

■ 悪性黒色腫における術後補助療法

適正使用ガイド

この適正使用ガイドは、悪性黒色腫における術後補助療法に対してペグイントロン®を安全かつ適正に使用していただくために、症例選択、投与方法、治療前、治療中の注意事項、注意を要する副作用とその対策などについて解説しています。

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）

ペグインターフェロン α -2b製剤

薬価基準収載

ペグイントロン®

皮下注用 **50** μ g/0.5mL用

注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え） **PegIntron®**

悪性黒色腫
における
術後補助療法

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]

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

適正使用に関するお願い

ペグイントロン®(以下、本剤)は、旧シェリング・プラウ社(現Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.)で開発され、C型慢性肝炎の治療薬として2000年に欧州で承認され、2014年7月現在、米国を含む108の国や地域で承認されています。また、本剤は、B型慢性肝炎、C型代償性肝硬変並びに種々のがん患者を対象に開発が進められてきましたが、ステージⅢの悪性黒色腫患者に対する本剤の有効性を検証した大規模第Ⅲ相無作為化比較試験(EORTC18991試験)の成績をもとに、悪性黒色腫の術後補助療法として、2009年にスイス及びリヒテンシュタイン(商標名CYLATRON®※)で承認され、2014年7月時点で米国を含む8カ国で承認されています。

国内では、C型慢性肝炎の治療薬として2004年に承認され、その後2011年にC型代償性肝硬変の追加適応を取得しました。また、EORTC18991試験と、ステージⅡ又はⅢの悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅰ相試験(P370試験)の成績をもとに、2015年5月に、悪性黒色腫の術後補助療法としての追加適応を取得しました。

本剤の国内における悪性黒色腫への使用経験は、現時点では非常に限られており、本剤投与による未知の副作用が発現する可能性があります。そこで、本剤の適正使用の推進と投与患者における安全性確保の一助としていただくため、「適正使用ガイド」を作成しました。本ガイドでは、重大な副作用とその対策、対象患者の選択などについて紹介しています。

本剤をご使用いただく前に、必ず最新の添付文書及びこの適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

※米国での販売名はSYLATRON™である

目次

副作用とその対処法	4
1. 注意を要する副作用とその対処法	
1) 抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動(精神神経障害)	
2) 心臓障害	
3) 眼障害	
4) 肝障害	
5) 甲状腺機能異常(内分泌障害)	
6) 血液毒性	
7) インフルエンザ様症状	
2. その他の重大な副作用	
3. 悪性黒色腫の術後補助療法で多く認められた有害事象	
4. 日本人患者で多く認められた有害事象	
臨床成績	17
1. 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)(海外データ)	
2. 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)の長期フォローアップ後の有効性解析(海外データ)	
3. 国内第Ⅰ相試験(P370試験)	
適正な患者選択	22
1. 対象患者	
2. 投与禁忌の患者	
3. 特定の背景を有する患者に関する注意	
投与にあたって	26
1. 用法及び用量	
2. 投与時の注意事項	
3. 投与初期の注意事項	
4. 投与中の注意事項	
参考文献	29
Drug Information	30

副作用とその対処法

1. 注意を要する副作用とその対処法

1) 抑うつ・うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動(精神神経障害)

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]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

11. 副作用

11.1 重大な副作用

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]

11.1.7 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]

解 説

- 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)において、特にうつ病の発現率が高く、ペグイントロン®群で57%(359/627例)でした。このうちGrade 3は6%(38/627例)、Grade 4は1%未満(1/627例)でした。

● 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)における発現状況

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	例数(%)					
	ペグイントロン®群(n=627)			観察群(n=629)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
精神障害	371 (59)	42 (7)	1 (<1)	161 (26)	2 (<1)	3 (<1)
うつ病	359 (57)	38 (6)	1 (<1)	153 (24)	2 (<1)	1 (<1)
不安	13 (2)	4 (1)	0	8 (1)	0	0
不眠症	15 (2)	1 (<1)	0	5 (1)	0	0
リビドー減退	10 (2)	0	0	0	0	0
錯乱状態	3 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	2 (<1)
パニック発作	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
激越	1 (<1)	0	0	0	0	0
多幸気分	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
幻覚	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
睡眠障害	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0

SOC : System Organ Class (器官別大分類)、PT : Preferred Term (基本語)

- 国内第Ⅰ相試験(P370試験)では、不眠症が2例で報告(非重篤)されましたが、うつ病は報告されませんでした。

発現時期

- 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）で、ペグイントロン®群における重篤な精神神経障害の発現時期（範囲）の中央値は99日（2～1,128日）であり、既承認の効能・効果におけるペグイントロン®の投与期間である48週間を超えて新たに発現したGrade 3以上の精神神経障害は8例に認められました。

2) 心臓障害

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

11. 副作用

11.1 重大な副作用

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]

解 説

- 海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）では、心臓障害に関連する有害事象の発現率は、ペグイントロン®群の3%（19/627例）及び観察群の1%（7/629例）でした。そのうちGrade 3は、ペグイントロン®群で1%（5例）、観察群で1%未満（2例）、Grade 4は、ペグイントロン®群で1%（5例）に認められ（心筋梗塞2例、上室性不整脈、脚ブロック及び心室性頻脈各1例）、観察群で1%未満（3例）に認められました。

副作用とその対処法

● 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)における発現状況

MedDRA ver. 9.1、SOC/PT	例数(%)					
	ペグイントロン®群 (n=627)			観察群 (n=629)		
	All Grade	Grade 3	Grade 4	All Grade	Grade 3	Grade 4
心臓障害	19 (3)	5 (1)	5 (1)	7 (1)	2 (<1)	3 (<1)
上室性不整脈	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
心房細動	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
チアノーゼ	2 (<1)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	2 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
動悸	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
心嚢液貯留	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
頻脈	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
心室機能不全	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
徐脈	1 (<1)	0	0	0	0	0
脚ブロック	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
心筋虚血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (<1)	0	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
心室性頻脈	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
血管障害	32 (5)	4 (1)	4 (1)	33 (5)	5 (1)	1 (<1)
リンパ浮腫	11 (2)	0	0	20 (3)	1 (<1)	0
潮紅	4 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
ほてり	3 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
高血圧	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
リンパ嚢腫	2 (<1)	0	0	0	0	0
動脈疾患	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
循環虚脱	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0
血腫	1 (<1)	0	0	0	0	0
高血圧性クリーゼ	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
低血圧	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
起立性低血圧	1 (<1)	0	0	0	0	0
静脈炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
レイノー現象	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
出血性ショック	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0
血管炎	1 (<1)	0	0	0	0	0

SOC : System Organ Class (器官別大分類)、PT : Preferred Term (基本語)

- 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)で報告された悪性腫瘍以外の理由による死亡例のうち、ペグイントロン®群の5例及び観察群の3例は心血管系疾患による死亡でした。ペグイントロン®群の5例のうち2例は治験期間中又は試験中止後30日以内に心筋梗塞、心血管系疾患により死亡しました。他の3例は投与終了後の生存確認期間の死亡でした。
- 国内第Ⅰ相試験(P370試験)では、心血管系有害事象はみられませんでした。

3) 眼障害

11. 副作用

11.1 重大な副作用

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]

解 説

- 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)では、眼障害の有害事象はペグイントロン®群で4%(26例)、観察群で2%(13例)にみられました。このうちペグイントロン®群で視覚障害が3例、視力低下が1例、網膜静脈血栓症が1例に認められました。網膜静脈血栓症はGrade 3で、Grade 4の事象は認められませんでした。この他Grade 1の網膜症が1例にみられました。
- 治験中止に至った眼障害がペグイントロン®群の5例でみられました。
- 国内第Ⅰ相試験(P370試験)では、眼障害の有害事象は6例に認められました。これらのうち2例がGrade 1の網膜症であり、治験薬の投与中止により回復が認められました。また、本試験では用量制限毒性(dose limiting toxicity ; DLT)に該当するGrade 1の網膜症1例が認められました。

副作用とその対処法

4) 肝障害

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

2.5 非代償性肝疾患の患者

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.2 骨髓機能抑制、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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

11. 副作用

11.1 重大な副作用

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]

解 説

- 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)では、ALT増加及びAST増加の有害事象の発現率は、ペグイントロン®群の75%(468/627例)及び観察群の24%(154/629例)でした。そのうちGrade 3又は4は、ペグイントロン群で10%(63/627例)及び観察群で1%(6/629例)に認められました。
- 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りますので投与しないでください。
- 国内第Ⅰ相試験(P370試験)では、ALT増加及びAST増加が各8例に認められました。これらのうちGrade 3のALT増加、AST増加が各2例であり、治験薬の投与中止により回復が認められました。

5) 甲状腺機能異常(内分泌障害)

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

9.1.9 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]

11. 副作用

11.1 重大な副作用

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]

11.1.10 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]

解 説

- ペグイントロン®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ます。
- 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)では、甲状腺機能低下症がペグイントロン®群の4例(1%)、甲状腺機能亢進症が6例(1%)で認められました。
- 国内第Ⅰ相試験(P370試験)では、甲状腺機能異常の有害事象は報告されませんでした。

副作用とその対処法

6) 血液毒性

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

11. 副作用

11.1 重大な副作用

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、7.10、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)

骨髄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]

解 説

- 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)で報告された血液学的検査値の異常のうち発現率の高い事象は、好中球数減少が80%(493/620例)、白血球数減少が62%(384/623例)、血小板数減少が50%(310/623例)、ヘモグロビン減少が49%(300/608例)で、多くの臨床検査値異常はGrade 2以下でした^{注2)}。
- 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)でGrade 3又は4の血液学的検査値の異常は、好中球数減少でGrade 3が26%(163/620例)、Grade 4への悪化は1%(8/620例)で、白血球数減少では、Grade 3が9%(59/623例)、Grade 4は1%未満(1/623例)でした。血小板数減少及びヘモグロビン減少では、Grade 3が各1%(5例)であり、Grade 4は認められませんでした^{注2)}。

注2) 各臨床検査項目のベースライン値及びその後に最も悪化した値の2ポイントの差をグレード化し、血液学的有害事象として集計しています。そのため、母数はベースライン値及びその後の臨床検査値の2ポイントが測定されている患者が必須となります。上記2ポイントのうち、どちらかが欠測している患者は母数に含めず集計されているため、母数が異なっております。

- 国内第Ⅰ相試験(P370試験)においても血液毒性の有害事象が多く認められ、好中球数減少及び白血球数減少は9例全例で認められました。また、血小板数減少は55.6%(5/9例)、貧血は22.2%(2/9例)でみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定されませんでした。このうちGrade 3以上は好中球数減少が77.8%(7/9例)、白血球数減少が22.2%(2/9例)であり、Grade 4の事象は認められませんでした。また、血液毒性による治験中止例は認められていません。

7) インフルエンザ様症状

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。

解 説

- 海外臨床試験及び市販後の安全性情報から、本剤の投与初期にはインフルエンザ様症状の発現が知られています。
- 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)では、ペグイントロン[®]群で発熱72.4%(454/627例)、悪寒59.8%(375/627例)、筋痛64.9%(407/627例)、関節痛48.8%(306/627例)、疲労91.7%(575/627例)、頭痛68.1%(427/627例)が発現しました。そのうち重篤な有害事象は、発熱2.9%(18/627例)、悪寒0.3%(2/627例)、筋痛1.9%(12/627例)、関節痛1.1%(7/627例)、疲労6.4%(40/627例)、頭痛1.9%(12/627例)でした。

● 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)における発現状況

MedDRA ver.9.1、SOC/PT	例数(%) (n=627)		
	ALL Grade	Grade3/4	重篤な有害事象
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	575 (91.7)	97 (15.5)	40 (6.4)
発熱	454 (72.4)	24 (3.8)	18 (2.9)
悪寒	375 (59.8)	9 (1.4)	2 (0.3)
神経系障害			
頭痛	427 (68.1)	24 (3.8)	12 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害			
筋痛	407 (64.9)	23 (3.7)	12 (1.9)
関節痛	306 (48.8)	18 (2.9)	7 (1.1)

SOC：System Organ Class (器官別大分類)、PT：Preferred Term (基本語)

- 国内第Ⅰ相試験(P370試験)では、発熱100%(9/9)、悪寒66.7%(6/9例)、筋肉痛55.6%(5/9例)、関節痛88.9%(8/9例)、疲労44.4%(4/9例)、頭痛55.6%(5/9例)が発現しました。そのうち重篤な有害事象は認められませんでした。

副作用とその対処法

2. その他の重大な副作用

以下の副作用のうち、海外報告又はインターフェロン アルファ -2b (遺伝子組換え) とリバビリンの併用により発現した副作用については頻度不明としました。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) における頻度です。悪性黒色腫に対する国内第I相試験 (P370試験) では例数が9例と少数であり頻度の算出に適さないため、頻度を算出していないこと、また海外第III相試験 (EORTC18991試験) では有害事象と本剤の因果関係の情報を収集していないことから、悪性黒色腫における副作用としての頻度はすべて不明です。

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。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお、他のインターフェロン アルファ製剤において、間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため、併用を避けること。

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。

急性腎障害等の重篤な腎障害 (頻度不明) :

定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

ショック (頻度不明) :

観察を十分に行い、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。

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) :

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。

呼吸困難 (10%以上)、喀痰増加 (5~10%未満) :

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。

脳出血 (1%未満) :

脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

脳梗塞(1%未満)：

脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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。

**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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

横紋筋融解症(頻度不明)：

横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK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。

副作用とその対処法

3. 悪性黒色腫の術後補助療法で多く認められた有害事象

ペグイントロン®は、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の効能・効果を有します。本項では、これら既承認の効能・効果で認められた有害事象と比較して、悪性黒色腫の術後補助療法において高率に認められた有害事象を記載します。

1) C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(34試験)と悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)で30%以上の差が認められた有害事象

C型代償性肝硬変患者と比較して悪性黒色腫患者で発現率が30%以上高い有害事象は、疲労、悪寒、注射部位反応、うつ病、ALT増加、剥脱性発疹、AST増加でした。

SOC/PT	例数 (%)			
	34試験 (n=33) MedDRA ver. 13.0		EORTC18991試験 (n=627) MedDRA ver. 9.1	
	ALL Grade	Grade 3以上	ALL Grade	Grade 3以上
全身障害および投与局所様態				
疲労	0	0	575 (91.7)	97 (15.5)
悪寒	0	0	375 (59.8)	9 (1.4)
注射部位反応	0	0	374 (59.6)	10 (1.6)
倦怠感	27 (81.8)	0	3 (0.5)	2 (0.3)
注射部位紅斑	12 (36.4)	0	0	0
臨床検査				
ALT増加	13 (39.4)	0	468 (74.6)	63 (10.0)
AST増加	14 (42.4)	0	468 (74.6)	63 (10.0)
血中ビリルビン増加	15 (45.5)	0	82 (13.1)	4 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (39.4)	0	45 (7.2)	24 (3.8)
ヘモグロビン減少	27 (81.8)	0	26 (4.1)	4 (0.6)
ヘマトクリット減少	26 (78.8)	0	9 (1.4)	0
好中球数減少	31 (93.9)	9 (27.3)	2 (0.3)	2 (0.3)
赤血球数減少	28 (84.8)	0	2 (0.3)	0
血小板数減少	25 (75.8)	2 (6.1)	1 (0.2)	0
白血球数減少	31 (93.9)	3 (9.1)	1 (0.2)	0
ヒアルロン酸増加	31 (93.9)	0	0	0
リンパ球数減少	31 (93.9)	0	0	0
臨床検査異常	26 (78.8)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	20 (60.6)	0	0	0
網状赤血球百分率増加	18 (54.5)	0	0	0
血中アミラーゼ増加	11 (33.3)	0	0	0
好塩基球数増加	10 (30.3)	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	10 (30.3)	0	0	0
好酸球数増加	10 (30.3)	0	0	0
精神障害				
うつ病	1 (3.0)	0	359 (57.3)	39 (6.2)
不眠症	16 (48.5)	0	15 (2.4)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害				
剥脱性発疹	0	0	215 (34.3)	8 (1.3)
発疹	13 (39.4)	0	0	0

SOC : System Organ Class (器官別大分類)、PT : Preferred Term (基本語)

2) 慢性C型肝炎患者を対象とした製造販売後調査と 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)で 30%以上の差が認められた有害事象

慢性C型肝炎患者と比較して悪性黒色腫患者で発現率が30%以上高い有害事象は、疲労、ALT増加、AST増加、頭痛、食欲不振、筋痛、悪心、悪寒、注射部位反応、うつ病、関節痛、発熱、味覚異常、剥脱性発疹、下痢、浮動性めまいでした。

SOC/PT	EORTC18991試験 (n=627) MedDRA ver. 9.1		製造販売後調査 (n=1,649) MedDRA ver. 15.0	
	例数	%	例数	%
胃腸障害				
悪心	392	62.5	76	4.6
下痢	217	34.6	55	3.3
全身障害および投与局所様態				
疲労	575	91.7	8	0.5
発熱	454	72.4	400	24.3
悪寒	375	59.8	11	0.7
注射部位反応	374	59.6	4	0.2
臨床検査				
AST増加	468	74.6	80	4.9
ALT増加	468	74.6	0	0
ヘモグロビン減少	26	4.1	624	37.8
好中球数減少	2	0.3	639	38.8
白血球数減少	1	0.2	853	51.7
血小板数減少	1	0.2	618	37.5
代謝および栄養障害				
食欲不振	417	66.5	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋痛	407	64.9	0	0
関節痛	306	48.8	85	5.2
神経系障害				
頭痛	427	68.1	123	7.5
味覚異常	232	37.0	24	1.5
浮動性めまい	215	34.3	32	1.9
精神障害				
うつ病	359	57.3	5	0.3
皮膚および皮下組織障害				
剥脱性発疹	215	34.3	0	0

SOC: System Organ Class (器官別大分類)、PT: Preferred Term (基本語)

副作用とその対処法

4. 日本人患者で多く認められた有害事象

ペグイントロン®は、海外第Ⅲ相試験 (EORTC18991試験) と国内第Ⅰ相試験 (P370試験) の成績をもとに、悪性黒色腫における術後補助療法の効能・効果が承認されました。本項では、外国人患者に比べて、日本人患者で高率に認められた有害事象を記載します。

1) 外国人患者 (海外第Ⅲ相試験) と日本人患者 (国内第Ⅰ相試験) で発現率の差が認められた有害事象

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が30%以上高い有害事象は、口内炎、上気道感染、関節痛、高トリグリセリド血症、体重減少、血小板数減少、倦怠感、好中球数減少及び白血球数減少でした。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高いGrade 3以上の有害事象は、ALT増加、AST増加、好中球数減少、白血球数減少及び高トリグリセリド血症でした。

● 発現率に30%以上の差が認められた有害事象

SOC/PT	EORTC18991試験 (n=627) MedDRA ver.9.1		P370試験† (n=9) MedDRA ver.16.1	
	例数	%	例数	%
精神障害				
うつ病	359	57.3	0	0
全身障害および投与局所様態				
疲労	575	91.7	4	44.4
倦怠感	3	0.5	6	66.7
皮膚および皮下組織障害				
剥脱性発疹	215	34.3	0	0
胃腸障害				
口内炎	13	2.1	3	33.3
感染症および寄生虫症				
上気道感染	3	0.5	3	33.3
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	306	48.8	8	88.9
代謝および栄養障害				
高トリグリセリド血症	0	0	4	44.4
臨床検査				
体重減少	53	8.5	5	55.6
好中球数減少	2	0.3	9	100
白血球数減少	1	0.2	9	100
血小板数減少	1	0.2	5	55.6

† : P370試験はデータカットオフ日2014年11月30日時点のデータを用いて集計した。
SOC : System Organ Class (器官別大分類)、PT : Preferred Term (基本語)

● 発現率に10%以上の差が認められたGrade 3以上の有害事象

SOC/PT	EORTC18991試験 (n=627) MedDRA ver.9.1		P370試験† (n=9) MedDRA ver.16.1	
	例数	%	例数	%
臨床検査				
ALT増加	63	10.0	2	22.2
AST増加	63	10.0	2	22.2
好中球数減少	2	0.3	7	77.8
白血球数減少	0	0	2	22.2
代謝および栄養障害				
高トリグリセリド血症	0	0	2	22.2

† : P370試験はデータカットオフ日2014年11月30日時点のデータを用いて集計した。
SOC : System Organ Class (器官別大分類)、PT : Preferred Term (基本語)

臨床成績

1. 海外第Ⅲ相試験 (EORTC18991試験) (海外データ)¹⁾

試験概要

目的 完全切除後のステージⅢ(顕微鏡的又は肉眼的リンパ節転移陽性)の悪性黒色腫患者に対して、術後補助療法としてペグイントロン[®]を投与した際の有効性、安全性を観察群と比較して検討する。

試験デザイン 無作為化、非盲検、多施設共同第Ⅲ相試験

対象 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

投与方法 導入期(8週間)としてペグイントロン[®]6 μ g/kg週1回、続いて維持期としてペグイントロン[®]3 μ g/kg週1回、最長5年間皮下投与を行った。ペグイントロン[®]の投与量はECOG PSスコアが0から1に維持されるように適宜減量した。フォローアップ期間3.8年(中央値)。

主要評価項目[†] 無遠隔転移生存期間(DMFS)

主な副次的評価項目[†] 無再発生存期間(RFS)、全生存期間(OS)

[†]：本試験の主要評価項目は、開始時点では独立評価委員会判定に基づくDMFSと設定されたが、DMFSよりも局所治療の介入の影響を受けないRFSが有効性の指標としてより適切であると判断され、DMFSからRFSに変更された。

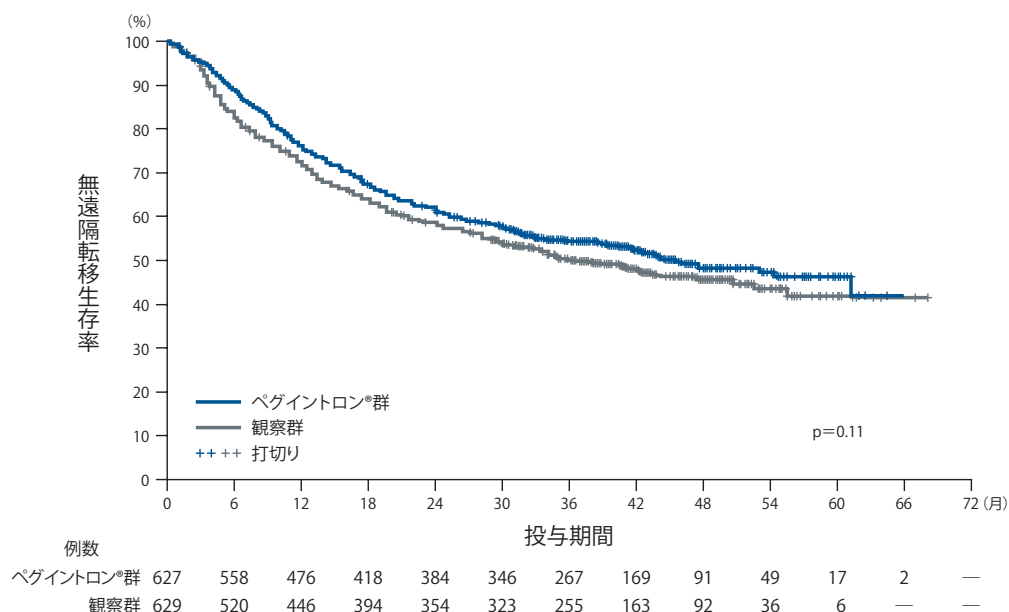
※本試験では、50 μ g/0.5mL用、100 μ g/0.5mL用及び150 μ g/0.5mL用バイアルとの生物学的同等性が示されていない300 μ g/0.5mL用及び600 μ g/0.5mL用バイアルが主に使用された。
海外規格と比較して国内規格を投与した際、本薬の曝露量が高値を示す可能性がある。

有効性

無遠隔転移生存期間(distant metastasis-free survival; DMFS)

ペグイントロン[®]群は、統計学的に有意な無遠隔転移生存期間の延長は認められませんでした(HR=0.88、95%CI=0.75~1.03、p=0.11、未調整ログランク検定)。

● 無遠隔転移生存期間のKaplan-Meier曲線 (Months、ITT集団) (EORTC18991試験)



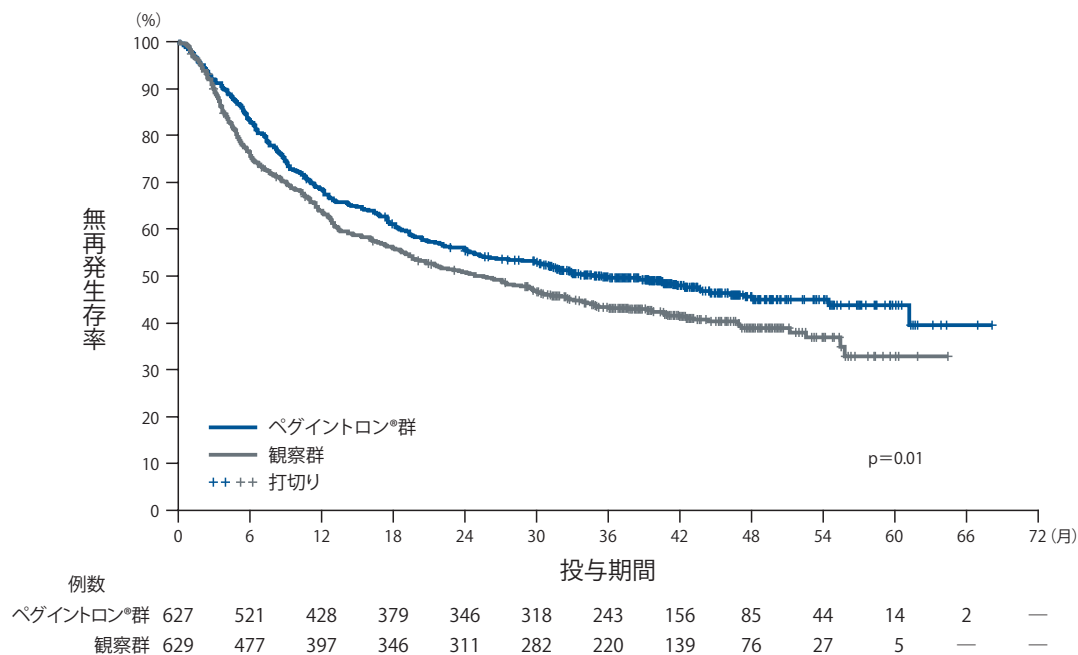
臨床成績

無再発生存期間 (recurrence-free survival; RFS)

ペグイントロン®群は、観察群と比較して、再発又は死亡リスクを18%低下し、統計学的有意差が認められました (HR = 0.82、95%CI = 0.71~0.96、p = 0.01、未調整ログランク検定)。

RFSの中央値は、観察群と比較しペグイントロン®群で9.2ヵ月延長しました。

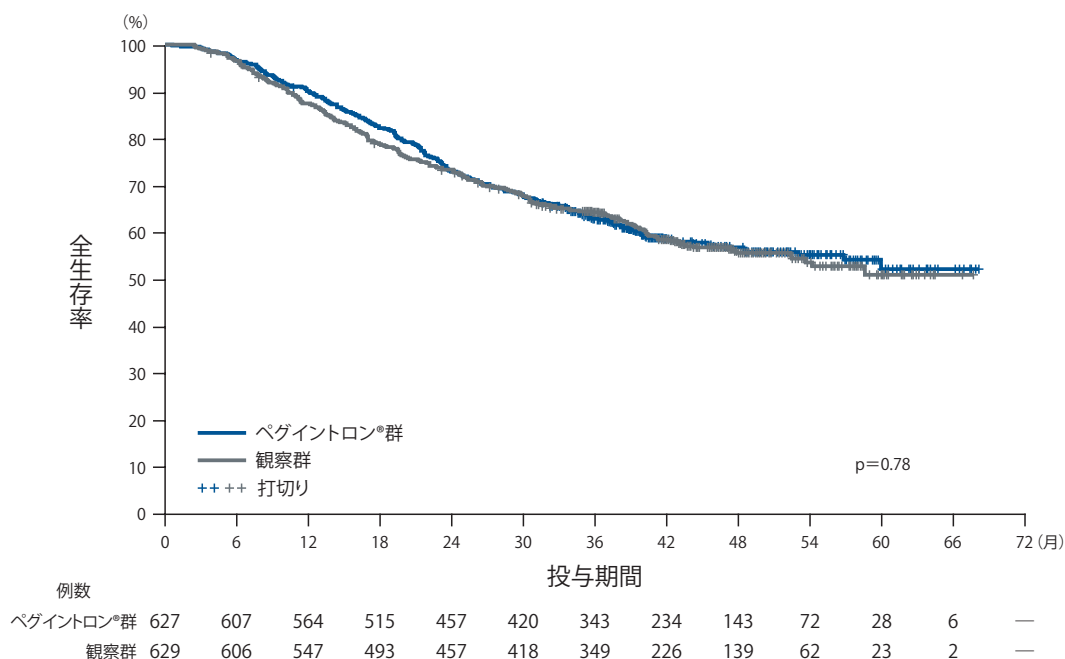
● 無再発生存期間のKaplan-Meier曲線 (Months、ITT集団) (EORTC18991試験)



全生存期間 (overall survival; OS)

ペグイントロン®群は、統計学的に有意な死亡リスクの低減は認められませんでした (HR=0.98、95%CI=0.82～1.16、p=0.78、未調整ログランク検定)。

● 全生存期間のKaplan-Meier曲線 (Months、ITT集団) (EORTC18991試験)



安全性

ペグイントロン®群の627例中608例に、観察群の629例中495例に有害事象が認められました。ペグイントロン®群で発現率50%以上の有害事象は、疲労が92% (575例)、ALT増加が75% (468例)、AST増加が75% (468例)、発熱が72% (454例)、頭痛が68% (427例)、食欲不振67% (417例)、筋痛65% (407例)、悪心63% (392例)、悪寒60% (375例)、注射部位反応60% (374例) 及びうつ病57% (359例) でした。

Grade 3又は4の有害事象は、ペグイントロン®群で48% (303/627例)、観察群で16% (103/629例) に認められました。5%以上に発現したGrade 3又は4の有害事象は、ペグイントロン®群で疲労が15% (97例)、ALT増加が10% (63例)、AST増加が10% (63例)、うつ病が6% (39例) でした。

※本剤の投与初期にはインフルエンザ様症状の発現が知られているため、本試験ではペグイントロン®の初回投与30分前にアセトアミノフェン (500～1000mg) を経口投与することを推奨し、必要に応じてアセトアミノフェンの投与 (500～650mgを4～6時間おきに経口投与) を継続するとした。

2. 海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験)の 長期フォローアップ後の有効性解析(海外データ)²⁾

試験概要

※

目的

海外第Ⅲ相試験(EORTC18991試験、フォローアップ期間3.8年(中央値))の後の、長期有効性を解析する(フォローアップ期間7.6年(中央値))。

※対象・投与方法等は17ページ参照

有効性

無遠隔転移生存期間(distant metastasis-free survival; DMFS)

主解析(EORTC18991試験)で、ペグイントロン®群では観察群と比較してDMFSにおける統計学的に有意な治療効果は認められませんでした。長期有効性解析でも同様に、有意差は認められませんでした(HR=0.93、95%CI=0.81~1.07、p=0.33、ログランク検定)。

無再発生存期間(recurrence-free survival; RFS)

主解析(EORTC18991試験)で、ペグイントロン®群では観察群と比較してRFSにおける有意な延長が認められましたが、長期有効性解析では、有意差は認められませんでした(HR=0.87、95%CI=0.76~1.00、p=0.055、ログランク検定)。

全生存期間(overall survival; OS)

主解析(EORTC18991試験)で、ペグイントロン®群では観察群と比較してOSにおける統計学的に有意な治療効果は認められませんでした。長期有効性解析でも同様に、有意差は認められませんでした(HR=0.96、95%CI=0.82~1.11、p=0.57、ログランク検定)。

安全性

Grade 3の有害事象はペグイントロン®群で57%(348/608例)、観察群で13%(77/613例)であり、Grade 4の有害事象はペグイントロン®群で8%(49/608例)、観察群で4%(23/613例)でした。ペグイントロン®群で多く認められたGrade 3又は4の有害事象は、疲労(16%)、肝毒性(11%)、うつ病(7%)でした。

3. 国内第I相試験(P370試験)³⁾

試験概要

目的	ステージII又はIIIと診断された日本人悪性黒色腫患者に対して、術後補助療法としてペグイントロン®を投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照第I相臨床試験
対象	リンパ節転移切除後のステージII又はIIIの悪性黒色腫患者9例
投与方法	ペグイントロン®6μg/kgを週1回8週間(導入期)皮下投与し、その後維持期として3μg/kgを週1回最長252週間皮下投与した(フォローアップ期間189日(中央値))。
評価項目	安全性、薬物動態、有効性

有効性

9例中1例において、投与開始後に所属リンパ節転移及び遠隔転移が認められました。その他の患者に再発及び遠隔転移は認められませんでした(悪性黒色腫効能追加申請時点、フォローアップ期間189日(中央値))。

安全性

ペグイントロン®6μg/kgを週1回投与された9例のうち、2例に用量制限毒性(dose limiting toxicity ; DLT)が認められました。1例においてはGrade 3のALT増加及びAST増加が、もう1例ではGrade 3のALT増加及びGrade 1の網膜症が認められました。全投与期間で、9例全例に副作用が発現しましたが、重篤な副作用はみられませんでした。副作用により試験を中止した患者は4例(導入期2例、維持期2例)で、死亡例はみられませんでした。

※本剤の投与初期にはインフルエンザ様症状の発現が知られているため、本試験ではペグイントロン®の初回投与30分前にアセトアミノフェン(500~1000mg)を経口投与することを推奨し、必要に応じてアセトアミノフェンの投与(500~650mgを4~6時間おきに経口投与)を継続とした。インフルエンザ様症状が認められた場合は、アセトアミノフェンの予防投与と同様に、治療期間中の非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)の使用及び水分補給を可能とした。

適正な患者選択

1. 対象患者

本剤の投与対象は、ステージⅢの悪性黒色腫で、病変の完全切除後の患者です。

4. 効能又は効果 (抜粋)

○ 悪性黒色腫における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈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。

AJCC分類 (病理病期分類) (2009年)

病期 (ステージ)	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b, T2a	N0	M0
IIA	T2b, T3a	N0	M0
IIB	T3b, T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a-4a	N1a, N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a, N2a	M0
	T1-4a	N1b, N2b, N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b, N2b, N2c	M0
	AnyT	N3	M0
IV	AnyT	AnyN	M1

皮膚悪性黒色腫のTNM分類

T分類	Tumor thickness	潰瘍の状態／細胞分裂
Tis	適応しない	
T1	≤1mm	a: 潰瘍がなく、かつ細胞分裂数が<1/mm ² b: 潰瘍がある、または細胞分裂数が>1/mm ²
T2	1.01~2.0mm	a: 潰瘍なし b: 潰瘍あり
T3	2.01~4.0mm	a: 潰瘍なし b: 潰瘍あり
pT4	>4.0mm	a: 潰瘍なし b: 潰瘍あり
N分類	転移リンパ節数の数	リンパ節転移の量
N0	所属リンパ節転移なし	
N1	1個のリンパ節	a: 顕微鏡的転移 b: 臨床的転移
N2	2~3個のリンパ節	a: 顕微鏡的転移 b: 臨床的転移 c: リンパ節転移を伴わないin-transit転移または衛星病巣
N3	4個以上のリンパ節転移、互いに癒合したリンパ節転移、リンパ節転移を伴うin-transit転移または衛星病巣	
M分類	遠隔転移の部位	血清LDH (lactate dehydrogenase) 値
M0	遠隔転移なし	適応しない
M1a	遠隔の皮質、皮下またはリンパ節転移	正常
M1b	肺転移	正常
M1c	その他の臓器転移	正常
	すべての遠隔転移	上昇

注: 顕微鏡的転移 (センチネルリンパ節生検で診断)

2. 投与禁忌の患者

本剤やインターフェロン製剤、ワクチン等生物学的製剤に過敏症のある患者、小柴胡湯投与中の患者、自己免疫性肝炎の患者、非代償性肝疾患の患者には禁忌となっています。

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

3. 特定の背景を有する患者に関する注意

本剤を次のような患者に使用するときは、慎重に投与してください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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14 g/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]

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50 mL/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]

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]

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、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）においても同様に流産の可能性が否定できないため、リバビリンにおいて、動物試験で催奇形性作用（ラット及びウサギ：1 mg/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、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）においても同様に流産の可能性が否定できないため。

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。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

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]

(注) インターフェロン アルファ -2b製剤は承認整理済である。(以下同様)

投与にあたって

1. 用法及び用量

推奨投与量

本剤は患者の体重に応じた必要量を投与する必要があります。
また、投与8週目までと、その後9週目以降で、推奨される投与量が異なります。

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈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 (μ g)			
	6 μ g/kg	3 μ g/kg	2 μ g/kg	1 μ g/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 (μ g)
0.1	10
0.2	20
0.3	30
0.4	40
0.5	50

減量基準

投与中は、血液検査の値などを観察し、投与量の調節や休薬を検討する必要があります。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈悪性黒色腫〉

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	Grade 3 ^注 の場合	Grade 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。
	Grade 4 ^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。

他の抗悪性腫瘍剤を併用する患者、腎機能障害患者に対する投与量

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されていません。中等度以上の腎機能障害患者では、開始投与量を含めて本剤の投与量の減量を考慮してください。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈悪性黒色腫〉

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。

投与にあたって

2. 投与時の注意事項

本剤は皮下に注射してください。

投与時は同一部位への反復注射は行わないようにしてください。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、部位を変えて注射してください。

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。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。

3. 投与初期の注意事項

本剤の投与初期において、一般に発熱などのインフルエンザ様症状がみられます。その程度は個人差が著しいですが、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してください。

海外第Ⅲ相試験（EORTC18991試験）及び国内第Ⅰ相試験（P370試験）のいずれの試験においても、インターフェロン製剤の特徴的な副作用であるインフルエンザ様症状の軽減の目的で、ペグイントロン®の初回投与30分前にアセトアミノフェン（500～1000mg）を経口投与することを推奨し、必要に応じてアセトアミノフェンの投与（500～650mgを4～6時間おきに経口投与）を継続することとしました。また、国内第Ⅰ相試験（P370試験）では、インフルエンザ様症状が認められた場合は、アセトアミノフェンの予防投与と同様に、治療期間中の非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）の使用及び水分補給を可能としました。

4. 投与中の注意事項

本剤投与中は、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、心電図 (ECG)、バイタルサイン、ECOG PS及び身体所見などの検査を定期的に行い、次のような副作用の発現に注意してください。

定期検査時に注意する副作用

- 骨髄機能抑制、肝機能障害等
- 間質性肺炎
- 貧血、無顆粒球症、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少、再生不良性貧血、汎血球減少
- 自己免疫現象
- 溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)
- 糖尿病
- 肝障害
- 腎障害
- 心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症
- 網膜症

海外第Ⅲ相試験 (EORTC18991試験) における臨床検査のスケジュール※

	投与前	投与開始後						
		2週	8週	3カ月	6カ月	12カ月	18カ月	24カ月
血液学的検査	○ 投与開始前 4週以内	○	○	○		○		○ その後 6カ月毎
生化学的検査	○ 投与開始前 4週以内	○	○	○		○	○	○ その後 6カ月毎
甲状腺機能検査	○ 投与開始前 4週以内			○	○	○	○	○ その後 6カ月毎

※ 国内第Ⅰ相試験 (P370試験) においては、血液学的検査及び生化学的検査は投与開始前と、投与開始後10週までは週に1回、その後12週時点で1回、16～52週では4週に1回、その後は3カ月に1回のペースで実施した。甲状腺機能検査は、投与開始前と、投与開始後9週、28週、52週時点と、その後投与開始後5年まで、6カ月に1回のペースで実施した。

参考文献

- 1) 海外第Ⅲ相試験 社内資料 (悪性黒色腫における術後補助療法 承認申請時 評価資料) .
- 2) Eggermont AM, et al. *J Clin Oncol* 2012 ;30(31):3810-3818.
- 3) 国内第Ⅰ相試験 社内資料 (悪性黒色腫における術後補助療法 承認申請時 評価資料) .

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）
ペグインターフェロンα-2b製剤

薬価基準収載

ペグイントロン®

皮下注用 50_{μg}/0.5mL用

注射用ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え) PegIntron®

2021年4月改訂(第2版)

日本標準商品分類番号 876399

皮下注用50	
承認番号	21600AMY00134000
薬価収載	2004年12月
販売開始	2004年12月
国際誕生	2000年5月
効能追加	2015年5月

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存 有効期間：3年

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]

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名			ペグイントロン®皮下注用 50 _{μg} /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	74 _{μg}
		日本薬局方「注射用水」0.7mLに溶解した溶液 0.5mL中に含まれる量	50 _{μg}
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 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。

3.2 製剤の性状

本剤は白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる注射剤である。
溶解後溶液

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

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

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10³ IU/mL以上又はb-DNA法で1 Meq./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。

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1.5_{μg}/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_{μg}/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_{μg}/kgを週1回、9週目以降は1回3_{μg}/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。

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

- (1) セログループ1 (ジェノタイプ1(1a)又は1(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・休業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	リバビリン	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	

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

* 流量あたりの投与量

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

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、本剤を休業、減量又は中止すること。休業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]

休業、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業する。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業する。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業する。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	Grade 3 ^注 の場合	Grade 1以下になるまで本剤の投与を休業する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
	Grade 4 ^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。

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ブリン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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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14 g/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]

- 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50 mL/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]

- 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]

- 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、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ベ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:1 mg/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、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ベ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。

- 9.7 小児等
小児等に対する臨床試験は実施していない。
- 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、休業、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]

(注) インターフェロン アルファ-2b製剤は承認整理済である。
(以下同様)

10. 相互作用

ベ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]

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。

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と考えられている。

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。

- 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、7.10、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)
骨髄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]
- 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、便秘、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。

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%)、網状赤血球数增多(67.9%)、血小板数減少(51.2%)、貧血、リンパ球数增多、好酸球数增多、好中球数增多、好塩基球数增多、単球数增多、網状赤血球数減少	赤血球数增多、白血球数增多	
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、Al-P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
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、齦歯、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	脾炎 ^{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、尋麻疹、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、嚥声、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

	5%以上	5%未満	頻度不明
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)
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、帯状疱疹、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、腔炎、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)とリパ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。

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。なお、本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7 mLに溶解したとき、溶解液0.5 mL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。

15 その他の注意

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)

21. 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。

22. 包 装

1 バイアル

(溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7mL 添付)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北 1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

詳細は製品添付文書をご参照ください。警告・禁忌を含む添付文書の改訂に十分ご留意ください。 ※ 2021年4月改訂(第2版)



製造販売元【資料請求先】

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
http://www.msd.co.jp/



製造販売元 [資料請求先]

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>