

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2013に準拠して作成）

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

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

FERON®

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	フェロン注射用100万：1バイアル中 インターフェロン ベータ100万国際単位を含有 フェロン注射用300万：1バイアル中 インターフェロン ベータ300万国際単位を含有
一般名	和名：インターフェロン ベータ（JAN） 洋名：Interferon Beta（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年7月3日（販売名変更による） 製造販売一部変更承認年月日：2009年10月16日（効能・効果追加による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：2009年10月（販売名変更による）
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：東レ株式会社 販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info

本IFは2018年4月改訂（第25版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	9
II. 名称に関する項目	3	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 販売名	3	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9
(1) 和 名	3	14. その他	9
(2) 洋 名	3	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	3	2. 用法及び用量	10
(1) 和 名 (命名法)	3	3. 臨床成績	13
(2) 洋 名 (命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	13
(3) ステム	3	(2) 臨床効果	13
3. 構造式又は示性式	3	(3) 臨床薬理試験	17
4. 分子式及び分子量	4	(4) 探索的試験	19
5. 化学名 (命名法)	4	(5) 検証的試験	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 無作為化並行用量反応試験	23
7. CAS登録番号	4	2) 比較試験	25
III. 有効成分に関する項目	5	3) 安全性試験	25
1. 物理化学的性質	5	4) 患者・病態別試験	25
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	25
(2) 溶解性	5	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	25
(3) 吸湿性	5	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	26
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	VI. 薬効薬理に関する項目	28
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	28
(6) 分配係数	5	2. 薬理作用	28
(7) その他の主な示性値	5	(1) 作用部位・作用機序	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	29
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	32
4. 有効成分の定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	33
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移・測定法	33
1. 剤 形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	33
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 最高血中濃度到達時間	33
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、 粘度、比重、安定な pH 域等	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	33
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	(4) 中毒域	36
2. 製剤の組成	6	(5) 食事・併用薬の影響	36
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	36
(2) 添加物	6	2. 薬物速度論的パラメータ	37
(3) 電解質の濃度	6	(1) 解析方法	37
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	(2) 吸収速度定数	37
(5) その他	6	(3) バイオアベイラビリティ	37
3. 注射剤の調製法	6	(4) 消失速度定数	37
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(5) クリアランス	37
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	(6) 分布容積	37
6. 溶解後の安定性	8		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9		
8. 生物学的試験法	9		

(7) 血漿蛋白結合率	37	13. 過量投与	81
3. 吸 収	37	14. 適用上の注意	81
4. 分 布	37	15. その他の注意	81
(1) 血液－脳関門通過性	37	16. その他	81
(2) 血液－胎盤関門通過性	37		
(3) 乳汁への移行性	37	IX. 非臨床試験に関する項目	82
(4) 髄液への移行性	37	1. 薬理試験	82
(5) その他の組織への移行性	37	(1) 薬効薬理試験	82
5. 代 謝	40	(2) 副次的薬理試験	82
(1) 代謝部位及び代謝経路	40	(3) 安全性薬理試験	82
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等） の分子種	41	(4) その他の薬理試験	83
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	41	2. 毒性試験	83
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	41	(1) 単回投与毒性試験	83
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	41	(2) 反復投与毒性試験	83
6. 排 泄	42	(3) 生殖発生毒性試験	84
(1) 排泄部位及び経路	42	(4) その他の特殊毒性	84
(2) 排泄率	42		
(3) 排泄速度	42	X. 管理的事項に関する項目	85
7. トランスポーターに関する情報	42	1. 規制区分	85
8. 透析等による除去率	42	2. 有効期間又は使用期限	85
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	43	3. 貯法・保存条件	85
1. 警告内容とその理由	43	4. 薬剤取扱い上の注意点	85
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	43	5. 承認条件等	85
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	43	6. 包 装	85
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	43	7. 容器の材質	85
5. 慎重投与と内容とその理由	44	8. 同一成分・同効薬	85
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	45	9. 国際誕生年月日	85
7. 相互作用	48	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	86
(1) 併用禁忌とその理由	48	11. 薬価基準収載年月日	86
(2) 併用注意とその理由	48	12. 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	86
8. 副作用	49	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	86
(1) 副作用の概要	49	14. 再審査期間	87
(2) 重大な副作用と初期症状	50	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	87
(3) その他の副作用	53	16. 各種コード	87
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	55	17. 保険給付上の注意	87
(5) 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	78		
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	79	XI. 文 献	88
9. 高齢者への投与	80	1. 引用文献	88
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	80	2. その他の参考文献	89
11. 小児等への投与	81	XII. 参考資料	90
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	81	1. 主な外国での発売状況	90
		2. 海外における臨床支援情報	90
		XIII. 備 考	91
		その他の関連資料	91

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インターフェロンは1954年に長野・小島ら、1957年に英国のIsaacsらによって発見された生理活性物質で、ウイルス抑制因子とも呼ばれている。その後インターフェロンには α 、 β 、 γ の3種類あることが判明し、また、抗ウイルス作用のほかに抗腫瘍作用を有することが見出された。

フェロンは東レ株式会社基礎研究所において開発された大規模単層細胞培養法により製造されるヒト正常二倍体線維芽細胞由来の比活性の高い天然型の β 型インターフェロンで、東レ株式会社と第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）との共同研究により開発された。1985年に国内初のインターフェロン製剤として膠芽腫、皮膚悪性黒色腫に対する承認を取得し、その後1986年に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に対する承認を、1990年には髄芽腫、星細胞腫、B型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善における静脈内投与の承認を取得した。また、1992年にC型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善に対する承認を、1997年にC型慢性非活動性肝炎を含めたC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の承認を、2006年にはインターフェロン製剤では初めてとなる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）の承認を、2009年には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^{注1)}の承認を取得した。

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については1995年3月に、また、C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善については1999年3月に、C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善については2005年3月に薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない、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）については2011年3月に薬事法第14条第2項第3号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。さらに、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^{注1)}については、2018年3月に医薬品、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の再審査結果を得た。

また、医療事故防止対策として、「フェロン」から「フェロン注射用100万」、「フェロン注射用300万」、「フェロン注射用600万」^{注2)}に販売名の変更を申請し、2009年7月に承認された。

注1) 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

注2) フェロン注射用600万は2017年11月末日に販売中止、2018年3月末日で経過措置期間を満了した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)有効性

- 1) 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫に対し効果を示し、点滴静注、局所投与いずれの投与方法でも有効である（「V. 治療に関する項目」、「VII. 薬物動態に関する項目」参照）。
- 2) 皮膚悪性黒色腫に対し、効果を示す（「V. 治療に関する項目」、「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- 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に対し、抗ウイルス効果が認められる（「V. 治療に関する項目」、「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- 4) 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）、及び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）に対しHCV-RNAの陰性化効果、トランスアミナーゼ（ALT（GPT））の長期間正常化持続効果、HCV関連マーカーの陰性化効果が認められる（「V. 治療に関する項目」、「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。

- 5) 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の場合）に対しては、24週間投与及び48週間投与におけるHCV-RNAの陰性化効果、トランスアミナーゼ（ALT（GPT））の長期間正常化持続効果が認められる（「V. 治療に関する項目」、「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。

(2)安全性

＜本剤単独の場合＞

重大な副作用として、間質性肺炎、重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、糖尿病（1型及び2型）、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、溶血性貧血、1型糖尿病の増悪又は発症等〕、ショック、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、重篤な肝障害、急性腎障害、溶血性尿毒症症候群（HUS）、脳出血、消化管出血、球後出血、脳梗塞、心不全、狭心症、心筋梗塞、敗血症、網膜症、痙攣、認知症様症状、麻痺、汎血球減少、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少、ネフローゼ症候群が報告されている（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

＜リバビリンとの併用の場合＞

重大な副作用として、貧血、自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔甲状腺機能異常等〕、重篤な肝障害、脳梗塞、重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、せん妄、幻覚、間質性肺炎、心不全、溶血性尿毒症症候群（HUS）、ネフローゼ症候群、糖尿病（1型及び2型）、敗血症、網膜症、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少が報告されている（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

(3)製 剤

- 1) ヒト正常二倍体線維芽細胞由来の純度の高い天然型のインターフェロン ベータ製剤である。
- 2) 溶液状態では不安定な高分子量のたん白質であることを考慮して、凍結乾燥製剤としている（「IV. 製剤に関する項目」参照）。

(4)薬理学

- 1) *In vitro*ならびにヌードマウス胆癌モデルにおいて、広い抗腫瘍スペクトラムを有し、腫瘍細胞に対する直接作用と間接作用（BRM効果）を併せ持っている（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- 2) *In vitro*ならびに *in vivo*（ウサギ）において、抗ウイルス作用を有し、B型肝炎ウイルス（HBV）及びC型肝炎ウイルス（HCV）等に有効である（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

フェロン®注射用100万、フェロン®注射用300万

(2)洋名

FERON®

(3)名称の由来

インターフェロンに由来する。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

インターフェロン ベータ (JAN)

(2)洋名(命名法)

Interferon Beta (JAN)

interferon beta (INN)

(3)ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

糖鎖を結合したアミノ酸 166 個からなるポリペプチド

〈本剤のアミノ酸配列と糖鎖式〉



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{908}H_{1406}N_{246}O_{252}S_7$ （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）

5. 化学名（命名法）

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：HuIFN- β 、IFN- β 、HFIF、FIF

記号番号：BM532（東レ株式会社）、DL-8234（第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社））

慣用名：HuIFN- β

7. CAS 登録番号

74899-71-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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

(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

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定剤を含まない溶液状態では 4℃において不安定である。

力 価 ($\times 10^6$ IU/mL)	比活性	力 価 (%)	
		2 日後	4 日後
5.1	3.02×10^8	98.0	93.9

3. 有効成分の確認試験法

ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) における易動度から求められる分子量は 22000 ± 3000 ダルトンであり、かつ、抗インターフェロン β ベータモノクローナル IgG 抗体で検出されるバンドは、同時に測定したインターフェロン β ベータ標準物質と同位置である。

4. 有効成分の定量法

力価とたん白質量の比を算出するとき、たん白質 1mg 中にインターフェロン β ベータを 2000 万国単位以上含む。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：注射剤（無色透明バイアル、用時溶解する凍結乾燥製剤）

規格：注射用 100 万；1 バイアル中有効成分（インターフェロン ベータ*）100 万国際単位を含有

注射用 300 万；1 バイアル中有効成分（インターフェロン ベータ*）300 万国際単位を含有

*）ヒトの線維芽細胞由来

性状：白色の塊又は粉末の凍結乾燥製剤

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

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

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

	成分	分量（1 バイアル中）		備考
		注射用 100 万	注射用 300 万	
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	—

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液：日本薬局方生理食塩液（2mL）

(5) その他

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。

3. 注射剤の調製法

(1) 静脈内投与時

静脈内投与する場合は、例えば、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 1～20mL に溶解し投与する。

(2) 点滴静注時

点滴静注の場合は、例えば、生理食塩液 100～250mL、又は 5%ブドウ糖注射液 100～500mL に溶解し投与する。

(3)局所投与時

局所疼痛の強い場合には、局所麻酔剤に溶解し投与することが可能である。例えば 0.5～1%プロカイン塩酸塩注射液 1～3mL に溶解し投与する。ただし、リドカイン注射液等は配合不可である。

(4)調製方法

用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。（溶解後の安定性については「IV. 6. 溶解後の安定性」参照）

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1)低温における安定性

冷蔵庫内（10℃以下）における安定性

試験項目	規格	保 存 期 間						
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月	48 ヶ月	
注射用 100万	外 観	白色の塊 又は粉末	白色の塊	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	溶解性	極めて 溶けやすい	極めて 溶けやすい	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	溶解後 の外観	無色～微黄 色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	力 価 (%)	80～140%	100	100～120	91～110	100～110	100～110	91～110
	pH	4.5～5.5	4.6～5.0	/	/	/	/	5.0
	含湿度 (%)	3%以下	0.1～0.3	0.2～0.7	0.3～0.4	0.3～0.7	0.3～0.7	0.5～0.7
	分子量	19000～ 25000	22800～ 23300	/	/	/	/	23000～ 23800
注射用 300万	外 観	白色の塊 又は粉末	白色の塊	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	溶解性	極めて 溶けやすい	極めて 溶けやすい	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	溶解後 の外観	無色～微黄 色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	力 価 (%)	80～140%	100	92～110	97～107	94～107	94～103	94～103
	pH	4.5～5.5	4.9～5.0	/	/	/	/	4.9～5.1
	含湿度 (%)	3%以下	0.2～0.3	0.2～0.3	0.2～0.4	0.2～0.3	0.1～0.4	0.3～0.5
	分子量	19000～ 25000	21900～ 23300	/	/	/	/	23200～ 23700

(-) : 変化なし

IV. 製剤に関する項目

(2) 苛酷条件下での安定性

1) 25°C、75%RH 下での安定性

力価 (%)

製剤 \ 保存期間	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
注射用 100 万	100	101~108	102~109	100~107
注射用 300 万	100	97~103	92~99	90~101

2) 60°C、75%RH 下での安定性

力価 (%)

製剤 \ 保存期間	開始時	1 週目	2 週目	3 週目
注射用 100 万	100	89~94	81~85	76~85
注射用 300 万	100	100~104	91~102	91~99

6. 溶解後の安定性¹⁾

(1) 添付溶解液での安定性 (バイアル中)

10°C、25°Cともに 100 万 IU、300 万 IU は添付溶解液 1mL に溶解した。

10°C

力価 (%)

製剤 \ 保存期間	開始時	2 時間	4 時間	6 時間	24 時間
注射用 100 万	100	97.7	98.4	94.6	96.3
注射用 300 万	100	98.6	96.8	98.6	100

25°C

力価 (%)

製剤 \ 保存期間	開始時	2 時間	4 時間	6 時間	24 時間
注射用 100 万	100	95.0	91.6	91.6	91.3
注射用 300 万	100	98.3	96.8	94.2	93.2

(2) 輸液での安定性 (プラボトル中)

10°C、25°Cともに注射用 300 万を添付溶解液 1mL に溶解後、輸液に加えた。

10°C

力価 (%)

溶解液 \ 保存期間	開始時	2 時間	4 時間	6 時間	24 時間
生理食塩液 250mL	100	105	101	103	101
5%ブドウ糖液 250mL	100	99.3	97.0	101	99.0

25°C

力価 (%)

溶解液 \ 保存期間	開始時	2 時間	4 時間	6 時間	24 時間
生理食塩液 250mL	100	96.5	92.7	91.1	88.9
5%ブドウ糖液 250mL	100	98.2	90.9	95.6	96.8

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤と配合変化を受けやすい薬剤が多いため、配合にあたっては十分な注意が必要である。

「XIII. 配合変化」参照

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

抗インターフェロン-β抗血清によって、抗ウイルス活性が中和される。

10. 製剤中の有効成分の定量法

「IV.11. 力 価」参照

11. 力 価

CPE₅₀ 阻止法

96 穴マイクロプレートに、順次 2 倍段階希釈した IFN-β 試料液と共にヒト羊膜由来の FL 細胞を播種する。20 時間 37℃で培養を行う間に、細胞はトレーの各穴底面に接着して細胞層を形成するとともに、IFN-β 処理により抗ウイルス状態になる。IFN-β 液を除き適当量の水疱性口内炎ウイルス（VSV）をチャレンジさせると、24 時間後に各穴の IFN-β 濃度に応じて、ウイルス増殖による細胞変性（CPE）が阻止され、高濃度 IFN-β 処理細胞はほぼ 100%生存し、低濃度 IFN-β 処理細胞はほぼ 100%壊死する。ホルマリン固定及びクリスタルバイオレット染色により、各穴ごとに生存した細胞が染色されて残るので、マイクロプレート用マルチチャンネル分光光度計で、590nm の吸光度を測定することにより、各穴ごとの CPE 率が定量化される。CPE50%阻止に対応する IFN-β 試料の希釈倍率を補間法により求め、この希釈倍率を濃度表示した実測力価（U/mL）とする。これを、標準 IFN-β により国際単位に換算する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・ 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。

[記載理由]

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 型慢性肝炎において本剤とリバビリンを併用する場合、「血中 HCV-RNA 量が高値」の定義を明確とするため、臨床試験の成績に基づき、アンプリコア法にて 100 KIU/mL 以上、あるいはリアルタイム PCR 法にて 5.0 LogIU/mL 以上が高値であることを示した。

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 でかつ、高ウイルス量 (血中 HCV-RNA 量がアンプリコア法では 100KIU/mL 以上、又は bDNA プローブ法では 1Meq/mL 以上) の C 型代償性肝硬変患者については、難治であることが予測されたことから臨床試験の対象外とした。したがって、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際しては、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。

2. 用法及び用量

- ・ 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 万国際単位を髄腔内 (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 万国単位を連日、以後 1 日 300 万国単位を週 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 ヶ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 ヶ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）

[記載理由]

1. 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫

臨床試験において、本剤投与による抗腫瘍効果を期待するには、少なくとも8週間以上の投与が必要であった。このことから、膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫への使用にあたっては、投与2ヵ月を継続投与の可否判断時期の目安として設定した。

2. 皮膚悪性黒色腫

臨床試験において、本剤投与による抗腫瘍効果は、4週間の投与で認められた。このことから、皮膚悪性黒色腫への使用にあたっては、投与1ヵ月を継続投与の可否判断時期の目安として設定した。

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

臨床試験において、用法・用量に従って1週間投与した後、DNAポリメラーゼの低値を維持するために引き続き3週間の投与が必要であった。このことから、B型慢性活動性肝炎への使用にあたっては、投与4週を継続投与の可否判断時期の目安として設定した。

4. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

臨床試験において、本剤投与による肝機能改善及び抗ウイルス効果は、1日600万国際単位を6週間連日投与（総投与量25,200万国際単位）することで認められた。このことから、C型慢性肝炎への使用にあたっては、医療現場で間歇投与が行われることを考慮して、総投与量として25,200万国際単位を投与した時期を継続投与の可否判断の目安として設定した。

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

体重別のリバビリンの投与量については、申請時に承認されているリバビリンの用法・用量に基づき設定した。また、リバビリン添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉において、「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。」と注意喚起が行われていることから、本剤とリバビリンとの併用においても、同様に注意喚起を行う必要があると考え設定した。

また、投与期間については、臨床試験において、HCVセログループ1で血中HCV-RNA量が高値の患者については48週間、それ以外の患者については24週間投与することで、抗ウイルス効果が認められたことから設定した。

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）

臨床試験において、1日1回600万国単位を1週間連日投与後、1日1回300万国単位を連日投与により5週間投与し、その後、週3回投与により、34～36週（総投与量として39,900万国単位）投与した場合の有効性と安全性が確認されたことから記載した。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

- 1) 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫

該当しない

- 2) 皮膚悪性黒色腫

該当しない

- 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

該当しない

- 4) C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

該当しない

- 5) 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

臨床データパッケージの概要

試験区分	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
検証的試験	C型慢性肝炎患者	◎	◎	—	C型慢性肝炎に対するTDR-030併用試験 リバビリンを併用した時の抗ウイルス効果、安全性の検討（IFN α -2bとリバビリンカプセルとの比較試験）
検証的試験	C型慢性肝炎患者	◎	◎	—	C型慢性肝炎に対するTDR-030併用試験 IFN α 製剤に不耐容の患者に対してリバビリンを併用した時の抗ウイルス効果、安全性の検討

◎：データあり

—：データなし

- 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）

該当しない

(2)臨床効果

- 1) 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫

1日1.0～6.0×10⁶国際単位（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1.0～3.0×10⁶IUを主とした局所投与で、20例中10例（50.0%）に奏効を認めた²⁾。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。

2) 石原和之：日本癌治療学会誌 1983;18(1):41-53

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 $3.0\sim 6.0\times 10^6$ 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 ヶ月で各々 22.6% (12/53) 、5.7% (3/53) であった⁹⁾。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³⁾。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⁴⁾。

また 1 日 $3.0\sim 6.0\times 10^6$ 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^{5~9)}。

- 3) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1986;**13** (1):123-133
- 4) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1986;**12** (5):809-822
- 5) 鈴木 宏ほか：肝臓 1988;**29** (11):1537-1538
- 6) 小俣政男ほか：医学のあゆみ 1988;**146** (11):815-816
- 7) 小幡 裕ほか：薬理と治療 1988;**16** (11):4707-4719
- 8) 浪久利彦ほか：肝胆膵 1988;**17** (6):1241-1253
- 9) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1984;**9** (4):611-631

4) C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

1 日 6.0×10^6 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 ヶ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 ヶ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 ヶ月目の HCV-RNA の陰性化率 (CRT-PCR 法) は 15.6% (7/45) であった^{10,11)}。

- 10) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1991;**23** (5):1065-1079
- 11) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1995;**31** (1):161-175

<参考>

非 A 非 B 型慢性肝炎に対する IFN 療法の効果判定基準

- I. 著効：投与終了後、6 ヶ月以内に ALT (GPT) が正常化し、その後 6 ヶ月以上、正常値が持続した例
- II. 有効：投与終了後、6 ヶ月以内に ALT (GPT) が正常化し、その後、時に ALT (GPT) が異常値を示すが、正常上限値の 2 倍を超えない例
- III. やや有効：投与中又は投与終了 1 ヶ月以内に ALT (GPT) が一過性に正常化した例
- IV. 悪化：投与後、投与前に比して、ALT (GPT) が明らかに増悪した例
- V. 不変：上記 I ~ IV に属さない例

厚生省肝炎研究連絡協議会、平成元年度研究報告より

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 ヶ月目の 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/50 μ L）	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 ヶ月以降の 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）

<参考>

C 型慢性肝炎に対する IFN 療法の効果判定基準

- I. 著効：投与終了後、6 ヶ月以内に ALT（GPT）が正常化し、その後 6 ヶ月間以上、正常値が持続した例
- II. 有効：投与終了後、6 ヶ月以内に ALT（GPT）が正常上限値の 2 倍以下に改善し、その後 6 ヶ月間以上、正常上限値の 2 倍以下を持続した例
- III. 悪化：投与終了後、6 ヶ月間の経過で、投与前に比して、ALT（GPT）が明らかに増悪した例
- IV. 不変：上記 I～III に属さない例

厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班、平成三年度研究報告より

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

①24 週間投与の成績¹²⁾

「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 \times 10⁶IU を 4 週間連日投与後、1 日 6.0 \times 10⁶IU 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。

	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)

12) 社内資料

②48 週間投与の成績^{13,14)}

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)、17.2% (10/58) であり、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。

13) 社内資料

14) 社内資料

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）

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 ヶ月目の 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 プローブ法）別の投与終了後 6 ヶ月目の 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 TaqMan 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 TaqMan 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)

(3)臨床薬理試験

1) 「膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫」、「皮膚悪性黒色腫」

注) 本剤の承認されている「効能・効果」「用法・用量」参照

①悪性腫瘍患者^{注)}における第 I 相試験¹⁵⁾

非ホジキンリンパ腫 2 例、急性骨髄性白血病及び原発性肝癌各 1 例の計 4 例を対象として、点滴静注、静脈内投与及び筋肉内投与^{注)}（主として $1.0 \times 10^6 \sim 3.0 \times 10^6$ IU/日・総量 $9.0 \times 10^6 \sim 63 \times 10^6$ IU）について検討した。

副作用として一過性の発熱と軽度の悪寒が、また臨床検査で一過性のリンパ球数の減少が認められたのみで、他に特記すべき異常は観察されず、問題となるものではなかった。

血中動態の検討では筋肉内投与時に血中移行が認められず、点滴静注時の半減期は約 1 時間であり、6 時間で血中より消失した。血中濃度の持続から筋肉内投与に比しより点滴静注が望ましいと判断された。

15) 小林弘行ほか：癌と化学療法 1980;7 (4):614-620

②初期第Ⅱ相試験

脳腫瘍、皮膚悪性腫瘍等^{注)}に対して点滴静注 46 例（評価症例 37 例）又は局所投与 21 例（評価症例 18 例）にて抗腫瘍効果、安全性等について検討した。

その中で脳腫瘍、皮膚悪性腫瘍に関する結果を下表に示す。

診断名	点滴静注例			局所投与例		
	奏効例/投与例	奏効率 (%)	1 回投与量 〔総投与量〕 ($\times 10^6$ IU)	奏効例/投与例	奏効率 (%)	1 回投与量 〔総投与量〕 ($\times 10^6$ IU)
脳腫瘍 髄芽腫	2/3	66.7 } (計 50.0)	0.3~3.0 〔10.5~82.9〕	—	—	0.3~3.0 〔9.4~34〕
膠芽腫	1/3			2/2	100.0	
皮膚悪性腫瘍 皮膚悪性黒色腫	0/1	0	6.0 〔102〕	8/8	100.0 } (計 83.3)	0.1~0.6 〔0.5~180〕
転移性皮膚癌	—	—		2/4	50.0	

脳腫瘍の局所投与は、Ommaya 貯留槽を用いて投与した。皮膚悪性黒色腫は一病巣あたりの 1 回投与量を記載した。

以上から、本剤の脳腫瘍及び皮膚悪性黒色腫を主とする皮膚悪性腫瘍に対する有効性が示唆された。また、安全性については第Ⅰ相試験成績と近似するものであった。

2) 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

注) 本剤の承認されている「用法・用量」参照

①静脈内単回投与¹⁶⁾

健康成人男子 6 例を対象に静脈内単回投与を行った。投与量は 1.0×10^6 IU の低用量から始め、安全性を確認した後、 3.0×10^6 IU、 6.0×10^6 IU の高用量へ移行した^{注)}（各用量各 2 名）。主に発熱、全身倦怠感のインフルエンザ様症状が用量依存的に認められたものの、いずれの症状もほぼ投与後 24 時間で回復し、忍容性に問題は認められなかった。

16) 日野邦彦ほか：医学と薬学 1988;20 (2):481-486

②静脈内投与と点滴静注の比較¹⁷⁾

健康成人男子 10 例を対象に静脈内投与と点滴静注を比較検討（各群 5 例）するために 3.0×10^6 IU の静脈内単回投与又は点滴静注を行った。体温は静脈内投与群に比し、点滴静注でより早期に最高となる傾向を認めたが、その程度や持続時間はほとんど同様であった。また、発熱、悪寒・戦慄、頭痛・頭重感、関節痛及び腰痛・筋肉痛は両群において、その発生頻度及び重篤度に明らかな差は認められなかった。食欲不振と悪心・嘔吐は、点滴静注群にのみ認められたが、いずれも投与翌日には消失した。他の観察・検査項目で忍容性に問題は認められなかった。

17) 日野邦彦ほか：臨床薬理 1988;19 (3):625-635

③点滴静注及び急速静注の対比(1)⁵⁾

HBe 抗原陽性慢性活動性肝炎患者 16 例を対象に、静脈内投与の有効性・安全性を点滴静注法と対比で検討した。IFN- β の投与は初日 3.0×10^6 IU、2~7 日目 6.0×10^6 IU/日、8~28 日目は 3.0×10^6 IU/日の計 4 週間投与とした。その結果、DNA-P は両群ともに低下し、DNA-P 著明改善率は、静脈内投与群 80.0% (4/5)、点滴静注群 62.5% (5/8) であった。2-5AS 活性は両群とも投与 1 週目に有意に上昇し、投与中高値が持続した。投与 1 週目及び 4 週目（投与終了翌日）とも、上昇率は点滴静注群の方が静脈内投与群より良好であったが、両群間に有意な差は認められなかった。

5) 鈴木 宏ほか：肝臓 1988;29 (11):1537-1538

④点滴静注及び急速静注の対比(2)⁶⁾

HBe 抗原陽性慢性活動性肝炎の男性患者 13 例を対象に、HBV に対する抗ウイルス効果及び用法を検討する目的で、点滴静注及び急速静注の比較試験を実施した。IFN- β 投与は、初日 3.0×10^6 IU、2~7

日目 6.0×10^6 IU/日、8～28 日目 3.0×10^6 IU/日の計 4 週間とし、急速静注群は生食 20mL に溶解し 5 分間で、点滴静注群は 5%ブドウ糖液 500mL に溶解し 2 時間かけて行った。その結果、血中 IFN- β 濃度ではピーク値に差がみられたが、抗ウイルス状態の指標と考えられる血清 2-5AS 活性については、急速静注及び点滴静注投与のいずれにおいても同様の上昇傾向がみられた。また、B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス効果の指標と考えられる DNA-P 活性の低下についても同様の傾向が認められ、急速静注投与での有効性が確認された。

6) 小俣政男ほか：医学のあゆみ 1988;146 (11):815-816

3) 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 (HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く)

該当資料なし

(4)探索的試験

1) 「膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫」、「皮膚悪性黒色腫」

注) 本剤の承認されている「用法・用量」参照

①膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫における第 II 相試験^{18,19)}

対象症例、投与方法及び投与方法別奏効率は以下のとおりである。膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫における奏効率はそれぞれ 14.0% (8/57)、20.0% (4/20)、24.0% (6/25) であった。

対象症例		膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫							
方 法	投与方法	点滴静注：100～250mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に溶解し $1.0 \times 10^6 \sim 6.0 \times 10^6$ IU/日を 1 時間にて投与する。 局所投与：原則として $1.0 \times 10^6 \sim 6.0 \times 10^6$ IU/日 (1～2mL 生理食塩液に溶解) を、主に Ommaya 貯留槽を介し腫瘍内又は髄腔内へ投与する。							
	調査項目	抗腫瘍効果、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査など)、副作用							
※ 成 績	点 滴 静 注	膠芽腫	24		3	3	9	9	12.5
		髄芽腫	17	3			14		17.6
		星細胞腫	23	1	4		12	6	21.7
	局 所 投 与	膠芽腫	33	1	4	3	15	10	15.2
		髄芽腫	3		1		2		33.3
		星細胞腫	2		1	1			50.0
	計	膠芽腫	57	1	7	6	24	19	14.0
		髄芽腫	20	3	1		16		20.0
		星細胞腫	25	1	5	1	12	6	24.0

(PR 以上を奏効とした)

※効果判定は固形がん化学療法直接効果判定基準 (小山、斉藤班) に準拠

固形がん化学療法直接効果判定基準 (小山、斉藤班) - 要約 -

CR：測定可能病変がすべて消失した状態が 4 週間以上持続。

PR：測定可能病変 (2 方向) の縮小率 50%以上が 4 週間以上持続。

MR：測定可能病変 (2 方向) の縮小率 25%以上、50%未満が 4 週間以上持続。

NC：測定可能病変 (2 方向) の縮小率 25%未満が 4 週間以上持続。

PD：測定可能病変 (2 方向) の積の和が 25%以上の増大、又は他病変の増悪、新病巣の出現のあるもの。

18) 永井政勝：日本癌治療学会誌 1983;18 (1):60-68

19) 永井政勝：日本癌治療学会誌 1989;24 (3):638-646

②皮膚悪性黒色腫における第 II 相試験²⁾

対象症例、投与方法及び個別別、病巣別奏効率は以下のとおりである。個別別、病巣別における奏効率はそれぞれ 50.0% (10/20)、75.4% (159/211) であった。

対象症例		悪性黒色腫						
方 法	投与方法	局所投与：原則として $1.0 \times 10^6 \sim 3.0 \times 10^6$ IU/日（1~3mLの生理食塩液に溶解）を腫瘍内又はその周辺部に投与する。なお疼痛の激しい場合は 0.5~1.0%塩酸プロカインに溶解する。						
	調査項目	抗腫瘍効果（固体別、病巣別）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査など）、副作用						
※ 成 績	個 体 別	評価症例	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率(%)
		20	1	9	2	4	4	50.0
	病 巣 別	病巣数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率(%)
		211	102	57	11	34	7	75.4

(PR 以上を奏効とした)

※効果判定は固形がん化学療法直接効果判定基準（小山、斉藤班）に準拠

2) 石原和之：日本癌治療学会誌 1983;18 (1):41-53

2) 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

注) 本剤の承認されている「用法・用量」参照

①初期臨床試験²⁰⁾

HBV 関連 DNA-P 陽性で、かつ投与開始前 3 ヶ月以内に肝生検を施行した B 型慢性活動性肝炎と診断された患者 3 例に、IFN-β を初日 3.0×10^6 IU、第 2 日目 6.0×10^6 IU、3~5 日目 9.0×10^6 IU を筋肉内投与^{注)} し、2 日間の休薬後 300 万 IU を 2~3 週間点滴静注した。本剤は抗ウイルス効果の指標である DNA-P を低下させ、B 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス作用が認められた。

20) Oda T and Suzuki H: The Clinical Potential of Interferons Univ of Tokyo Press 1982;135-142

②第Ⅱ相試験²¹⁾

HBe 抗原陽性慢性活動性肝炎で 1 年以内に肝生検が実施され、HBV 関連 DNA-P 陽性の男性患者 12 例を対象に第Ⅱ相試験を実施した。IFN-β 投与は点滴静注により初日 3.0×10^6 IU 1 回、2~7 日目は 1 回 3.0×10^6 IU を朝夕 2 回、8 日目より 3.0×10^6 IU を 1 回投与した。なお、8 日目以降の投与は医師の判断により適宜減量又は中止してもよいこととした。その結果、DNA-P は投与開始後低下し、投与終了直後には 58.3% (7/12) が陰性化した。投与終了後 6 ヶ月で HBe 抗原陰性化及び HBe 抗体陽性化が各々 1 例に認められた。白血球数に対する影響から、1 日 6.0×10^6 IU 投与が上限であると考えられた。

21) 鈴木 宏ほか：肝臓 1983;24 (9):955-968

③第Ⅲ相試験⁹⁾

HBe 抗原陽性の慢性活動性肝炎で 1 年以内に肝生検が実施された男性患者 86 例を対象に第Ⅲ相試験を実施した。IFN-β 投与は 3.0×10^6 IU を点滴静注とし、初日 3.0×10^6 IU（夕方のみ 1 回）、2~7 日目 1 回 3.0×10^6 IU（朝夕 2 回）、8~28 日目 3.0×10^6 IU（朝のみ 1 回）とした。なお、8 日目以降の投与は医師の判断により適宜減量又は中止してもよいこととした。その結果、DNA-P、HBe 抗原に加えて、HBV-DNA も含めて HBV に対する IFN-β の効果が示された。

9) 鈴木 宏ほか：肝胆脾 1984;9 (4):611-631

④長期予後の検討³⁾

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の計84例につき、長期予後を検討した。HBe抗原陰性化(Seronegative:SN)率、HBe抗体陽性化(Seroconversion:SC)率は、本剤投与終了後12ヵ月で各々40.0%(20/50)、18.0%(9/50)であったが、18ヵ月でSN率51.1%(23/45)、SC率31.1%(14/45)と増加し、本剤はHBe抗原陽性慢性肝炎におけるHBe抗原・抗体系に対し改善効果が認められた。

3) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1986;13(1):123-133

⑤静脈内投与試験(1)⁷⁾

HBe抗原陽性慢性活動性肝炎の患者20例を対象に、抗ウイルス効果及び用法を検討する目的で静脈内投与を行った。IFN-β投与は、初日 3.0×10^6 IU、2～7日目は 6.0×10^6 IU/日、8～28日目は 3.0×10^6 IU/日の計4週間投与とした。その結果、投与中にDNA-Pは著明に低下し、陰性化又は投与直前値の1/10以下に低下した著明改善率は66.7%(8/12)であり、本剤の静脈内投与における抗ウイルス効果が確認された。

7) 小幡 裕ほか：薬理と治療 1988;16(11):4707-4719

⑥静脈内投与試験(2)⁸⁾

HBe抗原陽性慢性活動性肝炎の患者21例を対象に、抗ウイルス効果及び用法を検討する目的で静脈内投与を行った。IFN-β投与は、初日 3.0×10^6 IU、2～7日目は 6.0×10^6 IU/日、8～28日目は 3.0×10^6 IU/日の計4週間投与とした。その結果、HBV関連DNA-Pは全例に低下を認め、投与開始4週後のDNA-P陰性化率は53.3%(8/15)であった。また、HBe抗原は投与中徐々に低下していく傾向がみられ、血清2-5AS活性は投与期間中全例に上昇が認められた。以上より、HBe抗原陽性慢性活動性肝炎における本剤の静脈内投与の抗ウイルス効果が確認された。

8) 浪久利彦ほか：肝胆膵 1988;17(6):1241-1253

3) 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)

注) 本剤の承認されている「用法・用量」参照

①非A非B型(C型)慢性肝炎に対する初期第Ⅱ相試験(1)²²⁾

非A非B型(C型)慢性肝炎と診断され、薬剤投与開始前6ヵ月以内に肝生検が施行された患者を対象に電話法による無作為化比較試験を実施した。慢性肝炎の改善の評価には、ALT(GPT)の長期間正常化持続(6ヵ月以上)を指標とした。IFN-βの投与は次頁の表の4群(A群、B群、C群、D群)とした。その結果、初期投与量は1日 3.0×10^6 IUでは効果が十分でなく、 6.0×10^6 IUが必要であること、投与期間は4週間以上必要であることが示唆された。

群	投与方法 (点滴静注)	著効率 (ALT(GPT))
A 群	<p>6.0×10⁶IU (1W) 3.0×10⁶IU (4W) 3.0×10⁶IU×1日+6.0×10⁶IU×6日 +3.0×10⁶IU×3週</p>	10.3% (3/29)
B 群	<p>3.0×10⁶IU (4W) 3.0×10⁶IU×4週</p>	25.7% (9/35)
C 群	<p>6.0×10⁶IU (2W) 3.0×10⁶IU (4W) 6.0×10⁶IU×2週+3.0×10⁶IU×2週 ※ 3.0×10⁶IU×2週 (6W) ※ 3.0×10⁶IU×2週 (8W)</p> <p>(※先行投与終了後2週目にALT(GPT)の異常がみられた症例)</p>	50.0% (3/6)
D 群	<p>6.0×10⁶IU (2W) 3.0×10⁶IU (4W) 6.0×10⁶IU×2週 ※ 3.0×10⁶IU×2週 (4W) ※ 3.0×10⁶IU×2週 (6W) ※ 3.0×10⁶IU×2週 (8W) ※ 3.0×10⁶IU×2週 (10W)</p> <p>(※先行投与終了後2週目にALT(GPT)の異常がみられた症例)</p>	0.0% (0/10)

22) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1990;21 (3):635-649

②非 A 非 B 型 (C 型) 慢性肝炎に対する初期第 II 相試験(2)²³⁾

非 A 非 B 型 (C 型) 慢性肝炎と診断され、薬剤投与開始前 6 ヶ月以内に肝生検が施行された患者 14 例を対象に電話法による無作為化比較試験を実施した。IFN-β の投与は 1 ないし 2 バイアル (1 バイアル中 1.0×10⁶IU ないし 3.0×10⁶IU 含有) を点滴静注とし、1.0×10⁶IU/日、3.0×10⁶IU/日及び 6.0×10⁶IU/日をいずれも 8 週間投与した^{注)}。

その結果、投与終了後に 1 年間以上の ALT (GPT) の正常化持続が認められたのは 1 日 6.0×10⁶IU/日投与の症例のみであり、同時にこれらの症例では投与終了後 1 年目まで HCV-RNA の陰性化持続が認められた。したがって本剤の 1 日用量は 6.0×10⁶IU が妥当であると考えられた。

23) 藤岡 悟ほか：肝臓 1989;30 (5):516-521

③後期第 II 相試験¹⁰⁾

ALT (GPT) 値が 6 ヶ月以上の異常変動 (頂値が正常上限値の 2 倍を越え) を示し、少なくとも 3 ヶ月間 ALT (GPT) 値の異常が持続した非 A 非 B 型 (C 型) 慢性肝炎患者を対象に、電話法による無作為化比較試験を実施した。IFN-β の投与は、1 日 2 バイアル (1 バイアル中 3.0×10⁶IU 含有) を静脈内投与とし、投与期間は 3 群 < I 群 : 4 週間連日投与、II 群 : 6 週間連日投与、III 群 : 8 週間連日

投与^{注)} >とした。その結果、ALT (GPT) の著効率は I 群、II 群、III 群それぞれで 28.3% (15/53)、42.6% (23/54)、46.7% (21/45) であり、有効率はそれぞれ 32.1% (17/53)、59.3% (32/54) 及び 57.8% (26/45) であったことから投与期間は 6 週間以上必要であると考えられた。

10) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1991;23 (5):1065-1079

4) 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)

注) 本剤の承認されている「用法・用量」参照

C 型代償性肝硬変に対する第 II 相試験²⁴⁾

HCV-RNA 量が 1Meq/mL 未満あるいは HCV セログループ 2 (HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b 型) の患者を対象として、C 型代償性肝硬変に対する有効性ならびに安全性を検討するため 2 群間比較試験を実施した。1 日用量は 3.0×10^6 あるいは 6.0×10^6 IU とし、投与スケジュールは 6 週間連日投与とした。その結果、投与終了後 6 カ月目の HCV-RNA 陰性化率は、 3.0×10^6 IU 投与群で 50.0% (8/16)、 6.0×10^6 IU 投与群で 50.0% (5/10) であり、ALT (GPT) の著効率は、それぞれ 56.3% (9/16)、33.3% (4/12) であった。

24) 社内資料

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① 「膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫」、「皮膚悪性黒色腫」

該当資料なし

② 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

注) 本剤の承認されている「用法・用量」参照

用量別比較試験⁴⁾

HBe 抗原陽性慢性活動性肝炎の男性患者 76 例を対象に、HBe 抗原陽性慢性活動性肝炎のウイルス血症に対する効果 (HBV に対する抗ウイルス効果) を検討する目的で、二重盲検法による用量別群間比較試験を実施した (1 週間投与による比較)。IFN- β 投与は、治験薬群 (I 群) は 3.0×10^6 IU/バイアル (6.0×10^6 IU/日投与群)、対照 (低用量) 群 (II 群) は 0.5×10^6 IU/バイアル (1.0×10^6 IU/日投与群) でそれぞれ点滴静注とし、初日 1 バイアル (夕方のみ 1 回)、2~7 日目 2 バイアル (朝夕 2 回) とした。解析対象例は I 群 34 例、II 群 35 例の計 69 例であった。その結果、判定不能 (I 群 7 例、II 群 9 例) を除く 53 例について DNA-P を指標とした抗ウイルス効果は、II 群に比し I 群において明らかな改善が認められ (著明改善率、 $p < 0.001$: χ^2 検定)、IFN- β の 6.0×10^6 IU/日投与は 1.0×10^6 IU/日投与と比較して明らかな抗ウイルス効果が確認された。

4) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1986;12 (5):809-822

③ 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)

注) 本剤の承認されている「用法・用量」参照

(i) 用量別比較試験¹¹⁾

C 型慢性非活動性肝炎患者に対するウイルス血症及び肝機能値 (ALT (GPT) 値) の改善効果ならびに安全性を用量別に検討する目的で電話法による無作為化比較試験を実施した。IFN- β の投与は、1 又は 2 バイアル (1 バイアル中 3.0×10^6 IU 含有) を静脈内投与又は点滴静注として I 群 (低用量群) : 3.0×10^6 IU/日・6 週間投与、II 群 (高用量群) : 6.0×10^6 IU/日・6 週間投与の 2 群とした。その結果、有効率は I 群が 41.8% (23/55)、II 群が 64.3% (36/56) であり I 群に比し II 群の有効性が明らかになった。一方、投与終了時における HCV-RNA の陰性化率は I 群が 50.0% (23/46)、II 群が 73.9% (34/46) であり I 群に比し II 群が有意 ($p = 0.031$ 、Fisher の直

接確率計算法)に高く、また、HCV-RNA の陰性化の持続の面からもⅡ群の抗ウイルス効果が確認された。以上より C 型慢性非活動性肝炎に対して 6.0×10^6 IU/日で 6 週間連日投与が妥当であると考えられた。

11) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1995;31 (1):161-175

(ii) 用法別比較試験²⁵⁾

本剤は、1992 年 3 月 27 日「C 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」として承認され、この適応取得に際し、用法・用量について市販後、比較試験で検討することの指導を受け試験を実施した。C 型慢性活動性肝炎患者を対象に、1 日用量を 6.0×10^6 IU とし、8 週間連続投与^{注)}を対照群 (Ⅰ群) とし、これと同等総投与量の 4 週間連日投与後、週 3 回 9 週間間歇投与群 (Ⅱ群) との電話法による無作為化比較試験を実施した。その結果、肝機能の評価では、著効率はⅠ群が 26.2% (16/61) であり、Ⅱ群が 33.3% (20/60) であり両群間に有意差は認められなかった。また HCV-RNA 量の陰性化による評価では、投与終了 6 ヶ月目の HCV-RNA の陰性化率は、Ⅰ群が 22.9% (11/48) であり、Ⅱ群が 27.5% (11/40) であり両群間に有意差は認められなかった。

25) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1996;33 (6):1079-1093

(iii) ウイルス量別用法比較試験²⁶⁾

前頁用法別比較試験の成績より、C 型慢性活動性肝炎に対しては、投与前のウイルス量が多いほど本剤の有効性は低いことが示唆されたため、ウイルス量の多寡別に至適用法を検討するため、C 型慢性活動性肝炎患者を対象に、電話法による無作為化比較試験を実施した。投与方法は、HCV-RNA 量が 1Meq/mL 未満の症例に対しては、 6.0×10^6 IU/日、6 週間連日投与群を対照として、同等総投与量である 6.0×10^6 IU/日、4 週間連日投与後週 3 回 5 週間間歇投与群との 2 群比較、HCV-RNA 量が 1Meq/mL 以上の症例に対しては、 6.0×10^6 IU/日、12 週間連日投与群^{注)}を対照として、同等総投与量である 6.0×10^6 IU/日、6 週間連日投与後週 3 回 14 週間間歇投与群^{注)}との 2 群比較試験とした。

その結果、肝機能改善度の著効率は、HCV-RNA 量が 1Meq/mL 未満の 6 週連日群が 34.6% (9/26)、4 週連日後 5 週間間歇群が 53.3% (16/30) であり、1Meq/mL 以上の 12 週連日群が 12.1% (4/33)、6 週連日後 14 週間間歇群が 15.0% (6/40) であった。また、HCV-RNA の陰性化による評価では、投与終了直後の HCV-RNA 陰性化率は、6 週間連日群が 81.5% (22/27)、4 週間連日後 5 週間間歇群が 82.8% (24/29)、12 週間連日群が 77.8% (28/36)、6 週間連日後 14 週間間歇群が 39.0% (16/41) であり、投与終了 6 ヶ月目の HCV-RNA 陰性化率は、それぞれ 21.1% (4/19)、50.0% (14/28)、9.7% (3/31)、8.1% (3/37) であった。

26) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1999;38 (3):571-589

④C 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)

注) 本剤の承認されている「用法・用量」参照

投与期間 (総投与回数) 別比較試験²⁷⁾

HCV-RNA 量 (bDNA プローブ法) が 1Meq/mL 未満、あるいは HCV セログループが 1 以外の C 型代償性肝硬変患者を対象に、本剤の投与期間 (総投与回数) の違いによる有効性及び安全性を検討する目的で、3 群間比較試験を実施した。各群の用法・用量は、Ⅰ群： 6.0×10^6 IU/日 1 週間連日後、 3.0×10^6 IU/日連日により計 6~7 週間 (計 42 回) 投与 (総投与量 147×10^6 IU)、Ⅱ群： 6.0×10^6 IU/日 1 週間連日後、 3.0×10^6 IU/日 5 週間連日、その後週 3 回間歇により計 20~22 週間 (計 84 回) 投与 (総投与量 273×10^6 IU)、Ⅲ群： 6.0×10^6 IU/日 1 週間連日後、 3.0×10^6 IU/日 5 週間連日、その後週 3 回間歇により計 34~36 週間 (計 126 回) 投与 (総投与量 399×10^6 IU) とした。

その結果、投与終了後 6 ヶ月目の HCV-RNA 陰性化率は、I 群で 14.6% (7/48)、II 群で 28.9% (13/45)、III 群で 38.8% (19/49) と、投与回数が多くなるに従い有意 (p=0.0070、ロジスティック回帰、尤度比検定) に増加した。また、ALT (GPT) の著効率は、I 群で 16.7% (8/48)、II 群で 28.9% (13/45)、III 群で 40.8% (20/49) と、投与回数が多くなるに従い有意 (p=0.0081、ロジスティック回帰、尤度比検定) に増加した。

27) 鈴木 宏ほか：医学と薬学 2006;56 (2):227-251

2) 比較試験

・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

24 週間投与の成績¹²⁾

注) 本剤の承認されている「用法・用量」参照

「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。

	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)

12) 社内資料

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

・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

48 週間投与の成績^{13,14)}

注) 本剤の承認されている「用法・用量」参照

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)、17.2% (10/58) であり、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。

13) 社内資料

14) 社内資料

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査) ・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

本剤は、1985 年に「膠芽腫」及び「皮膚悪性黒色腫」の適応について承認され、6 年間の再審査期間が指定された。その後、1986 年に「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」の効能・効果が追加 (承認事項一部変更) 承認され、さらに、1990 年に「髄芽腫」、

「星細胞腫」の効能・効果及び「B型慢性活動性肝炎の静脈内投与」について追加（承認事項一部変更）承認された。これらの承認に関して、使用成績調査を実施し、全国783施設より2,219例を入手し、再審査申請を行った。その結果、『薬事法第14条第2項各号いずれにも該当しないことを確認した。（承認内容に変更なし）』との再審査結果が得られた。

1992年に「C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能・効果が追加（承認事項一部変更）承認され、4年間の再審査期間が指定され、使用成績調査として全国260施設より1,011例を、その他の特別調査として全国47施設より154例を入手し、再審査申請を行った。その結果、『薬事法第14条第2項各号いずれにも該当しないことを確認した。（承認内容に変更なし）』との再審査結果が得られた。

1997年に「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能・効果が追加（承認事項一部変更）承認され、4年間の再審査期間が指定され、その他の特別調査として全国177施設より500例を、市販後臨床試験として全国29施設より186例を入手し、再審査申請を行った。その結果、『薬事法第14条第2項各号いずれにも該当しないことを確認した。（承認内容に変更なし）』との再審査結果が得られた。

2006年に「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）」の効能・効果が追加（承認事項一部変更）承認され、4年間の再審査期間が指定され、使用成績調査として全国94施設より233例を、特定使用成績調査として全国6施設より7例を入手し、再審査申請を行った。その結果、『薬事法第14条第2項第3号のいずれにも該当しない。（承認内容に変更なし）』との再審査結果が得られた。製造販売後臨床試験²⁸⁾として、HCV-RNA量がアンプリコアHCVモニター法で100KIU/mL未満又はコバスTaqMan HCV法が5.0LogIU/mL未満、あるいはHCVセログループが1以外のC型代償性肝硬変患者を対象に、本剤の投与期間（総投与回数）あるいは連日投与期間の投与量の違いによる有効性及び安全性を確認する目的で、3群間比較試験を実施した。各群の用法・用量は、I群：6.0×10⁶IU/日を1週間連日、以後3.0×10⁶IU/日を5週間連日、その後週3回間歇により計126回投与（投与期間34～36週間、総投与量399×10⁶IU）、II群：6.0×10⁶IU/日を1週間連日、以後3.0×10⁶IU/日5週間連日、その後週3回間歇により計168回投与（投与期間48～50週間、総投与量525×10⁶IU）、III群：6.0×10⁶IU/日を6週間連日、以後7週目以降は3.0×10⁶IU/日を週3回間歇により計168回投与（投与期間48～50週間、総投与量630×10⁶IU）とした。その結果、投与終了後24週後のHCV-RNA陰性化率は、I群で25.4%（18/71）、II群で25.7%（18/70）、III群で25.4%（18/71）、ALT持続正常化率は、I群で44.8%（30/67）、II群で34.8%（23/66）、III群で40.3%（27/67）と、I群に対するIII群の優越性は示されなかった。

2009年に「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」^{注)}の効能・効果が追加（承認事項一部変更）承認され、4年間の再審査期間が指定され、特定使用成績調査として全国196施設より702例を入手し、再審査申請を行った。その結果、『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。（承認内容に変更なし）』との再審査結果が得られた。

注) 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

28) 社内資料

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

①「膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫」

該当しない

②皮膚悪性黒色腫

該当しない

③HBe 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

該当しない

④C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

非活動性肝炎を含めた C 型慢性肝炎としての効能追加時の承認条件

セロタイプ（ジェノタイプ）別、ウイルス量別の治療成績が少ないことから、市販後調査を実施してセロタイプ（ジェノタイプ）別、ウイルス量別の治療成績の収集を速やかに行い、その結果を遅滞なく適宜添付文書に反映すること。（終了。「V.3. (2)臨床効果 4) C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」参照）

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

該当しない

⑥ C 型代償性肝炎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）

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 ガンマ

2. 薬理作用

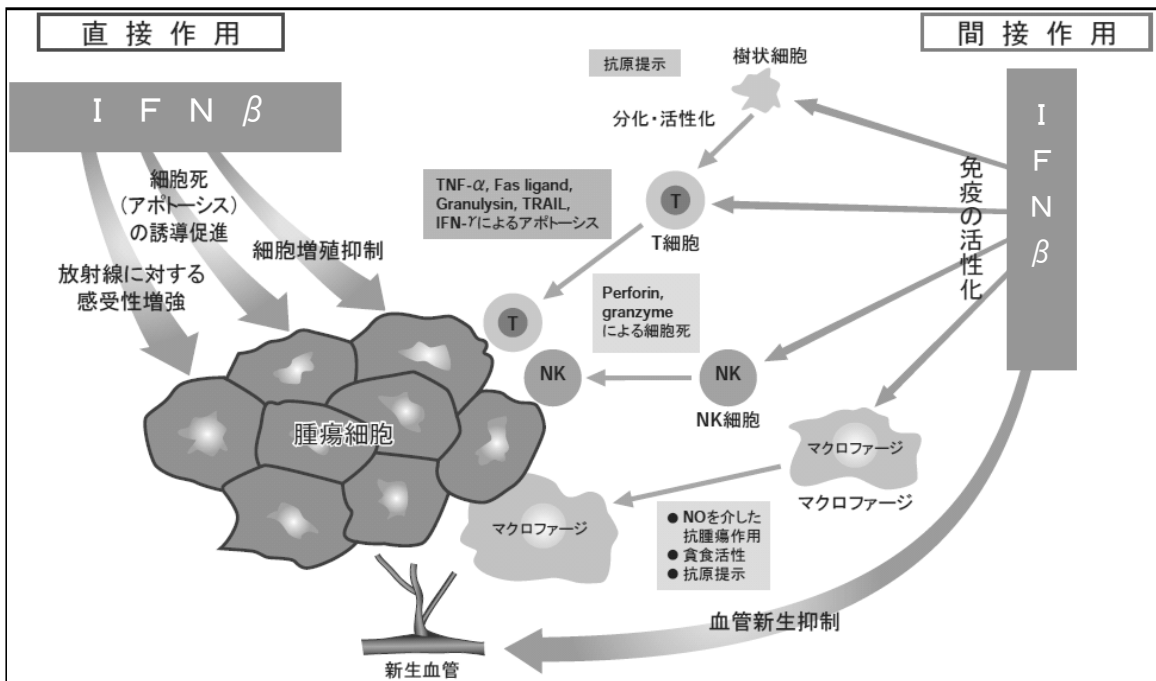
(1)作用部位・作用機序

作用部位：作用機序参照

作用機序：

1) 抗腫瘍作用

本剤の抗腫瘍作用の発現機序については、腫瘍細胞表面に結合し、その増殖を抑制する直接作用と、宿主を介して腫瘍免疫系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^{29,30)}。



●直接作用

ヒト悪性神経膠星状細胞腫由来細胞株 (GI-MK) の DNA ヒストグラムの変化を *in vitro* で検討したところ、本剤添加群では G₁-S 期の延長が認められ、細胞分裂開始阻止作用を有することが示唆された³¹⁾。ヒト悪性黒色腫由来細胞株 (HMV-1) を用い、DNA への [³H] チミジンの取込みを測定したところ、 [³H] チミジンの取込量の著明な減少が認められ、本剤の DNA 合成抑制が示された²⁹⁾。

●間接作用

脳腫瘍患者の末梢血単核球の NK 活性を測定したところ、本剤点滴静注により投与前に比べ有意な NK 活性の増強が認められた³⁰⁾。

皮膚悪性黒色腫患者に本剤を局注した後、病理組織学的検討を行ったところ、腫瘍巣の構築は破壊され腫瘍細胞にリンパ球の付着が認められた。これらのことからリンパ球による細胞傷害の活性化が示唆された³²⁾。

悪性腫瘍患者の CTL (Cytotoxic T cell Lymphocyte) 活性を患者腫瘍細胞を標的細胞として *in vitro* で測定したところ、本剤添加により著明な増強が認められた³³⁾。

2) 抗ウイルス作用

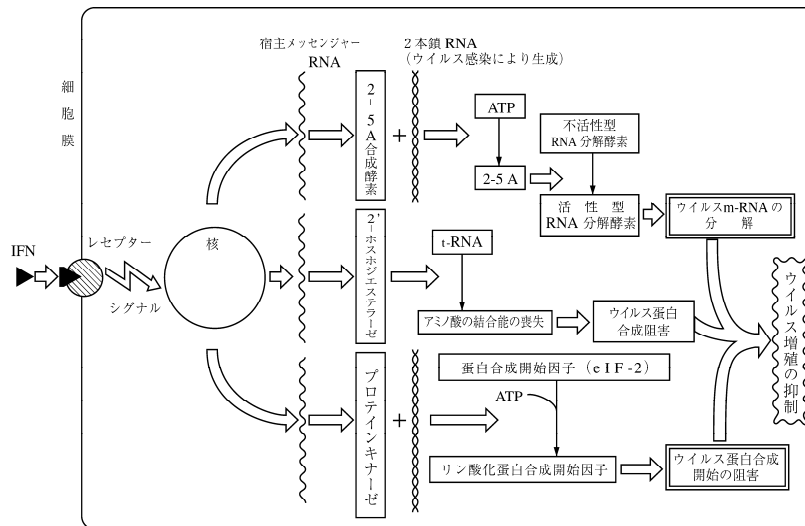
本剤は、細胞膜上のレセプターを介して宿主細胞に働き、2',5'-オリゴアデニル酸 (2-5A) 合成酵素、プロテインキナーゼ、及び 2'-ホスホジエステラーゼなどを誘導し、ウイルス核酸のたん白質合成を特異的に阻害することにより、抗ウイルス作用を発現すると考えられている³⁴⁾。

2-5A 合成酵素は、ウイルス増殖過程で生じる二本鎖 RNA によって活性化され、ATP を基質として 2-5A を合成する。細胞内の不活性型 RNA 分解酵素は 2-5A により活性型となり、ウイルスのメッセンジャー RNA を分解する。

プロテインキナーゼは、二本鎖 RNA (同上) の存在のもとにたん白質合成開始を調節する開始因子 eIF-2 (eukaryotic protein synthesis initiation factor2) をリン酸化して失活させ、ウイルスのたん白質合成開始を阻害する。

また、2'-ホスホジエステラーゼは、トランスファーRNA の CCA 末端を選択的に分解し、アミノ酸の結合能を消失させる^{35,36)}。

上記の抗ウイルス作用に関与する酵素のうち、本剤の作用との関連が深いとされる 2-5A 合成酵素活性について動物実験で検討した。マウスインターフェロン-β (MuIFN-β) を腹腔内投与したマウスの肝臓を摘出し、2-5A 合成酵素活性を測定したところ、非投与対照群に比し、肝組織中の活性が著明に上昇していることが確認された³⁷⁾。



(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍作用

① *in vitro*

ヒト脳腫瘍由来細胞株 (AJ) に対し、 10^3 IU/mL 以上の濃度で著明な増殖抑制作用が認められた³⁰⁾。

また、ヒト悪性黒色腫由来細胞株 (HMV-1) に対する IC_{50} 値は 130 IU/mL であり強い増殖抑制が認められた³⁸⁾。

② *in vivo*

ヒト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、本剤 5×10^6 IU/kg を 7 日間連日投与した結果、静脈内投与、腫瘍内投与のいずれにおいても有意な増殖抑制が認められた。

ヒト悪性神経膠星状細胞腫由来細胞株 (GI-MK) をヌードマウスの皮下に移植後、本剤 5×10^5 IU/匹を 4 週間、計 12 回 (総投与量 6×10^6 IU/匹) を腹腔内に投与した結果、腫瘍の増殖抑制が認められた³¹⁾。

また、神経膠芽腫由来細胞株 (GI-AK) をヌードマウスの皮下に移植後、本剤 6×10^5 IU/匹を計 53 回 (総投与量 3.18×10^7 IU/匹) 腫瘍内に連日投与した結果、腫瘍細胞の退縮が認められ、著明な抗腫瘍

効果を示した³¹⁾。

ヒト悪性黒色腫由来細胞株 (HMV-1) をヌードマウスの皮下に移植後、本剤 10⁵IU/匹及び 6×10⁵IU/匹を腫瘍内に 30 日間 (総投与量 3×10⁶IU/匹及び 1.8×10⁷IU/匹) 連日投与した結果、著明な増殖抑制を認め、用量依存性がみられた³⁸⁾。

2) 抗ウイルス作用

① *in vitro*

a) ヒト胎児線維芽細胞 (HEF) 及びヒト子宮頸癌細胞 (HeLa) を本剤で処理後、各種 DNA、RNA ウイルスを接種し、本剤のプラーク減少法による 50%増殖抑制用量 (P-ID₅₀)、又は細胞変性効果 (CPE) 阻止法による 50%細胞変性効果 (CPE₅₀) 阻止濃度を測定した。その結果、CMV (サイトメガロウイルス)、HSV-1 (単純ヘルペスウイルス I 型) などをはじめ各種ウイルスに対し、広いスペクトラムの抗ウイルス効果が認められた³⁹⁾。

HuIFN-β の抗ウイルス効果

	ウ イ ル ス	HuIFN-β (IU/mL)	
		プラーク減少法 (P-ID ₅₀)	CPE 阻止法 (CPE ₅₀ 阻止濃度)
R N A ウ イ ル ス	ポリオウイルス 1 型 [Mahony 株]	1.4	
	2 型 [MEF 株]	3.0	
	3 型 [Sankette 株]	1.4	
	RS ウイルス [Long 株 (標準株)]		11
	[FPE-13/84 株 (分離株)]		8
	[FPI-14/84 株 (分離株)]		12
	[279 株 (標準株)]		11
	[FPI-17/84 株 (分離株)]		25
D N A ウ イ ル ス	単純ヘルペスウイルス 1 型 [KOS 株]	1.1	
	[F 株]	1.2	
	2 型 [G 株]	1.7	
	[Lyons 株]	1.6	
	水痘帯状疱疹ウイルス [CaQu 株]	2.6	
	[Kobayashi 株]	0.34	
	サイトメガロウイルス (Prototype) [Ad169 株 (標準株)]	1.0	
	[No.720 株 (分離株)]	0.75	
	アデノウイルス 3 型 [G.B.株 (標準株)]	1.6	
	8 型 [Trim 株 (標準株)]	5.0	
[Nirasawa 株 (分離株)]	5.7		
37 型 (分離株)	5.3		

P-ID₅₀ : プラーク減少法による増殖抑制用量 (HEF 細胞使用)

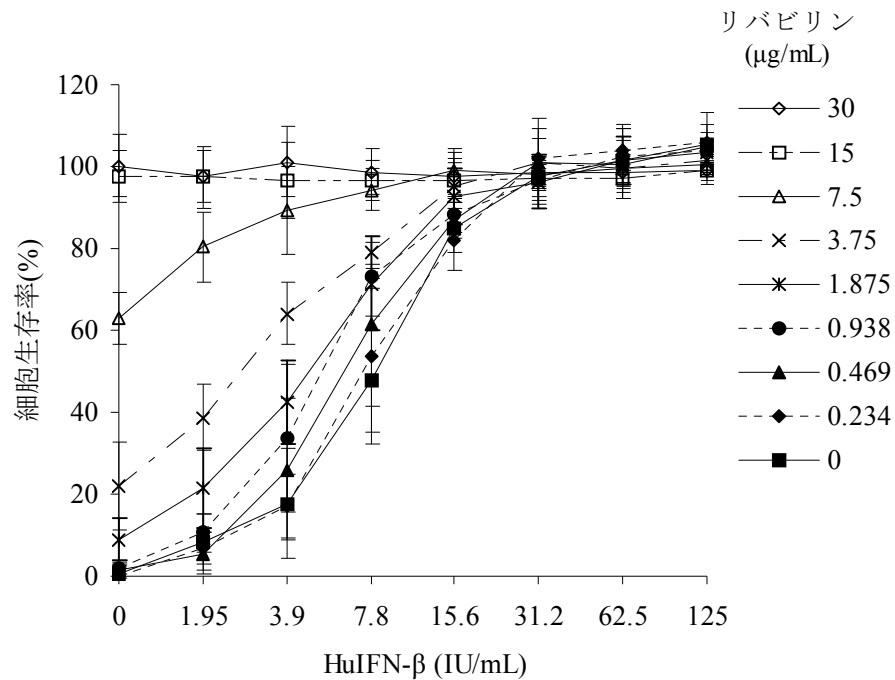
CPE₅₀ 阻止濃度 : CPE 阻止法による 50%阻止濃度 (HeLa 細胞使用)

b) ヒト肝芽腫細胞 (HepG2) に B 型肝炎ウイルス (HBV) DNA を挿入した Hep-HB107 細胞に本剤を 3 日間処理すると、濃度依存的にコア粒子分画中の HBV-DNA 量が減少し、細胞中の HBV 複製阻害を認めた (サザンブロット分析)⁴⁰⁾。

c) C 型肝炎ウイルス (HCV) を感染させたヒト T リンパ芽球細胞 (HPBMa 10-2) に ADneo 細胞 (ネオマイシン耐性) を混合して本剤 10⁴IU/5mL を 10 日間処理後、ADneo 細胞中の HCV-RNA を検討した。その結果、本剤で処理した ADneo 細胞への HCV トランスミッション (伝播) の阻

害が確認された (RT-PCR 法)。また、本剤は初感染における HCV の HPBMa 10-2 に対する吸着を抑制しなかったが、培養 8 日後の細胞内での HCV の複製を阻害した (RT-PCR 法) ⁴¹⁾。

- d) 本剤及びリバビリンを、それぞれ単独又は併用でヒト羊膜由来 FL 細胞に対し処理した後、水疱性口内炎ウイルス (VSV) を感染させて、抗ウイルス作用を細胞変性効果 (CPE) 法にて評価した。その結果、本剤とリバビリンとを併用した場合、抗ウイルス作用は相乗的に増強された ⁴²⁾。



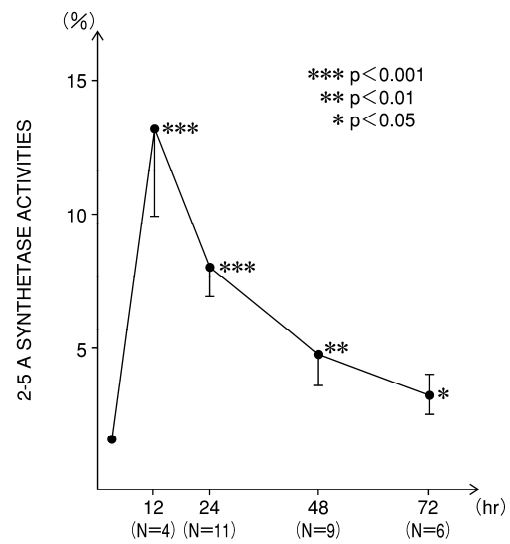
抗ウイルス作用における HuIFN-β とリバビリンとの併用効果

② *in vivo*

ウサギの角膜に単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) を接種し、本剤 1.4×10^5 IU をウイルス接種前、接種後 1 時間に点眼した結果、角膜病変部の拡大に有意な抑制が認められた ⁴³⁾。

③ B 型慢性肝炎患者における抗ウイルス作用

B 型慢性肝炎患者に 3×10^6 IU を投与した時の末梢血単核細胞における 2',5'-オリゴアデニル酸 (2-5A) 合成酵素 (2-5AS) 活性を下図に示した。投与 12 時間後に 12.8% とピークを示し、24 時間、48 時間及び 72 時間後はそれぞれ 8.0%、3.7% 及び 3.5% と経時的に漸減した。しかし、72 時間後でも投与前値に比し、有意に高い活性を示した ⁴⁴⁾。



HuIFN- β による末梢血単核細胞の 2-5A 合成酵素活性の変化

(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・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

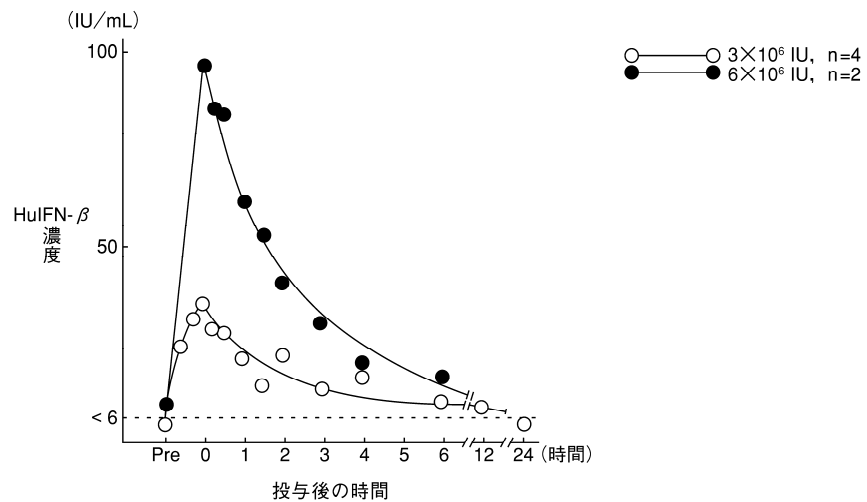
投与終了直後

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①点滴静注投与

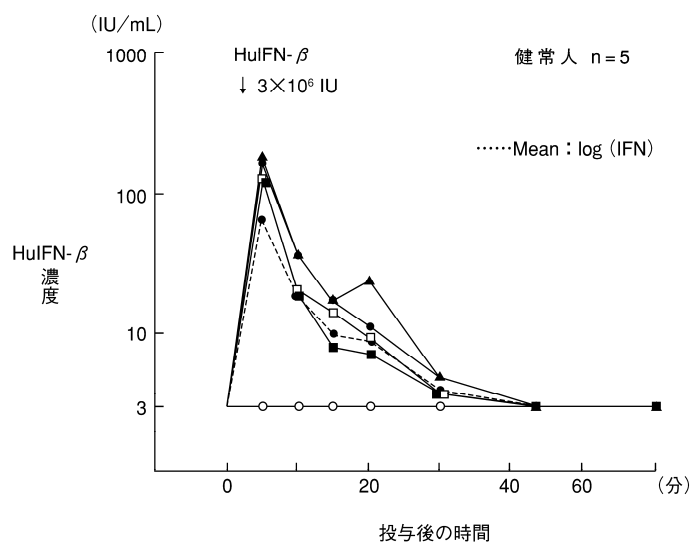
腫瘍患者に、本剤 3×10^6 IU 及び 6×10^6 IU を単回点滴静注（1 時間）したとき、点滴終了直後にそれぞれ 40IU/mL、96IU/mL の血中濃度が検出され、用量依存性がみられた。以後二相性で指数関数的に減少し、初期相半減期は 15～43 分であり、後期相半減期は 5.7～18.1 時間であった⁴⁵⁾。



HuIFN- β 点滴静注投与時の血中濃度

② 静脈内投与

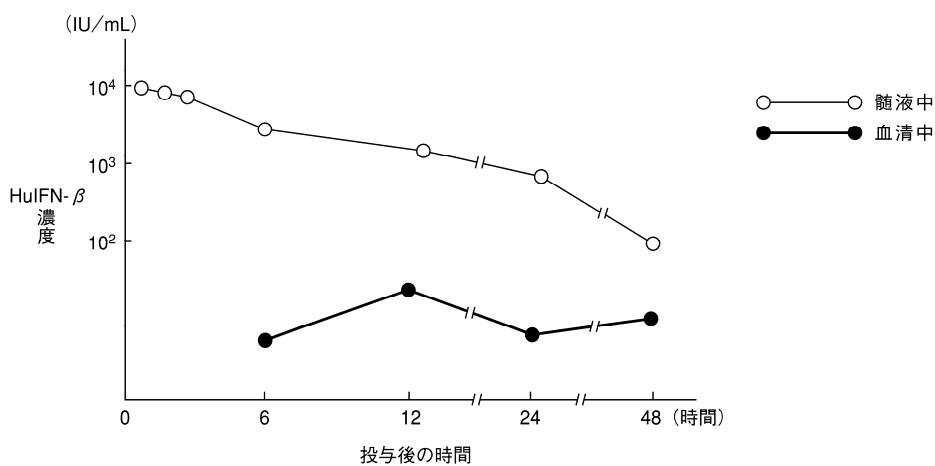
健康成人に本剤 3×10^6 IU を静脈内投与したとき、投与終了直後に血清中濃度は最高値 (67 ± 2 IU/mL、平均 \pm SE) を示した。その後速やかに低下し、投与開始後 45 分以降は検出限界以下となった¹⁷⁾。



HuIFN- β 静脈内投与時の血清中濃度

③ 髄腔内投与

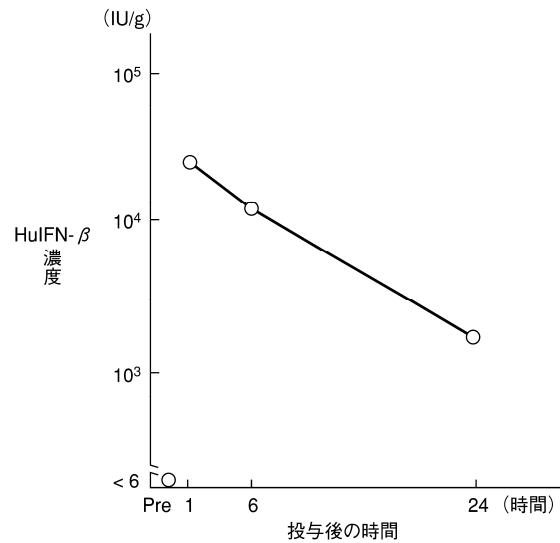
脳腫瘍患者に本剤 3×10^6 IU を髄腔内に投与したとき、髄液中には 12 時間後約 10^3 IU/mL、48 時間後にも約 10^2 IU/mL の力価が認められ、また血清中にもわずかに検出された⁴⁶⁾。



HuIFN- β 髄腔内投与時の髄液中及び血清中濃度

④皮膚局所投与

皮膚悪性黒色腫患者に対して、1病巣直径1cm当り 10^6 IUを局所投与した場合の病巣組織内濃度を測定した結果、24時間後においても比較的高い濃度が保たれることが認められた⁴⁷⁾。

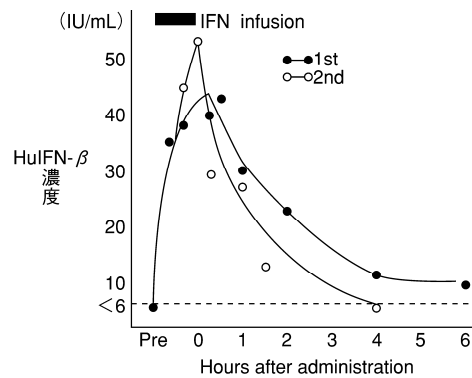


HuIFN-β 局所投与時の腫瘍内濃度

2) 連続投与

点滴静注

腫瘍患者に本剤 3×10^6 IU/日、2ヵ月間点滴静注(1時間)時の初日及び2ヵ月目の血中濃度の推移を下图に示した。2ヵ月目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⁴⁸⁾。



同一症例 (3×10^6 IU/日点滴静注)

HuIFN-β 初回投与を 1st、その 2ヵ月目を 2nd とした。

HuIFN-β 点滴静注症例における初回及び 2ヵ月目投与時の血中濃度

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

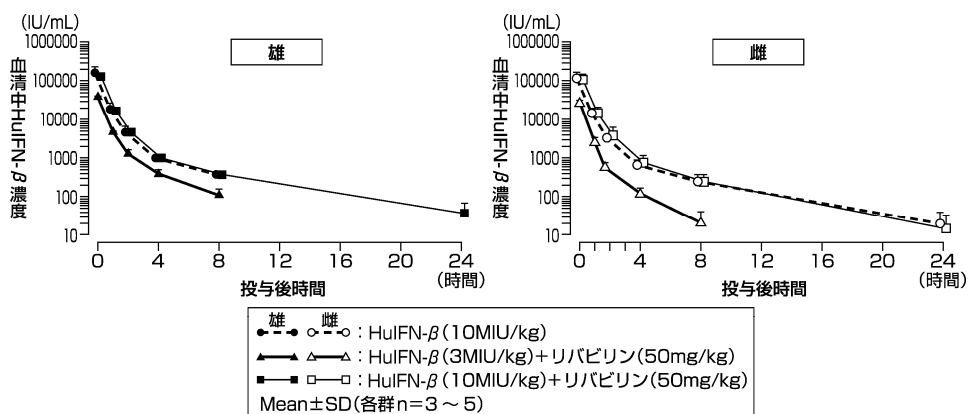
「VII. 7. 相互作用」参照

本剤とリバビリン併用の場合の薬物動態学的薬物相互作用

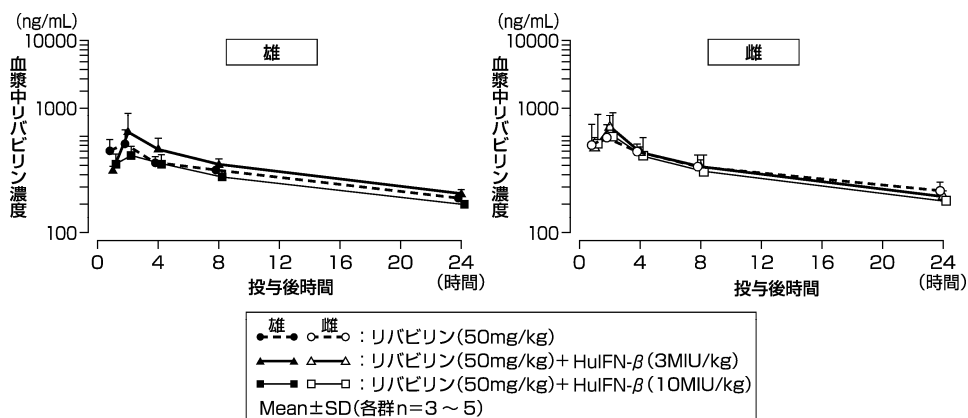
該当資料なし

<参考：動物データ>

サル反復併用投与毒性試験における TK 結果より両薬物間の薬物動態学的な相互作用について解析した。本剤及びリバビリンの投与経路は、臨床投与経路に準じてそれぞれ静脈内及び経口とした。その結果、血清中 HuIFN-β 濃度はリバビリン併用投与により影響を受けず、血漿中リバビリン濃度もまた HuIFN-β 併用投与により影響を受けないことから、両薬物間において薬物動態学的な相互作用は生じないと考えられた⁴⁹⁾。



HuIFN-β 及びリバビリン投与時の血清中 HuIFN-β 濃度推移 (投与 1 日目)



HuIFN-β 及びリバビリン投与時の血漿中リバビリン濃度推移 (投与 1 日目)

(6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

「VII. 4. (5) その他の組織への移行性、<参考：動物データ> 1)ラット、2)マウス」参照

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

妊娠ラットに本剤 6×10^6 IU/kg を静脈内単回投与した場合、胎児への移行は認められず、胎盤を通過しなかった⁵⁰⁾。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

分娩 14 日後の授乳ラットに本剤 6×10^6 IU/kg を静脈内単回投与した場合には、乳汁中への移行は認められなかった⁵⁰⁾。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

「VII. 4. (5) その他の組織への移行性、<参考：動物データ> 1)ラット、2)マウス」参照

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

1) ラット^{50,51)}

HuIFN-β 6×10⁶IU/kg を静脈内単回投与した場合の各組織内分布（ホモジネート上清にして測定、単位湿重量当りの力価）を下表に示した。組織内濃度は投与後 30 分に最高値を示し、腎>副腎>肺>脾>肝>精巣の順に高かったが、いずれも血漿中濃度に比べると低かった。

また、HuIFN-β 3×10⁶IU/kg 静脈内単回投与後のリンパ液中 HuIFN-β 濃度を下図に示した。HuIFN-β は速やかに血中からリンパ液中に移行し、投与後 6~7 時間まで検出された。

ラット静注 HuIFN-β の組織内分布

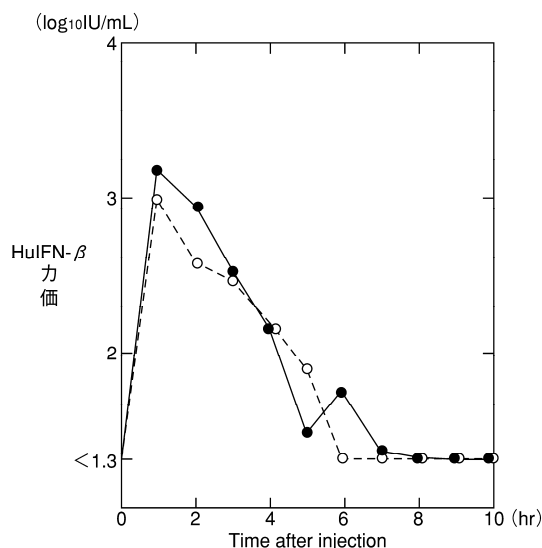
Tissue	IFN 濃度 IU/mL or g、 (投与量に対する%)				
	Sampling time				
	0.5 hr	1 hr	3 hr	6 hr	12 hr
Spleen	2200 (0.06)	500 (0.01)	140 (0.01)	n.d. (—)	n.d. (—)
Pancreas	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)
Liver	2000 (0.7)	530 (0.2)	170 (0.07)	n.d. (—)	n.d. (—)
Kidney	19000 (1.7)	2400 (0.3)	120 (0.01)	n.d. (—)	n.d. (—)
Thymus	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)
Heart	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)
Lung	2400 (0.1)	650 (0.06)	290 (0.01)	n.d. (—)	n.d. (—)
Testis	330 (0.03)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)
Muscle	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)
Brain	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)
Eye ball	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)
Thyroid	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)
Adrenal	3500 (0.01)	1100 (0.003)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)
Fat	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)
U.Bladder	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)	n.d. (—)
Plasma	27000 (16)	7350 (4.4)	1400 (0.87)	350 (0.2)	n.d. (—)

Each value means the mean titer from two or three rats.

Distribution: % of dose was calculated from the following formula,

$$\% \text{ of dose (tissue)} = \text{IFN titer in homogenate} \times \text{organ weight} \times 100 / \text{dose}$$

$$\text{or } \% \text{ of dose (plasma)} = \text{IFN titer in plasma} \times (\text{body weight} \times 0.045) \times 100 / \text{dose}$$



Each curve was obtained from a separate experiment.

HuIFN-β 静脈内投与後のリンパ液中への移行

2) マウス⁵⁰⁾

MuIFN- β 9×10^6 IU/kg を静脈内単回投与し、投与後 15 分に組織内濃度を測定した。腎>肝>脾>血漿>肺>副腎>心>精巣>膵>筋肉>眼球>脳>胸腺の順に高かった。

マウスにおける MuIFN- β 静脈内投与後の臓器・組織内分布

Tissue	IFN 濃度 IU/mL or g、 (投与量に対する%)						
	Sampling time (hr)						
	0.25	0.5	1	3	6	12	24
Spleen	5300±1100 (0.3)	6100±500 (0.3)	2000±510 (1.0)	1400±240 (0.06)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)
Pancreas	1500±740 (0.1)	2300±1300 (0.2)	2200±1300 (0.2)	850±260 (0.08)	830±620 (0.08)	n.d. (-)	n.d. (-)
Liver	7800±190 (4.1)	4600±380 (2.2)	520±30 (0.2)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)
Kidney	21000±9200 (4.0)	7800±280 (1.6)	1800±70 (0.4)	850±460 (0.2)	840±260 (0.2)	n.d. (-)	n.d. (-)
Testis	1300±1100 (0.1)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)
Thymus	690 (0.01)	500 (0.01)	750 (0.01)	420 (0.005)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)
Heart	1600±750 (0.07)	1100±480 (0.05)	1200±600 (0.05)	640±340 (0.02)	500±310 (0.01)	n.d. (-)	n.d. (-)
Lung	2300±100 (0.1)	2900±1400 (0.1)	750±84 (0.03)	700±1500 (0.03)	520±340 (0.02)	n.d. (-)	n.d. (-)
Muscle	920±250 (4.9)	1000±60 (5.3)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)
Brain	690±460 (0.2)	700±100 (0.2)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)
Eye ball	790 (0.02)	200 (0.01)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)
Adrenal	3900 (0.01)	11000 (0.03)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)
Plasma	4200±230 (2.5)	500±60 (0.3)	410±80 (0.3)	600±120 (0.4)	n.d. (-)	n.d. (-)	n.d. (-)

Each value represents the mean±standard deviation from two or three mice.

Distribution: % of dose was calculated from the following formula,

$$\% \text{ of dose (tissue)} = \text{IFN titer in homogenate} \times \text{organ weight} \times 100 / \text{dose}$$

$$\text{or } \% \text{ of dose (plasma)} = \text{IFN titer in plasma} \times (\text{body weight} \times 0.045) \times 100 / \text{dose}$$

以上、ラットに HuIFN- β を静脈内投与した時(異種 IFN)の組織・臓器内力価に比べて、マウスに MuIFN- β を静脈内投与した時(同種 IFN)の組織・臓器内力価は、高値で、かつ持続時間も長かった。このことは、IFN の組織分布性に種特異性が関与することを示している。

5. 代謝

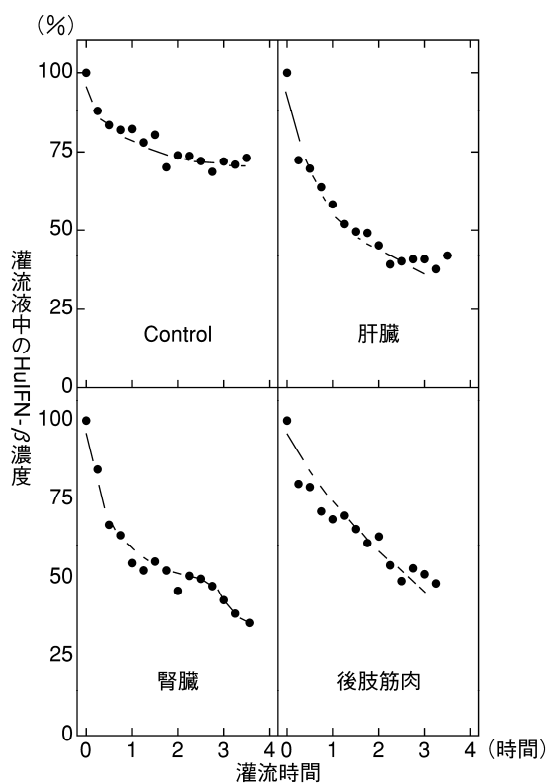
(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物データ>

1) ラット臓器灌流

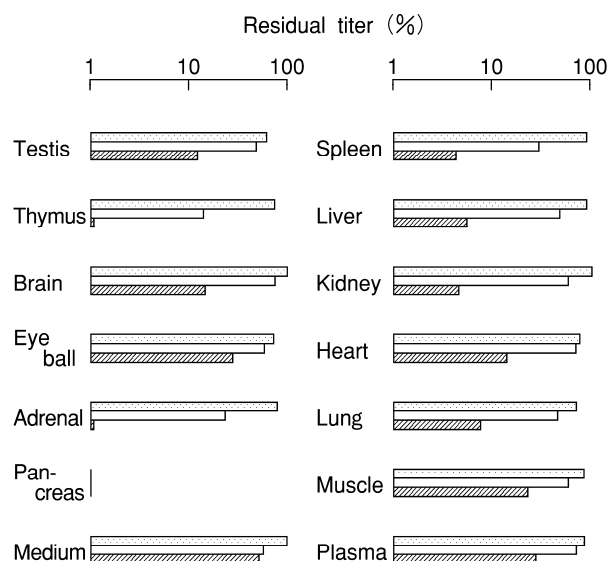
ラットの腎臓、肝臓及び後肢を選び、臓器灌流標本を作成し、各臓器における HuIFN- β の代謝失活の程度を検討した。その結果、後肢に比べ肝臓及び腎臓で HuIFN- β は、半減期が短く、力価の低下が早かった⁵⁰⁾。



ラット肝、腎、後肢灌流標本における灌流液中 HuIFN- β 力価の経時的推移

2) ラット臓器・組織ホモジネート中の代謝失活

ラットの各臓器・組織ホモジネート中における HuIFN- β の代謝失活の程度を検討したところ、副腎、胸腺での失活が最も大きかったが、その他肝臓、腎臓などにおいても顕著な失活が認められた⁵²⁾。



Inactivation of HuIFN- β in the supernates of rat tissue homogenates. Each column indicates a residual activity (%) at the following time; 0 hr (), 1 hr (), 6 hr () after the addition of HuIFN- β .

ラット臓器組織ホモジネートの HuIFN- β の失活

以上のことから本剤は腎臓及び肝臓で主に代謝されることが推定された。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

尿中排泄

悪性黒色腫患者に本剤 $3\sim 6\times 10^6\text{IU}$ 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⁵¹⁾。

<参考：動物データ>

1) 尿・糞中排泄

ラットに本剤 $6\times 10^6\text{IU/kg}$ を静脈内単回投与し、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⁵²⁾。

^{14}C -アミジン化インターフェロン- β 、 $66\times 10^6\text{IU}/10\mu\text{Ci/kg}$ をラットに静脈内単回投与した結果、72 時間までに投与放射活性量の 72.9%が尿中に、3.9%が糞中に排泄された。以上の結果から、本剤は失活又は代謝分解され、主に尿中に緩徐に排泄され则认为⁵³⁾。

2) 胆汁中排泄

ラットに本剤 $3.5\times 10^6\text{IU/kg}$ を静脈内単回投与し、胆汁中インターフェロン力価を測定した。投与 1 時間目には $1970\pm 760\text{IU/mL}$ 、2 時間目には 1 例のみ 480IU/mL の微量のインターフェロン力価が認められたが、3 時間目以降の胆汁中には全く力価は検出されなかった⁵²⁾。

(2)排泄率

該当資料なし

<参考：動物データ>

「VII. 6. (1) 排泄部位及び経路」参照

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

〔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）

解説：インターフェロン製剤として特に注意喚起を要する副作用として間質性肺炎、自殺企図がある。間質性肺炎があらわれることがあるので、初期症状（発熱、咳嗽、呼吸困難等）があらわれた場合には適切な処置が必要である。また、重篤なうつ状態、自殺企図があらわれることがあるので、患者の精神状態（不眠、不安、焦燥等）には十分注意する必要がある。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

1. 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。〕
2. 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
3. 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
4. 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：1. 自己免疫性肝炎が増悪する可能性があるため設定した。

2. 本剤では、小柴胡湯との併用により間質性肺炎の発現例は報告されていないが、類薬（インターフェロン アルファ製剤）では小柴胡湯との併用により間質性肺炎の発現例が報告されていることから、また小柴胡湯の単独投与においても間質性肺炎の発現例が報告されていることから、本剤と小柴胡湯との併用においても間質性肺炎が発現するおそれがあるため設定した。

3. 本剤は製造過程においてウシ由来物質を使用していることにより、過敏症を起こすおそれがあるため設定した。

4. 本剤は生物学的製剤であり、ワクチン等の生物学的製剤で過敏症を認めた患者に投与すると過敏症を起こすおそれがあるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 1. 効能又は効果」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 2. 用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

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）。〕

- 解説：
- 1) 臨床試験において本剤あるいはリバビリンの減量を要する頻度が高くなる傾向が認められたため設定した。
 - 2) 一般的に生物学的製剤は間歇投与又は再投与で抗原抗体反応を起こしやすいといわれていることにより設定した。
 - 3) 本剤投与により薬物過敏症のある患者に過敏症が発現する可能性がより高いと考えられるため設定した。
 - 4) 本剤投与によりアレルギー素因のある患者に過敏症が発現する可能性がより高いと考えられるため設定した。
 - 5) 心疾患又はその既往歴のある患者で、本剤投与により症状の悪化がみられたとの報告があり、慎重に投与する必要があるため設定した。
 - 6) 重篤な肝障害又は重篤な腎障害のある患者には、本剤投与により症状が悪化するおそれがあるため設定した。
 - 7) インターフェロン製剤の投与により脳出血がみられたとの報告があり、脳出血のリスクファクターの一つと言われている高血圧症を有する患者には、慎重に投与する必要があるため設定した。
 - 8) 本剤投与により白血球減少、血小板減少が認められることがあり、高度の白血球減少又は血小板減少のある患者では症状が悪化するおそれがあるため設定した。
 - 9) もともと抑うつ素因のある患者にインターフェロンを投与することにより抑うつが顕性化することが多いとされている。本剤の投与を開始する前には十分に問診し、精神神経障害又はその既往歴のある患者では症状が悪化するおそれがあるため慎重に投与する必要があるため設定した。
 - 10) 本剤投与により自己免疫疾患が悪化するおそれがあるため設定した。
 - 11) 本剤の投与により糖尿病が増悪又は発症したとの報告があるため血糖値あるいは尿糖の検査を定期的に行い、糖尿病の増悪又は発症を早期に発見できるように注意を喚起するため設定した。
 - 12) 本剤の投与により、喘息又はその既往歴がある患者で喘息が増悪又は再発した症例が報告されたため設定した。

- 13) インターフェロン製剤において、間質性肺炎の既往歴のある患者で間質性肺炎が増悪又は再発することが報告されたことから、慎重に投与する必要があるため設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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ため、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ので十分配慮し、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ので、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**ブリック試験**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、**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で初日 300 万国単位を 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。
- 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。

- 解説： 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の【使用上の注意】を必ず確認のうえ、併用するよう注意喚起する目的から設定した。特に、警告に記載されている避妊に関連する注意については、関連する重要な基本的注意も併せて徹底すること。
- 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、本剤単独投与で認められている副作用に十分注意する必要があることから設定した。（「VIII. 8. 副作用」参照）
- 3) C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変では、HCV-RNAが陽性であること、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し、本剤を使用すること。
- 4) 本剤を長期投与する場合の注意である。
C型慢性肝炎で本剤をリバビリンと併用する場合の臨床試験で、検討されたのは48週間投与（総投与量として93,600万国単位）までであることから設定した。
- 5) C型代償性肝硬変患者は、C型慢性肝炎患者に比べ高齢で、合併症を有する割合が高く、白血球、血小板等が低値であることが知られている。臨床試験において、重篤な副作用は、臨床検査値の異常変動に起因するものが多く、その中でも好中球、血小板等の減少が投与初期に多く認められた。これらのことから、投与初期に高頻度で発現する臨床検査値の異常変動に適切に対応するため設定した。
- 6) 本剤投与中に白血球、血小板等の減少、AST（GOT）、ALT（GPT）等の一過性の上昇、蛋白尿がみられることがあり、各検査を定期的に行う必要があるため設定した。
特に、C型慢性肝炎でリバビリンと併用する場合、臨床試験において臨床検査値の異常変動が多く発現したことから、減量・投与中止時期を適切に把握できるように検査頻度を設定した。また、ヘモグロビン、白血球数、好中球数、血小板数の減少が高率で認められたことから、それぞれの減量基準及び中止基準を設定した。なお、甲状腺機能検査については、リバビリンの重要な基本的注意に設定されていることから、本剤との併用においても、同様に注意喚起を行うため設定した。
また、C型代償性肝硬変患者においても臨床試験において臨床検査値の異常変動が多く発現したことから、減量・投与中止時期を適切に把握できるように検査頻度を設定した。C型代償性肝硬変患者ではもともと低値である好中球及び血小板の減少が、C型慢性肝炎患者に比べて高率に認められたことから、白血球、好中球及び血小板について、減量又は投与間隔の延長基準、中止基準を設定した。白血球及び好中球減少により感染症が、血小板減少により出血傾向等が発現する可能性があるため注意が必要である。また、臨床試験において、蛋白尿や血清アルブミン低下の発現が高頻度であったことから、臨床検査値の異常に注意のうえ適宜減量を考慮するよう記載した。
- 7) 本剤の投与において、抗IFN抗体を含めた免疫学的検査においても特に問題とすべき成績は得られていないが生物学的製剤でもあり、慎重に投与する必要があるため設定した。
- 8) 本剤投与により極めて高頻度の発熱を認めた。発熱については本剤の作用に起因するものであり発熱

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

物質によるものではないとされている。本剤投与前に非ステロイド系解熱剤の投与を行うことにより、発熱を抑制することが可能である。

- 9) 本剤の投与初期において、発熱の発現頻度が高いので、発熱等患者の状態を十分観察する必要があるため設定した。
- 10) インターフェロン製剤において、間質性肺炎の既往歴のある患者で間質性肺炎が増悪又は再発することが報告されたことから、間質性肺炎、特に既往歴のある患者では十分に注意する必要があるため設定した。
- 11) 「重篤なうつ状態、自殺企図」についてより一層注意する必要があるため、また、インターフェロン製剤の投与により、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至った症例が報告されたことから、本剤においても、患者の精神状態に十分注意する必要があるため設定した。
- 12) 本剤投与により抑うつ、自殺企図、躁状態が発現した症例が報告されており、また、インターフェロン製剤の投与により、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至った症例が報告されたことから、本剤においても、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る必要があるため設定した。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

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。

解説：「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2）」参照

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
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。

解説：インターフェロン ベータ製剤では、インターフェロン-βがヒト肝における薬物代謝酵素活性を抑制し、テオフィリンの全身クリアランスを低下させることが報告されている。また、本剤によりワルファリン及びテオフィリンの作用が増強されたとの報告もある。

8. 副作用

(1)副作用の概要

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」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）

<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）

(2)重大な副作用と初期症状

1)本剤での重大な副作用

4. 副作用

<本剤単独の場合>

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 線等の検査を実施し、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^{注1}）

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^{注1}）、消化管出血（0.1%未満）、球後出血（頻度不明^{注1}）

⑪脳梗塞（0.1%未満）

⑫心不全（頻度不明^{注1}）、狭心症（頻度不明^{注1}）、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。

<次ページへ続く>

<前ページより続く>

⑮痙攣（頻度不明^{注)}）

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^{注)}）

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）

注) 頻度不明：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。

2) 類薬での重大な副作用

4. 副作用

<本剤単独の場合>

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) リバビリンとの併用での重大な副作用

4. 副作用

<リバビリンとの併用の場合>

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1)}〔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）

<次ページへ続く>

⑤**重篤なうつ状態**（頻度不明^{注2)}）、**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2)}）

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2)}）、**幻覚**（頻度不明^{注2)}）

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2)}）

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。

⑨**溶血性尿毒症症候群（HUS）**（頻度不明^{注2)}）

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2)}）

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2)}）

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2)}）

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2)}）

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。

(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）

注 1) 貧血は主に溶血性貧血

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。

(3)その他の副作用

4. 副作用

<本剤単独の場合>

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 ^{注1)}
全身症状	発熱 ^{注2)} ，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	Al-P 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	
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，口渴，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3)}
眼		眼底出血等の網膜の微小循環障害 ^{注4)} ，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3)}
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，带状疱疹，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，血清アミラーゼ上昇	手指関節拘縮，ヘモグロビンA1c 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1) 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2) 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3) 皮膚悪性黒色腫への局所投与時に認められた副作用。

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。

＜リバビリンとの併用の場合＞

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5)}
全身症状	発熱 ^{注6)} ，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，網状赤血球増多，好酸球増多，好中球増多，血小板増多	出血傾向，白血球増多	
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，嗄声，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・歯髄・歯肉炎，歯痛，胃炎，歯の異常，排便障害，腸炎，舌炎，痔核，おくび，鼓腸放屁，腸管機能異常	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
眼	眼底出血等の網膜の微小循環障害 ^{注7)}	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，帯状疱疹，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 A1c 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5) 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6) 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7) 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。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1)本剤単独の場合

〔副作用発現頻度（臨床検査値異常を含む）〕

・腫瘍、B型肝炎、C型肝炎

総症例 5,380 例中 4,430 例（82.34%）

（ ）内は発現率

時期 調査症例数 副作用発現症例数 副作用発現症例率	腫瘍		B型肝炎		C型肝炎		合計	
	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注1)}	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注2)}	承認時迄の調査 ^{注3)}	使用成績調査, 特別調査, 市販後臨床試験等 ^{注4)}		
	347例	1,068例	241例	1,151例	433例	2,140例		5,380例
	277例	668例	238例	1,040例	426例	1,781例		4,430例
症状	副作用発現症例率							
皮膚・皮膚付属器障害	結節性紅斑	1 (0.09)					1 (0.02)	
	紅斑	10 (2.88) (注射部反応を含む)	1 (0.09)				11 (0.20)	
	浮腫性紅斑		1 (0.09)				1 (0.02)	
	蕁麻疹様紅斑					1 (0.05)	1 (0.02)	
	ざ瘡			2 (0.17)			2 (0.04)	
	尋常性ざ瘡			2 (0.17)			2 (0.04)	
	ざ瘡様発疹					1 (0.05)	1 (0.02)	
	湿疹				1 (0.09)	11 (0.51)	12 (0.22)	
	顔面湿疹					1 (0.05)	1 (0.02)	
	蕁麻疹		1 (0.09)		1 (0.09)	5 (0.23)	7 (0.13)	
	口唇水疱				1 (0.09)		1 (0.02)	
	接触性皮膚炎					1 (0.05)	1 (0.02)	
	かぶれ					1 (0.05)	1 (0.02)	
	掻痒					1 (0.05)	1 (0.02)	
	かゆみ					3 (0.14)	3 (0.06)	
	掻痒感	5 (1.44)		3 (1.24)	3 (0.26)	4 (0.92)	12 (0.56)	27 (0.50)
	皮膚そう痒症					2 (0.09)	2 (0.09)	2 (0.04)
	眼瞼そう痒感			1 (0.41)				1 (0.02)
	脱毛	3 (0.86)	2 (0.19)		4 (0.35)	2 (0.46)	20 (0.93)	31 (0.58)
	円形脱毛症						1 (0.05)	1 (0.02)
膿疱性皮疹						1 (0.05)	1 (0.02)	
汗疱						1 (0.05)	1 (0.02)	
寝汗						1 (0.05)	1 (0.02)	
発汗	2 (0.58)						2 (0.04)	
丘疹					2 (0.09)	2 (0.09)	2 (0.04)	
発疹	2 (0.58)	7 (0.66)	8 (3.32)	9 (0.78)	6 (1.39)	18 (0.84)	50 (0.93)	
顔面皮疹				1 (0.09)			1 (0.02)	
中毒		2 (0.19)					2 (0.04)	
皮膚疹		1 (0.09)				6 (0.28)	7 (0.13)	
皮膚炎				1 (0.09)		1 (0.05)	1 (0.02)	
皮膚腫						1 (0.05)	2 (0.04)	
皮膚腫						1 (0.05)	1 (0.02)	
色素沈着	2 (0.58)						2 (0.04)	
皮下出血				1 (0.09)		2 (0.09)	3 (0.06)	
筋・骨格系障害	関節痛	4 (1.15)	4 (0.37)	65 (26.97)	47 (4.08)	118 (27.25)	271 (12.66)	509 (9.46)
	関節水症						1 (0.05)	1 (0.02)
	筋肉痛	2 (0.58)	1 (0.09)	8 (3.32)	16 (1.39)	11 (2.54)	74 (3.46)	112 (2.08)
	筋痙攣				1 (0.09)		2 (0.09)	3 (0.06)
	筋不快感						1 (0.05)	1 (0.02)
横紋筋融解						1 (0.05)	1 (0.02)	
膠原病	マイクログロームテスト陽性化						1 (0.05)	1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期 症状	腫瘍		B型肝炎		C型肝炎		合計	
	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注1)}	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注2)}	承認時迄の調査 ^{注3)}	使用成績調査, 特別調査, 市販後臨床試験等 ^{注4)}		
中枢・末梢神経系障害	嘔声					1 (0.05)	1 (0.02)	
	眼振		1 (0.09)				1 (0.02)	
	緊張亢進					2 (0.09)	2 (0.04)	
	肩こり	1 (0.29)				9 (0.42)	10 (0.19)	
	手足のこわばり					1 (0.05)	1 (0.02)	
	痙攣	1 (0.29)	7 (0.66)		1 (0.09)		9 (0.17)	
	眩暈					1 (0.05)	1 (0.02)	
	意識障害		2 (0.19)		2 (0.17)		4 (0.07)	
	もうろう状態					6 (0.28)	6 (0.11)	
	感覚異常		1 (0.09)		1 (0.09)		2 (0.04)	
	四肢異常知覚					1 (0.05)	1 (0.02)	
	皮膚感覚異常		1 (0.09)				1 (0.02)	
	冷感				1 (0.09)		3 (0.14)	
	錯乱		1 (0.09)				1 (0.02)	
	運動失語		1 (0.09)				1 (0.02)	
	感覚失語		1 (0.09)				1 (0.02)	
	視野狭窄			1 (0.41)			1 (0.02)	
	神経痛						1 (0.05)	
	神経毒性		1 (0.09)				1 (0.02)	
	手指振戦						1 (0.05)	
	ふるえ		1 (0.09)		1 (0.09)		1 (0.05)	
	頭痛・頭重感	17 (4.90)	19 (1.78)	168 (69.71)	117 (10.17)	237 (54.73)	443 (20.70)	1,001 (18.61)
	頭部不快感						1 (0.05)	1 (0.02)
	腓腸筋痙攣						1 (0.05)	1 (0.02)
	下肢しびれ感				1 (0.09)		4 (0.19)	5 (0.09)
	局所しびれ感				1 (0.09)			1 (0.02)
	しびれ感						3 (0.14)	3 (0.06)
手指しびれ感				1 (0.09)		2 (0.09)	3 (0.06)	
上肢しびれ感						2 (0.09)	2 (0.04)	
手足のしびれ感	1 (0.29)		1 (0.41)		2 (0.46)	10 (0.47)	14 (0.26)	
偏頭痛						1 (0.05)	1 (0.02)	
片麻痺		1 (0.09)					1 (0.02)	
顔面神経麻痺						1 (0.05)	1 (0.02)	
めまい		1 (0.09)	1 (0.41)	1 (0.09)	1 (0.23)	14 (0.65)	18 (0.33)	
立ちくらみ				1 (0.09)		5 (0.23)	6 (0.11)	
ふらつき感						6 (0.28)	6 (0.11)	
ふらふら感						1 (0.05)	1 (0.02)	
神経根病変						1 (0.05)	1 (0.02)	
自律神経系障害						1 (0.05)	1 (0.02)	
自律神経失調						1 (0.05)	1 (0.02)	
視覚障害	眼の異常					1 (0.05)	1 (0.02)	
	眼のチカチカ					1 (0.05)	1 (0.02)	
	眼内異和感					1 (0.05)	1 (0.02)	
	眼痛				1 (0.09)	2 (0.46)	14 (0.26)	
	結膜炎					1 (0.05)	1 (0.02)	
	眼球充血				1 (0.09)	1 (0.05)	2 (0.04)	
	眼の充血					1 (0.05)	1 (0.02)	
	視力障害					1 (0.05)	1 (0.02)	
	視力低下					2 (0.09)	2 (0.04)	
	霧視					1 (0.05)	1 (0.02)	
	網膜出血					1 (0.05)	1 (0.02)	
	眼底出血					10 (0.47)	10 (0.19)	
	網膜症					5 (0.23)	5 (0.09)	
	網膜微小循環障害					5 (0.23)	5 (0.09)	
飛蚊症					1 (0.05)	1 (0.02)		
結膜下出血					3 (0.14)	3 (0.06)		
網膜剥離					1 (0.05)	1 (0.02)		

時期 症状	腫瘍		B型肝炎		C型肝炎		合計
	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注1)}	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注2)}	承認時迄の調査 ^{注3)}	使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験等 ^{注4)}	
聴覚・前庭障害	耳鳴	1 (0.09)			3 (0.69)	5 (0.23)	9 (0.17)
	難聴	1 (0.09)				2 (0.09)	3 (0.06)
	メニエル症候群				1 (0.23)		1 (0.02)
	耳痛					4 (0.19)	4 (0.07)
その他の特殊感障害	嗅覚錯誤					2 (0.09)	2 (0.04)
	味覚減退					1 (0.05)	1 (0.02)
	味覚異常					3 (0.14)	3 (0.06)
精神障害	無気力		4 (0.37)			1 (0.05)	1 (0.02)
	傾眠					1 (0.05)	5 (0.09)
	幻聴					1 (0.05)	1 (0.02)
	健忘					1 (0.05)	1 (0.02)
	もの忘れ					2 (0.09)	2 (0.04)
	記憶力低下				1 (0.09)	1 (0.05)	1 (0.02)
	精神鈍麻					2 (0.09)	2 (0.04)
	自殺企図					9 (0.42)	9 (0.17)
	いらいら感					1 (0.05)	1 (0.02)
	興奮感				1 (0.09)	2 (0.09)	3 (0.06)
	焦躁状態					1 (0.05)	1 (0.02)
	不安神経症					7 (0.33)	7 (0.13)
	不安定愁訴	1 (0.29)	3 (0.28)			1 (0.05)	1 (0.02)
	不眠			3 (1.24)	1 (0.09)	1 (0.23)	1 (0.02)
	悪夢	1 (0.29)				1 (0.23)	76 (3.55)
	うつ病						1 (0.05)
うつ状態						3 (0.14)	3 (0.06)
うつ状態悪化						18 (0.84)	18 (0.33)
うつ状態悪化感						2 (0.09)	2 (0.04)
浮遊感						1 (0.05)	1 (0.02)
精神症状						1 (0.05)	1 (0.02)
消化管障害	アフタ性口内炎			1 (0.09)			1 (0.02)
	胃炎					3 (0.14)	3 (0.06)
	胃潰瘍				1 (0.09)	3 (0.14)	4 (0.07)
	胃癌					1 (0.05)	1 (0.02)
	嘔気		9 (0.84)		23 (2.00)	10 (0.47)	42 (0.78)
	吐き気		1 (0.09)		2 (0.17)	2 (0.09)	5 (0.09)
	むかつき					4 (0.19)	4 (0.07)
	悪心・嘔吐	16 (4.61)	34 (3.18)	42 (17.43)	21 (1.82)	69 (15.94)	90 (4.21)
	ゲップ					1 (0.05)	1 (0.02)
	口角炎					4 (0.19)	4 (0.07)
	下痢	1 (0.29)	7 (0.66)	1 (0.41)	2 (0.17)	5 (1.15)	34 (1.59)
	軟便				2 (0.17)		3 (0.14)
	口唇内炎				1 (0.09)	1 (0.23)	2 (0.09)
	口内炎				1 (0.09)		25 (1.17)
	口内出血						3 (0.14)
	痔核						1 (0.05)
	胃もたれ感						1 (0.05)
	胸やけ						1 (0.05)
	空腹感						7 (0.33)
食欲不振	46 (13.26)	44 (4.12)	112 (46.47)	84 (7.30)	136 (31.41)	187 (8.74)	
食思減退						10 (0.47)	
食欲減退				1 (0.09)		3 (0.14)	
舌炎						1 (0.05)	
舌痛				1 (0.09)		1 (0.02)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期 症状	腫瘍		B型肝炎		C型肝炎		合計	
	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注1)}	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注2)}	承認時迄の調査 ^{注3)}	使用成績調査, 特別調査, 市販後臨床試験等 ^{注4)}		
消化管障害	唾液分泌亢進		1 (0.41)				1 (0.02)	
	腹痛	2 (0.19)		1 (0.09)		12 (0.56)	17 (0.32)	
	胃圧迫感				1 (0.23)		1 (0.02)	
	胃不快感			1 (0.09)		37 (1.73)	39 (0.72)	
	胃痛		1 (0.41)		1 (0.23)	10 (0.47)	12 (0.22)	
	下腹部痛					1 (0.05)	1 (0.02)	
	上腹部痛					1 (0.05)	1 (0.02)	
	心窩部不快感				3 (0.26)		3 (0.06)	
	腹部不快感				2 (0.17)	1 (0.23)	4 (0.19)	7 (0.13)
	心窩部痛				3 (0.26)		12 (0.56)	15 (0.28)
	胃重感					1 (0.05)	1 (0.02)	
	便秘				1 (0.09)		21 (0.98)	22 (0.41)
	腹部膨満感				1 (0.09)	1 (0.23)	8 (0.37)	10 (0.19)
	歯痛					1 (0.23)		1 (0.02)
	痔出血						1 (0.05)	1 (0.02)
	舌異常感						1 (0.05)	1 (0.02)
歯肉痛					1 (0.23)		1 (0.02)	
歯肉炎					1 (0.23)	3 (0.14)	4 (0.07)	
腸炎						1 (0.05)	1 (0.02)	
消化管良性腫瘍						2 (0.09)	2 (0.04)	
歯周炎						4 (0.19)	4 (0.07)	
肝臓・胆管系障害	黄疸			1 (0.09)			1 (0.02)	
	肝機能異常	25 (2.34)		2 (0.17)		9 (0.42)	36 (0.67)	
	肝機能悪化					7 (0.33)	7 (0.13)	
	肝機能検査異常	1 (0.09)		1 (0.09)			2 (0.04)	
	肝機能障害	2 (0.19)				10 (0.47)	12 (0.22)	
	一過性肝機能障害					1 (0.05)	1 (0.02)	
	肝機能障害の増悪					5 (0.23)	5 (0.09)	
	肝障害					13 (0.61)	13 (0.24)	
	肝腫大				1 (0.09)		1 (0.02)	
	血清AST(GOT)上昇	54 (15.56)	19 (1.78)		10 (0.87)		11 (0.51)	94 (1.75)
	AST(GOT)上昇						136 (6.36)	136 (2.53)
	一過性AST(GOT)上昇						1 (0.05)	1 (0.02)
	血清ALT(GPT)上昇	55 (15.85)	19 (1.78)		10 (0.87)		9 (0.42)	93 (1.73)
	ALT(GPT)上昇						133 (6.21)	133 (2.47)
	一過性ALT(GPT)上昇						1 (0.05)	1 (0.02)
	チモール混濁反応異常				1 (0.09)			1 (0.02)
ビリルビン値上昇	1 (0.29)					8 (0.37)	9 (0.17)	
ウロビリノーゲン陽性	4 (1.15)						4 (0.07)	
血清トランスアミナーゼ上昇						1 (0.05)	1 (0.02)	
トランスアミナーゼ値上昇		1 (0.09)		1 (0.09)		3 (0.14)	5 (0.09)	
硫酸亜鉛混濁反応異常						3 (0.14)	3 (0.06)	
γ-GTP上昇				1 (0.09)		53 (2.48)	54 (1.00)	
ビリルビン値低下						1 (0.05)	1 (0.02)	
代謝・栄養障害	アルカリフォスファターゼ上昇	11 (3.17)	2 (0.19)		1 (0.09)		14 (0.26)	
	ALP上昇					57 (2.66)	57 (1.06)	
	代謝性アルカローシス		1 (0.09)				1 (0.02)	
	LDH上昇	8 (2.31)	8 (0.75)		1 (0.09)		42 (1.96)	59 (1.10)
	高カリウム血症					1 (0.05)	1 (0.02)	
	血清カリウム上昇					1 (0.05)	1 (0.02)	
	高血糖					4 (0.19)	4 (0.07)	
	空腹時血糖値上昇					2 (0.09)	2 (0.04)	
	血糖上昇					3 (0.14)	3 (0.06)	
	血糖値上昇					5 (0.23)	5 (0.09)	
	血清コレステロール上昇					28 (1.31)	28 (0.52)	
	高脂血症					18 (0.84)	18 (0.33)	
血中尿酸上昇	1 (0.29)			1 (0.09)			2 (0.04)	

時期 症状	腫瘍		B型肝炎		C型肝炎		合計
	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注1)}	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注2)}	承認時迄の調査 ^{注3)}	使用成績調査, 特別調査, 市販後臨床試験等 ^{注4)}	
代謝・栄養障害	耐糖能異常					1 (0.05)	1 (0.02)
	血清カリウム低下	2 (0.58)					2 (0.04)
	血糖低下					2 (0.09)	2 (0.04)
	低コレステロール血症					4 (0.19)	4 (0.07)
	血中コレステロール減少					1 (0.05)	1 (0.02)
	血中コレステロール低下				2 (0.17)	52 (2.43)	54 (1.00)
	低蛋白血症	8 (2.31)	1 (0.09)			30 (1.40)	39 (0.72)
	血清総蛋白減少				2 (0.17)	117 (5.47)	119 (2.21)
	血清蛋白低下					2 (0.09)	2 (0.04)
	尿糖陽性					1 (0.05)	1 (0.02)
	尿糖					29 (1.36)	29 (0.54)
	糖尿病		1 (0.09)			1 (0.05)	2 (0.04)
	糖尿病悪化					3 (0.14)	3 (0.06)
	トリグリセライド低下					3 (0.14)	3 (0.06)
	低アルブミン血症				1 (0.09)	46 (2.15)	47 (0.87)
	血清アルブミン低下				2 (0.17)	3 (0.69)	220 (10.28)
血清総蛋白上昇					1 (0.05)	1 (0.02)	
アマラーゼ上昇					4 (0.19)	4 (0.07)	
高トリグリセライド血症					28 (1.31)	28 (0.52)	
トリグリセライド上昇					1 (0.23)	104 (4.86)	105 (1.95)
A / P 低下						1 (0.05)	1 (0.02)
L D H 低下						4 (0.19)	4 (0.07)
内分泌障害	甲状腺機能亢進症					3 (0.14)	3 (0.06)
	甲状腺機能低下症					6 (0.28)	6 (0.11)
	甲状腺機能低下					1 (0.05)	1 (0.02)
	血清 T ₃ 値異常					1 (0.05)	1 (0.02)
	血清 T ₄ 値異常					1 (0.05)	1 (0.02)
脂肪織炎		1 (0.09)				1 (0.02)	
T S H 上昇					3 (0.14)	3 (0.06)	
心・血管障害(一般)	高血圧					5 (0.23)	5 (0.09)
	血圧上昇		1 (0.09)			5 (0.23)	6 (0.11)
	ショック					1 (0.05)	1 (0.02)
	チアノーゼ		2 (0.19)				2 (0.04)
血圧低下	1 (0.29)			1 (0.09)		1 (0.05)	3 (0.06)
心筋・心内膜・心臓・弁膜障害	心筋梗塞					1 (0.05)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	心悸亢進	1 (0.29)					1 (0.02)
	動悸					1 (0.23)	8 (0.37)
	心房細動					1 (0.05)	1 (0.02)
	頻脈		2 (0.19)		1 (0.09)	1 (0.05)	4 (0.07)
不整脈		1 (0.09)			3 (0.14)	4 (0.07)	
血管(心臓外)障害	顔面発赤					1 (0.05)	1 (0.02)
	発赤					3 (0.14)	3 (0.06)
	臀部赤み			1 (0.41)			1 (0.02)
	肺梗塞					1 (0.05)	1 (0.02)
	下肢冷感					5 (0.23)	5 (0.09)
	四肢冷感				1 (0.09)	3 (0.14)	4 (0.07)
血管痛					1 (0.05)	1 (0.02)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期 症状	腫瘍		B型肝炎		C型肝炎		合計	
	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注1)}	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注2)}	承認時迄の調査 ^{注3)}	使用成績調査, 特別調査, 市販後臨床試験等 ^{注4)}		
呼吸器系障害	咽頭痛					23 (1.07)	23 (0.43)	
	咽頭不快感					5 (0.23)	5 (0.09)	
	扁桃炎					1 (0.05)	1 (0.02)	
	過換気				1 (0.09)		1 (0.02)	
	痰					1 (0.05)	1 (0.02)	
	呼吸困難					4 (0.19)	4 (0.07)	
	息苦しい					1 (0.05)	1 (0.02)	
	咳					9 (0.42)	9 (0.17)	
	咳嗽					6 (0.28)	6 (0.11)	
	鼻炎					3 (0.14)	3 (0.06)	
	鼻汁					4 (0.19)	4 (0.07)	
	鼻閉			1 (0.09)		2 (0.09)	3 (0.06)	
	鼻漏					1 (0.05)	1 (0.02)	
鼻出血				1 (0.09)		4 (0.19)	5 (0.09)	
副鼻腔炎						2 (0.09)	2 (0.04)	
間質性肺炎						2 (0.09)	2 (0.04)	
喘息						1 (0.05)	1 (0.02)	
赤血球障害	高ヘモグロビン血症					3 (0.14)	3 (0.06)	
	赤血球増加症					3 (0.14)	3 (0.06)	
	貧血		13 (1.22)			14 (0.65)	27 (0.50)	
	Hb減少					2 (0.09)	2 (0.04)	
	赤血球減少	14 (4.03)	10 (0.94)		2 (0.17)	92 (4.30)	118 (2.19)	
	ヘマトクリット値減少	1 (0.29)				103 (4.81)	104 (1.93)	
	ヘモグロビン減少	16 (4.61)	2 (0.19)		1 (0.09)	92 (4.30)	111 (2.06)	
	溶血性貧血		1 (0.09)			1 (0.05)	2 (0.04)	
ヘマトクリット値増加					1 (0.05)	1 (0.02)		
白血球・網内系障害	顆粒球減少		5 (0.47)		12 (1.04)	2 (0.46)	28 (1.31)	47 (0.87)
	好酸球減少					3 (0.14)	3 (0.06)	
	好中球減少				4 (0.35)	4 (0.92)	234 (10.93)	242 (4.50)
	単球減少					2 (0.09)	2 (0.04)	
	頸部リンパ節腫脹					1 (0.05)	1 (0.02)	
	好酸球增多					29 (1.36)	29 (0.54)	
	骨髓抑制		8 (0.75)		1 (0.09)		9 (0.17)	
	単球增多					54 (2.52)	54 (1.00)	
	白血球減少	80 (23.05)	125 (11.70)	14 (5.81)	123 (10.69)	15 (3.46)	553 (25.84)	910 (16.91)
	白血球增多					10 (0.47)	10 (0.19)	
	好中球增多					5 (0.23)	5 (0.09)	
	汎血球減少		7 (0.66)			2 (0.09)	9 (0.17)	
	リンパ球減少	12 (3.46)	1 (0.09)			11 (0.51)	24 (0.45)	
	リンパ球增多					88 (4.11)	88 (1.64)	
好塩基球增多					6 (0.28)	6 (0.11)		
白血球分画異常					15 (0.70)	15 (0.28)		
IgG減少	1 (0.29)						1 (0.02)	
好塩基球数減少					1 (0.05)	1 (0.02)		
血小板・出血凝血障害	血小板減少	25 (7.20)	62 (5.81)	7 (2.90)	94 (8.17)	12 (2.77)	660 (30.84)	860 (15.99)
	歯肉出血			1 (0.41)			4 (0.19)	5 (0.09)
	紫斑						1 (0.05)	1 (0.02)
	点状出血			1 (0.41)				1 (0.02)
	出血傾向		1 (0.09)				1 (0.05)	2 (0.04)
	出血時間延長			1 (0.41)				1 (0.02)
	肺出血		1 (0.09)					1 (0.02)
	プロトロンビン時間短縮						1 (0.05)	1 (0.02)
	プロトロンビン減少					1 (0.23)		1 (0.02)
	プロトロンビン時間延長						2 (0.09)	2 (0.04)
下血		1 (0.09)					1 (0.02)	
便潜血陽性						1 (0.05)	1 (0.02)	

時期 症状	腫瘍		B型肝炎		C型肝炎		合計	
	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注1)}	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注2)}	承認時迄の調査 ^{注3)}	使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験等 ^{注4)}		
泌尿器系障害	血中クレアチニン上昇					6 (0.28)	6 (0.11)	
	急性腎不全					1 (0.05)	1 (0.02)	
	血尿				1 (0.23)	52 (2.43)	53 (0.99)	
	腎盂腎炎					2 (0.09)	2 (0.04)	
	腎機能障害		2 (0.19)			1 (0.05)	3 (0.06)	
	多尿					1 (0.05)	1 (0.02)	
	蛋白尿	11 (3.17)		2 (0.83)	13 (1.13)	18 (4.16)	622 (29.07)	666 (12.38)
	尿蛋白増加						4 (0.19)	4 (0.07)
	尿蛋白陽性						13 (0.61)	13 (0.24)
	尿閉		1 (0.09)					1 (0.02)
泌尿器系障害	尿閉塞						2 (0.04)	
	ネフローゼ症候群			2 (0.83)			1 (0.02)	
	排尿障害					1 (0.05)	1 (0.02)	
	BUN上昇	3 (0.86)				14 (0.65)	17 (0.32)	
	BUN低下					13 (0.61)	13 (0.24)	
	血中クレアチニン低下					4 (0.19)	4 (0.07)	
	男性生殖器障害	前立腺肥大					1 (0.05)	1 (0.02)
		前立腺炎					1 (0.05)	1 (0.02)
		辜丸炎					1 (0.05)	1 (0.02)
	女性生殖器障害	卵巣機能不全					1 (0.05)	1 (0.02)
性器出血						1 (0.05)	1 (0.02)	
一般的全身障害	悪寒・戦慄	72 (20.75)	19 (1.78)	179 (74.27)	36 (3.13)	249 (57.51)	334 (15.61)	889 (16.52)
	顔面浮腫		2 (0.19)		3 (0.26)		1 (0.05)	6 (0.11)
	眼瞼腫脹				1 (0.09)		1 (0.05)	2 (0.04)
	顔面腫脹		1 (0.09)				1 (0.05)	1 (0.02)
	胸痛						5 (0.23)	5 (0.09)
	胸部内苦悶感	1 (0.29)	1 (0.09)				1 (0.05)	3 (0.06)
	胸部圧痛				1 (0.09)			1 (0.02)
	胸部圧迫感	2 (0.58)		1 (0.41)	1 (0.09)	1 (0.23)	5 (0.23)	10 (0.19)
	胸部異常感						1 (0.05)	1 (0.02)
	胸部痛						3 (0.14)	3 (0.06)
	胸部不快感						4 (0.19)	4 (0.07)
	前胸部痛					1 (0.23)	2 (0.09)	3 (0.06)
	全身浮腫				1 (0.09)			1 (0.02)
	体重減少	2 (0.58)	1 (0.09)					3 (0.06)
	下肢痛	1 (0.29)	2 (0.19)		2 (0.17)		5 (0.23)	7 (0.13)
	四肢疼痛						7 (0.33)	10 (0.19)
	ピリピリ感						1 (0.05)	1 (0.02)
	季節肋部疼痛				1 (0.09)		3 (0.14)	3 (0.06)
	背部疼痛				1 (0.09)		1 (0.05)	2 (0.04)
	側腹部疼痛						6 (0.28)	7 (0.13)
腰部疼痛	2 (0.58)		7 (2.90)	6 (0.52)	7 (1.62)	5 (0.23)	5 (0.09)	
頸部疼痛					1 (0.23)	43 (2.01)	65 (1.21)	
発熱	191 (55.04)	546 (51.12)	238 (98.76)	1,023 (88.88)	416 (96.07)	2 (0.09)	3 (0.06)	
疲労				1 (0.09)		1,459 (68.18)	3,873 (71.99)	
下肢異常感						4 (0.19)	5 (0.09)	
両膝倦怠感						1 (0.05)	1 (0.02)	
下肢倦怠感	1 (0.29)			2 (0.17)		1 (0.05)	1 (0.02)	
倦怠感		1 (0.09)		24 (2.09)		168 (7.85)	193 (3.59)	
衰弱		1 (0.09)					1 (0.02)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

症状	時期	腫瘍		B型肝炎		C型肝炎		合計	
		承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注1)}	承認時迄の調査	使用成績調査 ^{注2)}	承認時迄の調査 ^{注3)}	使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験等 ^{注4)}		
一 般 的 全 身 障 害	全身倦怠感	37 (10.66)	25 (2.34)	169 (70.12)	92 (7.99)	220 (50.81)	271 (12.66)	814	(15.13)
	不快感		1 (0.09)		1 (0.09)			2	(0.04)
	腹水						2 (0.09)	2	(0.04)
	肝圧痛				1 (0.09)			1	(0.02)
	浮腫				2 (0.17)		3 (0.14)	5	(0.09)
	ほてり						2 (0.09)	2	(0.04)
	顔面潮紅		1 (0.09)				5 (0.23)	6	(0.11)
	全身熱感						2 (0.09)	2	(0.04)
	のぼせ感						1 (0.05)	1	(0.02)
	下肢浮腫	1 (0.29)					1 (0.05)	2	(0.04)
	手指腫脹感						1 (0.05)	1	(0.02)
	下肢脱力感						1 (0.05)	1	(0.02)
	筋力低下				1 (0.09)			1	(0.02)
	脱力感				2 (0.17)		4 (0.19)	6	(0.11)
	右季肋部痛				1 (0.09)		3 (0.14)	4	(0.07)
腫瘍						1 (0.05)	1	(0.02)	
インフルエンザ様症候群	2 (0.58)			1 (0.09)		3 (0.14)	6	(0.11)	
顎痛						1 (0.05)	1	(0.02)	
顎肩痛						6 (0.28)	6	(0.11)	
熱感	2 (0.58)	1 (0.09)				3 (0.14)	7	(0.13)	
適 用 部 位 障 害	注射部炎症	2 (0.58)	5 (0.47)				2 (0.09)	2	(0.04)
	注射部腫脹		5 (0.47)					7	(0.13)
	注射部疼痛	33 (9.51)	10 (0.94)	2 (0.83)	2 (0.17)		2 (0.09)	49	(0.91)
	注射部反応		1 (0.09)					1	(0.02)
	注射部発赤		8 (0.75)				1 (0.05)	9	(0.17)
フレグモネ (蜂巣炎、蜂窩織炎)				1 (0.09)		1 (0.05)	2	(0.04)	
抵 抗 機 構 障 害	上気道感染						5 (0.23)	5	(0.09)
	単純疱疹						1 (0.05)	1	(0.02)
	尿路感染						2 (0.09)	2	(0.04)
	膿瘍		2 (0.19)					2	(0.04)
かぜ症候群						11 (0.51)	11	(0.20)	

注1) : 「膠芽腫」、「髄芽腫」、「星細胞腫」及び「皮膚悪性黒色腫」での使用成績調査

注2) : 「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」での使用成績調査

注3) : 「C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」及び「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の承認時迄の調査

注4) : 「C型慢性活動性肝炎」での使用成績調査、特別調査I、調査会指示事項に基づく治験及び「C型慢性肝炎」での特別調査、市販後臨床試験

・C型代償性肝硬変

総症例 433 例中 359 例（82.9%）

副作用発現件数一覧表

（ ）内は発現率

調査対象疾患	C型代償性肝硬変		合計
	承認時迄の調査	使用成績調査 及び 特定使用成績調査	
調査時期			
調査症例数	193 例	240 例	433 例
副作用発現症例数	193 例	166 例	359 例
副作用発現症例率	100%	69.2%	82.9%

副作用の種類 ^{注1)}	C型代償性肝硬変				合計	
	承認時迄の調査		使用成績調査 及び 特定使用成績調査			
感染症及び寄生虫症						
気管支炎	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
膀胱炎	3	(1.55)	2	(0.83)	5	(1.15)
毛包炎	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
胃腸炎	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
単純ヘルペス	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
帯状疱疹	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
鼻咽頭炎	12	(6.22)	—	—	12	(2.77)
爪真菌症	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
咽頭炎	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
肺炎	1	(0.52)	1	(0.42)	2	(0.46)
鼻炎	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
敗血症	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
副鼻腔炎	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
足部白癬	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
扁桃炎	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
尿路感染	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
外陰部膺カンジダ症	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
口腔ヘルペス	3	(1.55)	1	(0.42)	4	(0.92)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）						
肝の悪性新生物	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
血液及びリンパ系障害						
貧血	1	(0.52)	3	(1.25)	4	(0.92)
リンパ節症	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
血小板減少症	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
出血性素因	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
代謝及び栄養障害						
糖尿病	1	(0.52)	3	(1.25)	4	(0.92)
高トリグリセリド血症	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
高尿酸血症	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
低アルブミン血症	1	(0.52)	6	(2.50)	7	(1.62)
低カリウム血症	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
食欲減退	107	(55.44)	7	(2.92)	114	(26.33)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 ^{注1)}	C型代償性肝硬変				合計	
	承認時迄の調査		使用成績調査 及び 特定使用成績調査			
高脂血症	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
1型糖尿病	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
精神障害						
不安	4	(2.07)	—	—	4	(0.92)
うつ病	5	(2.59)	—	—	5	(1.15)
幻覚	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
不眠症	48	(24.87)	5	(2.08)	53	(12.24)
躁病	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
中期不眠症	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
気分変化	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
自殺企図	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
感情的苦悩	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
抑うつ症状	—	—	2	(0.83)	2	(0.46)
早期覚醒型不眠症	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
神経系障害						
健忘	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
脳梗塞	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
浮動性めまい	24	(12.44)	2	(0.83)	26	(6.00)
体位性めまい	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
味覚異常	6	(3.11)	1	(0.42)	7	(1.62)
塞栓性脳卒中	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
顔面神経麻痺	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
頭部不快感	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
頭痛	136	(70.47)	4	(1.67)	140	(32.33)
感覚鈍麻	18	(9.33)	1	(0.42)	19	(4.39)
仮面状顔貌	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
筋痙直	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
錯感覚	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
睡眠時麻痺	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
傾眠	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
振戦	6	(3.11)	1	(0.42)	7	(1.62)
パーキンソン病	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
眼障害						
眼の異常感	4	(2.07)	—	—	4	(0.92)
眼精疲労	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
眼瞼炎	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
結膜出血	4	(2.07)	—	—	4	(0.92)
結膜炎	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
眼瞼紅斑	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
眼脂	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
眼痛	5	(2.59)	—	—	5	(1.15)
眼瞼浮腫	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
飛蚊症	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
眼充血	4	(2.07)	1	(0.42)	5	(1.15)
翼状片	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
網膜滲出物	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
網膜出血	5	(2.59)	1	(0.42)	6	(1.39)
網膜症	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
ブドウ膜炎	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)

副作用の種類 ^{注1)}	C型代償性肝硬変				合計	
	承認時迄の調査		使用成績調査 及び 特定使用成績調査			
霧視	6	(3.11)	—	—	6	(1.39)
視力低下	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
マイボーム腺分泌物	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
眼そう痒症	4	(2.07)	—	—	4	(0.92)
眼部不快感	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
耳及び迷路障害						
耳出血	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
耳鳴	5	(2.59)	—	—	5	(1.15)
回転性めまい	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
耳不快感	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
心臓障害						
不整脈	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
徐脈	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
動悸	5	(2.59)	1	(0.42)	6	(1.39)
頻脈	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
血管障害						
潮紅	6	(3.11)	—	—	6	(1.39)
高血圧	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
末梢冷感	6	(3.11)	—	—	6	(1.39)
静脈瘤	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
血管拡張	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
ほてり	5	(2.59)	—	—	5	(1.15)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
喘息	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
咳嗽	11	(5.70)	—	—	11	(2.54)
発声障害	4	(2.07)	—	—	4	(0.92)
呼吸困難	2	(1.04)	1	(0.42)	3	(0.69)
鼻出血	25	(12.95)	2	(0.83)	27	(6.24)
咯血	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
鼻閉	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
湿性咳嗽	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
呼吸窮迫	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
上気道の炎症	1	(0.52)	1	(0.42)	2	(0.46)
咽頭紅斑	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
痰貯留	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
上気道閉塞	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
口腔咽頭水疱形成	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
口腔咽頭不快感	7	(3.63)	—	—	7	(1.62)
口腔咽頭痛	14	(7.25)	—	—	14	(3.23)
胃腸障害						
腹部不快感	45	(23.32)	—	—	45	(10.39)
腹部膨満	9	(4.66)	—	—	9	(2.08)
腹痛	6	(3.11)	—	—	6	(1.39)
上腹部痛	24	(12.44)	1	(0.42)	25	(5.77)
腹部圧痛	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
アフタ性口内炎	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
口唇炎	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
便秘	30	(15.54)	2	(0.83)	32	(7.39)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 <small>注1)</small>	C型代償性肝硬変				合計	
	承認時迄の調査		使用成績調査 及び 特定使用成績調査			
下痢	28	(14.51)	1	(0.42)	29	(6.70)
消化不良	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
嚥下障害	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
おくび	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
白色便	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
鼓腸	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
歯肉出血	5	(2.59)	1	(0.42)	6	(1.39)
歯肉痛	4	(2.07)	—	—	4	(0.92)
歯肉腫脹	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
歯肉炎	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
吐血	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
悪心	51	(26.42)	—	—	51	(11.78)
歯周病	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
歯周炎	1	(0.52)	1	(0.42)	2	(0.46)
逆流性食道炎	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
口内炎	20	(10.36)	2	(0.83)	22	(5.08)
歯痛	8	(4.15)	—	—	8	(1.85)
上部消化管出血	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
嘔吐	20	(10.36)	1	(0.42)	21	(4.85)
口唇出血	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
心窩部不快感	5	(2.59)	—	—	5	(1.15)
歯不快感	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
口の錯感覚	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
肝胆道系障害						
肝機能異常	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
皮膚及び皮下組織障害						
ざ瘡	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
脱毛症	8	(4.15)	—	—	8	(1.85)
冷汗	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
皮膚囊腫	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
接触性皮膚炎	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
皮膚乾燥	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
湿疹	14	(7.25)	1	(0.42)	15	(3.46)
皮脂欠乏性湿疹	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
紅斑	15	(7.77)	1	(0.42)	16	(3.70)
皮下出血	8	(4.15)	—	—	8	(1.85)
多汗症	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
過角化	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
扁平苔癬	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
手掌紅斑	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
炎症後色素沈着変化	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
そう痒症	30	(15.54)	2	(0.83)	32	(7.39)
紫斑	4	(2.07)	—	—	4	(0.92)
発疹	14	(7.25)	1	(0.42)	15	(3.46)
丘疹	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
脂漏性皮膚炎	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
スティーブンス・ジョンソン症候群	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
顔面腫脹	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
蕁麻疹	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)

副作用の種類 ^{注1)}	C型代償性肝硬変				合計	
	承認時迄の調査		使用成績調査 及び 特定使用成績調査			
掌蹠角化症	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
全身性そう痒症	3	(1.55)	1	(0.42)	4	(0.92)
皮脂欠乏症	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
色素沈着障害	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	111	(57.51)	4	(1.67)	115	(26.56)
関節炎	1	(0.52)	1	(0.42)	2	(0.46)
背部痛	41	(21.24)	1	(0.42)	42	(9.70)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
側腹部痛	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
関節腫脹	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
筋痙縮	2	(1.04)	1	(0.42)	3	(0.69)
筋骨格痛	6	(3.11)	—	—	6	(1.39)
筋肉痛	71	(36.79)	4	(1.67)	75	(17.32)
頸部痛	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
骨関節炎	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
四肢痛	10	(5.18)	—	—	10	(2.31)
変形性脊椎炎	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
上肢腫瘍	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
筋骨格硬直	15	(7.77)	—	—	15	(3.46)
筋骨格不快感	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
四肢不快感	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
腎及び尿路障害						
夜間頻尿	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
乏尿	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
頻尿	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
蛋白尿	4	(2.07)	8	(3.33)	12	(2.77)
腎不全	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
残尿	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
腎機能障害	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
生殖系及び乳房障害						
不規則月経	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
性器出血	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
全身障害及び投与局所様態						
無力症	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
胸部不快感	8	(4.15)	—	—	8	(1.85)
胸痛	7	(3.63)	1	(0.42)	8	(1.85)
悪寒	162	(83.94)	1	(0.42)	163	(37.64)
疲労	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
異常感	7	(3.63)	—	—	7	(1.62)
熱感	6	(3.11)	—	—	6	(1.39)
歩行障害	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
高熱	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
インフルエンザ様疾患	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
注射部位血腫	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
注射部位そう痒感	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
局所腫脹	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
倦怠感	156	(80.83)	18	(7.50)	174	(40.18)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 <small>注1)</small>	C型代償性肝硬変				合 計	
	承認時迄の調査		使用成績調査 及び 特定使用成績調査			
浮腫	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
末梢性浮腫	7	(3.63)	—	—	7	(1.62)
疼痛	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
発熱	190	(98.45)	142	(59.17)	332	(76.67)
腫脹	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
口渇	6	(3.11)	—	—	6	(1.39)
注射部位腫脹	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
粘膜びらん	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
臨床検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	81	(41.97)	7	(2.92)	88	(20.32)
α1フェトプロテイン異常	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
α1フェトプロテイン増加	11	(5.70)	—	—	11	(2.54)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	82	(42.49)	6	(2.50)	88	(20.32)
好塩基球数減少	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
好塩基球数増加	13	(6.74)	—	—	13	(3.00)
血中アルブミン減少	123	(63.73)	5	(2.08)	128	(29.56)
血中アミラーゼ増加	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
血中ビリルビン増加	27	(13.99)	—	—	27	(6.24)
血中コレステロール減少	54	(27.98)	1	(0.42)	55	(12.70)
血中コレステロール増加	5	(2.59)	—	—	5	(1.15)
血中クレアチニン減少	5	(2.59)	—	—	5	(1.15)
血中クレアチニン増加	4	(2.07)	—	—	4	(0.92)
血中ブドウ糖増加	2	(1.04)	2	(0.83)	4	(0.92)
血中乳酸脱水素酵素減少	4	(2.07)	—	—	4	(0.92)
血中乳酸脱水素酵素増加	58	(30.05)	—	—	58	(13.39)
血圧上昇	5	(2.59)	—	—	5	(1.15)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
血中トリグリセリド増加	—	—	3	(1.25)	3	(0.69)
血中尿素減少	9	(4.66)	—	—	9	(2.08)
血中尿素増加	16	(8.29)	1	(0.42)	17	(3.93)
血中尿酸増加	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
C-反応性蛋白増加	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
白血球百分率数異常	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
好酸球数減少	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
好酸球数増加	15	(7.77)	—	—	15	(3.46)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	49	(25.39)	2	(0.83)	51	(11.78)
尿中ブドウ糖陽性	20	(10.36)	—	—	20	(4.62)
ヘマトクリット減少	79	(40.93)	—	—	79	(18.24)
ヘマトクリット増加	4	(2.07)	—	—	4	(0.92)
尿中血陽性	18	(9.33)	1	(0.42)	19	(4.39)
ヘモグロビン減少	69	(35.75)	3	(1.25)	72	(16.63)
ヘモグロビン増加	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
肝機能検査異常	—	—	1	(0.42)	1	(0.23)
リンパ球数減少	13	(6.74)	—	—	13	(3.00)
リンパ球数増加	95	(49.22)	2	(0.83)	97	(22.40)
単球数減少	4	(2.07)	—	—	4	(0.92)
単球数増加	56	(29.02)	—	—	56	(12.93)
好中球数減少	149	(77.20)	35	(14.58)	184	(42.49)
好中球数増加	10	(5.18)	1	(0.42)	11	(2.54)

副作用の種類 ^{注1)}	C型代償性肝硬変				合計	
	承認時迄の調査		使用成績調査 及び 特定使用成績調査			
血小板数減少	188	(97.41)	40	(16.67)	228	(52.66)
総蛋白減少	51	(26.42)	3	(1.25)	54	(12.47)
総蛋白増加	9	(4.66)	—	—	9	(2.08)
赤血球数減少	61	(31.61)	2	(0.83)	63	(14.55)
赤血球数増加	7	(3.63)	—	—	7	(1.62)
体重減少	—	—	2	(0.83)	2	(0.46)
白血球数減少	133	(68.91)	12	(5.00)	145	(33.49)
白血球数増加	3	(1.55)	—	—	3	(0.69)
硫酸亜鉛混濁反応増加	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
血中ビリルビン減少	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
血小板数増加	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
好酸球百分率増加	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
尿中蛋白陽性	84	(43.52)	3	(1.25)	87	(20.09)
遊離トリヨードチロニン減少	1	(0.52)	—	—	1	(0.23)
ビタミンK欠乏時産生蛋白II上昇	5	(2.59)	—	—	5	(1.15)
血中アルカリホスファターゼ減少	2	(1.04)	—	—	2	(0.46)
血中アルカリホスファターゼ増加	41	(21.24)	1	(0.42)	42	(9.70)

注1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.12.1)」に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、さらに、基本語 (PT) を記載した。

2)リバビリンとの併用の場合

〔副作用発現頻度（臨床検査値の異常変動を含む）〕

本剤とリバビリンとの併用時に認められた副作用の発現率（承認時迄の調査の総計）は、174 例中 174 例（100%）であった。

副作用発現件数一覧表

（ ）内は発現率

調査対象疾患	C型肝炎		合 計
	承認時迄の調査		
	24 週間投与試験 ^{注1)}	48 週間投与試験 ^{注2)}	
調査時期			
調査症例数	116 例	58 例	174 例
副作用発現症例数	116 例	58 例	174 例
副作用発現症例率	100%	100%	100%

副作用の種類 ^{注3)}	C型肝炎				合 計	
	承認時迄の調査					
	24 週間投与試験		48 週間投与試験			
感染症及び寄生虫症						
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
胃腸炎	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
咽喉頭炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
咽頭炎	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
外耳炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
感染性表皮嚢胞	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
気管支炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
急性中耳炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
急性扁桃炎	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
歯髄炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
足部白癬	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
体部白癬	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
帯状疱疹	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
単純ヘルペス	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
爪白癬	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
尿路感染	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
肺炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
白癬感染	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
麦粒腫	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻咽頭炎	29	(25.0)	9	(15.5)	38	(21.8)
鼻炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
蜂巣炎	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
扁桃炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
膀胱炎	2	(1.7)	3	(5.2)	5	(2.9)
齲歯	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）						
黒子	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
脂漏性角化症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
血液及びリンパ系障害						
貧血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
免疫系障害						
サルコイドーシス	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
季節性アレルギー	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)

副作用の種類	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
甲状腺機能亢進症	1	(0.9)	2	(3.4)	3	(1.7)
甲状腺腫	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
代謝及び栄養障害						
高血糖	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
高尿酸血症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
食欲不振	71	(61.2)	32	(55.2)	103	(59.2)
低血糖症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
精神障害						
うつ病	1	(0.9)	8	(13.8)	9	(5.2)
易興奮性	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
感情的苦悩	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
感情不安定	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
気分変動	5	(4.3)	6	(10.3)	11	(6.3)
気力低下	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
初期不眠症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
不安	3	(2.6)	6	(10.3)	9	(5.2)
不眠症	37	(31.9)	28	(48.3)	65	(37.4)
無感情	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
抑うつ気分	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
抑うつ症状	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
神経系障害						
意識消失	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
感覚鈍麻	5	(4.3)	8	(13.8)	13	(7.5)
記憶障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
傾眠	5	(4.3)	0	(0.0)	5	(2.9)
坐骨神経痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
錯感覚	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
視野欠損	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
振戦	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(2.3)
体位性めまい	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
大脳動脈狭窄	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
注意力障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
頭蓋内動脈瘤	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
頭痛	94	(81.0)	46	(79.3)	140	(80.5)
脳梗塞	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
脳底動脈狭窄	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
浮動性めまい	21	(18.1)	10	(17.2)	31	(17.8)
平衡障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
味覚異常	8	(6.9)	4	(6.9)	12	(6.9)
肋間神経痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
嗅覚減退	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
眼障害						
アレルギー性結膜炎	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
角膜びらん	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
眼そう痒症	2	(1.7)	2	(3.4)	4	(2.3)
眼の異常感	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	C型肝炎				合 計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
眼の異物感	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
眼脂	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
眼充血	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
眼精疲労	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
眼痛	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
結膜炎	5	(4.3)	0	(0.0)	5	(2.9)
結膜出血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
結膜沈着物	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
光視症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
高眼圧症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
視神経乳頭陥凹	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
視力低下	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
硝子体浮遊物	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
糖尿病性網膜症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
白内障	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
脈絡網膜障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
霧視	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
網膜出血	5	(4.3)	4	(6.9)	9	(5.2)
網膜静脈閉塞	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
網膜滲出物	1	(0.9)	3	(5.2)	4	(2.3)
乱視	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
涙液分泌低下	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
羞明	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
霰粒腫	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
耳及び迷路障害						
ろう	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
メニエール病	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
外耳痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
耳垢栓塞	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
耳不快感	2	(1.7)	2	(3.4)	4	(2.3)
耳鳴	5	(4.3)	3	(5.2)	8	(4.6)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
突発難聴	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
心臓障害						
徐脈	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
心房細動	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
動悸	12	(10.3)	3	(5.2)	15	(8.6)
頻脈	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
血管障害						
高血圧	5	(4.3)	3	(5.2)	8	(4.6)
潮紅	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
低血圧	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
アレルギー性鼻炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
咽喉頭疼痛	16	(13.8)	3	(5.2)	19	(10.9)
咽喉不快感	4	(3.4)	2	(3.4)	6	(3.4)
咳嗽	13	(11.2)	8	(13.8)	21	(12.1)
呼吸窮迫	4	(3.4)	1	(1.7)	5	(2.9)
呼吸困難	11	(9.5)	4	(6.9)	15	(8.6)

副作用の種類	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
喉頭不快感	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
湿性咳嗽	2	(1.7)	4	(6.9)	6	(3.4)
上気道の炎症	4	(3.4)	2	(3.4)	6	(3.4)
発声障害	3	(2.6)	1	(1.7)	4	(2.3)
鼻出血	7	(6.0)	6	(10.3)	13	(7.5)
鼻部不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻閉	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻漏	6	(5.2)	0	(0.0)	6	(3.4)
喀血	3	(2.6)	1	(1.7)	4	(2.3)
喘息	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
胃腸障害						
おくび	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
悪心	47	(40.5)	20	(34.5)	67	(38.5)
胃炎	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
胃静脈瘤	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
胃不快感	20	(17.2)	10	(17.2)	30	(17.2)
萎縮性胃炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
下腹部痛	1	(0.9)	4	(6.9)	5	(2.9)
下痢	11	(9.5)	12	(20.7)	23	(13.2)
過敏性腸症候群	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
逆流性食道炎	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
呼気臭	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
鼓腸	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
口の感覚鈍麻	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
口の錯感覚	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
口唇炎	4	(3.4)	2	(3.4)	6	(3.4)
口唇乾燥	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
口内炎	10	(8.6)	17	(29.3)	27	(15.5)
歯の障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
歯周炎	1	(0.9)	3	(5.2)	4	(2.3)
歯周病	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
歯痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
歯肉炎	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
歯肉腫	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
歯肉腫脹	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(2.3)
歯肉出血	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
痔核	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
消化管運動障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
消化不良	4	(3.4)	1	(1.7)	5	(2.9)
上腹部痛	22	(19.0)	6	(10.3)	28	(16.1)
食道炎	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
食道痙攣	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
心窩部不快感	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
舌炎	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
舌痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
腸炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
排便障害	1	(0.9)	2	(3.4)	3	(1.7)
腹痛	3	(2.6)	5	(8.6)	8	(4.6)
腹部不快感	3	(2.6)	1	(1.7)	4	(2.3)
腹部膨満	6	(5.2)	1	(1.7)	7	(4.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
便秘	18	(15.5)	7	(12.1)	25	(14.4)
嘔吐	15	(12.9)	13	(22.4)	28	(16.1)
肛門出血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
肛門不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
肝胆道系障害						
胆石症	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
胆嚢ポリープ	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	16	(13.8)	15	(25.9)	31	(17.8)
ひび・あかぎれ	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
円形脱毛症	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
過角化	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
乾皮症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
顔面腫脹	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
紅斑	9	(7.8)	8	(13.8)	17	(9.8)
紫斑	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
脂漏	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
湿疹	10	(8.6)	8	(13.8)	18	(10.3)
接触性皮膚炎	3	(2.6)	2	(3.4)	5	(2.9)
全身性そう痒症	6	(5.2)	2	(3.4)	8	(4.6)
全身性皮疹	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
多汗症	5	(4.3)	1	(1.7)	6	(3.4)
脱毛症	10	(8.6)	3	(5.2)	13	(7.5)
爪破損	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
頭部糝糠疹	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
剥脱性皮膚炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
発疹	28	(24.1)	10	(17.2)	38	(21.8)
斑状出血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
皮下出血	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
皮脂欠乏症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
皮脂欠乏性湿疹	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
皮膚乾燥	5	(4.3)	0	(0.0)	5	(2.9)
皮膚亀裂	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
皮膚剥脱	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
面皰	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
毛髪変色	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
薬疹	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
冷汗	1	(0.9)	3	(5.2)	4	(2.3)
嵌入爪	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
蕁麻疹	4	(3.4)	0	(0.0)	4	(2.3)
筋骨格系及び結合組織障害						
ガングリオン	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
顎関節症候群	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
関節硬直	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
関節痛	70	(60.3)	31	(53.4)	101	(58.0)
筋骨格系胸痛	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
筋骨格硬直	5	(4.3)	7	(12.1)	12	(6.9)
筋骨格不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)

副作用の種類	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
筋痛	49	(42.2)	14	(24.1)	63	(36.2)
筋肉石灰沈着	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
筋力低下	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
筋痙縮	1	(0.9)	3	(5.2)	4	(2.3)
頸部痛	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
肩部痛	3	(2.6)	1	(1.7)	4	(2.3)
骨関節炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
四肢痛	1	(0.9)	3	(5.2)	4	(2.3)
四肢不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
重感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
側腹部痛	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
背部痛	22	(19.0)	9	(15.5)	31	(17.8)
変形性脊椎炎	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
腎及び尿路障害						
緊張性膀胱	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
尿管結石	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
尿閉	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
尿路結石	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
排尿困難	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
頻尿	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
生殖系及び乳房障害						
萎縮性外陰腔炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
性器出血	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
前立腺炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
全身障害及び投与局所様態						
インフルエンザ様疾患	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
悪寒	94	(81.0)	49	(84.5)	143	(82.2)
易刺激性	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
異常感	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
顔面痛	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
顔面浮腫	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
胸痛	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
胸部不快感	10	(8.6)	3	(5.2)	13	(7.5)
倦怠感	104	(89.7)	50	(86.2)	154	(88.5)
口渇	4	(3.4)	4	(6.9)	8	(4.6)
穿刺部位疼痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
注射部位そう痒感	1	(0.9)	1	(1.7)	2	(1.1)
注射部位血腫	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
注射部位紅斑	5	(4.3)	4	(6.9)	9	(5.2)
注射部位腫脹	2	(1.7)	2	(3.4)	4	(2.3)
注射部位内出血	0	(0.0)	2	(3.4)	2	(1.1)
注射部位反応	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
注射部位疼痛	3	(2.6)	1	(1.7)	4	(2.3)
熱感	6	(5.2)	1	(1.7)	7	(4.0)
発熱	114	(98.3)	57	(98.3)	171	(98.3)
疲労	1	(0.9)	2	(3.4)	3	(1.7)
浮腫	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
歩行困難	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
末梢性浮腫	6	(5.2)	2	(3.4)	8	(4.6)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	C型肝炎				合計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
末梢冷感	7	(6.0)	2	(3.4)	9	(5.2)
冷感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
臨床検査						
C-反応性蛋白増加	18	(15.5)	13	(22.4)	31	(17.8)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ減少	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	26	(22.4)	12	(20.7)	38	(21.8)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	24	(20.7)	8	(13.8)	32	(18.4)
ヘマトクリット減少	78	(67.2)	46	(79.3)	124	(71.3)
ヘマトクリット増加	9	(7.8)	1	(1.7)	10	(5.7)
ヘモグロビン減少	87	(75.0)	46	(79.3)	133	(76.4)
ヘモグロビン増加	7	(6.0)	1	(1.7)	8	(4.6)
リンパ球形態異常	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
リンパ球百分率減少	36	(31.0)	14	(24.1)	50	(28.7)
リンパ球百分率増加	83	(71.6)	36	(62.1)	119	(68.4)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ減少	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	16	(13.8)	10	(17.2)	26	(14.9)
血圧上昇	23	(19.8)	3	(5.2)	26	(14.9)
血小板数減少	67	(57.8)	41	(70.7)	108	(62.1)
血小板数増加	6	(5.2)	3	(5.2)	9	(5.2)
血中アミラーゼ増加	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	20	(17.2)	5	(8.6)	25	(14.4)
血中アルブミン減少	67	(57.8)	27	(46.6)	94	(54.0)
血中カルシウム減少	33	(28.4)	31	(53.4)	64	(36.8)
血中カルシウム増加	6	(5.2)	1	(1.7)	7	(4.0)
血中クレアチニン減少	7	(6.0)	3	(5.2)	10	(5.7)
血中クレアチニン増加	3	(2.6)	2	(3.4)	5	(2.9)
血中コレステロール減少	34	(29.3)	15	(25.9)	49	(28.2)
血中コレステロール増加	10	(8.6)	2	(3.4)	12	(6.9)
血中トリグリセリド増加	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
血中ビリルビン増加	33	(28.4)	16	(27.6)	49	(28.2)
血中リン減少	44	(37.9)	22	(37.9)	66	(37.9)
血中リン増加	3	(2.6)	5	(8.6)	8	(4.6)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	(0.0)	7	(12.1)	7	(4.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(0.9)	12	(20.7)	13	(7.5)
血中乳酸脱水素酵素減少	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	55	(47.4)	21	(36.2)	76	(43.7)
血中尿酸減少	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
血中尿酸増加	62	(53.4)	21	(36.2)	83	(47.7)
血中尿素減少	11	(9.5)	6	(10.3)	17	(9.8)
血中尿素増加	13	(11.2)	7	(12.1)	20	(11.5)
好塩基球百分率減少	16	(13.8)	2	(3.4)	18	(10.3)
好塩基球百分率増加	19	(16.4)	5	(8.6)	24	(13.8)
好酸球百分率減少	25	(21.6)	9	(15.5)	34	(19.5)
好酸球百分率増加	25	(21.6)	8	(13.8)	33	(19.0)
好中球数減少	91	(78.4)	47	(81.0)	138	(79.3)
好中球数増加	37	(31.9)	10	(17.2)	47	(27.0)
抗甲状腺抗体陽性	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)

副作用の種類	C型肝炎				合 計	
	承認時迄の調査					
	24週間投与試験		48週間投与試験			
甲状腺機能検査異常	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
赤血球数減少	80	(69.0)	43	(74.1)	123	(70.7)
赤血球数増加	8	(6.9)	0	(0.0)	8	(4.6)
総蛋白減少	33	(28.4)	22	(37.9)	55	(31.6)
総蛋白増加	6	(5.2)	2	(3.4)	8	(4.6)
体重減少	4	(3.4)	5	(8.6)	9	(5.2)
単球百分率減少	13	(11.2)	3	(5.2)	16	(9.2)
単球百分率増加	65	(56.0)	35	(60.3)	100	(57.5)
尿中ブドウ糖陽性	16	(13.8)	5	(8.6)	21	(12.1)
尿中血陽性	14	(12.1)	13	(22.4)	27	(15.5)
尿中蛋白陽性	54	(46.6)	34	(58.6)	88	(50.6)
白血球数減少	86	(74.1)	45	(77.6)	131	(75.3)
白血球数増加	7	(6.0)	1	(1.7)	8	(4.6)
網状赤血球数減少	28	(24.1)	17	(29.3)	45	(25.9)
網状赤血球数増加	91	(78.4)	41	(70.7)	132	(75.9)
遊離サイロキシン減少	0	(0.0)	5	(8.6)	5	(2.9)
遊離サイロキシン増加	0	(0.0)	3	(5.2)	3	(1.7)
遊離トリヨードチロニン減少	0	(0.0)	7	(12.1)	7	(4.0)
遊離トリヨードチロニン増加	1	(0.9)	5	(8.6)	6	(3.4)
傷害、中毒及び処置合併症						
挫傷	2	(1.7)	1	(1.7)	3	(1.7)
擦過傷	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
転倒	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
凍瘡	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.6)
背部損傷	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
橈骨骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)

注1) C型慢性肝炎患者を対象とした24週間投与試験

注2) インターフェロン アルファ製剤の投与が困難と考えられるC型慢性肝炎患者を対象とした48週間投与試験

注3) 「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.9.0)」に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、さらに、基本語 (PT) を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5)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

患者背景別副作用発現状況

要 因		腫 瘍			B型肝炎			C型肝炎					
		症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症 例 率	症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症 例 率	症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症 例 率			
		1,068	668	62.55%	1,151	1,040	90.36%	1,634	1,283	78.52%			
性 別	男	615	385	62.60%	911	831	91.22%	1,007	771	76.56%			
	女	453	283	62.47%	240	209	87.08%	627	512	81.66%			
患 者 年 齢	～29 歳	160	104	65.00%	431	395	91.65%	104	83	79.81%			
	30～39 歳	152	102	67.11%	382	354	92.67%	215	168	78.14%			
	40～49 歳	162	102	62.96%	252	222	88.10%	371	296	79.78%			
	50～59 歳	225	141	62.67%	64	57	89.06%	523	407	77.82%			
	60～69 歳	211	131	62.09%	17	8	47.06%	385	303	78.70%			
	70 歳～	158	88	55.70%	5	4	80.00%	36	26	72.22%			
一 日 平 均 投 与 量	～ $\leq 1.0 \times 10^6$ IU	125	67	53.60%	0	0	—	/					
	$1.0 < \sim \leq 3.0 \times 10^6$ IU	821	510	62.12%	179	155	86.59%						
	$3.0 < \sim \leq 6.0 \times 10^6$ IU	110	79	71.82%	972	885	91.05%						
	6.0×10^6 IU < ～	12	12	100.0%	0	0	—						
	～ $< 6.0 \times 10^6$ IU	/			/						173	138	79.77%
	6.0×10^6 IU										1,458	1,143	78.40%
6.0×10^6 IU < ～	2							1	50.00%				
未記載	/			/			1	1	100.0%				
点滴静注							768	513	66.80%	/			
脳局注	66	39	59.09%										
皮膚局注	134	47	35.07%										
点滴静注+脳局注	52	37	71.15%										
その他	48	32	66.67%										
投 与 経 路	点滴静注	/			1,072	974	90.86%	1,176	914	77.72%			
	静脈内投与				77	64	83.12%	366	283	77.32%			
	点滴静注+静脈内投与				0	0	—	90	85	94.44%			
	不明・未記載				0	0	—	2	1	50.0%			
	その他				2	2	100.0%	0	0	—			
総 投 与 量	～ $\leq 50 \times 10^6$ IU	410	241	58.78%	23	15	65.22%	/					
	$50 < \sim \leq 100 \times 10^6$ IU	309	180	58.25%	245	225	91.84%						
	$100 < \sim \leq 150 \times 10^6$ IU	155	103	66.45%	851	776	91.19%						
	$150 < \sim \leq 200 \times 10^6$ IU	97	74	76.29%	18	16	88.89%						
	$200 < \sim \leq 250 \times 10^6$ IU	32	25	78.13%	12	7	58.33%						
	$250 < \sim \leq 300 \times 10^6$ IU	16	11	68.75%	1	1	100.0%						
	$300 < \sim \leq 350 \times 10^6$ IU	22	13	59.09%	0	0	—						
	$350 < \sim \leq 400 \times 10^6$ IU	6	5	83.33%	1	0	0.0%						
	400×10^6 IU < ～	21	16	76.19%	0	0	—						
	～ $\leq 100 \times 10^6$ IU	/			/						41	34	82.93%
	$100 < \sim \leq 200 \times 10^6$ IU										102	80	78.43%
$200 < \sim \leq 300 \times 10^6$ IU	1,025							774	75.51%				
$300 < \sim \leq 400 \times 10^6$ IU	259							222	85.71%				
400×10^6 IU < ～	204							172	84.31%				
未記載	3							1	33.33%				

要 因	腫 瘍			B 型肝炎			C 型肝炎			
	症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症 例 率	症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症 例 率	症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症 例 率	
使 用 期 間	～≤7 日	84	49	58.33%	6	5	83.33%			
	7<～≤14 日	73	46	63.01%	4	2	50.00%			
	14<～≤28 日	144	85	59.03%	825	764	92.61%			
	28<～≤56 日	348	217	62.36%	236	205	86.86%			
	56<～≤84 日	167	110	65.87%	49	39	79.59%			
	84<～≤112 日	73	51	69.86%	9	8	88.89%			
	112<～≤168 日	70	47	67.14%	8	7	87.50%			
168 日<～	109	63	57.80%	14	10	71.43%				
間	～≤28 日							71	62	87.32%
	28<～≤56 日							994	774	77.87%
	56<～≤84 日							221	166	75.11%
	84<～≤112 日							88	68	77.27%
	112 日<～							258	212	82.17%
未記載							2	1	50.00%	
肝 生 検	CPH							92	68	73.91%
	CAH2A							661	502	75.95%
	CAH2B							315	254	80.63%

腫瘍に関しては「膠芽腫」、「髓芽腫」、「星細胞腫」及び「皮膚悪性黒色腫」等の使用成績調査の結果から、B型肝炎に関しては「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」等の使用成績調査の結果から算出している。なお、これらの適応症については 1995 年 3 月 9 日に再審査結果通知済みである。C型肝炎に関しては「C 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」等の使用成績調査及びその他の特別調査の結果ならびに「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」のその他の特別調査の結果から算出しており、これらの適応症についてはそれぞれ 1999 年 3 月 3 日、2005 年 3 月 17 日に再審査結果通知済みである。

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔禁 忌（次の患者には投与しないこと）〕

- 3. 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
- 4. 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

副作用

4. 副作用

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。

<本剤単独の場合>

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	不 明 ^{注)}
過敏症		発疹, そう痒感, 蕁麻疹		

注) 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。

<リバビリンとの併用の場合>

	5%以上	5%未満	不 明 ^{注)}
過敏症	発疹, そう痒感	蕁麻疹	

注) 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。

重要な基本的注意

2. 重要な基本的注意

- 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ブリック試験を行うことが望ましい。

ブリック試験実施法及び判定

ブリック試験方法	①試験用の薬剤濃度	臨床に使用する薬剤濃度（注1）	
	②手 技	a	予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針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、針をぬく（注2）。
		b	1分経過後、ガーゼで液を吸いとる。
③判定時間及び陽性判定基準	針をぬいた後、15分で膨疹と紅斑の直径を測定する。膨疹が平均径3mm以上であり、紅斑をともな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） 1～2mLの生理食塩液で溶解したときの薬剤を使用する。

（注2） 患者皮膚に垂直あるいは斜上方向から針を刺すと深く入り過ぎ出血し、溶液が皮内に入っても一様でなくなるので注意する。

針は長さ約5cmの木綿針（ツベルクリン針で可）を使用する。

（注3） 陽性の場合、生理食塩液を用いて同様の試験を行い、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。

解説：「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 3、4」、「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 7）」参照

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。

解説：本剤は主として腎臓及び肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に腎機能及び肝機能が低下していることが多いため血中濃度が上昇するおそれがある。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

<本剤単独の場合>

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。

<リバビリンとの併用の場合>

(1) 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）及び胚・胎児致死作用（ラット：10mg/kg/日）が認められている。〕

(2) 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。〔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。〕

解説：<本剤単独の場合>

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

<リバビリンとの併用の場合>

リバビリンでの動物実験において、催奇形性作用及び胚・胎児致死作用や、乳汁中への移行が認められていることから設定した。

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験が少ない）。

解説：小児等に対しては安全性が確立されていないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

8. 適用上の注意

- 1) 静脈内投与時：静脈内投与する場合は、例えば、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液1～20mLに溶解し投与する。
- 2) 点滴静注時：点滴静注の場合は、例えば、生理食塩液100～250mL、又は5%ブドウ糖注射液100～500mLに溶解し投与する。
- 3) 局所投与時：局所疼痛の強い場合には、局所麻酔剤に溶解し投与することが可能である。例えば0.5～1%プロカイン塩酸塩注射液1～3mLに溶解し投与する。ただし、リドカイン注射液等は配合不可である。
- 4) 調製方法：用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。
- 5) アンブルカット時：添付溶解液の容器はワンポイントカットアンブルである。カット時には異物混入を避けるため、カット部分をエタノール綿等で清拭してから、アンブル枝部のワンポイントマークの反対方向へ折ること。その際、カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

各種実験動物を用いて、中枢神経系、呼吸器系、自律神経系、平滑筋、骨格筋、局所麻酔作用及び腎機能に及ぼす影響を検討した。

この結果、ウサギに対し 20 万 IU/kg 以上の投与で軽度の体温上昇が認められた以外には特に取り上げるべき作用は認められなかった。

安全性薬理試験結果一覧

項目	動物	方法	投与量	投与経路	成績	
中枢神経系	一般症状	マウス 3 匹/群	Irwin の多次元観察法	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	自発運動	マウス 10 匹/群	回転籠法	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	抗痙攣作用	マウス 10 匹/群	最大電撃痙攣法、Pentylentetrazole 法、Strychnine 法	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	麻酔増強作用	マウス 10 匹/群	Hexobarbital による睡眠時間の測定	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	条件回避反応	ラット 6 匹/群	Shuttle box 法	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	脳波	ネコ 計 4 匹	Gallamine triethiodide で不動化し、局所麻酔下脳波計にて脳波を記録	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	体温	ウサギ 5 匹/群	直腸温をサーミスタ温度データ集録装置にて測定	6 ~ 60 万 IU/kg	iv	20 万 IU/kg 投与以上で軽度の体温上昇が認められた
	脊髄反射	ネコ 計 4 匹	Gallamine triethiodide で不動化し、L1・L2 間脊髄切断、L5・S1 で椎弓切除、L7 又は S1 の後根を電気刺激し同側の前根から単及び多シナプス性反射電位を導出記録	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	痛覚	マウス 10 匹/群	酢酸 writhing 法。圧刺激法	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	抗炎症作用	ラット 7 匹/群	カラゲニン足蹠浮腫法	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
呼吸・循環系	呼吸、血圧、心拍数、左心室内圧、股動脈血流量、心電図、LVP、dp/dtmax、心筋収縮力、股動脈血管抵抗	雑犬 5 頭	Pentobarbital 及び Phenobarbital 麻酔下、呼吸流量計、圧トランスジューサー、矩形波電磁流量計、心電図、タコメーターにて測定	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
自律神経系	瞳孔	ウサギ 5 匹/群	ノギスを用いて体温測定時間と同時に測定	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	Norepinephrine 及び Acetylcholine との相互作用（血圧）	雑犬 5 頭	Pentobarbital 及び Phenobarbital 麻酔下、自律神経作動薬による血圧反応を記録	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	瞬膜	ネコ 計 4 匹	Urethane 及び α -chloralose 麻酔下、上頸部交感神経剥離、その節前線維の電気刺激による瞬膜の収縮を記録	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった

項目	動物	方法	投与量	投与経路	成績	
平滑筋	摘出回腸	モルモット 23 匹	Magnus 法。 Spasmogen : acetylcholine, histamine, serotonin, nicotine, BaCl ₂	6000IU/mL	浴槽内 添加	影響をおよぼさなかった
	摘出子宮 a) 非妊娠子宮 b) 妊娠子宮	ラット 7 匹 妊娠ラット 9 匹	Magnus 法	6000IU/mL 6000IU/mL	浴槽内 添加	溶媒及び基剤投与群で発情間期のみ振巾に約 7% 抑制を示した
	摘出輸精管	モルモット 9 匹	Magnus 法。 Spasmogen : norepinephrine	6000IU/mL	浴槽内 添加	影響をおよぼさなかった
	腸管輸送能	マウス 10 匹/群	Charcoal meal の腸管移動率を測定	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	生体胃腸管運動	雑犬 5 頭	Balloon 法。Pentobarbital 麻酔下、幽門部及び空腸部に Balloon を挿入、内圧を血圧及び心拍数とともに記録	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	胃粘膜	ラット 10 匹/群	胃内に発生した損傷の長さを計算	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	胃内容物排出速度	ラット 8 匹/群	胃内残存 phenol red を測定	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	胃液分泌	ラット 8 匹/群	Shay らの方法。胃液を採取し、胃液量、pH、酸性、pepsin 活性を測定	60万IU/kg	ip	影響をおよぼさなかった
その他	前脛骨筋	ウサギ 4 匹	Urethane 麻酔下、腓骨神経・前脛骨筋標本の電気刺激による筋収縮を記録	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった
	局所麻酔	モルモット 6 匹/ 群	角膜に対する注射針用マンドリン線刺激による瞬目反応の回数を測定	60万IU/mL	点眼	影響をおよぼさなかった
	尿量、尿中電解質排泄	ラット 10 匹/群	18 時間絶食、2 時間絶水後、生理食塩水 2.5mL/100g 負荷、直ちに試験薬を投与。投与後 5 時間迄、尿量を累積測定、総排泄尿について、Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ 測定	60万IU/kg	iv	影響をおよぼさなかった

(4)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

LD₅₀ (100 万 IU/kg)

		静脈内	皮下	筋肉内	腹腔内	経口
マウス	雄	>170	>170	>170	>170	>170
	雌	>170	>170	>170	>170	>170
ラット	雄	>17	>17	>17	—	>17
	雌	>17	>17	>17	—	>17

(2)反復投与毒性試験

1) 5 週間連続投与 (ラット)

ラットに 17~170 万 IU/kg/日を 5 週間連日静脈内投与又は皮下投与した場合、一般状態、血液生化学的所見及び病理組織学的所見に特記すべき異常は認められなかった⁵³⁾。

2) 5 週間連続投与 (マウス)

マウスに 170~2500 万 IU/kg/日を 5 週間連日静脈内投与した場合、雄の高用量群 (2500 万 IU/kg/日) に血小板減少、白血球減少などの造血器系への影響及び脾臓の増大がみられ、病理組織学的検査から脾臓内での造血亢進が認められた⁵⁴⁾。

3) 連続投与 (カニクイザル)

カニクイザルに 13~636 万 IU/kg を筋肉内に 7 回、次いで静脈内に同量を投与した場合には特記すべき異常は認められなかった⁵⁵⁾。

4) 6 ヶ月間連続投与（ラット）

ラットに 17～170 万 IU/kg/日を 6 ヶ月間連日腹腔内投与した場合、一般状態、血液、尿、臓器などに何ら異常な所見は認められず、最大無作用量は 170 万 IU/kg 以上と推定された⁵⁶⁾。

5) リバビリンとの併用投与（カニクイザル）

カニクイザルに本剤 3～10MIU/kg/day 静脈内投与と、リバビリン 50mg/kg/day 経口投与による 3 週間反復併用投与毒性試験を実施した結果、本剤とリバビリンの併用投与によって安全性上問題となる新たな毒性は認められなかったが、食思不振、貧血、無機リンの減少及び脾臓へモジデリン沈着の増加については相加的な毒性の増強が認められた。これらの毒性は、休薬による回復性を示す可逆的な変化であった⁵⁷⁾。

(3)生殖発生毒性試験⁵⁸⁾

1) 妊娠前・妊娠初期

ラット静脈内に 17～170 万 IU/kg/日を投与した場合、雌雄ラットの生殖能力、催奇形性は認められなかった。

2) 器官形成期

ラット及びウサギの胎児器官形成期に 17～170 万 IU/kg/日を静脈内投与したが、胎児に対する催奇形性は認められなかった。しかし、ウサギの高用量群（170 万 IU/kg/日）で流産又は早産母獣の増加傾向がみられ、また摂餌量及び飲水量の低下に伴う体重増加抑制が認められた。

3) 周産期・授乳期

ラットに 17～170 万 IU/kg/日を静脈内投与した場合、母体及び新生児に対する影響は認められなかった。

(4)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモットに 100 万 IU/回を 4 週間ごとにアジュバントとともに 4 回腹腔内投与した時、ウシ血清成分に対する IgE 抗体産生が認められた⁵⁹⁾。

しかしウシ血清成分に対し高い IgE 抗体価をもつ血清を作製し、受身感作したモルモットに 3,000 万 IU/kg を静脈内投与した場合、皮膚アナフィラキシー反応は認められなかった。

2) 変異原性試験

S.typhimurium 及び *E.coli* を用いた復帰変異試験ならびにヒト末梢血リンパ球を用いた染色体試験で変異原性は認められなかった⁶⁰⁾。

3) 局所刺激性試験

ウサギに 300 万 IU/回を外側広筋内、背部皮下及び後耳介静脈内への 1 回投与ならびに外側筋肉への 1 日 1 回 5 日連続投与した時 HuIFN-β 製剤の局所刺激性は、生理食塩液対照群と同程度であり、極めて弱いことが示された。一方皮下への 1 日 1 回 5 日間連続投与では HuIFN-β 製剤投与群において皮下織における細胞浸潤が生理食塩液群よりわずかに強く認められ、更にこの群のみに真皮表層部における組織球の軽度の増加がみられた。これらの変化は投与薬物の刺激性により生じたものと思われ、皮下に 5 回連続投与した場合、HuIFN-β 製剤は生理食塩液よりも局所刺激性はわずかに強いように思われた⁶¹⁾。

4) シミュレーション試験（反復投与毒性試験）

IFN には種特異性があるため、マウスに MuIFN 17～170 万 IU/kg を 5 週間連日腹腔内に投与した。雄の高用量群（170 万 IU/kg/日）に赤脾髄赤芽球様細胞増生及び網状赤血球比率の増加がみられた⁶²⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：生物由来製品、劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

凍結を避け 10℃以下に保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者に留意すべき必須事項等）

該当しない

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 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）

7. 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

フリップキャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：インターフェロン アルファ (NAMALWA)、ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）、
ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）

9. 国際誕生年月日

1985年4月30日（日本）

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
フェロン注射用100万	2009年7月3日（販売名変更による）	22100AMX01811000
フェロン注射用300万	2009年7月3日（販売名変更による）	22100AMX01810000

（旧販売名：フェロン）

製造承認年月日：1985年4月16日

承認番号：16000EZZ01101000

経過措置期間終了：2010年6月30日

11. 薬価基準収載年月日

フェロン注射用100万、フェロン注射用300万（新販売名）：2009年9月25日

（旧販売名：フェロン）

薬価基準収載日：1985年7月29日

経過措置期間終了：2010年6月30日

12. 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

1986年9月25日 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

1990年12月18日 髄芽腫、星細胞腫
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における静脈内投与

1992年3月27日 C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

1997年10月14日 C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

2006年4月20日 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）

2009年10月16日 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

- ・「膠芽腫」、「髄芽腫」、「星細胞腫」、「皮膚悪性黒色腫」及び「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」

再審査結果公表年月日（1995年3月9日付 薬発201号）

薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

- ・「C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」

再審査結果公表年月日（1999年3月3日付 医薬発239号）

薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

- ・「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」

再審査結果公表年月日（2005年3月17日付 薬食発第0317002号）

薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

- ・「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）」

再審査結果公表年月日（2011年3月25日付 薬食審査発0325第1号）

薬事法第14条第2項第3号のいずれにも該当しない。

- ・「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」※

※：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

再審査結果公表年月日（2018年3月29日付 薬生薬審発0329第26号）

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。

14.再審査期間

- ・「膠芽腫」、「髓芽腫」、「星細胞腫」、「皮膚悪性黒色腫」及び「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」：6年（1985年4月16日～1991年4月15日：終了）
- ・「C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」：4年（1992年3月27日～1996年3月26日：終了）
- ・「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」：4年（1997年10月14日～2001年10月13日：終了）
- ・「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）」：4年（2006年4月20日～2010年4月19日：終了）
- ・「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」※

※：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

：4年（2009年10月16日～2013年10月15日：終了）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
フェロン注射用100万	1116281030102	6399402D1058	621162801
フェロン注射用300万	1116304030102	6399402D2054	621163001

（旧販売名：フェロン）

<厚生労働省薬価基準収載医薬品コード>

100万国際単位（IU） 6399402D1031

300万国際単位（IU） 6399402D2038

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料
- 2) 石原和之：日本癌治療学会誌 1983;**18** (1):41-53
- 3) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1986;**13** (1):123-133
- 4) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1986;**12** (5):809-822
- 5) 鈴木 宏ほか：肝臓 1988;**29** (11):1537-1538
- 6) 小俣政男ほか：医学のあゆみ 1988;**146** (11):815-816
- 7) 小幡 裕ほか：薬理と治療 1988;**16** (11):4707-4719
- 8) 浪久利彦ほか：肝胆膵 1988;**17** (6):1241-1253
- 9) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1984;**9** (4):611-631
- 10) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1991;**23** (5):1065-1079
- 11) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1995;**31** (1):161-175
- 12) 社内資料
- 13) 社内資料
- 14) 社内資料
- 15) 小林弘行ほか：癌と化学療法 1980;**7** (4):614-620
- 16) 日野邦彦ほか：医学と薬学 1988;**20** (2):481-486
- 17) 日野邦彦ほか：臨床薬理 1988;**19** (3):625-635
- 18) 永井政勝：日本癌治療学会誌 1983;**18** (1):60-68
- 19) 永井政勝：日本癌治療学会誌 1989;**24** (3):638-646
- 20) Oda T and Suzuki H : The Clinical Potential of Interferons Univ of Tokyo Press 1982:135-142
- 21) 鈴木 宏ほか：肝臓 1983;**24** (9):955-968
- 22) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1990;**21** (3):635-649
- 23) 藤岡 悟ほか：肝臓 1989;**30** (5):516-521
- 24) 社内資料
- 25) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1996;**33** (6):1079-1093
- 26) 鈴木 宏ほか：肝胆膵 1999;**38** (3):571-589
- 27) 鈴木 宏ほか：医学と薬学 2006;**56** (2):227-251
- 28) 社内資料
- 29) Nagao S, et al. : Gann 1983;**74** (3):452-458
- 30) 若林俊彦ほか：癌と化学療法 1982;**9** (8):1400-1406
- 31) 三木啓全：Neurologia Medico-Chirurgica 1982;**22** (10):785-796
- 32) 石原和之ほか：癌の臨床 1983;**29** (6):603-607
- 33) Oshimi K, et al. : Blood 1983;**61** (4):790-798
- 34) 宗川吉汪：自然 1981;**36** (2):26-35
- 35) 宗川吉汪ほか：蛋白質・核酸・酵素別冊 1981;**25**:209-219
- 36) 宗川吉汪：免疫薬理 1983;**1** (1):80-88
- 37) 黒木哲夫ほか：肝臓 1984;**25** (3):417
- 38) Ida N, et al. : Gann 1982;**73** (6):952-960

- 39) 社内資料
- 40) Hayashi Y and Koike K : Journal of Virology 1989;**63** (7):2936-2940
- 41) Shimizu Y K and Yoshikura H : Journal of Virology 1994;**68** (12):8406-8408
- 42) 社内資料
- 43) 山西律子 : 日本眼科学会雑誌 1980;**84** (9):1206-1212
- 44) 西口修平ほか : 肝臓 1984;**25** (3):416
- 45) 社内資料
- 46) 永井政勝、新井紀元 : 脳神経外科 1982;**10** (5):463-476
- 47) Ishihara K, et al. : Proceedings of the International Symposium on Interferons 1983:1-5
- 48) 小林靖幸ほか : 整形・災害外科 1984;**27** (4):517-523
- 49) 社内資料
- 50) 佐藤雄一郎 : 化学療法の領域 1987;**3** (6):877-884
- 51) 石原和之 : 癌と化学療法 1986;**13** (4):1010-1016
- 52) 佐藤雄一郎ほか : 癌と化学療法 1984;**11** (2):301-306
- 53) 社内資料
- 54) 社内資料
- 55) 社内資料
- 56) Yamazaki S, et al. : The Clinical Potential of Interferons Univ of Tokyo Press 1982:281-293
- 57) 社内資料
- 58) 社内資料
- 59) 社内資料
- 60) 社内資料
- 61) Shimada H, et al. : Mutation Research 1984;**139** (4):183-187
- 62) 社内資料
- 63) 社内資料

2. その他の参考文献

保険薬事典 平成 26 年 4 月版, じほう

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類、オーストラリア分類）

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料

配合変化

下記の品目との配合試験を行ったが、本剤と配合変化を受けやすい薬剤が多いため、配合にあたっては十分な注意が必要である。

(販売名・販売元については、保険薬事典(平成26年4月版)及び各社製品添付文書(2014年6月現在)を参考に掲載した。)

販売名	販売元	試験用量	測定項目	配合前	0時間	1時間	3時間	6時間	
輸 液	KN1号輸液	大塚製薬工場	200mL	外観 pH 力価	— 4.78 100	無色澄明 4.83 108.7	— 4.88 93.7	— 4.73 103.9	/
	KN3号輸液	大塚製薬工場	200mL	外観 pH 力価	— 5.65 100	無色澄明 5.66 97.8	— 5.64 86.6	— 5.64 86.2	— — 86.2
	KN4号輸液 ^{†1}	大塚製薬工場	200mL	外観 pH 力価	— 5.45 100	無色澄明 5.38 102.5	— 5.39 86.6	— 5.34 85.9	/
	KN2号輸液	大塚製薬工場	500mL	外観 pH 力価	— 4.67 100	無色澄明 4.65 100.6	— 4.68 99.1	— 4.67 99.4	/
	ソリタ-T3号輸液	エイワイファーマ 陽進堂	200mL	外観 pH 力価	— 5.09 100	無色澄明 5.08 97.2	— 5.06 87.7	— 5.09 86.3	/
	ソリタ-T3号G輸液	エイワイファーマ 陽進堂	200mL	外観 pH 力価	— 5.06 100	無色澄明 5.06 123.4	— 4.98 107.5	— 5.00 108.9	/
	低分子デキストラン 糖注	大塚製薬工場	500mL	外観 pH 力価	— 4.38 100	無色澄明 4.39 117.2	— 4.45 119.1	— 4.37 109.8	— 4.44 98.4
	フィジオゾール3号 輸液	大塚製薬工場	500mL	外観 pH 力価	— 4.43 100	無色澄明 4.49 108.3	— 4.49 109.6	— 4.52 106.0	— 4.46 104.1
	ハルトマン液 pH:8-「HD」	ニプロファーマ	500mL	外観 pH 力価	— 7.47 100	無色澄明 7.65 90.1	— 7.45 75.5	— 7.38 68.2	— 7.39 59.6
	リングル液「オーツカ」 「フソー」	大塚製薬工場 扶桑薬品工業	500mL	外観 pH 力価	— 5.26 100	無色澄明 5.42 117.9	— 5.43 117.4	— 5.26 113.3	— 5.39 101.4
	EL-3号輸液	エイワイファーマ 陽進堂	500mL	外観 pH 力価	— 5.21 100	無色澄明 5.22 94.1	— 5.22 72.5	— 5.20 51.8	— 5.21 33.1
	クリニザルツ輸液	アイロム製薬 ニプロファーマ	500mL	外観 pH 力価	— 4.85 100	無色澄明 5.66 95.5	— 5.73 77.4	— 5.68 66.1	— 5.67 50.6
	ポタコールR輸液	大塚製薬工場	500mL	外観 pH 力価	— 4.82 100	無色澄明 4.85 105.3	— 4.76 96.4	— 4.75 98.8	— 4.85 92.9
	ラクテック注	大塚製薬工場	500mL	外観 pH 力価	— 4.82 100	無色澄明 6.26 93.8	— 6.28 83.7	— 6.33 80.8	— 6.25 69.5

†1: KN4号輸液 500mLのみ販売(2014年6月現在)

XIII. 備 考

販 売 名		販売元	試験用量	測定項目	配合前	0時間	1時間	3時間	6時間
輸液	ラクテック G 輸液	大塚製薬工場	500mL	外観 pH 力価	— 4.82 100	無色澄明 5.88 106.5	— 5.58 97.3	— 5.83 87.6	— 5.63 80.5
	ラクテック D 輸液	大塚製薬工場	500mL	外観 pH 力価	— 4.82 100	無色澄明 4.88 106.8	— 4.80 105.9	— 4.84 95.6	— 4.87 87.6
	5%フルクトン注*	(大塚製薬工場)	500mL	外観 pH 力価	— 3.98 100	無色澄明 4.10 104.6	— 4.03 107.3	— 4.00 82.6	— 4.23 81.7
	マルトス輸液 10%	大塚製薬工場	500mL	外観 pH 力価	— 3.98 100	無色澄明 3.35 92.7	— 3.40 86.3	— 3.28 85.7	— 3.33 91.8
アミノ酸製剤	アミノレバン点滴静注	大塚製薬工場	500mL	外観 pH 力価	— 5.05 100	無色澄明 5.69 101.5	— 5.81 93.3	— 5.92 87.8	— 5.55 79.0
	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場	500mL	外観 pH 力価	— 3.98 100	微黄色澄明 4.26 105.1	— 4.35 82.5	— 4.30 76.4	— 4.25 77.4
循環器用剤	ニコリン注射液 100mg	武田薬品工業	100mg/2mL	外観 pH 力価	— 6.72 100	無色澄明 6.78 92.6	— 6.60 97.2	— 6.57 83.7	— 6.59 79.8
	注射用ルシドリール 250mg	共和薬品工業	250mg/D.W. 10mL	外観 pH 力価	— 4.51 100	無色澄明 4.63 117.3	— 4.02 113.3	— 3.60 75.5	— 3.48 47.1
抗悪性腫瘍剤	5-FU 注 250mg	協和発酵キリン	250mg/5mL	外観 pH 力価	— 8.63 100	無色澄明 8.70 129.2	— 8.51 114.2	— 8.46 111.0	— 8.48 111.6
	ニドラン注射用 25mg	第一三共	25mg/D.W. 5mL	外観 pH 力価	— 4.52 100	微黄色澄明 4.63 111.9	— 4.42 104.2	— 4.23 95.8	—
	注射用エンドキサン 500mg	塩野義製薬	500mg/D.W. 25mL	外観 pH 力価	— 5.15 100	無色澄明 5.77 102.8	— 4.79 83.5	— 4.44 92.7	— 4.06 78.9
	フトラフル注 400mg	大鵬薬品工業	400mg/10mL	外観 pH 力価	— 10.35 100	無色澄明 10.33 62.3	— 10.21 70.9	— 10.22 69.5	— 10.19 70.0
	ピシバニール注射用 0.2KE† ²	中外製薬	0.2KE/5%D. 2mL	外観 pH 力価	— 5.59 100	無色澄明 5.70 98.1	— 5.68 90.4	— 5.68 89.1	— 5.67 87.5
	コスメゲン静注用 0.5mg	ノーベルファーマ	0.5mg/D.W. 1.1mL	外観 pH 力価	— 5.48 100	橙黄色澄明 5.52 119.2	— 5.52 109.4	— 5.53 92.9	— 5.52 79.7
	アドリアシン注用 10	協和発酵キリン	10mg/Sal. 4mL	外観 pH 力価	— 5.51 100	赤橙色澄明 5.51 98.3	— 5.42 102.1	— 5.46 93.0	— 5.41 87.8
	プレオ注射用 15mg	日本化薬	15mg/Sal. 5mL	外観 pH 力価	— 5.16 100	無色澄明 5.19 105.9	— 5.10 106.8	— 5.21 96.9	— 5.21 89.8
	ペプレオ注射用 10mg	日本化薬	10mg/Sal. 5mL	外観 pH 力価	— 5.34 100	無色澄明 5.33 92.5	— 5.34 91.3	— 5.33 86.1	— 5.33 85.3
	オンコビン注射用 1mg	日本化薬	1mg/Sal. 10mL	外観 pH 力価	— 5.27 100	無色澄明 5.36 測定不可	— 5.36 測定不可	— 5.31 測定不可	— 5.36 測定不可

※現在販売中止

D.W. : 注射用蒸留水 Sal. : 生理食塩液 D. : ブドウ糖注射液

†² : ピシバニール注射用 0.2KE 注射懸濁溶解液は生理食塩液 (Sal.) のみ販売 (2014年6月現在)

販 売 名		販売元	試験用量	測定項目	配合前	0時間	1時間	3時間	6時間
抗 悪 性 腫 瘍 剤	サンラビン点滴静注用 150mg	旭化成ファーマ	150mg/D.W.15mL 5%D. 500mL	外観 pH 力価	— 3.97 100	無色澄明 3.97 97.6	— 3.99 67.2	— 4.04 50.8	— 4.06 48.8
	注射用メソトレキセート 5mg	ファイザー	5mg/D.W. 2mL	外観 pH 力価	— 6.71 100	黄色澄明 6.86 63.0	— 6.84 58.1	— 6.85 49.3	— 6.84 46.1
	ランダ注 10mg/20mL	日本化薬	10mg/20mL	外観 pH 力価	— 4.32 100	微黄色澄明 4.35 105.7	— 4.32 83.2	— 4.32 59.5	— 4.33 46.7
抗 生 物 質	ペントシリン注射用 2g	大正富山医薬品	2g/5%D.8mL	外観 pH 力価	— 5.79 100	無色澄明 5.76 99.6	— 5.72 96.8	— 5.68 97.2	— 5.56 89.3
	セファメジン α 注射用 0.25g	アステラス製薬	0.25g/D.W. 5mL	外観 pH 力価	— 5.01 100	微黄色澄明 5.10 92.9	— 5.11 77.9	— 5.36 71.9	—
	パンスポリン静注用 1g	武田薬品工業	1g/5%D. 20mL	外観 pH 力価	— 6.67 100	微黄色澄明 6.60 76.8	— 6.65 62.5	— 6.69 56.0	— 6.72 61.4
	セフメタゾン静注用 1g	第一三共	1g/5%D. 10mL	外観 pH 力価	— 5.06 100	無色澄明 5.08 82.1	— 5.04 81.3	— 4.72 71.1	— 4.55 62.2
	シオマリン静注用 0.25g ^{☆※†3}	(塩野義製薬)	0.25g/5%D. 5mL	外観 pH 力価	— 5.21 100	微黄色澄明 5.22 68.6	— 5.72 57.5	— 5.92 41.4	— 5.93 20.9
	ホスミシン S 静注用 2g	Meiji Seika ファルマ	2g/5%D. 20mL	外観 pH 力価	— 7.44 100	無色澄明 7.45 111.6	— 7.42 83.8	— 7.37 —	— 7.44 78.8
	リンコシン注射液 300mg	ファイザー	300mg/1mL	外観 pH 力価	— 5.18 100	無色澄明 5.25 114.4	— 5.25 79.1	— 5.23 58.8	— 5.26 57.0
	ミノマイシン点滴静注用 100mg	ファイザー	100mg/D.W. 5mL (Sa/.200 mLに混合)	外観 pH 力価	— 3.28 100	微黄色澄明 3.31 139.7	— 3.27 133.2	— 3.26 133.2	— 3.26 126.5
	ロセフィン静注用 1g	中外製薬	1g/D.W. 10mL	外観 pH 力価	— 5.10 100	黄色澄明 6.40 100.3	— 6.40 99.7	— 6.42 96.2	— 6.49 89.9
	モダシン静注用 1g	G S K	1g/D.W. 10mL	外観 pH 力価	— 5.50 100	微黄色澄明 7.10 92.8	— 7.18 82.6	— 7.38 83.8	— 7.52 74.0
シオマリン静注用 0.5g ^{☆※†3}	(塩野義製薬)	0.5g/D.W. 5mL	外観 pH 力価	— 5.50 100	微黄色澄明 6.01 76.0	— 6.28 50.2	— 6.25 31.2	— 6.01 19.0	
ビ タ ミ ン 剤	アリナミン F50 注	武田薬品工業	50mg/20mL	外観 pH 力価	— 3.92 100	無色澄明 3.87 98.5	— 3.86 102.6	— 3.86 98.2	— 3.87 89.8
	フラビタン注射液 20mg	トーアエイヨー アステラス製薬	20mg/2mL	外観 pH 力価	— 5.62 100	黄橙色澄明 5.64 86.7	— 5.70 67.5	— 5.63 57.9	— 5.66 39.3

※現在販売中止

D.W.: 注射用蒸留水 Sa/.: 生理食塩液 D.: ブドウ糖注射液

†3: シオマリン静注用 1g のみ販売 (2014年6月現在)

☆ (参考)

大塚ピギーバックシステムを用いてフェロンとシオマリンの配合実験を試みた結果、フェロン力価の低下はみられませんでした。よって β -ラクタム系抗生物質とフェロンの併用時には大塚ピギーバックを使用することによりフェロン力価を低下させることなく注入できると考えられます。

XIII. 備 考

販 売 名		販売元	試験用量	測定項目	配合前	0時間	1時間	3時間	6時間
ビ タ ミ ン 剤	パントシン注 10%	第一三共 エスファ	200mg/2mL	外観 pH 力価	— 4.84 100	無色澄明 4.88 112.6	— 4.71 107.8	— 4.90 106.5	— 4.87 100.0
	ビタミンC注「フソー」- 100mg	扶桑薬品工業 アルフレッサ ファーマ	100mg/1mL	外観 pH 力価	— 6.86 100	無色澄明 6.82 114.2	— 6.77 112.9	— 6.82 102.9	微黄色澄明 7.09 102.4
	ピタメジン静注用	第一三共	/D.W.20mL	外観 pH 力価	— 4.61 100	淡赤色澄明 4.66 83.6	— 4.48 78.1	— 4.53 81.1	— 4.43 88.9
	ネオラミン・スリービ ー液（静注用）	日本化薬	10mL	外観 pH 力価	— 4.12 100	淡紅色澄明 4.42 109.2	— 4.24 125.8	— 4.19 112.2	— 3.80 120.2
肝 臓 用 剤	強力ネオミノファーゲ ンシー※†4	(ミノファーゲン製薬 エーザイ)	2mL	外観 pH 力価	— 6.23 100	無色澄明 6.29 93.2	— 6.23 72.9	— 6.26 53.4	— 6.26 41.4
	タチオン注射用 100mg	日本ジェネリック 長生堂製薬	100mg/D.W. 2mL	外観 pH 力価	— 5.50 100	無色澄明 5.52 118.0	— 5.44 119.2	— 5.54 108.8	/
	アデラビン 9 号注 1mL	マイラン製薬 ファイザー	1mL	外観 pH 力価	— 5.83 100	黄色澄明 5.93 127.2	— 5.88 100.4	— 5.89 87.9	— 5.90 50.0
そ の 他 の 薬 剤	プリンペラン注射液 10mg	アステラス製薬	10mg/2mL	外観 pH 力価	— 4.91 100	無色澄明 4.93 108.4	— 4.93 99.7	— 4.96 93.0	— 4.91 85.2
	水溶性プレドニン 10mg	塩野義製薬	10mg/D.W. 1mL	外観 pH 力価	— 6.69 100	無色澄明 6.74 83.5	— 6.70 61.6	— 6.72 41.5	/
	ソル・コーテフ注射用 100mg	ファイザー	100mg/2mL	外観 pH 力価	— 7.37 100	無色澄明 7.35 28.0	— 7.30 14.4	— 7.26 10.5	— 7.27 <8.7
	デカドロン注射液 1.65mg	M S D	1.65mg/ 0.5mL	外観 pH 力価	— 7.25 100	無色澄明 7.27 96.6	— 7.27 79.7	— 7.25 48.6	— 7.16 23.1
	リンデロン注 2mg (0.4%)	塩野義製薬	2mg/0.5mL	外観 pH 力価	— 7.26 100	無色澄明 7.24 88.1	— 7.24 83.4	— 7.25 66.1	— 7.20 40.7
	アドナ注 10mg	田辺製薬販売	10mg/2mL	外観 pH 力価	— 5.60 100	黄色澄明 5.63 79.3	— 5.59 79.1	— 5.56 78.8	/
	トランサミン注 5%	第一三共	250mg/5mL	外観 pH 力価	— 7.15 100	無色澄明 7.16 105.8	— 7.20 87.5	— 7.23 77.7	— — 72.3
	ラシックス注 20mg	日 医 工	20mg/2mL	外観 pH 力価	— 7.52 100	無色澄明 7.97 32.7	— 7.79 13.8	— 7.75 9.85	— 7.68 12.3
	ウロナーゼ静注用 24 万単位	持田製薬	240,000 単位/ Sal.40mL	外観 pH 力価	— 6.91 100	無色澄明 6.90 46.1	— 6.86 37.5	— 6.84 35.2	— 6.90 24.8
	グリセオール注	中外製薬	500mL	外観 pH 力価	— 4.53 100	無色澄明 3.90 110.6	— 3.80 105.9	— 3.92 109.3	— 3.87 114.3
	1%カルボカイン注	アストラゼネカ	10mg/mL	外観 pH 力価	— 4.93 100	無色澄明 5.22 71.7	— 5.24 65.7	— 5.30 64.8	— 5.32 62.7

※現在販売中止

D.W. : 注射用蒸留水 Sal. : 生理食塩液

†4 : 強力ネオミノファーゲンシー静注 5mL、20mL のみ販売 (2014 年 6 月現在)

販 売 名		販売元	試験用量	測定項目	配合前	0 時間	1 時間	3 時間	6 時間
その他の薬剤	キシロカイン注射液 1%	アストラゼネカ	10mg/mL	外観 pH 力価	— 4.93 100	無色澄明 5.43 83.4	— 5.47 73.8	— 5.40 64.8	— 5.40 63.0
	マーカイン注 0.5%	アストラゼネカ	5mg/mL	外観 pH 力価	— 4.99 100	無色澄明 5.43 73.2	— 5.36 65.3	— 5.28 49.5	— 5.37 41.5
	オムニカイン注 1%*	第一三共	10mg/mL	外観 pH 力価	— 4.99 100	無色澄明 6.09 99.7	— 6.04 96.7	— 6.04 95.1	— 6.09 92.6

※現在販売中止

試験方法：フェロン 300 万国単位を添付溶解液 1mL に溶解し、配合注射剤と混合する。混合直後、1、3 及び 6 時間後の外観、pH、力価を室温にて測定した。なお、用時溶解して用いる注射剤は指定溶解液で溶解したのち配合した。

注 1) 力価は、フェロンを添付溶解液 1mL に溶解し、指定溶解液のある薬剤についてはその指定溶解液と混合し、またそれ以外の注射剤はその液量と同量の生理食塩液と混合したものの力価を 100 とし、各時点における力価の残存率を求めた。

注 2) 配合前の外観、pH は、対照（フェロンと同量のアルブミンを含有）を添付溶解液 1mL に溶解し、配合注射剤と混合した値を記載した。

幸保文治ほか：医薬ジャーナル 1985;21 (10):2089-2100

幸保文治ほか：医薬ジャーナル 1986;22 (5):1011-1016

(オムニカイン注の販売中止に伴う追加試験)

本剤とプロカイン塩酸塩注射液との配合変化試験の結果は、以下のとおりである。

販 売 名	販売元	試験用量	測定項目	0 時間	1 時間	6 時間
ロカイン注 1%	扶桑薬品工業 アルフレッサ ファーマ	30mg/3mL	外観 沈殿の有無 pH 力価	無色透明 なし 4.64 100.0	無色透明 なし 4.61 130.9	無色透明 なし 4.60 126.1
ロカイン注 2%	扶桑薬品工業 アルフレッサ ファーマ	60mg/3mL	外観 沈殿の有無 pH 力価	無色透明 なし 4.43 100.0	無色透明 なし 4.45 99.6	無色透明 なし 4.43 98.9
プロカイン塩酸塩 注射液 0.5% 「日医工」	日 医 工	15mg/3mL	外観 沈殿の有無 pH 力価	無色透明 なし 4.31 100.0	無色透明 なし 4.31 117.4	無色透明 なし 4.31 100.9
0.5%塩酸 プロカイン注射液 「トーワ」	東和薬品	15mg/3mL	外観 沈殿の有無 pH 力価	無色透明 なし 3.76 100.0	無色透明 なし 3.77 93.8	無色透明 なし 3.77 92.9

対 照	試験用量	測定項目	0 時間	1 時間	6 時間
日局 生理食塩液	3mL	外観 沈殿の有無 pH 力価	無色透明 なし 4.99 100.0	無色透明 なし 4.92 96.2	無色透明 なし 4.94 100.3

XIII. 備 考

試験方法：フェロン 100 万国際単位を 3mL のプロカイン塩酸塩注射液 4 製剤あるいは生理食塩液（対照）に溶解し、混合する。混合直後、1 及び 6 時間後の外観、沈殿の有無、pH、力価を室温にて測定した。

注 1) pH、力価は、各群（n=2）の平均値を算出した。

注 2) 力価は、各群 0 時間の平均値を 100 としたときの各時点における力価の残存率を求めた。

社内資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132