

## 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2008に準拠して作成

天然型インターフェロン- $\alpha$  製剤

生物由来製品、  
劇薬、処方せん医薬品

**オーアイエフ®注射用 250万IU**

生物由来製品、  
劇薬、処方せん医薬品

**オーアイエフ®注射用 500万IU**

生物由来製品、  
劇薬、処方せん医薬品

**オーアイエフ®注射用 1000万IU**

OIF®

剤形	注射用凍結乾燥製剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	オーアイエフ注射用 250万IU: (1バイアル中) インターフェロンアルファ (BALL-1) 250万国際単位
	オーアイエフ注射用 500万IU: (1バイアル中) インターフェロンアルファ (BALL-1) 500万国際単位
	オーアイエフ注射用 1000万IU: (1バイアル中) インターフェロンアルファ (BALL-1) 1000万国際単位
一般名	和名: インターフェロン アルファ (BALL-1) (JAN) 洋名: Interferon Alfa (BALL-1) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	オーアイエフ注射用 250万IU: 2009年7月1日(販売名変更による) 製造販売承認年月日: オーアイエフ注射用 500万IU: 2009年7月1日(販売名変更による) オーアイエフ注射用 1000万IU: 2009年7月1日(販売名変更による)
	オーアイエフ注射用 250万IU: 2009年7月1日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日: オーアイエフ注射用 500万IU: 2009年7月1日(販売名変更による) オーアイエフ注射用 1000万IU: 2009年7月1日(販売名変更による)
	オーアイエフ注射用 250万IU: 1993年10月7日 発売年月日: オーアイエフ注射用 500万IU: 1988年12月12日 オーアイエフ注射用 1000万IU: 1996年3月11日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 大塚製薬株式会社
医薬情報 担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL: 0120-189-840 FAX: 03-6717-1414 <a href="http://www.otsuka.co.jp/medical/">http://www.otsuka.co.jp/medical/</a>

本IFは2010年1月改訂の添付文書に基づき改訂した。

最新の添付文書情報については、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

# IF 利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

## 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 年が経過した現在、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・医療環境が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新たな IF 記載要領が策定された。

## 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 A 4 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、添付文書で赤字・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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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料であり、今後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。

(2008 年 9 月)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 3
2. 一般名 ..... 3
3. 構造式又は示性式 ..... 3
4. 分子式及び分子量 ..... 4
5. 化学名（命名法） ..... 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 4
7. CAS登録番号 ..... 4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5
3. 有効成分の確認試験法 ..... 5
4. 有効成分の定量法 ..... 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 7
2. 製剤の組成 ..... 7
3. 注射剤の調製法 ..... 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 8
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
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 9
11. 力価 ..... 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ..... 9
14. その他 ..... 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 10
2. 用法及び用量 ..... 11
3. 臨床成績 ..... 11

## 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 ..... 17
2. 薬理作用 ..... 17

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 19
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 20
3. 吸収 ..... 20
4. 分布 ..... 20
5. 代謝 ..... 21
6. 排泄 ..... 21
7. 透析等による除去率 ..... 22

## 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	23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7. 相互作用	26
8. 副作用	27
9. 高齢者への投与	41
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	41
11. 小児等への投与	41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
13. 過量投与	42
14. 適用上の注意	42
15. その他の注意	42
16. その他	42

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	43
2. 毒性試験	43

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	45
2. 有効期間又は使用期限	45
3. 貯法・保存条件	45
4. 薬剤取扱い上の注意点	45
5. 承認条件等	45
6. 包装	45
7. 容器の材質	45
8. 同一成分・同効薬	45
9. 国際誕生年月日	46
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	46
11. 薬価基準収載年月日	46
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	46
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
14. 再審査期間	47
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
16. 各種コード	48
17. 保険給付上の注意	48

## XI. 文献

1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	50

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	51

## XIII. 備考

その他の関連資料	52
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1957年 Isaacs らにより生体内抗ウイルス物質として発見されたインターフェロン（IFN）は、その後抗腫瘍作用や免疫調節作用を併せ持つことが報告されたことから、世界各国で様々な疾患に対する開発が行われてきた。しかし、IFNには種特異性があり、ヒトに使用するIFNはヒト細胞から作る必要があるため、高純度かつ大量のIFNを生産することが困難であった。

このような状況の中、株式会社林原生物化学研究所は1981年高品質のIFNを大量に生産する方法としてハムスターを用いる画期的な *in vivo* ヒト細胞大量培養法を開発し、同時に優れた精製法を確立した。この細胞培養技術を応用して得られたIFNは、物理化学的性状、生物学的性状及び免疫学的性状から、ヒト天然型IFN- $\alpha$ であることが確認された。こうして得られたIFN- $\alpha$ を医薬品として開発した。

- 1988年 6月 オーアイエフ 500万IU承認（腎癌）  
 12月 オーアイエフ 500万IU発売
- 1993年 4月 オーアイエフ 500万IU効能追加（B型慢性活動性肝炎）<sup>注1)</sup>  
 オーアイエフ 250万IU承認（B型慢性活動性肝炎）<sup>注1)</sup>  
 10月 オーアイエフ 250万IU発売
- 1994年 7月 オーアイエフ 250万IU、500万IU効能追加（C型慢性活動性肝炎）<sup>注2)</sup>
- 1995年 9月 オーアイエフ 1000万IU承認（C型慢性活動性肝炎）<sup>注2)</sup>
- 1996年 3月 オーアイエフ 1000万IU発売
- 1999年 3月 オーアイエフ 250万IU効能追加（C型慢性肝炎<sup>注3)</sup>、慢性骨髄性白血病）  
 オーアイエフ 500万IU効能追加（C型慢性肝炎<sup>注3)</sup>、慢性骨髄性白血病）  
 オーアイエフ 1000万IU効能追加（C型慢性肝炎）<sup>注3)</sup>
- 2000年 3月 オーアイエフ 500万IU再審査結果通知（腎癌）
- 2002年 8月 オーアイエフ 250万IU、500万IU再審査結果通知（B型慢性活動性肝炎）<sup>注1)</sup>  
 オーアイエフ 250万IU・500万IU・1000万IU再審査結果通知（C型慢性活動性肝炎）<sup>注2)</sup>
- 2003年 5月 オーアイエフ 250万IU・500万IU・1000万IU人血清アルブミンを含まない製剤への変更承認
- 2006年 5月 オーアイエフ 250万IU・500万IU・1000万IU用法用量の一部変更承認（筋肉内注射及び皮下注射の両投与経路で使用可能。但しC型慢性肝炎における小児での用法は皮下投与のみ）
- 2009年 7月 オーアイエフ 250万IUの販売名をオーアイエフ注射用250万IUに変更<sup>注4)</sup>  
 オーアイエフ 500万IUの販売名をオーアイエフ注射用500万IUに変更<sup>注4)</sup>  
 オーアイエフ 1000万IUの販売名をオーアイエフ注射用1000万IUに変更<sup>注4)</sup>

注1) 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2) C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

注3) C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く）

注4) 平成12年9月19日付 医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の変更の承認

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

オーアイエフは臨床的にB型慢性活動性肝炎<sup>注1)</sup>、C型慢性肝炎<sup>注2)</sup>、慢性骨髄性白血病、腎癌に対し有用性を示すことが確認されている。また、B型慢性活動性肝炎<sup>注1)</sup>及びC型慢性肝炎<sup>注2)</sup>において小児の用法・用量が承認されている。

- (1) B型慢性活動性肝炎<sup>注1)</sup>に対して、DNAポリメラーゼの50%以上の低下が87.9%（58/66）に認められ、陰性化率は34.8%（23/66）であった。また、投与終了後2年間の追跡調査でのHBe抗原陰性化率は47.4%（18/38）であった。（12頁参照）

- (2) 小児の B 型慢性活動性肝炎<sup>注1)</sup> に対して、DNA ポリメラーゼの 80%以上の低下が 100% (27/27) に認められ、陰性化率は 85.2% (23/27) と成人での成績を上回っていた。(12 頁参照)
- (3) C 型慢性肝炎<sup>注2)</sup> に対して、6 カ月以上 ALT(GPT)の正常値が持続した著効率は 41.5% (260/626) であった。また、投与終了後 6 カ月目の HCV RNA 陰性化率は 36.9% (184/498) であった。(12 頁参照)
- (4) 小児の C 型慢性肝炎<sup>注2)</sup> に対して、投与終了後 24 週目の HCV RNA 陰性化率は 52.0% (13/25) 、ALT (GPT) の持続正常化率は 54.5% (18/33) であった。(13 頁参照)
- (5) 慢性骨髄性白血病に対して血液学的完全寛解は 41.0% (16/39) で、部分寛解は 35.9% (14/39) にみられた。また、細胞遺伝学的効果は著効 14.3% (4/28) 、有効 10.7% (3/28) であった。(14 頁参照)
- (6) 腎癌に対して 73 例中 CR 1 例、PR 16 例、MR 5 例で、奏効率は PR 以上で 23.3%、MR 以上で 30.1% であった。(11 頁参照)
- (7) 本剤は天然型インターフェロン- $\alpha$  製剤であり、B 型慢性活動性肝炎<sup>注1)</sup> 及び C 型慢性肝炎<sup>注2)</sup> 、慢性骨髄性白血病、腎癌に対する臨床試験における抗インターフェロン- $\alpha$  抗体価上昇の出現率は 0.15% (2/1,322) であった。(42 頁参照)
- (8) ヒト血清アルブミンを含まない天然型インターフェロン製剤である。
- (9) 副作用発現症例率は、82.1% (3,747/4,562) であった(承認時及び再審査終了時(2002年8月))。また、重大な副作用として、間質性肺炎、肺線維症、重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、自己免疫現象、糖尿病〔インスリン依存型 (IDDM) 及びインスリン非依存型 (NIDDM)〕、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少 [2,000/mm<sup>3</sup> 未満]、血小板減少 [50,000/mm<sup>3</sup> 未満]、重篤な肝障害、急性腎不全・ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害、重篤な心疾患、消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎、重篤な中枢・精神神経系障害、ショック、脳出血、敗血症・肺炎等の重篤な感染症、難聴、重篤な皮膚潰瘍(投与部位)、網膜症及び類薬(他のインターフェロン- $\alpha$  製剤)で溶血性尿毒症症候群 (HUS) 及び脳梗塞が報告されている。

注 1) 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 2) C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(血中 HCV RNA 量が高い場合を除く)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

オーアイエフ注射用250万IU  
 オーアイエフ注射用500万IU  
 オーアイエフ注射用1000万IU

#### (2) 洋名

OIF

#### (3) 名称の由来

オーツカの Q、インターフェロンの IF から命名した。  
 なお、IUは国際単位の略称である。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

インターフェロン アルファ（BALL-1）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Interferon Alfa（BALL-1）（JAN）

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

原液をクロマトフォーカシングに供した結果、電気的性質の異なる9種類の画分P-1～P-9の存在が示唆された。単一にまで精製することができた7種類の画分（P-4、P-9を除く）のN-末端より30残基までのアミノ酸配列は以下のとおりである。

なお、C. Weissmannらの表記法に従うと、画分P-1、P-2、P-5、P-6、P-8はインターフェロン- $\alpha$ サブタイプ $\alpha$ 2の、また、P-3はサブタイプ $\alpha$ 7の、更にP-7はサブタイプ $\alpha$ 8のN-末端アミノ酸配列に一致した。

#### 〔サブタイプのアミノ酸配列〕

サブタイプ		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
$\alpha$ 2	P-1															
	P-2															
	P-5	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Ser	Arg	Arg	Thr	Leu
	P-6 P-8															
$\alpha$ 7	P-3	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Arg	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu
$\alpha$ 8	P-7	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu

サブタイプ		16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
$\alpha$ 2	P-1															
	P-2															
	P-5	Met	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu
	P-6 P-8															
$\alpha$ 7	P-3	Ile	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu
$\alpha$ 8	P-7	Ile	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu

## 4. 分子式及び分子量

13,000～21,000 (SDS-PAGE、DTT非存在下)

15,000～26,000 (SDS-PAGE、DTT存在下)

## 5. 化学名 (命名法)

化学名又は本質：ヒトリンパ芽球細胞をHVJで刺激することにより産生される分子量13,000～21,000のサブタイプから構成される糖蛋白質

サブタイプ:本剤はインターフェロン $\alpha$ 2,  $\alpha$ 7及び $\alpha$ 8のサブタイプから構成され(C. Weissmannの表記法)、HPLC法によりその恒常性を規定している。

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

・MOR-22 (治験番号)

・OPC-18 (治験番号)

## 7. CAS登録番号

なし

## III. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

原液は無色澄明な液で、においはない。

#### (2) 溶解性

原液を平均10万gで2時間遠心分離し上清に残存するインターフェロン- $\alpha$ 活性を測定したところ活性低下が認められないことより溶解性が確認された。

#### (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

- ・等電点 (pI) : ポリアクリルアミドゲルプレートで等電点電気泳動を行った。その結果、等電点 (pI) 4.5~5.5の間に6本の蛋白質のバンドが観察された。
- ・糖含有の有無 : 試料250  $\mu$ gをSDS-PAGEで電気泳動した後PAS染色した。その結果、PAS試薬によって染色されることより糖鎖の存在が示唆された。

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

〔原液の各種条件下における安定性〕

保存条件	保存期間	保存形態	結果
-40℃	36 カ月	プラスチック瓶	変化なし
5℃	18 カ月	プラスチック瓶	力価低下 (規格外)
室温	4 週間	無色透明のガラス瓶 (遮光)	変化なし
40℃	7 日間	無色透明のガラス瓶	変化なし
室内散光 500Lux	4 週間	無色透明のガラス瓶	変化なし
pH 3	24 時間	無色透明のガラス瓶	力価低下 (規格外)
pH10	24 時間	無色透明のガラス瓶	変化なし

### 3. 有効成分の確認試験法

#### (1) 同一性試験

抗インターフェロン アルファ (BALL-1) 抗血清に0.1%人血清アルブミンを含むリン酸塩緩衝液を加えてその抗体価が1mLあたり500国際単位になるように調製して希釈抗血清とする。

原液に、0.1%人血清アルブミンを含むリン酸塩緩衝液を加えて溶かし、その1mL中に100国際単位を含むように調製して試料溶液とする。試料溶液0.2mLをとり、希釈抗血清0.05mLを加えてかき混ぜ、37℃で1時間保温した後4~6℃に約17時間静かに放置して反応液とする。希釈抗血清の代わりに正常家兎血清を加えて同様に操作したものを対照液とする。上清に残存する抗ウイルス活性を力価測定法に準じて測定するとき、反応液には抗ウイルス活性が認められないが、対照液には抗ウイルス活性が認められる。

## (2) 抗ウイルス活性

原液に0.1%人血清アルブミンを含むリン酸塩緩衝液を加えて、その1mL中に100国際単位を含むように調製して試料溶液とする。0.1%人血清アルブミンを含むリン酸塩緩衝液を対照液として、試料溶液及び対照液について力価測定法に準じて試験を行うとき、試料溶液には抗ウイルス活性が認められるが、対照液には抗ウイルス活性が認められない。

## 4. 有効成分の定量法

## 比活性試験

抗ウイルス活性をFL細胞とSindbisウイルスを用いたCPE(Cytopathic Effect) -dye-uptake法による生物学的試験法で測定し、標準インターフェロン アルファにより国際単位に換算し、蛋白質1mg当りの国際単位を計算する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

##### 〔剤形の区別等〕

区別	注射剤（凍結乾燥製剤、用時溶解）	
規格 (1バイアル 中の含量)	オーアイエフ注射用250万IU	インターフェロン アルファ (BALL-1) 250万国際単位
	オーアイエフ注射用500万IU	インターフェロン アルファ (BALL-1) 500万国際単位
	オーアイエフ注射用1000万IU	インターフェロン アルファ (BALL-1) 1000万国際単位
容器	無色透明のガラスバイアル	
性状	白色の粉末又は塊状	

#### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

溶剤（注射用水）1mLを加えるとき、無色澄明な液となる。

溶解時のpH：6.0～7.5

溶解時の浸透圧比：0.9～1.2（生理食塩液に対する比）

#### (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

本剤は下記成分を含む凍結乾燥製剤で、溶解液として日本薬局方「注射用水」1mLを添付している。

成分	1バイアル中の含量			備考
	オーアイエフ 注射用 250 万 IU	オーアイエフ 注射用 500 万 IU	オーアイエフ 注射用 1000 万 IU	
有効成分	インターフェロン アルファ (BALL-1) 250万 国際単位	500万 国際単位	1000万 国際単位	ヒトリンパ芽 球細胞由来
添加物	精製白糖 L-ロイシン グリシン ポリソルベート80 クエン酸ナトリウム水和物 無水クエン酸	40mg 5mg 3mg 1mg		

本剤は製造工程でウシ胎仔血清、ウサギ抗血清、ふ化鶏卵で増殖させたセンダイウイルス、マウスハイブリドーマ由来のモノクローナル抗体を使用している。

なお、センダイウイルスの調製に使用するポリペプトンの製造にはウシ乳由来カゼイン及びブタ由来酵素を使用している。また、ヒトリンパ芽球細胞はハムスターの皮下で増殖させている。

#### (2) 添加物

「(1) 有効成分(活性成分)の含量」の項参照

#### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

溶解液として日本薬局方「注射用水」1mLを添付している。

#### (5) その他

該当しない

## 3. 注射剤の調製法

添付溶解液1mLで溶解する。（用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。）

分割使用：細菌等の混入汚染の可能性があるため分割使用はできない。

## 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

## 〔オーアイエフ注射用250万IUの安定性〕

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25℃ 60%RH	36カ月	ガラス瓶＋紙箱	変化なし
40℃ 75%RH	6カ月	ガラス瓶＋紙箱	変化なし

## 〔オーアイエフ注射用500万IUの安定性〕

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25℃ 60%RH	36カ月	ガラス瓶＋紙箱	変化なし
40℃ 75%RH	6カ月	ガラス瓶＋紙箱	変化なし
60℃	4週間	ガラス瓶＋紙箱	変化なし
3,000Lux・hr、 50μW・hr/cm <sup>2</sup>	17日 <sup>注)</sup>	ガラス瓶	力価の低下傾向が認められた(規格内)。

注) 総照度122.4万Lux・hr、総近紫外放射エネルギー204W・hr/m<sup>2</sup>

## 〔オーアイエフ注射用1000万IUの安定性〕

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25℃ 60%RH	36カ月	ガラス瓶＋紙箱	変化なし
40℃ 75%RH	6カ月	ガラス瓶＋紙箱	変化なし

## 6. 溶解後の安定性

## 〔オーアイエフ注射用250万IUの溶解後の安定性〕

保存条件：25℃ 60%RH（ガラスバイアル、散光下）

保存条件	時間		開始時	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
	項目						
25℃ 60%RH	溶状		無色澄明な液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	力価（残存率%）		100	104	103	106	99
	pH		6.90	6.94	6.92	6.92	6.94

## 〔オーアイエフ注射用500万IUの溶解後の安定性〕

保存条件：25℃ 60%RH（ガラスバイアル、散光下）

保存条件	時間		開始時	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
	項目						
25℃ 60%RH	溶状		無色澄明な液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	力価（残存率%）		100	96	89	94	89
	pH		6.94	6.95	6.93	6.93	6.96

## 〔オーアイエフ注射用1000万IUの溶解後の安定性〕

保存条件：25℃ 60%RH（ガラスバイアル、散光下）

保存条件	時間	開始時	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
	項目					
25℃ 60%RH	溶状	無色澄明な液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	力価（残存率%）	100	97	96	94	98
	pH	6.90	6.94	6.93	6.91	6.93

〔使用上の注意〕 適用上の注意  
調製時：用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）  
該当しない
8. 生物学的試験法  
「Ⅲ.-3. 有効成分の確認試験法」の項及び「Ⅲ.-4. 有効成分の定量法」の項（5～6頁）参照
9. 製剤中の有効成分の確認試験法  
「Ⅲ.-3. 有効成分の確認試験法」の項（5頁）参照
10. 製剤中の有効成分の定量法  
「Ⅲ.-4. 有効成分の定量法」の項（6頁）参照
11. 力価  
抗ウイルス活性（CPE<sub>50</sub>）を用い、国際単位で表記する。  
力価は、表示された力価の70～150%でなければならない。  
「Ⅲ.-3. 有効成分の確認試験法」の項（5頁）参照
12. 混入する可能性のある夾雑物  
ハムスター由来蛋白質  
卵由来蛋白質  
HVJ由来蛋白質  
マウス IgG 蛋白質
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報  
該当しない
14. その他  
該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

効能・効果	用法・用量		
	オーアイエフ注射用 250万IU	オーアイエフ注射用 500万IU	オーアイエフ注射用 1000万IU
HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善	通常、成人には1日1回250万～500万国国際単位を皮下又は筋肉内注射する。小児には体重1kgあたり10万国国際単位を皮下又は筋肉内注射する。なお、同一部位への反復投与を避けること。		
C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）	使用にあたっては、HCV RNA が陽性であることを確認した上で行う。通常、成人には1日1回500万～1000万国国際単位を連日又は週3回皮下又は筋肉内注射する。小児には体重1kgあたり10万国国際単位を連日又は週3回皮下注射する。但し上限500万国国際単位とする。なお、同一部位への反復投与を避けること。		
慢性骨髄性白血病	通常、成人には1日1回500万国国際単位を連日皮下又は筋肉内注射する。寛解後の維持には白血球数3,000～5,000/mm <sup>3</sup> を目標に、1日1回500万国国際単位を隔日皮下又は筋肉内注射する。なお、血液所見、年齢、症状により適宜減量する。投与間隔については、血液所見、年齢、症状により連日もしくは間欠投与する。		
腎癌		通常、成人には1日1回500万国国際単位を皮下又は筋肉内注射する。	

投与に際しては、1バイアルあたり添付の溶解液1mLで溶解して用いる。

#### 《効能・効果に関連する使用上の注意》

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善では、HCV RNAが陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、及び肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと、並びに肝不全を伴わないことを確認し、慢性肝炎と診断された患者に投与する。本剤の使用にあたっては、組織所見または肝予備能・血小板数などにより、慢性肝炎であることを確認すること。

なお成人の場合、CRT-PCR法（RNAスタンダード競合定量法）でHCV RNA量が $10^7$ copies/mL以上の症例での本剤のHCV RNA消失率は、500万国国際単位投与で4.0%（2/50）、1000万国国際単位投与で25.0%（1/4）であり、うちジェノタイプII（1b）（セログループI）型では500万国国際単位投与で0.0%（0/43）、1000万国国際単位投与で25.0%（1/4）であった。また、 $10^8$ copies/mL以上の症例での本剤のHCV RNA消失率は0.0%（0/2）であり、いずれも500万国国際単位投与でジェノタイプII（1b）（セログループI）型であった。

（解説）

本剤は、C型慢性肝炎の治療に際しては、HCV RNAが陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等の慢性肝疾患でないこと、及び肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと、並びに肝不全を伴わないことを確認して下さい。

また、治療開始前には、肝生検あるいは肝予備能（血清アルブミン、コリンエステラーゼ、ヘパプラスチンテスト等）、血小板数などにより慢性肝炎であることを確認して下さい。

## 2. 用法及び用量

## 「1. 効能又は効果」の項参照

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

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

(解説)

B型慢性活動性肝炎に対する臨床試験は、4週間投与で行われており、試験終了後は継続投与されていないため。

2. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。また、ウイルス量、セログループ、ジェノタイプ等により有効性が異なるので、適切な症例及び用法・用量を選ぶこと。

(解説)

C型慢性肝炎の臨床成績より、投与12週目のALT (GPT) 値が正常上限の2倍以内に低下しなかった例ではその後の投与を継続しても著効率が低かったため<sup>1)</sup>。

オーアイエフ注射用500万IUの16週、24週間投与例での肝機能改善度

投与前12週間のALT (GPT) の最大値*	投与12週目のALT (GPT) **	肝機能改善度 著効率
正常上限< ≤正常上限の2倍	≤正常上限	46.4% (26/56)
	正常上限< ≤正常上限の2倍	20.0% (2/10)
	正常上限の2倍<	0% (0/4)
正常上限の2倍<	≤正常上限	46.3% (31/67)
	正常上限< ≤正常上限の2倍	20.0% (3/15)
	正常上限の2倍<	0% (0/6)

\* 正常上限以下の症例は、本試験の選択基準に該当せず含まれていない。

\*\* 投与12週目のALT (GPT) 未測定例を除いた

3. 本剤を慢性骨髄性白血病に対して投与する場合、12週間投与して白血球数の改善がみられない時は投与を中止すること。寛解後の維持において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時には投与を中止すること。

(解説)

慢性骨髄性白血病に対する臨床試験の寛解導入療法においては8～12週間投与でほぼ十分な効果が得られているため。

## 3. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

## (2) 臨床効果

## 1) 腎癌

承認時において、73例中CR1例、PR16例で奏効率はPR以上で23.3% (17/73例)であった。50%以上の縮小効果は投与開始4～27週後に認められた。CR又はPRの奏効期間は4～27週であった<sup>2)</sup>。なお、「原発巣なし」の症例での奏効率は27.8% (15/54例)、「原発巣あり」の症例での奏効率は10.5% (2/19例)であった。また、「原発巣なし」の症例における主な標的病変別の奏効率は肺に対して31.9% (15/47)であり、「原発巣あり」の症例における主な標的病変別の奏効率は腎に対して6.7% (1/15)、肺に対して14.3% (1/7)であった。使用成績調査において、123例中CR5例、PR16例で奏効率はPR以上で17.1% (21/123例)であった。なお、「原発巣なし」の

症例での奏効率は 18.1% (17/94 例)、「原発巣あり」の症例での奏効率は 13.8% (4/29 例)であった。また、「原発巣なし」の症例における主な標的病変別の奏効率は肺に対して 19.0% (12/63)、骨に対して 15.8% (3/19)、リンパ節に対して 9.1% (1/11) であり、「原発巣あり」の症例における主な標的病変別の奏効率は腎に対して 8.3% (2/24)、肺に対して 30.0% (3/10) であった。(標的病変別奏効率：複数の病変を有する症例もあるため、病変件数別に集計)

新島端夫：日本癌治療学会誌，21(6)，1277-1284，1986

## 2) B型慢性活動性肝炎<sup>3~6)</sup>

- ・全国 26 施設にて行われた臨床試験において、250 万～500 万国際単位投与により、DNA ポリメラーゼ値の改善が 87.9% (58/66) に認められ、陰性化率は 34.8% (23/66) であった。試験終了後 2 年間の追跡調査を行った結果、HBe 抗原陰性化 (SN) 率は 47.4% (18/38)、HBe 抗体陽性化 (SC) 率は 21.1% (8/38) であり、SN 例の 77.8% (14/18) に ALT (GPT) の正常化が認められた。また、電話登録法による比較試験によって本剤の有用性が認められた。
- ・小児に対する臨床試験において、10 万国際単位/kg 投与により、DNA ポリメラーゼ値の改善が 100% (27/27) に認められ、陰性化率は 85.2% (23/27) であった。

市田文弘ほか：肝胆膵，21(3)，651-675，1990

市田文弘ほか：肝胆膵，21(4)，831-839，1990

市田文弘ほか：肝胆膵，22(6)，979-1000，1991

白木和夫ほか：肝胆膵，22(4)，669-681，1991

## 3) C型慢性肝炎<sup>7~10)</sup>

①500 万～1000 万国際単位を 16 週間以上投与した症例 626 例中、投与終了後 6 カ月以上 ALT (GPT) の持続正常化が認められた率は、500 万国際単位で 40.5% (213/526)、1000 万国際単位で 47.0% (47/100) であった。なお、C 型慢性肝炎に対する本剤の 16～28 週間投与における投与量別、ジェノタイプ別、ウイルス量別の肝機能改善度及び投与終了後 24 週目の HCV RNA 陰性化率は以下のとおりである。なお、HCV RNA 量が  $10^8$  copies/mL 以上の症例は全てジェノタイプ II (1b) 型の症例であり、肝機能改善度、HCV RNA 陰性化率は 500 万国際単位とともに 0% (0/2)、1000 万国際単位で肝機能改善度は 0% (0/1) であり、投与終了後 24 週目の HCV RNA を測定した症例はなかった。

HCV RNA 量の定量的測定法として、分岐鎖 DNA プローブ定量法 (プローブ法)、アンプリコア HCV モニター定量法 (アンプリコア-M 法) が現在保険適用を受けている。プローブ法とアンプリコア-M 法は単位の表示が、前者が eq/mL、後者が copies/mL と異なっている。

本剤の検討において、HCV RNA 量の定量的測定は、CRT-PCR 法を用いた。本 CRT-PCR 法とアンプリコア-M 法とは、比較的良好な相関を示した (相関係数 0.85)。一方、本 CRT-PCR 法とプローブ法とは、明らかな相関は認められなかった (相関係数 0.4)。

(社内集計)

服部 信ほか：臨牀と研究，70(11)，3613-3636，1993

市田文弘ほか：肝胆膵，32(1)，101-127，1996

木下盛敏ほか：医学と薬学，41(2)，325-329，1999

白木和夫ほか：小児科臨床，48(8)，2067-2094，1995

〔投与量別・ジェノタイプ別・ウイルス量別（ $10^6$ copies/mL未満と以上）の治療成績（CAH+CIH・CPH）〕

ジェノタイプ	ウイルス量*	投与量：500万IU		投与量：1000万IU	
		肝機能改善度	ウイルス陰性化率	肝機能改善度	ウイルス陰性化率
I型	$10^6$ 未満	0% (0/2)	0% (0/1)	——	——
	$10^6$ 以上	0% (0/1)	0% (0/1)	——	——
II型	$10^6$ 未満	44.4% (48/108)	41.9% (36/86)	47.6% (10/21)	46.7% (7/15)
	$10^6$ 以上	18.1% (30/166)	4.4% (6/137)	20.0% (5/25)	19.0% (4/21)
III型	$10^6$ 未満	64.7% (33/51)	65.3% (32/49)	78.6% (11/14)	84.6% (11/13)
	$10^6$ 以上	56.5% (13/23)	40.9% (9/22)	66.7% (2/3)	66.7% (2/3)
IV型	$10^6$ 未満	80.0% (4/5)	50.0% (2/4)	100% (2/2)	100% (2/2)
	$10^6$ 以上	66.7% (8/12)	50.0% (5/10)	100% (1/1)	100% (1/1)

\*CRT-PCR法（ $10^6$ copies/mLはアンプリコアM法の約300Kcopies/mLに相当。また $10^6$ copies/mLオーダーはプローブ法では0.6～16Meq/mLに分布した。なお、マルチサイクル法にて測定した症例は $10^6$ 未満と $10^6$ 以上で集計に加えた。）

〔投与量別・ジェノタイプ別・ウイルス量別（ $10^7$ copies/mL未満と以上）の治療成績（CAH+CIH・CPH）〕

ジェノタイプ	ウイルス量*	投与量：500万IU		投与量：1000万IU	
		肝機能改善度	ウイルス陰性化率	肝機能改善度	ウイルス陰性化率
I型	$10^7$ 未満	0% (0/3)	0% (0/2)	——	——
	$10^7$ 以上	——	——	——	——
II型	$10^7$ 未満	32.1% (72/224)	23.3% (42/180)	34.1% (14/41)	31.3% (10/32)
	$10^7$ 以上	12.0% (6/50)	0% (0/43)	20.0% (1/5)	25.0% (1/4)
III型	$10^7$ 未満	65.2% (45/69)	61.2% (41/67)	76.5% (13/17)	81.3% (13/16)
	$10^7$ 以上	20.0% (1/5)	0% (0/4)	——	——
IV型	$10^7$ 未満	69.2% (9/13)	45.5% (5/11)	100% (3/3)	100% (3/3)
	$10^7$ 以上	75.0% (3/4)	66.7% (2/3)	——	——

\*CRT-PCR法（ $10^7$ copies/mLはアンプリコアM法の約1000Kcopies/mLに相当。また $10^7$ copies/mLオーダーはプローブ法では1.9～21Meq/mLに分布した。なお、マルチサイクル法にて測定した症例は $10^6$ 未満と $10^6$ 以上で集計に加えた。）

② 小児に対する臨床試験において、10万国際単位/kg投与（最高500万IU/body）により投与終了後6カ月以上ALT(GPT)の持続正常化が認められた率は54.5%（18/33）であった。また、投与終了後6カ月目のHCV RNA陰性化率は52.0%（13/25）であった。なお、小児のC型慢性肝炎に対する本剤のジェノタイプ別、ウイルス量別の肝機能改善度及び投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率は以下のとおりである。

〔小児のジェノタイプ別・ウイルス量別（ $10^6$ copies/mL未満と以上）の治療成績（最高500万IU/body）〕

ジェノタイプ	ウイルス量*	肝機能改善度	ウイルス陰性化率
I型	$10^6$ 未満	——	——
	$10^6$ 以上	——	——
II型	$10^6$ 未満	60.0% (6/10)	50.0% (4/8)
	$10^6$ 以上	50.0% (3/6)	20.0% (1/5)
III型	$10^6$ 未満	——	——
	$10^6$ 以上	0% (0/1)	0% (0/1)
IV型	$10^6$ 未満	100% (3/3)	100% (3/3)
	$10^6$ 以上	33.3% (1/3)	33.3% (1/3)

\*CRT-PCR法（ $10^6$ copies/mLはアンプリコアM法の約300Kcopies/mLに相当。また $10^6$ copies/mLオーダーはプローブ法では0.6～16Meq/mLに分布した。）

4) 慢性骨髄性白血病<sup>11)</sup>

慢性骨髄性白血病に対する臨床試験において、500 万国単位投与により、血液学的な寛解効果が、39 例中、CR16 例、PR14 例に認められ、PR 以上の有効率は 76.9% (30/39) であった。細胞遺伝学的効果は、寛解導入療法より維持療法に移行した症例 28 例中、著効 4 例、有効 3 例に認められ、有効率は 25.0% (7/28) であった。

高久史磨ほか：Biotherapy, 9(4), 506-528, 1995

## (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子 15 名に対して本剤を 100 万～1000 万 IU 投与した結果、主な自覚症状として発熱 86.7% (13/15)、全身倦怠感 86.7% (13/15)、頭痛 66.7% (10/15)、関節痛 40.0% (6/15)、悪寒 33.3% (5/15) 等のインフルエンザ様症状がみられ、それらの副作用発現は用量依存的な関係がみられた。発熱に伴い、血圧の上昇、心拍数呼吸数の増加がみられた。また、投与後 4～12 時間にリンパ球数の減少及び顆粒球数の増加がみられたが、投与後 96 時間では前値に回復した。その他の検査値に異常は認められなかった<sup>12)</sup>。

上村朝輝ほか：社内資料(健常人に対する単回筋肉内投与試験), 1988

## (4) 探索的試験：用量反応探索試験

## 1) 腎癌

悪性腫瘍患者19名を対象に50万IU、100万IU、500万IU、1000万IU、2000万IU、3000万IUを単回投与した結果、1回投与量は500万IUが適切であると考えられた<sup>13)</sup>。

螺良英郎：日本癌治療学会誌, 21(5), 1049-1058, 1986

## 2) B型慢性活動性肝炎

・B型慢性活動性肝炎患者154名を対象に100万IU、250万IU、500万IU、750万IU、1000万IUの5群で28日間連続筋肉内投与した結果、1回投与量は250万～500万IUが適切であると考えられた<sup>3)</sup>。

市田文弘ほか：肝胆膵, 21(3), 651-675, 1990

・小児B型慢性活動性肝炎患者35名を対象に2万又は10万IU/kgで28日間連日筋肉内投与した結果、1回投与量は10万IU/kgが適切であると考えられた<sup>6)</sup>。

白木和夫ほか：肝胆膵, 22(4), 669-681, 1991

## 3) C型慢性肝炎

C型慢性肝炎162名を対象に100万IU、500万IU、1000万IUの3群で12週間週3回隔日筋肉内投与した結果、1回投与量は、500万IUあるいは1000万IUが適切であると考えられた<sup>14)</sup>。

市田文弘ほか：基礎と臨床, 27(8), 3181-3212, 1993

## 4) 慢性骨髄性白血病

## ・寛解導入療法

慢性骨髄性白血病患者143名を対象に250万IU、500万IU、1000万IUの3群で4週間連日皮下投与した結果、500万IUが適切であると考えられた<sup>15)</sup>。

北村 聖ほか：Biotherapy, 9(4), 506-528, 1995

## ・維持療法

慢性骨髄性白血病患者の維持療法として136名を対象に250万IU、500万IU、1000万IUの3群で目標投与期間を9カ月として1～7回/週皮下投与した結果、500万IUが適切と考えられた<sup>15)</sup>。

北村 聖ほか：Biotherapy, 9(4), 506-528, 1995

## (5) 検証的試験

## 1) 無作為化並行用量反応試験

## ①腎癌

該当資料なし

## ②B型慢性活動性肝炎

「(4) 探索的試験：用量反応探索試験-2) B型慢性活動性肝炎」の項（14頁）参照

## ③C型慢性肝炎

## ・用法の検討

C型慢性肝炎患者176名を対象に500万IU及び1000万IUの2用量について、各々8週間連日もしくは、2週間連日後14週間隔日のいずれかの用法（計4群）で比較検討した。その結果、同じ用量及び同じ投与回数であれば連日のみの用法よりも2週間連日後、週3回投与の方がより高い有効率を示した<sup>16)</sup>。

市田文弘ほか：肝胆膵，28(3)，427-459，1994

また、C型慢性肝炎患者96名を対象に500万IUを16週間週3回、2週間連日後14週間週3回、4週間連日後12週間週3回の3群で比較検討した。その結果、週3回のみの投与方法よりも投与開始から2週ないし4週間連日投与した後、週3回投与を行った方が著効率は高かった<sup>17)</sup>。

佐藤俊一ほか：基礎と臨床，27(9)，3727-3766，1993

## ・用量の検討

C型慢性肝炎患者131名を対象に100万、500万及び1000万IUの3用量を2週間連日後週3回14週間投与し比較検討した。その結果、100万IU投与群では肝機能改善度（著効率）及びHCV RNA陰性化率とも低く、100万IU投与における効果は期待できなかった<sup>7)</sup>。

服部 信ほか：臨床と研究，70(11)，3613-3636，1993

更に100万IUと500万IU（計18例）<sup>18)</sup>、500万IUと1000万IU（計62例）<sup>19)</sup>を38週間投与し、それぞれ比較検討した。その結果、前者では500万IUが、後者では1000万IUの有効性が確認された。以上のことより、有効性では1000万IU投与が、安全性では500万IU投与が優れていた。

益澤 学ほか：社内資料(38週間投与での100万IUと500万IUの比較)，1993

中野 哲ほか：社内資料(長期投与試験-500万IUと1000万IUとの比較)，1993

・小児C型慢性肝炎患者43名を対象に10万IU/kgで12週間（2週間連日後、10週間隔日）あるいは24週間（2週間連日後、22週間隔日）皮下投与した結果、本剤の有効性が確認された<sup>10)</sup>。

白木和夫ほか：小児科臨床，48(8)，2067-2094，1995

## ④慢性骨髄性白血病

該当資料なし

## 2) 比較試験

## ①腎癌

該当資料なし

## ②B型慢性活動性肝炎

B型慢性活動性肝炎患者158名を対象に本剤500万IU、1000万IU（500万IU×2）及び $n$ IFN- $\alpha$ （NAMALWA）600万IUの3群で無作為割り付け法（電話登録法）にて28日間連日筋肉内投与した結果、本剤の有用性が確認された<sup>20)</sup>。

市田文弘ほか：肝胆膵，22(6)，979-1000，1991

- ③C型慢性肝炎  
該当資料なし
- ④慢性骨髄性白血病  
該当資料なし

3) 安全性試験  
該当資料なし

4) 患者・病態別試験  
該当資料なし

(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）

・腎癌〔(2)臨床効果 1)腎癌〕の項参照

使用成績調査において、123例中CR5例、PR16例で奏効率はPR以上で17.1%（21/123例）であった。なお、「原発巣なし」の症例での奏効率は18.1%（17/94例）、「原発巣あり」の症例での奏効率は13.8%（4/29例）であった。また、「原発巣なし」の症例における主な標的病変別の奏効率は肺に対して19.0%（12/63）、骨に対して15.8%（3/19）、リンパ節に対して9.1%（1/11）であり、「原発巣あり」の症例における主な標的病変別の奏効率は腎に対して8.3%（2/24）、肺に対して30.0%（3/10）であった。（標的病変別奏効率：複数の病変を有する症例もあるため、病変件数別に集計）

使用成績調査における奏効率（PR以上）

有効性 解析対象症例	原発巣あり	標的病変別*		原発巣なし	標的病変別*		
		腎	肺		肺	骨	リンパ節
		17.1% (21/123例)	13.8% (4/29例)		8.3% (2/24)	30.0% (3/10)	18.1% (17/94例)

(\*標的病変別奏効率：複数の病変を有する症例もあるため、病変件数別に集計)

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

「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く）」においてセロタイプ（ジェノタイプ）別及びウイルス量別の治療成績を収集するために市販後臨床試験及び特別調査を実施し、再審査申請中である。

「X. -5. 承認条件等」の項（45頁）参照

## 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-2a (遺伝子組換え)  
 ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)  
 インターフェロン アルファ-2b (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)  
 インターフェロン アルファ (天然型: HLBI)  
 インターフェロン アルファコン-1 (遺伝子組換え)  
 インターフェロン ベータ

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

インターフェロン アルファは、多面的な生物活性を有している。直接作用として、癌細胞に対する細胞増殖抑制作用、正常肝細胞での抗ウイルス蛋白の誘導及び癌細胞・ウイルス感染肝細胞でのHLA class-I抗原の発現増強等が知られている。また、免疫調節作用として、免疫担当細胞を活性化し、癌細胞・ウイルス感染肝細胞を排除することが考えられている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗腫瘍作用

###### ① *in vivo*<sup>21)</sup>

ヌードマウス (BALB/cA Jc1-nu) に継代移植したヒト腎癌由来細胞ACHNを用いて抗腫瘍効果を検討した。

その結果、 $5 \times 10^5$  IU/bodyを皮下投与することにより、有意に増殖を抑制した。

###### ② *in vitro*<sup>22)</sup>

ヒト由来細胞株に対する50%増殖阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) を測定したところ、ヒト腎癌由来細胞株ACHNでは99IU/mL、また、ヒト慢性骨髄性白血病 (CML) 由来細胞株JOSK-Mでは20IU/mL、KU-812では100IU/mLであり、有意な細胞増殖抑制作用が認められた。

##### 2) 細胞障害作用 (*in vitro*)

###### ① 初回添加系7日間処理<sup>22)</sup>

3.5cmφのディッシュに $1 \times 10^5$ 個の腎癌由来細胞をまき、同時に10~10,000IU/mLの濃度で処理して7日間の細胞増殖曲線を調べた。細胞株の増殖抑制効果は、濃度依存性を示した。

###### ② 逐次添加系4~8日間処理<sup>23)</sup>

RSa、HeLaS3、HEp-2、KB及びA549細胞株を25cm<sup>2</sup> ルーボトルに $3 \sim 4 \times 10^5$ 細胞植え込み、4日間培養してコンフルエントとした。次いで、0~1,000IU/mLの本剤を含む培地と毎日交換し、8日目に培地を除去し、0.02%ニュートラルレッドで生細胞を染色した。RSa、A549、HEp-2細胞では顕著な生細胞数の減少、基質面からはく離及び細胞変性像が認められ、cytotoxicあるいはcytotoxic effectが確認された。

###### ③ メチルセルロース平板コロニー形成法<sup>24)</sup>

ヒト慢性期CML由来細胞CFU-GM (顆粒球・単球系幹細胞) 及びBFU-E (前期赤芽球系幹細胞) に対する細胞増殖抑制作用を検討した結果、濃度依存的なコロニー形成抑制効果が認められた。

##### 3) 免疫増強作用 (*in vitro*)

###### ① Natural killer (NK) 細胞活性に対する作用<sup>25)</sup>

12人の健康人ボランティアのNK細胞活性をK562を標的細胞として検討した結果、1,000IU/mL、2時間の前処理により平均3.8倍の活性上昇がみられた。また、10IU/mL、2時間処理あるいは1,000IU/mL、30分間処理によっても活性の上昇がみられた。ヒト腫瘍由来の13細胞株を対象として本剤によって活性化されたNK細胞の細胞障害作用を測定した結果、広い細胞障害スペクトラムが認められた。

② ヒト末梢血単球の殺腫瘍活性に対する作用<sup>26)</sup>

健康人末梢血より採取した単球を用い、殺腫瘍活性誘導能を<sup>125</sup>I-IUdR標識ヒトA375悪性黒色腫細胞に対する細胞障害反応を用いて検討した。単球は1,000IU/mL以上の濃度にて有意に活性化され、24時間の活性化反応後、最大の殺腫瘍能を発揮した。

③ Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) 活性に対する作用<sup>23)</sup>

ヒト末梢血リンパ球のADCC活性に対する作用を子宮頸部癌由来HeLa細胞に対する抗血清と<sup>51</sup>Cr標識したHeLa細胞を用いて検討した。濃度0～500IU/mL処理により、濃度依存的にADCC活性の増強が認められた。

4) 抗ウイルス作用 (*in vitro*)<sup>27,28)</sup>

DNAウイルス（単純ヘルペスI型・II型ウイルス、サイトメガロウイルス、ワクシニアウイルス）及びRNAウイルス（麻疹ウイルス、パラインフルエンザウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ムンプスウイルス）を対象として、ウイルス増殖抑制試験を実施した。HEL細胞、HeLa細胞、FL細胞又はChang liver細胞を用いた*in vitro*試験において、細胞と感染ウイルスの組合せ（系）でIC<sub>50</sub>は異なったが、すべてのウイルスに対し抗ウイルス効果が認められた。また、IC<sub>50</sub>値はインターフェロンの種類により大きな差は認められなかった。

## (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

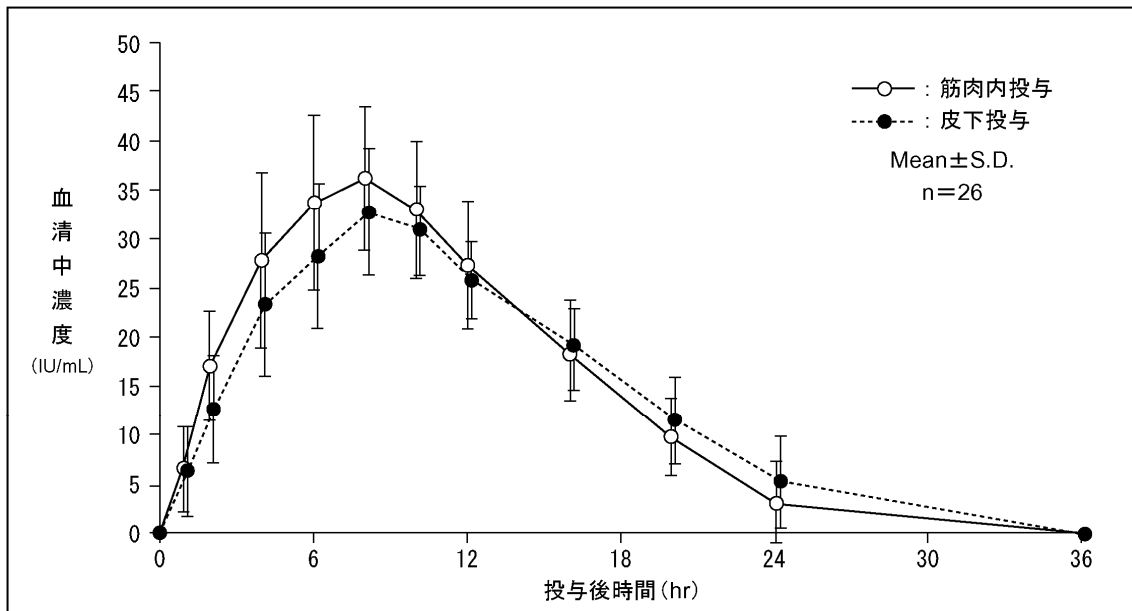
#### (2) 最高血中濃度到達時間（健康成人男子）

健康成人男性にオーアイエフ注射用500万IUをクロスオーバー法にて筋肉内あるいは皮下に単回投与した場合の血清中IFN- $\alpha$ 濃度の推移を以下に示す。両投与経路は生物学的に同等であった。なお、有害事象の発現例数、件数とも同程度であった<sup>29)</sup>。

〔血清中濃度 健康成人男性（500万IU 単回投与）〕

投与経路	被験者数	T <sub>max</sub> (時間)	C <sub>max</sub> (IU/mL)	t <sub>1/2</sub> (時間)	AUC <sub>36hr</sub> (IU・hr/mL)
筋肉内	26	7.69±1.35	37.83±7.96	5.67±1.15	522.99±103.43
皮下	26	8.38±1.13	33.74±6.00	6.32±1.29	508.23±97.03

血清中IFN- $\alpha$ 濃度はELISA法で測定。値は平均値±標準偏差



〔血清中IFN- $\alpha$ 濃度推移の投与経路間比較〕

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度（健康成人男子）

「(2) 最高血中濃度到達時間」の項参照

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (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) コンパートメントモデル

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（健康成人男子）<sup>29)</sup>

単回筋肉内投与 500万IU・・・ $k_{e1}=0.12617/\text{hr}$

単回皮下投与 500万IU・・・ $k_{e1}=0.11371/\text{hr}$

## (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

〈参考〉

- ・雌雄ラットに<sup>125</sup>I-インターフェロン アルファ（BALL-1）を $10^5$  IU/kg筋肉内投与したとき、血漿中放射能濃度は、投与後0.5～2時間に最高値（約200IUeq/mL）を示したのち、 $\alpha$ 相1.1～1.4時間及び $\beta$ 相10時間の半減期で減衰した<sup>30)</sup>。
- ・ウサギ及びサルに本剤を $50 \times 10^4$  IU/kg筋肉内投与したときの血清中抗ウイルス活性は、ウサギで投与後1時間、サルで投与後4時間に最高値（共に約200IU/mL）に達し、その消失半減期はそれぞれ2.8時間及び4.7時間であった<sup>30)</sup>。
- ・ラットに<sup>125</sup>I-インターフェロン アルファ（BALL-1）を $10^5$  IU/kgの用量で1日1回7日間繰り返し筋肉内投与すると、投与3～4日で血漿中放射能濃度は定常状態に達した<sup>30)</sup>。

## 4. 分布

## (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

## (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットに<sup>125</sup>I-インターフェロン アルファ（BALL-1）を $10^5$  IU/kg筋肉内投与したとき胎仔中の放射能は低く、胎仔にはほとんど移行しないと考えられる<sup>30)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

哺育中ラットに<sup>125</sup>I-インターフェロン アルファ（BALL-1）を $10^5$  IU/kg筋肉内投与したとき乳仔中の胃内容物の放射濃度は、投与後8時間に最高値を示し、その後低下した<sup>30)</sup>。一般に母体に投与された高分子性の薬物は乳汁中には移行しないと言われており、乳仔胃内容物の放射能は<sup>125</sup>I-インターフェロン アルファそのものでなく母体で代謝されて低分子化された<sup>125</sup>Iと考えられる。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに<sup>125</sup>I-インターフェロン アルファ (BALL-1) あるいはインターフェロン アルファ (BALL-1) 10<sup>5</sup>IU/kg筋肉内投与したとき、投与後1時間では、腎の濃度が390IUeq/gと最も高く血液の2.7倍の濃度を示した。肝、肺及び脾の濃度は血液中放射能濃度の約1/3～1/5であり、脳では低かった。4時間後には腎の濃度は194IUeq/gに低下した。また、胃のそれは他組織より比較的高値を示したが、これは低分子のヨードに由来するものと思われた。96時間後には、腎、胃、肝、肺及び小腸を除くほとんどの組織から消失した<sup>30)</sup>。

## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉

ラットに<sup>125</sup>I-インターフェロン アルファ (BALL-1) あるいはインターフェロン アルファ (BALL-1) 10<sup>6</sup>IU/kg筋肉内投与後の腎ホモジネート上澄液及び尿中の総放射能に対するトリクロル酢酸 (TCA) 沈殿性放射能、免疫活性及び抗ウイルス活性の割合は、投与後1時間ではそれぞれ36.3、31.3及び5.8%であり、投与後4時間のTCA沈殿性放射能及び免疫活性は5.5及び17.4%に低下し、抗ウイルス活性は検出限界以下となった。更に投与後24時間では全く検出されなかった<sup>30)</sup>。

また、投与後24時間までに排泄された尿中にもTCA沈殿性放射能は検出されなかったことより、尿中への排泄は、低分子量の代謝産物のみが排泄されるものと推察された<sup>30)</sup>。

## (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

該当資料なし

## (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

該当資料なし

## (2) 排泄率

該当資料なし

〈参考〉

雌雄ラットに<sup>125</sup>I-インターフェロン アルファ (BALL-1) を10×10<sup>4</sup>IU/kg筋肉内投与したとき、投与後24時間までに尿中に67～71%、糞中に4.7～4.8%の放射能が排泄された。投与後7日目までには、尿中に79～83%、糞中に7.2～7.6%の放射能が排泄された<sup>30)</sup>。

ラットに<sup>125</sup>I-インターフェロン アルファ (BALL-1) を10×10<sup>4</sup>IU/kg筋肉内投与したとき、投与後24時間までに胆汁中に17.8%の放射能が排泄された<sup>30)</sup>。

## (3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

血液透析：透析患者における血清中抗ウイルス活性は腎機能が正常なヒトと比較し、わずかに高くなる傾向があった<sup>31)</sup>。

**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

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）

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図が報告されたことから注意喚起するため。  
（薬安第2号、平成6年1月10日付）

## 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. 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

（解説）

小柴胡湯、あるいはインターフェロン単独でも間質性肺炎を発症することがあると報告されているが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多いため。

2. 自己免疫性肝炎の患者〔自己免疫性肝炎が増悪することがある。〕

（解説）

自己免疫性肝炎合併例へのインターフェロン投与で肝炎の増悪が認められたこと、また、インターフェロン投与により自己免疫性肝炎の誘発が報告されているため。

3. 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者

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）

生物学的製剤により、ショック、過敏症等を起こすことがある。  
本剤も生物学的製剤であるため、(3)及び(4)に該当する患者には投与しないこととした。

## 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」の項（10頁）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」の項（11頁）参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

(1) アレルギー素因のある患者

（解説）

本剤は生物学的製剤であり、アレルギー反応を起こすおそれがあるため。

(2) 重篤な肝障害又は腎障害のある患者〔これらの症状が増悪することがある。〕

（解説）

本剤の投与により、肝機能検査値、腎機能検査値の異常があらわれることがある。また、重篤な肝障害又は腎障害を合併している患者においてこれらの症状が増悪するおそれがあるため。

(3) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者〔これらの症状が増悪することがある。〕

（解説）

本剤の投与により、白血球減少、血小板減少が認められる。高度の白血球減少又は血小板減少のある患者ではこれが更に増悪し、易感染性、出血傾向等の重篤な副作用があらわれる可能性があるため。

(4) 高血圧症を有する患者〔脳出血の発現が高血圧症を合併していた症例に多かったとの報告がある。〕

(解説)

脳出血の発現が高血圧症を合併していた症例に多かったとの報告がある。

(5) 中枢・精神神経系障害又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経系障害が増悪することがある。〕

(解説)

本剤の投与により、うつ症状等の様々な精神神経症状が報告されている。中枢・精神神経系障害又はその既往歴のある患者では中枢・精神神経系障害の増悪あるいは誘発の可能性が考えられるため。

(6) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が増悪することがある。〕

(解説)

インターフェロン投与による心血管系の副作用として、不整脈、血圧低下、心筋症等が報告されている。心疾患又はその既往歴のある患者では心疾患が増悪することがあるため。

(7) 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。〕

(解説)

本剤投与後、糖尿病の増悪又は発症が報告されたため。

(8) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔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、関節リウマチの悪化、インスリン依存型糖尿病（IDDM）の増悪又は発症、多発性筋炎、肝炎、溶血性貧血、潰瘍性大腸炎の悪化、重症筋無力症等）があらわれることがある。〕

(解説)

自己免疫疾患又はその既往歴のある患者では自己免疫疾患が増悪あるいは新たに発症することがあるため。特に、自己免疫性肝炎でないことを確認すること。

(9) 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。〕

(解説)

喘息又はその既往歴のある患者に本剤を投与し、喘息が増悪又は再発したと考えられる症例が報告されたため。

(10) 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(6)」、「重大な副作用 1）」の項参照。〕

(解説)

類薬で、間質性肺炎の既往歴のある患者が禁忌となっており、本剤でも慎重に投与する必要があるため。

(1)～(10) 慎重投与の対象となる患者への本剤投与については、必要性を十分検討のうえ投与する場合には症状の悪化又は新たな疾患の発見に十分留意する必要がある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善においては、本剤の投与中又は投与終了後に肝機能障害の悪化（ALT(GPT)の上昇等）があらわれることがあるので、投与中並びに投与終了後も定期的に肝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、適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤投与中あるいは、投与終了後において肝機能障害の悪化（ALTの上昇等）が報告されたため。

(2) 過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましい。

(解説)

本剤は、生物学的製剤であり、過敏症等の反応を起こす可能性があるため、その危険を防止し、安全な投与を行うため。

- (3) **骨髄機能抑制、肝機能障害等**があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤投与後、白血球減少、血小板減少、AST上昇、ALT上昇等の臨床検査値異常が認められたため。

- (4) 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。

(解説)

本剤の最も頻度の高い副作用は発熱である。一般的に、発熱には解熱剤の投与により改善が認められることが多く、また、慣れの現象も認められ解熱剤も不要になる場合も多い。なお、解熱剤は、本剤投与1～2時間後に投与するのが望ましい。

- (5) 本剤を腎癌に対して長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、投与を行うこと。なお、効果が認められない場合には投与を中止すること。

(解説)

薬剤の長期投与における基本的な注意事項として記載した。

- (6) 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。

(解説)

間質性肺炎を早期に発見するための注意事項として記載した。

- (7) 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。

(解説)

インターフェロン- $\alpha$ 、 $\beta$ 製剤共通の記載として、「精神状態の観察、処置方法」に関する注意事項を記載し、「躁状態、攻撃的行動から他害行為に至ることがある」旨の注意事項を追記することになりました。

「副作用(2) 重大な副作用と初期症状2) 重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動」の項の解説もご参照ください。

- (8) 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)

インターフェロン- $\alpha$ 、 $\beta$ 製剤共通の記載として、「精神神経症状の発現の可能性について患者及び家族への説明」に関する注意事項を記載することになりました。

「副作用(2) 重大な副作用と初期症状2) 重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動」の項の解説もご参照ください。

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

(解説)

在宅自己注射を実施するに当たっての留意事項について

患者に対する注射は、医師等の有資格者が実施することが原則であるが、在宅自己注射を実施するに当たっては、以下の点に留意すること。

- ①在宅自己注射に係る指導管理は、当該在宅自己注射指導管理科の算定の対象である注射薬の適応となる疾患の患者に対する診療を日常の診察において行っており、十分な経験を有する医師が行うこと。
- ②在宅自己注射の導入前には、入院又は週2回若しくは3回以上の外来、往診若しくは訪問診療により、医師による十分な教育期間を取り、十分な指導を行うこと。
- ③かかりつけ医師と異なる医師が在宅自己注射に係る指導管理を行う場合には、緊急時の対応等について当該かかりつけ医師とも十分な連携を図ること。
- ④在宅自己注射の実施に伴う廃棄物の適切な処理方法等についても、併せて指導を行うこと。

(平17. 4. 27. 保医発0427002号)

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

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ことがある。	機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には、小柴胡湯との併用例が多い。

(解説)

インターフェロン-α製剤と小柴胡湯との相互作用による間質性肺炎の発現・増悪の可能性が強く疑われている。また、両薬剤とも単独でも間質性肺炎を起こすことが知られている。発熱、乾性咳、労作時の息切れや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、動脈血液ガス、肺拡散能等の検査を実施し、間質性肺炎が疑われた場合には、本剤及び関与が疑われる薬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い、十分に経過を観察する必要がある。

予知方法：

既往歴、漢方薬等の薬剤服用の有無（小柴胡湯等は一般用医薬品としても販売されており、患者の判断により服用されている可能性もある）、肺機能低下がないことを確認する。また、投与中及び投与後の患者の状態を注意深く観察し、発熱、乾性咳、全身倦怠感、労作時の息切れや呼吸困難等の症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者及び家族に指導することが望ましい。なお、小柴胡湯を投与する場合には、本剤投与後数カ月～6カ月以上のウォッシュアウト期間が必要であるとされている<sup>32～34)</sup>。

### (2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アンチピリン ワルファリン	左記の医薬品の血中濃度が高まることが報告されている。	インターフェロン-αが肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。

(解説)

インターフェロン-αが肝臓での薬物代謝酵素の活性を抑制し、特に、テオフィリン<sup>35)</sup>、アンチピリン<sup>36)</sup>、ワルファリン<sup>37)</sup>のクリアランスを低下させ、これらの血中濃度を高めることが報告されたため。

予知方法：

合併症（特に、喘息・気管支炎）及び他薬剤服用の有無を確認する。投与中は、必要な場合はテオフィリンの血中濃度モニタリングを行い、テオフィリン血中濃度上昇による副作用（悪心・嘔吐等の消化器症状、頭痛、不眠、呼吸機能及び心機能等）に十分注意することが望ましい。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

調査症例4,562例中3,747例（82.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている（承認時及び再審査終了時（2002年8月））。以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

（解説）

承認時及び再審査終了時（2002年8月）\*における臨床試験、使用成績調査及び市販後の副作用自発報告に基づき記載しております。臨床試験並びに市販後調査において認められた副作用については〔項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〕をご参照ください。（34～40頁）

### (2) 重大な副作用と初期症状

1) 間質性肺炎（0.1～5%未満）、肺線維症（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、間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため、併用しないこと。

（解説）

間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているが、本剤及び他のインターフェロン- $\alpha$ 製剤単独による間質性肺炎発現の報告もある。発熱、乾性咳、労作時の息切れや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、動脈血液ガス、肺拡散能等の検査を実施し、間質性肺炎と診断された場合には、本剤及び関与が疑われる薬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い、十分に経過を観察する必要がある。

予知方法：

既往歴、漢方薬等の服用の有無（相互作用が認められている小柴胡湯等は一般用医薬品としても販売されており、患者の判断により服用されている可能性もある）、肺機能低下がないことを確認する。また、投与中及び投与後患者の状態を注意深く観察し、発熱、乾性咳、全身倦怠感、労作時の息切れや呼吸困難等の症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者及び家族に指導することが望ましい<sup>32～34</sup>。

2) 重篤なうつ状態（0.1～5%未満）、自殺企図、躁状態（0.1%未満）、攻撃的行動（頻度不明）：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意(7)、(8)」の項参照）

（解説）

本剤及び他のインターフェロン- $\alpha$ 製剤投与により重篤なうつ状態、不眠、不安、焦燥等があらわれ、その後自殺企図に至る例が報告されている。薬剤とうつ状態、精神症状や自殺企図との関係については、原疾患、既往歴、病前性格、生活環境上の悩みやストレス等様々な要因が考えられるが不明な点が多い<sup>38,39</sup>。

本剤の投与中及び投与後は患者の精神状態の変化に十分注意し、うつ状態があらわれた場合には投与中であれば投与を中止しその後の行動等を慎重に観察する必要がある。また、投与中に不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神症状があらわれた場合は、経過観察を慎重に行い本剤の投与中止を検討する必要がある。これら精神神経症状への対応と投与継続の可否については精神科等の専門医と相談することが重要である。

「重要な基本的注意(7)、(8)」の項の解説もご参照ください。

予知方法：

うつ状態等の発症はその素因を有する患者に多いとされており、治療開始前にはうつ病の既往歴・家族歴・病前性格等の十分な問診を行う。更に患者及び家族に対して事前にうつ状態等の精神症状、自殺企図の発現の可能性について十分説明を行い理解を得て、不眠、不安等があらわれた場合には直ちに連絡するよう指導することが必要である。精神症状を誘発する可能性があるインフルエンザ様症状に対しては、解熱剤・制吐剤を、投与初期の不眠状態には入眠剤・精神安定剤等を投与することにより精神症状の発現を予防できることもある。また、これらの精神症状、自殺企図は投与中（特に投与1～4カ月後）のみならず、投与中止又は投与終了後に発現することもあるため投与後も十分な観察が必要である<sup>33, 40～42</sup>。

**3) 自己免疫現象：**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）、関節リウマチの悪化、インスリン依存型糖尿病（IDDM）の増悪又は発症、多発性筋炎（0.1%未満）、肝炎、溶血性貧血、潰瘍性大腸炎の悪化、重症筋無力症（頻度不明）等〕があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤及び他のインターフェロン-α製剤投与による各種自己免疫疾患の増悪又は発症等が報告されている。インターフェロンの副作用として報告のあるその他の自己免疫疾患には、全身性エリテマトーデス、紫斑病、レイノー症候群、肝内胆汁うっ滞等がある。原因は不明であるが、インターフェロンの各臓器に対する直接作用、免疫系を介した間接的作用が考えられている。

投与にあたっては、自己免疫現象によると思われる症状・徴候等の十分な観察と定期的な検査を行う必要がある。特に、自己免疫疾患の患者又は何らかの自己抗体が陽性を示す等その素因のある患者に対する投与については、投与の必要性を十分に検討のうえ、投与する場合には症状の悪化又は新たな自己免疫疾患の発現に留意する必要がある。また、自己免疫性肝炎でないことを確認のうえ、投与を行うことが重要である。

各種自己免疫疾患の発現時には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等、適切な処置を行うとともに経過を十分に観察する必要がある。

予知方法：

投与前に自己免疫性の基礎疾患の有無、家族歴等自己免疫疾患の素因を問診し、素因があれば投与前に自己抗体、血沈等の各疾患に応じた検査を行うことが望ましい<sup>38, 41, 43, 44</sup>。

**4) 糖尿病〔インスリン依存型（IDDM）及びインスリン非依存型（NIDDM）〕**（0.1～5%未満）：糖尿病が増悪又は発症することがあり、ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤投与後、糖尿病の増悪（血糖上昇を含む）又は糖尿病の発症が報告されている。報告された症例の中には、投与前から耐糖能障害がみられた例もあるが、投与後に糖尿病昏睡に至るなど重篤な報告もあり、注意が必要である。糖尿病の発現機序は不明であるが、慢性肝炎ではもともと、肝機能が障害されており血糖のコントロールが不良又は不良になりやすい状態であること、インターフェロン投与によるインスリン抵抗性の増大と肝への糖の取り込み障害による可能性が考えられている。

異常発現時には、食事療法、インスリン投与等の適切な処置を行うが、血糖値のコントロールが不能な場合には本剤の投与を中止し、必要であれば適切な処置を行い、十分に経過観察する必要がある。

予知方法：

投与前には糖尿病（既往・家族歴）の素因を問診する。耐糖能異常が疑われる場合は糖負荷試験等の検査を行い、糖尿病の合併症がある場合には血糖値のコントロール後に治療を開始することが重要である。糖尿病は、血糖値、尿糖等の検査を定期的に行うことによってその発現の早期発見が可能である<sup>45, 46</sup>。

5) 汎血球減少（0.1～5%未満）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少 [2,000/mm<sup>3</sup>未満]、血小板減少 [50,000/mm<sup>3</sup>未満]（0.1～5%未満）：定期的に臨床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、必要に応じて輸血等の適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤及び他のインターフェロン- $\alpha$ 製剤投与による白血球減少と血小板減少は高頻度でみられ、高度な減少が認められることもあるので、特に注意を要する副作用である。発現機序の詳細は不明だが、体内分布の変化、骨髄低形成、自己免疫に関与した減少等が考えられている。減少の程度が軽度な場合には、定期的に検査を実施しながら投与を継続するが、高度な場合（白血球数2,000/mm<sup>3</sup>未満、血小板数50,000/mm<sup>3</sup>未満）では、減量、一時休薬あるいは投与を中止するなど適切な処置を行い経過観察を行うことが必要である。

また、高度な白血球減少（無顆粒球症）による感染症の誘発や高度な血小板減少による出血には十分注意することが必要である。なお、一般に、投与中止後、数日から1～2週間でほぼ回復する。

予知方法：

投与開始前、既に白血球数・血小板数が少ない症例では嚴重に注意する。

投与初期は1週間ごとに、その後数値が安定していても2週間ごとに検査を実施することが重要である<sup>41,47</sup>。

6) 重篤な肝障害（0.1～5%未満）：定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

本剤投与による黄疸（総ビリルビン：10mg/dL以上）、肝不全、トランスアミナーゼの上昇（500IU以上）の発現が報告されている。自己免疫性肝炎の誘発や抗インターフェロン抗体出現による肝炎治療効果の消失が原因のひとつに考えられている。現在、自己免疫性肝炎にインターフェロン製剤は禁忌であり、自己免疫性肝炎の診断基準を完全に満たさない症例に使用するような場合は、より慎重な経過観察が必要である。投与前には肝障害の成因を確認し、投与中は定期的に肝機能検査を行う。異常が認められた場合や肝障害の悪化がみられた場合には速やかに投与を中止し、必要であれば適切な処置を行い十分に経過観察する<sup>41</sup>。

7) 急性腎不全（0.1%未満）、ネフローゼ症候群（頻度不明）等の重篤な腎障害：定期的に臨床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。

（解説）

本剤及び他のインターフェロン製剤投与による急性腎不全、ネフローゼ症候群、クレアチニン及びBUN上昇等の腎障害が報告されている。

急性腎不全が疑われる場合又は低アルブミン血症や腎機能障害が進行する場合は投与を中止し、適切な処置を行うとともに嚴重に経過観察を行う。蛋白尿は、インターフェロンにより腎臓の糸球体膜の透過性亢進が原因と考えられている。蛋白尿に起因する低アルブミン血症はインターフェロン- $\beta$ 製剤に多いとされているが、インターフェロン- $\alpha$ 製剤でも長期投与においては注意が必要である。

予知方法：

投与前に腎障害の合併・既往を確認する。腎障害の素因がある症例や、投与前に尿蛋白、クレアチニン、BUN等の腎機能検査を行い異常が認められた症例では、腎機能が悪化する可能性があるため、特に慎重に投与する必要がある。投与中は浮腫、倦怠感等の症状を注意深く観察し、定期的に腎機能検査を行う<sup>32,41,48</sup>。

8) **重篤な心疾患**：心不全（0.1%未満）、狭心症、心室性頻拍、心筋症、心筋梗塞、完全房室ブロック（頻度不明）等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分にいき、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。

（解説）

本剤及び他のインターフェロン-α製剤投与による重篤な心疾患（心不全、狭心症、心室性頻拍、心筋症、心筋梗塞、完全房室ブロック等）の発現が報告されている。心臓障害の機序については、インフルエンザ様症状に伴う心筋酸素消費量の増大、インターフェロンの冠動脈攣縮作用、直接的心毒性、自己免疫現象を介しての心筋傷害等が考えられている。特に、基礎疾患に心疾患が存在する症例では増悪する可能性があるため、注意が必要である。

予知方法：

投与前に循環器系疾患（不整脈、虚血性心疾患など）、高血圧、糖尿病、高脂血症の合併・既往の有無、家族歴（虚血性心疾患、突然死）など循環器系疾患の素因を調べる。糖尿病、高脂血症を合併する患者は循環器系疾患を合併する可能性が高いので、病状をコントロールした後にインターフェロン治療を開始する。心電図、胸部X線検査を行い、異常がある場合には十分に検討した上で、インターフェロンの投与が可能か判断する。重篤な循環器系疾患（不安定狭心症、急性心筋梗塞、重症心不全など）の合併例には原則的には投与を避ける。

投与中には胸部不快感（胸痛、胸部圧迫感）、動悸、息切れ、立ちくらみ、呼吸困難（体動時、夜間）などの自覚症状を十分に観察する。定期的に心電図などの検査を行い、心機能異常を早期に発見する<sup>41, 49)</sup>。

9) **消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍（0.1%未満）、虚血性大腸炎（頻度不明）**：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。

（解説）

本剤及び他のインターフェロン-α製剤投与による消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍（胃・十二指腸）、虚血性大腸炎の発現が報告されている。合併症・既往歴がある症例では、悪化又は誘発するおそれがあるので投与中は慎重な経過観察が必要である。異常が認められた場合には、投与中止するなどの適切な処置を行い十分に経過観察する。

10) **重篤な中枢・精神神経系障害**：意識障害、痙攣、興奮、せん妄、幻覚・妄想、統合失調症様症状、見当識障害、認知症様症状〔特に高齢者〕（0.1%未満）、失神、てんかん、顔面神経麻痺、錯乱（頻度不明）等があらわれることがあるので、観察を十分にいき、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。

（解説）

本剤及び他のインターフェロン-α製剤投与による重篤な中枢・精神神経系障害が報告されている。本剤投与中に意識障害、痙攣、知覚障害等の中枢・精神神経系症状があらわれた場合には、経過観察を慎重に行い本剤の投与中止を検討する必要がある。

本剤の投与中及び投与後は患者の精神状態の変化に十分注意し、うつ状態があらわれた場合には投与中であれば投与を中止しその後の行動等を慎重に観察する必要がある。また、投与中に不眠、不安、焦燥等の精神症状があらわれた場合や意識障害、痙攣、知覚障害等の中枢・精神神経系症状があらわれた場合にも、経過観察を慎重に行い本剤の投与中止を検討する必要がある。これら精神神経系症状への対応と投与継続の可否については精神科等の専門医と相談することが重要である。

11) **ショック（頻度不明）**：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。

（解説）

インターフェロン製剤は生物学的製剤であることから、ショックを起こすことがある。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、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行う必要がある。

予知方法：

本剤は生物学的製剤であり、過敏症等の反応を起こす可能性がある。その危険を防止し、患者の安全性を確保するうえで、使用に際しては十分な問診を行うとともに、予め本剤によるプリック試験を行うことが望ましい。

12) **脳出血（頻度不明）**：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。

（解説）

本剤及び他のインターフェロン- $\alpha$ 製剤投与による脳出血の発現が報告されている。この副作用は重篤な場合には致死的な結果を招くこともあるため、患者の安全性を確保するうえで、投与に際しては、患者の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必要がある。

13) **敗血症（頻度不明）、肺炎（0.1%未満）等の重篤な感染症**：易感染性となり、敗血症、肺炎等の重篤な感染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。

（解説）

インターフェロン- $\alpha$ 製剤による敗血症、肺炎等の重篤な感染症が報告されていることから、注意を喚起するために記載した。

発熱、咳嗽、脱力感、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、速やかに血液検査（白血球数等）、胸部X線等の検査を実施し、本剤及び関与が疑われる薬剤の投与を中止するなど適切な処置を行い十分に経過観察する必要がある。

14) **難聴（0.1%未満）**：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。

（解説）

本剤及び他のインターフェロン- $\alpha$ 製剤投与による聴力の低下や、突発性難聴（普通に聞こえていた耳が突然聞こえが悪くなる）が報告されている。異常が認められた場合には速やかに聴力検査等を実施し、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行い、十分に経過観察する必要がある。

15) **重篤な皮膚潰瘍（投与部位）（0.1%未満）**：同一部位に繰り返し注射した場合、皮膚潰瘍があらわれることがあり皮膚移植を行った症例の報告があるので、注射にあたっては、注射部位を広範囲に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと（「**適用上の注意**」の項参照）。

（解説）

本剤を同一部位に繰り返し投与した症例において、投与部位に皮膚移植の処置が必要になったことが報告されている。同一部位に短期間に繰り返し注射しないことが必要である。

**16) 網膜症（頻度不明）**：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や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、視野中の暗点が出現し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。

（解説）

本剤及び他のインターフェロン- $\alpha$ 、 $\beta$  製剤投与による網膜症の発現が報告されている。発生原因は不明であるが、インターフェロンによる網膜の微小循環障害（網膜微小血管の閉塞、攣縮）の関与が考えられており、症状は網膜出血、軟性白斑が主体としてみられる。視力低下、飛蚊視等がみられた場合には速やかに眼底検査を行い、また投与中止や減量についても検討する必要があると考えられる。

予知方法：

投与前には糖尿病、高血圧、膠原病、血液疾患等の合併症、既往歴を調べ、これらの疾患を有する場合には必ず眼症状の有無を確認する。眼底検査を行い、眼底出血等の異常の有無が認められる場合にはレーザー治療等の適切な処置を行う。

投与中は眼症状（視力低下、視野中の暗点等）がないかどうか患者の状態を十分に観察する。初期症状がなく急激に症状がみられることがあるため、眼科医と連絡をとり、定期的に眼底検査を行うなどして十分注意する。

## 2) 重大な副作用（類薬）

**1) 溶血性尿毒症症候群（HUS）**：類薬（他のインターフェロン- $\alpha$  製剤）で血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれたとの報告がある。

（解説）

他のインターフェロン- $\alpha$  製剤で血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれたとの報告がされています。

**2) 脳梗塞**：類薬（他のインターフェロン- $\alpha$  製剤）で脳梗塞があらわれたとの報告がある。

（解説）

他のインターフェロン- $\alpha$  製剤で脳梗塞があらわれたとの報告がされています。

## (3) その他の副作用

種類/頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
発熱及びインフルエンザ様症状 <sup>注1)</sup>	発熱、全身倦怠感、関節痛	悪寒・戦慄、筋肉痛、背部痛・腰痛、脱力感等	
精神神経系	頭痛・頭重感、錐体外路症状(振戦、アカシジア等)*、構語障害*、脳波異常*	抑うつ、不安、不眠、焦燥等の神経過敏、感情鈍麻、知覚減退(しびれ感等)、めまい、ふらつき	眠気、健忘、集中力障害、神経痛、知覚異常、歩行異常、ニューロパシー、舌のしびれ、冷感、肩こり、尿失禁等
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹、そう痒感蕁麻疹、湿疹等	
血液 <sup>注3)</sup>	白血球減少、顆粒球減少、血小板減少	ヘモグロビン減少、赤血球減少、好酸球増多、貧血	出血傾向、リンパ節症等
循環器	末梢性虚血*、徐脈*	胸痛、動悸、血圧低下、潮紅	浮腫、頻脈、血圧上昇、心電図異常(期外収縮、心房細動等)等
呼吸器	胸膜炎・胸水*	咳嗽、呼吸困難、咽喉頭炎等	
肝臓 <sup>注4)</sup>		AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、頻尿	尿量減少、排尿障害等
眼	視神経炎*	眼底出血・軟性白斑等の網膜の微小循環障害 <sup>注5)</sup> 、硬性白斑、眼痛	羞明、複視、結膜炎等
消化器	食欲不振、舌変色*	嘔気・嘔吐、消化不良、腹痛、下痢、便秘、口内炎(潰瘍性を含む)、口渇、味覚異常	腹部膨満感、胃・十二指腸炎、味覚低下、舌炎、歯周炎、口唇炎、イレウス等
脾臓	急性脾炎 <sup>注6)</sup> *		
皮膚	脱毛		乾癬(乾癬様皮疹)、多形滲出性紅斑、単純疱疹、爪変色等
投与部位	注射部位の疼痛*、潰瘍*		注射部位の発赤、硬結等
その他	トリグリセライド値の上昇、インポテンツ*、前立腺炎*、亜鉛欠乏*、CK(CPK)上昇*、蜂窩織炎等の感染症*、サルコイドーシス*、各種自己抗体の陽性化*、CRP 上昇*	体重減少、血糖上昇、血清総蛋白減少、コレステロール値の異常、カルシウム・カリウム・ナトリウム等の電解質異常、耳鳴、鼻出血、血尿、血清尿酸値上昇、疲労、疼痛	月経異常、不正出血、発汗、ほてり、腹水、耳痛、嗅覚障害、膀胱炎

注1) このような症状（発熱の発現頻度：60%以上）があらわれた場合には、必要に応じて解熱剤の投与等の適切な処置を行うこと。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注3) 定期的臨床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減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

注4) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注5) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

注6) 観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

\*：頻度不明

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 副作用一覧

調査対象	腎 癌		B型慢性活動性肝炎		C型慢性肝炎*					慢性骨髄性白血病	合 計
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査	CAH 承認時	CAH 使用成績調査	CAH 市販後臨床試験	CPH 承認時	小児 C 承認時	承認時	
調査症例数	226	611	295	515	1,109	1,298	110	196	38	164	4,562
副作用発現症例数	136	433	264	397	888	1,159	110	181	23	156	3,747
副作用発現件数	316	743	795	813	2,337	3,570	469	558	36	595	10,232
副作用発現症例率	60.18%	70.87%	89.49%	77.09%	80.07%	89.29%	100.00%	92.35%	60.53%	95.12%	82.14%
副作用の種類	腎 癌		B型慢性活動性肝炎		C型慢性肝炎*					慢性骨髄性白血病	合 計
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査	CAH 承認時	CAH 使用成績調査	CAH 市販後臨床試験	CPH 承認時	小児 C 承認時	承認時	
1) 皮膚・皮膚付属器障害											
乾癬様皮疹	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)
紅斑性発疹	—	—	—	—	—	—	—	—	1(2.6)	—	1(0.02)
紅 斑	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
湿 疹	—	—	—	1(0.2)	2(0.2)	4(0.3)	—	2(1.0)	—	—	9(0.20)
脂漏性皮膚炎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
蕁麻疹	—	1(0.2)	1(0.3)	—	—	3(0.2)	—	1(0.5)	—	—	6(0.13)
そう痒(症)	—	—	—	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
かゆみ	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
顔面そう痒症	—	—	—	—	—	—	1(0.9)	—	—	—	1(0.02)
そう痒感	1(0.4)	—	—	1(0.2)	4(0.4)	14(1.1)	—	1(0.5)	—	8(4.9)	29(0.64)
苔 癬	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
多形滲出性紅斑	—	—	—	—	—	—	1(0.9)	—	—	—	1(0.02)
脱毛(症)	—	4(0.7)	11(3.7)	8(1.6)	97(8.7)	155(11.9)	8(7.3)	27(13.8)	2(5.3)	22(13.4)	334(7.32)
脱毛症[円形]	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
爪疾患	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.6)	1(0.02)
化膿性皮膚炎	—	—	—	2(0.4)	—	—	—	—	—	—	2(0.04)
発 疹	7(3.1)	6(1.0)	6(2.0)	2(0.4)	14(1.3)	23(1.8)	—	5(2.6)	—	—	63(1.38)
顔面皮疹	—	—	—	—	—	—	1(0.9)	—	—	—	1(0.02)
皮 疹	—	—	—	1(0.2)	—	11(0.8)	—	3(2.7)	—	9(5.5)	25(0.55)
皮膚炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.6)	1(0.02)
アトピー性皮膚炎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
毛髪変色	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.6)	1(0.02)
毛包炎(毛嚢炎)	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
乾 癬	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
爪変色	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
2) 筋・骨格系障害											
関節水症	—	—	—	—	—	—	—	1(0.5)	—	—	1(0.02)
関節痛	1(0.4)	1(0.2)	24(8.1)	16(3.1)	61(5.5)	101(7.8)	17(15.5)	30(15.3)	1(2.6)	12(7.3)	264(5.79)
腰関節痛	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
筋(肉)痛	1(0.4)	1(0.2)	2(0.7)	11(2.1)	32(2.9)	40(3.1)	5(4.5)	12(6.1)	1(2.6)	7(4.3)	112(2.46)
背(部)痛	—	—	—	—	12(1.1)	2(0.2)	—	9(4.6)	—	5(3.0)	28(0.61)
腰 痛	—	1(0.2)	5(1.7)	6(1.2)	—	19(1.5)	—	—	—	—	31(0.68)
頭部痛	—	1(0.2)	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	2(0.04)
骨 痛	—	1(0.2)	—	—	—	1(0.1)	—	1(0.5)	—	2(1.2)	5(0.11)
骨発育異常	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
3) 膠原病											
リウマチ様関節痛	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)
関節リウマチ悪化	—	—	—	—	1(0.1)	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)
多発性筋炎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
4) 中枢・末梢神経系障害											
嘔 声	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
書字障害	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
肩こり	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	1(0.5)	—	—	2(0.04)
痙 攣	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
眩 暈	—	—	—	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
意識障害	1(0.4)	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	2(0.04)
もうろう状態	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
異常感覚	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	1(0.6)	2(0.04)
口周囲感覚異常	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)
失見当識	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
興 奮	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
神経痛	—	—	1(0.3)	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	2(0.04)
振 戦	—	3(0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	3(0.07)
ふるえ	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	1(0.5)	—	—	2(0.04)
頭 痛	2(0.9)	6(1.0)	44(14.9)	18(3.5)	63(5.7)	98(7.6)	11(10.0)	23(11.7)	2(5.3)	17(10.4)	284(6.23)
頭重(感)	—	2(0.3)	—	4(0.8)	—	22(1.7)	1(0.9)	—	—	—	29(0.64)
舌しびれ	—	—	—	1(0.2)	—	2(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
下肢しびれ(感)	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	2(1.2)	4(0.09)
口唇しびれ(感)	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
四肢しびれ(感)	—	—	2(0.7)	—	4(0.4)	—	1(0.9)	3(1.5)	—	2(1.2)	12(0.26)
手指しびれ(感)	—	1(0.2)	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
手足のしびれ(感)	—	—	—	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
知覚障害	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(1.2)	4(0.09)
歩行困難	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.6)	1(0.02)
めまい	1(0.4)	4(0.7)	1(0.3)	2(0.4)	8(0.7)	7(0.5)	2(1.8)	4(2.0)	—	5(3.0)	34(0.75)
尿失禁	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
末梢神経障害	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
顔面攣縮	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	腎 癌		B型慢性活動性肝炎		C型慢性肝炎*					慢性骨髄性白血病	合 計
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査	CAH 承認時	CAH 使用成績調査	CAH 市販後臨床試験	CPH 承認時	小児 C 承認時	承認時	
5) 自律神経系障害											
多 汗	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
発 汗	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
6) 視覚障害											
眼の子カチカ	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
眼 痛	—	—	5(1.7)	2(0.4)	2(0.2)	8(0.6)	—	2(1.0)	—	1(0.6)	20(0.44)
強膜炎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
結膜炎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
眼球充血	—	—	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
結膜充血	—	—	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
霧視(感)	—	—	—	—	—	1(0.1)	1(0.9)	1(0.5)	—	—	3(0.07)
調節異常	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
複 視	—	—	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
網膜出血	—	—	—	1(0.2)	—	—	—	1(0.5)	—	—	2(0.04)
眼底出血	—	—	—	—	—	19(1.5)	—	—	—	—	19(0.42)
網膜障害(軟性白斑)	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
網膜症	—	—	—	—	—	6(0.5)	1(0.9)	—	—	—	7(0.15)
網膜微小循環障害	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
眼精疲労	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
飛蚊症	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
結膜出血	—	—	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
硬性白斑	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
7) 聴覚・前庭障害											
耳 鳴	—	—	—	—	—	2(0.2)	1(0.9)	2(1.0)	—	1(0.6)	6(0.13)
耳閉感	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	1(0.5)	—	—	2(0.04)
難 聴	—	—	—	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
耳 痛	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	1(0.5)	—	—	2(0.04)
8) その他の特殊感覚障害											
嗅覚錯誤	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
異臭感	—	—	—	—	—	—	1(0.9)	—	—	—	1(0.02)
味覚減退	—	—	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
異味感	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	3(1.8)	4(0.09)
苦 味	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
味覚異常	—	—	—	—	—	15(1.2)	1(0.9)	—	—	—	16(0.35)
味覚変化	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
9) 精神障害											
気力喪失	—	—	—	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
無気力	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.6)	1(0.02)
傾 眠	—	1(0.2)	1(0.3)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.04)
眼 気	—	—	—	1(0.2)	—	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)
幻 覚	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)
幻 聴	—	—	1(0.3)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
もの忘れ	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
記憶力低下	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
自殺企図	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
自殺傾向	—	—	—	—	—	—	1(0.9)	—	—	—	1(0.02)
いらいら感	—	—	—	2(0.4)	1(0.1)	6(0.5)	—	1(0.5)	—	—	10(0.22)
おこりっぽい	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
刺激性	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)
焦燥感	—	—	—	—	1(0.1)	3(0.2)	—	—	—	—	4(0.09)
短 気	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
神経症	1(0.4)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
一過性精神障害	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	—	2(0.04)
精神分裂反応	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
躁状態	—	—	—	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
譫 妄	—	2(0.3)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.6)	3(0.07)
痴 呆	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.6)	1(0.02)
不 安	—	—	1(0.3)	1(0.2)	1(0.1)	5(0.4)	—	—	—	2(1.2)	10(0.22)
精神的不安定症状	—	—	—	1(0.2)	—	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)
不安神経症	—	—	—	—	—	4(0.3)	—	—	—	—	4(0.09)
不 穩	—	2(0.3)	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	3(0.07)
不眠(症)	—	1(0.2)	—	3(0.6)	4(0.4)	56(4.3)	5(4.5)	2(1.0)	—	1(0.6)	72(1.58)
睡眠障害	—	—	—	—	—	—	—	1(0.5)	—	—	1(0.02)
妄 想	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
被害妄想	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
うつ病	—	—	—	—	2(0.2)	5(0.4)	1(0.9)	3(1.5)	—	1(0.6)	12(0.26)
抑うつ状態	—	3(0.5)	—	2(0.4)	11(1.0)	81(6.2)	6(5.5)	3(1.5)	—	10(6.1)	116(2.54)
浮遊感	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
性欲減退	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
精神症状	—	1(0.2)	—	2(0.4)	—	—	—	—	—	—	3(0.07)
集中力低下	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
躁うつ病	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
精神神経障害	—	—	1(0.3)	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)
ぼんやり	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	腎 癌		B型慢性活動性肝炎		C型慢性肝炎*					慢性骨髄性白血病	合 計
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査	CAH 承認時	CAH 使用成績調査	CAH 市販後臨床試験	CPH 承認時	小児 C 承認時	承認時	
10) 消化管障害											
アフタ性口内炎	—	—	—	1(0.2)	1(0.1)	2(0.2)	—	—	—	—	4(0.09)
胃 炎	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	—	2(0.04)
胃潰瘍	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
イレウス	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
嘔 気	—	4(0.7)	—	5(1.0)	18(1.6)	26(2.0)	2(1.8)	5(2.6)	1(2.6)	—	61(1.34)
悪 心	5(2.2)	5(0.8)	11(3.7)	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	24(0.53)
吐き気	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
むかつき	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
嘔 吐	8(3.5)	3(0.5)	3(1.0)	2(0.4)	2(0.2)	7(0.5)	—	3(1.5)	1(2.6)	27(16.5)	56(1.23)
口角炎	—	—	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
口腔内潰瘍形成	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
潰瘍性大腸炎悪化	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
下 痢	—	2(0.3)	9(3.1)	2(0.4)	20(1.8)	35(2.7)	3(2.7)	5(2.6)	—	8(4.9)	84(1.84)
軟 便	—	—	—	—	2(0.2)	3(0.2)	—	—	—	—	5(0.11)
口唇糜爛	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
口内炎	—	1(0.2)	2(0.7)	1(0.2)	12(1.1)	20(1.5)	1(0.9)	1(0.5)	1(2.6)	3(1.8)	42(0.92)
口腔粘膜発赤	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
口内乾燥	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
口 渴	—	—	—	—	4(0.4)	2(0.2)	1(0.9)	—	—	2(1.2)	9(0.20)
十二指腸潰瘍	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
出血性胃潰瘍	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)
胃もたれ感	—	—	3(1.0)	—	—	2(0.2)	1(0.9)	1(0.5)	—	—	7(0.15)
胸やけ	—	—	1(0.3)	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	4(0.09)
食欲不振	8(3.5)	39(6.4)	41(13.9)	15(2.9)	81(7.3)	91(7.0)	9(8.2)	12(6.1)	1(2.6)	79(48.2)	376(8.24)
拒 食	1(0.4)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
食思不振	—	5(0.8)	—	3(0.6)	—	32(2.5)	—	—	—	—	40(0.88)
食欲減退	—	—	—	3(0.6)	—	24(1.8)	—	—	—	—	27(0.59)
舌 炎	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
舌荒れ	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
大腸炎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
腹 痛	—	—	1(0.3)	—	3(0.3)	6(0.5)	2(1.8)	3(1.5)	—	2(1.2)	17(0.37)
胃不快感	—	1(0.2)	—	—	2(0.2)	14(1.1)	1(0.9)	—	—	1(0.6)	19(0.42)
胃 痛	—	—	1(0.3)	—	—	1(0.1)	—	2(1.0)	—	1(0.6)	5(0.11)
下腹部痛	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
上腹部痛	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
心窩部不快感	—	—	—	—	—	2(0.2)	1(0.9)	—	—	—	3(0.07)
腹部不快感	—	—	5(1.7)	—	2(0.2)	3(0.2)	1(0.9)	1(0.5)	—	—	12(0.26)
心窩部痛(心窩部の疼痛)	—	—	—	2(0.4)	3(0.3)	5(0.4)	—	1(0.5)	—	2(1.2)	13(0.28)
便 秘	—	—	—	—	1(0.1)	3(0.2)	—	1(0.5)	—	—	5(0.11)
腹部膨満感	—	—	1(0.3)	1(0.2)	2(0.2)	—	—	—	—	—	4(0.09)
歯 痛	—	—	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
歯肉痛	—	—	—	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
歯肉(齦)炎	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
十二指腸炎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
胃腸障害	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
歯周炎	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
11) 肝臓・胆管系障害											
黄 疸	—	1(0.2)	1(0.3)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.04)
肝機能異常	—	4(0.7)	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	6(0.13)
肝機能悪化	—	—	—	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
肝機能障害	—	11(1.8)	—	3(0.6)	—	5(0.4)	—	—	—	—	19(0.42)
肝機能障害の増悪	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
肝障害	—	1(0.2)	—	1(0.2)	—	2(0.2)	—	—	—	—	4(0.09)
肝不全	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
血清トランスアミナーゼ上昇	—	—	—	—	—	4(0.3)	—	—	—	—	4(0.09)
肝酵素上昇	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
12) 代謝・栄養障害											
高脂血症	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
耐糖能異常	—	—	—	—	—	4(0.3)	—	—	—	—	4(0.09)
痛風悪化	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
電解質異常	—	—	—	—	19(1.7)	—	—	2(1.0)	—	—	21(0.46)
糖尿病	—	—	—	—	1(0.1)	2(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
糖尿病悪化	—	—	—	—	—	4(0.3)	—	1(0.5)	—	—	5(0.11)
低アルブミン血症	—	—	—	—	—	—	1(0.9)	—	—	—	1(0.02)
高トリグリセリド血症	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
13) 内分泌障害											
甲状腺機能亢進症	—	—	—	—	1(0.1)	6(0.5)	—	—	—	—	7(0.15)
甲状腺機能亢進症悪化	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
甲状腺機能低下(症)	—	—	—	1(0.2)	3(0.3)	4(0.3)	1(0.9)	—	—	—	9(0.20)
甲状腺腫	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
甲状腺機能異常	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	4(2.0)	—	—	5(0.11)
14) 心・血管障害											
起立性低血圧	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
高血圧	—	—	—	—	—	1(0.1)	2(1.8)	—	—	1(0.6)	4(0.09)
急性心不全	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.6)	1(0.02)
低血圧	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	1(0.6)	2(0.04)
血圧低下	—	2(0.3)	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	3(0.07)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	腎 癌		B型慢性活動性肝炎		C型慢性肝炎*					慢性骨髄性白血病	合 計
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査	CAH 承認時	CAH 使用成績調査	CAH 市販後臨床試験	CPH 承認時	小児 C 承認時	承認時	
15) 心筋・心内膜・心膜・弁膜障害											
心膜滲出液	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
16) 心拍数・心リズム障害											
心悸亢進	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)
動 悸	—	—	—	—	1(0.1)	3(0.2)	1(0.9)	—	—	2(1.2)	7(0.15)
心房細動	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
上室性期外収縮	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
洞性頻脈	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
不整脈	1(0.4)	—	—	—	—	4(0.3)	—	2(1.0)	—	—	7(0.15)
17) 血管(心臓外)障害											
発 赤	—	—	—	—	2(0.2)	1(0.1)	—	—	—	—	3(0.07)
脳血栓症	1(0.4)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
下肢冷感	—	—	1(0.3)	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)
四肢冷感	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
18) 呼吸器系障害											
咽頭痛	—	—	1(0.3)	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	4(0.09)
咽頭不快感	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
扁桃炎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
気管支喘息	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
喘息発作	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
呼吸困難	2(0.9)	1(0.2)	—	—	1(0.1)	4(0.3)	—	2(1.0)	—	1(0.6)	11(0.24)
息苦しい	—	—	—	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)
咳	—	—	—	—	3(0.3)	5(0.4)	1(0.9)	3(1.5)	—	1(0.6)	13(0.28)
咳 嗽	—	—	—	1(0.2)	—	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)
肺 炎	—	1(0.2)	—	—	—	2(0.2)	—	1(0.5)	—	—	4(0.09)
肺炎・胸膜炎	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)
気管支肺炎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
肺出血	—	—	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
肺線維症	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)
鼻 炎	—	—	—	—	—	—	—	1(0.5)	—	—	1(0.02)
水様性鼻汁過多	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
鼻 汁	—	—	—	—	—	1(0.1)	2(1.8)	—	—	—	3(0.07)
鼻 閉	—	—	—	—	1(0.1)	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)
咽喉頭症状	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
痰のからみ(感)	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
間質性肺炎	—	1(0.2)	—	—	—	5(0.4)	—	—	—	1(0.6)	7(0.15)
間質性肺疾患	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
喘 息	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)
肺臓炎	1(0.4)	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	2(0.04)
19) 赤血球障害											
貧 血	1(0.4)	11(1.8)	5(1.7)	5(1.0)	3(0.3)	29(2.2)	1(0.9)	—	—	3(1.8)	58(1.27)
20) 白血球・網内系障害											
骨髄抑制	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
汎血球減少(症)	2(0.9)	—	1(0.3)	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	6(0.13)
リンパ節腫脹	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
白血球分画異常	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
21) 血小板・出血凝血障害											
凝固低下状態	—	—	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
歯肉出血	—	—	—	1(0.2)	5(0.5)	9(0.7)	2(1.8)	—	—	1(0.6)	18(0.39)
紫斑(病)	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
出血傾向	1(0.4)	—	1(0.3)	—	—	—	—	—	—	2(1.2)	4(0.09)
鼻出血	—	—	2(0.7)	—	5(0.5)	1(0.1)	2(1.8)	2(1.0)	—	—	12(0.26)
皮下出血	—	—	2(0.7)	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	3(0.07)
性器出血	—	—	—	—	—	—	—	2(1.0)	—	—	2(0.04)
22) 泌尿器系障害											
血 尿	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
腎機能異常	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
腎障害	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
尿道障害	—	—	—	—	—	—	—	1(0.5)	—	—	1(0.02)
尿変色	—	—	—	—	1(0.1)	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)
残尿感	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
膀胱炎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
尿量減少	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
夜間頻尿	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
頻 尿	1(0.4)	—	—	—	—	4(0.3)	—	—	—	—	5(0.11)
23) 男性生殖(器)障害											
亀頭包皮灸	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
陰 萎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
24) 女性生殖(器)障害											
月経不順	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)
不正(子宮)出血	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)
無月経	—	—	—	—	—	—	—	1(0.5)	—	—	1(0.02)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	腎 癌		B型慢性活動性肝炎		C型慢性肝炎*					慢性骨髄性白血病	合 計	
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査	CAH 承認時	CAH 使用成績調査	CAH 市販後臨床試験	CPH 承認時	小児 C 承認時	承認時		
25) 新生物(腫瘍)												
肉 腫	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)
26) 一般的全身障害												
悪 寒	20(8.8)	—	12(4.1)	1(0.2)	9(0.8)	11(0.8)	1(0.9)	1(0.5)	—	4(2.4)	59(1.29)	
さむけ	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)	
戦 慄	—	—	—	—	—	—	1(0.9)	—	—	—	1(0.02)	
炎症性関節腫脹	—	—	—	—	—	—	—	1(0.5)	—	—	1(0.02)	
顔面浮腫	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)	
胸 痛	—	—	—	—	—	1(0.1)	1(0.9)	—	—	—	2(0.04)	
胸部圧迫感	—	1(0.2)	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	1(0.6)	4(0.09)	
胸部絞扼感	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)	
胸部痛	—	—	—	—	1(0.1)	2(0.2)	—	—	—	1(0.6)	4(0.09)	
胸部不快感	—	—	—	—	—	2(0.2)	2(1.8)	—	—	—	4(0.09)	
一過性虚脱	—	—	—	—	—	—	1(0.9)	—	—	—	1(0.02)	
前胸部痛	—	—	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	2(0.04)	
体重減少	6(2.7)	2(0.3)	1(0.3)	—	2(0.2)	12(0.9)	—	2(1.0)	—	2(1.2)	27(0.59)	
低体温	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)	
疼 痛	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	1(0.6)	2(0.04)	
下肢痛	—	—	—	—	2(0.2)	2(0.2)	—	1(0.5)	—	2(1.2)	7(0.15)	
四肢疼痛	—	—	—	—	—	—	1(0.9)	2(1.0)	—	—	3(0.07)	
大腿痛	—	—	1(0.3)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)	
ビリビリ感	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)	
皮膚疼痛	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)	
季肋部疼痛	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	—	1(0.02)	
発 熱	99(43.8)	386(63.2)	234(79.3)	370(71.8)	701(63.2)	992(76.4)	107(97.3)	155(79.1)	20(52.6)	121(73.8)	3,185(69.82)	
微 熱	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)	
疲 労	—	1(0.2)	—	—	—	2(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)	
易疲労感	—	—	—	1(0.2)	—	2(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)	
下肢不快感	—	—	—	—	1(0.1)	2(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)	
倦怠(感)	—	5(0.8)	—	1(0.2)	—	40(3.1)	15(13.6)	—	—	—	61(1.34)	
身体不快感	—	—	—	—	1(0.1)	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)	
全身倦怠(感)	34(15.0)	18(2.9)	43(14.6)	12(2.3)	172(15.5)	129(9.9)	2(1.8)	26(13.3)	—	85(51.8)	521(11.42)	
意欲減退	—	—	—	—	—	3(0.2)	—	—	—	—	3(0.07)	
全身異和感	—	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)	
腹 水	—	—	1(0.3)	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)	
浮 腫	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.6)	1(0.02)	
顔面潮紅	—	—	—	—	1(0.1)	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)	
熱 感	—	1(0.2)	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	2(0.04)	
下肢脱力感	—	—	1(0.3)	1(0.2)	2(0.2)	3(0.2)	—	2(1.0)	—	—	9(0.20)	
脱力(感)	—	—	—	—	—	6(0.5)	—	1(0.5)	—	—	7(0.15)	
インフルエンザ様症候群	—	—	—	3(0.6)	5(0.5)	7(0.5)	—	—	—	—	15(0.33)	
27) 適用部位障害												
注射部発赤腫脹	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.6)	1(0.02)	
注射部硬結	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1(0.6)	1(0.02)	
注射部発赤	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3(1.8)	3(0.07)	
28) 抵抗機構障害												
真菌感染(症)	—	—	—	—	—	—	1(0.9)	—	—	—	1(0.02)	
带状疱疹	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)	
口唇疱疹	—	—	—	1(0.2)	—	3(0.2)	—	—	—	—	4(0.09)	
中耳炎	—	—	—	—	—	1(0.1)	—	—	—	—	1(0.02)	

★承認時・使用成績調査・市販後臨床試験いずれもインターフェロン アルファ（BALL-1）としての集計

\*C型慢性肝炎について

C A H 承 認 時：「C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」の承認時

C A H 使 用 成 績 調 査：「C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」の使用成績調査

C A H 市 販 後 臨 床 試 験：「C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」の承認時の指導事項による市販後臨床試験

C P H 承 認 時：「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(血中HCV RNA量が高い場合を除く)」の承認時

小 児 C 承 認 時：「小児C型慢性肝炎に対する用法・用量追加」の承認時

## 臨床検査値異常一覧

検査項目	腎 癌						B型慢性活動性肝炎					
	承認時			使用成績調査			承認時			使用成績調査		
	発現 件数	検査 件数	(%)	発現 件数	検査 件数	(%)	発現 件数	検査 件数	(%)	発現 件数	検査 件数	(%)
白血球減少（症）	36	219	16.44	100	581	17.21	126	295	42.71	113	464	24.35
血小板減少（症）	16	215	7.44	24	578	4.15	107	294	36.39	101	450	22.44
ヘモグロビン減少	9	218	4.13	3	580	0.52	1	295	0.34	2	463	0.43
ヘモグロビン上昇	0	218	0.00	0	580	0.00	0	295	0.00	0	463	0.00
ヘマトクリット値減少	0	217	0.00	2	556	0.36	0	293	0.00	1	461	0.22
ヘマトクリット値上昇	0	217	0.00	0	556	0.00	0	293	0.00	0	461	0.00
赤血球減少	4	219	1.83	4	580	0.69	5	295	1.69	4	462	0.87
赤血球増加症	0	219	0.00	0	580	0.00	0	295	0.00	0	462	0.00
顆粒球減少	3	176	1.70	5	429	1.17	10	283	3.53	1	368	0.27
好中球減少	1	175	0.57	3	435	0.69	9	283	3.18	15	372	4.03
好酸球増多	0	175	0.00	1	431	0.23	0	283	0.00	2	370	0.54
好酸球減少	0	175	0.00	0	431	0.00	0	283	0.00	0	370	0.00
リンパ球増多	0	175	0.00	0	437	0.00	0	281	0.00	9	372	2.42
リンパ球減少	0	175	0.00	0	437	0.00	0	281	0.00	0	372	0.00
異型リンパ球	0	175	0.00	0	437	0.00	0	281	0.00	0	372	0.00
単球増多	0	175	0.00	0	432	0.00	0	281	0.00	3	371	0.81
単球減少	0	175	0.00	0	432	0.00	0	281	0.00	0	371	0.00
好塩基球増多	0	175	0.00	0	423	0.00	0	280	0.00	0	368	0.00
AST(GOT)上昇	14	216	6.48	18	558	3.23	17	293	5.80	2	486	0.41
ALT(GPT)上昇	15	216	6.94	14	558	2.51	17	293	5.80	3	511	0.59
AL-P上昇	4	211	1.90	1	536	0.19	0	259	0.00	1	461	0.22
LDH上昇	2	212	0.94	1	545	0.18	0	258	0.00	0	459	0.00
γ-GTP上昇	1	2	50.00	0	473	0.00	0	260	0.00	4	469	0.85
総ビリルビン上昇	0	178	0.00	1	493	0.20	0	292	0.00	0	467	0.00
ZTT上昇	—	—	—	—	—	—	0	278	0.00	0	377	0.00
ZTT減少	—	—	—	—	—	—	0	278	0.00	0	377	0.00
DNA-P上昇	—	—	—	—	—	—	0	177	0.00	1	455	0.22
BUN上昇	2	209	0.96	1	553	0.18	0	252	0.00	0	397	0.00
クレアチニン上昇	2	207	0.97	3	551	0.54	1	280	0.36	0	400	0.00
クレアチニン減少	0	207	0.00	0	551	0.00	0	280	0.00	0	400	0.00
総蛋白低下	0	206	0.00	—	—	—	3	294	1.02	5	451	1.11
総蛋白増加	0	206	0.00	—	—	—	0	294	0.00	0	451	0.00
蛋白尿	1	184	0.54	1	434	0.23	6	272	2.21	4	277	1.44
尿糖陽性	0	138	0.00	0	434	0.00	0	274	0.00	0	276	0.00
尿潜血陽性	0	49	0.00	—	—	—	2	274	0.73	1	275	0.36
尿アミラーゼ上昇	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
アルブミン低下	0	161	0.00	—	—	—	0	284	0.00	5	399	1.25
コレステロール減少	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
トリグリセライド上昇	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿酸値上昇	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血沈異常	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血糖上昇	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	81	1.23
TSH上昇	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	17	0.00
TSH低下	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	17	0.00
FreeT <sub>3</sub> 異常	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	17	0.00
T <sub>3</sub> 上昇	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	13	0.00
T <sub>4</sub> 上昇	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	13	0.00
血清アミラーゼ値上昇	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

※臨床検査値の検査例数は、項目により異なるため、発現件数と検査例数を併記しました。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

C型慢性肝炎*															慢性骨髄性白血病			合 計		
CAH承認時			CAH使用成績調査			CAH市販後臨床試験			CPH承認時			小児C肝承認時			承認時					
発現 件数	検査 件数	(%)	発現 件数	検査 件数	(%)	発現 件数	検査 件数	(%)	発現 件数	検査 件数	(%)	発現 件数	検査 件数	(%)	発現 件数	検査 件数	(%)	発現 件数	検査 件数	(%)
301	1,090	27.61	370	1,244	29.74	64	108	59.26	50	194	25.77	2	37	5.41	2	164	1.22	1,164	4,396	26.48
274	1,084	25.28	434	1,216	35.69	60	108	55.56	44	194	22.68	2	36	5.56	14	164	8.54	1,076	4,339	24.80
17	1,079	1.58	49	1,227	3.99	5	108	4.63	10	194	5.15	0	37	0.00	8	164	4.88	104	4,365	2.38
1	1,079	0.09	0	1,227	0.00	0	108	0.00	0	194	0.00	0	37	0.00	0	164	0.00	1	4,365	0.02
9	949	0.95	43	1,212	3.55	5	108	4.63	2	193	1.04	0	37	0.00	0	164	0.00	62	4,190	1.48
1	949	0.11	0	1,212	0.00	0	108	0.00	0	193	0.00	0	37	0.00	0	164	0.00	1	4,190	0.02
19	1,088	1.75	42	1,231	3.41	6	108	5.56	4	194	2.06	0	37	0.00	3	164	1.83	91	4,378	2.08
0	1,088	0.00	1	1,231	0.08	0	108	0.00	0	194	0.00	0	37	0.00	0	164	0.00	1	4,378	0.02
4	921	0.43	11	884	1.24	4	100	4.00	0	185	0.00	0	36	0.00	0	164	0.00	38	3,546	1.07
84	921	9.12	19	892	2.13	40	100	40.00	14	185	7.57	1	36	2.78	0	164	0.00	186	3,563	5.22
4	921	0.43	5	887	0.56	2	100	2.00	1	185	0.54	0	36	0.00	0	164	0.00	15	3,552	0.42
3	921	0.33	2	887	0.23	6	100	6.00	0	185	0.00	0	36	0.00	0	164	0.00	11	3,552	0.31
31	921	3.37	4	892	0.45	10	100	10.00	3	185	1.62	0	36	0.00	0	164	0.00	57	3,563	1.60
0	921	3.37	0	892	0.00	0	100	0.00	1	185	0.54	0	36	0.00	0	164	0.00	1	3,563	0.03
0	921	0.00	0	892	0.00	0	100	0.00	3	185	1.62	0	36	0.00	0	164	0.00	3	3,563	0.08
12	921	1.30	1	888	0.11	6	100	6.00	2	185	1.08	0	36	0.00	0	164	0.00	24	3,553	0.68
2	921	0.22	0	888	0.00	3	100	3.00	0	185	0.00	0	36	0.00	0	164	0.00	5	3,553	0.14
3	921	0.33	0	884	0.00	2	100	2.00	0	185	0.00	0	36	0.00	0	164	0.00	5	3,536	0.14
7	1,098	0.64	13	1,263	1.03	0	109	0.00	1	196	0.51	0	38	0.00	33	164	20.12	105	4,421	2.38
7	1,105	0.63	15	1,270	1.18	1	109	0.92	1	196	0.51	0	38	0.00	34	164	20.73	107	4,460	2.40
5	972	0.51	3	1,158	0.26	—	—	—	1	196	0.51	0	38	0.00	9	162	5.56	24	3,993	0.60
6	959	0.63	2	1,121	0.18	2	107	1.87	5	196	2.55	0	38	0.00	1	164	0.61	19	4,059	0.47
1	973	0.10	2	1,197	0.17	1	108	0.93	1	196	0.51	0	38	0.00	—	—	—	10	3,716	0.27
4	968	0.41	1	1,186	0.08	0	109	0.00	1	195	0.51	0	38	0.00	1	162	0.62	8	4,088	0.20
4	870	0.46	0	1,011	0.00	—	—	—	2	175	1.14	0	38	0.00	0	116	0.00	6	2,865	0.21
1	870	0.11	0	1,011	0.00	—	—	—	0	175	0.00	0	38	0.00	0	116	0.00	1	2,865	0.03
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	632	0.16
2	918	0.22	1	950	0.11	—	—	—	0	183	0.00	0	38	0.00	0	163	0.00	6	3,663	0.16
1	918	0.11	2	948	0.21	0	108	0.00	0	182	0.00	0	38	0.00	0	163	0.00	9	3,795	0.24
2	918	0.22	0	948	0.00	0	108	0.00	0	182	0.00	0	38	0.00	0	163	0.00	2	3,795	0.05
10	921	1.09	7	1,154	0.61	2	102	1.96	3	195	1.54	0	38	0.00	1	162	0.62	31	3,523	0.88
0	921	0.00	1	1,154	0.09	0	102	0.00	1	195	0.51	0	38	0.00	0	162	0.00	2	3,523	0.06
46	957	4.81	16	848	1.89	7	95	7.37	7	156	4.49	0	31	0.00	6	134	4.48	94	3,388	2.77
1	840	0.12	4	846	0.47	1	95	1.05	3	156	1.92	0	31	0.00	0	134	0.00	9	3,224	0.28
7	952	0.74	1	819	0.12	1	95	1.05	2	156	1.28	0	31	0.00	0	133	0.00	14	2,784	0.50
—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	100.0	—	—	—	—	—	—	1	1	100.0
19	1,089	1.74	1	1	100.0	4	102	3.92	4	195	2.05	0	38	0.00	0	157	0.00	33	2,426	1.36
5	200	2.50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	200	2.50
1	1	100.0	5	6	83.33	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	7	85.71
2	621	0.32	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	163	0.61	3	784	0.38
—	—	—	2	2	100.0	—	—	—	3	93	3.23	—	—	—	—	—	—	5	95	5.26
—	—	—	2	506	0.40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	587	0.51
—	—	—	1	206	0.49	0	24	0.00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	247	0.40
—	—	—	1	206	0.49	0	24	0.00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	247	0.40
—	—	—	0	182	0.00	1	24	4.17	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	223	0.45
—	—	—	1	146	0.68	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	159	0.63
—	—	—	1	145	0.69	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	158	0.63
—	—	—	2	2	100.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2	100.0

## (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

該当資料なし

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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することが望ましい。

## 〔ブリック試験〕

1) 試験用の薬剤濃度	臨床に使用する薬剤濃度	
2) 手技	a	あらかじめ、患者の前腕の掌側に薬剤を1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1）。
	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、紅斑を伴うものを陽性とする（注2）。ただし、疑陽性の場合のみ30分まで視察を続ける。	

（注1）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すぎ出血し、溶液が皮内に入っても一様でなくなるので注意すること。

（注2）ブリック試験の結果が陽性の場合、生理的食塩液を用いて同様にブリック試験を行い、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。

## 9. 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ため、投与中は臨床症状等の経過を十分に観察し、痙攣、意識障害、認知症様症状等の精神神経症状や白血球減少、血小板減少、肝機能障害等が認められた場合には減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

（解説）

一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性があります。高齢者では、患者の状態を観察し、痙攣、意識障害、認知症様症状等の精神神経症状や白血球減少、血小板減少、肝機能障害等が認められた場合には減量、投与中止等の適切な処置をしてください。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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のみ投与すること。（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。）

（解説）

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はありませんので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず授乳婦に投与する場合、授乳を避けさせること。〔授乳婦に対する使用経験はなく十分な安全性は確立されていない。また、動物実験（ラット）において、乳汁中への移行を示唆する結果が報告されている。〕

（解説）

動物実験（ラット）で乳汁中にインターフェロン アルファ（BALL-1）が移行することが報告されています。

## 11. 小児等への投与

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

（解説）

本剤は低出生体重児、新生児、乳児に対する臨床試験は実施しておりませんので、低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していません。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

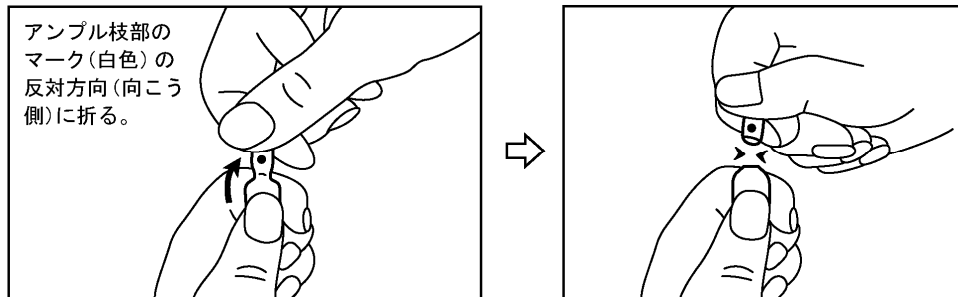
## 13. 過量投与

該当しない

## 14. 適用上の注意

- (1) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
- 1) 同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
  - 2) 神経走行部位を避けること。
  - 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (2) 皮下注射時：皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。
- (3) 調製時：用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。
- (4) アンプルカット時：添付溶解液の容器はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。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。

<参考：アンプルカット方法>



- (5) ALT(GPT)値が変動する症例ではHCV RNA量も増減することが報告されていることから、このような症例では、HCV RNA量が低下した時点で、本剤の投与を開始するのが望ましい。

## 15. その他の注意

ときに本剤に対する中和抗体が出現することがある。

[臨床試験において中和抗体を測定した1,322例中2例(0.15%)に抗体の出現がみられた。]

(解説)

オーアイエフを投与した悪性腫瘍患者107例、B型慢性活動性肝炎184例、C型慢性肝炎1,032例において抗インターフェロンアルファ(BALL-1)中和抗体(CPE法)を測定した結果、0.15%(2/1,322)に抗体の出現がみられた。

## 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<sup>50,51)</sup>

各種実験動物を用いて、中枢神経系、自律神経系、呼吸循環器系、末梢神経系、血液系及びその他として、利尿作用・カラゲニン浮腫に及ぼす影響を検討した。この結果、 $1 \times 10^6$  IU/kg の静脈内投与でウサギ体温が軽微な上昇を示した以外、特に取り上げるべき作用は認められなかった。

(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<sup>52~58)</sup>

〔概略の致死量 (IU/kg) 〕

動物種	性	筋肉内	静脈内	経口	皮下
マウス (ICR系)	♂, ♀	$>2.5 \times 10^8$	$>2.5 \times 10^8$	$>2.5 \times 10^8$	
ラット (Wistar系)	♂, ♀	$>2.5 \times 10^8$	$>2.5 \times 10^8$	$>2.5 \times 10^8$	
幼若ラット (SD系)	♂, ♀				$>1 \times 10^8$

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス (ICR系) における 30 日間静脈内投与試験<sup>59)</sup>

$1 \times 10^6$  IU/kg以上で脾臓の重量増加及び胚中心の反応性増生 (細網細胞及びリンパ芽球の増生)、 $3 \times 10^6$  IU/kg以上でALT (GPT) 活性の上昇、 $10 \times 10^6$  IU/kgでAST (GOT) 活性の上昇が認められたが、肝の病理組織所見に変化はなかった。無毒性量は $1 \times 10^6$  IU/kg未満と推定された。

2) ラット (Wistar系) における 30 日間静脈内投与試験<sup>60)</sup>

$0.3 \times 10^6$  IU/kg以上で血小板数の減少及び脾臓のリンパ濾胞 (B細胞領域) の反応性増生、 $3 \times 10^6$  IU/kg以上でアルカリフォスファターゼ活性の上昇が認められたが、病理組織所見に変化はなかった。無毒性量は $0.3 \times 10^6$  IU/kg/day未満と推定された。

3) ラット (Wistar系) における 91 日間筋肉投与試験<sup>52)</sup>

$10 \times 10^6$  IU/kgで雌の摂餌量の一過性の減少、肝及び副腎の重量減少が認められたが、肝及び副腎の病理組織所見に変化はなかった。無毒性量は $3 \times 10^6$  IU/kg/dayと推定された。

4) カニクイザルにおける 5 週間筋肉内投与試験<sup>61)</sup>

$0.3 \times 10^6$  IU/kg以上でリンパ節の細網細胞の増生及び投与部位の血管周囲へのリンパ球浸潤、 $1 \times 10^6$  IU/kg以上で体重減少、BUNの上昇及び胸腺の退縮 (重量減少)、 $10 \times 10^6$  IU/kgで軟便及び摂餌量減少及び尿中ケトン体を認める例があった。無毒性量は $0.3 \times 10^6$  IU/kg未満と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験<sup>62~65)</sup>

妊娠前・妊娠初期、器官形成期及び周産期・授乳期のラット (SD系) に筋肉内投与した結果、最高用量の $10 \times 10^6$  IU/kgにおいても生殖能への影響、催奇形性、胎児致死作用並びに生後の成長及び発達への影響は認められなかった<sup>62~65)</sup>。

器官形成期のウサギ (NZW種) に筋肉内投与した結果、母獣では、 $1 \times 10^6$  IU/kg以上で体重増加抑制傾向と摂餌量の減少が認められ、最高用量である $10 \times 10^6$  IU/kgでは少数例の死亡が認められた。また、胎児では、 $3 \times 10^6$  IU/kg以上で吸収・死亡胚率の増加傾向が認められたが、催奇形性はみられなかった。母獣における無毒性量は $0.1 \times 10^6$  IU/kg、胎児における無毒性量は $1 \times 10^6$  IU/kgと推定された<sup>65)</sup>。

## (4) その他の特殊毒性試験

## 1) 遺伝毒性試験

細菌（大腸菌、サルモネラ菌）を用いた復帰変異試験、哺乳動物培養細胞（チャイニーズハムスター由来肺由来のCHL細胞）を用いた染色体異常試験、細菌（枯草菌）を用いたDNA損傷試験のいずれにおいても遺伝毒性は認められなかった<sup>66)</sup>。

## 2) 溶血性試験

ヒト血液を用いて溶血性を検討したところ溶血性は認められなかった（ヒト血清アルブミンを含有する旧処方製剤）<sup>67)</sup>。

## 3) 抗原性試験

モルモット（Hartley系）にフロインド完全アジュバントと併用感作すると、製法上微量混在する可能性のある異種蛋白であるマウスIgG、HVJ、ハムスター血清（HS）孵化鶏卵漿尿液のうち、マウスIgG及びHSの免疫原性が $50 \times 10^6$  IU/匹（単位体重あたり臨床投与量の1,000倍以上）で認められた。しかし、その異種蛋白のアナフィラキシー誘発原性は、臨床用量に混在する可能性のある量の100倍でも認められなかった<sup>68~70)</sup>。

## 4) 局所刺激性試験

ウサギ（NZW種）を用いた筋肉内及び皮下単回投与試験及び眼粘膜刺激性試験のいずれにおいても局所刺激性は認められなかった<sup>71~73)</sup>。（なお、現行製剤とヒト血清アルブミンを含有する旧処方製剤においてウサギの筋肉内及び皮下投与部位の刺激性に差は認められなかった<sup>74, 75)</sup>。）

## 5) シミュレーション試験

マウス新生児（C3H系）にマウス・インターフェロンを $10 \times 10^6$  U/kg投与した。生後0日から8日に投与した動物に影響は認められなかった。生後0日から29日に投与した動物では、脾臓のうっ血を除けば主要器官の組織像にも異常は認められなかったが、貧血、白血球数及び血小板数の減少が認められた<sup>76)</sup>。

## (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：オーアイエフ注射用250万IU、オーアイエフ注射用500万IU、オーアイエフ注射用1000万IU  
「生物由来製品」、「劇薬」、「処方せん医薬品」  
有効成分：インターフェロン アルファ（BALL-1）  
「劇薬」

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（外箱等に表示）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて  
該当しない
- (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）  
該当しない

### 5. 承認条件等

《C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く）》  
セロタイプ（ジェノタイプ）別、ウイルス量別の治療成績が十分とは言い切れないことから、市販後臨床試験を含む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小児も含め速やかに行い、その結果を遅滞なく報告の上、適宜添付文書等に反映すること。

### 6. 包装

オーアイエフ注射用250万IU：1バイアル  
オーアイエフ注射用500万IU：1バイアル  
オーアイエフ注射用1000万IU：1バイアル  
それぞれ溶解液として日本薬局方「注射用水」1mLを添付している。

### 7. 容器の材質

オーアイエフ注射用 250 万 IU・500 万 IU・1000 万 IU

	材質
キャップ	ポリプロピレン アルミ
ゴム栓	ゴム
バイアル	ガラス

添付溶解液

	材質
アンプル	ガラス

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同効薬：インターフェロン アルファ（NAMALWA）、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、  
インターフェロン アルファコン-1（遺伝子組換え）、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

昭和 63 年 6 月 28 日（国内開発）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
オーアイエフ注射用250万IU	2009年 7月 2日	22100AMX01752000
オーアイエフ注射用500万IU	2009年 7月 2日	22100AMX01702000
オーアイエフ注射用1000万IU	2009年 7月 2日	22100AMX01753000

旧販売名：オーアイエフ 250 万 IU 承認年月日 1993 年 4 月 2 日  
 旧販売名：オーアイエフ 500 万 IU 承認年月日 1988 年 6 月 28 日  
 旧販売名：オーアイエフ 1000 万 IU 承認年月日 1995 年 9 月 7 日

## 11. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
オーアイエフ注射用250万IU	2009年 9月 25日（販売名変更による）
オーアイエフ注射用500万IU	2009年 9月 25日（販売名変更による）
オーアイエフ注射用1000万IU	2009年 9月 25日（販売名変更による）

旧販売名：オーアイエフ 250 万 IU 薬価基準収載年月日 1993 年 5 月 28 日  
 旧販売名：オーアイエフ 500 万 IU 薬価基準収載年月日 1988 年 8 月 22 日  
 旧販売名：オーアイエフ 1000 万 IU 薬価基準収載年月日 1995 年 12 月 1 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

## 〔オーアイエフ注射用250万IU〕

- 1993年 4月 2日：効能追加（「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」）  
 1994年 7月 1日：効能追加（「C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」）  
 1999年 3月12日：効能追加（「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く）」、「慢性骨髄性白血病」）  
 2006年 5月19日：用法及び用量変更（筋肉内注射及び皮下注射の両投与経路で使用可能）  
 但しC型慢性肝炎における小児での用法は皮下投与のみ。

## 〔オーアイエフ注射用500万IU〕

- 1993年 4月 2日：効能追加（「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」）  
 1994年 7月 1日：効能追加（「C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」）  
 1999年 3月12日：効能追加（「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く）」、「慢性骨髄性白血病」）  
 2006年 5月19日：用法及び用量変更（筋肉内注射及び皮下注射の両投与経路で使用可能）  
 但しC型慢性肝炎における小児での用法は皮下投与のみ。

## 〔オーアイエフ注射用1000万IU〕

- 1995年 9月 7日：効能追加（「C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」）  
 1999年 3月12日：効能追加（「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く）」）  
 2006年 5月19日：用法及び用量変更（筋肉内注射及び皮下注射の両投与経路で使用可能）  
 但しC型慢性肝炎における小児での用法は皮下投与のみ。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

販売名	効能・効果	再審査結果 公表年月日	再審査結果の内容
オーアイエフ注射用250万IU	B型慢性活動性肝炎 <sup>注1)</sup>	2002年8月8日	薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕
オーアイエフ注射用500万IU	腎癌	2000年3月8日	
	B型慢性活動性肝炎 <sup>注1)</sup>	2002年8月8日	
オーアイエフ注射用1000万IU	腎癌	2000年3月8日	
	B型慢性活動性肝炎 <sup>注1)</sup>	2002年8月8日	
	C型慢性活動性肝炎 <sup>注2)</sup>	2002年8月8日	

注1) 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2) C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

14. 再審査期間

効能・効果（再審査期間）	販売名		
	オーアイエフ 注射用 250 万 IU	オーアイエフ 注射用 500 万 IU	オーアイエフ 注射用 1000 万 IU
腎癌	—	6年間(1988年6月28日 ～1994年6月27日)	—
B型慢性活動性肝炎 <sup>注1)</sup>	4年間(1993年4月2日 ～1997年4月1日)	4年間(1993年4月2日 ～1997年4月1日)	—
C型慢性活動性肝炎 <sup>注2)</sup>	4年間(1994年7月1日 ～1998年6月30日)	4年間(1994年7月1日 ～1998年6月30日)	残期間(1995年9月7日 ～1998年6月30日)
C型慢性肝炎 <sup>注3)</sup>	6年間(1999年3月12日 ～2005年3月11日)	6年間(1999年3月12日 ～2005年3月11日)	6年間(1999年3月12日 ～2005年3月11日)
慢性骨髄性白血病	6年間(1999年3月12日 ～2005年3月11日)	6年間(1999年3月12日 ～2005年3月11日)	—

注1) 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2) C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

注3) C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

オーアイエフ 1000 万 IU の効能・効果である C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）、500 万 IU の効能・効果のうち腎癌、慢性骨髄性白血病及び C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）、また、オーアイエフ 250 万 IU の効能・効果のうち慢性骨髄性白血病及び C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）については、平成 18 年 3 月 16 日付 厚生労働省告示第 107 号（改正：平成 22 年 3 月 5 日付 厚生労働省告示第 76 号）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとする。

[参考]

在宅悪性腫瘍患者指導管理料

注 1 在宅における悪性腫瘍の鎮痛療法又は化学療法を行っている入院中の患者以外の末期の悪性腫瘍の患者に対して、当該療法に関する指導管理を行った場合に算定する。

注 2 (略)

→在宅悪性腫瘍患者指導管理料

1) 「在宅における悪性腫瘍の鎮痛療法又は化学療法」とは、末期の悪性腫瘍の患者であって、持続性の疼痛があり鎮痛剤の経口投与では疼痛が改善しないため注射による鎮痛剤注入が必要なもの又は注射による抗悪性腫瘍剤の注入が必要なものが、在宅において自ら実施する鎮痛療法又は化学療法をいう。

- 2) 1)の鎮痛療法とは、ブプレノルフィン製剤、ブトルファノール製剤、塩酸モルヒネ製剤、クエン酸フェンタニル製剤、複方オキシコドン製剤又はフルルビプロフェンアキセチル製剤を注射又は携帯型ディスプレイ注入ポンプ若しくは輸液ポンプを用いて注入する療法をいう。

(中略)

また、1)の化学療法とは、携帯型ディスプレイ注入ポンプ若しくは輸液ポンプを用いて中心静脈注射若しくは埋込型カテーテルアクセスにより抗悪性腫瘍剤を注入する療法又はインターフェロンアルファ製剤を多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病又は腎癌の患者に注射する療法をいう。

- 3) 対象となる悪性腫瘍の患者が末期であるかどうかは在宅での療養を行っている患者の診療を担う保険医の判断によるものとする。なお、化学療法の適応については、末期でない悪性腫瘍の患者も末期の悪性腫瘍の患者に準じて取り扱う。

(平 22. 3. 5. 保医発 0305 第 1 号)

## 16. 各種コード

販売名	HOT(9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
オーアイエフ注射用 250 万 IU	111647201	6399407D2049	621164701
オーアイエフ注射用 500 万 IU	111646501	6399407D1042	621164601
オーアイエフ注射用 1000 万 IU	111648901	6399407D3045	621164801

## 17. 保険給付上の注意

「特掲診療料の施設基準等」(平成 20 年 3 月 5 日 厚生労働省告示第 63 号) 別表 9 に規定されている。

(3) インターフェロンアルファ製剤については、C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(血中HCV RNA量が高い場合を除く。)を目的として単独投与に用いた場合及び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を目的として単独投与に用いた場合に限り算定する。なお、ペグインターフェロンアルファ製剤については算定できない。

平成22年3月5日 保医発第0305第1号

診療報酬の算定方法の制定等に伴う実施上の留意事項について

(第2章 第2部 第2節 第1款 C101 在宅自己注射指導管理料)

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 市田文弘ほか：肝胆膵, **32**(1), 101-127, 1996
- 2) 新島端夫：日本癌治療学会誌, **21**(6), 1277-1284, 1986
- 3) 市田文弘ほか：肝胆膵, **21**(3), 651-675, 1990
- 4) 市田文弘ほか：肝胆膵, **21**(4), 831-839, 199
- 5) 市田文弘ほか：肝胆膵, **22**(6), 979-1000, 1991
- 6) 白木和夫ほか：肝胆膵, **22**(4), 669-681, 1991
- 7) 服部 信ほか：臨牀と研究, **70**(11), 3613-3636, 1993
- 8) 市田文弘ほか：肝胆膵, **32**(1), 101-127, 1996
- 9) 木下盛敏ほか：医学と薬学, **41**(2), 325-329, 1999
- 10) 白木和夫ほか：小児科臨牀, **48**(8), 2067-2094, 1995
- 11) 高久史麿ほか：Biotherapy, **9**(4), 506-528, 1995
- 12) 上村朝輝ほか：社内資料(健全人に対する単回筋肉内投与試験), 1988
- 13) 螺良英郎：日本癌治療学会誌, **21**(5), 1049-1058, 1986
- 14) 市田文弘ほか：基礎と臨牀, **27**(8), 3181-3212, 1993
- 15) 北村 聖ほか：Biotherapy, **9**(4), 506-528, 1995
- 16) 市田文弘ほか：肝胆膵, **28**(3), 427-459, 1994
- 17) 佐藤俊一ほか：基礎と臨牀, **27**(9), 3727-3766, 1993
- 18) 益澤 学ほか：社内資料(38週間投与での100万IUと500万IUの比較), 1993
- 19) 中野 哲ほか：社内資料(長期投与試験-500万IUと1000万IUとの比較), 1993
- 20) 市田文弘ほか：肝胆膵, **22**(6), 979-1000, 1991
- 21) 延原正弘ほか：癌と化学療法, **13**(1), 134-138, 1986
- 22) 石井清士ほか：癌と化学療法, **12**(10), 1983-1989, 1985
- 23) 金森利至ほか：癌と化学療法, **13**(1), 127-133, 1986
- 24) 土本大介ほか：Biotherapy, **8**(6), 885-892, 1994
- 25) 柳原康夫ほか：癌と化学療法, **13**(2), 342-348, 1986
- 26) 宇津木照洋ほか：癌と化学療法, **12**(5), 1105-1110, 1985
- 27) 伊藤康彦ほか：基礎と臨牀, **27**(2), 459-462, 1993
- 28) 大庭義郎ほか：基礎と臨牀, **27**(2), 463-467, 1993
- 29) 加美川一夫ほか：社内資料(生物学的同等性試験), 2006
- 30) 倉谷伸治ほか：化学療法の領域, **5**(4), 674-680, 1989
- 31) Gotoh, A. et al. : J. Interferon Cytokine Res., **19**(2), 1117-1123, 1999
- 32) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報No. 118, 1993
- 33) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報No. 125, 1994
- 34) インターフェロン- $\alpha$ 副作用 2. 間質性肺炎, 監修：聖マリアンナ医科大学客員教授 静山会清川病院 飯野四郎 [大塚製薬(株) 1577]
- 35) 奥野裕康ほか：肝臓, **32**(2), 155-160, 1991
- 36) Atiba, J.O., et al. : Br. J. Clin. Pharmac., **23**, 715-719, 1987
- 37) Adachi, Y., et al. : Br. Med. J., **311**(7000), 292, 1995
- 38) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報No. 115, 1992
- 39) インターフェロン- $\alpha$ 副作用 11. 自殺企図, 監修：聖マリアンナ医科大学客員教授 静山会清川病院 飯野四郎 [大塚製薬(株) 2817]
- 40) インターフェロン- $\alpha$ 副作用 1. 精神症状, 監修：聖マリアンナ医科大学客員教授 静山会清川病院 飯野四郎 [大塚製薬(株) 1531]
- 41) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報No. 117, 1992
- 42) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報No. 107, 1991
- 43) インターフェロン- $\alpha$ 副作用 4. 甲状腺機能異常, 監修：聖マリアンナ医科大学客員教授 静山会清川病院 飯野四郎 [大塚製薬(株) 1616]

- 44) インターフェロン- $\alpha$ 副作用 5. 自己免疫性疾患の誘発, 監修: 聖マリアンナ医科大学客員教授 静山会清川病院 飯野四郎 [大塚製薬(株) 1659]
- 45) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報No. 133, 1995
- 46) インターフェロン- $\alpha$ 副作用 7. 耐糖能異常の悪化, 監修: 聖マリアンナ医科大学客員教授 静山会清川病院 飯野四郎 [大塚製薬(株) 1903]
- 47) インターフェロン- $\alpha$ 副作用 3. 白血球減少・血小板減少, 監修: 聖マリアンナ医科大学客員教授 静山会清川病院 飯野四郎 [大塚製薬(株) 1595]
- 48) インターフェロン- $\alpha$ 副作用 6. 腎障害・蛋白尿, 監修: 聖マリアンナ医科大学客員教授 静山会清川病院 飯野四郎 [大塚製薬(株) 1829]
- 49) インターフェロン- $\alpha$ 副作用 9. 循環器疾患, 監修: 聖マリアンナ医科大学客員教授 静山会清川病院 飯野四郎 [大塚製薬(株) 2225]
- 50) 芦田義和ほか: 社内資料(一般薬理作用), 1985
- 51) 佐藤正巳ほか: 社内資料(一般薬理作用(追補)), 1987
- 52) 渋谷靖義ほか: 医薬品研究, 18(1), 60-78, 1987
- 53) 田中暢幸ほか: 医薬品研究, 17(2), 215-221, 1986
- 54) 田中暢幸: 社内資料(マウスにおける単回筋肉内投与毒性試験), 1986
- 55) 田中暢幸: 社内資料(マウスにおける単回静脈内投与毒性試験), 1986
- 56) 田中暢幸: 社内資料(マウスにおける単回経口投与毒性試験), 1986
- 57) 渋谷靖義ほか: 社内資料(ラットにおける単回毒性試験), 1986
- 58) 大井明英: 社内資料(ラットにおける単回皮下投与毒性試験), 1991
- 59) 田中暢幸ほか: 医薬品研究, 17(2), 222-233, 1986
- 60) 渋谷靖義ほか: 社内資料(ラットにおける30日間静脈内投与毒性試験), 1981
- 61) 高橋伸夫: 社内資料(カンクイザルにおける5週間筋肉内投与毒性試験), 1985
- 62) 古橋忠和ほか: 医薬品研究, 17(2), 234-245, 1986
- 63) 渋谷靖義ほか: 医薬品研究, 18(1), 60-78, 1987
- 64) 古橋忠和ほか: 医薬品研究, 17(2), 246-260, 1986
- 65) 大井明英ほか: 基礎と臨床, 21(6), 2626-2638, 1987
- 66) 伊藤俊明ほか: 医薬品研究, 17(2), 208-214, 1986
- 67) 本間美之ほか: 社内資料(ヒト血液溶血性試験), 1982
- 68) 中桐直人: 社内資料(抗原性試験), 1985
- 69) 中桐直人: 社内資料(夾雑物質の抗原性試験), 1985
- 70) 中桐直人: 社内資料(夾雑物質の抗原性試験(その2)), 1985
- 71) 竹内雅也: 社内資料(ウサギにおける筋肉内投与局所刺激性試験), 1982
- 72) 伊藤典男: 社内資料(ウサギにおける皮下投与局所刺激性試験), 1990
- 73) 田中暢幸: 社内資料(ウサギにおける眼粘膜刺激性試験), 1984
- 74) 橋本一也: 社内資料(ウサギにおける筋肉内投与局所刺激性試験(処方変更品)), 1999
- 75) 橋本一也: 社内資料(ウサギにおける皮下投与局所刺激性試験(処方変更品)), 1999
- 76) 渋谷靖義ほか: 社内資料(マウス新生児投与試験), 1985

## 2. その他の参考文献

## 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  
該当資料なし

## XIII. 備考

---

その他の関連資料  
該当資料なし

## 版数表示

### オーアイエフ インタビューフォーム

---

2003年5月	8-0	(改訂第8版)	
2003年10月	9-0	(改訂第9版)	
2004年2月	9-1		
2005年6月	10-0	(改訂第10版)	
2006年9月	11-0	(改訂第11版)	
2006年12月	12-0	(改訂第12版)	
2008年9月	13-0	(改訂第13版)	
2009年5月	13-1		
2010年7月	14-0	(改訂第14版)	I F 記載要領 2008 に準拠して作成
2010年8月	15-0	(改訂第15版)	