

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

— 抗悪性腫瘍剤 —

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

2015年9月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

オプジーボ[®]点滴静注 20mg
オプジーボ[®]点滴静注 100mg

《OPDIVO[®]》

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

〔製造販売〕

小野薬品工業株式会社

〔プロモーション提携〕

ア Bristol-Myers 株式会社

電話：0120-080-340

(オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)

このたび、標記製品の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。
今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容(下線部分改訂)

改 訂	現 行(削除部分：破線)
2015年9月改訂 【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。 <u>観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。(「重大な副作用」の項参照)</u> (2) 省略 (変更なし) (3) 省略 (変更なし) (4) <u>Infusion reaction</u> として、〔以下、省略 (変更なし)〕 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患 省略 (変更なし) 2) 重症筋無力症、筋炎 <u>重症筋無力症、筋炎(いずれも頻度不明*)があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK(CPK)上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。</u> 3) <u>大腸炎、重度の下痢</u> <u>大腸炎(頻度不明*)、重度の下痢(2.9%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</u> 4) 肝機能障害、肝炎 省略 (変更なし) 5) 甲状腺機能障害 省略 (変更なし) 6) <u>Infusion reaction</u> 省略 (変更なし)	2015年7月改訂 【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) <u>Infusion reaction</u> として、〔以下、省略〕 (2) 省略 (3) 省略 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患 省略 2) 肝機能障害、肝炎 省略 3) 甲状腺機能障害 省略 4) <u>Infusion reaction</u> 省略

改 訂	現 行 (削除部分：破線)																																
2015年9月改訂 (2)その他の副作用 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;">10%以上</td> <td style="width: 25%;">1～10%未満</td> <td style="width: 25%;">頻度不明*</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">省略 (変更なし)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>下痢</td> <td>便秘、口内乾燥、 悪心、口内炎</td> <td>腹痛、嘔吐</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">省略 (変更なし)</td> </tr> </table> ※：頻度不明は自発報告、国内第Ⅰ相試験及び海外での報告による。		10%以上	1～10%未満	頻度不明*	省略 (変更なし)				胃腸障害	下痢	便秘、口内乾燥、 悪心、口内炎	腹痛、嘔吐	省略 (変更なし)				2015年7月改訂 (2)その他の副作用 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;">10%以上</td> <td style="width: 25%;">1～10%未満</td> <td style="width: 25%;">頻度不明*</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">省略</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>下痢</td> <td>便秘、口内乾燥、 悪心、口内炎</td> <td>腹痛、嘔吐、 大腸炎</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">省略</td> </tr> </table> ※：頻度不明は国内第Ⅰ相試験及び海外での報告による。		10%以上	1～10%未満	頻度不明*	省略				胃腸障害	下痢	便秘、口内乾燥、 悪心、口内炎	腹痛、嘔吐、 大腸炎	省略			
	10%以上	1～10%未満	頻度不明*																														
省略 (変更なし)																																	
胃腸障害	下痢	便秘、口内乾燥、 悪心、口内炎	腹痛、嘔吐																														
省略 (変更なし)																																	
	10%以上	1～10%未満	頻度不明*																														
省略																																	
胃腸障害	下痢	便秘、口内乾燥、 悪心、口内炎	腹痛、嘔吐、 大腸炎																														
省略																																	

2. 改訂理由

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、【使用上の注意】の「重要な基本的注意」および「重大な副作用」を改訂致しました。併せて、自主改訂にて「その他の副作用」より「大腸炎」を削除致しました。

・平成27年9月15日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂

2. 重要な基本的注意

本剤の薬理作用に伴いT細胞の活性化を増強することにより、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。過度の免疫反応に起因する副作用の国内症例が認められていること、また免疫に起因する副作用に対しては、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮する必要があることから、「重要な基本的注意」に過度の免疫反応に関する記載を追記致しました。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 国内において、重篤な「重症筋無力症」、「筋炎」等の副作用が集積されており、重症筋無力症と筋炎が合併したと考えられる症例が認められていること、また重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行した症例が認められていることから、「重大な副作用」に「重症筋無力症、筋炎」を追記致しました。
- 「その他の副作用」の項に「大腸炎」を記載し、注意喚起しておりましたが、国内において、重篤な「大腸炎」、「下痢」の副作用が集積されたことから、「重大な副作用」に「大腸炎、重度の下痢」を追記致しました。

・自主改訂

4. 副作用

(2) その他の副作用

「重大な副作用」に「大腸炎」を追記したことから、「その他の副作用」より「大腸炎」を削除致しました。

尚、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数を必要と致しますので、当分の間はここにご案内致しました改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

※次頁以降に症例紹介及び使用上の注意の全文を記載しておりますのでご参照下さい。

一重症筋無力症、筋炎の症例紹介一

症例紹介 1		副作用名
女性 80 歳代	使用理由：悪性黒色腫	重症筋無力症、ミオパチー
	合併症：慢性甲状腺炎、変形性関節症、脊椎すべり症、腰椎圧迫骨折、高血圧、高脂血症、骨粗鬆症、白内障	1 日投与量、投与回数 2 mg/kg、1 回
経過及び処置		
投与 3 年前頃	悪性黒色腫（左母趾、ステージ IIB）で皮膚悪性腫瘍切除術および左鼠径センチネルリンパ節生検を施行した。その後、リンパ節、肺、皮膚に転移が出現した。本剤投与前の甲状腺検査では、自己抗体（TPO抗体）は陽性であったが、FT3、FT4は正常範囲内であり、症状もなかった。	
投与開始日 （最終投与日）	本剤（2 mg/kg/日）を投与した。	
投与 14 日目頃 （最終投与 13 日後）	労作時の息切れや筋肉痛が出現した。	
投与 21 日目 （最終投与 20 日後）	筋肉痛が徐々に増悪したため受診し、症状を確認した。CK上昇（8729 IU/L）があったため入院となった。	
投与 22 日目 （最終投与 21 日後）	AST（GOT）、ALT（GPT）、いずれも800 IU/Lであり、肝障害を疑った。近位筋優位の筋力低下と易疲労性があった。初発症状は頸部と大腿部の筋痛と筋力低下であった。腎機能に異常は認められなかった。500 mL/時の補液を開始し、1時間当たりの尿量が100 mLになるように輸液量を調節した。AST（GOT）、ALT（GPT）は若干の改善を認めたが、CKはほぼ横ばいであった。呼吸苦と奇異性呼吸が出現した。	
投与 23 日目 （最終投与 22 日後）	筋肉痛は改善したが、呼吸苦は悪化した。眼瞼下垂と複視が出現し、同時期から横隔膜筋麻痺が現れた（エコーで確認）。メチルプレドニゾロン（125mg/日）を開始した。経鼻酸素3L/分でSpO ₂ ：95%であったが、その後酸素5L/分でSpO ₂ ：92%であった。強い呼吸苦を訴えたため、ILD（間質性肺疾患）の可能性も疑った。	
投与 24 日目 （最終投与 23 日後）	呼吸器内科にコンサルトした。胸部CT検査上、肺野には異常を認めなかった。横隔膜の動きは悪い印象があった。	
投与 25 日目 （最終投与 24 日後）	呼吸不全が継続していた。ACTHは正常範囲内（数値未確認）だった。低カリウム血症の可能性は未確認。キノロン系抗生剤は投与されていない。また、INF-αの前治療歴もなかった。左肺だけ胸水が貯留していた。心不全の合併はなかった。肩筋痛は改善し、筋酵素値は落ち着いてきた。	
投与 28 日目 （最終投与 27 日後）	患者は呼吸不全増悪により死亡した。死亡直前の呼吸状態は、酸素5LでSpO ₂ ：92%（挿管、NPPVは患者と家族の希望により実施できなかった）。構音障害はなかった。	

経過及び処置（つづき）

検査項目名	投与開始前	投与開始日 (最終投与日)	投与 21日目 (最終投与 20日後)	投与 22日目 (最終投与 21日後)	投与 23日目 (最終投与 22日後)	投与 24日目 (最終投与 23日後)	投与 25日目 (最終投与 24日後)	投与 26日目 (最終投与 25日後)
CK (IU/L)	—	105	8729	7943	6976	4389	2581	2161
AST (GOT) (IU/L)	—	26	611	615	605	441	249	178
ALT (GPT) (IU/L)	—	15	359	361	403	416	351	313
FT3 (pg/mL)	2.81	3.05	—	1.5	—	—	0.97	—
FT4 (ng/dL)	1.03	1.02	1.26	1.16	—	—	0.73	—
TSH (mU/L)	2.1	3.34	0.087	0.089	—	—	0.148	—
K (mmol/L)	3.9	4	—	3.9	—	—	3.7	—
動脈血 pH	—	—	7.434	7.453	—	—	7.4	7.362
pCO ₂ (mmHg)	—	—	39.4	39.7	—	—	49.9	57.9
pO ₂ (mmHg)	—	—	66.5	49.2	—	—	75	69.6
HCO ₃ (mmol/L)	—	—	25.9	27.3	—	—	30.3	32
BE (mmol/L)	—	—	2.1	3.6	—	—	4.8	5.3

<免疫血清検査>

投与開始前

抗 TPO（甲状腺ペルオキシダーゼ）抗体：陽性

投与 21 日目（最終投与 20 日後）

抗 Jo-1 抗体：陰性

投与 25 日目（最終投与 24 日後）

抗 AChR（アセチルコリンレセプター）抗体：陽性（12.4 nmol/L）

投与 25 日目（最終投与 24 日後）

抗 ARS（アミノアシル tRNA 合成酵素）抗体：陰性

投与 25 日目（最終投与 24 日後）

抗 MuSK（筋特異的受容体型チロシンキナーゼ）抗体：陰性

<胸部 X 線>

投与 21 日目（最終投与 20 日後）

胸部 X-P、CT 共に画像に問題なし。

<筋機能検査>

投与 25 日目（最終投与 24 日後）

筋電図（Harvey-Masland 試験）：陰性

投与 25 日目（最終投与 24 日後）

右副神経-僧帽筋の低頻度反復刺激試験：

waning（漸減現象） 9.7%

投与 25 日目（最終投与 24 日後）

神経伝導検査：CMAP（複合筋活動電位）の減少

投与 25 日目（最終投与 24 日後）

超音波検査：横隔膜の運動不良

<筋生検>

なし

併用薬：アレンドロン酸ナトリウム水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、テプレノン、アムロジピン、モンテルカスト、ランソプラゾール、アトルバスタチン、オルメサルタン、リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤静注用、メチルプレドニゾロン、フロセミド、オメプラゾール、人血清アルブミン

出典：未公開社内資料

(管理番号：OV2015J0778)

—大腸炎、重度の下痢の症例紹介—

症例紹介 2		副作用名
男性 80 歳代	使用理由：悪性黒色腫	大腸炎、下痢
	合併症：肺転移、糖尿病、心疾患、高血圧、脂質異常症、冠動脈狭窄、高尿酸血症、変形性膝関節症、GGTP 増加、リンパ節転移	1 日投与量、投与回数 2 mg/kg、3 週ごとに 4 コース
経過及び処置		
投与 1 年 4 カ月前頃	悪性黒色腫(頸部)を初めて発症した。胸部画像検査で異常なし。自己免疫疾患既往はなし。	
投与 1 年前頃	原発巣（後頸部）切除術、術中ゲフリールにてセンチネルリンパ節positiveのため頸部リンパ節郭清を施行した。術後IFN療法を5クール施行した。	
投与 1 カ月前頃	DTIC療法（ダカルバジン）1サイクルを施行した。	
投与開始日	本剤（2 mg/kg/日）を投与した（1回目）。	
投与 64 日目 （最終投与日）	本剤（2 mg/kg/日）を投与した（4回目）。投与後より軽度の下痢がみられた。	
投与 92 日目 （最終投与 28 日後）	本剤5回目投与のため来院した。来院時より倦怠感が強く、発熱（39℃）もあり、軽度下痢症状が継続していた。渋り腹（+）。本剤による治療は中止し、治療のため入院となった。インフルエンザを疑い検査を行うが、1回目、2回目とも陰性であった。ペラミビルを投与した。	
投与 95 日目 （最終投与 31 日後）	下痢症状の悪化あり。その後、腹部CTで大腸の腸管粘膜の浮腫、炎症所見あり。便培養、血液検査で細菌性、ウイルス性を否定した。発熱、腹水があった。同時に注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム（6g/日）の点滴を開始した。発熱はこの日まで39℃を超えるSpike feverであった。	
投与 96 日目 （最終投与 32 日後）	原因検索のため下部消化管内視鏡を実施した。所見は全周性に粘膜の欠損あり、特に肛門からS状結腸、上行直腸回盲部にひどく認められた（画像では、白い苔状のびらん、潰瘍が全周を覆っている）。縦走傾向のある深い潰瘍、筋層の露出もみられた。腸粘膜がすべて剥がれ穿孔には至っていないが、その手前の状況であった。内視鏡結果より、免疫性による腸炎と診断した。経口プレドニゾロン（0.5 mg/kg/日（30 mg/日））の内服、ガンシクロビルの投与を開始した。患者の自覚症状では、下痢に伴う腹痛があり、水様性粘血便が12回以上/日みられる状況であった。	
投与 97 日目 （最終投与 33 日後）	ステロイド投与翌日より発熱は治まり、36℃台になった。その後も36-37℃前半で経過していた。	
投与 103 日目 （最終投与 39 日後）	再度下部消化管内視鏡を実施したところ、下痢はあるが、炎症、浮腫は治まっていた。	
投与 106 日目 （最終投与 42 日後）	発熱は治まっていたが、下痢症状の改善は見られず、水様性粘血便10回/日以上と続いていたため、プレドニゾロンを60 mg/日に増量した。	
投与 108 日目 （最終投与 44 日後）	下痢の改善はみられなかったが、炎症反応が正常となっていたため、プレドニゾロンを50 mg/日に減量し、注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムの投与を終了した。	
投与 113 日目 （最終投与 49 日後）	食事摂取を再開し、消化移行食にて、徐々に食上げた。	

経過及び処置（つづき）

投与 114 日目 （最終投与 50 日後）	プレドニゾロンを25 mg/日に減量した。茶色便から泥状便へ移行、回数も徐々に減少、便の血性も徐々に緩和した。
投与 121 日目 （最終投与 57 日後）	プレドニゾロンを 20 mg/日に減量した。
投与 125 日目 （最終投与 61 日後）	プレドニゾロンを 15 mg/日に減量した。
投与 129 日目 （最終投与 65 日後）	プレドニゾロンを 10 mg/日に減量した。
投与 134 日目 （最終投与 70 日後）	プレドニゾロンを5 mg/日に減量した。泥状便から軟便となった。
投与 137 日目 （最終投与 73 日後）	固形便となっていた。
投与 144 日目 （最終投与 80 日後）	プレドニゾロン5 mgを隔日投与に漸減し、投与継続した。退院も目前の状況であったが、急な嘔吐、下痢症状再燃があり、急激に状態が悪化した。嘔吐、下痢は1度だけの症状だった。40°C近い発熱が認められ、臨床検査の結果から、感染症が疑われたため、バンコマイシンを投与した。腎機能が低下したため、セフェピム塩酸塩静注に変更した。血液検査より、細菌感染（ <i>Klebsiella pneumoniae</i> 陽性）が確認され、敗血症と診断した。敗血症からのDIC、ARDSも併発した。
投与 152 日目 （最終投与 88 日後）	敗血症で死亡した。

検査項目名	投与 64 日目 (最終 投与日)	投与 95 日目 (最終投与 31 日後)	投与 97 日目 (最終投与 33 日後)	投与 101 日目 (最終投与 37 日後)	投与 137 日目 (最終投与 73 日後)	投与 143 日目 (最終投与 79 日後)	投与 144 日目 (最終投与 80 日後)	投与 145 日目 (最終投与 81 日後)	投与 146 日目 (最終投与 82 日後)	投与 147 日目 (最終投与 83 日後)
WBC (万個/ μ L)	0.93	0.69	0.69	0.74	0.34	0.37	0.38	3.3	2.82	2.19
CRP (mg/dL)	1.93	9.7	9.54	0.8	1.9	2.1	13	22	20	11.9
Hb (g/dL)	10.6	7.6	8.1	8.6	8.3	8.4	8.4	7.7	7.7	7.1
PLT (万個/ μ L)	20.2	21.3	21.7	24.1	15.0	17.2	4.6	3.4	1.6	—

<便培養、血液検査>

投与 95 日目（最終投与 31 日後）

Clostridium difficile (CD)、CD トキシン、クロストリジウム、原虫、赤痢アメーバ抗体、サイトメガロ：
すべて陰性、便潜血：陽性

投与 144 日目（最終投与 80 日後） *Klebsiella pneumoniae*：陽性

併用薬：オセルタミビルリン酸塩、スルファメトキサザール・トリメトプリム、グリメピリド、インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、アスピリン・ダイアルミネート、ロスバスタチンカルシウム、フロセミド、スピロノラクトン、アロプリノール、硝酸イソソルビド、プレドニゾロン、ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン・グリシン・L-システイン、ペラミビル水和物、ガンシクロビル

出典：未公開社内資料

(管理番号：OV2015J0082)

使用上の注意の全文（下線部分：改訂）

2015年9月改訂

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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症例についてのみ投与すること。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説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

【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) 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、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) 注射液の調製法及び点滴時間〔「適用上の注意」の項参照〕
 - 1) 本剤の投与時には1回投与量として2mg/kgとなるように必要量を抜き取る。
 - 2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22µm)を使用すること。
- (3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【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) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕
- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。〕〔「警告」、「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) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査(TSH、遊離 T3、

遊離 T4 等の測定)を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

- (4) Infusion reaction として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。〔「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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤の T 細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。
弱毒生ワクチン		
不活化ワクチン		

4. 副作用

国内第Ⅱ相試験の安全性評価対象35例中、30例(85.7%)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%以上)はそう痒症11例(31.4%)、遊離トリヨードチロニン減少8例(22.9%)、血中TSH増加7例(20.0%)、白斑6例(17.1%)、白血球数減少6例(17.1%)、遊離サイロキシン減少6例(17.1%)、甲状腺機能低下症5例(14.3%)、疲労5例(14.3%)、AST(GOT)増加5例(14.3%)、血中Al-P増加5例(14.3%)、血中CK(CPK)増加5例(14.3%)、血中LDH増加5例(14.3%)、CRP増加5例(14.3%)、リンパ球数減少5例(14.3%)、下痢4例(11.4%)、ALT(GPT)増加4例(11.4%)、γ-GTP増加4例(11.4%)、好酸球数増加4例(11.4%)、サーファクタントプロテイン増加4例(11.4%)及び皮膚色素減少4例(11.4%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患(2.9%)があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑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。〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 重症筋無力症、筋炎

重症筋無力症、筋炎(いずれも頻度不明*)があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK(CPK)上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

3) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎(頻度不明*)、重度の下痢(2.9%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) 肝機能障害、肝炎

AST(GOT)増加(14.3%)、ALT(GPT)増加(11.4%)、γ-GTP増加(11.4%)、Al-P増加(14.3%)等を伴う肝機能障害(5.7%)、肝炎(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(14.3%)等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) Infusion reaction

発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含むInfusion reaction(頻度不明*)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、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、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症、白血球減少症	好中球減少症	貧血
心臓障害		徐脈	心室性期外収縮
内分泌障害			下垂体炎
眼障害		ブドウ膜炎、視力低下	
胃腸障害	下痢	便秘、口内乾燥、悪心、口内炎	腹痛、嘔吐
全身障害	疲労	倦怠感、末梢性浮腫、疼痛、発熱、口渇	
感染症及び寄生虫		蜂巣炎、細菌性肺炎、癰、歯周炎	
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、食欲減退、糖尿病	脱水、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、四肢痛	関節痛、関節硬直、関節炎
神経系障害		味覚異常、末梢性ニューロパチー	浮動性めまい
腎及び尿路障害			腎不全、尿細管間質性腎炎、蛋白尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		しゃっくり、喉頭痛、口腔咽頭痛	咳嗽、呼吸困難、後鼻漏
皮膚及び皮下組織障害	白斑、そう痒症、皮膚色素減少	脱毛症、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、発疹、斑状丘疹状皮疹、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬	紅斑、皮膚乾燥、尋常性白斑、紅斑性皮疹、そう痒性皮疹
臨床検査	血中CK(CPK)増加、血中LDH増加、CRP増加、好酸球数増加、サーファクタントプロテイン増加	血中アルブミン減少、血中クロール減少、血中コレチクトロビン減少、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血中ナトリウム減少、補体成分C3増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘマトクリット減少、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、単球数増加、好中球数増加、酸素飽和度低下、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数増加、血中リン増加、補体成分C4増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、補体因子増加、細胞マーカー増加、抗核抗体増加、血中CK(CPK)減少	血中尿素増加、総蛋白減少、体重減少、単球数減少、好酸球数減少、リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加

※：頻度不明は自発報告、国内第I相試験及び海外での報告による。

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こと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約23倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕
- (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。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕

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. 適用上の注意

- (1) 調製時
 - 1) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
 - 2) 本剤は日局生理食塩液に希釈し、総液量は60mLを目安とする。
 - 3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
 - 4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
 - 5) 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。
 - 6) 他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) 投与时
 - 本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

9. その他の注意

- (1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2) サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。