



規制区分：劇薬
処方せん医薬品^{注1)}
貯法：2～8℃に保存すること
** 使用期限：45μg-2年
90, 180μg-3年
(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

ペグインターフェロン-α-2a製剤**

ペガシス®皮下注45μg
ペガシス®皮下注90μg
ペガシス®皮下注180μg
PEGASYS®

	45μg	90μg	180μg
承認番号	22500AMX01829	21500AMY00138	21500AMY00137
薬価収載	2013年11月	2003年12月	
販売開始	2014年1月	2003年12月	
効能追加	—	2011年9月	
再審査結果	—	2013年9月	
国際誕生	2001年7月		

ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)注



Roche ロシュグループ

【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. 小柴胡湯を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
2. 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(「重大な副作用」の項参照)。]
3. 自己免疫性肝炎の患者[肝炎が重症化することがある。]
4. 本剤の成分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
5. 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児(「小児等への投与」の項参照)
6. ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

****【組成・性状】**

		ペガシス皮下注45μg (1バイアル(0.5mL)中)	ペガシス皮下注90μg (1バイアル(1.0mL)中)	ペガシス皮下注180μg (1バイアル(1.0mL)中)	
成分	有効成分・含有量	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 45μg*	90μg*	180μg*	
	添加物	ベンジルアルコール	5.0mg	10.0mg	
		ポリソルベート80	0.025mg	0.05mg	
		酢酸ナトリウム水和物	1.309mg	2.617mg	
		氷酢酸	0.0231mg	0.0462mg	
		塩化ナトリウム	4.0mg	8.0mg	
	pH調節剤 (酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸)	適量	適量		
性状		無色～微黄色の澄明の液			
剤形		注射剤(バイアル)			
pH		5.5～6.5			
浸透圧比		1.2～1.5(生理食塩液に対する比)			

※：インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)として

****【効能・効果】【用法・用量】**

効能・効果	用法・用量		
	ペガシス皮下注45μg	ペガシス皮下注90μg	ペガシス皮下注180μg
C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 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 (1)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 (2)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	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、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)1回90μg(インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)として)を週1回、皮下に投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。	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、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)1回180μg(インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)として)を週1回、皮下に投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。	
リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変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、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)1回90μg(インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)として)を週1回、皮下に投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。	
B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善	使用にあたっては、HBV-DNA量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)1回90μg(インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)として)を週1回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA量等に応じて、1回の投与量を180μgとすることができる。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。		

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。
2. B型慢性活動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、HBV-DNA量の測定等によりウイルスの増殖を確認すること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変を伴わない慢性活動性肝炎であることを確認すること。また、ガイドライン等、最新の情報を参照し、本剤の使用が適切と判断される患者に投与すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. C型慢性肝炎(本剤単独)又はB型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

- (1)C型慢性肝炎において、本剤単独の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。
- (2)B型慢性活動性肝炎において、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こと。本剤による標準的な治療期間は48週間である(【臨床成績】の項参照)。
- (3)B型慢性活動性肝炎において、本剤の投与量として180 μ gを選択する際には、患者の年齢、HBV-DNA量、臨床効果、副作用の程度等を考慮しながら慎重に決定すること。
- (4)本剤単独の投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	90,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	10g/dL以上

- (5)本剤の減量又は中止を必要とする中等度から重度の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されているので、重度の副作用を発現する可能性の高い患者又は投与開始前の臨床検査値が上記の基準に近い患者では、投与開始から2週間は原則入院させること(「慎重投与」の項参照)。
- (6)本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること(「重要な基本的注意」の項参照)。ただし、血小板数が25,000/ μ L未満を示した場合は、本剤による治療の中止を考慮すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)
好中球数	750/ μ L未満	90 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	90 μ gに減量
	25,000/ μ L未満	中止
ヘモグロビン量	8.5g/dL未満	中止

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)
好中球数	750/ μ L未満	半量に減量
	500/ μ L未満	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	半量に減量
	25,000/ μ L未満	中止
ヘモグロビン量	8.5g/dL未満	中止

2. リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

- (1)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の中止を考慮すること。
- (2)臨床試験の結果より、投与中止例では有効率が低下するため、減量・休薬等の処置により、可能な限り48週間投与することが望ましい。ただし、C型慢性肝炎において、セログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b))でHCV-RNA量が高値の患者以外に対しては、患者の状態や治療への反応性に依りて24週間で投与終了するなど投与期間の短縮も考慮すること。
- (3)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こと。

体重	1日投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

- (4)本剤とリバビリンの併用投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/ μ L以上
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	90,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	12g/dL以上

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/ μ L以上
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	75,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	12g/dL以上

- (5)本剤の減量又は中止を必要とする中等度から重度の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されているので、重度の副作用を発現する可能性の高い患者又は投与開始前の臨床検査値が上記の基準に近い患者では、投与開始から2週間は原則入院させること(「慎重投与」の項参照)。
- (6)本剤とリバビリンの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること(「重要な基本的注意」の項参照)。なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認すること。また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にする。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)
好中球数	750/ μ L未満	変更なし	90 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後90 μ gで再開可)
	25,000/ μ L未満	中止(再開不可)	中止(再開不可)
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	10g/dL未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	中止
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	中止

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)
好中球数	1,000/ μ L未満	変更なし	45 μ gに減量
	750/ μ L未満	変更なし	22.5 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後45 μ gで再開可)
	35,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後22.5 μ gで再開可)
	25,000/ μ L未満	中止(再開不可)	中止(再開不可)
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	投与開始1～4週時 11g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	投与開始5～48週時 10g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	中止
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	投与開始1～4週時 11g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	投与開始5～48週時 10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	中止

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)アレルギー素因のある患者
- (2)心疾患のある患者又はその既往歴のある患者[心機能が増悪することがある。]
- (3)重度の肝機能障害のある患者[より重篤な障害に至ることがある。]
- (4)重度の腎機能障害のある患者[より重篤な障害に至ることがある(【薬物動態】の項参照)。]
- (5)高血圧症の患者[脳出血があらわれることがある。]
- (6)痙攣発作のある患者[症状が増悪することがある。]
- (7)中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者[中枢・精神神経障害が増悪することがある。]

- (8)骨髄機能抑制のある患者[重度の白血球減少、血小板減少を起すことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい(「重大な副作用」の項参照)。]
- (9)糖尿病の患者又はその既往歴、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。]
- (10)自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者[疾患が増悪又は顕性化することがある(「重大な副作用」の項参照)。]
- (11)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (12)体重50kg未満の患者[ヘモグロビン減少や血小板減少等の副作用が発現しやすいので、観察を十分に行うこと。]

2. 重要な基本的注意

- * (1)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。なお、本剤とリバビリンの併用に他の抗HCV剤を併用する場合には、抗HCV剤の添付文書の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- (2)C型代償性肝硬変患者に対するリバビリンとの併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。
- (3)好中球減少、血小板減少、貧血を起すおそれがあるので、血液学的検査を本剤の投与開始後1週間は週2回以上、以後、投与開始後8週間までは毎週、その後は4週間に1回以上、定期的に行い、投与終了後も検査値が回復するまで定期的に行うこと。なお、血球減少が顕著な場合等には、頻回に検査値の確認を行うこと。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。
- (4)本剤投与中は、感染症、出血症状(歯肉出血、鼻出血、皮下出血、紫斑等)、貧血に関連する症状の有無を十分確認すること。異常が認められた場合には血液学的検査を行い、減量、中止等の適切な処置を行うこと。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。
- (5)肝機能障害、腎機能障害を起すおそれがあるので、生化学的検査は4週ごとに定期的に行うこと。
- (6)本剤の投与初期において、インフルエンザ様症状に関連した発熱が一般に報告されているが、高熱を呈する場合もあるので、発熱に対してあらかじめ十分に配慮すること。なお、持続する発熱は感染症による可能性もあるため、特に好中球数が低下している患者では注意すること。
- (7)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て投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、48週を超えて本剤単独投与又は本剤とリバビリンの併用投与をした場合の有効性・安全性は確立していない。
- (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)過敏症等の反応を予測するため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又は皮内反応試験を行うことが望ましい。

- (1)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には、速やかに眼科医の診察を受けるよう患者を指導すること。
- (2)めまい、錯乱、傾眠、疲労を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。
- (3)B型慢性活動性肝炎においては、投与終了後に著しいトランスアミナーゼ上昇[ALT(GPT)≥500IU/L]があらわれるおそれがあるので、投与終了後も定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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 (ツムラ小柴胡湯エキス、クラシエ小柴胡湯エキス、テイコク小柴胡湯エキス 等)	間質性肺炎があらわれることがある。	機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アンチピリン	左記の薬剤の血中濃度が高まることが報告されている。テオフィリンのAUCが約25%増加したとの報告がある。テオフィリンの血漿中濃度を測定し、テオフィリンの用量を調節すること【薬物動態】の項参照。	肝チトクロムP450(CYP1A2)の活性を抑制し、肝臓での各種医薬品の代謝を抑制すると考えられている。
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>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：本剤の国内臨床試験において、安全性評価の対象となった279例中、臨床検査値の異常を含む副作用が278例(99.6%)に認められた。主な副作用は、発熱179件(64.2%)、頭痛173件(62.0%)、倦怠感171件(61.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少220件(78.9%)、血小板減少209件(74.9%)、白血球減少203件(72.8%)等であった。(効能追加承認時)

製造販売後調査等(使用成績調査、特定使用成績調査、市販後臨床試験、製造販売後臨床試験)において、安全性評価の対象となった2382例中、臨床検査値の異常を含む副作用が1560例に認められた。主な副作用は、発熱296件(12.4%)、倦怠感291件(12.2%)、痒疹症160件(6.7%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、血小板減少624件(26.2%)、好中球減少495件(20.8%)、白血球減少328件(13.8%)等であった。(再審査終了時)

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善：本剤の国内臨床試験において、安全性評価の対象となった225例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱161件(71.6%)、頭痛147件(65.3%)、倦怠感142件(63.1%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少191件(84.9%)、白血球減少149件(66.2%)、ALT

(GPT)増加115件(51.1%)等であった。(効能追加承認時)

(1)重大な副作用(以下の副作用はすべて頻度不明^(注2))

1) **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。

2) **うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動**：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〕の項参照)

3) **汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(2,000/μL未満)、血小板減少(50,000/μL未満)、貧血、赤芽球癆**：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。

4) **血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)**：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び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。

5) **肝炎の増悪、肝機能障害**：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報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇[ALT(GPT)≥500IU/L]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。

6) **自己免疫現象**：自己免疫現象によると思われる症状・徴候[肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、血管炎、フォークト・小柳・原田病、各種自己抗体の陽性化等]があらわれることがあるので、自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。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。ただし、自己免疫性肝炎の患者には投与しないこと。

7) **心筋症、心不全、狭心症、不整脈(心室性頻脈等)、心筋梗塞、心内膜炎**：心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。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。

8) **敗血症**：易感染性となり、敗血症、肺炎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。

9) **脳出血**：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。

10) **脳梗塞、肺塞栓症**：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。

11) **意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状(特に高齢者)**：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。

- 12) **糖尿病**：糖尿病[1型及び2型]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。
- 13) **甲状腺機能異常**：甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。なお、甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を必要とした症例が報告されている。
- 14) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、多形紅斑**：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の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、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) **乾癬**：乾癬が増悪又は発症することがあるので、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の中止を考慮すること。
- 16) **急性腎不全、ネフローゼ症候群**：定期的に検査を行うなど、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 17) **消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎**：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。
- 18) **ショック**：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。
- 19) **網膜症**：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	1%以上5%未満	1%未満
発熱及びインフルエンザ様症状	発熱(22.0%)、倦怠感(20.9%)、頭痛(16.4%)、関節痛、筋痛、脱力*	悪寒	
消化器	食欲減退、下痢・軟便、嘔気、腹痛、脾炎(腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)*	便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、腹部不快感、味覚異常、口渇、歯肉出血、腹部膨満	歯痛、胃炎、消化不良、歯肉炎、歯周炎、口内乾燥、舌炎、口唇炎、嚥下障害
筋・骨格	背部痛、筋炎*	筋・骨格硬直、筋骨格痛、四肢痛	関節硬直、筋痙攣、頸部痛、骨痛、筋脱力、関節炎
精神・神経系	睡眠障害(不眠症)、めまい、悪夢*	感覚減退、異常感覚、易刺激性、傾眠	不安、気分変動、健忘、顔面神経障害、嗜眠、記憶障害、集中力低下、末梢性ニューロパシー、振戦、知覚過敏、失神、神経過敏、攻撃性、性欲減退

	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	1%以上5%未満	1%未満
皮膚	脱毛症(10.6%)、痒痒症、発疹	湿疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥	皮膚炎、白癬、中毒性皮疹、多汗、寝汗、皮脂欠乏性湿疹、光線過敏症、皮下出血
血液	血小板数減少(32.4%)、好中球数減少(31.4%)、白血球数減少(23.6%)、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少	貧血、リンパ球数増加、好酸球数増加	PTT延長
循環器		動悸、高血圧	胸痛、潮紅
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇、胆管炎*	LDH上昇	Al-P上昇、ビリルビン上昇、脂肪肝
腎臓		蛋白尿陽性	血尿陽性、頻尿、排尿障害、BUN上昇
呼吸器	咳嗽、咽喉頭痛	鼻漏、喀痰、鼻・咽頭炎、鼻出血、咽頭不快感	嗝声、鼻閉、くしゃみ、咽頭紅斑、扁桃炎
眼		網膜出血、網膜の微小循環障害 ^{注3)} 、眼の炎症(結膜炎等)、眼痛	霧視、眼痒痒症、結膜充血、眼精疲労、眼の異常感、眼乾燥、角膜潰瘍等
その他	注射部位反応 ^{注4)}	トリグリセライド上昇、感染症(細菌・真菌・ウイルス等)の誘発又は増悪、電解質異常(カルシウム、リン等)、CRP上昇、TSH上昇、疲労、熱感、冷感、疼痛、体重減少、浮腫・腫脹、血糖上昇	TSH減少、T ₄ 上昇・減少、T ₃ 上昇・減少、血中アルブミン減少、血清総蛋白増加・減少、痔核、難聴、耳鳴、耳痛、耳閉感、中耳炎、外耳炎、慢性甲状腺炎、リンパ節症、サルコイドーシス、勃起機能不全、月経異常、アレルギー性鼻炎、胸部不快感、無力症、異常感、尿路感染

注2) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

注3) 網膜滲出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損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4) 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、痒痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることがある。

<リバビリンとの併用の場合>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：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199例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱146件(73.4%)、注射部位反応142件(71.4%)、倦怠感138件(69.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、白血球減少184件(92.5%)、好中球減少178件(89.4%)、ヘモグロビン減少169件(84.9%)

等であった。(効能追加承認時)

製造販売後調査等(特定使用成績調査、製造販売後臨床試験)において、安全性評価の対象となった1210例中、臨床検査値の異常を含む副作用が953例に認められた。主な副作用は、痒疹症188件(15.5%)、倦怠感172件(14.2%)、発熱155件(12.8%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、ヘモグロビン減少383件(31.7%)、好中球減少357件(29.5%)、血小板減少242件(20.0%)等であった。(再審査終了時)

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善：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61例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、倦怠感45件(73.8%)、発熱41件(67.2%)、痒疹症38件(62.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少58件(95.1%)、白血球減少54件(88.5%)、赤血球減少48件(78.7%)、血小板減少48件(78.7%)等であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

1) 貧血[ヘモグロビン減少(8 g/dL未満)(6%未満^{X)}、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(10%以上^{X)}、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(10%以上^{X)}、赤血球減少(250万/ μ L未満)(4%未満^{Y)}]：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、重度の貧血を認めた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

X) 国内臨床試験及び製造販売後調査等(特定使用成績調査、製造販売後臨床試験)における頻度を算出した。

Y) 国内臨床試験における頻度を算出した。

2) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(2,000/ μ L未満)、血小板減少(50,000/ μ L未満)(頻度不明^{※2)}：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。

3) 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)(頻度不明^{※2)}：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び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。

4) 再生不良性貧血、赤芽球癆(頻度不明^{※2)}：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項を参照すること。

5) 間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難(頻度不明^{※2)}：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。

6) うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動(頻度不明^{※2)}：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」の項参照)

7) 肝炎の増悪、肝機能障害(頻度不明^{※2)}：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

が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇[ALT(GPT) \geq 500IU/L]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) 自己免疫現象(頻度不明^{※2)}：自己免疫現象によると思われる症状・徴候[肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、血管炎、フォークト・小柳・原田病、各種自己抗体の陽性化等]があらわれることがあるので、自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。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。ただし、自己免疫性肝炎の患者には投与しないこと。

9) 心筋症、心不全、狭心症、不整脈(心室性頻脈等)、心筋梗塞、心内膜炎、心膜炎(頻度不明^{※2)}：心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

10) 敗血症(頻度不明^{※2)}：易感染性となり、敗血症、肺炎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。

11) 脳出血(頻度不明^{※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し、適切な処置を行うこと。

12) 脳梗塞、肺塞栓症(頻度不明^{※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し、適切な処置を行うこと。

13) 意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状(特に高齢者)(頻度不明^{※2)}：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。

14) 糖尿病(頻度不明^{※2)}：糖尿病[1型及び2型]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) 甲状腺機能異常(頻度不明^{※2)}：甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。なお、甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を必要とした症例が報告されている。

16) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑(頻度不明^{※2)}：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の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、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。

17) 乾癬(頻度不明^{※2)}：乾癬が増悪又は発症することがあるので、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の中止を考慮すること。

18) 急性腎不全、ネフローゼ症候群(頻度不明^{※2)}：定期的に検査を行うなど、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) 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^{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。

20) ショック(頻度不明^{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し、適切な処置を行うこと。

21) 網膜症(頻度不明^{注2)})：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	1%以上5%未満	1%未満
発熱及びインフルエンザ様症状	倦怠感(24.4%)、発熱(23.7%)、頭痛(16.8%)、関節痛、筋痛、脱力*	悪寒	
消化器	食欲減退(12.2%)、下痢・軟便、口内炎及び口腔内潰瘍形成、嘔気、腹部不快感、腹痛、嚥下障害*	便秘、嘔吐、味覚異常、口渴、歯肉出血、胃炎、口唇炎	腹部膨満、歯痛、消化不良、舌痛、口内乾燥、歯肉炎、舌炎、腭炎(腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)
筋・骨格	背部痛、骨痛*、筋炎*	筋骨格硬直、筋骨格痛、四肢痛、筋痙攣	頸部痛、筋脱力、関節炎
精神・神経系	睡眠障害(不眠症)(12.2%)、めまい、攻撃性*、性欲減退*、悪夢*、嗜眠*	感覚減退、易刺激性、不安	気分変動、異常感覚、傾眠、記憶障害、集中力低下、末梢性ニューロパシー、不快感、神経痛、嗅覚錯誤、振戦、知覚過敏、失神、神経過敏
皮膚	痒疹症(23.1%)、発疹(13.5%)、脱毛症(11.1%)、湿疹、接触性皮膚炎*	皮膚炎、紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮脂欠乏性湿疹	多汗、寝汗、脂漏性皮膚炎、光線過敏症
血液	ヘモグロビン減少(42.0%)、好中球数減少(41.9%)、血小板数減少(30.5%)、白血球数減少(28.8%)、赤血球数減少(19.6%)、貧血(18.8%)、ヘマトクリット減少(17.8%)、リンパ球数減少(14.1%)		好酸球数増加、PTT延長

	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	1%以上5%未満	1%未満
循環器		動悸、胸痛、高血圧	潮紅
肝臓	胆管炎*	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、Al-P上昇	脂肪肝
腎臓		血尿陽性、蛋白尿陽性	頻尿、排尿障害、尿路結石
呼吸器	咳嗽、鼻・咽頭炎	咽喉頭痛、鼻漏、喀痰、鼻出血、咽頭不快感、鼻閉	嗄声、副鼻腔炎、咽頭紅斑、気管支炎
眼	角膜潰瘍*	網膜出血、網膜の微小循環障害 ^{注3)} 、眼の炎症(結膜炎、角膜炎等)、眼痛	霧視、結膜充血、眼の異常感、眼乾燥
その他	注射部位反応 ^{注4)} 、トリグリセライド上昇、体重減少、電解質異常(カルシウム、リン等)、勃起機能不全*、尿糖陽性*	感染症(細菌・真菌・ウイルス等)の誘発又は増悪、CRP上昇、TSH上昇、疲労、熱感、疼痛、浮腫、耳鳴、血糖上昇、胸部不快感、尿路感染	TSH減少、冷感、血中アルブミン減少、T ₄ 上昇・減少、T ₃ 上昇、痔出血、難聴、耳痛、耳閉感、中耳炎、外耳炎、末梢腫脹、慢性甲状腺炎、サルコイドーシス、リンパ節症、無力症、異常感

注2) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

注3) 網膜滲出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損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4) 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、掻痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることがある。

5. 高齢者への投与

国内外で実施された臨床試験において、加齢に伴い重篤な副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

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のみ投与すること。[妊娠アカゲザルに対し、胎児期初期から中期にかけてインターフェロン アルファ-2a 100、500、2,500万IU/kg/日を投与したところ用量依存性の流産誘発作用がみられている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行(6.5mg/kg単回投与)することが報告されている(【薬物動態】の項参照)。]

<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投与しないこと。[リバビリンの動物実験で催奇形性作用(ラット：10mg/kg/日、ウサギ：1.0mg/kg/日)及び胚・胎児致死作用(ラット：10mg/kg/日、ウサギ：1.0mg/kg/日以上)が認められている。]

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔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

- (1)低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。〔本剤に含まれているベンジルアルコールの過剰暴露に関連した新生児、乳児の死亡が報告されている。〕
- (2)3歳以上の幼・小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕
- (3)5～17歳のC型慢性肝炎患者を対象とした海外臨床試験において、治療期間中に体重増加の遅れ及び身長伸びの遅れが認められたとの報告がある。

8. 適用上の注意

- (1)投与経路：本剤は皮下注射のみに使用すること。
- (2)投与方法：注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
- (3)注射部位反応：注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、癢痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることがある。
- (4)本剤は他の製剤との混注を行わないこと。

9. その他の注意

国内臨床試験において、中和抗体の発現が4.1%にみられている。

【薬物動態】

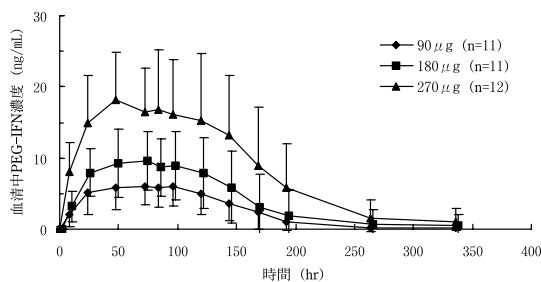
<日本人における成績>

血中濃度

1. 単回投与¹⁾

健康成人男子36名にペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)[以後PEG-IFN] 90、180及び270 μ gを各投与群12名ずつ、単回皮下投与²⁾した際の血清中濃度は、いずれの群も投与後約70時間で最高値に達し、その後、緩やかな一相性の消失を示した。消失半減期($t_{1/2}$)の平均値はそれぞれ40時間、33時間、43時間であった。Cmax、AUCは投与量に比例して増加し、PEG-IFN初回投与時の体内動態は線形性を示すことが示唆された。

単回皮下投与後の血清中濃度推移(平均 \pm 標準偏差)



薬物動態パラメータ

	投与量(μ g)		
	90 n=11 ^a	180 n=11 ^a	270 ^{b5)} n=12
tmax(hr)	72.0 \pm 17.8	70.9 \pm 36.6	73.0 \pm 41.1
Cmax(ng/mL)	6.56 \pm 3.0	10.7 \pm 4.27	20.4 \pm 8.68
$t_{1/2}$ (hr)	40.2 \pm 16.2 ^b	32.5 \pm 31.2	42.8 \pm 27.7
AUC(ng \cdot hr/mL)	1000 \pm 455 ^b	1530 \pm 1110	3100 \pm 1500
CL/F(mL/hr)	126 \pm 102 ^b	212 \pm 197	110 \pm 64.0

平均 \pm 標準偏差

a 定量限界以下あるいは定量限界付近で推移した被験者各1例は除外した。

b 消失相が算出できない被験者が1名いたため、n=10とした。

注5)承認された用法・用量はC型慢性肝炎においては1回180 μ g、C型代償性肝硬変においては1回90 μ gを週1回皮下投与である。

また、B型慢性活動性肝炎においては1回90 μ gを週1回皮下投与、年齢、HBV-DNA量等に応じて、1回180 μ gとすることができる。

2. 反復投与²⁻⁵⁾

C型慢性肝炎患者90例にPEG-IFN 90 μ g(33例)又は180 μ g(57例)を週1回24週間投与した際、血清中濃度の蓄積率は、約2-3倍であ

り、4-8週間で定常状態に到達した。なお、C型代償性肝硬変患者及びB型慢性活動性肝炎患者の薬物動態は、C型慢性肝炎患者のものと同様であった。

3. リバビリン併用時の薬物動態³⁾

C型慢性肝炎患者36例(PEG-IFN 180 μ gとリバビリン併用投与群、PEG-IFN 180 μ g単独投与群各18例)においてPEG-IFNとリバビリンの薬物相互作用を検討したところ、投与12週時のCmax及びAUC_{0-168h}は両群で類似しておりリバビリンの併用は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

PEG-IFNとリバビリン併用投与群、PEG-IFN単独投与群における

PEG-IFNの薬物動態パラメータ

	PEG-IFN+リバビリン併用投与群	
	n=18	n=18
tmax(h)	73.6 \pm 58.5	69.2 \pm 34.8
Cmax(ng/mL)	30.5 \pm 16.0	30.7 \pm 14.2
AUC _{0-168h} (ng \cdot h/mL)	4080 \pm 1860	4220 \pm 1880

(平均 \pm 標準偏差)

<外国人における成績(参考)>

1. 代謝⁶⁾

チトクロムP-450(CYP)分子種への影響について、酵素活性の良好な被験者を対象に、CYPにより特異的に代謝されるDapsone(CYP3A4)、Debrisoquine(CYP2D6)、Mephenytoin(CYP2C19)、Theophylline(CYP1A2)、Tolbutamide(CYP2C9)の薬物動態を、PEG-IFN 180 μ gを週1回4週間投与する前と投与後で比較した。TheophyllineのCmaxにPEG-IFNの影響は認められなかったが、AUCは反復投与前と比べ約25%増加した。よってPEG-IFNは、CYP1A2で代謝される薬物の血中濃度を上昇させる可能性があるため、併用には注意が必要であることが示された。CYP1A2以外の代謝活性にPEG-IFNの影響は認められなかった。

2. 腎機能障害者における薬物動態⁷⁾

腎機能障害者及び健康成人30名にPEG-IFN 90 μ gを単回皮下投与して薬物動態を検討したところ、クレアチニン・クリアランスが20mL/minを超える患者では、健康成人と薬物動態パラメータは同様であった。

ただし、透析患者にPEG-IFN 45、90、135又は180 μ gを単回皮下投与したところ、暴露量は用量比例的に増加し、135 μ g投与した時の暴露量は健康成人に180 μ g投与した場合と同様であった。

(参考) 動物実験の結果

1. 分布^{8,10)}

雄ラットに[¹⁴C]PEG-IFN 1.3mg/kgを単回皮下投与した際、放射能は緩やかに各主要組織に分布し、腎臓、肺、脾臓、副腎、肝臓、骨髄が主であった。最も高い放射能濃度を示した組織は、皮膚(投与部位を含む)以外では腎臓であり、唯一血中を超える放射能濃度を示した。

また、妊娠13日目のラットに[¹⁴C]PEG-IFN 6.5mg/kgを皮下投与後、放射能は緩やかに各組織中に分布したが、胎児の放射能濃度はわずかであった。

2. 排泄⁹⁾

雄ラットに[¹⁴C]PEG-IFN 1.0mg/kgを単回皮下投与した際、投与後14日までに、尿中に35%、糞中に4.3%の放射能が排泄され、尿中排泄が主であった。尿中への排泄は投与初日から認められ、1日あたりの排泄は7%を超えることはなかったが、14日目においても1%以上の排泄が確認された。

3. 乳汁中移行¹⁰⁾

授乳ラットに[¹⁴C]PEG-IFN 6.5mg/kgを単回皮下投与した際、母動物血清並びに乳汁中放射能濃度は、いずれも投与後48時間で最高濃度に達した後、ほぼ同様な推移で消失したが、血清中放射能と乳汁中放射能のAUC比較で乳汁中の放射能は血清中の約1/25と低かった。

*【臨床成績】

<PEG-IFN単独での成績>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善¹¹⁾

C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)9MIU週6回2週間以後週3回22週間投与を対照とした国内第II相臨床試験において、投与終了後24週時のHCV-RNA陰性化率(ウイルス学的効果)は、PEG-IFN 180 μ g週1回48週間投与で

は36.1% (44/122)であった。ジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス学的効果及び主な副作用・臨床検査値異常発現率を投与量別に表に示した。

C型慢性肝炎患者におけるウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN 180 μ g ^{注6)}	PEG-IFN 90 μ g ^{注7,8)}
1b	\geq 100IU/mL	15.5% (11/71)	12.5% (4/32)
	<100IU/mL	57.1% (4/7)	50.0% (3/6)
2a, 2b	\geq 100IU/mL	76.2% (16/21)	27.3% (3/11)
	<100IU/mL	61.5% (8/13)	85.7% (6/7)
その他 ^{注9)}		50.0% (5/10)	0% (0/3)
合計		36.1% (44/122)	27.1% (16/59)

注6) PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間

注7) PEG-IFN 90 μ g週1回×48週間

注8) C型慢性肝炎において承認された用法・用量は1回180 μ gを週1回皮下投与である。

注9) 投与前ウイルス量が未測定の場合、ジェノタイプ不明、混合感染例を含む

C型慢性肝炎患者における主な副作用・臨床検査値異常の発現率^{注10)}

副作用・臨床検査値異常		PEG-IFN 180 μ g ^{注6)} (121例)	PEG-IFN 90 μ g ^{注7,8)} (57例)
副作用	発熱	65%	49%
	倦怠感	56%	54%
	頭痛	61%	53%
	脱毛	37%	30%
	関節痛	37%	25%
	不眠症	24%	26%
	上腹部痛	24%	18%
	背部痛	26%	21%
	咳嗽	26%	21%
	筋痛	27%	11%
	咽喉痛	23%	21%
	注射部位紅斑	10%	23%
臨床検査値異常	好中球数減少	79%	68%
	血小板数減少	78%	56%
	白血球数減少	73%	47%
	リンパ球数減少	56%	40%
	トリグリセライド上昇	22%	14%
	ALT (GPT) 上昇	21%	25%
	AST (GOT) 上昇	20%	25%
	ヘモグロビン減少	24%	16%
	ヘマトクリット減少	23%	16%
	赤血球数減少	26%	16%

注6) PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間

注7) PEG-IFN 90 μ g週1回×48週間

注8) C型慢性肝炎において承認された用法・用量は1回180 μ gを週1回皮下投与である。

注10) PEG-IFN 90 μ g群又は180 μ g群のいずれかで発現率が20%以上の副作用及び臨床検査値異常を記載した。

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善⁵⁾

HBe抗原陽性及び陰性のB型慢性活動性肝炎患者を対象として国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を実施した。

HBe抗原陽性のB型慢性活動性肝炎患者に対してはインターフェロンアルファ (NAMALWA) 6MIU週3回24週間投与を対照に実施し、PEG-IFN 90 μ g又は180 μ gを週1回24週間又は48週間投与した。投与終了後24週時のHBeセロコンバージョン、HBV-DNA 5.0Log copies/mL未満の達成及びALT 40IU/L以下の達成の複合評価有効率は、PEG-IFN 24週間投与併合群 (90 μ g 24週間投与群+180 μ g 24週間投与群)、PEG-IFN 48週間投与併合群 (90 μ g 48週間投与群+180 μ g 48週間投与群)及びインターフェロンアルファ (NAMALWA) 投与群で、それぞれ7.3% (6/82)、18.3% (15/82)及び7.0% (3/43)であった。PEG-IFN 48週間投与併合群とインターフェロンアルファ (NAMALWA) 投与群との差 (95%信頼区間)は11.3% (0.0-22.6)であり、下限値0.0は非劣性限界値の-7.0を上回り、非劣性が検証された。

また、PEG-IFN 90 μ g、180 μ gの24週間投与及びPEG-IFN 90 μ g、180 μ gの48週間投与における複合評価有効率は、それぞれ4.9% (2/41)、9.8% (4/41)及び17.1% (7/41)、19.5% (8/41)であった。

HBe抗原陽性患者における有効性

	90 μ g	180 μ g	90 μ g	180 μ g
	24週間投与	24週間投与	48週間投与	48週間投与
複合評価有効率	4.9% (2/41)	9.8% (4/41)	17.1% (7/41)	19.5% (8/41)
HBeセロコンバージョン率 ^{注11)}	7.3% (3/41)	17.1% (7/41)	24.4% (10/41)	24.4% (10/41)
HBV-DNA <5.0 Log copies/mL達成率	4.9% (2/41)	17.1% (7/41)	31.7% (13/41)	26.8% (11/41)
ALT \leq 40IU/L達成率	22.0% (9/41)	39.0% (16/41)	36.6% (15/41)	36.6% (15/41)

注11) HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現率

HBe抗原陰性のB型慢性活動性肝炎患者におけるHBV-DNA 4.3Log copies/mL未満の達成率及びALT 40IU/L以下の達成率は、PEG-IFN 90 μ g週1回48週間投与を行った場合では、それぞれ37.5% (12/32)及び68.8% (22/32)であり、PEG-IFN 180 μ g週1回48週間投与を行った場合では、それぞれ37.9% (11/29)及び65.5% (19/29)であった。

HBe抗原陰性患者における有効性

	90 μ g 48週間投与	180 μ g 48週間投与
HBV-DNA <4.3Log copies/mL達成率	37.5% (12/32)	37.9% (11/29)
ALT \leq 40IU/L達成率	68.8% (22/32)	65.5% (19/29)

<リバビリンとの併用での成績>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

ジェノタイプ1bでインターフェロン未治療のC型慢性肝炎患者を対象に、PEG-IFNとリバビリンの48週間併用投与群とPEG-IFN 48週間単独投与群の比較試験⁹⁾を実施した。その結果、高ウイルス量 (血中HCV-RNA100IU/mL以上) 症例に対する投与終了後24週時のHCV-RNA陰性化率 (ウイルス学的効果)は、PEG-IFN単独投与群で24.0% (23/96)であったのに対し、PEG-IFNとリバビリンの併用投与群で59.4% (57/96)と有意に高いウイルス学的効果が認められた。

ジェノタイプ1bの初回治療例に対するウイルス学的効果

ウイルス量	PEG-IFN+リバビリン併用投与群 ^{注12)}	PEG-IFN単独投与群 ^{注13)}
\geq 100IU/mL	59.4% (57/96)	24.0% (23/96)

注12) PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間+リバビリン600~1,000mg/日×48週間

注13) PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間

また、インターフェロン既治療のC型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験⁹⁾において、PEG-IFNとリバビリンの48週間併用投与を行った場合のウイルス学的効果は、全体で54.0% (54/100)、無効例で47.5% (19/40)及び再燃例で58.3% (35/60)であった。一方、インターフェロン既治療で「セログループ1かつ高ウイルス量」以外のC型慢性肝炎患者を対象とした製造販売後臨床試験¹²⁾において、PEG-IFNとリバビリンの24週間併用投与を行った場合のウイルス学的効果は、全体で69.4% (25/36)であった。

再治療例に対するウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN+リバビリン			24週間併用投与 ^{注14)}
		48週間併用投与 ^{3)、注12)}			
		全体	無効例	再燃例	
1a	<100IU/mL	100% (1/1)	-	100% (1/1)	-
1b	\geq 100IU/mL	50.6% (41/81)	51.4% (18/35)	50.0% (23/46)	0% ^{注15)} (0/1)
	<100IU/mL	66.7% (2/3)	0% (0/1)	100% (2/2)	0% (0/1)

ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN+リバビリン			
		48週間併用投与 ³⁾ 、 ^{注12)}			24週間併用投与 ¹²⁾ 、 ^{注14)}
		全体	無効例	再燃例	
2a	≥100KIU/mL	57.1% (4/7)	0% (0/2)	80.0% (4/5)	78.6% (11/14)
	<100KIU/mL	100% (2/2)	-	100% (2/2)	66.7% (2/3)
	不明	-	-	-	100% (1/1)
2b	≥100KIU/mL	66.7% (4/6)	50.0% (1/2)	75.0% (3/4)	64.3% (9/14)
	不明	-	-	-	-
不明	≥100KIU/mL	-	-	-	100% (1/1)
	<100KIU/mL	-	-	-	100% (1/1)
合計		54.0% (54/100)	47.5% (19/40)	58.3% (35/60)	69.4% (25/36)

注12) PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間+リバビリン600~1,000mg/日×48週間

注14) PEG-IFN 180 μ g週1回×24週間+リバビリン600~1,000mg/日×24週間

注15) 登録時は低ウイルス量(<100KIU/mL)であった症例

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善⁴⁾

C型代償性肝硬変患者に対する観察群を対照とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、PEG-IFN 90 μ g又は180 μ g^{注16)}とリバビリンの48週間併用投与におけるウイルス学的効果は、それぞれ17/61(27.9%)、17/63(27.0%)であった。

48週間併用投与におけるウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	第Ⅱ/Ⅲ相試験	
		90 μ g群 ^{注16)}	180 μ g群 ^{注16)}
1a, 1b	≥100KIU/mL	8/45(17.8%)	11/50(22.0%)
	≥500KIU/mL	6/40(15.0%)	9/46(19.6%)
	100~500KIU/mL	2/5(40.0%)	2/4(50.0%)
	<100KIU/mL	2/3(66.7%)	2/3(66.7%)
	合計	10/48(20.8%)	13/53(24.5%)
2a, 2b	≥100KIU/mL	5/11(45.5%)	2/7(28.6%)
	≥500KIU/mL	1/6(16.7%)	1/6(16.7%)
	100~500KIU/mL	4/5(80.0%)	1/1(100.0%)
	<100KIU/mL	1/1(100%)	2/3(66.7%)
	合計	6/12(50.0%)	4/10(40.0%)
不明	≥500KIU/mL	1/1(100%)	-
合計		17/61(27.9%)	17/63(27.0%)

注16) C型代償性肝硬変において、180 μ gの用量は承認を取得していない。本効能において承認された用法・用量は1回90 μ gを週1回皮下投与である。

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用¹³⁻¹⁶⁾

HCV-RNAサブゲノムレプリコンアッセイにおいて、HCV-RNAレプリコンの複製を阻害した。また、水疱性口内炎ウイルス及び脳心筋炎ウイルスに対し、抗ウイルス作用を示した。

*in vitro*においては、PEG-IFNの抗ウイルス作用は、インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)に比べて低下していた。

HBV感染ヒト肝細胞キメラマウスに本剤を皮下投与したところ、HBV-DNA量の減少が観察された。

2. 腫瘍細胞増殖抑制作用¹⁷⁾

パーキットリン腫由来細胞(Daudi)、ヒト腎癌由来細胞(A-498等)、慢性骨髄性白血病由来細胞(K562)、黒色腫由来細胞(Hs294T等)及び神経膠芽細胞腫由来細胞(T98G)に対して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(A-498、ACHN及びCaki-1)の増殖を抑制した。

*in vitro*においては、PEG-IFNの腫瘍細胞増殖抑制作用は、インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)に比べて低下していたが、*in vivo*においては高い抗腫瘍効果が認められた。

3. 作用機序¹⁸⁻²¹⁾

*in vitro*でインターフェロン α 受容体と結合し、DNA結合性の転写因子複合

体(statダイマー、ISGF3複合体)の形成及びインターフェロンアルファ誘導性の遺伝子発現を誘導した。

【有効成分に関する理化学的見解】

一般名：ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)

[Peginterferon Alfa-2a(Genetical Recombination)]

本質：インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)のリジン残基の1箇所に、1分子の分枝ポリエチレングリコールが、アミド結合を介して共有結合している修飾蛋白質

分子式：インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)：



分枝ポリエチレングリコール：

リジン分子の α 及び ϵ アミノ基にカルボニル基を介して分子量約20,000ダルトンのモノメトキシポリエチレングリコール鎖が1本ずつ結合したものからなる。

分子量：約60,000

インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)：

分子量19,236.87

分枝ポリエチレングリコール：分子量約40,000

* * 【取扱い上の注意】

1. 外箱開封後は速やかに使用すること。
2. 残液は廃棄すること。

* * 【包装】

ペガシス皮下注 45 μ g：1バイアル

ペガシス皮下注 90 μ g：1バイアル

ペガシス皮下注180 μ g：1バイアル

【主要文献】

- 1) 東純一, 他: 薬理と治療 31: 945, 2003
- 2) 社内資料: 第Ⅱ相臨床試験(国内: JV15724)
- 3) 社内資料: 第Ⅲ相臨床試験(リバビリン併用)(国内: JV15725)
- 4) 社内資料: 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(リバビリン併用)(国内: JV19595)
- 5) 社内資料: 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(国内: JV20015)
- 6) 社内資料: 薬物間相互作用試験(国外: NP15581)
- 7) 社内資料: 腎機能障害による薬物動態への影響試験(国外: NP15579)
- 8) 社内資料: 血液透析下にある腎不全患者の薬物動態への影響試験(国外: NR16081)
- 9) 社内資料: 動物実験: 組織分布、尿糞中排泄
- 10) 社内資料: 動物実験: 組織分布、乳汁中移行
- 11) 堀隆弘, 他: 医薬と薬学 50: 655, 2003
- * 12) 社内資料: 製造販売後臨床試験(リバビリン併用)(国内: JV21134)
- 13) 社内資料: 脳心筋炎ウイルス(EMCV)に対する効果(*in vitro*試験)
- 14) 社内資料: HCV-RNAサブゲノムの複製に対する効果(*in vitro*試験)
- 15) 社内資料: 水疱性口内炎ウイルス(VSV)に対する効果(*in vitro*試験)
- 16) 社内資料: HBV-DNAの複製に対する効果(*in vivo*試験)
- 17) 社内資料: 細胞増殖抑制作用(*in vitro*試験)
- 18) 社内資料: IFN α 受容体(IFNAR)結合性(*in vitro*試験)
- 19) 社内資料: 細胞内シグナル伝達性(*in vitro*試験)
- 20) 社内資料: 6-16遺伝子の発現(*in vitro*試験)
- 21) 社内資料: DNAマイクロアレイによる遺伝子発現パターン¹⁾の検討(*in vitro*試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84010744