

사용상의주의사항

1. 경고

1) 류마티스 관절염 또는 건선의 치료에서 이 약은 일주일에 한 번만 복용(투약)하여야 한다. 이 약 사용 시 투약 오류는 사망을 포함한 심각한 부작용을 유발할 수 있으므로 주의 깊게 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 살펴보아야 한다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- (1) 간질성 폐렴, 폐 섬유증 등의 폐장애 또는 그 전력이 있는 환자 [증상이 재발 또는 악화될 우려가 있다.]
- (2) 감염증이 있는 환자 [감염증이 악화될 우려가 있다.]
- (3) 결핵 기감염자(특히 결핵의 전력이 있는 환자 및 흉부 X선 검사상 결핵 치유 소견 있는 환자) [결핵을 활성화시킬 우려가 있으므로, 흉부 X선 검사 등을 정기적으로 하는 등, 결핵 증세의 발현에 충분히 주의한다.
"일반적 주의" 항 참조]
- (4) 비스테로이드성 항염증제를 투여 중인 환자 [메토트렉세이트의 부작용이 강하게 나타날 우려가 있다.]
- (5) 수두 환자 [치명적인 전신 장애가 나타날 수가 있다.]
- (6) 알코올 중독자 [간질환을 악화시킬 우려가 있다.]
- (7) 고령자 ["고령자에 대한 투여" 항 참조]

3. 이상반응

총 증례 4,038예 중 부작용이 보고된 것은 810례(20.1%)였다. 그 주된 내용은 ALT(GPT), AST(GOT), ALP의 상승 등의 간 기능 장애(7.2%), 구내염(2.2%), 권태감(1.3%), 구토(1.1%), 발진(1.0%)이었다. (재심사 종료 시)

(1) 중대한 부작용

- 1) 쇼크, 과민증(모두 빈도 불명): 쇼크, 과민증 (냉감, 호흡 곤란, 혈압 저하 등)이 나타날 수가 있으므로, 관찰을 충분히 하고, 이상이 발견되는 경우에는 투여를 중단하고 적절한 처치를 할 것.

2) 골수 억제(0.1~5% 미만): 범백혈구 감소증, 무과립구증(전구 증상으로 발열, 인두통, 인플루엔자 증상 등이 나타나는 경우가 있다), 백혈구 감소, 혈소판 감소, 빈혈 등의 골수 억제, 재생 불량성 빈혈이 나타날 수가 있으므로, 4주마다 혈액 검사를 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상이 발견 되는 경우에는 휴약 등의 적절한 조치를 취한다.

3) 감염증(0.1~5% 미만): 호흡 부전에 이를 정도의 폐렴(주폐포자충 폐렴 등을 포함), 폐혈증, 거대세포 바이러스 감염증, 대상 포진 등의 위독한 감염증 (기회 감염증을 포함)이 나타날 수가 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상이 발견된 경우는 투여를 중단하고 항생제, 항균제 투여 등의 적절한 조치를 취한다.

4) 결핵(빈도 불명): 결핵이 나타날 수가 있으므로, 관찰을 충분히 하고, 이상이 발견되는 경우에는 투여를 중단하는 등 적절한 조치를 수행한다.

5) 전격성 간염, 간 부전(모두 빈도 불명): 전격성 간염, 간 부전, 간조직 괴사, 섬유화, 간 경변 등의 위독한 간 장애(B형 또는 C형 간염 바이러스에 의한 것을 포함)이 나타날 수가 있으므로, 4주마다 간 기능 검사를 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상이 발견되는 경우에는 투여를 중단하는 등 적절한 조치를 취한다.

6) 급성 신부전, 뇨세관 괴사, 중증 신장장애(모두 빈도 불명): 급성 신부전, 요 세관 괴사, 중증 신장장애 등의 위독한 신장 장애가 나타날 수가 있으므로, 4주마다 간 기능 검사를 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상이 발견된 경우는 투여를 중단하고 적절한 처치를 취한다.

7) 간질성 폐렴(0.1~5% 미만), 폐섬유화증(0.1% 미만), 흉수(빈도 불명): 간질성 폐렴 폐섬유화증, 흉수 등이 나타나며 호흡 부전에 이르는 경우가 있으므로, 관찰을 잘하고 발열, 기침, 호흡 곤란 등의 호흡기 증상이 나타나는 경우에는 신속하게 흉부 X 선 등의 검사를 하고 본 제의 투여를 중단하는 동시에 부신 피질 호르몬제 투여 등의 적절한 조치를 수행한다.

8) 중독성 표피 괴사 용해증(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 피부 점막 안 증후군(Stevens-Johnson 증후군)(모두 빈도 불명): 중독성 표피 괴사 용해증, 피부 점막 안 증후군 등의 위독한 피부 장애가 나타날 수가 있으므로, 관찰을 잘하고 발열, 홍반, 소양증, 눈 충혈, 구내염 등이 나타나는 경우에는 투여를 중단하고 적절한 처치를 취한다.

9) 출혈성 장염, 괴사성 장염(모두 빈도 불명): 출혈성 장염, 괴사성 장염 등의 위독한 장염이 나타날 수가 있으므로, 관찰을 잘하고 심한 복통, 설사 등의 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중단하고 적절한 처치를 취한다.

10) 체장염(0.1% 미만): 체장염이 나타날 수가 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상이 발견된 경우는 투여를 중단하고 적절한 처치를 취한다.

11) 골다공증(빈도 불명): 골다공증이 나타날 수가 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하고 골염량 감소 등의 이상이 발견되는 경우에는 투여를 중단하는 등 적절한 조치를 수행한다.

12) 뇌증(백질 뇌증을 포함)(빈도 불명): 뇌증(백질 뇌증을 포함)이 나타날 수가 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상이 발견된 경우에는 투여를 중단하고 적절한 처치를 취한다.

(2) 기타 부작용

이하 같은 부작용이 나타나는 경우에는 증상에 따라 적절한 조치를 수행한다.

	5%이상	0.1~5% 미만	0.1% 미만	빈도불명
과민증 ^{주 1)}		발진, 소양증, 발열	알레르기	
혈액		과립구 증가	출혈	저감마 글로불린 혈증, 림프절 종창, 림프증식성 질환(메토트렉세이트 치료 중단 환자 중 림프증식성 질환에 대해 몇 건의 개별 보고가 있었다.)
간장	간기능장애 (ALT (GPT), AST (GOT), ALP의 상승 등)	LDH의 상승		황달, 지방간
신장		BUN상승, 혈뇨, 크레아틴의 상승, 단백뇨		
소화기		토기, 복통, 설사, 구내염, 식욕부진, 구토, 설염	구순 종창, 소화관 궤양, 출혈	증후성멜레나, 장폐색
피부		탈모	홍반, 피하 반상 출혈, 피부 궤양	광선 과민증 ^{주 2)} , 색소 침착, 색소 탈출, 여드름, 결절, 피부 박탈/박탈피부염
정신신경계		두통, 현기증	의식 장애, 졸음, 시야가 뚜렷하지 못함. 저림, 미각 이상, 지각 이상/감각 저하	항문의 긴장, 등의 통증, 착란증상
호흡기		기침, 호흡 곤란	폐포출혈	
생식기				무정자증, 난소 기능 부전, 월경 부전, 유산

근골격계				턱골괴사(림프증식성 질환에 의한 2 차 질환)
기타		권태감, 두근거림, 흉부 압박감, 저단백혈증, 혈청 알부민 감소, 부종	방광염, 결막염, 관절통	이하선염, 오한

주1: 투여를 중지할 것.

주2: 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 취할 것.

(3) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 감염 : B형간염 재활성화

4. 일반적 주의

(1) 본 제는 1주일 중 특정 날짜에 투여하므로 환자에 대해서 오용, 과량 투여를 방지하기 위해 충분한 복약 지도한다.

(2) 골수 억제, 간 기능 장애, 점막, 소화관 장애 등의 세포 독성에 기인하는 부작용이 발현한 경우에는 적절한 조치를 하면서 본제의 길항제인 폴리네이트 칼슘을 이하의 방법에 따라 투여한다. 주사제를 투여하는 경우는 통상 폴리네이트로써 성인은 1회 6~12mg을 6시간 간격으로 4회 근육 내 주사한다. 정제를 투여하는 경우는 통상 폴리네이트로써 성인 1회 10mg을 6시간 간격으로 4회 경구 투여한다.

또 뇨량, 배뇨 횟수를 체크하고 배뇨가 적다고 판단했을 때는 점적 혹은 경구로 수분을 보급하여 배뇨를 촉진할 것.

(3) 골수 억제, 간, 신기능 장애 등의 위독한 부작용이 일어날 수 있으므로 본제의 투여 개시 전 이나 투여 중에 4주마다 임상 검사(혈액 검사, 간 기능, 신장 기능 검사, 소변 검사 등)을 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰할 것. 이상이 발견되는 경우에는 투여를 중단하고 적절한 조치를 취한다.

(4) 본제의 투여 시작 전에 흉부 X 선 등의 검사에서 폐 질환의 유무를 확인하여 필요에 따라 흉부 CT검사 등을 실시하여 투여 여부를 신중히 판단할 것. ["다음 환자에게는 신중히 투여할 것" 항 참조]

간질성 폐렴, 폐 섬유증 등이 나타나, 호흡 부전에 이르는 경우가 있으므로, 사용 개시 후에는 발열, 기침, 호흡 곤란 등의 호흡기 증상 발현에 충분히 주의하고 이상이 발견되는 경우에는 신속하게 흉부 X선 검사, 흉부 CT검사, 혈액 가스 검사, 혈중 KL-6측정 등을 실시하고, 본제의 투여를 중단하여 주폐포자충 폐렴에의 감별 진단(β -D글루칸의 측정 등)을 고려하여 부신 피질 호르몬제 투여 등의 적절한 조치를 수행한다. 또 환자에게

기침, 호흡 곤란 등의 호흡기 증상이 나타나는 경우에는 즉시 연락을 취하도록 환자를 대상으로 주의를 주어야 한다.

메토트렉세이트에 의한 폐포출혈이 보고되었다. 이 사례는 또한 혈관염 및 기타 동반 질환과 연관이 있을 수 있다. 폐포출혈이 의심되는 경우 신속히 처치해야 한다.

(5) 본 제의 투여에 앞서 결핵에 관한 충분한 문진 및 흉부 X선 검사 외에도, 인터페론- γ 유리 시험 또는 결핵 피부반응검사(투베르쿨린 검사)를 하고 적절히 흉부 CT검사 등을 실시함으로써 결핵의 감염 여부를 확인한다. 결핵에 걸린 이력이 있거나 혹은 결핵 감염이 의심될 경우에는 결핵 진료 경험이 있는 의사에게 상담할 것. 다음 중 어느 하나에라도 해당하는 환자는 원칙적으로 본제의 개시 전에 적절한 항 결핵 약을 투여한다.

1)흉부 화상 검사에서 진구성결핵으로 추정되는 음영을 가진 환자

2)결핵의 치료 경력(폐외결핵을 포함)을 가진 환자

3)인터페론- γ 유리 시험과 투베르쿨린 반응 검사 등의 검사로 이미 감염이 강한 의심 환자

4)결핵 환자와의 깊은 접촉 경험이 있는 환자

또 본제의 투여 중에도 흉부 X선 검사 등의 적절한 검사를 정기적으로 하는 등 결핵의 발현에는 충분히 주의하고 환자에게 결핵을 의심 증상이 발현한 경우(지속적인 기침, 발열 등)에는 신속하게 주치의에게 연락 하라고 주의시킬 것. 또한 결핵의 활동성이 확인된 경우는 본 제를 투여하지 말 것.

(6) 출혈성 장염, 소화관 궤양·출혈 등의 소화관 장애가 나타날 수가 있으므로, 구내염, 심한 복통, 구토, 설사 등의 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 실시한다. 또는 환자에게 구내염이 나타날 경우에는 즉시 연락하라고 주의를 주어야 한다.

(7) 감염증, 출혈 경향의 발현 또는 악화에 충분히 주의하고 이상이 발견된 때에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 실시한다. 또는 환자에게 발열, 권태감이 나타나는 경우에는 즉시 연락하라고 주의를 주어야 한다.

(8) 관절 류머티즘 환자에게 Infiximab과의 병용 요법을 실시할 때는 두 약제의 첨부 문서를 숙독하고 위험과 이점을 판단한 후에 투여한다.

(9) 투여가 장기화되면 간 조직의 섬유화·경화증이 나타날 우려가 있다.

(10) 임신할 가능성의 여성에게 투여하는 경우는 투여 중 및 투여 종료 후 적어도 6개월 동안에는 임신을 피하도록 주의를 주어야 한다.. 남성에게 투여하는 경우는 투여 중 및 투여 후 적어도 6개월은 배우자가 임신을 하지 않도록 주의를 주어야 한다. ["임부 및 수유부에 대한 투여" 항 참조]

- (11) 소아 및 생식 가능한 연령의 환자에게 투여할 필요가 있으면, 생식선에 대한 영향을 고려할 것. ["임부 및 수유부에 대한 투여", "소아에 대한 투여" 항 참조]
- (12) 모유에 혼입될 가능성이 보고되고 있으므로 수유 중인 부인에게는 투여하지 말 것. ["임부 및 수유부에 대한 투여" 항 참조]
- (13) 소아 및 고령자에게 투여하는 경우에는 부작용의 발현에 특히 유의하며 신중하게 투여할 것. ["소아에 대한 투여", "고령자에 대한 투여" 항 참조]
- (14) 악성 림프종, 림프 증식성 질환, 급성 백혈병, 골수이형성증후군(MDS)등이 나타날 수가 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상이 발견된 경우는 투여를 중단, 적절한 처치를 취할 것. ["기타" 항 참조]
- (15) 면역 기능이 억제된 환자의 생백신 접종으로 백신 유래 감염을 증강 또는 지속시킬 우려가 있으므로, 본제의 투여 중에 생백신을 접종하지 말 것.
- (16) B형 또는 C형 간염 바이러스 보균자의 환자에 대해 본제의 투여에 따른, 위독한 간염이나 간 장애의 발현이 보고됐고, 사망 예가 인정되고 있다. 또 본제 투여 후에 B형 간염 바이러스가 활성화함으로써 간염 등의 발현한 사례도 보고되고 있다. 본 제 투여에 앞서, 간염 바이러스의 감염 여부를 확인한다. B형 간염 바이러스 보균자의 환자 및 과거 감염자(HBs항원 음성, HBc항체 또는 HBs항체 양성)또는 C형 간염 바이러스 보균자의 환자에 대해 본 제를 투여할 경우 투여 기간 중 혹은 투여 후에 계속해서 간 기능 검사와 간염 바이러스 마커의 모니터링을 하는 등, B형 또는 C형 간염 바이러스 증식의 징후와 증상의 발현에 주의한다.
- (17) 부작용의 예방 대책에 대해서는 최신 학회 가이드라인도 참고한다.
- (18) 메토트렉세이트를 투여받은 환자에서 진행다초점백색질뇌증(PML)이 보고되었으며, 대부분 여타의 면역억제제를 병용 투여하고 있었다. 진행다초점백색질뇌증은 치명적일 수 있으므로, 신경계 증상 발병 또는 악화된 면역억제 환자의 진단 시에 진행다초점백색질뇌증을 고려해야 한다.

5. 상호 작용

약제명 등	임상증상 · 조치방법	기전 · 위험인자
살리실산 등의 비스테로이드성 항염증제	메토트렉세이트의 부작용(골수 억제, 간, 신장·소화관 장애 등)이 강화되는 경우가 있다. 빈번하게 임상 검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 하고, 이상이 발견되는 경우에는 메토트렉세이트의 감량, 휴약 등 적절한 조치를 수행한다. 또 메토트렉세이트의 길항제인 폴리네이트 칼슘을 투여한다.	주로, 비스테로이드 항염증제의 신장에 있어서의 프로스타글란딘 합성 억제 작용에 의해 신혈류량 저하 및 나트륨, 수분 저류 경향이 나타나, 메토트렉세이트의 배설이 지연되기 때문이라고 생각되고 있다
술폰아미드계 약제		

테트라 사이클린 클로람페니콜 바르비탈산 유도체		병용 약제가 혈장 단백질과 결합하여 메토틱렉세이트를 경쟁적으로 치환 유리시켜, 메토틱렉세이트의 농도를 상승시켜, 그 독성을 증강시킨다.
설파메톡사졸 - 트리메토프림		두 약제의 엽산 대사 저해 작용이 협력적으로 작용하기 때문이라고 생각되고 있다.
페니실린 (피페라실린 나트륨 등) 프로베네시드	메토틱렉세이트의 부작용(골수 억제, 간, 신장·소화관 장애, 혈액 장애 등)이 악화되는 경우가 있다. 빈번하게 임상 검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 하고, 이상이 발견되는 경우에는 메토틱렉세이트의 감량, 휴약 등 적절한 조치를 수행한다. 또 메토틱렉세이트의 길항제인 폴리네이트칼슘을 투여한다.	병용 약제가 메토틱렉세이트의 의 신장 배설을 경쟁적으로 저해하기 때문에 풀이된다.
시프로플록사신		발현 기전의 상세는 불명확하지만, 메토틱렉세이트의 신장 세뇨관에서의 배설을 저해하기 때문이라고 생각되고 있다.
레프루노미드		병용에 의해 골수 억제 등의 부작용을 증강시키기 때문이라고 생각되고 있다
프로톤 펌프 (양성자 펌프) 저해제		기전은 불명확하지만 메토틱렉세이트의 혈중 농도가 상승할 수 있다.
포르피머나트륨	광선 과민증을 일으킬 수 있다.	포르피머나트륨은 광감수성을 높이는 작용이 있기 때문에 광선 과민증을 일으키기 쉬운 약제의 작용을 증강시킨다.
레비티라세탐	메토틱렉세이트의 청소율을 감소시켜 혈중 메토틱렉세이트 농도를 잠재적으로 독성 수준으로 증가/연장시킬 수 있다. 두 약제를 병용하는 환자의 경우 레비티라세탐과 메토틱렉세이트의 혈중 농도를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.	기전은 불명확하지만 메토틱렉세이트의 혈중 농도가 상승할 수 있다.
아산화질소	아산화질소 마취는 엽산 의존 대사 경로에서 구내염, 골수 억제 및 신경독성과 같은 독성을 잠재적으로 유발하는 메토틱렉세이트의 효과를 증가시킨다. 메토틱렉세이트를 투여받는 환자에게 아산화질소 마취와 병용을 피한다. 최근에 아산화질소를 투여 받은 이력이 있는 환자는 메토틱렉세이트를 투여할 때 주의한다.	
혈액 독성 약물	추가적인 혈액 독성 약물을 투여하면 메토틱렉세이트에 대한 심각한 혈액 독성 효과가 증가할 수 있으므로 병용투여를 피해야 한다.	

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

(1) 임신부 또는 임신 중일 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 말 것. [최기성을 의심하는 증례 보고가 있었고 또 동물 실험(마우스, 생쥐 및 토끼)에서 최기형 작용이 보고되고 있다.] ["일반적 주의" 항 참조]

메토트렉세이트는 강력한 기형유발 물질로 유산, 태내 성장 억제, 선천성 기형 위험을 증가시킨다.

- 자연유산 발생율은 저농도(30mg/주)에 노출된 임부 42.5%에서 보고되어 다른 약을 투여한 동일 질병 환자에서 22.5%로 보고된 것보다 높았다.

- 주요 기형 발생율은 저농도(30mg/주)에 노출된 임부 6.6%에서 보고되어 다른 약을 투여한 동일 질병 환자에서 4%로 보고된 것보다 높았다.

임신 중 30mg/주 이상의 농도에 노출된 정보는 부족하나 자연유산과 선천성 기형에 대한 위험은 더 높을 것으로 추정된다.

(2) 여성 환자들은 메토트렉세이트 치료기간 동안 임신하지 않도록 한다. 치료기간 및 치료 후 6개월 이내 임신한 여성의 경우 메토트렉세이트 치료와 관련하여 태아의 부작용 위험성에 관한 의학자문을 구해야한다. 그리고 태아의 정상적인 발달을 확인하기 위해 초음파 검사가 시행되어야 한다. 치료 시작 전, 가임여성에게 메토트렉세이트가 유발하는 기형 위험성에 대해 알려야 하며 임신 가능성은 임신 테스트 같은 적절한 조치를 취해 확실히 배제해야 한다. 여성 환자는 임신예방과 계획에 대해 상담해야한다. 무엇보다도, 가임 여성 환자는 메토트렉세이트 치료기간 및 치료 후 최소 6개월간은 효과적인 피임을 해야만 한다.

(3) 남성 : 정자에 메토트렉세이트가 존재하는지 알려지지 않았다. 이 약은 동물실험에서 유전독성을 보이지 않았지만 정자에 대한 유전독성은 제외할 수 없다. 제한적인 임상 결과에서 저농도(30mg/주 이하)투여는 기형 또는 유산 위험을 증가시키지 않았다. 이 보다 높은 농도에서 기형과 유산에 대한 충분한 자료가 없다. 예방조치로 남성환자는 치료기간 및 치료 후 최소 6개월간은 효과적인 피임을 해야만 한다.

(4) 모유에의 혼입이 보고되고 있으므로 수유 중인 여성에게는 투여하지 말 것. ["일반적 주의" 항 참조]

7. 소아에 대한 투여

미숙아, 신생아 유아에 대한 안전성은 확보되지 않았다 (사용 경험이 적음).

8. 고령자에 대한 투여

고령자의 경우, 신장 기능 등 생리 기능이 저하되어 있으므로, 메토트렉세이트의 배설 지연에 따른 부작용이 나타나기 쉬우며, 또한 면역 기능 저하 등의 영향으로 위독한 감염증이 나타나기 쉬우므로, 신장 기능 검사치에 충분히 유의하며 환자의 상태를 관찰하며 신중하게 투여한다.

9. 임상검사치에의 영향

트리메토프림 (트리메토프림-설파메톡사졸 복합제)을 병용한 경우 2수소엽산환원 효소(dihydrofolate reductase:DHFR)을 이용한 메토평렉세이트 농도의 측정에서 외관상 높은 수치를 보였으므로 주의한다.

10. 과량 투여시의 처치

(1) 징후와 증상

외국에서 주간 총 용량이 20mg을 넘으면 위독한 부작용, 특히 골수 억제의 발생률 등이 유의하게 상승한다는 보고가 있다. 과량 투여시에 보고된 주요 증상은 혈액 장애 및 소화관 장애이다. 또 위독한 부작용을 발현하는 치명적인 경과에 이른 증례가 보고되고 있다.

(2) 처치

과량 투여했을 때는 신속하게 본 제의 길항제인 폴리네이트칼슘을 투여함과 동시에 본제의 배설을 촉진하기 위해서 수분 보급과 소변의 알칼리화를 행한다. 본 제와 폴리네이트칼슘의 투여 간격이 길수록 폴리네이트칼슘의 효능이 떨어질 수 있다.

11. 적용상의 주의

(1) 약제 교부 시

PTP포장의 약제는 PTP시트에서 꺼내서 복용하도록 지도할 것 [PTP시트의 잘못 복용하여 날카로운 부분이 식도 점막에 박히거나 또는 천공을 발생시켜 종격동염 등의 위독한 합병증을 발생시킨 사례가 보고되고 있다.]

(2) 복용 시

식도에 멈춘 상태로 봉해될 경우에는 식도 궤양을 일으킬 우려가 있으므로, 복용 시 물을 많이 섭취하고, 특히 취침 직전의 복용은 피해야 한다.

12. 기타

(1) 본제 투여 중에 발현한 림프 증식성 질환 중에는 본제의 투여 중단에 따라 소멸하였다는 보고도 있다.

(2) 면역 기능이 억제된 환자에게 백신을 접종한 경우, 항체 반응이 결여되었다는 보고되고 있다.