

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

ペグインターフェロン α -2b製剤

注射用ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）

ペグイントロン®皮下注用50 μ g/0.5mL用

PEGINTRON® Powder for Injection

剤形	凍結乾燥注射剤（溶解液添付）
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	ペグイントロン®皮下注用 50 μ g/0.5mL 1 バイアル中 74 μ g
一般名	和名：ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Peginterferon Alfa-2b（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：2004 年 10 月 22 日 薬価基準収載年月日：2004 年 12 月 8 日 販売開始年月日：2004 年 12 月 8 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msdconnect.jp/

本 IF は 2021 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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 と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 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 IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は紙媒体の冊子としての提供方式から 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 IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008 年より新医薬品の IF 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 IF 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。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

IF の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF 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 IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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、IF 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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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

IF を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	11
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.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	3	3. 用法及び用量	12
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.....	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	18
6. RMP の概要.....	4	VI. 薬効薬理に関する項目	25
II. 名称に関する項目	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群...25	
1. 販売名	5	2. 薬理作用	25
2. 一般名	5	VII. 薬物動態に関する項目	30
3. 構造式又は示性式.....	5	1. 血中濃度の推移	30
4. 分子式及び分子量.....	6	2. 薬物速度論的パラメータ	33
5. 化学名（命名法）又は本質.....	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	4. 吸収	34
III. 有効成分に関する項目	7	5. 分布	34
1. 物理化学的性質.....	7	6. 代謝	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	7. 排泄	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	8. トランスポーターに関する情報.....	35
IV. 製剤に関する項目	8	9. 透析等による除去率	35
1. 剤形.....	8	10. 特定の背景を有する患者	36
2. 製剤の組成.....	8	11. その他	37
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	38
4. 力価.....	9	1. 警告内容とその理由	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	2. 禁忌内容とその理由	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由...38	
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由...38	
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9	5. 重要な基本的注意とその理由.....	39
9. 溶出性.....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	41
10. 容器・包装.....	9	7. 相互作用	46
11. 別途提供される資材類.....	10	8. 副作用	48
12. その他.....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	78
		10. 過量投与	78

11. 適用上の注意.....	78	XI. 文献.....	87
12. その他の注意.....	79	1. 引用文献.....	87
IX. 非臨床試験に関する項目	80	2. その他の参考文献.....	87
1. 薬理試験.....	80	XII. 参考資料.....	88
2. 毒性試験.....	81	1. 主な外国での発売状況	88
X. 管理的事項に関する項目	85	2. 海外における臨床支援情報.....	90
1. 規制区分.....	85	XIII. 備考.....	93
2. 有効期間.....	85	その他の関連資料	93
3. 包装状態での貯法.....	85		
4. 取扱い上の注意.....	85		
5. 患者向け資材.....	85		
6. 同一成分・同効薬.....	85		
7. 国際誕生年月日	85		
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	85		
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	85		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	85		
11. 再審査期間.....	86		
12. 投薬期間制限に関する情報	86		
13. 各種コード.....	86		
14. 保険給付上の注意.....	86		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯^{1),2),3)}

ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（Peginterferon alfa-2b、以下、PEG-IFN α -2b）はインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）（以下、IFN α -2b）に平均分子量約 12,000 のメトキシポリエチレングリコール（以下、PEG）を共有結合させた修飾たん白質であり、米国シェリング・プラウ社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)）において開発された C 型慢性肝炎治療薬である。PEG-IFN α -2b は IFN α -2b を PEG で修飾して高分子化を図ったもので、主として腎からの排泄が遅延し、生体内での滞留時間が長くなる結果、持続的な体内動態を示すことが期待でき、非 PEG 修飾型 IFN 製剤と比べ投与回数を減らすこと（週 1 回投与）が可能で、可能な薬剤として開発された。PEG-IFN α -2b は IFN α -2b と同種の生物活性を示す一方、持続的な体内動態を示したことから、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD) は、C 型慢性肝炎を対象として、欧米ではまず、PEG-IFN α -2b の単独投与の開発に着手し、その後、PEG-IFN α -2b とリバビリンとの併用投与（以下、PEG/R 併用投与）の開発にも着手した。その結果、PEG-IFN α -2b 単独投与については、欧州では 2000 年 5 月に、米国では 2001 年 1 月に承認された。また PEG/R 併用投与については、欧州では 2001 年 3 月に、米国では 2001 年 8 月に承認された。

本邦においてシェリング・プラウ株式会社（現 MSD 株式会社）は、米国にて実施された非臨床及び臨床試験成績を検討した結果、まず 1996 年に健常人を対象とした第 I 相臨床試験、2001 年に「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎を対象としたリバビリンとの併用投与による第 III 相臨床試験を開始し、2004 年 10 月に優先審査にて製造・輸入承認を取得した。それに引き続き「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」以外の患者へのリバビリンとの併用による開発を行うことを決定し、同様に第 III 相試験として検証試験を実施し、2005 年 12 月追加承認を得た。2011 年 12 月に C 型代償性肝硬変に対する効能追加・用量追加の承認を、さらに 2015 年 5 月に悪性黒色腫における術後補助療法の効能追加・用量追加の承認をそれぞれ取得した。

（注）IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

2. 製品の治療学的特性

〔C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〕^{4),5),6),7)}

- (1) 「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者に対して優れた HCV RNA 持続陰性化率を示す 48 週間併用投与による HCV RNA 持続陰性化率は 47.6%（121/254）であり、IFN α -2b とリバビリンの併用投与（以下、IFN/R 併用投与）24 週間での成績（17～20%）と比較しても極めて高い成績を示した。

（注）IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

- (2) 「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎患者に対して高い HCV RNA 持続陰性化率を示す「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」以外の C 型慢性肝炎患者での HCV RNA 持続陰性化率は、PEG/R 群及び IFN/R 群でそれぞれ 87.3%（55/63）及び 77.0%（47/61）であった。
- (3) PEG/R 併用投与群及び IFN/R 併用投与群において発現する有害事象及びその程度は注射部位に関連した有害事象以外はおおむね同程度であった。
- (4) 週 1 回皮下投与のため、従来の IFN 製剤と比較して患者の負担が軽減される。
- (5) 体重別投与量設定のため、個々の症例において用量調節を行うことができる。
- (6) 添加物としてヒト血清アルブミン等のヒト・動物由来原料を使用していない。
- (7) 安全性

C 型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、安全性評価の対象となった 332 例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（95.5%）、倦怠感（93.4%）、頭痛（88.6%）等であり、臨床検査値の異常は、リンパ球数減少（96.7%）、白血球数減少（95.8%）、

I. 概要に関する項目

好中球数減少（87.3%）、ヘモグロビン減少（85.5%）、赤血球数減少（79.8%）等であった。

（C型慢性肝炎に関する一部効能追加承認時）

C型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、PEG-IFN α -2b 1.0 μ g/kg で投与が開始された102例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（93.1%）、倦怠感（88.2%）、頭痛（80.4%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（91.2%）、ヘモグロビン減少（89.2%）、リンパ球数減少（87.3%）、好中球数減少（85.3%）、赤血球数減少（84.3%）、ヘマトクリット減少（80.4%）、血小板数減少（63.7%）等であった。（「C型代償性肝硬変」効能追加承認時）

〔「V. 5. 臨床成績」各臨床試験の安全性の結果及び「VIII. 8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照〕

〔悪性黒色腫〕

(1) 2015年に本邦で悪性黒色腫の術後補助療法として効能の追加承認を取得した。

(2) 週1回投与の皮下注製剤である。

(3) 完全切除されたステージⅢの悪性黒色腫患者に対する術後補助療法として、無治療観察群に比べ無再発生存期間（RFS）の延長を示した。〔「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照〕

(4) 安全性

悪性黒色腫（ステージⅡ及びⅢ）を対象とした国内臨床試験において、安全性評価の対象となった9例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（9/9例）、好中球数減少（9/9例）、白血球数減少（9/9例）、ALT増加（8/9例）、AST増加（8/9例）、関節痛（8/9例）、悪寒（6/9例）、倦怠感（6/9例）、血小板数減少（5/9例）、体重減少（5/9例）、筋肉痛（5/9例）等であった。（「悪性黒色腫」の効能追加承認時）

悪性黒色腫（ステージⅢ）を対象とした海外臨床試験において、安全性評価の対象となった608例全例に有害事象^{注1)}が認められた。主な有害事象は、疲労（94%）、発熱（75%）、頭痛（70%）、食欲不振（69%）、筋肉痛（68%）、悪心（64%）、悪寒（63%）、注射部位反応（62%）、うつ病（59%）、関節痛（51%）等であった。（「悪性黒色腫」の効能追加承認時）

〔「V. 5. 臨床成績」各臨床試験の安全性の結果及び「VIII. 8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照〕

〔C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変及び悪性黒色腫〕

重大な副作用^{注2)}：間質性肺炎（1%未満）、肺線維症、肺水腫（頻度不明）、抑うつ・うつ病（5～10%未満）、自殺企図、躁状態（1%未満）、攻撃的行動（頻度不明）、貧血〔赤血球減少（250万/mm³未満）（1～5%未満）、ヘモグロビン減少（8g/dL未満）（1%未満）、ヘモグロビン減少（8以上9.5g/dL未満）（10%以上）、ヘモグロビン減少（9.5以上11g/dL未満）（10%以上）〕、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（2,000/mm³未満）（10%以上）、顆粒球減少（1,000/mm³未満）（61.9%）、血小板減少（50,000/mm³未満）（1～5%未満）、再生不良性貧血、汎血球減少（頻度不明）、意識障害、失神（1～5%未満）、見当識障害、難聴（1%未満）、痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想、昏迷、統合失調症様症状、認知症様症状（特に高齢者）、興奮（頻度不明）、自己免疫現象（頻度不明）、溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）、糖尿病（1型及び2型）（1%未満）、重篤な肝障害（1%未満）、急性腎障害等の重篤な腎障害（頻度不明）、ショック（頻度不明）、心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症（頻度不明）、不整脈（1～5%未満）、消化管出血（下血、血便等）（1～5%未満）、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎（1%未満）、呼吸困難（10%以上）、喀痰増加（5～10%未満）、脳出血（1%未満）、脳梗塞（1%

I. 概要に関する項目

未満)、敗血症(1%未満)、網膜症(1~5%未満)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)、横紋筋融解症(頻度不明)
[「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照]

注1) 本試験では有害事象と本剤の因果関係に関する情報を収集しなかったため、副作用は集計されていない。

注2) 頻度はC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変の効能・効果(リバビリン併用)における頻度である。

3. 製品の製剤学的特性

(1) IFN α -2bにPEGを共有結合することにより週1回投与が可能となった。[「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照]

(2) 皮下注射のみに使用する。[「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照]

(注) IFN α -2b製剤は承認整理済みである。

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料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド ・患者向け資料：患者用小冊子 (「Ⅰ. 6. RMPの概要」「XⅢ. 備考」の項参照)
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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	眼障害 急性腎不全 消化管出血・消化性潰瘍・小腸潰瘍・ 虚血性大腸炎 脳出血 脳梗塞 敗血症 横紋筋融解症 肝障害 溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板 減少性紫斑病	【重要な潜在的リスク】
血液毒性 精神神経障害 肺障害（間質性肺炎・肺線維 症・肺水腫等） 自己免疫疾患 心疾患 急性過敏性反応 中毒性表皮壊死融解症及び 皮膚粘膜眼症候群 糖尿病		移植拒絶 良性・悪性新生物 肺高血圧症
		【重要な不足情報】
		高齢者における安全性 長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
使用実態下における悪性黒色腫の術後患者に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動↓上記に基づくリスク最小化のための活動

医薬品安全性監視計画の概要	リスク最小化計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動	通常 of リスク最小化活動
追加 of 医薬品安全性監視活動 ・悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査	追加 of リスク最小化活動 ・悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料
有効性に関する調査・試験の計画の概要	
悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査	

最新の情報は、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。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ペグイントロン® 皮下注用 50μg/0.5mL 用

(2) 洋 名

PEGINTRON® Powder for Injection

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

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

peginterferon alfa-2b（INN）

(3) ステム（stem）

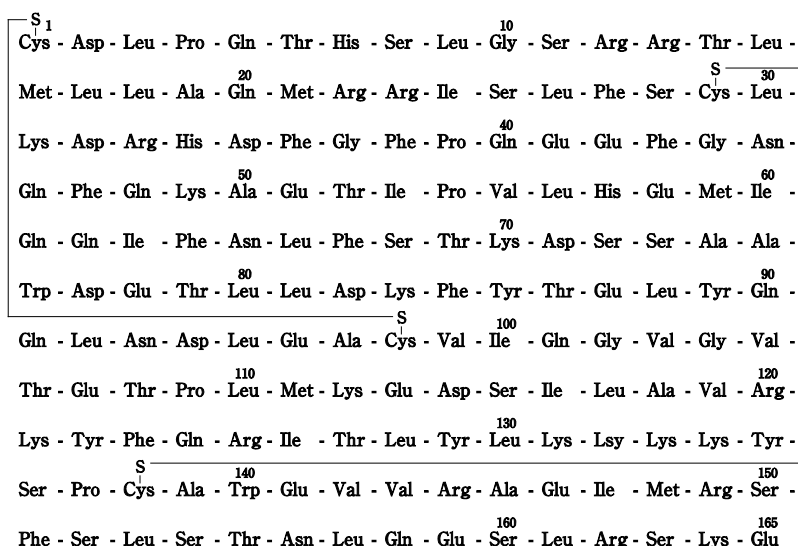
インターフェロン類：interferon

3. 構造式又は示性式

ペグインターフェロン アルファ-2b の構造式：

$\text{H}_3\text{C}-(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_n-\text{OCO}-\text{Interferon alfa-2b}$

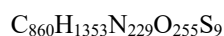
インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の構造式：



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式：インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）：



ポリエチレングリコール：

インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）のアミノ酸残基（Cys¹、His⁷、Lys³¹、His³⁴、Lys⁴⁹、Lys⁸³、Lys¹¹²、Lys¹²¹、Tyr¹²⁹、Lys¹³¹、Lys¹³³、Lys¹³⁴、Ser¹⁶³及びLys¹⁶⁴）の1箇所
に1分子のメトキシポリエチレングリコール（平均分子量：約 12,000）がカルボニル基を介して共有結合したものからなる。

分子量：約 32,000

インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）：分子量：19268.91

メトキシポリエチレングリコール：平均分子量：約 12,000

5. 化学名（命名法）又は本質

（日本名）

インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（ $\text{C}_{860}\text{H}_{1353}\text{N}_{229}\text{O}_{255}\text{S}_9$ ；分子量：19268.91）のアミノ酸残基（Cys¹、His⁷、Lys³¹、His³⁴、Lys⁴⁹、Lys⁸³、Lys¹¹²、Lys¹²¹、Tyr¹²⁹、Lys¹³¹、Lys¹³³、Lys¹³⁴、Ser¹⁶³及びLys¹⁶⁴）の1箇所に1分子のメトキシポリエチレングリコール（平均分子量：約 12,000）がカルボニル基を介して共有結合している修飾タンパク質（分子量：約 32,000）

（英名）

Modified protein (molecular weight: ca 32,000) consisting of Interferon Alfa-2b ($\text{C}_{860}\text{H}_{1353}\text{N}_{229}\text{O}_{255}\text{S}_9$; molecular weight: 19268.91) covalently attached to one molecule of methoxy polyethylene glycol (molecular weight: ca 12,000) at one amino acid residue (Cys-1, His-7, Lys-31, His-34, Lys-49, Lys-83, Lys-112, Lys-121, Tyr-129, Lys-131, Lys-133, Lys-134, Ser-163, and Lys-164) through a carbonyl group

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：PEG-IFN α -2b

治験成分記号：SCH 54031

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～微黄色の、澄明～乳白色の液。不溶性異物を含まない。

(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

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点：5.7～6.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-1 PEG-IFN α -2b の安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	-80℃ (-70℃～-85℃)	ポリプロピレン製チューブ	36 ヶ月	36 ヶ月間安定であった。
加速/苛酷試験	5℃±3℃		24 ヶ月	分解物量が増加した。
光安定性試験	25℃		白色蛍光灯：120 万 lux・hr 及び近紫外光： 200 ワット・hr/m ² 以上	変化を認めなかった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 抗ウイルス活性測定法（EMCV：脳心筋炎ウイルス）

(2) サイズ排除液体クロマトグラフ法（HPSEC）

定量法

液体クロマトグラフ法により、定量用 PEG-IFN α -2b（遺伝子組換え）社内常用標準品を用いて各ピーク面積を測定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（溶解液添付）

(2) 製剤の外観及び性状

白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる注射剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表Ⅳ-1 有効成分（活性成分）の含量と添加剤成分の名称

販売名			ペグイントロン®皮下注用 50µg/0.5mL 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 バイアル中の分量	74µg
		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	50µg
添加剤	ポリソルベート 80		0.074mg
	白糖		59.2mg
	緩衝剤		リン酸二水素ナトリウム二水和物 1.11mg、 無水リン酸一水素ナトリウム 1.11mg

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」0.7mL を添付している。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

日本薬局方「注射用水」0.7mL

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-2 製剤の安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5℃±3℃	バイアル	36 ヶ月	36 ヶ月間安定であった。
加速試験	25℃±2℃		36 ヶ月	15 ヶ月保存後に分解物量が増加した。
苛酷試験	30℃±2℃		12 ヶ月	12 ヶ月保存後に分解物量が増加した。
	40℃±2℃		6 ヶ月	1 ヶ月保存後に分解物量が増加した。
光安定性試験	25℃		白色蛍光灯:120 万 lux・hr 及び近紫外光:200 ワット・hr/m ² 以上	変化を認めなかった。

包装：ガラス製バイアル（無色透明）/ゴム栓/アルミ製シール

7. 調製法及び溶解後の安定性

冷蔵（5±3℃）で保存するとき 24 時間まで物理的/化学的变化はなかった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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

1 バイアル（溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7mL 添付）

(3) 予備容量

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

バイアル：フリントガラス
ゴム栓：ブチルゴム
巻締めシール：アルミニウム
アンプル（溶解液）：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

- リバビリンとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者
 - (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
- リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
- 悪性黒色腫における術後補助療法

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型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

- 5.1 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。なお、血中 HCV RNA 量が高値のC型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 10^5 IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq./mL 以上であることを確認すること。
- 5.2 C型代償性肝硬変患者に対するリバビリンとの併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、肝硬変を治療するものではないため、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変に対する適切な処置を行うこと。

〈悪性黒色腫〉

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

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

- 5.1 本剤とリバビリンの併用によるC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変の治療に際しては、HCV RNA が陽性であることを確認すること。治療開始前には、肝生検あるいは肝予備能（血清アルブミン、コリンエステラーゼ、ヘパプラスチンテスト等）、血小板数等に慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。また、C型慢性肝炎のうち、セログループ1（ジェノタイプⅠ（1a）又はⅡ（1b））で、血中 HCV RNA 量が高値の患者に併用する場合には、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 10^5 IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq./mL 以上であることを確認すること。
- 5.2 C型代償性肝硬変患者に対する本剤とリバビリンとの併用療法は、血中の HCV RNA 持続陰性化によるウイルス血症の改善を目的としたもので、肝硬変自体の組織・機能障害を直接的に治癒することは期待されていない。そのため、たとえ本併用療法でウイルス学的効果が得られた場合でも、肝硬変に対する適切な対症療法は一貫して継続すること。

〈悪性黒色腫〉

- 5.3 適応疾患については、ステージⅢの悪性黒色腫の術後補助療法を対象とし、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適切に選択すること。
- 5.4 本剤の使用にあたっては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要があるため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈C型慢性肝炎〉

リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

リバビリンと併用すること。

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

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

〈C型代償性肝硬変〉

リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合

リバビリンと併用すること。

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.0 μ g/kgを週1回皮下投与する。

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

〈悪性黒色腫〉

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

（解説）

[14.1 及び 14.2 参照]

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

欧米で実施した臨床試験の結果から、リバビリンと併用する場合のペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）の標準的な臨床推奨用量は1.5 μ g/kg/週と考えられ、これは体重換算されたものであるため、日本人にも当てはめることが可能と考えた。

「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」のC型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験で、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）とリバビリン併用群の投与終了後24週時のHCV RNA陰性化率は47.6%（121/254）であり、欧米の治療成績と大きな差はみられなかった。

また、安全性及び有害事象の発現に関して、日本人と外国人との間には大きな差はみられなかった。

以上より、C型慢性肝炎、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本剤の用法及び用量を設定した。

[「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照]

〈悪性黒色腫〉

海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）の用法及び用量に基づき設定しており、海外と同様の用法及び用量及び投与期間を用いた国内第Ⅰ相試験において、導入期8週間における最大用量（6 μ g/kg）の日本人での安全性及び忍容性が確認された。また、導入期におけるPKプロファイルは国内外で大きな違いが見られなかったことから、海外と同様の用法及び用量及び投与期間とした。

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

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

7.1 本剤の単独投与時の国内における有効性・安全性は確立していない。

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

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

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

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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

液量あたりの投与量

液量 (mL)	投与量 (μg)
0.1	10
0.2	20
0.3	30
0.4	40
0.5	50

7.3 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

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

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

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

7.4 本剤の投与期間は、臨床効果（HCV RNA、ALT等）及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤又はリバビリンの減量あるいは中止基準に従うこと。[11.1.3-11.1.6 参照]

7.4.1 C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

V. 治療に関する項目

- (1) セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者における通常の投与期間は 48 週間である。臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り 48 週間投与することが望ましい。なお、24 週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。[17.1.1 参照]
- (2) それ以外の患者における通常の投与期間は 24 週間である。[17.1.2 参照]
- 7.4.2 C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間は 48 週間である。なお、24 週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。[17.1.3 参照]

7.5 本剤を 48 週を超えて投与した場合の安全性・有効性は確立していない。

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

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	4,000/mm ³ 以上
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	100,000/mm ³ 以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	70,000/mm ³ 以上
ヘモグロビン濃度	12g/dL 以上

7.7 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/mm³ 未満あるいは血小板数 120,000/mm³ 未満の患者、高齢者及び女性では減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、投与開始から 2 週間は原則入院させること。[8.2、8.11、9.1.1、9.8 参照]

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

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビルン	本剤
白血球数	1,500/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	1,000/mm ³ 未満	中止	
好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm ³ 未満	中止	
血小板数	80,000/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	50,000/mm ³ 未満	中止	
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往なし)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	
ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往あり)	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ 2g/dL 以上の減少が 4 週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満	中止	

V. 治療に関する項目

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	本剤
好中球数	750/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	500/mm ³ 未満	中止	
血小板数	50,000/mm ³ 未満	変更なし	半量に減量
	35,000/mm ³ 未満	中止	
ヘモグロビン濃度 ^{注)} (投与開始前の Hb 濃度 が 14g/dL 以上)	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	
ヘモグロビン濃度 ^{注)} (投与開始前の Hb 濃度 が 14g/dL 未満)	10g/dL 未満	減量 400mg/日→200mg/日 600mg/日→400mg/日 800mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	

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

〈悪性黒色腫〉

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

体重あたりの投与量

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

液量あたりの投与量

液量 (mL)	投与量 (μg)
0.1	10
0.2	20
0.3	30
0.4	40
0.5	50

V. 治療に関する項目

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

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度	処置
好中球数	500/mm ³ 未満の場合	500/mm ³ 以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
血小板数	50,000/mm ³ 未満の場合	50,000/mm ³ 以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
ECOG PS	2 以上の場合	1 以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
非血液毒性	Grade3 ^{注)} の場合	Grade1 以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
	Grade4 ^{注)} の場合	本剤の投与を中止する。
精神神経障害	高度の障害が発現した場合	本剤の投与を中止する。
網膜症	発現又は悪化した場合	本剤の投与を中止する。

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status

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

用量調節の目安

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

注) 1～8 週目に減量した場合、減量した投与量を 9 週目の開始投与量とする。

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

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

〈C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〉

- 7.1 本剤は、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変のいずれに対しても、リバビリンとの併用においてのみ有効性・安全性が確認されている。
- 7.2 患者の体格に応じた有効性と安全性を実現するために、本剤では体重別の投与量を設定した。「用法及び用量に関連する注意」にリバビリンとの併用による C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善について、それぞれ表中の投与量を参考にし、患者の体重に応じた必要量を投与すること。C 型慢性肝炎と C 型代償性肝硬変、悪性黒色腫では体重別の投与量が異なるため注意すること。また、本剤は 0.7mL の注射用水に溶解するが、そのうち 0.5mL を使用することで正しい表示量 (50μg) となる。0.7mL 全量を投与すると過量となるため、注意すること。
- 7.3 本剤はリバビリンと併用するため、リバビリンの用法・用量についても C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合と C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合とに分けて表

V. 治療に関する項目

形式で記載した。C型慢性肝炎とC型代償性肝硬変とでは体重別の投与量が異なるため注意すること。C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合には、体重に応じた1日投与量のリバビリンを、朝食後、夕食後の2回に分けて服用すること。また、患者の状態に応じて用量の変更等の適切な処置を行うこと。また、C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合には、投与開始前のヘモグロビン濃度によって、体重に応じたリバビリンの1日投与量が異なることから、さらにこの点についても注意すること。なお、リバビリンの比体重投与量が13mg/kgを超える場合は、ヘモグロビン値が低下する頻度が高くなるため、低体重の患者の場合は比体重量も考慮して、適宜調整すること。

- 7.4 C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合、「ジェノタイプ1かつ高ウイルス量」の患者に対する本剤の通常の投与期間は48週間である。治療効果を得るためには、十分な期間投与を行うことが重要である。「用法及び用量に関連する注意」の項に記載している用量変更（減量・中止）基準に従って、できる限り48週間の投与を実施すること。それ以外の患者に対する通常の投与期間は24週間であることを明記している。C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合については、本剤の通常の投与期間は48週間である。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合には、投与の中止を考慮すること。
- 7.5 国内では、48週を超えて本剤とリバビリンを併用投与した場合の有効性・安全性は確立していない。
- 7.6 本剤とリバビリンとの併用療法を開始するにあたって、患者の血液検査を行い、血球系臨床検査値（白血球数、好中球数、血小板数）及びヘモグロビン濃度が一定以上であることを確認することが望ましいため、確認すべき臨床検査値を表形式で記載した。C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合と、C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合とで、それぞれ検査項目、数値が異なるため、表を分けて記載している。
- 7.7 国内臨床試験において、以下に該当する患者では本剤又はリバビリンの減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているため、これらに該当する患者への投与を行う場合には、投与開始から2週間は原則入院させて、観察を十分に行うこと。

表V-1 中止・減量となる可能性の高い要因

ヘモグロビン濃度（投与前）	14g/dL 未満
好中球数（投与前）	2,000/mm ³ 未満
血小板数（投与前）	120,000/mm ³ 未満
体重・性別	低体重・女性
年齢	65歳以上

- 7.8 C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合：国内臨床試験において、ヘモグロビン減少を伴う溶血性貧血の副作用が高頻度に発現したことから、注意喚起のため設定した。投与に際しては、投与開始前と投与8週目までは毎週、以後4週ごとにヘモグロビン濃度の検査を実施し、ヘモグロビン減少が認められた場合は「用法及び用量に関連する注意」に示された用量変更（減量・中止）基準に従って、本剤及びリバビリンの投与量を減量又は中止すること。心疾患又はその既往歴のある患者では、貧血により心疾患が悪化又は再燃する可能性があるため慎重に投与すること。また、白血球数減少、好中球数減少又は血小板数減少も高頻度に発現している。感染症及び出血傾向等の副作用が発現する可能性があるため、併用療法中は、白血球数、好中球数又は血小板数等のモニタリングを実施し、白血球数減少、好中球数減少又は血小板数減少が認められた場合は「用法及び用量に関連する注意」に示した用量変更（減量・中止）基準に従って、本剤又はリバビリンの投与量を減量又は中止すること。

V. 治療に関する項目

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合：効能追加・用量追加のために実施された国内臨床試験において、上記のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合と同様のヘモグロビン減少、好中球数減少又は血小板数減少の発現が高頻度に認められている。したがって、本剤とリバビリンとの併用療法に際しては、投与開始前及び投与中のヘモグロビン検査、併用療法中の好中球数及び血小板数のモニタリングを実施し、ヘモグロビン減少、好中球数減少又は血小板数減少がみられた場合には、「用法及び用量に関連する注意」に表形式で示した用量変更（減量・中止）基準に従って、本剤又はリバビリンの投与量を減量又は中止すること。

〈悪性黒色腫〉

- 7.9 患者の体格に応じた有効性と安全性を実現するため、本剤では体重別の投与量を設定した。悪性黒色腫の術後補助療法として、それぞれ表中の投与量を参考に、患者の体重に応じた必要量を投与すること。C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変とは体重別の投与量が異なる。また、本剤は0.7mLの注射用水に溶解するが、そのうち0.5mLを使用することで正しい表示量(50μg)となる。0.7mL全量を投与すると過量となるため、注意すること。
- 7.10 効能追加・用量追加のために実施された国内臨床試験における休薬、減量及び中止基準を、休薬、減量又は投与中止の判断時の参考として記載した。
- 7.11 国内外において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は示されていないことから、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する注意を記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2009年4月以降承認品目)

表V-2 臨床データパッケージ(評価資料)〈C型代償性肝硬変〉

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第Ⅲ相	JPC-02-320-34	C型代償性肝硬変患者	◎	◎	—	オープンラベル、無作為化、並行群間比較試験
国内第Ⅲ相	JPC-06-320-35	C型代償性肝硬変患者	◎	◎	—	1群オープンラベル試験

表V-3 臨床データパッケージ(評価資料)〈悪性黒色腫〉

Phase	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
国内第Ⅰ相	P370	StageⅡ又はⅢの悪性黒色腫患者	◎	◎	◎	多施設共同、非盲検、非対照臨床試験
海外第Ⅲ相	EORTC18991	StageⅢの悪性黒色腫	◎	◎	—	多施設共同、非盲検、無作為化臨床試験

◎:評価資料 ○:参考資料 —:非検討もしくは評価の対象とせず。

(2) 臨床薬理試験

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉⁸⁾

本剤の安全性及び薬物動態について用量反応性を検討するため、対照薬に IFN α -2b を用い健康成人男性（1群6例）を対象とした臨床第I相単回投与試験を行った。

本剤を皮下投与した場合、0.5～2.0 μ g/kgの投与量範囲で薬物動態は線形性を示し、PEG-IFN α -2bの全身循環血中への移行及び消失は IFN α -2b 筋肉内投与時と比較して緩徐であり、長時間にわたり生体内に滞留することにより持続的な薬物動態を示すことが確認された。

安全性の面では、本剤投与群で発現率の高かった自覚症状は発熱、頭痛、倦怠感、寒気、頭重感で、このうち発熱の発現率は投与量に依存して増加した。一方、IFN α -2b群で発現した主な自覚症状は発熱、寒気、ほてり、頭痛、頭重感、倦怠感、頭がボーとする、下痢であった。

IFN α -2b及び本剤の各群の発現率を個別に比較した結果、寒気、発熱及びほてりの3項目で有意差が認められ、IFN α -2b群のほうが本剤投与群よりも発現率が高かった（Fisher's exact test）。

以上から、各所見の発現率に差異はあるものの、本剤投与時には IFN α -2b 投与時とほぼ同様の有害事象が発現することが示され、重篤な有害事象や投与中止を必要とする有害事象は認められなかったことから、安全性に配慮すれば、次の段階としてC型慢性肝炎患者を対象とした臨床第II相試験を実施することは妥当と判断した。

（注）IFN α -2b製剤は承認整理済である。

〈悪性黒色腫〉

1) 忍容性試験⁹⁾

固形がん患者35例を対象に、本剤0.75、1.5、3.0、4.5、6.0又は7.5 μ g/kgを週1回、12週間投与し、用量制限毒性（DLT：dose limiting toxicity）及び最大耐用量（MTD：maximum tolerated dose）を評価した。DLTは3.0 μ g/kg/週で1例、6.0 μ g/kg/週で1例、及び7.5 μ g/kg/週で4例に発現した。これらの結果から、本試験におけるMTDは6.0 μ g/kg/週であると判断された。

安全性について、重篤な有害事象は12例に発現した。このうち11例は、重篤な有害事象により入院した。また、2例は試験中に死亡したが、いずれも原疾患の進行によるものであった。

2) QT/QTc 評価試験¹⁰⁾

健康成人39例を対象として本剤4.5 μ g/kg単回投与した海外第I相試験（P391試験）を実施した。結果、単回投与後に臨床的に問題となるQTc間隔の延長はみられなかった。また、心臓関連又は心電図異常の有害事象は報告されなかった。

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

(3) 用量反応探索試験

〈C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〉

1) 本剤の推奨用法・用量は、下記の根拠に基づいて 1.5µg/kg/週と設定した。

- ・国内及び海外の第 I 相臨床試験及び臨床薬理試験の結果から、PEG-IFN α -2b の血清中薬物動態は日本人と白色人種で近似していると考えられた。
- ・欧米で実施した臨床試験の結果から、本剤とリバビリンを併用する場合の本剤の標準的な臨床推奨用量は 1.5µg/kg/週と考えられた。
この臨床推奨用量は体重換算されたものであるため、体格の異なる日本人にも当てはめることが可能であると考えた。
- ・国内で実施した本剤の第 I 相単回投与試験では、本剤 1.5 及び 2.0µg/kg 投与群の有害事象の種類及び程度は概ね IFN α -2b 600 万 IU 投与群と同様であったことから、日本人に本剤 1.5µg/kg を投与した場合の安全性は、現在の IFN α -2b 投与時の安全性と同程度と推定した。
- ・「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第 III 相試験で、PEG/R 群の投与終了後 24 週時の HCV RNA 陰性化率は 47.6% (121/254) であった。被験者の背景が異なるものの PEG-IFN α -2b の同一用法・用量 (1.5µg/kg/週、1 回/週) を用いた海外第 III 相試験の PEG 1.5/R 群では 54% (274/511) であり、欧米の治療成績と大きな差はみられなかった。
- ・本剤+リバビリン併用時の安全性及び有害事象の発現に関して、日本人と外国人との間には大きな差はみられなかった。

2) リバビリンの投与量は以下の根拠に基づき、「10mg/kg/日以上を基準として、600-1,000mg/日 (体重 40kg を超え 60kg 以下の場合には 600mg、60kg を超え 80kg 以下の場合には 800mg、80kg を超える場合は 1,000mg)」と設定した。

- ・国内外の第 I 相試験及び臨床薬理試験成績を比較した結果、リバビリンの血漿中薬物動態は日本人と白色人種で近似していた。
- ・国内で実施した IFN α -2b+リバビリン併用投与の臨床試験では、IFN α -2b と併用する際のリバビリンの投与量を「体重 60kg 以下の被験者には 600mg、60kg を超える被験者には 800mg」と設定した。すなわち、10mg/kg/日以上を基準とした。その結果、IFN α -2b とリバビリンとの併用投与の有効性が確認でき、十分な臨床的な観察を行えば忍容性にも大きな問題はないことが確認できた。
- ・欧米で実施した本剤+リバビリン併用投与の第 III 相臨床試験において、リバビリンは 10.6mg/kg/日以上以上の投与量で十分な効果が認められた。
- ・「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」の C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第 III 相試験で、IFN 未治療例における投与終了後 24 週時の HCV RNA 陰性化率は 43.1% であった。また、海外第 III 相試験の PEG 1.5/R 群のリバビリンを「10.6mg/kg 超」で併用した際の「ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量」の被験者における投与終了後 24 週時の HCV RNA 陰性化率は 37% とほぼ同じ程度であった。
- ・本剤+リバビリン併用時の安全性及び有害事象発現に関して、日本人と外国人との間には大きな差はみられなかった。

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

〈悪性黒色腫〉

「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

①C型慢性肝炎患者（ジェノタイプ1 かつ高ウイルス量）における本剤とリバビリン併用（48週間投与）での成績⁵⁾

ジェノタイプ1 かつ高ウイルス量(RT-PCR 法： 10^5 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 HCV RNA 陰性化率（ウイルス血症改善度）は、対照群が 44.8%（113/252）であったのに対し、本剤とリバビリンの併用投与群は 47.6%（121/254）であり、対照群に劣らないことが証明された。

表 V-4 C 型慢性肝炎患者（ジェノタイプ1 かつ高ウイルス量）における
IFN 前治療効果別 HCV RNA 陰性化率

IFN 前治療効果	本剤+リバビリン*1	IFN 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（ $1.5\mu\text{g/kg} \times 1$ 回/週 $\times 48$ 週間）+リバビリン（ $600 \sim 1,000\text{mg/日} \times 48$ 週間）

*2：IFN α -2b（ 600 万 IU $\times 6$ 回/週 $\times 2$ 週間 + 600 万 IU $\times 3$ 回/週 $\times 46$ 週間）+リバビリン（ $600 \sim 1,000\text{mg/日} \times 48$ 週間）

（注）IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

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

②C型慢性肝炎患者（「ジェノタイプ1 かつ高ウイルス量」以外）における本剤とリバビリン併用（24週間投与）での成績⁶⁾

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

表 V-5 C 型慢性肝炎患者（「ジェノタイプ1 かつ高ウイルス量」以外）における
IFN 前治療効果別 HCV RNA 陰性化率

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

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

*2：IFN α -2b（ 600 万 IU $\times 6$ 回/週 $\times 2$ 週間 + 600 万 IU $\times 3$ 回/週 $\times 22$ 週間）+リバビリン（ $600 \sim 1,000\text{mg/日} \times 24$ 週間）

（注）IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

V. 治療に関する項目

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

③C 型代償性肝硬変患者における本剤とリバビリン併用（48 週間投与）での成績⁷⁾

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

表 V-6 C 型代償性肝硬変患者におけるジェノタイプ及びウイルス量別 HCV RNA 陰性化率^{*1}

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

*1：本剤（1.0μg/kg×週 1 回×48 週間）＋リバビリン（400～1,000mg/日×48 週間）

*2：高ウイルス量：アンプリコア法：10⁵IU/mL 以上

C 型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）1.0μg/kg で投与が開始された 102 例全例に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱（93.1%）、倦怠感（88.2%）、頭痛（80.4%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（91.2%）、ヘモグロビン減少（89.2%）、リンパ球数減少（87.3%）、好中球数減少（85.3%）、赤血球数減少（84.3%）、ヘマトクリット減少（80.4%）、血小板数減少（63.7%）等であった。

〈悪性黒色腫〉

海外第Ⅲ相試験（EORTC18991 試験）^{11), 12)}

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

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

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

V. 治療に関する項目

表 V-7 悪性黒色腫患者における有効性成績（EORTC18991 試験）

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

NE：推定不能

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

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

2) 安全性試験

〈C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〉

該当資料なし

〈悪性黒色腫〉

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

〈C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〉

該当資料なし

〈悪性黒色腫〉

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 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〉

該当しない

〈悪性黒色腫〉

該当資料なし

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

〈C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〉

該当しない

〈悪性黒色腫〉

該当なし

(7) その他

該当資料なし

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、ペグインターフェロン アルファ

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の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

1) 作用機序^{13),14)}

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。PEG-IFN α -2b 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、PEG-IFN α -2b 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。悪性黒色腫患者での効果の発現機序については不明である。

2) 抗ウイルス作用^{13),15)}

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 IC₅₀ 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 IC₅₀ 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。脳心筋炎ウイルスにおける抗ウイルス作用の比活性（蛋白質量あたりの活性）は、IFN α -2b の約 28% であった。

〔参考〕PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの抗 HCV 作用における主な機序（推定）¹⁶⁾

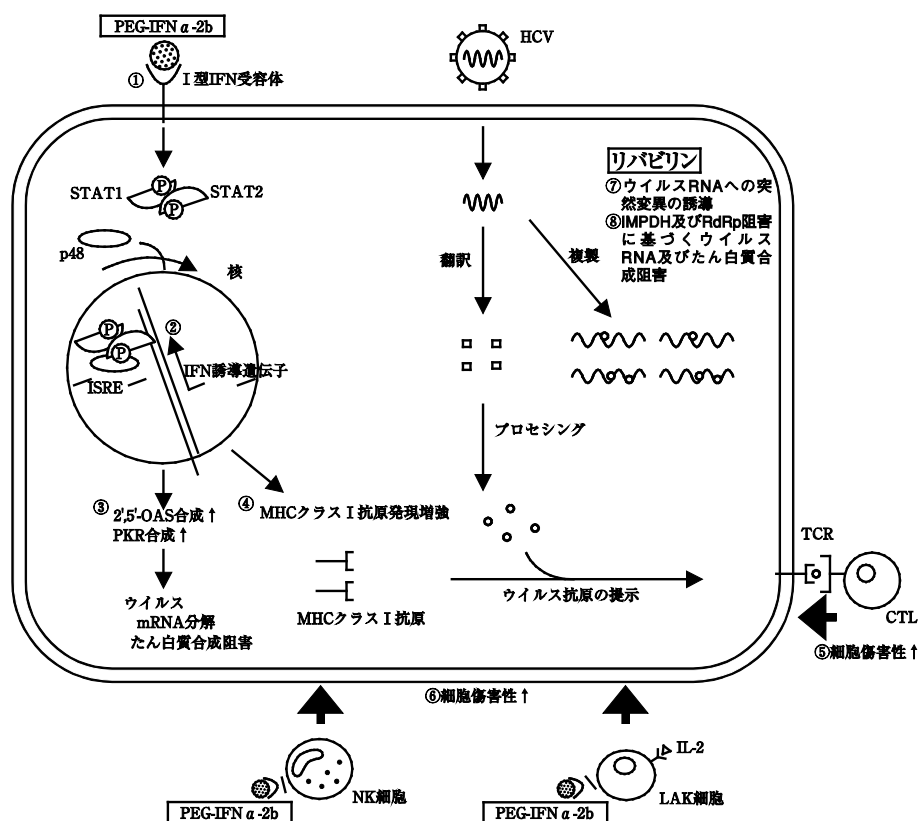
PEG-IFN α -2b の抗 HCV 作用：

PEG-IFN α -2b は細胞上の I 型 IFN 受容体に結合し (①)、各種 IFN 誘導遺伝子を誘導する (②)。その結果、2', 5'-OAS 及び PKR が合成され (③)、ウイルスの mRNA の分解及びたん白質合成阻害が起こる。MHC クラス I 抗原の発現の誘導によりウイルス抗原の細胞膜への提示が増加し (④)、CTL による細胞傷害性が亢進する (⑤)。さらに PEG-IFN α -2b は NK 細胞及び LAK 細胞の HCV 感染細胞に対する細胞傷害性を増強する (⑥)。

リバビリンの抗 HCV 作用：

リバビリンはウイルスのゲノム RNA に突然変異を誘導し、感染性ウイルスの産生を抑制する (⑦)。また、IMPDH 及び RdRp を阻害し、ウイルスの RNA 合成及びたん白質合成を阻害する (⑧)。

(①～⑧は図VI-1 参照)



CTL：細胞傷害性T細胞，HCV：C型肝炎ウイルス，IL-2：インターロイキン2，IMPDH：イノシンリン酸脱水素酵素，ISRE：IFN stimulated response element，LAK：リンホカイン活性化キラー，MHC：主要組織適合抗原複合体，NK：ナチュラルキラー，PKR：二本鎖RNA依存性プロテインキナーゼ，RdRp：RNA依存性RNAポリメラーゼ，STAT：signal transducers and activators of transcription，TCR：T細胞受容体，2,5-OAS：2,5-オリゴアデニル酸合成酵素

図VI-1 PEG-IFN α -2b 及びリバビリンの抗 HCV 作用における主な機序 (推定)

3) 腫瘍細胞増殖抑制作用^{17),18)}

PEG-IFN α -2b は、ヒトバーキットリンパ腫由来細胞株 Daudi 細胞及びヒト悪性黒色腫由来細胞株 WM9 細胞に対して IFN 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¹³⁾

I 型 IFN の抗ウイルス作用の機序として、ウイルスに対する宿主の免疫監視機構に関与する各種免疫細胞の機能増強が知られている。宿主の各種免疫機能として、PEG-IFN α -2b の MHC クラス I 抗原の発現、NK 活性及び LAK 活性増強作用を IFN α -2b と比較した。その結果、PEG-IFN α -2b は、ヒト T 細胞白血病由来細胞株 Molt-4 細胞の MHC クラス I 抗原の発現を増強し、その時の両薬物の濃度作用曲線は近似していた。また、PEG-IFN α -2b は、ヒト末梢血単核細胞のヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株 K562 細胞に対する NK 活性、及び Daudi 細胞に対する LAK 活性を増強し、同一力価では、両薬物の増強作用に有意差は認められなかった。

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

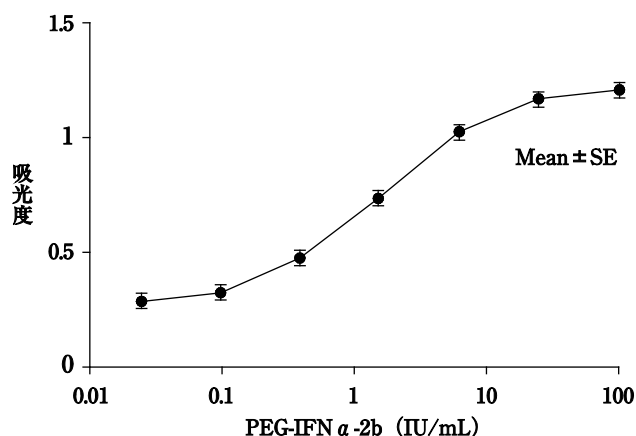
(2) 薬効を裏付ける試験成績

PEG-IFN α -2b の薬効を裏付ける試験として、抗ウイルス作用、IFN α -2b との類似性及び抗ウイルス作用の機序を以下のとおり検討した。

1) 抗ウイルス作用^{13),15),19),20)}

PEG-IFN α -2b の C 型肝炎ウイルス (HCV) に対する抗ウイルス作用については *in vitro* 及び *in vivo* における HCV 感染系を用いて評価すべきであるが、*in vitro* 感染細胞培養系では HCV の感染及び複製効率が低いこと、*in vivo* ではチンパンジーで HCV の増殖が確認されているが、肝炎は一過性で軽症であること、並びに IFN α の生物活性には種特異性が認められ、異種動物では中和抗体の産生が予想されることから、抗 HCV 作用を *in vitro* 及び *in vivo* で評価することが出来なかった。そのため、細胞内で自己複製可能な HCV サブゲノムレプリコンを導入したヒト肝細胞癌由来細胞株 Huh7 細胞を用いて、PEG-IFN α -2b の抗ウイルス作用を *in vitro* にて評価した。その結果、PEG-IFN α -2b は HCV サブゲノムレプリコンの複製を阻害し、その時の IC₅₀ 値は 2IU/mL (28pg/mL、たん白質量に基づく、以下同様) であった。また、HCV の代替ウイルスとして 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 (BVDV) を用いた *in vitro* 抗ウイルス作用の試験を実施した。PEG-IFN α -2b は BVDV による細胞傷害を抑制し、その時の IC₅₀ 値は 9IU/mL (130pg/mL) であった (図VI-2)。

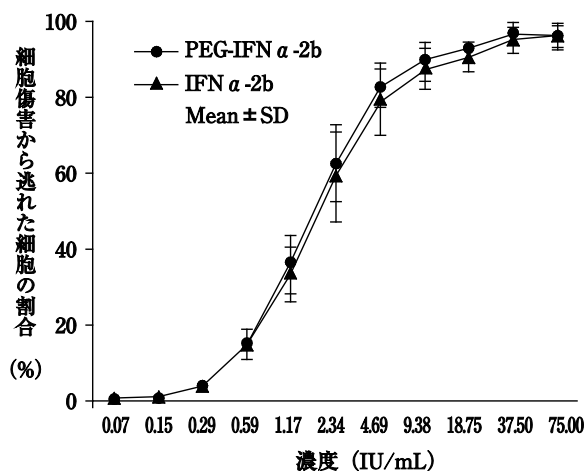
なお、脳心筋炎ウイルスにおける PEG-IFN α -2b の抗ウイルス作用の比活性 (たん白質量あたりの活性) は、IFN α -2b の約 28% であった。



図VI-2 BVDV に対する PEG-IFN α -2b の抗ウイルス作用

2) PEG-IFN α -2b と IFN α -2b の類似性¹³⁾

PEG-IFN α -2b と IFN α -2b の構造及び生物活性の類似性を検討した。その結果、PEG-IFN α -2b のたん白質部分と IFN α -2b の一次構造及び高次構造の類似性が示された。また、I 型インターフェロン (IFN) の主要な生物活性である抗ウイルス作用の濃度作用曲線は PEG-IFN α -2b と IFN α -2b で近似していた (図VI-3)。

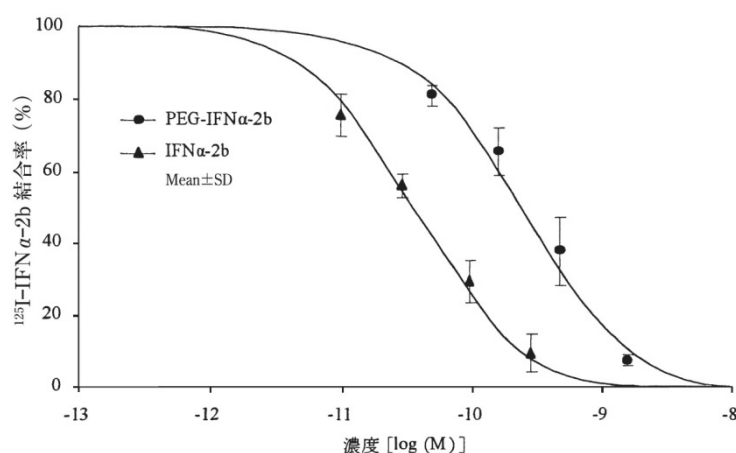


図VI-3 PEG-IFN α-2b 及び IFN α-2b の脳心筋炎ウイルス (EMCV) に対する抗ウイルス作用

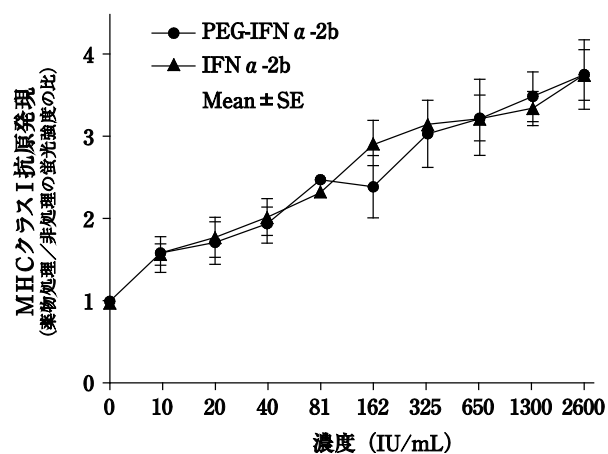
3) 抗ウイルス作用の機序^{13),14)}

IFN α-2b 感受性細胞を用いて、I 型 IFN 受容体への ^{125}I -IFN α-2b の結合に対する PEG-IFN α-2b の阻害作用を IFN α-2b と比較したところ、PEG-IFN α-2b は ^{125}I -IFN α-2b の I 型 IFN 受容体への結合を阻害した。PEG-IFN α-2b の K_i 値は、 $7.78 \times 10^{-11}\text{M}$ であり、PEG-IFN α-2b の I 型 IFN 受容体に対する親和性は IFN α-2b (K_i 値 = $1.23 \times 10^{-11}\text{M}$) の約 16% であった (図VI-4)。

また、PEG-IFN α-2b は IFN α-2b と同様に IFN 誘導遺伝子の発現を増強した。さらに、抗ウイルス作用に関与する宿主免疫機能であり、細胞障害性 T 細胞の抗原認識に関与する主要組織適合抗原複合体 (MHC) クラス I 抗原の発現、ナチュラルキラー (NK) 活性及びリンホカイン活性化キラー (LAK) 活性に対して、PEG-IFN α-2b は IFN α-2b と同様に増強作用を示した (図VI-5)。



図VI-4 I 型 IFN 受容体への ^{125}I -IFN α-2b 結合に対する PEG-IFN α-2b 及び IFN α-2b の阻害作用



図VI-5 PEG-IFN α -2b 及び IFN α -2b の Molit-4 細胞における MHC クラス I 抗原発現増強作用

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

(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⁸⁾

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^注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 α -2bの4～9倍及び6～7倍に遅延又は延長していた（図VII-1）。また、PEG-IFN α -2bの平均滞留時間(MRT)はIFN α -2bの6～8倍に延長し、見かけの全身クリアランス(CL/F)は約1/10に低下していた。 C_{max} 及び AUC_{0-t} 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。

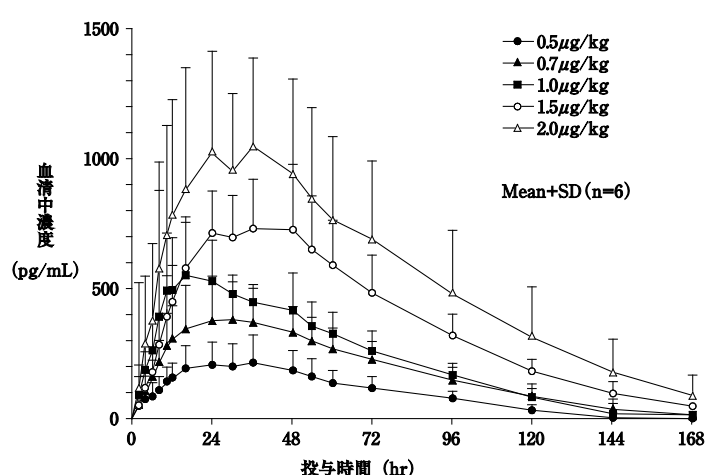
（注）本剤の承認された用法・用量は、C型慢性肝炎においては1回1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、C型代償性肝硬変においては1回1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、悪性黒色腫の術後補助療法では1回6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （1～8週目）及び1回3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （9週目以降）を週1回皮下投与である。

（注）IFN α -2b製剤は承認整理済である。

表VII-1 健康成人男性における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与薬物	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	例数	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC(pg·hr/mL)	
						0-t	0- ∞
PEG-IFN α -2b	0.5	6	31.0 (19)	227 (45)	37.1 (21)	15852 (42)	17970 (35)
	0.7	6	28.0 (18)	398 (37)	29.5 (15)	31972 (30)	33814 (29)
	1.0	6	22.0 (66)	626 (29)	27.7 (8)	38397 (18)	40513 (19)
	1.5	6	37.0 (26)	805 (30)	29.8 (24)	62093 (23)	65031 (22)
	2.0	6	29.3 (44)	1119 (35)	29.9 (28)	92189 (41)	97145 (42)

平均値(%CV)



図VII-1 健康成人男性に単回皮下投与した際の血清濃度推移

2) 反復投与

〈C型慢性肝炎〉

C型慢性肝炎患者（15例）に本剤の $1.5\mu\text{g/kg}$ 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（表VII-2、図VII-2）に示した。血清中濃度は反復投与開始後8週目までにほぼ定常状態に到達し、 $\text{AUC}_{0\sim168\text{hr}}$ に基づく累積係数は1.12であった²¹⁾。

表VII-2 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

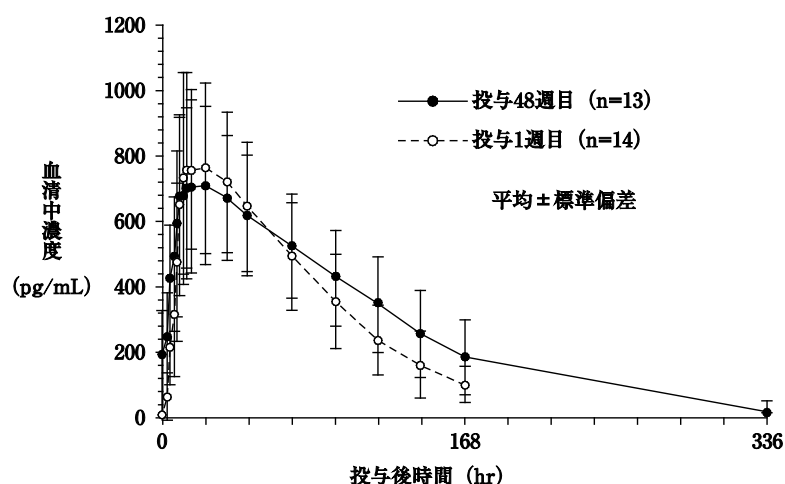
	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$C_{168\text{hr}}$ (pg/mL)	$\text{AUC}_{0\sim168\text{hr}}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr/kg)
1週目 (n=14)	23.1 (50)	874 (33)	99 (60)	68.9 (26)	40.2 (29)	21.4 (28)
48週目 (n=13) ^a	22.2 (57)	774 (30)	185 (60)	77.0 (29)	55.3 (24)	21.1 ^b (28)
累積 係数	—	0.917 ^b (28)	2.11 ^c (57)	1.12 ^b (22)	—	—

Electrochemiluminescent immunoassay による測定 平均(%CV)

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

b : n=12

c : n=11



図VII-2 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

〈悪性黒色腫〉

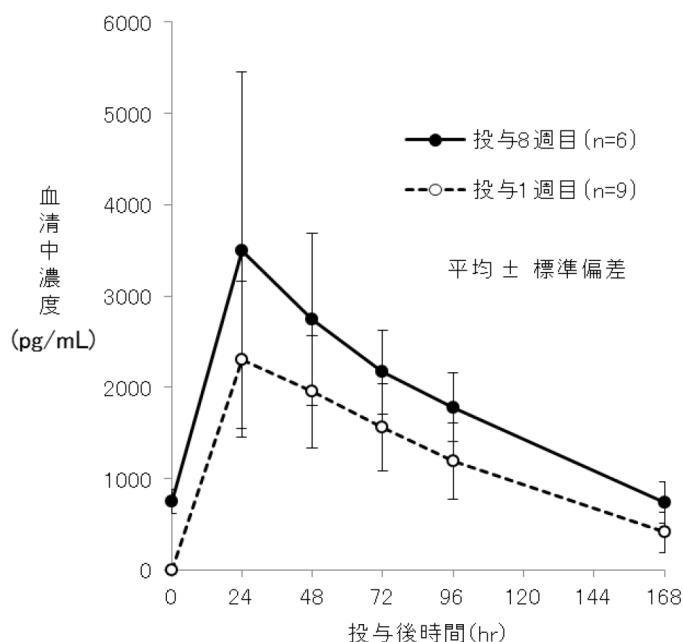
悪性黒色腫患者（9例）に本剤の $6\mu\text{g/kg}$ を週1回8週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下の図表（表VII-3、図VII-3）に示した。 $\text{AUC}_{0\sim168\text{hr}}$ に基づく累積係数は1.78であった²²⁾。

表VII-3 悪性黒色腫患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$C_{168\text{hr}}$ (pg/mL)	$\text{AUC}_{0\sim168\text{hr}}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr/kg)
1週目 (n=9)	31.5 (55)	2371 (35)	416 (53)	208 ^a (30)	48.3 ^a (30)	30.4 ^a (67)
8週目 (n=6)	31.2 (39)	3683 (47)	739 (30)	315 (26)	64.9 (34)	20.0 (23)

Electrochemiluminescent immunoassay による測定 平均 (%CV)

a : n=8



図VII-3 悪性黒色腫患者における反復投与時の血清中濃度推移

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

3) リバビリン併用の影響²³⁾

C型慢性肝炎患者 (72例) に本剤の 0.35、0.7 又は 1.4 μ g/kg^{注)} 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 (外国人データ)。

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

2) 薬物相互作用²⁴⁾

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

健康成人 (13例) を対象に、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2D6 及び 3A4) の基質となる薬剤を用いて、本剤 (3 μ g/kg^{注)}) が各 CYP 基質の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果を下表 (表 VII-4) に示した (外国人データ)。

VII. 薬物動態に関する項目

表Ⅶ-4 本剤の併用薬への影響

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

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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(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

0.93～1.83L/kg

(6) その他

該当資料なし

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

バイオアベイラビリティ

(動物種：ラット)

ラットに PEG-IFN α -2b を皮下投与した際の血清中薬物濃度の $C_{\max}$ 及び AUC は投与量の増加に比例して上昇した。PEG-IFN α -2b 投与時の $t_{\max}$ は投与後 12 時間に認められ、IFN α -2b 皮下投与時の $t_{\max}$ (投与後 1 時間) に比べて約 12 倍遅延しており、また、PEG-IFN α -2b 投与時の $t_{1/2}$ は 18~25 時間と IFN α -2b 投与時の $t_{1/2}$ (0.97 時間) の約 20 倍に延長していた。また、静脈内投与時との AUC 比較により算出した PEG-IFN α -2b 皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティ (AUC_{sc}/AUC_{iv}) は約 50%であった。

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考>

(動物種：ラット) ²⁵⁾

ラットに ^{125}I -IFN α -2b を $5 \times 10^7 \text{IU/kg}$ 単回投与したときの投与 1 時間後における脳への移行はほとんど認められなかった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

<参考>

(動物種：ラット)

妊娠ラット及び授乳期ラットに IFN α -2b を $5 \times 10^7 \text{IU/kg}$ 筋肉内投与したとき、胎児への移行はみられなかった。乳汁中へは一部移行したが、哺乳児に摂取されたかなりの量は胃内で失活し、哺乳児の循環血中への移行は認められなかった。

(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

(動物種：ラット) ²⁵⁾

ラットに ^{125}I -PEG-IFN α -2b 又は ^{125}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。 ^{125}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、 ^{125}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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(動物種：サル)

カニクイザルに ^{125}I -PEG-IFN α -2b を投与した際の血清中には主として未変化体として存在するが、尿中には未変化体は検出されず、大部分は分子量の小さい断片として排泄されることが確認されている。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

(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²⁶⁾

PEG-IFN α -2b のヒト血清中存在形態についてゲルろ過クロマトグラフ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。

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

7. 排泄²⁷⁾

(1) 排泄部位及び経路

(動物種：サル)

カニクイザルに ^{125}I -PEG-IFN α -2b を単回皮下投与した際の放射能の主排泄経路は腎排泄であった。

(2) 排泄率

(動物種：サル)

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

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

血液透析

「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎機能障害患者（13 例）に本剤の 1.0 μ 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（表VII-5）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 C_{max} 及び AUC_{0-t} の上昇、 $t_{1/2}$ の延長ならびに CL/F の低下が認められた（外国人データ）²⁸⁾。

表VII-5 腎機能障害患者における薬物動態パラメータ（1.0 μ g/kg）

腎機能障害	例数	CLcr (mL/min)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)
正 常	6	≥ 80	591 (30)	51.3 (31)	40.1 (18)	26.4 (35)
軽 度	2	50－79	675	64.4	45.1	25.9
中等度	5	30－49	932 (38)	86.7 (39)	48.1 (32)	16.8 (28)
高 度	6	10－29	1059 (36)	97.2 (32)	55.6 (24)	14.3 (32)

投与量：1.0 μ g/kg

Electrochemiluminescent immunoassay による測定 平均 (%CV)

また、腎機能障害患者（12 例）に本剤の 4.5 μ g/kg^{注)} を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを下表（表VII-6）に示した。中等度腎障害患者（CLcr：30～50mL/min）及び高度腎障害患者（CLcr：<30mL/min）において、腎障害の程度に応じた C_{max} 及び AUC_{0-t} の上昇、 $t_{1/2}$ の延長並びに CL/F の低下が認められた（外国人データ）²⁹⁾。

表VII-6 腎機能障害患者における薬物動態パラメータ（4.5 μ g/kg）

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

投与量：4.5 μ g/kg

Electrochemiluminescent immunoassay による測定 平均 (%CV)

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

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

(2) 高齢者³⁰⁾

高齢者（18例、65～80歳）に本剤の1.0μg/kgを単回皮下投与したとき、血清中濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} は、非高齢者（6例、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（外国人データ）。

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

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

(解説)

国内臨床試験及びインターフェロン製剤共通の記載事項として設定した。間質性肺炎、自殺企図等の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、患者本人や家族に対し、これらの副作用発現の可能性について十分に説明を行うこと。

[「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照]

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 本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 小柴胡湯を投与中の患者[10.1 参照]
- 2.4 自己免疫性肝炎の患者[自己免疫性肝炎が悪化することがある。]
- 2.5 非代償性肝疾患の患者

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

- 2.1 過敏症に対する一般的な注意事項を記載した。本剤の有効成分であるペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)は、インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)の遊離アミノ基に平均分子量約 12,000 (12KD) の直鎖メトキシポリエチレングリコール(PEG)を共有結合(ウレタン結合)させた化合物である。本剤に含有されている成分又は他のインターフェロン製剤に対して過敏症を起こしたことがある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられることから、これらの患者には本剤を投与しないこと。なお、本剤には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)のほかに、添加剤としてポリソルベート 80、白糖、リン酸二水素ナトリウム二水和物、無水リン酸一水素ナトリウムが含有されている。
- 2.2 ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症を起こしたことがある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられることから、このような患者には本剤とリバビリンの併用はしないこと。
- 2.3 間質性肺炎を起こすことが知られている小柴胡湯と本剤との併用による間質性肺炎の発現・増悪の可能性が強く懸念されるため、安全性の観点から両剤の併用を禁忌に設定した。[「VIII. 7. 相互作用」の項参照]
- 2.4 自己免疫性肝炎の患者では、本剤とリバビリンの併用により自己免疫性肝炎が悪化するおそれがあることから、投与しないこと。本剤とリバビリンの併用を開始する前に、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。
- 2.5 非代償性肝疾患の患者では、肝疾患が更に悪化するおそれがあるので投与しないこと。

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 本剤の投与初期において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。
 - 8.2 骨髄機能抑制、肝機能障害、甲状腺機能障害等があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査を行うこと。〔7.6-7.8、7.10、8.11、9.1.3、9.1.5、9.1.6、9.3.1、11.1.3-11.1.6、11.1.8、11.1.9、11.1.11、11.1.12 参照〕
 - 8.3 本剤は週 1 回投与であり持続的な体内動態を示すため、重大な副作用の項に記載した症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。
 - 8.4 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。
 - 8.5 めまい、錯乱、傾眠、疲労を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。〔11.1.7 参照〕
 - 8.6 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意すること。間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、特に定期的に聴診、胸部 X 線等の検査を行うなど、十分に注意すること。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。〔1.、9.1.11、11.1.1 参照〕
 - 8.7 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。〔1.、7.10、9.1.2、11.1.2 参照〕
 - 8.8 溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。〔11.1.9 参照〕
 - 8.9 狭心症、心筋症、心不全、心筋梗塞があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。〔9.1.4、11.1.14 参照〕
 - 8.10 網膜症があらわれることがあるので、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、視力低下、視野中の暗転が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。〔7.10、11.1.21 参照〕
- #### 〈C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〉
- 8.11 ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は投与前及び投与開始後 8 週間は毎週、その後は 4 週間に 1 度実施すること。また、生化学的検査は 4 週間に 1 度、甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施すること。特に C 型代償性肝硬変においては、C 型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。〔7.6-7.8、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.5、9.1.6、9.3.1、11.1.3-11.1.6、11.1.8、11.1.9、11.1.11、11.1.12 参照〕
- #### 〈悪性黒色腫〉
- 8.12 悪性黒色腫における術後補助療法の場合、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

〈効能共通〉

- 8.1 本剤及び他のインターフェロン製剤の投与初期において、一般的にみられる副作用として発熱がある。発熱は通常、37℃～38℃であるが、その程度は個人差が著しく、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よう注意すること。
- 8.2 本剤とリバビリンの併用により骨髄機能抑制、肝機能障害、甲状腺機能障害等があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査を行う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。
- 8.3 本剤は週 1 回投与の持続型の製剤であることから、重大な副作用が発現した場合に持続する可能性があり、副作用の早期発見のため、患者には自身の全身状態に十分に注意するよう指導を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.4 アレルギー素因のある患者では、本剤とリバビリンの併用により過敏症等のアレルギー反応を起こす可能性が高いと考えられる。本剤による過敏反応を予測するために、十分な問診を行うことに加えて、プリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。

〔プリック試験〕

手 技	①消毒した皮膚に、あらかじめ患者の前腕の掌側に薬剤を一滴垂らし、皮膚に対して水平方向に針を持ち、液を通して皮内に針を一回刺し、軽く持ち上げた後針を抜く。 ②15分後に膨疹と紅斑の直径を測定する
判定基準	膨疹平均 5mm 以上、又は紅斑平均 15mm 以上を陽性とする。 プリック試験の結果が陽性の場合、生理的食塩水を用いて同様にプリック試験を行い、同程度に膨疹が現れた時には、非特異的な反応と考える。

〔皮内反応試験〕

手 技	①消毒した皮膚に、薬剤 0.02mL（径 4mm 膨らむ程度）を皮内注射する。 ②15分後に膨疹と紅斑の直径を測定する。
判定基準	膨疹平均 9mm 以上、紅斑平均 20mm 以上を陽性とする。

8.5 本剤及び他のインターフェロン製剤において、めまい、錯乱、傾眠、疲労等が副作用として報告されている。本剤とリバビリンの併用中で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。

8.6 本剤及び他のインターフェロン製剤において、間質性肺炎の副作用が報告されているため、インターフェロン製剤共通の注意事項として「重要な基本的注意」の項に「間質性肺炎への予防的措置」に関する注意を設定している。これらの患者に投与する場合には、観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われる症状・兆候（発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、胸部 X 線異常等）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。（平成 20 年 8 月 8 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）

8.7 本剤及び他のインターフェロン製剤において、抑うつ、自殺企図のほか、攻撃的行動、躁状態等から他害行為にいたる症例が報告されていることから、インターフェロン製剤共通の注意事項として他者への暴力などの他害行為に繋がる攻撃的行動や躁状態に関する注意を記載した。本剤投与時に抑うつ、自殺企図のほか、躁状態、攻撃的行動があらわれる可能性や、それらの前駆症状と考えられる精神神経症状について記載している。不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状があらわれた場合には、投与の可否について慎重に検討すること。また、これらの精神神経症状が発現する可能性について、投与前に患者本人及びその家族に説明し、十分理解させること。また、精神神経症状は投与を終了した後にあらわれる場合もあるので、投与終了後も患者の状態には十分注意すること。（平成 22 年 1 月 12 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）

〈C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〉

8.11 C 型慢性肝炎に対する国内臨床試験において、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少又は血小板数減少が高頻度に発現しており、その発現時期が投与開始直後から開始後 8 週間までに多く、患者の状態を注意深く観察するために投与 8 週間目まではヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の毎週検査の実施を設定した。また、定期的に患者の状態を観察するために生化学的検査の実施についても 4 週ごとに実施することを設定した。

さらに、国内臨床試験において甲状腺機能異常も認められたため、甲状腺機能検査を 12 週ごとに実施するよう注意を記載した。

C 型代償性肝硬変患者においては、C 型慢性肝炎患者と比較して肝組織における病態の進展とともに生理機能の低下等から、ヘモグロビン濃度、好中球数又は血小板数等の主に血球系検査値のさ

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

らに高頻度の低下が懸念されることから、貧血等の副作用の発現や重篤化を予防するために特に重要な注意喚起として記載した。

〈悪性黒色腫〉

8.12 重篤な副作用を回避するため、本剤による治療の適切性を確認するための注意を記載した。なお、臨床検査値異常を早期に発見するため、悪性黒色腫を対象とした海外臨床試験で実施された検査及び米国添付文書に基づく検査の内容、頻度を参考として以下に示した。

＜参考＞

血液学的検査及び生化学的検査を、投与前及び投与開始2週間後、8週間後及び3ヵ月後、その後は定期的（6ヵ月ごと等）に実施すること。また、甲状腺機能検査は投与開始前4週以内、投与開始後3ヵ月及び6ヵ月、その後は定期的（6ヵ月ごと等）に実施すること。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変の場合、投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL未満、好中球数2,000/mm³未満あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者及び女性減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。[7.6、7.7、8.11 参照]

9.1.2 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者

中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。[1、8.7、11.1.2 参照]

9.1.3 高度の白血球減少、好中球減少又は血小板減少のある患者

白血球減少、好中球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。[7.6、8.2、8.11、11.1.4-11.1.6 参照]

9.1.4 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患が悪化することがある。[7.8、8.9、11.1.14、11.1.15 参照]

9.1.5 自己免疫疾患（ただし自己免疫性肝炎を除く）の患者又はその素因のある患者

自己免疫疾患が悪化又は顕性化することがある。[8.2、8.11、11.1.8 参照]

9.1.6 甲状腺機能異常又はその既往歴のある患者

甲状腺機能異常が悪化することがある。[8.2、8.11、11.1.8 参照]

9.1.7 アレルギー素因のある患者

9.1.8 高血圧症の患者

脳血管障害が起こるおそれがある。[11.1.18、11.1.19 参照]

9.1.9 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者

糖尿病が悪化又は発症するおそれがある。[11.1.10 参照]

9.1.10 痙攣発作のある患者

他のインターフェロン製剤で、症状が悪化することが報告されている。[11.1.7 参照]

9.1.11 間質性肺炎の既往歴のある患者

間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[1、8.6、11.1.1 参照]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

9.1.1 C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変の国内臨床試験において、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/mm³未満あるいは血小板数120,000/mm³未満の患者及び女性の患者では、「用法及び用量に関連する注意」に記載の用量変更（減量・中止）基準に達する頻度が高くなっているため、このような患者では、ヘモグロビン濃度、好中球数又は血小板数をモニタリングしながら慎重に投与すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.2 国内臨床試験において、不眠、不安、抑うつ、神経過敏、意識障害等の中枢・精神神経障害の報告例がある。これらの症状を有する患者又はその既往歴のある患者では、本剤とリバビリンの併用により症状が悪化又は再燃するおそれがあるので慎重に投与すること。
- 9.1.3 高度の白血球減少、好中球減少又は血小板減少のある患者では、本剤とリバビリンの併用によりこれらの症状がさらに悪化することも考えられ、感染症又は出血傾向などの副作用が発現するおそれがある。このような患者では、白血球数、好中球数又は血小板数をモニタリングしながら慎重に投与すること。〔「用法及び用量に関連する注意」の項参照〕
- 9.1.4 本剤及び他のインターフェロン製剤において、不整脈、上室性頻脈、うっ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、心疾患又はその既往歴のある患者では、本剤とリバビリンの併用により、心疾患が悪化又は再燃する可能性がある。このような患者では、状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 9.1.5 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者では、本剤とリバビリンの併用により自己免疫疾患が悪化又は顕性化するおそれがあるので慎重に投与すること。インターフェロン アルファ製剤は免疫系に対してさまざまな影響を及ぼすことが知られていることから、自己免疫疾患（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、甲状腺機能異常、1型糖尿病、クローン病等）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ある患者に投与する場合には、症状の増悪や新たな自己免疫疾患の発現に注意すること。
- 9.1.6 本剤及び他のインターフェロン製剤において、甲状腺機能異常が副作用として報告されているため、甲状腺機能異常の患者又はその既往歴のある患者では、本剤とリバビリンの併用により甲状腺機能異常が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。
- 9.1.7 アレルギー素因のある患者では、本剤とリバビリンの併用により過敏反応（ショック、アナフィラキシー等）が発現する可能性があるため、問診を行い慎重に投与すること。
- 9.1.8 本剤及び他のインターフェロン製剤において、脳出血等の脳血管障害の副作用が報告されているため、脳血管障害の危険因子である高血圧症を合併している患者では、本剤とリバビリンの併用により脳血管障害が発現する可能性があるため、慎重に投与すること。
- 9.1.9 本剤及び他のインターフェロン製剤において、糖尿病の副作用が報告されているため、糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者や耐糖能障害のある患者では、本剤とリバビリンの併用により糖尿病が悪化又は発症するおそれがある。尿糖陽性、耐糖能異常などの糖尿病の素因について、投与開始前の問診、検査を適切に行い、糖尿病の悪化又は発症に注意しながら慎重に投与すること。
- 9.1.10 他のインターフェロン製剤において、症状の悪化が報告されているため、痙攣発作のある患者では、状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 9.1.11 本剤及び他のインターフェロン製剤において、間質性肺炎の副作用が報告されているため、インターフェロン製剤共通の注意事項として「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に「間質性肺炎の既往歴のある患者」を設定した。これらの患者に投与する場合には、観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われる症状・兆候（発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、胸部 X 線異常等）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。（平成 20 年 8 月 8 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈効能共通〉

9.2.1 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが 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。〔16.6.1 参照〕

〈悪性黒色腫〉

9.2.2 中等度以上の腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、開始投与量を含めて減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。〔16.6.1 参照〕

（解説）

- 9.2.1 本剤の主要な排泄経路は腎である。海外で実施された腎障害患者での薬物動態試験で、腎機能障害の重症度（クレアチニンクリアランス）に依存的な C_{max} 及び AUC の上昇が認められている。腎障害を合併している患者では、本剤とリバビリンの併用により、より重篤な障害に至る可能性があるため、定期的に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。
- 9.2.2 海外第Ⅰ相臨床試験（P350 試験）で示された腎機能障害患者に対する薬物動態の結果に基づき、本剤の用量に関する注意を記載した。中等度腎機能障害、高度腎機能障害及び末期腎疾患患者に対する本剤の推奨開始用量を以下に示す〔「薬物動態」の項参照〕。

表Ⅷ-1 腎機能障害患者の推奨開始用量

腎機能障害の程度	CLcr (mL/min/1.73m ²)	導入期 (8 週間)	維持期 (のべ最長 5 年間)
中等度腎機能障害	30～50	4.5μg/kg/週	2.25μg/kg/週
高度腎機能障害	<30	3μg/kg/週	1.5μg/kg/週
末期腎疾患	血液透析を施行中	3μg/kg/週	1.5μg/kg/週

CLcr：クレアチニンクリアランス

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

肝障害が悪化するおそれがある。〔8.2、8.11、11.1.11 参照〕

（解説）

本剤及び他のインターフェロン製剤において、肝障害の副作用が報告されているため、肝障害を合併している患者では、本剤とリバビリンの併用により、より重篤な障害に至る可能性がある。このような患者では、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。〔「重大な副作用」の項参照〕

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

〈C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〉

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

（解説）

本剤は、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変においてはリバビリンとの併用においてのみ承認を取得している。本剤の添付文書では、併用療法の際の注意事項を記載しているが、併用薬であるリバビリンの添付文書に記載のある注意事項も遵守する必要がある。したがって、併用療法に際しては、本

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

剤の添付文書とともに、併用薬であるリバビリンの添付文書の注意事項も必ず確認すること。特に、併用薬であるリバビリンにおいて、催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、「警告」に記載されている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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

〈C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〉

本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の 750、1,500、3,000 万国単位/kg/日を投与したところ、1,500 万国単位/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：10 mg/kg/日）が認められている。

〈悪性黒色腫〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の 750、1,500、3,000 万国単位/kg/日を投与したところ、1,500 万国単位/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。

（解説）

〈C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変〉

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 万国単位/kg/日を投与したところ、1,500 万国単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められている。また、リバビリンの生殖発生毒性試験において、1mg/kg/日以上での投与でラット及びウサギに催奇形性作用^{a)}、10mg/kg/日の投与でラットに胚・胎児致死作用^{b)}及び 15mg/kg/日以上での投与で雄マウスに精子数の減少及び精巣・精子の形態異常^{c)}等が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤及びリバビリンを投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、リバビリン投与中及び投与終了後 6 ヶ月間は避妊を徹底すること。リバビリンの併用投与中及び投与終了後 6 ヶ月間は、信頼できる避妊法を用いて妊娠を避けるよう十分に指導すること。パートナーが妊娠している男性患者に投与する場合には、子宮内に精液が移行して胎児がリバビリンに曝露されないようコンドームを使用するよう指導すること。妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月 1 回実施すること。

〈悪性黒色腫〉

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 万国単位/kg/日を投与したところ、1,500 万国単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められているものの、悪性黒色腫における術後補助療法ではリバビリンとの併用は行われないことから、米国添付文書での内容に基づき設定した。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本剤の投与すること。

（注）IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。

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

〈悪性黒色腫〉

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

（解説）

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

ラットで、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの乳汁中への移行が認められている^{d)}ので、授乳中の女性には投与しないこと。やむを得ず授乳中の女性に投与する場合は、授乳を中止するよう十分に説明すること。

〈悪性黒色腫〉

ラットで、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの乳汁中への移行が認められているので、授乳中の女性には投与しないこと。やむを得ず授乳中の女性に投与する場合は、授乳を中止するよう十分に説明すること。

（注）IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

（解説）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児を対象とした国内臨床試験を実施していないため、これらの患者における本剤の安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。C型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。〔7.7 参照〕

（解説）

C型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、高齢者（65歳以上）では非高齢者（65歳未満）に比べて、減量、中止例や臨床検査値異常等の発現頻度が高い傾向が認められている（表Ⅷ-2）ので、高齢者に投与を行う場合には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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-2 高齢者（65歳以上）及び非高齢者（65歳未満）の臨床検査値異常等の発現頻度

副作用名	PEG-IFN α -2b				IFN α -2b			
	高齢者（n=17）		非高齢者（n=237）		高齢者（n=23）		非高齢者（n=230）	
	発現例数	頻度（%）	発現例数	頻度（%）	発現例数	頻度（%）	発現例数	頻度（%）
ヘモグロビン減少	15	88.2	205	86.5	21	91.3	168	73.0
赤血球数減少	15	88.2	189	79.7	19	82.6	161	70.0
倦怠感	17	100.0	225	94.9	23	100.0	224	97.4
発熱	16	94.1	229	96.6	23	100.0	228	99.1
好中球数減少	16	94.1	208	87.8	22	95.7	202	87.8
頭痛	17	100.0	216	91.1	19	82.6	219	95.2
不眠	13	76.5	157	66.2	17	73.9	173	75.2

PEG-IFN α -2b：ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）

IFN α -2b：インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）

（注）IFN α -2b製剤は承認整理済である。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(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、クラシエ小柴胡湯等） [1.、2.3、11.1.1 参照]	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。

（解説）

健康成人を対象に実施した薬物相互作用試験（P392試験）の結果に基づき、CYP1A2及びCYP2D6を阻害することを記載した。

インターフェロンアルファ製剤と小柴胡湯が併用されている症例で間質性肺炎が多く報告されているので、安全性の観点から両剤の併用を禁忌に設定した。インターフェロン製剤による間質性肺炎の発生機序については不明であるが、小柴胡湯とインターフェロンアルファ製剤の併用時では、両剤の相加作用により発生することが推測されている。インターフェロン製剤は、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傷害性の両方が関与していると考えられている^{9),10)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
CYP1A2 の基質 テオフィリン チザニジン等	CYP1A2 の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の CYP1A2 阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。
CYP2D6 の基質 メトプロロール アミトリプチリン等	CYP2D6 の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の CYP2D6 阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。
アンチピリン、 ワルファリン	他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まること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ことが考えられている。

（解説）

テオフィリン、チザニジン等

健康成人を対象に実施した薬物相互作用試験（P392 試験）の結果を踏まえ、CYP1A2 の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあることを記載した。本剤との併用により CYP1A2 で代謝を受ける薬剤の血中濃度が増加するおそれがあるため併用する場合は注意すること。

メトプロロール、アミトリプチリン等

健康成人を対象に実施した薬物相互作用試験（P392 試験）の結果を踏まえ、CYP2D6 の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあることを記載した。本剤との併用により CYP2D6 で代謝を受ける薬剤の血中濃度が増加するおそれがあるため併用する場合は注意すること。

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、アンチピリン、ワルファリンの血中濃度が高まることが報告されているので併用する場合は注意すること。

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報告されているので併用する場合は注意すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

免疫抑制療法

他のインターフェロン製剤との併用で移植患者（腎・骨髄移植等）における免疫抑制療法の効果が弱まることが報告されているので併用する場合は注意すること。

なお、本剤と併用するリバビリンの添付文書の「相互作用」に記載されている薬剤についても注意すること。

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。頻度は C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の効能・効果（リバビリン併用）における頻度である。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺炎（1%未満）、肺線維症、肺水腫（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部 X 線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔1.、8.6、9.1.11、10.1 参照〕

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

抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。〔1.、7.10、8.7、9.1.2 参照〕

11.1.3 貧血〔赤血球減少（250 万/mm³未満）（1～5%未満）、ヘモグロビン減少（8g/dL 未満）（1%未満）、ヘモグロビン減少（8 以上 9.5g/dL 未満）（10%以上）、ヘモグロビン減少（9.5 以上 11g/dL 未満）（10%以上）〕

〔7.4、7.6、7.8、8.2、8.11 参照〕

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（2,000/mm³未満）（10%以上）、顆粒球減少（1,000/mm³未満）（61.9%）

〔7.4、7.6、7.8、7.10、8.2、8.11、9.1.3 参照〕

11.1.5 血小板減少（50,000/mm³未満）（1～5%未満）

〔7.4、7.6、7.8、7.10、8.2、8.11、9.1.3 参照〕

11.1.6 再生不良性貧血、汎血球減少（頻度不明）

骨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。〔7.4、7.6、7.8、7.10、8.2、8.11、9.1.3 参照〕

11.1.7 意識障害、失神（1～5%未満）、見当識障害、難聴（1%未満）、痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想、昏迷、統合失調症様症状、認知症様症状（特に高齢者）、興奮（頻度不明）

〔7.10、8.5、9.1.10 参照〕

11.1.8 自己免疫現象（頻度不明）

自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病（1 型）の増悪又は発症等〕があらわれることがある。〔8.2、8.11、9.1.5、9.1.6 参照〕

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

血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）があらわれることがある。〔8.2、8.8、8.11 参照〕

11.1.10 糖尿病（1 型及び 2 型）（1%未満）

糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがある。〔9.1.9 参照〕

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.11 重篤な肝障害（1%未満）

黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔8.2、8.11、9.3.1 参照〕

11.1.12 急性腎障害等の重篤な腎障害（頻度不明）

〔8.2、8.11 参照〕

11.1.13 ショック（頻度不明）

不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。

11.1.14 心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症（頻度不明）

〔8.9、9.1.4 参照〕

11.1.15 不整脈（1～5%未満）

心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがある。〔9.1.4 参照〕

11.1.16 消化管出血（下血、血便等）（1～5%未満）、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎（1%未満）

11.1.17 呼吸困難（10%以上）、喀痰増加（5～10%未満）

11.1.18 脳出血（1%未満）

〔9.1.8 参照〕

11.1.19 脳梗塞（1%未満）

〔9.1.8 参照〕

11.1.20 敗血症（1%未満）

易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがある。

11.1.21 網膜症（1～5%未満）

網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意すること。〔7.10、8.10 参照〕

11.1.22 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。

11.1.23 横紋筋融解症（頻度不明）

脱力感、筋肉痛、CK 上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（注）IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

11.1.1 間質性肺炎、肺線維症、肺水腫

国内外において、間質性肺炎、肺線維症、肺水腫が死亡例も含めて報告されている。このため、投与の際には、患者の状態を注意深く観察し、発熱、乾性咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状や、胸部 X 線、動脈血液ガス、肺拡散能力等の検査値異常が認めら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、インターフェロンアルファ製剤と小柴胡湯が併用されている症例で間質性肺炎が多く報告されているので、本剤と小柴胡湯の併用投与は行わないこと。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」の記載も参照すること。なお、間質性肺炎、肺水腫については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されており、診断や症状について詳しく解説されているので、併せて参考にすること。

「重篤副作用疾患別対応マニュアル」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/manuals-for-hc-pro/0001.html>

11.1.2 抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動

国内外において、抑うつあるいはうつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動が死亡例も含めて報告されている。このため、投与の際には患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥感、情緒

不安定、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、これらの症状を早期に発見するためには、患者本人だけではなく家族の協力も欠かせないので、本剤投与時の精神神経症状発現の可能性について、家族にも十分説明し、不眠、不安、気分の落ち込み等があらわれた場合には直ちに医師に連絡するよう指導すること。また、中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者では、症状が悪化又は再燃することがあるので、慎重に投与すること。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

なお、薬剤惹起性うつ病については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されており、診断や症状について詳しく解説されているので、併せて参考にする。

11.1.3 貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少）

国内外において、高度の赤血球減少、ヘモグロビン減少を含む貧血が報告されており、海外では死亡に至った貧血の発現例も報告されている。このため、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すること。

特にヘモグロビン濃度については、投与前及び投与開始 8 週目までは毎週、その後は 4 週間に 1 度の頻度で検査を行い、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、「用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤又はリバビリンの用量を変更すること。また、心疾患又はその既往歴のある患者では、貧血により心疾患が悪化又は再燃する可能性があるため慎重に投与すること。

併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

なお、薬剤性貧血については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されており、診断や症状について詳しく解説されているので、併せて参考にする。

11.1.4 無顆粒球症、白血球減少、顆粒球減少

国内外において、無顆粒球症、高度の白血球数減少、顆粒球数減少が報告されており、海外では死亡に至った白血球数減少の発現例も報告されている。このため、投与前及び投与開始 8 週目までは毎週、その後は 4 週間に 1 度の頻度で血液検査を行い、異常の程度が著しい場合には、「用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤又はリバビリンの減量、中止等の適切な処置を行うこと。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

なお、無顆粒球症については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されており、診断や症状について詳しく解説されているので、併せて参考にする。

11.1.5 血小板減少

国内外において、死亡例を含む高度の血小板減少が報告されている。このため、投与前及び投与開始 8 週目までは毎週、その後は 4 週間に 1 度の頻度で血液検査を行い、異常の程度が著しい場合には、「用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤又はリバビリンの減量、中止等の適切な処置を行うこと。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.6 再生不良性貧血、汎血球減少

海外において再生不良性貧血が、国内外において汎血球減少が報告されており、中には死亡例も含まれている。このため、投与前及び投与開始 8 週目までは毎週、その後は 4 週間に 1 度の頻度で血液検査を行い、異常の程度が著しい場合には、「用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤又はリバビリンの減量、中止等の適切な処置を行うこと。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

なお、再生不良性貧血については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されており、診断や症状について詳しく解説されているので、併せて参考にする。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（参考）

C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変を対象に実施された国内臨床試験においてみられた重大な副作用に記載の高度な血球数減少等の発現頻度は表 VIII-3 のとおりである。

表VIII-3 重大な副作用（血球系）発現頻度一覧

	PEG-IFN α -2b+リバビリン (n=467)	
	発現例数	頻度 (%)
赤血球数減少 (250 万/mm ³ 未満)	8	1.7
ヘモグロビン減少 (8g/dL 未満)	4	0.9
ヘモグロビン減少 (8 以上 9.5g/dL 未満)	83	17.8
ヘモグロビン減少 (9.5 以上 11g/dL 未満)	191	40.9
白血球数減少 (2,000/mm ³ 未満)	141	30.2
好中球数減少 (1,000/mm ³ 未満)	289	61.9
血小板数減少 (50,000/mm ³ 未満)	14	3.0

PEG-IFN α -2b：ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）

11.1.7 意識障害、失神、見当識障害、難聴、痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想、昏迷、統合失調様症状、認知症様症状、興奮

国内外において、上記のような症状が報告されている。このため、投与の際には観察を十分に行い、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。また、症状の激しい場合や減量しても症状が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。併せて「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.8 自己免疫現象

国内外において、甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病（1 型）等を主徴とする自己免疫疾患が死亡例を含めて報告されている。このため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、自己免疫現象によると思われるこれらの症状・徴候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。また、自己免疫疾患や甲状腺機能異常又はその既往のある患者やその素因、家族歴がある患者では、症状が悪化又は顕性化する可能性があるため、慎重に投与すること。併せて「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

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

国内外において、血小板減少、貧血、腎不全等を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）が死亡例を含めて報告されている。定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）や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。

なお、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されており、診断や症状について詳しく解説されているので、併せて参考にすること。

11.1.10 糖尿病（1 型及び 2 型）

国内外において、1 型及び 2 型の糖尿病が報告されており、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至る症例も報告されている。このため、定期的に血糖値や尿糖等の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。また、糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者や耐糖能障害のある患者では、糖尿病が悪化又は発症する可能性

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

があるので、慎重に投与すること。併せて「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.11 重篤な肝障害

国内外において重篤な肝障害が報告されている。このため、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、投与中に黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇等の肝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。また、既に重篤な肝障害がある患者では症状が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。併せて「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

なお、薬物性肝障害については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されており、診断や症状について詳しく解説されているので、併せて参考にする。

11.1.12 急性腎障害等の重篤な腎障害

国内外において、死亡例を含む急性腎障害等の重篤な腎障害が報告されている。このため、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、投与中に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。併せて「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

なお、急性腎障害については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されており、診断や症状について詳しく解説されているので、併せて参考にする。

11.1.13 ショック

国内外において、ショックが報告されている。このため、観察を十分に行い、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等の症状があらわれた場合には投与を直ちに中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。ショックを含めた過敏症等の反応を予測するために、投与前には十分な問診を行い、本剤によるブリック試験や皮内反応試験を実施した後に投与を開始すること。また、アレルギー素因のある患者への投与は慎重に行うこと。

11.1.14 心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症

国内外において、死亡例を含む心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症が報告されている。このため、投与にあたっては、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、心筋障害等の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。特に、心疾患又はその既往歴のある患者では、貧血により心疾患が悪化する可能性があるため、「用法及び用量に関連する注意」の記載を参考にして、本剤又はリバビリンの減量、中止等の適切な処置を行うなど、慎重に投与すること。また、高血圧、高脂血症、家族歴などについて確認し、このような因子のある患者にも慎重に投与すること。併せて「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.15 不整脈

国内外において、死亡例を含めた不整脈の発現が報告されている。このため、観察を十分に行い、心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.16 消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎

国内外において、死亡例を含めた消化管出血、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎の発現が報告されている。このため、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。

なお、消化性潰瘍については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されており、診断や症状について詳しく解説されているので、併せて参考にする。

11.1.17 呼吸困難、喀痰増加

国内外において、死亡例を含めた呼吸困難、喀痰増加の発現が報告されている。このため、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。

11.1.18 脳出血

国内外において、死亡例を含む脳出血が報告されている。このため、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。脳出血の危険因子として、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙等が挙げられるので、このような危険因子のある患者に投与を行う場合には十分に注意すること。また、脳血管障害の既往歴のある患者では、本剤の投与により脳血管障害が再発する可能性が高いと考えられるので、投与は行わないこと。併せて「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重要な基本的注意」の記載も参照すること。

11.1.19 脳梗塞

国内外において、死亡例を含む脳梗塞が報告されている。このため、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。また、脳血管障害の既往歴のある患者では、本剤の投与により脳血管障害が再発する可能性が高いと考えられるので、投与は行わないこと。併せて「特定の背景を有する患者に関する注意」の記載も参照すること。

11.1.20 敗血症

国内外において、死亡例を含む敗血症が報告されている。本剤の投与により易感染性となり、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。また、高度の白血球数減少、好中球数減少又は血小板減少のある患者では、その症状が更に悪化して感染症をきたしやすくなることがあるので、慎重に投与すること。

11.1.21 網膜症

国内外において、網膜症が報告されている。このため、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、飛蚊視、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。

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

国内外において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が報告されている。このため、重篤な皮膚障害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。

なお、中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊死融解症）、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）については、厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されており、診断や症状について詳しく解説されているので、併せて参考にすること。

11.1.23 横紋筋融解症

国内外において、死亡例を含む横紋筋融解症が報告されている。このため、観察を十分に行い、脱力感、筋肉痛、CK 上昇等の症状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。

なお、横紋筋融解症については厚生労働省から「重篤副作用疾患別対応マニュアル」が発行されており、診断や症状について詳しく解説されているので、併せて参考にすること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
全身 症状	発熱（94.9%）、倦怠感（91.4%）、悪寒	インフルエンザ様症状	
精神・ 神経系	頭痛（86.5%）、不眠（58.5%）、めまい、易刺激性、耳鳴	異常感、気力低下、健忘、耳閉、不安、眠気、知覚過敏・減退、聴覚過敏、片頭痛、感情不安定、気分不快、感情鈍麻、神経過敏、構語障害、注意力障害	激越
血液	リンパ球数減少（94.4%）、白血球数減少（94.6%）、好中球数減少（87.4%）、ヘモグロビン減少（85.9%）、赤血球数減少（80.9%）、ヘマトクリット減少（79.0%）、網状赤血球数増多（67.9%）、血小板数減少（51.2%）、貧血、リンパ球数増多、好酸球数増多、好中球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、網状赤血球数減少	赤血球数増多、白血球数増多	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇	黄疸、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、ALP 上昇、AFP 増加、PIVKA II 上昇、IV型コラーゲン値上昇	ZTT 上昇
腎臓		血尿、排尿障害、蛋白尿、BUN・クレアチニン上昇、腎結石、膀胱炎、頻尿	
循環器	胸痛、血圧上昇、潮紅、頻脈、浮腫（四肢・顔面）	末梢性虚血、血圧低下、蒼白	血管浮腫、房室ブロック

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

消化器	食欲不振（75.6%）、悪心・嘔吐、腹痛、胃不快感、下痢、口渇、口内・口唇炎、歯髄・歯周・歯肉炎、消化不良、腹部不快感、腹部膨満感、便秘、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	胃炎、腸炎、腸管機能異常、排便障害、痔核、鼓腸放屁、口腔内不快感、歯の異常、歯痛、齲歯、おくび、口内乾燥、舌炎、肛門周囲炎、嚥下障害、逆流性食道炎、消化管ポリープ、食道静脈瘤	膵炎 ^{注1)}
皮膚	脱毛（61.9%）、発疹（50.7%）、そう痒、白癬、紅斑、湿疹、皮膚乾燥	皮膚潰瘍、皮膚炎、紫斑、接触性皮膚炎、蕁麻疹、過角化、爪の異常、多形紅斑、落屑、ざ瘡、汗疱	光線過敏症、皮膚刺激、毛質異常、水疱
神経・筋	関節痛（69.4%）、筋肉痛（64.7%）、感覚異常、筋痙直、背部・腰部痛	ニューロパシー、振戦、筋硬直、関節炎、頸部痛、腫脹、神経痛、肋骨痛、疼痛、四肢痛、無力症、四肢不快感、麻痺（四肢・顔面）、筋力低下、重感	CK 上昇
呼吸器	上気道炎、咳嗽、鼻出血、鼻漏	肺炎、咽頭紅斑、咽頭腫脹、扁桃炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻閉、鼻道刺激感、嘎声、くしゃみ、あくび、血痰	肺浸潤、胸水
眼	網膜出血、網膜滲出物、角膜・結膜炎、霧視	網膜動脈・静脈閉塞、網膜裂孔、視野欠損、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、麦粒腫、羞明、眼充血、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、眼痛	視力喪失、網膜白斑、黄斑浮腫、乳頭浮腫、視神経炎、流涙
投与部位	注射部位反応（紅斑、そう痒、発疹、疼痛）	注射部位反応（腫脹、炎症、硬結、出血、皮膚炎、熱感、色素沈着、潰瘍）	注射部位反応（壊死）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

その他	甲状腺機能異常、CRP 上昇、感染症、味覚障害、体重減少、疲労、多汗、ヒアルロン酸増加、高トリグリセライド血症、高尿酸血症、電解質異常（カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等）	リンパ節炎、带状疱疹、単純疱疹、血中コレステロール増加、高蛋白血症、低アルブミン血症、処置後局所反応、創傷治癒遅延、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、月経異常、前立腺炎、冷汗、花粉症、低蛋白血症、血中コレステロール減少、不正出血、脱水、膿瘍、悪性リンパ腫 ^{注2)} 、食道癌 ^{注2)} 、ヘモグロビン A _{1c} 減少、脾腫、膈炎、高血糖	サルコイドーシス、自己抗体産生、性欲減退、鉄代謝障害、尿糖、勃起障害、痛風、腹水、膀胱癌 ^{注3)} 、大腸癌 ^{注3)}
-----	--	--	---

注 1) 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注 2) 国内臨床試験において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。
注 3) インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

（注）IFN α-2b 製剤は承認整理済である。

（解説）

国内臨床試験、及び海外における副作用発現状況により設定した。

C 型代償性肝硬変を含む国内臨床試験において、本剤とリバビリンの併用療法中に高頻度（発現頻度：75%以上）に認められた主な副作用は、発熱、倦怠感、頭痛、リンパ球数減少、白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、食欲不振であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) C型慢性肝炎

	製造販売後調査						承認までの 状況		合計
	特定使用成績 調査（1）		特定使用成績 調査（2）		製造販売後 臨床試験				
調査症例数	1073		501		75		332		1981
副作用等の発現症例数	969		396		75		332		1772
副作用等の発現件数	4987		1818		1899		9320		18024
副作用等の発現症例率	90.31%		79.04%		100.00%		100.00%		89.45%
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	69	(6.43%)	20	(3.99%)	21	(28.00%)	148	(44.58%)	258 (13.02%)
急性扁桃炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1 (0.05%)
アデノウイルス結膜炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1 (0.05%)
虫垂炎	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
気管支炎	17	(1.58%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	18 (0.91%)
カンジダ症	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
蜂巣炎	2	(0.19%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	3 (0.15%)
慢性副鼻腔炎	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	2 (0.10%)
膀胱炎	9	(0.84%)	0	(0.00%)	2	(2.67%)	15	(4.52%)	26 (1.31%)
耳感染	0	(0.00%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
喉頭蓋炎	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	2 (0.10%)
毛包炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(2.67%)	0	(0.00%)	2 (0.10%)
真菌感染	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1 (0.05%)
せつ	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
胃腸炎	2	(0.19%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	1	(0.30%)	4 (0.20%)
単純ヘルペス	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	6	(1.81%)	6 (0.30%)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	3	(0.90%)	3 (0.15%)
带状疱疹	2	(0.19%)	2	(0.40%)	0	(0.00%)	3	(0.90%)	7 (0.35%)
麦粒腫	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	3	(0.90%)	4 (0.20%)
インフルエンザ	2	(0.19%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	3 (0.15%)
迷路炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
喉頭炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1 (0.05%)
鼻前庭炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1 (0.05%)
鼻咽頭炎	23	(2.14%)	10	(2.00%)	10	(13.33%)	60	(18.07%)	103 (5.20%)
食道カンジダ症	0	(0.00%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
爪真菌症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	3	(0.90%)	3 (0.15%)
外耳炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	6	(1.81%)	6 (0.30%)
中耳炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	5	(1.51%)	5 (0.25%)
爪囲炎	0	(0.00%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
咽頭炎	5	(0.47%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	21	(6.33%)	26 (1.31%)
肺炎	2	(0.19%)	2	(0.40%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	5 (0.25%)
マイコプラズマ性肺炎	0	(0.00%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
子宮留膿症	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
腎膿瘍	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1 (0.05%)
鼻炎	1	(0.09%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	7	(2.11%)	9 (0.45%)
卵管炎	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
敗血症	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1 (0.05%)
副鼻腔炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	1	(0.30%)	2 (0.10%)
白色癬	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	5	(1.51%)	5 (0.25%)
足部白癬	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	10	(3.01%)	10 (0.50%)
扁桃炎	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(0.60%)	3 (0.15%)
上気道感染	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	19	(5.72%)	19 (0.96%)
尿路感染	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4	(1.20%)	4 (0.20%)
外陰部炎	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
肛門膿瘍	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1 (0.05%)
膿性痰	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
四肢膿瘍	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
細菌性関節炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
感染性腸炎	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
白癬感染	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
細菌性肺炎	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
爪感染	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
ウイルス性腸炎	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
口腔ヘルペス	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (4.00%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
感染性腹膜炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
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 (0.19%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	7 (2.11%)	11 (0.56%)
B細胞性リンパ腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚良性新生物	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
胆道新生物	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
乳腺線維腺腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肝臓血管腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚血管腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
膝癌	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
脂漏性角化症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚乳頭腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
脳新生物	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
血液およびリンパ系障害	371 (34.58%)	120 (23.95%)	7 (9.33%)	31 (9.34%)	529 (26.70%)
無顆粒球症	12 (1.12%)	8 (1.60%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	20 (1.01%)
貧血	345 (32.15%)	109 (21.76%)	4 (5.33%)	25 (7.53%)	483 (24.38%)
播種性血管内凝固	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
赤血球減少症	3 (0.28%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
溶血性貧血	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
出血性障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
鉄欠乏性貧血	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
白血球減少症	10 (0.93%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	11 (0.56%)
リンパ節炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
リンパ節症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	6 (0.30%)
好中球減少症	8 (0.75%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	9 (0.45%)
汎血球減少症	4 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
網状赤血球増加症	4 (0.37%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (0.25%)
脾腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
血小板減少症	6 (0.56%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (0.40%)
骨髓機能不全	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
免疫系障害	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	11 (3.31%)	13 (0.66%)
季節性アレルギー	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	11 (3.31%)	13 (0.66%)
内分泌障害	26 (2.42%)	12 (2.40%)	5 (6.67%)	11 (3.31%)	54 (2.73%)
甲状腺腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
甲状腺機能亢進症	10 (0.93%)	8 (1.60%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	24 (1.21%)
副甲状腺機能低下症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
甲状腺機能低下症	15 (1.40%)	5 (1.00%)	3 (4.00%)	5 (1.51%)	28 (1.41%)
原発性アルドステロン症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
代謝および栄養障害	96 (8.95%)	36 (7.19%)	53 (70.67%)	272 (81.93%)	457 (23.07%)
脱水	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
糖尿病	15 (1.40%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	18 (0.91%)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
耐糖能障害	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
痛風	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
高アンモニア血症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
高コレステロール血症	3 (0.28%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
高血糖	7 (0.65%)	3 (0.60%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	10 (0.50%)
高カリウム血症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
高トリグリセリド血症	3 (0.28%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (0.25%)
高尿酸血症	10 (0.93%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	12 (0.61%)
低アルブミン血症	6 (0.56%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (0.35%)
低コレステロール血症	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
低カリウム血症	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
低蛋白血症	3 (0.28%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
ビタミン欠乏症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
栄養障害	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
食欲減退	45 (4.19%)	24 (4.79%)	53 (70.67%)	272 (81.93%)	394 (19.89%)
高脂血症	0 (0.00%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
1型糖尿病	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
精神障害	140 (13.05%)	56 (11.18%)	45 (60.00%)	233 (70.18%)	474 (23.93%)
感情障害	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
不安	4 (0.37%)	4 (0.80%)	2 (2.67%)	11 (3.31%)	21 (1.06%)
無感情	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
双極1型障害	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
自殺既遂	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
譫妄	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
抑うつ気分	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	8 (0.40%)
うつ病	4 (0.37%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	11 (3.31%)	16 (0.81%)
失見当識	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
不快気分	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	15 (4.52%)	15 (0.76%)
幻覚	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
軽躁	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
不眠症	101 (9.41%)	33 (6.59%)	41 (54.67%)	219 (65.96%)	394 (19.89%)
気力低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	13 (3.92%)	15 (0.76%)
言葉もれ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
躁病	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
気分変化	3 (0.28%)	2 (0.40%)	4 (5.33%)	0 (0.00%)	9 (0.45%)
気分動揺	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
神経症	1 (0.09%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
統合失調症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
社会恐怖症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
ストレス	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
自殺念慮	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
心身症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
抑うつ症状	29 (2.70%)	19 (3.79%)	2 (2.67%)	24 (7.23%)	74 (3.74%)
身体表現性障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
感情不安定	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	4 (0.20%)
不安障害	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
精神症状	2 (0.19%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
精神病性障害	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
神経系障害	81 (7.55%)	18 (3.59%)	71 (94.67%)	312 (93.98%)	482 (24.33%)
味覚消失	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
健忘	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
自律神経失調	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
大脳萎縮	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
脳出血	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
頰腕症候群	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
痙攣	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
認知症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
意識レベルの低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
注意力障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	18 (5.42%)	18 (0.91%)
浮動性めまい	12 (1.12%)	4 (0.80%)	16 (21.33%)	117 (35.24%)	149 (7.52%)
体位性めまい	0 (0.00%)	1 (0.20%)	5 (6.67%)	18 (5.42%)	24 (1.21%)
構語障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
味覚異常	6 (0.56%)	1 (0.20%)	17 (22.67%)	75 (22.59%)	99 (5.00%)
てんかん	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
本態性振戦	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
頭部不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
頭痛	48 (4.47%)	7 (1.40%)	68 (90.67%)	294 (88.55%)	417 (21.05%)
知覚過敏	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
過眠症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
高血圧性脳症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
感覚鈍麻	6 (0.56%)	0 (0.00%)	5 (6.67%)	31 (9.34%)	42 (2.12%)
味覚減退	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
判断力低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
意識消失	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
記憶障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	8 (2.41%)	9 (0.45%)
片頭痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
神経痛	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
末梢性ニューロパチー	9 (0.84%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	11 (0.56%)
眼振	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
錯感覚	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	19 (5.72%)	21 (1.06%)
パーキンソニズム	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
嗅覚錯誤	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	9 (2.71%)	10 (0.50%)
坐骨神経痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
傾眠	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	13 (3.92%)	15 (0.76%)
くも膜下出血	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
緊張性頭痛	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
強直性痙攣	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
一過性脳虚血発作	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
振戦	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	7 (0.35%)
視野欠損	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
脳室拡張	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肋間神経痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
第7脳神経麻痺	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
嗅覚減退	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
ラクナ梗塞	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
末梢神経麻痺	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
顔面部神経痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
顔面痙攣	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
眼障害	16 (1.49%)	5 (1.00%)	24 (32.00%)	138 (41.57%)	183 (9.24%)
眼の異常感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (9.33%)	13 (3.92%)	20 (1.01%)
一過性黒内障	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼精疲労	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (9.33%)	16 (4.82%)	23 (1.16%)
眼瞼炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	6 (0.30%)
白内障	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
霰粒腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
結膜出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
結膜炎	3 (0.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	9 (0.45%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	6 (0.30%)
複視	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
眼乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (5.33%)	9 (2.71%)	13 (0.66%)
眼瞼紅斑	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
眼のアレルギー	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼脂	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
眼の障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼刺激	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼痛	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	19 (5.72%)	21 (1.06%)
眼瞼浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
眼瞼下垂	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
流涙増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
黄斑症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
眼充血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	11 (3.31%)	13 (0.66%)
眼窩周囲浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
羞明	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
点状角膜炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
網膜動脈閉塞	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
網膜剥離	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
網膜滲出物	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	19 (5.72%)	20 (1.01%)
網膜出血	3 (0.28%)	3 (0.60%)	0 (0.00%)	21 (6.33%)	27 (1.36%)
網膜裂孔	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
網膜静脈閉塞	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	4 (0.20%)
網膜症	2 (0.19%)	0 (0.00%)	4 (5.33%)	14 (4.22%)	20 (1.01%)
霧視	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	6 (1.81%)	7 (0.35%)
視力低下	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
視力障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	7 (2.11%)	8 (0.40%)
硝子体浮遊物	1 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	5 (1.51%)	8 (0.40%)
硝子体出血	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
硝子体混濁	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
強膜出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
結膜充血	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
眼瞼そう痒症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼球浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
眼そう痒症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	14 (4.22%)	15 (0.76%)
眼部不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	5 (0.25%)
結膜血管障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
耳および迷路障害	8 (0.75%)	2 (0.40%)	12 (16.00%)	43 (12.95%)	65 (3.28%)
難聴	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
感音性難聴	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
耳痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	9 (2.71%)	10 (0.50%)
聴覚障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
乗物酔い	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
耳漏	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
耳鳴	2 (0.19%)	1 (0.20%)	7 (9.33%)	21 (6.33%)	31 (1.56%)
回転性めまい	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (5.33%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
外耳道びらん	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
聴力低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
耳閉	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
耳不快感	1 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	6 (1.81%)	9 (0.45%)
耳そう痒症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	3 (0.90%)	4 (0.20%)
突発難聴	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
耳管障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
心臓障害	9 (0.84%)	1 (0.20%)	4 (5.33%)	63 (18.98%)	77 (3.89%)
狭心症	4 (0.37%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (0.25%)
不整脈	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
心房細動	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
徐脈	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
心不全	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
動悸	1 (0.09%)	0 (0.00%)	4 (5.33%)	60 (18.07%)	65 (3.28%)
頻脈	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
血管障害	16 (1.49%)	10 (2.00%)	4 (5.33%)	59 (17.77%)	89 (4.49%)
大動脈瘤	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
潮紅	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	31 (9.34%)	31 (1.56%)
充血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
高血圧	10 (0.93%)	10 (2.00%)	2 (2.67%)	10 (3.01%)	32 (1.62%)
低血圧	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
起立性低血圧	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
蒼白	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
末梢循環不全	3 (0.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
末梢冷感	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	9 (2.71%)	11 (0.56%)
末梢血管障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
レイノー現象	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
静脈瘤	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
ほてり	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	10 (3.01%)	12 (0.61%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	52 (4.85%)	10 (2.00%)	30 (40.00%)	192 (57.83%)	284 (14.34%)
喘息	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
慢性気管支炎	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
咳嗽	21 (1.96%)	5 (1.00%)	15 (20.00%)	87 (26.20%)	128 (6.46%)
発声障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	6 (0.30%)
呼吸困難	4 (0.37%)	0 (0.00%)	4 (5.33%)	77 (23.19%)	85 (4.29%)
労作性呼吸困難	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	6 (1.81%)	8 (0.40%)
鼻出血	1 (0.09%)	1 (0.20%)	3 (4.00%)	34 (10.24%)	39 (1.97%)
咯血	0 (0.00%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	4 (0.20%)
過換気	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
間質性肺疾患	5 (0.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	7 (0.35%)
喉頭ポリープ	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
鼻閉	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	12 (3.61%)	13 (0.66%)
鼻乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	6 (0.30%)
口腔咽頭腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
胸水	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
湿性咳嗽	4 (0.37%)	0 (0.00%)	6 (8.00%)	2 (0.60%)	12 (0.61%)
アレルギー性鼻炎	6 (0.56%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	4 (1.20%)	11 (0.56%)
鼻漏	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	22 (6.63%)	22 (1.11%)
くしゃみ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (1.81%)	6 (0.30%)
喀痰増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	33 (9.94%)	33 (1.67%)
咽喉刺激感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
扁桃肥大	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
あくび	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
上気道の炎症	11 (1.03%)	3 (0.60%)	4 (5.33%)	3 (0.90%)	21 (1.06%)
鼻痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
鼻腔開大	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
鼻部不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
アレルギー性気管支炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
気管障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
咽頭紅斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
痰貯留	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
鼻粘膜障害	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
声帯障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口腔咽頭不快感	1 (0.09%)	1 (0.20%)	4 (5.33%)	16 (4.82%)	22 (1.11%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
口腔咽頭痛	3 (0.28%)	1 (0.20%)	7 (9.33%)	45 (13.55%)	56 (2.83%)
胃腸障害	154 (14.35%)	59 (11.78%)	71 (94.67%)	285 (85.84%)	569 (28.72%)
腹部不快感	14 (1.30%)	6 (1.20%)	17 (22.67%)	84 (25.30%)	121 (6.11%)
腹部膨満	1 (0.09%)	0 (0.00%)	3 (4.00%)	21 (6.33%)	25 (1.26%)
腹痛	3 (0.28%)	1 (0.20%)	11 (14.67%)	122 (36.75%)	137 (6.92%)
下腹部痛	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	8 (0.40%)
上腹部痛	8 (0.75%)	3 (0.60%)	11 (14.67%)	32 (9.64%)	54 (2.73%)
異常便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
肛門直腸障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
唾液欠乏	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
腹水	1 (0.09%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
口唇炎	5 (0.47%)	1 (0.20%)	5 (6.67%)	10 (3.01%)	21 (1.06%)
大腸炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
虚血性大腸炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
結腸ポリープ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
便秘	19 (1.77%)	9 (1.80%)	15 (20.00%)	71 (21.39%)	114 (5.75%)
齲歯	0 (0.00%)	2 (0.40%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	5 (0.25%)
下痢	24 (2.24%)	9 (1.80%)	22 (29.33%)	106 (31.93%)	161 (8.13%)
口内乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
十二指腸潰瘍	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
十二指腸炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
消化不良	4 (0.37%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	7 (2.11%)	13 (0.66%)
嚥下障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
腸炎	3 (0.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	5 (0.25%)
出血性腸炎	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
おくび	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	5 (0.25%)
硬便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
白色便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
排便回数増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
胃潰瘍	6 (0.56%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	9 (0.45%)
胃炎	35 (3.26%)	6 (1.20%)	3 (4.00%)	12 (3.61%)	56 (2.83%)
萎縮性胃炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
びらん性胃炎	3 (0.28%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
胃食道逆流性疾患	14 (1.30%)	5 (1.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	22 (1.11%)
胃十二指腸潰瘍	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
胃腸障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
歯肉出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	7 (2.11%)	9 (0.45%)
歯肉痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	3 (0.90%)	4 (0.20%)
歯肉腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	6 (1.81%)	7 (0.35%)
歯肉炎	0 (0.00%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	7 (0.35%)
舌炎	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	7 (2.11%)	9 (0.45%)
舌痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
血便排泄	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
痔核	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	12 (3.61%)	14 (0.71%)
回腸潰瘍	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
イレウス	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
過敏性腸症候群	2 (0.19%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	6 (0.30%)
口唇乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
口唇痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
メレナ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口腔内出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
粘液便	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
悪心	28 (2.61%)	6 (1.20%)	42 (56.00%)	168 (50.60%)	244 (12.32%)
食道痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
食道潰瘍	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口腔内不快感	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	8 (2.41%)	10 (0.50%)
口腔粘膜疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口腔内痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
慢性膵炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
歯周病	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
歯周炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	6 (1.81%)	9 (0.45%)
肛門周囲痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
直腸脱	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
流涎過多	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
小腸潰瘍	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口内炎	23 (2.14%)	13 (2.59%)	28 (37.33%)	66 (19.88%)	130 (6.56%)
舌苔	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
舌障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	6 (1.81%)	7 (0.35%)
歯の障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
歯痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	19 (5.72%)	19 (0.96%)
上部消化管出血	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
嘔吐	5 (0.47%)	0 (0.00%)	14 (18.67%)	14 (4.22%)	33 (1.67%)
口唇のひび割れ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
肛門出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
舌乾燥	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
排便障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
舌発疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
消化管運動過剰	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
心窩部不快感	1 (0.09%)	1 (0.20%)	3 (4.00%)	9 (2.71%)	14 (0.71%)
食道不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
歯不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
食道静脈瘤	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
口の感覚鈍麻	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
口の錯感覚	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
消化管運動障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
便通不規則	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
口腔粘膜紅斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
胃腸音異常	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
肛門そう痒症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
肝胆道系障害	34 (3.17%)	5 (1.00%)	7 (9.33%)	4 (1.20%)	50 (2.52%)
胆石症	2 (0.19%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
胆汁うっ滞	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肝嚢胞	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肝機能異常	15 (1.40%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	17 (0.86%)
肝臓痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
脂肪肝	1 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	2 (0.60%)	5 (0.25%)
高ビリルビン血症	3 (0.28%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (0.25%)
黄疸	6 (0.56%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	7 (0.35%)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肝障害	6 (0.56%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (0.35%)
胆嚢ポリープ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
肝サルコイドーシス	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	256 (23.86%)	86 (17.17%)	69 (92.00%)	303 (91.27%)	714 (36.04%)
ざ瘡	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	4 (0.20%)
脱毛症	19 (1.77%)	8 (1.60%)	63 (84.00%)	228 (68.67%)	318 (16.05%)
円形脱毛症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
水疱	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
冷汗	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
頭部皰糠疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚嚢腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚炎	5 (0.47%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	4 (1.20%)	10 (0.50%)
アレルギー性皮膚炎	8 (0.75%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	11 (0.56%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
接触性皮膚炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	8 (2.41%)	10 (0.50%)
剥脱性皮膚炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
薬疹	6 (0.56%)	2 (0.40%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	9 (0.45%)
皮膚乾燥	2 (0.19%)	1 (0.20%)	5 (6.67%)	60 (18.07%)	68 (3.43%)
発汗障害	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
湿疹	62 (5.78%)	13 (2.59%)	8 (10.67%)	37 (11.14%)	120 (6.06%)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	9 (2.71%)	10 (0.50%)
貨幣状湿疹	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
紅斑	3 (0.28%)	1 (0.20%)	2 (2.67%)	36 (10.84%)	42 (2.12%)
多形紅斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮下出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	5 (1.51%)	6 (0.30%)
毛髪変色	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
紅色汗疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
多汗症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	21 (6.33%)	23 (1.16%)
過角化	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
爪変色	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
爪の不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
爪の障害	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
寝汗	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
皮膚疼痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	3 (0.90%)	4 (0.20%)
類乾癬	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
点状出血	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
痒疹	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
そう痒症	104 (9.69%)	33 (6.59%)	35 (46.67%)	166 (50.00%)	338 (17.06%)
乾癬	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
紫斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
発疹	61 (5.68%)	34 (6.79%)	38 (50.67%)	171 (51.51%)	304 (15.35%)
全身性皮疹	5 (0.47%)	2 (0.40%)	7 (9.33%)	0 (0.00%)	14 (0.71%)
麻疹様発疹	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
丘疹性皮疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
酒さ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	6 (0.30%)
ひび・あかぎれ	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
皮膚不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚剥脱	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚脆弱性	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚潰瘍	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	4 (0.20%)
日光皮膚炎	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
皮下結節	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
顔面腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
蕁麻疹	11 (1.03%)	1 (0.20%)	2 (2.67%)	11 (3.31%)	25 (1.26%)
尋常性白斑	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
乾皮症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
爪破損	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
爪床出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
皮膚硬結	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
掌蹠角化症	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
全身性そう痒症	4 (0.37%)	3 (0.60%)	12 (16.00%)	5 (1.51%)	24 (1.21%)
中毒性皮疹	6 (0.56%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	8 (0.40%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
皮脂欠乏症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
色素沈着障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
筋骨格系および結合組織障害	63 (5.87%)	15 (2.99%)	65 (86.67%)	296 (89.16%)	439 (22.16%)
関節痛	26 (2.42%)	9 (1.80%)	50 (66.67%)	251 (75.60%)	336 (16.96%)
関節炎	3 (0.28%)	2 (0.40%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	6 (0.30%)
背部痛	14 (1.30%)	2 (0.40%)	14 (18.67%)	121 (36.45%)	151 (7.62%)
側腹部痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)
関節腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
筋固縮	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	30 (9.04%)	30 (1.51%)
筋痙縮	3 (0.28%)	1 (0.20%)	2 (2.67%)	10 (3.01%)	16 (0.81%)
筋力低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
筋骨格痛	1 (0.09%)	1 (0.20%)	3 (4.00%)	3 (0.90%)	8 (0.40%)
筋肉痛	16 (1.49%)	1 (0.20%)	49 (65.33%)	224 (67.47%)	290 (14.64%)
頸部痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	11 (3.31%)	11 (0.56%)
変形性関節症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
骨粗鬆症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
四肢痛	4 (0.37%)	0 (0.00%)	3 (4.00%)	19 (5.72%)	26 (1.31%)
関節リウマチ	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
重感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
変形性脊椎症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
腱炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
腱鞘炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
弾発指	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
運動性低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
筋緊張	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	5 (0.25%)
筋骨格系胸痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (2.11%)	7 (0.35%)
筋骨格硬直	1 (0.09%)	0 (0.00%)	7 (9.33%)	13 (3.92%)	21 (1.06%)
筋骨格不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
関節熱感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
四肢不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (1.51%)	5 (0.25%)
腎および尿路障害	7 (0.65%)	3 (0.60%)	7 (9.33%)	36 (10.84%)	53 (2.68%)
膀胱不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
膀胱痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
尿管結石	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
着色尿	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
排尿困難	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
血尿	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
高張尿	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
排尿異常	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
腎石灰沈着症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
腎結石症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
神経因性膀胱	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
夜間頻尿	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	3 (0.90%)	5 (0.25%)
頻尿	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	14 (4.22%)	15 (0.76%)
蛋白尿	4 (0.37%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	7 (0.35%)
腎不全	0 (0.00%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
尿失禁	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
尿閉	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
尿異常	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
膀胱炎様症状	1 (0.09%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
腎機能障害	3 (0.28%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.15%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
早産児	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
分娩開始切迫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
生殖系および乳房障害	3 (0.28%)	0 (0.00%)	5 (6.67%)	16 (4.82%)	24 (1.21%)
良性前立腺肥大症	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
乳房硬結	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
乳房痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
月経困難症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
子宮内膜症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
血精液症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
月経過多	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
月経障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
不規則月経	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
不正子宮出血	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
前立腺炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
陰部そう痒症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
陰囊痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
精巣痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
膣分泌物	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
外陰浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
性器分泌物	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
外陰部びらん	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
髄膜瘤	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
一般・全身障害および投与部位の状態	344 (32.06%)	133 (26.55%)	75 (100.00%)	329 (99.10%)	881 (44.47%)
無力症	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	4 (1.20%)	7 (0.35%)
胸部不快感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	17 (5.12%)	19 (0.96%)
胸痛	1 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	18 (5.42%)	21 (1.06%)
悪寒	0 (0.00%)	0 (0.00%)	11 (14.67%)	109 (32.83%)	120 (6.06%)
顔面浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	2 (0.60%)	3 (0.15%)
疲労	4 (0.37%)	0 (0.00%)	4 (5.33%)	36 (10.84%)	44 (2.22%)
異常感	1 (0.09%)	1 (0.20%)	1 (1.33%)	13 (3.92%)	16 (0.81%)
冷感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (9.33%)	4 (1.20%)	11 (0.56%)
熱感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (4.00%)	20 (6.02%)	23 (1.16%)
歩行障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
治癒不良	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
インフルエンザ様疾患	4 (0.37%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	6 (0.30%)
注射部位知覚消失	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
注射部位皮膚炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	4 (1.20%)	5 (0.25%)
注射部位紅斑	8 (0.75%)	3 (0.60%)	30 (40.00%)	124 (37.35%)	165 (8.33%)
注射部位血腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
注射部位出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)
注射部位硬結	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	7 (2.11%)	8 (0.40%)
注射部位炎症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	10 (3.01%)	11 (0.56%)
注射部位疼痛	1 (0.09%)	0 (0.00%)	3 (4.00%)	22 (6.63%)	26 (1.31%)
注射部位そう痒感	5 (0.47%)	2 (0.40%)	25 (33.33%)	82 (24.70%)	114 (5.75%)
注射部位発疹	5 (0.47%)	0 (0.00%)	11 (14.67%)	27 (8.13%)	43 (2.17%)
注射部位反応	1 (0.09%)	0 (0.00%)	3 (4.00%)	11 (3.31%)	15 (0.76%)
注射部位潰瘍	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
注射部位蕁麻疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
注射部位小水疱	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	2 (0.10%)
注射部位熱感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	12 (3.61%)	13 (0.66%)
易刺激性	2 (0.19%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	37 (11.14%)	40 (2.02%)
局所腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
倦怠感	112 (10.44%)	40 (7.98%)	66 (88.00%)	310 (93.37%)	528 (26.65%)
浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	4 (0.20%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
末梢性浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	11 (3.31%)	11 (0.56%)
疼痛	3 (0.28%)	1 (0.20%)	4 (5.33%)	5 (1.51%)	13 (0.66%)
発熱	229 (21.34%)	98 (19.56%)	73 (97.33%)	317 (95.48%)	717 (36.19%)
圧迫感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
腫脹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
口渇	2 (0.19%)	1 (0.20%)	10 (13.33%)	49 (14.76%)	62 (3.13%)
乾燥症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
全身健康状態低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
注射部位変色	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
注射部位腫脹	2 (0.19%)	0 (0.00%)	3 (4.00%)	19 (5.72%)	24 (1.21%)
医療機器不具合	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
医療機器合併症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
投与部位疼痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.33%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
非心臓性胸痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
注射部位湿疹	0 (0.00%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
臨床検査	834 (77.73%)	331 (66.07%)	75 (100.00%)	332 (100.00%)	1572 (79.35%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53 (4.94%)	15 (2.99%)	14 (18.67%)	44 (13.25%)	126 (6.36%)
アミラーゼ増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	50 (4.66%)	16 (3.19%)	14 (18.67%)	52 (15.66%)	132 (6.66%)
好塩基球数増加	1 (0.09%)	0 (0.00%)	14 (18.67%)	90 (27.11%)	105 (5.30%)
抱合ビリルビン増加	13 (1.21%)	0 (0.00%)	5 (6.67%)	26 (7.83%)	44 (2.22%)
血中アルブミン減少	15 (1.40%)	11 (2.20%)	4 (5.33%)	3 (0.90%)	33 (1.67%)
血中アルブミン増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.60%)	2 (0.10%)
血中ビリルビン増加	43 (4.01%)	10 (2.00%)	3 (4.00%)	111 (33.43%)	167 (8.43%)
血中非抱合ビリルビン増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	2 (0.60%)	4 (0.20%)
血中クロール増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
血中コレステロール減少	35 (3.26%)	11 (2.20%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	47 (2.37%)
血中コレステロール増加	4 (0.37%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	8 (2.41%)	13 (0.66%)
血中クレアチニン減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
血中クレアチニン増加	4 (0.37%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (0.30%)
血中ブドウ糖増加	16 (1.49%)	5 (1.00%)	0 (0.00%)	17 (5.12%)	38 (1.92%)
血中乳酸脱水素酵素増加	28 (2.61%)	3 (0.60%)	4 (5.33%)	48 (14.46%)	83 (4.19%)
血中カリウム減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	14 (18.67%)	0 (0.00%)	14 (0.71%)
血圧低下	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
血圧上昇	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.67%)	11 (3.31%)	13 (0.66%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9 (0.84%)	3 (0.60%)	8 (10.67%)	36 (10.84%)	56 (2.83%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	23 (2.14%)	8 (1.60%)	17 (22.67%)	64 (19.28%)	112 (5.65%)
血中トリグリセリド増加	8 (0.75%)	13 (2.59%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	21 (1.06%)
血中尿素増加	6 (0.56%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	8 (0.40%)
血中尿酸増加	14 (1.30%)	6 (1.20%)	0 (0.00%)	11 (3.31%)	31 (1.56%)
C-反応性蛋白増加	24 (2.24%)	9 (1.80%)	5 (6.67%)	62 (18.67%)	100 (5.05%)
CD4 リンパ球減少	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
白血球百分率数異常	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
好酸球数減少	2 (0.19%)	2 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.20%)
好酸球数増加	14 (1.30%)	1 (0.20%)	12 (16.00%)	66 (19.88%)	93 (4.69%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.05%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	45 (4.19%)	15 (2.99%)	11 (14.67%)	51 (15.36%)	122 (6.16%)
尿中ブドウ糖陽性	7 (0.65%)	3 (0.60%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	10 (0.50%)
グリコヘモグロビン減少	1 (0.09%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (0.10%)
グリコヘモグロビン増加	12 (1.12%)	4 (0.80%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	16 (0.81%)
顆粒球数減少	13 (1.21%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	13 (0.66%)
ヘマトクリット減少	259 (24.14%)	111 (22.16%)	57 (76.00%)	261 (78.61%)	688 (34.73%)
ヘマトクリット増加	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	3 (0.15%)
尿中血陽性	5 (0.47%)	1 (0.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (0.30%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査				承認までの 状況	合計				
	特定使用成績 調査（1）		特定使用成績 調査（2）							
			製造販売後 臨床試験							
ヘモグロビン減少	387	(36.07%)	179	(35.73%)	58	(77.33%)	284	(85.54%)	908	(45.84%)
ヘモグロビン増加	2	(0.19%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	3	(0.15%)
心拍数増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1	(0.05%)
肝機能検査異常	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
リンパ球数減少	21	(1.96%)	2	(0.40%)	71	(94.67%)	321	(96.69%)	415	(20.95%)
リンパ球数増加	19	(1.77%)	7	(1.40%)	19	(25.33%)	110	(33.13%)	155	(7.82%)
単球数増加	26	(2.42%)	9	(1.80%)	3	(4.00%)	35	(10.54%)	73	(3.69%)
好中球数減少	404	(37.65%)	165	(32.93%)	70	(93.33%)	290	(87.35%)	929	(46.90%)
好中球数増加	4	(0.37%)	1	(0.20%)	6	(8.00%)	63	(18.98%)	74	(3.74%)
血小板数減少	430	(40.07%)	145	(28.94%)	43	(57.33%)	149	(44.88%)	767	(38.72%)
総蛋白減少	10	(0.93%)	10	(2.00%)	0	(0.00%)	2	(0.60%)	22	(1.11%)
総蛋白増加	1	(0.09%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	10	(3.01%)	12	(0.61%)
尿蛋白	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
赤血球数減少	287	(26.75%)	128	(25.55%)	59	(78.67%)	265	(79.82%)	739	(37.30%)
赤血球数増加	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4	(1.20%)	5	(0.25%)
網状赤血球数減少	1	(0.09%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	0	(0.00%)	2	(0.10%)
網状赤血球数増加	25	(2.33%)	20	(3.99%)	1	(1.33%)	0	(0.00%)	46	(2.32%)
甲状腺機能検査異常	1	(0.09%)	1	(0.20%)	1	(1.33%)	0	(0.00%)	3	(0.15%)
体重減少	24	(2.24%)	6	(1.20%)	32	(42.67%)	64	(19.28%)	126	(6.36%)
白血球数異常	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
白血球数減少	571	(53.22%)	209	(41.72%)	73	(97.33%)	318	(95.78%)	1171	(59.11%)
白血球数増加	3	(0.28%)	2	(0.40%)	2	(2.67%)	7	(2.11%)	14	(0.71%)
血中リン減少	0	(0.00%)	0	(0.00%)	8	(10.67%)	0	(0.00%)	8	(0.40%)
血中リン増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
後骨髄球数増加	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(1.33%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
血小板数増加	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
好酸球百分率増加	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
好中球百分率減少	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
好中球百分率増加	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
単球百分率増加	2	(0.19%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(0.10%)
リンパ球百分率増加	4	(0.37%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	4	(0.20%)
尿中蛋白陽性	5	(0.47%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	6	(0.30%)
遊離トリヨードチロニン増加	6	(0.56%)	0	(0.00%)	5	(6.67%)	4	(1.20%)	15	(0.76%)
遊離トリヨードチロニン減少	3	(0.28%)	0	(0.00%)	8	(10.67%)	2	(0.60%)	13	(0.66%)
トランスアミナーゼ上昇	4	(0.37%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	5	(0.25%)
遊離サイロキシン減少	3	(0.28%)	0	(0.00%)	6	(8.00%)	5	(1.51%)	14	(0.71%)
遊離サイロキシン増加	3	(0.28%)	1	(0.20%)	3	(4.00%)	0	(0.00%)	7	(0.35%)
CD8 リンパ球減少	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
血中アルカリホスファターゼ増加	15	(1.40%)	3	(0.60%)	1	(1.33%)	11	(3.31%)	30	(1.51%)
網状赤血球百分率増加	3	(0.28%)	4	(0.80%)	31	(41.33%)	235	(70.78%)	273	(13.78%)
網状赤血球百分率減少	0	(0.00%)	0	(0.00%)	7	(9.33%)	81	(24.40%)	88	(4.44%)
肝酵素上昇	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
好中球数異常	0	(0.00%)	1	(0.20%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
便潜血	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1	(0.05%)
傷害、中毒および処置合併症	4	(0.37%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	18	(5.42%)	22	(1.11%)
化学物質中毒	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
凍瘡	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(0.60%)	2	(0.10%)
足骨折	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1	(0.05%)
顎の骨折	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
処置後局所反応	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(0.60%)	2	(0.10%)
脊椎骨折	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1	(0.05%)
硬膜下血腫	1	(0.09%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.05%)
歯牙損傷	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	2	(0.60%)	2	(0.10%)
口腔内損傷	0	(0.00%)	0	(0.00%)	0	(0.00%)	1	(0.30%)	1	(0.05%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	製造販売後調査			承認までの 状況	合計
	特定使用成績 調査（1）	特定使用成績 調査（2）	製造販売後 臨床試験		
外傷性骨折	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
擦過傷	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
挫傷	2 (0.19%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (1.20%)	6 (0.30%)
舌損傷	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
関節損傷	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
外傷性頭蓋内出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.30%)	1 (0.05%)
処置による疼痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.90%)	3 (0.15%)

2) C型代償性肝硬変

副 作 用 名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R（合計）群 (n=135)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
発現した被験者数	102	100.0	33	100.0	135	100.0
感染症および寄生虫症	31	30.4	9	27.3	40	29.6
急性副鼻腔炎	0	0.0	1	3.0	1	0.7
膀胱炎	3	2.9	1	3.0	4	3.0
胃腸炎	2	2.0	0	0.0	2	1.5
単純ヘルペス	1	1.0	0	0.0	1	0.7
帯状疱疹	0	0.0	1	3.0	1	0.7
麦粒腫	1	1.0	0	0.0	1	0.7
鼻咽頭炎	12	11.8	6	18.2	18	13.3
爪真菌症	3	2.9	1	3.0	4	3.0
中耳炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
扁桃周囲膿瘍	1	1.0	0	0.0	1	0.7
咽頭炎	3	2.9	1	3.0	4	3.0
肺炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
偽膜性大腸炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
鼻炎	2	2.0	0	0.0	2	1.5
副鼻腔炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
足部白癬	2	2.0	1	3.0	3	2.2
扁桃炎	0	0.0	1	3.0	1	0.7
副鼻腔気管支炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
感染性滑液包炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
化膿	0	0.0	1	3.0	1	0.7
口腔ヘルペス	2	2.0	0	0.0	2	1.5
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）	3	2.9	0	0.0	3	2.2
血管腫	1	1.0	0	0.0	1	0.7
肝の悪性新生物	1	1.0	0	0.0	1	0.7
リンパ腫	1	1.0	0	0.0	1	0.7
血液およびリンパ系障害	4	3.9	4	12.1	8	5.9
貧血	3	2.9	1	3.0	4	3.0
好中球減少症	0	0.0	1	3.0	1	0.7
脾腫	2	2.0	2	6.1	4	3.0
内分泌障害	1	1.0	1	3.0	2	1.5
甲状腺機能低下症	0	0.0	1	3.0	1	0.7
慢性甲状腺炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
代謝および栄養障害	62	60.8	21	63.6	83	61.5
糖尿病	2	2.0	0	0.0	2	1.5
高尿酸血症	1	1.0	1	3.0	2	1.5
食欲減退	61	59.8	20	60.6	81	60.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副 作 用 名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R（合計）群 (n=135)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
精神障害	48	47.1	17	51.5	65	48.1
不安	0	0.0	1	3.0	1	0.7
無感情	1	1.0	0	0.0	1	0.7
うつ病	1	1.0	1	3.0	2	1.5
気分変調性障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
不眠症	38	37.3	15	45.5	53	39.3
気分変化	8	7.8	0	0.0	8	5.9
神経過敏	0	0.0	1	3.0	1	0.7
抑うつ症状	2	2.0	0	0.0	2	1.5
感情不安定	0	0.0	2	6.1	2	1.5
不安障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
精神障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
神経系障害	88	86.3	30	90.9	118	87.4
灼熱感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
脳梗塞	1	1.0	0	0.0	1	0.7
浮動性めまい	16	15.7	6	18.2	22	16.3
体位性めまい	8	7.8	2	6.1	10	7.4
味覚異常	13	12.7	5	15.2	18	13.3
顔面神経麻痺	1	1.0	0	0.0	1	0.7
頭痛	82	80.4	28	84.8	110	81.5
感覚鈍麻	4	3.9	0	0.0	4	3.0
片頭痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
錯感覚	1	1.0	0	0.0	1	0.7
パーキンソニズム	0	0.0	1	3.0	1	0.7
嗅覚錯誤	0	0.0	1	3.0	1	0.7
傾眠	1	1.0	0	0.0	1	0.7
くも膜下出血	1	1.0	0	0.0	1	0.7
振戦	1	1.0	0	0.0	1	0.7
第 6 脳神経麻痺	1	1.0	0	0.0	1	0.7
睡眠の質低下	1	1.0	0	0.0	1	0.7
眼障害	29	28.4	9	27.3	38	28.1
眼の異常感	2	2.0	2	6.1	4	3.0
眼精疲労	2	2.0	1	3.0	3	2.2
霰粒腫	1	1.0	1	3.0	2	1.5
結膜出血	2	2.0	0	0.0	2	1.5
アレルギー性結膜炎	0	0.0	1	3.0	1	0.7
複視	1	1.0	0	0.0	1	0.7
眼乾燥	2	2.0	0	0.0	2	1.5
眼痛	3	2.9	0	0.0	3	2.2
黄斑変性	0	0.0	1	3.0	1	0.7
眼充血	1	1.0	0	0.0	1	0.7
網膜滲出物	4	3.9	4	12.1	8	5.9
網膜出血	4	3.9	3	9.1	7	5.2
網膜症	5	4.9	1	3.0	6	4.4
閃輝暗点	1	1.0	0	0.0	1	0.7
霧視	2	2.0	0	0.0	2	1.5
硝子体浮遊物	0	0.0	2	6.1	2	1.5
結膜充血	1	1.0	1	3.0	2	1.5
眼そう痒症	6	5.9	0	0.0	6	4.4

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副 作 用 名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R（合計）群 (n=135)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
耳および迷路障害	9	8.8	4	12.1	13	9.6
耳出血	1	1.0	0	0.0	1	0.7
耳痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
耳管開放	1	1.0	0	0.0	1	0.7
メニエール病	1	1.0	0	0.0	1	0.7
耳鳴	2	2.0	1	3.0	3	2.2
回転性めまい	1	1.0	1	3.0	2	1.5
耳不快感	0	0.0	1	3.0	1	0.7
耳そう痒症	2	2.0	0	0.0	2	1.5
突発難聴	0	0.0	1	3.0	1	0.7
心臓障害	7	6.9	3	9.1	10	7.4
不整脈	0	0.0	2	6.1	2	1.5
心房細動	1	1.0	0	0.0	1	0.7
冠動脈狭窄	1	1.0	0	0.0	1	0.7
動悸	6	5.9	1	3.0	7	5.2
上室性期外収縮	1	1.0	0	0.0	1	0.7
血管障害	9	8.8	6	18.2	15	11.1
潮紅	1	1.0	1	3.0	2	1.5
高血圧	3	2.9	2	6.1	5	3.7
起立性低血圧	0	0.0	1	3.0	1	0.7
蒼白	0	0.0	1	3.0	1	0.7
末梢冷感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
ほてり	4	3.9	2	6.1	6	4.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46	45.1	16	48.5	62	45.9
慢性閉塞性肺疾患	1	1.0	0	0.0	1	0.7
咳嗽	18	17.6	5	15.2	23	17.0
呼吸困難	10	9.8	4	12.1	14	10.4
労作性呼吸困難	1	1.0	2	6.1	3	2.2
鼻出血	12	11.8	6	18.2	18	13.3
過換気	0	0.0	1	3.0	1	0.7
間質性肺疾患	1	1.0	0	0.0	1	0.7
湿性咳嗽	2	2.0	2	6.1	4	3.0
鼻漏	1	1.0	2	6.1	3	2.2
くしゃみ	0	0.0	1	3.0	1	0.7
上気道の炎症	0	0.0	1	3.0	1	0.7
鼻部不快感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
口腔咽頭不快感	3	2.9	0	0.0	3	2.2
口腔咽頭痛	11	10.8	3	9.1	14	10.4
胃腸障害	74	72.5	24	72.7	98	72.6
腹部不快感	15	14.7	4	12.1	19	14.1
腹部膨満	4	3.9	0	0.0	4	3.0
腹痛	8	7.8	2	6.1	10	7.4
下腹部痛	0	0.0	1	3.0	1	0.7
上腹部痛	5	4.9	7	21.2	12	8.9
口唇炎	5	4.9	1	3.0	6	4.4
結腸ポリープ	1	1.0	0	0.0	1	0.7
便秘	13	12.7	4	12.1	17	12.6
齲歯	1	1.0	0	0.0	1	0.7
下痢	16	15.7	5	15.2	21	15.6
口内乾燥	1	1.0	1	3.0	2	1.5
十二指腸炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副 作 用 名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R（合計）群 (n=135)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
消化不良	3	2.9	2	6.1	5	3.7
嚥下障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
腸炎	2	2.0	0	0.0	2	1.5
おくび	1	1.0	0	0.0	1	0.7
胃ポリープ	2	2.0	1	3.0	3	2.2
胃炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
萎縮性胃炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
びらん性胃炎	0	0.0	1	3.0	1	0.7
胃腸障害	0	0.0	1	3.0	1	0.7
歯肉出血	2	2.0	0	0.0	2	1.5
歯肉腫脹	2	2.0	0	0.0	2	1.5
歯肉炎	0	0.0	1	3.0	1	0.7
舌炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
舌痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
痔核	1	1.0	0	0.0	1	0.7
裂孔ヘルニア	1	1.0	0	0.0	1	0.7
口腔内出血	0	0.0	1	3.0	1	0.7
悪心	35	34.3	12	36.4	47	34.8
歯周炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
逆流性食道炎	1	1.0	1	3.0	2	1.5
口内炎	25	24.5	6	18.2	31	23.0
舌変色	1	1.0	0	0.0	1	0.7
歯痛	0	0.0	1	3.0	1	0.7
嘔吐	10	9.8	4	12.1	14	10.4
口唇のひび割れ	3	2.9	0	0.0	3	2.2
門脈圧亢進性胃障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
心窩部不快感	2	2.0	0	0.0	2	1.5
食道静脈瘤	1	1.0	1	3.0	2	1.5
腸管機能障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
肝胆道系障害	6	5.9	1	3.0	7	5.2
胆石症	2	2.0	0	0.0	2	1.5
脂肪肝	3	2.9	0	0.0	3	2.2
肝腫大	0	0.0	1	3.0	1	0.7
胆嚢ポリープ	2	2.0	0	0.0	2	1.5
皮膚および皮下組織障害	87	85.3	26	78.8	113	83.7
ざ瘡	1	1.0	0	0.0	1	0.7
脱毛症	47	46.1	14	42.4	61	45.2
冷汗	0	0.0	1	3.0	1	0.7
頭部秕糠疹	1	1.0	0	0.0	1	0.7
皮膚炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
アトピー性皮膚炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
接触性皮膚炎	4	3.9	3	9.1	7	5.2
皮膚乾燥	8	7.8	1	3.0	9	6.7
発汗障害	0	0.0	1	3.0	1	0.7
湿疹	10	9.8	1	3.0	11	8.1
皮脂欠乏性湿疹	1	1.0	3	9.1	4	3.0
貨幣状湿疹	1	1.0	0	0.0	1	0.7
紅斑	11	10.8	5	15.2	16	11.9
寝汗	1	1.0	0	0.0	1	0.7
脂肪織炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
点状出血	1	1.0	0	0.0	1	0.7

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副 作 用 名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R（合計）群 (n=135)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
そう痒症	31	30.4	11	33.3	42	31.1
紫斑	1	1.0	0	0.0	1	0.7
発疹	40	39.2	10	30.3	50	37.0
紅斑性皮疹	0	0.0	1	3.0	1	0.7
全身性皮疹	2	2.0	4	12.1	6	4.4
斑状皮疹	0	0.0	1	3.0	1	0.7
丘疹	1	1.0	1	3.0	2	1.5
酒さ	0	0.0	1	3.0	1	0.7
脂漏性皮膚炎	2	2.0	0	0.0	2	1.5
蕁麻疹	2	2.0	0	0.0	2	1.5
乾皮症	1	1.0	0	0.0	1	0.7
爪破損	1	1.0	0	0.0	1	0.7
全身性そう痒症	9	8.8	3	9.1	12	8.9
さじ状爪	0	0.0	1	3.0	1	0.7
爪軟化症	2	2.0	0	0.0	2	1.5
筋骨格系および結合組織障害	82	80.4	27	81.8	109	80.7
関節痛	54	52.9	19	57.6	73	54.1
背部痛	23	22.5	9	27.3	32	23.7
側腹部痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
筋痙縮	7	6.9	1	3.0	8	5.9
筋力低下	0	0.0	1	3.0	1	0.7
筋骨格痛	2	2.0	0	0.0	2	1.5
筋肉痛	54	52.9	19	57.6	73	54.1
肋間筋肉痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
頸部痛	2	2.0	0	0.0	2	1.5
四肢痛	0	0.0	1	3.0	1	0.7
重感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
変形性脊椎症	1	1.0	0	0.0	1	0.7
筋骨格硬直	7	6.9	3	9.1	10	7.4
筋骨格不快感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
四肢不快感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
腎および尿路障害	5	4.9	3	9.1	8	5.9
排尿困難	1	1.0	0	0.0	1	0.7
腎結石症	1	1.0	1	3.0	2	1.5
頻尿	2	2.0	2	6.1	4	3.0
腎嚢胞	1	1.0	0	0.0	1	0.7
生殖系および乳房障害	1	1.0	0	0.0	1	0.7
萎縮性外陰腔炎	1	1.0	0	0.0	1	0.7
全身障害および投与局所様態	102	100.0	33	100.0	135	100.0
胸部不快感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
胸痛	3	2.9	0	0.0	3	2.2
悪寒	6	5.9	5	15.2	11	8.1
不快感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
疲労	3	2.9	0	0.0	3	2.2
異常感	2	2.0	0	0.0	2	1.5
冷感	4	3.9	0	0.0	4	3.0
熱感	4	3.9	0	0.0	4	3.0
注射部位紅斑	43	42.2	12	36.4	55	40.7
注射部位血腫	1	1.0	0	0.0	1	0.7
注射部位出血	1	1.0	0	0.0	1	0.7
注射部位硬結	0	0.0	1	3.0	1	0.7

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副 作 用 名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R（合計）群 (n=135)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
注射部位疼痛	1	1.0	2	6.1	3	2.2
注射部位そう痒感	27	26.5	9	27.3	36	26.7
注射部位発疹	10	9.8	3	9.1	13	9.6
注射部位潰瘍	0	0.0	1	3.0	1	0.7
注射部位小水疱	1	1.0	0	0.0	1	0.7
注射部位熱感	1	1.0	0	0.0	1	0.7
易刺激性	1	1.0	1	3.0	2	1.5
倦怠感	90	88.2	27	81.8	117	86.7
腫瘍	1	1.0	0	0.0	1	0.7
浮腫	2	2.0	1	3.0	3	2.2
末梢性浮腫	6	5.9	2	6.1	8	5.9
疼痛	1	1.0	0	0.0	1	0.7
発熱	95	93.1	31	93.9	126	93.3
口渇	9	8.8	4	12.1	13	9.6
注射部位変色	1	1.0	1	3.0	2	1.5
注射部位腫脹	2	2.0	0	0.0	2	1.5
注射部位湿疹	1	1.0	0	0.0	1	0.7
臨床検査	102	100.0	33	100.0	135	100.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	22	21.6	11	33.3	33	24.4
α1フェトプロテイン異常	0	0.0	1	3.0	1	0.7
α1フェトプロテイン増加	3	2.9	0	0.0	3	2.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25	24.5	12	36.4	37	27.4
好塩基球数増加	13	12.7	9	27.3	22	16.3
抱合ビリルビン増加	7	6.9	20	60.6	27	20.0
血中アルブミン減少	6	5.9	5	15.2	11	8.1
血中アミラーゼ減少	0	0.0	1	3.0	1	0.7
血中アミラーゼ増加	29	28.4	8	24.2	37	27.4
血中ビリルビン増加	18	17.6	15	45.5	33	24.4
血中非抱合ビリルビン増加	30	29.4	10	30.3	40	29.6
血中カルシウム減少	2	2.0	2	6.1	4	3.0
血中クロール増加	9	8.8	3	9.1	12	8.9
血中コレステロール減少	1	1.0	0	0.0	1	0.7
血中クレアチニン増加	0	0.0	1	3.0	1	0.7
血中乳酸脱水素酵素増加	5	4.9	1	3.0	6	4.4
血中カリウム減少	12	11.8	4	12.1	16	11.9
血中カリウム増加	2	2.0	1	3.0	3	2.2
血圧上昇	8	7.8	8	24.2	16	11.9
血中ナトリウム増加	0	0.0	1	3.0	1	0.7
血中甲状腺刺激ホルモン減少	9	8.8	3	9.1	12	8.9
血中甲状腺刺激ホルモン増加	18	17.6	7	21.2	25	18.5
血中トリグリセリド増加	24	23.5	7	21.2	31	23.0
血中尿素増加	1	1.0	0	0.0	1	0.7
血中尿酸増加	15	14.7	5	15.2	20	14.8
C－反応性蛋白増加	4	3.9	4	12.1	8	5.9
好酸球数増加	16	15.7	9	27.3	25	18.5
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	23	22.5	11	33.3	34	25.2
グリコヘモグロビン減少	8	7.8	0	0.0	8	5.9
ヘマトクリット減少	82	80.4	26	78.8	108	80.0
ヘモグロビン減少	91	89.2	26	78.8	117	86.7
臨床検査異常	0	0.0	22	66.7	22	16.3
リパーゼ増加	27	26.5	6	18.2	33	24.4

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副 作 用 名	PEG 1.0/R 群 (n=102)		PEG 1.5/R 群 (n=33)		PEG/R（合計）群 (n=135)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
リンパ球数減少	89	87.3	31	93.9	120	88.9
リンパ球数増加	32	31.4	9	27.3	41	30.4
単球数増加	1	1.0	5	15.2	6	4.4
好中球数減少	87	85.3	30	90.9	117	86.7
好中球数増加	6	5.9	5	15.2	11	8.1
血小板数減少	65	63.7	25	75.8	90	66.7
総蛋白減少	2	2.0	0	0.0	2	1.5
赤血球数減少	86	84.3	27	81.8	113	83.7
網状赤血球数減少	6	5.9	0	0.0	6	4.4
網状赤血球数増加	8	7.8	0	0.0	8	5.9
体重減少	36	35.3	6	18.2	42	31.1
体重増加	1	1.0	0	0.0	1	0.7
白血球数減少	93	91.2	31	93.9	124	91.9
血中リン減少	22	21.6	3	9.1	25	18.5
血中リン増加	2	2.0	1	3.0	3	2.2
遊離トリヨードチロニン増加	2	2.0	1	3.0	3	2.2
遊離トリヨードチロニン減少	9	8.8	0	0.0	9	6.7
遊離サイロキシン減少	8	7.8	5	15.2	13	9.6
遊離サイロキシン増加	2	2.0	1	3.0	3	2.2
ビタミン K 欠乏時産生蛋白 II 上昇	7	6.9	0	0.0	7	5.2
ヒアルロン酸増加	49	48.0	29	87.9	78	57.8
血中アルカリホスファターゼ増加	5	4.9	3	9.1	8	5.9
網状赤血球百分率増加	56	54.9	18	54.5	74	54.8
網状赤血球百分率減少	13	12.7	7	21.2	20	14.8
リンパ球形態異常	1	1.0	0	0.0	1	0.7
握力低下	1	1.0	0	0.0	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	1	1.0	0	0.0	1	0.7
挫傷	1	1.0	0	0.0	1	0.7

3) 悪性黒色腫

・国内臨床試験(P370 試験) 全治療期間におけるすべての副作用 ³¹⁾

	発現例数	頻度(%)
副作用発現例数	9	100
血液及びリンパ系障害	2	22.2
貧血	2	22.2
眼障害	4	44.4
結膜炎	1	11.1
眼痛	1	11.1
羞明	1	11.1
網膜症	2	22.2
胃腸障害	6	66.7
アフタ性口内炎	1	11.1
便秘	2	22.2
下痢	1	11.1
消化不良	1	11.1
悪心	3	33.3
口内炎	2	22.2
嘔吐	1	11.1
一般・全身障害及び投与部位の状態	9	100
悪寒	6	66.7

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	発現例数	頻度(%)
疲労	4	44.4
注射部位紅斑	2	22.2
注射部位そう痒感	2	22.2
注射部位反応	4	44.4
倦怠感	6	66.7
発熱	9	100
感染症及び寄生虫症	1	11.1
アデノイド咽頭炎	1	11.1
歯肉炎	1	11.1
歯冠周囲炎	1	11.1
臨床検査	9	100
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	88.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	88.9
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	22.2
リンパ球数減少	2	22.2
好中球数減少	9	100
血小板数減少	5	55.6
体重減少	5	55.6
白血球数減少	9	100
代謝及び栄養障害	6	66.7
食欲減退	4	44.4
高血糖	1	11.1
高トリグリセリド血症	4	44.4
低アルブミン血症	1	11.1
低カルシウム血症	2	22.2
筋骨格系及び結合組織障害	8	88.9
関節痛	8	88.9
筋肉痛	5	55.6
神経系障害	5	55.6
浮動性めまい	1	11.1
味覚異常	1	11.1
頭痛	4	44.4
精神障害	1	11.1
不眠症	1	11.1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	8	88.9
咳嗽	1	11.1
鼻出血	1	11.1
口腔咽頭痛	2	22.2
咽頭の炎症	1	11.1
皮膚及び皮下組織障害	6	66.7
脱毛症	3	33.3
皮膚乾燥	1	11.1
そう痒症	1	11.1
発疹	1	11.1
脂漏性皮膚炎	1	11.1
蕁麻疹	1	11.1

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 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）、しばらく静置して消泡した後、必要量を抜き取る。1バイアルあたり投与できる最大の液量は0.5mLである。なお、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。

14.1.2 用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。また残液は廃棄すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射のみに使用すること。

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

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

（解説）

14.1.1 本剤は凍結乾燥製剤であり、投与前に添付の日本薬局方「注射用水」に溶解する必要があるため、その注意を記載した。

本剤は、添付の日本薬局方「注射用水」0.7mL全量を泡立てないように添加し、澄明になるまで振り混ぜずに、静かに円を描くように回しながら十分に溶解させ、消泡を目的としてしばらく静置した後、必要量を抜き取って投与すること。1バイアルあたり投与できる最大の液量は0.5mLである。

14.1.2 本剤は使用する直前に調製し、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は2～8℃で保存し、調製後24時間以内に使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.1.3 調製後の溶液が変色していたり、浮遊物がある場合には使用しないこと。

14.2.1 本剤の投与経路は、皮下投与のみであるため、皮下投与以外の投与は行わないこと。

14.2.2 C型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、注射部位反応の報告（表Ⅷ-4）があるので、同一部位への反復投与による注射部位反応の発現を避けるため、投与部位の変更について記載した。

14.2.3 皮下注射の際の一般的注意事項を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-4 PEG-IFN α -2b+リバビリンと IFN α -2b+リバビリンとの注射部位反応の比較

副作用名	PEG-IFN α -2b+リバビリン (n=269)		IFN α -2b+リバビリン (n=253)	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
注射部位反応（紅斑）	108	40.1	9	3.6
注射部位反応（そう痒）	66	24.5	7	2.8
注射部位反応（発疹）	22	8.2	2	0.8
注射部位反応（疼痛）	21	7.8	8	3.2
注射部位反応（腫脹）	15	5.6	1	0.4
注射部位反応	11	4.1	2	0.8
注射部位反応（熱感）	9	3.3	0	0.0
注射部位反応（炎症）	8	3.0	1	0.4
注射部位反応（硬結）	7	2.6	4	1.6
注射部位反応（出血）	3	1.1	1	0.4
注射部位反応（皮膚炎）	3	1.1	1	0.4
注射部位反応（色素沈着）	2	0.7	0	0.0
注射部位反応（水疱）	1	0.4	0	0.0
注射部位反応（知覚消失）	1	0.4	0	0.0
注射部位反応（潰瘍）	1	0.4	0	0.0
注射部位反応（蕁麻疹）	1	0.4	0	0.0
注射部位反応（膿瘍）	0	0.0	1	0.4

PEG-IFN α -2b：ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）

IFN α -2b：インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）

（注）IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

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

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）

（解説）

本剤の海外臨床試験において、抗インターフェロン抗体の発現が確認されている。

(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

表Ⅸ - 1 安全性薬理試験一覧

試験項目	動物種/系統、細胞等	投与方法	投与量 (mg/kg, M)	性別 (n/群)	特記すべき所見
中枢神経系 一般症状 (Irwin の多次元 観察法)	ラット/SD	皮下	4.0	M (7)	作用なし
	カニクイザル	皮下	0.9	M (3)	1 例が投与後 24 時間に下痢 他 2 例に作用なし
	ラット/SD	皮下	0.488 1.507 4.809	M (6)	投与後 24 時間まで死亡せず
自発運動	カニクイザル	皮下	0.034 0.332	M (4)	作用なし
体温	無麻酔 カニクイザル	皮下	0.9	M (4)	投与後 2.5～6 時間に約 1.7～ 3.7℃上昇
	無麻酔 カニクイザル	皮下	0.034 0.332	M (4)	0.034mg/kg で投与後 2～8 時間 に 0.3～1.5℃、0.332mg/kg で投 与後 6、8 時間に 0.9～1.1℃上昇
心血管系 血圧、心拍数、 心電図	無麻酔 ラット/SD	皮下	4.0	M (6～7)	心拍数が投与後 3.5 時間に溶媒 投与群と比較して 40 回/分減少 血圧及び心電図には作用なし
	無麻酔 カニクイザル	皮下	0.9	M (4～6)	心拍数が投与後 2～6 時間に溶媒 投与群と比較して約 40～90 回/ 分増加 血圧及び心電図には作用なし
	無麻酔 カニクイザル	皮下	0.034 0.332	M (4)	心拍数が 0.034mg/kg で投与後 8 時間、0.332mg/kg で投与後 6 時 間にプラセボ投与群と比較して それぞれ 27 及び 51 回/分増加 血圧及び心電図には作用なし
呼吸系 1 回換気量、 1 分間呼吸数、 1 分間換気量	無麻酔 ラット/SD	皮下	0.451 1.400 4.419	M (6)	作用なし
腎/泌尿器系 尿量、尿中 Na ⁺ ・ K ⁺ 排泄量、24 時間 内因性クレアチニ ンクリアランス、 尿中グルコース、 尿中ビリルビン、 尿潜血、尿 pH、尿 中ケトン体	ラット/SD	皮下	4.0	M (6)	作用なし
			フロセミド 3	M (6)	尿量、尿中 Na ⁺ ・K ⁺ 排泄量が増 加
胃腸管系 胃内容物排出能	ラット/SD	皮下	4.0	M (6)	作用なし
			アトロピン 1	M (6)	49%抑制

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種/系統、細胞等	投与方法	投与量 (mg/kg, M)	性別 (n/群)	特記すべき所見
細胞増殖に対する作用	FL-N 細胞	In vitro	1.654×10 ⁻⁹ 1.654×10 ⁻⁸ 1.654×10 ⁻⁷	(3)	作用なし
			IFN α -2b 1×10 ⁻⁹ 1×10 ⁻⁸ 1×10 ⁻⁷	(3)	作用なし
			PEG 1×10 ⁻⁹ 1×10 ⁻⁸ 1×10 ⁻⁷	(3)	作用なし

(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

1) PEG-IFN α -2b 単独投与

表Ⅸ - 2 単回投与毒性試験 (PEG-IFN α -2b 単独投与)

動物種・系統	投与方法 (投与形態)	投与量 (μg/m ²)	性別及び 動物数/群	概略の致死量 (μg/m ²)	結果
ICR マウス	皮下 (注射剤)	0、60410	5M 5F	> 60410	—
	静脈 (注射剤)	0、30205	5M 5F	> 30205	—
SD ラット	皮下 (注射剤)	0、56850	5M 5F	> 56850	—
	静脈 (注射剤)	0、56850	5M 5F	> 56850	—

観察期間：2週間、—：特記すべき所見なし

2) PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用投与

表Ⅸ - 3 単回投与毒性試験 (PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用投与)

動物種・系統	投与方法 (投与形態)	投与量	性別及び 動物数/群	概略の致死量	特記すべき所見
ICR マウス	PEG-IFN α -2b : 皮下(注射剤) リバビルン：強制経口*	PEG-IFN α -2b(μg/m ²) +リバビルン (mg/kg) : 0+0、56850+2000	3M 3F	> 56850μg/m ² +2000mg/kg	体重増加抑制
SD ラット	PEG-IFN α -2b : 皮下(注射剤) リバビルン：強制経口*	PEG-IFN α -2b(μg/m ²) +リバビルン (mg/kg) : 0+0、29435+2000	1M 1F	> 29435μg/m ² +2000mg/kg	糞便減少(雌雄) 軟便及び軽度な 体重減少(雌)

観察期間：2週間、*：滅菌精製水に溶解

(2) 反復投与毒性試験

PEG-IFN α -2b 単独の場合の反復投与毒性については、カニクイザルを用いた 1 ヶ月間皮下投与試験で検討した。その結果、摂餌量及び体重の減少、赤血球系及び白血球系パラメータの低下、血小板数及び血清総蛋白等の減少、骨髓細胞増加及び注射部位の炎症がみられた。しかし、これらは IFN α -2b 投与の所見とほぼ同様であり、休薬により回復した。IFN α -2b として同一力価を示す用量 (60×10^6 IU/kg) で比較した場合、血中動態が持続的な PEG-IFN α -2b は IFN α -2b よりも全身暴露量が増加し、各所見はより強い変化を示した。しかし、全身暴露量がほぼ同等であれば、両薬剤間で類似した変化がみられた。なお、PEG について毒性を検討するために 3 ヶ月間皮下投与試験を実施したが、何ら変化は認められなかった。次に、PEG-IFN α -2b とリバビリンを併用投与した場合の安全性を検討するために、カニクイザルを用いて 1 ヶ月間併用投与試験を実施した。その結果、併用投与で認められた所見は、PEG-IFN α -2b 又はリバビリンを単独投与した場合の所見とほぼ同様であり、新たな変化は認められなかった。併用投与でみられた貧血は各単独投与よりも強かったが、PEG-IFN α -2b による骨髓細胞減少にリバビリンの溶血作用が加わったためと考えられた。

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

(3) 遺伝毒性試験

PEG-IFN α -2b の遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験を実施したが、いずれの試験も陰性であった。

一方、リバビリンについては、各種遺伝毒性試験が既に実施されており、マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験、BALB/c 3T3 細胞を用いる細胞形質転換試験及びマウス小核試験では陽性を示すことが報告されている。その発生機序は Inosine monophosphate dehydrogenase の阻害による細胞内 GTP の低下による核酸レベルの不均衡と考えられ、DNA の直接傷害によるものではないと推定されている。

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

(4) がん原性試験

PEG-IFN α -2b のがん原性試験は実施しなかった。その理由については、PEG-IFN α -2b の単回皮下投与試験でマウス及びラットに変化が認められなかったため、PEG-IFN α -2b の活性本体である IFN α -2b と同様にげっ歯類では生物活性を示さないと考えられること、PEG-IFN α -2b は IFN α -2b と同様に腫瘍細胞増殖抑制作用があるため、発がん性に関連した細胞増殖が誘発される危険性は低いと考えられることによる。リバビリンのがん原性については、既にマウス及びラットを用いた 18 あるいは 24 ヶ月間投与がん原性試験、p53+/-マウスを用いた 6 ヶ月間投与がん原性試験の結果がそれぞれ報告されているが、いずれの試験でも腫瘍発生の増加は認められていない。

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施しなかったが、現在までに得られている各薬物の試験結果や文献から、単独又は併用投与による生殖発生への影響を以下に考察した。

- 1) PEG-IFN α -2b の生殖能への影響について：雌サルに PEG-IFN α -2b の 52、262 及び 4239 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (4、19 及び 315 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に相当) 及び IFN α -2b の 3105 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (231 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に相当) を 1 月経周期間、2 日に 1 回皮下投与して、月経周期や血中性ホルモンへの影響を検討した。その結果、PEG-IFN α -2b の高用量群及び IFN α -2b 投与群のいずれにも月経周期の延長がみられた。また、血中プロゲステロン及びエストラジオール濃度は、本来ピークを示す時期には低値を示した。このことから、IFN α -2b と同様に PEG-IFN α -2b の雌生殖能への影響が示唆されたが、これらの変化は IFN α -2a (サル) 及び他の IFN α (ヒト) でも報告されているため、IFN α の生物活性に起因するものと考えられた。なお、休業期間中にこれらの変化は回復傾向を示し、本試験の無毒性量は 262 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ であった。雄生殖能については、PEG-IFN α -2b のサル反復投与試験で、雄生殖器の病理組織学的検査に異常は認められなかったため、その影響は低いと考えられた。
- 2) PEG-IFN α -2b の胚・胎児発生への影響について：PEG-IFN α -2b の活性本体である IFN α -2b については、既にサル胎児の器官形成期投与試験 (連日筋肉内投与) が実施されており、15 及び 30 $\times 10^6\text{IU}/\text{kg}$ 群で流産の誘発がみられたが、催奇形性がなかったことが報告されている。また、上記 1) のように IFN α -2b 投与により月経周期の延長、血中プロゲステロン及びエストラジオール濃度への影響がみられ、PEG-IFN α -2b 投与でも同様の結果が認められている。さらに、他の IFN α をサルに投与した場合でも、流産の誘発や妊娠維持に重要な血中プロゲステロン及びエストラジオール濃度の低下が報告されているため、これらの作用は IFN α に共通したものと考えられた。この様に PEG-IFN α -2b の活性本体である IFN α -2b の胚・胎児に対する作用は既に明らかである。一方、PEG の胚・胎児発生への影響については、妊娠ラット及びウサギに PEG の 113、400 及び 800 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ を皮下投与して検討した。その結果、母動物及び胎児とも PEG 投与による異常は何ら認められなかった。以上のことから、PEG-IFN α -2b は IFN α -2b と同様に、流産誘発作用を有すると考えられた。
- 3) PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用投与による生殖発生毒性について：リバビリンの生殖発生毒性試験では、ラットの生殖能に影響は認められなかったが、マウスでは臨床推奨用量に近い 15 mg/kg 投与で精子への影響がみられ、1 mg/kg 投与でラットやウサギの胎児に毒性及び催奇形性が認められた。また、リバビリンの乳汁移行性がラットで報告されているため出生児への影響も否定できない。このためヒトでの使用には IFN α -2b とリバビリンの併用投与の場合と同様な注意が必要と考えられる。

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

(6) 局所刺激性試験

PEG-IFN α -2b 注射剤 (350 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を用いて、ラットに単回皮下投与 (0.3 mL) した結果、PEG-IFN α -2b の局所刺激性はプラセボ (PEG-IFN α -2b 注射剤から有効成分の PEG-IFN α -2b を除いたもの) 又は IFN α -2b 注射剤と同等であった。また、ラットに皮下投与した試験では、PEG-IFN α -2b 注射剤 (0.1 mL) で疼痛反応はほとんどみられなかった。ウサギに PEG-IFN α -2b を筋肉内投与 (1 mL) した試験では、肉眼的な観察でプラセボ又は IFN α -2b 注射剤よりやや強かったが、陽性対照である抗生物質のセフォキシチン注射剤 (ヒトに筋肉内投与した場合、注射部位に痛みや硬結を引き起こすことが報告されている) より弱かった。以上の結果から PEG-IFN α -2b の局所刺激性は、IFN α -2b に比べて同等もしくはやや強いと考えられた。注射部位の炎症あるいは反応については、リバビリンとの併用投与による臨床試験の結果でも認められており、PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用投与の方が IFN α -2b とリバビリンの併用投与よりも強かった。

(7) その他の特殊毒性

＜抗原性＞

PEG-IFN α -2b は実験動物にとっては異種たん白質であり、非経口投与経路で抗原性を示すことは明らかと考えられたため、抗原性試験は実施しなかった。事実、カニクイザルを用いた PEG-IFN α -2b の毒性試験では投与 2 週目から抗体が産生され、4 週目までに全例で認められた。一方、ヒトにおける抗体産生については、海外の臨床試験の成績から、PEG-IFN α -2b 及び IFN α -2b 投与群とも約 2% (PEG-IFN α -2b : 32/1759、IFN α -2b : 11/728) と報告されており、IFN α -2b と PEG-IFN α -2b の発生頻度に明らかな差はみられなかった。このため、PEG-IFN α -2b は IFN α -2b に比べて抗原性が高いとは考えられなかった。

＜メトキシポリエチレングリコール (PEG) の毒性＞

PEG-IFN α -2b の製造過程で PEG (平均分子量約 12,000) が用いられている。また PEG-IFN α -2b 投与後に体内で PEG が遊離する可能性があるため、PEG の毒性を確認する目的で、マウス及びラットを用いた単回皮下投与試験 (6480 μ g/m²)、ラット及びサルを用いた 3 ヶ月間反復皮下投与試験 (91、910 及び 2276 μ g/m²/週、週 2 回分割投与)、生殖発生毒性試験としてラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (113、400 及び 800 μ g/m²/日皮下投与)、遺伝毒性試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験を実施したが、いずれの試験においても異常は認められなかった。なお、反復投与試験の最高用量 (ラット:386 μ g/kg/週、サル:169 μ g/kg/週)は、臨床推奨用量(1.5 μ g/kg/週)における PEG 相当量(0.93 μ g/kg/週)のラットで約 410 倍、サルで約 180 倍であった。

(注) IFN α -2b 製剤は承認整理済である。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： ペグイントロン®皮下注用 50µg/0.5mL 用 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-2b（遺伝子組換え） 毒薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬： ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）

インターフェロン アルファ（NAMALWA）

インターフェロン ベータ

7. 国際誕生年月日

2000 年 5 月 25 日

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
ペグイントロン®皮下注用 50µg/0.5mL 用	2004 年 10 月 22 日	21600AMY00134000	2004 年 12 月 8 日	2004 年 12 月 8 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

2005 年 12 月 22 日：リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（「セログループ 1 で血中 HCV RNA が高値」以外の患者）

2011 年 12 月 22 日：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

2015 年 5 月 26 日：悪性黒色腫における術後補助療法

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2015 年 6 月 25 日：リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

[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（承認拒否事由）のいずれにも該当しない]

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

- ・リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：2004 年 10 月 22 日～2012 年 10 月 21 日（8 年）
- ・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：2011 年 12 月 22 日～2015 年 12 月 21 日（4 年）
- ・悪性黒色腫における術後補助療法：2015 年 5 月 26 日～2025 年 5 月 25 日（10 年）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
ペグイントロン®皮下 注用 50μg/0.5mL 用	6399420D1021	6399420D1021	116572202	620002418

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Poynard T et al. *Lancet*. 1998; 352: 1426-32.(PMID : 9807989)
- 2) Lindsay KL et al. *Hepatology*. 2001; 34: 395-403.(PMID : 11481625)
- 3) Manns MP et al. *Lancet*. 2001; 358: 958-65.(PMID : 11583749)
- 4) 飯野四郎 ほか. 臨床医薬. 2002; 18: 565-591.
- 5) 社内資料：国内臨床試験（2004年10月22日承認、CTD 2.7.6.9）
- 6) 熊田博光 ほか. 肝胆膵. 2006; 52: 645-63.
- 7) 熊田博光 ほか. 肝臓. 2012; 53: 803-13.
- 8) 社内資料：単回投与（2004年10月22日承認、CTD 2.7.2.2）
- 9) 社内資料：海外第 I 相試験（C/197-188）（2015年5月26日承認、CTD 2.7.6.2.3）
- 10) 社内資料：QT/QTc試験（P391）（2015年5月26日承認、CTD 2.7.6.2.7）
- 11) Eggermont AM et al. *Lancet*. 2008; 372: 117-26.(PMID : 18620949)
- 12) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（2015年5月26日承認、CTD 2.7.6.2.9）
- 13) Grace M et al. *J Interferon Cytokine Res*. 2001; 21: 1103-15.(PMID : 11798469)
- 14) 社内資料：作用機序（2004年10月22日承認、CTD 2.4.2.1）
- 15) 社内資料：抗ウイルス作用（2004年10月22日承認、CTD 2.4.2.1）
- 16) Stark GR et al. *Annu Rev Biochem*. 1998; 67: 227-64.(PMID : 9759489)
- 17) 社内資料：パーキットリンパ腫に対する *in vitro* 細胞増殖抑制作用（2004年10月22日承認、CTD 2.4.2.1）
- 18) Vyas K et al. *J Immunother*. 2003; 26: 202-11.(PMID : 12806274)
- 19) Walker CM. *Springer Semin Immunopathol*. 1997; 19: 85-98.(PMID : 9266633)
- 20) Gillespie D et al. *Tex Rep Biol Med*. 1981-82; 41: 37-42.(PMID : 6184826)
- 21) 社内資料：反復投与（2004年10月22日承認、CTD 2.7.2.2）
- 22) 社内資料：反復投与（2015年5月26日承認、CTD 2.7.2.2）
- 23) Glue P et al. *Hepatology*. 2000; 32: 647-53.(PMID : 10960463)
- 24) 社内資料：代謝と薬物相互作用（2015年5月26日承認、CTD 2.7.6.2.6）
- 25) 社内資料：分布・排泄（2004年10月22日承認、CTD 2.6.4.4）
- 26) 社内資料：代謝物（2004年10月22日承認、CTD 2.6.4.5）
- 27) 社内資料：排泄（2004年10月22日承認、CTD 2.6.4.6）
- 28) 社内資料：腎機能障害患者（2004年10月22日承認、CTD 2.7.2.2）
- 29) 社内資料：腎機能障害患者（2015年5月26日承認、CTD 2.7.6.2.5）
- 30) Gupta SK et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56: 131-4.(PMID : 12848786)
- 31) 社内資料：国内第 I 相試験（2015年5月26日承認、CTD 2.7.6.2.1）

2. その他の参考文献

- a) Brooker AJ et al.（社内資料）（P.44参照）
- b) Brooker AJ et al.（社内資料）（P.44参照）
- c) Liu R et al.（社内資料）（P.44参照）
- d) Takariki Y et al.（社内資料）（P.45参照）
- e) 厚生省薬務局. 医薬品副作用情報. 1993; 118: 168-172.（P.46参照）
- f) 大田健 ほか. 呼吸. 1994; 13: 1119-23.（P.46参照）

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とおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

○リバビリンとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

(1) 血中 HCV RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

○リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

○悪性黒色腫における術後補助療法

6. 用法及び用量

〈C型慢性肝炎〉

リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合

リバビリンと併用すること。

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

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

〈C型代償性肝硬変〉

リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合

リバビリンと併用すること。

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回 1.0μg/kgを週1回皮下投与する。

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

〈悪性黒色腫〉

通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として、8週目までは1回 6μg/kgを週1回、9週目以降は1回 3μg/kgを週1回、皮下投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

[C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変]

2004年1月現在、世界68カ国で発売されている。

主な国における販売承認取得等の状況

国名	販売名	適応症	リバビリンとの併用承認取得日
アメリカ	PEG-Intron	C型慢性肝炎	2001年8月7日
カナダ	Unitron Peg	C型慢性肝炎	2000年10月20日
イギリス	PEGINTRON Viraferonpeg	C型慢性肝炎	2001年3月26日
フランス	Viraferonpeg	C型慢性肝炎	2001年3月26日
ドイツ	PegIntron	C型慢性肝炎	2001年3月26日
イタリア	PegIntron	C型慢性肝炎	2001年3月26日

X II. 参考資料

2019 年 1 月改訂米国添付文書

国名	アメリカ				
会社名	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.				
販売名	PEGINTRON [®] (peginterferon alfa-2b) injection, for subcutaneous use				
剤形・規格	皮下注用凍結乾燥製剤 ・ Single-use vial (with 5mL diluent) : 50μg/0.5mL, 80μg/0.5mL, 120μg/0.5mL, 150μg/0.5mL ・ Single-use pre-filled pens : 50μg/0.5mL, 80μg/0.5mL, 120μg/0.5mL, 150μg/0.5mL				
発売年	2001 年				
効能又は効果	・ REBETOL [®] (ribavirin)との併用 代償性肝疾患患者（3 歳以上）での C 型慢性肝炎 (CHC) 次の患者では、1 コースの治療で奏効しなかった後に再治療によりベネフィットが得られる可能性は低くなる：前治療で無効であった患者、前治療でペグインターフェロン治療を行った患者、著明な架橋線維化または肝硬変のある患者、ジェノタイプ 1 型感染患者。 ・ 単独療法 インターフェロン アルファ未治療の代償性肝疾患でレベトールが禁忌又は不耐性の C 型慢性肝炎患者（18 歳以上）				
用法及び用量	PegIntron は皮下投与すること。				
		PegIntron [®] 用量(成人)	PegIntron [®] 用量(小児)	REBETOL [®] 用量(成人)	REBETOL [®] 用量(小児)
	PegIntron [®] / REBETOL [®] 併用療法	1.5μg/kg/週	60μg/m ² /週	800-1400mg/日、 食後に経口投与	15mg/kg/日、 分 2 で食後に 経口投与
副作用によって又は腎機能障害のある患者では減量が推奨される。					

〔悪性黒色腫〕

ペグインターフェロンアルファ-2b 製剤は、2014 年 7 月現在、悪性黒色腫の治療薬としては米国を含む 8 カ国で承認されている。

国名	販売名	承認年月日	効能・効果	用法・用量
米国	SYLATRON	2011 年 3 月 29 日	顕微鏡的／肉眼的リンパ節転移を有するメラノーマに対しリンパ節郭清を含む完全外科的切除を実施後 84 日以内の患者に対する術後補助療法	6µg/kg/週を 8 回皮下投与した後、3µg/kg/週を最長 5 年間皮下投与。

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

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

9.5 妊婦

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠アカゲザルにインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）の750、1,500、3,000万国単位/kg/日を投与したところ、1,500万国単位/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。

〈悪性黒色腫〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠アカゲザルにインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）の750、1,500、3,000万国単位/kg/日を投与したところ、1,500万国単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）においても同様に流産の可能性が否定できないため。

9.6 授乳婦

〈C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変〉

本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。

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

〈悪性黒色腫〉

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

（注）IFN α -2b製剤は承認整理済である。

（参考情報）

・FDA分類：該当なし。

FDAは2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類（A/B/C/D/Xの表記：旧カテゴリー）を記述型の記載に変更したため。

米国添付文書（2019年1月）の記載内容
8.1 Pregnancy Risk Summary PEGINTRON® may be used in combination with ribavirin. If PEGINTRON® is administered with ribavirin, the combination regimen is contraindicated in pregnant women and men whose female partners are pregnant because ribavirin may cause birth defects and death of the unborn child. Refer to the ribavirin prescribing information for more information on use during pregnancy. Based on findings from animal studies, PEGINTRON® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Available human data with PEGINTRON® use in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, administration of interferon to rhesus monkeys beginning from the onset of organogenesis resulted in increased abortion and premature infant death (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage is 2-4% and 15-20%, respectively. Data Animal Data In an embryo-fetal development study, rhesus monkeys received nonpegylated interferon alfa-2b daily by intramuscular injection during and past the period of organogenesis (Gestation Days 20-80). Nonpegylated interferon alfa-2b was abortifacient at 15 and 30 million international units (IU)/kg (estimated human equivalent of 5 and 10 million IU/kg, based on body surface area). 8.2 Lactation Risk Summary PEGINTRON® may be used in combination with ribavirin. If PEGINTRON® is administered with ribavirin, breastfeeding is not recommended because of the potential for serious adverse reactions from ribavirin in the breastfed infant. There are no data on the presence of PEGINTRON® in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Nonpegylated interferon alfa 2-b is present in human milk at low levels. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PEGINTRON® and any potential adverse effects on the breastfed infant from PEGINTRON or from the underlying maternal condition. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential PEGINTRON may be used in combination with ribavirin. If PEGINTRON® is administered with ribavirin, the information for ribavirin regarding pregnancy testing, contraception, and infertility also applies to this combination regimen. Refer to ribavirin prescribing information for additional information. Pregnancy Testing Verify pregnancy status in women of reproductive potential prior to initiating PEGINTRON®. Contraception PEGINTRON® may cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PEGINTRON® and for at least 10 days after the final dose. Infertility Females Based on animal fertility studies conducted in female cynomolgus monkeys, PEGINTRON® may impair human fertility. These effects were shown to be reversible.

X II. 参考資料

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3(2018 年 6 月)

参考：分類の概要

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

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) 小児等に関する記載

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 1 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of PEGINTRON® in pediatric patients below the age of 3 years have not been established. Long-term follow-up data in pediatric subjects indicates that PEGINTRON® in combination with ribavirin may induce a growth inhibition that results in reduced height in some patients.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

