



	皮下注用50	皮下注用100
承認番号	21600AMY00134000	21600AMY00135000
販売開始	2004年12月	2004年12月

ペグインターフェロン $\alpha$ -2b製剤

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存  
有効期間：3年

## 注射用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<sup>®</sup>皮下注用50 $\mu$ g/0.5mL用**  
**ペグイントロン<sup>®</sup>皮下注用100 $\mu$ g/0.5mL用**

PEGINTRON<sup>®</sup> Powder for Injection

劇薬  
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋  
により使用すること



## 1. 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、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。[8.6、8.7、9.1.2、9.1.11、10.1、11.1.1、11.1.2参照]

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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
- 2.2 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
- 2.3 小柴胡湯を投与中の患者 [10.1参照]
- 2.4 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。]
- 2.5 非代償性肝疾患の患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名		ペグイントロン <sup>®</sup> 皮下注用	
		50 $\mu$ g/0.5 mL用	100 $\mu$ g/0.5 mL用
有効成分	1バイアル中の分量	74 $\mu$ g	148 $\mu$ g
	ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え） 日本薬局方「注射用水」0.7 mLに溶解した溶液 0.5 mL中に含まれる量	50 $\mu$ g	100 $\mu$ g
添加剤	ポリソルベート80	0.074mg	0.074 mg
	白糖	59.2 mg	59.2 mg
	緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム二水和物 1.11 mg、無水リン酸一水素ナトリウム 1.11 mg	

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」0.7 mLを添付している。

## 3.2 製剤の性状

本剤は白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる注射剤である。

## 溶解後溶液

販売名		ペグイントロン <sup>®</sup> 皮下注用	
		50 $\mu$ g/0.5 mL用/100 $\mu$ g/0.5 mL用	
溶状	pH	浸透圧比	
無色澄明	6.5～7.1	約1（生理食塩液に対する比）	

## 4. 効能又は効果

○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

- (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

- 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
- 悪性黒色腫における術後補助療法

## 5. 効能又は効果に関連する注意

## 〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

- 5.1 本剤の使用に際しては、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。なお、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 $10^5$  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。
- 5.2 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、肝硬変を治療するものではないため、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、肝硬変に対する適切な処置を行うこと。

## 〈悪性黒色腫〉

- 5.3 悪性黒色腫における術後補助療法の場合、ステージⅢの患者に投与すること。
- 5.4 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

## 6. 用法及び用量

## 〈C型慢性肝炎〉

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の場合  
リバビリンと併用すること。  
通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.5 $\mu$ g/kgを週1回皮下投与する。  
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。

## 〈C型代償性肝硬変〉

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の場合  
リバビリンと併用すること。  
通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.0 $\mu$ g/kgを週1回皮下投与する。  
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。

## 〈悪性黒色腫〉

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として、8週目までは1回6 $\mu$ g/kgを週1回、9週目以降は1回3 $\mu$ g/kgを週1回、皮下投与する。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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

## 〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

- 7.1 本剤の単独投与時の国内における有効性・安全性は確立していない。
- 7.2 本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

体重 (kg)	投与量 (μg)
35~45	60
46~60	80
61~75	100
76~90	120
91~120	150

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

体重 (kg)	投与量 (μg)
35~45	40
46~60	50
61~75	70
76~90	80
91~120	100

各バイアルにおける液量あたりの投与量

液量 (mL)	投与量 (μg)	
	100 μg/0.5 mL用	50 μg/0.5 mL用
0.1	20	10
0.2	40	20
0.3	60	30
0.4	80	40
0.5	100	50

7.3 通常、成人には、下記の用法・用量のリバピリンを経口投与する。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。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

患者の体重	リバピリンの投与量		
	1日投与量	朝食後	夕食後
60 kg以下	600 mg	200 mg	400 mg
60 kgを超え80 kg以下	800 mg	400 mg	400 mg
80 kgを超える	1,000 mg	400 mg	600 mg

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

投与開始前のヘモグロビン濃度	患者の体重	リバピリンの投与量		
		1日投与量	朝食後	夕食後
14 g/dL以上	60 kg以下	600 mg	200 mg	400 mg
	60 kgを超え80 kg以下	800 mg	400 mg	400 mg
	80 kgを超える	1,000 mg	400 mg	600 mg
14 g/dL未満	60 kg以下	400 mg	200 mg	200 mg
	60 kgを超え80 kg以下	600 mg	200 mg	400 mg
	80 kgを超える	800 mg	400 mg	400 mg

7.4 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こと。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤又はリバピリンの減量あるいは中止基準に従うこと。[11.1.3-11.1.6参照]

7.4.1 C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

- (1) セログループ1 (ジェノタイプ 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には投与の中止を考慮すること。[17.1.1参照]
- (2) 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。[17.1.2参照]

7.4.2 C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間は48週間である。なお、24週間以上の投与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。[17.1.3参照]

7.5 本剤を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。

7.6 本剤とリバピリンの併用投与にあたっては、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。[8.2、8.11、9.1.1、9.1.3、11.1.3-11.1.6参照]

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	4,000/mm <sup>3</sup> 以上
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	100,000/mm <sup>3</sup> 以上
ヘモグロビン濃度	12 g/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
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	70,000/mm <sup>3</sup> 以上
ヘモグロビン濃度	12 g/dL以上

7.7 投与開始前のヘモグロビン濃度が14 g/dL未満、好中球数2,000/mm<sup>3</sup>未満あるいは血小板数120,000/mm<sup>3</sup>未満の患者、高齢者及び女性では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、投与開始から2週間は原則入院させること。[8.2、8.11、9.1.1、9.8参照]

7.8 本剤とリバピリンの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、白血球数、好中球数、血小板数又はヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考に本剤又はリバピリンの用量を変更すること。[8.2、8.11、11.1.3-11.1.6参照]

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	リバピリン	本剤
白血球数	1,500/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	1,000/mm <sup>3</sup> 未満	中止	
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm <sup>3</sup> 未満	中止	
血小板数	80,000/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	50,000/mm <sup>3</sup> 未満	中止	
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往なし)	10 g/dL未満	減量 600 mg/日 →400 mg/日 800 mg/日 →600 mg/日 1,000 mg/日 →600 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL未満	中止	
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	10 g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2 g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600 mg/日 →400 mg/日 800 mg/日 →600 mg/日 1,000 mg/日 →600 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12 g/dL未満	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	リバピリン	本剤
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm <sup>3</sup> 未満	中止	
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満	変更なし	半量に減量
	35,000/mm <sup>3</sup> 未満	中止	
ヘモグロビン濃度 <sup>注)</sup> (投与開始前のHb濃度が14 g/dL以上)	10 g/dL未満	減量 600 mg/日 →400 mg/日 800 mg/日 →600 mg/日 1,000 mg/日 →600 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL未満	中止	

検査項目	数値	リバピリン	本剤
ヘモグロビン濃度 <sup>注)</sup> (投与開始前のHb濃度が14 g/dL未満)	10 g/dL未満	減量 400 mg/日 →200 mg/日 600 mg/日 →400 mg/日 800 mg/日 →400 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL未満		中止

注) 心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb濃度が10 g/dL以上であっても投与前に比べ2 g/dL以上の減少が4週間持続する場合はリバピリンの減量を、Hb濃度が8.5 g/dL以上であっても減量後4週間経過しても12 g/dL未満の場合には投与中止を考慮すること。[9.1.4参照]

#### (悪性黒色腫)

7.9 本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

体重あたりの投与量

体重 (kg)	投与量 (μg)			
	6 μg/kg	3 μg/kg	2 μg/kg	1 μg/kg
25~35	180	90	60	30
36~45	240	120	80	40
46~55	300	150	100	50
56~65	360	180	120	60
66~75	420	210	140	70
76~85	480	240	160	80
86~95	540	270	180	90
96~105	600	300	200	100

各バイアルにおける液量あたりの投与量

液量 (mL)	投与量 (μg)	
	100 μg/ 0.5 mL用	50 μg/ 0.5 mL用
0.1	20	10
0.2	40	20
0.3	60	30
0.4	80	40
0.5	100	50

7.10 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。休薬後に投与を再開する場合には、以下の目安を参考に減量すること。[8.2、8.7、8.10、11.1.2-11.1.7、11.1.21参照]

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度	処置
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満の場合	500/mm <sup>3</sup> 以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満の場合	50,000/mm <sup>3</sup> 以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
ECOG PS	2以上の場合	1以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
非血液毒性	Grade 3 <sup>注)</sup> の場合	Grade 1以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
	Grade 4 <sup>注)</sup> の場合	本剤の投与を中止する。
精神神経障害	高度の障害が発現した場合	本剤の投与を中止する。
網膜症	発現又は悪化した場合	本剤の投与を中止する。

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

注) CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version4.0に準じる。

用量調節の目安

投与時期	用量調節段階	投与量
1~8週目の投与	通常投与量	6 μg/kg
	1段階減量	3 μg/kg
	2段階減量	2 μg/kg
	3段階減量	1 μg/kg
	4段階減量	中止
9週目以降の投与 <sup>注)</sup>	通常投与量	3 μg/kg
	1段階減量	2 μg/kg
	2段階減量	1 μg/kg
	3段階減量	中止

注) 1~8週目に減量した場合、減量した投与量を9週目の開始投与量とする。

- 7.11 他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない。
- 7.12 臨床試験で設定された投与期間等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で投与すること。

## 8. 重要な基本的注意

### (効能共通)

- 8.1 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。
- 8.2 骨髄機能抑制、肝機能障害、甲状腺機能障害等があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査を行うこと。[7.6-7.8、7.10、8.11、9.1.3、9.1.5、9.1.6、9.3.1、11.1.3-11.1.6、11.1.8、11.1.9、11.1.11、11.1.12参照]
- 8.3 本剤は週1回投与であり持続的な体内動態を示すため、重大な副作用の項に記載した症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。
- 8.4 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。
- 8.5 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。[11.1.7参照]
- 8.6 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すること。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、特に定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意すること。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。[1.、9.1.11、11.1.1参照]
- 8.7 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。[1.、7.10、9.1.2、11.1.2参照]
- 8.8 溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病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、末梢血液像等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと [11.1.9参照]
- 8.9 狭心症、心筋症、心不全、心筋梗塞があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9.1.4、11.1.14参照]
- 8.10 網膜症があらわれることがあるので、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、視力低下、視野中の暗転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。[7.10、11.1.21参照]

### (C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変)

- 8.11 ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は投与前及び投与開始後8週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、生化学的検査は4週間に1度、甲状腺機能検査は12週間に1度実施すること。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。[7.6-7.8、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.5、9.1.6、9.3.1、11.1.3-11.1.6、11.1.8、11.1.9、11.1.11、11.1.12参照]

### (悪性黒色腫)

- 8.12 悪性黒色腫における術後補助療法の場合、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変の場合、投与開始前のヘモグロビン濃度が14 g/dL未満、好中球数2,000/mm<sup>3</sup>未満あるいは血小板数120,000/mm<sup>3</sup>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。[7.6、7.7、8.11参照]

9.1.2 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。[1.、8.7、11.1.2参照]

9.1.3 高度の白血球減少、好中球減少又は血小板減少のある患者  
白血球減少、好中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。[7.6、8.2、8.11、11.1.4-11.1.6参照]

9.1.4 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。[7.8、8.9、11.1.14、11.1.15参照]

9.1.5 自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）の患者又はその素因のある患者  
自己免疫疾患が悪化又は顕性化することがある。[8.2、8.11、11.1.8参照]

9.1.6 甲状腺機能異常又はその既往歴のある患者  
甲状腺機能異常が悪化することがある。[8.2、8.11、11.1.8参照]

9.1.7 アレルギー素因のある患者

9.1.8 高血圧症の患者  
脳血管障害が起こるおそれがある。[11.1.18、11.1.19参照]

9.1.9 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するおそれがある。[11.1.10参照]

9.1.10 痙攣発作のある患者  
他のインターフェロン製剤で、症状が悪化することが報告されている。[11.1.7参照]

9.1.11 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。[1.、8.6、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

〈効能共通〉

9.2.1 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50 mL/分以下の腎機能障害のある患者  
本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.1参照]

〈悪性黒色腫〉

9.2.2 中等度以上の腎機能障害患者  
本剤の血中濃度が上昇するとともに、報告があるため、開始投与量を含めて減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者  
肝障害が悪化するおそれがある。[8.2、8.11、11.1.11参照]

9.4 生殖能を有する者

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

本剤は、リバビリンと併用するため、リバビリンの添付文書「1. 警告」の避妊に関する注意について、その指示を徹底すること。

9.5 妊婦

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の750、1,500、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）においても同様に流産の可能性が否定できないため。リバビリンにおいて、動物試験で催奇形性作用（ラット及びウサギ：1 mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10 mg/kg/日）が認められている。

〈悪性黒色腫〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の750、1,500、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）においても同様に流産の可能性が否定できないため。

9.6 授乳婦

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。

授乳を避けること。インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。

〈悪性黒色腫〉

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。C型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、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。[7.7参照]

（注）インターフェロン アルファ-2b製剤は承認整理済である。（以下同様）

10. 相互作用

ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）はCYP1A2及びCYP2D6を阻害する。[16.7.1参照]

10.1 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、クラシエ小柴胡湯等）	他のインターフェロン製剤との併用で間質性肺炎が報告されている。	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。

10.2 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
CYP1A2の基質 テオフィリン チザニジン等	CYP1A2の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のCYP1A2阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。
CYP2D6の基質 メトプロロール アミトリプチリン等	CYP2D6の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のCYP2D6阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。
アンチピリン、 ワルファリン	他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まること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	他のインターフェロン製剤との併用で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	他のインターフェロン製剤との併用で移植患者（腎・骨髄移植等）における免疫抑制療法の効果が弱まることがある。	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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。頻度はC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変の効能・効果（リバビリン併用）における頻度である。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺炎（1%未満）、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。[1.、8.6、9.1.11、10.1参照]

11.1.2 抑うつ・うつ病（5～10%未満）、自殺企図、躁状態（1%未満）、攻撃的行動（頻度不明）

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。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。[1.、7.10、8.7、9.1.2参照]

- 11.1.3 貧血 [赤血球減少 (250万/mm<sup>3</sup>未満) (1~5%未満)、ヘモグロビン減少 (8 g/dL未満) (1%未満)、ヘモグロビン減少 (8以上9.5 g/dL未満) (10%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5以上11 g/dL未満) (10%以上)] [7.4、7.6、7.8、7.10、8.2、8.11参照]
- 11.1.4 無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (2,000/mm<sup>3</sup>未満) (10%以上)、顆粒球減少 (1,000/mm<sup>3</sup>未満) (61.9%) [7.4、7.6、7.8、7.10、8.2、8.11、9.1.3参照]
- 11.1.5 血小板減少 (50,000/mm<sup>3</sup>未満) (1~5%未満) [7.4、7.6、7.8、7.10、8.2、8.11、9.1.3参照]
- 11.1.6 再生不良性貧血、汎血球減少 (頻度不明)  
骨髄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。[7.4、7.6、7.8、7.10、8.2、8.11、9.1.3参照]
- 11.1.7 意識障害、失神 (1~5%未満)、見当識障害、難聴 (1%未満)、痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想、昏迷、統合失調症様症状、認知症様症状 (特に高齢者)、興奮 (頻度不明) [7.10、8.5、9.1.10参照]
- 11.1.8 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、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病 (1型) の増悪又は発症等] があらわれることがある。[8.2、8.11、9.1.5、9.1.6参照]
- 11.1.9 溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (頻度不明)  
血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) があらわれることがある。[8.2、8.8、8.11参照]
- 11.1.10 糖尿病 (1型及び2型) (1%未満)  
糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがある。[9.1.9参照]
- 11.1.11 重篤な肝障害 (1%未満)  
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。[8.2、8.11、9.3.1参照]
- 11.1.12 急性腎障害等の重篤な腎障害 (頻度不明) [8.2、8.11参照]
- 11.1.13 ショック (頻度不明)  
不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。
- 11.1.14 心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症 (頻度不明) [8.9、9.1.4参照]
- 11.1.15 不整脈 (1~5%未満)  
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。[9.1.4参照]
- 11.1.16 消化管出血 (下血、血便等) (1~5%未満)、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎 (1%未満)
- 11.1.17 呼吸困難 (10%以上)、喀痰増加 (5~10%未満)
- 11.1.18 脳出血 (1%未満) [9.1.8参照]
- 11.1.19 脳梗塞 (1%未満) [9.1.8参照]
- 11.1.20 敗血症 (1%未満)  
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。
- 11.1.21 網膜症 (1~5%未満)  
網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意すること。[7.10、8.10参照]
- 11.1.22 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)  
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。
- 11.1.23 横紋筋融解症 (頻度不明)  
脱力感、筋肉痛、CK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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状	発熱 (94.9%)、倦怠感 (91.4%)、悪寒	インフルエンザ様症状	

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛 (86.5%)、不眠 (58.5%)、めまい、易刺激性、耳鳴	異常感、気力低下、健忘、耳閉、不安、眠気、知覚過敏・減退、聴覚過敏、片頭痛、感情不安定、気分不快、感情鈍麻、神経過敏、構語障害、注意力障害	激越
血液	リンパ球数減少 (94.4%)、白血球数減少 (94.6%)、好中球数減少 (87.4%)、ヘモグロビン減少 (85.9%)、赤血球数減少 (80.9%)、ヘマトクリット減少 (79.0%)、網状赤血球数增多 (67.9%)、血小板数減少 (51.2%)、貧血、リンパ球数增多、好酸球数增多、好中球数增多、好塩基球数增多、単球数增多、網状赤血球数減少	赤血球数增多、白血球数增多	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	黄疸、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、Al-P上昇、AFP増加、PIVKA II上昇、IV型コラーゲン値上昇	ZTT上昇
腎臓		血尿、排尿障害、蛋白尿、BUN・クレアチニン上昇、腎結石、膀胱炎、頻尿	
循環器	胸痛、血圧上昇、潮紅、頻脈、浮腫 (四肢・顔面)	末梢性虚血、血圧低下、蒼白	血管浮腫、房室ブロック
消化器	食欲不振 (75.6%)、悪心・嘔吐、腹痛、胃不快感、下痢、口渇、口内・口唇炎、歯髄・歯周・歯肉炎、消化不良、腹部不快感、腹部膨満感、便秘、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	胃炎、腸炎、腸管機能異常、排便障害、痔核、鼓腸放屁、口腔内不快感、内乾燥、舌炎、肛門周囲炎、嚥下障害、逆流性食道炎、消化管ポリープ、食道静脈瘤	肺炎 <sup>注1)</sup>
皮膚	脱毛 (61.9%)、発疹 (50.7%)、そう痒、白癬、紅斑、湿疹、皮膚乾燥	皮膚潰瘍、皮膚炎、紫斑、接触性皮膚炎、蕁麻疹、過角化、爪の異常、多形紅斑、落屑、ざ瘡、汗疱	光線過敏症、皮膚刺激、毛質異常、水疱
神経・筋	関節痛 (69.4%)、筋肉痛 (64.7%)、感覚異常、筋痙直、背部・腰部痛	ニューロパシー、振戦、筋硬直、関節炎、頸部痛、腫脹、神経痛、肋骨痛、疼痛、四肢痛、無力症、四肢不快感、麻痺 (四肢・顔面)、筋力低下、重感	CK上昇
呼吸器	上気道炎、咳嗽、鼻出血、鼻漏	肺炎、咽頭紅斑、咽頭腫脹、扁桃炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻閉、鼻道刺激感、嘔声、くしゃみ、あくび、血痰	肺浸潤、胸水

	5%以上	5%未満	頻度不明
眼	網膜出血、網膜滲出物、角膜・結膜炎、霧視	網膜動脈・静脈閉塞、網膜裂孔、視野欠損、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、麦粒腫、羞明、眼充血、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、眼痛	視力喪失、網膜白斑、黄斑浮腫、乳頭浮腫、視神経炎、流涙
投与部位	注射部位反応(紅斑、そう痒、発疹、疼痛)	注射部位反応(腫脹、炎症、硬結、出血、皮膚炎、熱感、色素沈着、潰瘍)	注射部位反応(壊死)
その他	甲状腺機能異常、CRP上昇、感染症、味覚障害、体重減少、疲労、多汗、ヒアルロン酸増加、高トリグリセライド血症、高尿酸血症、電解質異常(カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等)	リンパ節炎、帯状疱疹、単純疱疹、血中コレステロール増加、高蛋白血症、低アルブミン血症、処置後局所反応、創傷治癒遅延、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、月経異常、前立腺炎、冷汗、花粉症、低蛋白血症、血中コレステロール減少、不正出血、脱水、膿瘍、悪性リンパ腫 <sup>注2)</sup> 、食道癌 <sup>注2)</sup> 、ヘモグロビンA <sub>1c</sub> 減少、脾腫、膵炎、高血糖	サルコイドーシス、自己抗体産生、性欲減退、鉄代謝障害、尿糖、勃起障害、痛風、腹水、膀胱癌 <sup>注3)</sup> 、大腸癌 <sup>注3)</sup>

注1) 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2) 国内臨床試験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。

注3) インターフェロン アルファ-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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 添付の日本薬局方「注射用水」0.7 mLを泡立てないように添加し、澄明になるまで静かに円を描くように回して十分に溶解させ(振り混ぜないこと)、しばらく静置して消泡した後、必要量を抜き取る。1バイアルあたり投与できる最大の液量は0.5 mLである。なお、本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7 mLに溶解したとき、溶解液0.5 mL中に表示量のペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) を含有する。

14.1.2 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2~8℃で保存し、24時間以内に使用すること。また残液は廃棄すること。

14.1.3 凍結乾燥剤と溶解液を混和した際、溶液が変色していたり、浮遊物がある場合には使用しないこと。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射のみに使用すること。

14.2.2 注射部位は上腕、大腿、腹部、臀部等の皮下とする。注射部位反応(紅斑、そう痒等)が報告されているので、同一部位への反復注射は行わないこと。

14.2.3 注射針を刺入したとき激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤に対する中和抗体が出現することがある。(海外臨床試験)

## 16. 薬物動態

ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (以下: PEG-IFN  $\alpha$ -2b) は、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (以下: IFN  $\alpha$ -2b) を平均分子量約12,000の直鎖ポリエチレングリコール (PEG) で修飾した高分子医薬品である(分子量約32,000)。PEG-IFN  $\alpha$ -2bの生物活性は分子内のIFN  $\alpha$ -2b部分に由来している。また、IFN  $\alpha$ -2bと比較して、PEG修飾によって代謝及び排泄が抑制されるため、生体内での保持時間が長く持続的な体内動態を示す特性を有している。

## 16.1 血中濃度

### 16.1.1 単回投与

健康成人男性(1群6例)に本剤の0.5、0.7、1.0、1.5又は2.0  $\mu$ g/kg<sup>注1)</sup>を単回皮下投与したとき、血中濃度のt<sub>max</sub>は投与後22~37時間、消失半減期は28~37時間であり、それぞれIFN  $\alpha$ -2bの4~9倍及び6~7倍に遅延又は延長していた。また、PEG-IFN  $\alpha$ -2bの平均滞留時間(MRT)はIFN  $\alpha$ -2bの6~8倍に延長し、見かけの全身クリアランス(CL/F)は約1/10に低下していた。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>は用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた<sup>1)</sup>。

### 16.1.2 反復投与

#### (C型慢性肝炎)

C型慢性肝炎患者(15例)に本剤の1.5  $\mu$ g/kgを、リバビリン400 mg(800 mg/日)の1日2回経口投与との併用により、週1回48週間反復皮下投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下の図表に示した。血中濃度は反復投与開始後8週目までにほぼ定常状態に到達し、AUC<sub>0-168hr</sub>に基づく累積係数は1.12であった<sup>2)</sup>。

表1 C型慢性肝炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	C <sub>168hr</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-168hr</sub> (ng•hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F(mL/hr/kg)
1週目(n=14)	23.1(50)	874(33)	99(60)	68.9(26)	40.2(29)	21.4(28)
48週目(n=13) <sup>a</sup>	22.2(57)	774(30)	185(60)	77.0(29)	55.3(24)	21.1 <sup>b</sup> (28)
累積係数	—	0.917 <sup>b</sup> (28)	2.11 <sup>c</sup> (57)	1.12 <sup>b</sup> (22)	—	—

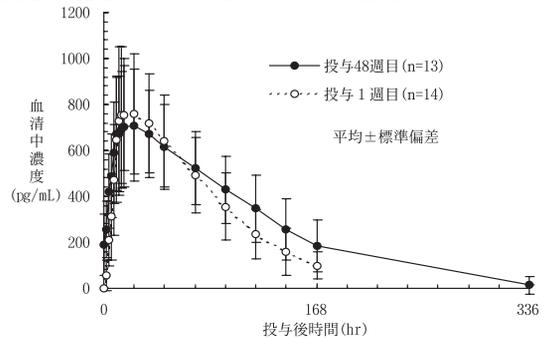
Electrochemiluminescent immunoassayによる測定 平均(%CV)

a: 1例の途中減量例(1.5  $\mu$ g/kg→0.75  $\mu$ g/kg)を含む。

b: n=12

c: n=11

図1 C型慢性肝炎患者における反復投与時の血中濃度推移



### (悪性黒色腫)

悪性黒色腫患者(9例)に本剤の6  $\mu$ g/kgを週1回8週間反復皮下投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下の図表に示した。AUC<sub>0-168hr</sub>に基づく累積係数は1.78であった<sup>3)</sup>。

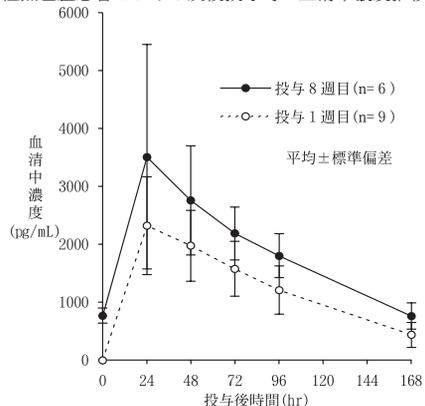
表2 悪性黒色腫患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	C <sub>168hr</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-168hr</sub> (ng•hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F(mL/hr/kg)
1週目(n=9)	31.5(55)	2371(35)	416(53)	208 <sup>a</sup> (30)	48.3 <sup>a</sup> (30)	30.4 <sup>a</sup> (67)
8週目(n=6)	31.2(39)	3683(47)	739(30)	315(26)	64.9(34)	20.0(23)

Electrochemiluminescent immunoassayによる測定 平均(%CV)

a: n=8

図2 悪性黒色腫患者における反復投与時の血中濃度推移



## 16.3 分布

ラットに<sup>125</sup>I-PEG-IFN  $\alpha$ -2b又は<sup>125</sup>I-IFN  $\alpha$ -2bを単回皮下投与したとき、放射能は脳を除く各組織に広範に分布し、腎臓における放射能濃度が最も高かった。<sup>125</sup>I-IFN  $\alpha$ -2b投与では投与後1~4時間に最高濃度を示し、24時間にはほとんど放射能が消失していたのに対して、<sup>125</sup>I-PEG-IFN  $\alpha$ -2b投与での最高濃度は4~24時間に認められ、その後の消失も緩慢であり、72時間においても放射能が認められた<sup>4)</sup>。

## 16.4 代謝

PEG-IFN  $\alpha$ -2bのヒト血清中存在形態についてゲルろ過クロマトグラフにより検討した結果、PEG-IFN  $\alpha$ -2b画分、IFN  $\alpha$ -2b画分及び両者の中間分子量に相当する画分のいずれにおいても、抗IFN  $\alpha$ -2b抗体反応性薬物及び抗ウイルス活性の存在が認められた<sup>5)</sup>。

## 16.5 排泄

カニクイザルに<sup>125</sup>I-PEG-IFN  $\alpha$ -2bを単回皮下投与したときの放射能の主排泄経路は腎排泄であり、投与後168時間までに放射能の約93%が尿中に回収されたが<sup>8)</sup>、尿中放射能の大部分は低分子量のペプチド、アミノ酸又は遊離の<sup>125</sup>Iであった<sup>6)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者（13例）に本剤の1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを下表に示した。中等度腎障害患者（CLCr: 30~49 mL/min）及び高度腎障害患者（CLCr: 10~29 mL/min）において、腎障害の程度に応じたCmax及びAUC<sub>0-t</sub>の上昇、t<sub>1/2</sub>の延長並びにCL/Fの低下が認められた<sup>7)</sup>（外国人データ）。「9.2参照」

表3 腎機能障害患者における薬物動態パラメータ（1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

腎機能障害	例数	CLCr (mL/min)	Cmax (pg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (mL/min)
正常	6	≥80	591 (30)	51.3 (31)	40.1 (18)	26.4 (35)
軽度	2	50-79	675	64.4	45.1	25.9
中等度	5	30-49	932 (38)	86.7 (39)	48.1 (32)	16.8 (28)
高度	6	10-29	1059 (36)	97.2 (32)	55.6 (24)	14.3 (32)

投与量：1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$

Electrochemiluminescent immunoassayによる測定 平均（%CV）

また、腎機能障害患者（12例）に本剤の4.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>(註)</sup>を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを下表に示した。中等度腎障害患者（CLCr: 30~50 mL/min）及び高度腎障害患者（CLCr: <30 mL/min）において、腎障害の程度に応じたCmax及びAUC<sub>0-t</sub>の上昇、t<sub>1/2</sub>の延長並びにCL/Fの低下が認められた<sup>9)</sup>（外国人データ）。「9.2参照」

表4 腎機能障害患者における薬物動態パラメータ（4.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

腎機能障害	例数	CLCr (mL/min)	Cmax (pg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (mL/min)
正常	12	≥80	3513 (62)	313 (44)	43.9 (35)	21.7 (34)
中等度腎機能障害	6	30-50	3860 (36)	410 (30)	—	15.8 (29)
高度腎機能障害/末期腎疾患	6	<30	4738 (20)	698 (17)	58.8 (16)	8.47 (26)

投与量：4.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$

Electrochemiluminescent immunoassayによる測定 平均（%CV）

血液透析依存の腎障害患者（6例、CLCr: <15 mL/min）に本剤1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与後12~16時間に血液透析を行ったとき、血液透析を行わない場合と比較して、血清中濃度に明らかな変化は認められず、PEG-IFN  $\alpha$ -2bは血液透析によってほとんど除去されないことが確認された（外国人データ）。

### 16.6.2 高齢者

高齢者（18例、65~80歳）に本剤の1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与したとき、血清中濃度のCmax及びAUC<sub>0-t</sub>は、非高齢者（6例、20~45歳）とはほぼ同様の値を示し、年齢層の違いによる一定の変動傾向は認められなかった。tmaxは高齢者において僅かに遅延したが有意な変化ではなく、また、t<sub>1/2</sub>、CL/F及びVd/Fについても年齢層の違いによる一定の変動傾向を認めなかった<sup>9)</sup>（外国人データ）。

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 薬物代謝酵素系への影響

健康成人（13例）を対象に、各CYP分子種（CYP1A2、2C9、2D6及び3A4）の基質となる薬剤を用いて、本剤（3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>(註)</sup>）が各CYP基質の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果を下表に示した<sup>10)</sup>（外国人データ）。

表5 本剤の併用薬への影響

併用薬	幾何平均比（本剤併用/本剤非併用）	
	AUC (90%信頼区間)	Cmax (90%信頼区間)
カフェイン (CYP1A2の基質)	1.36 (1.25, 1.49)	1.16 (1.10, 1.24)
トルブタミド (CYP2C9の基質)	0.95 (0.89, 1.01)	0.99 (0.92, 1.07)
デシプラミン (CYP2D6の基質)	1.30 (1.18, 1.43)	1.08 (1.00, 1.16)
ミダゾラム (CYP3A4の基質)	1.18 (1.06, 1.32)	1.24 (1.07, 1.43)

### 16.7.2 リバビリン併用の影響

C型慢性肝炎患者（72例）に本剤の0.35、0.7又は1.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>(註)</sup>を、単独又はリバビリン（1日2回経口投与：投与量600~1,200 mg/日）との併用により、週1回4週間反復皮下投与したとき、本剤の血清中濃度及びリバビリンの血漿中濃度ともに併用による影響はみられず、薬物動態学的相互作用は認められなかった<sup>11)</sup>（外国人データ）。

注) 本剤の承認された用法・用量は、C型慢性肝炎においては1回1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、C型代償性肝硬変においては1回1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、悪性黒色腫の術後補助療法では1回6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ （1~8週目）及び1回3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ （9週目以降）を週1回皮下投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### （C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変）

#### 17.1.1 C型慢性肝炎患者（ジェノタイプ1かつ高ウイルス量）における本剤とリバビリン併用（48週間投与）での国内第Ⅲ相試験

ジェノタイプ1かつ高ウイルス量（RT-PCR法：10<sup>5</sup> IU/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週間併用投与群とIFN  $\alpha$ -2bとリバビリンの48週間併用投与群（以下：対照群）とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率（ウイルス血症改善度）は、対照群が44.8%（113/252）であったのに対し、本剤とリバビリンの併用投与群は47.6%（121/254）であり、対照群に劣らないことが証明された<sup>12)</sup>。

表1 C型慢性肝炎患者（ジェノタイプ1かつ高ウイルス量）におけるIFN前治療効果別HCV RNA陰性化率

IFN前治療効果	本剤+リバビリン*1	IFN $\alpha$ -2b+リバビリン*2
初回	43% (59/137)	47% (65/139)
再燃	63% (57/91)	52% (42/81)
無効	19% (5/26)	19% (6/31)

\*1：本剤（1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ×1回/週×48週間）+リバビリン（600~1,000 mg/日×48週間）

\*2：IFN  $\alpha$ -2b（600万IU×6回/週×2週間+600万IU×3回/週×46週間）+リバビリン（600~1,000 mg/日×48週間）

254例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（96.1%）、倦怠感（95.3%）、頭痛（91.7%）、食欲不振（83.9%）、関節痛（77.6%）等であり、臨床検査値の異常は、リンパ球数減少（96.5%）、白血球数減少（96.5%）、好中球数減少（88.2%）、ヘモグロビン減少（86.6%）、赤血球数減少（80.3%）等であった。

#### 17.1.2 C型慢性肝炎患者（「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外）における本剤とリバビリン併用（24週間投与）での国内第Ⅲ相試験

「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量（RT-PCR法：10<sup>5</sup> IU/mL以上）」以外のC型慢性肝炎患者を対象として、同様に本剤とリバビリンの24週間併用投与群とIFN  $\alpha$ -2bとリバビリンの24週間併用投与群（以下：対照群）とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率（ウイルス血症改善度）は、対照群が77%（47/61）であったのに対し、本剤とリバビリンの併用投与群は87%（55/63）であり、対照群に劣らないことが証明された<sup>13)</sup>。

表2 C型慢性肝炎患者（「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外）におけるIFN前治療効果別HCV RNA陰性化率

IFN前治療効果	本剤+リバビリン*1	IFN $\alpha$ -2b+リバビリン*2
初回	88% (43/49)	81% (39/48)
再燃	86% (12/14)	67% (8/12)
無効	—	0% (0/1)

\*1：本剤（1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ×1回/週×24週間）+リバビリン（600~1,000 mg/日×24週間）

\*2：IFN  $\alpha$ -2b（600万IU×6回/週×2週間+600万IU×3回/週×22週間）+リバビリン（600~1,000 mg/日×24週間）

63例全例に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱（93.7%）、倦怠感（92.1%）、頭痛（82.5%）、関節痛（74.6%）食欲不振（73.0%）等であり、臨床検査値の異常は、リンパ球数減少（96.8%）、白血球数減少（92.1%）、好中球数減少（81.0%）、ヘモグロビン減少（77.8%）、赤血球数減少（74.6%）等であった。

#### 17.1.3 C型代償性肝硬変患者における本剤とリバビリン併用（48週間投与）での国内第Ⅲ相試験

C型代償性肝硬変患者を対象として、本剤とリバビリンの48週間併用投与によるオープンラベル試験を実施した。その結果、投与終了後24週目のHCV RNA陰性化率（ウイルス血症改善度）は、40.2%（41/102）であった<sup>14)</sup>。

表3 C型代償性肝硬変患者におけるジェノタイプ及びウイルス量別HCV RNA陰性化率\*1

	HCV RNA陰性化率
ジェノタイプ1かつ高ウイルス量*2	21.7% (15/69)
「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」以外	78.8% (26/33)
全体	40.2% (41/102)

\*1：本剤（1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ×週1回×48週間）+リバビリン（400~1,000 mg/日×48週間）

\*2：高ウイルス量：アンプリコア法：10<sup>5</sup> IU/mL以上

C型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ で投与が開始された102例全例に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱（93.1%）、倦怠感（88.2%）、頭痛（80.4%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（91.2%）、ヘモグロビン減少（89.2%）、リンパ球数減少

(87.3%)、好中球数減少 (85.3%)、赤血球数減少 (84.3%)、ヘマトクリット減少 (80.4%)、血小板数減少 (63.7%) 等であった。

#### (悪性黒色腫)

##### 17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (EORTC18991試験)

原発巣の切除後84日以内及びリンパ節切除後70日以内のステージⅢの悪性黒色腫患者1,256例を対象として、本剤<sup>1)</sup>による術後補助療法群 (以下: 本剤投与群) (627例) と経過観察群 (629例) を比較した。本剤投与群では、導入期として本剤6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を週1回8週間投与した後、維持期として本剤3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を週1回投与し、画像評価に基づく遠隔転移の出現<sup>2)</sup>又は治験中止基準に合致しない限り最長5年間投与することとされた。その結果、本剤投与群において、無遠隔転移生存期間及び全生存期間の延長は示されなかったものの、無再発生存期間の延長が示された<sup>15)</sup>。

\*1: 本試験では、50  $\mu\text{g}/0.5$  mL用、100  $\mu\text{g}/0.5$  mL用及び150  $\mu\text{g}/0.5$  mL用バイアルとの生物学的同等性が示されていない300  $\mu\text{g}/0.5$  mL用及び600  $\mu\text{g}/0.5$  mL用バイアルが主に使用された。

\*2: 局所再発又は所属リンパ節転移が認められた場合でも、遠隔転移の出現が認められるまで本剤の投与が継続可能とされた。

表4 悪性黒色腫患者における有効性成績 (EORTC18991試験)

	中央値 (月) (95%信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区間)
無遠隔転移生存期間		
本剤投与群	45.5 (38.6, NE)	0.88 (0.75, 1.03) (P=0.107)
経過観察群	36.1 (30.1, 47.6)	
無再発生存期間		
本剤投与群	34.8 (26.1, 47.4)	0.82 (0.71, 0.96) (P=0.011)
経過観察群	25.5 (19.6, 30.8)	
全生存期間		
本剤投与群	NE (56.8, NE)	0.98 (0.82, 1.16) (P=0.781)
経過観察群	NE (52.5, NE)	

NE: 推定不能

ステージⅢの悪性黒色腫を対象とした海外臨床試験において、安全性評価の対象となった608例全例に有害事象<sup>注)</sup>が認められた。主な有害事象は、疲労 (94%)、発熱 (75%)、頭痛 (70%)、食欲不振 (69%)、筋肉痛 (68%)、悪心 (64%)、悪寒 (63%)、注射部位反応 (62%)、うつ病 (59%)、関節痛 (51%) 等であった。

注) 本試験では有害事象と本剤の因果関係に関する情報を収集しなかったため、副作用は集計されていない。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

IFN  $\alpha$ -2bと同様にI型IFN受容体に結合し、IFN誘導遺伝子の発現を増強した。PEG-IFN  $\alpha$ -2bの蛋白質部分の構造、各種生物活性及び作用機序がIFN  $\alpha$ -2bと類似していたことから、PEG-IFN  $\alpha$ -2bの生物活性はその蛋白質部分であるIFN  $\alpha$ -2bに由来することが確認された。悪性黒色腫患者での効果の発現機序については不明である<sup>16),17)</sup>。

### 18.2 抗ウイルス作用

ヒト肝細胞癌由来細胞株Huh7細胞におけるHCVサブゲノムレプリコンの複製を阻害し、その時のIC<sub>50</sub>値は28 pg/mLであった。また、HCVの近縁ウイルスであるウシウイルス性下痢症ウイルスに対して抗ウイルス作用を示し、その時のIC<sub>50</sub>値は130 pg/mLであり、リバビリンと併用することにより、抗ウイルス作用が増強した。脳心筋炎ウイルスにおける抗ウイルス作用の比活性 (蛋白質質量あたりの活性) は、IFN  $\alpha$ -2bの約28%であった<sup>16),18)</sup>。

### 18.3 腫瘍細胞増殖抑制作用

PEG-IFN  $\alpha$ -2bは、ヒトパーキットリンパ腫由来細胞株Daudi細胞及びヒト悪性黒色腫由来細胞株WM9細胞に対してIFN  $\alpha$ -2bと同様に腫瘍細胞増殖抑制作用を示した<sup>19),20)</sup>。

### 18.4 免疫系への作用

抗ウイルス作用に関与する宿主免疫機能である、主要組織適合抗原複合体クラスI抗原の発現、ナチュラルキラー活性及びリンホカイン活性化キラー活性に対してIFN  $\alpha$ -2bと同様に増強作用を示した<sup>16)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

[Peginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination)]

化学名: インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

(C<sub>860</sub>H<sub>1353</sub>N<sub>229</sub>O<sub>255</sub>S<sub>9</sub>; 分子量: 19268.91) のアミノ酸残基 (Cys<sup>1</sup>, His<sup>7</sup>, Lys<sup>31</sup>, His<sup>34</sup>, Lys<sup>49</sup>, Lys<sup>83</sup>, Lys<sup>112</sup>, Lys<sup>121</sup>, Tyr<sup>129</sup>, Lys<sup>131</sup>, Lys<sup>133</sup>, Lys<sup>134</sup>, Ser<sup>163</sup>及びLys<sup>164</sup>) の1箇所につき1分子のメトキシポリエチレングリコール (平均分子量: 約12,000) がカルボニル基を介して共有結合している修飾タンパク質 (分子量: 約32,000)

化学構造式: H<sub>3</sub>C- (O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCO-Interferon alfa-2b

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈ペグイントロン<sup>®</sup>皮下注用50  $\mu\text{g}/0.5$  mL用〉

1)バイアル

(溶解液: 日本薬局方「注射用水」0.7 mL添付)

〈ペグイントロン<sup>®</sup>皮下注用100  $\mu\text{g}/0.5$  mL用〉

1)バイアル

(溶解液: 日本薬局方「注射用水」0.7 mL添付)

## 23. 主要文献

- 社内資料: 単回投与 (2004年10月22日承認、CTD 2.7.2.2)
- 社内資料: 反復投与 (2004年10月22日承認、CTD 2.7.2.2)
- 社内資料: 反復投与 (2015年5月26日承認、CTD 2.7.2.2)
- 社内資料: 分布・排泄 (2004年10月22日承認、CTD 2.6.4.4)
- 社内資料: 代謝物 (2004年10月22日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料: 排泄 (2004年10月22日承認、CTD 2.6.4.6)
- 社内資料: 腎機能障害患者 (2004年10月22日承認、CTD 2.7.2.2)
- 社内資料: 腎機能障害患者 (2015年5月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- Gupta SK, et al. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:131-4.
- 社内資料: 代謝と薬物相互作用 (2015年5月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- Glue P, et al. Hepatology. 2000;32:647-53.
- 社内資料: 国内臨床試験 (2004年10月22日承認、CTD 2.7.6.9)
- 熊田博光ほか. 肝胆膵. 2006;52:645-63.
- 熊田博光ほか. 肝臓. 2012;53:803-13.
- Eggermont AM, et al. Lancet. 2008;372:117-26.
- Grace M, et al. J Interferon Cytokine Res. 2001;21:1103-15.
- 社内資料: 作用機序 (2004年10月22日承認、CTD 2.4.2.1)
- 社内資料: 抗ウイルス作用 (2004年10月22日承認、CTD 2.4.2.1)
- 社内資料: パーキットリンパ腫に対する*in vitro*細胞増殖抑制作用 (2004年10月22日承認、CTD 2.4.2.1)
- Vyas K, et al. J Immunother. 2003;26:202-11.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方: フリーダイヤル0120-024-961

## 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12