

管理 No.109 【ニボルマブ単独療法】

2023年12月14日改定

疾患名：がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃がん 1クール：14日

総クール数：PDまたはPS悪化まで

1. 薬剤

抗癌剤一般名	商品名	標準投与量	投与日	用量規制毒性
ニボルマブ	オブジーボ	240mg/24mL	Day1	

2. レジメン

投与日	Rp	投与方法	投与時間	使用薬剤名	標準投与量	備考
Day1	1	点滴静注	キープ&フラッシュ用	生食 100mL		血管外漏出・逆血予防のルート確認 ケモ終了時ルートのフラッシュ用にも使用する ※全量投与しなくてもよい
	2	点滴静注	30分	オブジーボ 生食 50mL	240mg/24mL 1本	総液量は60mL以上とすること 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. 初回投与基準

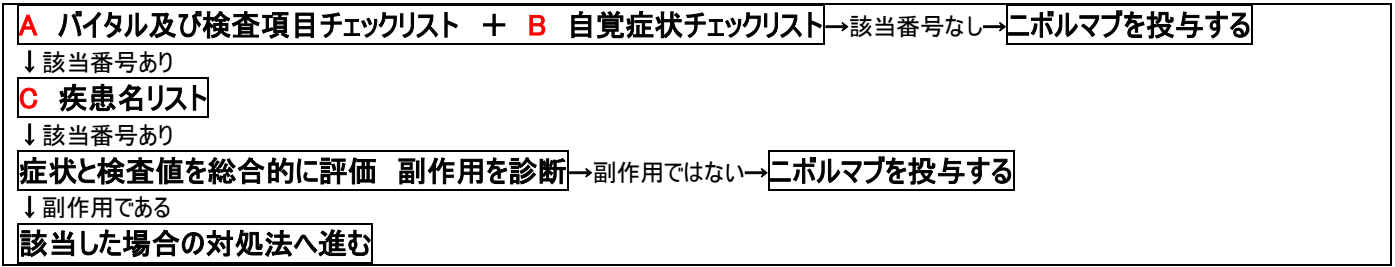
チェック項目	備考
担当医師がメーカーのeラーニングを受講している	Eラーニングの受講と化学療法委員会の設置が医薬品購入の条件
がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌である	適応は三次治療
患者にインフォームドコンセントを実施している	投与前に必ず同意をとる →患者資料向け資料 14P 参照
一次治療、二次治療ではない	有効性及び安全性は確立していない
他の薬剤との併用はない	有効性及び安全性は確立していない
術後化学療法ではない	有効性及び安全性は確立していない
自己免疫疾患の合併又は再発性の自己免疫疾患の既往歴はない	自己免疫疾患が増悪するおそれ
臓器移植を受けたことはない	拒絶反応又は移植対宿主病が発生するリスクあり
間質性肺炎もしくは間質性肺炎の既往歴はない	間質性肺疾患が増悪するおそれ
間質性肺炎のリスク因子の評価	
既存の肺病変(特に間質性肺炎)の有無	※投与前の肺の状態について精査の上、本剤の投与を行う
肺手術後の有無	
呼吸機能の低下の有無	
酸素投与の有無	
肺への放射線照射の有無	
初回投与開始の可否の評価	

■投与開始基準 ABCチェック項目のアルゴリズム ⇒ABCチェック項目は次ページに記載

<p>A バイタル及び検査項目チェックリスト + B 自覚症状チェックリスト → 該当番号なし → ニボルマブを投与する</p> <p>↓ 該当番号あり</p> <p>C 疾患名リスト</p> <p>↓ 該当番号あり</p> <p>症状と検査値を総合的に評価 → 異常がない場合 → ニボルマブを投与する</p> <p>↓ 異常がある場合</p> <p>該当した場合の対処法へ進む</p>

4. 次クール開始基準(2クール目以降、疾患カテゴリーごとに総合的に評価する)

■投与開始基準 ABCチェック項目のアルゴリズム



■ABCチェック項目

A バイタル及び検査項目チェックリスト

	バイタル及び検査項目	該当基準	疑われる疾患番号(黒は頻度不明の疾患)
バイタル等	発熱	37℃以上	④⑧⑨⑫
	PS	2以上(2も場合によっては可)	—
	低血圧	有	⑬
	徐脈、不整脈	有	⑮
	心電図異常(脈に異常ある場合実施)	有	⑩⑮
呼吸器	胸部聴診(ラ音)	有	④
	胸部CT画像異常(呼吸異常ある場合実施)	有	④
	KL-6	異常値	④
肝機能	T-Bill	基準値以上	⑤
	AST	基準値以上	⑤
	ALT	基準値以上	⑤
	γ-GTP	基準値以上	⑤
腎機能	BUN	基準値以上	⑥
	血清 Cre	基準値以上	⑥
	尿蛋白	基準値以上	⑥
筋肉	CK	基準値以上	⑩
炎症	CRP	基準値以上	①
	WBC	基準値以上	①
貧血	Hb	基準値以下	①⑭
血液異常	PLT	基準値以下	⑨⑪
	フィブリノゲン	基準値以上	⑨
	PT	基準値以上	⑨
	APTT	基準値以上	⑨
	Dダイマー	基準値以上	⑨
糖尿病	尿中ケトン体	基準値以上	⑦
	血糖値	288mg/dL 以上または著しい高血糖	⑦
免疫	IgG抗体(随時)	基準値以上	⑪
	抗血小板抗体(随時)	基準値以上	⑪
	HBV、HCV抗体(初回)	陽性	ステロイド投与時再発に注意する
内分泌	TSH	異常値	③⑬
	FT3、FT4	異常値	③⑬
	血中ACTH(随時)	基準値以下	⑬
	血清Na	基準値以下	⑬
	血清K	基準値以上	⑬

B 20 項目の自覚症状チェックリスト ※自覚症状番号 発生頻度の多い順

自覚症状の分類	下記症状のいずれかを含む	疑われる疾患番号(頻度不明は黒)
①消化器症状	腹痛、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、便秘	①②⑤⑫⑬
②貧血症状	めまい、ふらつき、倦怠感	①⑥⑪⑭⑮
③出血を伴う症状	血尿、下血、黒色便、皮下出血、歯肉出血、鼻出血、頭蓋内出血	①⑥⑩⑪
④神経症状	手足の振戦、しびれ、運動麻痺、感覚麻痺・異常	②③⑦⑨⑫⑬⑮
⑤四肢の異常	四肢痛、関節痛、局所の疼痛、歩行困難、下肢の筋力低下、動作緩慢	②③⑥⑨⑩
⑥呼吸器状態の変化	呼吸苦、息切れ、湿性咳嗽、深大な呼吸(クスマウル)、呼吸困難	④⑨⑩⑮
⑦甲状腺腫大	—	③
⑧眼球および目の周りの変化	眼球突出、眼瞼の腫脹、眼瞼下垂	③⑧⑩
⑨動悸	—	③⑮
⑩視力の変化	視力障害、視野障害	②⑬
⑪精神症状の変化	思考錯乱、意識障害、失神、記憶喪失、判断力の低下	②⑦⑨⑫⑬⑮
⑫不眠	—	③
⑬浮腫	—	⑥⑨
⑭倦怠感	—	③⑤⑦⑧⑬
⑮黄疸	—	⑤⑭
⑯皮膚症状の変化	全身性紅斑、水泡、皮膚乾燥	⑧⑬
⑰口内炎	—	⑧
⑱頭痛	—	⑥⑬
⑲明らかなホルモンの変化	無月経、乳汁分泌	⑬
⑳口渇、多飲、多尿	—	⑦⑬

C 疾患名リスト ※疾患番号 発生頻度の多い順

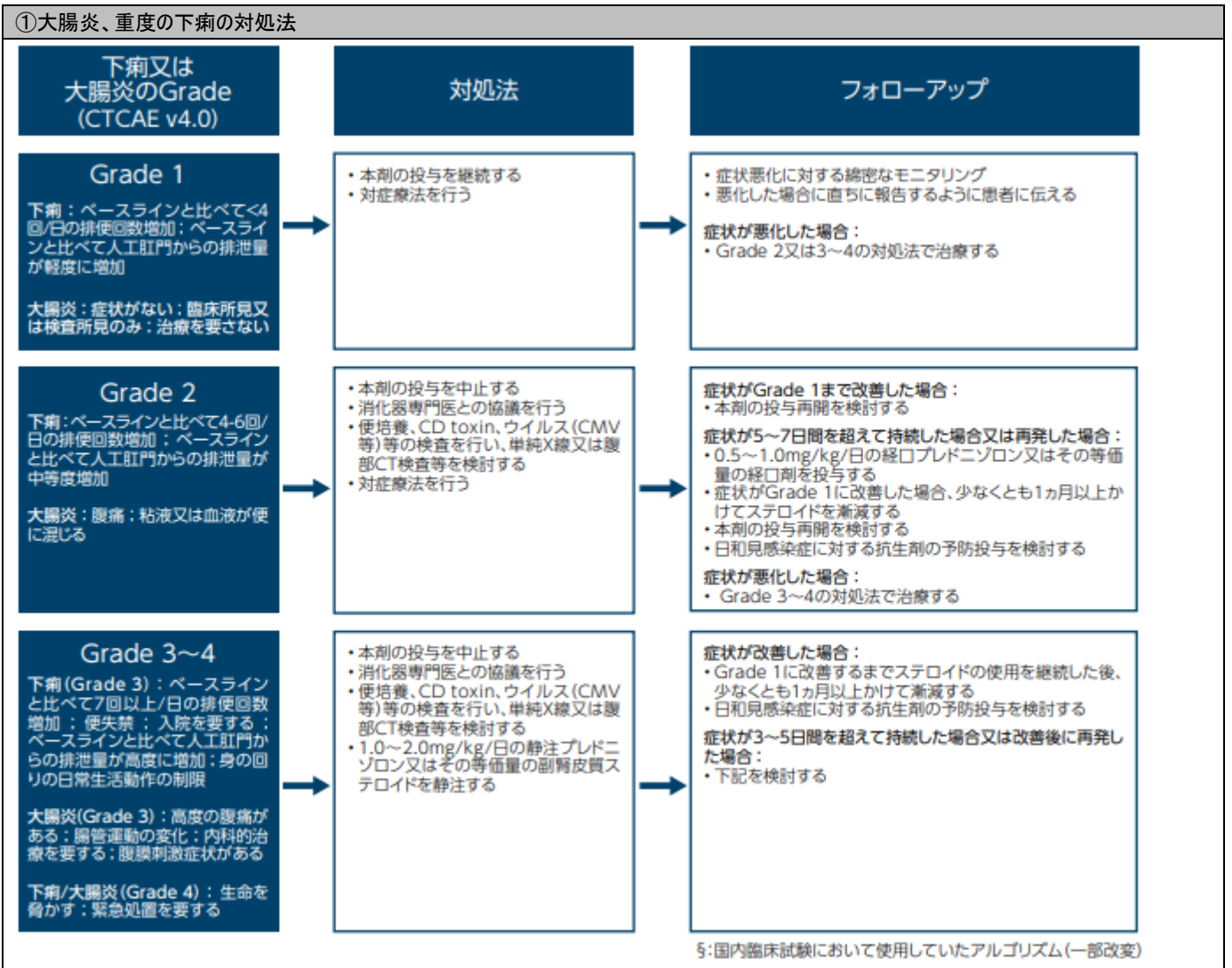
疾患名	検査・自覚症状 →重要項目複数該当の確認	該当の場合の対処法
①大腸炎、重度の下痢 9.2%	<p>■検査 WBC 基準値以上、CRP 基準値以上、Hb 基準値以下</p> <p>■自覚症状 貧血、下痢、血便、黒色便、腹痛、腹部の圧痛</p>	<p>グレードで評価 ⇒詳細は 5P 参照</p>
②神経障害 5.9%	<p>■自覚症状 運動麻痺、感覚麻痺、手足のしびれ、四肢痛 腹痛、下肢の筋力低下、歩行困難、下痢 顔や四肢の感覚異常、視力障害、思考錯乱</p>	<p>グレードで評価 ⇒詳細は 6P 参照</p>
③甲状腺機能障害 5.9%	<p>■検査 TSH の異常、FT3 の異常、FT4 の異常</p> <p>■自覚症状 倦怠感、浮腫、動作緩慢 発汗、体重減少、眼球突出、甲状腺腫大、動悸、手足の振戦、不眠等</p>	<p>さらに精査を行う ⇒詳細は 7P 参照</p>
④間質性肺疾患 4.6%	<p>■検査 胸部 CT 画像異常、胸部聴診(ラ音)</p> <p>■自覚症状 発熱、湿性咳嗽、呼吸苦、息切れ等</p>	<p>グレードで評価 ⇒詳細は 8P 参照</p>
⑤肝機能障害、肺炎 硬化性胆管炎 2.6%	<p>■検査 AST 基準値以上、ALT 基準値以上、ALP 基準値以上、 γ-GTP 基準値以上、T-Bill 基準値以上</p> <p>■自覚症状 倦怠感、黄疸、悪心、嘔吐、食欲不振等</p>	<p>グレードで評価 ⇒詳細は 9P 参照</p>
⑥腎障害、尿細管間質性腎炎 0.7%	<p>■検査 血清 Cre 基準値以上</p> <p>■自覚症状 浮腫、貧血、尿量減少、血尿、頭痛、関節痛等</p>	<p>グレードで評価 ⇒詳細は 9P 参照</p>
⑦1 型糖尿病 0.7%	<p>■検査 著しい随時高血糖、尿中ケトン体陽性(陰性の場合もある)</p> <p>■自覚症状 倦怠感、体重減少、口渇、多飲、多尿 意識障害、思考錯乱、深大な呼吸(クスマウル)、手足の振戦 判断力の低下等</p>	<p>投与の中止 インスリン製剤の投与などの適切な処置を行う ⇒詳細は 10P 参照</p>
⑧重度の皮膚障害 0.7%	<p>■自覚症状 倦怠感、関節痛、全身性紅斑、発熱、眼瞼の腫脹 口内炎、水泡等</p>	<p>グレードで評価 ⇒詳細は 11P 参照</p>
⑨静脈血栓塞栓症 0.7%	<p>■検査 PLT 基準値以下、フィブリノゲン基準値以上 PT・APTT の延長、D ダイマー基準値以上</p> <p>■自覚症状 浮腫、熱感、局所疼痛、発熱、発汗、意識障害、呼吸苦等</p>	<p>循環器専門医と連携し ・抗凝固療法 ・血栓溶解療法 ・血管内治療法(IVR) 等の処置を行う</p>
⑩重症筋無力症、心筋炎 筋炎、横紋筋融解症 ※頻度不明	<p>■検査 CK 基準値以上、心電図異常</p> <p>■自覚症状 筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、血尿</p>	<p>各疾患で評価 ⇒詳細は 11P 参照</p>
⑪免疫性血小板減少紫斑病 ※頻度不明	<p>■検査 PLT 基準値以下、IgG 抗体基準値以上、抗血小板抗体陽性</p> <p>■自覚症状 皮下出血、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血</p>	<p>副腎皮質ステロイドの投与 ※重篤な出血を認める場合は大量グロブリン投与や血小板輸血を実施する ⇒詳細は 13P 参照</p>
⑫脳炎 ※頻度不明	<p>■自覚症状 錯乱、記憶喪失、失神、精神状態変化、発熱、 嘔吐、疼痛等</p>	<p>神経内科医と連携し、本剤の中止をするなど適切な処置を行う 痙攣発作時:フェニトイン、ジアゼパム 脳浮腫:グリセロール、副腎皮質ステロイド</p>

<p>⑬副腎障害、下垂体炎 下垂体機能低下 ※頻度不明</p>	<p>■検査 血清 Na 基準値以下、血清 K 基準値以上 低血圧、TSH 基準値以下、FT3 基準値以下、FT4 基準値以下、血中 ACTH 基準値以下</p> <p>■自覚症状 倦怠感、意識障害、思考錯乱、嘔吐、悪心、食欲不振、低血圧、判断力の低下 頭痛、視野障害、無月経、乳汁分泌、皮膚乾燥、便秘、頻尿、口渇、多飲</p>	<p>さらに精査を行う ⇒詳細は 12P 参照</p>
<p>⑭溶血性貧血 ※頻度不明</p>	<p>■検査 Hb基準値以下、T-Bill 基準値以上</p> <p>■自覚症状 黄疸、貧血</p>	<p>さらに精査を行う ⇒詳細は 13P 参照</p> <p>⑭が確定した場合 本剤の中止や副腎皮質ステロイドの投与を行う</p>
<p>⑮心臓障害 ※頻度不明</p>	<p>■自覚症状 めまい、動悸、息切れ、不整脈、徐脈、失神、意識障害等</p>	<p>⑮が確定した場合 本剤の中止も含めて 適切な処置を行う</p>

5. 投与時の注意点

- (1) 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 0.22 μm)を使用すること

6. 診断及び対処法のアルゴリズム



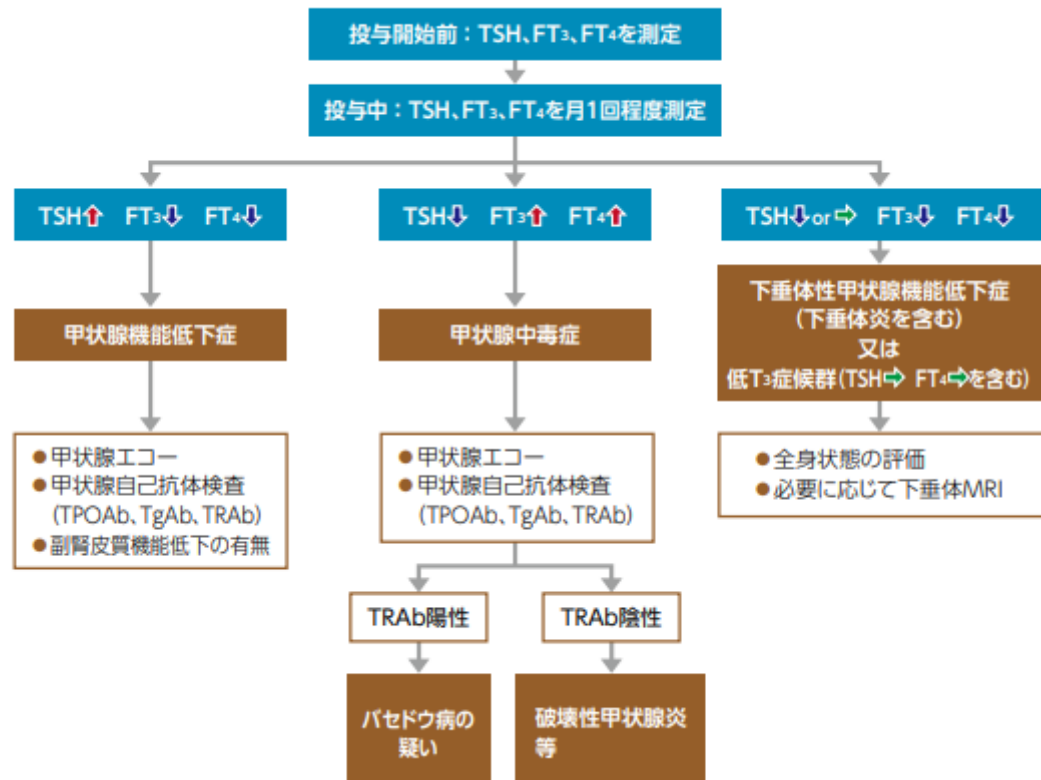
②神経障害の対処法

神経毒性のGrade (CTCAE v4.0)	対処法	フォローアップ
Grade 1 無症候性又は軽度の症状がある；治療を要さない	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を継続する 	<ul style="list-style-type: none"> 患者のモニタリングを継続する 症状が悪化した場合： Grade 2又は3~4の対処法で治療する
Grade 2 中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する ガイドラインに従い症状を治療する 0.5~1.0mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する 	<ul style="list-style-type: none"> 症状がベースライン時の状態に改善した場合： 本剤の投与再開を検討する 症状が悪化した場合： Grade 3~4の対処法で治療する
Grade 3~4 高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；生命を脅かす	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する 神経内科専門医と協議する ガイドラインに従い症状を治療する 1.0~2.0mg/kg/日の静注プレドニゾロン又はその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する 	<ul style="list-style-type: none"> 症状がGrade 2に改善した場合： 少なくとも1ヵ月以上かけてステロイドを漸減する 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する 症状が持続した又は悪化した場合；非定型の症状が発現した場合： 下記を検討する

5:国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(一部改変)

甲状腺機能障害の診断

甲状腺機能障害の診断フロー¹⁹⁾



③ 甲状腺機能障害の対処法

甲状腺機能低下症・ 甲状腺中毒症	対処法	フォローアップ
無症候性 (TSH、FT3、FT4 の異常)	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を継続する 内分泌機能検査 (TSH、FT3、FT4 (必要に応じてACTH、コルチゾール)) を行う 以下の場合、内分泌専門医との協議を行い、適切なホルモン補充療法の開始を考慮する <ul style="list-style-type: none"> ■ 甲状腺ホルモン(FT4)が低値である ■ TSHが10μU/mLを超える ■ TSHの上昇が軽度でも、2回連続して異常値となる ■ TSHが低値である 	<ul style="list-style-type: none"> 内分泌機能検査 (TSH、FT3、FT4) 及び自覚症状をモニタリングし、経過観察する
症候性の 甲状腺機能低下症・ 甲状腺中毒症	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する* 内分泌専門医との協議を行う 内分泌機能検査 (TSH、FT3、FT4 (必要に応じてACTH、コルチゾール)) を行う 甲状腺工コーの実施を検討する <p>*：症状が軽微の場合、内分泌専門医の判断を仰ぎ、本剤の投与の要否を慎重に検討する</p> <p>■ 甲状腺機能低下症の場合**：</p> <p>適切なホルモン補充療法を開始する (ホルモン補充に際して甲状腺・副腎機能がともに障害されている場合に甲状腺ホルモンの補充のみを行うと副腎不全を悪化させる可能性があるため、副腎皮質ホルモンの補充を先行させる)</p> <p>■ 甲状腺中毒症の場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> 症状が軽微の場合には (一過性に甲状腺ホルモン値が上昇し、その後低下するものもあるため)、経過観察を行う 症状が強い場合には、対症療法としてβ遮断薬の使用を検討する 重症 (甲状腺クリーゼ) の場合には、診療ガイドライン2017***を参考にステロイドの使用を検討する <p>***：甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017 編集 日本甲状腺学会・日本内分泌学会</p> <p>**：甲状腺機能低下症があり、TSHが低値の場合、下垂体性甲状腺機能低下症が疑われるので、ACTH、コルチゾールの測定と下垂体MRIを検討する (P52、下垂体障害・副腎障害のアルゴリズムを参照する)</p>	<p>症状が回復した場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> 内分泌機能検査 (TSH、FT3、FT4) のモニタリングを行う ホルモン補充療法の継続について内分泌専門医との協議を行う 本剤の投与再開を検討する <p>症状が持続する場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> 内分泌専門医と協議を行い、適切な治療を決定する 臨床検査は1～3週間ごと、MRIは症状の変化に応じて適宜実施する

5: 国内臨床試験において使用していたアルゴリズム (一部改変)

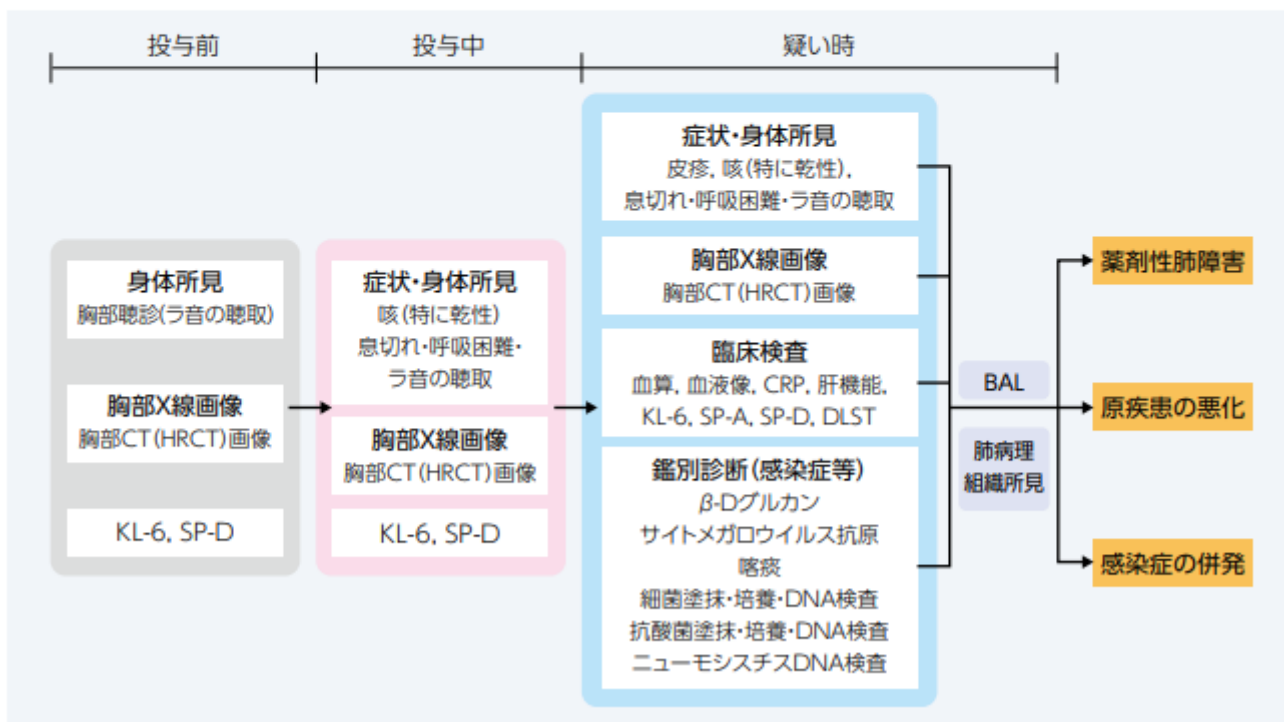
間質性肺炎の診断

●診断

自覚症状や、SpO₂のモニタリングは薬剤性肺障害を診断する過程で重要となります。呼吸器症状としては、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽、胸痛(胸膜炎、胸水貯留)、喘鳴(気道病変)、血痰(肺泡出血)があります。また、呼吸器感染症や肺水腫との鑑別には特に注意が必要です³⁾。

投与開始後は、早期発見のため定期的な胸部画像検査と血清マーカーやSpO₂のモニタリング等を実施し、臨床所見及び自覚症状の発現にご注意ください。異常が認められた場合は、呼吸器専門医に直ちにご相談ください。また、呼吸困難、咳嗽、発熱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ご指導ください。

薬剤性肺障害の診断フロー³⁾



日本呼吸器学会、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き、2012年、株式会社メディカルレビュー社

④間質性肺炎の対処法

肺臓炎のGrade (CTCAE v4.0)	対処法	フォローアップ
Grade 1 画像的变化のみ	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する 2~3日ごとに症状のモニタリングを行う 呼吸器及び感染症専門医との協議を検討する 	<ul style="list-style-type: none"> 少なくとも3週間ごとに画像診断を行う 回復した場合： ・本剤の投与再開を検討する 悪化した場合： ・Grade 2又は3~4の対処法で治療する
Grade 2 軽度~中等度の新たな症状	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する 呼吸器及び感染症専門医と協議する 毎日症状のモニタリングを行い、入院を検討する 1.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾン又はその等価量の経口剤等を投与する 気管支鏡検査及び肺生検を検討する 	<ul style="list-style-type: none"> 1~3日ごとに画像診断を行う 症状が改善した場合： ・症状がベースライン時の状態近くまで改善した場合、少なくとも1か月以上かけてステロイドを漸減する。抗生剤の予防投与を検討する 症状が2週間を超えて改善しない又は悪化した場合： ・Grade 3~4の対処法で治療する
Grade 3~4 重度の新たな症状； 新たな低酸素症/低酸素症の悪化；生命を脅かす	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する 入院 呼吸器及び感染症専門医と協議する 2~4mg/kg/日の静注メチルプレドニゾン又はその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。あるいは、静注メチルプレドニゾンを500~1000mg/日を3日間投与後、プレドニゾン換算で1mg/kg/日の治療を継続する。その後、症状等を観察しながら慎重に漸減する 気管支鏡検査及び肺生検を検討する 	<ul style="list-style-type: none"> 症状がベースライン時の状態に改善した場合： ・少なくとも6週間以上かけてステロイドを漸減する 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する 症状が48時間を超えて改善しない又は悪化した場合： ・下記を検討する

5:国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(一部改変)

⑤肝機能障害の対処法

肝機能検査値 上昇のGrade (CTCAE v4.0)	対処法	フォローアップ
Grade 1 AST又はALTが施設正常 値上限～3倍以下、総ビリ ルビンが施設正常値上限 ～1.5倍以下又はその両方	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の投与を継続する 	<ul style="list-style-type: none"> • 肝機能モニタリングを継続する 肝機能が悪化した場合： <ul style="list-style-type: none"> • Grade 2又は3～4の対処法で治療する
Grade 2 AST又はALTが施設正常 値の3倍～5倍以下、総ビ ルビンが施設正常値の 1.5倍～3倍以下又はその 両方	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の投与を中止する • 肝機能モニタリングを3日ごとに行う 	肝機能がベースライン時の状態に改善した場合： <ul style="list-style-type: none"> • 通常診療時の肝機能モニタリングに切り替える。本剤の投与再開を検討する 上昇が5～7日を超えて持続する又は悪化した場合： <ul style="list-style-type: none"> • 0.5～1.0mg/kg/日の経口プレドニゾン又はその等価量の経口剤を投与し、肝機能がベースライン時の状態又はGrade 1に回復した場合は少なくとも1ヵ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する。本剤の投与再開を検討する
Grade 3～4 AST又はALTが施設正常 値5倍超、総ビリルビンが 施設正常値の3倍超又は その両方	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の投与を中止する* • 肝臓専門医との協議を行う • 肝機能モニタリングを1～2日ごとに行う • 1～2mg/kg/日の静注プレドニゾン又はその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する** 	肝機能がGrade 2に改善した場合： <ul style="list-style-type: none"> • 少なくとも1ヵ月以上かけてステロイドを漸減する • 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する 肝機能が3～5日を超えて改善しない、悪化又は再度悪化した場合： <ul style="list-style-type: none"> • 下記を検討する

5:国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(一部改変)

⑥腎障害、尿細管間質性炎の対処法

クレアチン増加の Grade (CTCAE v4.0)	対処法	フォローアップ
Grade 1 クレアチンが施設正常 値上限を超えかつベース ライン値～ベースライ ン値の1.5倍以下である	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の投与を継続する • クレアチン値を毎週モニタリングする 	ベースライン時の状態に回復した場合： <ul style="list-style-type: none"> • 通常診療時のクレアチン値のモニタリングに切り替える 症状が悪化した場合： <ul style="list-style-type: none"> • Grade 2～3又は4の対処法で治療する
Grade 2～3 クレアチンがベースラ イン値の1.5倍超～施設 正常値上限の6倍以下で ある	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の投与を中止する • 2～3日ごとにクレアチン値のモニタリングを行う • 腎臓専門医との協議を行う • 0.5～1.0mg/kg/日の静注プレドニゾン又はその等価量の経口剤を投与する • 腎生検の実施を検討する 	Grade 1に改善した場合： <ul style="list-style-type: none"> • 少なくとも1ヵ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する。通常診療時のクレアチン値のモニタリングに切り替え、本剤の投与再開を検討する 上昇が7日間を超えて持続する又は悪化した場合： <ul style="list-style-type: none"> • Grade 4の対処法で治療する
Grade 4 クレアチンが施設正常 値上限の6倍超である	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の投与を中止する • 毎日クレアチン値のモニタリングを行う • 腎臓専門医との協議を行う • 1.0～2.0mg/kg/日の静注プレドニゾン又はその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する • 腎生検の実施を検討する 	Grade 1に改善した場合： <ul style="list-style-type: none"> • 少なくとも1ヵ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する

5:国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(一部改変)

⑦1 型糖尿病の対処法

- ・糖尿病専門医や内分泌専門医と連携し、1型糖尿病と診断されるか、あるいはそれが強く疑われれば、1型糖尿病(インスリン依存状態)の治療(図)を参考に当日から治療(インスリン製剤の投与等の適切な処置)を行ってください。
- ・糖尿病性ケトアシドーシスがある場合は、輸液や電解質補充、速効型インスリン持続静注等の適切な処置を行ってください。
- ・他の副作用のために副腎皮質ステロイドを投与する場合は、血糖値を著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意を払ってください。また、本剤による1型糖尿病に対して副腎皮質ステロイドの治療効果があるというエビデンスはなく、1型糖尿病の重症化予防に対しては現時点で推奨されていません。

インスリン依存状態が疑われる¹⁰⁾

- インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためインスリン治療が不可欠
- 血糖値：高い、不安定
- ケトン体：著増することが多い
- 空腹時血中Cペプチド：0.6ng/mL未満が目安となる

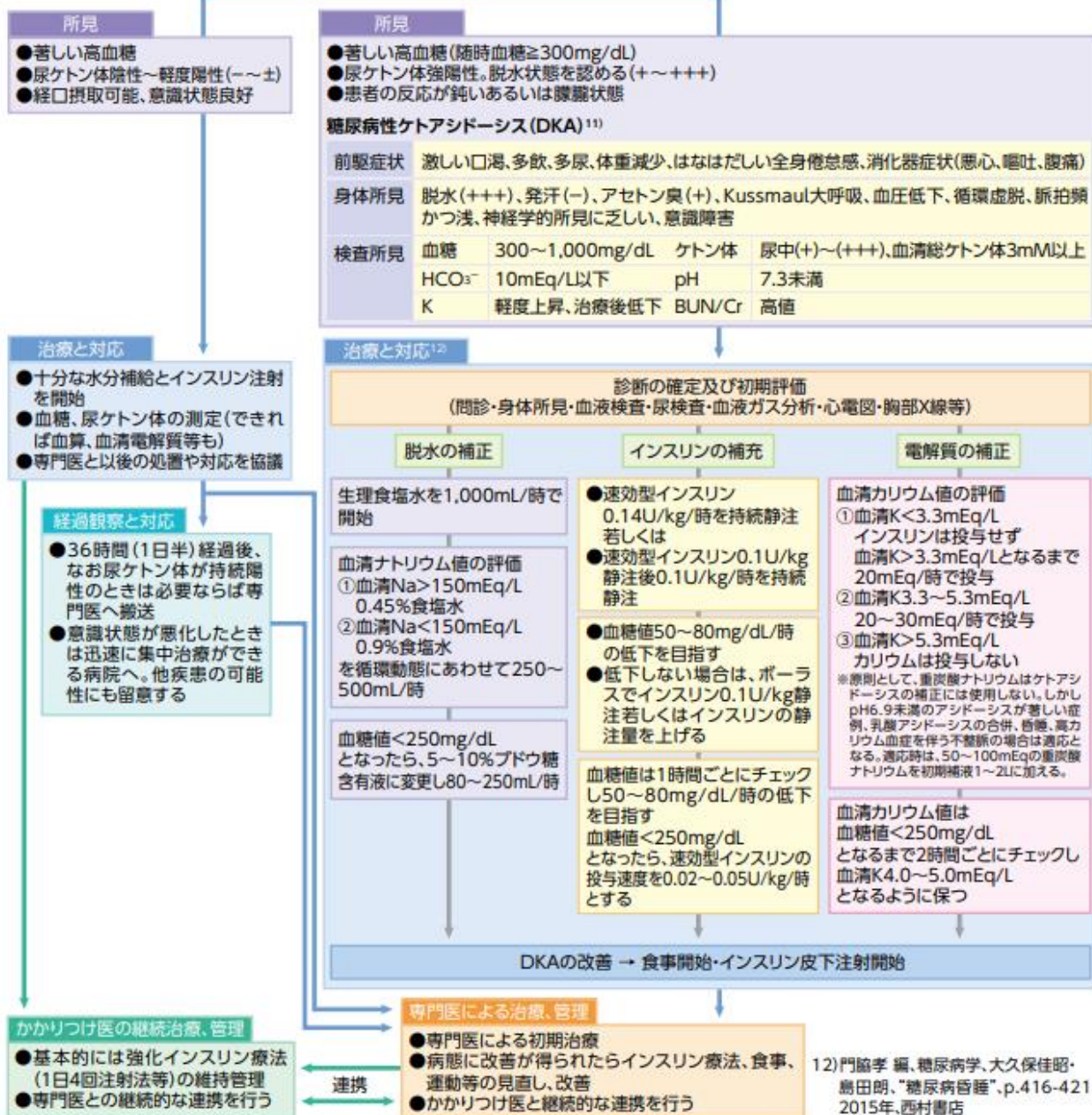


図 1 型糖尿病(インスリン依存状態)の治療⁹⁾

注意点¹³⁾

- ・治療中のインスリン過剰による低血糖、インスリン投与及び重炭酸投与による低カリウム血症等の合併症、病態改善後のインスリン急速減量/中止による高血糖再発に注意する。また、まれな合併症として脳浮腫が知られており、急速に血漿浸透圧を低下させないようにする
- ・意識レベルの再増悪等により脳浮腫の存在が疑われたら、緊急にCTやMRI検査を行い、脳浮腫に対する治療を開始する
- ・重炭酸ナトリウムはアシドーシスの程度が著しい場合のみ用いる。重炭酸投与によるHCO₃⁻とCO₂とは血液脳関門の通過性に差異があり、アシドーシスの補正はかえって中枢神経系のアシドーシスを悪化させる可能性があるからである(paradoxical acidosis)

⑧ 重度の皮膚障害の対処法

発疹のGrade (CTCAE v4.0)	対処法	フォローアップ
Grade 1~2 体表面積の≤30%を占める*	<ul style="list-style-type: none"> 対症療法(抗ヒスタミン剤、局所ステロイド等) 本剤の投与を継続する 	<p>症状が1~2週間を超えて持続する又は再発した場合:</p> <ul style="list-style-type: none"> 皮膚生検を検討する 本剤の投与を中止する 0.5~1.0mg/kg/日の静注プレドニゾン又はその等価量の経口剤を投与する。改善した場合、少なくとも1ヵ月以上かけてステロイドを漸減する。日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する。本剤の投与再開を検討する <p>悪化した場合:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 3~4の対処法で治療する
Grade 3~4 体表面積の>30%を占める: 生命を脅かす*	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する 皮膚生検を検討する 皮膚科専門医と協議する 1.0~2.0mg/kg/日の静注プレドニゾン又はその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する 	<p>症状がGrade 1に改善した場合:</p> <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも1ヵ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する 本剤の投与再開を検討する

5: 国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(一部改変)

⑩ 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症の対処法

● 診断

眼瞼下垂や複視、日内変動のある症状等、重症筋無力症の疑われる場合は、速やかに神経内科専門医と連携し、エドロフォニウム(テンシロン)テスト、筋電図検査、抗アセチルコリン受容体抗体(抗AChR抗体)や抗マスク抗体(抗MuSK抗体)等の検査を行ってください。

胸痛等の心症状、悪寒や発熱等のかぜ様症状や、嘔吐等の消化器症状等、心筋炎の疑われる場合は、循環器内科専門医と連携し、心電図や心エコー検査、血清中の心筋トロポニンT、CRP、白血球数等の検査を行ってください。

筋肉痛や四肢の痺れ等、筋炎若しくは横紋筋融解症の疑われる場合は、血中・尿中ミオグロビンやクレアチンホスホキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ等の、筋逸脱酵素の検査を行ってください。

● 対処法

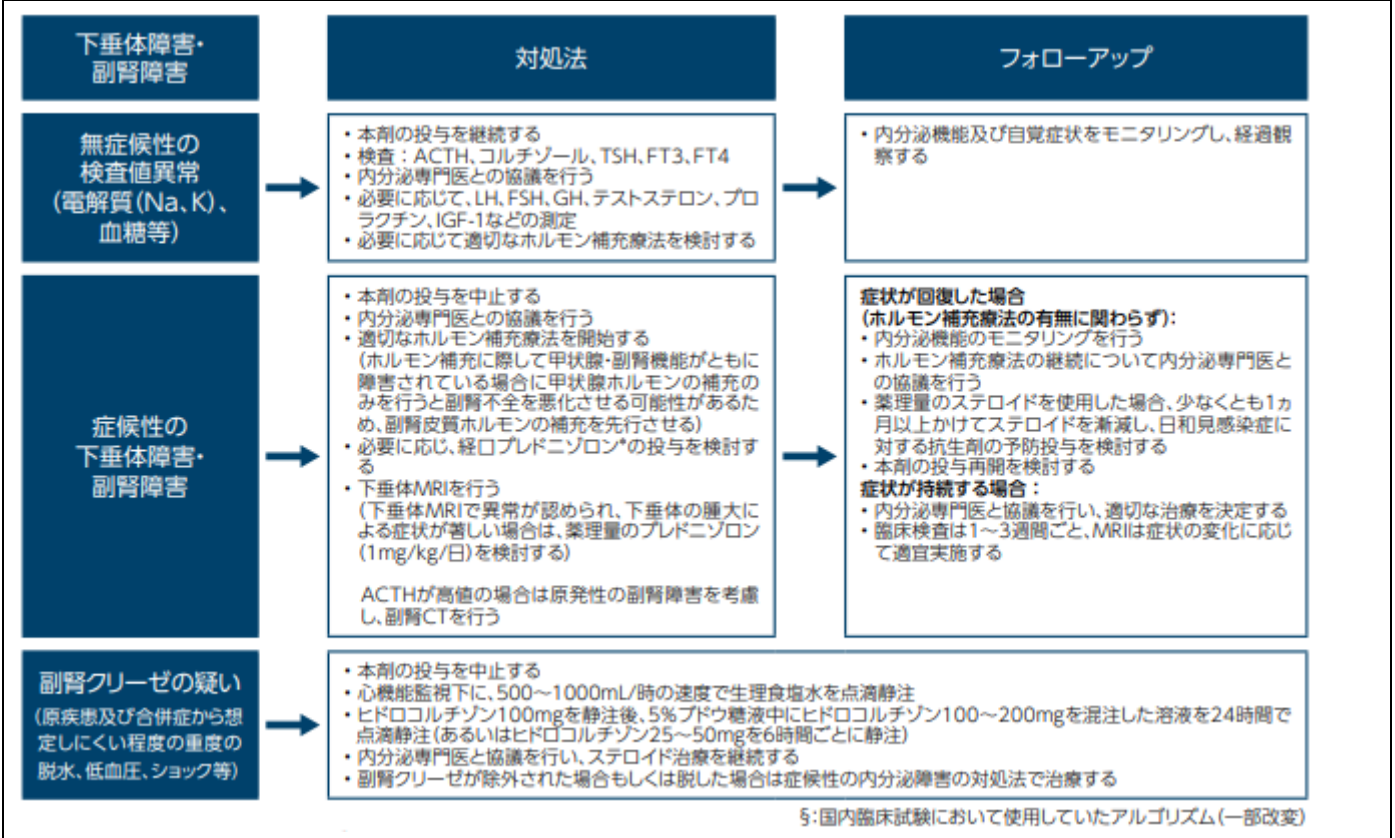
重症筋無力症: 神経内科専門医と連携し適切な処置をご検討ください。必要に応じて、抗コリンエステラーゼ剤の投与、ステロイドの投与、免疫抑制剤の投与、血液浄化療法、免疫グロブリン療法等をご検討ください。呼吸困難がある場合は、必要に応じて挿管をご検討ください。ステロイドの投与時には初期増悪にご注意ください。

心筋炎: 循環器内科専門医と連携し、本剤の中止やステロイド製剤の投与等の適切な処置をご検討ください。また、ステロイド抵抗性例では、大量免疫グロブリン療法等をご検討ください。

筋炎: 神経内科専門医と連携し、必要に応じてステロイド製剤の投与等の適切な処置をご検討ください。

横紋筋融解症: 本剤投与を中止してください。神経内科専門医と連携し、必要に応じてステロイド製剤の投与を行ってください。また、積極的に輸液等の適切な処置を行ってください。

⑬副腎障害、下垂体炎、下垂体機能低下の対処法



●診断

免疫性血小板減少性紫斑病：

本剤の投与後は、紫斑をはじめとする出血症状等の臨床症状や、血小板減少(10万/ μ L未満)に十分注意してください。また、凝固検査が正常であっても、出血の持続により貧血を示すことがあります。

免疫性血小板減少性紫斑病が疑われる場合には、血液一般検査、末梢血液塗抹標本検査及び骨髓検査等の実施もご検討ください。とくに、60歳以上の高齢者や骨髓異形成症候群等が疑われる場合には、骨髓検査の実施を積極的にご検討ください。

溶血性貧血：

貧血、また貧血による症状があらわれた場合には、血液内科専門医と連携し、血液一般検査等により溶血性貧血の一般的基準を満たすことを確認してください(表2)。

1	臨床所見	通常、貧血と黄疸を認め、しばしば脾腫を触知する。ヘモグロビン尿や胆石を伴うことがある。
2	検査所見	①ヘモグロビン濃度低下 ②網赤血球増加 ③血清間接ビリルビン値上昇 ④尿中・便中ウロビリニン体増加 ⑤血清ハプトグロビン値低下 ⑥骨髓赤芽球増加
3	貧血と黄疸を伴うが、溶血を主因としない他の疾患(巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群、赤白血病、先天性赤血球異形成貧血、肝胆道疾患、体質性黄疸等)を除外する。	
4	1、2によって溶血性貧血を疑い、3によって他疾患を除外し、診断の確実性を増す。しかし、溶血性貧血の診断だけでは不十分であり、特異性の高い検査によって病型を確定する。	

表2 溶血性貧血の診断基準(厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班,平成16年度改訂)¹⁴⁾

溶血性貧血の診断基準を満たす症例に対しては、さらに広スペクトル抗血清による直接クームス試験を実施して、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)であるかを確認してください。なお、同種免疫性溶血性貧血(不適合輸血、新生児溶血性疾患)でも陽性となることが知られているため、他の要因を除外して診断する必要があります。

無顆粒球症：

顆粒球がほぼ0あるいは500/ μ L以下で、基本的に赤血球数及び血小板数の減少はありません。

●鑑別診断

免疫性血小板減少性紫斑病：

血小板数が5万/ μ L未満の症例で出血傾向が全くみられない場合や血小板凝集が陽性の場合には、EDTA依存性偽性血小板減少症が疑われます。

全身性エリテマトーデス等の膠原病やリンパ系腫瘍、HIV感染等では、免疫性血小板減少性紫斑病と同様の機序で血小板減少を伴います(二次性免疫性血小板減少性紫斑病)。

●対処法

免疫性血小板減少性紫斑病：

血液内科専門医と連携し、副腎皮質ステロイドの投与等の適切な処置を行ってください。ステロイド抵抗性例にはトロンボポエチン受容体作動薬や免疫抑制剤の使用を考慮してください。なお、緊急時(重篤な出血を認める場合等)は大量免疫グロブリン投与や血小板輸血を考慮してください。

溶血性貧血：

血液検査や臨床症状から溶血性貧血が疑われた場合には、血液内科専門医と連携し、本剤の中止やステロイド投与等の適切な処置を行ってください。

無顆粒球症：

疑わしい医薬品の即時服用中止、また、発熱がみられる場合には細菌学的検査を行い、抗菌薬を十分量用いた感染症の治療を直ちに開始してください。また、血液内科専門医と連携し、必要に応じて顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の使用を考慮してください。

オプジーボによる治療を受ける方へ

10 副腎障害

副腎機能が低下することで血糖値が下がることがあります。急性の場合は意識がうすれるなどの症状が現れることがあります。定期的に血液検査（ACTH、コルチゾールなど）を行います。

よく現れる症状

- からだがだるい
- 意識がうすれる
- 吐き気や嘔吐がある
- 食欲不振
- むかむかする

11 脳炎

脳や脊髄に炎症が起こる病気です。精神障害や意識障害が起こることがあります。

よく現れる症状

- 発熱
- 失神
- 嘔吐
- 精神状態変化
- 体の痛み

12 重度の皮膚障害

皮膚や粘膜など、全身に広がるような重度の皮膚症状が起こることがあります。

よく現れる症状

- 体がだるい
- まぶたや眼の充血
- 発熱
- 粘膜のただれ
- ひどい口内炎
- 全身に赤い斑点や水ぶくれが出る

13 静脈血栓塞栓症

静脈でできた血のかたまりが血流にのって流れて行き、他の場所の血管をふさいでしまう病気です。肺の血管がつまると、呼吸ができなくなることもあります。

よく現れる症状

- 腫れ、むくみ
- 皮膚や唇、手足の爪が青紫色～暗褐色になる
- 意識の低下、胸の痛み、息苦しい

その他の注意を要する副作用

心臓障害	めまい、動悸、脈拍の異常、意識の低下などの症状が現れます。
フォート・小柳・原田症候群	眼の充血、まぶしく感じる、眼痛、視力の低下、かすみがかかったように見える、虫が飛んでいるように見える、頭痛、耳鳴り、めまい、聴力の低下、発熱、吐き気、意識の低下、髪が白くなる、皮膚に白い斑点ができる、眉毛などの全身症状が現れます。

ご注意

オプジーボは治療中に副作用を引き起こす可能性があります。オプジーボによる治療終了後に副作用が現れることもあります。これらの症状に気付いたら、ご自身で対処せず、すぐに主治医もしくは看護師、薬剤師にご相談ください。

オプジーボとは

オプジーボは、「免疫機能へのブレーキ」を解除することで、がん細胞を攻撃するT細胞の働きを維持するお薬です。オプジーボによる治療は、手術による治療が難しい悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌、胃癌及び再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の患者さんが対象となります。

投与方法

オプジーボは、静脈から1時間以上かけて点滴注射で投与します。投与量は、患者さんの治療歴や体重によって決まります。

治療スケジュール

悪性黒色腫の患者さん

オプジーボは投与した次の日から13日間は休薬します。投与日と休薬期間をあわせて14日間を1コースとして、繰り返し投与します。化学療法による治療を受けたことのある患者さんは、投与した次の日から20日間休薬し、投与日と休薬期間をあわせて21日間を1コースとする場合もあります。

非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌の患者さん

オプジーボは投与した次の日から13日間は休薬します。投与日と休薬期間をあわせて14日間を1コースとして、繰り返し投与します。

小野薬品工業株式会社 | プリスル・マイマズ・スワイブ株式会社

⚠ これらの症状が現れたら、すぐに医師、看護師、薬剤師に知らせてください。

2017年9月作成
OPD-F009
OP/2017/015

特に注意を要する副作用

1 間質性肺疾患

空気を取り込む肺胞という器官が炎症を起こす病気です。炎症が進むと、肺胞が硬くなって空気を十分に取り込むことができなくなり、命に危険が及ぶおそれがあります。間質性肺疾患の初期には、酸素をうまく取り込めなくなり、息切れがしたり、息苦しいなど下記の症状が現れることもあります。

間質性肺疾患の初期症状

- 息切れ、息苦しい
- 発熱
- 痰のない乾いた咳（空咳）
- 疲労
- など

2 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症

神経から筋肉への情報の伝達がうまくいかなくなったり、筋肉（心筋を含む）の炎症や融解による筋肉痛や脱力などを生じる病気です。下記の症状の他、症状が急激に悪化し、息がしにくくなることもあります。

よく現れる症状

- 繰り返し運動で疲れやすい
- 筋肉痛がある
- 足、腕に力が入らない
- 吐き気がする
- まぶたが重い
- 動悸がする
- 胸痛がある
- ものが二重に見える
- 赤褐色の尿が出る

3 大腸炎、重度の下痢

下痢や、大腸に炎症が起こる大腸炎を発症することがあります。初期症状は、下痢、排便回数の増加、腹痛、血便です。これらの症状に、発熱を伴う場合もあります。

よく現れる症状

- 下痢（軟便）あるいは排便回数が増えた
- 便に血が混じる、便が黒い、便に粘り気がある
- 腹痛あるいは腹部の圧痛（押すなど圧迫した時に現れる痛み）がある
- 吐き気や嘔吐がある

4 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）

1型糖尿病を発症することがあり、血糖値検査を行うことがあります。インスリン注射による治療が必要になることがあります。急速に進行する場合があります。吐き気や嘔吐が現れた後、数日で意識障害などが現れることもあります。

よく現れる症状

- からだがだるい
- 体重が減る
- のどの渇き
- 水を多く飲む
- 尿の量が増える
- 吐き気や嘔吐がある
- 意識障害

5 免疫性血小板減少性紫斑病

血小板数が減少して、出血しやすくなる病気です。

よく現れる症状

- 鼻血
- 歯ぐきの出血
- 点状や斑状の皮下出血

6 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

血液中の酵素（AST、ALT、ALP、γ-GTP、総ビリルビン値など）の数値が基準値より高くなります。定期的に血液検査を行います。

よく現れる症状

- 皮膚や白目が黄色くなる（黄疸）
- 発熱
- いつもより疲れやすい
- 腹痛
- 吐き気や嘔吐がある

7 甲状腺機能障害

新陳代謝を活発にする甲状腺ホルモンなどを分泌する内分泌器官に炎症を起こして、甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症などの甲状腺機能障害を発症することがあります。これらの障害では、下記の症状が現れることがあります。定期的に甲状腺機能検査を行います。

よく現れる症状

- いつもより疲れやすい
- 脱毛
- 体重増加あるいは体重減少
- 寒気がする
- 便秘
- 行動の変化がある（性欲が減る、いらいらする、物忘れしやすいなど）

8 神経障害

神経に炎症が起こり、感覚や運動に関わる神経が障害される病気です。手足のしびれや痛みなど下記の症状が現れることもあります。

よく現れる症状

- 運動のまひ
- 手足のしびれ
- 感覚のまひ
- 手足の痛み

9 腎障害

腎臓に炎症が起こる腎炎を発症することがあります。定期的に腎機能検査値（クレアチニンなど）の測定を行います。

よく現れる症状

- むくみ
- 発熱
- 血尿
- 貧血
- 尿量が減る、尿が出ない

⚠ これらの症状が現れたら、すぐに医師、看護師、薬剤師に知らせてください。

年 月 日 外来記載者 () / 化学療法室記載者 ()						
患者氏名 () 様 ID ()						
<input type="checkbox"/> バイタルサインチェック						
症状	<input type="checkbox"/> BT () °C	<input type="checkbox"/> 患者日誌記載の有無 (セルフケア状況確認)	記載有 ・ 記載無			
	<input type="checkbox"/> BP (/)					
	<input type="checkbox"/> HR ()					
	<input type="checkbox"/> SpO ₂ (%)					
<input type="checkbox"/> 実施検査チェック						
<input type="checkbox"/> 血液検査 (血液一般 ・ 生化学 ・ 凝固 ・ 免疫/血清学)		<input type="checkbox"/> 尿検査				
<input type="checkbox"/> XP (胸部 ・ 腹部)		<input type="checkbox"/> CT (P ・ E)				
<input type="checkbox"/> その他 ()						
	異常の有無		異常の有無			
<input type="checkbox"/> 呼吸器症状		<input type="checkbox"/> 糖尿病症状				
症状	<input type="checkbox"/> 咳嗽	有 ・ 無	症状			
	<input type="checkbox"/> 呼吸苦	有 ・ 無				
	<input type="checkbox"/> 排痰	有 ・ 無				
	<input type="checkbox"/> 痰の性状 ()					
<input type="checkbox"/> 肺雑音、異常呼吸音	有 ・ 無	検査	<input type="checkbox"/> 血糖値	正 ・ 異 (mg/dl)		
	有の場合、部位・音 ()		<input type="checkbox"/> HbA1c	正 ・ 異 (%)		
検査	<input type="checkbox"/> SpO ₂ (%)	<input type="checkbox"/> 腎機能障害	症状	<input type="checkbox"/> 尿糖	正 ・ 異 (1+ 2+ 3+ 4+)	
	<input type="checkbox"/> KL-6			正 ・ 異 (U/ml)	<input type="checkbox"/> 尿ケトン	正 ・ 異 (1+ 2+ 3+ 4+)
<input type="checkbox"/> 内分泌症状 (甲状腺/下垂体)		検査	検査	<input type="checkbox"/> 腎機能障害	正 ・ 異 (mg/dl)	
検査	<input type="checkbox"/> 倦怠感			有 ・ 無	<input type="checkbox"/> 血尿	有 ・ 無
	<input type="checkbox"/> 抑うつ症状			有 ・ 無	<input type="checkbox"/> 浮腫	有 ・ 無
	<input type="checkbox"/> 食欲不振			有 ・ 無	<input type="checkbox"/> BUN	有 ・ 無
	<input type="checkbox"/> 低血圧	有 ・ 無	<input type="checkbox"/> Cre	正 ・ 異 (mg/dl)		
検査	<input type="checkbox"/> FT3	正 ・ 異 (pg/ml)	症状	<input type="checkbox"/> 尿たんばく	正 ・ 異 (mg/dl)	
	<input type="checkbox"/> FT4	正 ・ 異 (ng/d)		<input type="checkbox"/> 眼障害/皮膚障害		
	<input type="checkbox"/> TSH	正 ・ 異 (μIU/ml)		<input type="checkbox"/> 視覚異常	有 ・ 無	
<input type="checkbox"/> 肝機能障害		検査	症状	<input type="checkbox"/> 筋・神経障害		
検査	<input type="checkbox"/> 黄疸			有 ・ 無	<input type="checkbox"/> 筋肉痛	有 ・ 無
	<input type="checkbox"/> AST (GOT)			正 ・ 異 (U/L)	<input type="checkbox"/> 四肢脱力	有 ・ 無
	<input type="checkbox"/> ALT (GPT)			正 ・ 異 (U/L)	<input type="checkbox"/> 眼瞼下垂	有 ・ 無
	<input type="checkbox"/> LDH			正 ・ 異 (U/L)	<input type="checkbox"/> 構音障害	有 ・ 無
	<input type="checkbox"/> 総ビリルビン	正 ・ 異 (mg/dl)	<input type="checkbox"/> CK	正 ・ 異 (U/L)		
<input type="checkbox"/> 消化器症状 (大腸炎)		<input type="checkbox"/> 特記事項				
症状	<input type="checkbox"/> 下痢	有 ・ 無				
	便回数 () / 日					
	<input type="checkbox"/> 血便	有 ・ 無				
	<input type="checkbox"/> 腹痛	有 ・ 無				
	<input type="checkbox"/> 嘔気	有 ・ 無				
	<input type="checkbox"/> 嘔吐	有 ・ 無				
<input type="checkbox"/> 腹部蠕動音	低下 ・ 正常 ・ 亢進					
<input type="checkbox"/> 炎症所見						
症状	<input type="checkbox"/> 発熱	有 ・ 無				
	<input type="checkbox"/> CRP/赤沈	正 ・ 異 (mg/dl)				
	<input type="checkbox"/> WBC	正 ・ 異 (/μL)				
<input type="checkbox"/> 他科受診の必要性 (必要あり ・ 必要なし)						
<input type="checkbox"/> 診療科 () 科 () 医師 ()						
オプジーボ投与の可否 可 ・ 否 医師サイン () / 確認者サイン ()						