

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

生物由来製品、劇薬、
処方せん医薬品^{注1)}

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗CCR4^{注2)}モノクローナル抗体

ポテリジオ[®]点滴静注20mg

モガムリズマブ(遺伝子組換え)製剤

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

注2) CCR4: CC chemokine receptor 4 (CCケモカイン受容体4)

2012年12月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋記載)

| 改訂後(下線部) | ← | 改訂前 |
|---|---|--|
| <p style="text-align: center;">【 警 告 】</p> <p>1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>2. 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。(「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(1) 重度の皮膚障害が本剤投与中だけでなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。</p> <p>(2) 皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 省略(変更なし)</p> <p>2) <u>重度の皮膚障害</u>: 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(2.3%)、発疹(11.6%)等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。<u>重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>3) ~7) 省略(変更なし)</p> | | <p style="text-align: center;">【 警 告 】</p> <p>本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 省略</p> <p>2) <u>重度の皮膚障害</u>: 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(2.3%)、発疹(11.6%)等が本剤治療中又は治療終了後にあらわれることがある。これらの皮膚症状があらわれた場合は、投与を一時中止し、適切な処置(副腎皮質ホルモン剤・抗アレルギー剤・抗ヒスタミン剤の内服又は皮膚外用剤の使用等)を行うこと。また、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。</p> <p>3) ~7) 省略</p> |

「使用上の注意」の全文は 7～8ページをご参照ください。

【改訂理由】

「警告」及び「重大な副作用」の項

国内において、本剤投与後に中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群：SJS）等の重度の皮膚障害を発現した症例が集積され、死亡に至った症例も報告されたことから、「警告」及び「重大な副作用」の項に追記し、より一層の注意喚起を行うことといたしました。

（2012年12月4日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発1204第1号）

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。

本剤発売の2012年5月29日から10月28日までの間に、中毒性表皮壊死融解症による死亡例を含む重度の皮膚障害が14例15件報告されています。

当社が推計したおおよその使用患者数は350～400人（発売から5ヵ月間）です。

本剤投与により高頻度で重度の皮膚障害の発現が報告されているため、投与開始時より皮膚科と連携の上で治療を行ってください。その上で、皮膚障害発現の早期から適切な診断・処置を行い、皮膚障害の増悪を回避することが極めて重要です。

重度の皮膚障害が本剤の投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。

2例で8回投与終了から約3週間後に重度の皮膚障害が発現したことが報告されています。

皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

皮膚障害が発現した場合には、皮膚科に相談の上で早期段階より適切な診断・処置を行ってください。また、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、皮膚科に相談の上で適切な処置を行ってください。

■ 本剤との関連性が否定できないとされる重度の皮膚障害を発現した症例一覧

(MedDRA/J (Ver.15.0) に基づき記載)

| 症例 | 副作用名 (PT) | 性別・年代 | 発現時期 | 副作用の転帰 |
|----|---------------------------------|--------|---------------|--------|
| 1 | 丘疹性皮膚疹 | 女性・60代 | 5回投与後 | 軽快 |
| 2 | 中毒性表皮壊死融解症* | 女性・70代 | 4回投与後 | 軽快 |
| 3 | 発疹 | 男性・40代 | 2回投与後 | 未回復 |
| 4 | スティーブンス・ジョンソン症候群 | 女性・70代 | 5回投与後 | 軽快 |
| 5 | スティーブンス・ジョンソン症候群 中毒性表皮壊死融解症* | 男性・60代 | 8回投与終了から約3週間後 | 死亡 |
| 6 | 剥脱性皮膚炎 | 女性・70代 | 6回投与後 | 未回復 |
| 7 | 発疹 | 女性・70代 | 1回投与後 | 未回復 |
| 8 | 紅斑性皮膚疹 | 男性・50代 | 7回投与後 | 未回復 |
| 9 | 中毒性表皮壊死融解症* | 女性・70代 | 8回投与終了から約3週間後 | 回復 |
| 10 | 発疹 | 男性・80代 | 3回投与後 | 軽快 |
| 11 | 発疹 | 男性・60代 | 7回投与後 | 回復 |
| 12 | 発疹 | 女性・60代 | 8回投与終了日 | 未回復 |
| 13 | 剥脱性皮膚炎 | 女性・70代 | 1回投与後 | 未回復 |
| 14 | 発疹 | 女性・50代 | 2回投与後 | 未回復 |

* 「使用上の注意」から予測できない未知の副作用

※ 上記報告症例の中には、情報が未だ収集されておらず、医学的評価が確定していない症例も含まれていることから、今後の調査や評価により、副作用名等が変更される場合があります。

■ 皮膚障害が発現する機序について

本剤投与による皮膚障害の明確な発現機序は解明されていませんが、既知の報告等から、現時点では、以下のような仮説を考察しています。

SJS/TEN等の重症薬疹の発生にTreg細胞が関与することが報告されており、Treg細胞には本剤の標的であるCCR4が発現していることが知られています。本剤は末梢血中のTreg細胞を抑制することが知られており、同様な作用が皮膚組織でも働いて何らかの免疫異常をきたした可能性が考えられます¹⁾。一方で、患者要因（特定のHLAアリル保有）に関連した併用薬剤の感作²⁾およびウイルス感染・再活性化等の免疫刺激による可能性³⁾を唱える専門家の意見もあります。これらの仮説から、複数の要因が関与している可能性もあり、本剤投与による皮膚障害発症機序の解明については、専門家を交え、今後早急に取り組んでいく予定です。

〈参考文献〉

- 1) Azukizawa H. et al, Eur. J. Immunol. 35, 1722-1730, 2005
- 2) Ozeki T. et al, Hum. Mol. Genet. 20, 1034-1041, 2011
- 3) Tohyama M. et al, J. Dermatol. 38, 222-228, 2011

【症例概略】

症例の概略を以下に紹介いたします。(下線部:「適正使用に関するお知らせ」からの修正箇所)

| No. | 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | |
|-----|----------|--------------------------------|------------------------|--|--|
| | 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置・転帰 | |
| 5 | 男 60代 | 成人T細胞 リンパ腫・ 白血病 (糖尿病) | 70mg 1週間間隔 で8回投与 | スティーブンス・ジョンソン症候群 中毒性表皮壊死融解症(TEN) 投与開始前 ATLの肝浸潤により、著明な肝機能異常が見られた。 <u>THP-COP、VP-16処方</u> で肝機能検査値異常は改善傾向 ではあったが、十分ではなかった(ビリルビン2以上)。 投与開始日 本剤70mg/日 投与開始。 本剤投与により肝機能の数値は、徐々に改善した。 投与18日後 <u>抗腫瘍効果を考え、デキサメタゾン4mg開始、2mg、 1mg、0.5mgに減量。</u> 投与28日後 本剤第5回投与。 <u>左膝に皮疹(G1)が発現したが、投与7日後に改善。</u> 投与35日後 本剤第6回投与。 <u>臀部に軽度の真菌感染症様の皮疹発現(イトラコナゾール投与)。</u> 6回目投与以降、肝機能数値は軽度上昇傾向。 投与42日後 臀部の皮疹回復。 投与49日後 本剤第8回投与。 (投与終了日) 終了16日後 頬、前胸部に皮膚障害、かゆみあり。 眼にもかゆみあり。 継続中であったデキサメタゾン0.5mgにフェキソフェ ナジン塩酸塩(60mg×2回/日)追加。ステロイド点眼 投与。 終了21日後 皮膚障害が急速に進展。 <u>それまでの皮疹とは異なり、軽快せず(皮膚剥離を伴い 顔、前胸部に発現)。</u> 終了23日後 体温35.8度、粘膜症状として、結膜充血、口唇びらんあり。 紅斑は、前胸部、腹部、口のまわりにあり。 表皮壊死性障害は、体全身の表面の20%であり、頬、前 胸部、口のまわりの皮膚が剥離していた。診察のため背 中を丸めると皮膚がむけるほど進展。 咽頭痛もあり。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 250mg/dayとd-クロルフェニラミンマレイン酸塩で治 療開始。 終了24日後 他病院に救急搬送。 体温36.5度、粘膜症状として、結膜充血、口唇びらん、 その他、前胸部にも病変あり。 紅斑は、前胸部、腹部、口のまわりに認められた。 表皮壊死性障害は、体全身の表面の30%、前日の剥離部 位が腹部に拡大。 その後、皮膚症状は上肢から下肢に進行し、その後、大 腿部に水疱発現。 終了29日後 顔面は上皮化が認められたが、下肢は水疱のまま。 終了30日後 緑膿菌による敗血症及びDICによるMOFにて死亡。 下肢の水疱は継続。 全身の80%に病変が認められた。 死亡疾患：緑膿菌による敗血症 | |

| No. | 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | |
|-----|----------|---|------------------------|---|--|
| | 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置・転帰 | |
| 2 | 女 70代 | 成人T細胞 リンパ腫・ 白血病 (高血圧、 高脂血症) | 48mg 1週間間隔 で4回投与 | <p>中毒性表皮壊死融解症 (TEN)</p> <p>投与開始前 異型細胞を伴う白血球増加の精査のため入院。身体所見に特記すべき所見なし。 THP-COP療法実施するも効果なし。 ETP+PSLで病勢コントロール。本剤投与2日前にETP終了。PSL漸減。</p> <p>投与開始日 本剤48mg/日 投与開始。 インフュージョンリアクションと考えられる悪寒・戦慄・発熱(39℃)あり。</p> <p>投与6日後 本剤第2回投与。 発熱など無し。異型リンパ球数%と著明な効果を認めた。</p> <p>投与13日後 本剤第3回投与。 前腕に皮膚の乾燥感と小さな丘疹を数個認めた。著明な治療効果を認めたので、ステロイド軟膏塗布しながら、投与。</p> <p>投与20日後 (投与終了日) 本剤第4回投与。</p> <p>終了4日後 手掌・足背の腫脹を認めた。</p> <p>終了5日後 全身の発赤とそう痒感を認めた。 ステロイド外用に加えて、プレドニゾン30mg投与開始。</p> <p>終了7日後 背部、四肢、前胸部、下肢、手掌、手背に浸潤性の紅斑あり。顔面にはほとんど認めず。</p> <p>終了8日後 紅斑の一部に水疱形成。眼瞼周囲にかゆみ。口腔粘膜に発赤。 ステロイドパルス mPSL 1g×3日間実施。</p> <p>終了12日後 浸潤性の紅斑に水疱形成。左頸部や足背に緊満した水疱を認める。背部、胸側部の水疱は摩擦により、破れている。メロリンガーゼにより、皮膚の保護実施。</p> <p>日付不明 終了38日後 2回目のステロイドパルス mPSL 0.5g×3日間実施。 手掌・足底、前胸部、腹部、背部の水疱を形成していた皮膚がほとんどはがれ、新しい皮膚の再生を認めた。 下腿・足背の一部に痂皮化した部分が残存するが、かなり改善。</p> <p>終了48日後 皮膚はほとんど改善。</p> <p>日付不明 終了約3ヵ月後 リハビリ開始。歩行可能となり、退院の方向で調整開始。 急速に進行する腎不全により死亡。 死亡疾患：腎不全</p> | |

| No. | 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 |
|-----|----------|--------------------------------|-------------------------|---|
| | 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置・転帰 |
| 4 | 女 70代 | 成人T細胞 リンパ腫・ 白血病 (糖尿病) | 1mg/kg 1週間隔 で5回投与 | <p>スティーブンス・ジョンソン症候群</p> <p>投与開始前 ATLによる皮膚病変は無し。</p> <p>投与開始日 本剤1mg/kg 投与開始。</p> <p>投与21日後 本剤第4回投与。 皮膚障害(皮疹)が現れ始める。</p> <p>投与25日後 スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)は見られな いと判断。</p> <p>投与28日後 本剤第5回投与。 (投与終了日)</p> <p>終了1日後 SJSと判断。プレドニゾロン6T、フェキシフェナジン塩 酸塩を投与するも症状悪化。</p> <p>終了7日後 皮膚科に紹介。 症状が体表面積の10%を超えており、面積的には中毒性 表皮壊死融解症(TEN)の状態。 体温は37℃、軽度発熱。</p> <p>ブドウ球菌性熱傷様症候群(SSSS)を否定 皮疹(広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑)は、全身。 粘膜疹及び顕著な表皮の壊死は、有り。</p> <p>ステロイドパルス mPSL 1g×3日間開始。</p> <p>終了8日後 パニペナム/ベタミプロン(朝夕各1g)投与(9日間)</p> <p>終了10日後 高用量ヒト免疫グロブリン静注療法(IVIg)に変更。</p> <p>終了17日後 タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム投与 (朝昼夕各4.5g)(7日間)</p> <p>終了27日後 38℃の発熱あり。メロペネム投与(7日間)。</p> <p>終了32日後 アミカシン硫酸塩投与(朝夕各100mg)</p> <p>終了40日後 SJSは軽快。</p> |

〔使用上の注意〕全文

ポテリジオ点滴静注20mg

(下線部分:改訂箇所)

【 警 告 】

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) 等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。(「重大な副作用」の項参照)
 - (1) 重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。
 - (2) 皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2. CCR4抗原は、フローサイトメトリー又は免疫組織化学染色法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤投与時にあらわれることがあるInfusion reaction(発熱、悪寒、頻脈等)を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。
2. 患者の状態を十分に観察し、Infusion reactionを認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後にInfusion reactionが再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。
3. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
4. 注射液の調製方法及び点滴時間
本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mLの日局生理食塩液に添加し、2時間かけて点滴静注する(「使用上の注意」の項参照)。

【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) 感染症を合併している患者[好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。](「重大な副作用」の項参照)
- (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (3) 重篤な骨髄機能低下のある患者[好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがある。](「重大な副作用」の項参照)
- (4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者[肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。](「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与は、重度のInfusion reaction(発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等)に備えて緊急時に十分に対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは初回投与時の投与後8時間以内に多く認められるが、それ以降や2回目投与以降の本剤投与時にもInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行った患者においても、重度のInfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤投与開始前にHBs抗原陰性かつHBc抗体陽性患者において、B型肝炎ウイルスの増殖により肝炎に至った症例が報告されている。(「重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------|--------------------------------------|--|
| 不活化ワクチン | ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。 | ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。 |
| 生ワクチン又は弱毒生ワクチン | 接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。 | |

4. 副作用

国内臨床試験の安全性評価対象43例中、全例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用(10.0%以上)は、リンパ球減少41例(95.3%)、Infusion reaction 37例(86.0%)、発熱34例(79.1%)、白血球減少29例(67.4%)、好中球減少24例(55.8%)、悪寒24例(55.8%)、血小板減少23例(53.5%)、発疹18例(41.9%)、ALT(GPT)上昇17例(39.5%)、AST(GOT)上昇16例(37.2%)、LDH上昇13例(30.2%)、頻脈12例(27.9%)、Al-P上昇11例(25.6%)、低酸素血症9例(20.9%)、ヘモグロビン減少9例(20.9%)、悪心8例(18.6%)、血圧上昇8例(18.6%)、低アルブミン血症7例(16.3%)、そう痒症6例(14.0%)、体重増加6例(14.0%)、血中アルブミン減少5例(11.6%)、 γ -GTP上昇5例(11.6%)、頭痛5例(11.6%)、高血圧5例(11.6%)等であった。
[承認時]

(1) 重大な副作用

- 1) **Infusion reaction (86.0%)**: 発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度のInfusion reactionを認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。
- 2) **重度の皮膚障害**: 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (2.3%)、発疹 (11.6%) 等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **感染症 (4.7%)**: 細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎 (頻度不明)、肝炎 (2.3%)**: B型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行いつつ患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **腫瘍崩壊症候群 (2.3%)**: 本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置（生理食塩液、尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 6) **重度の血液毒性**: リンパ球減少 (69.8%)、白血球減少 (23.3%)、好中球減少 (18.6%)、血小板減少 (11.6%)、発熱性好中球減少症 (2.3%) 及びヘモグロビン減少 (2.3%) があらわれることがある。定期的に血液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、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) **肝機能障害**: ALT (GPT) 上昇 (39.5%)、AST (GOT) 上昇 (37.2%)、LDH上昇 (30.2%)、Al-P上昇 (25.6%)、 γ -GTP上昇 (11.6%) 及び高ビリルビン血症 (7.0%) を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝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中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 10% 以上 | 5～10% 未満 | 5% 未満 |
|--------|--------------|----------------|-----------------------------------|
| 精神・神経系 | 頭痛 | | 感覚鈍麻、不眠症 |
| 血液 | | 赤血球減少、好酸球百分率増加 | ヘマトクリット減少 |
| 循環器 | 血圧上昇、頻脈、血圧低下 | 左室機能不全 | 洞性頻脈、心室性期外収縮、心電図QT延長、心拍数増加、潮紅、ほてり |
| 呼吸器 | 低酸素血症 | 咳嗽 | 胸水、喘鳴 |

| | 10% 以上 | 5～10% 未満 | 5% 未満 |
|-------|-----------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| 消化器 | 悪心 | 嘔吐、便秘 | |
| 泌尿器 | | クレアチニン上昇、尿中血陽性、蛋白尿 | 尿中ウロビリノーゲン増加 |
| 皮膚 | そう痒症 | | 湿疹、多汗症 |
| 筋・骨格系 | | | 関節痛 |
| 感染症 | | 鼻咽頭炎 | |
| 代謝 | 低アルブミン血症、電解質異常 (ナトリウム、カリウム、カルシウム) | 高尿酸血症、総蛋白減少、血中リン減少 | 尿中ブドウ糖陽性、高血糖 |
| その他 | 発熱、悪寒、体重増加 | 倦怠感、食欲減退、疲労 | 末梢性浮腫、体重減少、CRP上昇、低体温、サイトカイン放出症候群 |

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。[本剤を用いた動物実験 (サル) において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。]

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

臨床試験では1回1mg/kgを超える用量での使用経験がない。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) パイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。
- 2) 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液200mLに添加する。
- 3) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 4) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 5) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
- 6) 他の薬剤との混注はしないこと。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与時

- 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
- 2) 本剤は、2時間かけて点滴静注すること。

10. その他の注意

海外臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。