

**ペガシス皮下注90  $\mu$ g, 180  $\mu$ g**  
(ペグインターフェロンアルファ-2a)

**CTD 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

**1.8 添付文書 (案)**

中外製薬株式会社

2006 年〇月改訂（第 版）

添付文書（案）

日本標準商品分類番号

876399

規制区分：劇薬  
 指定医薬品  
 処方せん医薬品<sup>注1)</sup>  
 貯法：2～8℃に保存すること  
 使用期限：2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<sup>®</sup>皮下注 90μg**  
**ペガシス<sup>®</sup>皮下注 180μg**

Pegasys<sup>®</sup>

ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) 注

	90 μg	180 μg
承認番号	21500AMY00138	21500AMY00137
薬価収載	2003 年 12 月	
販売開始	2003 年 12 月	
国際誕生	2001 年 7 月	
効能追加	200? 年? 月	

注 1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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. 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

【組成・性状】

販 売 名		ペガシス皮下注 <sup>注2)</sup> 90 μg	ペガシス皮下注 180 μg
成分 (1バイアル (1.0mL) 中)	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)90 μg (インターフェロン アル ファ-2a (遺伝子組換え) として)	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)180 μg (インターフェロン ア ルファ-2a (遺伝子組換 え)として)
	添加物	ベンジルアルコール	10.0mg
		ポリソルベート 80	0.05mg
		酢酸ナトリウム	2.617mg
		氷酢酸	0.0462mg
	等張化剤		
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)		

注 2)：90 μg 製剤は減量用製剤である。

【効能・効果】

1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. 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

＜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炎でないこと、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。

【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 μg 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤単独による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

- (1)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)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/μL 以上
血小板数	90,000/μL 以上
ヘモグロビン量	10g/dL 以上

- (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)本剤単独投与中は、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。

	90 μg に減量	中止
好中球数	750/μL 未満	500/μL 未満
血小板数	50,000/μL 未満	25,000/μL 未満
ヘモグロビン量	—	8.5g/dL 未満

2. リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

- (1)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。なお、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。

- (2)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応じて 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 超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg 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。

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

(5) 本剤の90 $\mu$ g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）。

(6) 本剤とリバビリンの併用投与中は、本剤の各投与直前に必ず血液学的検査を実施し、本剤又はリバビリン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。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。ただし、血小板数の減少による投与中止後の再開は、ベグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）の用量を90 $\mu$ gに減量すること。

検査項目	数値	リバビリン	ベ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/ $\mu$ L未満 500/ $\mu$ L未満	変更なし 中止	90 $\mu$ gに減量 中止
血小板数	50,000/ $\mu$ L未満	中止	中止
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	変更なし
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 8.5g/dL未満、 又は減量後、4週間経過しても 12g/dL未満	減量 600mg/日 →400mg/日 800mg/日 →600mg/日 1,000mg/日 中止	変更なし 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）

- アレルギー素因のある患者
- 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。〕
- 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。〕
- 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）。〕
- 高血圧症の患者〔脳出血があらわれることがある。〕
- 痙攣発作のある患者〔症状が増悪することがある。〕
- 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。〕
- 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）。〕
- 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。〕
- 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）。〕
- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 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

- 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。
- 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1週間は血液学的検査を週2回以上、以後は本剤の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、肝機能障害、腎機能障害を起こすおそれがあるので、生化学的検査は4週ごとに定期的に検査を行うこと。
- 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。
- 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。
- 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ブリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。
- 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。
- 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. 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 （ツマハ小柴胡湯エキス、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。

### (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＞

安全性評価の対象となった国内の効能効果追加承認時までの調査279例において、副作用（臨床検査値の異常を含む）は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。（効能効果追加申請時）

(1) 重大な副作用（以下の副作用はすべて頻度不明<sup>注3)</sup>）

- 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。
- 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/ $\mu$ L 未満)，血小板減少 (50,000/ $\mu$ L 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。
- 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  $\alpha$ 製剤で血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれたとの報告がある。
- (3) **その他の副作用**

次のような副作用が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。

	頻度不明 <sup>注3)</sup>	10%以上	10%未満
発熱及びインフルエンザ様症状		頭痛 (62.0%)，発熱 (64.2%) <sup>注4)</sup> ，倦怠感 (61.3%)，関節痛 (34.8%)，筋痛 (21.9%)	悪寒， <u>脱力</u>
消化器	膵炎 (腹痛，アミラーゼ上昇，リパーゼ上昇) <sup>注5)</sup>	腹痛 (26.5%)，食欲減退 (31.9%)，下痢・軟便 (27.2%)，便秘，嘔気，嘔吐， <u>腹部不快感</u> ， <u>口内炎</u> 及び <u>口腔内潰瘍形成</u>	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， <u>嚥下障害</u>
筋・骨格	筋炎， <u>筋骨格痛</u>	背部痛 (26.5%)	関節硬直，筋痙攣， <u>頸部痛</u> ， <u>四肢痛</u> ， <u>筋・骨格硬直</u> ， <u>骨痛</u> ， <u>筋脱力</u> ， <u>関節炎</u>
精神・神経系	末梢性ニューロパシー，記憶障害，性欲減退，神経過敏，攻撃性， <u>悪夢</u> ， <u>失神</u>	<u>睡眠障害 (不眠症)</u> (28.0%)，めまい， <u>感覚減退</u>	易刺激性， <u>うつ病</u> ，不安，気分変動，健忘，顔面神経障害，異常感覚， <u>嗜眠</u> ， <u>傾眠</u> ， <u>集中力低下</u> ， <u>振戦</u> ， <u>知覚過敏</u>
皮膚 <sup>注6)</sup>	光線過敏症	脱毛症 (38.7%)， <u>そう痒症</u> (29.4%)， <u>発疹</u>	<u>皮膚炎</u> ， <u>湿疹</u> ， <u>白癬</u> ， <u>紅斑</u> ， <u>蕁麻疹</u> ， <u>皮膚乾燥</u> ， <u>多汗</u> ， <u>寝汗</u> ， <u>皮下出血</u>
血液		好中球減少 (78.9%)，血小板減少 (74.9%)，白血球減少 (72.8%)，リンパ球減少 (47.7%)， <u>ヘモグロビン減少</u> (31.2%)， <u>ヘマトクリット減少</u> (30.8%)， <u>赤血球減少</u> (30.1%)	貧血， <u>好酸球增多</u> ， <u>リンパ球增多</u> ， <u>PTT延長</u>
循環器			<u>胸痛</u> ， <u>動悸</u> ， <u>潮紅</u> ， <u>高血圧</u>
肝臓 <sup>注6)</sup>	胆管炎	AST (GOT) 上昇 (23.7%)，ALT (GPT) 上昇 (21.9%)， $\gamma$ -GTP 上昇	LDH 上昇， <u>ALP 上昇</u> ， <u>脂肪肝</u>
腎臓			蛋白尿陽性， <u>血尿陽性</u> ， <u>頻尿</u> ， <u>BUN 上昇</u>
呼吸器		咳嗽 (26.5%)， <u>咽喉頭痛</u> (22.6%)， <u>鼻漏</u> ， <u>鼻・咽頭炎</u> (24.4%)， <u>喀痰</u>	<u>鼻出血</u> ， <u>呼吸困難</u> ， <u>喘声</u> ， <u>鼻閉</u> ， <u>くしゃみ</u> ， <u>咽頭不快感</u> ， <u>扁桃炎</u>
眼	角膜潰瘍， <u>霧視</u>		<u>眼痛</u> ， <u>網膜の微小循環障害</u> <sup>注7)</sup> ， <u>眼の炎症 (結膜炎等)</u> ， <u>結膜充血</u> ， <u>網膜出血</u> ， <u>眼精疲労</u> ， <u>眼の異常感</u> ， <u>網膜症</u> ， <u>眼乾燥</u>

	頻度不明 <sup>注3)</sup>	10%以上	10%未満
その他	無力症	注射部位反応 (54.1%) <sup>注3)</sup> 、トリグリセライド上昇 (21.1%)、感染症 (細菌・真菌・ウイルス等) の誘発又は増悪、CRP 上昇、電解質異常 (カルシウム、リン等)、 <u>体重減少</u>	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 <sub>4</sub> 上昇・減少、難聴、浮腫、T <sub>3</sub> 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、疼痛、アレルギー性鼻炎、胸部不快感、慢性甲状腺炎、外耳炎、耳痛、耳閉感

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。

#### ＜リバビリンとの併用の場合＞

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。(効能追加申請時)

#### (1) 重大な副作用

1) 貧血 (赤血球減少 (250 万/ $\mu$ L 未満) (3%未満)、ヘモグロビン減少 (8g/dL 未満) (1%未満)、ヘモグロビン減少 (8 以上 9.5g/dL 未満) (10%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5 以上 11g/dL 未満) (10%以上) : 定期的に血液検査を行なうなど観察を十分に行ない、高度の貧血を認めた場合は、投与を中止し、適切な処置を行なうこと。

2) 無顆粒球症、白血球減少 (2,000/ $\mu$ L 未満) (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 定期的に血液検査を行なうなど、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) 血小板減少 (50,000/ $\mu$ L 未満)、血栓性血小板減少性紫斑病 (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 定期的に血液検査を行なうなど、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) 再生不良性貧血、汎血球減少 (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 定期的に血液検査を行なうなど、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<sup>注3)</sup>) : 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。

6) うつ病、自殺念慮、自殺企図 (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 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。

7) 肝炎の増悪、肝機能障害 (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 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なうなど、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<sup>注3)</sup>) : 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な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<sup>注3)</sup>) : 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<sup>注3)</sup>) : 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。

11) 脳出血 (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 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<sup>注3)</sup>) : 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、痴呆様症状 (特に高齢者) (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 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<sup>注3)</sup>) : 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。

15) 甲状腺機能異常 (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 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、定期的に検査を行な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) 乾癬 (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 乾癬が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行な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。

17) 急性腎不全、ネフロゼ症候群 (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 定期的に検査を行なうなど、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。

18) 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<sup>注3)</sup>) : 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。

19) ショック (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 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。

20) 網膜症 (頻度不明<sup>注3)</sup>) : 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な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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明 <sup>注3)</sup>	10%以上	10%未満
発熱及びインフルエンザ様症状	脱力	発熱 (73.4%) <sup>注4)</sup> 、倦怠感 (69.3%)、頭痛 (62.8%)、関節痛 (38.2%)、筋痛 (22.1%)、悪寒	
消化器	膵炎 (腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇) <sup>注5)</sup> 、嘔下障害	食欲減退 (43.2%)、腹痛 (31.7%)、下痢・軟便 (31.2%)、嘔気 (24.1%)、腹部不快感 (22.1%)、便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、味覚異常	腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、口渇、舌痛、口内乾燥、舌炎
筋・骨格	骨痛、筋骨格痛、筋炎	背部痛 (29.6%)	頸部痛、筋硬直、四肢痛、筋痙攣、筋脱力、関節炎

	頻度不明 <sup>注3)</sup>	10%以上	10%未満
精神・神経系	末梢性ニューロパシー、記憶障害、気分変動、神経過敏、攻撃性、性欲減退、悪夢、嗜眠	めまい(36.7%)、睡眠障害(不眠症)(30.2%)	易刺激性、うつ病、不安、異常感覚、傾眠、集中力低下、感覚減退、不快感、神経痛、嗅覚錯誤、振戦、知覚過敏、失神
皮膚 <sup>注6)</sup>	光線過敏症	そう痒症(60.3%)、脱毛症(46.2%)、発疹(40.7%)、湿疹(26.1%)、紅斑、皮膚乾燥	皮膚炎、蕁麻疹、多汗、寝汗、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬
血液		白血球減少(92.5%)、好中球減少(89.4%)、ヘモグロビン減少(84.9%)、赤血球減少(82.9%)、ヘマトクリット減少(81.4%)、血小板減少(73.4%)、リンパ球減少(65.8%)	貧血、好酸球增多、PTT延長
循環器		胸痛、動悸	潮紅、高血圧
肝臓 <sup>注6)</sup>	胆管炎、脂肪肝	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
腎臓			蛋白尿陽性、血尿陽性、頻尿、排尿障害、尿路結石
呼吸器		咳嗽(36.7%)、鼻・咽頭炎(27.1%)、咽喉頭痛(23.6%)、鼻漏、喀痰、呼吸困難	鼻出血、嘔声、鼻閉、咽頭不快感、副鼻腔炎、咽頭紅斑
眼	角膜潰瘍、霧視		眼痛、網膜の微小循環障害 <sup>注7)</sup> 、眼の炎症(結膜炎、角膜炎等)、結膜充血、網膜出血、眼の異常感、眼乾燥
その他	無力症、勃起機能不全	注射部位反応 <sup>注8)</sup> 、トリグリセライド上昇(28.6%)、体重減少(22.6%)、電解質異常(カルシウム、リン等)(25.6%)、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	TSH減少、血糖上昇、冷感、血中アルブミン減少、T <sub>4</sub> 上昇・減少、浮腫、T <sub>3</sub> 上昇、痔出血、耳鳴、疼痛、胸部不快感、耳痛、耳閉感、尿糖陽性、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

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、潰瘍等をみることもある。

## 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。[リバビリンの動物実験(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曝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。]

## 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。

## 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。

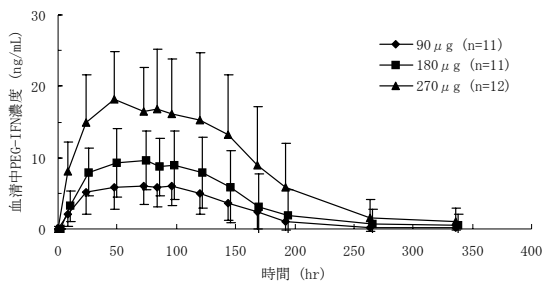
## 【薬物動態】

### <日本人における成績>

#### 血中濃度

#### 1. 単回投与<sup>1)</sup>

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)[PEG-IFN]90, 180及び270 $\mu$ gを各投与群12名ずつ、単回皮下投与<sup>注9)</sup>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。 $C_{max}$ 、AUCは投与量に比例して増加し、ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)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±標準偏差)

薬物動態パラメータ

	投与量 (μg)		
	90 <sup>注9)</sup> n=11 <sup>a</sup>	180 n=11 <sup>a</sup>	270 <sup>注9)</sup> n=12
t <sub>max</sub> (hr)	72.0 ± 17.8	70.9 ± 36.6	73.0 ± 41.1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6.56 ± 3.0	10.7 ± 4.27	20.4 ± 8.68
t <sub>1/2</sub> (hr)	40.2 ± 16.2 <sup>b</sup>	32.5 ± 31.2	42.8 ± 27.7
AUC (ng·hr/mL)	1000 ± 455 <sup>b</sup>	1530 ± 1110	3100 ± 1500
CL/F (mL/hr)	126 ± 102 <sup>b</sup>	212 ± 197	110 ± 64.0

平均±標準偏差

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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9) 承認された用法・用量は1回180 μgを週1回皮下投与である。

## 2. 反復投与<sup>2)</sup>

C型慢性肝炎患者90例にペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)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。

## 3. リバビリン併用時の薬物動態<sup>3)</sup>

C型慢性肝炎患者36例(本剤とリバビリン併用投与群, 本剤単独投与群各18例)において本剤とリバビリンの薬物相互作用を検討したところ、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-168h</sub>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。

ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)とリバビリン併用投与群、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)単独投与群におけるペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)の薬物動態パラメータ

	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組 換え)+リバビリン併 用投与群 n=18	ペグインターフ ェロン アルファ -2a(遺伝子組換 え)単独投与群 n=18
t <sub>max</sub> (h)	73.6 ± 58.5	69.2 ± 34.8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	30.5 ± 16.0	30.7 ± 14.2
AUC <sub>0-168h</sub> (ng·h/mL)	4080 ± 1860	4220 ± 1880

(平均±標準偏差)

## <外国人における成績(参考)>

### 1. 代謝<sup>4)</sup>

チトクロム P-450 (CYP) 分子種への影響について、酵素活性の良い被験者を対象に、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、ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 180 μgを週1回4週間投与する前と投与後で比較した。TheophyllineのC<sub>max</sub>に本剤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。よって本剤は、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以外の代謝活性に本剤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<sup>5, 6)</sup>

腎機能障害者および健康成人30名にペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 90 μg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、透析患者にペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 45, 90, 135又は180 μgを単回皮下投与した時の曝露量は健康成人に180 μg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<sup>7,8)</sup>

雄ラットに<sup>14</sup>C]ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 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<sup>14</sup>C]ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 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<sup>7)</sup>

雄ラットに<sup>14</sup>C]ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 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<sup>8)</sup>

授乳ラットに<sup>14</sup>C]ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 6.5mg/kgを単回皮下投与した際、母動物血清なら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】

### <本剤単独での成績><sup>2,9)</sup>

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、本剤180 μg 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	ペグインターフェ ロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 180 μg <sup>注11)</sup>	ペグインターフェ ロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 90 μg <sup>注9, 12)</sup>
1b	≥100 KIU/mL	15.5% (11/71)	12.5% (4/32)
	<100 KIU/mL	57.1% (4/7)	50.0% (3/6)
2a, 2b	≥100 KIU/mL	76.2% (16/21)	27.3% (3/11)
	<100 KIU/mL	61.5% (8/13)	85.7% (6/7)
その他 <sup>注10)</sup>		50.0% (5/10)	0% (0/3)
合計		36.1% (44/122)	27.1% (16/59)

注9) 承認された用法・用量は1回180 μgを週1回皮下投与である。

注10) 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

注11) 本剤180 μg 週1回×48週間

注12) 本剤90 μg 週1回×48週間

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<sup>注10)</sup>

副作用・臨床検査値異常		ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 180 μg <sup>注11)</sup> (121例)	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 90 μg <sup>注12,13)</sup> (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9) 承認された用法・用量は1回180 μgを週1回皮下投与である。

注11) 本剤180 μg 週1回×48週間

注12) 本剤90 μg 週1回×48週間

注13) 本剤90 μg 群又は180 μg 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。

<リバビリンとの併用での成績><sup>10)</sup>

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、本剤とリバビリンの 48 週間併用投与群と本剤 48 週間単独投与群の比較試験を実施した。その結果、高ウイルス量(血中 HCV-RNA 100 KIU 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、本剤単独投与群で 24.0% (23/96)であったのに対し、本剤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	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) + リバビリン併用投与群 <sup>注14)</sup>	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 単独投与群 <sup>注15)</sup>
≥100KIU/mL	59.4% (57/96)	24.0% (23/96)

注14) 本剤180 μg 週1回×48週間+リバビリン 600~1,000mg/日×48週間

注15) 本剤180 μg 週1回×48週間

また、ジェノタイプを問わないインターフェロン既治療の C 型慢性肝炎患者を対象に、本剤とリバビリンの 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。

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	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) + リバビリン併用群 <sup>注14)</sup>		
		全体	無効例	再燃例
1a	<100 KIU/mL	100% (1/1)	—	100% (1/1)
	≥100 KIU/mL	50.6% (41/81)	51.4% (18/35)	50.0% (23/46)
1b	<100 KIU/mL	66.7% (2/3)	0% (0/1)	100% (2/2)
	≥100 KIU/mL	57.1% (4/7)	0% (0/2)	80.0% (4/5)
2a	<100 KIU/mL	100% (2/2)	—	100% (2/2)
	≥100 KIU/mL	66.7% (4/6)	50.0% (1/2)	75.0% (3/4)
2b	<100 KIU/mL	100% (2/2)	—	100% (2/2)
	≥100 KIU/mL	66.7% (4/6)	50.0% (1/2)	75.0% (3/4)
合計		54.0% (54/100)	47.5% (19/40)	58.3% (35/60)

注14) 本剤180 μg 週1回×48週間+リバビリン 600~1,000mg/日×48週間

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用<sup>11, 12, 13)</sup>

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、本剤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。

2. 腫瘍細胞増殖抑制作用<sup>11, 14, 15)</sup>

パーキットリンパ腫由来細胞(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、本剤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<sup>11, 16, 17)</sup>

*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たんぱく質

分子式: 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である。

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

【承認条件】

C 型慢性肝炎に対する本剤の国内における臨床の有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、結果を報告すること。



**【包装】**

ペガシス皮下注 90 $\mu$ g : 1バイアル

ペガシス皮下注 180 $\mu$ g : 1バイアル

**【主要文献】**

1) 東純一, 他 : 薬理と治療 31: 945, 2003

2)-8) 社内資料

9) 堺隆弘, 他 : 医学と薬学 50: 655, 2003

10)-17) 社内資料

**【文献請求先】**

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒104-8301 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話 : 0120-189706

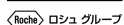
Fax : 0120-189705

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

製造販売元



**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

**ペガシス皮下注90  $\mu$ g, 180  $\mu$ g**  
(ペグインターフェロン アルファ-2a)

**CTD 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

**1.8.1 効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意 (案)**  
**及びその設定根拠**

中外製薬株式会社

## 目次

	頁
1.8.1 効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 .....	3
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由 .....	3
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由 .....	10
1.8.1.3 使用上の注意 (案) 及びその設定理由 .....	12

## 1.8.1 効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

### 1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由

#### 【効能・効果】

1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. 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I (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

#### 〔設定根拠〕

PEG-IFN $\alpha$ -2a は C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相臨床試験の結果を基に, 2003年10月にジェノタイプや投与前のウイルス量に関わらず「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の適応を受け市販されている。今回, 国内において, ジェノタイプ1b の IFN 未治療例及びジェノタイプを問わずインターフェロン療法で無効又は再燃した C 型慢性肝炎患者を対象として, PEG-IFN $\alpha$ -2a とリバビリン併用による第 III 相臨床試験を実施し, 有効性及び安全性が確認されたことから, リバビリン併用療法の追加に伴う効能・効果の承認事項一部変更承認申請を行うこととした。以下にその成績の要約を示す。

本試験は, C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN $\alpha$ -2a とリバビリン併用による有効性, 安全性, 薬物動態及び薬物相互作用を検討する中央登録方式による多施設共同, 無作為化, 並行群間比較試験 (IFN 未治療例を対象とした試験は二重盲検化) である。

IFN 未治療でジェノタイプ1b の C 型慢性肝炎患者は二重盲検群に組み入れられ, ウイルス量で調整後, 無作為に PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g 週1回とリバビリン併用群 (リバビリン併用群) 又は PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g 週1回とプラセボ併用群 (PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群) に割り付けられた。また, IFN 既治療のジェノタイプを問わない C 型慢性肝炎患者は非盲検群に組み入れられ, PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g 週1回とリバビリンの併用投与を受けた。リバビリンの用量は, 体重60 kg 以下の患者は600 mg/日, 60 kg を超え80 kg 以下の患者は800 mg/日, 80 kg を超える患者は1,000 mg/日を1日2回経口投与とした。投与期間は, 二重盲検群及び非盲検群共に48週間とし, 投与終了後24週間の経過観察を行った。

#### 1) ジェノタイプ1b の IFN 未治療例に対する有効性 (表 1.8.1.1-1)

ジェノタイプ1b の IFN 未治療例に対する投与終了後24週のウイルス学的効果は, PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群で25.7% (26/101例) であったのに対し, リバビリン併用群で60.6% (60/99例) と有意に高かった ( $P<0.001$ , CMH 検定)。また, ジェノタイプ1b かつ高ウイルス量 ( $\geq 100$  KIU/mL) の症例においても, PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群のウイルス学的効果が24.0% (23/96例) であったのに対し, リバビリン併用群で59.4% (57/96例) と有意に高かった ( $P<0.001$ , CMH 検定)。

なお, PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群ではウイルス量が高くなるにつれてウイルス学的効果が低くなるのに対し, PEG-IFN $\alpha$ -2a とリバビリン併用群ではウイルス量に関係なく, 850KIU/mL 以上の症例においても55.8% (24/43例) のウイルス学的効果が認められた (2.7.3.2参照)。

表 1.8.1.1-1 ジェノタイプ1b・IFN未治療例に対するウイルス学的効果 (FAS解析対象)

ウイルス量	PEG-IFN $\alpha$ -2a + リバビリン併用群	PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群
≥100 KIU/mL	59.4% (57/96例)	24.0% (23/96例)
<100 KIU/mL	100% (3/3例)	60.0% (3/5例)
合計	60.6% (60/99例)	25.7% (26/101例)

## 2) IFN既治療例に対する有効性 (表 1.8.1.1-2)

IFN既治療例に対する投与終了後24週のウイルス学的効果は全体で54.0% (54/100例)であり、本試験に先行して投与されたIFN製剤の治療効果別のウイルス学的効果は、無効例で47.5% (19/40例)、再燃例で58.3% (35/60例)であった。

また、ジェノタイプ1bかつ高ウイルス量の症例に対しても、ウイルス学的効果は全体で50.6% (41/81例)、無効例で51.4% (18/35例)及び再燃例で50.0% (23/46例)と、無効例・再燃例いずれに対しても50%以上の効果が認められた。

ジェノタイプ1b以外の症例に対するウイルス学的効果は全体で68.8% (11/16例)、無効例で25.0% (1/4例)、再燃例で83.3% (10/12例)であった。その内訳は、ジェノタイプ1aに対して100% (再燃例: 1/1例)、ジェノタイプ2aに対して66.7% (6/9例、無効例: 0/2例、再燃例: 6/7例)、ジェノタイプ2bに対して66.7% (4/6例、無効例: 1/2例、再燃例: 3/4例)であった (2.7.3.2参照)。

なお、IFN既治療例に対するウイルス学的効果は投与開始前のジェノタイプ・ウイルス量に関係なく、ジェノタイプ1b又は1b以外の850 KIU/mL以上の症例においても50%以上のウイルス学的効果が認められた (2.7.3.2参照)。

表 1.8.1.1-2 IFN既治療例に対するウイルス学的効果 (FAS解析対象)

ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN $\alpha$ -2a + リバビリン併用群		
		全体	無効例	再燃例
1b	≥100 KIU/mL	50.6% (41/81例)	51.4% (18/35例)	50.0% (23/46例)
	<100 KIU/mL	66.7% (2/3例)	0% (0/1例)	100% (2/2例)
1b以外*	≥100 KIU/mL	61.5% (8/13例)	25.0% (1/4例)	77.8% (7/9例)
	<100 KIU/mL	100% (3/3例)	—	100% (3/3例)
合計		54.0% (54/100例)	47.5% (19/40例)	58.3% (35/60例)

\* : 1a : 1例, 2a : 9例, 2b : 6例

## 3) 安全性の要約

本試験において発現した有害事象の要約を表 1.8.1.1-3に示した。

PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群及びリバビリン併用群のいずれにおいても、治験薬が投与された安全性解析対象の全例 (PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群: 101例, 盲検群のリバビリン併用群: 99例及び非盲検群のリバビリン併用群: 100例) に有害事象及び因果関係が否定できない有害事象が発現した。

重篤な有害事象の発現率は、盲検群のPEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群で11.9% (12/101例)、PEG-IFN $\alpha$ -2a とリバビリン併用群で11.1% (11/99例)、非盲検群のリバビリン併用群で9.0% (9/100例)とほぼ同様であり、重篤な臨床検査値異常はPEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群で1例 (血小板減少)、盲検群のリバビリン併用群1例 (好中球数減少) で認められた。死亡例は盲検群のPEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群で1例に脳出血による死亡が認められた。

有害事象又は臨床検査値異常による投与中止率は、盲検群のPEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群で14.9% (15/101例)、PEG-IFN $\alpha$ -2a とリバビリン併用群で12.1% (12/99例)、非盲検群のリバビリン併用群で16.0% (16/100例)とほぼ同様であり、リバビリン併用による中止率の増加は認められなかつ

た。

以上より, 全般的には, PEG-IFN $\alpha$ -2a にリバビリンを併用することにより有害事象が重症化する傾向は認められなかった。

表 1.8.1.1-3 有害事象要約 (安全性解析対象)

有害事象要約  
解析対象集団 : SAFETY

	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
有害事象発現例数 (自覚症状)	101 (100.0%)	99 (100.0%)	100 (100.0%)
有害事象発現例数 (臨検異常)	100 (99.0%)	98 (99.0%)	99 (99.0%)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (自覚症状)	101 (100.0%)	99 (100.0%)	100 (100.0%)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (臨検異常)	100 (99.0%)	98 (99.0%)	99 (99.0%)
重篤な有害事象発現例数 (自覚症状)	12 (11.9%)	11 (11.1%)	9 (9.0%)
重篤な有害事象発現例数 (臨検異常)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
因果関係が否定できない重篤な有害事象発現例数 (自覚症状)	7 (6.9%)	8 (8.1%)	4 (4.0%)
因果関係が否定できない重篤な有害事象発現例数 (臨検異常)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
高度な有害事象発現例数 (自覚症状)	6 (5.9%)	3 (3.0%)	6 (6.0%)
投与期間中の死亡例数	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与期間終了後の死亡例数	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
有害事象 (臨検異常を含む) による投与中止例数	15 (14.9%)	12 (12.1%)	16 (16.0%)

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/zae006\_safety.sas / Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/zae006\_safety.jl18  
17FEB2005 10:35

#### 4) 主な有害事象

発現率が5%以上であった有害事象及び臨床検査値異常をそれぞれ表 1.8.1.1-4及び表 1.8.1.1-5に示した。

発現した有害事象の種類は盲検群の PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群, PEG-IFN $\alpha$ -2a とリバビリン併用群及び非盲検群のリバビリン併用群ではほぼ同様であり, 発現頻度の高かった有害事象 (いずれかの群で30%以上の発現率) は発熱・倦怠感・頭痛 NOS・関節痛のインフルエンザ様症状, 脱毛・そう痒症 NOS の皮膚症状, 咳嗽, 不眠症, 背部痛, 食欲減退 NOS, 鼻咽頭炎, 咽喉頭疼痛及び下痢 NOS であった。これらの有害事象は PEG-IFN $\alpha$ -2a 又はリバビリンの投与により発現することが既に知られている事象であり, 本試験に特異的な有害事象は認められなかった。

また, 主な臨床検査値異常 (いずれかの群で30%以上の発現率) は, 白血球数減少, 好中球数減少, リンパ球数減少, 血小板数減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少, 赤血球数減少, トリグリセライド上昇及び AST 上昇であった。これらの臨床検査値異常についても PEG-IFN $\alpha$ -2a 又はリバビリンの投与により発現することが既に知られている事象であり, 本試験に特異的な臨床検査値異常は認められなかった。

盲検群において PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群に比較してリバビリン併用群で多く認められた有害事象 (発現率の差が10%以上) は, 全身性そう痒症・湿疹・発疹・紅斑・皮膚乾燥の皮膚症状, 疲労及び味覚異常であった。また, リバビリン併用群で多く認められた臨床検査値異常 (発現率の差が10%以上) は, 赤血球数減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少, リンパ球数減少及び総ビリルビン上昇であった。これらの有害事象並びに臨床検査値異常はリバビリンの投与により発現することが既に知られている事象であり, 処置薬又は休薬・減量にてコントロール可能であったが, リバビリン併用群で特に発現率が高かったヘモグロビン減少, 赤血球数減少及びヘマトクリット減少については十分な注意が必要であると考えられた。

表 1.8.1.1-4 発現率5%以上の有害事象 (安全性解析対象)

有害事象集計 (自他覚症状) (いずれかの群で5%以上発現した項目)

解析対象集団: SAFETY

器官分類 有害事象	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
血液およびリンパ系障害 貧血NOS	4 ( 4.0%)	3 ( 3.0%)	7 ( 7.0%)
心臓障害 動悸	6 ( 5.9%)	14 ( 14.1%)	13 ( 13.0%)
耳および迷路障害 回転性眩暈	8 ( 7.9%)	16 ( 16.2%)	11 ( 11.0%)
耳鳴	4 ( 4.0%)	8 ( 8.1%)	5 ( 5.0%)
耳閉感	6 ( 5.9%)	3 ( 3.0%)	3 ( 3.0%)
眼障害 眼痛	5 ( 5.0%)	6 ( 6.1%)	6 ( 6.0%)
網膜出血	7 ( 6.9%)	5 ( 5.1%)	4 ( 4.0%)
眼精疲労	7 ( 6.9%)	1 ( 1.0%)	1 ( 1.0%)
眼の異常感	-	7 ( 7.1%)	1 ( 1.0%)
胃腸障害 下痢NOS	36 ( 35.6%)	25 ( 25.3%)	22 ( 22.0%)
嘔気	24 ( 23.8%)	21 ( 21.2%)	23 ( 23.0%)
口内炎	17 ( 16.8%)	19 ( 19.2%)	15 ( 15.0%)
腹痛NOS	16 ( 15.8%)	13 ( 13.1%)	17 ( 17.0%)
上腹部痛	11 ( 10.9%)	19 ( 19.2%)	15 ( 15.0%)
便秘	15 ( 14.9%)	16 ( 16.2%)	11 ( 11.0%)
嘔吐NOS	12 ( 11.9%)	15 ( 15.2%)	13 ( 13.0%)
胃不快感	9 ( 8.9%)	9 ( 9.1%)	8 ( 8.0%)
軟便	7 ( 6.9%)	7 ( 7.1%)	10 ( 10.0%)
腹部不快感	7 ( 6.9%)	6 ( 6.1%)	6 ( 6.0%)
菌痛	5 ( 5.0%)	5 ( 5.1%)	5 ( 5.0%)
消化器不調	4 ( 4.0%)	7 ( 7.1%)	4 ( 4.0%)
菌肉出血	2 ( 2.0%)	8 ( 8.1%)	4 ( 4.0%)
消化不良	6 ( 5.9%)	5 ( 5.1%)	3 ( 3.0%)
悪心	3 ( 3.0%)	7 ( 7.1%)	2 ( 2.0%)
胃炎NOS	4 ( 4.0%)	5 ( 5.1%)	3 ( 3.0%)
全身障害および投与局所様態 発熱	74 ( 73.3%)	72 ( 72.7%)	74 ( 74.0%)
倦怠感	73 ( 72.3%)	71 ( 71.7%)	68 ( 68.0%)
注射部位紅斑	29 ( 28.7%)	26 ( 26.3%)	21 ( 21.0%)
注射部位そう痒感	19 ( 18.8%)	22 ( 22.2%)	17 ( 17.0%)
疲労	11 ( 10.9%)	23 ( 23.2%)	14 ( 14.0%)
悪寒	9 ( 8.9%)	12 ( 12.1%)	12 ( 12.0%)
熱感	5 ( 5.0%)	9 ( 9.1%)	17 ( 17.0%)
口渇	7 ( 6.9%)	5 ( 5.1%)	6 ( 6.0%)
胸痛	2 ( 2.0%)	9 ( 9.1%)	6 ( 6.0%)
冷感	4 ( 4.0%)	6 ( 6.1%)	6 ( 6.0%)
異常感	6 ( 5.9%)	6 ( 6.1%)	2 ( 2.0%)
注射部位発疹	2 ( 2.0%)	3 ( 3.0%)	8 ( 8.0%)
疼痛NOS	2 ( 2.0%)	4 ( 4.0%)	7 ( 7.0%)
注射部位炎症	6 ( 5.9%)	4 ( 4.0%)	2 ( 2.0%)
注射部位腫脹	7 ( 6.9%)	4 ( 4.0%)	1 ( 1.0%)
注射部位疼痛	6 ( 5.9%)	2 ( 2.0%)	4 ( 4.0%)
感染症および寄生虫症 鼻咽頭炎	45 ( 44.6%)	29 ( 29.3%)	30 ( 30.0%)
上気道感染NOS	14 ( 13.9%)	11 ( 11.1%)	10 ( 10.0%)
単純ヘルペス	6 ( 5.9%)	1 ( 1.0%)	-
傷害、中毒および処置合併症 挫傷	6 ( 5.9%)	3 ( 3.0%)	5 ( 5.0%)
臨床検査 体重減少	15 ( 14.9%)	22 ( 22.2%)	23 ( 23.0%)

表 1.8.1.1-4 発現率5%以上の有害事象(安全性解析対象)(続)

有害事象集計(自覚症状)(いずれかの群で5%以上発現した項目)  
解析対象集団: SAFETY

器官分類 有害事象	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
代謝および栄養障害			
食欲減退NOS	27(26.7%)	30(30.3%)	25(25.0%)
食欲不振	16(15.8%)	19(19.2%)	15(15.0%)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	42(41.6%)	33(33.3%)	46(46.0%)
背部痛	31(30.7%)	30(30.3%)	26(26.0%)
筋痛	22(21.8%)	21(21.2%)	24(24.0%)
筋硬直	9(8.9%)	7(7.1%)	10(10.0%)
四肢痛	7(6.9%)	4(4.0%)	5(5.0%)
筋痙攣	8(7.9%)	3(3.0%)	-
神経系障害			
頭痛NOS	65(64.4%)	58(58.6%)	67(67.0%)
味覚異常	4(4.0%)	18(18.2%)	13(13.0%)
浮動性めまい	8(7.9%)	11(11.1%)	12(12.0%)
体位性めまい	5(5.0%)	11(11.1%)	11(11.0%)
感覚減退	10(9.9%)	11(11.1%)	4(4.0%)
傾眠	8(7.9%)	3(3.0%)	1(1.0%)
精神障害			
不眠症	33(32.7%)	37(37.4%)	28(28.0%)
易刺激性	8(7.9%)	9(9.1%)	8(8.0%)
抑うつ症状	6(5.9%)	5(5.1%)	4(4.0%)
不安	1(1.0%)	5(5.1%)	2(2.0%)
腎および尿路障害			
頻尿	5(5.0%)	6(6.1%)	2(2.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	37(36.6%)	39(39.4%)	38(38.0%)
咽喉頭疼痛	34(33.7%)	27(27.3%)	26(26.0%)
喀痰増加	21(20.8%)	21(21.2%)	13(13.0%)
鼻漏	19(18.8%)	13(13.1%)	21(21.0%)
呼吸困難NOS	7(6.9%)	16(16.2%)	17(17.0%)
鼻出血	14(13.9%)	9(9.1%)	11(11.0%)
咽頭炎	7(6.9%)	2(2.0%)	6(6.0%)
咽頭不快感	3(3.0%)	9(9.1%)	3(3.0%)
鼻閉	3(3.0%)	7(7.1%)	4(4.0%)
皮膚および皮下組織障害			
脱毛	42(41.6%)	47(47.5%)	41(41.0%)
そう痒症NOS	32(31.7%)	39(39.4%)	32(32.0%)
湿疹	14(13.9%)	24(24.2%)	27(27.0%)
全身性そう痒症	14(13.9%)	27(27.3%)	22(22.0%)
発疹	14(13.9%)	24(24.2%)	24(24.0%)
紅斑	6(5.9%)	17(17.2%)	19(19.0%)
皮膚乾燥	4(4.0%)	14(14.1%)	13(13.0%)
皮疹	11(10.9%)	12(12.1%)	6(6.0%)
多汗	3(3.0%)	3(3.0%)	5(5.0%)
皮脂欠乏性湿疹	-	5(5.1%)	5(5.0%)
全身性皮疹	1(1.0%)	3(3.0%)	5(5.0%)



表 1.8.1.1-5 発現率5%以上の有害事象(臨床検査)(安全性解析対象)

有害事象集計(臨検異常)(いずれかの群で5%以上発現した項目)  
解析対象集団: SAFETY

器官分類 有害事象	盲検群		非盲検群
	PEG-IFN+Placebo N=101	PEG-IFN+RBV N=99	PEG-IFN+RBV N=100
臨床検査			
白血球数減少	88(87.1%)	90(90.9%)	94(94.0%)
好中球数減少	86(85.1%)	88(88.9%)	90(90.0%)
血小板数減少	83(82.2%)	76(76.8%)	70(70.0%)
ヘモグロビン減少	50(49.5%)	89(89.9%)	81(81.0%)
ヘマトクリット減少	49(48.5%)	85(85.9%)	78(78.0%)
赤血球数減少	44(43.6%)	89(89.9%)	77(77.0%)
リンパ球数減少	42(41.6%)	68(68.7%)	63(63.0%)
血中トリグリセリド増加	24(23.8%)	31(31.3%)	26(26.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33(32.7%)	18(18.2%)	17(17.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	27(26.7%)	17(17.2%)	15(15.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	25(24.8%)	18(18.2%)	16(16.0%)
C-反応性蛋白増加	18(17.8%)	20(20.2%)	13(13.0%)
血中リン減少	14(13.9%)	15(15.2%)	20(20.0%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	12(11.9%)	14(14.1%)	16(16.0%)
血中ビリルビン増加	1(1.0%)	14(14.1%)	15(15.0%)
尿中蛋白陽性	6(5.9%)	11(11.1%)	8(8.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	6(5.9%)	11(11.1%)	6(6.0%)
尿潜血陽性	4(4.0%)	11(11.1%)	6(6.0%)
血中アルカリホスファターゼNOS増加	4(4.0%)	8(8.1%)	6(6.0%)
血中ブドウ糖増加	5(5.0%)	8(8.1%)	5(5.0%)
血中カルシウム減少	5(5.0%)	4(4.0%)	7(7.0%)
遊離サイロキシン減少	5(5.0%)	8(8.1%)	2(2.0%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	9(8.9%)	4(4.0%)	1(1.0%)
遊離トリヨードチロニン増加	2(2.0%)	3(3.0%)	5(5.0%)

Program : \$PROD/cdp10303/jv15725/ae003labo\_safety.sas  
Output : \$PROD/cdp10303/jv15725/reports/ae003labo\_safety.jp8  
17MAR2005 14:05

Page 1 of 1

以上より、国内でC型慢性肝炎患者を対象に実施した第Ⅲ相臨床試験において、PEG-IFN $\alpha$ -2aとリバビリン併用療法の有効性及び安全性が確認されたことから、別途リバビリンを新有効成分含有医薬品として承認申請を行っている。

PEG-IFN $\alpha$ -2aの効能・効果については、既に「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の適応を取得しているが、今回実施した国内第Ⅲ相臨床試験の結果より、リバビリンとの併用により有効性及び安全性が確認された範囲について、効能・効果の承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

リバビリン併用による国内第Ⅲ相臨床試験では、IFN未治療の低ウイルス量(100 KIU/mL未満)患者における有効性も検討したが、これらの患者に対しては、PEG-IFN $\alpha$ -2a単独投与においても高い効果が期待でき、厚生労働省研究班による国内の治療ガイドライン及び日本肝臓学会による国内の治療ガイドにおいても、リバビリン併用療法を推奨しておらず、IFN単独療法が推奨されている。更に、リバビリン併用による貧血のリスクや、新たな有害事象の発現リスクを考慮すると、これらの患者に対しては、初回はPEG-IFN $\alpha$ -2a単独療法を施行することが適切であると考えられた。

なお、国内第Ⅲ相臨床試験の二重盲検群では、ジェノタイプ1bのIFN未治療例を対象としてPEG-IFN $\alpha$ -2a単独投与とリバビリン併用投与の比較を行ったことから、ジェノタイプ1aの患者は非盲検群のIFN既治療例で1例検討されたのみであったが、当該症例においては投与終了後24週時のウイルス学的効果が認められた。国内においてはジェノタイプ1a症例が非常に少なく、PEG-IFN $\alpha$ -2aとリバビリン併用療法の有効性及び安全性を十分に評価することは困難であるが、海外で実施された第Ⅲ相臨床試験(プロトコール No. NV15801及び NV15942)において、PEG-IFN $\alpha$ -2aとリバビリン併用療法はジェノタイプ1a症例に対してもジェノタイプ1b症例同様

に優れたウイルス学的効果が認められ, PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群及び rIFN $\alpha$ -2b とリバビリン併用投与群に比し高い効果が確認された。以上より, 効能・効果においては, HCV のサブタイプの種類で, 現在保険適応を受けているセログループによる分類にあわせ, 「セログループ1」(ジェノタイプ1a 及び1b に相当) と「セログループ1以外」と設定して問題ないと判断した。

セログループ別, ジェノタイプ別のウイルス学的効果を表 1.8.1.1-6, 表 1.8.1.1-7 に示した。

表 1.8.1.1-6 IFN 未治療例に対するウイルス学的効果 (FAS 解析対象)

セログループ	ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN $\alpha$ -2a + リバビリン併用群	PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群
1	1b	$\geq 100$ KIU/mL	59.4% (57/96例)	24.0% (23/96例)

表 1.8.1.1-7 IFN 既治療例に対するウイルス学的効果 (FAS 解析対象)

セログループ	ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN $\alpha$ -2a + リバビリン併用群		
			全体	無効例	再燃例
1	1a	$< 100$ KIU/mL	100% (1/1例)	—	100% (1/1例)
	1b	$\geq 100$ KIU/mL	50.6% (41/81例)	51.4% (18/35例)	50.0% (23/46例)
		$< 100$ KIU/mL	66.7% (2/3例)	0% (0/1例)	100% (2/2例)
2	2a	$\geq 100$ KIU/mL	57.1% (4/7例)	0% (0/2例)	80.0% (4/5例)
		$< 100$ KIU/mL	100% (2/2例)	—	100% (2/2例)
	2b	$\geq 100$ KIU/mL	66.7% (4/6例)	50.0% (1/2例)	75.0% (3/4例)
合計			54.0% (54/100例)	47.5% (19/40例)	58.3% (35/60例)

### 1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由

#### 【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  $\mu$ g 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。

#### 〔設定根拠〕

PEG-IFN $\alpha$ -2a の用法・用量は、国内及び海外で実施された PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独の臨床試験成績並びに海外で実施された PEG-IFN $\alpha$ -2a とリバビリン併用による臨床試験成績を基に設定した。

国内で健康成人男子を対象に実施された PEG-IFN $\alpha$ -2a の単回皮下投与 (90, 180及び270  $\mu$ g) による第 I 相臨床試験において、270  $\mu$ g までの忍容性が確認され、薬物動態は線形性を示した。この結果を、海外で外国人健康被験者を対象に実施した PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g の臨床薬理試験の薬物動態と比較した結果、PEG-IFN $\alpha$ -2a の薬物動態は国内、海外ではほぼ同様であると考えられた。また、海外で実施された PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独の第 III 相臨床試験 2 試験において、PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g 週1回48週間皮下投与の有効性及び安全性が確認され、これらの結果を受け、本邦で PEG-IFN $\alpha$ -2a 単剤の第 II 相臨床試験が実施された。その結果、PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g 週1回皮下投与は、90  $\mu$ g 週1回皮下投与と比較して有効性が高いことが確認された。また、安全性においても、好中球減少、血小板減少等、血球系の臨床検査値異常の発現率が高かったものの、rIFN $\alpha$ -2a 投与群と比較して主な有害事象発現率は同等若しくは低く、程度もより軽度なものが多かった。

更に海外で実施された PEG-IFN $\alpha$ -2a とリバビリン併用の第 III 相臨床試験 (プロトコール No. NV15801) において、PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g 週1回皮下投与とリバビリン1,000~1,200 mg/日連日経口投与の48週間併用による有効性及び安全性が確認された。また、海外第 III 相臨床試験 (プロトコール No. NV15801) にてリバビリンと PEG-IFN $\alpha$ -2a の薬物相互作用について検討したところ、リバビリンの併用は、PEG-IFN $\alpha$ -2a の薬物濃度に影響を及ぼさないと考えられた。なお、海外における PEG-IFN $\alpha$ -2a の用量は、単独療法、リバビリン併用療法のいずれの場合においても180  $\mu$ g が承認されている。

以上の結果をもとに、本邦における PEG-IFN $\alpha$ -2a とリバビリン併用の臨床試験を立案した。PEG-IFN $\alpha$ -2a の用量の選定にあたっては、より高いウイルス学的効果を期待し、単独療法において有効性と忍容性が確認されている最大の投与量にてリバビリン併用の上乗せ効果及び IFN 既治療例に対する検討を実施すべきと判断した。

国内第 III 相臨床試験の結果、PEG-IFN $\alpha$ -2a の180  $\mu$ g とリバビリン併用療法は、ジェノタイプ 1b の IFN 未治療例に対し、PEG-IFN $\alpha$ -2a の180  $\mu$ g 単独療法に比し有意に高いウイルス学的効果が確認され、IFN 既治療例に対しても優れた治療効果が認められた。また、安全性に関しては、PEG-IFN $\alpha$ -2a の180  $\mu$ g 単独療法に比し、ヘモグロビン減少等のリバビリンに起因する有害事象の発現率は増えたものの、減量・休薬等でコントロール可能であり、PEG-IFN $\alpha$ -2a とリバビリン併用療法の忍容性が確認された。特に、有害事象による投与中止率はリバビリン併用群で12.1% (12/99例) と、PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群の14.9% (15/101例) と同様であり、重篤な有害事象の発現率についてもリバビリン併用群で11.1% (11/99例) と、PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独群の12.9% (13/101例) と同様であった。

更に、国内第 III 相臨床試験の中で薬物相互作用についても検討し、国内の C 型慢性肝炎患者においてもリバビリンは PEG-IFN $\alpha$ -2a の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

なお、2005年のアメリカ肝臓学会 (AASLD: American association for the study of liver diseases) にて、IFN 未治療のジェノタイプ2又は3患者を対象に PEG-IFN $\alpha$ -2a 90  $\mu$ g とリバビリン800 mg/日の24週併用投与を行い、海外でジェノタイプ2又は3患者に対して推奨用法・用量とされている PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g とリバビリン800 mg/日の24週併用投与とレトロスペクティブな比較検

討結果が報告されている。海外第Ⅲ相臨床試験（プロトコール No. NV15942）では、投与期間（24週投与あるいは48週投与）及びリバビリン投与量（800 mg/日あるいは1,000/1,200 mg/日）に関わらず、ジェノタイプ2又は3患者に対し約70～90%のウイルス学的効果が確認され、推奨用法・用量とされた PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g とリバビリン800 mg/日の24週併用投与では82.3%（79/96例）の効果が確認された。一方、21例にて検討された PEG-IFN $\alpha$ -2a 90  $\mu$ g とリバビリン800 mg/日の24週併用投与での効果は52%と報告され、IFN 治療にて効果が得られやすいジェノタイプ2又は3患者においても、リバビリン併用投与時の PEG-IFN $\alpha$ -2a の用量を90  $\mu$ g とすると効果が減弱することが確認された。

以上の結果から、国内 C 型慢性肝炎患者に対するリバビリンとの併用による PEG-IFN $\alpha$ -2a の推奨用法・用量は、国内第Ⅲ相臨床試験にて有効性と安全性が確認された、180  $\mu$ g を週1回皮下投与することと設定した。

なお、PEG-IFN $\alpha$ -2a とリバビリン併用療法、PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独療法のいずれにおいても、PEG-IFN $\alpha$ -2a の減量又は中止症例が多いことから、「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。」を追記した。

## 1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定理由

使用上の注意（案）	設定理由																				
<p><b>【警告】</b></p> <p>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。</p> <p><del>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。</del></p>	<p>1. 変更なし</p> <p>2. 国内における本剤とリバビリン併用の第Ⅲ相臨床試験結果に基づき削除した。</p>																				
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>1. 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>2. 自己免疫性肝炎の患者〔肝炎が重症化することがある。〕</p> <p>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</p> <p>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）</p> <p>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</p>	<p>1～5. 変更なし</p>																				
<p><b>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>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。</p> <p><del>2. 180 <math>\mu</math>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（アンプリコアモーター法 Ver.2）以上の症例で29.2%（28/96）、その内、ジェノタイプⅡ（1b）型（セロゲループⅡ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、その内ジェノタイプⅡ（1b）型の症例では0%（0/27）であった。</del></p> <p><del>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。</del></p>	<p>1. 変更なし</p> <p>2., 3. 国内における本剤とリバビリン併用の第Ⅲ相臨床試験結果に基づき削除した。</p>																				
<p><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>1. 本剤単独によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) 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。</p> <table border="1" data-bbox="359 1339 742 1460"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>投与前値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球数</td> <td>1,500/<math>\mu</math>L 以上</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>90,000/<math>\mu</math>L 以上</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン量</td> <td>10 g/dL 以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 90 <math>\mu</math>g 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）。</p> <p>(4) 本剤単独投与中は、各投与直前に必ず血液学的検査を実施し、90 <math>\mu</math>g 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。</p> <table border="1" data-bbox="255 1724 845 1845"> <thead> <tr> <th></th> <th>90 <math>\mu</math>g に減量</th> <th>中止</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球数</td> <td>750/<math>\mu</math>L 未満</td> <td>500/<math>\mu</math>L 未満</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>50,000/<math>\mu</math>L 未満</td> <td>25,000/<math>\mu</math>L 未満</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン量</td> <td>-</td> <td>8.5 g/dL 未満</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	投与前値	好中球数	1,500/ $\mu$ L 以上	血小板数	90,000/ $\mu$ L 以上	ヘモグロビン量	10 g/dL 以上		90 $\mu$ g に減量	中止	好中球数	750/ $\mu$ L 未満	500/ $\mu$ L 未満	血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満	25,000/ $\mu$ L 未満	ヘモグロビン量	-	8.5 g/dL 未満	<p>1. (1)～(4) 単独投与時の情報であることを明記した。記載内容は変更なし。</p>
検査項目	投与前値																				
好中球数	1,500/ $\mu$ L 以上																				
血小板数	90,000/ $\mu$ L 以上																				
ヘモグロビン量	10 g/dL 以上																				
	90 $\mu$ g に減量	中止																			
好中球数	750/ $\mu$ L 未満	500/ $\mu$ L 未満																			
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満	25,000/ $\mu$ L 未満																			
ヘモグロビン量	-	8.5 g/dL 未満																			

使用上の注意(案)	設定理由																												
<p>2. リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>(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。なお、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。</p> <p>(2) 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応じて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。</p> <p>(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。</p> <table border="1" data-bbox="229 577 879 696"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>1日投与量</th> <th>朝食後</th> <th>夕食後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 kg 以下</td> <td>600 mg</td> <td>200 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>60 kg 超え80 kg 以下</td> <td>800 mg</td> <td>400 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>80 kg 超える</td> <td>1,000 mg</td> <td>400 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>(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。</p> <table border="1" data-bbox="336 779 751 920"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>投与前値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数</td> <td>3,000/<math>\mu</math>L 以上</td> </tr> <tr> <td>好中球数</td> <td>1,500/<math>\mu</math>L 以上</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>90,000/<math>\mu</math>L 以上</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン量</td> <td>12 g/dL 以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>(5) 本剤の90 <math>\mu</math>g 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)。</p> <p>(6) 本剤とリバビリンの併用投与中は、本剤の各投与直前に必ず血液学的検査を実施し、本剤又はリバビリン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。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。ただし、血小板数の減少による投与中止後の再開は、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)の用量を90 <math>\mu</math>g に減量すること。</p>	体重	1日投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg 超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg 超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	検査項目	投与前値	白血球数	3,000/ $\mu$ L 以上	好中球数	1,500/ $\mu$ L 以上	血小板数	90,000/ $\mu$ L 以上	ヘモグロビン量	12 g/dL 以上	<p>2. 本剤とリバビリンの併用の国内試験結果に基づき設定した。</p> <p>(1) 国内臨床試験及び海外臨床試験成績に基づいて設定した。</p> <p>(2) 国内のC型肝炎治療ガイドラインに基づいて設定した。</p> <p>(3) 本剤とリバビリン併用時のリバビリンの用法・用量について追記した。</p> <p>(4) 本剤とリバビリン併用時に重度な副作用発現を避けるための注意事項として設定した。</p> <p>(5) 本剤単独投与時と同様、リスクの高い患者については原則入院させて投与を行うよう注意喚起するために設定した。</p> <p>(6) 本剤とリバビリン併用時の休薬・減量・中止基準を国内試験成績に基づいて設定した。</p>		
体重	1日投与量	朝食後	夕食後																										
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																										
60 kg 超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																										
80 kg 超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																										
検査項目	投与前値																												
白血球数	3,000/ $\mu$ L 以上																												
好中球数	1,500/ $\mu$ L 以上																												
血小板数	90,000/ $\mu$ L 以上																												
ヘモグロビン量	12 g/dL 以上																												
<table border="1" data-bbox="209 1301 887 1899"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>数値</th> <th>リバビリン</th> <th>ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球数</td> <td>750/<math>\mu</math>L 未満 500/<math>\mu</math>L 未満</td> <td>変更なし 中止</td> <td>90 <math>\mu</math>g に減量 中止</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td> <td>50,000/<math>\mu</math>L 未満</td> <td>中止</td> <td>中止</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン量 (心疾患又はその既往なし)</td> <td>10 g/dL 未満</td> <td>減量 600 mg/日→400 mg/日 800 mg/日 1,000 mg/日 }→600 mg/日</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td>8.5 g/dL 未満</td> <td>中止</td> <td>中止</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン量 (心疾患又はその既往あり)</td> <td>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</td> <td>減量 600 mg/日→400 mg/日 800 mg/日 1,000 mg/日 }→600 mg/日</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td>8.5 g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12 g/dL 未満</td> <td>中止</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table>	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/ $\mu$ L 未満 500/ $\mu$ L 未満	変更なし 中止	90 $\mu$ g に減量 中止	血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満	中止	中止	ヘモグロビン量 (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 1,000 mg/日 }→600 mg/日	変更なし		8.5 g/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)	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 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	中止	
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/ $\mu$ L 未満 500/ $\mu$ L 未満	変更なし 中止	90 $\mu$ g に減量 中止																										
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満	中止	中止																										
ヘモグロビン量 (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 1,000 mg/日 }→600 mg/日	変更なし																										
	8.5 g/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)	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 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	中止																										

使用上の注意 (案)	設定理由						
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) アレルギー素因のある患者</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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)。]</p> <p>(5) 高血圧症の患者 [脳出血があらわれることがある。]</p> <p>(6) 痙攣発作のある患者 [症状が増悪することがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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)。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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)。]</p> <p>(11) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(12) 体重50 kg 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。]</p>	<p>変更なし</p> <p>(3), (4) は記載整備のため, 項目を分けた)</p>						
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) <u>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。</u></p> <p>(2) 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1週間は血液学的検査を週2回以上, 以後は本剤の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, 肝機能障害, 腎機能障害を起こすおそれがあるので, 生化学的検査は4週ごとに定期的に検査を行うこと。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 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。</p>	<p>(1) 本剤とリバビリン併用時の注意事項として設定した。</p> <p>(2), (3) 変更なし</p> <p>(4) 国内臨床試験において, 本剤とリバビリンの併用を48週を超えて投与した場合の有効性及び安全性が確認されていないことから設定した。</p> <p>(5)~(7) 変更なし</p>						
<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="225 1626 874 1794"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </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。	<p>変更なし</p>
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。					

使用上の注意 (案)	設定理由									
<p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="225 259 877 640"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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 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。</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ことがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	
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。								
<p>4. 副作用  <b>&lt;本剤単独の場合&gt;</b>            安全性評価の対象となった国内の効能効果追加承認時までの調査279例において, 副作用 (臨床検査値の異常を含む) は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。(効能効果追加申請時)</p> <p>(1) 重大な副作用 (以下の副作用はすべて頻度不明<sup>※3)</sup>)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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ただちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお, 間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため, 併用しないこと。</li> <li>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ただちに連絡するよう注意を与えること。</li> <li>3) 汎血球減少, 無顆粒球症, 白血球減少 (2,000/<math>\mu</math>L 未満), 血小板減少 (50,000/<math>\mu</math>L 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, &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;の項を参照すること。</li> <li>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) <math>\geq</math> 500 IU/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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>	<p>国内のリバビリン併用試験における本剤単独投与群の成績に基づき改訂した。</p>									



使用上の注意 (案)		設定理由	
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>		変更なし	
<p>(2) 重大な副作用（類薬）（頻度不明）</p> <p>溶血性尿毒症症候群：他のインターフェロン-<math>\alpha</math> 製剤で血小板減少，溶血性贫血，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。</p>		変更なし	
<p>(3) その他の副作用</p> <p>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。</p>		国内のリバビリン併用試験における本剤単独投与群の成績に基づき改訂した。	
	頻度不明 <sup>注3)</sup>	10%以上	10%未満
発熱及びインフルエンザ様症状		頭痛（62.0%），発熱（64.2%） <sup>注4)</sup> ，倦怠感（61.3%），関節痛（34.8%），筋痛（21.9%）	悪寒，脱力
消化器	膵炎（腹痛，アミラーゼ上昇，リパーゼ上昇） <sup>注5)</sup>	腹痛（26.5%），食欲減退（31.9%），下痢・軟便（27.2%），便秘，嘔気，嘔吐，腹部不快感，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，嚥下障害
筋・骨格	筋炎，筋骨格痛	背部痛（26.5%）	関節硬直，筋痙攣，頸部痛，四肢痛，筋・骨格硬直，骨痛，筋脱力，関節炎
精神・神経系	末梢性ニューロパシー，記憶障害，性欲減退，神経過敏，攻撃性，悪夢，失神	睡眠障害（不眠症）（28.0%），めまい，感覚減退	易刺激性，うつ病，不安，気分変動，健忘，顔面神経障害，異常感覚，嗜眠，傾眠，集中力低下，振戦，知覚過敏

使用上の注意 (案)			設定理由
皮膚 <sup>注6)</sup>	光線過敏症	脱毛症 (38.7%), そう痒症 (29.4%), <u>発疹</u>	皮膚炎, 湿疹, 白癬, 紅斑, 蕁麻疹, 皮膚乾燥, 多汗, 寝汗, 皮下出血
血液		好中球減少 (78.9%), 血小板減少 (74.9%), 白血球減少 (72.8%), リンパ球減少 (47.7%), <u>ヘモグロビン減少 (31.2%), ヘマトクリット減少 (30.8%), 赤血球減少 (30.1%)</u>	貧血, 好酸球増多, リンパ球増多, PTT 延長
循環器			胸痛, 動悸, 潮紅, 高血圧
肝臓 <sup>注6)</sup>	胆管炎	AST (GOT) 上昇 (23.7%), ALT (GPT) 上昇 (21.9%), $\gamma$ -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 (26.5%), 咽喉頭痛 (22.6%), 鼻漏, 鼻・咽頭炎 (24.4%), <u>喀痰</u>	鼻出血, 呼吸困難, 嘔声, 鼻閉, くしゃみ, <u>咽頭不快感, 扁桃炎</u>
眼	角膜潰瘍, 霧視		眼痛, 網膜の微小循環障害 <sup>注7)</sup> , 眼の炎症 (結膜炎等), <u>結膜充血, 網膜出血, 眼精疲労, 眼の異常感, 網膜症, 眼乾燥</u>
その他	無力症	注射部位反応 (54.1%) <sup>注8)</sup> , トリグリセライド上昇 (21.1%), 感染症 (細菌・真菌・ウイルス等)の誘発又は増悪, <u>CRP 上昇, 電解質異常(カルシウム, リン等), 体重減少</u>	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 <sub>4</sub> 上昇・減少, 難聴, 浮腫, T <sub>3</sub> 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, 疼痛, <u>アレルギー性鼻炎, 胸部不快感, 慢性甲状腺炎, 外耳炎, 耳痛, 耳閉感</u>

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, 潰瘍等をみることがある。

使用上の注意 (案)	設定理由
<p><b>＜リバビリンとの併用の場合＞</b>  <u>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。(効能追加申請時)</u></p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <u>貧血 (赤血球減少 (250万/<math>\mu</math>L 未満) (3%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) : 定期的に血液検査を行なうなど観察を十分に行ない, 高度の貧血を認めた場合は, 投与を中止し, 適切な処置を行なうこと。</u></p> <p>2) <u>無顆粒球症, 白血球減少 (2,000/<math>\mu</math>L 未満) (頻度不明<sup>注3)</sup> : 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, &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;の項を参照すること。</u></p> <p>3) <u>血小板減少 (50,000/<math>\mu</math>L 未満), 血栓性血小板減少性紫斑病 (頻度不明<sup>注3)</sup> : 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, &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;の項を参照すること。</u></p> <p>4) <u>再生不良性貧血, 汎血球減少 (頻度不明<sup>注3)</sup> : 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, &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;の項を参照すること。</u></p> <p>5) <u>間質性肺炎, 肺浸潤, 呼吸困難 (頻度不明<sup>注3)</sup> : 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ただちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。</u></p> <p>6) <u>うつ病, 自殺念慮, 自殺企図 (頻度不明<sup>注3)</sup> : 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ただちに連絡するよう注意を与えること。</u></p> <p>7) <u>肝炎の増悪, 肝機能障害 (頻度不明<sup>注3)</sup> : 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) <math>\geq</math> 500 IU/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。</u></p> <p>8) <u>自己免疫現象 (頻度不明<sup>注3)</sup> : 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。</u></p> <p>9) <u>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<sup>注3)</sup> : 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。</u></p> <p>10) <u>敗血症 (頻度不明<sup>注3)</sup> : 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。</u></p> <p>11) <u>脳出血 (頻度不明<sup>注3)</sup> : 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。</u></p> <p>12) <u>脳梗塞, 肺塞栓症 (頻度不明<sup>注3)</sup> : 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。</u></p> <p>13) <u>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) (頻度不明<sup>注3)</sup> : 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。</u></p>	<p>本剤とリバビリン併用の国内臨床試験成績を追加した</p> <p>(1) 本剤とリバビリン併用の国内臨床試験成績及び海外の CDS に基づいて追加した</p>

使用上の注意（案）		設定理由	
<p>14) <b>糖尿病</b>（頻度不明<sup>注3)</sup>）：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。</p> <p>15) <b>甲状腺機能異常</b>（頻度不明<sup>注3)</sup>）：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。</p> <p>16) <b>乾癬</b>（頻度不明<sup>注3)</sup>）：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。</p> <p>17) <b>急性腎不全、ネフローゼ症候群</b>（頻度不明<sup>注3)</sup>）：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。</p> <p>18) <b>消化管出血</b>（下血、血便等）、<b>消化性潰瘍</b>、<b>虚血性大腸炎</b>（頻度不明<sup>注3)</sup>）：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。</p> <p>19) <b>ショック</b>（頻度不明<sup>注3)</sup>）：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。</p> <p>20) <b>網膜症</b>（頻度不明<sup>注3)</sup>）：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。</p>			
<p>(2) <b>その他の副作用</b>            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。</p>		<p>本剤とリバビリン併用の国内臨床試験及びコペガスの海外添付文書に基づき以下の基準で作成した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・国内臨床試験で2%以上認められた副作用。</li> <li>・国内臨床試験で2%未満であるが、海外添付文書に記載のある副作用。</li> </ul> <p>なお、海外添付文書に記載があるものの、国内臨床試験で認められていない副作用を「頻度不明」として記載した。</p>	
	頻度不明 <sup>注3)</sup>	10%以上	10%未満
発熱及びインフルエンザ様症状	脱力	発熱（73.4%） <sup>注4)</sup> 、倦怠感（69.3%）、頭痛（62.8%）、関節痛（38.2%）、筋痛（22.1%）、悪寒	
消化器	膵炎（腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇） <sup>注5)</sup> 、嚥下障害	食欲減退（43.2%）、腹痛（31.7%）、下痢・軟便（31.2%）、嘔気（24.1%）、腹部不快感（22.1%）、便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、味覚異常	腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、口渇、舌痛、口内乾燥、舌炎
筋・骨格	骨痛、筋骨格痛、筋炎	背部痛（29.6%）	頸部痛、筋硬直、四肢痛、筋痙攣、筋脱力、関節炎
精神・神経系	末梢性ニューロパシー、記憶障害、気分変動、神経過敏、攻撃性、性欲減退、悪夢、嗜眠	めまい（36.7%）、睡眠障害（不眠症）（30.2%）	易刺激性、うつ病、不安、異常感覚、傾眠、集中力低下、感覚減退、不快感、神経痛、嗅覚錯誤、振戦、知覚過敏、失神
皮膚 <sup>注6)</sup>	光線過敏症	そう痒症（60.3%）、脱毛症（46.2%）、発疹（40.7%）、湿疹（26.1%）、紅斑、皮膚乾燥	皮膚炎、蕁麻疹、多汗、寝汗、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬

使用上の注意 (案)			設定理由
血液		白血球減少 (92.5%), 好中球減少 (89.4%), ヘモグロビン減少 (84.9%), 赤血球減少 (82.9%), ヘマトクリット減少 (81.4%), 血小板減少 (73.4%), リンパ球減少 (65.8%)	貧血, 好酸球増多, PTT 延長
循環器		胸痛, 動悸	潮紅, 高血圧
肝臓 <sup>注6)</sup>	胆管炎, 脂肪肝	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, $\gamma$ -GTP 上昇, ビリルビン上昇	LDH 上昇, Al-P 上昇
腎臓			蛋白尿陽性, 血尿陽性, 頻尿, 排尿障害, 尿路結石
呼吸器		咳嗽 (36.7%), 鼻・咽頭炎 (27.1%), 咽喉頭痛 (23.6%), 鼻漏, 喀痰, 呼吸困難	鼻出血, 嘔声, 鼻閉, 咽頭不快感, 副鼻腔炎, 咽頭紅斑
眼	角膜潰瘍, 霧視		眼痛, 網膜の微小循環障害 <sup>注7)</sup> , 眼の炎症 (結膜炎, 角膜炎等), 結膜充血, 網膜出血, 眼の異常感, 眼乾燥
その他	無力症, 勃起機能不全	注射部位反応 (71.4%) <sup>注8)</sup> , トリグリセライド上昇 (28.6%), 体重減少 (22.6%), 電解質異常 (カルシウム, リン等) (25.6%), 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	TSH 減少, 血糖上昇, 冷感, 血中アルブミン減少, T <sub>4</sub> 上昇・減少, 浮腫, T <sub>3</sub> 上昇, 痔出血, 耳鳴, 疼痛, 胸部不快感, 耳痛, 耳閉感, 尿糖陽性, 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
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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, 潰瘍等をみることもある。</p>			
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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。</p>			変更なし

使用上の注意 (案)	設定理由
<p><b>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</b>  <u>＜本剤単独の場合＞</u>            (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 <math>\alpha</math>-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(6.5 mg/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)。]</p> <p><u>＜リバビリンとの併用の場合＞</u>            (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:10 mg/kg/日, ウサギ:1.0 mg/kg/日)及び胚・胎児致死作用(ラット:10 mg/kg/日, ウサギ:1.0 mg/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。[リバビリンの動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]</p>	<p>本剤単独の場合とリバビリン併用の場合の注意事項を明記した。            本剤単独の場合            (1), (2) 変更なし</p> <p>リバビリンとの併用の場合            (1) 動物実験において, 催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められたことから設定した。            (2) 動物実験において, 本剤の乳汁中への移行が認められたことから設定した。</p>
<p><b>7. 小児等への投与</b>            (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。]</p>	<p>変更なし</p>
<p><b>8. 適用上の注意</b>            (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。</p>	<p>変更なし</p>
<p><b>9. その他の注意</b>            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。</p>	<p>本剤とリバビリン併用の国内臨床試験成績を追加した。</p>