

## 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（2019年更新版）に準拠して作成

天然型 インターフェロン- $\alpha$ 製剤  
日本薬局方 インターフェロン アルファ (NAMALWA) 注射液  
**スミフェロン<sup>®</sup>注DS 300万IU**  
**スミフェロン<sup>®</sup>注DS 600万IU**  
**Sumiferon<sup>®</sup> Injection**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 剤形                              | 注射剤   |
| 製剤の規制区分                         | 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup><br>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  |
| 規格・含量                           | 注DS300万IU：1シリンジ（1mL）中<br>日局インターフェロン アルファ（NAMALWA）300万単位<br>注DS600万IU：1シリンジ（1mL）中<br>日局インターフェロン アルファ（NAMALWA）600万単位        |
| 一般名                             | 和名：インターフェロン アルファ（NAMALWA）<br>洋名：Interferon Alfa（NAMALWA）  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2009年7月3日（販売名変更による）<br>薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による）<br>販売開始年月日：1997年9月17日                                     |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売元：住友ファーマ株式会社  |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |   |
| 問い合わせ窓口                         | 住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389<br>【医療関係者向けサイト】 <a href="https://sumitomo-pharma.jp">https://sumitomo-pharma.jp</a> |

本IFは2022年4月改訂の電子化された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 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品の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。

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. 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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

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

# 目 次

|                      |    |
|----------------------|----|
| I. 概要に関する項目          | 1  |
| 1. 開発の経緯             | 1  |
| 2. 製品の治療学的特性         | 1  |
| 3. 製品の製剤学的特性         | 1  |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性   | 2  |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2  |
| 6. RMP の概要           | 2  |
| II. 名称に関する項目         | 3  |
| 1. 販売名               | 3  |
| 2. 一般名               | 3  |
| 3. 構造式又は示性式          | 3  |
| 4. 分子式及び分子量          | 3  |
| 5. 化学名（命名法）又は本質      | 3  |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号    | 3  |
| III. 有効成分に関する項目      | 4  |
| 1. 物理化学的性質           | 4  |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4  |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法    | 4  |
| IV. 製剤に関する項目         | 5  |
| 1. 剤形                | 5  |
| 2. 製剤の組成             | 5  |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量      | 5  |
| 4. 力価                | 5  |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物     | 6  |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性   | 6  |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性      | 6  |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 6  |
| 9. 溶出性               | 6  |
| 10. 容器・包装            | 6  |
| 11. 別途提供される資材類       | 7  |
| 12. その他              | 7  |
| V. 治療に関する項目          | 8  |
| 1. 効能又は効果            | 8  |
| 2. 効能又は効果に関連する注意     | 8  |
| 3. 用法及び用量            | 9  |
| 4. 用法及び用量に関連する注意     | 10 |
| 5. 臨床成績              | 10 |
| VI. 薬効薬理に関する項目       | 21 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 21 |
| 2. 薬理作用              | 21 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....               | <b>27</b> |
| 1. 血中濃度の推移 .....                           | 27        |
| 2. 薬物速度論的パラメータ .....                       | 30        |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....                   | 30        |
| 4. 吸収 .....                                | 30        |
| 5. 分布 .....                                | 30        |
| 6. 代謝 .....                                | 31        |
| 7. 排泄 .....                                | 31        |
| 8. トランスポーターに関する情報 .....                    | 31        |
| 9. 透析等による除去率 .....                         | 31        |
| 10. 特定の背景を有する患者 .....                      | 32        |
| 11. その他 .....                              | 32        |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....      | <b>33</b> |
| 1. 警告内容とその理由 .....                         | 33        |
| 2. 禁忌内容とその理由 .....                         | 33        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....                | 33        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....                | 33        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 .....                     | 33        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....                 | 34        |
| 7. 相互作用 .....                              | 35        |
| 8. 副作用 .....                               | 35        |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                      | 59        |
| 10. 過量投与 .....                             | 59        |
| 11. 適用上の注意 .....                           | 59        |
| 12. その他の注意 .....                           | 59        |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....               | <b>60</b> |
| 1. 薬理試験 .....                              | 60        |
| 2. 毒性試験 .....                              | 60        |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....                | <b>62</b> |
| 1. 規制区分 .....                              | 62        |
| 2. 有効期間 .....                              | 62        |
| 3. 包装状態での貯法 .....                          | 62        |
| 4. 取扱い上の注意 .....                           | 62        |
| 5. 患者向け資材 .....                            | 62        |
| 6. 同一成分・同効薬 .....                          | 62        |
| 7. 国際誕生年月日 .....                           | 62        |
| 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 ..... | 62        |
| 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 .....    | 63        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....           | 63        |
| 11. 再審査期間 .....                            | 64        |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                     | 64        |
| 13. 各種コード .....                            | 64        |
| 14. 保険給付上の注意 .....                         | 64        |
| <b>XI. 文献</b> .....                        | <b>65</b> |
| 1. 引用文献 .....                              | 65        |

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| 2. その他の参考文献 .....                     | 66        |
| <b>XII. 参考資料 .....</b>                | <b>67</b> |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                   | 67        |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                 | 67        |
| <b>XIII. 備考 .....</b>                 | <b>68</b> |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ..... | 68        |
| 2. その他の関連資料 .....                     | 69        |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

インターフェロンは1954年長野ら及び1957年アイザックスとリンデマン（英国）により、ウイルスの干渉現象に関与する本質的因子として発見された生理活性物質である。インターフェロンは抗原性の違いによって $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\omega$ の四種類に大別されている。

スミフェロンは1980年英国ウエルカム社（当時）から技術導入したインターフェロン- $\alpha$ （HLBI：Human Lymphoblastoid Interferon）を含有する注射剤である。1987年に悪性腫瘍である腎癌、多発性骨髄腫、1988年にHBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善、1991年にヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病の承認を取得し、これらについて1995年3月に薬事法第14条第2項（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。また、1992年にC型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善、1998年にC型慢性非活動性肝炎を含めたC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く）、1999年に亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制、2000年にHTLV-I脊髄症（HAM）の承認を取得し、それぞれ1999年3月、2009年9月、2010年10月、2011年9月に同様の再審査結果を得た。さらに、2008年にC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ1の血中HCV RNA量が高い場合を除く）の承認を取得し、2015年6月に同様の再審査結果を得た。また、2008年7月に、製造工程でウシ乳由来成分、ウシ血清由来成分、ヒツジ血清由来成分を使用せず、添加物に人血清アルブミンを含まない製剤への変更承認を得た。

なお、医療事故防止対策の一環として、2009年7月に「スミフェロン DS300・DS600」は「スミフェロン注 DS300万IU・注 DS600万IU」に名称変更した。

1987年に発売したスミフェロン注バイアル製剤は、販売を中止した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1)スミフェロンは腫瘍細胞増殖抑制作用とBRM作用（生物学的修飾作用）を有し、抗腫瘍剤として腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病に有用性が認められている。また、慢性骨髄性白血病症例において、Ph<sup>1</sup>染色体の消失、陽性率減少が報告されている。（「V-5. 臨床成績」及び「VI-2. 薬理作用」の項参照）
- (2)スミフェロンは抗ウイルス作用（2-5AS活性上昇等によるウイルス蛋白合成阻害）やBRM作用（特にHLA-class I抗原の肝細胞表面への発現を増強する作用）により、B型慢性活動性肝炎のウイルス血症に対しDNAポリメラーゼ陰性化、HBe抗原陰性化、HBe抗体陽性化等を、また、C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変に対し血中HCV RNAの減少・陰性化等を示す。さらに、*in vitro*で亜急性硬化性全脳炎ウイルス（SSPEウイルス）の増殖抑制、HTLV-Iの増殖抑制及び感染細胞の増殖抑制並びにHAM患者から抽出した末梢血リンパ球の自己増殖反応の抑制が認められており、亜急性硬化性全脳炎においてイノシン プラノベクスとの併用により臨床症状の進展抑制を、HTLV-I脊髄症（HAM）において機能障害の改善を示すことが報告されている。（「V-5. 臨床成績」及び「VI-2. 薬理作用」の項参照）
- (3)重大な副作用として、間質性肺炎、抑うつ、自殺企図、躁状態、攻撃的行動、糖尿病（1型及び2型）、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、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、1型糖尿病、多発性筋炎、溶血性貧血、肝炎、SLE、重症筋無力症の増悪又は発症等）、重篤な肝障害、急性腎障害、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害、溶血性尿毒症症候群、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少（2000/mm<sup>3</sup>未満）、血小板減少（50000/mm<sup>3</sup>未満）、貧血、赤芽球癆、敗血症、肺炎等の重篤な感染症、ショック、狭心症、心筋梗塞、心筋症、心不全、完全房室ブロック、心室頻拍、消化管出血（下血、血便等）、消化性潰瘍、虚血性大腸炎、脳出血、脳梗塞、錯乱、痙攣、幻覚・妄想、意識障害、興奮、見当識障害、失神、せん妄、認知症様症状（特に高齢者）、四肢の筋力低下、顔面神経麻痺、末梢神経障害、網膜症、難聴、皮膚潰瘍、皮膚壊死、無菌性髄膜炎が認められている。（「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1)スミフェロンはヒトリンパ芽球大量培養法により産生された約20種のインターフェロン- $\alpha$ から構成される高純度の天然型インターフェロン- $\alpha$ 製剤である。
- (2)投与に便利な注射用液剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

スミフェロン注 DS300 万 IU  
スミフェロン注 DS600 万 IU

#### (2) 洋名

Sumiferon Injection

#### (3) 名称の由来

住友製薬（当時）の“スミ”とインターフェロンの“フェロン”をあわせ、“スミフェロン”と命名した。  
“スミフェロン注 DS”の“DS”とは“ディスポーザブル・シリンジ（Disposable Syringe）”の意味である。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

インターフェロン アルファ（NAMALWA）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Interferon Alfa（NAMALWA）（JAN）、Interferon Alfa（INN）、Interferon Alfa-nl（USAN）

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

スミフェロン（天然型インターフェロン- $\alpha$ ）は、ヒトリンパ芽球をセンダイウイルスで誘発して製した 165、166 又は 168 個のアミノ酸からなる糖たん白質であり、約 20 種のインターフェロン- $\alpha$ （サブタイプとしては約 13 種）から構成される。このうち主要な 15 種についてはアミノ酸配列が確認されている。

（代表的なサブタイプの N 末端アミノ酸配列）

Cys-Asp-Leu-Pro-Gln-Thr-His-Ser-Leu-Gly-  
Ser-Arg-Arg-Thr-Leu-Met-Leu-Leu-Ala-Gln-  
Met-Arg-Arg-（IFN- $\alpha$ 2）

Cys-Asp-Leu-Pro-Gln-Thr-His-Ser-Leu-Gly-  
Asn-Arg-Arg-Ala-Leu-Ile-Leu-Leu-Ala-Gln-  
Met-Gly-Arg-（IFN- $\alpha$ 21）

### 4. 分子式及び分子量

分子量：17,000～30,000

### 5. 化学名（命名法）又は本質

インターフェロン アルファ（NAMALWA）（JAN）

本 質：ヒトインターフェロン  $\alpha$  であり、ヒトリンパ芽球 NAMALWA 細胞をセンダイウイルスで誘発して得られた糖タンパク質である。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：HLBI（Human Lymphoblastoid Interferon）

治験番号：SM-5000

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色澄明の液

##### (2) 溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (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

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「インターフェロン アルファ（NAMALWA）」による。

定量法

日局「インターフェロン アルファ（NAMALWA）」による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

区別：注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名  | スミフェロン注 DS300 万 IU  | スミフェロン注 DS600 万 IU |
|------|---------------------|--------------------|
| 性状   | 無色澄明の液              |                    |
| pH   | 6.0～7.1             |                    |
| 浸透圧比 | 1.0～1.4（生理食塩液に対する比） |                    |

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

「IV-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

#### (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

| 販売名  |                                 | スミフェロン注 DS300 万 IU       | スミフェロン注 DS600 万 IU       |
|------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 有効成分 | 日局インターフェロン<br>アルファ<br>(NAMALWA) | 1シリンジ (1mL) 中<br>300 万単位 | 1シリンジ (1mL) 中<br>600 万単位 |
|      | 添加剤                             |                          |                          |
|      | ポリソルベート 80                      |                          | 0.1mg                    |
|      | トロメタモール                         |                          | 1.22mg                   |
|      | グリシン                            |                          | 0.76mg                   |

本剤は、製造工程でヒトリンパ芽球細胞樹立株ナマルバ細胞、鶏卵由来成分、マウスハイブリドーマ由来のモノクローナル抗体を、また、セルバンクにウシ乳由来成分、ウシ血清由来成分を使用している。

〈参考〉

製造工程で使用された生物由来成分は各種の精製工程（トリクロロ酢酸処理、酸性エタノール処理、アフィニティークロマトグラフィー、ウイルス除去膜によるろ過処理等）により不活化/除去される。

#### (2) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

「IV-2-(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の密封容器保存での安定性は次のとおりである。

なお、本剤の貯法は、「凍結を避け、10℃以下に保存する。」である。

試験製剤：スミフェロン注 DS300 万 IU、注 DS600 万 IU

試験項目：力価、性状、pH、浸透圧比、純度試験（加速試験、苛酷試験のみ）等

| 試験区分   | 保存条件      | 保存形態                  | 保存期間        | 試験結果 |      |
|--------|-----------|-----------------------|-------------|------|------|
| 長期保存試験 | 10℃、遮光    | 密封容器：<br>ガラス製<br>シリンジ | 22 ヶ月       | 変化なし |      |
| 加速試験   | 25℃、60%RH |                       | 3 ヶ月        |      |      |
| 苛酷試験   | 温度        |                       | 30℃、65%RH   |      | 1 ヶ月 |
|        |           |                       | 40℃、75%RH   |      | 1 ヶ月 |
|        | 光         |                       | 25℃、1000 lx |      | 10 日 |

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

無菌性が保証されないため分割投与をしない。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

注）本剤の承認されている用法は筋肉内投与、皮下投与、髄腔内（脳室内を含む）投与である。

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

〈スミフェロン注 DS300 万 IU〉

1mL [1 シリンジ] (26G 注射針 1 個添付)

(患者向け取り扱い説明書、医療関係者向け投与量調整の手引きを同梱)

〈スミフェロン注 DS600 万 IU〉

1mL [1 シリンジ] (26G 注射針 1 個添付)

(患者向け取り扱い説明書を同梱)

(3) 予備容量

該当資料なし

#### (4) 容器の材質

|                    |                           |
|--------------------|---------------------------|
| シリンジ               | 硬質ガラス                     |
| ゴムキャップ<br>ゴムプランジャー | ブチルゴム                     |
| フィンガークリップ          | アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン (ABS) |
| プランジャーロッド          | ポリカーボネート(PC)              |
| 先端キャップ             | ポリプロピレン                   |
| 格納筒                | スチレン-ブタジエン-コポリマー (SBC)    |
| 保護カバー              | スチレン-ブタジエン-コポリマー (SBC)    |
| 注射針キャップ            | ポリプロピレン                   |
| 針基                 | ポリプロピレン                   |

#### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

〈スミフェロン注 DS300 万 IU〉

- 腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病
- HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
- C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）
- C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ 1 の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）
- 亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制
- HTLV-I 脊髄症（HAM）

〈スミフェロン注 DS600 万 IU〉

- 腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病
- HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
- C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）
- C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ 1 の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）

### 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

本剤の使用にあたっては、以下を確認すること。

##### 〈C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善〉

- 5.1 HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎であることを確認すること。また、ウイルス量、セログループ、ジェノタイプ等により有効性が異なるので、適切な症例及び用法・用量を選ぶこと。なお、HCV RNA 量が高い場合は効果が低い。[7.、17.1.6、17.1.7、17.2.1 参照]

##### 〈C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善〉

- 5.2 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、代償性肝硬変であることを確認すること。また、ウイルス量、セログループ、ジェノタイプ等により有効性が異なるので、適切な症例及び用法・用量を選ぶこと。なお、HCV RNA 量が高い場合は効果が低い。[7.、17.1.8 参照]
- 5.3 セログループ 1 の場合には、血中 HCV RNA 量がアンプリコアモニター法では 500KIU/mL 以上でないこと、又は DNA プローブ法では 4Meq/mL 以上でないこと。（臨床試験において、セログループ 1 で血中 HCV RNA 量がアンプリコアモニター法で 500KIU/mL 以上の患者のウイルス陰性化（投与終了 24 週後）は認められていない。） [17.1.8 参照]

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

###### 〈製剤共通〉

###### 腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病

通常、成人には1日1回300万～600万単位を皮下又は筋肉内に投与する。なお、年齢、症状により適宜増減又は隔日投与する。

###### HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

通常、成人には1日1回300万～600万単位を皮下又は筋肉内に投与する。

###### C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く）

使用にあたっては、HCV RNAが陽性であることを確認したうえで行う。

通常、成人には1日1回300万～900万単位を連日又は週3回皮下又は筋肉内に投与する。

###### C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ1の血中HCV RNA量が高い場合を除く）

使用にあたっては、HCV RNAが陽性であることを確認したうえで行う。

通常、成人は1日1回600万単位で投与を開始し、投与後2週間までは連日、その後1日1回300万～600万単位を週3回皮下又は筋肉内に投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

###### 〈スミフェロン注DS300万IU〉

###### 亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制

イノシン プラノベクスと併用し、通常、1日1回100万～300万単位を週1～3回髄腔内（脳室内を含む）に投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

###### HTLV-I脊髄症（HAM）

通常、成人には1日1回300万単位を皮下又は筋肉内に投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3)用量反応探索試験」の項参照

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈製剤共通〉

###### 効能共通

7.1 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、投与を行うこと。なお、効果が認められない場合には投与を中止すること。[5.1、5.2、7.2-7.8 参照]

###### HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

7.2 本剤の使用にあたっては、4 週間投与を目安とし、その後の継続投与については、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に行うこと。[7.1 参照]

###### C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

7.3 本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与 12 週で効果が認められない場合には投与を中止すること。[7.1 参照]

7.4 900 万単位の投与にあたっては、臨床効果及び患者の状態を考慮し、慎重に行うこと。[7.1、17.1.6、17.2.1 参照]

###### C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

7.5 本剤の使用にあたっては、300 万単位を 48 週を超えて投与した場合、及び 600 万単位を 25 週を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。[7.1、7.7 参照]

7.6 本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。[7.1、7.7 参照]

7.7 C 型代償性肝硬変では、一般的に C 型慢性肝炎患者に比べて白血球数及び血小板数が少なく、また、本剤の投与により白血球減少、血小板減少等があらわれるおそれがあるため、減量又は投与間隔の延長及び投与の中止について下記を参考にして考慮すること。

- ・白血球数  $1500/\text{mm}^3$  未満、血小板数  $30000/\text{mm}^3$  未満等の著しい異常が認められた場合には投与を中止すること。
- ・血小板数  $30000/\text{mm}^3$  以上  $50000/\text{mm}^3$  未満等の異常が認められた場合には減量又は投与間隔を延長すること。[7.1、7.5、7.6、11.1.8 参照]

###### 〈スミフェロン注 DS300 万 IU〉

###### 亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制

7.8 本剤の使用にあたっては、患者の状態を十分に勘案し、初回投与は 100 万単位から開始する等十分考慮すること。また、6 ヶ月投与を目安とし、その後の継続投与については、臨床症状及び副作用の程度を考慮し、慎重に行うこと。[7.1 参照]

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

##### (2) 臨床薬理試験

###### 1) 単回投与試験

悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験において、 $10 \times 10^6$  単位/日投与 1 例、 $20 \times 10^6$  単位/日投与 1 例、 $30 \times 10^6$  単位/日投与 1 例で、発熱、全身倦怠、食欲不振等が認められたが、その程度は忍容可能なものであった<sup>1)</sup>。

注) 本剤の悪性腫瘍(腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病)に対し承認されている用法及び用量は、 $3 \sim 6 \times 10^6$  単位/日、1 日 1 回である。

###### 2) 反復投与試験

乳癌患者 5 例を対象とした臨床試験において、1 ヶ月間連日投与可能な最大耐量は  $12 \times 10^6$  単位/日、用量制限因子は食欲不振、全身倦怠感であった。他に骨髄抑制、肝機能障害も認められたが、これらの自他覚的副作用は全て投与中止により回復した。また発熱の程度は投与を重ねるにしたがい減少し、いわゆる「なれ」の現象が認められた<sup>1)</sup>。

注) 本剤の悪性腫瘍(腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病)に対し承認されている用法及び用量は、 $3 \sim 6 \times 10^6$  単位/日、1 日 1 回である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 腎癌

主投与量を  $3\sim 6\times 10^6$  単位/日に設定し最小限 4 週間継続投与した 56 例の臨床試験において、8 週間以上を投与期間とすることで、本剤の有用性が認められた<sup>1)</sup>。

スミフェロン単独投与（8 週間以上連日筋肉内投与）56 例に対する国内第 II 相試験の臨床成績は以下のとおりであった<sup>1)</sup>。

##### ① 奏効率

| CR（著効） | PR（有効） | PR 以上 | PR 以上の奏効率    |
|--------|--------|-------|--------------|
| 4 例    | 7 例    | 11 例  | 19.6%(11/56) |

（効果判定：小山・斉藤班による固形がん化学療法直接効果判定基準<sup>※1)</sup>に準拠）

##### ② 治療効果発現時期

転移巣の縮小が認められるまでの期間：投与開始 2～9 週後

CR、PR が認められるまでの期間：投与開始 3～21 週後

（奏効症例一覧）

| No. | 年齢・性 | 腎摘除術の有無 | 転移巣    | * PS | スミフェロン                    |          | 治療効果            |                     |    |          |
|-----|------|---------|--------|------|---------------------------|----------|-----------------|---------------------|----|----------|
|     |      |         |        |      | 投与量/日 ( $\times 10^6$ 単位) | 投与期間 (週) | 縮小を認めるまでの期間 (週) | CR・PR を認めるまでの期間 (週) | 効果 | 奏効期間 (月) |
| 1   | 56・M | 有       | 肺      | 1    | 3                         | 52       | 不明              | 11                  | CR | 55       |
| 2   | 48・M | 有       | 肺・皮膚   | 1    | 3                         | 54       | 4               | 6                   |    | 43       |
| 3   | 61・M | 有       | 肺      | 0    | 3                         | 57       | 4               | 14                  |    | 11       |
| 4   | 48・F | 有       | 肺      | 1    | 3                         | 34       | 5               | 20                  |    | 3        |
| 5   | 50・F | 有       | 脳      | 2    | 3                         | 28       | 3               | 3                   | PR | 6        |
| 6   | 57・M | 無（塞栓術）  | 肺      | 1    | 3                         | 22       | 9               | 9                   |    | 5        |
| 7   | 67・M | 有       | 肺      | 4    | 3                         | 9        | 3               | 5                   |    | 1        |
| 8   | 64・F | 有       | 肺・リンパ節 | 0    | 6                         | 19       | 8               | 21                  |    | 2        |
| 9   | 72・M | 有       | 肺      | 2    | 6                         | 16       | 2               | 6                   |    | 2        |
| 10  | 68・M | 有       | 肺・肝    | 4    | 6                         | 17       | 4               | 10                  |    | 1        |
| 11  | 68・M | 無（塞栓術）  | 肺      | 3    | 6                         | 12       | 3               | 8                   |    | 1        |

\* Performance Status

#### 2) 多発性骨髄腫

主投与量を  $3\sim 6\times 10^6$  単位/日に設定し最小限 4 週間継続投与した 73 例の臨床試験において、本剤の有用性が認められた<sup>1)</sup>。

スミフェロン単独投与（2 週間以上連日筋肉内投与）73 例に対する国内第 II 相試験の臨床成績は以下のとおりであった。

##### ① 奏効率

| CR（著効） | PR（有効） | PR 以上 | PR 以上の奏効率    |
|--------|--------|-------|--------------|
| 1 例    | 13 例   | 14 例  | 19.2%(14/73) |

（効果判定：今村による骨髄腫の効果判定基準<sup>※2)</sup>に準拠）

②治療効果発現時期

CR、PR が認められるまでの期間：投与開始 3～21 週後

(奏効症例一覧)

| No. | 年齢・性 | 病型   | ** PS | スミフェロン                       |             | 治療効果                    |    |             |
|-----|------|------|-------|------------------------------|-------------|-------------------------|----|-------------|
|     |      |      |       | 投与量/日<br>( $\times 10^6$ 単位) | 投与期間<br>(週) | CR・PR を認める<br>までの期間 (週) | 効果 | 奏効期間<br>(月) |
| 1   | 44・F | IgD  | 1     | 3～12                         | 49          | 10                      | CR | 10          |
| 2   | 70・F | IgG  | 3     | 1～3                          | 4           | 4                       | PR | 1           |
| 3   | 46・F |      | 0     | 3                            | 108         | 7                       |    | 23          |
| 4   | 62・F |      | 1     | 3                            | 42          | 10                      |    | 11          |
| 5   | 64・F |      | 1     | 3                            | 25          | 8                       |    | 4           |
| 6   | 68・F |      | 4     | 3                            | 4           | 4                       |    | 3           |
| 7   | 50・M |      | 4     | 3                            | 13          | 4                       |    | 2.5         |
| 8   | 46・F |      | 3     | 3～5                          | 23          | 13                      |    | 2.5         |
| 9   | 60・M |      | 0     | 3                            | 52          | 21                      |    | 1.5         |
| 10  | 65・F | IgA  | 1     | 3～6                          | 6           | 5                       |    | 12.5        |
| 11  | 65・F |      | 1     | 6                            | 42          | 4                       |    | 9           |
| 12  | 51・M |      | 2     | 3～9                          | 28          | 3                       |    | 3           |
| 13  | 72・M |      | 1     | 3                            | 9           | 4                       |    | 1           |
| 14  | 69・F | その他* | 2     | 3                            | 12          | 12                      |    | 1           |

\* 原発性マクログロブリン血症

\*\* Performance Status

3)ヘアリー細胞白血病

該当資料なし（症例数が少なく、欧米における投与法にあわせて、 $3 \times 10^6$  単位/日の連日投与を長期間継続することを原則としたため）。

4)慢性骨髄性白血病

該当資料なし（米国の臨床試験を追試する形で、投与量  $6 \times 10^6$  単位/日を中心に試験を実施したため）。

5)B 型慢性活動性肝炎

投与量を 3、6、9、 $12 \times 10^6$  単位/日に設定し 4 週間連日投与した 57 例の用量設定試験において、6、 $9 \times 10^6$  単位/日群で明らかな抗ウイルス効果が認められたが、1 日投与量は白血球減少から考えて  $9 \times 10^6$  単位/日が上限であり、多数例の検討には  $6 \times 10^6$  単位/日が適当と判断された<sup>2)</sup>。

注) 本剤の B 型慢性活動性肝炎に対し承認されている用法及び用量は、 $3 \sim 6 \times 10^6$  単位/日、1 日 1 回である。

6)C 型慢性肝炎

投与量を 1、3、6、 $9 \times 10^6$  単位/日に設定し 4 週間連日投与した C 型慢性活動性肝炎患者 109 例の用量設定試験において、3、6、 $9 \times 10^6$  単位/日各群の約 30% に ALT (GPT) 正常化持続効果が得られ、有用性が認められた<sup>3)</sup>。

投与量を 3、 $6 \times 10^6$  単位/日に設定し、週 6 回 2 週間後週 3 回 14 週間投与した C 型慢性非活動性肝炎患者 77 例の用量設定試験において、ジェノタイプ II 型や HCV RNA 量  $10^5$  コピー/ $50 \mu\text{L}$  以上の症例では、 $6 \times 10^6$  単位/日群が ALT (GPT) の持続正常化率で有意に優れていた<sup>4)</sup>。

注) 本剤の C 型慢性肝炎に対し承認されている用法及び用量は、 $3 \sim 9 \times 10^6$  単位/日、1 日 1 回連日又は週 3 回投与である。

C型慢性活動性肝炎症例に対する国内第Ⅱ相試験（無作為割付け3群比較試験）の成績は以下のとおりであった<sup>5,6)</sup>。

A群  $6 \times 10^6$  単位/日 8週間連日投与

B群  $9 \times 10^6$  単位/日 2週間連日投与後、週3回8週間投与

C群  $6 \times 10^6$  単位/日 2週間連日投与後、週3回14週間投与

| 投与方法            | 有効率*             | HCV RNA 陰性化率     |                  | 副作用発現頻度          |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                 |                  | 投与終了時            | 6ヵ月後             |                  |
| A<br>8W<br>     | 25.5%<br>(12/47) | 84.0%<br>(21/25) | 17.9%<br>(5/28)  | —                |
| B<br>2W 10W<br> | 44.7%<br>(21/47) | 79.3%<br>(23/29) | 52.0%<br>(13/25) | 87.5%<br>(49/56) |
| C<br>2W 16W<br> | 43.5%<br>(20/46) | 92.3%<br>(24/26) | 38.1%<br>(8/21)  | 86.5%<br>(45/52) |

\*有効率：ALT（GPT）の正常化持続例〔厚生省難治性の肝炎調査研究班・治療分科会の基準（旧基準H2.2.2）による評価での有効以上〕の有効率を算出した。

A～C群におけるALT（GPT）の経時的変動を下図に示す。なお、血中HCV RNAの減少・消失が確認されており、HAI（Histology Activity Index）scoreにおける肝組織像の改善度においても明らかな改善が認められた<sup>7)</sup>。

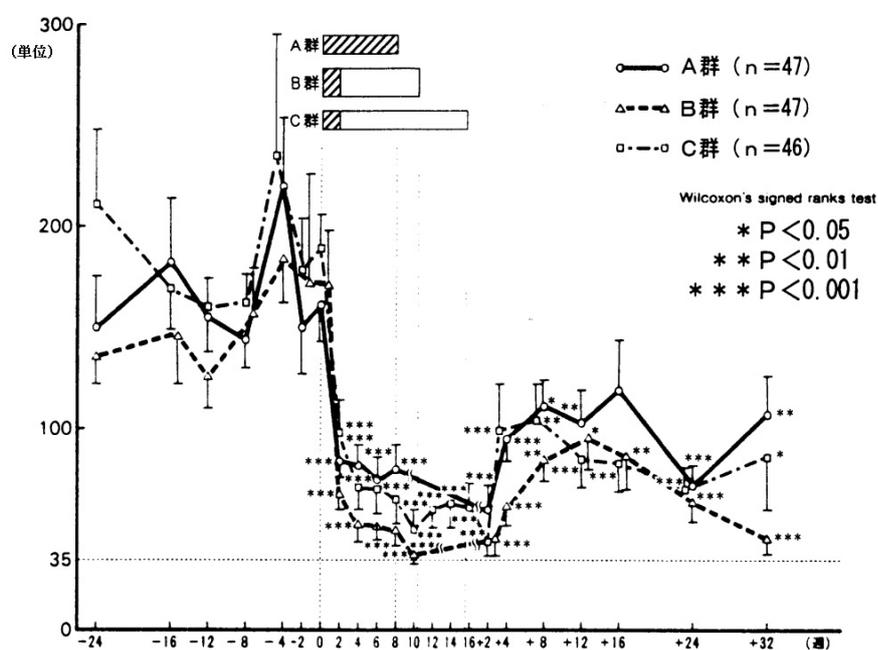


図 ALT（GPT）の経時的変動（Mean±S.E.）

また、C型慢性非活動性肝炎症例を対象とした国内後期第II相試験における、ジェノタイプ別及びHCV RNA量別のALT (GPT) 著効率 (投与終了後24週間以内にALT (GPT) が正常化し、その後24週間以上正常値が持続した例) 及び投与終了後12から48週間以内の検査のうち最終時点でのHCV RNA陰性化率 (CRT-PCR法) は以下のとおりであった<sup>4)</sup>。

| 投与方法   | ジェノタイプ  | HCV RNA量 <sup>*</sup><br>(コピー/50 $\mu$ L) | 肝機能改善度<br>著効率    | HCV RNA<br>陰性化率  |
|--|---------|---|------------------|------------------|
| 6 $\times$ 10 <sup>6</sup> 単位<br>2週間連日投与後<br>週3回14週間投与 | II型     | 10 <sup>6</sup> 未満                        | 50.0%<br>(14/28) | 46.4%<br>(13/28) |
|  |         | 10 <sup>6</sup> 以上                        | 18.2%<br>(4/22)  | 4.5%<br>(1/22)   |
|  | III・IV型 | 10 <sup>6</sup> 未満                        | 73.7%<br>(14/19) | 43.8%<br>(7/16)  |
|  |         | 10 <sup>6</sup> 以上                        | 60.0%<br>(3/5)   | 0.0%<br>(0/5)    |
| 3 $\times$ 10 <sup>6</sup> 単位<br>2週間連日投与後<br>週3回14週間投与 | II型     | 10 <sup>5</sup> 未満                        | 50.0%<br>(2/4)   | 50.0%<br>(2/4)   |
|  |         | 10 <sup>5</sup> 以上                        | 8.0%<br>(2/25)   | 0.0%<br>(0/25)   |
|  | III・IV型 | 10 <sup>5</sup> 未満                        | 100%<br>(5/5)    | 80.0%<br>(4/5)   |
|  |         | 10 <sup>5</sup> 以上                        | 25.0%<br>(1/4)   | 25.0%<br>(1/4)   |

<sup>\*</sup>CRT-PCR法により測定。CRT-PCR法、DNAプローブ法、アンプリコアモニター法各測定法の間にはある程度の相関は認められているものの、測定値は2~3オーダーの幅でばらついている。例えば、CRT-PCR法の10<sup>6</sup>コピー/50 $\mu$ LはDNAプローブ法では約4 Meq/mL [臨床例による検討により得られた相関式<sup>9)</sup>に基づく換算値、実測値はcut off (0.5 Meq/mL) 以下から40 Meq/mLまでに分布]に、DNAプローブ法の4 Meq/mLはアンプリコアモニター法では80~400K コピー/mLに相当すると考えられる (測定値には約10~50倍程度の差がある<sup>9)</sup>)。

#### 7)C型代償性肝硬変

C型代償性肝硬変患者91例に対し、6 $\times$ 10<sup>6</sup> 単位/日を2週間連日投与後に3 $\times$ 10<sup>6</sup> 単位/日を週3回23週間投与又は46週間投与、6 $\times$ 10<sup>6</sup> 単位/日を2週間連日投与後に6 $\times$ 10<sup>6</sup> 単位/日を週3回23週間投与した3群で比較した試験において、本剤の有用性が認められた<sup>10)</sup>。

C型代償性肝硬変89例における国内第III相試験の臨床成績は以下のとおりであった。

| 6 $\times$ 10 <sup>6</sup> 単位 2週間連日投与後の週3回投与方法 |           | HCV RNA<br>陰性化率 | ALT (GPT)<br>正常化率 |                  | AST (GOT)<br>正常化率 |                  | 副作用<br>発現頻度       |
|--|-----------|-----------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| 投与量<br>( $\times$ 10 <sup>6</sup><br>単位)       | 期間<br>(週) | 投与終了<br>24週後    | 投与終了時             | 投与終了<br>24週後     | 投与終了時             | 投与終了<br>24週後     |                   |
| 3  | 23        | 22.6%<br>(7/31) | 52.2%<br>(12/23)  | 30.4%<br>(7/23)  | 40.0%<br>(10/25)  | 20.0%<br>(5/25)  | 100.0%<br>(31/31) |
| 3  | 46        | 32.1%<br>(9/28) | 45.0%<br>(9/20)   | 35.0%<br>(7/20)  | 42.3%<br>(11/26)  | 30.8%<br>(8/26)  | 100.0%<br>(28/28) |
| 6  | 23        | 30.0%<br>(9/30) | 60.9%<br>(14/23)  | 43.5%<br>(10/23) | 51.9%<br>(14/27)  | 40.7%<br>(11/27) | 100.0%<br>(30/30) |

上表の成績をセログループ別及び HCV RNA 量別に記載すると以下のとおりであった。

| セログループ | HCV RNA 量※<br>(KIU/mL) | HCV RNA<br>陰性化率  | ALT (GPT)<br>正常化率 |                 | AST (GOT)<br>正常化率 |                 |
|--------|------------------------|------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|        |                        |                  | 投与終了<br>24 週後     | 投与<br>終了時       | 投与終了<br>24 週後     | 投与<br>終了時       |
| 1      | 100 未満                 | 80.0%<br>(4/5)   | 33.3%<br>(1/3)    | 66.7%<br>(2/3)  | 50.0%<br>(2/4)    | 75.0%<br>(3/4)  |
|        | 100 以上<br>500 未満       | 22.2%<br>(4/18)  | 23.1%<br>(3/13)   | 15.4%<br>(2/13) | 27.8%<br>(5/18)   | 11.1%<br>(2/18) |
|        | 500 以上                 | 0.0%<br>(0/9)    | 66.7%<br>(4/6)    | 0.0%<br>(0/6)   | 42.9%<br>(3/7)    | 0.0%<br>(0/7)   |
| 2      | 100 未満                 | 68.8%<br>(11/16) | 81.8%<br>(9/11)   | 72.7%<br>(8/11) | 63.6%<br>(7/11)   | 63.6%<br>(7/11) |
|        | 100 以上<br>500 未満       | 20.8%<br>(5/24)  | 45.0%<br>(9/20)   | 35.0%<br>(7/20) | 41.7%<br>(10/24)  | 33.3%<br>(8/24) |
|        | 500 以上                 | 5.9%<br>(1/17)   | 69.2%<br>(9/13)   | 38.5%<br>(5/13) | 57.1%<br>(8/14)   | 28.6%<br>(4/14) |

※アンプリコアモニター法により測定（投与開始前）

#### 8) 亜急性硬化性全脳炎

該当資料なし（症例数が少なく、文献<sup>11)</sup>）及び「遅発性ウイルス感染」調査研究班による亜急性硬化性全脳炎患者に対するインターフェロン治療（髄腔内あるいは脳室内投与）についてのアンケート調査結果をもとに、 $1\sim 3\times 10^6$  単位/日の週 1~3 回投与で実施したため。

#### 9) HTLV- I 脊髄症 (HAM)

投与量を  $0.3$ 、 $1$ 、 $3\times 10^6$  単位/日に設定し 4 週間連日投与した HTLV- I 脊髄症 (HAM) 患者 48 例の用量設定試験において、 $3\times 10^6$  単位/日群で本剤の有用性が認められた<sup>12)</sup>。

48 例を対象とした国内後期第 II 相試験（用量設定試験、二重盲検法）での臨床成績は以下のとおりであった<sup>12)</sup>。

##### ① 総合判定（機能障害改善度）〔投与終了時〕

| 投与方法                                       | 著効  | 有効  | 有効率          |
|--|-----|-----|--------------|
| $0.3\times 10^6$ 単位 <sup>注)</sup> 4 週間連日投与 | 0 例 | 0 例 | 0.0% (0/14)  |
| $1\times 10^6$ 単位 <sup>注)</sup> 4 週間連日投与   | 1 例 | 2 例 | 17.6% (3/17) |
| $3\times 10^6$ 単位 4 週間連日投与                 | 2 例 | 4 例 | 40.0% (6/15) |

##### ② 排尿障害改善度〔投与終了時〕

| 投与方法                                       | 著効  | 有効  | 有効率          |
|--|-----|-----|--------------|
| $0.3\times 10^6$ 単位 <sup>注)</sup> 4 週間連日投与 | 0 例 | 0 例 | 0.0% (0/13)  |
| $1\times 10^6$ 単位 <sup>注)</sup> 4 週間連日投与   | 0 例 | 0 例 | 0.0% (0/16)  |
| $3\times 10^6$ 単位 4 週間連日投与                 | 2 例 | 2 例 | 30.8% (4/13) |

総合判定（機能障害改善度）は、運動機能障害改善度に排尿障害改善度を加味した判定基準<sup>12)</sup>に基づき行った。

副作用発現頻度は、 $0.3\times 10^6$  単位<sup>注)</sup> 投与群で 26.7% (4/15 例)、 $1\times 10^6$  単位<sup>注)</sup> 投与群で 29.4% (5/17 例)、 $3\times 10^6$  単位投与群で 50.0% (8/16 例) であった。

注) 本剤の HTLV- I 脊髄症 (HAM) に対し承認されている用法及び用量は、 $3\times 10^6$  単位/日、1 日 1 回である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ①無作為化並行用量反応試験

###### i) B 型慢性活動性肝炎

投与量を 1、 $6 \times 10^6$  単位/日に設定し 7 日間連日投与した 117 例の二重盲検比較試験において、 $6 \times 10^6$  単位/日群が血中ウイルスマーカーの指標である DNA ポリメラーゼ活性の低下率で有意に優れ ( $p < 0.01$ )、 $6 \times 10^6$  単位/日投与の有用性が認められた<sup>13)</sup>。

注) 本剤の B 型慢性活動性肝炎に対し承認されている用法及び用量は、 $3 \sim 6 \times 10^6$  単位/日、1 日 1 回である。

###### ii) C 型慢性肝炎

(「V-5-(3)用量反応探索試験-6)C 型慢性肝炎」の項参照)

###### iii) HTLV-I 脊髄症 (HAM)

(「V-5-(3)用量反応探索試験-9)HTLV-I 脊髄症 (HAM)」の項参照)

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

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

国内製造販売後臨床試験

C 型慢性肝炎症例を対象とした市販後臨床試験におけるセログループ別及び HCV RNA 量別の ALT (GPT) 正常化率及び HCV RNA 陰性化率 (DNA プローブ法) は以下のとおりであった。

| 投与方法   | セログループ※1              | HCV RNA 量※2<br>(Meq/mL) | ALT (GPT)<br>正常化率 | HCV RNA<br>陰性化率  |
|--|-----------------------|-------------------------|-------------------|------------------|
| $3 \times 10^6$ 単位<br>週 6 回 <sup>注)</sup> 2 週間投与後<br>週 3 回 22 週間投与 | I 型                   | 1.0 未満                  | 30.0%<br>(3/10)   | 50.0%<br>(6/12)  |
|  | II 型                  |                         | 91.7%<br>(11/12)  | 81.3%<br>(13/16) |
| $6 \times 10^6$ 単位<br>週 6 回 <sup>注)</sup> 2 週間投与後<br>週 3 回 22 週間投与 | I 型                   | 1.0 以上                  | 27.8%<br>(5/18)   | 5.3%<br>(1/19)   |
|  | II 型                  |                         | 66.7%<br>(2/3)    | 33.3%<br>(2/6)   |
|  | ジェノタイプ<br>II・III 型    |                         | 100.0%<br>(2/2)   | 100.0%<br>(2/2)  |
|  | ジェノタイプ<br>III 又は IV 型 |                         | 75.0%<br>(3/4)    | 75.0%<br>(3/4)   |
| $9 \times 10^6$ 単位<br>週 6 回 <sup>注)</sup> 2 週間投与後<br>週 3 回 22 週間投与 | I 型                   | 1.0 以上                  | 16.7%<br>(3/18)   | 0.0%<br>(0/24)   |
|  | II 型                  |                         | 25.0%<br>(1/4)    | 42.9%<br>(3/7)   |
|  | ジェノタイプ<br>III 型       |                         | 0.0%<br>(0/1)     | 0.0%<br>(0/1)    |

※1 セログループによる分類ができなかった症例はジェノタイプで分類した。

※2 DNA プローブ法により測定。

注) C 型慢性肝炎において本剤の承認された用法は連日又は週 3 回投与である。

## 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型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）  
 日常診療における本剤の C 型肝炎ウイルスのセロタイプ（ジェノタイプ）別、及び投与前ウイルス量別の有効性の確認。  
 血中 HCV RNA 量が低い患者（DNA プローブ法で 1 Meq/mL 未満）に対する  $3 \times 10^6$  単位/日投与、並びに血中 HCV RNA 量が高い患者（DNA プローブ法で 1 Meq/mL 以上）に対する  $6 \times 10^6$  単位/日及び  $9 \times 10^6$  単位/日投与における本剤の有効性の検討。  
 （「V-5-(6)-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」の項参照）
- 亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制  
 日常診療における本剤の有効性及び安全性の確認。  
 本剤投与後の髄液中インターフェロン濃度の推移の検討。
- HTLV-I 脊髄症（HAM）  
 日常診療における本剤の有効性及び安全性の確認。

## (7) その他

### 1) ヘアリー細胞白血病<sup>14)</sup>

スミフェロン単独投与（300 万単位～600 万単位を 8 週間以上連日筋肉内投与）14 例に対する国内臨床試験の臨床成績は以下のとおりであった。

#### ① 寛解率

| CR（著効） | PR（有効） | NC（無効） | 寛解率   |
|--------|--------|--------|-------|
| 1 例    | 4 例    | 9 例    | 35.7% |

〔効果判定（研究会判定）<sup>14)</sup>：Quesada らの効果判定基準に準拠〕

#### ② 治療効果発現時期

CR、PR が認められるまでの期間：投与開始 16～74 週後

#### （寛解症例一覧）

| No. | 年齢・性 | 病型  | ** PS | * 病期 | 前治療     | スミフェロン                       |             | 治療効果                    |    |           |      |                                      |     |                                      |      |     |     |
|-----|------|-----|-------|------|---------|------------------------------|-------------|-------------------------|----|-----------|------|--------------------------------------|-----|--------------------------------------|------|-----|-----|
|     |      |     |       |      |         | 投与量/日<br>( $\times 10^6$ 単位) | 投与期間<br>(週) | CR 又は PR<br>到達期間<br>(週) | 効果 | 末梢血       |      |                                      |     | 骨髄                                   |      |     |     |
|     |      |     |       |      |         |                              |             |                         |    | Hb (g/mL) |      | 好中球<br>( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) |     | 血小板<br>( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ) |      | %HC |     |
|     |      |     |       |      |         |                              |             |                         |    | 治療前       | 治療後  | 前                                    | 後   | 前                                    | 後    | 前   | 後   |
| 1   | 59・M | 欧米型 | 0     | II   | プレドニゾロン | 3                            | 44          | 28                      | CR | 10.8      | 12.8 | 1.5                                  | 3.1 | 14.9                                 | 22.7 | 45  | 0   |
| 2   | 68・M | 本邦型 | 0     | A    | 摘脾      | 3                            | 74+         | 74                      | PR | 13.4      | 13.0 | 1.3                                  | 2.0 | 19.5                                 | 19.6 | 63  | 26  |
| 3   | 72・M | 本邦型 | 1     | I    | なし      | 3→6→3                        | 16+         | 16                      | PR | 13.7      | 14.3 | 2.0                                  | 3.2 | 10.4                                 | 13.1 | 68  | 14  |
| 4   | 69・M | 本邦型 | 0     | II   | なし      | 3                            | 18          | 21                      | PR | 14.2      | 16.3 | 1.1                                  | 4.6 | 7.0                                  | 23.9 | 43  | 13  |
| 5   | 76・M | 本邦型 | 0     | I    | なし      | 3                            | 65+         | 65                      | PR | 14.5      | 12.4 | 2.5                                  | 3.6 | 10.2                                 | 13.2 | 17  | 8.4 |

\* Jansen らの病期分類に従い、非摘脾例には Stage I、II、III、摘脾例には Stage A、B、C で分類した。

\*\* Performance Status

#### ③ 副作用発現頻度

副作用発現頻度は 68.8%（11/16 例）であり、発熱が 56.3%（9/16 例）、全身倦怠感が 18.8%（3/16 例）、頭痛及び食欲不振がそれぞれ 12.5%（2/16 例）に認められた。

## 2)慢性骨髄性白血病<sup>15)</sup>

スミフェロン単独投与（300万単位～1200万単位<sup>注)</sup>を連日皮下又は筋肉内投与）41例に対する国内臨床試験の臨床成績は以下のとおりであった。

また、6ヵ月以上投与継続した症例13例中5例（38.5%）にPh<sup>+</sup>染色体陽性率の減少が認められ、うち1例は40週後にPh<sup>+</sup>染色体が消失した。

副作用発現頻度は66.7%（28/42例）であり、発現頻度の高いものとしては、発熱が52.4%（22/42例）、全身倦怠感、食欲不振がそれぞれ35.7%（15/42例）に認められた。

注）本剤の悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）に対し承認されている用法及び用量は、3～6×10<sup>6</sup>単位/日、1日1回である。

### ①寛解率

|     |      | 症例数 | CR<br>(完全寛解) | PR<br>(不完全寛解) | NR<br>(無効) | CR率(%)     | 寛解率(%)     |
|-----|------|-----|--------------|---------------|------------|------------|------------|
| 慢性期 |      | 30  | 9(24)        | 20(5)         | 1(1)       | 30.0(80.0) | 96.7(96.7) |
|     | 筋注   | 8   | 0(0)         | 8(1)          | 0(0)       | 0(87.5)    | 100(100)   |
|     | 皮下注  | 20  | 9(15)        | 10(4)         | 1(1)       | 45.0(75.0) | 95.0(95.0) |
|     | その他* | 2   | 0(0)         | 2(0)          | 0(0)       | 0(100)     | 100(100)   |
| 移行期 |      | 11  | 3(6)         | 4(1)          | 4(4)       | 27.3(54.5) | 63.6(63.6) |
|     | 筋注   | 4   | 0(0)         | 2(1)          | 2(2)       | 0(25.0)    | 50.0(50.0) |
|     | 皮下注  | 7   | 3(5)         | 2(0)          | 2(2)       | 42.9(71.4) | 71.4(71.4) |
| 計   |      | 41  | 12(30)       | 24(6)         | 5(5)       | 29.3(73.2) | 87.8(87.8) |
|     | 筋注   | 12  | 0(0)         | 10(2)         | 2(2)       | 0(66.7)    | 83.3(83.3) |
|     | 皮下注  | 27  | 12(20)       | 12(4)         | 3(3)       | 44.4(74.1) | 88.9(88.9) |
|     | その他* | 2   | 0(0)         | 2(0)          | 0(0)       | 0(100)     | 100(100)   |

\*筋注→皮下注 1例、皮下注→筋注 1例 ( ) 木村(禧)の基準

効果判定は、慢性期は木村の寛解効果判定基準修正案<sup>参3)</sup>に、移行期は委員会の判定基準<sup>15)</sup>に準拠して行った。また、木村(禧)の基準<sup>参4)</sup>を用いた効果判定も併せて行った。

なお、慢性期、移行期の診断基準はIBMTR(International Bone Marrow Transplantation Registry)の病期分類に準拠した。

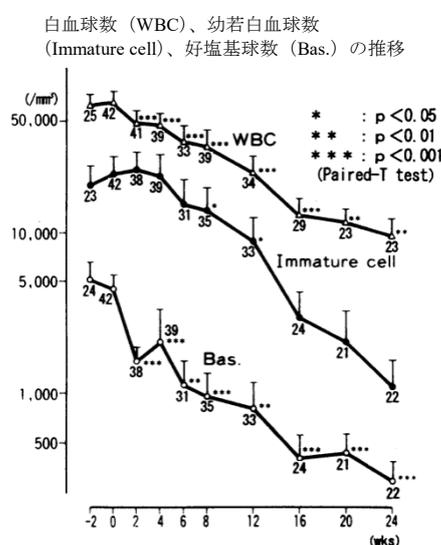
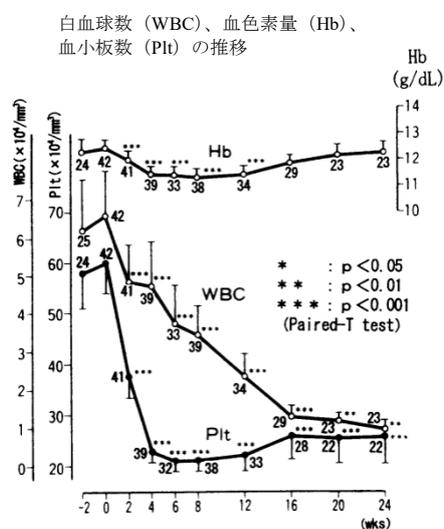
### ②治療効果発現時期

CR、PRが認められるまでの期間

慢性期：3～39週（中央値11週） 移行期：2～18週（中央値10.5週）（計：2～39週）

### ③末梢血液所見の変化

白血球、血小板、ヘモグロビン、白血球分画の推移は以下のとおりであった。



④細胞遺伝学的効果（Ph<sup>1</sup>染色体の陽性率減少又は消失）<sup>16)</sup>

スミフェロンが6ヵ月以上にわたり継続投与された症例、29例中13例（45.0%）にPh<sup>1</sup>染色体陽性率の減少が観察され、そのうちPh<sup>1</sup>染色体消失例は慢性期の症例で3例認められた。

| 症例 | 前   | 2   | 4   | 6  | 8   | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | (月) |
|----|-----|-----|-----|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 1  | 100 | 100 | 100 |    | 92  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
| 2  | 100 |     |     | 41 |     | 0  |    |    | 0  |    |    |    |    |    |    |    | 0   |
| 3  | 100 | 100 | 23  | 15 | 23  |    | 0  |    | 10 | 18 | 0  | 20 | 20 |    | 0  |    | 0   |
| 4  | 100 |     |     | 90 |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
| 5  | 100 | 100 |     |    |     |    |    |    | 92 |    |    |    |    |    |    |    |     |
| 6  | 96  | 100 |     |    |     | 67 |    |    | 70 |    |    |    |    | 85 |    |    |     |
| 7  | 100 | 77  |     |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
| 8  | 100 |     |     |    |     | 45 |    |    | 80 |    |    |    |    |    |    |    |     |
| 9  | 100 |     |     | 75 |     |    |    | 55 |    | 30 |    | 77 |    |    |    |    |     |
| 10 | 100 |     | 100 | 80 | 36  | 80 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
| 11 | 100 |     | 96  | 88 | 100 |    |    | 93 |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
| 12 | 100 |     |     | 0  |     |    |    |    |    | 25 |    |    |    |    |    |    | 50  |
| 13 | 100 |     |     |    |     |    |    |    | 40 |    |    |    |    |    |    |    | 60  |

(1990年3月現在)

3)B型慢性活動性肝炎<sup>17)</sup>

92例（600万単位を28日間連日筋肉内投与）を対象とした国内一般臨床試験の臨床成績は以下のとおりであった。

①DNAポリメラーゼの改善

| 時期    | 症例数 | 著効（陰性化） | 有効  | 陰性化率  | 有効以上  |
|-------|-----|---------|-----|-------|-------|
| 投与終了時 | 58例 | 32例     | 20例 | 55.2% | 89.7% |

②HBe抗原の陰性化

| 時期      | 症例数 | 著効（S.C.） <sup>*1</sup> | 有効（S.N.） <sup>*2</sup> | S.C.率 | S.N.率 |
|---------|-----|------------------------|------------------------|-------|-------|
| 投与終了時   | 78例 | 2例                     | 8例                     | 2.6%  | 10.3% |
| 投与終了2年後 | 35例 | 11例                    | 23例                    | 31.4% | 65.7% |

\*1 Seroconversion（HBe抗原陰性でHBe抗体陽性化）

\*2 Seronegative（HBe抗原陰性化：S.C.を含む）

副作用発現頻度は91.3%（84/92例）であり、主な副作用は発熱（76%）、全身倦怠感（26%）、食欲不振（23%）、脱毛（16%）であった。

4)亜急性硬化性全脳炎<sup>18,19)</sup>

イノシン プラノベクスとの併用による24例を対象とした国内第Ⅱ相試験〔オープン試験（投与期間：6～12ヵ月）〕での臨床成績は以下のとおりであった。

①奏効率

| 著効 | 有効 | 不変 | 悪化 | 奏効率（有効以上） |
|----|----|----|----|-----------|
| 6例 | 2例 | 7例 | 9例 | 33.3%     |

亜急性硬化性全脳炎に特徴的な臨床症状22項目を5段階に重症度分類した臨床症状スコアを主要評価項目として、イノシン プラノベクスとの併用で100万単位～300万単位を週1～3回髄腔内（脳室内を含む）に6～12ヵ月投与した場合、有効性評価症例24例中、主治医により本剤投与中に症状の改善が認められたと判断された症例は8例（33.3%）、不変と判断された症例は7例（29.2%）、症状が進行したと判断された症例は9例（37.5%）であった。効果判定は、IFN-SSPE研究会が作成した評価基準<sup>18)</sup>に基づき行った。

副作用発現頻度は96.2%（25/26例）であり、発熱が96.2%（25/26例）に認められた<sup>18)</sup>。

②治療効果発現期間

著効、有効が認められるまでの期間：1～4 ヶ月

(奏効症例一覧)

| No. | 年齢・性 | 罹病期間(月) | 投与前Freeman分類 | 前IFN歴 | スミフェロン  |                                  |      | 臨床症状スコア |    |     | 有効性評価  |          |
|-----|------|---------|--------------|-------|---------|----------------------------------|------|---------|----|-----|--------|----------|
|     |      |         |              |       | 投与期間(月) | 投与量/回(×10 <sup>6</sup> 単位)×週投与回数 | 投与経路 | 1年前     | 直前 | 終了時 | INP*単独 | スミフェロン併用 |
| 1   | 11・M | 31      | I-B          | 無     | 12      | 3×1                              | 髄腔内  | 9       | 17 | 9   | 悪化     | 著効       |
| 2   | 14・F | 51      | II-B         | 無     | 9       | 2×1                              | 脳室内  | 69      | 74 | 69  | 悪化     | 著効       |
| 3   | 8・F  | 24      | I-C          | 有     | 8       | 3×1                              | 脳室内  | 48      | 41 | 33  | —      | 著効       |
| 4   | 20・F | 44      | I-A          | 無     | 6       | 3×1                              | 脳室内  | 5       | 13 | 9   | 悪化     | 著効       |
| 5   | 10・F | 5       | I-C          | 無     | 6       | 3×1                              | 髄腔内  | —       | 30 | 18  | —      | 著効       |
| 6   | 10・M | 24      | II-B         | 無     | 7       | 3×3                              | 髄→脳  | 0       | 51 | 38  | —      | 著効       |
| 7   | 21・M | 163     | II-C         | 有     | 6       | 3×1                              | 髄腔内  | 76      | 76 | 73  | —      | 有効       |
| 8   | 23・F | 124     | III-A        | 無     | 6       | 3×2                              | 脳室内  | 75      | 75 | 73  | 不変     | 有効       |

\*) イノシン プラノベクス

## 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 ベータ 等

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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 抗腫瘍作用

腫瘍細胞に対する直接的な増殖抑制作用と、免疫担当細胞や生体細胞及び構成組織を介した BRM (Biological Response Modifiers) 作用で発揮される<sup>20)</sup>。

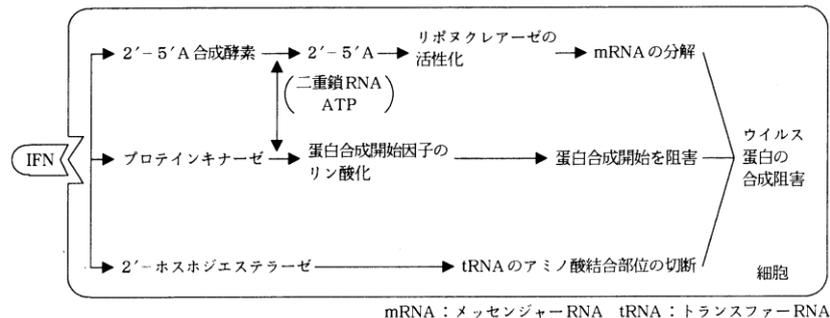
① インターフェロンは癌細胞の増殖を抑制するが、そのメカニズムはよくわかっていない。次のような変化を癌細胞に及ぼし、その結果として増殖を抑制するものと考えられる<sup>21)</sup>。

- i) 細胞膜のリン脂質の組成や細胞内のマイクロフィラメント (微小線維) に変化を与えることにより細胞が変形し、増殖できなくする。
- ii) 細胞内の cyclic AMP を上昇させ、プロスタグランジン E、2' -5' オリゴアデニル酸などを産生させ、DNA 及び蛋白質の合成を阻害する。

② インターフェロンは cytotoxic (殺細胞的)、又は cytostatic (静細胞的) に作用し、その殺細胞作用は時間依存性を示す。

##### 2) 抗ウイルス作用

インターフェロンの抗ウイルス作用の特徴はウイルスに直接作用するのではなく、細胞を抗ウイルス状態にしてウイルスが感染しても細胞内で増殖できないようにすることである。インターフェロンが細胞のレセプターに結合することにより細胞内に種々の酵素 [2-5AS (2' -5' オリゴアデニル酸合成酵素)、プロテインキナーゼ、2' -ホスホジエステラーゼ] が誘導され、ウイルス蛋白質の合成を阻害する<sup>22,23)</sup>。



#### 3) BRM (Biological Response Modifiers) 作用

##### ① 免疫増強作用

インターフェロンは生体を介した BRM 作用を示し、腫瘍細胞に対する生体の応答力を高めることが知られている<sup>20)</sup>。また、NK 細胞、K 細胞、T 細胞系、単球・マクロファージを活性化させ、腫瘍細胞やウイルス感染細胞に対する細胞障害性を高めることが認められている<sup>20,24,25)</sup>。

##### ② 表面抗原発現作用

インターフェロンは癌細胞やウイルス感染細胞の表面抗原 (HLA-class I 抗原\*) の発現を増強させて、免疫担当細胞による異物としての認識を容易にする<sup>26)</sup>。

また、B 型肝炎ウイルス感染肝細胞破壊の指標と考えられる HLA-class I 抗原\* の肝細胞表面への表出を増強することが認められている (in vivo)。

##### \*HLA-class I 抗原

細胞表面に存在する自己と非自己を認識するための標識となる主要組織適合性抗原のひとつで、キラー細胞の誘導に重要な役割を果たしている。

③末梢血リンパ球の自己増殖反応（APR）に対する抑制作用

HTLV-I 脊髄症（HAM）患者においては末梢血リンパ球の自己増殖反応が知られているが、インターフェロン- $\alpha$  がこの現象を抑制することが確認されている（*in vitro*）<sup>27)</sup>。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍作用

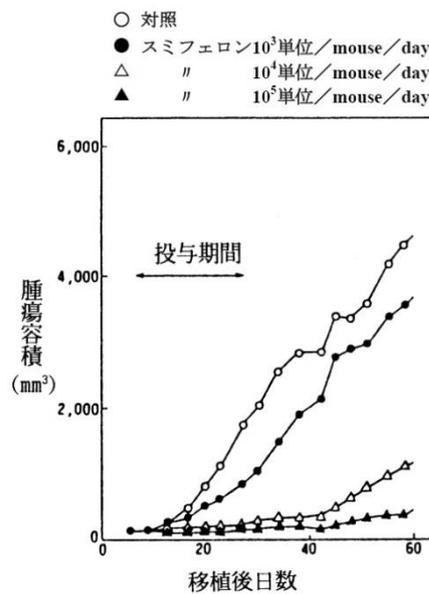
①各種ヒト腫瘍由来細胞株に対し著明な細胞増殖抑制作用を示した（*in vitro*）<sup>28,29)</sup>。また、健康成人及び慢性骨髄性白血病患者から分離した顆粒球系前駆細胞の増殖を抑制することが認められている<sup>30)</sup>。

| 固形癌由来細胞株 |     |                            | 造血器腫瘍由来細胞株 |                    |                            |
|----------|-----|----------------------------|------------|--------------------|----------------------------|
| 細胞名      | 由来  | IC <sub>50</sub> * (単位/mL) | 細胞名        | 由来                 | IC <sub>50</sub> * (単位/mL) |
| SK-LU-1  | 肺癌  | 34                         | Daudi      | バーキットリンパ腫          | 1.2                        |
| ACHN     | 腎癌  | 170                        | KG-1       | 骨髄性白血病             | 32                         |
| Saos-2   | 骨肉腫 | 170                        | U-937      | 濾胞性リンパ腫            | 44                         |
| SK-MES-1 | 肺癌  | 370                        | CCRF-HSB-2 | 急性リンパ性白血病 (T cell) | 60                         |
| BT-20    | 乳癌  | 850                        | CCRF-SB    | 急性リンパ性白血病 (B cell) | 340                        |
| PANC-1   | 膵臓癌 | 970                        | Jiyoye     | バーキットリンパ腫          | 360                        |
|          |     |                            | P3HR-1     | バーキットリンパ腫          | 370                        |

\* IC<sub>50</sub> : 50%細胞増殖抑制濃度

②ヌードマウスに移植したヒト腫瘍由来細胞株（腎癌株 RCC-1 等）の増殖を抑制したことが確認されている（*in vivo*）<sup>31,32)</sup>。

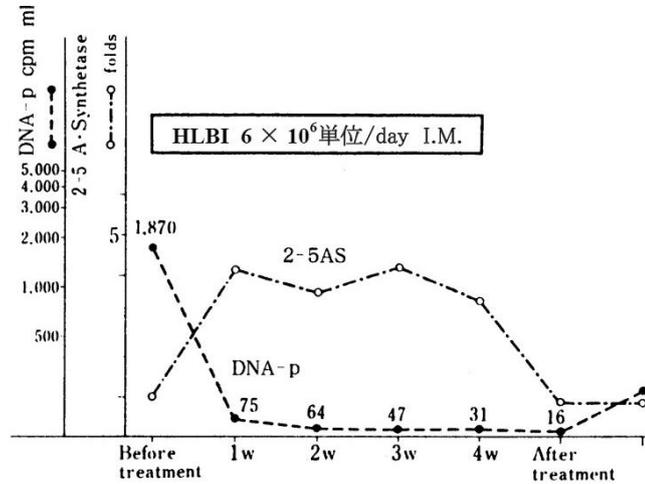
腎癌株（RCC-1）に対する効果（n=6）



2)抗ウイルス作用

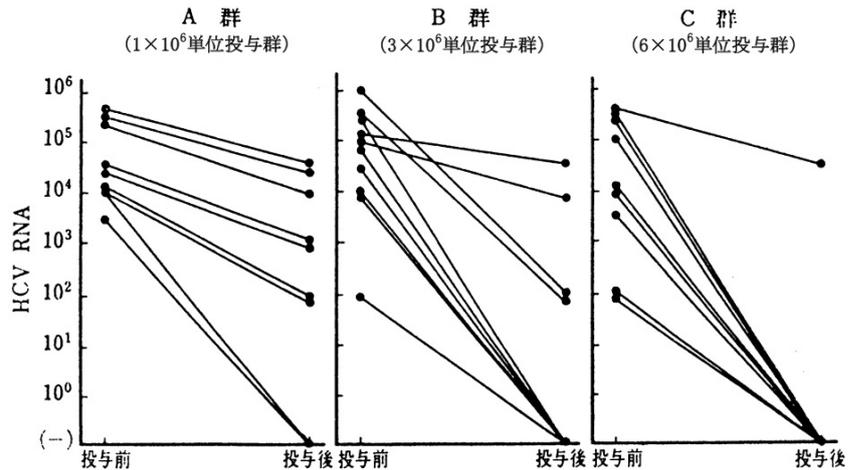
①B型慢性活動性肝炎患者にSMIFEロンを連日4週間投与した時の末梢血単核球細胞における2-5AS活性はSMIFEロン投与後速やかに上昇し、投与期間中は前値に比し高値を維持した (*in vitro*)。投与終了後は比較的速やかに下降し、投与1週間後には前値に復した。また、2-5AS活性の上昇に伴い、血清中DNAポリメラーゼ (DNA-p) 活性を抑制することが確認されている (*in vivo*)<sup>33~35</sup>。

末梢血単核球細胞における2-5AS活性及び血清中DNA-p活性の推移 (n=6)



②C型慢性肝炎患者において、competitive PCR法によるHCV RNAの定量を行い、血中HCV RNAの変動とSMIFEロンの用量相関性を検討したところ、SMIFEロン1、3、6×10<sup>6</sup> 単位/日2週間連日投与により、用量依存的に血中HCV RNAの減少・陰性化が確認されている<sup>4,6,36,37</sup>。

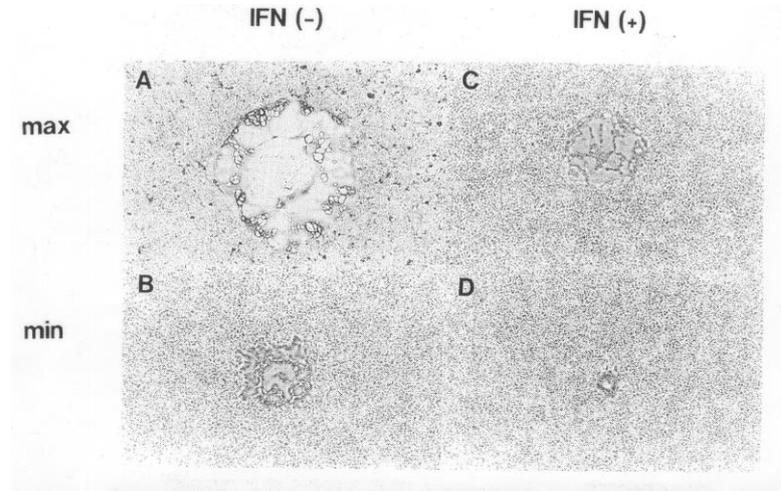
血中HCV RNAの変化



③亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) ウイルス感染ヒト胎児肺 (HEL) 細胞をスミフェロン (10、10<sup>2</sup>、10<sup>3</sup>、10<sup>4</sup>、10<sup>5</sup> 単位/mL) で1時間処理した時、プラーク数には変化はなかったが、濃度に依存して感染細胞のプラークサイズの縮小が認められた (*in vitro*)。スミフェロン処理の最小プラーク (下図 D) は数核からなる融合細胞により形成されたものであった。これらより、スミフェロン添加により感染細胞中の SSPE ウイルスの増殖が抑制され、その結果感染細胞の細胞融合能が抑制されたものと考えられた<sup>38)</sup>。

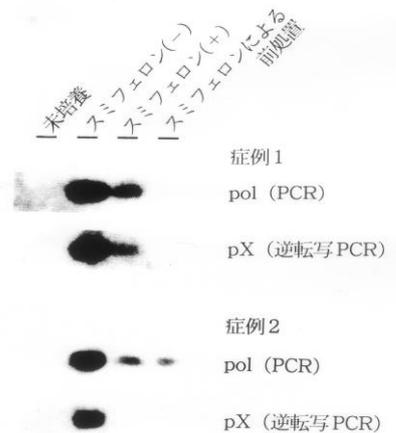
SSPE ウイルス感染 HEL 細胞によって生じた Vero 細胞でのプラーク

(A と B はスミフェロン未処理、C と D はスミフェロン (10<sup>4</sup> 単位/mL) 処理。  
max は最大径のプラーク、min は最小径のプラーク)



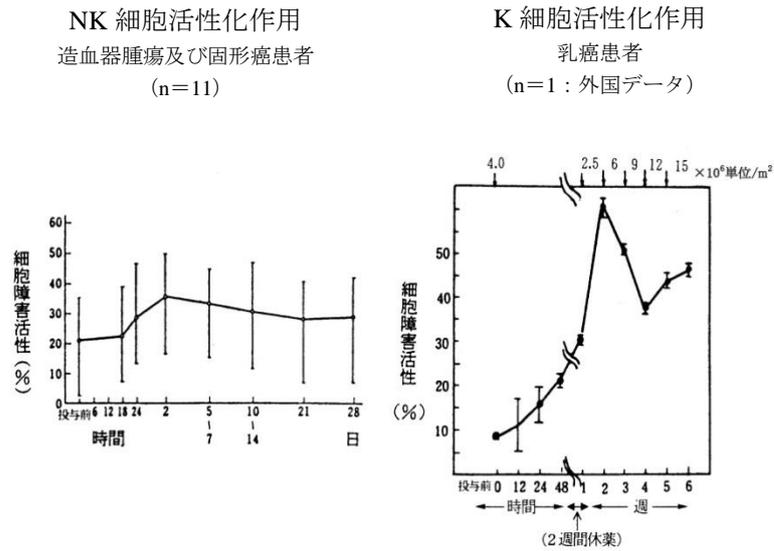
④HTLV- I 脊髄症 (HAM) 患者から採血分離した末梢血 CD4 陽性 T 細胞をスミフェロン存在下 (50 単位/mL) 及び非存在下、さらに培養 1 日目のみスミフェロンを前処置した系に分け7日間培養した (*in vitro*)。mRNA (pX 塩基配列) を逆転写 PCR 法により、また、CD4 陽性 T 細胞 DNA に組み込まれた HTLV- I (pol 塩基配列) を PCR 法により検出したところ、スミフェロン存在下では、HTLV- I の増殖抑制効果及び感染細胞の増殖に対する直接抑制効果が認められている (*in vitro*)<sup>39)</sup>。

HTLV- I *in vitro* 活性化に対する抑制作用



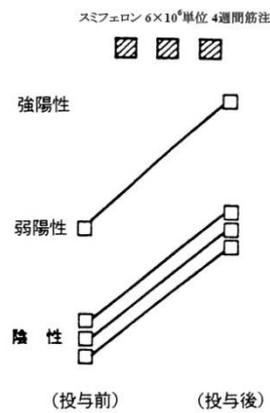
### 3)BRM 作用

①癌患者において、末梢血中のNK細胞、K細胞の細胞障害活性の増強が認められた<sup>24,25)</sup>。



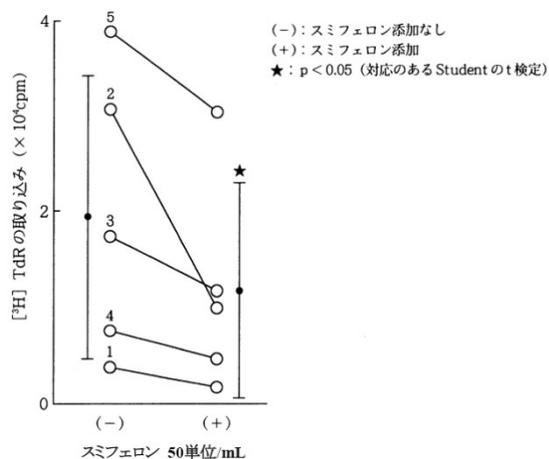
②B型慢性肝炎患者にスミフェロンを連日4週間投与後、4週間の休薬をはさんで3クール繰り返した結果、肝細胞表面のHLA-class I抗原の発現の増強が認められた<sup>40)</sup>。

#### 肝細胞表面 HLA-class I 抗原発現レベルの変動



③HTLV- I 脊髄症 (HAM) 患者 5 例の末梢血リンパ球を 6 日間培養し、HTLV- I 感染の一つの指標である自己増殖反応 (APR) に対するスミフェロンの作用を核酸中に取り込まれた  $[^3\text{H}]$ -TdR の量により検討したところ、スミフェロン添加により  $[^3\text{H}]$ -TdR の取り込み量に有意な減少が認められ、自己増殖反応の抑制が認められた (*in vitro*)<sup>27)</sup>。

末梢血リンパ球の自己増殖反応 (APR) に対する抑制作用



(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（細胞系により感受性が異なる：「VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 筋肉内投与<sup>1)</sup>

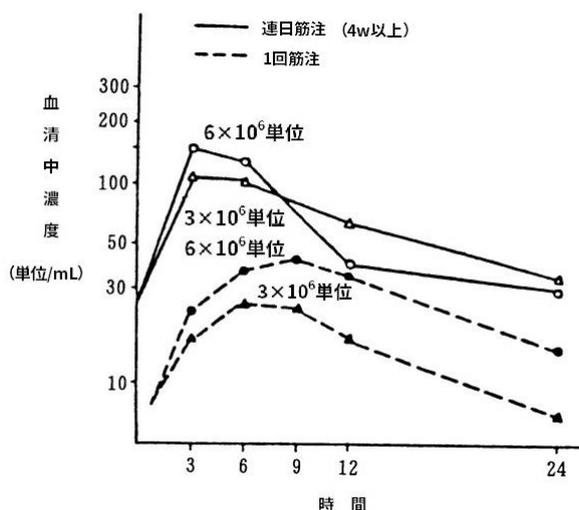
癌患者に1回筋肉内投与した場合の最高血清中濃度は $3 \times 10^6$ 単位投与で25単位/mL（6時間後：半減期9.6時間）、 $6 \times 10^6$ 単位投与で42単位/mL（9時間後）であった。また、4週間以上連続投与した場合、1回投与の場合に比べ、3時間後に110単位/mL（ $3 \times 10^6$ 単位投与）、150単位/mL（ $6 \times 10^6$ 単位投与）と約4倍の最高濃度を示し、投与24時間後でも高いレベルを維持した。

##### ① 1回投与したとき

| パラメータ \ 投与量       | $3 \times 10^6$ 単位 | $6 \times 10^6$ 単位 |
|-------------------|--------------------|--------------------|
| $C_{max}$ (単位/mL) | 25                 | 42                 |
| $T_{max}$ (hr)    | 6                  | 9                  |
| $T_{1/2}$ (hr)    | 9.6                | —                  |

##### ② 4週以上連続投与したとき

| パラメータ \ 投与量       | $3 \times 10^6$ 単位 | $6 \times 10^6$ 単位 |
|-------------------|--------------------|--------------------|
| $C_{max}$ (単位/mL) | 110                | 150                |



##### 2) 皮下投与

慢性骨髄性白血病患者に1回 $3 \times 10^6$ 単位を皮下投与した場合の血清中濃度は以下のとおりであった。なお、血清中濃度測定はCPE法により行った。

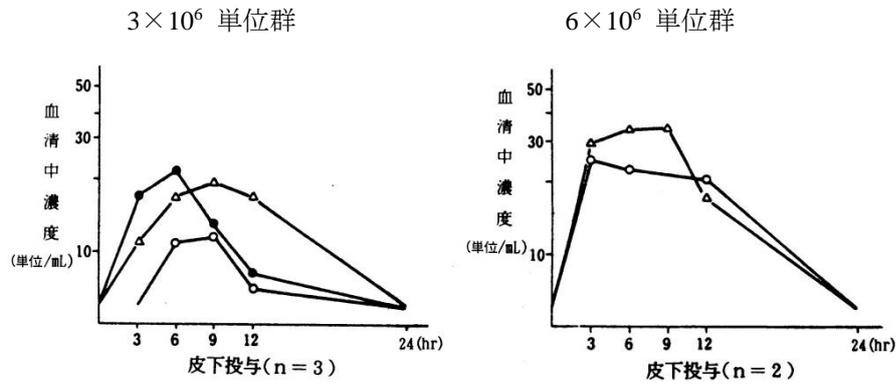
##### 皮下投与（慢性骨髄性白血病において）

| パラメータ \ 投与量                   | $3 \times 10^6$ 単位<br>(n=3) | $6 \times 10^6$ 単位<br>(n=2) |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| $C_{max}^{※1}$ (単位/mL)        | 17.8 ± 3.1                  | 29.5 ± 4.7                  |
| $T_{max}^{※1}$ (hr)           | 8.0 ± 1.0                   | 6.0 ± 1.0                   |
| AUC <sup>※2)</sup> (単位・hr/mL) | 203.5 ± 44.1                | 384.9 ± 38.0                |

※1) 各個人の最高血中濃度より算出

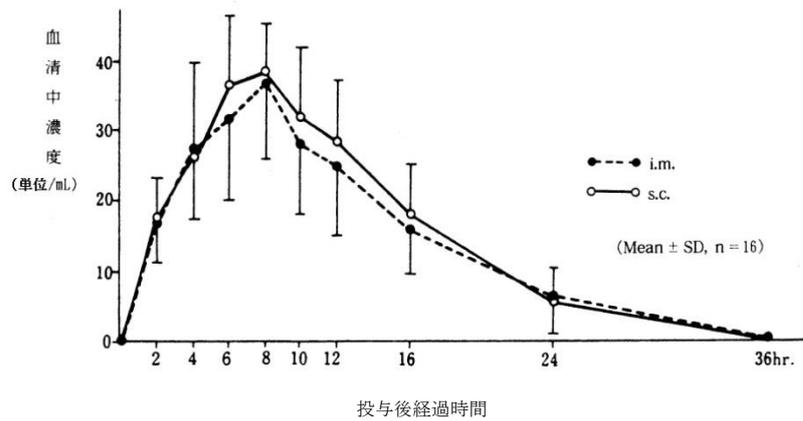
値は平均±S.E.

※2) 台形法により算出



3)皮下・筋肉内投与における生物学的同等性試験

健康成人に皮下及び筋肉内投与（各々 $6 \times 10^6$  単位 1 回投与）した場合の血中動態を交叉試験法により比較した結果及び両投与群間の最小検出差等は以下のとおりであった。したがって、皮下投与と筋肉内投与は生物学的に同等と判断した。なお、血清中濃度測定は CPE 法により行った。



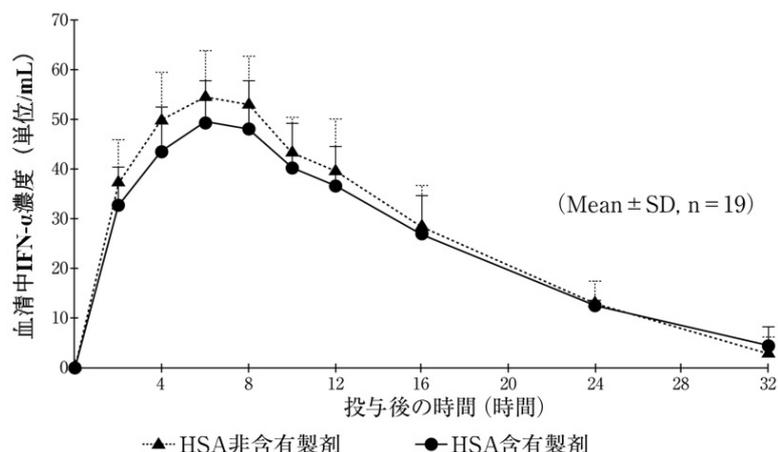
|                   | 筋肉内注射             | 皮下注射              |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| $C_{max}$ (単位/mL) | $38.5 \pm 11.9$   | $41.1 \pm 8.1$    |
| $T_{max}$ (hr.)   | $7.6 \pm 1.3$     | $7.4 \pm 1.2$     |
| AUC(単位・hr/mL)     | $517.3 \pm 171.9$ | $545.0 \pm 140.6$ |

最小検出差、検出力及び平均値差の 95%信頼区間

| 項                    | 目             | 最小検出差 ( $\Delta$ )<br>( $1-\beta=0.8$ ) | 検出力 ( $1-\beta$ )<br>( $\Delta=0.2$ ) | 95%信頼区間<br>( $\delta$ )            |
|----------------------|---------------|---|---------------------------------------|------------------------------------|
| $C_{max}$<br>(単位/mL) | $\alpha=0.05$ | 24.3%                                   | $60\% < \lambda(2.60) < 70\%$         | $-9.240 \leq \delta \leq 4.052$    |
|                      | $\alpha=0.1$  | 21.1%                                   | $70\% < \lambda(2.60) < 80\%$         | $-8.051 \leq \delta \leq 2.863$    |
| AUC<br>(単位・hr/mL)    | $\alpha=0.05$ | 23.2%                                   | $60\% < \lambda(2.60) < 70\%$         | $-108.862 \leq \delta \leq 57.425$ |
|                      | $\alpha=0.1$  | 20.1%                                   | $70\% < \lambda(2.60) < 80\%$         | $-93.988 \leq \delta \leq 42.550$  |

#### 4) 人血清アルブミン (HSA) 非含有製剤と HSA 含有製剤の生物学的同等性試験

健康成人 19 例に各製剤  $6 \times 10^6$  単位をクロスオーバー法で単回皮下投与し、血清中 IFN- $\alpha$  濃度推移を比較した。薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  及び AUC) は生物学的同等性の基準を満たし、両製剤は生物学的に同等であると判断した。血清中 IFN- $\alpha$  濃度は酵素免疫 (ELISA) 法で測定した。



健康成人に  $6 \times 10^6$  単位を単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ

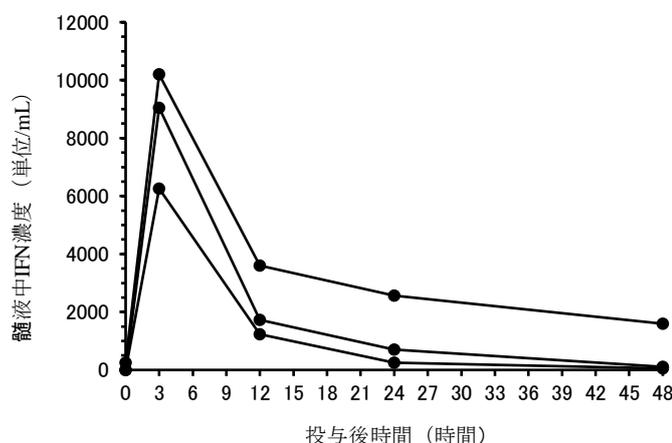
|                               | HSA 非含有製剤             | HSA 含有製剤              |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| $C_{max}$ (単位/mL)             | 58.953 $\pm$ 8.806    | 51.458 $\pm$ 7.887    |
| $T_{max}$ (hr)                | 6.737 $\pm$ 2.423     | 6.632 $\pm$ 1.640     |
| AUC <sub>0-t</sub> (単位・hr/mL) | 883.377 $\pm$ 145.801 | 818.647 $\pm$ 159.763 |

Mean  $\pm$  SD, n = 19

AUC<sub>0-t</sub>: 0 ~ 最終サンプリング時間 t までの血清中濃度-時間曲線下面積

#### 5) 脳室内投与

亜急性硬化性全脳炎患者 (3 例) に  $1.5$  又は  $3.0 \times 10^6$  単位をオンマイヤ リザーバーから脳室内に単回投与した場合、髄液中濃度は投与 3 時間後に最大値  $6.3 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^4$  単位/mL となり、その後減少したが、投与 48 時間後も定量下限値 (4.00 単位/mL) 以上であった<sup>41)</sup>。



#### 6) 髄腔内投与

7~16 歳の亜急性硬化性全脳炎患者 (6 例) に、NAMALWA 細胞由来のインターフェロン- $\alpha$   $10 \times 10^6$  単位/ $m^2$  を 1 回静注し、その 2 時間後及び静注後 24 時間毎 5 回の計 6 回  $10 \times 10^6$  単位/ $m^2$  を髄腔内投与した。記憶の改善と右上腕部の協調運動の改善を認めた 1 例では、静注 30 分後の血清中濃度は 1100 単位/mL で、髄液中に検出されなかったが、初回髄腔内投与 22 時間後の髄液中濃度は 1000 単位/mL で、以後の髄液中濃度 (各髄腔内投与の 24 時間後) は 704~1360 単位/mL であった<sup>11)</sup>。(外国データ)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

〈参考〉

SD系ラットに  $6 \times 10^6$  単位/kg を筋肉内投与した実験で、羊水胎仔血漿及び胎仔中のインターフェロン力価濃度は定量限界以下であった<sup>29)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

授乳期ラット（SD系ラット）に  $6 \times 10^6$  単位/kg を筋肉内投与した実験で、乳汁中のインターフェロン力価濃度は投与7時間後に 200 単位/mL で、血漿中濃度と同程度であった<sup>29)</sup>。

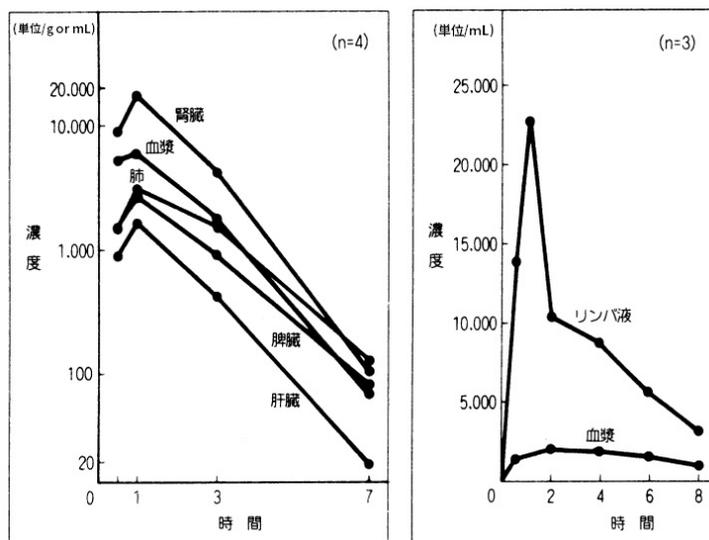
(4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

〈参考〉

SD系ラットに $6 \times 10^6$  単位/kgを筋肉内投与した実験で、組織内分布、リンパ移行性を検討した結果、血漿を含む大部分の組織において、投与後1時間で最高値に達し、以後約1時間の半減期で低下した。インターフェロン濃度の最高値は腎臓で最も高く、次いで血漿、肺、脾臓、肝臓の順で高かった。また、胸管リンパ液中濃度は投与後1~2時間で血漿中濃度の10倍以上の高値を示し、本剤のリンパ系移行が良好であることが認められた<sup>42)</sup>。



## (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉

ウサギ摘出腎臓及び肝臓に血液を灌流したモデル実験で、 $^{125}\text{I}$ で標識したインターフェロン- $\alpha$ を用い、代謝部位及びその経路について検討した結果、肝臓はインターフェロン- $\alpha$ の代謝に対して殆ど影響を及ぼさないが、腎臓はインターフェロン- $\alpha$ のかかなりの量をろ過し、腎尿細管細胞において取り込み分解することが示された<sup>43)</sup>。(外国データ)

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

〈参考〉

SD系ラットに $6 \times 10^6$  単位/kgを筋肉内投与した実験で、投与6時間目までに尿及び胆汁中に排泄されたインターフェロンの総力価は投与量の0.1%以下であった。

投与したインターフェロンの大部分は体内で不活性化されるものと考えられる<sup>42)</sup>。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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。 [11.1.1、11.1.2 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 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 ワクチン等生物学的製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 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 [9.1.7 参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 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 骨髄機能抑制、肝機能障害、腎機能障害、溶血性尿毒症症候群、狭心症、心筋梗塞、心筋症、心不全、完全房室ブロック、心室頻拍等があらわれることがあるので、定期的に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査、心電図検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.5-11.1.8、11.1.11 参照]
- 8.2 間質性肺炎があらわれることがあるので、特に、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、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。 [9.1.9、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤の投与にあたっては、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。 [11.1.2 参照]
- 8.4 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。
- 8.5 過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては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を行うことが望ましい。
- 8.6 本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
- 8.6.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- 8.6.2 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。
- 8.7 糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行うこと。 [9.1.6、11.1.3 参照]
- 8.8 網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。 [11.1.17 参照]

〈C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善〉

8.9 投与初期から白血球減少、血小板減少等があらわれるおそれがあるので、投与開始から2週間は入院により管理することが望ましい。

8.10 C型代償性肝硬変では、一般的にC型慢性肝炎患者に比べて白血球数及び血小板数が少なく、また、本剤の投与により白血球減少、血小板減少等があらわれるおそれがあるため、血液学的検査は投与開始後2週間の連日投与期間は少なくとも2～4日に1回、以後連日投与終了2週間後に1回、その後は4週間ごとに1回を目安として実施すること。

〈亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制〉

8.11 患者又はそれに代わる適切な者に対し、本剤の効果は必ずしも十分な検証がなされていないことを含め、有効性及び安全性について十分なインフォームド・コンセントを行い、文書による同意を得ること。

8.12 著しい筋緊張亢進があらわれる場合もあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与継続の可否を検討すること。また、うつ様症状があらわれた場合には、病態の進行によるものか本剤の副作用によるものかを確認すること。〔11.1.2 参照〕

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 アレルギー素因のある患者

9.1.2 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患が増悪することがある。

9.1.3 高血圧症を有する患者

脳出血がみられたとの報告がある。

9.1.4 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者

白血球減少又は血小板減少がさらに増悪することがあり、感染症又は出血傾向をきたしやすい。

9.1.5 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者

中枢・精神神経症状が増悪することがある。

9.1.6 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

糖尿病が増悪又は発症しやすい。〔8.7、11.1.3 参照〕

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

疾患が増悪又は発症することがある。〔2.4 参照〕

9.1.8 喘息又はその既往歴のある患者

喘息が増悪又は再発することがある。

9.1.9 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。〔8.2、11.1.1 参照〕

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

腎障害を起こすことがあり、より重篤な障害に至ることがある。

(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

肝障害を起こすことがあり、より重篤な障害に至ることがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。動物実験で母乳中へ移行することが認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児（亜急性硬化性全脳炎患者を除く）を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。認知症様症状があらわれるおそれがある。

9.8.2 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、投与中止等を行うこと。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等             | 臨床症状・措置方法         | 機序・危険因子                           |
|------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 小柴胡湯<br>[2.3 参照] | 間質性肺炎があらわれることがある。 | 機序不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。 |

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等          | 臨床症状・措置方法                                | 機序・危険因子           |
|---------------|--|-------------------|
| テオフィリン、アンチピリン | テオフィリン、アンチピリンの血中濃度を高めることが報告されている。        | 肝臓で各種医薬品の代謝を抑制する。 |
| ワルファリン        | ワルファリンの血中濃度を高めるおそれがあるので、用量を調節するなど注意すること。 |                   |

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、減量、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## (1) 重大な副作用と初期症状

### 11.1 重大な副作用

#### <効能共通>

#### 11.1.1 間質性肺炎 (0.1~5%未満)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施すること。発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等の呼吸器症状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、8.2、9.1.9 参照]

#### 11.1.2 抑うつ (0.1~5%未満) ; 自殺企図、躁状態 (いずれも 0.1%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、8.3、8.12 参照]

#### 11.1.3 糖尿病 [1 型及び 2 型 (0.1~5%未満) ]

糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがある。 [8.7、9.1.6 参照]

#### 11.1.4 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 (0.1~5%未満) ; 潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、1 型糖尿病、多発性筋炎、溶血性貧血、肝炎、SLE (いずれも 0.1%未満) ; 重症筋無力症 (頻度不明) の増悪又は発症等]

#### 11.1.5 重篤な肝障害 (0.1~5%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すること。

ALT 値 500U 以上等の著しい異常が認められた場合には投与を中止すること。 [8.1 参照]

#### 11.1.6 急性腎障害、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害 (0.1%未満)

[8.1 参照]

#### 11.1.7 溶血性尿毒症症候群 (頻度不明)

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがある。 [8.1 参照]

#### 11.1.8 汎血球減少、無顆粒球症 (いずれも 0.1%未満) ; 白血球減少 (2000/mm<sup>3</sup>未満) 、血小板減少 (50000/mm<sup>3</sup>未満) (いずれも 5%以上) ; 貧血 (0.1~5%未満) ; 赤芽球癆 (頻度不明)

白血球数 2000/mm<sup>3</sup>未満、血小板数 50000/mm<sup>3</sup>未満等の著しい異常が認められた場合には投与を中止すること。 [7.7、8.1 参照]

#### 11.1.9 敗血症、肺炎等の重篤な感染症 (0.1~5%未満)

易感染性となり、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。

#### 11.1.10 ショック (0.1%未満)

血圧低下、胸部圧迫感、吐気、チアノーゼ等の症状があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。

#### 11.1.11 狭心症、心筋梗塞、心筋症、心不全 (いずれも 0.1%未満) ; 完全房室ブロック、心室頻拍 (いずれも頻度不明)

[8.1 参照]

#### 11.1.12 消化管出血 (下血、血便等) (0.1~5%未満) ; 消化性潰瘍 (0.1%未満) ; 虚血性大腸炎 (頻度不明)

#### 11.1.13 脳出血 (0.1%未満)

#### 11.1.14 脳梗塞 (0.1%未満)

#### 11.1.15 錯乱、痙攣、幻覚・妄想 (いずれも 0.1~5%未満) ; 意識障害、興奮、見当識障害、失神、せん妄、認知症様症状 (特に高齢者) (いずれも 0.1%未満)

#### 11.1.16 四肢の筋力低下、顔面神経麻痺、末梢神経障害 (いずれも 0.1%未満)

#### 11.1.17 網膜症 (0.1~5%未満)

[8.8 参照]

#### 11.1.18 難聴 (0.1%未満)

#### 11.1.19 皮膚潰瘍 (0.1%未満) ; 皮膚壊死 (頻度不明)

主に投与部位に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれることがある。 [14.1.1、14.1.2 参照]

#### <亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制>

#### 11.1.20 無菌性髄膜炎 (5~10%未満)

髄腔内 (脳室内を含む) 投与した場合、発熱、頭痛、悪心・嘔吐、意識混濁、髄液細胞増多、髄液蛋白量増加等が重度で遷延することがある。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用       |  |   |   |                             |
|--------------------|--|---|---|-----------------------------|
|                    | 5%以上                                       | 0.1～5%未満  | 0.1%未満  | 頻度不明                        |
| 全身症状               | 発熱（10%以上）、全身倦怠感（10%以上）、インフルエンザ様症状（10%以上）   | 悪寒・戦慄   |   |                             |
| 精神神経系              | 頭痛   | 不眠、眠気、焦燥、めまい、知覚異常、冷感  | 集中力障害、健忘、錐体外路症状（振戦、歩行障害等）、不安、神経症、脳波異常、構語障害                                      |                             |
| 過敏症                |  | 発疹、じん麻疹、そう痒   |   |                             |
| 血液                 | 顆粒球減少（10%以上）、血小板減少（10%以上）                  | 赤血球減少、ヘモグロビン減少、貧血、好酸球増多、白血球増多   | リンパ節症、リンパ球減少、白血球分画異常  | 出血傾向                        |
| 肝臓                 |  | AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDHの上昇   | 黄疸、ビリルビンの上昇   |                             |
| 腎臓                 |  | 蛋白尿、BUN・クレアチニン上昇、血尿、排尿困難  | 尿量減少、多尿、頻尿  |                             |
| 循環器                |  | 胸痛、顔面潮紅、心電図異常（洞性頻脈、期外収縮、心房細動等の不整脈、STの低下等）等の心筋障害、四肢・顔面浮腫、動悸  | 頻脈、血圧上昇、血圧下降  | 徐脈、末梢性虚血                    |
| 呼吸器                |  | 咳嗽、呼吸困難   | 喀痰増多、喘息   | 血痰                          |
| 消化器                | 食欲不振                                       | 悪心・嘔吐、下痢、腹痛、口内炎、味覚異常、便秘、口渇、舌炎   | 消化不良、腹部膨満感、イレウス、口唇炎、味覚低下、胃炎   |                             |
| 膵臓                 |  |   |   | 急性膵炎 <sup>※1)</sup>         |
| 皮膚                 | 脱毛   | 湿疹、紅斑、皮膚炎、ヘルペス  | 乾癬、爪疾患、紫斑、ざ瘡  | 光線過敏症                       |
| 神経・筋               |  | 四肢のしびれ、筋肉痛、背部痛、関節痛、腰痛、脱力感、肩こり、こわばり感、CKの上昇   | 神経痛   |                             |
| 眼                  | 網膜出血、軟性白斑等の網膜の微小循環障害（10%以上） <sup>※2)</sup> | 眼痛、充血   | 視神経炎、眼球乾燥、視野狭窄、複視   | 網膜静脈血栓症 <sup>※3)</sup>      |
| 投与部位（1）<br>筋肉内・皮下  |  | 疼痛  | 発赤、硬結、皮膚潰瘍  | 蜂窩織炎                        |
| 投与部位（2）<br>髄腔内・脳室内 | 髄液細胞増多（10%以上）、髄液蛋白量の増加又は減少（10%以上）          | 髄液中組織球の出現   |   |                             |
| その他                |  | 体重減少、疲労、血清総蛋白量の増加又は減少、鼻出血、歯肉出血、アフタ性口内炎、咽頭炎、疼痛、尿糖陽性、耳鳴、感染症、カリウム・カルシウム・ナトリウム等の電解質異常、コレステロール値の異常、尿酸値上昇、血糖値上昇 | 嘔声、多汗、口腔内出血、不正出血、月経異常、腹水、インポテンス、トリグリセライド値の上昇、血清アミラーゼ上昇、各種自己抗体の陽性化、グロブリン上昇、CRP上昇 | サルコイドーシス、移植後の拒絶反応又は移植片対宿主反応 |

発現頻度は使用成績調査を含む。

※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すること。

※2) 正確な発現頻度は不明。飛蚊視、視力低下感等を伴うことがある。

※3) 視力低下等を伴う場合には投与を中止すること。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

次頁以降の別表に示した。

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎

注1) C型慢性活動性肝炎及びC型慢性非活動性肝炎

|                 | 悪性腫瘍        |             | B型慢性活動性肝炎    |             | C型慢性肝炎         |                     |                      |                |                   | 小計           |
|-----------------|-------------|-------------|--------------|-------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|-------------------|--------------|
|                 | 承認時迄の調査     | 使用成績調査      | 承認時迄の調査      | 使用成績調査      | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 | C型慢性肝炎<br>市販後臨床試験 |              |
| 調査例数            | 585         | 1257        | 214          | 1496        | 544            | 3368                | 275                  | 343            | 107               | 8189         |
| 副作用等の発現症例数      | 453         | 779         | 194          | 990         | 471            | 1628                | 243                  | 240            | 105               | 5103         |
| 副作用等の発現症例割合 (%) | 77.4        | 62.0        | 90.7         | 66.2        | 86.6           | 48.3                | 88.4                 | 70.0           | 98.1              |              |
| 副作用種類           |             |             |              |             |                |                     |                      |                |                   |              |
| 皮膚・皮膚付属器障害      |             |             |              |             |                |                     |                      |                |                   |              |
| 乾癬悪化            |             |             |              | 1 ( 0.07 )  |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |                   | 2 ( 0.02 )   |
| 乾癬様皮疹           |             | 1 ( 0.08 )  |              |             |                |                     |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 落屑              |             |             |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 急性蕁麻疹           |             |             |              | 1 ( 0.07 )  |                |                     |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 結節性紅斑           |             |             |              |             |                |                     | 1 ( 0.36 )           |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 紅斑性発疹           | 3 ( 0.51 )  | 1 ( 0.08 )  | 1 ( 0.47 )   | 1 ( 0.07 )  |                |                     |                      |                |                   | 6 ( 0.07 )   |
| 紅斑              |             |             |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 顔面紅斑            |             |             |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| ざ瘡              |             |             |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 湿疹              |             | 2 ( 0.16 )  | 1 ( 0.47 )   | 3 ( 0.20 )  |                | 5 ( 0.15 )          | 1 ( 0.36 )           |                | 7 ( 6.54 )        | 19 ( 0.23 )  |
| 顔面湿疹            |             |             |              |             | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 白癬              |             |             |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 滲出性紅斑           |             |             |              |             | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 蕁麻疹             |             | 1 ( 0.08 )  |              | 8 ( 0.53 )  |                | 3 ( 0.09 )          |                      | 2 ( 0.58 )     | 7 ( 6.54 )        | 21 ( 0.26 )  |
| 蕁麻疹様発疹          |             |             |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 膨疹              |             |             |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 水疱性皮疹           |             |             |              | 1 ( 0.07 )  |                |                     |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| かぶれ             |             |             |              |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )        | 1 ( 0.01 )   |
| そう痒(症)          |             | 10 ( 0.80 ) |              | 2 ( 0.13 )  |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     | 1 ( 0.93 )        | 14 ( 0.17 )  |
| かゆみ             |             |             |              |             | 1 ( 0.18 )     | 2 ( 0.06 )          |                      |                | 1 ( 0.93 )        | 4 ( 0.05 )   |
| そう痒感            |             |             |              |             |                | 9 ( 0.27 )          | 2 ( 0.73 )           |                | 7 ( 6.54 )        | 18 ( 0.22 )  |
| 皮膚そう痒症          |             |             |              |             |                | 3 ( 0.09 )          |                      |                | 4 ( 3.74 )        | 7 ( 0.09 )   |
| 多形紅斑            |             |             |              |             |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 脱毛(症)           | 14 ( 2.39 ) | 13 ( 1.03 ) | 24 ( 11.21 ) | 72 ( 4.81 ) | 48 ( 8.82 )    | 247 ( 7.33 )        | 23 ( 8.36 )          | 16 ( 4.66 )    | 29 ( 27.10 )      | 486 ( 5.93 ) |
| 円形脱毛症           |             |             |              |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )        | 1 ( 0.01 )   |
| 爪疾患             | 1 ( 0.17 )  |             |              |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                |                   | 3 ( 0.04 )   |
| 白斑              |             |             |              | 1 ( 0.07 )  |                |                     |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 多汗              | 3 ( 0.51 )  | 1 ( 0.08 )  | 1 ( 0.47 )   |             |                |                     |                      |                |                   | 5 ( 0.06 )   |
| 丘疹              |             |             |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 丘疹状蕁麻疹様皮疹       |             |             |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |                   | 1 ( 0.01 )   |
| 発疹              | 8 ( 1.37 )  | 17 ( 1.35 ) | 6 ( 2.80 )   | 19 ( 1.27 ) | 5 ( 0.92 )     | 23 ( 0.68 )         |                      | 3 ( 0.87 )     | 8 ( 7.48 )        | 89 ( 1.09 )  |

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎（つづき）

|            | 悪性腫瘍       |            | B型慢性活動性肝炎   |             | C型慢性肝炎         |                     |                      |                | 小計           |                   |
|------------|------------|------------|-------------|-------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|--------------|-------------------|
|            | 承認時迄の調査    | 使用成績調査     | 承認時迄の調査     | 使用成績調査      | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 |              | C型慢性肝炎<br>市販後臨床試験 |
| 顔面皮疹       |            |            |             |             | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 四肢皮疹       |            |            |             |             | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 中毒疹        |            |            |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 皮疹         |            |            |             |             | 2 ( 0.37 )     | 22 ( 0.65 )         | 1 ( 0.36 )           | 3 ( 0.87 )     | 4 ( 3.74 )   | 32 ( 0.39 )       |
| 皮膚炎        |            | 1 ( 0.08 ) |             |             |                |                     |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 3 ( 0.04 )        |
| アトピー性皮膚炎   |            |            |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 皮膚潰瘍形成     |            | 1 ( 0.08 ) |             |             |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 皮膚乾燥       |            | 1 ( 0.08 ) |             |             |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 乾皮症様皮膚     |            |            |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 乾癬         |            |            |             |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      | 1 ( 0.29 )     |              | 3 ( 0.04 )        |
| 扁平苔癬       |            |            |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 爪変色        |            |            |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 筋・骨格系障害    |            |            |             |             |                |                     |                      |                |              |                   |
| 関節炎        |            |            |             |             |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     | 1 ( 0.93 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 関節症        |            |            |             | 2 ( 0.13 )  | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |              | 3 ( 0.04 )        |
| 関節痛        | 5 ( 0.85 ) | 5 ( 0.40 ) | 17 ( 7.94 ) | 40 ( 2.67 ) | 36 ( 6.62 )    | 84 ( 2.49 )         | 43 ( 15.64 )         | 12 ( 3.50 )    | 32 ( 29.91 ) | 274 ( 3.35 )      |
| 筋萎縮        |            |            |             | 1 ( 0.07 )  |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 筋肉痛        | 2 ( 0.34 ) | 6 ( 0.48 ) | 12 ( 5.61 ) | 17 ( 1.14 ) | 19 ( 3.49 )    | 40 ( 1.19 )         | 7 ( 2.55 )           | 4 ( 1.17 )     | 13 ( 12.15 ) | 120 ( 1.47 )      |
| 背(部)痛      | 2 ( 0.34 ) | 4 ( 0.32 ) | 9 ( 4.21 )  | 5 ( 0.33 )  | 5 ( 0.92 )     | 7 ( 0.21 )          | 7 ( 2.55 )           | 1 ( 0.29 )     | 9 ( 8.41 )   | 49 ( 0.60 )       |
| 側腹部痛       |            |            |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 腰痛         |            |            |             |             | 13 ( 2.39 )    | 9 ( 0.27 )          | 11 ( 4.00 )          | 4 ( 1.17 )     | 10 ( 9.35 )  | 47 ( 0.57 )       |
| 頸部痛        |            |            |             |             |                |                     |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 膠原病        |            |            |             |             |                |                     |                      |                |              |                   |
| リウマチ様関節炎   |            |            |             |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 抗核因子試験陽性   |            |            |             |             |                | 4 ( 0.12 )          |                      |                |              | 4 ( 0.05 )        |
| 多発性筋炎      |            |            |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 中枢・末梢神経系障害 |            |            |             |             |                |                     |                      |                |              |                   |
| 脳波異常       |            |            |             |             |                |                     |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 平衡障害       |            |            |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 嗄声         |            |            |             |             |                |                     | 1 ( 0.36 )           |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 緊張亢進       | 1 ( 0.17 ) | 1 ( 0.08 ) |             |             |                |                     |                      |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 肩こり        |            |            |             |             |                | 5 ( 0.15 )          |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 6 ( 0.07 )        |
| こわばり感      |            |            |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 手指のこわばり    |            |            |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 痙攣         | 1 ( 0.17 ) |            |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      | 1 ( 0.29 )     |              | 3 ( 0.04 )        |
| 筋痙攣        |            |            |             |             |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |              | 1 ( 0.01 )        |
| 眩暈         |            |            |             |             | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 異常感覚       | 3 ( 0.51 ) |            | 5 ( 2.34 )  | 6 ( 0.40 )  |                | 5 ( 0.15 )          | 1 ( 0.36 )           | 1 ( 0.29 )     |              | 21 ( 0.26 )       |
| 皮膚感覚異常     |            |            |             |             | 1 ( 0.18 )     |                     |                      | 4 ( 1.45 )     |              | 5 ( 0.06 )        |

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎（つづき）

|            | 悪性腫瘍       |            | B型慢性活動性肝炎  |             | C型慢性肝炎         |                     |                      |                | 小計          |
|------------|------------|------------|------------|-------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|-------------|
|            | 承認時迄の調査    | 使用成績調査     | 承認時迄の調査    | 使用成績調査      | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 |             |
| 失神発作       |            |            |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| 神経痛        |            |            | 1 ( 0.47 ) |             | 1 ( 0.18 )     | 4 ( 0.12 )          |                      |                | 6 ( 0.07 )  |
| 錐体外路障害     |            |            |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| 知覚減退       | 1 ( 0.17 ) | 5 ( 0.40 ) | 1 ( 0.47 ) | 2 ( 0.13 )  |                |                     |                      |                | 9 ( 0.11 )  |
| 下肢しびれ (感)  |            |            |            |             | 2 ( 0.37 )     | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.93 )  |
| 口唇しびれ (感)  |            |            |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| しびれ (感)    |            |            |            |             |                | 4 ( 0.12 )          |                      |                | 4 ( 0.05 )  |
| 四肢しびれ (感)  |            |            |            |             | 1 ( 0.18 )     | 3 ( 0.09 )          |                      |                | 4 ( 0.05 )  |
| 手足のしびれ (感) |            |            |            |             |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     | 1 ( 0.93 )  |
| 知覚障害       |            |            |            |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )  |
| 痴呆         |            |            |            |             |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     | 1 ( 0.01 )  |
| 便失禁        | 1 ( 0.17 ) |            |            |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| 片麻痺        |            |            |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| 顔面神経麻痺     |            |            |            |             |                | 3 ( 0.09 )          |                      | 1 ( 0.29 )     | 4 ( 0.05 )  |
| めまい        | 1 ( 0.17 ) | 6 ( 0.48 ) |            | 9 ( 0.60 )  | 1 ( 0.18 )     | 7 ( 0.21 )          |                      | 3 ( 0.87 )     | 3 ( 2.80 )  |
| ふらつき (感)   |            |            |            |             |                | 3 ( 0.09 )          |                      |                | 2 ( 1.87 )  |
| ふらふら (感)   |            |            |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| めまい感       |            |            |            |             | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| 自律神経系障害    |            |            |            |             |                |                     |                      |                |             |
| 発赤         |            |            |            |             |                |                     |                      |                | 2 ( 1.87 )  |
| 視覚障害       |            |            |            |             |                |                     |                      |                |             |
| 角膜炎        |            |            |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| 眼の異物感      |            |            |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| 眼内異和感      |            |            |            |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )  |
| 眼痛         |            |            | 3 ( 1.40 ) | 10 ( 0.67 ) | 1 ( 0.18 )     | 4 ( 0.12 )          | 1 ( 0.36 )           |                | 19 ( 0.23 ) |
| 結膜炎        |            |            | 1 ( 0.47 ) | 6 ( 0.40 )  |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )  |
| 眼球結膜充血     |            |            |            |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )  |
| 結膜充血       |            |            |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| 視神経炎       |            |            |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| 視野欠損       |            |            |            |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )  |
| 視野狭窄       |            |            |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.01 )  |
| 視力障害       |            |            |            |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                | 2 ( 0.02 )  |
| 視力低下       |            |            |            |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                | 1 ( 0.93 )  |
| 霧視 (感)     |            |            |            |             | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )  |
| 白内障        |            |            |            |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )  |
| 網膜炎        |            |            |            |             |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     | 1 ( 0.01 )  |
| 眼底出血       |            |            |            |             |                | 8 ( 0.24 )          | 1 ( 0.36 )           | 3 ( 0.87 )     | 3 ( 2.80 )  |
| 網膜症        |            |            |            |             |                |                     |                      | 2 ( 0.58 )     | 1 ( 0.93 )  |
| 網膜微小循環障害   |            |            |            |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )  |

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎（つづき）

|                     | 悪性腫瘍        |            | B型慢性活動性肝炎 |            | C型慢性肝炎         |                     |                      |                | 小計         |                   |
|---------------------|-------------|------------|-----------|------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|------------|-------------------|
|                     | 承認時迄の調査     | 使用成績調査     | 承認時迄の調査   | 使用成績調査     | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 |            | C型慢性肝炎<br>市販後臨床試験 |
| 眼の乾燥感               |             |            |           |            |                |                     | 1 ( 0.36 )           |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 眼のちらつき (光ってまぶしく見える) |             |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 眼の感染                |             |            |           |            |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 1 ( 0.01 )        |
| 聴覚・前庭障害             |             |            |           |            |                |                     |                      |                |            |                   |
| 耳痛                  |             |            |           |            |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 1 ( 0.01 )        |
| 耳鳴                  |             |            |           |            | 1 ( 0.18 )     | 5 ( 0.15 )          | 1 ( 0.36 )           | 1 ( 0.29 )     | 6 ( 5.61 ) | 14 ( 0.17 )       |
| 耳閉感                 |             |            |           |            |                |                     | 1 ( 0.36 )           | 1 ( 0.29 )     | 1 ( 0.93 ) | 3 ( 0.04 )        |
| 難聴                  |             |            |           |            |                | 4 ( 0.12 )          |                      |                |            | 4 ( 0.05 )        |
| 耳の障害                |             |            |           |            |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 1 ( 0.01 )        |
| 聴覚障害                |             |            |           |            |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 1 ( 0.01 )        |
| その他の特殊感覚障害          |             |            |           |            |                |                     |                      |                |            |                   |
| 味覚喪失                |             | 1 ( 0.08 ) |           |            |                |                     | 1 ( 0.36 )           |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 味覚低下                |             |            |           |            | 1 ( 0.18 )     | 1 ( 0.03 )          |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 3 ( 0.04 )        |
| 味覚倒錯                | 3 ( 0.51 )  | 3 ( 0.24 ) |           | 3 ( 0.20 ) |                |                     |                      |                |            | 9 ( 0.11 )        |
| 苦味                  |             |            |           |            |                | 3 ( 0.09 )          |                      |                |            | 3 ( 0.04 )        |
| 味覚異常                |             |            |           |            | 1 ( 0.18 )     | 3 ( 0.09 )          | 2 ( 0.73 )           |                | 6 ( 5.61 ) | 12 ( 0.15 )       |
| 味覚変化                |             |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 精神障害                |             |            |           |            |                |                     |                      |                |            |                   |
| 精神病性うつ病             |             | 5 ( 0.40 ) |           |            |                |                     |                      |                |            | 5 ( 0.06 )        |
| 無気力                 |             |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 傾眠                  |             | 1 ( 0.08 ) |           |            |                |                     | 2 ( 0.73 )           |                |            | 3 ( 0.04 )        |
| 眠気                  |             |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          | 1 ( 0.36 )           |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 幻覚                  |             | 2 ( 0.16 ) |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 3 ( 0.04 )        |
| 幻聴                  |             |            |           |            | 1 ( 0.18 )     | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 一過性健忘               |             |            |           |            | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 錯乱                  | 10 ( 1.71 ) | 7 ( 0.56 ) |           | 1 ( 0.07 ) |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 19 ( 0.23 )       |
| 指南力低下 (見当識障害)       |             |            |           |            | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 思考減退                |             |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 自殺念慮                |             |            |           |            |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 1 ( 0.01 )        |
| 神経過敏 (症)            | 1 ( 0.17 )  |            |           | 1 ( 0.07 ) |                |                     |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| いらいら感               |             |            |           |            |                | 5 ( 0.15 )          | 1 ( 0.36 )           |                | 5 ( 4.67 ) | 11 ( 0.13 )       |
| おこりっぽい              |             |            |           |            | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 興奮                  |             |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 焦躁感                 |             |            |           |            |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     | 1 ( 0.93 ) | 2 ( 0.02 )        |
| 睡眠障害                |             |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 一過性精神障害             |             |            |           |            |                |                     | 1 ( 0.36 )           | 1 ( 0.29 )     |            | 2 ( 0.02 )        |
| せん妄                 |             | 2 ( 0.16 ) |           |            |                |                     |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 躁病反応                |             |            |           | 1 ( 0.07 ) |                |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 躁状態                 |             |            |           |            |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎（つづき）

|         | 悪性腫瘍        |             | B型慢性活動性肝炎   |             | C型慢性肝炎         |                     |                      |                | 小計           |                   |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|--------------|-------------------|
|         | 承認時迄の調査     | 使用成績調査      | 承認時迄の調査     | 使用成績調査      | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 |              | C型慢性肝炎<br>市販後臨床試験 |
| 不安      |             |             |             | 1 ( 0.07 )  |                | 3 ( 0.09 )          |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 5 ( 0.06 )        |
| 不安神経症   |             |             |             |             |                |                     | 1 ( 0.36 )           | 1 ( 0.29 )     |              | 2 ( 0.02 )        |
| 不眠（症）   | 1 ( 0.17 )  | 2 ( 0.16 )  |             | 5 ( 0.33 )  | 2 ( 0.37 )     | 20 ( 0.59 )         | 12 ( 4.36 )          | 6 ( 1.75 )     | 23 ( 21.50 ) | 71 ( 0.87 )       |
| 悪夢      |             |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 妄想      |             |             |             |             | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 被害妄想    |             |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| うつ病     |             | 4 ( 0.32 )  |             |             |                | 22 ( 0.65 )         |                      | 1 ( 0.29 )     |              | 27 ( 0.33 )       |
| 抑うつ状態   |             |             |             |             | 4 ( 0.74 )     | 37 ( 1.10 )         | 4 ( 1.45 )           | 15 ( 4.37 )    | 4 ( 3.74 )   | 64 ( 0.78 )       |
| うつ症状悪化  |             |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 抑うつ症    |             |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 離人症     |             | 1 ( 0.08 )  |             |             |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 精神症状    | 1 ( 0.17 )  | 2 ( 0.16 )  |             |             |                |                     |                      |                |              | 3 ( 0.04 )        |
| 集中力低下   |             |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 3 ( 0.04 )        |
| 躁うつ病    |             |             |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 消化管障害   |             |             |             |             |                |                     |                      |                |              |                   |
| アフタ性口内炎 | 2 ( 0.34 )  |             | 5 ( 2.34 )  | 1 ( 0.07 )  |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 10 ( 0.12 )       |
| 舌アフタ形成  |             |             |             |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 胃炎      |             |             |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 胃潰瘍     |             |             |             | 1 ( 0.07 )  |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 胃腸出血    | 2 ( 0.34 )  | 2 ( 0.16 )  |             |             |                |                     |                      |                |              | 4 ( 0.05 )        |
| イレウス    |             | 1 ( 0.08 )  |             |             |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 嘔気      | 40 ( 6.84 ) | 31 ( 2.47 ) | 10 ( 4.67 ) | 31 ( 2.07 ) | 3 ( 0.55 )     | 19 ( 0.56 )         | 10 ( 3.64 )          | 2 ( 0.58 )     | 6 ( 5.61 )   | 152 ( 1.86 )      |
| 悪心      |             |             |             |             | 2 ( 0.37 )     |                     |                      | 1 ( 0.29 )     | 7 ( 6.54 )   | 10 ( 0.12 )       |
| 吐き気     |             |             |             |             | 2 ( 0.37 )     |                     |                      |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 嘔吐      | 26 ( 4.44 ) | 11 ( 0.88 ) | 3 ( 1.40 )  | 12 ( 0.80 ) | 3 ( 0.55 )     | 2 ( 0.06 )          | 3 ( 1.09 )           | 1 ( 0.29 )     | 4 ( 3.74 )   | 65 ( 0.79 )       |
| 潰瘍性口内炎  |             | 1 ( 0.08 )  |             |             |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 口角炎     |             |             |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 潰瘍性大腸炎  |             |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 下痢      | 15 ( 2.56 ) | 11 ( 0.88 ) | 3 ( 1.40 )  | 18 ( 1.20 ) | 5 ( 0.92 )     | 21 ( 0.62 )         |                      | 2 ( 0.58 )     | 16 ( 14.95 ) | 91 ( 1.11 )       |
| 軟便      |             |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 口唇炎     |             |             |             | 1 ( 0.07 )  | 1 ( 0.18 )     |                     | 1 ( 0.36 )           |                |              | 3 ( 0.04 )        |
| 口内炎     | 4 ( 0.68 )  | 6 ( 0.48 )  | 1 ( 0.47 )  | 5 ( 0.33 )  | 4 ( 0.74 )     | 17 ( 0.50 )         | 1 ( 0.36 )           | 3 ( 0.87 )     | 7 ( 6.54 )   | 48 ( 0.59 )       |
| 口内乾燥    | 1 ( 0.17 )  |             | 1 ( 0.47 )  |             |                |                     |                      |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 口渇      |             |             |             |             | 1 ( 0.18 )     | 2 ( 0.06 )          |                      | 1 ( 0.29 )     | 2 ( 1.87 )   | 6 ( 0.07 )        |
| 口腔内出血   |             |             |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 肛門疼痛    |             |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 歯牙障害    |             |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 歯牙損傷    |             |             |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 歯肉出血    |             |             | 2 ( 0.93 )  | 1 ( 0.07 )  | 1 ( 0.18 )     | 9 ( 0.27 )          | 1 ( 0.36 )           | 1 ( 0.29 )     | 4 ( 3.74 )   | 19 ( 0.23 )       |

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎（つづき）

|              | 悪性腫瘍          |              | B型慢性活動性肝炎    |             | C型慢性肝炎         |                     |                      |                | 小計           |                   |
|--------------|---------------|--------------|--------------|-------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|--------------|-------------------|
|              | 承認時迄の調査       | 使用成績調査       | 承認時迄の調査      | 使用成績調査      | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 |              | C型慢性肝炎<br>市販後臨床試験 |
| 歯肉増生         |               |              | 1 ( 0.47 )   |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.01 )   |                   |
| 歯肉腫脹         |               |              |              |             |                |                     |                      | 1 ( 0.93 )     | 1 ( 0.01 )   |                   |
| 消化不良         |               |              |              | 2 ( 0.13 )  |                |                     |                      |                | 2 ( 0.02 )   |                   |
| 胃もたれ感        |               |              |              |             |                |                     |                      | 1 ( 0.93 )     | 1 ( 0.01 )   |                   |
| 胸やけ          |               |              |              |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      | 1 ( 0.93 )     | 3 ( 0.04 )   |                   |
| 食欲不振         | 150 ( 25.64 ) | 107 ( 8.51 ) | 41 ( 19.16 ) | 70 ( 4.68 ) | 31 ( 5.70 )    | 66 ( 1.96 )         | 2 ( 0.73 )           | 12 ( 3.50 )    | 24 ( 22.43 ) | 503 ( 6.14 )      |
| 食思不振         |               |              |              |             | 6 ( 1.10 )     | 16 ( 0.48 )         | 20 ( 7.27 )          | 4 ( 1.17 )     | 7 ( 6.54 )   | 53 ( 0.65 )       |
| 食欲減退         |               |              |              |             | 1 ( 0.18 )     | 5 ( 0.15 )          | 1 ( 0.36 )           | 2 ( 0.58 )     | 3 ( 2.80 )   | 12 ( 0.15 )       |
| 舌炎           | 3 ( 0.51 )    | 2 ( 0.16 )   |              | 1 ( 0.07 )  |                |                     |                      |                |              | 6 ( 0.07 )        |
| 舌荒れ          |               |              |              |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 腹痛           | 2 ( 0.34 )    | 6 ( 0.48 )   | 8 ( 3.74 )   | 10 ( 0.67 ) | 2 ( 0.37 )     | 7 ( 0.21 )          | 1 ( 0.36 )           |                | 5 ( 4.67 )   | 41 ( 0.50 )       |
| 胃不快感         |               |              |              |             | 1 ( 0.18 )     | 7 ( 0.21 )          | 1 ( 0.36 )           | 1 ( 0.29 )     | 6 ( 5.61 )   | 16 ( 0.20 )       |
| 胃痛           |               |              |              |             |                | 3 ( 0.09 )          |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 5 ( 0.06 )        |
| 下腹部痛         |               |              |              |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 上腹部痛         |               |              |              |             | 1 ( 0.18 )     | 1 ( 0.03 )          |                      | 1 ( 0.29 )     | 1 ( 0.93 )   | 4 ( 0.05 )        |
| 心窩部圧痛        |               |              |              |             |                | 1 ( 0.03 )          | 1 ( 0.36 )           |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 心窩部不快感       |               |              |              |             |                | 1 ( 0.03 )          | 1 ( 0.36 )           |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 腹部不快感        |               |              |              |             | 1 ( 0.18 )     | 2 ( 0.06 )          |                      | 1 ( 0.29 )     |              | 4 ( 0.05 )        |
| 心窩部痛（心窩部の疼痛） |               |              |              |             |                | 4 ( 0.12 )          |                      |                | 3 ( 2.80 )   | 7 ( 0.09 )        |
| 胃重感          |               |              |              |             |                |                     |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 便秘           |               |              | 1 ( 0.47 )   |             | 1 ( 0.18 )     |                     | 1 ( 0.36 )           |                | 9 ( 8.41 )   | 12 ( 0.15 )       |
| 鼓腸放屁         |               | 2 ( 0.16 )   |              |             |                |                     |                      |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 腹部膨満感        |               |              |              |             |                |                     |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 2 ( 0.02 )        |
| メレナ          |               |              |              | 1 ( 0.07 )  |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 血清アマラーゼ上昇    |               | 1 ( 0.08 )   |              |             |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 歯痛           |               |              |              |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| アマラーゼ上昇      |               |              |              |             | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 食道閉塞感        |               |              |              |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 歯肉（齦）炎       |               |              |              | 1 ( 0.07 )  | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 3 ( 0.04 )        |
| 出血性大腸炎       |               |              |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 胃腸障害         |               |              |              |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 歯周炎          |               |              |              |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 肝臓・胆管系障害     |               |              |              |             |                |                     |                      |                |              |                   |
| 黄疸           |               |              |              | 1 ( 0.07 )  | 1 ( 0.18 )     | 1 ( 0.03 )          | 1 ( 0.36 )           |                |              | 4 ( 0.05 )        |
| 肝機能異常        | 27 ( 4.62 )   | 12 ( 0.95 )  | 1 ( 0.47 )   | 5 ( 0.33 )  |                | 3 ( 0.09 )          |                      | 1 ( 0.29 )     |              | 49 ( 0.60 )       |
| 肝機能悪化        |               |              |              |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 肝機能障害        |               |              |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      | 2 ( 0.58 )     |              | 3 ( 0.04 )        |
| 肝細胞性障害       |               | 1 ( 0.08 )   |              | 2 ( 0.13 )  |                |                     |                      |                |              | 3 ( 0.04 )        |
| 肝障害          |               |              |              |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎（つづき）

|                  | 悪性腫瘍         |             | B型慢性活動性肝炎  |             | C型慢性肝炎         |                     |                      |                | 小計         |                   |
|------------------|--------------|-------------|------------|-------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|------------|-------------------|
|                  | 承認時迄の調査      | 使用成績調査      | 承認時迄の調査    | 使用成績調査      | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 |            | C型慢性肝炎<br>市販後臨床試験 |
| AST(GOT)上昇       | 93 ( 15.90 ) | 89 ( 7.08 ) | 6 ( 2.80 ) | 31 ( 2.07 ) | 6 ( 1.10 )     | 8 ( 0.24 )          | 3 ( 1.09 )           | 3 ( 0.87 )     | 4 ( 3.74 ) | 243 ( 2.97 )      |
| ALT(GPT)上昇       | 87 ( 14.87 ) | 93 ( 7.40 ) | 6 ( 2.80 ) | 35 ( 2.34 ) | 6 ( 1.10 )     | 11 ( 0.33 )         | 3 ( 1.09 )           | 7 ( 2.04 )     | 4 ( 3.74 ) | 252 ( 3.08 )      |
| 血清ビリルビン上昇        |              |             |            | 3 ( 0.20 )  | 1 ( 0.18 )     |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 5 ( 0.06 )        |
| ウロビリヌ尿           | 3 ( 0.51 )   |             |            |             |                |                     |                      |                |            | 3 ( 0.04 )        |
| 右季肋部痛            |              |             |            | 1 ( 0.07 )  |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 3 ( 0.04 )        |
| トランスアミナーゼ (値) 上昇 |              |             |            | 2 ( 0.13 )  |                | 5 ( 0.15 )          |                      | 2 ( 0.58 )     |            | 9 ( 0.11 )        |
| LAP 上昇           | 1 ( 0.17 )   | 1 ( 0.08 )  |            |             |                |                     |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 硫酸亜鉛混濁反応異常       |              |             |            |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| γ-GTP 上昇         | 2 ( 0.34 )   | 4 ( 0.32 )  | 1 ( 0.47 ) | 4 ( 0.27 )  | 1 ( 0.18 )     | 3 ( 0.09 )          |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 16 ( 0.20 )       |
| 代謝・栄養障害          |              |             |            |             |                |                     |                      |                |            |                   |
| アルカリフォスファターゼ上昇   | 11 ( 1.88 )  | 23 ( 1.83 ) | 1 ( 0.47 ) |             |                |                     |                      |                | 4 ( 3.74 ) | 39 ( 0.48 )       |
| AIP 上昇           |              |             |            |             | 1 ( 0.18 )     | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| NPN 上昇           | 5 ( 0.85 )   | 8 ( 0.64 )  |            | 1 ( 0.07 )  |                |                     |                      |                |            | 14 ( 0.17 )       |
| 血中クレアチニン上昇       |              |             |            |             | 1 ( 0.18 )     | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| LDH 上昇           | 9 ( 1.54 )   | 19 ( 1.51 ) |            | 1 ( 0.07 )  |                | 4 ( 0.12 )          |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 34 ( 0.42 )       |
| CK(CPK)上昇        |              |             | 1 ( 0.47 ) |             |                | 3 ( 0.09 )          |                      |                |            | 4 ( 0.05 )        |
| グロブリン上昇          | 1 ( 0.17 )   |             |            |             |                |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 高カリウム血症          |              | 2 ( 0.16 )  |            |             |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 3 ( 0.04 )        |
| 高カルシウム血症         | 1 ( 0.17 )   |             |            |             |                |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 高血糖              |              |             |            | 1 ( 0.07 )  |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 血糖上昇             |              |             |            |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 1 ( 0.01 )        |
| 血糖値上昇            |              |             |            |             | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 血清コレステロール上昇      |              |             |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 高尿酸血症            |              | 2 ( 0.16 )  |            |             |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 3 ( 0.04 )        |
| 耐糖能異常            |              |             |            |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 低カリウム血症          |              | 1 ( 0.08 )  |            | 1 ( 0.07 )  |                |                     |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 血清カリウム低下         |              |             |            |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 低カルシウム血症         |              | 2 ( 0.16 )  |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 3 ( 0.04 )        |
| 血中コレステロール減少      |              |             |            |             | 3 ( 0.55 )     |                     |                      |                |            | 3 ( 0.04 )        |
| 血中コレステロール低下      |              |             |            |             |                | 4 ( 0.12 )          |                      |                |            | 4 ( 0.05 )        |
| 低蛋白血症            | 6 ( 1.03 )   | 5 ( 0.40 )  | 2 ( 0.93 ) | 4 ( 0.27 )  |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 18 ( 0.22 )       |
| 低ナトリウム血症         |              | 1 ( 0.08 )  |            |             |                |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 糖尿               |              |             | 1 ( 0.47 ) | 2 ( 0.13 )  |                |                     |                      |                |            | 3 ( 0.04 )        |
| 尿糖陽性             |              |             |            |             | 1 ( 0.18 )     | 3 ( 0.09 )          | 2 ( 0.73 )           |                |            | 6 ( 0.07 )        |
| 尿糖               |              |             |            |             |                | 4 ( 0.12 )          |                      |                |            | 4 ( 0.05 )        |
| 糖尿病              |              |             |            |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 糖尿病悪化            |              |             |            |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 3 ( 0.04 )        |
| 低アルブミン血症         | 1 ( 0.17 )   | 3 ( 0.24 )  |            | 4 ( 0.27 )  |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 9 ( 0.11 )        |
| 血清アルブミン低下        |              |             |            |             |                | 4 ( 0.12 )          |                      | 1 ( 0.29 )     | 1 ( 0.93 ) | 6 ( 0.07 )        |

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎（つづき）

|                | 悪性腫瘍       |            | B型慢性活動性肝炎 |            | C型慢性肝炎         |                     |                      |                | 小計         |                   |
|----------------|------------|------------|-----------|------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|------------|-------------------|
|                | 承認時迄の調査    | 使用成績調査     | 承認時迄の調査   | 使用成績調査     | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 |            | C型慢性肝炎<br>市販後臨床試験 |
| コリンエステラーゼ低下    |            |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 高クロール血症        | 1 ( 0.17 ) |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 高トリグリセライド血症    |            |            |           |            |                |                     |                      | 2 ( 0.58 )     |            | 2 ( 0.02 )        |
| トリグリセライド上昇     |            |            |           |            |                | 3 ( 0.09 )          |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 4 ( 0.05 )        |
| コリンエステラーゼ上昇    | 1 ( 0.17 ) |            |           |            |                |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| ヒアルロン酸値の上昇     |            |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 内分泌障害          |            |            |           |            |                |                     |                      |                |            |                   |
| 甲状腺炎           |            |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 甲状腺機能亢進症       |            |            |           |            |                | 18 ( 0.53 )         | 4 ( 1.45 )           |                |            | 22 ( 0.27 )       |
| 甲状腺機能亢進症悪化     |            |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 2 ( 0.02 )        |
| 甲状腺機能低下        |            |            |           |            | 1 ( 0.18 )     | 18 ( 0.53 )         |                      | 2 ( 0.58 )     | 1 ( 0.93 ) | 22 ( 0.27 )       |
| 甲状腺機能異常        |            |            |           |            |                | 5 ( 0.15 )          |                      | 2 ( 0.58 )     |            | 7 ( 0.09 )        |
| 脂肪織炎           |            | 1 ( 0.08 ) |           |            |                |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 心・血管障害（一般）     |            |            |           |            |                |                     |                      |                |            |                   |
| ECG異常          | 2 ( 0.34 ) | 1 ( 0.08 ) |           |            |                |                     |                      |                |            | 3 ( 0.04 )        |
| 心電図異常          |            |            |           |            | 2 ( 0.37 )     |                     |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 高血圧            | 1 ( 0.17 ) |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 循環不全           | 2 ( 0.34 ) | 1 ( 0.08 ) |           |            |                |                     |                      |                |            | 3 ( 0.04 )        |
| 慢性心不全          |            |            |           |            |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 1 ( 0.01 )        |
| 低血圧            | 2 ( 0.34 ) |            |           |            |                |                     |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 血圧低下           |            |            |           |            | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 心筋・心内膜・心膜・弁膜障害 |            |            |           |            |                |                     |                      |                |            |                   |
| 狭心症            |            | 1 ( 0.08 ) |           |            |                |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 心筋梗塞           |            |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 心筋症            | 2 ( 0.34 ) |            |           |            |                |                     |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 心拍数・心リズム障害     |            |            |           |            |                |                     |                      |                |            |                   |
| 心悸亢進           |            | 2 ( 0.16 ) |           |            |                |                     |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 動悸             |            |            |           |            | 2 ( 0.37 )     | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 4 ( 0.05 )        |
| 心房細動           |            |            |           |            | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 頻脈             |            | 1 ( 0.08 ) |           |            |                |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 発作性頻脈          |            |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 不整脈            | 3 ( 0.51 ) |            |           |            | 2 ( 0.37 )     | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 6 ( 0.07 )        |
| 血管（心臓外）障害      |            |            |           |            |                |                     |                      |                |            |                   |
| 脳梗塞            |            |            |           |            |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 1 ( 0.01 )        |
| 脳出血            |            |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 2 ( 0.02 )        |
| 下肢冷感           |            |            |           |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 呼吸器系障害         |            |            |           |            |                |                     |                      |                |            |                   |
| 咽頭炎            | 1 ( 0.17 ) | 1 ( 0.08 ) |           | 4 ( 0.27 ) |                |                     |                      |                | 8 ( 7.48 ) | 14 ( 0.17 )       |
| 咽頭異常感          |            |            |           |            |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 1 ( 0.01 )        |

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎（つづき）

|            | 悪性腫瘍         |             | B型慢性活動性肝炎   |             | C型慢性肝炎         |                     |                      |                | 小計           |                   |
|------------|--------------|-------------|-------------|-------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|--------------|-------------------|
|            | 承認時迄の調査      | 使用成績調査      | 承認時迄の調査     | 使用成績調査      | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 |              | C型慢性肝炎<br>市販後臨床試験 |
| 咽頭異和感      |              |             |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 咽頭痛        |              |             |             |             | 2 ( 0.37 )     | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 8 ( 7.48 )   | 11 ( 0.13 )       |
| 咽頭不快感      |              |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 咽頭発赤       |              |             |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 喀痰増加       |              |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 3 ( 0.04 )        |
| 痰          |              |             |             |             |                |                     | 1 ( 0.36 )           |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 気管支痙攣      | 1 ( 0.17 )   |             |             |             |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 気管支喘息      |              |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 胸膜炎        |              |             |             |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 呼吸困難       | 2 ( 0.34 )   | 1 ( 0.08 )  |             | 1 ( 0.07 )  | 1 ( 0.18 )     | 2 ( 0.06 )          | 2 ( 0.73 )           |                | 1 ( 0.93 )   | 10 ( 0.12 )       |
| 息切れ        |              |             |             |             |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |              | 1 ( 0.01 )        |
| 呼吸障害       | 1 ( 0.17 )   |             |             |             |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 呼吸不全       |              |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 咳          |              |             |             |             | 1 ( 0.18 )     | 5 ( 0.15 )          | 1 ( 0.36 )           |                | 1 ( 0.93 )   | 8 ( 0.10 )        |
| 咳嗽         |              |             |             |             |                | 3 ( 0.09 )          |                      |                | 4 ( 3.74 )   | 7 ( 0.09 )        |
| 肺炎         |              |             |             |             |                | 2 ( 0.06 )          |                      | 1 ( 0.29 )     |              | 3 ( 0.04 )        |
| 鼻炎         | 1 ( 0.17 )   |             |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 鼻汁         |              |             |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 鼻閉         |              |             |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 鼻出血        | 2 ( 0.34 )   |             | 1 ( 0.47 )  | 3 ( 0.20 )  |                | 5 ( 0.15 )          |                      |                | 4 ( 3.74 )   | 15 ( 0.18 )       |
| 鼻血         |              |             |             |             |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 副鼻腔炎       |              |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 咽喉頭症状      |              |             |             |             |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| かぜ症候群      |              |             |             |             |                | 8 ( 0.24 )          |                      |                | 4 ( 3.74 )   | 12 ( 0.15 )       |
| 間質性肺炎      |              |             |             |             |                | 11 ( 0.33 )         |                      |                |              | 11 ( 0.13 )       |
| 赤血球障害      |              |             |             |             |                |                     |                      |                |              |                   |
| 汎血球減少（症）   |              | 2 ( 0.16 )  |             | 1 ( 0.07 )  |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                |              | 5 ( 0.06 )        |
| 貧血         | 67 ( 11.45 ) | 69 ( 5.49 ) |             | 15 ( 1.00 ) |                | 16 ( 0.48 )         | 2 ( 0.73 )           | 1 ( 0.29 )     |              | 170 ( 2.08 )      |
| 血色素減少      |              |             |             |             |                | 5 ( 0.15 )          |                      |                |              | 5 ( 0.06 )        |
| 赤血球減少      |              |             |             |             | 11 ( 2.02 )    | 3 ( 0.09 )          | 3 ( 1.09 )           | 5 ( 1.46 )     | 8 ( 7.48 )   | 30 ( 0.37 )       |
| ヘマトクリット値減少 |              |             |             |             | 9 ( 1.65 )     | 1 ( 0.03 )          | 2 ( 0.73 )           |                | 9 ( 8.41 )   | 21 ( 0.26 )       |
| ヘモグロビン減少   |              |             |             |             | 10 ( 1.84 )    | 3 ( 0.09 )          | 2 ( 0.73 )           |                | 8 ( 7.48 )   | 23 ( 0.28 )       |
| 溶血性貧血      |              |             |             |             |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |              | 1 ( 0.01 )        |
| 白血球・網内系障害  |              |             |             |             |                |                     |                      |                |              |                   |
| 顆粒球減少（症）   | 12 ( 2.05 )  | 5 ( 0.40 )  | 19 ( 8.88 ) | 12 ( 0.80 ) | 8 ( 1.47 )     | 10 ( 0.30 )         | 2 ( 0.73 )           | 1 ( 0.29 )     | 1 ( 0.93 )   | 70 ( 0.85 )       |
| 好酸球減少      |              |             |             |             |                |                     |                      |                | 3 ( 2.80 )   | 3 ( 0.04 )        |
| 好中球減少      |              |             |             |             | 31 ( 5.70 )    | 6 ( 0.18 )          | 16 ( 5.82 )          | 6 ( 1.75 )     | 35 ( 32.71 ) | 94 ( 1.15 )       |
| 好酸球増多（症）   |              | 1 ( 0.08 )  |             |             | 2 ( 0.37 )     | 2 ( 0.06 )          |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 7 ( 0.09 )        |
| 骨髄抑制       | 9 ( 1.54 )   | 3 ( 0.24 )  |             |             |                | 6 ( 0.18 )          |                      |                |              | 18 ( 0.22 )       |

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎（つづき）

|            | 悪性腫瘍          |               | B型慢性活動性肝炎    |               | C型慢性肝炎         |                     |                      |                | 小計           |                   |
|------------|---------------|---------------|--------------|---------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|--------------|-------------------|
|            | 承認時迄の調査       | 使用成績調査        | 承認時迄の調査      | 使用成績調査        | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 |              | C型慢性肝炎<br>市販後臨床試験 |
| 単球増多（症）    |               | 2 ( 0.16 )    |              |               |                |                     |                      |                | 4 ( 3.74 )   | 6 ( 0.07 )        |
| 白血球減少（症）   | 163 ( 27.86 ) | 276 ( 21.96 ) | 93 ( 43.46 ) | 329 ( 21.99 ) | 161 ( 29.60 )  | 316 ( 9.38 )        | 62 ( 22.55 )         | 40 ( 11.66 )   | 66 ( 61.68 ) | 1506 ( 18.39 )    |
| 白血球増多（症）   | 2 ( 0.34 )    |               |              |               | 2 ( 0.37 )     |                     | 1 ( 0.36 )           |                | 3 ( 2.80 )   | 8 ( 0.10 )        |
| 好中球増多（症）   |               |               |              |               |                |                     |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 2 ( 0.02 )        |
| リンパ球減少     |               | 1 ( 0.08 )    |              |               |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     | 1 ( 0.93 )   | 3 ( 0.04 )        |
| リンパ節症      |               |               |              | 1 ( 0.07 )    |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| リンパ球増多（症）  |               |               |              |               | 4 ( 0.74 )     |                     | 12 ( 4.36 )          |                | 5 ( 4.67 )   | 21 ( 0.26 )       |
| 異型リンパ球     |               |               |              |               |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 好塩基球増多（症）  |               |               |              |               | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 白血球分画異常    |               |               |              |               |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 血小板・出血凝血障害 |               |               |              |               |                |                     |                      |                |              |                   |
| 血小板減少（症）   | 145 ( 24.79 ) | 136 ( 10.82 ) | 74 ( 34.58 ) | 303 ( 20.25 ) | 152 ( 27.94 )  | 433 ( 12.86 )       | 67 ( 24.36 )         | 63 ( 18.37 )   | 46 ( 42.99 ) | 1419 ( 17.33 )    |
| 口内出血       | 1 ( 0.17 )    | 1 ( 0.08 )    |              |               |                |                     |                      |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 紫斑（病）      |               |               |              |               |                |                     | 1 ( 0.36 )           |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 皮下出血       |               |               |              |               |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 泌尿器系障害     |               |               |              |               |                |                     |                      |                |              |                   |
| 急性腎障害      |               | 1 ( 0.08 )    |              |               |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 血尿         | 1 ( 0.17 )    | 2 ( 0.16 )    |              | 1 ( 0.07 )    |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 7 ( 0.09 )        |
| 顕微鏡的血尿     |               |               |              |               |                |                     | 1 ( 0.36 )           |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 腎機能異常      | 3 ( 0.51 )    |               |              |               |                |                     |                      |                |              | 3 ( 0.04 )        |
| 多尿         | 1 ( 0.17 )    |               |              | 1 ( 0.07 )    |                |                     |                      |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 蛋白尿        | 10 ( 1.71 )   | 2 ( 0.16 )    |              | 8 ( 0.53 )    | 7 ( 1.29 )     | 8 ( 0.24 )          | 1 ( 0.36 )           |                | 7 ( 6.54 )   | 43 ( 0.53 )       |
| 尿蛋白陽性      |               |               |              |               | 1 ( 0.18 )     | 1 ( 0.03 )          |                      | 2 ( 0.58 )     |              | 4 ( 0.05 )        |
| 排尿困難       | 2 ( 0.34 )    |               |              | 1 ( 0.07 )    |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                | 2 ( 1.87 )   | 7 ( 0.09 )        |
| 排尿痛        |               |               |              |               |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| BUN上昇      | 6 ( 1.03 )    | 11 ( 0.88 )   |              | 1 ( 0.07 )    | 2 ( 0.37 )     |                     |                      |                |              | 20 ( 0.24 )       |
| 膀胱炎        |               |               |              |               |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 乏尿         | 1 ( 0.17 )    |               |              |               |                |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 夜間頻尿       |               |               |              |               |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |              | 1 ( 0.01 )        |
| BUN低下      |               |               |              |               | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |
| 血中クレアチニン低下 |               |               |              |               |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 頻尿         |               |               |              |               |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 2 ( 0.02 )        |
| 男性生殖(器)障害  |               |               |              |               |                |                     |                      |                |              |                   |
| インポテンス     |               | 1 ( 0.08 )    |              |               |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |              | 2 ( 0.02 )        |
| 男性性器皮疹     |               |               |              |               |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 女性生殖(器)障害  |               |               |              |               |                |                     |                      |                |              |                   |
| 月経過多       |               |               |              |               |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 )   | 1 ( 0.01 )        |
| 月経異常       |               |               | 2 ( 0.93 )   | 2 ( 0.13 )    |                |                     |                      |                |              | 4 ( 0.05 )        |
| 月経不順       |               |               |              |               | 1 ( 0.18 )     |                     |                      |                |              | 1 ( 0.01 )        |

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎（つづき）

|               | 悪性腫瘍       |            | B型慢性活動性肝炎  |            | C型慢性肝炎         |                     |                      |                | 小計        |                   |
|---------------|------------|------------|------------|------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|-----------|-------------------|
|               | 承認時迄の調査    | 使用成績調査     | 承認時迄の調査    | 使用成績調査     | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 |           | C型慢性肝炎<br>市販後臨床試験 |
| 不正（子宮）出血      |            |            |            |            |                |                     |                      | 1（0.29）        |           | 1（0.01）           |
| 女性乳房痛         |            |            |            |            |                |                     | 1（0.36）              |                |           | 1（0.01）           |
| 性器出血          |            |            |            |            | 1（0.18）        | 1（0.03）             |                      |                |           | 2（0.02）           |
| 新生物（腫瘍）       |            |            |            |            |                |                     |                      |                |           |                   |
| 肝（細胞）癌（ヘパトーム） |            |            |            |            |                | 1（0.03）             |                      |                |           | 1（0.01）           |
| 一般的全身障害       |            |            |            |            |                |                     |                      |                |           |                   |
| ESR 亢進        |            | 2（0.16）    |            |            |                |                     |                      |                |           | 2（0.02）           |
| 悪寒            | 43（7.35）   | 6（0.48）    | 4（1.87）    | 22（1.47）   | 7（1.29）        | 3（0.09）             | 6（2.18）              | 1（0.29）        | 6（5.61）   | 98（1.20）          |
| さむけ           |            |            |            |            | 1（0.18）        | 2（0.06）             | 2（0.73）              |                |           | 5（0.06）           |
| 外耳炎           |            |            |            |            |                | 1（0.03）             |                      |                |           | 1（0.01）           |
| 顔面浮腫          |            | 1（0.08）    |            |            |                | 1（0.03）             |                      |                | 2（1.87）   | 4（0.05）           |
| 眼瞼浮腫          |            |            |            |            |                |                     |                      |                | 1（0.93）   | 1（0.01）           |
| 顔面腫脹          |            |            |            |            |                | 1（0.03）             |                      |                |           | 1（0.01）           |
| 胸痛            |            | 7（0.56）    | 1（0.47）    | 2（0.13）    |                | 1（0.03）             | 1（0.36）              | 2（0.58）        |           | 14（0.17）          |
| 胸内苦悶感         |            |            |            |            |                | 1（0.03）             |                      |                |           | 1（0.01）           |
| 胸部圧迫感         |            |            |            |            |                | 1（0.03）             |                      |                |           | 1（0.01）           |
| 胸部痛           |            |            |            |            |                | 4（0.12）             |                      |                |           | 4（0.05）           |
| 頭痛            | 20（3.42）   | 22（1.75）   | 38（17.76）  | 80（5.35）   | 69（12.68）      | 77（2.29）            | 46（16.73）            | 12（3.50）       | 43（40.19） | 407（4.97）         |
| 頭重（感）         |            |            |            |            | 5（0.92）        | 13（0.39）            | 23（8.36）             | 3（0.87）        | 12（11.21） | 56（0.68）          |
| 前胸部痛          |            |            |            |            |                |                     | 1（0.36）              |                | 1（0.93）   | 2（0.02）           |
| 体重減少          | 17（2.91）   | 4（0.32）    | 5（2.34）    | 3（0.20）    | 2（0.37）        | 5（0.15）             |                      | 1（0.29）        | 2（1.87）   | 39（0.48）          |
| 疼痛            |            | 4（0.32）    |            | 1（0.07）    |                |                     |                      |                |           | 5（0.06）           |
| 圧痛            |            |            |            |            | 1（0.18）        |                     |                      |                |           | 1（0.01）           |
| 下肢痛           |            |            |            |            | 2（0.37）        | 2（0.06）             | 1（0.36）              |                |           | 5（0.06）           |
| 大腿痛           |            |            |            |            | 1（0.18）        |                     |                      |                |           | 1（0.01）           |
| ピリピリ感         |            |            |            |            |                | 4（0.12）             |                      |                | 1（0.93）   | 5（0.06）           |
| 皮膚疼痛          |            |            |            |            |                | 2（0.06）             |                      |                |           | 2（0.02）           |
| 季肋部疼痛         |            |            |            |            | 1（0.18）        |                     |                      |                |           | 1（0.01）           |
| 発熱            | 357（61.03） | 433（34.45） | 169（78.97） | 829（55.41） | 361（66.36）     | 986（29.28）          | 195（70.91）           | 210（61.22）     | 79（73.83） | 3619（44.19）       |
| 微熱            |            |            |            |            |                | 9（0.27）             |                      |                | 2（1.87）   | 11（0.13）          |
| 疲労            |            | 1（0.08）    |            | 4（0.27）    |                | 5（0.15）             |                      |                |           | 10（0.12）          |
| 易疲労感          |            |            |            |            |                | 2（0.06）             |                      |                | 1（0.93）   | 3（0.04）           |
| 倦怠（感）         | 135（23.08） | 111（8.83）  | 46（21.50）  | 108（7.22）  | 39（7.17）       | 57（1.69）            | 2（0.73）              | 6（1.75）        | 48（44.86） | 552（6.74）         |
| 全身倦怠（感）       |            |            |            |            | 28（5.15）       | 128（3.80）           | 42（15.27）            | 9（2.62）        | 6（5.61）   | 213（2.60）         |
| 意欲減退          |            |            |            |            |                |                     |                      | 1（0.29）        |           | 1（0.01）           |
| 腹水            |            |            |            |            | 1（0.18）        |                     |                      |                |           | 1（0.01）           |
| 浮腫            |            |            |            | 1（0.07）    | 2（0.37）        | 1（0.03）             |                      | 1（0.29）        |           | 5（0.06）           |
| ほてり           |            | 2（0.16）    | 1（0.47）    | 3（0.20）    | 1（0.18）        |                     |                      |                |           | 7（0.09）           |
| 全身熱感          |            |            |            |            |                |                     |                      |                | 1（0.93）   | 1（0.01）           |

悪性腫瘍（腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病）、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎（つづき）

|             | 悪性腫瘍        |            | B型慢性活動性肝炎  |            | C型慢性肝炎         |                     |                      |                | 小計         |                   |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|------------|-------------------|
|             | 承認時迄の調査     | 使用成績調査     | 承認時迄の調査    | 使用成績調査     | 承認時迄の調査<br>注1) | C型慢性活動性肝炎<br>使用成績調査 | C型慢性活動性肝炎<br>市販後臨床試験 | C型慢性肝炎<br>特別調査 |            | C型慢性肝炎<br>市販後臨床試験 |
| 下肢浮腫        |             |            |            |            |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 1 ( 0.01 )        |
| 無力症         | 1 ( 0.17 )  | 2 ( 0.16 ) |            | 1 ( 0.07 ) |                |                     |                      |                |            | 4 ( 0.05 )        |
| 下肢脱力感       |             |            |            |            | 2 ( 0.37 )     |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 3 ( 0.04 )        |
| 筋力低下        |             |            |            |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 脱力（感）       |             |            |            |            | 1 ( 0.18 )     | 3 ( 0.09 )          |                      |                |            | 4 ( 0.05 )        |
| CRP 上昇      |             |            |            |            |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 1 ( 0.01 )        |
| 下腿浮腫        |             | 1 ( 0.08 ) |            |            |                |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| インフルエンザ様症候群 | 15 ( 2.56 ) | 1 ( 0.08 ) |            | 3 ( 0.20 ) | 2 ( 0.37 )     | 2 ( 0.06 )          |                      |                |            | 23 ( 0.28 )       |
| 顎痛          |             |            |            |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 熱感          |             |            |            |            |                | 2 ( 0.06 )          |                      |                |            | 2 ( 0.02 )        |
| 適用部位障害      |             |            |            |            |                |                     |                      |                |            |                   |
| 注射部疼痛       | 9 ( 1.54 )  | 3 ( 0.24 ) |            | 1 ( 0.07 ) | 1 ( 0.18 )     | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 15 ( 0.18 )       |
| 注射部反応       | 2 ( 0.34 )  | 2 ( 0.16 ) | 1 ( 0.47 ) |            |                |                     |                      |                |            | 5 ( 0.06 )        |
| 抵抗機構障害      |             |            |            |            |                |                     |                      |                |            |                   |
| 感染          |             |            |            |            |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 1 ( 0.01 )        |
| ガンマグロブリン減少  | 1 ( 0.17 )  |            |            |            |                |                     |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 細菌感染        |             |            |            |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |
| 単純疱疹        |             |            |            | 1 ( 0.07 ) |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 2 ( 0.02 )        |
| 口唇疱疹        |             |            |            |            | 2 ( 0.37 )     | 1 ( 0.03 )          | 1 ( 0.36 )           | 1 ( 0.29 )     |            | 5 ( 0.06 )        |
| カンジダ性食道炎    |             |            |            |            |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 1 ( 0.01 )        |
| 化膿          |             |            |            |            |                |                     |                      |                | 1 ( 0.93 ) | 1 ( 0.01 )        |
| シェーグレン症候群   |             |            |            |            |                |                     |                      | 1 ( 0.29 )     |            | 1 ( 0.01 )        |
| 副作用内容詳細不明   |             |            |            |            |                | 1 ( 0.03 )          |                      |                |            | 1 ( 0.01 )        |

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

| 時期                              | 承認時迄の調査                  |        | 特定使用成績調査 |       | 累計   |        |
|---------------------------------|--------------------------|--------|----------|-------|------|--------|
| 調査症例数                           | 89                       |        | 87       |       | 176  |        |
| 副作用等の発現症例数                      | 89                       |        | 37       |       | 126  |        |
| 副作用等の発現症例割合 (%)                 | 100.0                    |        | 42.5     |       | 71.6 |        |
| 器官別大分類<br>副作用等の種類               | 副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%) |        |          |       |      |        |
| 感染症および寄生虫症                      | 22                       | (24.7) | 1        | (1.1) | 23   | (13.1) |
| 毛包炎                             | 2                        | (2.2)  |          |       | 2    | (1.1)  |
| レンサ球菌性敗血症                       | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| カンジダ症                           | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 爪真菌症                            | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 股部白癬                            | 2                        | (2.2)  |          |       | 2    | (1.1)  |
| 足部白癬                            | 2                        | (2.2)  |          |       | 2    | (1.1)  |
| 化膿                              | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 気管支炎                            | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 肺炎                              | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 膣感染                             | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 爪囲炎                             | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 感染性表皮嚢胞                         | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 喉頭炎                             | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 鼻咽頭炎                            | 16                       | (18.0) |          |       | 16   | (9.1)  |
| 咽頭炎                             | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 膀胱炎                             | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 尿道炎                             | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 尿路感染                            | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 肺結核                             |                          |        | 1        | (1.1) | 1    | (0.6)  |
| 脾臓膿瘍                            | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 単純ヘルペス                          | 3                        | (3.4)  |          |       | 3    | (1.7)  |
| 帯状疱疹                            | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 口腔ヘルペス                          | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 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                        | (3.4)  |          |       | 3    | (1.7)  |
| 大腸腺腫                            | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 肝の悪性新生物                         | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |
| 脂漏性角化症                          | 1                        | (1.1)  |          |       | 1    | (0.6)  |

| 器官別大分類<br>副作用等の種類 | 承認時迄の調査 |        | 特定使用成績調査 |       | 累計 |        |
|-------------------|---------|--------|----------|-------|----|--------|
| 血液およびリンパ系障害       | 4       | (4.5)  |          |       | 4  | (2.3)  |
| 鉄欠乏性貧血            | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 貧血                | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 血小板減少症            | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 出血性素因             | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 免疫系障害             | 2       | (2.2)  | 1        | (1.1) | 3  | (1.7)  |
| 季節性アレルギー          | 1       | (1.1)  | 1        | (1.1) | 2  | (1.1)  |
| アミロイドーシス          | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 内分泌障害             | 3       | (3.4)  | 1        | (1.1) | 4  | (2.3)  |
| 甲状腺腫              | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 甲状腺機能亢進症          |         |        | 1        | (1.1) | 1  | (0.6)  |
| 甲状腺機能低下症          | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 慢性甲状腺炎            | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 代謝および栄養障害         | 49      | (55.1) | 4        | (4.6) | 53 | (30.1) |
| 食欲減退              | 51      | (57.3) | 3        | (3.4) | 54 | (30.7) |
| 低カリウム血症           | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 脱水                | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 糖尿病               | 3       | (3.4)  |          |       | 3  | (1.7)  |
| 低血糖症              | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 高アンモニア血症          | 1       | (1.1)  | 1        | (1.1) | 2  | (1.1)  |
| 低アルブミン血症          | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 低蛋白血症             | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 精神障害              | 34      | (38.2) |          |       | 34 | (19.3) |
| 不安                | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 神経症               | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 抑うつ気分             | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 抑うつ症状             | 5       | (5.6)  |          |       | 5  | (2.8)  |
| 精神病的障害            | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |
| 不眠症               | 30      | (33.7) |          |       | 30 | (17.0) |
| 睡眠障害              | 1       | (1.1)  |          |       | 1  | (0.6)  |

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (つづき)

| 器官別大分類<br>副作用等の種類 | 承認時迄の<br>調査 |        | 特定使用<br>成績調査 |       | 累計 |        |
|-------------------|-------------|--------|--------------|-------|----|--------|
| 神経系障害             | 56          | (62.9) | 2            | (2.3) | 58 | (33.0) |
| 脳梗塞               |             |        | 1            | (1.1) | 1  | (0.6)  |
| 頭痛                | 50          | (56.2) |              |       | 50 | (28.4) |
| 振戦                | 2           | (2.2)  | 1            | (1.1) | 3  | (1.7)  |
| 視野欠損              | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 傾眠                | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 浮動性めまい            | 12          | 13.5   |              |       | 12 | (6.8)  |
| 頭部不快感             | 7           | (7.9)  |              |       | 7  | (4.0)  |
| 錯感覚               | 3           | (3.4)  |              |       | 3  | (1.7)  |
| 味覚異常              | 3           | (3.4)  |              |       | 3  | (1.7)  |
| 感覚鈍麻              | 7           | (7.9)  |              |       | 7  | (4.0)  |
| 神経痛               | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 記憶障害              | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 眼障害               | 26          | (29.2) | 2            | (2.3) | 28 | (15.9) |
| 眼痛                | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 結膜炎               | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| アレルギー性結膜炎         | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 角膜炎               | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 眼瞼炎               | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 眼瞼紅斑              | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 眼瞼浮腫              | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 眼充血               | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 眼そう痒症             | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 眼精疲労              | 5           | (5.6)  |              |       | 5  | (2.8)  |
| 硝子体浮遊物            | 3           | (3.4)  |              |       | 3  | (1.7)  |
| 網膜出血              | 4           | (4.5)  |              |       | 4  | (2.3)  |
| 糖尿病網膜症            | 1           | (1.1)  | 1            | (1.1) | 2  | (1.1)  |
| 網膜症               | 3           | (3.4)  | 1            | (1.1) | 4  | (2.3)  |
| 結膜出血              | 3           | (3.4)  |              |       | 3  | (1.7)  |
| 複視                | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 耳および迷路障害          | 10          | (11.2) |              |       | 10 | (5.7)  |
| 難聴                | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 感音性難聴             | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 耳鳴                | 6           | (6.7)  |              |       | 6  | (3.4)  |
| 頭位性回転性めまい         | 3           | (3.4)  |              |       | 3  | (1.7)  |
| 耳出血               | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |

| 器官別大分類<br>副作用等の種類 | 承認時迄の<br>調査 |        | 特定使用<br>成績調査 |       | 累計 |        |
|-------------------|-------------|--------|--------------|-------|----|--------|
| 耳不快感              | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 心臓障害              | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 動悸                | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 血管障害              | 5           | (5.6)  | 1            | (1.1) | 6  | (2.8)  |
| 潮紅                | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| ほてり               | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 静脈瘤破裂             | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 高血圧               | 1           | (1.1)  | 1            | (1.1) | 2  | (1.1)  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 24          | (27.0) | 2            | (2.3) | 26 | (14.8) |
| 胸水                |             |        | 1            | (1.1) | 1  | (0.6)  |
| 咳嗽                | 9           | (10.1) |              |       | 9  | (5.1)  |
| 湿性咳嗽              | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| しゃっくり             | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 発声障害              | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 鼻漏                | 3           | (3.4)  |              |       | 3  | (1.7)  |
| 上気道の炎症            | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 口腔咽頭不快感           | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 口腔咽頭痛             | 6           | (6.7)  |              |       | 6  | (3.4)  |
| 鼻出血               | 8           | (9.0)  | 1            | (1.1) | 8  | (5.1)  |
| 鼻閉                | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 咽頭紅斑              | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (つづき)

| 器官別大分類<br>副作用等の種類 | 承認時迄の<br>調査 |        | 特定使用<br>成績調査 |       | 累計 |        |
|-------------------|-------------|--------|--------------|-------|----|--------|
| 胃腸障害              | 50          | (56.2) | 3            | (3.4) | 53 | (30.1) |
| 肛門そう痒症            | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 十二指腸ポリープ          | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| メレナ               | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 胃炎                | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 腸炎                | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 下痢                | 13          | (14.6) | 1            | (1.1) | 14 | (8.0)  |
| 便秘                | 9           | (10.1) | 1            | (1.1) | 10 | (5.7)  |
| 過敏性腸症候群           | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 腹部膨満              | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 腹痛                | 12          | (13.5) |              |       | 12 | (6.8)  |
| 下腹部痛              | 3           | (3.4)  |              |       | 3  | (1.7)  |
| 上腹部痛              | 9           | (10.1) |              |       | 9  | (5.1)  |
| 腹部不快感             | 12          | (13.5) |              |       | 12 | (6.8)  |
| 悪心                | 13          | (14.6) |              |       | 13 | (7.4)  |
| 嘔吐                | 4           | (4.5)  |              |       | 4  | (2.3)  |
| 口唇炎               | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 口腔内出血             | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 嚥下痛               | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 歯肉腫脹              | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 口腔内不快感            | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 頬粘膜のあれ            | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| アフタ性口内炎           | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 口内炎               | 9           | (10.1) | 1            | (1.1) | 10 | (5.7)  |
| 腹水                | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 口内乾燥              | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 舌炎                | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 舌障害               | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 齲歯                | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 歯肉炎               | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 歯肉痛               | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 歯痛                | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 歯肉出血              | 8           | (9.0)  |              |       | 8  | (4.5)  |
| 肝胆道系障害            | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 胆道疝痛              | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 黄疸                | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |

| 器官別大分類<br>副作用等の種類 | 承認時迄の<br>調査 |        | 特定使用<br>成績調査 |       | 累計 |        |
|-------------------|-------------|--------|--------------|-------|----|--------|
| 胆汁うっ滞性黄疸          | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 皮膚および皮下組織障害       | 43          | (48.3) | 3            | (3.4) | 46 | (26.1) |
| 蕁麻疹               | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 肥厚性瘢痕             | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 水疱                | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 皮膚乾燥              | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 接触性皮膚炎            | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 湿疹                | 10          | (11.2) |              |       | 10 | (5.7)  |
| 皮脂欠乏性湿疹           | 3           | (3.4)  |              |       | 3  | (1.7)  |
| 貨幣状湿疹             | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 脂漏性皮膚炎            | 4           | (4.5)  |              |       | 4  | (2.3)  |
| 薬疹                | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 紅斑                | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 手掌紅斑              | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| そう痒症              | 15          | (16.9) | 2            | (2.3) | 17 | (9.7)  |
| そう痒性皮疹            | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 発疹                | 7           | (7.9)  | 1            | (1.1) | 8  | (4.5)  |
| 皮膚びらん             | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| ざ瘡                | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 脱毛症               | 10          | (11.2) |              |       | 10 | (5.7)  |
| 円形脱毛症             | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 多汗症               | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 酒さ                | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 点状出血              | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 71          | (79.8) |              |       | 71 | (40.3) |
| クレスト症候群           | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 関節痛               | 57          | (64.0) |              |       | 57 | (32.4) |
| 関節滲出液             | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 関節周囲炎             | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 変形性関節症            | 1           | (1.1)  |              |       | 1  | (0.6)  |
| 筋肉痛               | 24          | (27.0) |              |       | 24 | (13.6) |
| 筋痙縮               | 3           | (3.4)  |              |       | 3  | (1.7)  |
| 筋緊張               | 2           | (2.2)  |              |       | 2  | (1.1)  |
| 重感                | 6           | (6.7)  |              |       | 6  | (3.4)  |
| 筋骨格硬直             | 6           | (6.7)  |              |       | 6  | (3.4)  |
| 背部痛               | 32          | (36.0) |              |       | 32 | (18.2) |

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (つづき)

| 器官別大分類<br>副作用等の種類 | 承認時迄の<br>調査 |         | 特定使用<br>成績調査 |        | 累計  |        |
|-------------------|-------------|---------|--------------|--------|-----|--------|
| 側腹部痛              | 2           | (2.2)   |              |        | 2   | (1.1)  |
| 筋骨格痛              | 4           | (4.5)   |              |        | 4   | (2.3)  |
| 四肢痛               | 3           | (3.4)   |              |        | 3   | (1.7)  |
| 腎および尿路障害          | 6           | (6.7)   |              |        | 6   | (3.4)  |
| 血尿                | 2           | (2.2)   |              |        | 2   | (1.1)  |
| 蛋白尿               | 3           | (3.4)   |              |        | 3   | (1.7)  |
| 排尿困難              | 1           | (1.1)   |              |        | 1   | (0.6)  |
| 夜間頻尿              | 1           | (1.1)   |              |        | 1   | (0.6)  |
| 生殖系および乳房障害        | 1           | (1.1)   |              |        | 1   | (0.6)  |
| ペイロニー病            | 1           | (1.1)   |              |        | 1   | (0.6)  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 88          | (98.9)  | 10           | (11.5) | 98  | (55.7) |
| 注射部位疼痛            | 2           | (2.2)   |              |        | 2   | (1.1)  |
| 注射部位そう痒感          | 1           | (1.1)   |              |        | 1   | (0.6)  |
| 発熱                | 105         | (118.0) | 7            | (8.0)  | 112 | (63.6) |
| 疲労                | 3           | (3.4)   |              |        | 3   | (1.7)  |
| 倦怠感               | 78          | (87.6)  | 2            | (2.3)  | 80  | (45.5) |
| インフルエンザ様疾患        |             |         | 1            | (1.1)  | 1   | (0.6)  |
| 全身性浮腫             | 1           | (1.1)   |              |        | 1   | (0.6)  |
| 浮腫                | 4           | (4.5)   |              |        | 4   | (2.3)  |
| 末梢性浮腫             | 2           | (2.2)   |              |        | 2   | (1.1)  |
| 胸部不快感             | 3           | (3.4)   |              |        | 3   | (1.7)  |
| 胸痛                | 3           | (3.4)   |              |        | 3   | (1.7)  |
| 疼痛                | 2           | (2.2)   |              |        | 2   | (1.1)  |
| 悪寒                | 29          | (32.6)  |              |        | 29  | (16.5) |
| 冷感                | 7           | (7.9)   |              |        | 7   | (4.0)  |
| 熱感                | 1           | (1.1)   |              |        | 1   | (0.6)  |
| 口渇                | 3           | (3.4)   |              |        | 3   | (1.7)  |
| 医療機器破損            | 1           | (1.1)   |              |        | 1   | (0.6)  |
| 臨床検査              | 87          | (97.8)  | 22           | (25.3) | 109 | (61.9) |
| 血圧上昇              | 1           | (1.1)   |              |        | 1   | (0.6)  |
| 血中乳酸脱水素酵素増加       | 8           | (9.0)   |              |        | 8   | (4.5)  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加   | 14          | (15.7)  |              |        | 14  | (8.0)  |
| 血小板数減少            | 79          | (88.8)  | 15           | (17.2) | 94  | (53.4) |
| ヘマトクリット減少         | 6           | (6.7)   |              |        | 6   | (3.4)  |
| ヘモグロビン減少          | 9           | (10.1)  |              |        | 9   | (5.1)  |
| 赤血球数減少            | 15          | (16.9)  |              |        | 15  | (8.5)  |

| 器官別大分類<br>副作用等の種類         | 承認時迄の<br>調査 |        | 特定使用<br>成績調査 |        | 累計 |        |
|---------------------------|-------------|--------|--------------|--------|----|--------|
| 好塩基球数増加                   | 2           | (2.2)  |              |        | 2  | (1.1)  |
| 顆粒球数減少                    | 1           | (1.1)  |              |        | 1  | (0.6)  |
| 単球数増加                     | 1           | (1.1)  |              |        | 1  | (0.6)  |
| 好中球数減少                    | 67          | (75.3) | 3            | (3.4)  | 70 | (39.8) |
| 好中球数増加                    | 1           | (1.1)  |              |        | 1  | (0.6)  |
| 白血球数減少                    | 81          | (91.0) | 12           | (13.8) | 93 | (52.8) |
| 白血球数増加                    | 1           | (1.1)  |              |        | 1  | (0.6)  |
| 好酸球百分率増加                  | 9           | (10.1) |              |        | 9  | (5.1)  |
| 単球百分率増加                   | 6           | (6.7)  |              |        | 6  | (3.4)  |
| リンパ球百分率減少                 | 4           | (4.5)  |              |        | 4  | (2.3)  |
| リンパ球百分率増加                 | 5           | (5.6)  |              |        | 5  | (2.8)  |
| リンパ球形態異常                  | 5           | (5.6)  |              |        | 5  | (2.8)  |
| 白血球形態異常                   | 1           | (1.1)  |              |        | 1  | (0.6)  |
| 後骨髄球百分率増加                 | 1           | (1.1)  |              |        | 1  | (0.6)  |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加        | 32          | (36.0) | 2            | (2.3)  | 34 | (19.3) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<br>増加 | 36          | (40.4) |              |        | 36 | (20.5) |
| 血中ビリルビン増加                 | 2           | (2.2)  |              |        | 2  | (1.1)  |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加        | 19          | (21.3) | 1            | (1.1)  | 20 | (11.4) |
| 血中コレステロール減少               | 3           | (3.4)  | 1            | (1.1)  | 4  | (2.3)  |
| α <sub>1</sub> フェトプロテイン増加 | 1           | (1.1)  |              |        | 1  | (0.6)  |
| 血中アルブミン減少                 | 3           | (3.4)  |              |        | 3  | (1.7)  |
| 総蛋白減少                     | 1           | (1.1)  |              |        | 1  | (0.6)  |
| 総蛋白増加                     | 4           | (4.5)  |              |        | 4  | (2.3)  |
| 血中尿素増加                    | 6           | (6.7)  |              |        | 6  | (3.4)  |
| 尿中ブドウ糖陽性                  | 6           | (6.7)  |              |        | 6  | (3.4)  |
| 尿中血陽性                     | 2           | (2.2)  |              |        | 2  | (1.1)  |
| 尿中蛋白陽性                    | 3           | (3.4)  |              |        | 3  | (1.7)  |
| 傷害、中毒および処置合併症             | 1           | (1.1)  |              |        | 1  | (0.6)  |
| 顔面損傷                      | 1           | (1.1)  |              |        | 1  | (0.6)  |

副作用はMedDRA/J (ver.15.0)の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計  
器官別大分類の集計は症例数

亜急性硬化性全脳炎

| 時期             | 承認時迄の調査                               | 特定使用成績調査 | 累計 <sup>*1</sup> |
|----------------|---------------------------------------|----------|------------------|
| 調査症例数          | 40                                    | 55       | 85               |
| 副作用等の発現症例数     | 38                                    | 49       | 81               |
| 副作用等の発現症例割合(%) | 95.0                                  | 89.1     | 95.3             |
|                | 副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合(%) <sup>*2</sup> |          |                  |
| 感染症および寄生虫症     | 2 (5.0)                               | 9 (16.4) | 11 (12.9)        |
| 細菌感染           |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 髄膜炎            |                                       | 2 (3.6)  | 2 (2.4)          |
| 無菌性髄膜炎         |                                       | 8 (14.5) | 8 (9.4)          |
| 細菌性リンパ節炎       |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 肺炎             |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 膿胸             |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 膀胱炎            | 1 (2.5)                               | 1 (1.8)  | 2 (2.4)          |
| 尿路感染           |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 帯状疱疹           | 1 (2.5)                               |          | 1 (1.2)          |
| 血液およびリンパ系障害    | 1 (2.5)                               | 3 (5.5)  | 4 (4.7)          |
| 鉄欠乏性貧血         |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 貧血             |                                       | 2 (3.6)  | 2 (2.4)          |
| 血小板減少症         |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| リンパ節症          | 1 (2.5)                               |          | 1 (1.2)          |
| 白血球減少症         | 1 (2.5)                               | 1 (1.8)  | 2 (2.4)          |
| 免疫系障害          |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 薬物過敏症          |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 代謝および栄養障害      | 3 (7.5)                               | 9 (16.4) | 12 (14.1)        |
| 高アミラーゼ血症       |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 食欲減退           | 1 (2.5)                               | 1 (1.8)  | 2 (2.4)          |
| 高クロール血症        |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 低クロール血症        |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 低カリウム血症        |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 高ナトリウム血症       |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 低ナトリウム血症       | 2 (5.0)                               | 5 (9.1)  | 7 (8.2)          |
| 高尿酸血症          |                                       | 3 (5.5)  | 3 (3.5)          |
| 精神障害           |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 語唱             |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 失見当識           |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 睡眠障害           |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 神経系障害          | 3 (7.5)                               | 9 (16.4) | 12 (14.1)        |
| 頭痛             |                                       | 4 (7.3)  | 4 (4.7)          |
| 不全片麻痺          |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 四肢麻痺           |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 意識レベルの低下       | 1 (2.5)                               | 2 (3.6)  | 3 (3.5)          |
| 傾眠             |                                       | 3 (5.5)  | 3 (3.5)          |
| ミオクロヌス         |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 構語障害           |                                       | 1 (1.8)  | 1 (1.2)          |
| 筋緊張亢進          | 1 (2.5)                               | 1 (1.8)  | 2 (2.4)          |
| 痙攣             | 1 (2.5)                               | 1 (1.8)  | 2 (2.4)          |

| 時期            | 承認時迄の調査   | 特定使用成績調査  | 累計         |
|---------------|-----------|-----------|------------|
| 眼障害           |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 結膜充血          |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 眼そう痒症         |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 心臓障害          | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)    |
| 心筋症           | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)    |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (2.5)   | 3 (5.5)   | 4 (4.7)    |
| 非感染性気管支炎      |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 喘息発作重積        | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)    |
| 間質性肺疾患        |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 上気道の炎症        |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 胃腸障害          | 6 (15.0)  | 9 (16.4)  | 15 (17.6)  |
| 吐血            |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 下痢            | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)    |
| 便秘            | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)    |
| 嚥下障害          |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 悪心            |           | 2 (3.6)   | 2 (2.4)    |
| 嘔吐            | 5 (12.5)  | 8 (14.5)  | 13 (15.3)  |
| 口唇腫脹          |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 耳下腺腫大         |           | 2 (3.6)   | 2 (2.4)    |
| 肝胆道系障害        |           | 7 (12.7)  | 7 (8.2)    |
| 肝機能異常         |           | 8 (14.5)  | 8 (9.4)    |
| 肝障害           |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 皮膚および皮下組織障害   |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 水疱            |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 紅斑            |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 褥瘡性潰瘍         |           | 3 (5.5)   | 3 (3.5)    |
| そう痒症          |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (2.5)   | 2 (3.6)   | 3 (3.5)    |
| 筋緊張           | 1 (2.5)   | 1 (1.8)   | 2 (2.4)    |
| 筋骨格硬直         |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 筋膜炎           |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 腎および尿路障害      | 4 (10.0)  | 7 (12.7)  | 11 (12.9)  |
| 後天性ファンコニー症候群  |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 腎性尿崩症         |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 血尿            | 2 (5.0)   | 2 (3.6)   | 4 (4.7)    |
| 蛋白尿           | 1 (2.5)   | 2 (3.6)   | 3 (3.5)    |
| 膿尿            |           | 2 (3.6)   | 2 (2.4)    |
| 排尿困難          | 2 (5.0)   | 7 (12.7)  | 9 (10.6)   |
| 生殖系および乳房障害    | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)    |
| 無月経           | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)    |
| 全身障害および投与局所様態 | 38 (95.0) | 39 (70.9) | 73 (85.9)  |
| 低体温           |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 発熱            | 37 (92.5) | 48 (87.3) | 85 (100.0) |
| 倦怠感           | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)    |
| 口渇            |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |
| 顔面浮腫          |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)    |

亜急性硬化性全脳炎（つづき）

| 時期                    | 承認時迄の調査   | 特定使用成績調査  | 累計        |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| 臨床検査                  | 17 (42.5) | 28 (50.9) | 42 (49.4) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加         | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)   |
| サイロキシン増加              | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)   |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 1 (2.5)   | 2 (3.6)   | 3 (3.5)   |
| 血中乳酸脱水素酵素増加           | 2 (5.0)   | 2 (3.6)   | 4 (4.7)   |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       |           | 4 (7.3)   | 4 (4.7)   |
| 血中アミラーゼ増加             | 2 (5.0)   | 3 (5.5)   | 5 (5.9)   |
| 血小板数減少                |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)   |
| 血小板数増加                |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)   |
| 白血球百分率数異常             |           | 2 (3.6)   | 2 (2.4)   |
| 好酸球数増加                | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)   |
| 白血球数減少                | 3 (7.5)   | 3 (5.5)   | 6 (7.1)   |
| 白血球数増加                | 3 (7.5)   | 1 (1.8)   | 4 (4.7)   |
| 好酸球百分率増加              |           | 3 (5.5)   | 3 (3.5)   |
| 好中球百分率減少              |           | 2 (3.6)   | 2 (2.4)   |
| 好中球百分率増加              |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)   |
| 単球百分率増加               |           | 2 (3.6)   | 2 (2.4)   |
| リンパ球百分率減少             |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)   |
| リンパ球百分率増加             |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)   |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | 4 (10.0)  | 5 (9.1)   | 9 (10.6)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (7.5)   | 5 (9.1)   | 8 (9.4)   |
| 血中免疫グロブリンG増加          |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)   |
| 血中トリグリセリド増加           |           | 2 (3.6)   | 2 (2.4)   |
| 血中尿酸増加                |           | 6 (10.9)  | 6 (7.1)   |
| CSF細胞数増加              | 4 (10.0)  | 15 (27.3) | 19 (22.4) |
| CSF蛋白減少               | 1 (2.5)   | 1 (1.8)   | 2 (2.4)   |
| CSF蛋白増加               |           | 8 (14.5)  | 8 (9.4)   |
| CSF検査異常               | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)   |
| CSF免疫グロブリン増加          |           | 2 (3.6)   | 2 (2.4)   |
| C-反応性蛋白増加             |           | 1 (1.8)   | 1 (1.2)   |
| 総蛋白増加                 | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)   |
| 尿中蛋白陽性                | 1 (2.5)   | 1 (1.8)   | 2 (2.4)   |
| 薬物特異性抗体陽性             | 1 (2.5)   |           | 1 (1.2)   |
| 体重減少                  | 2 (5.0)   |           | 2 (2.4)   |
| 傷害、中毒および処置合併症         |           | 2 (3.6)   | 2 (2.4)   |
| 化学性髄膜炎                |           | 5 (9.1)   | 5 (5.9)   |

ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J(Ver.11.1)により器官別大分類はSOC、基本語又は慣用語はPTで記載

※1 特定使用成績調査症例には承認までの試験の症例が一部含まれる

※2 器官別大分類は症例数

HTLV- I 脊髄症 (HAM)

| 時期                | 承認時迄の調査                  | 使用成績調査    | 累計       |
|-------------------|--------------------------|-----------|----------|
| 調査症例数             | 99                       | 252       | 351      |
| 副作用等の発現症例数        | 68                       | 210       | 278      |
| 副作用等の発現症例割合 (%)   | 68.7                     | 83.3      | 79.2     |
| 器官別大分類<br>副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例 (件数) 割合 (%) |           |          |
| 感染症および寄生虫症        |                          | 8 (3.2)   | 8 (2.3)  |
| 蜂巣炎               |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 食道カンジダ症           |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 肺炎                |                          | 4 (1.6)   | 4 (1.1)  |
| 急性扁桃炎             |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 喉頭蓋炎              |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 鼻咽頭炎              |                          | 4 (1.6)   | 4 (1.1)  |
| 膀胱炎               |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 尿路感染              |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| インフルエンザ           |                          | 2 (0.8)   | 2 (0.6)  |
| 血液およびリンパ系障害       | 1 (1.0)                  | 28 (11.1) | 29 (8.3) |
| 鉄欠乏性貧血            |                          | 2 (0.8)   | 2 (0.6)  |
| 貧血                | 1 (1.0)                  | 24 (9.5)  | 25 (7.1) |
| 低色素性貧血            |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 汎血球減少症            |                          | 3 (1.2)   | 3 (0.9)  |
| 血小板減少症            |                          | 3 (1.2)   | 3 (0.9)  |
| 白血球減少症            |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 内分泌障害             |                          | 3 (1.2)   | 3 (0.9)  |
| 甲状腺機能亢進症          |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 甲状腺機能低下症          |                          | 2 (0.8)   | 2 (0.6)  |
| 代謝および栄養障害         | 10 (10.1)                | 21 (8.3)  | 31 (8.8) |
| 食欲減退              | 10 (10.1)                | 17 (6.7)  | 27 (7.7) |
| 低カリウム血症           |                          | 2 (0.8)   | 2 (0.6)  |
| 低ナトリウム血症          |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 糖尿病               |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 高血糖               |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 高蛋白血症             |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |
| 低蛋白血症             |                          | 1 (0.4)   | 1 (0.3)  |

| 器官別大分類<br>副作用等の種類 | 承認時迄の調査   | 使用成績調査    | 累計        |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| 精神障害              | 1 (1.0)   | 19 (7.5)  | 20 (5.7)  |
| うつ病               | 1 (1.0)   | 8 (3.2)   | 9 (2.6)   |
| 抑うつ気分             |           | 2 (0.8)   | 2 (0.6)   |
| 抑うつ症状             |           | 6 (2.4)   | 6 (1.7)   |
| 幻視                |           | 2 (0.8)   | 2 (0.6)   |
| 不眠症               |           | 4 (1.6)   | 4 (1.1)   |
| 自殺企図              |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 神経系障害             | 10 (10.1) | 26 (10.3) | 36 (10.3) |
| 頭痛                | 4 (4.0)   | 19 (7.5)  | 23 (6.6)  |
| 弛緩性麻痺             |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| パーキンソニズム          |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 振戦                |           | 2 (0.8)   | 2 (0.6)   |
| 傾眠                | 1 (1.0)   |           | 1 (0.3)   |
| 間代                |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 浮動性めまい            | 1 (1.0)   | 2 (0.8)   | 3 (0.9)   |
| 頭部不快感             | 4 (4.0)   | 2 (0.8)   | 6 (1.7)   |
| 異常感覚              |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 知覚過敏              |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 味覚異常              |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 感覚障害              |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 筋痙直               | 1 (1.0)   |           | 1 (0.3)   |
| 眼障害               |           | 8 (3.2)   | 8 (2.3)   |
| 虹彩炎               |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| ブドウ膜炎             |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 網膜出血              |           | 2 (0.8)   | 2 (0.6)   |
| 網膜滲出物             |           | 4 (1.6)   | 4 (1.1)   |
| 網膜症               |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 視力低下              |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 耳および迷路障害          |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 耳鳴                |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 心臓障害              |           | 2 (0.8)   | 2 (0.6)   |
| 動悸                |           | 2 (0.8)   | 2 (0.6)   |
| 血管障害              | 2 (2.0)   | 2 (0.8)   | 4 (1.1)   |
| ショック              |           | 1 (0.4)   | 1 (0.3)   |
| 低血圧               | 1 (1.0)   | 1 (0.4)   | 2 (0.6)   |
| 潮紅                | 1 (1.0)   |           | 1 (0.3)   |

## HTLV- I 脊髄症 (HAM) (つづき)

| 器官別大分類<br>副作用等の種類 | 承認時迄の<br>調査 |       | 使用成績<br>調査 |       | 累計 |       |
|-------------------|-------------|-------|------------|-------|----|-------|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 1           | (1.0) | 3          | (1.2) | 4  | (1.1) |
| 間質性肺疾患            |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 過換気               |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| ラ音                |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 上気道の炎症            |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 鼻閉                | 1           | (1.0) |            |       | 1  | (0.3) |
| 胃腸障害              | 5           | (5.1) | 25         | (9.9) | 30 | (8.5) |
| 下痢                | 1           | (1.0) | 3          | (1.2) | 4  | (1.1) |
| 便秘                |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 消化不良              | 1           | (1.0) | 1          | (0.4) | 2  | (0.6) |
| 心窩部不快感            |             |       | 2          | (0.8) | 2  | (0.6) |
| 上腹部痛              |             |       | 2          | (0.8) | 2  | (0.6) |
| 腹部不快感             |             |       | 2          | (0.8) | 2  | (0.6) |
| 悪心                | 3           | (3.0) | 14         | (5.6) | 17 | (4.8) |
| 嘔吐                | 1           | (1.0) | 6          | (2.4) | 7  | (2.0) |
| 消化性潰瘍             |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 口内乾燥              |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 肝胆道系障害            | 1           | (1.0) | 23         | (9.1) | 24 | (6.8) |
| 胆石症               |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 肝機能異常             | 1           | (1.0) | 19         | (7.5) | 20 | (5.7) |
| 自己免疫性肝炎           |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 肝炎                |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 肝障害               |             |       | 2          | (0.8) | 2  | (0.6) |
| 皮膚および皮下組織障害       | 2           | (2.0) | 19         | (7.5) | 21 | (6.0) |
| 蕁麻疹               |             |       | 3          | (1.2) | 3  | (0.9) |
| 顔面腫脹              |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| アレルギー性皮膚炎         |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 褥瘡性潰瘍             |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 発疹                |             |       | 3          | (1.2) | 3  | (0.9) |
| 全身性皮疹             | 1           | (1.0) |            |       | 1  | (0.3) |
| 乾癬                |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 脱毛症               | 1           | (1.0) | 6          | (2.4) | 7  | (2.0) |
| ヘノッホ・シェーンライン紫斑病   |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 点状出血              |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 紫斑                |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 皮下出血              |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |

| 器官別大分類<br>副作用等の種類 | 承認時迄の<br>調査 |        | 使用成績<br>調査 |        | 累計  |        |
|-------------------|-------------|--------|------------|--------|-----|--------|
| 筋骨格系および結合組織障害     | 2           | (2.0)  | 13         | (5.2)  | 15  | (4.3)  |
| 骨粗鬆症              |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 全身性エリテマトーデス       |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 関節痛               | 1           | (1.0)  | 2          | (0.8)  | 3   | (0.9)  |
| 筋痙縮               | 1           | (1.0)  |            |        | 1   | (0.3)  |
| 筋力低下              | 1           | (1.0)  | 1          | (0.4)  | 2   | (0.6)  |
| 重感                |             |        | 3          | (1.2)  | 3   | (0.9)  |
| 筋骨格硬直             |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 背部痛               |             |        | 3          | (1.2)  | 3   | (0.9)  |
| 筋骨格不快感            |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 腎および尿路障害          | 1           | (1.0)  | 3          | (1.2)  | 4   | (1.1)  |
| 腎機能障害             |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 血尿                |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 蛋白尿               |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 排尿困難              | 1           | (1.0)  |            |        | 1   | (0.3)  |
| 頻尿                |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 生殖器および乳房障害        |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 無月経               |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 全身障害および投与局所様態     | 37          | (37.4) | 141        | (56.0) | 178 | (50.7) |
| 注射部位紅斑            |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 発熱                | 29          | (29.3) | 150        | (59.5) | 179 | (51.0) |
| 倦怠感               | 11          | (11.1) | 18         | (7.1)  | 29  | (8.3)  |
| 末梢性浮腫             |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 胸部不快感             | 1           | (1.0)  | 1          | (0.4)  | 2   | (0.6)  |
| 胸痛                | 1           | (1.0)  | 2          | (0.8)  | 3   | (0.9)  |
| 疼痛                |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 悪寒                | 1           | (1.0)  |            |        | 1   | (0.3)  |
| 口渇                | 1           | (1.0)  | 1          | (0.4)  | 2   | (0.6)  |

HTLV- I 脊髄症 (HAM) (つづき)

| 器官別大分類<br>副作用等の種類         | 承認時迄の<br>調査 |        | 使用成績<br>調査 |        | 累計  |        |
|---------------------------|-------------|--------|------------|--------|-----|--------|
| 臨床検査                      | 35          | (35.4) | 152        | (60.3) | 187 | (53.3) |
| 血圧上昇                      |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加          |             |        | 3          | (1.2)  | 3   | (0.9)  |
| 血中乳酸脱水素酵素減少               |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 血中乳酸脱水素酵素増加               | 1           | (1.0)  | 9          | (3.6)  | 10  | (2.8)  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加           |             |        | 12         | (4.8)  | 12  | (3.4)  |
| 便潜血陽性                     |             |        | 2          | (0.8)  | 2   | (0.6)  |
| 血小板数減少                    | 4           | (4.0)  | 65         | (25.8) | 69  | (19.7) |
| 血小板数増加                    |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| ヘマトクリット減少                 |             |        | 9          | (3.6)  | 9   | (2.6)  |
| ヘマトクリット増加                 |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| ヘモグロビン減少                  |             |        | 13         | (5.2)  | 13  | (3.7)  |
| ヘモグロビン増加                  |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 赤血球数減少                    |             |        | 10         | (4.0)  | 10  | (2.8)  |
| 赤血球数増加                    |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 網状赤血球数減少                  | 1           | (1.0)  |            |        | 1   | (0.3)  |
| 顆粒球数減少                    | 3           | (3.0)  | 2          | (0.8)  | 5   | (1.4)  |
| 好中球数減少                    | 5           | (5.1)  | 1          | (0.4)  | 6   | (1.7)  |
| 白血球数減少                    | 16          | (16.2) | 125        | (49.6) | 141 | (40.2) |
| 白血球数増加                    |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 好中球百分率減少                  |             |        | 2          | (0.8)  | 2   | (0.6)  |
| リンパ球形態異常                  |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加       | 8           | (8.1)  | 41         | (16.3) | 49  | (14.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<br>増加 | 6           | (6.1)  | 36         | (14.3) | 42  | (12.0) |
| ロイシンアミノペプチダーゼ上昇           | 1           | (1.0)  |            |        | 1   | (0.3)  |
| 血中コレステロール減少               |             |        | 5          | (2.0)  | 5   | (1.4)  |
| 血中コレステロール増加               |             |        | 3          | (1.2)  | 3   | (0.9)  |
| 血中ブドウ糖減少                  |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 血中ブドウ糖増加                  |             |        | 3          | (1.2)  | 3   | (0.9)  |
| グリコヘモグロビン増加               |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| 尿中ケトン体陽性                  |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| CSF 検査異常                  |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |
| C-反応性蛋白増加                 |             |        | 3          | (1.2)  | 3   | (0.9)  |
| 総蛋白減少                     |             |        | 13         | (5.2)  | 13  | (3.7)  |
| 血中クレアチニン増加                |             |        | 1          | (0.4)  | 1   | (0.3)  |

| 器官別大分類<br>副作用等の種類 | 承認時迄の<br>調査 |       | 使用成績<br>調査 |       | 累計 |       |
|-------------------|-------------|-------|------------|-------|----|-------|
| 血中尿素増加            | 2           | (2.0) | 3          | (1.2) | 5  | (1.4) |
| 尿中ブドウ糖陽性          |             |       | 3          | (1.2) | 3  | (0.9) |
| 尿中血陽性             |             |       | 3          | (1.2) | 3  | (0.9) |
| 尿中白血球陽性           |             |       | 2          | (0.8) | 2  | (0.6) |
| 尿中蛋白陽性            |             |       | 4          | (1.6) | 4  | (1.1) |
| 血中カルシウム減少         | 1           | (1.0) |            |       | 1  | (0.3) |
| 血中クロール減少          |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 血中クロール増加          |             |       | 3          | (1.2) | 3  | (0.9) |
| 血中カリウム減少          |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 血中カリウム増加          |             |       | 2          | (0.8) | 2  | (0.6) |
| 血中ナトリウム減少         |             |       | 2          | (0.8) | 2  | (0.6) |
| 血中ナトリウム増加         |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症     |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |
| 脊椎圧迫骨折            |             |       | 1          | (0.4) | 1  | (0.3) |

副作用はMedDRA/J (ver.12.1)の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計  
器官別大分類の集計は症例数

## 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 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

##### 14.1.1 筋肉内注射時

組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。〔11.1.19 参照〕

- ・同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

##### 14.1.2 皮下注射時

注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。〔11.1.19 参照〕

〈スミフェロン注 DS300 万 IU〉

##### 14.1.3 髄腔内（脳室内を含む）注射時

投与部位からの感染に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

〈製剤共通〉

14.1.4 ゴムキャップを外し、適当な注射針を取り付け投与すること。なお、投与量の調整が必要な場合は、適切に行うこと。（「スミフェロン注 DS 投与量調整の手引き」参照）

#### 14.2 薬剤投与後の注意

使用後の残液は確実に廃棄すること。

（解説）

#### 14.1.4 「XIII. 備考」の項参照

## 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

ときに本剤に対する中和抗体が出現するとの報告がある。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 体温上昇作用

SD系ラットに $3.16 \times 10^6$  単位/kgを静注した場合、投与3時間後に $0.41^\circ\text{C}$ の体温上昇がみられた。この発熱は連続投与により減弱し、またインドメタシンやアセトアミノフェンの前処置により抑制された<sup>44)</sup>。

##### 2) その他の作用

中枢神経系、呼吸・循環器系、末梢神経系、平滑筋、血液凝固系・線溶系に対する作用についてマウス、ラット、ネコ、モルモットを用いて検討した結果、特に問題となる作用は認められなかった<sup>45~47)</sup>。

#### (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) 筋肉内、静脈内、腹腔内、経口投与の場合

製剤のLD<sub>50</sub> ( $\times 10^6$  単位/kg)<sup>48)</sup>

| 投与経路 | 動物         |       | ラット (SD系) |       |
|------|------------|-------|-----------|-------|
|      | マウス (ICR系) |       | 雄         | 雌     |
| 筋肉内  | >10.2      | >10.2 | >10.3     | >10.3 |
| 静脈内  | >102       | >102  | >103      | >103  |
| 腹腔内  | >255       | >255  | >257      | >257  |
| 経口   | >255       | >255  | >257      | >257  |

##### 2) 脳室内投与の場合

SD系ラットに $0.6 \times 10^6$  単位/ratを脳室内投与した場合、一般状態、体重、肉眼所見、脳組織所見において、スミフェロン投与によると考えられる変化は認められなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性

###### ① 筋肉内投与の場合

アカゲザル(雄、雌)に $1 \times 10^6$  単位/kg/日を3ヵ月間連続筋肉内投与した試験で、ヒト血漿蛋白等の異種蛋白に対する抗体形成と関連する反応がみられたが、それ以外に異常所見は認められなかった<sup>49)</sup>。

###### ② 脳室内投与の場合

SD系ラットに $0.3 \times 10^6$  単位/rat/日を14日間連続脳室内投与した実験で、一般状態、体重、肉眼所見、脳組織所見において、スミフェロン投与によると考えられる変化は認められなかった。

##### 2) 慢性毒性

ICR系マウスに0.3、1、 $3 \times 10^6$  単位/kg/日を6ヵ月間連続腹腔内投与した試験で、 $3 \times 10^6$  単位/kg/日群において骨髄における顆粒球系細胞比の上昇がみられたが、休薬により回復する可逆的変化であった。

その他、対照群に比して特記すべき変化は認められなかった<sup>50)</sup>。

#### (3) 遺伝毒性試験

復帰変異試験 (Ames法) 及び染色体異常試験 (ヒトリンパ球)<sup>51)</sup> で、変異原性は認められなかった。

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

**(5) 生殖発生毒性試験**

妊娠前・妊娠初期投与試験（ICR 系マウス）及び器官形成期投与試験（ICR 系マウス、ウサギ）で、胚・仔致死作用、催奇形作用はなく、また、生殖能、妊娠維持、分娩及び胎仔・仔の発達・発育・形態分化に対しても影響は認められなかった<sup>52~55)</sup>。

**(6) 局所刺激性試験**

ウサギを用い、注射剤の局所障害性に関する試験法（薬安第 2 号、1979 年 1 月 12 日）に準じて行った試験で、本剤の局所刺激性は弱く、その刺激性は生理食塩液と同程度であった<sup>56)</sup>。

**(7) その他の特殊毒性**

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：スミフェロン注 DS300 万 IU、注 DS600 万 IU  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：インターフェロン アルファ (NAMALWA) 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：21 箇月（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避け、10℃以下に保存する。

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

遮光して保存すること。混濁しているものは投与しないこと。  
取り扱い説明書を参照すること。

### 5. 患者向け資料

注意：取り扱い説明書を参照（「XIII. 備考」の項参照）

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

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

1986 年 3 月 3 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

スミフェロン注 DS300 万 IU

| 履歴                             | 製造販売承認<br>年月日   | 承認番号          | 薬価基準収載<br>年月日   | 販売開始<br>年月日     |
|--------------------------------|---|---------------|-----------------|-----------------|
| 旧販売名<br>スミフェロン<br>DS300        | 1996 年 10 月 9 日<br>(腎癌、多発性骨髄腫、HBe<br>抗原陽性でかつ DNA ポリメ<br>ラーゼ陽性の B 型慢性活動<br>性肝炎のウイルス血症の改<br>善、ヘアリー細胞白血病、慢<br>性骨髄性白血病、C 型慢性活<br>動性肝炎におけるウイルス<br>血症の改善) | 20800AMZ10154 | 1997 年 7 月 11 日 | 1997 年 9 月 17 日 |
| 販売名変更<br>スミフェロン注<br>DS300 万 IU | 2009 年 7 月 3 日<br>(代替新規承認)  | 22100AMX01814 | 2009 年 9 月 25 日 | 2010 年 1 月      |

スミフェロン注 DS600 万 IU

| 履歴                           | 製造販売承認<br>年月日   | 承認番号          | 薬価基準収載<br>年月日 | 販売開始<br>年月日 |
|------------------------------|---|---------------|---------------|-------------|
| 旧販売名<br>スミフェロン<br>DS600      | 1996年10月9日<br>(腎癌、多発性骨髄腫、HBe<br>抗原陽性でかつDNAポリメ<br>ラーゼ陽性のB型慢性活動<br>性肝炎のウイルス血症の改<br>善、ヘアリー細胞白血病、慢<br>性骨髄性白血病、C型慢性活<br>動性肝炎におけるウイルス<br>血症の改善) | 20800AMZ10155 | 1997年7月11日    | 1997年9月17日  |
| 販売名変更<br>スミフェロン注<br>DS600万IU | 2009年7月3日<br>(代替新規承認)   | 22100AMX01815 | 2009年9月25日    | 2009年10月    |

#### 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

スミフェロン注 DS300 万 IU

1998年12月25日：C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）

2000年1月18日：HTLV-I 脊髄症（HAM）

2008年10月16日：C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ1の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）

2017年7月12日：亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制

スミフェロン注 DS600 万 IU

1998年12月25日：C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）

2008年10月16日：C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ1の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）

#### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果（スミフェロン注バイアル 300 万 IU：販売中止）

1995年3月9日：腎癌、多発性骨髄腫、B型慢性活動性肝炎、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病

1999年3月3日：C型慢性活動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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。〕

再審査結果（全製剤共通）

2009年9月29日：C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）

〔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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。〕

再審査結果（スミフェロン注バイアル 300 万 IU：販売中止）

2010年10月1日：亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制

〔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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。〕

再審査結果（スミフェロン注 DS300 万 IU）

2011年9月29日：HTLV-I 脊髄症（HAM）

〔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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。〕

再審査結果（全製剤共通）

2015年6月25日：C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ1の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）

〔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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。〕

## 11. 再審査期間

- 腎癌、多発性骨髄腫  
1987年1月12日～1993年1月11日（終了）
- HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善  
1988年3月29日～1993年1月11日（終了）
- ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病  
1991年6月4日～1993年1月11日（終了）
- C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善  
1992年3月27日～1996年3月26日（終了）
- C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く）  
1998年12月25日～2002年12月24日（終了）
- C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ1の血中HCV RNA量が高い場合を除く）  
2008年10月16日～2012年10月15日（終了）
- 亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制  
1999年3月12日～2009年3月11日（希少疾病用医薬品）（終了）
- HTLV-I 脊髄症（HAM）  
2000年1月18日～2010年1月17日（希少疾病用医薬品）（終了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

投与期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

## 13. 各種コード

| 販売名                 | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT（9桁）番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|---------------------|---------------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| スミフェロン注<br>DS300万IU | 6399404A5030              | 6399404A5030        | 111637302 | 621163701            |
| スミフェロン注<br>DS600万IU | 6399404A6036              | 6399404A6036        | 111638002 | 621163801            |

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI . 文献

### 1. 引用文献

- 1)木村禧代二: 癌と化学療法. 1984; 11: 1324-1331
- 2)鈴木宏ほか: 肝胆膵. 1986; 13: 983-985
- 3)市田文弘ほか: 肝胆膵. 1992; 24: 153-172
- 4)市田文弘ほか: 肝胆膵. 1996; 32: 253-270
- 5)市田文弘ほか: 肝胆膵. 1992; 24: 332-357
- 6)林紀夫ほか: 肝胆膵. 1992; 24: 663-673
- 7)山田剛太郎ほか: 肝胆膵. 1992; 24: 511-520
- 8)長田達郎ほか: 日本臨床. 1994; 52: 1747-1753
- 9)松本晶博ほか: 医学と薬学. 1996; 35: 201-211
- 10)熊田博光ほか: 医学と薬学. 2008; 59: 599-620
- 11)Bye A., et al.: Dev. Med. Child Neurol. 1985; 27: 170-175 (PMID: 3838955)
- 12)納光弘ほか: 基礎と臨床. 1994; 28: 4255-4271
- 13)市田文弘ほか: 臨床評価. 1987; 15: 459-485
- 14)待井隆志ほか: 臨床血液. 1988; 29: 2029-2036
- 15)小山覚ほか: 癌と化学療法. 1988; 15: 2959-2966
- 16)小山覚ほか: 薬の知識. 1990; 41(6): 24-34
- 17)市田文弘ほか: 肝胆膵. 1987; 14: 655-668
- 18)嶋下重彦ほか: 臨床医薬. 1997; 13: 121-140
- 19)二瓶健次ほか: 基礎と臨床. 1997; 31: 73-80
- 20)片岡達治: Oncologia. 1986; 18: 39-56
- 21)片岡達治: 治療学免疫薬理. 1983; 1: 95-100
- 22)今西二郎ほか: 臨床免疫. 1985; 17(suppl.9): 320-326
- 23)奥野忠雄: B型慢性肝炎のインターフェロン療法ー臨床医に必要なインターフェロンの知識ー, 住友製薬, 大阪. 1989; 6-8
- 24)丸茂健ほか: 日本泌尿器科学会雑誌. 1985; 76: 965-973
- 25)Koren H.S., et al.: J. Biol. Response. Mod. 1983; 2: 151-165 (PMID: 6644332)
- 26)松嶋喬: Pharma Medica. 1987; 5(12): 119-126
- 27)Ijichi S., et al.: J. Neuroimmunology. 1989; 23: 175-178 (PMID: 2723044)
- 28)早川正道ほか: 日本泌尿器科学会雑誌. 1985; 76: 734-743
- 29)吉川惇一ほか: 化学療法の領域. 1987; 3: 1063-1069
- 30)小山覚ほか: 医学のあゆみ. 1985; 132: 880-884
- 31)柳義和ほか: 第5回 HLBI 研究会. 1984; 13-22
- 32)Yamaoka T., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 1985; 14: 184-187 (PMID: 3995680)
- 33)西口修平ほか: 肝胆膵. 1987; 14: 337-341
- 34)松嶋喬ほか: 診断と治療. 1986; 74: 2443-2446
- 35)豊田成司ほか: B型慢性肝炎の治療: 病態からみた評価, 国際医書出版, 東京. 1987; 24-32
- 36)林紀夫ほか: 基礎と臨床. 1991; 25: 3281-3288
- 37)鈴木宏ほか: 医学と薬学. 1991; 26: 393-398
- 38)上田重晴: 厚生省特定疾患「遅発性ウイルス感染」調査研究班 平成6年度報告書. 1995; 39-44
- 39)Ijichi S., et al.: J. Neuroimmunology. 1995; 61: 213-221 (PMID: 7593557)
- 40)山田剛太郎ほか: B型慢性肝炎の治療: 病態からみた評価, 国際医書出版, 東京. 1987; 43-49
- 41)二瓶健次ほか: 臨床医薬. 2004; 20: 587-591
- 42)木村寛三ほか: 第44回日本癌学会総会. 1985; 5-9
- 43)Bocci V., et al.: J. Lab. Clin. Med. 1983; 101: 857-863 (PMID: 6854125)
- 44)五十嵐幸信ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6401-6410
- 45)加藤照文ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6385-6387
- 46)宮岸明ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6389-6396
- 47)入江恒正ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6397-6399
- 48)紙田祐介ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6411-6413
- 49)甲田彰ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6414-6432
- 50)紙田祐介ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6434-6457

- 51)原正樹ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6491-6494
- 52)河南昇ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6459-6465
- 53)西村浩ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6467-6472
- 54)広橋敦子ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6473-6482
- 55)河南昇ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6483-6490
- 56)茶園義文ほか: 基礎と臨床. 1987; 21: 6495-6500

## 2. その他の参考文献

- 参 1) 小山善之: 固形がん化学療法直接効果判定基準, 昭和 54 年度厚生省がん研究助成金による研究報告集, 上. 1979; 166-167
- 参 2) 今村幸雄: 骨髄腫に対する化学療法の効果判定基準, 癌の臨床. 1981; 27: 1067-1074
- 参 3) 木村郁郎ほか: 慢性白血病, 癌の薬物療法 開発と効果判定 (斎藤達雄編), リアライズ社, 東京. 1985; 359-366
- 参 4) 木村禎代二: 造血器腫瘍における化学療法の効果判定に関して, 癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発 (斎藤達雄編), サイエンスフォーラム社. 1981; 54-63

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。(2024年9月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

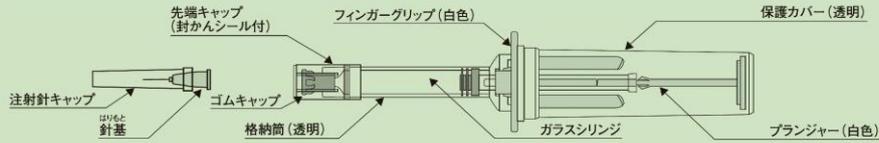
2. その他の関連資料

# スミフェロン注DS 取り扱い説明書

使用前に本書を必ずお読みください。

- ・本書は大切に保管し、必要などに取り出して再度読めるようにしてください。
- ・わからない点は担当医にお問い合わせください。
- ・処方されたスミフェロン注DSを他の人に渡したり、他の人と一緒に使わないでください。
- ・スミフェロン注DSはお子様の手が触れないよう注意して保管ください。

◇ 形状



◇ お取り扱い上のご注意

注射の方法と投与回数は必ず担当医の指示に従ってください。使用は1本につき1回限りとし、開封後は速やかにご使用ください。本品は精密な機構を備えており、落下、衝撃等により一部が破損し投与できなくなる場合がありますので、取り扱い、保管には注意してください。また、製品の品質を保持するため、本体等は使用時まで個装箱より取り出さないでください。

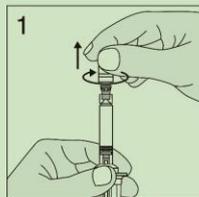
◇ 保存方法

冷蔵庫内に食物などと区別して清潔に保存してください。また、遮光し、凍結を避け、10℃以下で保存してください。冷蔵庫内の保管場所によっては凍結することもありますので、冷風吹き出し口付近など比較的低温となる場所には置かないでください。薬剤を冷えたまま注射すると、痛みが増すことがありますので、投与する少し前より冷蔵庫から出しておいてください。

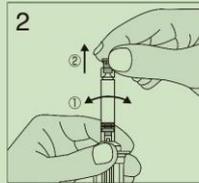
自己注射をする際に、もっとも注意していただきたいのが、針刺し事故です。針刺し事故とは、単に怪我をするということではありません。とくに注射後の針刺し事故は、ウイルスや細菌の感染につながります。家族の方などに注射を手伝っていただく場合、とくに注意

が必要になります。スミフェロン注DSは、針刺し事故の予防を考慮したシステムが備わっていますが、それは、正しい使い方によって初めて活かされます。そのためにも、本書をお読みいただき正しい使い方をしてください。

◇ 注射の準備 (注射器を取り扱う前に、手指を石けん等で洗い、清潔なタオルで水気をふきとってください。)

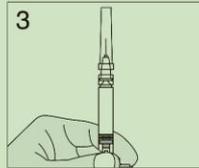


フィンガーグリップ (白色の部分) をしっかり握って固定し、先端キャップ (封かんシール付) を回して引き抜きます。  
補足: 矢印の方向にねじりながら引き抜くと、シールが開封され先端キャップが外れます。

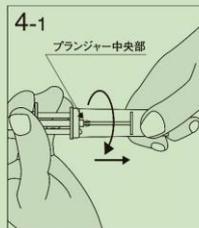


フィンガーグリップ (白色の部分) をしっかり握って固定し、ゴムキャップをゆっくり前後左右にずらすようにして外してください。ゴムキャップが外しにくい場合は、専用補助具を用いて開封する方法があります。  
注意: 1. ゴムキャップは衛生管理上固めに取り付けられています。無理な力をかけるとシリンジ先端ごと折れてしまうことがあります。  
2. ゴムキャップを取り外す際に保護カバー (透明の部分) を握ると、カバーが外れることがあります。

(注意) 3、4-1の順番を間違えないでください。



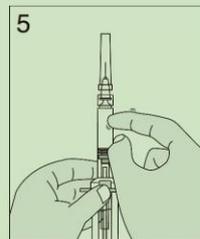
添付されている注射針をしっかり取り付けます。  
注意: 1. 操作中の針の外れ、液漏れを防止するため、注射針をしっかり取り付けください。  
2. 使用後に注射針が完全に格納されないことがありますので、必ず添付の注射針を使用してください。  
3. 保護カバーを付けた状態で、注射針を取り付けてください。  
4. 取り付け時は、注射針をガラスシリンジの先に対してまっすぐになるように取り付けてください。



フィンガーグリップ (白色の部分) をしっかり持って、保護カバー (透明の部分) を回しながら取り外します。  
注意: 投与前にプランジャー-中央部の部品を変形させると、投与操作ができなくなる場合がありますので、触れないようにしてください。(下図4-2)

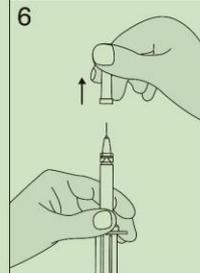


注意: 3、4-1の順番を間違えないでください。保護カバーを外した後に、注射針を取り付けるとフィンガーグリップが外れるおそれがあります。その状態で使用した場合、投与直後に投与部位から注射針を抜く前に注射針が格納され、痛みを感じる場合があります。



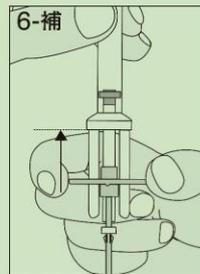
注射器の先を上に向け横から軽く指ではじき、空気を上に集めます。次いで、プランジャー (白色) をゆっくり押し、注射器内の空気を抜いてください。この時、針先から薬液が出ることを確認してください。  
補足: 気泡が外へ出にくい場合は、これを繰り返してください。多少の気泡が残っていても問題ありません。

注意: 空気抜きを行う際はプランジャーを引かないでください。薬液が漏れることがあります。



注射針キャップをひねらずまっすぐ引き抜きます。注射針キャップが外しにくい場合は、専用補助具を用いて取り外す方法があります。

- 注意: 1. 注射針キャップをひねると注射針の外れ・液漏れや注射針キャップが固くなり取り外しにくくなる場合があります。  
2. シリンジ先端に負荷がかかるとシリンジ先端が折れる場合があります。  
3. 注射針をななかに接触させると、針の先端がつぶれ、注射時に痛みの原因となる場合がありますので、下記の点に注意してください。  
・針先がキャップ内面に当たらないようにまっすぐ上に引き抜いてください。  
・注射前に針先を消毒綿等で拭かないでください。  
4. プランジャーに触れないように注意してください。

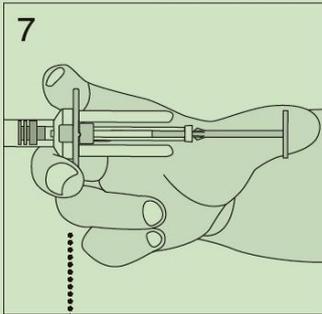


5. 注射針が外れた場合には、保護カバー (透明の部分) をもとの位置に取り付けた後に再度3から操作を行ってください。  
6. 注射針キャップを取り外すとき、シリンジを下に押し込まないように注意してください。  
補足: シリンジが後退した場合には、左図のようにフィンガーグリップ (白色の部分) を先端方向へスライドさせてシリンジをもとの位置に戻します。カチッと音がしてフィンガーグリップが固定されます。

## ◇ 注射の実際

注意：針の格納操作（7から8-3まで）は片手で操作し、中断せずに連続して行ってください。  
投与後に持ち替えたり、机の上に置いたりすると誤作動の原因となります。

### 投与直前

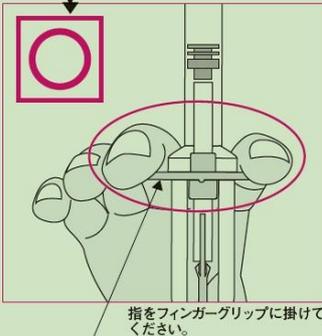


7

上図のようにフィンガーグリップ（白色）とプランジャー（白色）に指をかけて投与します。注射の方法と投与回数は必ず主治医の指示に従ってください。

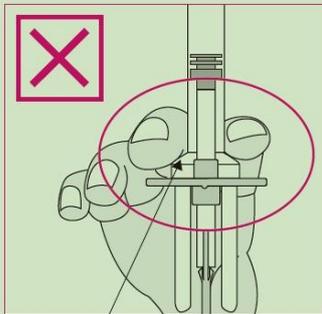
注意：格納筒部分（透明）に指をかけると、スムーズな格納操作ができません。必ず下図（良い例）の通りに指をかけて投与してください。

良い例



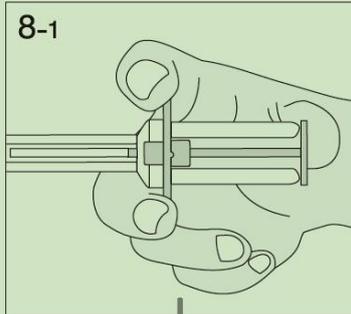
指をフィンガーグリップに掛けてください。

悪い例

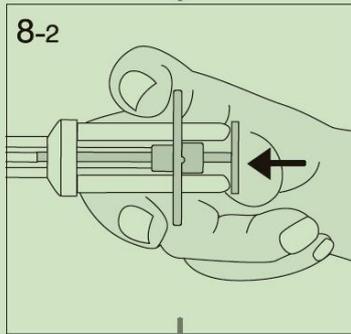


格納筒部分（透明）に指を掛けると正しく操作できません。

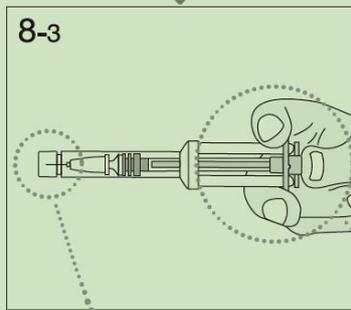
### 投与直後



8-1



8-2



8-3

投与終了後、注射針を投与部位から外します。そしてそのまま、針先を人のいる方向に向けないように注意して、さらにプランジャーを強く押してください。フィンガーグリップ（白色）が後退して注射針が格納筒（透明）に引き込まれます。

注意：1.投与終了後にプランジャーを引き戻さないでください。

2.プランジャーを押し込む時に注射針が外れる場合がありますので、針先を人のいる方向に向けしないでください。

3.シリンジ内に空気が入っていると、注射針が外れやすくなりますので、そのような場合には、ゆっくりとシリンジを押し、空気を抜いてからプランジャーを押し込んでください。

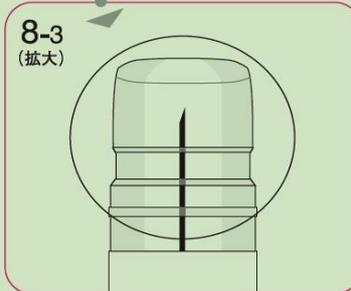
4.格納時に針先から薬液が漏れることがあります。使用済の針先から漏れ出た薬液から、ウイルスや細菌の感染につながるおそれがありますので、注意してください。

注射針が格納筒（透明）に完全に引き込まれ、カチッと音がするまでプランジャー（白色）を強く押してください。カチッと音がすると注射針が固定されて格納操作は終了します。

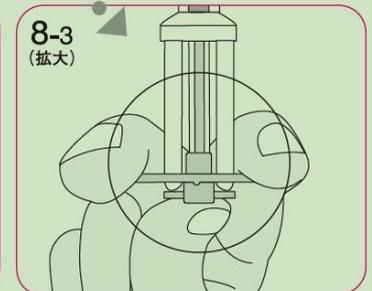
注意：1.カチッと音がするまでプランジャーを押し込まない場合、注射針が再度露出する危険があります。

2.投与終了後に注射針キャップは再び装着しないでください。

3.左下図のように、注射針が格納筒（透明）に完全に引き込まれていることを目視で確認し、その後注射針の周りに指を触れないように注意して速やかに廃棄してください。



8-3  
(拡大)



8-3  
(拡大)

## ◇ 使用後の注意

- ・使用後は分解・分別は絶対に行わず、すみやかに廃棄してください。
- ・投与後の注射器は、感染性廃棄物となります。一般の廃棄物とは絶対に一緒にしないでください。
- ・廃棄方法に関しましては担当医の指示に従ってください。

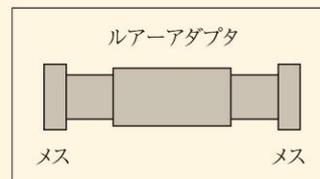
# スミフェロン注DS 投与量調整の手引き

亜急性硬化性全脳炎にスミフェロン注DS 300万IUを使用される場合、以下の操作で目盛付シリンジへ移し替えることができ、投与量を調整していただけます。(ルアーアダプタは同梱されていません。)

## ◇用意していただくもの

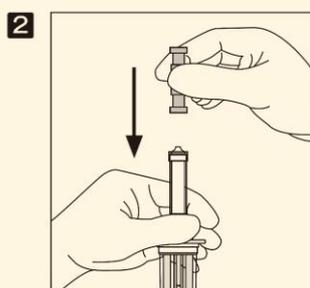
- (1) スミフェロン注DS300万IU
- (2) スミフェロン注DS取り扱い説明書
- (3) 一般医療機器 ルアーアダプタ(滅菌済)  
右図のように両端がメスロックテーパーで、流路の方向性がないルアーアダプタをご用意ください。
- (4) 一般医療機器 汎用注射筒 樹脂製目盛付シリンジ(滅菌済)  
全量移し替える場合は2.5mLのものをご用意ください。  
ルアーアダプタに確実に固定できる「先端がロックタイプのシリンジ」のご使用を推奨いたします。  
※ルアーアダプタ、樹脂製目盛付シリンジの使用にあたっては各製品の添付文書をご参照ください。

ルアーアダプタの構造図(代表図)

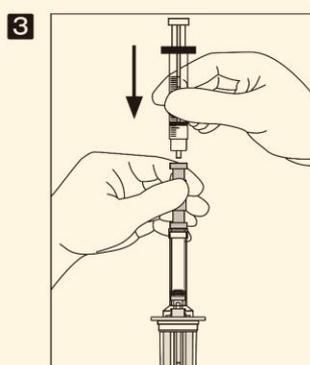


## ◇操作

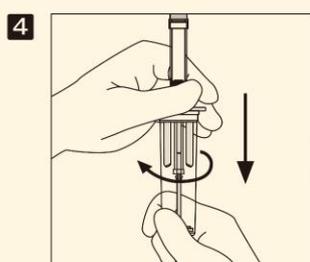
- 1** 「スミフェロン注DS取り扱い説明書」をご参照の上、「注射の準備2」のゴムキャップを外す操作まで実施してください。



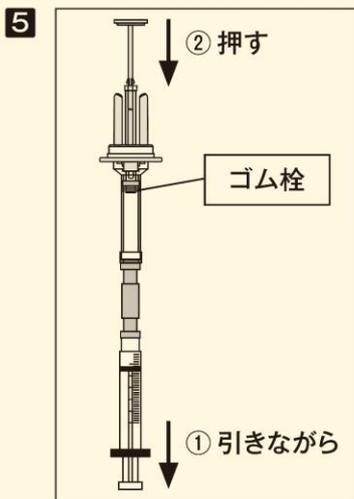
スミフェロン注DS300万IUの先端を上に向けて、フィンガーグリップ(白色の部分)を持ち、ガラスシリンジの先端にルアーアダプタをしっかりと取り付けてください。



ルアーアダプタを持ち、反対側に目盛付シリンジをしっかりと取り付けてください。



スミフェロン注DS300万IUの保護カバー(透明の部分)を回しながら取り外してください。

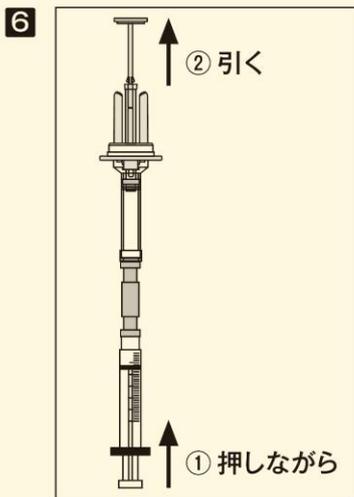


スミフェロン注DS300万IUの先端を下に向けて持ち、横から指で軽くはじき、ゴム栓側に注射器内の空気を集めてください。

目盛付シリンジの押し子を引ながら、スミフェロン注DS300万IUのプランジャーを押して、目盛付シリンジに薬液を0.5mL程度採取してください。

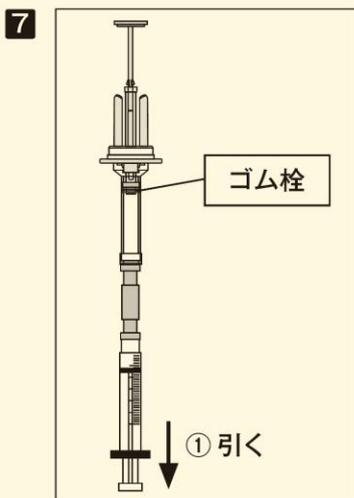
〈注意〉

目盛付シリンジの押し子を引かずにプランジャーを押すと、不要な圧がかかり薬液が漏れることがあります。



スミフェロン注DS300万IUの先端を下に向けて持ち、目盛付シリンジを横から指で軽くはじき、目盛付シリンジ内の空気をルアーアダプタ側に集めてください。

目盛付シリンジの押し子を押しながら、スミフェロン注DS300万IUのプランジャーを引いて、目盛付シリンジ内の空気をスミフェロン注DS300万IU内に移してください。

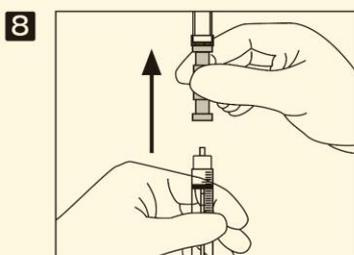


スミフェロン注DS300万IUを横から指で軽くはじき、スミフェロン注DS300万IU内のゴム栓側に注射器内の空気を集めてください。

目盛付シリンジの押し子を引いて必要量を採取してください。

〈注意〉

目盛付シリンジの押し子を引かずにプランジャーを押すと、不要な圧がかかり薬液が漏れることがあります。



目盛付シリンジの先端を上に向けて持ち、ルアーアダプタを持ち、スミフェロン注DS300万IUを接続したままで、目盛付シリンジから取り外してください。



製造販売元  
**住友ファーマ株式会社**  
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉  
**くすり情報センター**  
**TEL 0120-034-389**  
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)  
<https://sumitomo-pharma.jp/>