

(新聞発表用)

|   |           |  |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名     | スミフェロン 300、スミフェロン 600、<br>スミフェロン DS300、スミフェロン DS600  |
| 2 | 一 般 名     | インターフェロン アルファ (NAMALWA)  |
| 3 | 申 請 者 名   | 大日本住友製薬株式会社  |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | スミフェロン 300、スミフェロン 600<br>(1 バイアル中或いは 1 シリンジ中にインターフェロン アルファ (NAMALWA)<br>300 万国際単位含有)<br>スミフェロン DS300、スミフェロン DS600<br>(1 バイアル中或いは 1 シリンジ中にインターフェロン アルファ (NAMALWA)<br>600 万国際単位含有)   |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | <p>・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<br/>通常、成人には 1 日 1 回 300 万～600 万国際単位を皮下又は筋肉内に投与する。<br/>なお、年齢、症状により適宜増減又は隔日投与する。<br/>〔スミフェロン 300・DS300・600・DS600〕</p> <p>・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<br/>通常、成人には 1 日 1 回 300 万～600 万国際単位を皮下又は筋肉内に投与する。<br/>〔スミフェロン 300・DS300・600・DS600〕</p> <p>・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)<br/>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。<br/>通常、成人には 1 日 1 回 300 万～900 万国際単位を連日又は週 3 回皮下又は筋肉内に投与する。<br/>〔スミフェロン 300・DS300・600・DS600〕</p> <p>・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)<br/><u>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。</u><br/><u>通常、成人は 1 日 1 回 600 万国際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 万国際単位を週 3 回皮下又は筋肉内に投与する。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。<br/>〔スミフェロン 300・DS300・600・DS600〕</p> <p>・亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノバクスとの併用による臨床症状の進展抑制<br/>イノシン プラノバクスと併用し、通常、1 日 1 回 100 万～300 万国際単位を週 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。<br/>〔スミフェロン 300〕</p> <p>・HTLV-I 脊髄症 (HAM)<br/>通常、成人には 1 日 1 回 300 万国際単位を皮下又は筋肉内に投与する。<br/>〔スミフェロン 300・DS300〕</p> <p>(下線部は今回追加)</p> |

|   |       |  |
|---|-------|--|
| 6 | 効能・効果 | <p>[スミフェロン 300 の場合]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病</li> <li>・慢性骨髄性白血病</li> <li>・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</li> <li>・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）</li> <li>・<u>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）</u></li> <li>・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</li> <li>・HTLV-I 脊髄症（HAM）</li> </ul> <p>[スミフェロン DS300 の場合]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病</li> <li>・慢性骨髄性白血病</li> <li>・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</li> <li>・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）</li> <li>・<u>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）</u></li> <li>・HTLV-I 脊髄症（HAM）</li> </ul> <p>[スミフェロン 600・DS600 の場合]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病</li> <li>・慢性骨髄性白血病</li> <li>・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</li> <li>・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）</li> <li>・<u>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）</u></li> </ul> <p>（下線部は今回追加）</p> |
| 7 | 備考    | 本剤は、天然型インターフェロン-a 製剤である。   |

(薬事分科会用)

\*\*2008年●月改訂(第21版、—:改訂箇所)  
\*2008年8月改訂

生物由来製品  
劇薬  
指定医薬品  
処方せん医薬品\*

添付文書(案)

天然型 インターフェロン-α製剤

スミフェロン<sup>®</sup>300  
スミフェロン<sup>®</sup>600  
スミフェロン<sup>®</sup> DS 300  
スミフェロン<sup>®</sup> DS 600

Sumiferon<sup>®</sup>

インターフェロン アルファ (NAMALWA) 注射液

日本標準商品分類番号  
876399

|        | 承認番号             | 薬価収載 | 販売開始    | 効能追加    |
|--------|------------------|------|---------|---------|
| 300    | 16200EZ01385000  |      | 1987年3月 | 2008年●月 |
| 600    | 16200EZ01386000  |      | 1987年4月 | 2008年●月 |
| DS 300 | 20800AMZ10154000 |      | 1997年7月 | 2008年●月 |
| DS 600 | 20800AMZ10155000 |      | 1997年9月 | 2008年●月 |

再審査結果 | 1999年3月\*  
\*スミフェロン300、スミフェロン600としての再審査結果

貯法: 遮光し、凍結を避け、10°C以下  
に保存すること。

使用期限: 外箱等に記載

注意: スミフェロンDS300・DS600は  
「スミフェロンDS取り扱い説明書」を参照

※ 注意-医師等の処方せんにより使用すること

(警告)

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

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- \* (1) 本剤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) 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
- (3) 小柴胡湯を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (4) 自己免疫性肝炎の患者(自己免疫性肝炎が増悪す  
ることがある。)

■組成・性状

|             | スミフェロン300<br>スミフェロンDS300                  | スミフェロン600<br>スミフェロンDS600 |
|-------------|---|--------------------------|
|             | 1バイアル(1mL) 又は<br>1シリンジ(1mL) 中             |                          |
| 有効成分        | インターフェロンアルファ<br>(NAMALWA)<br>300万国際単位(IU) | 600万国際単位(IU)             |
| 添<br>加<br>物 | ポリソルベート80                                 | 0.1mg                    |
|             | トロメタモール                                   | 1.22mg                   |
|             | 塩化ナトリウム                                   | 8.8mg                    |
|             | グリシン                                      | 0.76mg                   |
|             | pH調節剤                                     | 適量                       |
| 性状          | 無色澄明の注射液                                  |                          |
| pH          | 6.0~7.1                                   |                          |
| 浸透圧比        | 1.0~1.4(生理食塩液に対する比)                       |                          |

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。

■効能・効果

(スミフェロン300の場合)

- 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-1脊髄症(HAM)

(スミフェロンDS300の場合)

- 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)

○HTLV-1脊髄症(HAM)

(スミフェロン600・DS600の場合)

- 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)

\*\*【効能・効果に関連する使用上の注意】

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)への本剤の使用にあたっては、以下を確認すること。

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ブロープ法では4Meg/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。〔臨床成績〕の項参照〕

(スミフェロン300・DS300・600・DS600)

■用法・用量

○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300万~600万国際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。

(スミフェロン300・DS300・600・DS600)

○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300万~600万国際単位を皮下又は筋肉内に投与する。

(スミフェロン300・DS300・600・DS600)

○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300万~900万国際単位を連日又は週3回皮下又は筋肉内に投与する。

(スミフェロン300・DS300・600・DS600)

\*\*○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600万国際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300万~600万国際単位を週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300・DS300・600・DS600)

○**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100万～300万国単位を週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。  
(スミフェロン300)

○**HTLV-I 脊髄症(HAM)**  
通常、成人には1日1回300万国単位を皮下又は筋肉内に投与する。  
(スミフェロン300・DS300)

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

- (1)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へ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。  
(スミフェロン300・DS300・600・DS600)
- (2)**C型慢性肝炎**におけるウイルス血症の改善への本剤の投与期間は、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。  
(スミフェロン300・DS300・600・DS600)
- \*\* (3)C型代償性肝硬変**におけるウイルス血症の改善への本剤の投与期間は、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。「**重要な基本的注意**」の項参照)  
(スミフェロン300・DS300・600・DS600)
- (4)**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への使用にあたっては、患者の状態を十分に観察し、初回投与は100万国単位から開始する等十分考慮すること。また、6ヵ月投与を目安とし、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。  
(スミフェロン300)

**■使用上の注意**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1)アレルギー素因のある患者  
(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。〕  
(3)重篤な肝障害又は腎障害のある患者〔肝障害又は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。〕  
(4)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。〕  
(5)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。〕  
(6)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。〕  
(7)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)自己免疫疾患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。〕  
(9)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。〕  
**\* (10)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。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕**

**2. 重要な基本的注意**

**\*\* (1)C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変**におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV RNAが陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、及び肝不全を伴わないことを確認する。ただし、組織所見又は肝予備能・血小板数などにより、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。また、**ウイルス量、セロタイプ、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。  
例えば、**C型慢性肝炎**の患者に600万国単位を投与した場合のウイルス陰性化率は、 $10^6$ コピー/50 $\mu$ L(CRT-PCR法)未満の症例では、ジェノタイプII型(セログループ1に相当)で46.4%(13/28)、ジェノタイプIII・IV型(セログループ2に相当)で43.8%(7/16)であったが、 $10^6$ コ

ピー/50 $\mu$ L以上の症例では、ジェノタイプII型で4.5%(1/22)、ジェノタイプIII・IV型で0%(0/5)であり、 $10^7$ コピー/50 $\mu$ Lでのウイルス陰性化例はなかった(0/2、いずれもジェノタイプII型)。300万国単位を投与した場合のウイルス陰性化率は、 $10^5$ コピー/50 $\mu$ L未満の症例では、ジェノタイプII型で50.0%(2/4)、ジェノタイプIII・IV型で80.0%(4/5)であったが、 $10^6$ コピー/50 $\mu$ L以上の症例では、ジェノタイプII型で0%(0/25)、ジェノタイプIII・IV型で25.0%(1/4)であり、 $10^6$ コピー/50 $\mu$ L以上でのウイルス陰性化例はなかった。

**C型代償性肝硬変**の患者に300万国単位又は600万国単位を投与した場合のウイルス陰性化率は、セログループ1の症例では、100KIU/mL(アンプリコアモニター法)未満で80.0%(4/5例)、100KIU/mL以上500KIU/mL未満で22.2%(4/18例)及び500KIU/mL以上で0.9%(0/9例)であり、セログループ2の症例では、100KIU/mL未満で68.8%(11/16例)、100KIU/mL以上500KIU/mL未満で20.8%(5/24例)及び500KIU/mL以上で5.9%(1/17例)であった。「**臨床成績**」の項参照)

- (2)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。  
**\*\* C型代償性肝硬変**におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、300万国単位を48週を超えて投与した場合、及び600万国単位を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。  
**\*\* (3)C型代償性肝硬変**におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、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。  
(4)**骨髄機能抑制、肝機能障害等**があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休業等の適切な処置を行うこと。  
白血球数2000/mm<sup>3</sup>未満、血小板数50000/mm<sup>3</sup>未満、ALT(GPT)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し、適切な処置を行うこと。  
**\*\* ただし、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し、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検討すること。  
1)白血球数1500/mm<sup>3</sup>未満、血小板数30000/mm<sup>3</sup>未満、ALT(GPT)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し、適切な処置を行うこと。  
2)血小板数30000/mm<sup>3</sup>以上50000/mm<sup>3</sup>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。  
**\* (5)間質性肺炎**があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、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。特に、間質性肺炎の既往歴のある患者に使用することにあたっては、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。  
(6)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。  
(7)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**ブリック試験**を行うことが望ましい。  
(8)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。  
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。  
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。

- (9) 亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノバクスとの併用による臨床症状の進展抑制への本剤の使用にあたっては、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。
- (10) 亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノバクスとの併用による臨床症状の進展抑制への本剤の使用にあたっては、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し、本剤の副作用が疑われた場合には、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。

### 3. 相互作用

#### (1) 併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法         | 機序・危険因子                           |
|------|-------------------|-----------------------------------|
| 小柴胡湯 | 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(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、アンチヒリン | テオフィリン、アンチヒ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。 | 肝臓で各種医薬品の代謝を抑制する。 |

### 4. 副作用

#### \*\*○筋肉内投与及び皮下投与

腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血球病、慢性骨髄性白血病、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変、HTLV-1 脊髄症(HAM)の場合、承認までの臨床試験における調査症例1531例中1275例(83.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱1022件(66.8%)、全身倦怠感341件(22.3%)等のインフルエンザ様症状、白血球減少581件(37.9%)、血小板減少455件(29.7%)であった。市販後の調査症例6396例中3640例(56.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱2454件(38.4%)、全身倦怠感448件(7.0%)等のインフルエンザ様症状、白血球減少983件(15.4%)、血小板減少939件(14.7%)であった。(C型代償性肝硬変承認時)

#### ○髄腔内(脳室内を含む)投与

亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノバクスとの併用による臨床症状の進展抑制の場合、承認までの臨床試験における調査症例40例中38例(95.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱37例(92.5%)、嘔吐5例(12.5%)、体重減少2例(5.0%)、排尿困難2例(5.0%)、髄液細胞増多4例(10.0%)、白血球減少4例(10.0%)、ALT(GPT)上昇4例(10.0%)であった。

以下の副作用には頻度が算出できない自発報告等を含む。

#### \*\* (1) 重大な副作用

##### 1) 間質性肺炎(0.1～5%未満)

患者の状態に十分注意し、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。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。

##### 2) 抑うつ(0.1～5%未満)；自殺企図(頻度不明)

患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、投与にあたってはこれら精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、不眠、不安等があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

#### 3) 糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)(0.1%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ので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### 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、インスリン依存型糖尿病(IDDM)、多発性筋炎(0.1%未満)；肝炎、溶血性貧血、SLE、重症筋無力症(頻度不明)の増悪又は発症等]

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

#### 5) 重篤な肝障害(0.1～5%未満)

定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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

#### 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ので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数等)及び腎機能検査(クレアチニン等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 8) 汎血球減少、無顆粒球症(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)(5%以上)；貧血(0.1～5%未満)；赤芽球癆(頻度不明)

定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 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ので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 10) ショック(0.1%未満)

観察を十分に行い血圧低下、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) 狭心症、心筋梗塞、心筋症(0.1%未満)；心不全、完全房室ブロック、心室頻拍(頻度不明)

定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 13) 脳出血(0.1%未満)

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 14) 脳梗塞(頻度不明)

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 15) 錯乱(0.1～5%未満)；意識障害、興奮、見当識障害、失神、痙攣、せん妄、躁状態、幻覚、妄想(0.1%未満)；痴呆様症状(特に高齢者)(頻度不明)

観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 17) 網膜症(0.1～5%未満)

網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

18) 難聴(0.1%未満)

観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) 皮膚潰瘍(0.1%未満)；皮膚壊死(頻度不明)

皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれることがあるので(主に投与部位)、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には適切な処置を行うこと。なお、筋肉内・皮下への投与にあたっては同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。

20) 無菌性髄膜炎[亜急性硬化性全脳炎患者に対して髄腔内(脳室内を含む)投与した場合](頻度不明)

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休業するなど適切な処置を行うこと。

\*\*2) その他の副作用

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

|                      | 5%以上                                       | 0.1~5%未満  | 0.1%未満                              | 頻度不明                   |
|----------------------|--|---|-------------------------------------|------------------------|
| 全身症状                 | 発熱 <sup>※1)</sup> 、全身倦怠感、悪寒・戦慄・頭痛を伴う高熱     |   |                                     |                        |
| 精神神経系 <sup>※2)</sup> |  | 不眠、焦燥、めまい、知覚異常、冷感                                       | 眠気、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、蕁麻疹、痒痒   |                                     |                        |
| 血液                   | 顆粒球減少 <sup>※1)</sup> 、血小板減少 <sup>※1)</sup> | 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                        | 出血傾向                   |
| 肝臓 <sup>※3)</sup>    |  | AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-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                                | 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                              | 消化不良、腹部膨満感、イレウス、口唇炎、舌炎、味覚低下、胃炎      |                        |
| 脾臓                   |  |   |                                     | 急性脾炎 <sup>※4)</sup>    |
| 皮膚                   | 脱毛   | 湿疹、紅斑、ヘルペス  | 乾癬、皮膚炎、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                           | CK(CPK)の上昇、神経痛、こわばり感                |                        |
| 眼                    | 網膜出血、軟性白斑等の網膜の微小循環障害 <sup>※1)、※5)</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>※6)</sup> |

|                 | 5%以上                  | 0.1~5%未満  | 0.1%未満  | 頻度不明                              |
|-----------------|-----------------------|---|---|-----------------------------------|
| 投与部位(1) 筋肉内・皮下  |                       | 疼痛  | 発赤、硬結、皮膚潰瘍  | 蜂窩織炎                              |
| 投与部位(2) 髄腔内・脳室内 | 髄液細胞増多 <sup>※1)</sup> | 髄液蛋白量の増加又は減少、髄液中粗織球の出現  |   |                                   |
| 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 | 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、血清アミラーゼ値の上昇、尿酸値上昇、各種自己抗体の陽性化、血糖値上昇、グロブリン上昇 | サルコイドーシス、CRP上昇、移植後の拒絶反応又は移植片対宿主反応 |

※1) 発現頻度10%以上(網膜出血、軟性白斑等の網膜の微小循環障害の正確な発現頻度は不明)

※2) 症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止すること。

※3) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※4) 観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※5) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

※6) 視力低下等を伴う場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

(1) 高齢者では痴呆様症状があらわれるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

\*\*2) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休業、投与中止等の適切な処置を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕

(2) 授乳中は授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

(1) 小児(亜急性硬化性全脳炎患者を除く)に対する安全性は確立されていない(使用経験が少ない)。

(2) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立されていない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

(1) 調製時  
混濁しているものは投与しないこと。

(2) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、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。

1) 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。

2) 神経走行部位を避けること。

3) 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。

(3) 皮下注射時

皮下注射する場合には、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。

(4) 髄腔内(脳室内を含む)注射時

髄腔内(脳室内を含む)注射にあたっては、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。

(5) スミフェロンDS300、DS600を使用の際は、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。

(6) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

9. その他の注意

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。

■薬物動態

1. 血中濃度の推移

(1) 筋肉内投与(癌患者において)<sup>1)</sup>

1回投与したとき

| 投与量                   | 3 × 10 <sup>6</sup> IU | 6 × 10 <sup>6</sup> IU |
|-----------------------|------------------------|------------------------|
| パラメータ                 |                        |                        |
| Cmax (IU/mL)          | 25                     | 42                     |
| Tmax (hr)             | 6                      | 9                      |
| T <sub>1/2</sub> (hr) | 9.6                    | —                      |

4週以上連続投与したとき

| 投与量          | 3 × 10 <sup>6</sup> IU | 6 × 10 <sup>6</sup> IU |
|--------------|------------------------|------------------------|
| パラメータ        |                        |                        |
| Cmax (IU/mL) | 110                    | 150                    |

(2) 皮下投与(慢性骨髄性白血病において)

| 投与量                            | 3 × 10 <sup>6</sup> IU<br>(n=3) | 6 × 10 <sup>6</sup> IU<br>(n=2) |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| パラメータ                          |                                 |                                 |
| Cmax <sup>*)1)</sup> (IU/mL)   | 17.8 ± 3.1                      | 29.5 ± 4.7                      |
| Tmax <sup>*)1)</sup> (hr)      | 8.0 ± 1.0                       | 6.0 ± 1.0                       |
| AUC <sup>*)2)</sup> (IU·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 値は平均値±S.E.  
\*)2) 台形法により算出

(3) 脳室内投与

亜急性硬化性全脳炎患者(3名)に1.5又は3.0 × 10<sup>6</sup> IUをオンマイヤリゼン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 × 10<sup>3</sup> ~ 1.0 × 10<sup>4</sup> IU/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 IU/mL)以上であった。<sup>2)</sup>

2. 分布・排泄

(参考)

SD系ラットに6 × 10<sup>6</sup> IU/kgを筋肉内投与した場合、組織内濃度は腎で最も高く、次いで血漿、肺、脾及び肝で高かった。また、リンパ系へ移行することが認められた。<sup>3)</sup>

なお、投与6時間目までの尿及び胆汁中排泄率(投与量の0.1%以下であった。<sup>4)</sup>

■臨床成績

1. 腎癌<sup>1)</sup>

56例における臨床成績は以下のとおりであった。

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

転移巣の縮小効果は、投与開始2~9週後から認められ、CR、PRは投与開始3~21週後に認められた。

2. 多発性骨髄腫<sup>1)</sup>

73例における臨床成績は以下のとおりであった。

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

CR、PRは投与開始3~21週後に認められた。

3. ヘアリー細胞白血病<sup>1)</sup>

14例における臨床成績は以下のとおりであった。

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

CR、PRは投与開始16~74週後に認められた。

4. 慢性骨髄性白血病<sup>1)</sup>

41例における臨床成績は以下のとおりであった。

| 病期  | 症例数 | CR<br>(完全寛解) | PR<br>(不完全寛解) | CR率   | 寛解率   | CR, PR<br>到達期間 |
|-----|-----|--------------|---------------|-------|-------|----------------|
| 慢性期 | 30  | 9            | 20            | 30.0% | 96.7% | 3~39週          |
| 移行期 | 11  | 3            | 4             | 27.3% | 63.6% | 2~18週          |
| 計   | 41  | 12           | 24            | 29.3% | 87.8% | 2~39週          |

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。

5. B型慢性活動性肝炎<sup>1)</sup>

92例における臨床成績は以下のとおりであった。

・DNA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  | 有効率   |
|-------|-----|---------|-----|-------|-------|
| 投与終了時 | 58例 | 32例     | 20例 | 55.2% | 89.7% |

・HBe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

\*)2) Seronegative(S.C.を含む)

6. C型慢性肝炎

C型慢性活動性肝炎93例における臨床成績は以下のとおりであった。<sup>7),8)</sup>

| 投与方法   | 有効率 <sup>*)</sup> | HCV RNA陰性化率      |                  |
|--|-------------------|------------------|------------------|
|  |                   | 投与終了時            | 6ヵ月後             |
| 9 × 10 <sup>6</sup> IU 2週間連日投与後<br>週3回8週間投与  | 44.7%<br>(21/47)  | 79.3%<br>(23/29) | 52.0%<br>(13/25) |
| 6 × 10 <sup>6</sup> IU 2週間連日投与後<br>週3回14週間投与 | 43.5%<br>(20/46)  | 92.3%<br>(24/26) | 38.1%<br>(8/21)  |

\*) 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。

また、C型慢性非活動性肝炎例における、ジェノタイプ別及びHCV RNA量別のALT(GPT)着効率及びHCV RNA陰性化率(CRT-PCR法)は以下のとおりであった。<sup>9)</sup>

| 投与方法  | ジェノタイプ  | HCV RNA量 <sup>*)</sup><br>(コピー/50µL) | 肝機能改善 <sup>*)</sup><br>着効率 |                  | HCV RNA<br>陰性化率 |
|---|---------|--------------------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|
|   |         |                                      | 投与終了時                      | 6ヵ月後             |                 |
| 6 × 10 <sup>6</sup> IU<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 × 10 <sup>6</sup> IU<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)   |                 |

\*) 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/50µLはDNAプローブ法では約4Meq/mL(臨床例による検討により得られた相関式<sup>10)</sup>に基づく換算値、実測値はcut off(0.5Meq/mL)以下から40Meq/mLまでに分布し、DNAプローブ法の4Meq/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>11)</sup>)。

\*\*7. C型代償性肝硬変

C型代償性肝硬変89例における臨床成績は以下のとおりであった。

| 6 × 10 <sup>6</sup> IU 2週間連日<br>投与後の週3回投与<br>方法 | HCV RNA<br>陰性化率 | ALT(GPT)<br>正常化率 |                  | AST(GOT)<br>正常化率 |                  |
|---|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|   |                 | 投与終了時<br>24週後    | 投与終了時<br>24週後    | 投与終了時<br>24週後    | 投与終了時<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) |
| 3   | 46              | 32.1%<br>(9/28)  | 45.0%<br>(9/20)  | 35.0%<br>(7/20)  | 42.3%<br>(11/26) |
| 6   | 23              | 30.0%<br>(9/30)  | 60.9%<br>(14/23) | 43.5%<br>(10/23) | 51.9%<br>(14/27) |

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<br>グループ | HCV RNA量 <sup>*)</sup><br>(KIU/mL) | HCV RNA<br>陰性化率  | ALT(GPT)<br>正常化率 |                 | AST(GOT)<br>正常化率 |                 |
|------------|------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
|            |                                    |                  | 投与終了時<br>24週後    | 投与終了時<br>24週後   | 投与終了時<br>24週後    | 投与終了時<br>24週後   |
| 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)   |
|            | 計                                  |                  | 68.8%<br>(11/16) | 81.8%<br>(9/11) | 72.7%<br>(8/11)  | 63.6%<br>(7/11) |
| 2          | 100未満                              | 68.8%<br>(11/16) | 81.8%<br>(9/11)  | 72.7%<br>(8/11) | 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) |                 |
|            | 500以上                              | 5.9%<br>(1/17)   | 69.2%<br>(9/13)  | 38.5%<br>(5/13) | 57.1%<br>(8/14)  |                 |

\*) 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<sup>12),13)</sup>

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、イノシンプラノバクスの併用でのオープン試験を実施した。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。

## 9. HTLV-I 腎髄症 (HAM)<sup>14)</sup>

用量設定試験(48例)における臨床成績は以下のとおりであった。

・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         |
|--------------------------------|----|----|-------------|
| 0.3×10 <sup>6</sup> IU 4週間連日投与 | 0例 | 0例 | 0.0%(0/14)  |
| 1×10 <sup>6</sup> IU 4週間連日投与   | 1例 | 2例 | 17.6%(3/17) |
| 3×10 <sup>6</sup> IU 4週間連日投与   | 2例 | 4例 | 40.0%(6/15) |

・排尿障害改善度[投与終了時]

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

## ■薬効薬理

### 1. 腫瘍細胞増殖抑制作用

ヒト腎臓由来細胞株に著明な細胞増殖抑制作用を示すこと、及び、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(in vitro)<sup>15),16)</sup> また、ヌードマウスに移植したヒト腎臓由来細胞株の増殖を抑制することが確認されている(in vivo)<sup>17),18)</sup>

### 2. BRM作用

インターフェロンは生体を介したBRM(Biological Response Modifiers)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>19)</sup> また、NK細胞、K細胞、単球・マクロファージを活性化させ、腫瘍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>19),20),21)</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)<sup>22)</sup> 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-αがこの現象を抑制することが確認されている(in vitro)<sup>23)</sup>

### 3. 抗ウイルス作用

B型肝炎活動性肝炎患者の末梢血単核球細胞を用いた実験で、2-5AS(2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素)を誘導し(in vitro)<sup>24)</sup> 血中のウイルスマーカーであるDNA-p(DNAポリメラーゼ)活性を抑制することが確認されている(in vivo)<sup>25),26)</sup>

C型肝炎患者に投与した場合、血中HCV RNAの減少・陰性化が確認されている<sup>7),9),27),28)</sup>

亜急性硬化性全脳炎ウイルス(SSPEウイルス)の増殖を抑制することが認められている(in vitro)<sup>29)</sup>

HTLV-Iの増殖あるいは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>30)</sup>

## ■有効成分に関する理化学的知見

一般名：インターフェロン アルファ(NAMALWA)  
〔Interferon Alfa(NAMALWA)〕

化学名(本質)：ヒトリンパ芽球をセンダイウイルスで誘発して製した分子量17000～30000のたん白質。

## ■承認条件

### ○C型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)

セロタイプ(ジェノタイプ)別、ウイルス量別の治療成績が十分とは言えないことから、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施してセロタイプ(ジェノタイプ)別、ウイルス量別の治療成績の収集を速やかに行い、その結果を遅滞なく報告の上、適宜添付文書等に反映すること。

### ○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

- 1)本剤の有効性及び安全性について、提出された特別調査及び市販後臨床試験に関する計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施すること。
- 2)本剤の投与に当たっては患者又は代諾者に対して、本剤の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。
- 3)インターフェロン製剤の海外における亜急性硬化性全脳炎を対象とした臨床試験で得られた有効性及び安全性に関する情報はできるだけ収集し、速やかに中央薬事審議会に報告した上で、適切に医療現場に提供すること。

### ○HTLV-I 腎髄症 (HAM)

本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施すること。

## ■包装

スミフェロン300 : 1バイアル  
スミフェロン600 : 1バイアル  
スミフェロンDS300 : 1シリンジ  
スミフェロンDS600 : 1シリンジ

## ■主要文献

- 1) 木村禮代二：癌と化学療法，11：1324，1984。
- 2) 二瓶健次ほか：臨床医薬，20：587，2004。
- 3) 木村寛三ほか：第44回日本癌学会総会，1985。
- 4) 待井隆志ほか：臨床血液，29：2029，1988。
- 5) 小山 寛ほか：癌と化学療法，15：2959，1988。
- 6) 市田文弘ほか：肝胆膵，14：655，1987。
- 7) 林 紀夫ほか：肝胆膵，24：663，1992。
- 8) 市田文弘ほか：肝胆膵，24：332，1992。
- 9) 市田文弘ほか：肝胆膵，32：253，1996。
- 10) 長田達郎ほか：日本臨床，52：1747，1994。
- 11) 松本晶博ほか：医学と薬学，35：201，1996。
- 12) 鴨下重彦ほか：臨床医薬，13：121，1997。
- 13) 二瓶健次ほか：基礎と臨床，31：73，1997。
- 14) 納 光弘ほか：基礎と臨床，28：4255，1994。
- 15) 早川正道ほか：日本泌尿器科学会雑誌，76：734，1985。
- 16) 小山 寛ほか：医学のあゆみ，132：880，1985。
- 17) Yamaoka, T. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 14 : 184, 1985.
- 18) 柳 義和ほか：第5回HLBI研究会，1984。
- 19) 片岡達治：Oncologia，18：39，1986。
- 20) 丸茂 健ほか：日本泌尿器科学会雑誌，76：965，1985。
- 21) Koren, H. S. et al. : J. Biol. Response Mod., 2 : 151, 1983.
- 22) 山田剛太郎ほか：B型肝炎肝炎の治療：病態からみた評価，国際医書出版，東京，1987，p43-49。
- 23) Ijichi, S. et al. : J. Neuroimmunology，23 : 175, 1989.
- 24) 西口修平ほか：肝胆膵，14：337，1987。
- 25) 松嶋 喬ほか：診断と治療，74：2443，1986。
- 26) 豊田成司ほか：B型肝炎肝炎の治療：病態からみた評価，国際医書出版，東京，1987，p24-32。
- 27) 鈴木 宏ほか：医学と薬学，26：393，1991。
- 28) 林 紀夫ほか：基礎と臨床，25：3281，1991。
- 29) 上田重晴：厚生省特定疾患「運発性ウイルス感染」調査研究班 平成6年度報告書：39，1995。
- 30) Ijichi, S. et al. : J. Neuroimmunology，61 : 213, 1995.

## ■製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター  
TEL 0120-03-4389

## ■文献請求先

大日本住友製薬株式会社 育薬情報部  
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8