

1	販売名	イントロン A 注射用 300 イントロン A 注射用 600 イントロン A 注射用 1,000
2	一般名	インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
3	申請者名	シェリング・プラウ株式会社
4	成分・分量	イントロン A 注射用 300 [1バイアル中インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 300 万国単位含有] イントロン A 注射用 600 [1バイアル中インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 600 万国単位含有] イントロン A 注射用 1,000 [1バイアル中インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) 1,000 万国単位含有]
5	用法・用量	○ C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 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、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 600 万～1,000 万国単位を週 6 回又は週 3 回筋肉内に投与する。 リバビリンを併用する場合、リバビリンは 1 日 600～800mg を 1 日 2 回に分けて連日朝夕食後経口投与する。なお、リバビリンは、体重 60kg 以下の場合には 1 日 600mg、また体重 60kg を超える場合は 1 日 800mg とする。投与量を 1 日 600mg とする場合は朝食後 200mg、夕食後 400mg を経口投与する。 ○ 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、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 週目 1 日 1 回 600 万～1,000 万国単位、2 週目より 1 日 1 回 600 万国単位を筋肉内に投与する。 ただし、投与開始日は 1 日 1 回 300 万国単位又は 600 万国単位を投与する。 ○ 腎癌、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫 通常、成人には、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 300 万～1,000 万国単位を筋肉内に投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) の投与に際しては、1 バイアルあたり添付の日本薬局方「注射用水」1 mL に溶解して用いる。 (取消線：今回削除)
6	効能・効果	○ 次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 1. 本剤単独の場合 (1) 血中 HCV RNA 量が高値ではない患者 2. リバビリンとの併用の場合 (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 ○ 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 ○ 腎癌、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫
7	備考	輸入先国：アイルランド 輸入先製造業者：シェリング・プラウ (ブリニー) カンパニー 本剤は、遺伝子組換え型インターフェロン α -2b 製剤である。

添付文書（案）

生物由来製品 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品^{注1)}

遺伝子組換え型インターフェロン α -2b 製剤

イントロン[®]A 注射用 300

イントロン[®]A 注射用 600

イントロン[®]A 注射用 1,000

INTRON[®]A Sterile Powder for Injection

インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）

注射用凍結乾燥製剤

日本標準商品分類番号

876399

貯法：凍結を避け10℃以下で保存のこと

使用期限：外箱等に記載

	承認番号	薬価収載	販売開始
注射用 300	(62E 輸)575	1987.11	1988.01
注射用 600	(1E 輸)145	1989.11	1990.02
注射用 1,000	(62E 輸)576	1987.11	1988.01
再審査結果	1999.03		
効能追加	2001.11		
用量追加			

【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。

【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て過敏症の既往歴のある患者
- (3)小柴胡湯を投与中の患者(「相互作用」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。]

【組成・性状】

1.組成

成分	1バイアル中の含有量		
	イントロンA 注射用 300	イントロンA 注射用 600	イントロンA 注射用 1,000
有効成分	インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え) 300万 国際単位	600万 国際単位	1,000万 国際単位
添加物	グリシン	20mg	20mg
	人血清アルブミン	1mg	1mg
	上記の他、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物を含有する。		

本剤は、製造工程で、ウシの乳から得たカゼイン分解物のエヌゼットアミン、及びウシの乳から得たカゼイン分解物のトリプトンを使用している。

本剤は上記成分を含む凍結乾燥品で、溶解液として日本薬局方「注射用水」1mLを添付している。

2.性状

本剤は白色、多孔質の固体で、用時溶解して用いる注射剤である。溶解後溶液

溶状	pH	浸透圧比
無色～微黄色澄明	6.5～8.0	0.8～1.2(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

○次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

1.本剤単独の場合

(1)血中HCV RNA量が高値ではない患者

2.リバビリンとの併用の場合

(1)血中HCV RNA量が高値の患者

(2)インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

○HBe抗原陽性かつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

○腎癌、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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。また、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.リバビリンとの併用にあたっては、血中HCV RNA量が高値のC型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中HCV RNA量がRT-PCR法で 10^6 IU/mL以上又はb-DNA法で1Meq./mL以上であることを確認すること。
- 3.C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤単独の場合、CRT-PCR法でHCV RNA量が 10^8 copies/mL以上の症例での本剤のHCV RNA消失率は10.8%(4/37)で、うちジェノタイプII(1b)(セログループ1)型では0.0%(0/27)であった。また、HCV RNA量が 10^8 copies/mL以上の症例では本剤のHCV RNA消失率は0.0%(0/3)であった。

【用法・用量】

○C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

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、インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)として1日1回600万～1,000万国際単位を週6回又は週3回筋肉内に投与する。

○HBe抗原陽性かつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

通常、成人には、インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)として1週目1日1回600万～1,000万国際単位、2週目より1日1回600万国際単位を筋肉内に投与する。

ただし、投与開始日は1日1回300万国際単位又は600万国際単位を投与する。

○腎癌、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫

通常、成人には、インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)として1日1回300万～1,000万国際単位を筋肉内に投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)の投与に際しては、1バイアルあたり添付の日本薬局方「注射用水」1mLに溶解して用いる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1.本剤単独によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与14週目で効果が認められない場合には投与を中止すること。

2.リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

(1)通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。

		リバビリンの投与量		
		1日の投与量	朝食後	夕食後
セログループ1(ジェノタイプ1(1a)又はII(1b))で血中HCV RNA量が80kg以下の患者	60kg以下	600mg	200mg	400mg
	60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg
上記以外の患者	80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg
	60kg以下	600mg	200mg	400mg
	60kgを超える	800mg	400mg	400mg

注1)注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

(2)本剤の投与期間は、臨床効果(HCV-RNA、ALT等)及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定する。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビンの推移に注意し、本剤の減量あるいは中止基準に従うこと。セログループ1(ジェンタイプI(1a)又はII(1b))で血中HCV RNA量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合、リバビリンとの併用投与の中止を考慮すること。それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である(【使用上の注意】重要な基本的注意(2)及び【臨床成績】の項参照)。

(3)本剤及びリバビリンの併用投与にあたっては、ヘモグロビンの濃度が12g/dL以上であることが望ましい。また、投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合、下記を参考に本剤及びリバビリンの用量を変更すること。なお、ヘモグロビンの検査は投与前と投与1, 2, 3, 4週目、以後4週間に1度実施すること。

1)心疾患又はその既往歴のない患者

ヘモグロビン濃度	リバビリン	本剤
10g/dL未満	減量 (600mg/日→400mg/日、 800mg/日→600mg/日、 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL未満	中止	中止

2)心疾患又はその既往歴のある患者

ヘモグロビン濃度	リバビリン	本剤
10g/dL未満	減量 (600mg/日→400mg/日、 800mg/日→600mg/日、 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
投与中、投与前値に比べて2g/dL以上の低下が4週間持続		
8.5g/dL未満	中止	中止
減量後、4週間経過しても12g/dL未満		

(4)本剤及びリバビリンの併用投与にあたっては、白血球数が4,000/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合には、下記を参考に本剤及びリバビリンの用量を変更すること。白血球、好中球及び血小板の検査は、投与前と投与1, 2, 3, 4週目、以後4週間に1度実施すること。

検査項目	数値	リバビリン	本剤
白血球数	1,500/mm ³ 未満	用量変更なし	半量に減量
好中球数	750/mm ³ 未満		
血小板数	80,000/mm ³ 未満		
白血球数	1,000/mm ³ 未満	中止	中止
好中球数	500/mm ³ 未満		
血小板数	50,000/mm ³ 未満		

3.HBe抗原陽性かつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

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。

【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)

- 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満、好中球数2,500/mm³未満あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者及び女性[減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。]
- アレルギー素因のある患者
- 心疾患又はその既往歴のある患者[心疾患が悪化することがある。]
- 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。]
- 高血圧症の患者[脳血管障害がみられたとの報告がある。]
- 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更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。]
- 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。]
- 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者[中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。]
- 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者[疾患が悪化又は顕性化することがある。]
- 副甲状腺機能低下症の患者[テタニーを起こすことがある。]

(11)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2.重要な基本的注意

- 本剤をリバビリンと併用する場合、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。特に警告の避妊に関する注意については、その指示を徹底すること。
- 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、リバビリンとの併用では48週を超えて投与した場合の安全性・有効性は確立していない。
- 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。
- 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。
- 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。

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 (ツムラ小柴胡湯、 カネボウ小柴胡湯等)	間質性肺炎があらわれることがある。	作用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
トルブタミド	他のインターフェロン製剤(ペグインターフェロンアルファ-2b)との併用でトルブタミドの代謝が約28%亢進したとの報告がある。	肝代謝酵素(CYP2C8/9)活性の増大によるものであり、肝臓での各種医薬品の代謝を亢進する可能性がある。
デキストロメトर्फアン	他のインターフェロン製剤(ペグインターフェロンアルファ-2b)との併用でデキストロメトर्फアンの代謝が約67%亢進したとの報告がある。	肝代謝酵素(CYP2D6)活性の増大によるものであり、肝臓での各種医薬品の代謝を亢進する可能性がある。
テオフィリン、 アンチピリン、 ワルファリン	左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されているので注意すること。	肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。
ジドブジン	骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。	作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている。
免疫抑制療法	移植患者(腎・骨髄移植等)における免疫抑制療法の効果が弱まる可能性がある。	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。

4.副作用

本剤単独の場合、副作用集計の対象となった7,544例中6,451例(85.51%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(C型慢性肝炎承認時)。以下の副作用は使用成績調査等の調査において認められたものか、あるいは、別途自発的に報告されたものである。本剤とリバビリンを併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった524例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた(リバビリンの効能追加承認時)。

○本剤単独の場合

(1)重大な副作用

- 間質性肺炎(0.1~5%未満)、肺線維症(0.1%未満)、肺水腫(頻度不明):発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合にはただ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、併用を避けること。
- 抑うつ(0.1~5%未満)、自殺企図(頻度不明):患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥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、投与にあたってはこれら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、不眠、不安等があらわれた場合にはただちに連絡するよう注意を与えること。

3)意識障害、痙攣、見当識障害、せん妄、錯乱、幻覚、躁状態、妄想、統合失調症様症状、失神、痴呆様症状(特に高齢者)、難聴(0.1%未満)、興奮(0.1~5%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。なお、意識障害は高用量投与時や長期投与時にあらわれやすい。

4)自己免疫現象(頻度不明):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、肝炎、溶血性貧血、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪又は発症等]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するなど適切な処置を行うこと。

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

6)重篤な肝障害(頻度不明):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。

7)急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明):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。

8)再生不良性貧血(頻度不明)、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)(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。

9)ショック(0.1%未満):観察を十分に行い、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便秘、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与をただちに中止すること。

10)心筋症(頻度不明)、心不全(0.1%未満)、心筋梗塞(頻度不明)、狭心症(0.1%未満):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。

11)不整脈(頻度不明):心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、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)消化管出血(下血、血便等)(0.1%未満)、消化性潰瘍、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。

13)脳出血(0.1%未満):脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14)脳梗塞(頻度不明):脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15)敗血症(頻度不明):易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、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。

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。

17)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状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。

18)横紋筋融解症(頻度不明):横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK(CPK)上昇等に注意し、このような症状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。

(2)重大な副作用(類薬)

類薬(他のインターフェロンアルファ製剤)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。

(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%以上又は頻度不明(頻度不明はく)内)	0.1~5%未満	0.1%未満
全身症状 ^{注2)}	発熱(50%以上)、倦怠感、(インフルエンザ様症状)	筋肉痛、悪寒、関節痛	
精神神経系	頭痛、(易刺激性)、(感情不安定)、(昏迷)、(片頭痛)、(構語障害)	眠気、不安、不眠、焦燥、めまい、知覚異常、神経過敏、耳鳴	思考異常、感情鈍麻、健忘、集中力障害、尿失禁
血液	貧血、血小板減少	顆粒球減少、リンパ球増多、好酸球増多、単球増多	リンパ節症、顆粒球増多、リンパ球減少、出血傾向
肝臓 ^{注3)}		AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP・LDHの上昇等	黄疸
腎臓		BUN・クレアチニンの上昇、蛋白尿、血尿	頻尿、排尿障害、尿沈渣異常、膀胱炎
循環器	(浮腫(顔面・四肢))	頻脈、動悸、血圧上昇、顔面潮紅	徐脈、血圧低下、末梢性虚血、心電図異常、房室ブロック
消化器	食欲不振、(食欲亢進)、(脱水)、(腸炎)	悪心・嘔吐、消化不良、胸やけ、腹部膨満感、腹痛、下痢、便秘、口内炎(潰瘍性を含む)、口唇炎、口渇	嚥下障害、消化管障害、胃炎、舌炎、歯周・歯肉炎、急性膵炎 ^{注4)}
皮膚	脱毛、(皮膚炎)、(多形紅斑)	発疹、蕁麻疹、そう痒、紅斑、湿疹	乾癬、紫斑、皮膚乾燥、光線過敏症、落屑、水疱、爪の異常、皮膚変色、さ瘡
神経・筋	(脳波異常)、(舌麻痺)、(麻痺(四肢・顔面神経))、(筋直)	四肢のしびれ、関節痛、筋肉痛、緊張亢進、無力症	錐体外路症状(振戦、歩行障害等)、ニューロパシー、神経痛、CK(CPK)上昇
呼吸器	(肺塞栓症)、(胸膜炎・胸水)、(血痰)、(鼻炎)、(肺炎)、(鼻閉)、(副鼻腔炎)	咳嗽、呼吸困難、喀痰増加	過呼吸、気管支痙攣、あくび
眼	(視野狭窄)、(視神経炎)、(乳頭浮腫)、(霧視)、(流涙)	網膜出血・網膜白斑等の網膜の微小循環障害 ^{注5)} 、眼痛	羞明、結膜炎
投与部位	(注射部反応(疼痛、発赤、硬結、皮膚潰瘍、壊死))		
その他	(移植後の拒絶反応)、(感染症)、(不正出血)、(嗅覚異常)、(電解質異常(カリウム、ナトリウム、カルシウム等))、(サルコイドーシス)、(性欲減退)、(多汗)、(高尿酸血症)	アルブミン減少、血清総蛋白減少、体重減少、味覚異常、ほてり、胸部・背部・咽頭部等の疼痛	勃起障害、悪液質、グロブリン上昇、高蛋白血症、低コレステロール血症、高トリグリセライド血症、月経異常、単純疱疹、自己抗体産生、腹水、膿瘍

注2)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3)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4)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、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

○リバビリンとの併用の場合

国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、安全性評価の対象となった524例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱(97.1%)、倦怠感(90.1%)、頭痛(83.2%)等であり、臨床検査値の異常は、白血球減少(86.8%)、好中球減少(80.0%)、ヘモグロ

ビン減少(68.3%)、赤血球減少(60.7%)、ヘマトクリット減少(60.5%)等であった。

(1)重大な副作用

- 1)貧血^{注6)}(赤血球減少(250万/mm³未満)(5%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(1%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(10%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(10%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。
- 2)無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(2,000/mm³未満)(53.1%)、顆粒球減少(1,000/mm³未満)(65.3%):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。
- 3)血小板減少(50,000/mm³未満)(頻度不明^{注7)}):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。
- 4)再生不良性貧血(頻度不明^{注7)})、汎血球減少(頻度不明):骨髓機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。
- 5)抑うつ(10%以上)、自殺企図(1%未満):患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥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、投与にあたってはこれら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、不眠、不安等があらわれた場合にはただちに連絡するよう注意を与えること。
- 6)意識障害、痙攣、見当識障害、せん妄、錯乱(頻度不明)、幻覚、躁状態、妄想(1%未満)、昏迷(5%以下)、攻撃的行動(頻度不明^{注7)})、統合失調症様症状、失神、痴呆様症状(特に高齢者)、興奮(頻度不明)、難聴(5%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。
- 7)重篤な肝機能障害(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機能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。
- 8)ショック(頻度不明^{注7)}):観察を十分に行い、不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与をただちに中止すること。
- 9)消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、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。
- 10)呼吸困難(10%以上)、喀痰増加(5%以上):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。
- 11)脳出血(頻度不明):脳出血が生じたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12)脳梗塞(頻度不明):脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13)間質性肺炎、肺線維症、肺水腫(頻度不明):発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合にはただちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。
- 14)糖尿病(頻度不明):糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びびんスリン非依存型(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 15)急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明):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。
- 16)心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症(頻度不明):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。
- 17)不整脈(頻度不明):心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、

高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、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。

- 18)敗血症(頻度不明):易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、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。
- 19)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。
- 20)自己免疫現象(頻度不明):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、肝炎、溶血性貧血、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪又は発症等]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するなど適切な処置を行うこと。
- 21)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状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。
- 22)横紋筋融解症(頻度不明):横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK(CPK)上昇等に注意し、このような症状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。

注6)貧血は主に溶血性貧血

注7)頻度が明確となる調査によるものではない(海外報告)。

(2)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	5%未満	頻度不明
全身症状 ^{注8)}	発熱(97.1%)、倦怠感(90.1%)、悪寒		インフルエンザ様症状
精神神経系	頭痛(83.2%)、不眠(58.2%)、易刺激性、眠気、知覚過敏・減退、神経過敏、耳鳴、めまい	異常感、感情鈍麻、気分不快、健忘、耳閉、注意力障害、不安、思考異常、感情不安定	構語障害、片頭痛
血液	白血球減少(86.8%)、好中球減少(80.0%)、ヘモグロビン減少(68.3%)、赤血球減少(60.7%)、ヘマトクリット減少(60.5%)、血小板減少(60.3%)、リンパ球減少(51.3%)、貧血、リンパ球増多、好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球増多、網状赤血球減少	白血球増多、血小板増多、ESR亢進	
肝臓 ^{注9)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	AL-P上昇、ウロビリリン尿、ビリルビン尿、ビリルビン低下、ZTT異常	
腎臓	頻尿	血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎	BUN・クレアチニン上昇
循環器	潮紅、頻脈、胸痛	血圧上昇、血圧低下、浮腫(四肢・顔面)、末梢性虚血	房室ブロック
消化器	食欲不振(80.0%)、腹痛(51.5%)、悪心・嘔吐(50.6%)、口渇、胃不快感、消化不良、腹部膨満感、下痢、便秘、口内・口唇炎	胃炎、口腔内不快感、歯痛、痔核、舌炎、腹部不快感、嚥下障害	膵炎 ^{注10)} 、腸炎、歯髄・歯周・歯肉炎