等、投与初期では2～3日に1回)、肝機能検査(AST(GOT)、ALT(GPT)等)及び尿検査(蛋白尿)を定期的に行い、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。特に、C型慢性肝炎でリバビリンと併用する場合には、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を投与開始後1週間は2～3日に1回、以後投与開始後4週間までは毎週、その後は4週間に1回程度を目安として、投与間隔に応じた頻度で実施し、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び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の変更あるいは投与の中止について考慮すること。また、甲状腺機能検査は12週間に1回実施すること。

①ヘモグロビン濃度(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 (600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日) | 用量変更なし |
| 8.5g/dL未満 | 中止 | 中止 |

②ヘモグロビン濃度(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 又は 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 (600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日) | 用量変更なし |
| 8.5g/dL未満 又は 減量後、4週間経過しても12g/dL未満 | 中止 | 中止 |

③白血球数、好中球数及び血小板数

| 検査項目 | 数値 | リバビリン | 本剤 |
|----------------------|---|--------|-------|
| 白血球数 好中球数 血小板数 | 1,500/mm ³ 未満 750/mm ³ 未満 50,000/mm ³ 未満 | 用量変更なし | 半量に減量 |
| 白血球数 好中球数 血小板数 | 1,000/mm ³ 未満 500/mm ³ 未満 25,000/mm ³ 未満 | 中止 | 中止 |

また、C型代償性肝硬変では、臨床検査値の異常が多く発現しているため十分配慮し、血液学的検査は投与開始2週間は少なくとも2～3日に1回、以後連日投与では毎週、週3回投与では4週間に1回程度、肝機能検査及び尿検査は連日投与では毎週、週3回投与では4週間に1回程度を目安として、投与間隔に応じた頻度で実施し、白血球数、好中球数、血小板数の減少がみられた場合には、下表を参考に用量の変更、投与間隔の延長及び投与の中止について考慮すること。また、本剤の投与により蛋白尿や血清アルブミン低下があらわれるおそれがあるため、臨床検査値の異常に注意のうえ適宜減量を考慮すること。

| | 減量又は投与間隔の延長 | 中止 |
|------|---------------------------|---------------------------|
| 白血球数 | 1,500/mm ³ 未満 | 1,000/mm ³ 未満 |
| 好中球数 | 750/mm ³ 未満 | 500/mm ³ 未満 |
| 血小板数 | 50,000/mm ³ 未満 | 25,000/mm ³ 未満 |

なお、投与の再開、変更後の用量の増量及び投与間隔の短縮に際しては、白血球数、好中球数、血小板数が上表の値に回復していることを確認すること。

- 7) 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) 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、発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。
- 9) 本剤の使用にあたっては、HBs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で初日300万国際単位を1回のみ、C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善で初日300万～600万国際単位を1回、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及びC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善で初日600万国際単位を1回投与し、発熱等患者の状態を十分観察すること。
- 10) 間質性肺炎があらわれることがあるため、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。
- 11) 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。

12) 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。

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 | 間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬(インターフェロンアルファ製剤)と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。 | 機序は不明である。 |

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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| ワルファリン | ワルファリンの作用を増強することがあるので用量を調節するなど注意すること。 | 機序は不明である。 |
| テオフィリン | テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある。 | インターフェロン-βは肝薬物代謝酵素活性を抑制するとの報告がある。 |

4. 副作用

(本剤単独の場合)

副作用発生状況の概要

「**膠芽腫**」, 「**髄芽腫**」, 「**星細胞腫**」及び「**皮膚悪性黒色腫**」等腫瘍では、1,415例(点滴静注, 静脈内投与, 局所投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用が報告されたのは945例(66.8%)であり, 主な副作用は発熱737例(52.1%), 全身倦怠感62例(4.4%), 頭痛・頭重36例(2.5%), 悪寒93例(6.6%), 白血球減少205例(14.5%), 血小板減少87例(6.1%), AST(GOT)上昇73例(5.2%), ALT(GPT)上昇74例(5.2%)であった。(承認時及び再審査終了時)

「**HBe抗原陽性かつ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**」等B型肝炎では、1,392例(点滴静注, 静脈内投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは1,278例(91.8%)であり, 主な副作用は発熱1,261例(90.6%), 全身倦怠感261例(18.8%), 頭痛・頭重285例(20.5%), 悪寒217例(15.6%), 白血球減少137例(9.8%), 血小板減少101例(7.3%), AST(GOT)上昇10例(0.7%), ALT(GPT)上昇10例(0.7%), 蛋白尿15例(1.1%)であった。(承認時及び再審査終了時)

「**C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善**」では、2,573例(点滴静注, 静脈内投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは2,207例(85.8%)であり, 主な副作用は発熱1,875例(72.9%), 全身倦怠感491例(19.1%), 頭痛・頭重681例(26.5%), 悪寒584例(22.7%), 白血球減少568例(22.1%), 血小板減少672例(26.1%), 蛋白尿657例(25.5%)であった。(承認時及び再審査終了時)

「**C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く)**」では、433例(点滴静注, 静脈内投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは359例(82.9%)であり, 主な副作用は発熱332例(76.7%), 悪寒163例(37.6%), 全身倦怠感174例(40.2%), 頭痛・頭重140例(32.3%), 関節痛115例(26.6%), 食欲不振114例(26.3%), 血小板減少229例(52.9%), 好中球減少184例(42.5%), 白血球減少145例(33.5%), 血清アルブミン低下135例(31.2%), 蛋白尿99例(22.9%)であった。(承認時及び再審査終了時)

1) 重大な副作用

(1) 下記の重大な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し、適切な処置を行うこと。

① 間質性肺炎(0.1%未満)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに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、類薬(インターフェロンアルファ製剤)と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告があるため、小柴胡湯との併用を避けること。

② 重篤なうつ状態(0.1%未満)、自殺企図(0.1%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11)12)」の項参照)

③ 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、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行うこと。

④ 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(0.1~5%未満)、溶血性貧血(0.1%未満)、1型糖尿病の増悪又は発症(0.1%未満)等)

⑤ ショック(0.1%未満)

⑥ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)

⑦ 重篤な肝障害(0.1~5%未満)

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ることがあるので、定期的に肝機能検査(AST(GOT), ALT(GPT)等)を行うこと。「(重要な基本的注意6)」の項参照)

⑧ 急性腎障害(0.1%未満)

患者の状態を十分に観察し、定期的に腎機能検査を行うこと。

⑨ 溶血性尿毒症症候群(HUS)(頻度不明^{※2)})

溶血性尿毒症症候群(血小板減少, 溶血性貧血, 腎不全を主徴とする)があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査及び血液学的検査(血小板, 赤血球, 末梢血液像等)を行うこと。

⑩ 脳出血(頻度不明^{※2)}、消化管出血(0.1%未満)、球後出血(頻度不明^{※2)})

⑪ 脳梗塞(0.1%未満)

⑫ 心不全(頻度不明^{※2)}、狭心症(頻度不明^{※2)}、心筋梗塞(0.1%未満)

⑬ 敗血症(0.1%未満)

易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、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、適切な処置を行うこと。

⑭ 網膜症(0.1%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。

⑮ 痙攣(頻度不明^{※2)})

痙攣(全身発作, 部分発作)があらわれることがあり、また意識障害を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

⑯ 認知症様症状(特に高齢者)(頻度不明^{※2)})

⑰ 麻痺(0.1%未満)

(2) 下記の重大な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減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

① 汎血球減少(0.1~5%未満)、白血球減少(2,000/mm³未満)(0.1~5%未満)、顆粒球減少(1,000/mm³未満)(5%以上)、血小板減少(50,000/mm³未満)(0.1~5%未満)

定期的な血液学的検査を行うこと。「(重要な基本的注意6)」の項参照)

② ネフローゼ症候群(0.1%未満)

血清総蛋白減少, 血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査(蛋白尿)を行うこと。「(重要な基本的注意6)」の項参照)

2) 類薬での重大な副作用

類薬(インターフェロンアルファ製剤)で、自己免疫現象によると思われる肝炎、潰瘍性大腸炎の悪化、関節リウマチの悪化及び急性膵炎があらわれたとの報告がある。

3) その他の副作用

下記の副作用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。

| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 不明 ^{※2)} |
|-------|----------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------|
| 全身症状 | 発熱 ^{※3)} , 悪寒, 全身倦怠感 | かぜ症候群 | | |
| 過敏症 | | 発疹, そう痒感, 蕁麻疹 | | |
| 血液 | 白血球減少, 血小板減少, 顆粒球減少, 白血球分画異常, 貧血 | 好酸球増多, 出血傾向 | | |
| 肝臓 | AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇 | ALP上昇, LDH上昇, 総ビリルビン上昇, γ-GTP上昇 | 黄疸 | |
| 腎臓 | 蛋白尿 | BUN上昇, クレアチニン上昇, 血尿, 膀胱炎 | 尿閉 | |
| 精神神経系 | 頭痛・頭重 | 抑うつ, 痙攣, 意識障害, 傾眠, 不安, 不眠, 焦燥, めまい, 知覚異常, 手足のしびれ, 振戦 | 躁状態, 興奮, 健忘, 失語, 幻覚・妄想, 無気力, 歩行困難 | 構語障害 |
| 循環器 | | 血圧上昇, 不整脈, 動悸, 四肢冷感, 潮紅 | 血圧低下, チアノーゼ | 心筋症, 心電図異常 |
| 呼吸器 | | 咳嗽, 上気道炎, 呼吸困難 | 肺炎, 嘔声 | |

| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 不明 ^{注2)} |
|------|---------------|---|---|---------------------------------|
| 消化器 | 食欲不振、悪心・嘔吐 | 下痢、腹痛、消化不良、便秘、腹部膨満感、口内・口唇炎、口渇、歯周炎、歯痛、味覚異常 | 胃潰瘍、胃炎 | 潰瘍性大腸炎 |
| 皮膚 | | 湿疹、脱毛、発汗、ざ瘡 | 丘疹 | 乾癬悪化、白斑 ^{注4)} |
| 眼 | | 眼底出血等の網膜の微小循環障害 ^{注5)} 、眼痛、視力異常、眼球充血、結膜下出血、眼の異和感 | | |
| 注射部位 | | 疼痛、発赤、熱感、腫脹 | 色素沈着 | 潰瘍 ^{注4)} |
| その他 | 関節痛、血清アルブミン低下 | 耳鳴、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、腰痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、疲労、脱力感、単純疱疹、血清総蛋白減少、トリグリセライド上昇、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血糖上昇 | 難聴、易感染性、帯状疱疹、腹水、体重減少、嗅覚錯誤、蜂窩織炎、筋痙直、関節炎、月経異常、膿瘍、リンパ節症、血清カリウム上昇、血清アマラーゼ上昇 | 手指関節拘縮、ヘモグロビンA _{1c} 上昇 |

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

注2) 自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明。

注3) 発熱(発現頻度72.3%)に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

注4) 皮膚悪性黒色腫への局所投与時に認められた副作用。

注5) 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。

〈リバビリンとの併用の場合〉

副作用発生状況の概要

「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」では、174例(点滴静注、静脈内投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは174例(100%)であり、主な副作用は、発熱171例(98.3%)、全身倦怠感154例(88.5%)、悪寒143例(82.2%)、頭痛・頭重140例(80.5%)、好中球減少138例(79.3%)、白血球減少131例(75.3%)、ヘモグロビン減少133例(76.4%)、赤血球減少123例(70.7%)、ヘマトクリット減少124例(71.3%)、血小板減少108例(62.1%)、血清アルブミン低下94例(54.0%)であった。(承認時及び製造販売後臨床試験終了時)

1) 重大な副作用

(1) 下記の重大な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し、適切な処置を行うこと。

① **貧血^{注6)}**(赤血球減少(250万/mm³未満)(5%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(5%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(5%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(5%以上))

定期的に血液学的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 **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(5%以上)等)

③ **重篤な肝障害**(5%未満)

著しいトランスアミンナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査(AST(GOT)、ALT(GPT)等)を行うこと。「(重要な基本的注意6)」の項参照)

④ **脳梗塞**(5%未満)

⑤ **重篤なうつ状態**(頻度不明^{注7)})、**自殺企図**(頻度不明)、**躁状態**(頻度不明)、**攻撃的行動**(頻度不明^{注7)})

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11)12)」の項参照)

⑥ **せん妄**(頻度不明^{注7)})、**幻覚**(頻度不明^{注7)})

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 **間質性肺炎**(頻度不明^{注7)})

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、類薬(インターフェロンアルファ製剤)と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告があるため、小柴胡湯との併用を避けること。

⑧ **心不全**(頻度不明^{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。

⑨ **溶血性尿毒症症候群(HUS)**(頻度不明^{注7)})

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)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、末梢血液像等)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。

⑩ **ネフローゼ症候群**(頻度不明^{注7)})

血清総蛋白減少、血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査(尿蛋白)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。

⑪ **糖尿病**(1型及び2型)(頻度不明^{注7)})

糖尿病が増悪又は発症することがあり、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑫ **敗血症**(頻度不明^{注7)})

易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、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。

⑬ **網膜症**(頻度不明^{注7)})

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。

注6) 貧血は主に溶血性貧血

(2) 下記の重大な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減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

① **白血球減少**(2,000/mm³未満)(5%以上)、**顆粒球減少**(1,000/mm³未満)(5%以上)、**血小板減少**(50,000/mm³未満)(5%未満)

定期的に血液学的検査を行うこと。「(重要な基本的注意6)」の項参照)

2) その他の副作用

下記の副作用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。

| | 5%以上 | 5%未満 | 不明 ^{注7)} |
|-------|--|---|-------------------|
| 全身症状 | 発熱 ^{注8)} 、悪寒、全身倦怠感、かぜ症候群 | インフルエンザ様症状 | |
| 過敏症 | 発疹、そう痒感 | 蕁麻疹 | |
| 血液 | 白血球減少、血小板減少、顆粒球減少、白血球分画異常、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、網状赤血球增多、好酸球增多、好中球增多、血小板增多 | 出血傾向、白血球增多 | |
| 肝臓 | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、γ-GTP上昇 | | |
| 腎臓 | 蛋白尿、BUN上昇、血尿 | クレアチニン上昇、膀胱炎、頻尿、排尿障害 | |
| 精神神経系 | 頭痛・頭重、不眠、めまい、抑うつ、焦燥、手足のしびれ、不安 | 意識障害、傾眠、知覚異常、振戦、無気力、歩行困難、健忘、異常感、感情不安定、耳閉、注意力障害 | 妄想、怒り |
| 循環器 | 血圧上昇、動悸、潮紅、四肢冷感 | 不整脈、血圧低下 | |
| 呼吸器 | 咳嗽、上気道炎、呼吸困難、鼻出血 | 肺炎、鼻漏、血痰、嘔声、鼻炎、気管支炎、鼻閉 | |
| 消化器 | 食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、口内・口唇炎、味覚異常 | 腹部膨満感、口渇、歯周・歯肉炎、歯肉炎、歯痛、胃炎、歯の異常、排便障害、腸炎、舌炎、痔核、おくび、膵管機能異常 | 膵炎 |
| 皮膚 | 湿疹、脱毛 | ざ瘡、発汗、皮膚乾燥、白癬、紅斑、紫斑、脂漏、爪の異常、過角化、皮膚潰瘍、毛質異常、落屑 | 丘疹 |

〔薬物動態〕

| | 5%以上 | 5%未満 | 不明 ^{注7)} |
|------|--|---|---|
| 眼 | 眼底出血等の網膜の微小循環障害 ^{注9)} | 眼痛、視力異常、結膜下出血、眼球充血、結膜炎、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、硝子体浮遊物、羞明、視覚異常、視野欠損、麦粒腫 | |
| 注射部位 | 発赤 | 疼痛、熱感、腫脹、色素沈着、そう痒、出血 | |
| その他 | 関節痛、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、背部・腰部痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、体重減少、尿糖、血清アルブミン低下、血清総蛋白減少、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血中尿酸上昇、血清カルシウム低下、血清無機リン低下、CRP上昇 | 疲労、脱力感、難聴、単純疱疹、带状疱疹、蜂窩織炎、筋痙直、手指関節拘縮、耳鳴、冷汗、不正出血、神経痛、頸部痛、易感染性、花粉症、外耳炎、耳痛、中耳炎、前立腺炎、嗅覚異常、四肢不快感、サルコイドーシス、トリグリセライド上昇、血清アミラーゼ上昇、血糖上昇 | CK(CPK)上昇、血清カリウム上昇、ヘモグロビンA _{1c} 上昇 |

発現頻度は承認時及び製造販売後臨床試験終了時までの調査結果に基づく。
注7) 自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明。
注8) 発熱(発現頻度98.3%)に対しては解熱剤の投与等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。

1. 血中濃度

1) 点滴静脈内投与

腫瘍患者に、本剤3×10⁶ IU及び6×10⁶ IUを点滴静注(1時間)したとき、点滴終了直後にそれぞれ40IU/mL、96IU/mLの血清中濃度が検出され用量依存性がみられた。以後二相性で指数関数的に減少し初期相半減期は15～43分であり、後期相半減期は5.7～18.1時間であった。また、本剤3×10⁶ IU/日を2カ月間点滴静注(1時間)したが、投与後の血中濃度は初回投与時と同様に推移し、蓄積傾向は認められなかった。

2) 静脈内投与¹⁾

健康成人に本剤3×10⁶ IUを静脈内投与したとき、投与終了直後に血清中濃度は最高値67IU/mLを示した。その後速やかに低下し、投与開始後45分以降は検出限界以下となった。

3) 髄腔内投与²⁾

脳腫瘍患者に本剤3×10⁶ IUを髄腔内に投与したとき、髄液中には12時間後約10³ IU/mL、48時間後にも約10² IU/mLの力価が認められ、また血清中にもわずかに検出された。

2. 排泄

悪性黒色腫患者に本剤3～6×10⁶ IUを点滴静注(1時間)し、尿中排泄をみたが活性は全く検出されなかった。

参考(動物実験)

ラットで尿中への活性物質の排泄を力価で追跡したが認められなかった。しかし¹⁴C-インターフェロンβを使用した実験では72時間までに投与量の72.%が尿中に排泄された。胆汁中排泄は少なかった。

3. 分布

参考(動物実験)

ラット、マウスに静脈内投与後、15～30分で体内臓器濃度は最高に達し、3時間後にはほとんど消失した。脾臓、肝臓及び腎臓に高い活性の分布が認められたが、これらは血中濃度を越えなかった。マウスにおける皮下投与では臓器・組織への分布はほとんど認められなかった。

〔臨床成績〕

1. 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫

1日1.0～6.0×10⁶ IUを主とした点滴静注又は局所投与で膠芽腫57例中8例(14.0%)、髄芽腫20例中4例(20.0%)、星細胞腫25例中6例(24.0%)に奏効を認めた。

2. 皮膚悪性黒色腫

1日1.0～3.0×10⁶ IUを主とした局所投与で20例中10例(50.0%)に奏効を認めた³⁾。また3年以上の生存が3例に観察され、3年生存率は28.2%と生存期間の延長が認められた。なお病巣別奏効率は75.4%(211病巣中159病巣に奏効)であった。

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

点滴静注により1日3.0～6.0×10⁶ IUを72例に投与した。DNAポリメラーゼ(DNA-P)は投与終了直後には48.0%(24/50)が陰性化した。HBe抗原陰性化(Seronegative:SN)率、HBe抗体陽性化(Seroconversion:SC)率は投与終了直後で各々16.9%(12/71)、1.4%(1/71)であったが、投与終了後6カ月で各々22.6%(12/53)、5.7%(3/53)であった⁸⁾。長期追跡調査では本剤投与終了後2年目のSN率は40～50%、SC率は23～30%であった⁹⁾。また二重盲検法による比較試験を69例について実施し、DNA-Pの著明改善(陰性化ないし投与前値の1/10以下に低下)が対照群に比し有意に認められた¹⁰⁾。また1日3.0～6.0×10⁶ IUを44例に静脈内投与した。DNA-Pは投与終了直後に44.1%(15/34)が陰性化し、SN率は14.3%(6/42)であり、点滴静注の成績と同等であった^{4,5,6,7,8)}。

4. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

1日6.0×10⁶ IUを110例に6週間静脈内投与又は点滴静注した。ALT(GPT)の投与終了後6カ月間以上の正常化持続(著効)は36.4%(40/110)に認められた。投与終了後6カ月間以上の正常上限値の2倍以内持続(有効)を含めた有効率は61.8%(68/110)であった。また投与終了後6カ月目のHCV-RNAの陰性化率(CRT-PCR法)は15.6%(7/45)であった^{11,12)}。

なお、C型慢性非活動性肝炎(56例)において、HCVジェノタイプ(遺伝子型)別及びHCV-RNA量(CRT-PCR法)別の投与終了後6カ月目のHCV-RNA陰性化率(CRT-PCR法)及びALT(GPT)著効率は、下記のとおりであった。

| HCVジェノタイプ | HCV-RNA量(コピー/50μL) | HCV-RNA陰性化率 | ALT(GPT)著効率 |
|-----------|--------------------|-------------|-------------|
| I(1a)型 | 10 ⁵ 未満 | データなし | データなし |
| | 10 ⁵ 以上 | データなし | 0.0%(0/1) |
| II(1b)型 | 10 ⁵ 未満 | 0.0%(0/3) | 20.0%(1/5) |
| | 10 ⁵ 以上 | 3.8%(1/26) | 11.1%(3/27) |
| III(2a)型 | 10 ⁵ 未満 | 100.0%(3/3) | 100.0%(3/3) |
| | 10 ⁵ 以上 | 28.6%(2/7) | 57.1%(4/7) |
| IV(2b)型 | 10 ⁵ 未満 | データなし | データなし |
| | 10 ⁵ 以上 | 0.0%(0/5) | 20.0%(1/5) |

また、承認条件により実施した特別調査でのC型慢性肝炎(500例)において、HCVセログループ別及びHCV-RNA量(アンプリコア法)別の投与終了後6カ月以降のHCV-RNA陰性化率(アンプリコア法)及びALT(GPT)著効率は、下記のとおりであった。

| HCVセログループ | HCV-RNA量(Kコピー/mL) | HCV-RNA陰性化率 | ALT(GPT)著効率 |
|-----------|-------------------|---------------|----------------|
| セログループ1 | 100未満 | 66.7% (22/33) | 69.7% (23/33) |
| | 100以上 | 8.5% (12/142) | 27.1% (32/118) |
| セログループ2 | 100未満 | 71.4% (55/77) | 78.3% (54/69) |
| | 100以上 | 14.5% (11/76) | 45.9% (28/61) |

5. 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

1) 24週間投与の成績

「HCVセログループ1かつ血中HCV-RNA量が高値の患者：対象A」及び「HCVセログループ1以外かつ血中HCV-RNA量が高値の患者、及びIFN製剤による治療歴のある血中HCV-RNA量が低値の患者：対象B」を対象として、本剤1日 6.0×10^6 IUを4週間連日投与後、1日 6.0×10^6 IUを週3回20週間投与し、リバビリン1日600~800mgを24週間併用投与した際の、本剤/リバビリン併用群と対照薬群であるIFN α -2b/リバビリン併用群におけるHCVセログループ別及びHCV-RNA量(アンプリコア法)別の投与終了後24週目のHCV-RNA陰性化率(アンプリコア法)は、下記のとおりであった¹³⁾。

| | HCV-RNA陰性化率 | |
|-----|---------------|---------------------------|
| | 本剤/リバビリン併用群 | IFN α -2b/リバビリン併用群 |
| 対象A | 18.7% (17/91) | 15.6% (7/45) |
| 対象B | 80.0% (20/25) | 83.3% (10/12) |

2) 48週間投与の成績

HCVセログループ1で血中HCV-RNA量が高値であり、うつ病の既往歴(インターフェロン α 製剤によるうつ病の既往歴を含む)のあるC型慢性肝炎患者、又はうつ病の合併症あるいはその疑いのあるC型慢性肝炎患者(ハミルトンうつ病評価尺度17項目の総スコアが13以下)を対象として、本剤1日 6.0×10^6 IUを4週間連日投与後、1日 6.0×10^6 IUを週3回44週間投与し、リバビリン1日400~1,000mgを48週間併用投与する試験を精神科医による診察を定期的に行ったうえで実施した。投与開始24週後、48週後の投与中止率はそれぞれ8.6% (5/58)¹⁴⁾、17.2% (10/58)であり¹⁵⁾、48週間投与終了後24週目のHCV-RNA陰性化率(アンプリコア法)は22.4% (13/58)であった¹⁵⁾。

6. C型慢性肝炎硬変におけるウイルス血症の改善 (HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く)

静脈内投与又は点滴静注により、1日 6.0×10^6 IU 1週間連日投与後、 3.0×10^6 IU連日又は週6回投与により計6~7週間投与したとき、さらに週3回投与を継続して計20~22週間又は計34~36週間投与したとき、投与終了後6カ月目のHCV-RNA陰性化率(アンプリコア法)及びALT(GPT)著効率は、下記のとおりであった。

| 投与期間 | HCV-RNA陰性化率 | ALT(GPT)著効率 |
|---------|---------------|---------------|
| 6~7週間 | 14.6% (7/48) | 16.7% (8/48) |
| 20~22週間 | 28.9% (13/45) | 28.9% (13/45) |
| 34~36週間 | 38.8% (19/49) | 40.8% (20/49) |

また、本剤を20週間以上投与したとき、HCVセログループ別、HCV-RNA量(bDNAプロブ法)別の投与終了後6カ月目のHCV-RNA陰性化率及びALT(GPT)著効率は、下記のとおりであった。

| HCVセログループ | HCV-RNA量(Meq/mL) | HCV-RNA陰性化率 | ALT(GPT)著効率 |
|-----------|------------------|---------------|---------------|
| セログループ1 | 1未満 | 35.7% (10/28) | 25.0% (7/28) |
| セログループ1以外 | 1未満 | 48.5% (16/33) | 45.5% (15/33) |
| | 1以上 | 10.0% (3/30) | 30.0% (9/30) |

製造販売後臨床試験において、静脈内投与又は点滴静注により、下記の用法・用量にて投与した結果、I群に対するIII群の優越性は示されなかった。

I群：1日 6.0×10^6 IUを1週間連日、以後1日 3.0×10^6 IUを5週間連日、7週目以降は1日 3.0×10^6 IUを週3回により計126回投与(投与期間34~36週間、総投与量39,900万IU)

II群：1日 6.0×10^6 IUを1週間連日、以後1日 3.0×10^6 IUを5週間連日、7週目以降は1日 3.0×10^6 IUを週3回により計168回投与(投与期間48~50週間、総投与量52,500万IU)

III群：1日 6.0×10^6 IUを6週間連日、7週目以降は1日 3.0×10^6 IUを週3回により計168回投与(投与期間48~50週間、総投与量63,000万IU)

各群の投与終了24週後のHCV-RNA陰性化率(アンプリコア法又はコバスタqMan HCV法)及びALT持続正常化率は、下記のとおりであった。

| 投与群 | HCV-RNA陰性化率 ^{a)} | ALT持続正常化率 ^{b)} |
|------|---------------------------|-------------------------|
| I群 | 25.4% (18/71) | 44.8% (30/67) |
| II群 | 25.7% (18/70) | 34.8% (23/66) |
| III群 | 25.4% (18/71) | 40.3% (27/67) |

a) 判定不能例(I群：20例、II群：28例、III群：27例)は非陰性例として集計。

b) 判定不能例(I群：21例、II群：28例、III群：24例)は非持続正常化例として集計。

HCVセログループ別、HCV-RNA量(アンプリコアHCVモニター法又はコバスタqMan HCV法)別の投与終了24週後のHCV-RNA陰性化率は、下記のとおりであった。

| HCVセログループ | HCV-RNA量 | HCV-RNA陰性化率 ^{a)} | | |
|-----------|----------------------------|---------------------------|--------------|---------------|
| | | I群 | II群 | III群 |
| セログループ1 | 100KIU/mL未満又は5.0LogIU/mL未満 | 50.0% (4/8) | 55.6% (5/9) | 50.0% (5/10) |
| セログループ1以外 | 100KIU/mL未満又は5.0LogIU/mL未満 | 52.4% (11/21) | 50.0% (8/16) | 45.5% (10/22) |
| | 100KIU/mL以上又は5.0LogIU/mL以上 | 7.7% (3/39) | 7.5% (3/40) | 5.6% (2/36) |

a) 判定不能例(I群：19例、II群：26例、III群：26例)は非陰性例として集計。

また、減量又は投与間隔の延長がなされた症例の割合及び投与中止された症例の割合は、下記のとおりであった。

| | I群 | II群 | III群 |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| 減量又は投与間隔の延長がなされた症例の割合 | 52.1% (37/71) | 54.3% (38/70) | 80.3% (57/71) |
| 副作用により減量又は投与間隔の延長がなされた症例の割合 | 36.6% (26/71) | 45.7% (32/70) | 64.8% (46/71) |
| 投与中止された症例の割合 | 23.9% (17/71) | 41.4% (29/70) | 31.0% (22/71) |
| 副作用により投与中止された症例の割合 | 9.9% (7/71) | 10.0% (7/70) | 14.1% (10/71) |

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

1) In vitro

ヒト脳腫瘍由来細胞株(AJ)に対し、本剤 10^3 IU/mLを処理したところ、著明な増殖抑制を認めた¹⁶⁾。またヒト悪性黒色腫由来細胞株(HMV-1)に対しても強い増殖抑制(IC₅₀：130IU/mL)を認めた¹⁷⁾。

2) In vivo

悪性神経膠腫由来細胞株(G ℓ -MK)をヌードマウスの皮下に移植後、腹腔内投与により腫瘍の増殖抑制を認めた¹⁸⁾。G ℓ -MK及び神経膠芽腫由来細胞株(G ℓ -AK)をヌードマウスの皮下に移植後、腫瘍内投与により著明な増殖抑制を認めた。また投与後の腫瘍組織では、細胞成分の著明な減少、核濃縮、細胞突起形成増加傾向等、著明な抗腫瘍効果を示した。多形性膠芽腫由来細胞株(GL-5-JCK)をヌードマウスに移植後、静脈内投与又は腫瘍内投与により有意な増殖抑制を認めた。またヒト悪性黒色腫由来細胞株(HMV-1)をヌードマウスに移植後、腫瘍内投与により著明な増殖抑制を認めた¹⁷⁾。

3) 作用機序^{16,19)}

腫瘍細胞表面に結合し、その増殖を抑制する直接作用と、宿主を介して抗腫瘍免疫能を活性化することにより、腫瘍の増殖を抑制する間接作用とが考えられている。

2. 抗ウイルス作用

1) In vitro

ヒト胎児皮膚由来HES/YS細胞を用いて、本剤で一晩処理後、各種RNA、DNAウイルスを接種したところ、VSV>HSV-1>アデノウイルス3型、19型>アデノウイルス4型>アデノウイルス8型の順で抗ウイルス効果を認めた²⁰⁾。

B型肝炎ウイルス(HBV)DNAを挿入したヒト肝芽腫細胞のHepG2細胞を用いて、本剤で3日間処理後、細胞中のHBV複製阻害を認めた²¹⁾。C型肝炎ウイルス(HCV)感染したヒトTリンパ細胞を用いて、本剤で8日間処理後、細胞内のHCV複製阻害を認めた²²⁾。

2) In vivo²³⁾

ウサギ角膜ヘルペスウイルス感染に対し、本剤 1.4×10^5 IUを局所(点眼)投与し抗ウイルス効果を認めた。

3) 作用機序²⁴⁾

細胞膜上のレセプターを介して細胞に働き、2-5A合成酵素、プロテインキナーゼ等を誘導し、細胞を抗ウイルス状態に保つと考えられている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：Interferon Beta(インターフェロン ベータ)

慣用名：HuIFN- β (ヒトインターフェロン- β)

構造式：糖鎖を結合したアミノ酸166個からなるポリペプチド

分子式：C₉₀₈H₁₄₀₆N₂₄₆O₂₅₂S₇(ポリペプチド部分のみ)

分子量：20024.83(ポリペプチド部分のみ)

SDS-PAGE法による実測値約22000(糖鎖を含む)

性状：白色の塊又は粉末で、精製水、生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液に極めて溶けやすく、生理食塩液を加えて溶かすとき無色澄明な液となる。

*〔包装〕

フェロン注射用100万 1バイアル(溶解液：日局生理食塩液(2mL)添付)

フェロン注射用300万 1バイアル(溶解液：日局生理食塩液(2mL)添付)

〔主要文献〕

- 1) 日野邦彦ら：臨床薬理 19 (3) 625 (1988)
- 2) 永井政勝ら：脳神経外科 10 (5) 463 (1982)
- 3) 石原和之ら：日本癌治療学会誌 18 (1) 41 (1983)
- 4) 鈴木宏ら：肝臓 29 (11) 1537 (1988)
- 5) 小俣政男ら：医学のあゆみ 146 (11) 815 (1988)
- 6) 小幡裕ら：薬理と治療 16 (11) 4707 (1988)
- 7) 浪久利彦ら：肝胆膵 17 (6) 1241 (1988)
- 8) 鈴木宏ら：肝胆膵 9 (4) 611 (1984)
- 9) 鈴木宏ら：肝胆膵 13 (1) 123 (1986)
- 10) 鈴木宏ら：肝胆膵 12 (5) 809 (1986)
- 11) 鈴木宏ら：肝胆膵 23 (5) 1065 (1991)
- 12) 鈴木宏ら：肝胆膵 31 (1) 161 (1995)
- 13) 東レ株式会社社内資料：C型慢性肝炎に対するリバビリン併用療法(1)
- 14) 東レ株式会社社内資料：C型慢性肝炎に対するリバビリン併用療法(2)
- 15) 東レ株式会社社内資料：C型慢性肝炎に対するリバビリン併用療法(3)
- 16) 若林俊彦ら：癌と化学療法 9 (8) 1400 (1982)
- 17) 井田亘隆ら：GANN 73 (6) 952 (1982)
- 18) 三木啓全：Neurologia medico-chirurgica 22 (10) 785 (1982)
- 19) 永尾伸一ら：GANN 74 (3) 452 (1983)
- 20) 石古博昭ら：臨床とウイルス 11 (2) 172 (1983)
- 21) 林恭行ら：Journal of Virology 63 (7) 2936 (1989)
- 22) 清水洋子ら：Journal of Virology 68 (12) 8406 (1994)
- 23) 山西律子：日本眼科学会雑誌 84 (9) 1206 (1980)
- 24) 宗川吉汪：自然 36 (2) 26 (1981)

〔文 献 請 求 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ください。

東レ株式会社 医薬・医療情報部

〒103-8666 東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

‘TORAY’

製造販売元

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

販売元

東レ・メディカル株式会社

東京都中央区日本橋本町二丁目4番1号

販売提携



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

© 登録商標