

効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案）及びその設定根拠

1. 効能・効果及びその設定根拠	915
2. 用法・用量及びその設定根拠	919
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠	920

1. 効能・効果及びその設定根拠

(1) 効能・効果

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

(2) 設定根拠

ペグインターフェロン アルファ-2a (PEG-IFN) の活性体であるインターフェロン アルファ-2a (rIFN α -2a) は、国内において既に医薬品として承認を受けており、効能・効果には「C 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」が含まれている。また、PEG-IFN は、2001年7月以降、スイスを始めとして欧州諸国及びその他の地域において「C 型慢性肝炎及び代償性肝硬変を伴う C 型慢性肝炎」に対する効能・効果を得て市販されている。

PEG-IFN は効力を裏付ける試験成績から、以下のことが明らかになった。

- PEG-IFN は rIFN α -2a と同様に、IFN α 受容体に結合し、DNA 結合性の転写活性因子複合体形成及び IFN α 誘導性の遺伝子発現を誘導した。
- PEG-IFN は rIFN α -2a に比べて作用は弱いものの、抗ウイルス作用及び癌細胞増殖抑制作用を示すことが確認された。
- サルにおいて PEG-IFN を単回皮下投与した際、rIFN α -2a 投与時と比較し血清中 PEG-IFN の消失半減期に顕著な延長が認められた。

これらのことから、本剤は持続性のインターフェロン製剤として、従来のインターフェロンに比し投与頻度を少なくし、効果の増強及び副作用の軽減を期待できると考え、国内外において C 型慢性肝炎患者を対象として各種臨床試験が実施された。

国内において実施された、C 型慢性肝炎患者に対する第Ⅱ相臨床試験の有効性成績として投与終了後24週時のウイルス学的効果 (HCV-RNA 陰性化率) を表1に示す。本試験は国内標準治療 (rIFN α -2a 9MIU を週6回2週間、その後9MIU を週3回22週間投与) を対照群とした PEG-IFN 90 μ g 又は180 μ g 週1回48週間投与の3群で実施した。

ウイルス学的効果は、rIFN α -2a 群で20.3%(12/59)、PEG-IFN 90 μ g 群で27.1%(16/59)、PEG-IFN 180 μ g 群で36.1%(44/122) と PEG-IFN180 μ g 群では、rIFN α -2a 群に比し高い効果 (オッズ比:2.21, 95%信頼区間:1.07-4.57) を示し、PEG-IFN 180 μ g 群と90 μ g 群で用量依存的な効果が認められた。

また、ジェノタイプとウイルス量を組み合わせた層別では、ジェノタイプ1b かつ高ウイルス量 (≥ 100 KIU/mL) の症例に対する有効率は、rIFN α -2a 群で5.9%(2/34)であったのに対し、PEG-IFN 90 μ g 群では12.5%(4/32)、PEG-IFN180 μ g 群では15.5%(11/71) と PEG-IFN 180 μ g 群では rIFN α -2a 群に比し高く、ジェノタイプ2の高ウイルス量の症例に対しても、rIFN α -2a 群の28.6%(4/14)に対し PEG-IFN 180 μ g 群では76.2%(16/21) と高い効果が認められた。

表1 C型慢性肝炎に対するウイルス学的効果（国内第Ⅱ相臨床試験：JV15724）

投与群		rIFN α -2a 9MIU	PEG-IFN 90 μ g	PEG-IFN 180 μ g
全例		20.3%(12/59)	27.1%(16/59)	36.1%(44/122)
rIFN α -2a群に対するオッズ比*1 (95%信頼区間)		—	1.46 (0.62, 3.43)	2.21 (1.07, 4.57)
投与前ウイルス 量別*2	≥ 100 KIU/mL	12.5%(6/48)	15.9%(7/44)	29.2%(28/96)
	< 100 KIU/mL	75.0%(6/8)	69.2%(9/13)	66.7%(16/24)
ジェノタイプ別	1b	10.3%(4/39)	17.9%(7/39)	18.8%(15/80)
	2a, 2b	42.1%(8/19)	50.0%(9/18)	70.6%(24/34)
	その他	0%(0/1)	0%(0/2)	62.5%(5/8)
ジェノタイプ, ウイルス量別*2	1b, ≥ 100 KIU/mL	5.9%(2/34)	12.5%(4/32)	15.5%(11/71)
	1b, < 100 KIU/mL	66.7%(2/3)	50.0%(3/6)	57.1%(4/7)
	2a, 2b, ≥ 100 KIU/mL	28.6%(4/14)	27.3%(3/11)	76.2%(16/21)
	2a, 2b, < 100 KIU/mL	100%(4/4)	85.7%(6/7)	61.5%(8/13)
	その他, ≥ 100 KIU/mL	—	0%(0/1)	25.0%(1/4)
	その他, < 100 KIU/mL	0%(0/1)	—	100%(4/4)

*1：PEG-IFN群における反応のオッズとIFN群における反応のオッズとの比である。

*2：ウイルス量が欠測の症例を除く

安全性については、国内で実施したC型慢性肝炎患者に対する第Ⅱ相臨床試験において5%以上発現した副作用、臨床検査値異常をそれぞれ表2、表3に示す。

副作用または臨床検査値異常はPEG-IFN群、rIFN α -2a群いずれの投与群においても全例に認められたが、ほとんどの副作用は軽度または中等度のものではあった。PEG-IFN 180 μ g群における主な副作用（発現率20%以上）は、発熱（65.3%）、頭痛（61.2%）、倦怠感（56.2%）、脱毛（37.2%）、関節痛（37.2%）、筋痛（27.3%）、咳嗽（26.4%）、背部痛（26.4%）、上腹部痛（24.0%）、不眠症（24.0%）、咽喉痛（23.1%）であり、rIFN α -2a群、PEG-IFN群間で10%以上発現率が異なったものとしてrIFN α -2a群では、発熱、悪寒、倦怠感等のインフルエンザ様症状、脱毛、不眠症、上腹部痛、関節痛の発現率がPEG-IFN群に比し高く、PEG-IFN群においては注射部位紅斑、皮膚炎等の皮膚症状がrIFN α -2a群に比し多く認められた。

臨床検査値異常ではPEG-IFN群、rIFN α -2a群いずれの投与群も好中球減少、血小板減少、白血球数減少などの血球系の異常が多く認められた。rIFN α -2a群ではトリグリセライド増加がPEG-IFN群に比し10%以上多く認められ、PEG-IFN群では、リンパ球減少、血小板減少、赤血球減少がrIFN α -2a群に比し多く認められたが、臨床検査値異常に伴う自覚的に重篤な副作用を発現した症例は認められなかった。

また、因果関係の否定できない重篤な有害事象の発現率は、PEG-IFN 180 μ g群で11.6%、rIFN α -2a群で7.1%であり、副作用又は臨床検査値異常による中止率はPEG-IFN 180 μ g群で11.6%、rIFN α -2a群で5.4%とPEG-IFN 180 μ g群でやや高かったが、投与期間が長期であることに由来するものと考えられ、重篤かつ高度な副作用の発現率はPEG-IFN群で2.5%、rIFN α -2a群で5.4%と同様であった（表4）。

表2 副作用-自他覚症状- (JV15724)

有害事象集計 (自他覚症状のみ, 因果関係なし以外) 発現頻度が高い順 (5%以上)

器官分類/ 有害事象	IFN 9 MIU (N= 56)	PEG-IFN 90 μ g (N= 57)	PEG-IFN 180 μ g (N=121)
全有害事象			
1回以上発現した総症例数	55 (98.2%)	55 (96.5%)	119 (98.3%)
総発現件数	564	505	1254
有害事象別			
1回以上発現した総症例数	55 (98.2%)	55 (96.5%)	119 (98.3%)
発熱	54 (96.4%)	28 (49.1%)	79 (65.3%)
倦怠感	40 (71.4%)	31 (54.4%)	68 (56.2%)
頭痛NOS	33 (58.9%)	30 (52.6%)	74 (61.2%)
脱毛	29 (51.8%)	17 (29.8%)	45 (37.2%)
関節痛	25 (44.6%)	14 (24.6%)	45 (37.2%)
不眠症NEC	21 (37.5%)	15 (26.3%)	29 (24.0%)
上腹部痛	20 (35.7%)	10 (17.5%)	29 (24.0%)
背部痛	15 (26.8%)	12 (21.1%)	32 (26.4%)
咳嗽	10 (17.9%)	12 (21.1%)	32 (26.4%)
筋痛	14 (25.0%)	6 (10.5%)	33 (27.3%)
咽喉痛NOS	11 (19.6%)	12 (21.1%)	28 (23.1%)
下痢NOS	12 (21.4%)	10 (17.5%)	23 (19.0%)
便秘	10 (17.9%)	10 (17.5%)	21 (17.4%)
そう痒症NOS	6 (10.7%)	11 (19.3%)	24 (19.8%)
食欲減退NOS	11 (19.6%)	6 (10.5%)	20 (16.5%)
食欲不振	13 (23.2%)	4 (7.0%)	19 (15.7%)
嘔気	10 (17.9%)	6 (10.5%)	17 (14.0%)
鼻漏	7 (12.5%)	7 (12.3%)	18 (14.9%)
悪寒	17 (30.4%)	6 (10.5%)	6 (5.0%)
皮膚炎NOS	2 (3.6%)	8 (14.0%)	17 (14.0%)
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	4 (7.1%)	6 (10.5%)	17 (14.0%)
注射部位紅斑	1 (1.8%)	13 (22.8%)	12 (9.9%)
鼻咽頭炎	7 (12.5%)	2 (3.5%)	17 (14.0%)
口内炎	8 (14.3%)	5 (8.8%)	12 (9.9%)
腹痛NOS	4 (7.1%)	6 (10.5%)	13 (10.7%)
四肢痛	6 (10.7%)	7 (12.3%)	9 (7.4%)
嘔吐NOS	3 (5.4%)	6 (10.5%)	13 (10.7%)
感覚減退	3 (5.4%)	4 (7.0%)	14 (11.6%)
体重減少	7 (12.5%)	3 (5.3%)	11 (9.1%)
胸痛NEC	5 (8.9%)	6 (10.5%)	9 (7.4%)
易刺激性	8 (14.3%)	2 (3.5%)	10 (8.3%)
関節硬直	6 (10.7%)	5 (8.8%)	9 (7.4%)
喀痰増加	2 (3.6%)	7 (12.3%)	10 (8.3%)
注射部位そう痒感	-	8 (14.0%)	10 (8.3%)
味覚障害	8 (14.3%)	1 (1.8%)	7 (5.8%)
上気道感染NOS	1 (1.8%)	4 (7.0%)	11 (9.1%)
腹部膨満	4 (7.1%)	4 (7.0%)	7 (5.8%)
うつ病NEC	3 (5.4%)	3 (5.3%)	7 (5.8%)
湿疹NOS	4 (7.1%)	6 (10.5%)	3 (2.5%)
鼻出血	-	3 (5.3%)	10 (8.3%)
疲労	4 (7.1%)	1 (1.8%)	8 (6.6%)
熱感	3 (5.4%)	5 (8.8%)	5 (4.1%)
動悸	2 (3.6%)	4 (7.0%)	6 (5.0%)
眼痛	3 (5.4%)	1 (1.8%)	7 (5.8%)
冷感	4 (7.1%)	1 (1.8%)	6 (5.0%)
歯肉出血	1 (1.8%)	2 (3.5%)	8 (6.6%)
悪心	4 (7.1%)	2 (3.5%)	5 (4.1%)
歯痛	1 (1.8%)	3 (5.3%)	7 (5.8%)
消化不良	4 (7.1%)	3 (5.3%)	2 (1.7%)
ほてりNOS	2 (3.6%)	4 (7.0%)	3 (2.5%)
口渇	4 (7.1%)	1 (1.8%)	4 (3.3%)
紅斑NEC	1 (1.8%)	3 (5.3%)	4 (3.3%)
網膜出血	-	-	7 (5.8%)
耳鳴	4 (7.1%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)
膀胱炎NOS	4 (7.1%)	-	2 (1.7%)
ろうNOS	-	3 (5.3%)	3 (2.5%)
胃炎NOS	-	3 (5.3%)	3 (2.5%)
多汗	3 (5.4%)	-	3 (2.5%)

JV15724 Final SAFETY

疾患名はMedDRA version3.0Jに準拠

有害事象名中の用語: NOS=「他に特定されない」, NEC=「他に分類されない」

Program : \$PROD/cd01275d/pegft358a.sas

Output : \$PROD/cd01275d/i15724k/reports/pegft358a_final_safety.jp8

10AUG2002 16:54

Page 1 of 1

表3 臨床検査値異常－主治医判定－（JV15724）

有害事象集計（因果関係なし以外，臨床検査値異常），発現頻度が高い順（5%以上）

器官分類/ 有害事象	IFN 9 MIU (N= 56)	PEG-IFN 90 μ g (N= 57)	PEG-IFN 180 μ g (N=121)
全有害事象			
1回以上発現した総症例数	54 (96.4%)	51 (89.5%)	113 (93.4%)
総発現件数	263	247	643
有害事象別			
1回以上発現した総症例数	54 (96.4%)	51 (89.5%)	113 (93.4%)
好中球数減少	49 (87.5%)	39 (68.4%)	95 (78.5%)
血小板数減少	33 (58.9%)	32 (56.1%)	94 (77.7%)
白血球減少	37 (66.1%)	27 (47.4%)	88 (72.7%)
リンパ球数減少	17 (30.4%)	23 (40.4%)	68 (56.2%)
血中トリグリセリド増加	20 (35.7%)	8 (14.0%)	27 (22.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (23.2%)	14 (24.6%)	25 (20.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (23.2%)	14 (24.6%)	24 (19.8%)
ヘモグロビン減少	10 (17.9%)	9 (15.8%)	29 (24.0%)
ヘマトクリット減少	8 (14.3%)	9 (15.8%)	28 (23.1%)
赤血球数減少	5 (8.9%)	9 (15.8%)	31 (25.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (7.1%)	10 (17.5%)	16 (13.2%)
血中リン酸塩減少	7 (12.5%)	6 (10.5%)	12 (9.9%)
C-反応性蛋白増加	1 (1.8%)	4 (7.0%)	13 (10.7%)
蛋白尿陽性	5 (8.9%)	2 (3.5%)	11 (9.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5 (8.9%)	3 (5.3%)	9 (7.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (3.6%)	4 (7.0%)	9 (7.4%)
リンパ球数増加	7 (12.5%)	2 (3.5%)	4 (3.3%)
サイロキシン減少	6 (10.7%)	2 (3.5%)	5 (4.1%)
血中ブドウ糖増加	1 (1.8%)	3 (5.3%)	7 (5.8%)
好酸球数増加	1 (1.8%)	3 (5.3%)	4 (3.3%)
血尿陽性	1 (1.8%)	3 (5.3%)	4 (3.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (1.8%)	3 (5.3%)	3 (2.5%)
甲状腺機能低下症	3 (5.4%)	—	3 (2.5%)
サイロキシン増加	—	3 (5.3%)	2 (1.7%)
トリヨードチロニン増加	—	3 (5.3%)	2 (1.7%)

JV15724 Final SAFETY

疾患名はMedDRA version3.0Jに準拠

有害事象名中の用語：NOS＝「他に特定されない」，NEC＝「他に分類されない」

Program : \$PROD/cd01275d/pegft395a.sas

Output : \$PROD/cd01275d/i15724k/reports/pegft395a_final_safety.jp8

10AUG2002 16:55

Page 1 of 1

表4 安全性成績の要約（JV15724）

投与群	rIFN α -2a 9MIU	PEG-IFN 90 μ g	PEG-IFN 180 μ g
例数	N=56	N=57	N=121
有害事象発現率	100%	100%	100%
高度な副作用発現率	7.1%	0%	3.3%
重篤な有害事象発現率	7.1%	10.5%	17.4%
重篤な副作用発現率	7.1%	5.3%	11.6%
重篤かつ高度な副作用発現率	5.4%	0%	2.5%
有害事象又は臨床検査値異常 による中止率	5.4%	8.8%	11.6%

以上，国内の臨床試験結果から本剤のC型慢性肝炎患者に対する有効性及び安全性が示されたことより，国内における本剤の効能・効果を既承認の類薬に準じて「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」と設定した。

2. 用法・用量及びその設定根拠

(1) 用法・用量

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1回180 μ g を週1回、皮下に投与する。

(2) 設定根拠

1) 用法の設定根拠

健康成人男子を対象とした単回皮下投与による国内第 I 相臨床試験 (JP15722) において、PEG-IFN の血清中薬物濃度は、AUC 及び C_{max} 共に用量比例的に増加し、消失半減期は33～43時間と従来の IFN に比し10倍の延長が認められた。また、薬力学的パラメータとして、血清中2', 5'-AS 活性の測定を行った結果、本剤投与後1週間にわたり2', 5'-AS 活性の持続が認められた。また、本剤の薬物動態は、健康成人と C 型慢性肝炎患者で同様であり、C 型慢性肝炎患者に対し本剤を週1回皮下投与したとき、血中濃度は6～8週に定常状態に達していた。なお、本剤の投与経路は、投与の簡便性を勘案し皮下投与とし、全ての臨床試験は皮下投与にて実施されている。

以上のことから、本剤の用法として、「週1回、皮下投与」と設定した。

2) 用量の設定根拠

健康成人男子を対象とした国内第 I 相臨床試験を実施した結果、PEG-IFN 270 μ g 単回投与までの安全性が確認され、その結果得られた薬物動態・薬力学的パラメータを海外成績と比較した結果、薬物動態及び薬力学的パラメータは日本人、外国人間でほぼ同様であった。

このことから、C 型慢性肝炎患者を対象として、海外の臨床推奨用量180 μ g (週1回48週間) 群を中心とした、本剤90 μ g 群 (週1回48週間) 群、rIFN α -2a 9MIU (投与初期2週間週6回投与、以後22週間週3回) 群の3群による国内第 II 相臨床試験を実施した。

PEG-IFN 180 μ g 群の有効率は36.1 % (44/122) であり、PEG-IFN 90 μ g 群で27.1 % (16/59)、rIFN α -2a 9MIU 群で20.3 % (12/59) と PEG-IFN 180 μ g 群では rIFN α -2a 群に比し高い効果 (オッズ比 : 2.21, 95%信頼区間 : 1.07-4.57) が認められ、PEG-IFN 180 μ g 群と90 μ g 群で用量依存的な効果が認められた (表5)。

表5 国内第 II 相臨床試験におけるウイルス学的効果 : 投与終了後24週時

投与群	rIFN α -2a 9MIU	PEG-IFN 90 μ g	PEG-IFN 180 μ g
全例	20.3 % (12 / 59)	27.1 % (16/59)	36.1 % (44/122)
オッズ比*1 (95% 信頼区間)	—	1.46 (0.62, 3.43)	2.21 (1.07, 4.57)

*1 : PEG-IFN 群における反応のオッズと IFN 群における反応のオッズとの比である。

一方、安全性においては、有害事象の種類及び発現率は本剤180 μ g 群、90 μ g 群、rIFN α -2a 群で同様であり、安全性に関わる中止率は rIFN α -2a 群に比し PEG-IFN 群でやや高かったが、本剤投与群では180 μ g 群、90 μ g 群それぞれ11.6%、8.8%と顕著な差は認められなかった。また、PEG-IFN 群で発現した有害事象は既存のインターフェロンから予測可能なものであり、重篤な有害事象を含め、新たに問題となる有害事象の発現は認められず、対照群に設定した rIFN α -2a 9MIU 群と同様の安全性が示された。

以上の有効性並びに安全性の成績から、本剤の臨床用量は180 μ g 週1回投与が妥当であると判断し、また、C 型慢性肝炎の適応をもつ既承認の類薬に準じて、本剤の用法・用量を「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1回180 μ g を週1回、皮下に投与する。」と設定した。

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づき、平成9年4月25日付 薬発第606号、薬発第607号通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、及び他のインターフェロン α -2a 製剤及び国外の添付文書を参考にして下記のように設定した。

使用上の注意（案）及び設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 1. 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。 2. リバビリン製剤との併用療法については、日本人における有効性・安全性が確立していないため、併用しないこと。	1. 本剤における国外臨床試験の結果及びインターフェロン α -2a 製剤の添付文書に基づき設定した。 2. 国内における本剤とリバビリンの併用療法は、承認されていない。
【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. 自己免疫性肝炎の患者〔肝炎が重症化することがある。〕 3. 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 4. 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） 5. 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	1. 併用により間質性肺炎があらわれることがあるため設定した。 2. 自己免疫性肝炎は本剤の適応ではないため設定した。 3. , 5. アレルギー反応（ショック、アナフィラキシーショック）が起こるおそれがあるため設定した。 4. 本剤の添加物であるベンジルアルコールの過剰曝露に関連した新生児、乳児の死亡が報告されているため設定した。
＜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はないこと、並びに肝不全を伴わないことを確認する。本剤の使用にあたっては、組織像又は肝予備能、血小板数などにより、慢性肝炎であることを確認すること。 2. 180 μ g 週1回48週間投与を行った場合、HCV-RNA陰性化を指標とする有効率は100KIU/mL（アンプリコアモニター法 Ver. 2）以上の症例で29.2%（28/96）、そのうち、ジェノタイプⅡ（1b）型（セログループ1に相当）の症例では15.5%（11/71）であった。500KIU/mL以上の症例では13.7%（7/51）で、そのうちジェノタイプⅡ（1b）型の症例では0%（0/37）であった。 3. リバビリン製剤との併用療法については、日本人における有効性・安全性は確立していないため、併用しないこと。	1. 本剤の対象になる患者についての注意事項として設定した。 2. 高ウイルス量の患者に対する本剤の有効性について国内臨床試験結果に基づき設定した。 3. 国内における本剤とリバビリンの併用療法は、承認されていない。
＜用法・用量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. 本剤の投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。	1. 適切な投与期間の設定のため、国内外臨床試験の結果に基づき設定した。 2. 重度の副作用の発現を避けるため、本剤投与前に特に注意することが望ましい検査項目として、国内外臨床試験及び

使用上の注意（案）	設定根拠																				
<table><tr><td></td><td>投与前値</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>1,500/mm³以上</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>90,000/mm³以上</td></tr><tr><td>ヘモグロビン量</td><td>10g/dL 以上</td></tr></table> 3. 90 μg へ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）。 4. 本剤投与中は、各投与直前に必ず血液学的検査を実施し、90 μg への減量又は中止の必要性について検討すること。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。 <table><tr><td></td><td>90 μg に減量</td><td>中止</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>750/mm³ 未満</td><td>500/mm³ 未満</td></tr><tr><td>血小板数</td><td>50,000/mm³ 未満</td><td>25,000/mm³ 未満</td></tr><tr><td>ヘモグロビン量</td><td>—</td><td>8.5g/dL 未満</td></tr></table>		投与前値	好中球数	1,500/mm ³ 以上	血小板数	90,000/mm ³ 以上	ヘモグロビン量	10g/dL 以上		90 μg に減量	中止	好中球数	750/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満	血小板数	50,000/mm ³ 未満	25,000/mm ³ 未満	ヘモグロビン量	—	8.5g/dL 未満	国外添付文書に基づき設定した。 3. 重度の副作用を避けるため特にリスクの高い患者については原則入院させてから投与を開始するための注意として設定した。 4. 重篤な副作用に発展する可能性の高い好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少については、本剤投与直前に血液検査を実施して臨床検査値を確認すること、また、国内臨床試験、国外添付文書に基づき減量、中止の基準を設定した。ヘモグロビン量の中止基準は、国内において設定されてなかったことから、国外における本剤とリバビリンの併用時の中止基準を参考にした。
	投与前値																				
好中球数	1,500/mm ³ 以上																				
血小板数	90,000/mm ³ 以上																				
ヘモグロビン量	10g/dL 以上																				
	90 μg に減量	中止																			
好中球数	750/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満																			
血小板数	50,000/mm ³ 未満	25,000/mm ³ 未満																			
ヘモグロビン量	—	8.5g/dL 未満																			
【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（【薬物動態】の項参照）。〕 (4) 高血圧症を有する患者〔脳出血があらわれることがある。〕 (5) 痙攣発作のある患者〔症状が増悪することがある。〕 (6) 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。〕 (7) 骨髄機能抑制のある患者〔高度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、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）。〕 (8) 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。〕 (9) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔疾患が増悪又は顕在化することがある（「重大な副作用」の項参照）。〕 (10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (11) 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。〕	(1)～(9) 国内外臨床試験、国外添付文書、他のインターフェロン α-2a 製剤の添付文書に基づき設定した。 (10) 国内外の臨床試験において、65 歳以上の高齢者では、中止を要する副作用や副作用の発現率が増加する傾向が認められたため、設定した。 (11) 国内臨床試験の結果、体重 50kg 未満の患者では、ヘモグロビン量、血小板数、赤血球数の減少が多く報告されたため設定した。																				
2. 重要な基本的注意 (1) 好中球減少、血小板減少、貧血を起こすおそれがあるので、本剤の投与開始後2週間は血液学的検査を週2回以上、以後は各投与直前に検査を行い、投与終了後も検査値が回復するまで定期的に検査を行うこと。また、肝障害、腎障害を起こすおそれがあるので、生化学的検査は4週毎に定期的に検査を行うこと。	(1) 本剤による臨床検査値異常を早期に発見し、重篤な副作用を回避するための注意として設定した。																				

使用上の注意（案）	設定根拠															
(2) 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、持続する発熱は他の原因も考えられるため、特に好中球数が減少した患者では注意すること。 (3) 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、本剤を 48 週を超えて投与した場合の有効性・安全性は確立していない。 (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。 (5) 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。 (6) 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。	(2) 本剤の副作用である発熱がインフルエンザ様症状以外に感染症等による可能性があることを注意するため設定した。 (3) 本剤の長期投与は、48 週を超えた使用経験はないため設定した。 (4)～(5) 重大な副作用を防止するための注意として設定した。															
3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>小柴胡湯 (ツムラ小柴胡湯エキス、 カネボウ小柴胡湯エキス、 テイコク小柴胡湯エキス等)</td><td>間質性肺炎があらわれることがある。</td><td>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。</td></tr></table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>テオフィリン アンチピリン</td><td>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）。</td><td>肝チトクロム P450CYP1A2 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。</td></tr><tr><td>免疫抑制療法</td><td>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。</td><td>移植片に対する拒絶反応が誘発されたと考えられている。</td></tr></table>	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、 カネボウ小柴胡湯エキス、 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。	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 P450CYP1A2 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たと考えられている。	(1) インターフェロン製剤で、小柴胡湯との併用により間質性肺炎が発現したとの報告があり、その危険性を避けるため併用禁忌に設定した。 (2) 本剤での薬理試験結果及びインターフェロンα-2a 製剤の添付文書に基づき設定した。
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、 カネボウ小柴胡湯エキス、 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。														
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 P450CYP1A2 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たと考えられている。														
4. 副作用 国内の承認時までの調査 178 例において、副作用（臨床検査値の異常を含む）は 177 例(99.4%)に認められた。主な副作用は、頭痛 109 件(61.2%)、発熱 107 件(60.1%)、倦怠感 99 件(55.6%)、注射部位反応 69 件(38.8%)、腹痛 66 件(37.1%)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 134 件(75.3%)、血小板減少 126 件(70.8%)、白血球減少 115 件(64.6%)、リンパ球減少 91 件(51.1%)等であった。（承認時）	国内臨床試験の結果に基づき設定した。 なお、腹痛、頭痛は、以下の副作用を集計して頻度を算出した。 腹痛：上腹部痛＋腹痛＋下腹部痛＋腹部違和感＋腹部圧痛 頭痛：頭痛＋頭痛増悪＋緊張性頭痛 注射部位の異常は、注射部位反															

使用上の注意（案）	設定根拠
	応として集計した。
(1) 重大な副作用（以下の副作用はすべて頻度不明^{注3)}） 1) 間質性肺炎，肺浸潤，呼吸困難：発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には，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：患者の精神状態に十分注意し，不安，不眠，焦燥等があらわれた場合には投与を中止するなど，投与の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直ちに連絡するよう注意を与えること。 3) 汎血球減少，無顆粒球症，白血球減少（2,000/mm³未満），血小板減少（50,000/mm³未満）：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) 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）$\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。 5) 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，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。 6) 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。 7) 敗血症：易感染性となり，敗血症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。 8) 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。 9) 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。 10) 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，痴呆様症状（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。 11) 糖尿病：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。	(1) 重大な副作用 国内外の臨床試験結果，国外添付文書，インターフェロンα-2a 製剤の添付文書に基づき設定した。

使用上の注意（案）				設定根拠
12) 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。 13) 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。 14) 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。 15) 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。 16) 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。 17) 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) 重大な副作用（類薬）（頻度不明） 溶血性尿毒症症候群：他のインターフェロン-α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。				(2) 他のインターフェロンα製剤での重大な副作用について記載した。
(3) 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、症状に応じて適切な処置を行うこと。				国内外の臨床試験結果、国外添付文書及び薬発606号,607号(平成9年4月25日付)に準拠して設定した。 国内臨床試験で2%以上の副作用について記載した。また、頻度は、20%以上の副作用について記載した。 国内臨床試験で2%未満の副作用であっても国外添付文書に記載されている副作用については、記載した。 国内臨床試験で報告されなかった副作用でも、国外添付文書に記載されている副作用については、頻度不明として記載した。
	頻度不明 ^{注3)}	10%以上	10%未満	
発熱及びインフルエンザ ^{注4)} 様症状	脱力	頭痛(61.2%)、発熱(60.1%) ^{注4)} 、倦怠感(55.6%)、関節痛(33.1%)、筋痛(21.9%)	悪寒	
消化器	膵炎(腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇) ^{注5)}	腹痛(37.1%)、食欲減退(27.5%)、下痢・軟便(21.3%)、便秘、嘔気、嘔吐	口内炎及び口腔内潰瘍形成、腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、味覚異常、歯肉炎、口渇、歯周炎、口内乾燥、舌炎、口唇炎	
筋・骨格	筋炎	背部痛(24.7%)	関節硬直、筋痙攣、頸部痛	
精神・神経系	末梢性ニューロパシー、記憶障害、振戦、性欲減退、神経過敏、攻撃性、集中力低下	睡眠障害(不眠症、傾眠等)(27.7%)、めまい、感覚減退	易刺激性、不安、気分変動、健忘、顔面神経障害、異常感覚	
皮膚 ^{注6)}	光線過敏症	脱毛症(37.1%)、そう痒症、皮膚炎	発疹、白癬、紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、多汗、寝汗	
血液		好中球減少(75.3%)、血小板減少(70.8%)、白血球減少(64.6%)、リンパ球減少(51.1%)	貧血、好酸球增多、リンパ球增多、PPT延長	

使用上の注意（案）				設定根拠																												
<table><tr><td></td><td>頻度不明^{注 3)}</td><td>10%以上</td><td>10%未満</td></tr><tr><td>循環器</td><td>高血圧</td><td></td><td>胸痛，動悸，潮紅</td></tr><tr><td>肝臓^{注 6)}</td><td>胆管炎</td><td>ALT (GPT) 上昇 (21. 9%)， AST (GOT) 上昇 (21. 3%)， γ-GTP 上昇</td><td>LDH 上昇，Al-P 上昇，脂 肪肝</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>蛋白尿陽性，血尿陽性， 頻尿，BUN 上昇</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽 (24. 7%)，咽 喉 炎 (22. 5%)，鼻漏，鼻・咽 頭痛</td><td>喀痰，鼻出血，呼吸困難， 嗄声，鼻閉，くしゃみ， 扁桃炎</td></tr><tr><td>眼</td><td>角膜潰瘍， 霧視</td><td></td><td>眼痛，網膜の微小循環障 害^{注 7)}，眼の異常感，眼 の炎症（結膜炎等）</td></tr><tr><td>その他</td><td>無力症</td><td>注射部位反応 (38. 8%) ^{注 8)}，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，疼痛，電 解質異常（カルシウム，リン等）</td><td>CRP 上昇，体重減少，TSH 上昇・減少，血糖上昇， 熱感，冷感，疲労，血中 アルブミン減少，T₄ 上 昇・減少，難聴，浮腫， T₃ 上昇，痔核，血清総蛋 白減少，耳鳴，リンパ節 症，勃起機能不全，月経 異常，サルコイドーシス</td></tr></table>					頻度不明 ^{注 3)}	10%以上	10%未満	循環器	高血圧		胸痛，動悸，潮紅	肝臓 ^{注 6)}	胆管炎	ALT (GPT) 上昇 (21. 9%)， AST (GOT) 上昇 (21. 3%)， γ-GTP 上昇	LDH 上昇，Al-P 上昇，脂 肪肝	腎臓			蛋白尿陽性，血尿陽性， 頻尿，BUN 上昇	呼吸器		咳嗽 (24. 7%)，咽 喉 炎 (22. 5%)，鼻漏，鼻・咽 頭痛	喀痰，鼻出血，呼吸困難， 嗄声，鼻閉，くしゃみ， 扁桃炎	眼	角膜潰瘍， 霧視		眼痛，網膜の微小循環障 害 ^{注 7)} ，眼の異常感，眼 の炎症（結膜炎等）	その他	無力症	注射部位反応 (38. 8%) ^{注 8)} ，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，疼痛，電 解質異常（カルシウム，リン等）	CRP 上昇，体重減少，TSH 上昇・減少，血糖上昇， 熱感，冷感，疲労，血中 アルブミン減少，T ₄ 上 昇・減少，難聴，浮腫， T ₃ 上昇，痔核，血清総蛋 白減少，耳鳴，リンパ節 症，勃起機能不全，月経 異常，サルコイドーシス	
	頻度不明 ^{注 3)}	10%以上	10%未満																													
循環器	高血圧		胸痛，動悸，潮紅																													
肝臓 ^{注 6)}	胆管炎	ALT (GPT) 上昇 (21. 9%)， AST (GOT) 上昇 (21. 3%)， γ-GTP 上昇	LDH 上昇，Al-P 上昇，脂 肪肝																													
腎臓			蛋白尿陽性，血尿陽性， 頻尿，BUN 上昇																													
呼吸器		咳嗽 (24. 7%)，咽 喉 炎 (22. 5%)，鼻漏，鼻・咽 頭痛	喀痰，鼻出血，呼吸困難， 嗄声，鼻閉，くしゃみ， 扁桃炎																													
眼	角膜潰瘍， 霧視		眼痛，網膜の微小循環障 害 ^{注 7)} ，眼の異常感，眼 の炎症（結膜炎等）																													
その他	無力症	注射部位反応 (38. 8%) ^{注 8)} ，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，疼痛，電 解質異常（カルシウム，リン等）	CRP 上昇，体重減少，TSH 上昇・減少，血糖上昇， 熱感，冷感，疲労，血中 アルブミン減少，T ₄ 上 昇・減少，難聴，浮腫， T ₃ 上昇，痔核，血清総蛋 白減少，耳鳴，リンパ節 症，勃起機能不全，月経 異常，サルコイドーシス																													
注 3) 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 4) 必要に応じて解熱剤等の投与等の適切な処置を行うこと。 注 5) 腹痛，血清アミラーゼ上昇等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 6) 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 7) 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 8) 注射部位に炎症，刺激感，挫傷，皮膚炎，紅斑，疼痛，そう痒，硬結，腫脹，潰瘍等を見ることがある。																																
5. 高齢者への投与				年齢による薬物動態への影響試験の結果，60 歳以上と 60 歳未満の AUC に著明な差は認められなかった。しかし，加齢に伴い重篤な副作用や中止にいたる副作用の発現率の増加傾向がみられたことから設定した。																												
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				(1) 他のインターフェロン α-2a の添付文書に基づき設定した。																												
(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。〔妊娠アカゲザルに対し，胎児期初期から中期にかけてインターフェロン α-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）。〕				(2) ラットでの乳汁移行試験に基づき設定した。																												
7. 小児等への投与				(1) ベンジルアルコールの毒性についての注意事項として																												
(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曝露に関連した																																

使用上の注意（案）	設定根拠
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。]	設定した。 (2) 小児等に対する使用経験がないため設定した。
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，そう痒，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。	(1) 本剤は皮下注射剤であるため設定した。 (2) 注射部位反応を避けるため，同一部位に短期間に繰り返し注射しないように設定した。 (3) 国内臨床試験の副作用報告に基づき設定した。 (4) 国外添付文書に基づき設定した(配合試験を実施していない)。
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 4～7%にみられている。	国内臨床試験の結果に基づき設定した。

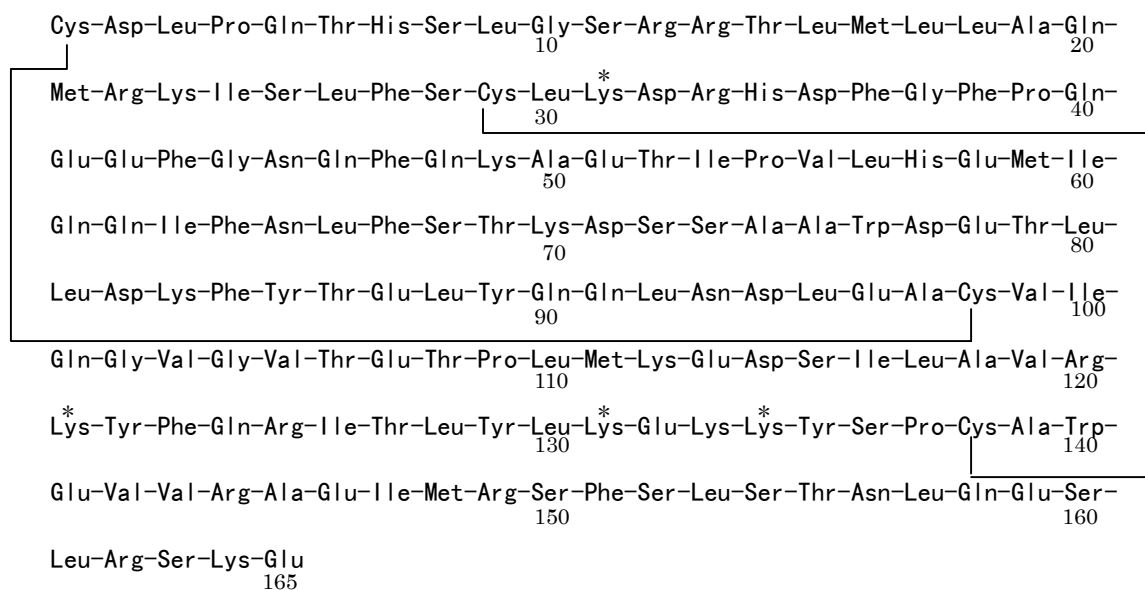
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	927
-------------------------	-----

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) (C ₈₆₀ H ₁₃₄₉ N ₂₂₇ O ₂₅₅ S ₉ ; 分子量: 19, 236. 87) のリジン残基(主たる部位: 第31位、第121位、第131位及び第134位)の1箇所、1分子の分枝ポリエチレングリコール(分子量: 約40, 000、2つの約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カルボキシリジンに結合)が、アミド結合を介して共有結合している修飾たん白質(分子量: 約60, 000)〔別名ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)〕及びその製剤																												
構造式	アミノ酸配列、構造式は別紙のとおり																												
効能・効果	C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善																												
用法・用量	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1回180μgを週1回、皮下に投与する。																												
毒劇薬等の指定	劇薬、指定医薬品、要指示医薬品																												
市販名及び有効成分・分量	原体: ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) 製剤: ペガシス皮下注180μg: 1バイアル中1mL中に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-2a(遺伝子組換え)として180μg〕を含有 ペガシス皮下注90μg: 1バイアル中1mL中に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-2a(遺伝子組換え)として90μg〕を含有																												
毒性	<u>急性</u> 概略の致死量: (皮下) サル 6750 μg/kg 以上 (静脈内) サル 300 μg/kg 以上 <u>亜急性</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量(μg/kg/回)</th> <th>無毒性量(μg/kg/回)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>サル</td> <td>4週</td> <td>皮下</td> <td>0, 15, 187. 5, 562. 5 (2回/週)</td> <td>15</td> <td>投薬に起因する死亡例なし 187. 5 μg/kg/回以上群: 総蛋白質・カルシウムの減少(軽度), GOT・GPTの増加(軽度) 562. 5 μg/kg/回群: 血小板数・白血球数の減少(軽度), 肝臓・脾臓重量の増加(軽度) 全投薬群でPEG-IFNの蛋白に対する血中抗体検出。</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>4週</td> <td>皮下</td> <td>0, 15, 100, 600 (週7回)</td> <td>15未満</td> <td>投薬に起因する死亡例なし 15 μg/kg/回以上群: 血小板数・白血球数・網赤血球数の減少, APTTの増加 100 μg/kg/回以上群: フィブリノーゲン・総蛋白質の減少 600 μg/kg/回投与群: 赤血球数・血色素量・血球容積の減少, カルシウム・尿素窒素の減少 600 μg/kg/回投与群の雌1例: 体温低下等がみられ, 上記変化に加えて GOT・GPT・LAPの増加等の変化がみられた。</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>13週</td> <td>皮下</td> <td>0, 15, 50, 150 (週2回)</td> <td>15未満</td> <td>全投薬群でPEG-IFNの蛋白に対する血中抗体検出。 投薬に起因する死亡例なし 15 μg/kg/回以上群: 白血球数・総蛋白質・アルブミンの減少 50 μg/kg/回以上群: 血小板数の減少, フィブリノーゲンの増加 150 μg/kg/回投与群: プロトロンビン時間の減少, GPTの増加 全投薬群でPEG-IFNの蛋白に対する血中抗体検出。</td> </tr> </tbody> </table>					動物種	投与期間	投与経路	投与量(μg/kg/回)	無毒性量(μg/kg/回)	主な所見	サル	4週	皮下	0, 15, 187. 5, 562. 5 (2回/週)	15	投薬に起因する死亡例なし 187. 5 μg/kg/回以上群: 総蛋白質・カルシウムの減少(軽度), GOT・GPTの増加(軽度) 562. 5 μg/kg/回群: 血小板数・白血球数の減少(軽度), 肝臓・脾臓重量の増加(軽度) 全投薬群でPEG-IFNの蛋白に対する血中抗体検出。	サル	4週	皮下	0, 15, 100, 600 (週7回)	15未満	投薬に起因する死亡例なし 15 μg/kg/回以上群: 血小板数・白血球数・網赤血球数の減少, APTTの増加 100 μg/kg/回以上群: フィブリノーゲン・総蛋白質の減少 600 μg/kg/回投与群: 赤血球数・血色素量・血球容積の減少, カルシウム・尿素窒素の減少 600 μg/kg/回投与群の雌1例: 体温低下等がみられ, 上記変化に加えて GOT・GPT・LAPの増加等の変化がみられた。	サル	13週	皮下	0, 15, 50, 150 (週2回)	15未満	全投薬群でPEG-IFNの蛋白に対する血中抗体検出。 投薬に起因する死亡例なし 15 μg/kg/回以上群: 白血球数・総蛋白質・アルブミンの減少 50 μg/kg/回以上群: 血小板数の減少, フィブリノーゲンの増加 150 μg/kg/回投与群: プロトロンビン時間の減少, GPTの増加 全投薬群でPEG-IFNの蛋白に対する血中抗体検出。
動物種	投与期間	投与経路	投与量(μg/kg/回)	無毒性量(μg/kg/回)	主な所見																								
サル	4週	皮下	0, 15, 187. 5, 562. 5 (2回/週)	15	投薬に起因する死亡例なし 187. 5 μg/kg/回以上群: 総蛋白質・カルシウムの減少(軽度), GOT・GPTの増加(軽度) 562. 5 μg/kg/回群: 血小板数・白血球数の減少(軽度), 肝臓・脾臓重量の増加(軽度) 全投薬群でPEG-IFNの蛋白に対する血中抗体検出。																								
サル	4週	皮下	0, 15, 100, 600 (週7回)	15未満	投薬に起因する死亡例なし 15 μg/kg/回以上群: 血小板数・白血球数・網赤血球数の減少, APTTの増加 100 μg/kg/回以上群: フィブリノーゲン・総蛋白質の減少 600 μg/kg/回投与群: 赤血球数・血色素量・血球容積の減少, カルシウム・尿素窒素の減少 600 μg/kg/回投与群の雌1例: 体温低下等がみられ, 上記変化に加えて GOT・GPT・LAPの増加等の変化がみられた。																								
サル	13週	皮下	0, 15, 50, 150 (週2回)	15未満	全投薬群でPEG-IFNの蛋白に対する血中抗体検出。 投薬に起因する死亡例なし 15 μg/kg/回以上群: 白血球数・総蛋白質・アルブミンの減少 50 μg/kg/回以上群: 血小板数の減少, フィブリノーゲンの増加 150 μg/kg/回投与群: プロトロンビン時間の減少, GPTの増加 全投薬群でPEG-IFNの蛋白に対する血中抗体検出。																								

副 作 用	副作用（自他覚症状）の発現率 174/178=97.8% 臨床検査値異常発現率 164/178=92.1%			
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
	発熱	107	好中球減少	134
	頭痛	104	血小板減少	126
	倦怠感	99	白血球減少	115
	脱毛	62	リンパ球減少	91
	関節痛	59	赤血球減少	40
		等		等
会 社	中外製薬株式会社 製剤：輸入			



*:ペグ分子結合部位

図1 インターフェロン アルファ-2a のアミノ酸配列

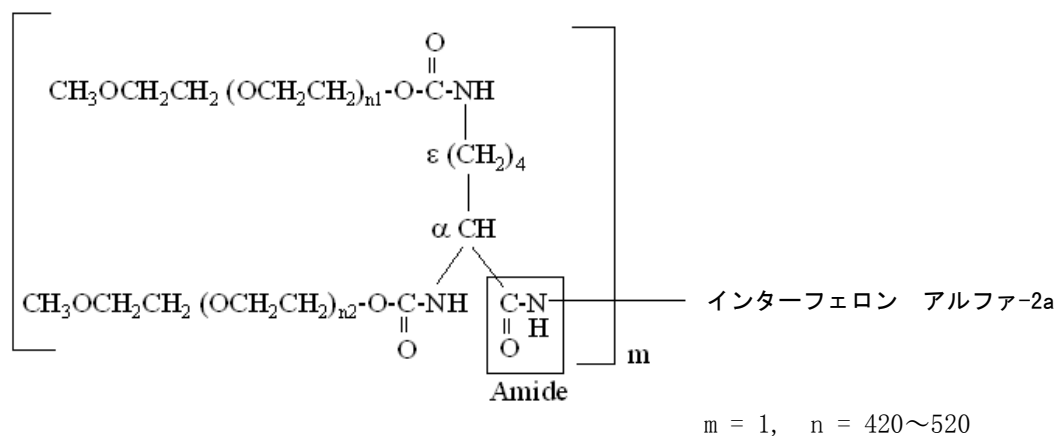


図2 ペグインターフェロン アルファ-2a の構造