

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

遺伝子組換え型インターフェロン- α 製剤

アドバフェロン[®]皮下注 900

アドバフェロン[®]皮下注1200

アドバフェロン[®]皮下注1800

Advaferon[®] Subcutaneous Injection 900・1200・1800

剤 形	注射液		
製 剤 の 規 制 区 分	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	アドバフェロン皮下注900(0.3mL): 1バイアル中にインターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え)900万国際単位を含有する。 アドバフェロン皮下注1200(0.4mL): 1バイアル中にインターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え)1200万国際単位を含有する。 アドバフェロン皮下注1800(0.6mL): 1バイアル中にインターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え)1800万国際単位を含有する。		
一 般 名	和 名:インターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え)(JAN) 洋 名:interferon alfacon-1(genetical recombination)(JAN)		
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 年 月 日 発 売 年 月 日		アドバフェロン皮下注900	アドバフェロン皮下注1200・1800
	製 造 承 認 年 月 日	2004年 9 月15日	2003年12月10日
	薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2004年12月15日	2004年 6 月25日
	発 売 年 月 日	2004年12月15日	2001年12月 7 日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売:アステラス製薬株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先			
問 い 合 わ せ 窓 口	アステラス製薬株式会社 営業本部 DIセンター TEL 0120-189-371 医療関係者向けホームページ(astellas medical net) http://med.astellas.jp/		

本IFは2011年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

更に10年が経過した現在、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・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たな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A4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF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】

- ① IF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。
- ② IF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自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 注射剤の調製法 5
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 6
6. 溶解後の安定性 6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 6
8. 生物学的試験法 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 6
11. 力価 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 6
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 6
14. その他 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 7
2. 用法及び用量 7
3. 臨床成績 7

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 11
2. 薬理作用 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 15
2. 薬物速度論的パラメータ 16
3. 吸収 16

4. 分布 16
5. 代謝 18
6. 排泄 19
7. 透析等による除去率 19

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 20
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 20
5. 慎重投与内容とその理由 20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 22
7. 相互作用 23
8. 副作用 24
9. 高齢者への投与 34
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 34
11. 小児等への投与 34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 35
13. 過量投与 35
14. 適用上の注意 35
15. その他の注意 35
16. その他 35

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 36
2. 毒性試験 38

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 40
2. 有効期間又は使用期限 40
3. 貯法・保存条件 40
4. 薬剤取扱い上の注意点 40
5. 承認条件等 40
6. 包装 40
7. 容器の材質 40
8. 同一成分・同効薬 40
9. 国際誕生年月日 40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 40
11. 薬価基準収載年月日 40
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 41
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 41
14. 再審査期間 41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 41
16. 各種コード 41

目 次

17. 保険給付上の注意	41
--------------------	----

XI. 文 献

1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	44

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	45

XIII. 備 考

その他の関連資料	46
----------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インターフェロンアルファコン-1 (rIFN- α Con1) は米国アムジェン社により新規に開発された遺伝子組換え型インターフェロンであり、既存のインターフェロン製剤とほぼ同様の166個のアミノ酸残基を有し、その分子量は約19,500ダルトンである。本剤が開発された1982年当時、インターフェロンアルファについては13種類のサブタイプが知られていた。これら13種類のサブタイプのそれぞれのアミノ酸配列について、各位置で出現頻度の高いアミノ酸を選択することにより、本剤のアミノ酸配列を設計した。

本剤は、このアミノ酸配列に基づいて合成させたDNAを用いて、遺伝子組換え大腸菌発現系にて産生させたインターフェロンである。

本剤の抗ウイルス作用、細胞増殖抑制作用およびNK細胞活性化作用は、他の遺伝子組換え型インターフェロンアルファ(インターフェロンアルファ-2aおよびインターフェロンアルファ-2b)に比し、たん白量あたりの活性が高く、より少ないたん白量で他のインターフェロンアルファと同程度の有効性を得られることが示唆された。

また、本剤は既存のインターフェロン製剤よりも抗ウイルス作用が強い薬剤であり、現在その治療に苦慮している難治性C型慢性肝炎に対しても有効であることが期待され、1991年に米国アムジェン社は本剤の臨床開発を決定した。その後、米国において臨床開発が進められ、1996年4月にFDAへ許可申請を行い、1997年10月にC型慢性肝炎の効能・効果で許可を取得している。また、中国で1997年12月に、そして欧州(EMEA、主要15カ国)では1999年2月に許可を得ている。

本邦においては1993年より臨床開発を行い、2001年10月、原薬および製剤の製造承認を取得し、同年12月に「アドバフェロン注射液1200・注射液1800」の販売名で発売した。その後、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」に基づく販売名の製造承認を2003年12月に取得し、新販売名を「アドバフェロン皮下注1200・皮下注1800」とし、更に副作用発生時などの減量用として「アドバフェロン皮下注900」の製造承認を2004年9月に取得した。

製造販売後に594例の調査を実施し、2009年12月に再審査申請を行った結果、2010年12月に薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

アドバフェロンは、C型慢性肝炎における高ウイルス血症[※]まで視野に入れ治療できるインターフェロンです。

※HCV-RNA量がアンプリコアモニター法で100K copies/mL以上またはbranched DNA probe法で1Meq/mL以上

●C型慢性肝炎におけるGenotype 1b高ウイルス血症症例に高いCR率(16.7%)とALT正常化率(35.1%)を示します。

特に100～<700K copies/mL例では、CR率27.5%、ALT正常化率44.4%を示しました。

●低ウイルス血症症例でのCR率は73.3%でした。

●コンセンサス配列に基づきデザインされたインターフェロンで、優れた薬理作用を示します。*(in vitro, in vivo)*

●溶解不要の液剤です。しかも、液量が少ない($\frac{900}{0.3\text{mL}}$: $\frac{1200}{0.4\text{mL}}$ / $\frac{1800}{0.6\text{mL}}$)皮下注射剤です。

●ヒト血清由来アルブミンが添加されていない、国内で初めてのインターフェロン製剤です。

●副作用は、承認時までの臨床試験・安全性評価症例では全例(227例)、製造販売後の調査(臨床検査値異常を含む)では90.9%(540/594例)で認められた。

(再審査結果通知:2010年12月)

重大な副作用としては、間質性肺炎、抑うつ、自殺観念、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、脳出血、脳梗塞、敗血症、糖尿病(インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM))、甲状腺機能亢進並びに低下の発症又は悪化、乾癬の発症又は悪化、重篤な肝障害・自己免疫性肝炎の発症又は悪化、自己免疫減少によると思われる症状・徴候(溶血性

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性 (つづき)

貧血、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、重症筋無力症、多発性筋炎の悪化又は発症等)、高度の白血球減少($2,000/\text{mm}^3$ 未満)・血小板数減少($50,000/\text{mm}^3$ 未満)、心不全、心筋梗塞、消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎、網膜症、意識障害(失神、意識喪失)、せん妄(幻覚・妄想、興奮)、錯乱、見当識障害、痙攣、振戦、難聴、末梢神経障害、顔面神経麻痺、注射部位の壊死、皮膚潰瘍が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アドバフェロン皮下注900、アドバフェロン皮下注1200、アドバフェロン皮下注1800

(2) 洋名

Advaferon Subcutaneous Injection 900
Advaferon Subcutaneous Injection 1200
Advaferon Subcutaneous Injection 1800

(3) 名称の由来

Advanced Interferon(進化したインターフェロン)から命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

インターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え)(JAN)

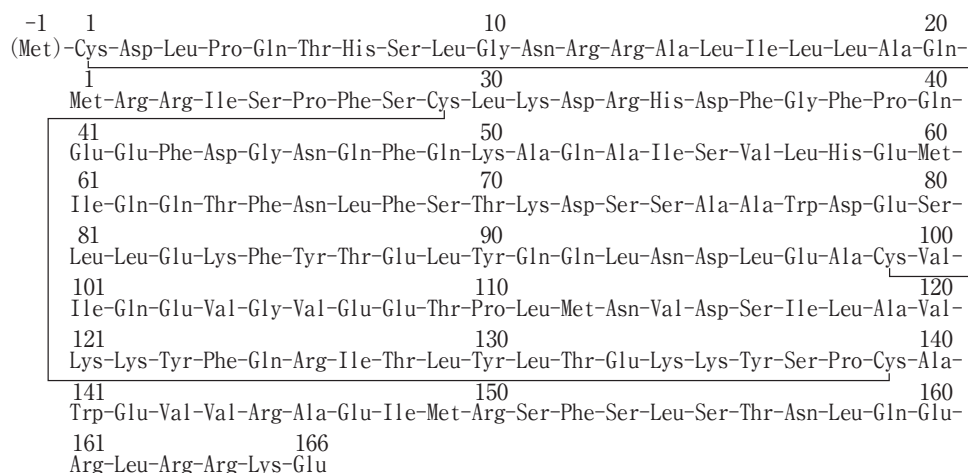
(2) 洋名(命名法)

Interferon Alfacon-1(Genetical Recombination)(JAN)
interferon alfacon-1(INN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{865}H_{1353}N_{235}O_{258}S_8$

分子量: 19429.21

(一部、N末端にメチオニンが付加した以下のものが含まれる。)

分子式: $C_{870}H_{1362}N_{236}O_{259}S_9$

分子量: 19560.41

5. 化学名(命名法)

該当しない

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号: YM643、AMJ-9301、CIFN、rIFN- α Con1、IFN-Con1、IFN- α Con1、rHuIFN- α Con1、r-HuCon-IFN(α)、r-IFN-Con1、r-HuIFN-Con1、Hu-C-IFN

略称: コンセンサスインターフェロン、Consensus interferon

7. CAS登録番号

118390-30-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	本品は無色澄明の液である。
(2) 溶解性	該当資料なし
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	pH:6.96～7.01(原液) 吸収スペクトル:280nm付近(吸収極大) 蛍光スペクトル:331nm付近(極大) SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE):分子量約20,000 円二色性:208nmおよび220nm付近(吸収極小スペクトル)
2. 有効成分の各種 条件下における安定性	(1) 長期保存試験 ポリプロピレン製ボトル、2～8℃、暗所における36ヵ月の長期保存試験では、酸化体およびその他の不純物増加が認められたが、品質を保証できる範囲の変化であった。 [測定項目] 同一性試験、pH、類縁物質1、類縁物質2、二量体・多量体、エンドトキシン、無菌試験、たん白質濃度、力価 (2) 苛酷試験 ポリプロピレン製ボトル、27℃～30℃、暗所における12ヵ月の試験では、分解物の生成、二量体・多量体の増加、および力価の低下が認められた。 ガラス製バイアル、15℃、暗所における8週間の試験では、各測定項目で変化は見られなかった。27～30、37および45℃における試験では、各測定項目で変化が見られた。 [測定項目] pH、等電点電気泳動、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)/銀染色、逆相クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、たん白質濃度、力価
3. 有効成分の確認試験法	ペプチドマップ試験 たん白質を酵素により断片化し、液体クロマトグラフ法によりその溶出パターンを調べるペプチドマップ試験法で確認する。
4. 有効成分の定量法	1) たん白質濃度 吸光度測定法 2) 力価 力価試験用細胞として攻撃用ウイルスを用い、抗ウイルス活性測定法で求める。

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:注射剤

販 売 名	有効成分1バイアル中の含量 インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え)	色・形状
アドバフェロン皮下注900	900万国際単位(0.3mL)	無色澄明の液
アドバフェロン皮下注1200	1200万国際単位(0.4mL)	
アドバフェロン皮下注1800	1800万国際単位(0.6mL)	

容器:無色バイアル

(2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等

pH:6.8～7.2

浸透圧比:約1(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

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

〔アドバフェロン皮下注900〕

1バイアル中にインターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え) 900万国際単位を含有

〔アドバフェロン皮下注1200〕

1バイアル中にインターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え) 1200万国際単位を含有

〔アドバフェロン皮下注1800〕

1バイアル中にインターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え) 1800万国際単位を含有

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成13年10月1日 日薬連発第712号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成14年3月13日 日薬連発第170号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

リン酸二水素ナトリウム一水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、等張化剤

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験*		2～8℃、暗所	無色バイアル + 紙ケース	24ヵ月	純度試験で酸化体及びその他の不純物の増加が認められたが、品質を保証できる範囲の変化であった。また、別途実施した倒立試験により、製剤と栓との相互作用は認められなかった。
苛酷試験	温度	25℃、暗所	無色バイアル + 紙ケース	6ヵ月	純度試験で類縁物質の増加および酸化体、その他の不純物の増加および力価の低下が認められ ^{b)} 、温度による影響が確認された。
	光	25℃ ^{a)} 、 1000ルクス	無色バイアル	2ヵ月	純度試験で類縁物質の増加および酸化体、その他の不純物の増加および二量体・多量体の増加および力価の低下 ^{b)} が認められた。
		25℃ ^{a)} 、 1000ルクス	無色バイアル + 紙ケース	2ヵ月	

〔測定項目〕

性状、同一性試験、pH、浸透圧比、類縁物質1、類縁物質2、二量体・多量体、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、エンドトキシン、無菌試験、異常毒性否定試験、たん白質量、力価

a) 900万国際単位では温度設定を実施していない。

b) 900万国際単位では力価低下は認められていない。

* 最終包装形態による試験

なお、冷蔵輸送中(1800万国際単位、静岡県焼津市と茨城県つくば市の間の10往復)の安定性試験では、測定した全ての試験項目(性状、類縁物質1、類縁物質2、二量体・多量体、力価)において変化は認められなかった。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

「Ⅲ. 有効成分の定量法-2)力価」(4ページ)の項に準じる。

9. 製剤中の有効成分の 確認試験法

抗インターフェロン抗体によって抗ウイルス活性が中和される。

10. 製剤中の有効成分の 定量法

「Ⅲ. 有効成分の定量法-2)力価」(4ページ)の項に準じる。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性の ある夾雑物

類縁物質1(還元条件、非還元条件)、類縁物質2(酸化体、その他不純物)、二量体・多量体

13. 治療上注意が必要な 容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤の投与にあたっては、本剤単独投与時の下記の臨床成績を参照の上、適用を考慮すること。

1800万国単位を投与した承認時までの臨床試験におけるHCV-RNA陰性化率は、アンプリコアHCVモニター法で 10^5 コピー/mL以上の症例で22.9% (25/109)、そのうちジェノタイプⅡ (1b) 型 (セログループ1) の症例では14.8% (12/81) であった。〔臨床成績〕の項 (7ページ) 参照)

2. 用法及び用量

使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。

通常、成人には1日1回1200万～1800万国単位を連日又は週3回皮下投与する。

〈用法・用量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24週で効果が認められない場合には投与を中止すること。〔重要な基本的注意 (2) 〕 (22ページ) 及び〔臨床成績〕の項参照)

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

承認時までの臨床試験において、投与24週後のHCV-RNA陰性化を指標とする有効率を試験別にみると、第Ⅱ相試験では低ウイルス血症、高ウイルス血症の有効率はそれぞれ66.7% (4/6例)、30.4% (7/23例) であった¹⁾。第Ⅲ相試験では、低ウイルス血症、高ウイルス血症の有効率は、表に示す通りであった²⁻⁴⁾。また、試験全体の有効率は、低ウイルス血症71.4% (40/56例)、高ウイルス血症24.1% (34/141例) であり、全体の有効率は、37.6% (74/197例) であった。製造販売後の特定使用成績調査において、低ウイルス血症、高ウイルス血症のHCV-RNA陰性化を指標とする有効率はそれぞれ64.7% (97/150例)、37.3% (113/303例) であった。

		第Ⅱ相試験 ^{注1)}	第Ⅲ相比較試験 ^{注2)}	第Ⅲ相試験 低ウイルス ^{注2)}	第Ⅲ相試験 再治療 ^{注2)}	承認時までの臨床試験合計	特定使用成績調査 ^{注3)}
		900～2100万IU	1800万IU	1200万IU	1800万IU		
高ウイルス血症全体		30.4% (7/23例)	21.7% (18/83例)	22.2% (2/9例)	26.9% (7/26例)	24.1% (34/141例)	37.3% (113/303例)
ジェノタイプ	Ⅱ型 (1b)	11.8% (2/17例)	16.7% (11/66例)	0% (0/6例)	6.7% (1/15例)	13.5% (14/104例)	16.4% (22/134例)
	Ⅲ・Ⅳ型 (2a・2b)	83.3% (5/6例)	41.2% (7/17例)	66.7% (2/3例)	54.5% (6/11例)	54.1% (20/37例)	53.8% (91/169例)
低ウイルス血症		66.7% (4/6例)	63.6% (7/11例)	73.3% (22/30例)	77.8% (7/9例)	71.4% (40/56例)	64.7% (97/150例)
合 計		37.9% (11/29例)	26.6% (25/94 ^{注4)} 例)	61.5% (24/39例)	40.0% (14/35例)	37.6% (74/197例)	46.5% (234/503 ^{注5)} 例)

注1) HCV-RNA量がCART-PCR法で $10^{5.5}$ コピー/50 μ L未満を低ウイルス血症、 $10^{5.5}$ コピー/50 μ L以上を高ウイルス血症とした。

注2) HCV-RNA量がアンプリコアHCVモニター法で 10^5 コピー/mL未満を低ウイルス血症、 10^5 コピー/mL以上を高ウイルス血症とした。

注3) HCV-RNA量がオリジナル法及びハイレンジ法で100KIU/mL未満、DNAプローブ法で1Meq/mL未満を低ウイルス血症、それ以上を高ウイルス血症とした。

注4) 投与前のウイルス量が未測定であった1例を除く。

注5) ジェノタイプ不明等の50例を含む。

承認時までの臨床試験における投与方法: 2週間連日投与後週3回投与22週間 (一部24週間)

[Suzuki, H. et al.: Hepatology Research. 15:64, 1999]

[Suzuki, H. et al.: Hepatology Research. 22:1, 2002]

[鈴木 宏 他: 医学と薬学. 46(2):203, 2001]

[鈴木 宏 他: 医学と薬学. 46(2):215, 2001]

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験： 忍容性試験

健康成人男子33例(本剤25例、プラセボ8例)を対象として、本剤の単回皮下投与試験を行った。本試験ではアドバフェロン100万国単位群より投与を開始し、忍容性を確認しながら300万国単位、600万国単位、最高900万国単位群へと漸次増量することによって、本剤の忍容性および体内動態について検討した。

その結果、アドバフェロンの単回皮下投与により認められた自他覚所見(インフルエンザ様症状等)および臨床検査値異常は、既存のインターフェロン製剤投与時においても認められるものであり、本剤に特異的なものは認められなかった⁵⁾。

[Azuma, J.:薬理と治療. 27:451,1999]

(4) 探索的試験： 用量反応探索試験

インターフェロン治療を受けたことがないC型慢性肝炎患者61例を対象として、アドバフェロンの2週間連日皮下投与を行う「短期投与試験」、ならびに引き続いて24週3回皮下投与を行う「長期投与試験」を行った。

本試験ではアドバフェロン900万国単位群より投与を開始し、安全性を確認しながら1200万国単位、1500万国単位、1800万国単位、最高2100万国単位群へと漸次増量することによって、本剤の安全性および有効性について検討した。

その結果、900万～2100万国単位群におけるITT評価対象症例での長期投与終了後24週目のHCV-RNA陰性化率は37.9% (11/29例)であり、本剤投与前のHCV-RNA量(competitive RT-PCR法)が $10^{5.5}$ copies/50 μ L以上の高ウイルス血症患者においては30.4% (7/23例)であった。

また、900万国単位群におけるITT評価対象症例での長期投与終了後24週目のHCV-RNA陰性化率は28.6% (2/7例)であったのに対し、1200万～2100万国単位群では併せて40.9% (9/22例)と高い傾向を示しており、本剤1200万国単位が治療域下限であると考えられた。また、高ウイルス量群において本剤はHCV-RNA量の減少効果に有意な用量反応関係(短期終了時:p=0.002、長期投与終了時:p=0.049;Jonckheere-Terpstraの傾向性検定)が認められ、高用量であるほどより高い抗ウイルス活性を示すと考えられた。

一方、長期投与試験(24週間週3回皮下投与)においては、投与の中止または減量を要する等の忍容性に問題があると考えられる症例が、900万国単位、1200万国単位、1500万国単位、1800万国単位の各群でそれぞれ12.5% (1/8例)、25.0% (1/4例)、25.0% (2/8例)、22.2% (2/9例)であったのに比し、2100万国単位群では60.0% (3/5例)に認められたことから安全性の面で患者への負担が大きく、長期投与の臨床用量として推奨することはできないと判断された。

以上より、本剤の適切な治療域(投与量)は1200万～1800万国単位であると推定された。

なお、本試験において、既存のインターフェロン製剤では報告されていない本剤に特異的な副作用および臨床検査値異常は認められなかった^{1,6)}。

[Suzuki, H. et al.:Hepatology Research. 15:64, 1999]

[社内資料]

注) 本剤の承認された用法・用量は「1日1回1200万～1800万国単位を連日又は週3回皮下投与」である。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量 反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

無作為割付比較試験(高ウイルス血症)²⁾

インターフェロン治療を受けたことがなく、HCV-RNA量がアンプリコアモニター法で 10^5 (100K) copies/mL以上またはbranched DNA probe法で1 Meq/mL以上であるC型慢性肝炎の高ウイルス血症患者207例を対象として、アドパフェロン1800万国単位投与の有効性を客観的に検証するために、インターフェロンアルファ (NAMALWA) 900万国単位を対照とした多施設共同無作為割付比較試験を実施した。

なお、本剤とインターフェロンアルファ (NAMALWA) は単位が異なるため、投与量を直接比較することは難しいが、たん白量として比較した場合、本剤1800万国単位は $18\mu\text{g}$ 、インターフェロンアルファ (NAMALWA) 900万国単位は $45\mu\text{g}$ であった。

投与方法は両薬剤投与群ともに、連日投与を2週間行った後に22週間の週3回投与を行った。その結果、HCV-RNAの陰性化による評価において「有効」と判定された症例は、アドパフェロン群26.3% (25/95例)であった。

難治性のC型慢性肝炎[高ウイルス血症 (10^5 (100K) copies/mL以上)かつgenotype II (1b)型]患者における有効率はアドパフェロン群16.7% (11/66例)と、優れたHCV-RNA陰性化効果を示し、難治性C型慢性肝炎に対する本剤の有効性が認められた。

安全性に関しては、有害事象および臨床検査値異常変動がほぼ全例に発現した。

[Suzuki, H. et al.:Hepatology Research. 22:1, 2002]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

① 一般臨床試験(低ウイルス血症)³⁾

インターフェロン治療を受けたことがなく、HCV-RNA量がアンプリコアモニター法で 10^5 (100K) copies/mL未満またはbranched DNA probe法で1 Meq/mL未満であるC型慢性肝炎の低ウイルス血症患者47例を対象として、本剤1200万国単位投与の臨床的有用性を検討した。

その結果、HCV-RNAの陰性化による評価において、本剤の有効率は61.5% (24/39例)、本剤の投与開始時HCV-RNA量が 10^5 copies/mL以上であった9例を除いた場合の有効率は73.3% (22/30例)であり、本剤1200万国単位投与で高い有効率が得られた。

安全性に関して、有害事象および臨床検査値異常変動が、ほぼ全例に発現したが、既存のインターフェロン製剤とほぼ同様のものと考えられた。

[鈴木 宏 他:医学と薬学. 46(2):203, 2001]

② 一般臨床試験 2(再治療)⁴⁾

インターフェロン治療を受けたことがあり、一度はALT (GPT)の正常化またはHCV-RNA量の陰性化が認められたが、最終的にウイルス駆除には至らなかったC型慢性肝炎患者39例を対象として、本剤1800万国単位投与によるインターフェロン再治療時の臨床的有用性を検討した。

その結果、HCV-RNAの陰性化による評価において、本剤の有効率は40.0% (14/35例)であった。安全性に関して、有害事象および臨床検査値異常変動が全例に発現したが、既存のインターフェロン製剤とほぼ同様のものと考えられた。

[鈴木 宏 他:医学と薬学. 46(2):215, 2001]

V. 治療に関する項目

(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)

製造販売後に使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施していない。

特定使用成績調査は1件実施している。

(次項「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」参照)

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

＜特定使用成績調査＞⁷⁾

製造販売後に特定使用成績調査1件を実施した。

承認時の審査において承認用量が異なる海外臨床試験成績は参考資料とされ、国内の臨床試験における承認用量での投与症例数が十分ではなかったため承認条件が付帯された。

【承認条件】

セロタイプ(ジェノタイプ)別、ウイルス量別の治療成績が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。

この承認条件に基づき特定使用成績調査を実施し、安全性及び有効性の確認を行うと共に、承認時に指摘された問題点(抗体発現、長期投与の安全性等)につき検討した。

C型慢性肝炎患者594例を対象に本剤を投与した結果、承認時までの臨床試験における有効率を著しく下回ることとはなく、安全性においても副作用発現症例が承認時までの臨床試験を上回ることはなく特に問題となる症例もなかった。また、特別な背景を有する患者(高齢者・腎機能障害患者・長期使用例)においても新たな対応が必要な問題点は認められなかった。

なお、セロタイプ(ジェノタイプ)別、ウイルス量別の治療成績結果より、高ウイルス量の患者に対する本剤の効果は、他のIFN同様に単独療法では十分な有効性を期待できないことが確認されたため、添付文書の「効能・効果に関する使用上の注意」の項において注意喚起をし、臨床成績の項に特定使用成績調査の結果を追記した。加えて、承認時に指摘された問題点についても新たに対応が必要な点が認められなかったため、承認条件を満たしたものと判断された。

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

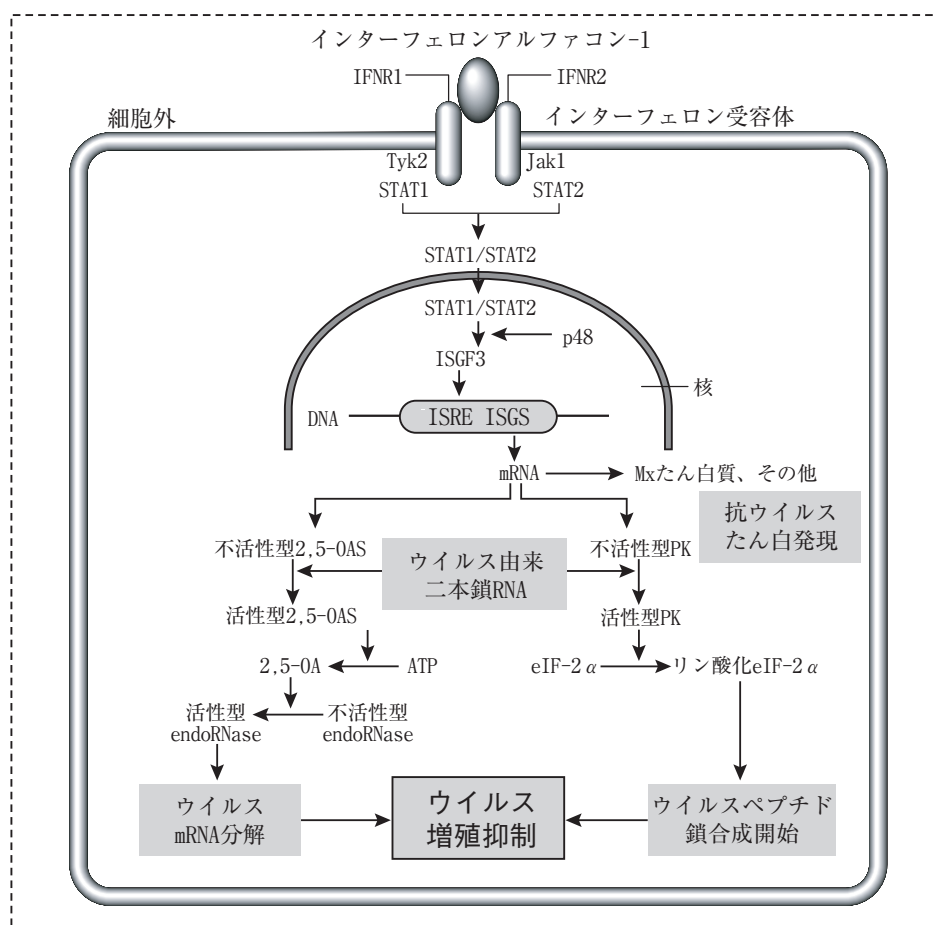
ペグインターフェロンアルファ、 インターフェロンアルファ
インターフェロンベータ、 インターフェロンガンマ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

インターフェロンは抗ウイルス作用を示すばかりでなく、細胞増殖抑制作用や免疫系調節作用等、多面的生物学的作用を有することが知られている^{8,9)}。

インターフェロンアルファコン-1の抗ウイルス作用は、Type I-インターフェロン受容体と結合することによって細胞内に誘導されてくる数種類のたん白質、2,5-OAS、プロテインキナーゼ、Mxたん白質などによりウイルスの複製が抑制されることによると推定されている。また、インターフェロンは免疫系調節作用としてNK活性増強、単球(マクロファージ)活性増強、細胞障害性T細胞活性増強、サイトカイン産生を誘導し、誘導されたNK細胞や単球(マクロファージ)などを介してウイルス感染細胞を障害すると考えられている^{10,11)}。



Goodbourn, S. et al.: Journal of General Virology, 81:2341, 2000.を参考に作成した。

Jak1: Janus kinase 1 (非受容体型チロシンリン酸化酵素。インターフェロンアルファの受容体への結合により活性化される)

Tyk2: Tyrosine Kinase 2 (Jak familyのひとつ。インターフェロンアルファの受容体への結合により活性化される)

STAT1/STAT2: Signal transducers and activators of transcription (STAT) 1およびSTAT2からなるヘテロ2量体。(Tyk2による受容体の部分リン酸化を通してSTAT2がドッキングされ、STAT2がリン酸化される。これによりSTAT2にSTAT1が結合し、STAT1はリン酸化されSTAT1/STAT2ヘテロ2量体が形成される)

p48: DNA結合たん白(核内へ移行したSTAT1/STAT2ヘテロ2量体に結合する)

ISGF3: Interferon-stimulated gene factor 3 (核内へ移行したSTAT1/STAT2とp48が会合したヘテロ3量体。ISREに結合し転写を活性化する)

ISRE: Interferon-stimulated response elements (ISGF3が結合するDNA領域)

ISG: Interferon-stimulated gene (インターフェロンによって誘導される遺伝子)

2,5-OAS: 2',5'-oligoadenylate synthetase

PK: p68 Protein kinase (たん白リン酸化酵素)

Mx: インフルエンザウイルス抵抗性たん白質

eIF: eukaryotic initiation factor (真核細胞のたん白質合成開始因子)

endoRNase: RNA分解酵素

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

1) 抗ウイルス作用

① 各種RNAウイルスにおける抗ウイルス作用 (*in vitro*)¹²⁾

細胞変性効果測定法により検討したところ、インターフェロンアルファコン-1は、各種ウイルス (RNA) 感染細胞において明らかな抗ウイルス作用を示した。

ウイルス	細胞 (由来)	比活性 (IU/mg)	
		インターフェロン アルファコン-1	インターフェロン アルファ (NAMALWA)
水疱性口内炎ウイルス ^{*1)} (VSV)	HeLa (ヒト頸癌)	6.3×10^8 [1]	1.7×10^8 [1/3.7]
	ME-180 (ヒト子宮頸癌)	2.3×10^8 [1]	5.6×10^7 [1/4.0]
	Vero (サル腎)	8.8×10^8 [1]	4.3×10^8 [1/2.0]
	BHK (ハムスター腎)	1.6×10^9 [1]	1.2×10^8 [1/13]
	L-929 (マウス結合組織)	3.6×10^8 [1]	6.0×10^8 [1/0.61]
	MDBK (ウシ腎)	1.3×10^8 [1]	7.8×10^7 [1/1.6]
黄熱病ウイルス ^{*1)} (YFV)	Vero (サル腎)	3.9×10^8 [1]	1.2×10^8 [1/3.3]
ウシ下痢ウイルス ^{*1)} (BVDV)	BT (ウシ鼻甲介)	1.0×10^7 [1]	6.1×10^6 [1/1.7]
セムリキ森林ウイルス ^{*1)} (SFV)	Vero (サル腎)	5.3×10^8 [1]	1.1×10^8 [1/4.8]
西部ウマ脳脊髄炎ウイルス ^{*1)} (WEEV)	Vero (サル腎)	4.3×10^8 [1]	9.4×10^7 [1/4.6]
脳心筋炎ウイルス ^{*1)} (EMCV)	MRC-5 (ヒト胎児肺)	2.6×10^8 [1]	8.4×10^7 [1/3.1]
ライノウイルス ^{*1)} (RV-1A)	KB (ヒト口腔癌)	1.7×10^8 ^{*2)} [1]	2.8×10^8 ^{*2)} [1/0.60]
呼吸器合胞体ウイルス ^{*1)} (RSV)	HEp-2 (ヒト喉頭癌)	8.0×10^8 [1]	2.3×10^8 [1/3.5]
ニューカッスル病ウイルス ^{*1)} (NDV)	Vero (サル腎)	4.5×10^8 [1]	1.1×10^8 [1/4.3]
A型インフルエンザウイルス ^{*1)} (IAV)	NDBK (ウシ腎)	2.4×10^8 [1]	1.3×10^8 [1/1.8]

比活性 (IU/mg) は薬物の力価 (Unit) を標準ヒトインターフェロンアルファ (Ga23-901-532) の力価を基に国際単位 (IU) に換算して表記した。

[] 内の数字はインターフェロンアルファコン-1を1としたときの相対効力を示す。

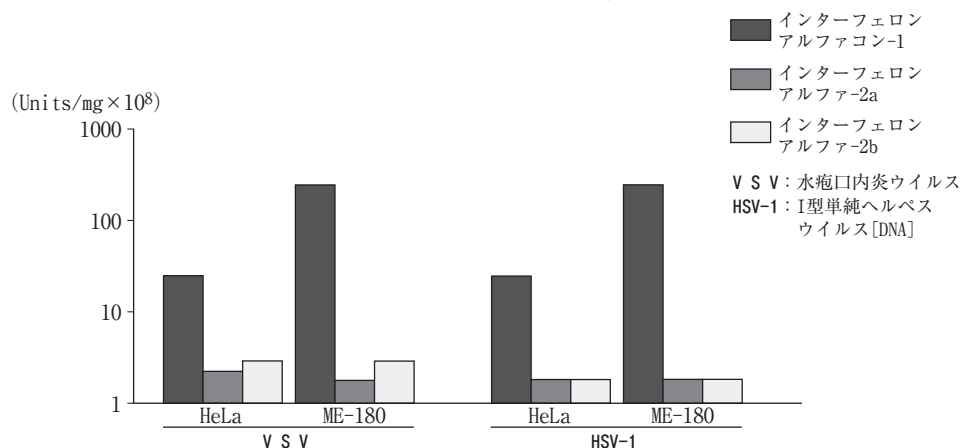
*1) 細胞変性効果測定法による。

*2) 標準ヒトインターフェロンアルファの力価を最小希釈倍率としたときの比活性を示す。

<参考>

I 型単純ヘルペスウイルスおよび水疱性口内炎ウイルスに対する抗ウイルス作用 (*in vitro*)¹³⁾
細胞変性効果測定法による I 型単純ヘルペスウイルスおよび水疱性口内炎ウイルスに対する抗ウイルス作用において、インターフェロンアルファコン-1は高い比活性を示した。

抗ウイルス作用 (*in vitro*)



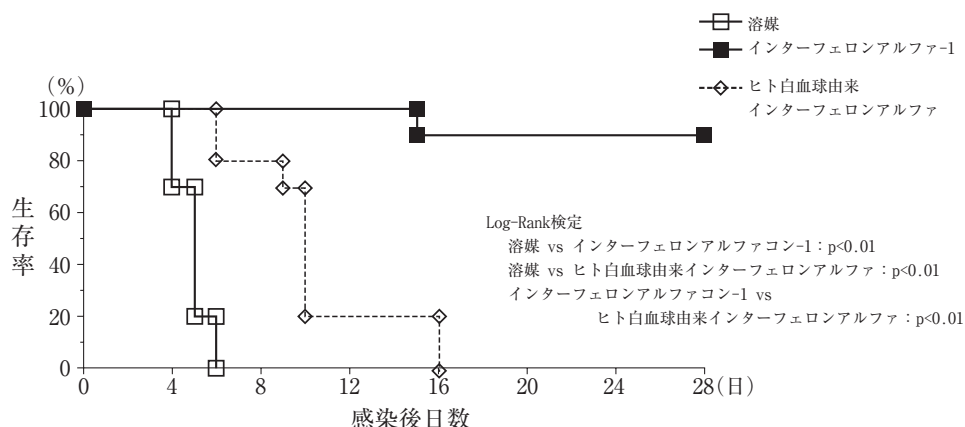
比活性 (IU/mg) は細胞変性効果測定法により、薬物の力価 (Unit) を標準ヒトインターフェロン-アルファ (Ga23-901-532) の力価を基に国際単位 (IU) に換算して表記した。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績 (つづき)

② 脳心筋炎ウイルス感染モデル(ハムスター)¹⁴⁾

ハムスター脳心筋炎ウイルス感染モデルにおいて、インターフェロンアルファ-1(10^5 IU/ハムスター)はウイルス感染6時間前単回腹腔内投与により、ウイルス感染を予防し生存率を有意に向上させた。その作用はヒト白血球由来インターフェロンアルファ(10^5 U/ハムスター)と比較して有意に強かった。

生存率に対する作用(ハムスター脳心筋炎ウイルス感染モデル)

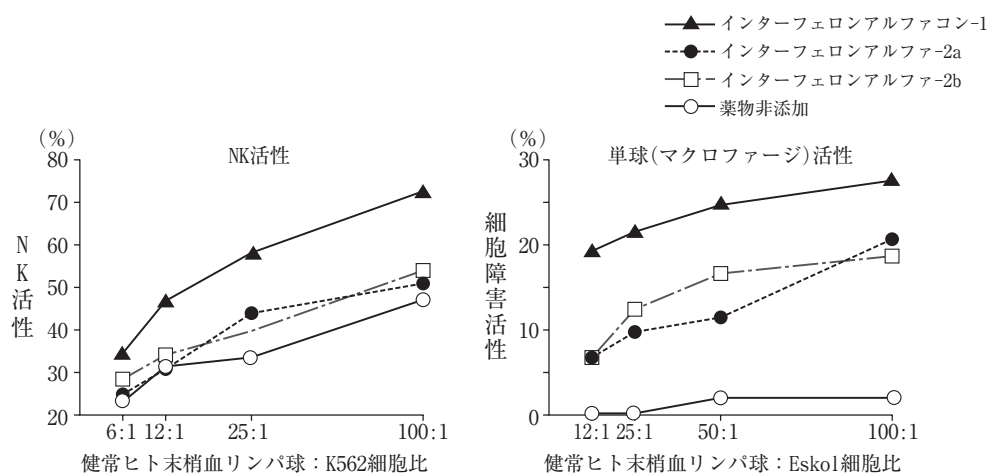


ハムスターにインターフェロンアルファ-1(10^5 IU/ハムスター)またはヒト白血球由来インターフェロンアルファ(10^5 U/ハムスター)を単回腹腔内投与し、6時間後に脳心筋炎ウイルス(10^3 pfu)を腹腔内投与により感染させた。感染より28日間生存を観察した。各群間で生存率検定(Bonferroni法で補正したLog-Rank検定)を行った。

2) 免疫賦活作用 (*in vitro*)¹³⁾

インターフェロンアルファ-1は、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2bと同様に、NK活性増強作用および単球(マクロファージ)活性増強作用を示した。

ヒト末梢血リンパ球におけるNK活性および単球(マクロファージ)活性増強作用



健康ヒト末梢血リンパ球を薬物非添加、インターフェロンアルファ-1、インターフェロンアルファ-2aおよびインターフェロンアルファ-2b各1 ng/mLで処置しエフェクター細胞とし、標的細胞としてK562細胞およびEskol細胞に対する細胞障害性をエフェクター細胞と標的細胞の比をそれぞれ100:1、25:1、12:1、6:1および100:1、50:1、25:1、12:1として、 ^{51}Cr リリースアッセイにて測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績(つづき)

3) 参考

① 細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

インターフェロンアルファコン-1は各種腫瘍細胞に対し濃度依存的な細胞増殖抑制作用を示した。ヒト腎癌由来細胞(OS-RC-2等)、ヒト多発性骨髄腫(RPMI8226等)、ヒト慢性骨髄性白血病細胞(K562等)、ヒト悪性黒色腫由来細胞(A375)及びヒトバーキットリンパ腫由来細胞(Daudi)に対して著明な細胞増殖抑制作用を示した。また、ヌードマウスに移植したヒト腎癌由来細胞(ACHN、OS-RC-2)の増殖を皮下投与により用量依存的に抑制した。

細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)

細 胞		IC ₅₀ 値 [※] (ng/mL)		インターフェロン アルファ (NAMALWA) / インターフェロン アルファコン-1
		インターフェロン アルファコン-1	インターフェロン アルファ (NAMALWA)	
ヒト腎癌由来	OS-RC-2	2.19 (2.19~2.19)	49.7 (47.6~51.9)	23
	ACHN	3.70 (3.70~3.70)	6.99 (6.70~7.30)	1.9
ヒト多発性骨髄腫由来	RPMI8226	0.325 (0.325~0.326)	84.3 (82.4~86.3)	260
	ARH-77	8.92 (8.91~8.94)	51.0 (50.1~51.8)	5.7
ヒト慢性骨髄性白血病	K562	19.0 (18.6~19.4)	46.6 (46.5~46.8)	2.5
	KU-812	>95 (-)	535 (534~536)	-
ヒト悪性黒色腫由来	A375	4.10 (4.06~4.13)	50.8 (50.6~50.9)	12
ヒトバーキット リンパ腫由来	Daudi	0.0107 (0.0107~0.0107)	0.167 (0.163~0.171)	16
ヒト急性リンパ芽球性 白血病	CCRF-HSB-2	38.7 (38.2~39.1)	22.7 (22.1~23.3)	0.59

トリパンブルー色素排除試験法により測定した。

※直線回帰法によって求めたIC₅₀値 ()内は95%信頼区間

② Type I-インターフェロン受容体への親和性 (*in vitro*)

インターフェロンアルファコン-1は他のI型インターフェロンと同じI型インターフェロン受容体に結合する¹⁶⁾。

インターフェロン感受性ヒト膠芽細胞腫由来細胞T98Gに対して、インターフェロンアルファコン-1およびインターフェロンアルファコン-2bの親和性(Kd)はそれぞれ0.390×10⁻¹¹および1.07×10⁻¹¹であった¹⁷⁾。

Type I-インターフェロン受容体への親和性 (*in vitro*)

	Kd(M)
インターフェロンアルファコン-1	0.390×10 ⁻¹¹
インターフェロンアルファコン-2b	1.07×10 ⁻¹¹

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

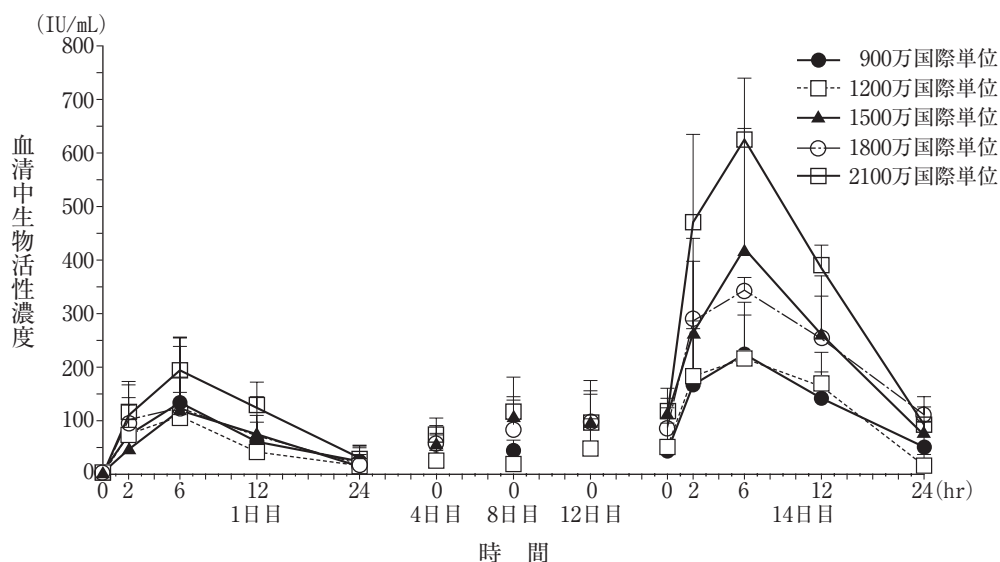
VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

C型慢性肝炎患者にインターフェロンアルファコン-1を14日間反復皮下投与したとき、14日目の血清中生物活性濃度は投与後5.7～6.5時間で C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は6.52～15.11時間であった。900、1200、1500、1800および2100万国際単位投与時の $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は、それぞれ5788.3、4335.7、6616.7、7546.6および9308.7 IU・hr/mLであり、1例において高いAUCを示した900万国際単位投与群を除き、投与量に依存して上昇した¹⁸⁾。

14日間反復皮下投与時の血清中生物活性濃度 (C型慢性肝炎患者)



血清中生物活性濃度の薬動力学定数 (C型慢性肝炎患者; 14日間反復皮下投与)

投与量	採取日	例数	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (IU/mL)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (IU・hr/mL)	V_{ss} (L)	MRT [*] (hr)
900万 国際単位	1日目	8	6.3±2.7	12.40±8.46	143.8±121.9	2608.3±1318.9	77.9±39.3	19.9±12.4
	14日目	8	6.3±2.7	15.11±20.25	238.5±86.9	5788.3±5467.4	36.6±20.2	23.8±29.7
1200万 国際単位	1日目	4	6.0±0.0	7.55±4.15	162.4±128.5	2325.3±508.8	74.1±36.6	13.2±5.1
	14日目	6	5.7±3.7	7.62±5.86	236.5±85.5	4335.7±3220.7	43.8±22.7	12.7±7.3
1500万 国際単位	1日目	4	10.5±3.0	6.37±3.20	134.8±66.5	1896.0±646.0	131.2±110.6	13.4±5.2
	14日目	6	6.0±0.0	7.64±2.93	420.8±225.1	6616.7±2673.4	33.0±12.7	13.0±3.9
1800万 国際単位	1日目	5	6.0±0.0	7.78±1.27	126.8±31.3	1961.3±610.5	125.3±41.8	12.7±2.0
	14日目	6	6.3±3.2	11.08±2.75	372.3±70.6	7546.6±1592.9	40.8±3.9	17.3±4.5
2100万 国際単位	1日目	4	6.0±0.0	7.05±1.39	194.5±60.9	3084.7±1029.4	93.1±30.0	12.6±1.3
	14日目	4	6.5±4.1	6.52±2.16	609.5±120.9	9308.7±884.2	26.4±5.4	11.6±2.3

Mean±S.D.

※MRT: Mean Residence Time (平均体内滞留時間)

(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

VII. 薬物動態に関する項目

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

＜参考＞(ハムスター、アカゲザル)¹⁹⁾

ハムスター:99% (10~300×10⁶IU/kg、皮下注)

アカゲザル:83%~104% (10~100×10⁶IU/kg、皮下注)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

＜参考＞(ハムスター、アカゲザル)²⁰⁾

ハムスター:1.29~2.78mL/min/kg (1~300×10⁶IU/kg、静注)

アカゲザル:0.71~0.92mL/min/kg (10~100×10⁶IU/kg、静注)

(6) 分布容積

初回投与時74.1~131.2L(C型慢性肝炎患者)

＜参考＞(ハムスター、アカゲザル)²⁰⁾

ハムスター:71.5~181.8mL/kg (1~300×10⁶IU/kg、静注)

アカゲザル:45.0~56.8mL/kg (10~100×10⁶IU/kg、静注)

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

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＞(ハムスター)²¹⁾

周産期(妊娠13日目)の雌性ハムスターに¹²⁵I-インターフェロンアルファコン-1を3000万IU/kg単回皮下投与したとき、胎児内総放射能濃度は母体血清中濃度の13%以下であり、放射能分布率は投与量の0.1%以下であった。また、胎児内の総放射能濃度に占めるTCA(トリクロロ酢酸)不溶性放射能濃度の割合は投与後4時間において5%以下の低値を示した。子宮、卵巣、乳腺、胎盤および羊水中総放射能濃度は血清中濃度の16~75%であった。投与後24時間の組織内総放射能濃度は、羊水を除き、最高濃度の14%以下もしくは検出限界未満であり、放射能の消失は速やかであった。これらの結果からインターフェロンアルファコン-1の胎児移行性は低いと考えられた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞(ハムスター)²¹⁾

哺育中雌性ハムスターに¹²⁵I-インターフェロンアルファコン-1を3000万IU/kg単回皮下投与したとき、乳汁中総放射能濃度は投与後4時間に母体血清中濃度の2.9倍に達したが、投与後24時間には最高濃度の4%まで低下した。また、乳児の胃内乳塊中の総放射能濃度は投与後24時間に母体血清中濃度の134倍に達した。しかし、乳汁中および乳児の胃内乳塊中の総放射能濃度に対するTCA不溶性放射能濃度の割合は16%以下であり、放射能の大部分は遊離の¹²⁵Iなどの低分子物質であると考えられた。一方、胃内乳塊を除く乳児の組織内総放射能濃度は投与後1時間では検出限界未満であり、投与後4および24時間でも低値を示した、したがって、インターフェロンアルファコン-1は未変化体として乳汁中へ移行し難いと考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

(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＞(ハムスター)²²⁾

ハムスターに¹²⁵I-インターフェロンアルファコン-1を3000万IU/kg単回皮下投与したときの組織内総放射能濃度は、眼球、顎下腺、胸腺、骨格筋、腸間膜リンパ節および大腿骨は投与後4時間に、皮膚、精巣および胃は8時間に、甲状腺は24時間に、その他の組織は1時間に最高濃度を示した。投与後1時間では、腎臓に最も高い放射能が認められ、ついで脾臓、甲状腺および血液に血清とほぼ同程度の放射能が認められた。投与後4時間では、甲状腺、腎臓および胃に血清より高い放射能が認められ、ついで顎下腺および血液に血清とほぼ同程度の放射能が認められた。投与後24時間では、甲状腺を除き大部分の組織の放射能は低値を示し、放射能の消失は速やかであった。甲状腺における放射能の増加は、¹²⁵I-インターフェロンアルファコン-1から脱離した¹²⁵Iが¹²⁵I-チログロブリンとして集積しているためと考えられた。

インターフェロンアルファコン-1単回皮下投与時の組織内分布 (ハムスター;3000万IU/kg)

組 織	組織内総放射能濃度 (10 ³ IU/g or mL)			
	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr
血 清	56.1±2.5	39.5±3.2	29.6±9.8	1.6±0.4
血 液	39.2±2.8	29.0±6.6	23.1±8.3	1.1±0.5
大 脳	2.1±0.6	1.7±0.2	0.8±0.2	N.D.
小 脳	2.3±0.3	1.8±0.2	1.2±0.3	N.D.
下 垂 体	19.0±15.3	N.D.	N.D.	N.D.
眼 球	5.3±0.3	7.1±2.1	6.1±2.3	N.D.
甲 状 腺	41.3±24.1	178.7±78.4	338.7±60.1	626.2±376.0
顎 下 腺	26.0±3.0	32.3±5.6	31.4±11.7	6.1±5.1
胸 腺	6.5±0.7	8.5±0.3	7.4±2.1	N.D.
心 臓	13.8±0.4	10.6±1.6	7.9±2.8	N.D.
肺	32.1±1.7	24.2±1.5	16.5±6.8	0.5±0.3
肝 臓	13.3±1.9	8.7±1.2	6.8±2.0	0.4±0.2
腎 臓	112.6±20.9	64.1±9.3	29.1±6.2	3.4±0.3
副 腎	18.5±1.4	15.6±2.9	7.4±4.3	N.D.
脾 臓	50.4±0.8	18.4±1.9	11.7±3.8	0.7±0.3
膵 臓	14.3±2.5	13.7±0.4	10.2±3.2	0.4±0.3
脂 肪	4.2±0.3	1.8±0.4	1.3±0.5	N.D.
骨 格 筋	3.4±0.6	8.4±6.3	4.8±1.9	N.D.
皮 膚	9.9±3.2	15.0±0.8	15.5±7.4	0.9±0.3
骨 髄	28.9±3.2	17.3±1.5	11.7±3.7	N.D.
腸間膜リンパ節	17.5±5.0	18.9±2.7	12.0±6.7	N.D.
精 巣	3.8±0.4	8.3±1.2	12.5±1.5	0.5±0.3
胃	27.5±2.8	56.7±24.2	60.8±9.6	2.5±1.8
小 腸	23.4±8.2	15.5±4.0	12.3±3.0	0.8±0.2
大 腸	13.5±3.7	11.1±2.9	9.1±2.4	0.7±0.2
大 腿 骨	9.0±0.8	12.6±5.1	8.8±3.7	0.7±0.3

Mean ± S.D. (n=3)

N.D.: 検出限界未満

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考＞(ハムスター)²²⁻²⁴⁾

臓器ホモジネートを用いて検討したところ、¹²⁵I-インターフェロンアルファコン-1の分解は肺および脾臓に比べて肝臓および腎臓で顕著であった。また、両腎摘出ハムスターにインターフェロンアルファコン-1を3000万および3億IU/kg単回静脈内投与したときの血清中免疫反応性物質濃度は、すべての測定時点において正常動物より高く、 $t_{1/2\beta}$ は241～297%に延長した。 CL_{total} は正常動物の9～15%に低下したことから、本薬の CL_{total} の大部分は腎クリアランスによることが示唆された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種

該当資料なし

＜参考＞(ハムスター、アカゲザル)

① ハムスターにおける薬物代謝酵素の変動²⁵⁾

ハムスターにインターフェロンアルファコン-1を30万、300万および3000万IU/kg、1日1回7日間反復皮下投与したときの肝薬物代謝酵素活性への影響を検討した。反復投与終了後1日目において、30万IU/kg/day投与群でいずれの測定項目にも有意な変動は観察されなかった。一方、300万IU/kg/day投与群では、Cytochrome P450量、7-エトキシレゾルフィンO-脱エチル活性、テストステロン 17β -脱水素活性、ラウリン酸11-水酸化活性およびアミノピリンN-脱メチル活性に有意な低下が観察され、対照群の70%～86%であった。また、3000万IU/kg/day投与群では、これらの項目に加え、肝比重量、ミクロゾーム蛋白量、テストステロン 2β -水酸化活性およびテストステロン 6β (+15 α)-水酸化活性に有意な変化が観察された。しかし、3000万IU/kg反復投与終了後14日目において、ミクロゾーム蛋白量(対照群の84%)を除くいずれの測定項目にも対照群との間に有意差は観察されず、本薬の反復投与により認められる肝薬物代謝酵素活性の低下は、14日間の休薬によりほぼ正常値に回復すると考えられた。

② アカゲザルを用いた薬物相互作用試験²⁶⁾

アカゲザルにインターフェロンアルファコン-1を100万IU/kg、7日間反復皮下投与前後にアンチピリンを単回静脈内投与したとき、反復投与後群の血漿中アンチピリン濃度は反復投与前群と同様に推移した。反復投与後群の $t_{1/2}$ 、 CL_{total} 、 V_{ss} およびMRTは反復投与前群のそれぞれ107%、93%、99%、および108%で、大きな変動は認められなかった。

同様に、アカゲザルにインターフェロンアルファコン-1を100万IU/kg、7日間反復皮下投与前後にテオフィリンを単回経口投与したとき、反復投与後群の血漿中テオフィリン濃度は反復投与前群と同様に推移し、それぞれ投与後4.33および4.50時間で C_{max} を示した。反復投与後群の C_{max} 、 $AUC_{0\rightarrow12}$ 、および $t_{1/2}$ は反復投与前群のそれぞれ100%、101%および138%で、大きな変動は認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無 及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無 及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の 速度論的パラメータ

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

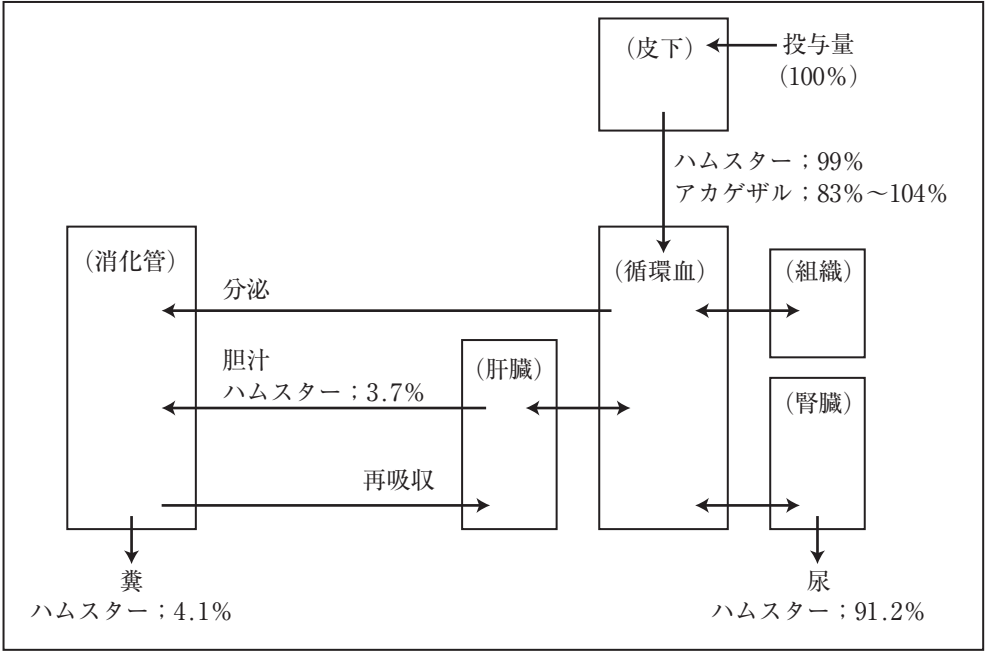
(2) 排泄率

該当資料なし

<参考> (ハムスター、アカゲザル) ^{19,27)}

ハムスターに¹²⁵I-インターフェロンアルファコン-1を3000万IU/kg単回皮下投与したときの放射能は、168時間までに尿中に91.2%、糞中に4.1%排泄され、その大部分(83.5%)は投与後24時間までに排泄された。また、胆汁中放射能排泄率は投与後48時間までに3.7%であった。

インターフェロンアルファコン-1の生体内動態



(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

(解説)

インターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤共通の注意事項である。本剤の投与により自殺企図が報告されている。他のインターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤の投与でも同様の報告がある²⁸⁾。本剤の投与により間質性肺炎が発症したとの報告がある。また、他のインターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤で間質性肺炎が発現したとの報告がある^{28,29)}ため、特に患者に対しこれらの副作用発現の可能性について十分説明するために設定した。

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) 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
- (2) ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴がある患者
- (3) 小柴胡湯を投与中の患者[「相互作用」(23ページ)の項参照]
- (4) 自己免疫性肝炎の患者[自己免疫性肝炎が悪化することがある。]

(解説)

- (1) 一般的留意事項として設定している。本剤または他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往がある場合、重篤なアレルギー反応を惹起する可能性がある。
- (2) 一般的留意事項として設定している。ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往がある場合、重篤なアレルギー反応を惹起する可能性がある。
- (3) インターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤共通の注意事項である。他のインターフェロンアルファ製剤と小柴胡湯との併用により、間質性肺炎の発現が報告されている^{27,28)}。発現のメカニズム等については不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多く、インターフェロンアルファ製剤と小柴胡湯との相互作用による間質性肺炎の発現・増強の可能性が強く疑われている。
- (4) インターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤共通の注意事項である。本剤および他のインターフェロン製剤の投与により、自己免疫性肝炎の悪化や発症が報告されている³⁰⁻³²⁾。

3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」(7ページ)を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」(7ページ)を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重等に投与すること)

- (1) アレルギー素因のある患者
- (2) 心疾患又はその既往歴がある患者[心疾患が悪化することがある。]
- (3) 重篤な肝障害又は腎障害のある患者[肝障害又は腎障害を起こすことがあり、より重篤な障害に至ることがある。]
- (4) 高血圧症を有する患者[脳出血がみられたとの報告がある。]
- (5) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者[白血球減少又は血小板減少がさらに悪化することがあり、感染症又は出血傾向をきたしやすい。]
- (6) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者[中枢・精神神経障害が悪化することがある。]

VIII. 安全性に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由(つづき)

- (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[糖尿病が悪化又は発症しやすい。]
- (8) 自己免疫疾患又はその素因のある患者[疾患が悪化又は発症することがある。]
- (9) 慢性閉塞性肺疾患(喘息を含む)の患者
- (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」(22ページ)、「重大な副作用」(24ページ)の項参照)。]

(解説)

(1) インターフェロン製剤共通の注意事項である。

(2) インターフェロン製剤共通の注意事項である。本剤の投与により、頻脈、動悸等の心血管系の副作用があらわれることがある。他のインターフェロン製剤においても同様の報告がある³³⁾。

(3) インターフェロン製剤共通の注意事項である。本剤および他のインターフェロン製剤において、肝障害、腎障害の発現が報告されている³³⁻³⁵⁾。肝障害、腎障害を合併している患者においては、本剤の投与により、より重篤な障害に至る可能性があるため、定期的に血液検査を行うなど慎重に投与すること。

(4) インターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤共通の注意事項である。本剤および他のインターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤において、脳出血の発現が報告されている^{36,39)}。また、高血圧症を合併している患者での脳出血の発現が報告されている。高血圧症は脳出血のリスクファクターのひとつといわれていることから、注意を要するため設定した。

(5) インターフェロン製剤共通の注意事項である。本剤の投与により、白血球減少、血小板減少があらわれることがある。投与前の白血球数、血小板数が低い患者では、インターフェロン製剤投与により、白血球減少または血小板減少がさらに悪化し、感染または出血傾向等をきたすおそれがある。白血球減少は、白血球の体内分布の変動およびインターフェロンの骨髄抑制作用に基づくものと考えられている。血小板減少についても、白血球減少と同様の機序と考えられているが、詳細は不明である^{35,38,39)}。

(6) インターフェロン製剤共通の注意事項である。本剤の投与により、抑うつ、めまい等の中枢・神経系副作用があらわれることがある。中枢・精神神経系障害のある患者またはその既往のある患者においては、中枢・精神神経系障害が悪化する可能性がある。

インターフェロンでの精神神経系症状の発現機序は、インターフェロンの直接的神経毒性、インターフェロンにより誘導されたサイトカインの神経障害作用、インターフェロンの神経伝達物質の関与などが考えられているが、詳細は不明である^{30,40-42)}。

(7) インターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤共通の注意事項である。本剤の投与により、糖尿病の発現が報告されている。他のインターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤においても同様の報告がある。インターフェロンによる耐糖能の低下は、インスリン抵抗性の増大、インスリン分泌抑制によるものと考えられているが、詳細は不明である⁴³⁻⁴⁵⁾。

(8) インターフェロン製剤共通の副作用である。本剤および他のインターフェロン製剤の投与で、自己免疫疾患またはその素因のある患者において、自己免疫疾患の悪化や発症が報告されている^{32,46,47)}。

(9) 本剤の欧州の使用上の注意にならない、安全性の観点から設定した。慢性閉塞性肺疾患(喘息を含む)のある患者へは、十分注意のうえ、咳、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、呼吸機能検査を行うなど慎重に投与すること。なお、海外で本剤の有害事象として肺炎・肺浸潤の発現が報告されている。他のインターフェロンアルファ製剤でも同様の報告がある^{48,49)}。

VIII. 安全性に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由(つづき)

- (10)「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能・効果を有するインターフェロン製剤共通の注意事項である。間質性肺炎の既往歴のある患者へのインターフェロン製剤の投与について当局にて検討の結果、間質性肺炎の増悪・再発リスクが否定できないことから、間質性肺炎の既往歴のある患者対して注意喚起するために設定した。

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への本剤の使用にあたっては、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する。本剤の使用にあたっては、組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎であることを確認すること。
- (2) 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、投与を行うこと。なお、効果が認められない場合には投与を中止すること。
- (3) 本剤の投与初期において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが高熱を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。
- (4) 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。
- (5) 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。白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ 未満、血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満、ALT (GPT)値 500IU/L 以上等の著しい異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤投与中に視力又は視野の変化、あるいは他の眼症状を訴えた場合、眼科検査を実施すること。
- (7) 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。
- (8) 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。
- (9) 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。
- (10) 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、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。

VIII. 安全性に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(つづき)

(解説)

- (1) (2) いずれもインターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤に共通の注意事項である。
- (3) (4) いずれもインターフェロン製剤に共通の注意事項である。
- (5) インターフェロン製剤に共通の注意事項である。本剤の投与により、白血球減少、血小板減少、肝機能障害(ALT、ASTの上昇等)があらわれることがある。
- (6) 本剤の欧米の使用上の注意にならい、安全性の観点から設定した。本剤の投与により糖尿病性網膜症の増悪が報告されている。また、海外で、本剤の投与により網膜出血、綿花様白斑等の眼症状の発現が報告されており、他のインターフェロン製剤の投与においても同様の報告がある⁵⁰⁾。
- (7) 「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能・効果を有するインターフェロン製剤共通の注意事項である。「間質性肺炎の既往歴のある患者」に本剤を投与する場合も含め、本剤による間質性肺炎の発症には十分な注意が必要であることから、「重要な基本的注意」の項に間質性肺炎を早期に発見するための注意を設定した。
- (8) (9) いずれもインターフェロン製剤に共通の注意事項である。
- (10) 在宅自己注射の保険適用を受けたインターフェロンアルファ製剤に共通の注意事項である。患者に自己投与させる場合の投与方法及び使用済みの注射針あるいは注射器等の安全な廃棄方法などの指導が必要になることから「重要な基本的注意」の項に記載した。
- (「X. 管理的事項に関する項目」(40ページ)を参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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 ツムラ小柴胡湯 等	間質性肺炎があらわれることがある。	機序不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多いとの報告がある。

(解説)

インターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤に共通の注意事項である。他のインターフェロンアルファ製剤と小柴胡湯との併用により、間質性肺炎が発現したとの報告があり、その危険性を避けるため設定した^{28,29)}。

(2) 併用注意とその理由

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	テオフィリン、アンチピリンの血中濃度を高めることが報告されているので、用量を調節するなど注意すること。	肝臓での薬物代謝酵素の活性を抑制すると考えられている。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度を高めるおそれがあるので、用量を調節するなど注意すること。	

(解説)

インターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤に共通の注意事項である。動物実験(ハムスター)より、本剤が肝臓での薬物代謝酵素の活性を抑制する可能性が示唆されている⁵¹⁾。他のインターフェロンアルファ製剤、インターフェロンベータ製剤で、臨床においてテオフィリン、アンチピリンおよびワルファリンの血中濃度を上昇させることが報告されており⁵²⁻⁵⁴⁾、本剤においても同様の作用があると考えられるので、これらの薬剤との併用には用量を調節するなど注意すること。

VIII. 安全性に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までに、安全性を評価した総症例227例の全例において副作用が認められている。その主なものは、調査症例数227例中、発熱223例(98.2%)、全身倦怠感103例(45.4%)、食欲不振90例(39.6%)、頭痛89例(39.2%)、関節痛74例(32.6%)等のインフルエンザ様症状、脱毛及び不眠がともに63例(27.8%)、胃不快感46例(20.3%)であった。

製造販売後の調査では、594例中540例(90.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用が認められている。主な副作用は発熱483例(81.3%)、血小板減少(高度を含む)372例(62.6%)、白血球減少(高度を含む)340例(57.2%)、食欲不振54例(9.1%)、全身倦怠感42例(7.1%)であった。
(再審査結果通知:2010年12月)

(2) 重大な副作用と 初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺炎(1%未満): 患者の状態に十分注意し、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。
- 2) 抑うつ(5%以上)、自殺観念、自殺企図、躁状態、攻撃的行動(いずれも頻度不明^{注)}): 観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項(22ページ参照)〕
- 3) 脳出血(頻度不明): 観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 脳梗塞(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。
- 5) 敗血症(1%未満): 易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 糖尿病(インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)(1%未満): 糖尿病が悪化又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 甲状腺機能亢進並びに低下の発症又は悪化(1~5%未満): 定期的な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) 乾癬の発症又は悪化(1%未満): 定期的な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) 重篤な肝障害、自己免疫性肝炎の発症又は悪化(1%未満): 定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝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。
- 10) 自己免疫現象によると思われる症状・徴候(溶血性貧血、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、重症筋無力症、多発性筋炎の悪化又は発症等)(1%未満): 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は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 高度の白血球減少($2,000/\text{mm}^3$ 未満)、血小板数減少($50,000/\text{mm}^3$ 未満)(各5%以上): 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性に関する項目

(2) 重大な副作用と 初期症状(つづき)

- 12) **心不全、心筋梗塞**(いずれも頻度不明^{注)}):定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍**(各1%未満)、**虚血性大腸炎**(頻度不明):観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) **網膜症**(1%未満):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。
- 15) **意識障害(失神、意識喪失)、せん妄(幻覚・妄想、興奮)**(各1%未満)、**錯乱**(頻度不明)、**見当識障害、痙攣、振戦**(各1%未満)、**難聴、末梢神経障害**(いずれも頻度不明^{注)})、**顔面神経麻痺**(1%未満):観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16) **注射部位の壊死、皮膚潰瘍**(各1%未満):注射部位の壊死、皮膚潰瘍があらわれることがあるので、注射にあたっては同一部位に短期間に繰り返し注射することを避けるとともに、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

- 1) **急性腎不全、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害**:定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **ショック**:観察を十分に行い、血圧低下、胸部圧迫感、吐気、チアノーゼ等の症状があらわれた場合には投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **狭心症、完全房室ブロック、心室頻拍、心筋症**:定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **認知症様症状(特に高齢者)、四肢の筋力低下**:観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **溶血性尿毒症症候群**:血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数等)及び腎機能検査(クレアチニン等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **汎血球減少、無顆粒球症**:定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性に関する項目

(3) その他の副作用

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
一般全身	発熱(86.0%)、全身倦怠感、頭痛	胸部痛、心窩部痛、体重減少、腰痛、悪寒	下肢痛、ピリピリ感、肩こり、ほてり	
精神・神経系 ^{注1)}	不眠	めまい	発赤、眠気、不安、いらいら感、四肢のしびれ	
血液	血小板減少(39.7%)、白血球減少(34.8%)、好中球減少	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、リンパ球増多、赤血球減少	単球増多	
肝臓・胆管系 ^{注2)}	肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇)			
代謝・栄養			口渇、LDH上昇、血清総蛋白低下、血中コレステロール低下、尿糖陽性	トリグリセリド上昇
消化管	食欲不振、胃不快感、嘔気	嘔吐、下痢、腹痛、口内炎	便秘	
泌尿器系		蛋白尿	眼瞼腫脹	
心拍数・心リズム障害			頻脈、動悸	
呼吸器系		咳嗽	鼻炎、咽頭痛、鼻出血	
皮膚	脱毛	そう痒、発疹	湿疹、発汗、蕁麻疹、白斑	
筋・骨格系	関節痛	背部痛、筋肉痛		
血管(心臓外)		歯肉出血		
視覚 ^{注3)}		眼痛、眼底出血	眼球充血、霧視、網膜障害	
適用部位		注射部発赤	注射部硬結	蜂窩織炎
その他			味覚異常、耳痛、口腔内ヘルペス病変	

副作用の頻度は、承認時までの臨床試験及び製造販売後の調査の成績を合算して算出している。

注1) 症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧

	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
安全性解析対象症例数	227	594	821
副作用発現症例数(%)	227(100.00)	540(90.91)	767(93.42)
副作用発現件数	1,393	1,841	3,234

添付文書上の記載	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
発熱				706(85.99)
	発熱	223(98.24)	483(81.31)	706(85.99)
全身倦怠感				145(17.66)
	倦怠感	103(45.37)	42(7.07)	145(17.66)
頭痛				116(14.13)
	頭痛	89(39.21)	27(4.55)	116(14.13)
胸部痛				9(1.10)
	胸痛	7(3.08)	2(0.34)	9(1.10)
心窩部痛				9(1.10)
	上腹部痛(LLT:心窩部痛)	3(1.32)	6(1.01)	9(1.10)
体重減少				39(4.75)
	体重減少	36(15.86)	3(0.51)	39(4.75)
腰痛				27(3.29)
	背部痛(LLT:腰痛)	23(10.13)	4(0.67)	27(3.29)
悪寒				21(2.56)
	悪寒	21(9.25)	0	21(2.56)
下肢痛				4(0.49)
	四肢痛	2(0.88)	2(0.34)	4(0.49)
ビリビリ感				6(0.73)
	錯感覚	6(2.64)	0	6(0.73)
肩こり				5(0.61)
	筋骨格硬直	4(1.76)	1(0.17)	5(0.61)
ほてり				4(0.49)
	ほてり	4(1.76)	0	4(0.49)
抑うつ				44(5.36)
	無感情	1(0.44)	1(0.17)	2(0.24)
	抑うつ気分	13(5.73)	26(4.38)	39(4.75)
	うつ病	0	2(0.34)	2(0.24)
	感情不安定	0	2(0.34)	2(0.24)
	異常感	0	1(0.17)	1(0.12)
意識障害(失神、意識喪失)				2(0.24)
	意識消失	1(0.44)	0	1(0.12)
	意識変容状態	0	1(0.17)	1(0.12)
せん妄(幻覚・妄想、興奮)				2(0.24)
	譫妄	1(0.44)	0	1(0.12)
	精神症状	0	1(0.17)	1(0.12)
見当識障害				1(0.12)
	失見当識	0	1(0.17)	1(0.12)
痙攣				1(0.12)
	痙攣	1(0.44)	0	1(0.12)
振戦				2(0.24)
	振戦	2(0.88)	0	2(0.24)

例数(%)

VIII. 安全性に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧(つづき)

添付文書上の記載	副作用等の種類 (MedDRAPT)	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
顔面神経麻痺				1(0.12)
	顔面神経麻痺	0	1(0.17)	1(0.12)
不眠				102(12.42)
	不眠症	63(27.75)	39(6.57)	102(12.42)
めまい				23(2.80)
	浮動性めまい	15(6.61)	7(1.18)	22(2.68)
	頭位性回転性めまい	0	1(0.17)	1(0.12)
発赤				3(0.37)
	紅斑	3(1.32)	0	3(0.37)
眠気				3(0.37)
	傾眠	2(0.88)	1(0.17)	3(0.37)
不安				8(0.97)
	不安	5(2.20)	2(0.34)	7(0.85)
	落ち着きのなさ	0	1(0.17)	1(0.12)
いらいら感				4(0.49)
	気分変化	3(1.32)	1(0.17)	4(0.49)
四肢のしびれ				6(0.73)
	感覚鈍麻	3(1.32)	3(0.51)	6(0.73)
高度の血小板減少(50,000/mm ³ 未満)				85(10.35)
	血小板数減少	4(1.76)	81(13.64)	85(10.35)
血小板減少				326(39.71)
	血小板数減少	35(15.42)	291(48.99)	326(39.71)
高度の白血球減少(2,000/mm ³ 未満)				84(10.23)
	白血球数減少	4(1.76)	80(13.47)	84(10.23)
白血球減少				286(34.84)
	白血球数減少	26(11.45)	260(43.77)	286(34.84)
好中球減少				47(5.72)
	好中球数減少	27(11.89)	17(2.86)	44(5.36)
	顆粒球数減少	0	3(0.51)	3(0.37)
ヘモグロビン減少				29(3.53)
	ヘモグロビン減少	4(1.76)	8(1.35)	12(1.46)
	貧血	1(0.44)	16(2.69)	17(2.07)
ヘマトクリット減少				12(1.46)
	ヘマトクリット減少	3(1.32)	9(1.52)	12(1.46)
リンパ球増多				20(2.44)
	リンパ球数増加	20(8.81)	0	20(2.44)
赤血球減少				10(1.22)
	赤血球数減少	2(0.88)	8(1.35)	10(1.22)
単球増多				7(0.85)
	単球数増加	7(3.08)	0	7(0.85)
重篤な肝障害				4(0.49)
	肝機能異常	0	2(0.34)	2(0.24)
	肝障害	0	1(0.17)	1(0.12)
	血中ビリルビン増加	0	1(0.17)	1(0.12)
自己免疫性肝炎の発症又は悪化				1(0.12)
	自己免疫性肝炎	0	1(0.17)	1(0.12)

例数(%)

VIII. 安全性に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧 (つづき)

添付文書上の記載	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇)				52 (6.33)
	肝機能異常	0	10 (1.68)	10 (1.22)
	肝障害	0	7 (1.18)	7 (0.85)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.52)	14 (2.36)	22 (2.68)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.29)	15 (2.53)	27 (3.29)
	γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.88)	4 (0.67)	6 (0.73)
	トランスアミナーゼ上昇	0	6 (1.01)	6 (0.73)
糖尿病 (インスリン依存型 (IDDM) 及びインスリン非依存型 (NIDDM))				4 (0.49)
	耐糖能障害	0	1 (0.17)	1 (0.12)
	糖尿病	0	3 (0.51)	3 (0.37)
甲状腺機能亢進並びに低下の発症又は悪化				20 (2.44)
	甲状腺機能亢進症	0	4 (0.67)	4 (0.49)
	甲状腺機能低下症	0	7 (1.18)	7 (0.85)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	2 (0.34)	2 (0.24)
	遊離トリヨードチロニン減少	0	1 (0.17)	1 (0.12)
	遊離サイロキシン減少	0	1 (0.17)	1 (0.12)
	甲状腺機能検査異常	4 (1.76)	2 (0.34)	6 (0.73)
口渇				2 (0.24)
	口渇	2 (0.88)	0	2 (0.24)
LDH 上昇				5 (0.61)
	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.88)	3 (0.51)	5 (0.61)
血清総蛋白低下				6 (0.73)
	低アルブミン血症	0	2 (0.34)	2 (0.24)
	低蛋白血症	0	1 (0.17)	1 (0.12)
	血中アルブミン減少	1 (0.44)	1 (0.17)	2 (0.24)
	総蛋白減少	2 (0.88)	1 (0.17)	3 (0.37)
血中コレステロール低下				5 (0.61)
	低コレステロール血症	0	1 (0.17)	1 (0.12)
	血中コレステロール減少	3 (1.32)	1 (0.17)	4 (0.49)
尿糖陽性				7 (0.85)
	尿中ブドウ糖陽性	3 (1.32)	4 (0.67)	7 (0.85)
消化管出血 (下血、血便等)				1 (0.12)
	血便排泄	0	1 (0.17)	1 (0.12)
消化性潰瘍				1 (0.12)
	胃潰瘍	0	1 (0.17)	1 (0.12)
食欲不振				144 (17.54)
	食欲不振	90 (39.65)	30 (5.05)	120 (14.62)
	食欲減退	0	24 (4.04)	24 (2.92)
胃不快感				56 (6.82)
	消化不良	0	1 (0.17)	1 (0.12)
	腹部不快感	46 (20.26)	7 (1.18)	53 (6.46)
	心窩部不快感	0	2 (0.34)	2 (0.24)
嘔気				52 (6.33)
	悪心	32 (14.10)	20 (3.37)	52 (6.33)

例数 (%)

VIII. 安全性に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧(つづき)

添付文書上の記載	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
嘔吐				10(1.22)
	嘔吐	9(3.96)	1(0.17)	10(1.22)
下痢				36(4.38)
	下痢	23(10.13)	13(2.19)	36(4.38)
腹痛				25(3.05)
	腹痛	19(8.37)	0	19(2.31)
	上腹部痛(心窩部痛(LLT)を除く)	1(0.44)	5(0.84)	6(0.73)
口内炎				18(2.19)
	口内炎	13(5.73)	4(0.67)	17(2.07)
	舌炎	1(0.44)	0	1(0.12)
便秘				8(0.97)
	便秘	5(2.20)	3(0.51)	8(0.97)
蛋白尿				14(1.71)
	蛋白尿	6(2.64)	6(1.01)	12(1.46)
	尿蛋白	0	1(0.17)	1(0.12)
	尿中蛋白陽性	0	1(0.17)	1(0.12)
眼瞼腫脹				2(0.24)
	眼瞼浮腫	2(0.88)	0	2(0.24)
頬脈				4(0.49)
	頬脈	4(1.76)	0	4(0.49)
動悸				5(0.61)
	動悸	3(1.32)	2(0.34)	5(0.61)
間質性肺炎				1(0.12)
	間質性肺疾患	0	1(0.17)	1(0.12)
咳嗽				9(1.10)
	咳嗽	9(3.96)	0	9(1.10)
鼻炎				2(0.24)
	鼻炎	2(0.88)	0	2(0.24)
咽頭痛				7(0.85)
	口腔咽頭痛	6(2.64)	1(0.17)	7(0.85)
鼻出血				5(0.61)
	鼻出血	4(1.76)	1(0.17)	5(0.61)
乾癬の発症又は悪化				2(0.24)
	乾癬	0	1(0.17)	1(0.12)
	乾癬様皮膚炎	0	1(0.17)	1(0.12)
脱毛				72(8.77)
	脱毛症	63(27.75)	9(1.52)	72(8.77)
そう痒				23(2.80)
	そう痒症	9(3.96)	11(1.85)	20(2.44)
	全身性そう痒症	0	1(0.17)	1(0.12)
	注射部位そう痒感	1(0.44)	1(0.17)	2(0.24)
発疹				40(4.87)
	発疹	17(7.49)	20(3.37)	37(4.51)
	中毒性皮疹	0	2(0.34)	2(0.24)
	薬疹	0	2(0.34)	2(0.24)
湿疹				8(0.97)
	湿疹	5(2.20)	3(0.51)	8(0.97)

例数(%)

Ⅷ. 安全性に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧(つづき)

添付文書上の記載	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
発汗				4(0.49)
	多汗症	4(1.76)	0	4(0.49)
蕁麻疹				5(0.61)
	蕁麻疹	3(1.32)	0	3(0.37)
	アレルギー性皮膚炎	0	1(0.17)	1(0.12)
	皮膚炎	0	1(0.17)	1(0.12)
白斑				4(0.49)
	白斑	3(1.32)	1(0.17)	4(0.49)
関節痛				87(10.60)
	関節痛	74(32.60)	13(2.19)	87(10.60)
背部痛				12(1.46)
	背部痛(腰痛(LLT)を除く)	11(4.85)	1(0.17)	12(1.46)
筋肉痛				39(4.75)
	筋肉痛	32(14.10)	7(1.18)	39(4.75)
	疼痛	0	1(0.17)	1(0.12)
歯肉出血				10(1.22)
	歯肉出血	9(3.96)	1(0.17)	10(1.22)
網膜症				8(0.97)
	網膜症	0	8(1.35)	8(0.97)
眼痛				11(1.34)
	眼痛	11(4.85)	0	11(1.34)
眼底出血				9(1.10)
	網膜出血	2(0.88)	7(1.18)	9(1.10)
眼球充血				3(0.37)
	眼充血	3(1.32)	0	3(0.37)
霧視				3(0.37)
	霧視	3(1.32)	0	3(0.37)
網膜障害				5(0.61)
	網膜障害	3(1.32)	0	3(0.37)
	網膜滲出物	0	1(0.17)	1(0.12)
	眼底検査異常	0	1(0.17)	1(0.12)
注射部位の壊死				1(0.12)
	注射部位痂皮	0	1(0.17)	1(0.12)
皮膚潰瘍				1(0.12)
	注射部位潰瘍	1(0.44)	0	1(0.12)
注射部位発赤				11(1.34)
	注射部位紅斑	3(1.32)	7(1.18)	10(1.22)
	注射部位熱感	1(0.44)	1(0.17)	2(0.24)
注射部位硬結				3(0.37)
	注射部位硬結	3(1.32)	0	3(0.37)
敗血症				1(0.12)
	敗血症	0	1(0.17)	1(0.12)
自己免疫現象によると思われる症状・徴候(溶血性貧血、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、重症筋無力症、多発性筋炎の悪化又は発症等)				4(0.49)
	関節リウマチ	0	1(0.17)	1(0.12)
	筋骨格痛	0	1(0.17)	1(0.12)
	クローン病	0	1(0.17)	1(0.12)
	抗核抗体陽性	0	1(0.17)	1(0.12)

例数(%)

VIII. 安全性に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧(つづき)

添付文書上の記載	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
味覚異常				4(0.49)
	味覚異常	2(0.88)	2(0.34)	4(0.49)
耳痛				2(0.24)
	耳痛	2(0.88)	0	2(0.24)
口腔内ヘルペス病変				4(0.49)
	口腔ヘルペス	2(0.88)	2(0.34)	4(0.49)
－	膀胱炎	1(0.44)	1(0.17)	2(0.24)
－	毛包炎	0	1(0.17)	1(0.12)
－	せつ	0	1(0.17)	1(0.12)
－	胃腸炎	0	1(0.17)	1(0.12)
－	陰部ヘルペス	0	1(0.17)	1(0.12)
－	帯状疱疹	0	1(0.17)	1(0.12)
－	鼻咽頭炎	1(0.44)	1(0.17)	2(0.24)
－	口腔カンジダ症	0	1(0.17)	1(0.12)
－	副鼻腔炎	0	1(0.17)	1(0.12)
－	扁桃炎	1(0.44)	0	1(0.12)
－	上気道感染	1(0.44)	0	1(0.12)
－	細菌性関節炎	0	1(0.17)	1(0.12)
－	肝の悪性新生物	0	1(0.17)	1(0.12)
－	甲状腺腫	0	1(0.17)	1(0.12)
－	高コレステロール血症	0	2(0.34)	2(0.24)
－	高尿酸血症	0	1(0.17)	1(0.12)
－	低カリウム血症	0	2(0.34)	2(0.24)
－	高脂血症	0	1(0.17)	1(0.12)
－	気分変調性障害	0	1(0.17)	1(0.12)
－	悪夢	1(0.44)	0	1(0.12)
－	不安障害	0	2(0.34)	2(0.24)
－	健忘	0	1(0.17)	1(0.12)
－	異常感覚	3(1.32)	0	3(0.37)
－	知覚過敏	1(0.44)	1(0.17)	2(0.24)
－	第3脳神経麻痺	0	1(0.17)	1(0.12)
－	精神運動亢進	1(0.44)	0	1(0.12)
－	眼の異常感	0	1(0.17)	1(0.12)
－	結膜出血	1(0.44)	0	1(0.12)
－	強膜炎	1(0.44)	0	1(0.12)
－	眼球乾燥	1(0.44)	0	1(0.12)
－	耳鳴	1(0.44)	0	1(0.12)
－	不整脈	1(0.44)	0	1(0.12)
－	心膜炎	0	1(0.17)	1(0.12)
－	心室性期外収縮	1(0.44)	0	1(0.12)
－	高血圧	0	2(0.34)	2(0.24)
－	呼吸困難	1(0.44)	0	1(0.12)
－	湿性咳嗽	1(0.44)	0	1(0.12)
－	喘鳴	0	1(0.17)	1(0.12)
－	上気道の炎症	1(0.44)	2(0.34)	3(0.37)
－	腹部膨満	1(0.44)	1(0.17)	2(0.24)
－	口唇炎	1(0.44)	0	1(0.12)

例数(%)

VIII. 安全性に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧(つづき)

添付文書上の記載	副作用等の種類 (MedDRA PT)	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
－	腸炎	0	1(0.17)	1(0.12)
－	出血性胃潰瘍	0	1(0.17)	1(0.12)
－	胃炎	0	6(1.01)	6(0.73)
－	出血性胃炎	0	1(0.17)	1(0.12)
－	歯肉腫脹	1(0.44)	0	1(0.12)
－	腸閉塞	0	1(0.17)	1(0.12)
－	口腔内出血	0	1(0.17)	1(0.12)
－	歯痛	1(0.44)	0	1(0.12)
－	劇症肝炎	0	1(0.17)	1(0.12)
－	皮下出血	0	1(0.17)	1(0.12)
－	網状皮斑	0	1(0.17)	1(0.12)
－	点状出血	1(0.44)	0	1(0.12)
－	紫斑	0	1(0.17)	1(0.12)
－	皮膚剥脱	1(0.44)	0	1(0.12)
－	皮膚腫脹	1(0.44)	0	1(0.12)
－	色素沈着障害	1(0.44)	0	1(0.12)
－	関節炎	1(0.44)	0	1(0.12)
－	筋力低下	0	1(0.17)	1(0.12)
－	腱鞘炎	1(0.44)	0	1(0.12)
－	頻尿	1(0.44)	0	1(0.12)
－	不規則月経	1(0.44)	0	1(0.12)
－	腔分泌物	0	1(0.17)	1(0.12)
－	性器出血	1(0.44)	0	1(0.12)
－	勃起不全	1(0.44)	0	1(0.12)
－	無力症	1(0.44)	1(0.17)	2(0.24)
－	歩行障害	0	1(0.17)	1(0.12)
－	乾燥症	1(0.44)	0	1(0.12)
－	インフルエンザ様疾患	1(0.44)	1(0.17)	2(0.24)
－	注射部位知覚消失	1(0.44)	0	1(0.12)
－	注射部位疼痛	1(0.44)	0	1(0.12)
－	注射部位腫脹	0	2(0.34)	2(0.24)
－	血中クロール減少	0	1(0.17)	1(0.12)
－	血中クロール増加	0	2(0.34)	2(0.24)
－	血中コレステロール増加	1(0.44)	0	1(0.12)
－	血中クレアチニン増加	0	2(0.34)	2(0.24)
－	血中カリウム減少	0	2(0.34)	2(0.24)
－	血圧低下	1(0.44)	1(0.17)	2(0.24)
－	血圧上昇	1(0.44)	0	1(0.12)
－	血中尿素減少	0	2(0.34)	2(0.24)
－	血中尿素増加	0	3(0.51)	3(0.37)
－	尿中血陽性	0	3(0.51)	3(0.37)
－	総蛋白増加	1(0.44)	0	1(0.12)
－	硫酸亜鉛混濁反応異常	1(0.44)	0	1(0.12)
－	硫酸亜鉛混濁反応減少	0	1(0.17)	1(0.12)
－	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.44)	2(0.34)	3(0.37)
－	血中電解質異常	0	1(0.17)	1(0.12)
－	転倒・転落	1(0.44)	0	1(0.12)

アドパフェロン皮下注の再審査期間 2001年10月2日～2009年10月1日
MedDRA PT:ICH国際医療用語集 基本語

例数(%)

VIII. 安全性に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

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

禁忌: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

慎重投与:アレルギー素因のある患者

重要な基本的注意: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。

重大な副作用(類薬):ショック 観察を十分に行い、血圧低下、胸部圧迫感、吐気、チアノーゼ等の症状があらわれた場合には投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

＜プリック試験の方法について＞

1) 試験用の薬剤濃度

臨床に使用する薬剤濃度

2) 手技

① 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あと針を抜く。(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て出血し、液が皮内に入っても一様でなくなるので注意すること)

② 約1分経過後、ガーゼで液を吸い取る。

3) 判定時間および陽性判定基準

① 針を抜いたあと、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。ただし、疑陽性の場合のみ30分まで観察を続ける。

② 結果が陽性の場合、生理食塩液を用いて同様に皮膚反応試験を行い同様に膨疹があらわれたときは、非特異的な反応と考えられる。

プリック試験の結果が陰性であっても、使用に際して過敏反応が認められた場合には、直ちに投与を中止して適切な処置を行う。

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ので、臨床症状を十分観察し、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、肝障害等が認められた場合には、減量や投与中止等適切な処置を行うこと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) **妊婦等:**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されていない。]

(2) **授乳婦:**本剤投与中は授乳を避けさせること。[類薬の動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

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

VIII. 安全性に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	特になし
13. 過量投与	該当資料なし
14. 適用上の注意	(1) 皮下注射する際、その注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一の部位に短期間に繰り返し注射しないこと。 (2) 使用後の残液は、確実に廃棄すること。
15. その他の注意	(1) 本剤に対する抗体が出現することがある。 (2) 本剤をアカゲザルに反復(3ヵ月あるいは6ヵ月)投与した際、$10\mu\text{g/kg}$ (=1000万IU/kg) 以上の高用量でvascular leak syndrome (VLS、血管漏出症候群) が認められている。臨床においては、インターロイキン-2製剤においてVLSの発現が知られており、VLSの病態に関しては、血管透過性の亢進により組織中に液体及び蛋白成分が漏出することにより始まる低蛋白(アルブミン)血症、体液貯留による体重増加、末梢性及び全身性浮腫、胸水・腹水貯留、肺水腫、呼吸不全、多臓器不全、乏尿、循環血漿量の減少による血圧低下等が報告されている。このような症状があらわれた場合には投与中止を含め、適切な処置を行うこと。 また、VLSが重度になり肝不全に至った際にあらわれる症状が、C型慢性肝炎の急性増悪所見や肝炎病態進展による肝不全等の臨床所見と類似する可能性があるので、十分な注意を払うこと。
16. その他	特になし

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

1) 一般薬理作用⁵⁵⁾

① 中枢神経系(マウス、ラット、カンクイザル)

インターフェロンアルファコン-1 (60万、600万および6000万IU/kg iv) はマウスにおける一般症状および自発運動量に対して影響を及ぼさなかった。マウスのメトラゾール誘発痙攣に対し、インターフェロンアルファコン-1は600万および6000万IU/kg ivで、初回痙攣発現までの時間を短縮ならびに間代性痙攣発現率を増加させる傾向を示した。また、6000万IU/kg ivでマウスのヘキシバルビタール誘発睡眠を軽度延長した。その他ラットの体温、マウスの疼痛反応および覚醒カンクイザルの脳波に影響を及ぼさなかった。

② 自律神経系(モルモット)

インターフェロンアルファコン-1 (6000、6万および60万IU/mL) はモルモット摘出回腸の静止期緊張およびアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム誘発収縮に対して影響を及ぼさなかった。

③ 呼吸循環器系(イヌ、ネコ)

インターフェロンアルファコン-1 (60万、600万および6000万IU/kg iv) はペントバルビタール麻酔イヌの呼吸数、血圧、心拍数、左心室内圧、max dp/dt、大腿動脈血流量および心電図に影響を及ぼさなかった。さらに、 α -クロラロース麻酔ネコの血圧、心拍数および自律神経反応に対してもインターフェロンアルファコン-1 (60万、600万および6000万IU/kg iv) は影響を及ぼさなかった。

④ 消化器系(マウス)

インターフェロンアルファコン-1 (60万、600万および6000万IU/kg iv) はマウスの消化管輸送能に影響を及ぼさなかった。

⑤ 泌尿器系(ラット)

インターフェロンアルファコン-1 (60万および600万IU/kg iv) はラット尿排泄に影響を及ぼさなかったが、6000万IU/kg ivで投与3～4時間後の尿量を増加させた。また、投与5時間後に採取した尿において尿中 Na^+ 、 Cl^- 排泄量増加および尿たん白減少が観察された。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 安全性薬理試験 (つづき)

2) うつ誘発作用(マウス)⁵⁶⁾

マウス尾懸垂試験において、インターフェロンアルファコン-1は用量依存的に抑うつ症状の指標である無動時間を延長させ、うつ誘発作用を示した。また、インターフェロンアルファ(NAMALWA)も同様に用量依存的に無動時間を延長させ、うつ誘発作用を示した。うつ誘発作用の最小有効用量は、インターフェロンアルファコン-1が 2×10^9 IU/kgおよびインターフェロンアルファ(NAMALWA)が 2×10^7 IU/kgであった。両薬ともうつ誘発作用を示したことから、アドバフェロンの臨床試験において認められた抑うつ症状は、本薬の薬理作用に基づくことが示唆された。

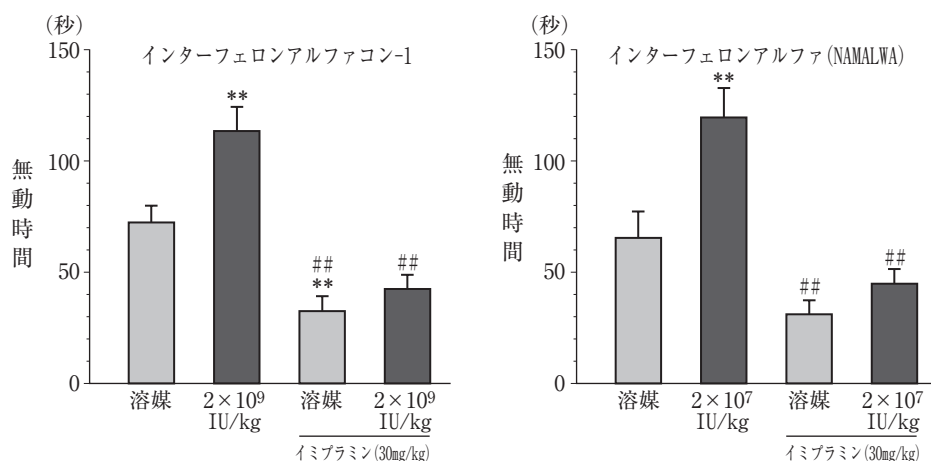
また、インターフェロンアルファコン-1およびインターフェロンアルファ(NAMALWA)によるマウスの抑うつ症状は、三環系抗うつ薬であるイミプラミンの前処置により完全に抑制されたことから、本薬が患者において誘発する抑うつ症状は、抗うつ薬により改善できることが示唆された。

マウス尾懸垂試験におけるうつ誘発作用に対するイミプラミンの作用

Mean $\pm$ S.E. (n=2)

** : p<0.01 (溶媒のみ投与群に対する有意差 ; Tukeyの多重比較検定)

: p<0.01 (各インターフェロン投与群に対する有意差 ; Tukeyの多重比較検定)



ddY系マウス(雄、4~5週齢、24~35g)にインターフェロンアルファコン-1 2×10^9 IU/kgあるいはインターフェロンアルファ(NAMALWA) 2×10^7 IU/kgを皮下投与した。薬剤投与後15分に尾懸垂試験を実施した。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

皮下投与により検討した。ハムスターでは3億IU/kgまで、アカゲザルでは1億IU/kgまで死亡は認められず、いずれの動物においても異常所見は認められなかった⁵⁷⁾。

2) 反復投与毒性試験

皮下投与により検討した。ハムスターには1ヵ月間連日投与、3あるいは6ヵ月間隔日投与し、アカゲザルには1あるいは3ヵ月間連日投与、6ヵ月間週3回投与した。観察された主な変化を以下の表に示す⁵⁸⁾。

器官・臓器	反復投与による主な変化	ハムスター	アカゲザル
血液系	赤血球数減少	≥1000万IU/kg	≥1000万IU/kg
	白血球(好中球)数減少	変化なし	≥1000万IU/kg
	白血球(リンパ球)数増加	≥300万IU/kg	変化なし
	血小板減少	変化なし	≥300万IU/kg
	血小板増加	≥1億5000万IU/kg	変化なし
造血器系	脾臓重量増加	≥30万IU/kg	変化なし
	脾臓髓外造血亢進	≥300万IU/kg	変化なし
	骨髓細胞減少	変化なし	≥1000万IU/kg
免疫系	クッパー細胞過形成／腫大	≥1000万IU/kg	≥1000万IU/kg
	脾臓リンパ球過形成	≥3000万IU/kg	変化なし
	小腸粘膜固有層のリンパ球壊死	≥1000万IU/kg	変化なし
肝臓	アルブミン／総たん白減少	≥1000万IU/kg	≥1000万IU/kg
	トリグリセライド増加	≥1億5000万IU/kg	変化なし
	コレステロール増加	変化なし	≥1000万IU/kg
血管系	vascular leak syndrome (心筋空胞変性と肝細胞壊死を伴う)	変化なし	≥1000万IU/kg
腎臓	腎症増加	≥1億IU/kg	変化なし
	糸球体腎炎	変化なし	≥1000万IU/kg

アカゲザルにおいて、1000万IU/kg以上で認められたvascular leak syndromeでは、皮下の浮腫、体腔の液体貯留、肺水腫、多臓器における液体成分の滲出、心筋変性、肝細胞壊死などが認められた。アカゲザルでは臨床用量の約30倍にあたる1000万IU/kg以上で死亡がみられ、死因はvascular leak syndromeと続発する多臓器不全によると考えられた。

アカゲザルにおけるvascular leak syndromeを除き、反復投与により生じた血液学・血液生化学的および病理学的変化の多くは、アカゲザル、ハムスターともに投与初期に顕著で、投与後期には軽減する傾向を示した。また、反復投与により生じた変化は、ハムスター、アカゲザルのいずれにおいても4週休薬によりおおむね回復した。

長期投与時の無毒性量は、ハムスターでは30万IU/kg(組織学的変化を伴わない脾臓重量増加を除く)、アカゲザルでは300万IU/kg(一過性の血小板減少を除く)であった。反復投与毒性試験では、ハムスター、アカゲザルともに、投与2週よりインターフェロンアルファコン-1に対する抗体の産生が認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

皮下投与により検討した。アカゲザルにおいて100万IU/kgでは胎児に影響は認められなかったが、300万IU/kg以上で流産・胎児死亡が増加した。催奇形性は最高用量の1000万IU/kgまで認められなかった⁵⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性(*in vitro*、*in vivo*)⁶⁰⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験(*in vitro*)、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験(*in vitro*)、およびマウスにおける小核試験(*in vivo*)により検討した。いずれの試験においても変異原性を示す所見は認められなかった。

2) 局所刺激性(ウサギ)⁶¹⁾

筋肉に対する刺激性は生理食塩液と同等であった。

3) 抗原性(モルモット、ウサギ)⁶²⁾

モルモットを用いた能動的全身アナフィラキシー反応および受動的皮膚アナフィラキシー反応、ウサギを用いた受動的ヒツジ赤血球凝集反応で陽性反応が認められたが、動物への異種たん白投与に関連する所見と考えられた。

4) 皮膚感作性(モルモット)⁶³⁾

Maximization法による検討で皮膚感作性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<製剤> アドバフェロン皮下注900、アドバフェロン皮下注1200、アドバフェロン皮下注1800: 劇薬、処方せん医薬品 注意－医師などの処方せんにより使用すること <有効成分> インターフェロンアルファコン-1(遺伝子組換え):劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限:ケース等に表示(製造後2年)
3. 貯法・保存条件	遮光、凍結を避け、2～8℃に保存
4. 薬剤取扱い上の注意	
(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)	自己投与に関する注意 「Ⅷ. 安全性に関する項目－6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(22ページ)及び「17. 保険給付上の注意」(41ページ)参照
5. 承認条件等	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いえないことから、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	アドバフェロン皮下注900(0.3mL) 1バイアル アドバフェロン皮下注1200(0.4mL) 1バイアル アドバフェロン皮下注1800(0.6mL) 1バイアル
7. 容器の材質	バイアル:無色透明ガラス
8. 同一成分・同効薬	同一成分:なし 同 効 薬:インターフェロンアルファ(NAMALWA)、インターフェロンアルファ(BALL-1)、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)
9. 国際誕生年月日	1997年10月6日
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	
11. 薬価基準収載年月日	

製 品 名	製造承認日	承認番号	薬価基準収載年月日
アドバフェロン皮下注900	2004年 9 月15日	21600AMZ00552	2004年12月15日
アドバフェロン皮下注1200 (旧製品名)アドバフェロン注射液1200	2003年12月10日 2001年10月 2 日	21500AMZ00535 21300AMZ00766	2004年 6 月25日 2001年12月 7 日
アドバフェロン皮下注1800 (旧製品名)アドバフェロン注射液1800	2003年12月10日 2001年10月 2 日	21500AMZ00536 21300AMZ00767	2004年 6 月25日 2001年12月 7 日

X. 管理的事項に関する項目

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

該当しない

13. 再審査結果, 再評価
結果公表年月日及び
その内容

【再審査結果】

公表年月日: 2010年12月24日

内 容: 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。

14. 再審査期間

〔アドバフェロン皮下注1200、アドバフェロン皮下注1800〕

8年間: 2001年10月2日～2009年10月1日(終了)

「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」(平成19年4月1日付薬食発第0401001号)に
基づき、再審査期間は6年から8年に延長された。

〔アドバフェロン皮下注900〕

2004年9月15日～アドバフェロン皮下注1200、皮下注1800の残余期間(終了)

15. 投薬期間制限医薬品
に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」(厚生労働省告示第107号: 平成18年3月6日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には
該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号 (9桁)	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
アドバフェロン皮下注900	116602601	6399417A3026	620002435
アドバフェロン皮下注1200	116262201	6399417A1031	620001929
アドバフェロン皮下注1800	116263901	6399417A2038	620001930

17. 保険給付上の注意

在宅自己注射指導管理料の対象薬剤である。

保険適用上の取扱い

「特掲診療料の施設基準等」(平成16年厚生労働省告示第50号)別表第九中インスリン製剤に
準じて取り扱い、「健康保険法の規定による療養に要する費用の額の算定方法」(平成6年厚生
省告示第54号)別表第一第2章第2部第2節区分C101在宅自己注射指導管理料が算定できる。

: 別表第一第2章第2部第2節区分C101:

(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(初期治療に用いる場合を
除く。)に用い、当該保険医療機関において2週に1回は外来、往診又は訪問診療による診
療を行っている場合に限り、インスリン製剤に準じて算定する。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。

また、インターフェロンアルファ製剤の注射用ディスポーザブル注射器については、「特定
保険医療材料及びその材料価格(材料価格基準)」(平成16年厚生労働省告示第81号)別表中Ⅷ
の「インスリン製剤注射用ディスポーザブル注射器」に準じて算定できる。

(保医発第0427001号 平成17年4月27日より)

X. 管理的事項に関する項目

17. 保険給付上の注意 (つづき)

在宅自己注射を実施するに当たっての留意事項

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) 在宅自己注射に係わる指導管理は、当該在宅自己注射指導管理料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療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わ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。

(保医発第0427002号 平成17年4月27日より)

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Suzuki, H. et al.: Hepatology Research. **15**(1): 64, 1999. (AF-00006)
- 2) Suzuki, H. et al.: Hepatology Research. **22**(1): 1, 2002. (AF-00112)
- 3) 鈴木 宏 他: 医学と薬学. **46**(2): 203, 2001. (AF-00043)
- 4) 鈴木 宏 他: 医学と薬学. **46**(2): 215, 2001. (AF-00042)
- 5) Azuma, J.: 薬理と治療. **27**(3): 451, 1999. (AF-00005)
- 6) 社内報告書(DIR0801240-01.00)
- 7) 社内報告書(DIR110031)
- 8) 今西 二郎: サイトカイン療法. p89-97, 1992.
- 9) 藤井 暢弘: 蛋白質核酸酵素. **38**(1): 36, 1993. (AF-00016)
- 10) Trinchieri, G.: Advances in Immunology. **47**: 187, 1989.
- 11) Samuel, C. E.: Virology. **183**(1): 1, 1991. (AF-00092)
- 12) Yasuda, S. et al.: Anivir. Chem. Chemother. **11**(5): 337, 2000. (AF-00034)
- 13) Ozes, O. N. et al.: J. Interferon Res. **12**(1): 55, 1992. (INT-3454)
- 14) Altrock, B. W. et al.: J. Interferon Res. **6**(4): 405, 1986. (AF-00057)
- 15) 田中 章平 他: 薬理と臨床. **10**(5): 411, 2000. (AF-00010)
- 16) Pfeffer, L. M.: Semin. Oncol. **24**(S9): 63, 1997. (AF-00023)
- 17) Klein, S. B. et al.: J. Interferon Cytokine Res. **16**(1): 1, 1996. (AF-00030)
- 18) 社内報告書(D200401314-01.00)
- 19) 社内報告書(DIR080126)
- 20) 社内報告書(DIR080125)
- 21) 及川 桂史 他: 薬理と臨床, **9**(3): 317, 1999. (AF-00008)
- 22) 社内報告書(DIR080128)
- 23) 社内報告書(DIR080129)
- 24) 社内報告書(DIR080127)
- 25) 社内報告書(DIR080130)
- 26) 社内報告書(DIR080131)
- 27) 社内報告書(DIR080132)
- 28) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報No. 118, 1993.
- 29) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報No. 125, 1994.
- 30) Adams, F. et al.: JAMA. **252**: 938, 1984.
- 31) Shindo, M. et al.: Gastroenterology. **102**(4): 1406, 1992. (INT-1861)
- 32) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報No. 115, 1992.
- 33) 小野 剛 他: 消化器科. **21**(1): 57, 1995. (INT-3526)
- 34) 荒瀬 康司 他: Gastroentero. Jpn. **27**(5): 646, 1992.
- 35) 日野 邦彦: 臨牀と研究. **71**(6): 1488, 1994. (INT-2918)
- 36) 高瀬 雅久 他: 新薬と臨牀. **46**(10): 1322, 1997. (INT-4954)
- 37) 厚生省薬務局: Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)No. 24, 1995.
- 38) 下田 和美: 肝胆臓. **27**(2): 225, 1993. (INT-2328)
- 39) 日野 邦彦: 腫瘍と感染. **2**: 839, 1989.
- 40) Calvet, M. C & Gresser, I.: Nature. **278**: 558, 1979.
- 41) Bocci, V.: J. Biol. Regul. Homeostatic Agents. **2**(3): 107, 1988. (GA-3372)
- 42) 松下 栄紀 他: 日本臨牀. **52**(7): 1910, 1994. (INT-3274)
- 43) Koivisto, V. A. et al.: Diabetes. **38**(5): 641, 1989.
- 44) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報No. 133, 1995.
- 45) 大槻 眞 他: 肝胆臓. **27**(2): 249, 1993. (INT-2325)
- 46) Silva, M. O. et al.: Gastroenterology. **101**: 840, 1992. (INT-2035)

1. 引用文献(つづき)

- 47) 岡上 武 他：日本臨床. **52**(7)：1924, 1994. (INT-3226)
- 48) 飯野 四郎：医学の歩み. **171**(14)：1017, 1994. (INT-3212)
- 49) Willson, W. H. et al.：Blood. **87**(11)：4531, 1986. (INT-3859)
- 50) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報No. 122, 1993.
- 51) 及川 桂史：薬物動態. **14**(Suppl)：S240, 1999. (AF-00009)
- 52) 奥野 裕康 他：肝臓. **32**(2)：155, 1991. (INT-0412)
- 53) Okuno, H. et al.：Hepatology. **17**：65, 1993.
- 54) 南野 達夫 他：内科宝函. **41**(6)：109, 1994. (AF-00091)
- 55) 社内報告書(DIR080133)
- 56) Yamano, M. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. **292**(1)：181, 2000. (AF-00075)
- 57) 社内報告書(DIR080134)
- 58) 社内報告書(DIR080135)
- 59) Ihara, T. et al.：Congenital Anomalies. **39**(4)：223, 1999. (AF-00001)
- 60) 社内報告書(DIR080136)
- 61) 社内報告書(DIR080137)
- 62) 社内報告書(DIR080138)
- 63) 社内報告書(DIR080139)

2. その他の参考文献

<海外文献>

- van der Meide, P. H. et al.：Antiviral Res. **5**(Suppl1)：s199, 1985. (AF-00053)
- Walter, M. R.：Semin. Oncol. **24**(3Suppl9)：s9, 1997. (AF-00028)
- Korn, A. P. et al.：J. Interferon Res. **14**(1)：1, 1994. (AF-00029)
- Koyama, A. H. et al.：Microbes and Infection. **1**(13)：1073, 1999. (AF-00037)
- Yasuda, S. et al.：Antiviral Chem. Chemother. **11**(5)：337, 2000. (AF-00034)
- Alton, K. et al.：The Biology of the Interferon System, 1983, Elsevier Science. (AF-00054)
- Fish, E. N. et al.：J. Interferon Res. **9**(1)97, 1989. (AF-00052)
- Blatt, L. M. et al.：J. Interferon Cytokine Res. **16**(7)：489, 1996. (AF-00022)
- Klein, S. B. et al.：J. Interferon Res. **13**(5)：341, 1993. (AF-00051)
- Alberti, A.：Bio Drugs. **12**(5)：343, 1999. (AF-00035)
- Heathcote, J.：Journal of Viral Hepatitis. **5**(Suppl1), s13, 1998 (AF-00039)
- Tong, M. J. et al.：J. Interferon Cytokine Res. **18**(2)：81, 1998. (AF-00045)
- Jensen, D. M. et al.：Am. J. Gastroenterol. **94**(12)：3583, 1999. (AF-00044)
- Tong, M. J. et al.：Hepatology. **26**(3)：747, 1997. (AF-00026)
- Heathcote, E. J. L. et al.：Hepatology. **27**(4)：1136, 1998. (AF-00027)
- Keeffe, E. B. et al.：Hepatology. **26**(3Suppl1)：s101, 1997. (AF-00025)
- Bonkovsky, H. L. et al.：Hepatology. **29**(1)：264, 1999. (AF-00046)
- Reddy, K. R. et al.：Hepatology. **30**(3)：787, 1999. (AF-00047)
- Everson, G. T. et al.：Hepatology. **30**(1)：271, 1999. (AF-00049)
- Heathcote, E. J. L. et al.：Hepatology. **30**(2)：562, 1999. (AF-00050)
- Hwang, S. J. et al.：Am. J. Gastroenterol. **94**(9)：2496, 1999. (AF-00024)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国 名	発売時期	販売名
米国	1997年10月	Infergen

(2009年10月現在)

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

製造販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都板橋区蓮根3-17-1
[資料請求先] 本社 / 東京都中央区日本橋本町2-3-11