

# 1

## インターフェロン製剤（「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製剤）による間質性肺炎について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え） インターフェロン アルファ（BALL-1） インターフェロン アルファ（NAMALWA） インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え） インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え） インターフェロン ベータ ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）	ペガシス皮下注90 $\mu$ g，同皮下注180 $\mu$ g（中外製薬） オーアイエフ250万IU，同500万IU，同1000万IU（大塚製薬） スミフェロン300，同600，同DS300，同DS600（大日本住友製薬） イントロンA注射用300，同A注射用600，同A注射用1,000（シェリング・プラウ） アドパフェロン皮下注900，同皮下注1200，同皮下注1800（アステラス製薬） IFN $\beta$ モチダ注射用100万単位，同注射用300万単位，同注射用600万単位（持田製薬），フェロン（東レ） ペグイントロン皮下注用50 $\mu$ g/0.5mL用，同皮下注用100 $\mu$ g/0.5mL用，同皮下注用150 $\mu$ g/0.5mL用（シェリング・プラウ）
薬効分類等	その他の生物学的製剤	
	ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え） <ol style="list-style-type: none"> <li>C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</li> <li>リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善                             <ol style="list-style-type: none"> <li>セログループ1（ジェノタイプ I（1a） 又は II（1b））でHCV-RNA量が高値の患者</li> <li>インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者</li> </ol> </li> </ol> インターフェロン アルファ（BALL-1） <ul style="list-style-type: none"> <li>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（オーアイエフ250万IU，同500万IUのみ）</li> <li>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）</li> <li>慢性骨髄性白血病（オーアイエフ250万IU，同500万IUのみ）</li> <li>腎癌（オーアイエフ500万IUのみ）</li> </ul> インターフェロン アルファ（NAMALWA） <ul style="list-style-type: none"> <li>腎癌，多発性骨髄腫，ヘアリー細胞白血病</li> <li>慢性骨髄性白血病</li> </ul>	

効 能 効 果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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）</li> <li>・亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノバクスとの併用による臨床症状の進展抑制（スミフェロン300のみ）</li> <li>・HTLV-I脊髄症（HAM）（スミフェロン300，同DS300のみ）</li> </ul> <p><b>インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤単独の場合       <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 血中HCV RNA量が高値ではない患者</li> </ol> </li> <li>2. リバビリンとの併用の場合       <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 血中HCV RNA量が高値の患者</li> <li>(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</li> </ol> </li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・腎癌，慢性骨髄性白血病，多発性骨髄腫</li> </ul> <p><b>インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</li> </ul> <p><b>インターフェロン ベータ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚悪性黒色腫</li> <li>・膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫</li> <li>・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</li> <li>・C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</li> <li>・亜急性硬化性全脳炎患者におけるイノシン プラノバクスとの併用による臨床症状の進展抑制（IFN<math>\beta</math>モチダのみ）</li> <li>・C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く）（フェロンのみ）</li> </ul> <p><b>ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>リバビリンとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 血中HCV RNA量が高値の患者</li> <li>(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</li> </ol>
---------	---

## 1. はじめに

インターフェロン製剤によるウイルス性肝炎治療にあたっての副作用等に係る全般的な留意事項等については、医薬品・医療機器等安全性情報No.245（平成20年3月）において、改めて注意喚起したところである。

また、インターフェロン製剤による間質性肺炎については、添付文書の「警告」の項に間質性肺炎発現の可能性について患者に十分説明する旨及び「重大な副作用」の項に間質性肺炎に係る十分な観察や処置の必要性について記載するなど、注意喚起を図ってきたところである。

今般、間質性肺炎の既往歴がある患者への投与について更なる注意喚起を図るため、関係企業に対し、平成20年8月8日に使用上の注意の改訂指示等を行ったので、その安全対策の内容等について紹介する。

## 2. 間質性肺炎に関する安全対策について

関係企業により取りまとめられたインターフェロン製剤（C型代償性肝硬変を含むC型肝炎の治療に對するものに限る。）による間質性肺炎に関する副作用報告の件数及び推計使用者数（平成16年4月から平成20年5月まで）を表に示す。なお、これらの副作用報告については、因果関係を個別に評価したも

のではない。

表 インターフェロン製剤による間質性肺炎に関する副作用報告の件数及び推計使用者数  
(平成16年4月から平成20年5月まで)

一般名 (販売名)	総数 <sup>注1)</sup> ( )内はうち死亡数	既往歴・合併症あり <sup>注2)</sup> ( )内はうち死亡数	既往歴・合併症なし ( )内はうち死亡数	推計使用者数 <sup>注3)</sup>
ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) (ペガシス)	124 (13) 人	11 (1) 人	113 (12) 人	42,600人
インターフェロンアルファ (BALL-1) (オーアイエフ)	3 (1) 人	2 (0) 人	1 (1) 人	1,300人
インターフェロンアルファ (NAMALWA) (スミフェロン)	2 (0) 人	0 (0) 人	2 (0) 人	8,000人
インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) (イントロンA)	11 (1) 人	0 (0) 人	11 (1) 人	9,000人
インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え) (アドバフェロン)	1 (0) 人	0 (0) 人	1 (0) 人	4,000人
インターフェロンベータ (IFNβモチダ)	0 (0) 人	0 (0) 人	0 (0) 人	1,100人
インターフェロンベータ (フエロン)	4 (1) 人	1 (0) 人	3 (1) 人	8,800人
ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) (ペグイントロン)	78 (6) 人	1 (0) 人	77 (6) 人	94,000人

注1) 関係企業から間質性肺炎等の間質性肺疾患として報告された副作用報告の総数

注2) 既往歴又は合併症として、間質性肺疾患、肺線維症、胸部X線間質陰影等の記載があった副作用報告数(間質性肺炎発現により投与中止後、再投与により再発した事例を含む)

注3) 関係企業が推計したC型代償性肝硬変を含むC型肝炎治療に係るおおよその使用者数

これらのインターフェロン製剤による間質性肺炎に関する副作用報告状況等について、専門家による検討を行った結果、ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)製剤については、間質性肺炎に関する副作用報告が死亡例も含めて多く、また、既往歴又は合併症として間質性肺炎のある患者が多かったことから、本年8月8日、関係企業に対し、使用上の注意を改訂し、「禁忌」の項に「間質性肺炎の既往歴のある患者」を追記するよう指示を行った。

他のインターフェロン製剤についても、既往歴又は合併症として間質性肺炎のある患者は比較的少なかったものの、間質性肺炎に関する副作用が引き続き報告されていることから、本年8月8日、関係企業に対し、使用上の注意を改訂し、「慎重投与」の項に「間質性肺炎の既往歴のある患者」を追記するとともに、「重要な基本的注意」の項に当該患者に使用するにあたっては、定期的に検査を行うなど、十分に注意する旨追記するよう指示を行った。

医療関係者におかれては、インターフェロン製剤による治療にあたっては、間質性肺炎を合併している患者に対して使用しないことはもちろんのこと、間質性肺炎の既往歴を十分に確認するとともに、当該製剤の投与中においては、間質性肺炎の発現に十分注意するよう、更なる注意をお願いする。

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）

[警告]

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]

間質性肺炎の既往歴のある患者

[副作用  
(重大な副作用)]

＜本剤単独の場合＞

**間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難**：発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、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に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。

＜リバビリンとの併用の場合＞

**間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難**：発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、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に患者に対し注意を与えること。

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（NAMALWA）

インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）

インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）

インターフェロンベータ

ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）

[警告]

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。

[慎重投与]

間質性肺炎の既往歴のある患者

[重要な基本的注意]

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。

[副作用  
(重大な副作用)]

ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）の例

（各製剤により文言は若干異なる）

**間質性肺炎、肺線維症、肺水腫**：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、他のインターフェロンアルファ製剤において、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。

## 症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 50代	C型慢性肝炎 (糖尿病, 高 血圧)	180 $\mu$ g (週1回) 11週間 ↓ 90 $\mu$ g (週1回) 7週間	<p><b>間質性肺炎</b></p> <p>副作用歴：インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) + リバビリン (貧血), インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え) (間質性肺炎)</p> <p>既往歴：間質性肺炎 HCV Serotype：グループ1 HCV Genotype：1b HCV-RNA定量：3600KIU/mL (本剤投与開始時) 肝生検実施 (本剤投与2年2ヵ月前)：組織診断名 (F4A3) インターフェロン製剤の前治療歴：あり (インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) + リバビリン, インターフェロンベータ, インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え)) 喫煙歴：元喫煙者 (38年間) 漢方薬, 健康食品等使用歴：なし</p> <p>投与3年8ヵ月前 インターフェロン製剤による治療開始。 投与1年10ヵ月前 インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え) 1800万国単位, 週3日にて投与開始 (約5ヵ月間)。 投与1年6-7ヵ月前 インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え) 投与中に咳, 労作時呼吸困難を訴えた。これが間質性肺炎の発現と思われる。胸部X線画像を見る限りでは重篤なものではなく, 治療はインターフェロンの中止のみで, 入院治療なし, ステロイド等の処置は行わず, 症状は改善。 投与1年5ヵ月前 KL-6 2766U/mL, その後は1000台を推移。 胸部X線所見：肺野下部にわずかに影を確認。 投与7ヵ月前 KL-6 1483U/mL。 投与5日前 KL-6 1203U/mL。 投与開始日 C型慢性肝炎治療のため本剤 (ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)) 投与開始 (180 <math>\mu</math>g/週)。 [本剤投与開始時の所見] ・症状：異常なし (ただし, インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え) による間質性肺炎発症後から呼吸困難 (呼吸苦) が続いていた可能性あり) ・聴診, 胸部X線所見, 胸部CT所見：未実施 ・SP-D, CA19-9, その他呼吸機能検査：未実施</p> <p>投与85日後 全身倦怠感及び労作時呼吸困難が発現し, 患者からの辛いという訴えにより本剤減量 (90 <math>\mu</math>g/週)。胸部X線, CT所見等なし。</p> <p>投与136日後 (投与中止日) 本剤最終投与。</p> <p>中止10日後 間質性肺炎発現のため, 救急にて搬送。乾性咳, 呼吸困難あり。内科紹介となる。 ・聴診：ベルクロ・ラ音 ・胸部X線所見：異常あり (両側肺野にびまん性間質影)</p>

	・胸部CT所見：異常あり（両側肺野にびまん性スリガラス陰影，末梢に網状陰影） ミノサイクリン塩酸塩200mg/日点滴静注の投与開始（5日間）。
中止11日後	KL-6 4511U/mL。間質性肺炎に対し，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム500mg/日点滴静注の投与開始（2日間）。パニペネム・ベタミブロン配合剤1.0g/日点滴静注の投与開始（8日間）。
中止14日後	間質性肺炎に対し，プレドニゾロン経口（60mg/不均等投与）開始（5日間）。
中止18日後	KL-6 6975U/mL。クラリスロマイシン400mg/日投与開始（2日間）。
中止19日後	間質性肺炎に対し，プレドニゾロン経口（50mg/不均等投与）。
中止20日後	間質性肺炎に対し，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム1000mg/日点滴静注の投与開始（3日間）。メシル酸パズフロキサシン1000mg/日点滴静注の投与開始。胸部X線上，両側びまん性陰影悪化あり。IVH施行。
中止21日後	ミカファンギンナトリウム150mg/日点滴静注の投与開始。
中止23日後	間質性肺炎に対し，プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム60mg/日静注（3日間）。
中止24日後	肺炎発現。間質性肺炎に真菌，ニューモシスチスカリニ感染あるいは細菌性感染による肺炎を併発したと考えられる。SpO <sub>2</sub> 70%台へ低下，CRP上昇，発熱あり。胸部X線上，びまん性間質性肺炎の陰影に加えて左下肺野に浸潤影あり。 下行大動脈のシルエットサイン（+），MRSA：2+。セフトジジム水和物2g点滴静注の投与開始。人工呼吸器設置（FiO <sub>2</sub> 1.0のまま）。
中止25日後	β-Dグルカン 331.2pg/mL，ストレプトコッカス オラーリス陽性。
中止26日後	死亡。

#### 臨床検査値

	投与 1年5ヵ月前	投与 7ヵ月前	投与 5日前	投与 開始日	投与 85日後	投与136日後 (投与中止日)	中止 7日後	中止 10日後
KL-6 (U/mL)	2766	1483	1203	—	—	—	—	—
LDH (IU/L)	—	—	—	285	402	399	494	517
CRP (mg/dL)	—	—	—	0.32	0.17	0.49	1.05	2.82
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	—	—	—	6200	3700	3700	5200	5200

	中止 11日後	中止 18日後	中止 20日後	中止 21日後	中止 22日後	中止 24日後	中止 25日後
KL-6 (U/mL)	4511	6975	—	—	—	—	—
LDH (IU/L)	—	594	237	1038	879	792	882
CRP (mg/dL)	—	2.62	1.20	1.50	1.22	2.37	5.82
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	—	8400	25300	16800	13600	21200	18200

併用薬：ウルソデオキシコール酸，テプレノン，酸化マグネシウム，グリベンクラミド，テルミサルタン，テオフィリン

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 70代	C型慢性肝炎 (肝機能異常, 甲状腺機能低 下症, 筋痙縮, 間質性肺炎)	90 $\mu$ g (週1回) 25週間	<p><b>間質性肺炎</b> 既往歴：間質性肺炎，気管支拡張症，肝機能異常 HCV Genotype：1b 肝生検実施（投与1日前）：組織診断名（F3A2） 前治療：肝保護製剤（本剤投与4日前まで16年間投与），インターフェロン治療歴なし。 喫煙歴：なし 漢方薬，健康食品等使用歴：なし 投与1年4ヵ月前 X線所見，異常なし。 投与開始日 C型慢性肝炎治療のため本剤（ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え））投与開始（90 <math>\mu</math>g/週）。 〔本剤投与開始時の所見〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・症状：未実施</li> <li>・聴診：未実施</li> <li>・胸部X線：あり（実施日：投与開始月） 所見：異常あり，軽度（間質性肺炎）</li> <li>・胸部CT：未実施</li> <li>・KL-6，SP-D，CA19-9：未実施</li> <li>・その他呼吸機能検査：未実施</li> </ul> <p>投与7日後 本剤2回目投与。急激な好中球減少発現（非重篤）。 投与14日後 好中球減少軽快。本剤3回目投与。 投与35日後 他院にて本剤投与開始。月1回，当院でフォロー。 体重64.5kg。4回投与した頃より体重が毎日1kg増加。 足がつるようになった。 スピロラクトン50mg，フロセミド20mg，芍薬甘草湯7.5g投与。</p> <p>投与約60日後 間質性肺炎の悪化発現。 投与約70日後 階段の昇降で脈拍が多くなった。軽い咳があった。体重増加，脱毛発現（非重篤）。</p> <p>投与84日後 湿疹（全身），全身，特に両下肢の浮腫発現（非重篤）。 投与175日後 全身浮腫，体重の増加，全身湿疹著明となり，下肢が大きくなり，歩行が困難となり本剤投与中止。肝保護製剤の注射に変更。</p> <p>中止約1ヵ月後 喀痰，咳嗽，脱毛が出現。 中止約2ヵ月後 咳（朝，夜），白い喀痰が出現。軽い咳と白い痰が増え，少し呼吸困難。発熱なし。 中止約3ヵ月後 喀痰，咳，脱毛が増強。 中止99日後 胸部X線，胸部CTにて間質性肺炎が認められた。 症状：乾性咳嗽（軽い），軽度な頻脈がある。 〔間質性肺炎発現時の所見〕</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・症状：あり（乾性咳，喀痰，呼吸困難，易疲労感）</li> <li>・聴診：あり（ベルクロ・ラ音）</li> <li>・胸部X線，胸部CT：異常あり（間質性肺炎）</li> <li>・KL-6，SP-D，CA19-9，その他呼吸機能検査：未実施</li> </ul> <p>中止109日後 湿疹（全身）回復。 中止119日後 当院呼吸器科に入院し精査加療となった。 気管支拡張症のため，エリスロマイシン及びカルボシステイン内服，排痰訓練にて喀痰減少，呼吸困難も改善した。</p> <p>中止129日後 脱毛軽快。全身，特に両下肢の浮腫，体重増加未回復。 中止131日後 増悪傾向を認めるため，ステロイド治療を勧めたが希望されず，経過観察とする。退院。 中止167日後 間質性肺炎の悪化軽快。</p>

臨床検査値

	投与1日前	投与28日後	投与38日後	投与56日後	投与112日後	投与140日後
KL-6 (U/mL)	—	—	—	—	—	—
LDH (IU/L)	264	286	318	392	298	255
CRP (mg/dL)	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	2300	1900	1500	2000	1900	2100
	投与168日後	投与175日後 (投与中止日)	中止22日後	中止99日後	中止112日後	中止150日後
KL-6 (U/mL)	—	—	—	—	3030	—
LDH (IU/L)	267	—	298	—	253	286
CRP (mg/dL)	<0.25	—	<0.25	—	<0.25	<0.25
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	1900	2700	2000	3200	3900	3400

併用薬：ウルソデオキシコール酸，レボチロキシンナトリウム，芍薬甘草湯