

1	販売名	ペグイントロン皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL 用 ペグイントロン皮下注用 100 $\mu$ g/0.5mL 用 ペグイントロン皮下注用 150 $\mu$ g/0.5mL 用
2	一般名	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
3	申請者名	シエリング・プラウ株式会社
4	成分・分量	ペグイントロン皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL 用 [1 バイアル中ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 74 $\mu$ g 含有] ペグイントロン皮下注用 100 $\mu$ g/0.5mL 用 [1 バイアル中ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 148 $\mu$ g 含有] ペグイントロン皮下注用 150 $\mu$ g/0.5mL 用 [1 バイアル中ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 222 $\mu$ g 含有]
5	用法・用量	リバビリンと併用すること。 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1回 1.5 $\mu$ g/kg を週 1 回皮下投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止基準等の適切な処置 を行うこと。
6	効能・効果	リバビリンとの併用による次の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 ・セログループ I (ジェノタイプ I (1a) または II (1b)) で血中 HCV RNA 量 が高値の患者
7	備考	輸入先国：アイルランド 輸入先製造業名：Schering-Plough (Brinny) Company  本剤は、インターフェロン $\alpha$ -2b (遺伝子組換え) をポリエチレングリコール で修飾した持続型インターフェロン製剤である。

# 添付文書 (案)

年月作成(第1版)

劇薬 指定医薬品 要指示医薬品<sup>注1)</sup>

日本標準商品分類番号

ペグインターフェロン $\alpha$ -2b 製剤

貯法:凍結を避け、2-8℃に  
保存  
使用期限:外箱等に記載

ペグイントロン<sup>®</sup> 皮下注用 50 $\mu$ g/0.5mL 用  
ペグイントロン<sup>®</sup> 皮下注用 100 $\mu$ g/0.5mL 用  
ペグイントロン<sup>®</sup> 皮下注用 150 $\mu$ g/0.5mL 用

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2000.5

PegIntron Sterile Powder for Injection

注射用ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)

## 【警告】

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、【使用上の注意】に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3)小柴胡湯を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (4)自己免疫性肝炎の患者[自己免疫性肝炎が悪化することがある。]

## 【組成・性状】

### 1.組成

成分名		販売名			
		ペグイントロン皮下注用			
有効成分	ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)	1バイアル中の含有量 日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解した溶液0.5mL中に含まれる量	50 $\mu$ g / 0.5mL 用	100 $\mu$ g / 0.5mL 用	150 $\mu$ g / 0.5mL 用
			74 $\mu$ g	148 $\mu$ g	222 $\mu$ g
添加物	ポリソルベート80	0.074mg	0.074mg	0.074mg	
	白糖	59.2mg	59.2mg	59.2mg	
	その他	リン酸二水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウムを含有する。			

本剤は上記成分を含む凍結乾燥品で、溶解液として日本薬局方「注射用水」0.7 mLを添付している。

### 2.性状

本剤は白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる注射剤である。  
溶解後溶液

溶状	pH	浸透圧比
無色澄明	6.5~7.1	約1(生理食塩液に対する比)

## 【効能・効果】

リバビリンとの併用による次のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

- セログループ1(ジェノタイプI(1a)またはII(1b))で血中HCV RNA量が高値の患者

### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1.本剤はリバビリンと併用すること(【臨床成績】の項参照)。
- 2.本剤の使用に際しては、以下を確認すること。  
セログループ1(ジェノタイプI(1a)またはII(1b))であること、血中HCV RNA量がRT-PCR法で $10^5$ IU/mL以上又はb-DNA法で1 Meq./mL以上であること。
- 3.C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと及び肝不全を伴わないことを確認する。また、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。
- 4.本剤の単独投与時の国内における有効性・安全性は確立していない。

## 【用法・用量】

リバビリンと併用すること。

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)として1回1.5 $\mu$ g/kgを週1回皮下投与する。

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

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解したとき、溶解液0.5mL中に表示量のペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)を含有する。

本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

### 投与量の目安

体重(kg)	投与量( $\mu$ g)	使用バイアル	液量(mL)
35~45	60	100 $\mu$ g/0.5mL 用	0.3
46~60	80		0.4
61~75	100		0.5
76~90	120	150 $\mu$ g/0.5mL 用	0.4
91~120	150		0.5

- 2.リバビリンは1日600~1,000mgを1日2回に分けて連日朝夕食後経口投与する。なお、リバビリンは、体重60kg以下の場合は1日600mg、体重60kgを超え80kg以下の場合は1日800mg、体重80kgを超える場合は1日1,000mgとする。投与量を1日600mgとする場合は朝食後200mg、夕食後400mg、1日1,000mgとする場合は朝食後400mg、夕食後600mgを経口投与する。

- 3.本剤の投与期間は、臨床効果(HCV RNA、ALT等)及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定する。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤又はリバビリンの減量あるいは中止基準に従うこと。通常の投与期間は48週間である。臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合にはリバビリンとの併用投与の中止を考慮すること。

- 4.本剤とリバビリンを併用するにあたっては、ヘモグロビン濃度が12g/dL以上であることが望ましい。また、投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下記を参考に本剤又はリバビリンの用量を変更すること。

### (1)心疾患又はその既往歴のない患者

ヘモグロビン濃度	リバビリン	本剤
10g/dL未満	減量 (600mg/日→400mg/日、 800mg/日→600mg/日、 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL未満	中止	中止

### (2)心疾患又はその既往歴のある患者

ヘモグロビン濃度	リバビリン	本剤
10g/dL未満	減量 (600mg/日→400mg/日、 800mg/日→600mg/日、 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
投与中、投与前値に比べて2g/dL以上の低下が4週間持続		
8.5g/dL未満	中止	中止
減量後、4週間経過しても12g/dL未満		

注1)注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

5. 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満、好中球数2,000/mm<sup>3</sup>未満あるいは血小板数120,000/mm<sup>3</sup>未満の患者、高齢者及び女性では減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、投与開始から2週間は原則入院させること。〔「慎重投与」の項参照〕

6. 本剤とリバビリンを併用するにあたっては、白血球数が4,000/mm<sup>3</sup>以上又は好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上、血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の低下が認められた場合には、下記を参考に本剤及びリバビリンの用量を変更すること。

検査項目	数値	リバビリン	本剤
白血球数	1,500/mm <sup>3</sup> 未満	用量変更なし	半量に減量
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 未満		
血小板数	80,000/mm <sup>3</sup> 未満		
白血球数	1,000/mm <sup>3</sup> 未満	中止	中止
好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満		
血小板数	50,000/mm <sup>3</sup> 未満		

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満、好中球数2,000/mm<sup>3</sup>未満あるいは血小板数120,000/mm<sup>3</sup>未満の患者及び女性〔減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。〕
- 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。〕
- 高度の白血球減少、好中球減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少、好中球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。〕
- 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化することがある。〕
- 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕
- 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。〕
- 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者〔疾患が悪化又は顕性化することがある。〕
- 甲状腺機能異常又はその既往歴のある患者〔甲状腺機能異常が悪化することがある。〕
- アレルギー素因のある患者
- 高血圧症の患者〔脳血管障害が起こるおそれがある。〕
- 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者〔糖尿病が悪化又は発症するおそれがある。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 痙攣発作のある患者〔他のインターフェロン製剤で、症状が悪化することが報告されている。〕

#### 2. 重要な基本的注意

- ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は投与前及び投与開始8週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、生化学的検査は4週間に1度実施すること。
- 本剤の投与は、リバビリンとの併用のため、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。特に警告の避妊に関連する注意については、その指示を徹底すること。
- 本剤を48週を超えて投与した場合の安全性・有効性は確立していない。
- 本剤の投与初期において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。
- 骨髄機能抑制、肝機能障害等があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 本剤は週1回投与であり持続的な体内動態を示すため、「重大な副作用」の項に記載した症状が現れた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。
- 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)めまい、錯乱、傾眠、疲労を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。

#### 3. 相互作用

##### (1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯 (ツムラ小柴胡湯、カネボウ小柴胡湯等)	他のインターフェロンアルファ製剤との併用で間質性肺炎が報告されている。	作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。

##### (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
トルブタミド	本剤の併用でトルブタミドの代謝が約28%亢進したとの報告がある。	肝代謝酵素(CYP2C8/9)活性の増大によるものであり、肝臓での各種医薬品の代謝を亢進する可能性がある。
デキストロメトर्फファン	本剤の併用でデキストロメトर्फファンの代謝が約67%亢進したとの報告がある。	肝代謝酵素(CYP2D6)活性の増大によるものであり、肝臓での各種医薬品の代謝を亢進する可能性がある。
テオフィリン、アンチピリン、ワルファリン	他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されているので注意すること。	肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。
ジドブジン	他のインターフェロン製剤との併用で骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。	作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている。
免疫抑制療法	他のインターフェロン製剤との併用で移植患者(腎・骨髄移植等)における免疫抑制療法の効果が弱まる可能性がある。	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。

#### 4. 副作用

国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、安全性評価の対象となった269例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱(95.9%)、倦怠感(93.7%)、頭痛(90.0%)等であり、臨床検査値の異常は、リンパ球減少(96.7%)、白血球減少(96.7%)、好中球減少(88.8%)、ヘモグロビン減少(87.4%)、赤血球減少(81.0%)等であった。(承認時)

##### (1) 重大な副作用

以下の副作用のうち、海外報告またはインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)とリバビリンの併用により発現した副作用については頻度不明とした。

- 間質性肺炎(5%未満)、肺線維症、肺水腫(頻度不明):発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合にはただちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお、他のインターフェロンアルファ製剤において、間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため、併用を避けること。
- 抑うつ(5%以上)、自殺企図(5%未満):患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥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、投与にあたってはこれら精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、不眠、不安等があらわれた場合にはただちに連絡するよう注意を与えること。
- 貧血<sup>(注2)</sup>(赤血球減少(250万/mm<sup>3</sup>未満)(5%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(5%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(5%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(5%以上)):定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(2,000/mm<sup>3</sup>未満)(5%以上)、顆粒球減少(1,000/mm<sup>3</sup>未満)(62.1%):定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5)血小板減少(50,000/mm<sup>3</sup>未満)(5%未満):定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6)再生不良性貧血、汎血球減少(頻度不明):骨髓機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、用法・用量に関連する使用上の注意の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。
- 7)意識障害(5%未満)、痙攣、見当識障害、せん妄、錯乱、幻覚、妄想、昏迷、攻撃的行動、統合失調症様症状、痴呆様症状(特に高齢者)、興奮(頻度不明)、失神、躁状態、難聴(5%未満):観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8)自己免疫現象(頻度不明):自己免疫現象によると思われる症状・徴候[甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪又は発症等]があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9)糖尿病(5%未満):糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 10)重篤な肝障害(頻度不明):定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11)急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明):定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12)ショック(頻度不明):観察を十分に行い、不快感、口内異常、ゼン鳴、眩暈、便秘、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与をただちに中止すること。
- 13)心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症(頻度不明):定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14)不整脈(5%未満):心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15)消化管出血(下血、血便等)(5%未満)、消化性潰瘍(頻度不明)、小腸潰瘍、虚血性大腸炎(5%未満):観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 16)呼吸困難、喀痰増加(5%以上):観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 17)脳出血(頻度不明):脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 18)脳梗塞(頻度不明):脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 19)敗血症(頻度不明):易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 20)網膜症(5%未満):網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- 21)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置

を行うこと。

- 22)横紋筋融解症(頻度不明):横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK(CPK)上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
注2)貧血は主に溶血性貧血

(2)重大な副作用(類薬)

類薬(他のインターフェロンアルファ製剤)で血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれたとの報告がある。

(3)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休業、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>(注1)</sup>
全身症状 <sup>(注4)</sup>	発熱(95.9%)、倦怠感(93.7%)、悪寒		インフルエンザ様症状
精神・神経系	頭痛(90.0%)、不眠(66.5%)、めまい、易刺激性、気分不快、耳鳴、注意力障害	異常感、気力低下、健忘、耳閉、不安、眠気、知覚過敏・減退、聴覚過敏、片頭痛、感情不安定	激越
血液	リンパ球減少(96.7%)、白血球減少(96.7%)、好中球減少(88.8%)、ヘモグロビン減少(87.4%)、赤血球減少(81.0%)、ヘマトクリット減少(79.9%)、血小板減少、貧血、リンパ球増多、好酸球増多、好中球増多、好塩基球増多、単球増多、網状赤血球減少	赤血球増多、白血球増多	
肝臓 <sup>(注5)</sup>	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	ALP上昇	
腎臓	膀胱炎、頻尿	血尿、排尿障害	
循環器	胸痛、血圧上昇、潮紅、頻脈、浮腫(四肢・顔面)	末梢性虚血、血圧低下	血管浮腫
消化器	食欲不振(84.0%)、悪心・嘔吐(58.4%)、腹痛(55.4%)、胃不快感、下痢、口渇、口内・口唇炎、歯髄・歯周・歯肉炎、歯痛、消化不良、舌炎、腹部不快感、腹部膨満感、便秘	胃炎、腸炎、腸管機能異常、排便障害、痔核、鼓腸放屁、口腔内不快感、歯の異常、おくび	肺炎 <sup>(注6)</sup> 、口内乾燥
皮膚	脱毛(68.0%)、そう痒(60.2%)、発疹(56.9%)、白癬、紅斑、湿疹、皮膚炎、皮膚乾燥	皮膚潰瘍、紫斑、接触性皮膚炎、毒麻疹、過角化、爪の異常	光線過敏症、多形紅斑、皮膚刺激、毛質異常
神経・筋	関節痛(75.8%)、筋肉痛(69.9%)、感覚異常、筋痙攣、四肢痛、背部・腰部痛	ニューロパシー、振戦、筋硬直、関節炎、頸部痛、腫脹、神経痛、肋骨痛、疼痛、無力症	
呼吸器	上気道炎、咳嗽、鼻出血、鼻漏	肺炎、咽頭紅斑、咽頭腫脹、扁桃炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻閉、鼻道刺激感、嘔声、くしゃみ	肺浸潤
眼	網膜出血、網膜滲出物、角膜・結膜炎、眼痛、霧視、眼精疲労	網膜動脈・静脈閉塞、網膜裂孔、視野欠損、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、麦粒腫、羞明、眼充血、眼の異和感、眼そう痒症	視力喪失、網膜白斑、黄斑浮腫、乳頭浮腫、視神経炎、涙液
投与部位	注射部反応(紅斑、そう痒、腫脹、発疹、疼痛、炎症、硬結、出血、皮膚炎、熱感)		注射部反応(壊死)

	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>(注2)</sup>
その他	甲状腺機能異常、高血糖、CRP上昇、感染症、味覚障害、体重減少、疲労、多汗	リンパ節炎、帯状疱疹、単純疱疹、血中コレステロール増加、高蛋白血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、処置後局所反応、創傷治癒遅延、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、月経異常、前立腺炎、冷汗、花粉症悪性リンパ腫 <sup>(注7)</sup> 、食道癌 <sup>(注7)</sup>	サルコイドーシス、高トリグリセライド血症、自己抗体産生、性欲減退、膀胱癌 <sup>(注3)</sup> 、大腸癌 <sup>(注3)</sup>

注3)頻度が明確となる調査によるものではない(海外報告等)  
 注4)必要に応じて解熱剤の投与等の適切な処置を行うこと。  
 注5)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。  
 注6)腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
 注7)国内臨床試験において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。  
 注8)インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

### 5.高齢者への投与

国内で実施した臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

### 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)の750, 1,500, 3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)においても同様に流産の可能性が否定できないため、リバビリンにおいて、動物試験で催奇形性作用(ラット及びウサギ:1mg/kg/日)及び胚・胎児致死作用(ラット:10mg/kg/日)が認められている。]
- (2)授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)及びリバビリンの動物試験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

### 7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

### 8.適用上の注意

- (1)投与経路:本剤は皮下注射にのみ使用すること。
- (2)以下の手順に従い調製を行うこと。
  - 1)調製方法:添付の日本薬局方「注射用水」0.7mLを泡立てないように添加し、澄明になるまで静かに円を描くように回して十分に溶解させ(振り混ぜないこと)、しばらく静置した後、必要量を抜き取る。1バイアル当たり投与できる最大の液量は0.5mLである。
  - 2)用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも2-8℃で保存し、24時間以内に使用すること。また残液は廃棄すること。
  - 3)凍結乾燥剤と溶解液を混和した際、溶液が変色していたり、浮遊物がある場合には使用しないこと。
- (3)投与時:
  - 1)注射部位は上腕、大腿、腹部、臀部等の皮下とする。注射部位反応(紅斑、そう痒等)が報告されているので、同一部位への反復注射は行わないこと。
  - 2)注射針を刺入したとき激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合はただちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

### 9.その他の注意

本剤に対する中和抗体が出現することがある。(海外臨床試験)

## 【薬物動態】

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

### 1.血中濃度

#### (1)単回投与<sup>1)</sup>

健康成人男性(1群6例)に本剤の0.5, 0.7, 1.0, 1.5又は2.0 $\mu$ g/kgを単回皮下投与したとき、血清中濃度の $t_{max}$ は投与後22~37時間、消失半減期は28~37時間であり、それぞれIFN $\alpha$ -2bの4~9倍及び6~7倍に遅延又は延長していた。また、本薬の平均滞留時間(MRT)はIFN $\alpha$ -2bの6~8倍に延長し、見かけの全身クリアランス(CL/F)は約1/10に低下していた。Cmax及びAUC $_{0-168}$ は用量に比例して上昇し、体内動態の線形性が認められた。  
 (注)本剤の承認用量は「1回1.5 $\mu$ g/kgを週1回皮下投与する」である。

#### (2)反復投与<sup>2)</sup>

C型慢性肝炎患者(15例)に本剤の1.5 $\mu$ g/kgを、リバビリン400mg(800mg/日)の1日2回経口投与との併用により、週1回48週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下の図表に示した。血清中濃度は反復投与開始後8週目までにはほぼ定常状態に到達し、AUC $_{0-168hr}$ に基づく累積係数は1.12であった。48週間投与後の $t_{1/2}$ は約55時間であった。

C型慢性肝炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

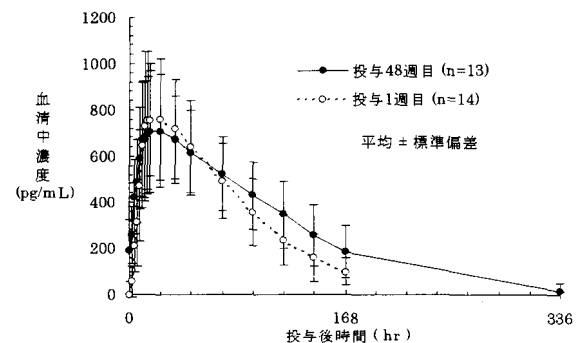
	$t_{max}$ (hr)	Cmax ( $\mu$ g/mL)	C $_{168hr}$ ( $\mu$ g/mL)	AUC $_{0-168hr}$ (ng $\cdot$ hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr/kg)
1週目 (n=14)	23.1 (50)	874 (33)	99 (60)	68.9 (26)	40.2 (29)	21.4 (28)
48週目 (n=13) <sup>a)</sup>	22.2 (57)	774 (30)	185 (60)	77.0 (29)	55.3 (24)	21.1 <sup>b)</sup> (28)
累積 係数	—	0.917 <sup>b)</sup> (28)	2.11 <sup>c)</sup> (57)	1.12 <sup>d)</sup> (22)	—	—

Electrochemiluminescent immunoassayによる測定 平均(%CV)

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

b:n=12

c:n=11



C型慢性肝炎患者における反復投与時の血清中濃度推移

#### (3)高齢者<sup>3)</sup>

高齢者(外国人18例, 65~80歳)に本剤の1.0 $\mu$ g/kgを単回皮下投与したとき、血清中濃度のCmax及びAUC $_{0-168}$ は、非高齢者(外国人6名, 20~45歳)とほぼ同様の値を示し、年齢層の違いによる一定の変動傾向は認められなかった。 $t_{max}$ は高齢者において僅かに遅延したが有意な変化ではなく、また、 $t_{1/2}$ , CL/F及びVd/Fについても年齢層の違いによる一定の変動傾向を認めなかった。  
 (注)本剤の承認用量は「1回1.5 $\mu$ g/kgを週1回皮下投与する」である。

#### (4)腎機能障害患者<sup>4)</sup>

腎機能障害患者(外国人13例)に本剤の1.0 $\mu$ g/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを下表に示した。中等度腎障害

患者 (CLcr: 30~49mL/min) 及び高度腎障害患者 (CLcr: 10~29mL/min) において、腎障害の程度に応じた Cmax 及び AUC<sub>0-1</sub> の上昇、t<sub>1/2</sub> の延長ならびに CL/F の低下が認められた。

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

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

Electrochemiluminescent immunoassay による測定 平均(%CV)

また、血液透析依存の腎障害患者 (外国人 6 例, CLcr: < 10 mL/min) に本剤 1.0 μg/kg を単回皮下投与後 12~16 時間に血液透析を行ったとき、血液透析を行わない場合と比較して、血清中濃度に明らかな変化は認められず、本薬は血液透析によってほとんど除去されないことが確認された。

(注)本剤の承認用量は「1 回 1.5 μg/kg を週 1 回皮下投与する」である。

## 2. 分布<sup>5)</sup>

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

## 3. 代謝<sup>6)</sup>

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

## 4. 排泄<sup>7)</sup>

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

## 5. 薬物相互作用

### (1)薬物代謝酵素系への影響<sup>8)</sup>

C 型慢性肝炎患者 (外国人 24 例) に本剤 1.5 μg/kg を 1 週間 1 回 4 週間反復皮下投与したときの薬物代謝酵素系に及ぼす影響について検討した結果、本剤の投与により CYP2C8/9 が介在する tolbutamide の代謝 (p-メチル水酸化) が約 28% 亢進し、また、CYP2D6 が介在する dextromethorphan の代謝 (O-脱メチル化) が約 67% 亢進していた。CYP1A2、CYP3A4 及び N-アセチルトランスフェラーゼ活性には本剤投与による影響は認められなかった。

### (2)リバビリン併用の影響<sup>9)</sup>

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

(注)本剤の承認用量は「1 回 1.5 μg/kg を週 1 回皮下投与する」である。

## 【臨床成績】<sup>10)</sup>

ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量 (RT-PCR 法: 10<sup>7</sup> IU/mL 以上) の C 型慢性肝炎患者を対象として、本剤とリバビリンの 48 週間併用投与群と

IFN α-2b とリバビリンの 48 週間併用投与群 (以下: 対照群) とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果、投与終了後 24 週目のウイルス血症改善度は、対照群が 44.8% (113/252) であったのに対し、本剤とリバビリンの併用投与群は 47.6% (121/254) であり、対照群に劣らないことが証明された。IFN 前治療効果別ウイルス血症改善度を以下に示した。

C 型慢性肝炎患者 (ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量) における IFN 前治療効果別ウイルス血症改善度

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

\*1: 本剤 (1.5 μg/kg × 1 回/週 × 48 週間) + リバビリン (600~1,000mg/日 × 48 週間)

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

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>11, 12)</sup>

IFN α-2b と同様に I 型 IFN 受容体に結合し、IFN 誘導遺伝子の発現を増強した。本薬の蛋白質部分の構造、各種生物活性及び作用機序が IFN α-2b と類似していたことから、本薬の生物活性はその蛋白質部分である IFN α-2b に由来することが確認された。

### 2. 抗ウイルス作用<sup>11, 13)</sup>

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

### 3. 腫瘍細胞増殖抑制作用<sup>14)</sup>

ヒトバーキットリンパ腫由来細胞株 Daudi 細胞に対して IFN α-2b と同様に腫瘍細胞増殖抑制作用を示した。

### 4. 免疫系への作用<sup>11)</sup>

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

## 【承認条件】

より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験 (比較試験) を実施し、結果を速やかに報告すること。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (JAN)  
Peginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination)  
(略号: PEG-IFN α-2b)  
化学名 : インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)  
(C<sub>680</sub>H<sub>1353</sub>N<sub>229</sub>O<sub>255</sub>S<sub>9</sub>: 分子量: 19268.91) のアミノ酸残基 (Cys<sup>1</sup>, His<sup>7</sup>, Lys<sup>21</sup>, His<sup>34</sup>, Lys<sup>49</sup>, Lys<sup>83</sup>, Lys<sup>112</sup>, Lys<sup>121</sup>, Tyr<sup>129</sup>, Lys<sup>131</sup>, Lys<sup>133</sup>, Lys<sup>134</sup>, Ser<sup>163</sup> 及び Lys<sup>164</sup>) の 1 箇所に i 分子のメキシボリエチレングリコール (平均分子量: 約 12,000) がカルボニル基を介して共有結合している修飾タンパク質 (分子量: 約 32,000)  
化学構造式: H<sub>2</sub>C-(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCO-Interferon alfa-2b

## 【包装】

ペグイントロン皮下注用 50 μg/0.5mL 用 1 バイアル (溶解液: 日本薬局方「注射用水」0.7mL 添付)  
ペグイントロン皮下注用 100 μg/0.5mL 用 1 バイアル (溶解液: 日本薬局方「注射用水」0.7mL 添付)  
ペグイントロン皮下注用 150 μg/0.5mL 用 1 バイアル

(溶解液:日本薬局方「注射用水」0.7mL 添付)

**【主要文献及び文献請求先】**

<主要文献>

- 1)~8) 社内資料
- 9) Glue, P., et al.:Hepatology, 32, 647 (2000)
- 10) 社内資料
- 11) Grace, M., et al.: J. Interferon Cytokine Res., 21, 1103 (2001)
- 12)~14) 社内資料

<文献請求先>

シェリング・プラウ株式会社 医薬情報室  
〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

製造・発売元

**シェリング・プラウ株式会社**  
〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

® : 登録商標