

	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	脱毛(61.5%)、紅斑、湿疹、皮膚乾燥、発疹、そう痒	白癬、紫斑、接触性皮膚炎、光線過敏症、脂漏、皮膚炎、尋麻疹、せつ、落屑	多形紅斑、水疱、爪の異常
神経・筋	関節痛(72.3%)、筋肉痛(54.8%)、筋痙直、四肢痛、背部・腰部痛	振戦、筋硬直、緊張亢進、頸部痛、神経痛、舌麻痺、無力症、肋骨痛、疼痛、右季肋部痛	ニューロパシー、CK(CPK)上昇、感覚異常、麻痺(四肢・顔面)
呼吸器	鼻出血、咳嗽	気管支支離、喘声、鼻炎、鼻漏、あくび	肺炎、胸水、血痰、上気道炎、鼻閉
眼	眼痛、角膜・結膜炎	網膜出血・網膜白斑等の網膜の微小循環障害 ¹¹⁾ 、網膜滲出物、視力異常、視力低下、眼そう痒症、眼の異和感、眼乾燥、眼精疲労	視野狭窄、霧視、流涙
投与部位		注射部反応(紅斑、そう痒、疼痛)	
その他	甲状腺機能異常、高血糖、高尿酸血症、CRP 上昇、血清鉄上昇、鉄代謝障害、疲労、多汗、体重減少、味覚障害	サルコイドーシス、自己抗体産生、単純疱疹、リンパ節炎、低アルブミン血症、低蛋白血症、尿糖、血清鉄低下、高蛋白質血症、血中コレステロール減少、血中尿酸低下、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、不正出血、勃起障害、花粉症、膀胱癌 ¹²⁾ 、大腸癌 ¹²⁾	高トリグリセライド血症、脱水、感染症、月経異常、痛風、電解質異常(カリウム、ナトリウム等)、膿瘍、腹水

注8) 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9) 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10) 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。
注11) 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。
注12) インターフェロン アルファー2b(遺伝子組換え)とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

5.高齢者への投与

国内で実施したリバビリンとの併用の臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、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

○本剤単独の場合

- (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。[妊娠アカゲザルに本剤の750, 1,500, 3,000 万国単位/kg/日を投与したところ、1,500 万国単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められている。]
- (2)授乳婦に投与する場合は授乳を避けさせること。[ラットでの乳汁中への移行が認められている。]

○リバビリンとの併用の場合

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人にはリバビリンを併用しないこと。[リバビリンの動物実験で催奇形性作用(ラット及びウサギ:1mg/kg/日)及び胚・胎児致死作用(ラット:10mg/kg/日)が

認められている。]

- (2)授乳中の婦人には、リバビリンとの併用を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[本剤及びリバビリンの動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小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)投与経路:本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。
- (2)調製方法:用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも24時間以内に使用すること。
- (3)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、以下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ただちに針を抜き、部位を変えて注射すること。注射部位に疼痛、発赤、硬結をみることがある。
- (4)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

本剤に対する中和抗体が出現することがある。

【薬物動態】

1.血中濃度の推移

筋肉内投与(癌患者)¹⁾

投与量 (国際単位)	患者数	Tmax (時間)	Cmax (国際単位/mL)	T _{1/2} (時間)	AUC (国際単位・hr/mL)
300万	6	5.7±0.8	54.9±17.3	—	660.8±213.4
1,000万	6	6.0±0.9	169.7±22.7	5.2±0.3	1977.8±215.8

2.分布・排泄²⁾

(参考)ラットに5,000 万国単位/kg を単回筋肉内投与したときの組織内濃度は、1時間で最高値に達し、そのときの濃度は、腎>血清>肺>肝>脾の順であった。各組織内濃度は血清中濃度にほぼ平行して減少し、6時間後には最高値の1/30以下となった。なお尿、胆汁中への排泄はほとんど認められなかった。

3.胎児及び乳汁中への移行^{2,3)}

(参考)妊娠ラット及び授乳期ラットに5,000 万国単位/kg を筋肉内投与したとき、胎児への移行はみられなかった。乳汁中へは一部移行したが、哺乳児に摂取されたかなりの量は胃内で失活し、哺乳児の循環血中への移行は認められなかった。

4.リバビリン併用時の薬物動態⁴⁾

C型慢性肝炎患者(12名、外国人)に本剤300万国単位週3回皮下投与、リバビリン600mg/日2回4週間、反復経口投与を併用したとき、本剤及びリバビリンのいずれの血中濃度についても併用の影響は認められず、薬物動態学的相互作用は認められなかった。
(注)リバビリンの承認用量は「1日600~1,000mgを1日2回に分けて連日朝食後経口投与する」である。

【臨床成績】

1.臨床試験

(1)C型慢性肝炎

1)リバビリン併用での成績⁵⁾⁶⁾⁷⁾

- ①本剤とリバビリンの48週間併用投与
ジェノタイプ1かつ高ウイルス量(RT-PCR法:10⁵IU/mL以上)のC型慢性肝炎患者を対象として、本剤とリバビリンの48週間併用投与群を対照とし、ペグインターフェロン アルファー2b(遺伝子組換え)とリバビリンの48週間併用投与群の有効性が劣らないことを検証する試験を実施した。投与終了後24週目のウイルス血症改善度は、本剤とリバビリンの併用投与群では44.8%(113/252)であり、ペグインターフェロン アルファー2b(遺伝子組換え)とリバビリンの併用投与群は、本剤とリバビリンの併

用投与群に劣らないことが証明された。

本剤とリバビリンの併用に関してウイルスのジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度、インターフェロン(IFN)前治療効果別ウイルス血症改善度を以下に示した。

ジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度

ウイルス量 (RT-PCR)	ジェノタイプ	本剤+ リバビリン ^{※1}
≥10 ⁶ IU/mL	1b	45% (113/252)

IFN 前治療効果別ウイルス血症改善度

IFN 前 治療効果	本剤+ リバビリン ^{※1}
初回	47% (65/139)
再燃	52% (42/ 81)
無効	19% (6/ 31)

※1: 本剤(600 万国単位×6 回/週×2 週間+600 万国単位×3 回/週×46 週間)+リバビリン(600~1000mg/日×48 週間)

②本剤とリバビリンの24 週間併用投与

本剤を対照薬とし、本剤とリバビリンの24 週間併用投与によるC 型慢性肝炎患者のインターフェロン無効例あるいは再燃例を対象とした二重盲検比較試験及びジェノタイプ1bかつ高ウイルス量(RT-PCR 法:10⁵copies/mL以上, b-DNA 法:1Meq./mL以上)を対象とした二重盲検比較試験をそれぞれ実施した。2 試験の結果を集計した投与終了後24 週目の持続的ウイルス陰性化率は、本剤単独投与群が5.5%(8/146)であったのに対し、本剤とリバビリン併用投与群は21.4%(51/238)でありそれぞれの試験において併用投与群が単独投与群に比較し有意に優れていた。

本剤とリバビリンの併用に関してウイルスのジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度、インターフェロン(IFN)前治療効果別ウイルス血症改善度を以下に示した。

ジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度

ウイルス量 (RT-PCR)	ジェノタイプ	本剤+ リバビリン ^{※2}	本剤+ リバビリン ^{※3}	本剤+ プラセボ ^{※4}	本剤+ プラセボ ^{※5}
<10 ⁵ IU/mL	1	71% (5/7)	75% (3/4)	100% (1/1)	—
	2	100% (5/5)	—	0% (0/3)	—
≥10 ⁵ IU/mL	1b	16% (18/115)	12% (9/76)	0% (0/40)	3% (2/81)
	2	64% (7/11)	50% (1/2)	33% (4/12)	—

IFN 前治療効果別ウイルス血症改善度

IFN 前 治療効果	本剤+ リバビリン ^{※2}	本剤+ リバビリン ^{※3}	本剤+ プラセボ ^{※4}	本剤+ プラセボ ^{※5}
初回	29% (9/31)	11% (3/27)	—	8% (2/25)
再燃	26% (20/78)	12% (5/42)	13% (5/39)	0% (0/37)
無効	13% (4/31)	25% (5/20)	5% (1/19)	0% (0/23)

※2: 本剤(600 万国単位×6 回/週×2 週間+600 万国単位×3 回/週×22 週間)+リバビリン(600~800mg/日×24 週間)

※3: 本剤(1,000 万国単位×6 回/週×2 週間+600 万国単位×3 回/週×22 週間)+リバビリン(600~800mg/日×24 週間)

※4: 本剤(600 万国単位×6 回/週×2 週間+600 万国単位×3 回/週×22 週間)

※5: 本剤(1,000 万国単位×6 回/週×2 週間+600 万国単位×3 回/週×22 週間)

2)本剤単独での成績^{8~10)}

本剤の1日600万~1,000 万国単位、投与方法として、2~4 週間週6 回投与後、週3 回の間歇投与で12 週間で246 例に投与し、

肝機能改善度とウイルス血症改善度を検討した。

投与終了後6ヶ月以上のALT(GPT)の正常化持続率は34.5%(80/232)に認められた。また、投与終了後6ヶ月以降のHCV RNAの陰性化(CRT-PCR 法)率は29.8%(71/238)であった。

本剤の有効性は genotype 及びウイルス量により異なることが知られている。また、投与方法によっても有効率に差が認められ、CRT-PCR 法でHCV RNA 量が10⁷copies/mL以上の症例における検討では、初期及び間歇期とも1日1,000 万国単位を投与した場合のCR(肝機能、ウイルス血症改善度とも有効)率は16.3%(14/86)と、初期及び間歇期の1日投与量のいずれかあるいは両方を600 万国単位とした場合の4.8%(3/62)に比べて高率であった。有効性の高かった投与方法である初期及び間歇期とも1,000 万国単位を投与した症例における genotype 別ウイルス量別肝機能改善度及びウイルス血症改善度は以下の結果であった。

①初期及び間歇期とも1日1,000 万国単位を投与した症例における投与終了1年後の genotype・ウイルス量別肝機能改善率(ALT(GPT)が持続正常)^{※6}

HCV RNA 量 (copies/mL)	genotype		
	1b(II)	2a(III)	2b(IV)
≤10 ⁶ (copies/mL)	50.0% (7/14)	72.7% (8/11)	80.0% (4/5)
≥10 ⁷ (copies/mL)	11.1% (7/63)	70.6% (12/17)	50.0% (2/4)

(CRT-PCR 法)

※6: 投与終了後6ヶ月以上ALT(GPT)持続正常例/判定可能例(投与前肝機能正常例は除く。)

②初期及び間歇期とも1日1,000 万国単位を投与した症例における投与終了6ヶ月後の genotype・ウイルス量別ウイルス血症改善率(HCV RNA 陰性化)^{※7}

HCV RNA 量 (copies/mL)	genotype		
	1b(II)	2a(III)	2b(IV)
≤10 ⁶ (copies/mL)	57.1% (8/14)	80.0% (8/10)	40.0% (2/5)
≥10 ⁷ (copies/mL)	3.0% (2/66)	66.7% (12/18)	33.3% (1/3)

(CRT-PCR 法)

※7: 投与終了6ヶ月後におけるHCV RNA 陰性例/判定可能例

HCV RNA 量の定量的測定法として、branched DNA probe 法(Probe 法)、アンプリコア HCV モニター法(Amplicor-M 法)が現在保険適応を受けている。Probe 法は、HCV RNA の半定量法である Competitive RT-PCR 法(CRT-PCR 法)との相関は比較的良好である。Probe 法と Amplicor-M 法の定量値には約10 倍の差が認められ、Amplicor-M 法による定量値は実際の HCV RNA 量の約1/10 に表示されていると考えられる。また、Probe 法と Amplicor-M 法は単位の表示が、前者が Meq./mL、後者が copies/mL と異なっている。

(2)B 型慢性活動性肝炎^{11,12)}

本剤の抗ウイルス効果を検討した結果、80.7%(109/135)に DNA ポリメラーゼ活性の改善がみられ、HBe 抗原に対する陰性化(SN)率は投与終了時で6.1%(10/164)であった。また、投与終了2年後でのSN率は56.0%(51/91)で、HBe 抗体陽性化(SC)率は25.3%(23/91)であった。調査対象例のうち、投与前のHBe 抗原 cut off index 値が8.0 未満の症例(平均5.45)におけるSN率及びSC率はそれぞれ68.4%(26/38)及び34.2%(13/38)であった。

(3)腎癌^{13,14)}

本剤単独投与4週間以上の評価可能例45 例中CR(著効)1例、PR(有効)6例が得られ、奏効率は15.6%で、MR(やや有効)3例を含めた奏効率は22.2%であった。また、投与8週間以上の評価可能例30 例中CR1例、PR6例で奏効率は23.3%、MR2例を含めた奏効率は30.0%であった。CR、PR例における縮小効果は投与開始後1~8週目で、また50%以上の縮小は2~9週目で認められた。

(4)慢性骨髄性白血病^{15,16)}

本剤単独投与8週間以上の評価可能例32 例中CR12 例、PR17 例が得られ、奏効率は90.6%であった。本剤投与前後にPh¹染色体検査を実施した症例20 例中9例(45.0%)に陽性率の減少が認められ、追跡調査においてPh¹染色体の消失例が報告されている。

(5)多発性骨髄腫¹⁵⁾

本剤単独投与4週間以上の評価可能例24 例中PR5 例が得られ、奏効率は20.8%で、MR3例を含めた奏効率は33.3%であった。

2. 抗インターフェロンアルファ-2b 中和抗体

本剤の筋肉内反復投与を受けた症例につき、抗インターフェロンアルファ-2b 中和抗体を本剤投与開始前及び投与終了後に測定(CPE法)した結果、509 例中 3 例(0.59%)に抗体の出現がみられたが、中和抗体価の上昇に起因すると考えられる特異的な副作用は認められていない。

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用^{8,17~19)}

C 型慢性肝炎患者に反復筋肉内投与した結果、投与中に血清中 2'-5' オリゴアデニル酸合成酵素(2-5AS)活性の有意な上昇と血中 HCV RNA の陰性化がみられ、一部の症例では投与後も陰性化が持続した。

B 型肝炎ウイルス(HBV)を安定して産生する細胞株 HB611 において、HBV DNA の合成阻害が認められた(*in vitro*)。また、B 型慢性肝炎患者に単回筋肉内投与した結果、2-5AS 活性は用量依存的に上昇し、DNA ポリメラーゼ活性の抑制が認められた。

2. 細胞増殖抑制作用^{20~24)}

ヒト腎癌由来細胞株(OS-RC-2)、ヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株(K-562 等)、ヒト多発性骨髄腫由来細胞株(RPMI8266 等)及び Ph¹ 染色体陽性の慢性骨髄性白血病患者から分離した末梢白血球病細胞に対して、増殖抑制作用が認められた。また、ヌードマウスに移植したヒト腎癌由来細胞株(NT-25 等)に対して、筋肉内投与により明らかな抗腫瘍効果が認められた。

3. 免疫系への作用^{20,25)}

ナチュラルキラー細胞及び単球(マクロファージ)を活性化させ、腫瘍細胞に対する細胞障害性を高めることが認められた。

【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-2b (遺伝子組換え) (JAN)
Interferon Alfa-2b (Genetical Recombination) (JAN)
Interferon Alfa (INN)
(略号 IFN α -2b)
分子式 : C₆₆₀H₁₃₅₃N₂₂₉O₂₅₅S₉
分子量 : 19,269
化学構造式 : 165 個のアミノ酸残基からなる蛋白質

【承認条件】

本剤単独の場合及びリバビリンとの併用の場合

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。

【包装】

イントロン A 注射用 300 1バイアル
(溶解液: 日本薬局方「注射用水」1mL 添付)
イントロン A 注射用 600 1バイアル
(溶解液: 日本薬局方「注射用水」1mL 添付)
イントロン A 注射用 1,000 1バイアル
(溶解液: 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) 渡辺隆 他: 基礎と臨床, 20(4), 2368 (1986)
- 2) 渡辺隆 他: 基礎と臨床, 20(4), 2357 (1986)
- 3) 社内資料
- 4) Khakoo, S., et al: Br. J. Clin. Pharmacol, 46, 563 (1998)
- 5) 豊田成司 他: 臨床医薬, 18(4), 539 (2002)
- 6) 飯野四郎 他: 臨床医薬, 18(4), 565 (2002)
- 7) シェリング・プラウ株式会社: 社内資料 (2004)
- 8) 飯野四郎 他: 基礎と臨床, 29(17), 4493 (1995)
- 9) 飯野四郎 他: 基礎と臨床, 30(1), 57 (1996)
- 10) 日野邦彦 他: Medical Practice, 14(11), 1771 (1997)
- 11) 山本祐夫 他: 肝胆膵, 16(5), 863 (1988)
- 12) 山本祐夫 他: 肝胆膵, 19(5), 1059 (1989)

- 13) 新島端夫 他: 臨床医薬, 1(3), 395 (1985)
- 14) 川崎千尋 他: 癌と化学療法, 12(3), 566 (1985)
- 15) 高久史磨 他: Biotherapy, 3(6), 1497 (1989)
- 16) 小林透 他: Biotherapy, 5(3), 418 (1991)
- 17) 日野邦彦 他: 基礎と臨床, 26(1), 409 (1992)
- 18) 社内資料
- 19) 飯野四郎: 医学のあゆみ, 151(13), 860 (1989)
- 20) 原口惣一 他: 癌と化学療法, 13(11), 3236 (1986)
- 21), 22) 社内資料
- 23) 阿部則雄 他: Biotherapy, 5(12), 1884 (1992)
- 24), 25) 社内資料

〈文献請求先〉

シェリング・プラウ株式会社 医薬情報室
〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

輸入・発売元

シェリング・プラウ株式会社
〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

® : 登録商標