

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ペグインターフェロン- α -2a製剤

ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 注

ペガシス[®]皮下注90 μ g

ペガシス[®]皮下注180 μ g

PEGASYS[®] for Subcutaneous Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	ペガシス皮下注 90 μ g： 1 バイアル（1.0mL）中にペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）90 μ g（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）を含有する。 ペガシス皮下注 180 μ g： 1 バイアル（1.0mL）中にペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）180 μ g（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）を含有する。
一般名	和名：ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Peginterferon Alfa-2a（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2003年10月16日 薬価基準収載年月日：2003年12月12日 販売開始年月日：2003年12月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2021 年 4 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績.....	13
6. RMP の概要	3		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 一般名	4	2. 薬理作用	21
3. 構造式又は示性式.....	4		
4. 分子式及び分子量.....	5	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	5	1. 血中濃度の推移.....	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	25
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	25
1. 物理化学的性質	6	5. 分布	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 代謝.....	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	7. 排泄	27
		8. トランスポーターに関する情報.....	27
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	27
1. 剤形	7	10. 特定の背景を有する患者	27
2. 製剤の組成.....	7	11. その他	27
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	1. 警告内容とその理由.....	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	2. 禁忌内容とその理由.....	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
9. 溶出性.....	8	5. 重要な基本的注意とその理由	29
10. 容器・包装	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
11. 別途提供される資材類	9	7. 相互作用.....	35
12. その他	9		

8. 副作用.....	36	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	47	1. 主な外国での発売状況.....	56
10. 過量投与.....	47	2. 海外における臨床支援情報.....	59
11. 適用上の注意.....	47		
12. その他の注意.....	47	XIII. 備考	
		1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	63
IX. 非臨床試験に関する項目		2. その他の関連資料.....	63
1. 薬理試験.....	49		
2. 毒性試験.....	50		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分.....	52		
2. 有効期間.....	52		
3. 包装状態での貯法.....	52		
4. 取扱い上の注意.....	52		
5. 患者向け資材.....	52		
6. 同一成分・同効薬.....	52		
7. 国際誕生年月日.....	52		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日.....	52		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容.....	52		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	53		
11. 再審査期間.....	54		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	54		
13. 各種コード.....	54		
14. 保険給付上の注意.....	54		
XI. 文献			
1. 引用文献.....	55		
2. その他の参考文献.....	55		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ペガシス皮下注〔ペグインターフェロン アルファ-2a : PEG-IFN α -2a 製剤〕は、母化合物である遺伝子組換えインターフェロン α -2a (rIFN α -2a) に分子量約 40kDa の分枝型ポリエチレングリコール (PEG) 1 分子を化学修飾した化合物である。

PEG 化タンパク製剤の臨床的有用性については、1970 年から検討されていた。ロシユグループでは、1980 年代に入り、IFN の薬物動態と薬力学的特性の向上を目的とし、PEG-IFN の開発に着手した。開発段階で、さまざまな分子量での PEG 化が検討されたが、最終的に約 40kDa の分枝型 PEG 分子を共有結合した化合物において、rIFN α -2a^{*}に比較し、薬物動態と薬力学的作用の改善を確認できたために、臨床用医薬品として製品化した。

※ rIFN α -2a : ロフェロン A (承認整理済)

ペガシス皮下注 90 μ g、180 μ g (以下ペガシス) の臨床試験は、多施設共同非盲検無作為化試験として、本邦の第 II 相臨床試験および海外の 2 試験を実施した。これらの試験成績から、本剤の週 1 回皮下投与で C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対する有用性が認められ、厚生労働省より優先審査品目に指定され、2003 年 10 月に承認された。

次に、リバビリン併用療法について、本邦の第 III 相臨床試験および海外での 2 試験を実施した。これらの試験成績から、厚生労働省より優先審査品目に指定され、2007 年 1 月に C 型慢性肝炎^{*}におけるウイルス血症の改善に対するリバビリン製剤「コペガス錠 200mg」(以下コペガス) との併用療法の効能追加が承認された。患者の病態に応じて、単独投与またはコペガス併用投与の選択が可能となり、C 型慢性肝炎治療に対するペグインターフェロン治療の選択肢が広がった。

^{*}「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」および「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」

また、C 型代償性肝硬変に対して、本邦の第 II/III 相臨床試験および一般臨床試験を実施した。これらの試験成績から、厚生労働省より優先審査品目に指定され、2011 年 7 月に C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対するコペガスとの併用療法の効能追加が承認された。肝硬変の患者に対して、genotype やウイルス量にかかわらず、ペグインターフェロンとリバビリンとの併用療法が可能となった^{**}。

^{**} 承認された用法・用量は、「1 回 90 μ g を週 1 回、皮下に投与する」である。

さらに、B 型慢性活動性肝炎に対して、本邦の第 II/III 相臨床試験および海外での 3 試験を実施した。これらの試験成績から、厚生労働省より優先審査品目に指定され、2011 年 9 月に B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善に対する効能追加が承認された。ペグインターフェロン製剤としては国内で初めての適応取得であり、HBe 抗原陽性、HBe 抗原陰性のいずれの B 型慢性活動性肝炎患者に対しても 48 週間での治療が可能となった。

なお、コペガスの販売中止に伴い、2021 年 4 月に効能又は効果のうちリバビリンとの併用療法を削除し、「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」及び「B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」となった。

2. 製品の治療学的特性

(1) 週 1 回の投与で治療が可能である。

(2) C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善において、主要評価項目である投与終了後 24 週時におけるウイルス学的効果 (HCV-RNA 陰性化) および生化学的効果 (ALT (GPT) 正常化) の総合評価^{*1}は、rIFN α -2a 群で 15.3% [95%CI: 7.2~27.0%] (9/59)、ペガシス 90 μ g 群で 20.3% [95%CI: 11.0~32.8%] (12/59)、ペガシス 180 μ g 群で 26.2% [95%CI: 18.7~35.0%] (32/122) であり、ペガシス 180 μ g 群における反応のオッズと rIFN α -2a 群における反応のオッズの比は 1.98 [95%CI: 0.88~4.44] だった。また、ペガシス 180 μ g 群と 90 μ g 群の総

合評価（有効率）は用量依存的だった。

※1 総合評価：本試験では投与開始日の ALT（GPT）値が正常であった場合、「判定不能」として評価に加えた。判定不能例は rIFN α -2a 群 15 例、ペガシス 90 μ g 群 15 例、ペガシス 180 μ g 群 36 例だった。

（V-5. 臨床成績参照）

- (3) B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善において国内第 II/III 相臨床試験（HBe 抗原陽性例における検討）〔非劣性試験〕を実施し、主要評価項目である投与終了後 24 週時の複合評価の有効率〔95%CI〕は、ペガシス 90 μ g・24 週群 4.9%〔0.6～16.5%〕、ペガシス 90 μ g・48 週群 17.1%〔7.2～32.1%〕、ペガシス 180 μ g・24 週群 9.8%〔2.7～23.1%〕、ペガシス 180 μ g・48 週群 19.5%〔8.8～34.9%〕、HLBI・24 週群 7.0%〔1.5～19.1%〕だった。ペガシス 24 週併合群※2、ペガシス 48 週併合群※2 および HLBI 群の有効率〔95%CI〕は、それぞれ 7.3%〔2.7～15.2%〕、18.3%〔10.6～28.4%〕 および 7.0%〔1.5～19.1%〕だった。HLBI 群との有効率の差〔95%CI〕は、ペガシス 24 週併合群、ペガシス 48 週併合群で、それぞれ 0.3%〔-9.1～9.8%〕、11.3%〔0.0～22.6%〕であり、ペガシス 48 週併合群では 95%CI が非劣性マージンの-7%を上回ったことから HLBI 群との非劣性が示されたが、24 週投与については非劣性は示されなかった。以上の結果より、ペガシスは 48 週投与において、HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎における有効性が示された。

（V-5. 臨床成績参照）

- (4) 副作用（臨床検査値の異常を含む）は、以下の通りである。

（VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目参照）

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：

国内臨床試験において、安全性評価の対象となった 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%）、けん怠感 171 件（61.3%）等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少 220 件（78.9%）、血小板減少 209 件（74.9%）、白血球減少 203 件（72.8%）等であった。（効能追加承認時）

製造販売後調査等（使用成績調査、特定使用成績調査、市販後臨床試験、製造販売後臨床試験）において、安全性評価の対象となった 2382 例中、臨床検査値の異常を含む副作用が 1560 例に認められた。

主な副作用は、発熱 296 件（12.4%）、けん怠感 291 件（12.2%）、そう痒症 160 件（6.7%）等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、血小板減少 624 件（26.2%）、好中球減少 495 件（20.8%）、白血球減少 328 件（13.8%）等であった。（再審査終了時：2013 年 9 月）

B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善：

国内臨床試験において、安全性評価の対象となった 225 例全例において、副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。

主な副作用は、発熱 161 件（71.6%）、頭痛 147 件（65.3%）、けん怠感 142 件（63.1%）等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少 191 件（84.9%）、白血球減少 149 件（66.2%）、ALT（GPT）増加 115 件（51.1%）等であった。（効能追加承認時）

特定使用成績調査において、安全性評価の対象となった 536 例中、臨床検査値の異常を含む副作用が 256 例に認められた。

主な副作用は、発熱 51 例（9.5%）、けん怠感 26 例（4.9%）、頭痛 22 例（4.1%）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 74 例（13.8%）、血小板減少 72 例（13.4%）、白血球減少 52 例（9.7%）等であった。（再審査終了時：2018 年 3 月）

重大な副作用として、間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難、うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少（2,000/ μ L 未満）、血小板減少（50,000/ μ L 未満）、貧血、赤芽球癆、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）、肝炎の増悪、肝機能障害、自己免疫現象、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、敗血症、脳出血、脳梗塞、肺塞栓症、意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状（特に高齢者）、糖尿病〔1 型及び 2 型〕、甲状腺機能異常、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑、乾癬、急性腎障害、ネフローゼ症候群、消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、虚血性大腸炎、ショック、網膜症が報告されている。

電子化された添付文書の副作用および臨床成績の安全性を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ペガシス®皮下注 90 μg、ペガシス®皮下注 180 μg

(2) 洋名

PEGASYS® for Subcutaneous Injection 90μg、PEGASYS® for Subcutaneous Injection 180μg

(3) 名称の由来

PEG 合成品⇒PEG+Synthesis (合成) ⇒PEGASYS

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ペグインターフェロン アルファ - 2a (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Peginterferon Alfa-2a (Genetical Recombination) (JAN)

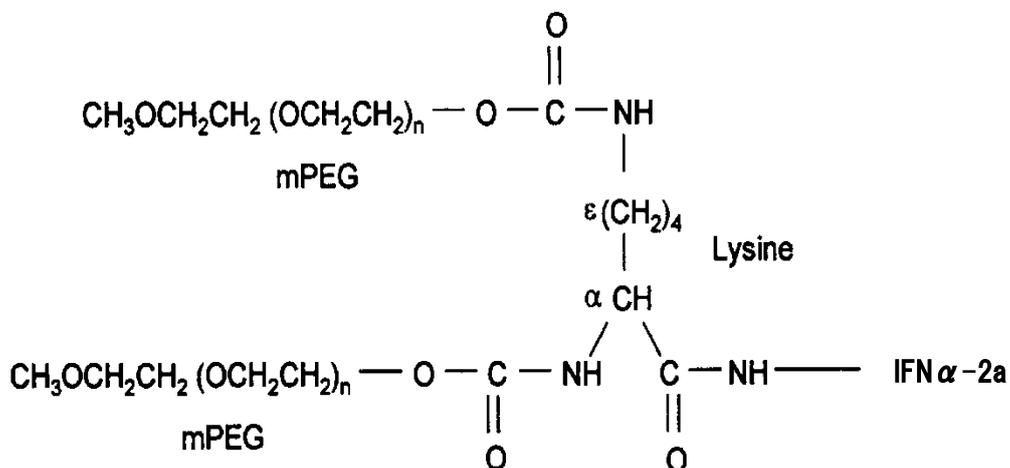
peginterferon alfa-2a (INN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

ペグインターフェロン アルファ - 2a の構造式：



rIFN α -2a の構造式 :

1 Cys-Asp-Leu-Pro-Gln-Thr-His-Ser-Leu-Gly-Ser-Arg-Arg-Thr-Leu-Met-Leu-Leu-Ala-Gln-
21 Met-Arg-Lys-Ile-Ser-Leu-Phe-Ser-Cys-Leu-Lys-Asp-Arg-His-Asp-Phe-Gly-Phe-Pro-Gln-
41 Glu-Glu-Phe-Gly-Asn-Gln-Phe-Gln-Lys-Ala-Glu-Thr-Ile-Pro-Val-Leu-His-Glu-Met-Ile-
61 Gln-Gln-Ile-Phe-Asn-Leu-Phe-Ser-Thr-Lys-Asp-Ser-Ser-Ala-Ala-Trp-Asp-Glu-Thr-Leu-
81 Leu-Asp-Lys-Phe-Tyr-Thr-Glu-Leu-Tyr-Gln-Gln-Leu-Asn-Asp-Leu-Glu-Ala-Cys-Val-Ile-
101 Gln-Gly-Val-Gly-Val-Thr-Glu-Thr-Pro-Leu-Met-Lys-Glu-Asp-Ser-Ile-Leu-Ala-Val-Arg-
121 Lys-Tyr-Phe-Gln-Arg-Ile-Thr-Leu-Tyr-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Tyr-Ser-Pro-Cys-Ala-Trp-
141 Glu-Val-Val-Arg-Ala-Glu-Ile-Met-Arg-Ser-Phe-Ser-Leu-Ser-Thr-Asn-Leu-Gln-Glu-Ser-
161 Leu-Arg-Ser-Lys-Glu

4. 分子式及び分子量

分子式 : インターフェロン アルファ - 2a (遺伝子組換え) :



分枝ポリエチレングリコール :

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

分子量 : 約 60,000

インターフェロン アルファ - 2a (遺伝子組換え) : 分子量 19,236.87

分枝ポリエチレングリコール : 分子量約 40,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : PEG-IFN α -2a

開発番号 : Ro25-8310

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色澄明の液である。
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH：5.5～6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	期 間	試験結果
長期保存試験	-70℃	ポリプロピレン容器	1、3、6、9、12、 18、24箇月	変化なし (100%*)
加速試験	5℃	ポリプロピレン容器	1、3、6、9、12、 18、24箇月	変化なし (100%*)
苛酷試験	25℃/ 60%RH	ポリプロピレン容器	1、3、6、9、12箇月	PEG-IFN含量の経時的な減少を認め、6カ月以降の保存では規格値下限を逸脱した。(3カ月：89%*、6カ月：67%*)

試験項目：性状、pH、PEG-IFN たん白質含量、純度試験、力価試験

*開始時を 100%として最終月の PEG-IFN たん白質含量の残存率を表示した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- (1) 抗ウイルス活性による。
- (2) SDS ゲル電気泳動法による。

定量法：

- (1) たん白質含量
280nm における吸光度測定法により、たん白質含量を求める。
- (2) 力価
試料の VSV（水疱性口内炎ウイルス）による MDBK 細胞（ウシ腎臓由来株化細胞）に対する細胞変性抑制効果を測定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色～微黄色の澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～6.5

浸透圧比：1.2～1.5（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素ガス

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ペガシス皮下注 90 μ g	ペガシス皮下注 180 μ g
有効成分	1 バイアル（1.0mL）中 ペグインターフェロン アルファ・2a （遺伝子組換え） ^{注1)} 90 μ g ^{注2)}	1 バイアル（1.0mL）中 ペグインターフェロン アルファ・2a （遺伝子組換え） ^{注1)} 180 μ g ^{注2)}
添加剤	1 バイアル（1.0mL）中 ベンジルアルコール 10.0mg ポリソルベート 80 0.05mg 酢酸ナトリウム水和物 2.617mg 氷酢酸 0.0462mg 塩化ナトリウム 8.0mg （pH調節剤） 酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量	

注 1) 本剤は、大腸菌を用いて製造される。

注 2) インターフェロン アルファ・2a（遺伝子組換え）として

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

未修飾 rIFN α -2a 等

6. 製剤の各種条件下における安定性

ペガシス皮下注 90 μ g

	保存条件	保存形態	期 間	試験結果
長期保存試験	5°C	最終製品 (バイアル)	48箇月	変化なし (96%*)
加速試験	25°C/ 60%RH	最終製品 (バイアル)	6箇月	たん白質含量のわずかな減少を認めたが、規格値以内であった。(89%*)
	15°C	最終製品 (バイアル)	12箇月	変化なし (97%*)

測定項目：性状、pH、不溶性微粒子、PEG-IFN たん白質含量、純度試験、ベンジルアルコール含量、力価試験 等

* 開始時を 100%として PEG-IFN たん白質含量の残存率を表示した。

ペガシス皮下注 180 μ g

	保存条件	保存形態	期 間	試験結果
長期保存試験	5°C	最終製品 (バイアル)	48箇月	変化なし (94%**)
加速試験	25°C/ 60%RH	最終製品 (バイアル)	6箇月	たん白質含量の経時的な減少を認めたが、規格値以内であった。(90%**)
	15°C	最終製品 (バイアル)	12箇月	たん白質含量の経時的な減少を認めたが、規格値以内であった。(97%**)
光安定性試験	—	最終製品* (バイアル)	総照度：120万lux・hr以上 及び 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ² 以上	たん白質含量の減少を認め たが、規格値以内であっ た。(97%**)

測定項目：性状、pH、不溶性微粒子、PEG-IFN たん白質含量、純度試験、ベンジルアルコール含量、力価試験 等

* 対照はバイアルをアルミ箔で覆い、紙箱に入れて遮光した。

** 開始時を 100%として PEG-IFN たん白質含量の残存率を表示した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

<参考>

【使用上の注意】14 適用上の注意

14.1.1 本剤は他の製剤との混注を行わないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ペガシス皮下注 90 μ g : 1mL \times 1 バイアル

ペガシス皮下注 180 μ g : 1mL \times 1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色透明のガラス製バイアル

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
- B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善〉

5.1 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、慢性肝炎であることを確認すること。

〈B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善〉

5.2 HBV-DNA 量の測定等によりウイルスの増殖を確認すること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変を伴わない慢性活動性肝炎であることを確認すること。また、ガイドライン等、最新の情報を参照し、本剤の使用が適切と判断される患者に投与すること。

〈解説〉

5.1 及び 5.2 本剤は、C型慢性肝炎、B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善のための薬剤である。本剤の効能又は効果以外の肝炎への使用を避けるための注意として記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善〉

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）1回 180 μ g（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）を週1回、皮下に投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

〈B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善〉

使用にあたっては、HBV-DNA 量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。

通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）1回 90 μ g（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）を週1回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA 量等に応じて、1回の投与量を 180 μ g とすることができる。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5（3）用量反応探索試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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週を超えて本剤を投与した場合の有効性・安全性は確立していない。

7.2 C型慢性肝炎において、本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、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。

7.3 B型慢性活動性肝炎において、本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。本剤による標準的な治療期間は48週間である。[17.1.2参照]

7.4 B型慢性活動性肝炎において、本剤の投与量として 180 μ g を選択する際には、患者の年齢、HBV-DNA 量、臨床効果、副作用の程度等を考慮しながら慎重に決定すること。

7.5 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。

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

7.6 本剤の減量又は中止を必要とする中等度から重度の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されているので、重度の副作用を発現する可能性の高い患者又は投与開始前の臨床検査値が上記の基準に近い患者では、投与開始から 2 週間は原則入院させること。[9.1.1-9.1.9、9.2、9.3 参照]

7.7 本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること。ただし、血小板数が 25,000/ μ L 未満を示した場合は、本剤による治療の中止を考慮すること。[8.1-8.3、9.1.6、9.1.9、11.1.3、11.1.4 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	本剤
好中球数	750/ μ L 未満	90 μ g に減量
	500/ μ L 未満	中止
血小板数	50,000/ μ L 未満	90 μ g に減量
	25,000/ μ L 未満	中止
ヘモグロビン量	8.5g/dL 未満	中止

B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	本剤
好中球数	750/ μ L 未満	半量に減量
	500/ μ L 未満	中止
血小板数	50,000/ μ L 未満	半量に減量
	25,000/ μ L 未満	中止
ヘモグロビン量	8.5g/dL 未満	中止

<解説>

- 7.1 国内臨床試験において、48 週を超えて本剤を投与した場合の有効性・安全性は確認されていないため記載した。
- 7.2 C 型慢性肝炎患者に対する国内第 II 相臨床試験において、投与終了後 24 週時のウイルス学的効果が有効となった症例について、HCV-RNA の初回陰性化時期との関係性を評価した結果を下表に示した。
- rIFN α -2a 群においては、有効例全例が投与 4 週時までに初回陰性化が認められた。一方、PEG-IFN 180 μ g 群においては、有効例のうち、92.9% (39/42) が投与 4 週時までに、97.6% (41/42) が投与 8 週時までに HCV-RNA の陰性化が認められ、有効例全例が投与 20 週目までに陰性化していた。

有効例における HCV-RNA 初回陰性化時期

投与群	rIFN α -2a 9MIU		PEG-IFN 90 μ g		PEG-IFN 180 μ g	
	例数	陰性化例/有効例	例数	陰性化例/有効例	例数	陰性化例/有効例
有効例	12		15		42	
初回陰性化時期						
4 週	12	100%	10	66.7%	39	92.9%
8 週			1	6.7%	2	4.8%
12 週			1	6.7%		
16 週			1	6.7%		
20 週			1	6.7%	1	2.4%
24 週						
28 週			1	6.7%		

- 7.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の HBe 抗原陽性の B 型慢性活動性肝炎患者において、PEG-IFN48 週間投与併合群 (90 μ g 48 週間投与群+180 μ g 48 週間投与群) は、インターフェロン α アルファ (NAMALWA) 6MIU 週 3 回 24 週間投与群に対し、投与終了後 24 週時の複合評価の有効率で非劣性が証明され、PEG-IFN24 週間投与併合群 (90 μ g 24 週間投与群+180 μ g 24 週間投与群) では証明されなかった。また、PEG-IFN48 週間投与併合群及び PEG-IFN24 週間投与併合群の複合評価の有効率は、それぞれ 18.3%及び 7.3%であった。このことから、HBe 抗原陽性の B 型慢性活動性肝炎患者において 48 週間投与による有効性が示された。また、HBe 抗原陰性の B 型慢性活動性肝炎患者における HBV-DNA 4.3Log copies/mL 未満の達成率及び ALT 40IU/L 以下の達成率は、PEG-IFN 90 μ g 週 1 回 48 週間投与を行った場合では、それぞれ 37.5% (12/32 例) 及び 68.8% (22/32 例) であり、本剤 180 μ g 週 1 回 48 週間投与を行った場合では、それぞれ 37.9% (11/29 例) 及び 65.5% (19/29 例) であった。このことから、48 週間投与による有効性が示された。以上より、「B 型慢性活動性肝炎において、本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。本剤による標準的な治療期間は 48 週間である (「V-5. 臨床成績」の項参照。)」とした。
- 7.4 B 型慢性活動性肝炎を対象とした国内臨床試験において、患者背景や観察項目によっては 180 μ g 投与群で、90 μ g 投与群より高い効果が認められた結果が確認された。HBe 抗原陽性患者の場合において、35 歳以上の患者では 180 μ g 投与群で 4 例に有効性が認められたのに対し、90 μ g 投与群では認められず、HBs セロコンバージョンは 180 μ g 投与群で 2 例に認められたのに対し、90 μ g 投与群では認められなかった。HBe 抗原陰性患者の場合においては、副次的評価項目である投与終了時の HBV-DNA 4.3 Log copies/mL 未満の達成率が、90 μ g 48 週投与群で 78.1% (25/32) であったのに対し、180 μ g 48 週投与群では 93.1% (27/29) であり、投与中の HBV-DNA 定量値の推移において、180 μ g 投与群では 90 μ g 投与群より HBV-DNA 量が低く推移し、高いウイルス抑制効果が得られた。さらに、投与終了後の観察期間にウイルス量が検出限界以下に低下し、その状態が最終観察時以降も持続した患者が 180 μ g 48 週間投与群で認められたが、90 μ g 48 週間投与群では認められなかった。そのため、B 型慢性活動性肝炎において、180 μ g の投与も考慮すべきと判断したが、本剤の投与量として 180 μ g を選択する際には、患者の年齢、HBV-DNA 量、臨床効果、副作用の程度等を考慮しながら慎重に決定する必要がある。
- 7.5 重度の副作用の発現を防ぐため、本剤投与開始時に注意すべき臨床検査値について記載した。好中球数、血小板数の基準は、国内又は国外の臨床試験における除外基準として設定された検査値である。ヘモグロビン量の基準については特に定められていなかったため、国外添付文書に基づき設定した。本剤の投与を開始する前に、必ず血液検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量のいずれかの投与前値が、それぞれ 1,500/ μ L 未満、90,000/ μ L 未満、10g/dL 未満の場合には、本剤による治療は開始しないこと。
- 7.6 重度の副作用の発現を防ぐため、投与開始前の血液検査の結果、患者の好中球数、血小板数、ヘモグロビン量のいずれかが投与前の基準値に近い患者や、慎重に投与すべき患者で症状が安定していないなど、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必要がある。国外の添付文書では、投与前値の参考として次の検査値についての注意も記載されている。
血清クレアチニン：正常上限値の 1.5 倍未満
甲状腺刺激ホルモン (TSH)、サイロキシシン (T₄)：
正常値あるいは甲状腺機能が適切にコントロールされていること。
- 7.7 好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少については、自覚症状などで異常に気づきにくい場合、重度の副作用に至るおそれがある。定期的な臨床検査によって早期に異常を把握し、適切な対応を行う必要があるために設定した。好中球数、血小板数については、国内臨床試

験における減量、中止基準を記載した。ヘモグロビン量の中止基準は、国内において設定されていなかったことから、国外添付文書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記載した。

- ・本邦ではリバビリンとの併用投与については承認されていない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」は2009年3月以前の承認であるため該当しない。

「B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」の臨床データパッケージ（評価資料）

試験名 (試験 No.)	試験デザイン	投与方法 投与経路	投与 期間	投与 例数
国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JV20015)	無作為化 並行群間 多施設共同 部分盲検	PEG-IFN : 90、180 μ g 週1回皮下投与 インターフェロン α 2a (NAMALWA) : 6MIU 週3回皮下投与	24週 又は 48週	268

(2) 臨床薬理試験¹⁾

健康成人男子36名にペグインターフェロン α 2a (以後 PEG-IFN) 90、180 及び 270 μ g を各投与群12名ずつ、単回皮下投与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、PEG-IFN 初回投与時の体内動態は線形性を示すことが示唆された。

安全性においては、発現した有害事象はいずれも既存のインターフェロン製剤で予測されるものであり、有害事象の発現件数は用量依存的に増加した。主な有害事象は、発熱、リンパ球減少、頭痛、血小板減少、熱感、筋肉痛、悪寒、CRP 上昇、好中球数減少であった。また、重篤な有害事象として、270 μ g 群の1例において「リンパ節の腫脹」、「リンパ節の痛み」による入院期間の延長が認められたが、特に治療の必要なく経過観察にて消失した。

- ・承認された用法及び用量はC型慢性肝炎においては1回180 μ g を週1回皮下投与である。また、B型慢性活動性肝炎においては1回90 μ g を週1回皮下投与、年齢、HBV-DNA 量等に応じて、1回180 μ g とすることができる。

(3) 用量反応探索試験²⁾

インターフェロン未治療のC型慢性肝炎患者240例を対象に試験が実施された。用法・用量はPEG-IFN 90 μ g (59例) または180 μ g (122例) の皮下投与 (週1回48週間) と設定され、対照群として rIFN α -2a を9MIU (59例) の筋肉内投与 (週6回2週間その後週3回22週間) が設定された。

有効性について投与終了後24週時のウイルス学的効果 (以下ウイルス学的効果) を評価した結果、180 μ g 群の有効率は36.1% (44/122) であり、90 μ g 群で27.1% (16/59)、rIFN α -2a 群で20.3% (12/59) と、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、本剤は高ウイルス量 (≥ 100 KIU/mL) の症例に高い効果が認められ、ジェノタイプ1bかつ高ウイルス量の症例に対するウイルス学的効果は、rIFN α -2a 群で5.9% (2/34) であったのに対し、90 μ g 群では12.5% (4/32)、180 μ g 群では15.5% (11/71) であり、ジェノタイプ2の高ウイルス量の症例に対しても、180 μ g 群は76.2% (16/21) と rIFN α -2a 群の28.6% (4/14) に比し高い効果が認められた。一方、低ウイルス量の症例に対しては、ジェノタイプに関わらず各投与群間で有効性に差は認められなかった。

また、抗インターフェロン抗体は180 μ g 群、90 μ g 群及び rIFN α -2a 群でそれぞれ7.4%、3.8%及び24.5%の発現率であった。

有害事象又は臨床検査値異常の発現率はPEG-IFN 群と rIFN α -2a 群いずれの投与群も100%

であり、ほとんどの有害事象は因果関係が否定できない副作用であった。180 μ g 群においては中等度以上の副作用の発現率が 49.6%と rIFN α -2a 群の 94.6%の約半数であった。主な有害事象は、発熱、頭痛、けん怠感、好中球減少、血小板減少などであり、rIFN α -2a 群で発現したものと同様であった。また、rIFN α -2a 群に比し、発熱、悪寒、けん怠感などのインフルエンザ様症状の発現率は本剤投与群で低く、本剤投与群においては皮膚炎などの皮膚症状が rIFN α -2a 群に比し多く認められた。臨床検査値異常ではリンパ球減少、血小板数減少、赤血球減少が rIFN α -2a 群に比し本剤投与群で多く認められたが、重篤な有害事象を伴うものではなく、いずれも投与中止または終了後回復した。

以上の成績から、本剤の国内における有効性及び安全性が示され、本剤 180 μ g は国内において有効かつ安全に使用できる用量と考えられた。

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<B型慢性活動性肝炎患者に対する成績>³⁾

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

HBe 抗原陽性の B 型慢性活動性肝炎患者に対してはインターフェロン アルファ (NAMALWA) 6MIU 週 3 回 24 週間投与を対照に実施し、PEG-IFN 90 μ g 又は 180 μ g を週 1 回 24 週間又は 48 週間投与した。

HBe 抗原陰性の B 型慢性活動性肝炎患者に対しては PEG-IFN 90 μ g 又は 180 μ g を週 1 回 48 週間投与した。

HBe 抗原陽性患者における有効性について、投与終了後 24 週時の HBe セロコンバージョン、HBV-DNA 5.0Log copies/mL 未満の達成及び ALT 40IU/L 以下の達成の複合評価有効率は、PEG-IFN24 週間投与併合群 (90 μ g 24 週間投与群+180 μ g 24 週間投与群)、PEG-IFN48 週間投与併合群 (90 μ g 48 週間投与群+180 μ g 48 週間投与群) 及びインターフェロン アルファ (NAMALWA) 投与群で、それぞれ 7.3% (6/82)、18.3% (15/82) 及び 7.0% (3/43) であった。PEG-IFN48 週間投与併合群とインターフェロン アルファ (NAMALWA) 投与群との差 (95% 信頼区間) は 11.3% (0.0 - 22.6) であり、下限値 0.0 は非劣性限界値の -7.0 を上回り、非劣性が検証された。

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

また、HBe 抗原陰性患者における有効性について、HBV-DNA 4.3Log copies/mL 未満の達成率及び ALT 40IU/L 以下の達成率は、PEG-IFN 90 μ g 週 1 回 48 週間投与を行った場合では、それぞれ 37.5% (12/32) 及び 68.8% (22/32) であり、PEG-IFN 180 μ g 週 1 回 48 週間投与を行った場合では、それぞれ 37.9% (11/29) 及び 65.5% (19/29) であった。

HBe 抗原陽性患者における安全性について、副作用は全例に発現し、発現件数は PEG-IFN 180 μ g 48 週投与群、90 μ g 48 週投与群、180 μ g 24 週投与群及び 90 μ g 24 週投与群で、それぞれ 645 件 (41 例)、515 件 (41 例)、503 件 (41 例) 及び 386 件 (41 例) であった。

また、HBe 抗原陰性患者における安全性について、副作用は全例に発現し、発現件数は PEG-IFN 180 μ g 48 週投与群及び 90 μ g 48 週投与群で、それぞれ 461 件 (29 例) 及び 412 件 (32 例) であった。

本試験全体における PEG-IFN 投与による主な副作用は、発熱 161 件 (71.6%)、頭痛 147 件 (65.3%)、けん怠感 142 件 (63.1%) 等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少 191 件 (84.9%)、白血球減少 149 件 (66.2%)、ALT (GPT) 増加 115 件 (51.1%) 等であった。副作用別発現頻度の詳細については、「VIII-8. 副作用 <参考情報> 項目別副作用発現頻度」の項を参照のこと。

<参考>

米国中心のC型慢性肝障害患者に対する第Ⅲ相臨床試験⁴⁾

インターフェロン未治療のC型慢性肝障害患者（C型慢性肝炎及び代償性肝硬変を含む）を対象に、PEG-IFN 135 μ g及び180 μ g週1回皮下投与またはrIFN α -2a 3MIU週3回皮下投与による非盲検無作為化48週間投与試験が実施された。

有効性においては、180 μ g群、135 μ g群及びrIFN α -2a群のウイルス学的効果はそれぞれ27.6% (58/210)、28.4% (61/215) 及び10.7% (23/214) であり、本剤投与群はいずれもrIFN α -2a群に比し有意（ $p=0.001$:施設を層としたCMH検定）に優れていた。また、ジェノタイプ別に層別解析を行った結果、180 μ g群、135 μ g群は、ジェノタイプ1bの症例に対しそれぞれ19.2% (10/52)、17.5% (10/57) の有効率を示し、rIFN α -2a群の12.8% (6/47) に比し高い効果を示した。本剤投与群においては、135 μ g群と180 μ g群でウイルス学的効果は同等であったが、組織学的効果は、180 μ g群では58.1% (93/160)、135 μ g群では48.0% (82/171)、rIFN α -2a群では44.9% (66/147) の有効率であり、本剤180 μ g群のみrIFN α -2a群に比し有意（ $p=0.017$:施設を層としたCMH検定）に高い効果を示した。また、抗インターフェロン抗体は180 μ g群、135 μ g群及びrIFN α -2a群でそれぞれ1.4%、3.9%及び16.2%の発現率であった。安全性においては、有害事象による中止率は本剤投与群とrIFN α -2a 3MIU群でいずれも10%と同様であった。また、本剤投与群で発現した有害事象の種類はrIFN α -2a群で発現したものと同様であった。好中球減少及び血小板減少は本剤投与群に多く認められたが、中止、減量の処置によりいずれも回復した。

- ・C型慢性肝炎において承認された用法及び用量は1回180 μ gを週1回皮下投与である。
また本邦では、C型代償性肝硬変については承認されていない。

欧州中心のC型慢性肝障害患者に対する第Ⅲ相臨床試験⁵⁾

インターフェロン未治療のC型慢性肝障害患者（C型慢性肝炎及び代償性肝硬変を含む）を対象に、非盲検無作為化第Ⅲ相試験が、PEG-IFN 180 μ g週1回48週間皮下投与またはrIFN α -2a 6MIU週3回12週間皮下投与後3MIU週3回皮下投与36週間により実施された。

有効性においては、本剤180 μ g群、rIFN α -2a群のウイルス学的効果はそれぞれ38.6% (103/267)、18.9% (50/264) であり、本剤180 μ g群はrIFN α -2a群に比し有意（ $p=0.001$:施設を層としたCMH検定）に優れていた。また、ジェノタイプ別に層別解析を行った結果、本剤180 μ g投与群は、ジェノタイプ1bの症例に対し29.5% (26/88) の有効率を示し、rIFN α -2a群の10.3% (8/78) に比し高い効果を示した。抗インターフェロン抗体は本剤投与群で1.5%、rIFN α -2a群で17.3%の発現率であった。

安全性においては、有害事象による中止率は、本剤投与群で7%、rIFN α -2a群で10%であり本剤投与群がやや低かった。また、本剤180 μ g群で発現した有害事象の種類はrIFN α -2a群で発現したものと同様であった。好中球減少及び血小板減少は本剤投与群に多く認められたが、中止、減量の処置によりいずれも回復した。

以上の海外第Ⅲ相臨床試験成績から、本剤180 μ g週1回投与のC型慢性肝炎に対する有効性が確認され、rIFN α -2a 3~6MIU週3回投与と同様の安全性が示された。

- ・本邦では、C型代償性肝硬変については承認されていない。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

①使用成績調査

<C型慢性肝炎患者に対する成績>

「C型慢性肝炎」を対象症例として、使用実態下での有害事象の発生状況、治療効果の確認、安全性及び有効性に影響を与える要因を把握することを目的として、2003年12月～2007年12月まで実施した。

安全性：

安全性解析対象症例 2251 例における副作用発現症例率は 63.57% (1431 例) であり、発現件数は 3296 件であった。

発現した主な副作用（発現率 5%以上）の種類は、「血小板数減少」が 21.90% (493 例)、「好中球数減少」が 15.42% (347 例)、「白血球数減少」が 9.24% (208 例)、「発熱」が 8.53% (192 例)、「けん怠感」が 8.44% (190 例) であった。

有効性：

有効性集計対象症例 1404 例において、投与終了後 24 週時の HCV-RNA 陰性化 (sustained virological response : 以下、SVR) 率は 38.67% (418/1081 例)、そのうちセログループ 1 で高ウイルス (100 KIU/mL 以上) 群 (セロ 1 高群) では 14.51% (65/448 例)、セロ 1 高群以外では 55.77% (353/633 例) であった。また、投与終了後 24 週時の ALT 正常化率は 72.49% (743/1025 例) であった。

②市販後臨床試験

<PEG-IFN の C 型慢性肝炎を対象とした安全性確認市販後臨床試験>

C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN 投与の安全性プロファイル解明の一端として、投与間にも採血ポイントを設定し、PEG-IFN 投与 12 週時まで血球系（白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数、ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値）の経時的変動を確認した。

試験デザイン：中央登録方式による多施設共同オープン試験

対象疾患：C 型慢性肝炎患者

目標症例数：20 例

投与期間：12 週

試験期間：2004 年 4 月～2004 年 11 月

血球系の経時的推移：

本試験において、投与 12 週間の血球系（白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数）の経時推移は、PEG-IFN 投与開始直後から投与 1 週時までの血球系の変動幅に比べて、投与 1 週時以降投与 12 週時までの変動幅は小さかった。一方、これまでに rIFN α 、または IFN β において、血球系（白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数）の経時推移を観察した報告では、投与初日に変動幅が最もあり、次第に変動幅が小さくなる傾向が認められている。よって、PEG-IFN と rIFN α 、IFN β による血球系の変動幅がある時期は、PEG-IFN の方が rIFN α 、IFN β と比較して遅くなることが示唆された。即ち、従来のインターフェロンにおいて 1 日で発現する血球系の変動は、PEG-IFN では 1 週間で発現することが示唆された。また、国内第 II 相臨床試験 (JV15724) の結果では血球系（白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数）の臨床検査値異常について、PEG-IFN と rIFN α -2a を比較した場合、rIFN α -2a の臨床検査値異常の初回発現時期が投与 1～4 週以内に対して、PEG-IFN では投与 1～12 週以内と臨床検査値異常の初回発現時期が遅くなる傾向が認められた。

有害事象の発現

安全性解析対象症例 22 例における有害事象（自他覚的症状）の発現率は、100.0%（22 例）で、有害事象（臨床検査値異常変動）でも 100.0%（22 例）であった。

有害事象（自他覚的症状）のうち、発現頻度の高かった事象（30%以上の発現）は、けん怠感（77.3%）、頭痛（63.6%）、発熱（59.1%）、熱感（45.5%）、そう痒症（45.5%）、不眠症（36.4%）、関節痛（31.8%）であった。また、有害事象（臨床検査値異常変動）のうち、発現頻度の高かった事象（30%以上の発現）は、好中球数減少（100%）、白血球数減少（90.9%）、リンパ球数減少（86.4%）、血小板数減少（86.4%）、ヘマトクリット減少（31.8%）であった。

③製造販売後臨床試験

「V-5（6）-2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

①特定使用成績調査

<B 型慢性活動性肝炎患者に対する成績>

使用実態下における副作用の発生状況及び治療効果の把握、並びに安全性又は有効性に影響を与える要因を把握することを目的に、HBe 抗原陽性又は HBe 抗原陰性で「B 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」のため本剤の投与を受ける患者を対象として、契約施設における全例登録方式により、2011 年 11 月～2015 年 3 月まで調査を実施した。

安全性：

安全性解析対象症例 536 例における副作用発現症例率は 47.76%（256/536 例）、発現件数は 565 件であった。主な副作用は、好中球数減少 13.62%（73/536 例）、血小板数減少 12.13%（65/536 例）、発熱 9.51%（51/536 例）、白血球数減少 9.33%（50/536 例）であった。

有効性：

有効性解析対象症例 486 例のうち HBe 抗原陽性患者 299 例において、HBe セロコンバージョン率の評価が可能な症例は、投与終了時で 240 例、投与終了後 24 週時で 215 例であった。HBe セロコンバージョン率は、投与終了時で 20.00%（48/240 例）、投与終了後 24 週時で 25.11%（54/215 例）であった。また、投与前 HBV-DNA 量 5.7log copies/mL 以上かつ投与前 ALT 値 40 IU/L 以上の HBe 抗原陽性患者について、本調査における投与終了後 24 週時の HBe セロコンバージョン率は 28.76%（42/146 例）であった。有効性解析対象症例 486 例のうち HBe 抗原陽性患者 299 例において、HBe セロコンバージョン率の評価が可能な症例は、投与終了時で 240 例、投与終了後 24 週時で 215 例であった。HBe セロコンバージョン率は、投与終了時で 20.00%（48/240 例）、投与終了後 24 週時で 25.11%（54/215 例）であった。また、投与前 HBV-DNA 量 5.7 log copies/mL 以上かつ投与前 ALT 値 40 IU/L 以上の HBe 抗原陽性患者について、本調査における投与終了後 24 週時の HBe セロコンバージョン率は 28.76%（42/146 例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

ペガシス皮下注の製造販売承認時（2003 年 10 月）に次の承認条件が付された。

「C 型慢性肝炎に対する本剤の国内における臨床的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。」

この承認条件に基づき以下に示す製造販売後臨床試験が実施された。

ペガシス皮下注の承認条件試験（「Genotype1b かつ高ウイルス量」以外の IFN 既治療又は IFN 未治療の C 型慢性肝炎を対象とした一般臨床試験）

IFN 未治療の「Genotype1b かつ高ウイルス量（100 KIU/mL 以上）」以外の C 型慢性肝炎患者を対象として、国内第 II 相臨床試験で確認された PEG-IFN 180 μ g、週 1 回、48 週間投与による有効性及び安全性を確認し、並びに国内第 II 相試験に含まれていなかった IFN 既治療の「Genotype1b かつ高ウイルス量（100 KIU/mL 以上）」以外の C 型慢性肝炎患者に対する PEG-

IFN 180 μ g、週 1 回、48 週間投与の有効性及び安全性を検討した。また、IFN 未治療の「Genotype1b かつ高ウイルス量(100 KIU/mL 以上)」以外の C 型慢性肝炎患者を対象として、PEG-IFN 180 μ g 投与 1 週時に HCV-RNA が陰性化した患者に対する投与期間 (48 週間、24 週間) の検討を探索的に実施した。なお、投与期間 (48 週間、24 週間) は 48 週間又は 24 週間に無作為に割り付けた。

試験デザイン：中央登録方式による多施設共同オープン試験

対象疾患：「Genotype 1b かつ血清中 HCV-RNA 量が 100 KIU/mL 以上」以外の C 型慢性肝炎患者

目標症例数：計 95 例以上 (IFN 既治療群 25 例以上、IFN 未治療群 70 例)

投与期間：48 週 (追跡期間 24 週) もしくは投与期間 24 週 (追跡期間 24 週)

主要評価項目：投与終了後 24 週時のウイルス学的効果 (HCV-RNA 陰性化)

試験期間：2005 年 10 月～2010 年 7 月

有効性：

有効性の解析は、有効性解析対象集団 105 例 (IFN 既治療 48 週投与群 26 例、IFN 未治療 48 週投与群 68 例、IFN 未治療 24 週投与群 11 例) で行った。

主要評価項目である「投与終了後 24 週時のウイルス学的効果 (HCV-RNA 陰性化率)」は、IFN 未治療 48 週投与群で 64.7% (44/68 例) であり、国内第 II 相臨床試験の Genotype1b かつ高ウイルス量以外の患者での結果 64.7% (33/51 例) と同等であった。また、IFN 既治療 48 週投与群の陰性化率は 65.4% (17/26 例) であり、IFN 未治療 48 週投与群と同様であった。

IFN 未治療群の内、投与 1 週時に HCV-RNA が陰性化し 48 週投与群に割り付けられた患者では、陰性化率が 81.8% (9/11 例)、24 週投与群に割り付けられた患者では 100.0% (11/11 例) であり、投与 1 週時に HCV-RNA が陰性化した症例においては、24 週投与でも 48 週投与と同様の有効性を示した。IFN 未治療で投与 1 週時に HCV-RNA が陰性化し 48 週投与群に割り付けられた患者の内、投与終了後 24 週時のウイルス学的効果が無効であった 2 例はいずれも早期中止例であった。

安全性：

安全性の解析は、安全性解析対象集団 105 例 (IFN 既治療 48 週投与群 26 例、IFN 未治療 48 週投与群 68 例、IFN 未治療 24 週投与群 11 例) で行った。

有害事象の発現率及び因果関係が否定できない有害事象の発現率は、IFN 既治療 48 週投与群、IFN 未治療 48 週投与群、IFN 未治療 24 週投与群のいずれの群も 100.0%であった。

(7) その他

臨床効果

<C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善>

国内第 II 相試験

C 型慢性肝炎患者に対するインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 9MIU 週 6 回 2 週間以後週 3 回 22 週間投与を対照とした国内第 II 相臨床試験において、投与終了後 24 週時の HCV-RNA 陰性化率 (ウイルス学的効果) は、PEG-IFN 180 μ g 週 1 回 48 週間投与では 36.1% (44/122) であった。

副作用の発現頻度は、PEG-IFN 180 μ g 投与群で 98.3% (119/121 例)、PEG-IFN 90 μ g 投与群で 96.5% (55/57 例) 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²⁾。

C型慢性肝炎患者におけるウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN 180 μ g ^{注1)}	PEG-IFN 90 μ g ^{注2、3)}
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 ^{注4)}		50.0% (5/10)	0% (0/3)
合計		36.1% (44/122)	27.1% (16/59)

注1) PEG-IFN 180 μ g 週1回 \times 48週間

注2) PEG-IFN 90 μ g 週1回 \times 48週間

注3) C型慢性肝炎において承認された用法及び用量は1回180 μ gを週1回皮下投与である。

注4) 投与前ウイルス量が未測定 of 症例、ジェノタイプ不明、混合感染例を含む

C型慢性肝炎患者における主な副作用・臨床検査値異常の発現率^{注5)}

副作用・臨床検査値異常		PEG-IFN 180 μ g ^{注1)} (121例)	PEG-IFN 90 μ g ^{注2、3)} (57例)
副作用	発熱	65%	49%
	けん怠感	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5) PEG-IFN 90 μ g 群又は180 μ g 群のいずれかで発現率が20%以上の副作用及び臨床検査値異常を記載した。

<B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善>

国内第II/III相試験

HBe 抗原陽性及び陰性の B 型慢性活動性肝炎患者を対象として国内第II/III相臨床試験を実施した。HBe 抗原陽性の B 型慢性活動性肝炎患者に対してはインターフェロン アルファ (NAMALWA) 6MIU 週3回24週間投与を対照に実施し、PEG-IFN 90 μ g 又は180 μ g を週1回24週間又は48週間投与した。投与終了後24週時の HBe セロコンバージョン、HBV-DNA 5.0Log copies/mL 未満の達成及び ALT 40IU/L 以下の達成の複合評価有効率は、PEG-IFN 24

週間投与併合群（90 μ g 24週間投与群+180 μ g 24週間投与群）、PEG-IFN 48週間投与併合群（90 μ g 48週間投与群+180 μ g 48週間投与群）及びインターフェロン α （NAMALWA）投与群で、それぞれ7.3%（6/82）、18.3%（15/82）及び7.0%（3/43）であった。PEG-IFN 48週間投与併合群とインターフェロン α （NAMALWA）投与群との差（95%信頼区間）は11.3%（0.0-22.6）であり、下限値0.0は非劣性限界値の-7.0を上回り、非劣性が検証された。

また、PEG-IFN 90 μ g、180 μ gの24週間投与及びPEG-IFN 90 μ g、180 μ gの48週間投与における複合評価有効率は、それぞれ4.9%（2/41）、9.8%（4/41）及び17.1%（7/41）、19.5%（8/41）であった³⁾。

HBe抗原陽性のB型慢性活動性肝炎患者における副作用の発現頻度は、24週間のPEG-IFN 90 μ g投与群（41例）及び180 μ g投与群（41例）、48週間のPEG-IFN 90 μ g投与群（41例）及び180 μ g投与群（41例）、インターフェロン α （NAMALWA）投与群（43例）で100%であった。主な副作用は、PEG-IFN投与群においては好中球数減少で、24週間のPEG-IFN 90 μ g投与群及び180 μ g投与群でそれぞれ68.3%（28/41例）及び95.1%（39/41例）、48週間のPEG-IFN 90 μ g投与群及び180 μ g投与群でそれぞれ92.7%（38/41例）及び87.8%（36/41例）、インターフェロン α （NAMALWA）投与群においては発熱93.0%（40/43例）であった。

HBe抗原陽性患者における有効性

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

注) HBe抗原の消失かつHBe抗体の出現率

HBe抗原陰性のB型慢性活動性肝炎患者におけるHBV-DNA 4.3Log copies/mL未満の達成率及びALT 40IU/L以下の達成率は、PEG-IFN 90 μ g週1回48週間投与を行った場合では、それぞれ37.5%（12/32例）及び68.8%（22/32例）であり、PEG-IFN 180 μ g週1回48週間投与を行った場合では、それぞれ37.9%（11/29例）及び65.5%（19/29例）であった³⁾。HBe抗原陰性のB型慢性活動性肝炎患者における副作用の発現頻度は、PEG-IFN 90 μ g投与群（32例）及び180 μ g投与群（29例）で100%であった。主な副作用は、好中球数減少で、PEG-IFN 90 μ g投与群78.1%（25/32例）、180 μ g投与群86.2%（25/29例）であった。

HBe抗原陰性患者における有効性

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インターフェロン アルファ、インターフェロン ベータ、インターフェロン ガンマ、
インターフェロン アルファコン-1、ペグインターフェロン アルファ - 2b

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

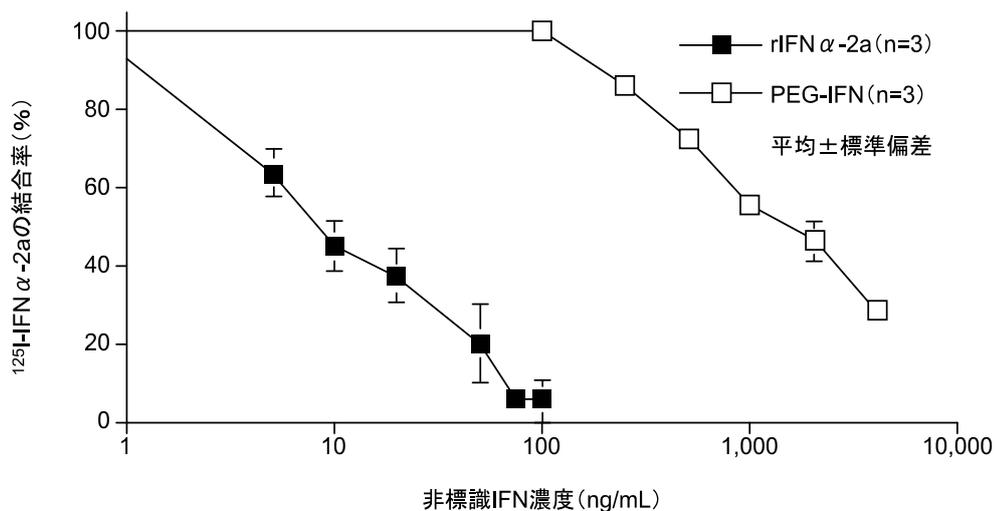
(1) 作用部位・作用機序

in vitro でインターフェロン α 受容体と結合し⁶⁾、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^{7~9)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) インターフェロン α 受容体 (IFNAR) 結合作用 (*in vitro*)⁶⁾

PEG-IFN のインターフェロン α 受容体 (IFNAR) への結合性を検討するため、バーキットリンパ腫由来 Daudi 細胞の培養系に¹²⁵I 標識 IFN α -2a (10ng/mL) の共存下に、rIFN α -2a 及び PEG-IFN を種々の濃度添加したところ、PEG-IFN は Daudi 細胞の IFNAR に対し、rIFN α -2a と競合することが確認された。このとき、PEG-IFN の親和性は rIFN α -2a に比べて低く、50%結合阻害濃度は約 1,000ng/mL であった。

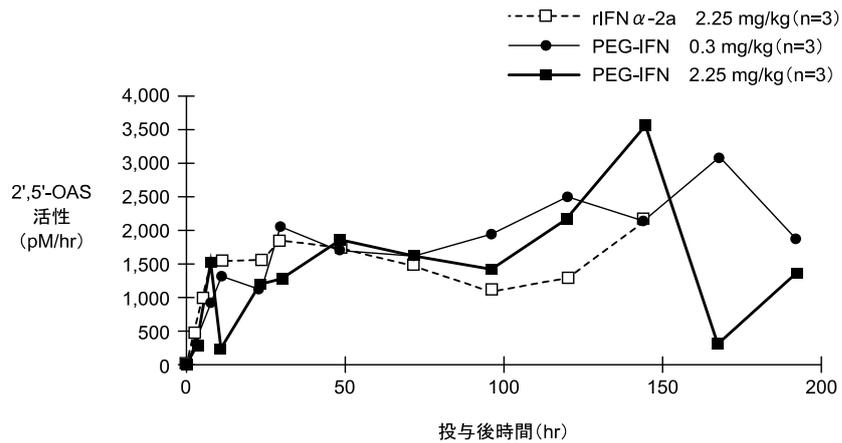


Daudi細胞受容体への相対的結合性

2) 抗ウイルス作用

① 2',5'-OAS 活性の誘導 (サル)¹⁰⁾

インターフェロンの抗ウイルス活性の指標となる血清中 2',5'-オリゴアデニレート合成酵素 (2',5'-OAS) 活性を検討した。雌性サルに rIFN α -2a 及び PEG-IFN を単回皮下投与後、経時的に血清中 2',5'-OAS 活性を測定した結果、高用量投与のため用量相関性は得られなかったものの、いずれの投与量でも 2',5'-OAS 活性は上昇し、投与後 144 時間以上にわたり持続した。



サルにおける血清中 2',5'-OAS 活性の推移

②水疱性口内炎ウイルス (VSV) に対する効果 (*in vitro*)¹¹⁾

ウシ腎臓上皮由来 MDBK 細胞を播種し、種々の濃度の PEG-IFN あるいは rIFN α-2a 存在下で VSV とともに 37°C で培養した。約 1 日の培養後、細胞をクリスタルバイオレットで染色して CPE (細胞変性効果) を観察し、CPE を対照群の 50% まで抑制する薬物希釈率の逆数を *in vitro* 抗ウイルス活性の力価とした。

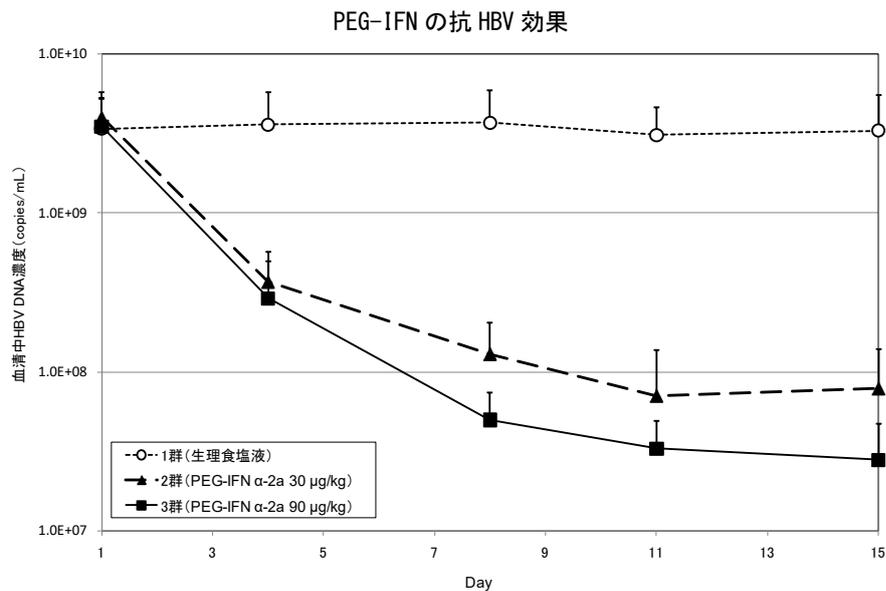
WHO rIFN α-2a 標準物質に換算した PEG-IFN の *in vitro* での抗ウイルス活性は 1.4×10^7 U/mg たん白質であった、一方、rIFN α-2a の力価は 2×10^8 U/mg たん白質であり、mg たん白質当たりで比較すると PEG-IFN の抗ウイルス活性は rIFN α-2a の活性の約 7% であった。

	力価 (U/mgたん白質)
PEG-IFN	1.4×10^7
rIFN α-2a	2×10^8

③B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する効果 (PXB マウス)¹²⁾

HBV 感染 PXB マウスに PEG-IFN (30 及び 90 μg/kg) または生理食塩液を週 2 回、2 週間皮下投与し、経時的に血清中 HBV-DNA 濃度を測定した。

その結果、血清中 HBV-DNA 濃度は PEG-IFN の用量に応じて経時的に低下し、15 日目においては対照群と比し、30 μg/kg 投与群では約 1.6Log、90 μg/kg 投与群では 2Log 以上の低下が認められた。



各ポイントは 5 例の値の相乗平均 ± 標準偏差を示す。

3) 免疫原性 (マウス) ¹³⁾

BDF1 マウスに rIFN α -2a (75 μ g/kg)、rIFN α -2a 凝集体* (75 μ g/kg) 及び PEG-IFN (1065 μ g/kg) を週 5 日、4 週間投与した後、投与終了後 19 日目に採血し、rIFN α -2a に対する抗体価を検討したところ、PEG-IFN は rIFN α -2a と比較し抗体価中央値が低値を示し、免疫原性は rIFN α -2a より低いことが示された。

薬物	抗体価	
	中央値	範囲
rIFN α -2a	120	11~427
rIFN α -2a凝集体*	2,133	400~38,400
PEG-IFN	0	0~57

*rIFN α -2a 凝集体：rIFN α -2a を 12 ヶ月以上室温、遮光なしの状態で作成・保存したものであり、免疫原性が高いことが知られている。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

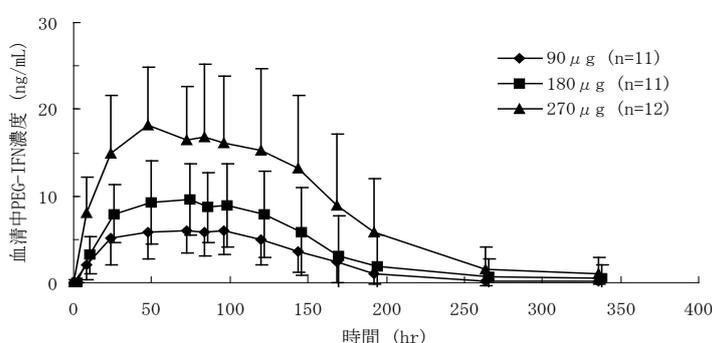
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁾

健康成人男子 36 名に PEG-IFN 90、180 及び 270 μg を各投与群 12 名ずつ、単回皮下投与*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_{inf} は投与量に比例して増加し、初回投与時の体内動態は線形性を示すことが示唆された。



単回皮下投与後の血清中濃度推移 (平均 \pm 標準偏差)

薬物動態パラメータ

	投与量 (μg)		
	90 n=11 ^a	180 n=11 ^a	270* n=12
T_{max} (hr)	72.0 \pm 17.8	70.9 \pm 36.6	73.0 \pm 41.1
C_{max} (ng/mL)	6.56 \pm 3.0	10.7 \pm 4.27	20.4 \pm 8.68
$t_{1/2}$ (hr)	40.2 \pm 16.2 ^b	32.5 \pm 31.2	42.8 \pm 27.7
AUC_{inf} (ng \cdot hr/mL)	1,000 \pm 455 ^b	1,530 \pm 1,110	3,100 \pm 1,500
CL/F (mL/hr)	126 \pm 102 ^b	212 \pm 197	110 \pm 64.0

平均 \pm 標準偏差

^a 定量限界以下あるいは定量限界付近で推移した被験者各 1 例は除外した。

^b 消失相が算出できない被験者が 1 名いたため、n=10 とした。

* 承認された用法及び用量は C 型慢性肝炎においては 1 回 180 μg を週 1 回皮下投与である。また、B 型慢性活動性肝炎においては 1 回 90 μg を週 1 回皮下投与、年齢、HBV-DNA 量等に応じて、1 回 180 μg とすることができる。

2) 反復投与

C 型慢性肝炎患者 90 例に PEG-IFN 90 μg (33 例) 又は 180 μg (57 例) を週 1 回 24 週間投与した際、血清中濃度の蓄積率は、約 2~3 倍であり、4~8 週間で定常状態に到達した¹⁴⁾。なお、B 型慢性活動性肝炎患者の薬物動態は、C 型慢性肝炎患者のものと同様であった¹⁵⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

- (4) 食事・併用薬の影響
「Ⅷ－7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
ノンコンパートメント解析により実施

- (2) 吸収速度定数
該当資料なし

- (3) 消失速度定数
該当資料なし

- (4) クリアランス
「Ⅶ－1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

- (5) 分布容積
該当資料なし

- (6) その他
バイオアベイラビリティ¹⁶⁾
健康成人に PEG-IFN 180 μ g を単回皮下投与あるいは 90 μ g を静脈内投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは 84%であった。

・C型慢性肝炎において承認された用法及び用量は1回180 μ gを週1回皮下投与である。また、B型慢性活動性肝炎においては1回90 μ gを週1回皮下投与、年齢、HBV-DNA量等に応じて、1回180 μ gとすることができる。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし

- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

- ## 4. 吸収
- 該当しない

5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

<参考/動物データ>¹⁷⁾

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考/動物データ>¹⁸⁾

授乳ラットに^[14C]PEG-IFN 6.5mg/kg を単回皮下投与した際、母動物血清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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考/動物データ>¹⁹⁾

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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考/動物データ>^{20、21)}

雄ラットに^[14C]PEG-IFN を静脈内又は皮下投与した際の血清及び尿中の代謝物について調べた。静脈内及び皮下投与とも、0-6 時間尿で 53~75%、それ以降の尿で 64~80%がたん白質由来であり、投与直後と 1 日以降でその割合は同様であった。さらに、0-6 時間尿のたん白質由来放射能を解析したところ、尿中排泄放射能のうちの一部は未変化の^[14C]PEG-IFN であることが示唆された。また、静脈内投与後 0.5 時間及び皮下投与後 24 時間の血清中放射能のうち、それぞれ 98%及び 99%がたん白質由来のものであった。

雄ラットに^[14C]PEG-IFN 又は非標識 PEG-IFN を 5~7 日間連日皮下投与（1 回/日）した際の血清及び尿中の代謝物について検討したところ、PEG-IFN はラット血清中においては少なくとも 7 日間の反復投与期間を通して未変化体として存在し、尿中には分岐 PEG 分子と未変化体が排泄されることが示された。遊離の PEG は血清中に検出されず、遊離の IFN は血清中にも尿中にも検出されなかった。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>²²⁾

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄
該当資料なし

<参考/動物データ>¹⁹⁾

雄ラットに¹⁴C]PEG-IFN 1.0 mg/kg を単回皮下投与した際、投与後 14 日目までに、尿中に 35%、糞中に 4.3%の放射能が排泄され、尿中排泄が主（総排泄放射能のうちの 80%以上が尿中）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。

8. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

9. 透析等による除去率
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者における薬物動態（外国人における成績）^{23, 24)}

腎機能障害者 24 名及び健康成人 6 名に PEG-IFN 90 μ g を単回皮下投与して薬物動態を検討したところ、クレアチニン・クリアランスが 20mL/min を超える患者では、健康成人と薬物動態パラメータは同様であった。

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

*承認された用法及び用量は C 型慢性肝炎においては 1 回 180 μ g を週 1 回皮下投与である。また、B 型慢性活動性肝炎においては 1 回 90 μ g を週 1 回皮下投与、年齢、HBV-DNA 量等に応じて、1 回 180 μ g とすることができる。

11. その他
該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。[2.2、8.6、8.10、9.1.5、11.1.1、11.1.2 参照]

<解説>

自殺企図、間質性肺炎といった致命的又は生命を脅かす可能性のある副作用については、患者に対し、これらの副作用の発現の可能性について十分説明する必要があることから設定した。インターフェロン α -2a 製剤に共通の記載である。（「重大な副作用」の項参照）

旧厚生省薬務局安全課（現厚生労働省医薬食品局安全対策課）薬安第2号（1994年1月10日付）

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 小柴胡湯を投与中の患者 [10.1 参照]

2.2 間質性肺炎の既往歴のある患者 [間質性肺炎が増悪又は再発することがある。] [1.、8.10、11.1.1 参照]

2.3 自己免疫性肝炎の患者 [肝炎が重症化することがある。] [9.1.8、11.1.6 参照]

2.4 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.5 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児 [9.6、9.7.1 参照]

2.6 ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 インターフェロン α 製剤投与による間質性肺炎は、間質性肺炎を起こすことが知られている小柴胡湯が併用されている症例で多く報告されている。これらの併用例のなかには、小柴胡湯の投与がインターフェロン α 製剤の投与よりも1年以上前から継続していた症例や、間質性肺炎の発現後も小柴胡湯は継続されいながらインターフェロン α 製剤の投与の中止により症状の回復している症例があり、小柴胡湯のみが単独で間質性肺炎の発現に関与しているとは考えにくく、また、インターフェロン α 製剤単独による間質性肺炎の報告もある。以上のことから、両剤の併用による間質性肺炎の発現・増悪が強く疑われるため、安全性の観点から両剤の併用を禁忌とした。インターフェロン α -2a 製剤に共通の記載である。

旧厚生省薬務局安全課（現厚生労働省医薬食品局安全対策課）薬安第2号（1994年1月10日付）

2.2 間質性肺炎の既往歴のある患者では、本剤の投与により間質性肺炎が増悪又は再発することがある。

2.3 インターフェロン α 製剤は免疫系に対しさまざまな影響を及ぼすことが知られている。したがって、自己免疫疾患の患者又は何らかの自己抗体が陽性を示すなどその素因の有る患者に対して投与する場合には、症状の増悪や新たな自己免疫疾患に注意する必要がある。本剤の投与を開始する前に、自己免疫性肝炎でないことを必ず確認して投与を行うことが必要である。インターフェロン α -2a 製剤に共通の記載である。

旧厚生省薬務局安全課（現厚生労働省医薬食品局安全対策課）薬安第2号（1994年1月10日付）

2.4 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がある場合、重篤なアレルギー反応（ショック、アナフィラキシーショック）を起こすおそれがある。また、本剤の添加物に対して過敏症の既往歴がある場合も注意が必要である。

2.5 「VIII-6（7）小児等」の項参照のこと。

2.6 ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴がある場合、アレルギー反応（ショック、アナフィラキシーショック）を起こすおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 好中球減少、血小板減少、貧血を起こすおそれがあるので、血液学的検査を本剤の投与開始後1週間は週2回以上、以後、投与開始後8週間までは毎週、その後は4週間に1回以上、定期的に行い、投与終了後も検査値が回復するまで定期的に行うこと。なお、血球減少が顕著な場合等には、頻回に検査値の確認を行うこと。[7.7、9.1.6、9.1.9、11.1.3 参照]
 - 8.2 本剤投与中は、感染症、出血症状（歯肉出血、鼻出血、皮下出血、紫斑等）、貧血に関連する症状の有無を十分確認すること。[7.7、9.1.6、11.1.3、11.1.8 参照]
 - 8.3 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板、赤血球等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[7.7、11.1.4 参照]
 - 8.4 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週ごとに定期的に行うこと。[9.2、9.3、11.1.5、11.1.16 参照]
 - 8.5 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。
 - 8.6 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、9.1.5、11.1.2 参照]
 - 8.7 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。
 - 8.8 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。本剤投与中に視力低下、視野中の暗点、あるいは他の眼症状が出現した場合には、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。[11.1.19 参照]
 - 8.9 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。
 - 8.10 間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難が発症することがあるので、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するように患者に対し注意を与えること。[1、2.2、11.1.1 参照]
 - 8.11 糖尿病 [1型及び2型] が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行うこと。[9.1.7、11.1.12、11.1.19 参照]
 - 8.12 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。[11.1.13 参照]
 - 8.13 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うこと。[11.1.15 参照]
- ##### 〈B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善〉
- 8.14 B型慢性活動性肝炎においては、投与終了後に著しいトランスアミナーゼ上昇 [ALT \geq 500IU/L] があらわれるおそれがあるので、投与終了後も定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.5 参照]

〈解説〉

8.1 C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に対する製造販売後調査にて集積した2,263例に

おける好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の変動について検討した結果、好中球数、血小板数は投与開始から4週までに低下が認められ、それ以降はほぼ一定で推移し、ヘモグロビン量は、投与開始後、減少するもののその推移は緩やかだった。これらの結果より適切な血液学的検査の実施頻度が設定された。

これらの副作用の発現には十分に注意し、特に重度の副作用を発現する可能性の高い患者や好中球数、血小板数、ヘモグロビン量が投与開始基準に近い患者には必要に応じて適切な対応を行う必要がある。

- 8.2 ペガシス投与中に出血症状や感染症等を伴う血液学的検査値異常が報告されていることから、注意喚起を行うこととした。
これらの副作用の発現には十分に注意し、特に重度の副作用を発現する可能性の高い患者や好中球数、血小板数、ヘモグロビン量が投与開始基準に近い患者には必要に応じて適切な対応を行う必要がある。
- 8.3 国内において、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）が報告されている。
上記により、注意事項を記載した。
- 8.4 「Ⅷ-6（2）腎機能障害患者」及び「Ⅷ-6（3）肝機能障害患者」の項参照のこと。
- 8.5 本剤及び他のインターフェロン製剤において、一般的にみられる副作用としての発熱、関節痛、腰痛、頭痛、筋肉痛といったインフルエンザ様症状がある。発熱は通常、37℃～38℃であるが、さらに高熱になる場合もあるので注意が必要である。また、本剤投与により白血球数が減少し易感染性となり、感染症による発熱の可能性もある。発熱が長期に渡って続く場合には注意する必要がある。好中球数が減少している患者には特に注意が必要である。
- 8.6 本邦において、インターフェロン製剤による「うつ病、自殺念慮、自殺企図」等の副作用発現症例が報告されており、それらの症例の中には「躁状態」、「攻撃的行動」を示す例もあることから、精神神経症状発現に関する注意事項を記載した。
- 8.7 アレルギー素因を有する患者では、アレルギー反応を起こす可能性がある。本剤による過敏反応を予測するため、問診及びプリック試験等を行うことが望ましいため記載した。

<参考>

一般的な皮内反応及びプリック試験の方法^{25~27)}

○皮内反応

①注射部位（前腕内側または背部）を消毒する。

②0.02mLを皮内に注射する。

〔一般的な判定基準〕

約15分間放置した後、膨疹及び発赤の直径を測る。偽足形成、そう痒感を認める場合もその旨記入する。膨疹径9mm、あるいは発赤径20mm以上のとき、即時型反応陽性とする。ただし、膨疹9mm近くでも全く発赤を伴わないときは陰性とする。

判定	膨疹直径 (mm)	発赤直径 (mm)
陰性	5以下	9以下
擬陽性	6～8	10～19
陽性	9～15	20～39
強陽性	16以上 (偽足形成、そう痒感を伴う)	40以上

○プリック試験

①皮膚（なるべく前腕内側）を消毒する。

②試験液を滴下

③針を皮膚に水平にして出血しない程度に針先で刺し、軽く皮膚を持ちあげる。
(もしくは③を行ってから、試験液を滴下する。)

[一般的な判定基準]

約 15 分放置後に判定する。

縦横いずれかの最大径を用いて判定する。陽性は膨疹 5mm 以上、あるいは紅斑 15mm 以上、または、対照の 2 倍以上。

- 8.8 インターフェロン製剤による副作用として、眼底出血（網膜、脈絡膜、視神経乳頭部、硝子体の出血）、網膜微小血管の閉塞による白斑形成の報告がある。自覚症状としては、飛蚊症、眼のかゆみ・かすみ、視力低下等がある。このような眼の異常には十分に注意を行い、異常が認められた場合には、速やかに眼科医の診察を受け、本剤の投与継続の可否についても検討することが必要である。

旧厚生省薬務局（現厚生労働省医薬食品局）：医薬品副作用情報 No.122, 1993 年

- 8.9 インターフェロン製剤による副作用として、めまい、錯乱、傾眠、疲労などが報告されている。これらの副作用があらわれている際には、集中を必要とする自動車の運転や機械の操作を行うと危険な場合があるため記載した。

- 8.10 間質性肺炎、肺浸潤等の呼吸器障害が報告されている。

PEG-IFN α -2a 投与中、投与後は患者様の状態を注意深く観察し、発熱、乾性咳嗽、労作性呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には速やかに胸部 X 線、動脈血液ガス、肺拡散能力等の検査を実施し、PEG-IFN α -2a 及びその他関与が疑われる薬剤の投与を中止すること。間質性肺炎の治療の遅れは予後に影響するため、早期発見と早期治療が重要である。軽症例では薬剤中止のみで軽快する場合もあるが、重症例ではステロイド療法や酸素投与、人工呼吸管理等が必要となる。

IFN 製剤による間質性肺炎の発生機序については不明だが、小柴胡湯と IFN α 製剤併用においては両剤の相加作用によることが推測される。IFN 製剤は、多様な生物学的活性を有しており、免疫反応とサイトカインとしての生物活性に基づく組織障害作用の両方が関与していると考えられている²⁸⁾。

旧厚生省薬務局安全課（現厚生労働省医薬食品局安全対策課）薬安第 127 号

（1992 年 10 月 30 日付）、第 2 号（1994 年 1 月 10 日付）

旧厚生省薬務局（現厚生労働省医薬食品局）：医薬品副作用情報 No.118, 1993 年

- 8.11 「Ⅷ－6（1）－9.1.7 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」の項参照のこと。

- 8.12 「Ⅷ－6（1）－9.1.8 自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）又はその素因のある患者」の項参照のこと。

- 8.14 C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験と B 型慢性活動性肝炎患者を対象とした臨床試験での有害事象の比較において、B 型慢性活動性肝炎患者を対象とした臨床試験ではトランスアミナーゼ増加の頻度が高く、投与終了後の経過観察期間中にトランスアミナーゼ値が 500 IU/L 以上に上昇した患者が認められた。これらのことから、B 型慢性活動性肝炎での投与終了後におけるトランスアミナーゼ上昇に対する注意喚起を行うこととした。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- | |
|---|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 アレルギー素因のある患者
[7.6 参照]</p> <p>9.1.2 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。[7.6、11.1.7 参照]</p> <p>9.1.3 高血圧症の患者
脳出血があらわれることがある。[7.6、11.1.9 参照]</p> <p>9.1.4 痙攣発作のある患者
症状が増悪することがある。[7.6、11.1.11 参照]</p> <p>9.1.5 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。[1、7.6、8.6、11.1.2 参照]</p> <p>9.1.6 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。
[7.6、7.7、8.1、8.2、11.1.3 参照]</p> <p>9.1.7 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 [1 型又は 2 型] が増悪又は発症しやすい。[7.6、8.11、11.1.12、11.1.19 参照]</p> <p>9.1.8 自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）又はその素因のある患者
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。疾患が増悪又は顕性化することがある。[2.3、7.6、11.1.6 参照]</p> <p>9.1.9 体重 50kg 未満の患者
観察を十分に行うこと。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。[7.6、7.7、8.1 参照]</p> |
|---|

<解説>

- 9.1.1 アレルギー素因を有する患者に本剤を投与した場合に、過敏反応（ショック、アナフィラキシーショック）が発現する可能性がある。アレルギー素因のある患者には、問診を十分に行い慎重に投与することが必要である。
- 9.1.2 本剤及び他のインターフェロン製剤において、上室性頻脈、うつ血性心不全等の心血管系の副作用が報告されているため注意が必要である。
- 9.1.3 本剤及び他のインターフェロン製剤において、脳出血が報告されている。高血圧症は、脳出血の最大のリスクファクターであるため注意が必要である。インターフェロン α -2a 製剤に共通の記載である。
旧厚生省薬務局安全課（現厚生労働省医薬食品局安全対策課）：事務連絡（1995年3月8日付）
- 9.1.4 本剤または他のインターフェロン製剤において、痙攣が報告されている。痙攣発作のある患者に投与した場合に症状が増悪する可能性があるため注意が必要である。
旧厚生省薬務局（現厚生労働省医薬食品局）：医薬品副作用情報 No.107, 1991年3月
- 9.1.5 本剤及び他のインターフェロン製剤において、抑うつ、うつ状態、意識障害、見当識障害、知覚異常といった精神神経系の副作用が報告されている。うつ状態等の発症はその素因を有する患者に多いため、治療開始前に十分な問診を行うことが必要である。
旧厚生省薬務局（現厚生労働省医薬食品局）：医薬品副作用情報 No.125, 1994年3月
- 9.1.6 本剤及び他のインターフェロン製剤において、白血球減少、血小板減少は高頻度にみられ、特に注意すべき副作用である。治療開始前の臨床検査において白血球数や血小板数の減少が認められた患者に投与する場合には、重篤な副作用を発現する可能性があるため特に注意が必要である。

9.1.7 本剤及び他のインターフェロン製剤において、糖尿病の発症、糖尿病の増悪の症例が報告されている。尿糖陽性、耐糖能異常などの糖尿病の素因について、インターフェロン投与開始前の問診、検査を適切に行い、糖尿病の発症や増悪を早期に発見し重篤な事象発現を防ぐことが大切である。

旧厚生省薬務局（現厚生労働省医薬食品局）：医薬品副作用情報 No.133, 1995年9月

9.1.8 本剤及び他のインターフェロン製剤において、甲状腺機能亢進症・低下症、自己免疫性肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、全身性エリテマトーデス（SLE）といった自己免疫現象が報告されている。自己免疫疾患のある患者やその素因のある患者に本剤を投与した場合に、症状の増悪や発症する可能性があるため注意が必要である。

旧厚生省薬務局（現厚生労働省医薬食品局）：医薬品副作用情報 No.115, 1992年7月

9.1.9 国内第Ⅱ相臨床試験において、体重 50kg 未満の患者では、ヘモグロビン減少、赤血球減少、リンパ球減少、血小板減少等の臨床検査値異常や、頭痛、めまい、脱毛、四肢痛等の副作用が多く報告され、重篤な副作用や投与中止を要する副作用の発現率が増加する傾向がみられた。また、ヘモグロビン減少の発現率は投与前値の影響もあるが、体重の軽い層では、より多く発現する傾向が認められた。これらのことから、体重が 50kg 未満の患者に対して本剤を投与する場合には、ヘモグロビン減少や血小板減少等の副作用に注意が必要である。

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

重度の腎機能障害のある患者ではより重篤な障害に至ることがある。[7.6、8.4、11.1.4、11.1.16、16.6.1 参照]

<解説>

本剤及び他のインターフェロン製剤において、腎機能障害の報告がある。腎機能障害を合併している患者では、本剤の投与により、より重篤な障害に至る可能性があるため、定期的な生化学的検査を行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが必要である（「重大な副作用」の項参照）。

（3）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

重度の肝機能障害のある患者ではより重篤な障害に至ることがある。[7.6、8.4、11.1.5 参照]

<解説>

本剤及び他のインターフェロン製剤において、肝機能障害の報告がある。肝機能障害を合併している患者では、本剤の投与により、より重篤な障害に至る可能性があるため、定期的な生化学的検査を行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが必要である（「重大な副作用」の項参照）。

（4）生殖能を有する者

設定されていない

（5）妊婦

9.5 妊婦

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。

<解説>

動物実験の結果から、本剤は流産誘発作用を有すると推察されるため記載した。

この本剤（及び rIFN α -2a）の流産誘発作用は、母動物の血中性ホルモン濃度への影響によるものであり、血中性ホルモン濃度及び月経周期の異常は回復性の変化であった。妊娠の維持には種々のサイトカイン及びホルモンが関係しており、インターフェロン α がその複雑なネットワークにどのように関与しているかは不明である。しかし、本剤の流産誘発作用機序の1つとして、性ホルモン、特に妊娠維持に重要な役割を果たしているプロゲステロンの産生抑制が推察された。

（6）授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。[2.5、9.7.1、16.5.2 参照]

<解説>

動物実験（ラット）で乳汁への移行が認められたため記載した。

分娩後 7～9 日目の授乳ラットに[¹⁴C]PEG-IFN 6.5mg/kg を単回皮下投与した際の母動物血清並びに乳汁中放射能を測定し、算出した薬物動態パラメータを調べた。乳汁中及び血清中放射能濃度はいずれも投与後 48 時間で最高濃度（1.53 μ g eq./g 及び 40.4 μ g eq./g）に達した後、ほぼ同様な推移で消失した。しかしながら、乳汁中放射能と血清中放射能の AUC を比較した結果、乳汁中の放射能は血清中の約 1/25 であった。また、乳汁中及び血清中放射能のうち 70.8～97.3%及び 80.6～99.8%がたん白質由来のものであった。このように、吸収された[¹⁴C]PEG-IFN は、主としてたん白質成分として乳汁中に移行したが、少量であった。

（7）小児等

9.7 小児等

9.7.1 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。[2.5、9.6 参照]

9.7.2 3歳以上の幼・小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 5～17歳のC型慢性肝炎患者を対象とした海外臨床試験において、治療期間中に体重増加の遅れ及び身長伸びの遅れが認められたとの報告がある。

<解説>

9.7.1 本剤は、1バイアル中に10mgのベンジルアルコールを添加物として含有している。ベンジルアルコールを過剰に投与された場合に、重度の代謝性アシドーシス、痙攣発作、脳症、血小板減少症、血清ビリルビン上昇、腎不全、進行性の徐脈、心血管虚脱等の事象が発現したとの報告がある。これらの症状は、体重が2,500g以下の新生児でベンジルアルコールの1日投与量が99～234mg/kgで発現しており、特に、1,500g未満の早産児で致死的な副作用が発現した。したがって、低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児を禁忌とした（「禁忌」の項参照）。

9.7.2 本剤は小児等に対する有効性、安全性を調べた臨床試験は実施していない。したがって、小児等に対する有効性、安全性は確立していない。

9.7.3 5歳～17歳のC型慢性肝炎患者を対象とした海外臨床試験において、体重増加の遅れ及び身長伸びの遅れに関する報告があることから、注意喚起のためその旨を記載した。

（8）高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。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。

<解説>

年齢による薬物動態への影響試験（国外臨床試験）において、60歳以上と60歳未満のAUCは、それぞれ1,663 \pm 962ng \cdot hr/mL、1,295 \pm 872ng \cdot hr/mLと著明な差は認められなかった。しかし、高齢者では腎機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続する

おそれがある。また、国内外の臨床試験において、65歳以上の高齢者では、便秘、網膜出血、筋痛、発熱、尿路感染等の副作用や、肝機能異常、血小板減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少といった臨床検査値異常が多く報告され、加齢に伴い重篤な副作用や投与中止を要する副作用の発現率が上昇する傾向が認められたため記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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 (ツムラ小柴胡湯エキス、クラシエ小柴胡湯エキス、テイコク小柴胡湯エキス等) [2.1 参照]	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。

<解説>

インターフェロン α 製剤と小柴胡湯との併用による間質性肺炎の報告があり、安全性の観点から両剤の併用を禁忌とした（「警告」、「禁忌」、「重大な副作用」の項参照）。

インターフェロン α -2a製剤に共通の記載である。

旧厚生省薬務局（現厚生労働省医薬食品局）：医薬品副作用情報 No.125, 1994年

旧厚生省薬務局（現厚生労働省医薬食品局）：医薬品副作用情報 No.118, 1993年

(2) 併用注意とその理由

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
テオフィリン アンチピリン [16.7 参照]	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。	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。

<解説>

インターフェロン α -2a製剤に共通の記載である。

旧厚生省薬務局安全課（現厚生労働省医薬食品局安全対策課）薬安第64号（1992年6月8日付）

【テオフィリン】

健康成人を対象に、チトクロム P-450 (CYP) 分子種*への活性に対する本剤の影響を検討した結果、テオフィリンにおいてのみ、C_{max}には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%上昇した。本剤は、CYP1A2によって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設定した。したがって、CYP1A2の基質であるテオフィリン、アンチピリンとの併用時には、これらの薬剤の血中濃度に注意することが必要である。

* 薬剤名/特異的な CYP 分子種：

Dapsone/CYP3A4、Debrisoquine/CYP2D6、Mephentyoin/CYP2C19、

テオフィリン/CYP1A2、トルブタミド/CYP2C9

【アンチピリン】

アンチピリンと rIFN α -2a の併用により、アンチピリンのクリアランスが 5~47%減少したと

の報告がある²⁹⁾。

【免疫抑制療法】

インターフェロン製剤において、移植患者における免疫抑制療法の効果が減弱したとの報告があるため記載した。腎移植後、免疫抑制療法を行い、移植腎機能が安定していた患者で、慢性活動性肝炎が発現し、インターフェロン療法を行ったところ、肝機能は改善したが腎機能に悪化が認められた症例が報告されており、なかには転帰が未回復の症例もある^{30~33)}。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用（すべて頻度不明）

11.1.1 間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難

発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.、2.2、8.10 参照]

11.1.2 うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動

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.、8.6、9.1.5 参照]

11.1.3 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少（2,000/ μ L 未満）、血小板減少（50,000/ μ L 未満）、貧血、赤芽球癆

[7.7、8.1、8.2、9.1.6 参照]

11.1.4 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）

血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする TTP、HUS があらわれることがある。[7.7、8.3、9.2 参照]

11.1.5 肝炎の増悪、肝機能障害

黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇 [ALT \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。[8.4、8.14、9.3 参照]

11.1.6 自己免疫現象

自己免疫現象によると思われる症状・徴候 [肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、血管炎、フォークト・小柳・原田病、各種自己抗体の陽性化等] があらわれることがある。[2.3、9.1.8 参照]

11.1.7 心筋症、心不全、狭心症、不整脈（心室性頻脈等）、心筋梗塞、心内膜炎

[9.1.2 参照]

11.1.8 敗血症

易感染性となり、敗血症、肺炎があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.9 脳出血

[9.1.3 参照]

11.1.10 脳梗塞、肺塞栓症

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

[9.1.4 参照]

11.1.12 糖尿病 [1 型及び 2 型]

増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがある。[8.11、9.1.7 参照]

11.1.13 甲状腺機能異常

甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがある。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。[8.12 参照]

11.1.14 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、多形紅斑

11.1.15 乾癬

増悪又は発症することがある。[8.13 参照]

11.1.16 急性腎障害、ネフローゼ症候群

[8.4、9.2 参照]

11.1.17 消化管出血 (下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎

11.1.18 ショック

11.1.19 網膜症

網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意すること。[8.8、8.11、9.1.7 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用^{注1)}

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
発熱及びインフルエンザ様症状	発熱 (20.1%)、けん怠感 (18.4%)、頭痛 (14.5%)、関節痛	筋痛、悪寒		脱力
消化器	食欲減退、下痢・軟便	嘔気、腹痛、口内炎及び口腔内潰瘍形成、腹部不快感、便秘、嘔吐、味覚異常	口渇、歯肉出血、腹部膨満、歯痛、胃炎、口唇炎、消化不良、歯肉炎、歯周炎、舌炎、口内乾燥、嚥下障害	痔炎 (腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)
筋・骨格		背部痛、筋・骨格硬直、四肢痛	筋骨格痛、筋痙攣、頸部痛、筋脱力、骨痛、関節炎、関節硬直	筋炎
精神・神経系	睡眠障害 (不眠症)	めまい、感覚減退、易刺激性、異常感覚	傾眠、気分変動、集中力低下、不安、末梢性ニューロパシー、記憶障害、知覚過敏、顔面神経障害、健忘、攻撃性、失神、振戦、神経過敏、性欲減退、嗜眠	悪夢
皮膚	脱毛症、そう痒症、発疹	湿疹、紅斑、蕁麻疹	皮膚乾燥、多汗、皮膚炎、皮下出血、白癬、皮脂欠乏性湿疹、中毒性皮疹、寝汗、光線過敏症	
血液	血小板数減少 (28.6%)、好中球数減少 (28.0%)、白血球数減少 (21.1%)、リンパ球数減少、ヘモグ	貧血、リンパ球数増加、好酸球数増加	PTT 延長	

	ロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少			
循環器		動悸	高血圧、胸痛、潮紅	
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇	γ-GTP 上昇、LDH 上昇	脂肪肝、Al-P 上昇、ビリルビン上昇	胆管炎
腎臓		蛋白尿陽性	血尿陽性、頻尿、排尿障害、BUN 上昇	
呼吸器	咳嗽	咽喉頭痛、鼻・咽頭炎、鼻漏、鼻出血、咽頭不快感	喀痰、咽頭紅斑、くしゃみ、鼻閉、扁桃炎、嘔声	
眼		網膜出血、網膜の微小循環障害 ^{注2)} 、眼の炎症（結膜炎等）、眼痛	眼精疲労、結膜充血、眼の異常感、眼そう痒症、眼乾燥、霧視	角膜潰瘍
その他	注射部位反応 ^{注3)}	トリグリセライド上昇、感染症（細菌・真菌・ウイルス等）の誘発又は増悪、電解質異常（カルシウム、リン等）、熱感、体重減少、TSH 上昇、浮腫・腫脹、CRP 上昇、疲労、冷感、血糖上昇	疼痛、異常感、T ₄ 上昇・減少、T ₃ 上昇・減少、耳鳴、耳閉感、尿路感染、胸部不快感、血清総蛋白増加・減少、TSH 減少、血中アルブミン減少、リンパ節症、月経異常、アレルギー性鼻炎、外耳炎、痔核、耳痛、難聴、中耳炎、無力症、勃起機能不全、慢性甲状腺炎、サルコイドーシス	

注 1) 国内臨床試験及び製造販売後調査等（使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）における頻度を算出した。

注 2) 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 3) 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。

<解説>

国内臨床試験及び製造販売後調査等（使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）における頻度を算出した。なお、10%以上発現した副作用については、あわせて数値も示している。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

	B 型慢性活動性肝炎		C 型慢性肝炎	
	承認時 2011 年 11 月	特定使用成績調査 2011 年 11 月 ～2015 年 3 月	承認時 2003 年 10 月	製造販売後調査等
調査症例数	225	536	279	2382
副作用等の発現症例数	225	256	278	1560
副作用等の発現件数	2925	565	4682	6262
副作用等の発現症例率	100.00	47.76	99.64	65.49
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
感染症および寄生虫症	73 (32.44)	3 (0.56)	130 (46.59)	100 (4.20)
膿疱性ざ瘡			1 (0.36)	

	B型慢性活動性肝炎		C型慢性肝炎			
	承認時	特定使用成績調査 2011年11月 ～2015年3月	承認時		製造販売後調査等	
	2011年11月		2003年10月			
急性扁桃炎	3	(1.33)	1	(0.36)		
虫垂炎	1	(0.44)				
細菌尿			1	(0.36)		
体部白癬			1	(0.36)	1	(0.04)
気管支炎	1	(0.44)	1	(0.36)	6	(0.25)
気管支肺炎	1	(0.44)				
蜂巣炎					1	(0.04)
慢性B型肝炎	1	(0.44)				
慢性副鼻腔炎					2	(0.08)
結膜炎	3	(1.33)	9	(3.23)	3	(0.13)
膀胱炎	2	(0.89)	4	(1.43)	8	(0.34)
感染性湿疹					1	(0.04)
蓄膿	1	(0.44)				
精巣上体炎	1	(0.44)				
硬結性紅斑			1	(0.36)		
毛包炎	2	(0.89)			4	(0.17)
真菌感染					1	(0.04)
皮膚真菌感染			1	(0.36)		
せつ	1	(0.44)			1	(0.04)
胃腸炎	2	(0.89)	3	(1.08)	1	(0.04)
大腸菌性胃腸炎					1	(0.04)
菌肉炎	3	(1.33)	7	(2.51)	3	(0.13)
単純ヘルペス			4	(1.43)	1	(0.04)
ヘルペスウイルス感染					1	(0.04)
帯状疱疹			2	(0.72)	4	(0.17)
麦粒腫	7	(3.11)	4	(1.43)	4	(0.17)
感染性大腸炎			1	(0.36)		
インフルエンザ	1	(0.44)				
鼻咽頭炎	35	(15.56)	56	(20.07)	35	(1.47)
爪真菌症			3	(1.08)	1	(0.04)
口腔カンジダ症					1	(0.04)
外耳炎	4	(1.78)	3	(1.08)	1	(0.04)
中耳炎	2	(0.89)	4	(1.43)		
急性中耳炎			1	(0.36)		
爪囲炎			1	(0.36)	1	(0.04)
陰茎膿瘍			1	(0.36)		
歯冠周囲炎	3	(1.33)			1	(0.04)
歯周炎	1	(0.44)	9	(3.23)	1	(0.04)
扁桃周囲膿瘍	1	(0.44)				
咽頭炎	4	(1.78)	8	(2.87)	6	(0.25)
肺炎			1	(0.19)	6	(0.25)
菌髄炎			1	(0.36)		
腎盂腎炎			1	(0.19)		
膿疱性皮膚疹			1	(0.36)		
鼻炎	5	(2.22)	3	(1.08)	2	(0.08)
敗血症					1	(0.04)
敗血症性ショック					1	(0.04)
副鼻腔炎	2	(0.89)			3	(0.13)
股部白癬			2	(0.72)		
足部白癬			3	(1.08)		
扁桃炎	4	(1.78)	3	(1.08)	3	(0.13)
結核性胸膜炎						
上気道感染	10	(4.44)	25	(8.96)		
尿路感染			3	(1.08)		
ウイルス性上気道感染	1	(0.44)				
咽頭扁桃炎					1	(0.04)
筋膿瘍					1	(0.04)
咽喉頭膿瘍	1	(0.44)			1	(0.04)
顎膿瘍					1	(0.04)
癩風			1	(0.36)		
細菌性咽頭炎					1	(0.04)
感染性腸炎	1	(0.44)			1	(0.04)
白癬感染			3	(1.08)	2	(0.08)
細菌感染			1	(0.36)		
口腔真菌感染			1	(0.36)		
化膿			3	(1.08)		
細菌性陰炎			2	(0.72)		
ヘルペス性皮膚炎					1	(0.04)
細菌性腸炎			1	(0.36)		
細菌性リンパ節炎			1	(0.19)		
細菌性扁桃炎					1	(0.04)
口腔ヘルペス	2	(0.89)	4	(1.43)	7	(0.29)
急性出血性結膜炎					1	(0.04)
感染性皮膚膿腫	1	(0.44)				
カンジダ感染					1	(0.04)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(0.89)	4	(1.43)	4	(0.17)
胃癌					1	(0.04)
直腸癌					1	(0.04)
脂漏性角化症			3	(1.08)	1	(0.04)
皮膚乳頭腫	1	(0.44)				
子宮平滑筋腫	1	(0.44)				
消化管間質性腫瘍			1	(0.36)		
肝癌					1	(0.04)
肝細胞癌					1	(0.04)
血液およびリンパ系障害	10	(4.44)	24	(4.48)	14	(5.02)
無顆粒球症					1	(0.36)
貧血	1	(0.44)	15	(2.80)	8	(2.87)
顆粒球減少症					2	(0.08)
溶血性貧血					1	(0.04)
鉄欠乏性貧血	1	(0.44)	1	(0.19)	1	(0.04)
白血球減少症			2	(0.37)	8	(0.34)
リンパ節腫	1	(0.44)			2	(0.72)
リンパ節炎					2	(0.72)
リンパ節症	8	(3.56)			1	(0.36)

	B型慢性活動性肝炎		C型慢性肝炎	
	承認時 2011年11月	特定使用成績調査 2011年11月 ～2015年3月	承認時 2003年10月	製造販売後調査等
小球性貧血		1 (0.19)		1 (0.04)
単球増加症		3 (0.56)		26 (1.09)
好中球減少症				2 (0.08)
汎血球減少症				4 (0.17)
脾腫		7 (1.31)		24 (1.01)
血小板減少症				1 (0.04)
血栓性血小板減少性紫斑病			1 (0.36)	1 (0.04)
出血性素因			1 (0.36)	
骨髄機能不全				
免疫性血小板減少性紫斑病				
免疫系障害	1 (0.44)	1 (0.19)	3 (1.08)	
アナフィラキシー反応		1 (0.19)		
サルコイドーシス			1 (0.36)	
季節性アレルギー	1 (0.44)		2 (0.72)	
内分泌障害	6 (2.67)	8 (1.49)	10 (3.58)	41 (1.72)
バセドウ病	1 (0.44)			3 (0.13)
副腎機能亢進症				1 (0.04)
甲状腺機能亢進症	2 (0.89)	4 (0.75)	3 (1.08)	11 (0.46)
甲状腺機能低下症	2 (0.89)	4 (0.75)	5 (1.79)	24 (1.01)
原発性甲状腺機能低下症			1 (0.36)	
甲状腺嚢腫	1 (0.44)			
甲状腺炎		1 (0.19)		
慢性甲状腺炎	1 (0.44)		1 (0.36)	1 (0.04)
亜急性甲状腺炎				1 (0.04)
自己免疫性甲状腺炎				1 (0.04)
代謝および栄養障害	47 (20.89)	4 (0.75)	92 (32.97)	118 (4.95)
糖尿病			3 (1.08)	13 (0.55)
痛風			1 (0.36)	
高アンモニア血症			1 (0.36)	
高血糖				5 (0.21)
過食	2 (0.89)			1 (0.04)
高尿酸血症				1 (0.04)
低アルブミン血症				1 (0.04)
低血糖症	1 (0.44)			1 (0.04)
食欲亢進				1 (0.04)
鉄欠乏	1 (0.44)			
食欲減退	43 (19.11)	4 (0.75)	88 (31.54)	96 (4.03)
高脂血症				2 (0.08)
過小食	1 (0.44)			1 (0.04)
精神障害	38 (16.89)	23 (4.29)	102 (36.56)	170 (7.14)
攻撃性				1 (0.04)
不安	2 (0.89)		4 (1.43)	5 (0.21)
無感情			1 (0.36)	
妄想				1 (0.04)
抑うつ気分	3 (1.33)	1 (0.19)	4 (1.43)	1 (0.04)
うつ病	5 (2.22)	13 (2.43)	10 (3.58)	48 (2.02)
不快気分	1 (0.44)		1 (0.36)	1 (0.04)
摂食障害	1 (0.44)			
フラッシュバック				1 (0.04)
幻覚				1 (0.04)
軽躁				1 (0.04)
錯覚			2 (0.72)	1 (0.04)
初期不眠症	3 (1.33)		1 (0.36)	
不眠症	33 (14.67)	9 (1.68)	76 (27.24)	94 (3.95)
易刺激性	3 (1.33)		20 (7.17)	13 (0.55)
リビドー減退				1 (0.04)
気力低下			3 (1.08)	5 (0.21)
躁病				1 (0.04)
中期不眠症	1 (0.44)			
気分変化		1 (0.19)		12 (0.50)
気分動揺			1 (0.36)	2 (0.08)
神経過敏				1 (0.04)
神経症	1 (0.44)			
パニック障害				1 (0.04)
落ち着きのなさ	1 (0.44)		2 (0.72)	1 (0.04)
統合失調症様障害				1 (0.04)
睡眠障害			1 (0.36)	2 (0.08)
ストレス	1 (0.44)			
自殺企図				1 (0.04)
涙ぐむ				1 (0.04)
心身症		1 (0.19)		
抑うつ症状	2 (0.89)		5 (1.79)	6 (0.25)
感情不安定				1 (0.04)
不安障害				2 (0.08)
消極的思考			1 (0.36)	
精神障害				1 (0.04)
自傷行動				1 (0.04)
燃え尽き症候群				2 (0.08)
神経系障害	161 (71.56)	24 (4.48)	191 (68.46)	255 (10.71)
急性散在性脳脊髄炎				1 (0.04)
味覚消失		2 (0.37)	1 (0.36)	1 (0.04)
意識変容状態			1 (0.36)	1 (0.04)
健忘			1 (0.36)	
手根管症候群			1 (0.36)	4 (0.17)
脳出血			1 (0.36)	5 (0.21)
注意力障害	1 (0.44)		6 (2.15)	61 (2.56)
浮動性めまい	20 (8.89)		31 (11.11)	1 (0.04)
労作性めまい				1 (0.04)
体位性めまい	9 (4.00)		11 (3.94)	11 (0.46)
味覚異常	1 (0.44)		12 (4.30)	26 (1.09)
ジスキネジア				1 (0.04)
ギラン・バレー症候群				1 (0.04)
頭痛	147 (65.33)	22 (4.10)	171 (61.29)	155 (6.51)
知覚過敏	1 (0.44)		2 (0.72)	1 (0.04)

	B型慢性活動性肝炎				C型慢性肝炎			
	承認時		特定使用成績調査 2011年11月 ～2015年3月		承認時		製造販売後調査等	
	2011年11月				2003年10月			
感覚鈍麻	11	(4.89)			28	(10.04)	24	(1.01)
味覚減退	1	(0.44)						
第3脳神経麻痺							1	(0.04)
嗜眠					1	(0.36)		
意識消失					1	(0.36)	1	(0.04)
記憶障害							3	(0.13)
精神的機能障害					1	(0.36)		
片頭痛	1	(0.44)			1	(0.36)	2	(0.08)
神経痛					1	(0.36)	4	(0.17)
末梢性ニューロパチー					2	(0.72)	5	(0.21)
錯感覚	1	(0.44)			4	(1.43)	9	(0.38)
粘膜異常感覚	1	(0.44)						
パーキンソンズム							1	(0.04)
嗅覚錯誤					1	(0.36)	3	(0.13)
多発ニューロパチー							1	(0.04)
坐骨神経痛					1	(0.36)		
痙攣発作			1	(0.19)				
老年認知症							1	(0.04)
感覚障害					1	(0.36)	1	(0.04)
傾眠	5	(2.22)			12	(4.30)	15	(0.63)
くも膜下出血							2	(0.08)
失神							1	(0.04)
緊張性頭痛					1	(0.36)		
一過性脳虚血発作					1	(0.36)	1	(0.04)
振戦					1	(0.36)		
三叉神経痛			1	(0.19)				
視野欠損					1	(0.36)		
声帯麻痺					1	(0.36)		
肋間神経痛							4	(0.17)
第7脳神経麻痺	1	(0.44)					1	(0.04)
幻痛							1	(0.04)
視床出血							1	(0.04)
健忘障害					1	(0.36)		
顔面神経障害					1	(0.36)		
睡眠の質低下							2	(0.08)
顔面痙攣							2	(0.08)
眼障害	57	(25.33)	3	(0.56)	79	(28.32)	121	(5.08)
眼の異常感	2	(0.89)			5	(1.79)	6	(0.25)
眼精疲労	4	(1.78)			12	(4.30)	12	(0.50)
乱視					1	(0.36)		
眼瞼炎	2	(0.89)			1	(0.36)	1	(0.04)
白内障	1	(0.44)					2	(0.08)
霰粒腫					2	(0.72)	2	(0.08)
結膜濾胞							1	(0.04)
結膜出血	1	(0.44)			3	(1.08)	1	(0.04)
アレルギー性結膜炎	4	(1.78)			7	(2.51)	2	(0.08)
糖尿病網膜症					1	(0.36)	1	(0.04)
複視					1	(0.36)		
眼乾燥	3	(1.33)					4	(0.17)
眼瞼湿疹							1	(0.04)
上強膜炎	1	(0.44)						
眼瞼紅斑	1	(0.44)					1	(0.04)
眼脂	2	(0.89)			2	(0.72)	3	(0.13)
眼出血					1	(0.36)		
眼痛	6	(2.67)			11	(3.94)	16	(0.67)
眼部腫脹	1	(0.44)					1	(0.04)
眼瞼浮腫	3	(1.33)	1	(0.19)	3	(1.08)	1	(0.04)
眼瞼下垂					1	(0.36)		
眼瞼知覚障害					2	(0.72)		
虹彩炎					1	(0.36)		
角膜炎	1	(0.44)			2	(0.72)		
流涙増加	1	(0.44)					2	(0.08)
眼充血	2	(0.89)			5	(1.79)	9	(0.38)
視神経乳頭出血							1	(0.04)
視神経乳頭陥凹							1	(0.04)
羞明							2	(0.08)
光視症					2	(0.72)	1	(0.04)
瞼裂斑					1	(0.36)		
点状角膜炎	2	(0.89)			1	(0.36)		
網膜動脈閉塞							1	(0.04)
網膜変性	3	(1.33)					1	(0.04)
網膜滲出物	6	(2.67)			8	(2.87)	17	(0.71)
網膜出血	15	(6.67)	1	(0.19)	14	(5.02)	45	(1.89)
網膜裂孔	2	(0.89)			2	(0.72)	1	(0.04)
網膜血管障害							1	(0.04)
網膜静脈閉塞							1	(0.04)
網膜症	1	(0.44)	1	(0.19)	5	(1.79)	10	(0.42)
閃輝暗点	1	(0.44)						
ブドウ腫							1	(0.04)
ぶどう膜炎	1	(0.44)			1	(0.36)		
霧視	3	(1.33)					6	(0.25)
視力低下	1	(0.44)			4	(1.43)	3	(0.13)
視力障害					1	(0.36)	6	(0.25)
硝子体剥離							2	(0.08)
硝子体浮遊物	2	(0.89)			2	(0.72)	10	(0.42)
硝子体出血							1	(0.04)
硝子体混濁							1	(0.04)
眼球乾燥症	1	(0.44)			2	(0.72)	1	(0.04)
強膜出血					1	(0.36)		
眼の異物感	1	(0.44)					4	(0.17)
結膜充血	2	(0.89)			3	(1.08)	3	(0.13)
眼瞼そう痒症	1	(0.44)					3	(0.13)
眼そう痒症	4	(1.78)			4	(1.43)	8	(0.34)
眼部不快感	1	(0.44)			4	(1.43)		
眼瞼痛	1	(0.44)						

	B型慢性活動性肝炎		C型慢性肝炎	
	承認時 2011年11月	特定使用成績調査 2011年11月 ～2015年3月	承認時 2003年10月	製造販売後調査等
眼瞼びらん 動脈硬化性網膜症 濃瘍性角膜炎	1 (0.44) 1 (0.44)			1 (0.04)
耳および迷路障害	11 (4.89)	1 (0.19)	32 (11.47)	24 (1.01)
耳の障害 耳出血 耳痛 聴覚障害 聴覚過敏 混合性難聴 耳漏 耳鳴 回転性めまい 頭位性回転性めまい 片耳難聴 聴力低下 耳不快感 耳そう痒症 突発性難聴	2 (0.89) 3 (1.33) 2 (0.89) 5 (2.22)	 1 (0.19)	1 (0.36) 1 (0.36) 6 (2.15) 1 (0.36) 1 (0.36) 1 (0.36) 2 (0.72) 7 (2.51) 8 (2.87) 1 (0.36)	2 (0.08) 9 (0.38) 5 (0.21) 1 (0.04) 1 (0.04) 5 (0.21) 2 (0.08) 1 (0.04)
心臓障害	8 (3.56)	3 (0.56)	21 (7.53)	29 (1.22)
狭心症 不整脈 心房細動 完全房室ブロック 徐脈 心不全 うっ血性心不全 心筋梗塞 動悸 プリントメタル狭心症 上室性期外収縮 頻脈 心室性期外収縮 心室性頻脈	3 (1.33) 5 (2.22) 1 (0.44)	 1 (0.19) 1 (0.19)	1 (0.36) 1 (0.36) 1 (0.36) 1 (0.36) 15 (5.38) 1 (0.36)	2 (0.08) 4 (0.17) 1 (0.04) 1 (0.04) 1 (0.04) 2 (0.08) 14 (0.59) 1 (0.04) 1 (0.04) 1 (0.04) 1 (0.04)
血管障害	4 (1.78)		24 (8.60)	25 (1.05)
潮紅 血腫 高血圧 起立性低血圧 蒼白 末梢冷感 血栓性静脈炎 静脈瘤 出血 ほてり	2 (0.89)		3 (1.08) 1 (0.36) 6 (2.15) 2 (0.72) 1 (0.36) 5 (1.79)	4 (0.17) 6 (0.25) 7 (0.29) 2 (0.08) 1 (0.04) 1 (0.04) 6 (0.25)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	96 (42.67)	8 (1.49)	142 (50.90)	137 (5.75)
喘息 息詰まり感 咳嗽 咽喉乾燥 発声障害 呼吸困難 労作性呼吸困難 鼻出血 喀血 しゃっくり 過換気 間質性肺疾患 鼻閉 鼻乾燥 咽頭出血 胸水 胸膜炎 誤嚥性肺炎 湿性咳嗽 呼吸障害 呼吸不全 アレルギー性鼻炎 鼻漏 くしゃみ 喀痰増加 扁桃肥大 喘鳴 上気道の炎症 鼻痛 鼻部不快感 咽頭紅斑 痰貯留 鼻粘膜障害 口腔咽頭不快感 口腔咽頭痛 鼻そう痒症	2 (0.89) 49 (21.78) 1 (0.44) 10 (4.44) 3 (1.33) 17 (7.56) 1 (0.44) 35 (15.56) 2 (0.89) 2 (0.89) 1 (0.44) 9 (4.00) 1 (0.44) 5 (2.22) 52 (23.11)	 5 (0.93) 1 (0.19) 1 (0.19) 1 (0.19)	1 (0.36) 5 (1.79) 74 (26.52) 1 (0.36) 10 (3.58) 10 (3.58) 1 (0.36) 26 (9.32) 2 (0.72) 1 (0.36) 1 (0.36) 2 (0.72) 9 (3.23) 2 (0.72) 17 (6.09) 6 (2.15) 41 (14.70) 9 (3.23) 20 (7.17) 1 (0.36) 1 (0.36) 5 (1.79) 1 (0.36) 16 (5.73) 57 (20.43)	2 (0.08) 2 (0.08) 53 (2.23) 4 (0.17) 4 (0.17) 11 (0.46) 23 (0.97) 1 (0.04) 13 (0.55) 6 (0.25) 1 (0.04) 1 (0.04) 4 (0.17) 1 (0.04) 19 (0.80) 1 (0.04) 4 (0.17) 30 (1.26) 7 (0.29) 5 (0.21) 1 (0.04) 13 (0.55) 5 (0.21) 1 (0.04) 13 (0.55) 43 (1.81) 1 (0.04)
胃腸障害	133 (59.11)	23 (4.29)	192 (68.82)	203 (8.52)
腹部不快感 腹部膨満 腹痛 下腹部痛 上腹部痛 腹部圧痛 肛門潰瘍 アフタ性口内炎 腹水 口唇炎 慢性胃炎	18 (8.00) 5 (2.22) 17 (7.56) 4 (1.78) 22 (9.78) 2 (0.89) 3 (1.33) 1 (0.44)	1 (0.19) 3 (0.56) 2 (0.37)	42 (15.05) 11 (3.94) 28 (10.04) 6 (2.15) 37 (13.26) 2 (0.72) 1 (0.36) 10 (3.58) 2 (0.72)	27 (1.13) 12 (0.50) 20 (0.84) 4 (0.17) 19 (0.80) 1 (0.04) 1 (0.04) 1 (0.04) 6 (0.25) 1 (0.04)

	B型慢性活動性肝炎				C型慢性肝炎			
	承認時		特定使用成績調査		承認時		製造販売後調査等	
	2011年11月		2011年11月 ～2015年3月		2003年10月			
虚血性大腸炎	1	(0.44)					1	(0.04)
潰瘍性大腸炎					1	(0.36)		
便秘	13	(5.78)	1	(0.19)	45	(16.13)	24	(1.01)
齦歯	4	(1.78)			2	(0.72)	3	(0.13)
下痢	47	(20.89)	4	(0.75)	74	(26.52)	66	(2.77)
口内乾燥	1	(0.44)			2	(0.72)		
十二指腸炎							1	(0.04)
消化不良	4	(1.78)			10	(3.58)	2	(0.08)
嚥下障害	1	(0.44)			1	(0.36)	1	(0.04)
腸炎	2	(0.89)	1	(0.19)	1	(0.36)	1	(0.04)
おくび					1	(0.36)	3	(0.13)
変色便	1	(0.44)						
白色便	1	(0.44)						
放屁					1	(0.36)		
排便回数増加	1	(0.44)						
胃潰瘍							2	(0.08)
胃炎	3	(1.33)	1	(0.19)	8	(2.87)	4	(0.17)
萎縮性胃腸炎								
びらん性胃炎					1	(0.36)	2	(0.08)
胃食道逆流性疾患	1	(0.44)					1	(0.04)
胃腸出血								
消化器痛					1	(0.36)		
歯肉出血	5	(2.22)			12	(4.30)	12	(0.50)
歯肉痛					4	(1.43)	1	(0.04)
歯肉退縮							1	(0.04)
歯肉腫脹					4	(1.43)	2	(0.08)
歯肉炎								
舌炎					3	(1.08)	4	(0.17)
舌痛					4	(1.43)	1	(0.04)
吐血	1	(0.44)						
血便排泄					1	(0.36)		
痔核	1	(0.44)			5	(1.79)	4	(0.17)
裂孔ヘルニア								
腸閉塞							1	(0.04)
過敏性腸症候群							1	(0.04)
口腔内白斑症								
口唇乾燥							1	(0.04)
口唇痛					1	(0.36)		
口唇腫脹							1	(0.04)
口唇潰瘍							1	(0.04)
メレナ	1	(0.44)			1	(0.36)		
口腔内出血					2	(0.72)	2	(0.08)
悪心	55	(24.44)	7	(1.31)	54	(19.35)	44	(1.85)
口腔内不快感	1	(0.44)			3	(1.08)	2	(0.08)
口腔扁平苔癬					2	(0.72)	1	(0.04)
口腔内痛	2	(0.89)					2	(0.08)
口内丘疹					1	(0.36)		
耳下腺腫大	1	(0.44)						
唾液腺痛					1	(0.36)	1	(0.04)
口内炎	23	(10.22)	4	(0.75)	27	(9.68)	47	(1.97)
舌苔					1	(0.36)	1	(0.04)
舌障害					2	(0.72)		
舌潰瘍	2	(0.89)						
歯痛	3	(1.33)			15	(5.38)	5	(0.21)
嘔吐	16	(7.11)	1	(0.19)	28	(10.04)	21	(0.88)
頬粘膜のあれ							1	(0.04)
口唇のひび割れ							3	(0.13)
歯肉浮腫							1	(0.04)
大腸ポリープ							1	(0.04)
口唇びらん							1	(0.04)
心窩部不快感	2	(0.89)	1	(0.19)	3	(1.08)	7	(0.29)
痔出血					2	(0.72)	1	(0.04)
口の感覚鈍麻					1	(0.36)	1	(0.04)
口の錯覚	2	(0.89)			3	(1.08)	3	(0.13)
消化管運動障害	1	(0.44)						
口腔粘膜紅斑	2	(0.89)					1	(0.04)
胃腸音異常					1	(0.36)	1	(0.04)
肛門そう痒症					1	(0.36)		
肛門直腸不快感					1	(0.36)		
口蓋腫脹	1	(0.44)						
軟便	6	(2.67)						
肝胆道系障害	5	(2.22)	16	(2.99)	3	(1.08)	72	(3.02)
アルコール性肝疾患							1	(0.04)
肝嚢胞							3	(0.13)
肝機能異常	1	(0.44)	11	(2.05)			47	(1.97)
脂肪肝	3	(1.33)			2	(0.72)	16	(0.67)
肝炎							2	(0.08)
肝障害			5	(0.93)	1	(0.36)	5	(0.21)
胆嚢ポリープ	2	(0.89)						
皮膚および皮下組織障害	125	(55.56)	50	(9.33)	182	(65.23)	395	(16.58)
ざ瘡	2	(0.89)			1	(0.36)	1	(0.04)
脱毛症	65	(28.89)	19	(3.54)	104	(37.28)	132	(5.54)
円形脱毛症	1	(0.44)			4	(1.43)	4	(0.17)
無汗症							1	(0.04)
冷汗					1	(0.36)	1	(0.04)
頭部批棘疹					1	(0.36)	1	(0.04)
皮膚囊腫	2	(0.89)						
皮膚炎					3	(1.08)	8	(0.34)
ざ瘡様皮膚炎							1	(0.04)
アレルギー性皮膚炎					1	(0.36)	1	(0.04)
アトピー性皮膚炎	1	(0.44)					2	(0.08)
接触性皮膚炎	2	(0.89)			2	(0.72)	2	(0.08)
葉疹	4	(1.78)	1	(0.19)	3	(1.08)	7	(0.29)
皮膚乾燥	11	(4.89)			9	(3.23)	8	(0.34)
異汗性湿疹	1	(0.44)						

	B型慢性活動性肝炎				C型慢性肝炎			
	承認時		特定使用成績調査 2011年11月 ～2015年3月		承認時		製造販売後調査等	
	2011年11月				2003年10月			
湿疹	13	(5.78)	3	(0.56)	24	(8.60)	48	(2.02)
皮脂欠乏性湿疹	2	(0.89)			3	(1.08)	6	(0.25)
貨幣状湿疹	1	(0.44)			1	(0.36)	3	(0.13)
紅斑	8	(3.56)	2	(0.37)	11	(3.94)	34	(1.43)
多形紅斑							2	(0.08)
結節性紅斑	1	(0.44)						
皮下出血	2	(0.89)			6	(2.15)	2	(0.08)
毛髮障害					1	(0.36)		
多汗症	1	(0.44)	1	(0.19)	6	(2.15)	20	(0.84)
過角化					3	(1.08)		
クロイド瘰癧							1	(0.04)
扁平苔癬							5	(0.21)
汗疹					1	(0.36)	1	(0.04)
爪変色					1	(0.36)		
爪の障害					3	(1.08)	2	(0.08)
寝汗					4	(1.43)	3	(0.13)
皮膚疼痛	2	(0.89)			1	(0.36)		
掌蹼角皮症							1	(0.04)
脂肪織炎	1	(0.44)						
丘疹	1	(0.44)			1	(0.36)		
点状出血					1	(0.36)	1	(0.04)
光線過敏性反応							3	(0.13)
炎症後色素沈着変化					1	(0.36)		
痒疹	1	(0.44)	1	(0.19)			3	(0.13)
そう痒症	37	(16.44)	19	(3.54)	58	(20.79)	121	(5.08)
乾癬							7	(0.29)
紫斑					4	(1.43)	3	(0.13)
発疹	21	(9.33)	10	(1.87)	47	(16.85)	96	(4.03)
紅斑性皮膚疹	2	(0.89)			1	(0.36)		
全身性皮膚疹					1	(0.36)	12	(0.50)
そう痒性皮膚疹	1	(0.44)					3	(0.13)
癬皮							1	(0.04)
脂漏							1	(0.04)
脂漏性皮膚炎					3	(1.08)	1	(0.04)
皮膚不快感					2	(0.72)	3	(0.13)
皮膚びらん					1	(0.36)		
皮膚剥脱	1	(0.44)			2	(0.72)	2	(0.08)
皮膚亀裂					1	(0.36)		
皮膚病変					1	(0.36)		
顔面腫脹	1	(0.44)					2	(0.08)
蕁麻疹	3	(1.33)	2	(0.37)	12	(4.30)	15	(0.63)
接触蕁麻疹					1	(0.36)		
乾皮症			1	(0.19)				
爪破損	1	(0.44)						
全身紅斑					2	(0.72)	3	(0.13)
慢性蕁麻疹					1	(0.36)		
全身性そう痒症	13	(5.78)			24	(8.60)	42	(1.76)
皮膚腫脹	1	(0.44)						
中毒性皮膚疹	5	(2.22)			2	(0.72)	2	(0.08)
皮脂欠乏症	1	(0.44)						
色素沈着障害							1	(0.04)
皮膚血管障害							1	(0.04)
筋骨格系および結合組織障害	110	(48.89)	11	(2.05)	168	(60.22)	191	(8.02)
関節痛	64	(28.44)	6	(1.12)	87	(31.18)	108	(4.53)
関節炎					1	(0.36)		
背部痛	29	(12.89)	1	(0.19)	74	(26.52)	59	(2.48)
骨障害					1	(0.36)		
骨痛					1	(0.36)	3	(0.13)
側腹部痛	2	(0.89)						
肩胛部痛							1	(0.04)
関節強直					1	(0.36)		
関節腫脹							1	(0.04)
単関節炎					1	(0.36)		
筋固縮	1	(0.44)			1	(0.36)		
筋痙縮	1	(0.44)	1	(0.19)	10	(3.58)	10	(0.42)
筋攣縮					1	(0.36)		
筋力低下			1	(0.19)	6	(2.15)	6	(0.25)
筋骨格痛	5	(2.22)			13	(4.66)	10	(0.42)
筋肉痛	44	(19.56)	3	(0.56)	61	(21.86)	59	(2.48)
頸部痛	7	(3.11)			7	(2.51)	9	(0.38)
変形性関節症					1	(0.36)	2	(0.08)
骨粗鬆症			1	(0.19)				
四肢痛	8	(3.56)			22	(7.89)	12	(0.50)
顎痛	1	(0.44)			2	(0.72)		
関節周囲炎							2	(0.08)
関節リウマチ					1	(0.36)	4	(0.17)
シェーグレン症候群							1	(0.04)
変形性脊椎症					1	(0.36)		
滑液嚢腫					1	(0.36)	1	(0.04)
腱鞘炎					2	(0.72)		
弾発指					1	(0.36)	1	(0.04)
頸部腫瘍					1	(0.36)		
筋肉疲労					1	(0.36)		
椎間板突出					1	(0.36)	1	(0.04)
筋骨格系胸痛	1	(0.44)			3	(1.08)	1	(0.04)
筋骨格硬直	9	(4.00)			24	(8.60)	14	(0.59)
筋骨格不快感					4	(1.43)	2	(0.08)
四肢不快感					3	(1.08)		
椎間板変性症					1	(0.36)		
椎間板障害	1	(0.44)						
腎および尿路障害	8	(3.56)			19	(6.81)	18	(0.76)
膀胱不快感	1	(0.44)						
尿管結石							1	(0.04)
排尿困難	1	(0.44)			4	(1.43)	1	(0.04)
血尿	1	(0.44)						

	B型慢性活動性肝炎		C型慢性肝炎	
	承認時 2011年11月	特定使用成績調査 2011年11月 ～2015年3月	承認時 2003年10月	製造販売後調査等
腎石灰沈着症			2	(0.08)
腎結石症			2	(0.08)
夜間頻尿	1	(0.44)	1	(0.36)
頻尿	5	(2.22)	9	(3.23)
蛋白尿			1	(0.36)
腎障害			5	(0.21)
尿失禁	1	(0.44)		
尿閉	2	(0.89)	2	(0.72)
尿異常			3	(0.13)
膀胱炎様症状			1	(0.04)
排尿回数減少			1	(0.04)
腎機能障害			1	(0.04)
妊娠・産褥および周産期の状態				2 (0.08)
稽留産				2 (0.08)
生殖系および乳房障害	11	(4.89)	1	(0.19)
萎縮性外陰腺炎			9	(3.23)
バルトリン腺炎	1	(0.44)	1	(0.36)
良性前立腺肥大症			1	(0.36)
子宮頸部びらん	1	(0.44)		
月経困難症	3	(1.33)	1	(0.36)
血精液症	1	(0.44)		
月経過多	2	(0.89)	1	(0.36)
月経遅延	1	(0.44)		
不規則月経	2	(0.89)	2	(0.72)
不正子宮出血	2	(0.89)		3 (0.13)
骨盤痛			1	(0.36)
前立腺炎				1 (0.04)
性器出血			1	(0.36)
勃起不全	1	(0.44)	1	(0.36)
一般・全身障害および投与部位の状態	205	(91.11)	66	(12.31)
			243	(87.10)
				511 (21.45)
適用部位紅斑			1	(0.04)
適用部位そう痒感			1	(0.04)
無力症	4	(1.78)	1	(0.36)
胸部不快感	2	(0.89)	12	(4.30)
胸痛	5	(2.22)	12	(4.30)
悪寒	20	(8.89)	21	(7.53)
活動性低下				1 (0.04)
不快感	1	(0.44)	1	(0.36)
顔面浮腫			3	(1.08)
顔面痛				6 (0.25)
疲労	2	(0.89)		2 (0.08)
異常感	2	(0.89)	1	(0.19)
冷感	4	(1.78)	20	(7.17)
熱感	22	(9.78)	10	(3.58)
全身性浮腫			15	(5.38)
高熱	1	(0.44)		29 (1.22)
低体温			1	(0.36)
治癒不良				1 (0.04)
インフルエンザ様疾患				2 (0.08)
注射部位内出血	6	(2.67)		2 (0.08)
注射部位皮膚炎			1	(0.19)
注射部位紅斑	53	(23.56)	53	(19.00)
注射部位血腫				49 (2.06)
注射部位出血				1 (0.04)
注射部位硬結			6	(2.15)
注射部位炎症			3	(1.08)
注射部位疼痛	9	(4.00)	1	(0.36)
注射部位そう痒感	48	(21.33)	8	(2.87)
注射部位発疹	5	(2.22)	37	(13.26)
注射部位反応			4	(1.43)
注射部位熱感	2	(0.89)	7	(2.51)
局所腫脹	1	(0.44)	10	(3.58)
けん怠感	142	(63.11)	1	(0.36)
腫瘍			171	(61.29)
腫脹				291 (12.22)
粘膜乾燥				2 (0.08)
浮腫			2	(0.72)
末梢性浮腫	5	(2.22)	3	(1.08)
疼痛			4	(1.43)
発熱	161	(71.56)	4	(1.43)
腫脹			4	(1.43)
口渇	4	(1.78)	179	(64.16)
腋窩痛	2	(0.89)	2	(0.72)
適用部位乾燥			12	(4.30)
末梢腫脹	3	(1.33)		2 (0.08)
適用部位丘疹			4	(1.43)
全身健康状態低下			1	(0.36)
顎下腫瘍	1	(0.44)		1 (0.04)
適用部位湿疹				1 (0.04)
適用部位異常感覚			1	(0.36)
注射部位変色			2	(0.72)
注射部位腫脹	5	(2.22)	3	(1.08)
血管穿刺部位出血			11	(3.94)
注射部位不快感	1	(0.44)	1	(0.36)
医療機器不具合	1	(0.44)	1	(0.36)
ポリープ			3	(1.08)
異物感			1	(0.36)
注射部位湿疹	4	(1.78)		
注射部位乾燥	2	(0.89)		
適用部位血腫				1 (0.04)
注射部位知覚低下	1	(0.44)	1	(0.36)
血管穿刺部位紅斑				1 (0.04)
臨床検査	213	(94.67)	155	(28.92)
			264	(94.62)
				971 (40.76)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.44)		
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮			12	(4.30)
アラニアミノトランスフェラーゼ増加	115	(51.11)	22	(4.10)
			61	(21.86)
				2 (0.08)
				71 (2.98)

	B型慢性活動性肝炎				C型慢性肝炎			
	承認時		特定使用成績調査 2011年11月 ～2015年3月		承認時		製造販売後調査等	
	2011年11月				2003年10月			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	100	(44.44)	12	(2.24)	66	(23.66)	65	(2.73)
好塩基球数増加					3	(1.08)	23	(0.97)
抱合ビリルビン増加	6	(2.67)						
血中アルブミン減少					8	(2.87)	7	(0.29)
血中ビリルビン増加	4	(1.78)			2	(0.72)	3	(0.13)
血中非抱合ビリルビン増加	2	(0.89)						
血中カルシウム減少	4	(1.78)			5	(1.79)	21	(0.88)
血中カルシウム増加					2	(0.72)		
血中コレステロール減少							1	(0.04)
血中コレステロール増加					1	(0.36)	3	(0.13)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	(0.19)			2	(0.08)
血中クレアチニン増加							1	(0.04)
血中ブドウ糖減少	3	(1.33)			1	(0.36)		
血中ブドウ糖増加					15	(5.38)	16	(0.67)
血中免疫グロブリンG増加			1	(0.19)				
血中インスリン増加	1	(0.44)						
血中铁減少	1	(0.44)						
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.89)	1	(0.19)	19	(6.81)	19	(0.80)
血中カリウム減少							1	(0.04)
血圧低下							6	(0.25)
血圧上昇	7	(3.11)			3	(1.08)	7	(0.29)
収縮期血圧低下					1	(0.36)		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	5	(2.22)	1	(0.19)	9	(3.23)	2	(0.08)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6	(2.67)	1	(0.19)	24	(8.60)	28	(1.18)
血中トリグリセリド増加	21	(9.33)			59	(21.15)	52	(2.18)
血中尿素増加					1	(0.36)	3	(0.13)
血中尿酸増加							2	(0.08)
C-反応性蛋白増加	8	(3.56)			32	(11.47)	9	(0.38)
好酸球数減少			1	(0.19)			1	(0.04)
好酸球数増加	2	(0.89)			9	(3.23)	24	(1.01)
眼底検査異常							1	(0.04)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	65	(28.89)	1	(0.19)	49	(17.56)	39	(1.64)
尿中ブドウ糖陽性					5	(1.79)	3	(0.13)
グリコヘモグロビン増加					1	(0.36)	1	(0.04)
顆粒球数減少			1	(0.19)	1	(0.36)	4	(0.17)
ヘマトクリット減少	25	(11.11)	2	(0.37)	86	(30.82)	97	(4.07)
ヘマトクリット増加							1	(0.04)
尿中血陽性	1	(0.44)			10	(3.58)	9	(0.38)
ヘモグロビン減少	31	(13.78)	6	(1.12)	87	(31.18)	111	(4.66)
ヘモグロビン増加							1	(0.04)
心拍数減少							2	(0.08)
心拍数増加	3	(1.33)			1	(0.36)	5	(0.21)
C型肝炎RNA陽性							1	(0.04)
眼圧上昇	1	(0.44)						
肝機能検査異常			1	(0.19)			1	(0.04)
リンパ球数減少	24	(10.67)	1	(0.19)	133	(47.67)	105	(4.41)
リンパ球数増加			1	(0.19)	6	(2.15)	33	(1.39)
単球数減少					1	(0.36)	2	(0.08)
単球数増加			2	(0.37)	5	(1.79)	29	(1.22)
好中球数減少	191	(84.89)	73	(13.62)	220	(78.85)	473	(19.86)
好中球数増加	3	(1.33)			1	(0.36)	2	(0.08)
血小板数減少	101	(44.89)	65	(12.13)	209	(74.91)	602	(25.27)
総蛋白減少					5	(1.79)	6	(0.25)
総蛋白増加	5	(2.22)					2	(0.08)
尿蛋白							1	(0.04)
プロトロンビン時間延長	1	(0.44)			3	(1.08)	2	(0.08)
プロトロンビン時間短縮							1	(0.04)
赤血球数減少	16	(7.11)	2	(0.37)	84	(30.11)	89	(3.74)
赤血球数増加							2	(0.08)
甲状腺機能検査異常			2	(0.37)			3	(0.13)
肝超音波検査異常	1	(0.44)						
体重減少	7	(3.11)	1	(0.19)	29	(10.39)	23	(0.97)
体重増加	1	(0.44)						
白血球数減少	149	(66.22)	50	(9.33)	203	(72.76)	321	(13.48)
白血球数増加	2	(0.89)			5	(1.79)	2	(0.08)
尿中白血球陽性	1	(0.44)						
血中リン減少	35	(15.56)			31	(11.11)	17	(0.71)
血中リン増加	1	(0.44)			2	(0.72)		
血小板数増加					1	(0.36)		
好酸球百分率増加			1	(0.19)				
単球百分率増加			1	(0.19)				
尿中蛋白陽性	3	(1.33)			18	(6.45)	13	(0.55)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.44)						
遊離トリヨードチロニン増加	6	(2.67)			7	(2.51)	3	(0.13)
遊離トリヨードチロニン減少	4	(1.78)			3	(1.08)	6	(0.25)
トランスアミンナーゼ上昇			1	(0.19)			5	(0.21)
遊離サイロキシン減少	4	(1.78)			12	(4.30)	7	(0.29)
遊離サイロキシン増加	5	(2.22)			7	(2.51)	2	(0.08)
アレルギー検査陽性							2	(0.08)
中和抗体							1	(0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.44)			7	(2.51)	11	(0.46)
尿量減少					1	(0.36)		
肝酵素上昇							1	(0.04)
便潜血					1	(0.36)		
リンパ球形態異常	2	(0.89)					1	(0.04)
赤血球形態異常							2	(0.08)
握力低下							2	(0.08)
細胞マーカー増加	1	(0.44)					1	(0.04)
抗核抗体増加			1	(0.19)				
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.33)	1	(0.19)	9	(3.23)	4	(0.17)
吻合部潰瘍							1	(0.04)
ダンピング症候群							1	(0.04)
上顎炎					1	(0.36)		
足骨折					1	(0.36)		

	B 型慢性活動性肝炎		C 型慢性肝炎	
	承認時 2011 年 11 月	特定使用成績調査 2011 年 11 月 ～2015 年 3 月	承認時 2003 年 10 月	製造販売後調査等
靱帯捻挫			1 (0.36)	
過量投与	1 (0.44)		1 (0.36)	
じん肺症		1 (0.19)		
引っかき傷				1 (0.04)
硬膜下血腫				
擦過傷	1 (0.44)		1 (0.36)	
挫傷			2 (0.72)	1 (0.04)
創傷			1 (0.36)	
耳部損傷			1 (0.36)	
四肢損傷			1 (0.36)	
皮膚擦過傷	1 (0.44)			

副作用は MedDRA/J version (18.0) を使用して集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は他の製剤との混注を行わないこと。

14.1.2 外箱開封後は速やかに使用すること。

14.1.3 残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下注射のみに使用すること。

14.2.2 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。

<解説>

本剤を投与する際に注意すべきことを記載した。

14.1.1 及び 14.1.3 本剤は他の製剤と混合して使用した際のデータはない。したがって、他の製剤と混注することは避けること。また、残液は、細菌汚染の可能性が考えられるので、廃棄する必要がある。

14.2.1 本剤は、皮下注射剤である。皮下注射以外の投与は行わないこと。

14.2.2 同一部位への注射を短期間に繰り返すと、注射部位の炎症、刺激感、挫傷などがあらわれることがある。上腕、大腿、腹部、殿部等の広範囲に順序良く毎回投与部位を移動させて皮下投与を行うことが必要である。

本剤の国内第Ⅱ相臨床試験において報告された注射部位反応及び rIFN α -2a 製剤で報告された注射部位反応について記載した。このような症状があらわれた部位への投与は避けること。また、このような症状を防ぐため、同一の投与部位への繰り返しの投与は行わないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

<解説>

本剤の国内第Ⅱ相臨床試験における抗インターフェロン抗体発現率は、90 μ g 投与群で 3.8% (2/52 例)、180 μ g 投与群で 7.4% (8/108 例) であった。その後実施した国内第Ⅲ相臨床試験

における抗インターフェロン抗体発現率は、本剤単独投与群で 2.1% (2/95 例)、二重盲検群のコペガス*併用群で 3.2% (3/93 例)、非盲検群のコペガス併用群で 3.3% (3/90 例)であった。これらの臨床試験の結果を併せた全体の抗インターフェロン抗体発現率、4.1% (18/438 例)を記載した。

*本邦ではリバビリンとの併用投与については承認されていない。コペガスは販売中止済である。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁴⁾

試験項目	実験方法	動物 (例数/群)	投与経路	投与量 (μ g/kg)	成績
一般症状及び行動に及ぼす影響					
一般症状・行動	Irwin法	マウス (8)	皮下	6、60、600 (単回)	影響なし
	一般行動観察	サル (雌雄各n=1)	皮下	6、750 (単回)	立毛 (投与2-3日目; ♂) 歩行異常 (投与2-4日目; ♀)
		サル (雌雄各n=3)	皮下	15、187.5、562.5 (週2回、4週間)	影響なし
		サル (雌雄各n=5)	皮下	15、100、600 (4週間連日投与)	600 μ g/kg: 四肢冷感、軽度の歩行失調、無関心、行動抑制 (投与12日、1例*)
中枢神経に及ぼす影響					
自発運動量	Opto-Varimex Mini (機器)	ラット (8~10)	皮下	6、60、600 (単回)	影響なし
麻酔作用	ヘキシバルビタール睡眠	マウス (8)	皮下	6、60、600 (単回)	影響なし
痙攣作用	ベンチレンテトラゾール痙攣	マウス (8)	皮下	6、60、600 (単回)	影響なし
痛覚作用	tail flick法	ラット (8)	皮下	6、60、600 (単回)	影響なし
体温	直腸体温	マウス (8)	皮下	6、60、600 (単回)	影響なし
		サル (雌雄各n=3)	皮下	15、187.5、562.5 (週2回、4週間)	影響なし
		サル (雌雄各n=5)	皮下	15、100、600 (4週間連続投与)	影響なし
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響					
腸管収縮能	アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び塩化バリウム	モルモット回腸 (4)	<i>in vitro</i>	0.081、0.81、8.1 μ g/mL	影響なし
呼吸・循環器系に及ぼす影響					
呼吸器系	無麻酔下の呼吸数	マウス (8)	皮下	6、60、600 (単回)	影響なし
	麻酔下の呼吸数・動脈血中のガス分圧・pH	サル (4)	静脈内	6、60、600 (単回、漸増法)	影響なし
循環器系	無麻酔下の心拍数・心電図	サル (雌雄各n=3)	皮下	15、187.5、562.5 (週2回、4週間)	影響なし
		サル (雌雄各n=5)	皮下	15、100、600 (4週間連続投与)	影響なし
	麻酔下の心拍数・心電図・心収縮力・心拍出量・血圧・血流量	サル (4)	静脈内	6、60、600 (単回、漸増法)	6 μ g/kg: 心拍数増加、Q-T間隔短縮 (投与後30分)
消化器系に及ぼす影響					
胃腸管内輸送	色素移動法	ラット (8)	皮下	6、60、600 (単回)	影響なし
水及び電解質代謝に及ぼす影響					
尿量・尿中電解質・pH	生理食塩液負荷	ラット (8)	皮下	6、60、600 (単回)	0-3時間; 6 μ g/kg以上で尿量減少
尿検査及び病理組織検査	尿検査及び腎臓の病理組織検査	サル (雌雄各n=3)	皮下	15、187.5、562.5 (週2回、4週間)	影響なし
		サル (雌雄各n=5)	皮下	15、100、600 (4週間連続投与)	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁵⁾

サルにおける皮下及び静脈内単回投与試験を実施した。概略の致死量は皮下投与で 6,750 μ g/kg 以上、静脈内投与で 300 μ g/kg 以上であった。

単回皮下投与試験では投与可能な最大量 6,750 μ g/kg を投与したが、死亡例はなく、体重への影響もみられなかった。PEG-IFN 投与に関連した主な変化は、立毛、歩行異常、軽度の貧血、白血球数の減少、総たん白質の減少及び ALT (GPT) 値の増加であった。病理組織学的変化としては、胆嚢の軽度の粘膜下浮腫 (雄) と注射部位の軽度の皮下出血 (雌) であった。

単回静脈内投与試験では 300 μ g/kg の用量まで投与したが、死亡例はなく、体重への影響もみられなかった。PEG-IFN 投与に関連した主な変化は、300 μ g/kg 群 (雌) における軽度の AST (GOT) 値の増加であった。

(2) 反復投与毒性試験³⁵⁾

サルにおける週 2 回又は週 7 回投与による 4 週間皮下投与試験及び週 2 回投与による 13 週間皮下投与試験を実施した。本薬はヒト型たん白質に由来する医薬品であり、実験動物にとっては異種たん白質にあたるため、中和抗体産生により本薬の毒性が適切に評価されない可能性が懸念された。また、4 週間及び 13 週間試験の成績からも中和抗体の産生及びそれに起因する毒性の減弱が確認された。したがって、本薬においては 13 週間を超える長期投与毒性試験は実施しなかった。

週 2 回の 4 週間皮下投与試験 (0、15、187.5、562.5 μ g/kg/回) において、死亡例は認められなかった。187.5 μ g/kg/回以上群で総たん白質・カルシウムの減少 (軽度)、AST (GOT)・ALT (GPT) の増加 (軽度)、562.5 μ g/kg/回投与群で血小板数・白血球数の減少 (軽度) が、また、562.5 μ g/kg/回投与群で肝臓・脾臓重量の増加 (軽度) が認められた。しかし、投薬に関連した病理組織学的変化はみられなかった。全投薬群で PEG-IFN のたん白質に対する血中抗体が検出された。

週 7 回の 4 週間皮下投与試験 (0、15、100、600 μ g/kg/回) において、死亡例は認められなかった。15 μ g/kg/回以上群で血小板数・白血球数・網赤血球数の減少、APTT の増加、100 μ g/kg/回以上群でフィブリノーゲン・総たん白質の減少、600 μ g/kg/回投与群で赤血球数・色素量・血球容積の減少、カルシウム・尿素窒素の減少が主に投与 2 週目にみられた。また、600 μ g/kg/回投与群の雌 1 例では、投与 12 日目に一般状態の悪化 (体温低下等) がみられ、上記変化に加えて AST (GOT)・ALT (GPT)・LAP の増加等の変化がみられた。病理組織学的検査において、投薬に関連した変化はみられなかった。全投薬群で PEG-IFN のたん白質に対する血中抗体が検出された。4 週間の回復期間終了時には、血中抗体が検出された以外には何等異常は認められなかった。なお、一般状態の悪化がみられた 600 μ g/kg/回投与群の雌 1 例の血中暴露量 (AUC、C_{max}) は、同じ群の他の動物の血中暴露量とほぼ同じであった。

週 2 回の 13 週間皮下投与試験 (0、15、50、150 μ g/kg/回) において死亡例は認められなかった。15 μ g/kg/回以上群で白血球数・総たん白質・アルブミンの減少、50 μ g/kg/回以上群で血小板数の減少、フィブリノーゲンの増加、150 μ g/kg/回投与群でプロトロンビン時間の減少、ALT (GPT) の増加がみられた。しかし、これらの変化は極く軽度で、投与 1 週目から投与 4 週目までの間にみられ、それ以後はみられなかった。病理組織学的検査において、投薬に関連した変化はみられなかった。全投薬群で PEG-IFN のたん白質に対する血中抗体が検出された。4 週間の回復期間終了時には、血中抗体が検出された以外には異常は認められなかった。

これら試験の血液及び血液生化学的検査パラメータの変化が一過性であった要因として、抗体産生に伴う血中暴露量の減少が考えられた。

(3) 遺伝毒性試験³⁵⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験を実施したが、遺伝毒性はみられなかった。

(4) がん原性試験³⁵⁾

本薬はバイオテクノロジー応用医薬品(たん白質製剤)であり、標準的ながん原性評価に用いられるげっ歯類に対して生物学的活性を示さず、げっ歯類発がんモデルを用いた *in vivo* 試験も適切とは考えられず、かつ、異種動物である実験動物で免疫原性を示すことからがん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験³⁵⁾

PEG-IFN の雌サルの性ホルモンに対する影響検討試験(0、100、600 μ g/kg/回、週3回皮下投与)において、死亡例の発現はなかった。PEG-IFN 群でみられた毒性所見は、投与初期(4週目まで)の体重減少、摂餌量減少、性周期の延長、血中性ホルモン濃度(プロゲステロン、17 β -エストラジオール)の減少及びピーク日の遅延あるいは消失であった。これらの変化は回復性の変化であった。PEG-IFN の100 μ g/kg/回投与群の変化は、比較対照群である rIFN α -2a の 25×10^6 IU/kg/回投与群(週7回筋肉内投与)とほぼ同程度であった。なお、PEG-IFN の13週間までの反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に本薬の影響はみられていない。

(6) 局所刺激性試験³⁵⁾

臨床用製剤と同じ組成の溶媒を用いて調製された PEG-IFN 溶液にて実施した、前述のサル4週間及び13週間皮下投与試験(週2回又は週7回投与)において、PEG-IFN に起因すると考えられる局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性³⁵⁾

PEG-IFN は rIFN α -2a に分枝メトキシポリエチレングリコールを1分子共有結合したもので、異種動物である実験動物にとっては異種たん白質である。したがって、非経口投与経路で抗原性を示すことは明らかで、動物実験の結果より本剤のヒトでの抗原性を予測することは適切でないと考えられることから、抗原性試験は実施しなかった。

PEG-IFN の免疫原性が rIFN α -2a と比較して弱いことがマウスを用いた実験で確認されていることから、ヒトにおいても rIFN α -2a 投与と比較して PEG-IFN に対する中和抗体産生の低減化が期待される。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ペガシス皮下注 90 μ g 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ペガシス皮下注 180 μ g 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ペグインターフェロン アルファ - 2a (遺伝子組換え) 劇薬

2. 有効期間

有効期間：48 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2001年7月5日 (スイス)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ペガシス皮下注 90 μ g	2003年10月16日	21500AMY00138	2003年12月12日	2003年12月12日
ペガシス皮下注 180 μ g	2003年10月16日	21500AMY00137	2003年12月12日	2003年12月12日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加：2007年1月26日 [ペガシス皮下注 90 μ g、ペガシス皮下注 180 μ g]

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、用法・用量追加：2011年7月1日 [ペガシス皮下注 90 μ g]

[効能・効果]

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

[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、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として1回90 μ 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。

効能・効果、用法・用量追加：2011年9月26日〔ペガシス皮下注90 μ g、ペガシス皮下注180 μ g〕

〔効能・効果〕

B型慢性活動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、HBV-DNA量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。
 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）1回90 μ g（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）を週1回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA量等に応じて、1回の投与量を180 μ gとすることができる。
 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

ペガシス皮下注45 μ g*追加承認：2013年9月20日

〔効能・効果〕

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

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

（上記の効能・効果における減量用製剤）

*：ペガシス皮下注45 μ gは承認整理済

効能又は効果、用法及び用量変更：2021年4月7日〔ペガシス皮下注90 μ g、ペガシス皮下注180 μ g〕

リバビリンとの併用による効能又は効果、用法及び用量削除

〔効能又は効果〕

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

〔用法及び用量〕

〈C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善〉

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。
 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）1回180 μ g（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）を週1回、皮下に投与する。
 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

〈B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善〉

使用にあたっては、HBV-DNA量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。
 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）1回90 μ g（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）を週1回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA量等に応じて、1回の投与量を180 μ gとすることができる。
 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

下記の効能・効果につき、薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。〔ペガシス皮下注90 μ g、ペガシス皮下注180 μ g〕

通知年月日	効能・効果
2013年9月26日	・C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

下記の効能・効果につき、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。〔ペガシス皮下注90 μ g、ペガシス皮下注180 μ g〕

注 45 μ g*、ペガシス皮下注 90 μ g、ペガシス皮下注 180 μ g]

通知年月日	効能・効果
2018年3月29日	・B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

*：ペガシス皮下注 45 μ g は承認整理済

11. 再審査期間

・C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 [ペガシス皮下注 90 μ g、ペガシス皮下注 180 μ g]
2003年10月16日～2011年10月15日（終了）

・B型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
[ペガシス皮下注 45 μ g*、ペガシス皮下注 90 μ g、ペガシス皮下注 180 μ g]
2011年9月26日～2015年9月25日（終了）

*：ペガシス皮下注 45 μ g は承認整理済

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ペガシス皮下注 90 μ g	6399419A1022	6399419A1022	115716101	620000440
ペガシス皮下注 180 μ g	6399419A2029	6399419A2029	115717801	620000441

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 東純一, 他. 薬理と治療. 2003;31:945-58.
- 2) 堺隆弘, 他. 医学と薬学. 2003;50:655-72.
- 3) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (JV20015) (2011年9月26日承認、申請資料概要 2.7.3.2.1)
- 4) 社内資料: 第Ⅲ相臨床試験 (国外: NV15496)
- 5) Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-72. (PMID: 11106715)
- 6) IFN α 受容体 (IFNAR) 結合性 (*in vitro* 試験) (2003年10月16日承認、申請資料概要ホ.1-1)
- 7) 細胞内シグナル伝達性 (*in vitro* 試験) (2003年10月16日承認、申請資料概要ホ.1-2)
- 8) 6-16 遺伝子の発現 (*in vitro* 試験) (2003年10月16日承認、申請資料概要ホ.1-3-1)
- 9) DNA マイクロアレイによる遺伝子発現パターンへの検討 (*in vitro* 試験) (2003年10月16日承認、申請資料概要ホ.1-3-2)
- 10) 社内資料: サルにおける生物学的活性 (*in vivo* 試験)
- 11) 水疱性口内炎ウイルス (VSV) に対する効果 (*in vitro* 試験) (2003年10月16日承認、申請資料概要ホ.1-4-2)
- 12) HBV-DNA の複製に対する効果 (*in vivo* 試験) (2011年9月26日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1)
- 13) 社内資料: マウスに対する免疫原性 (*in vivo* 試験)
- 14) 国内第Ⅱ相臨床試験 (JV15724) における薬物動態 (2003年10月16日承認、申請資料概要へ.3-10)
- 15) B型及びC型慢性肝炎患者の比較 (2011年9月26日承認、申請資料概要 2.7.2.3.2)
- 16) 社内資料: バイオアベイラビリティの検討 (国外: NP15762)
- 17) ラット組織内放射能分布 (2003年10月16日承認、申請資料概要へ.2-2-1)
- 18) ラット乳汁中移行 (2003年10月16日承認、申請資料概要へ.2-4-2)
- 19) ラット尿糞中排泄 (2003年10月16日承認、申請資料概要へ.2-4-1)
- 20) 社内資料: 動物実験: 代謝、単回投与
- 21) 社内資料: 動物実験: 代謝、反復投与
- 22) 薬物間相互作用試験 (NP15581) (2003年10月16日承認、申請資料概要へ.3-9)
- 23) 腎機能障害による薬物動態への影響試験 (NP15579) (2003年10月16日承認、申請資料概要へ.3-6)
- 24) 血液透析下にある腎不全患者の薬物動態への影響試験 (NR16081) (2003年10月16日承認、申請資料概要へ.3-7)
- 25) 北里大学病院医薬品情報室 医薬ジャーナル 1989;25:159-163.
- 26) 宮本昭正, 他編. アレルギー検査法. 医薬ジャーナル社 1996;24-27.
- 27) 木原令夫 アレルギーの臨床. 1990;10:591-593.
- 28) 大田健, 他. 呼吸. 1994;13:1119-1123.
- 29) Williams SJ, et al. Br J Clin Pharmacol. 1986;22:610-2. (PMID: 3790409)
- 30) Ichikawa Y, et al. Transplantation. 1998;65:134-8. (PMID: 9448159)
- 31) Chan TM, et al. Transplantation. 1993;56:1095-8. (PMID: 8249107)
- 32) 針原康, 他. 今日の移植. 1994;7:61-6.
- 33) Magnone M, et al. Transplantation. 1995;59:1068-70. (PMID: 7709447)
- 34) 社内資料: 一般薬理試験
- 35) 社内資料: 毒性試験

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

[効能又は効果]

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

[用法及び用量]

〈C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善〉

使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。

通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）1回 180 μ g（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）を週1回、皮下に投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

〈B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善〉

使用にあたっては、HBV-DNA量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。

通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）1回 90 μ g（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）を週1回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA量等に応じて、1回の投与量を180 μ gとすることができる。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

EU及びアメリカでの承認状況

国名	EU (2024年3月現在)
効能又は効果 (要約・抜粋)	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p><u>Chronic hepatitis B</u></p> <p><i>Adult patients</i></p> <p>Pegasys is indicated for the treatment of hepatitis B envelope antigen (HBeAg)-positive or HBeAg-negative-chronic hepatitis B (CHB) in adult patients with compensated liver disease and evidence of viral replication, increased alanine aminotransferase (ALT) and histologically verified liver inflammation and/or fibrosis (see sections 4.4 and 5.1).</p> <p><i>Paediatric patients 3 years of age and older</i></p> <p>Pegasys is indicated for the treatment of HBeAg-positive CHB in non-cirrhotic children and adolescents 3 years of age and older with evidence of viral replication and persistently elevated serum ALT levels. With respect to the decision to initiate treatment in paediatric patients see sections 4.2, 4.4 and 5.1.</p> <p><u>Chronic hepatitis C</u></p> <p><i>Adult patients</i></p> <p>Pegasys is indicated in combination with other medicinal products, for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in patients with compensated liver disease (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).</p> <p>For hepatitis C virus (HCV) genotype specific activity, see sections 4.2 and 5.1.</p> <p><i>Paediatric patients 5 years of age and older</i></p> <p>Pegasys in combination with ribavirin is indicated for the treatment of CHC in treatment-naïve children and adolescents 5 years of age and older who are positive for serum HCV-RNA.</p> <p>When deciding to initiate treatment in childhood, it is important to consider growth inhibition induced by combination therapy. The reversibility of growth inhibition is uncertain. The decision to treat should be made on a case by case basis(see section 4.4).</p>
用法及び用量 (要約・抜粋)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Chronic hepatitis B – adult patients</i></p> <p>The recommended dosage and duration of Pegasys for both HBeAg-positive and HBeAg-negative CHB is 180 micrograms once weekly for 48 weeks. For information on</p>

predictive values for ontreatment response, see section 5.1.

Chronic hepatitis C

Treatment-naïve adult patients

The recommended dose for Pegasys is 180 micrograms once weekly given in combination with oral ribavirin or as monotherapy.

The dose of ribavirin to be used in combination with Pegasys is given in Table 1.

The ribavirin dose should be administered with food.

Table 1: Dosing recommendations for combination therapy for adult patients with chronic hepatitis C

Genotype	Pegasys dose	Ribavirin dose	Duration
Genotype 1 LVL with RVR*	180 micrograms	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 weeks or 48 weeks
Genotype 1 HVL with RVR*	180 micrograms	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 weeks
Genotype 4 with RVR*	180 micrograms	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 weeks or 48 weeks
Genotype 1 or 4 without RVR*	180 micrograms	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 weeks
Genotype 2 or 3 without RVR**	180 micrograms	800 mg	24 weeks
Genotype 2 or 3 LVL with RVR**	180 micrograms	800 mg ^(a)	16 weeks ^(a) or 24 weeks
Genotype 2 or 3 HVL with RVR**	180 micrograms	800 mg	24 weeks

*RVR = rapid viral response (HCV RNA undetectable) at week 4 and HCV RNA undetectable at week 24;

**RVR = rapid viral response (HCV RNA negative) by week 4

LVL = ≤ 800,000 IU/ml; HVL = > 800,000 IU/ml

^(a) It is presently not clear whether a higher dose of ribavirin (e.g.1000/1200 mg/day based on body weight) results in higher SVR rates than does the 800 mg/day, when treatment is shortened to 16 weeks.

The ultimate clinical impact of a shortened initial treatment of 16 weeks instead of 24 weeks is unknown, taking into account the need for re-treating non-responding and relapsing patients.

The recommended duration of Pegasys monotherapy is 48 weeks.

Treatment-experienced adult patients

The recommended dose of Pegasys in combination with ribavirin is 180 mcg once weekly by subcutaneous administration. For patients <75 kg and ≥75 kg, 1000 mg daily and 1200 mg daily of ribavirin, respectively, and regardless of genotype, should be administered.

Patients who have detectable virus at week 12 should stop therapy. The recommended total duration of therapy is 48 weeks. If patients infected with virus genotype 1, not responding to prior treatment with peginterferon and ribavirin are considered for treatment, the recommended total duration of therapy is 72 weeks (see section 5.1).

HIV-HCV co-infected adult patients

The recommended dosage for Pegasys, alone or in combination with ribavirin, is 180 micrograms once weekly subcutaneously for 48 weeks. For patients infected with HCV genotype 1 <75 kg and ≥75 kg, 1000 mg daily and 1200 mg daily of ribavirin, respectively, should be administered. Patients infected with HCV genotypes other than genotype 1 should receive 800 mg daily of ribavirin. A duration of therapy less than 48 weeks has not been adequately studied.

Duration of therapy when Pegasys is used in combination with other medicinal products

Refer also to the Summary of Product Characteristics of the medicinal products that are used in combination with Pegasys.

<p>国名</p>	<p>アメリカ (2024年3月現在)</p>
<p>効能又は効果 (要約・抜 粋)</p>	<p>1.1 Chronic Hepatitis C (CHC) <u>Adult Patients:</u> PEGASYS, as part of a combination regimen with other hepatitis C virus (HCV) antiviral drugs, is indicated for the treatment of adults with CHC and compensated liver disease. For information about the safe and effective use of other HCV antiviral drugs to be used in combination with PEGASYS, refer to their prescribing information. PEGASYS monotherapy is only indicated for the treatment of patients with CHC and compensated liver disease if there are contraindications or significant intolerance to other HCV antiviral drugs.</p> <p><u>Pediatric Patients:</u> PEGASYS in combination with ribavirin is indicated for the treatment of pediatric patients 5 years of age and older with CHC and compensated liver disease.</p> <p><u>Limitations of Use:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PEGASYS alone or in combination with ribavirin without additional HCV antiviral drugs is not recommended for treatment of patients with CHC who previously failed therapy with an interferon-alfa. • PEGASYS is not recommended for treatment of patients with CHC who have had solid organ transplantation [see Use in Specific Populations (8.8)]. <p>1.2 Chronic Hepatitis B (CHB) <u>Adult Patients:</u> PEGASYS is indicated for the treatment of adults with HBeAg-positive and HBeAg-negative CHB infection who have compensated liver disease and evidence of viral replication and liver inflammation.</p> <p><u>Pediatric Patients:</u> PEGASYS is indicated for the treatment of HBeAg-positive CHB in non-cirrhotic pediatric patients 3 years of age and older with evidence of viral replication and elevations in serum alanine aminotransferase (ALT).</p>
<p>用法及び用量 (要約・抜 粋)</p>	<p>2.1 Dosage Overview Administer PEGASYS by subcutaneous injection once weekly in the abdomen or thigh for the treatment of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adult patients with CHC without or with HIV coinfection [see Dosage and Administration (2.2)]; • Pediatric patients with CHC [see Dosage and Administration (2.3)]; • Adult patients with CHB [see Dosage and Administration (2.4)]; and • Pediatric patients with CHB [see Dosage and Administration (2.5)]. <p>For treatment of CHC, use PEGASYS in combination with other HCV antiviral drugs. For information about the recommended dosage and administration and the safe and effective use of these other HCV antiviral drugs, refer to their prescribing information. PEGASYS monotherapy is only indicated in the treatment of CHC if there are contraindications to or significant intolerance to other HCV antiviral drugs.</p> <p>For dosage modifications in patients with CHC or CHB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Due to neutropenia, thrombocytopenia, ALT elevation, and depression [see Dosage and Administration (2.6)]. • In patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/minute) and in patients with creatinine clearance between 30 and 50 mL/minute [see Dosage and Administration (2.6)]. <p>For important administration instructions for all the PEGASYS injection presentations (i.e., vial and prefilled syringe) [see Dosage and Administration (2.7)].</p> <p>2.2 Recommended Dosage for Adults with CHC <u>Dosage in Adults with CHC without HIV Coinfection</u> Table 1 displays the recommended dosage and duration of PEGASYS and other HCV antiviral drugs in adults with CHC (without HIV coinfection) based on HCV genotype.</p> <p>For treatment of HCV genotype 1 with PEGASYS in combination with ribavirin or alone, discontinuation of treatment is recommended if at least a 2 log₁₀ reduction from</p>

baseline in HCV RNA has not been demonstrated by 12 weeks of therapy or if undetectable HCV RNA has not been achieved after 24 weeks of therapy [see *Clinical Studies (14)*]. Refer to the prescribing information for specific HCV antiviral drugs used in combination with PEGASYS for information on stopping therapy based on treatment response.

Immediately discontinue PEGASYS for hepatic decompensation (Child-Pugh score greater than 6 [class B and C]).

Table 1 Recommended Dosage for PEGASYS for Adults with CHC Infection¹

Hepatitis C Virus Genotype	PEGASYS Dosage	PEGASYS Duration
Genotypes 1, 4*	180 mcg subcutaneous injection in thigh or abdomen once weekly	Refer to the prescribing information of HCV antiviral drugs
Genotypes 2, 3**		
Genotypes 5, 6	There are insufficient data for dosage recommendations	

¹ If PEGASYS is used in combination with other antiviral drugs for CHC, refer to the prescribing information of the other HCV antiviral drugs for the recommended dosage of the other HCV antiviral drugs and duration of the entire treatment regimen.

* If PEGASYS and ribavirin are used without other HCV antiviral drugs the recommended duration of therapy is 48 weeks.

** If PEGASYS and ribavirin are used without other HCV antiviral drugs the recommended duration of therapy is 24 weeks.

If PEGASYS monotherapy is used for treatment of CHC, the recommended PEGASYS dosage is 180 mcg via subcutaneous injection in thigh or abdomen once weekly for 48 weeks.

Dosage in Adults with CHC with HIV Coinfection

The recommended PEGASYS dosage in adults with CHC and HIV coinfection is 180 mcg subcutaneously once weekly in the thigh or abdomen. If PEGASYS is used in combination with other antiviral drugs, refer to the prescribing information of the other HCV antiviral drugs for the recommended dosage of the other HCV antiviral drugs and duration of the entire treatment regimen (including PEGASYS). If PEGASYS and ribavirin are used without other HCV antiviral drugs, the recommended duration of therapy is 48 weeks (regardless of HCV genotype).

2.3 Recommended Dosage for Pediatric Patients with CHC

PEGASYS is administered as 180 mcg/1.73 m² x BSA subcutaneously once weekly, to a maximum dose of 180 mcg, and should be given in combination with ribavirin. The recommended treatment duration for pediatric patients with HCV genotype 2 or 3 is 24 weeks and for other HCV genotypes is 48 weeks. Patients who initiate treatment prior to their 18th birthday should maintain the recommended pediatric dosage (not the adult dosage) through the completion of therapy. Refer to the prescribing information of ribavirin for the recommended dosage and duration.

2.4 Recommended Dosage for Adults with CHB

The recommended PEGASYS dosage in adults with CHB is 180 mcg subcutaneously once weekly in the thigh or abdomen for 48 weeks.

2.5 Recommended Dosage for Pediatrics Patients with CHB

The recommended PEGASYS dosage in pediatric patients for HBeAg-positive CHB is 180 mcg/1.73 m² x BSA subcutaneously once weekly to a maximum dose of 180 mcg. The recommended duration of therapy is 48 weeks.

Maintain the recommended pediatric dosage through the entire duration of therapy in patients who turn 18 years of age during therapy.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、ア

メロカ添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9.5 妊婦

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。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。[2.5、9.7.1、16.5.2 参照]

<FDA（アメリカ添付文書：2023年12月）>

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry – Use with Ribavirin

A Ribavirin Pregnancy Registry has been established to monitor maternal and fetal outcomes of pregnancies of female patients and female partners of male patients exposed to ribavirin during pregnancy or who become pregnant within 6 months following cessation of treatment with ribavirin. Healthcare providers and patients are encouraged to report such cases by calling 1-800-593-2214.

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of PEGASYS in pregnant women to inform a drug-associated risk. Based on animal reproduction studies, PEGASYS can cause fetal harm and should be assumed to have abortifacient potential. Non-pegylated interferon alfa-2a treatment caused abortion when given to pregnant rhesus monkeys (*see Data*). The background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is 3% and 4-22%, respectively. In the U.S. general population, the estimated background risk for major birth defects and miscarriage in the clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

PEGASYS combination treatment with ribavirin is contraindicated in women who are pregnant and in the male partners of women who are pregnant [*see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and ribavirin labeling*]. Significant teratogenic and/or embryocidal effects have been demonstrated in all animal species exposed to ribavirin [*see ribavirin labeling*].

Data

Animal Data – Groups of 8 or 9 pregnant rhesus monkeys were given non-pegylated interferon alfa-2a by daily intramuscular injection over days 22 to 70 of gestation at doses of 1, 5 and 25 million IU/day. Two, 3 and 6 monkeys aborted in the low, mid and high dose groups compared with 1 in the control group. Maternal toxicity, characterized by transient body weight loss, was seen at all dose levels. There were too few remaining pregnancies to assess teratogenic potential but no developmental abnormalities were observed in surviving fetuses.

8.2 Lactation

There is no information regarding the presence of peginterferon alfa-2a in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for adverse reactions from the drugs in nursing infants, a decision must be made whether to discontinue nursing or discontinue PEGASYS. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PEGASYS and any potential adverse effects on the breastfed child from PEGASYS or from the underlying maternal condition.

The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-infected mothers not breastfeed their infants to avoid potential transmission of HIV; therefore, CHC- and CHB-infected mothers coinfecting with HIV should not breastfeed their infants.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Females of reproductive potential must undergo pregnancy testing before initiation of treatment with PEGASYS or with PEGASYS in combination with ribavirin or with other HCV drugs [*see Warnings and Precautions (5.17)*].

Females of reproductive potential receiving PEGASYS in combination with ribavirin must have a routine pregnancy test performed monthly during treatment and for at least 6 months following treatment. Female

partners of male patients receiving PEGASYS in combination with ribavirin must have a routine pregnancy test performed monthly during treatment and for at least 6 months posttherapy [see *Warnings and Precautions (5.17), ribavirin prescribing information*].

Contraception

Females

Because of the abortifacient potential of PEGASYS, females of reproductive potential should be advised to use effective contraception during therapy [see *Warnings and Precautions (5.17)*]. However, when receiving PEGASYS in combination with ribavirin, women of reproductive potential and their partners must use effective contraception during treatment and for at least 6 months after the last dose [see *ribavirin prescribing information*].

Infertility

Females

Based on its mechanism of action and studies in female monkeys, PEGASYS can cause disruption of the menstrual cycle [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*]. No female fertility study has been performed.

<オーストラリアの分類 (Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) >

B3 (オーストラリア添付文書：2022年9月)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意の記載は以下のとおりであり、アメリカ添付文書及びEUのSPCとは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9.7 小児等

9.7.1 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。

[2.5、9.6 参照]

9.7.2 3歳以上の幼・小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 5～17歳のC型慢性肝炎患者を対象とした海外臨床試験において、治療期間中に体重増加の遅れ及び身長伸びの遅れが認められたとの報告がある。

出典	記載内容
アメリカ添付文書 (2023年12月)	<p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.15 Impact on Growth in Pediatric Patients</p> <p>Growth inhibition was observed in CHC pediatric subjects 5 to 17 years of age during combination therapy for up to 48 weeks with PEGASYS plus ribavirin. At the end of treatment, 43% of subjects were more than 15 percentiles below their baseline weight curve, and 25% of subjects were more than 15 percentiles below their baseline height curve. At the end of 2 years follow-up after treatment, most subjects had returned to baseline normative curve percentiles for weight and height; 16% of subjects were more than 15 percentiles below their baseline weight curve and 11% were more than 15 percentiles below their baseline height curve.</p> <p>The available longer-term data on subjects who were followed up to 6 years post-treatment are too limited to determine the risk of reduced adult height in some patients [see <i>Clinical Trials Experience (6.1)</i>].</p> <p>Growth inhibition was also observed in CHB pediatric subjects 3 to 17 years of age during therapy with PEGASYS lasting up to 48 weeks. At Week 48 of treatment 13% of subjects were more than 15 percentiles below their baseline weight curve and 6% were more than 15 percentiles below their baseline height curve. At 24</p>

出典	記載内容
	<p>weeks after the end of treatment, 11% of subjects were more than 15 percentiles below their baseline weight curve and 12% were more than 15 percentiles below their baseline height curve. At 5 years post-treatment the percentage of subjects with decrease of more than 15 percentiles from baseline was 29% for weight and 18% for height. [see <i>Clinical Trials Experience (6.1)</i>].</p> <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>PEGASYS is indicated for the treatment of CHC in pediatric patients 5 to 17 years of age and for the treatment of CHB in pediatric patients 3 to 17 years of age [see <i>Indications and Usage (1.1), (1.2), Dosage and Administration (2.3), (2.5), Clinical Studies (14.1), (14.4)</i>].</p> <p>The use of PEGASYS for the treatment of pediatric patients 5 to 17 years of age with CHC is based on one clinical trial in 114 previously untreated CHC subjects 5 to 17 years of age with compensated liver disease and detectable HCV RNA [see <i>Clinical Trials Experience (6.1), Clinical Studies (14.1)</i>]. The safety and efficacy of PEGASYS in pediatric patients with CHC below the age of 5 years have not been established.</p> <p>The use of PEGASYS for the treatment of pediatric patients 3 to 17 years of age with CHB is based on one clinical trial in 161 previously untreated CHB subjects 3 to 17 years of age of whom 111 were assigned to treatment with PEGASYS [see <i>Clinical Trials Experience (6.1), Clinical Studies (14.4)</i>]. PEGASYS has not been studied in pediatric CHB patients with liver cirrhosis and the safety and efficacy of PEGASYS in pediatric patients with CHB below the age of 3 years have not been established.</p> <p>PEGASYS contains benzyl alcohol. In neonates and infants, benzyl alcohol has been reported to be associated with an increased incidence of neurological and other complications which are sometimes fatal in neonates and infants [see <i>Contraindications (4)</i>].</p>
<p>EU の SPC (2023 年 10 月)</p>	<p>4.3 Contraindications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neonates and young children up to 3 years old, because of the excipient benzyl alcohol (see section 4.4 for benzyl alcohol) • In paediatric patients, the presence of, or history of severe psychiatric condition, particularly severe depression, suicidal ideation or suicidal attempt. <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Growth and development (children and adolescents) :</p> <p>During therapy with Pegasys +/- ribavirin lasting up to 48 weeks in patients aged 3 to 17 years, weight loss and growth inhibition were common (see sections 4.8 and 5.1).</p> <p>The expected benefit of treatment should be carefully weighed against the safety findings observed for children and adolescents in the clinical trials on a case by case basis (see sections 4.8 and 5.1). It is important to consider the treatment with Pegasys +/- ribavirin induced a growth inhibition during treatment, the reversibility of which is uncertain.</p> <p>The risk of growth inhibition should be weighed against the disease characteristics of the child, such as evidence of disease progression (notably fibrosis), co-morbidities that may negatively influence the disease progression (such as HIV co-infection), as well as prognostic factors of response (for HBV-infection mainly HBV genotype and ALT levels; for HCV-infection mainly HCV genotype and HCV-RNA levels) (see section 5.1).</p> <p>Whenever possible the child should be treated after the pubertal growth spurt, in order to reduce the risk of growth inhibition. There are no data on long-term effects on sexual maturation.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

