

天然型インターフェロン- α 製剤

※※

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

オーアイエフ®注射用 250万IU

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)注射用凍結乾燥製剤

OIF®

	オーアイエフ 注射用250万IU	オーアイエフ 注射用500万IU
承認番号	22100AMX01752	22100AMX01702
薬価収載	2009年 9月	2009年 9月
販売開始	1993年10月	1988年12月
効能追加	1999年 3月	1999年 3月
再審査結果	2002年 8月	2002年 8月

貯 法：室温保存
 使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

WD61B2B03

【警告】

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、「**使用上の注意**」に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。〔**重大な副作用**〕の項参照

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1.小柴胡湯を投与中の患者〔**3.相互作用**〕の項参照)
- 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。〕
- 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

※※【組成・性状】

1.組成

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」1 mL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		
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	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ドライウイルス、マウスハイブリドマ由来のモノクローナル抗体を使用している。なお、センドラ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.製剤の性状

本剤は、白色の粉末又は塊状の凍結乾燥製剤である。

溶解後の溶液

溶状：無色澄明 pH：6.0～7.5
 浸透圧比：0.9～1.2 (生理食塩液に対する比)

※※【効能・効果】

オーアイエフ注射用250万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
- 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

オーアイエフ注射用500万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
- 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
- 腎癌

《効能・効果に関連する使用上の注意》

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数などにより、**肝硬変でない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、500万国際単位投与で4.0%(2/50例)、1000万国際単位投与で25.0%(1/4例)であり、うちジェノタイプII(1b)(セログループI)型では500万国際単位投与で0.0%(0/43例)、1000万国際単位投与で25.0%(1/4例)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例)であり、いずれも500万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。

※※【用法・用量】

- 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10万国際単位を連日又は週3回皮下注射する。但し上限500万国際単位とする。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 $3,000 \sim 5,000/\text{mm}^3$ を目標に、1日1回500万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(オーアイエフ注射用500万IUのみ)
通常、成人には1日1回500万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。

《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。
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。

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。

※〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) アレルギー素因のある患者
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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ブリック試験を行うことが望ましい。
- (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。
- (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。
- (5) 本剤を腎痛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。
- (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。
- (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。
- (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。

- (9) 本剤を自己投与させる場合、患者に投与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。

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。

(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
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。

4. 副作用^{1～6, 8～15)}

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。

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺炎（0.1～5%未満）、肺線維症（0.1%未満）：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。
- 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）
- 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。
- 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。
- 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/mm³未満〕、血小板減少〔50,000/mm³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。

- 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。
- 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。
- 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行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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〔8. 適用上の注意〕の項参照)。
- 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。

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

(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 ^{注1)}	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 ^{注2)}		発疹、痒痒感、蕁麻疹、湿疹等	

種類/頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
血液 ^{注3)}	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 ^{注4)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、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 ^{注5)} 、硬性白班、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)、口渴、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
膵臓	急性膵炎 ^{注6)} *		
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、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減量又は休業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

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。

6. 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にのみ投与すること。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。)
- (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。〕

7. 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。)

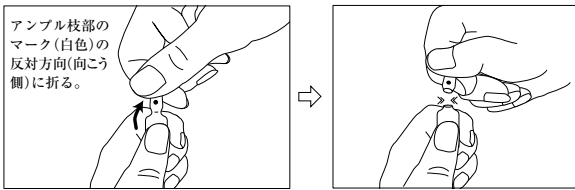
8. 適用上の注意

- (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：アンプルのカット方法＞



- (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。

9. 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。]

〔薬物動態〕

健康成人男子に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結果、両投与経路は生物学的に同等であった。

投与経路	被験者数	t _{max} (時間)	C _{max} (IU/mL)	t _{1/2} (時間)	AUC _{36hr} (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-α濃度はELISA法で測定。値は平均値±標準偏差

〔臨床成績〕

1. B型慢性活動性肝炎¹⁻⁴⁾

- (1)全国26施設にて行われた臨床試験において、250万～500万国単位投与により、DNAポリメラーゼ値の改善が87.9% (58/66例)に認められ、陰性化率は34.8%(23/66例)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例)、HBe抗体陽性化(SC)率は21.1%(8/38例)であり、SN例の77.8%(14/18例)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。
 (2)小児に対する臨床試験において、10万国単位/kg投与により、DNAポリメラーゼ値の改善が100%(27/27例)に認められ、陰性化率は85.2%(23/27例)であった。

2. C型慢性肝炎⁵⁻⁸⁾

- (1)500万～1000万国単位を16週間以上投与した症例626例中、投与終了後6ヵ月以上ALT (GPT)の持続正常化が認められた率は、500万国単位で40.5%(213/526例)、1000万国単位で47.0%(47/100例)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10⁸copies/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500万国単位でともに0%(0/2例)、1000万国単位で肝機能改善度は0%(0/1例)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)。

投与量別・ジェノタイプ別・ウイルス量別 (10⁶copies/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 (10⁶copies/mLはアンプリコア-M法の約300Kcopies/mLに相当。また10⁶copies/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10⁶未満と10⁶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 (10⁷copies/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 (10⁷copies/mLはアンプリコア-M法の約1,000Kcopies/mLに相当。また10⁷copies/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10⁷未満と10⁷以上で集計に加えた。)

- (2)小児に対する臨床試験において、10万国単位/kg投与(最高500万IU/body)により投与終了後6ヵ月以上ALT (GPT)の持続正常化が認められた率は54.5%(18/33例)であった。また、投与終了後6ヵ月目のHCV RNA陰性化率は52.0%(13/25例)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 (10⁶copies/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 (10⁶copies/mLはアンプリコア-M法の約300Kcopies/mLに相当。また10⁶copies/mLオーダーはプローブ法では0.6～16Meq/mLに分布した。)

3. 慢性骨髄性白血病⁹⁾

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例)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例)であった。

4. 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¹⁰⁾。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例)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例)、肺に対して14.3%(1/7例)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例)、骨に対して15.8%(3/19例)、リンパ節に対して9.1%(1/11例)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例)、肺に対して30.0%(3/10例)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)

〔薬効薬理〕

1. 抗腫瘍作用¹⁶⁻¹⁸⁾

- ・ヒト腎癌由来細胞株ACHN細胞に対し、 1×10^3 IU/mLでcytostaticに、 1×10^4 IU/mLでcytotoxicに作用することが認められている (*in vitro*)。また、ヌードマウスに移植したACHN細胞の増殖に対し 5×10^5 IU/bodyで有意な抑制効果が認められている (*in vivo*)。
- ・慢性骨髄性白血病 (CML) 由来細胞株JOSK-M、KU-812に対し、JOSK-Mでは1 IU/mL (IC_{50} : 約20 IU/mL) より、KU-812では100 IU/mLより有意な増殖抑制効果が認められている (*in vitro*)。また、慢性期CML患者由来の骨髄単核細胞に対し、濃度依存的な増殖抑制効果が認められている (*in vitro*)。

2. 免疫増強作用^{19, 20)}

ヒトのNK活性の増強作用が認められている (*in vitro*)。また、活性化されたNK細胞は、広い細胞障害スペクトラムを持つことが認められている。更に、ヒト末梢血単球の殺腫瘍作用を増強することが認められている (*in vitro*)。

3. 抗ウイルス作用^{21, 22)}

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、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、麻疹ウイルス、パラインフルエンザウイルス及びムンプスウイルス等のDNA及びRNAウイルスに対し、抗ウイルス効果が認められている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：インターフェロン アルファ (BALL-1)

〔Interferon Alfa (BALL-1)〕 (JAN)

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。

〔承認条件〕

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えないことから、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。

※※〔包装〕

オーアイエフ注射用 250万IU：

1バイアル (日本薬局方「注射用水」1mL添付)

オーアイエフ注射用 500万IU：

1バイアル (日本薬局方「注射用水」1mL添付)

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 市田文弘ほか：肝胆臓, 21(3), 651-675, 1990
- 2) 市田文弘ほか：肝胆臓, 21(4), 831-839, 1990
- 3) 市田文弘ほか：肝胆臓, 22(6), 979-1000, 1991
- 4) 白木和夫ほか：肝胆臓, 22(4), 669-681, 1991
- 5) 服部 信ほか：臨牀と研究, 70(1), 3613-3636, 1993
- 6) 市田文弘ほか：肝胆臓, 32(1), 101-127, 1996
- 7) 木下盛敏ほか：医学と薬学, 41(2), 325-329, 1999
- 8) 白木和夫ほか：小児科臨床, 48(8), 2067-2094, 1995
- 9) 高久史麿ほか：Biotherapy, 9(4), 506-528, 1995
- 10) 新島端夫：日本癌治療学会誌, 21(6), 1277-1284, 1986
- 11) 螺良英郎：日本癌治療学会誌, 21(5), 1049-1058, 1986
- 12) 平川公義：日本癌治療学会誌, 21(5), 1068-1074, 1986
- 13) 三島 豊：日本癌治療学会誌, 21(5), 1059-1067, 1986
- 14) 市田文弘ほか：基礎と臨床, 27(8), 3181-3212, 1993
- 15) 市田文弘ほか：肝胆臓, 28(3), 427-459, 1994
- 16) 石井清士ほか：癌と化学療法, 12(10), 1983-1989, 1985
- 17) 延原正弘ほか：癌と化学療法, 13(1), 134-138, 1986
- 18) 土本大介ほか：Biotherapy, 8(6), 885-892, 1994
- 19) 柳原康夫ほか：癌と化学療法, 13(2), 342-348, 1986
- 20) 宇津木照洋ほか：癌と化学療法, 12(5), 1105-1110, 1985
- 21) 伊藤康彦ほか：基礎と臨床, 27(2), 459-462, 1993
- 22) 大庭義郎ほか：基礎と臨床, 27(2), 463-467, 1993

文献請求先

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グラウンドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414