

がん化学療法レジメン登録書

(様式2) 1枚目

登録番号:

がん種/レジメン名				実施区分	適応疾患分類	抗癌剤適応分類	
PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 キイトルーダ療法				点滴静注	日常診療 (治療)	進行・再発・転移癌 1st、2nd、3rd、4th	
1クール 21日/クール				備考 1次治療で用いる場合はPD-L1 陽性細胞 50%以上であることを確認する			
Day	投与順	薬品名 (成分名)	投与量	単位	溶解液・液量	投与時間	投与ルート
1	1	キイトルーダ	200	mg	生理食塩液 100mL	30min	Div.
	※キイトルーダ投与時はインラインフィルターを使用						
	2				生理食塩液 50mL	5min	Div.

【投与開始基準】 ※キイトルーダ非小細胞肺癌の
適正使用ガイドより

項目	基準値及び症状
PS	0, 1
以下の項目に該当する場合、リスクとベネフィットを考慮し投与の可否を判断すること	
自己免疫疾患の合併又は慢性的もしくは再発性の既往歴	間質性肺疾患の合併又は既往歴
間質性肺疾患のリスク因子を有する (60歳以上、既存の肺病変、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、腎障害)	
結核の感染または既往歴	

【投与量の増量基準】

無し

【投与量の減量基準】

無し (減量は行わない)

がん化学療法レジメン登録書

(様式2) 2 枚目

副作用	程度	休薬・中止・再開	詳細
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 なお、4 週間を超えて Grade 1 以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を 3 週間として再開する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。	(様式2) 4 枚目参照
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を中止する。	
大腸炎/下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には本剤を中止する。	(様式2) 5 枚目参照
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。	
肝機能障害	AST(GOT)もしくはALT(GPT)が基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。	(様式2) 8 枚目参照
	・AST(GOT)もしくはALT(GPT)が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST(GOT)又はALT(GPT)が治療開始時に Grade 2 で、かつベースラインから 50%以上の増加が 1 週間以上持続する場合	本剤を中止する。	
腎機能障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。	(様式2) 13 枚目参照
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。	
内分泌障害	・Grade 2 以上の下垂体炎	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。	下垂体機能障害 (様式2) 10 枚目参照 副腎機能障害 (様式2) 11 枚目参照 甲状腺機能障害 (様式2) 9 枚目参照 1 型糖尿病 (様式2) 12 枚目参照
	・症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く)		
	・Grade 3 以上の甲状腺機能障害		
	・Grade 3 以上の高血糖		
	・1 型糖尿病		
Infusion reaction	Grade 2 の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する場合には、投与速度を 50%減速して再開する。	(様式2) 18 枚目参照
	Grade 3 以上の場合又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。	
上記以外の副作用※	・Grade 4 の副作用 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 ・12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合	本剤を中止する。	

※上記以外の副作用

- | | |
|------------------------------|---------------|
| 重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) | (様式2) 6 枚目参照 |
| 神経障害(ギラン・バレー症候群等) | (様式2) 7 枚目参照 |
| 膵炎 | (様式2) 14 枚目参照 |
| 筋炎・横紋筋融解症 | (様式2) 15 枚目参照 |
| 重症筋無力症 | (様式2) 16 枚目参照 |
| 脳炎・髄膜炎 | (様式2) 17 枚目参照 |
| ぶどう膜炎 | (様式2) 19 枚目参照 |
| 心筋炎 | (様式2) 20 枚目参照 |
| 結核 | (様式2) 21 枚目参照 |

間質性肺疾患

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

咳、呼吸困難、発熱、背部下肺野を中心に捻髪音 (fine crackles)

(2) 血液検査所見¹⁾

軽度の炎症反応亢進 (CRP、赤血球沈降速度 (ESR))、好酸球増多、血清KL-6、SP-A、SP-D値の上昇

(3) 呼吸器機能検査¹⁾

拘束性換気障害、肺拡散能の低下

(4) 画像検査所見¹⁾

すりガラス様陰影や浸潤影が主体

参考文献

1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会:薬剤性肺障害の診断・治療の手引き(2012)

対処法

● 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

一般的注意:

間質性肺疾患が疑われる場合は、本剤の投与に関連した間質性肺疾患であることが否定されるまで、以下を参考に適切な管理を行うことが重要です。

原疾患の増悪や感染症といった他の原因の除外に努めつつ、感染に対する治療を並行して行うことを検討してください。**抗菌薬投与のために、副腎皮質ホルモン剤による間質性肺疾患の治療開始が遅延しないよう留意してください。**

肺臓炎の Grade (CTCAE v4.0)	対処方法 (休業 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	・呼吸器専門医へ相談し、必要に応じて休業を検討する。	・画像所見の変化、症状の発現又は酸素需要量の増加を注意深く観察する。
Grade 2 症状がある; 内科的治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	・休業する ^{※1} 。 ・呼吸器専門医に相談する ^{※2} 。 ・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{※3} 。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する ^{※4,5} 。 ・4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。 ・頻回に診察及び画像評価を行い、治療効果と合併症の有無を評価する。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 3 高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 酸素を要する Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する (例: 気管切開/挿管)	・本剤の投与を中止する。 ・入院治療を行う。 ・呼吸器専門医に相談する。 ・気管支鏡検査を実施し、生検または気管支肺胞洗浄を行うことが推奨される。 ・メチルプレドニゾン125mgの静脈内投与後、プレドニゾン1~2mg/kg/日又はデキサメタゾン4mg 4時間ごとの全身投与による治療を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{※3} 。 ・日和見感染予防を行う。

※1: 再投与した患者にGrade 2以上の間質性肺疾患が再発した場合は、本剤の投与を中止する。

※2: 気管支鏡検査、生検/気管支肺胞洗浄実施を検討する。

※3: 間質性肺疾患がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤は少なくとも4週間以上かけて漸減する。

※4: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

※5: Grade 1以下に回復後、投与を再開し間質性肺疾患を再燃・増悪する例も報告されているため投与再開は慎重に検討すること。

大腸炎・重度の下痢

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

- ・持続性または反復性の粘血・血便、腹痛等
- ・食欲低下や全身倦怠感等の全身の症状

(2) 画像検査所見(内視鏡所見)¹⁾

- 軽症：血管透見が消失し、細顆粒状粘膜
- 中等症：易出血性となり、粘血膿性の分泌物付着
- 重症：広範の潰瘍、自然出血、深掘れ潰瘍

参考文献

1) 田中良哉編、病態と治療戦略がみえる 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド、羊土社(2013)

対処法

- 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

一般的注意：

経口的または経静脈的に、十分量の水分と電解質を補充してください。

便培養、クロストリジウム・ディフィシル検査、内視鏡検査などを適宜行い、感染症など他の原因の除外に努めてください。

大腸炎又は下痢の Grade(CTCAE v4.0)	対処方法(休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 大腸炎：症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない 下痢：ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	<ul style="list-style-type: none"> ・休薬なし。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 大腸炎：腹痛；粘液または血液が便に混じる 下痢：ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	<ul style="list-style-type: none"> ・休薬する。 ・対症療法を実施する。 ・消化器専門医への相談を検討する^{*1}。 ・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{*2}。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する^{*3}。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 3 大腸炎：高度の腹痛がある；腸管運動の変化；内科的治療を要する；腹膜刺激症状がある 下痢：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限	<ul style="list-style-type: none"> ・休薬する。 ・腸穿孔を否定するため、単純X線又はCTの実施が推奨される。 ・消化器専門医への相談を検討する^{*1}。 ・メチルプレドニゾン125mgの静脈内投与後、プレドニゾン1~2mg/kg/日又はデキサメタゾン4mg 4時間ごとの全身投与による治療を実施する^{*4}。 ・止瀉薬の投与や絶食補液を検討する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{*2}。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する^{*3}。 ・日和見感染予防を行う。
Grade 4 大腸炎/下痢：生命を脅かす；緊急処置を要する	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の投与を中止する。 ・腸穿孔を否定するため、単純X線又はCTの実施が推奨される。 ・消化器専門医への相談を検討する^{*1}。 ・メチルプレドニゾン125mgの静脈内投与後、プレドニゾン1~2mg/kg/日又はデキサメタゾン4mg 4時間ごとの全身投与による治療を実施する。 ・止瀉薬の投与や絶食補液を検討する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{*2}。 ・日和見感染予防を行う。

※1：下部消化管内視鏡検査の実施を推奨する。

※2：大腸炎・下痢がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤は少なくとも4週間以上かけて漸減する。広範囲及び重度の潰瘍又は出血を伴う下痢の場合は、少なくとも6~8週間以上かけて漸減する。

※3：12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)

臨床症状

- 皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群)¹⁾ :
発熱(38℃以上)を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑、水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害
- 多形紅斑²⁾ : やや隆起する特徴的な環状浮腫性紅斑が四肢伸側の関節部(手背、足背、肘、膝など)に対称性に多発
- 類天疱瘡²⁾ : 破けにくい緊満性の表皮下水疱で、ときに血疱や稜粒腫を併発

参考文献

- 1) 難病情報センター「スティーブンス・ジョンソン症候群」(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4074>)
2) 清水宏著、皮膚病治療情報・皮膚科教科書 あたらしい皮膚科学 第2版、中山書店(2011)

対処法

- 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

皮膚および皮下組織障害の Grade(CTCAE v4.0)	対処方法 (休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	<ul style="list-style-type: none"> ・休薬なし。 ・対症療法を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状の推移を注意深く観察する。
Grade 2 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	<ul style="list-style-type: none"> ・休薬なし。 ・経口のかゆみ止めと併せて外用剤での対症療法を行う^{※1}。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状の推移を注意深く観察する。
Grade 3 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	<ul style="list-style-type: none"> ・休薬する。 ・皮膚科専門医への相談を検討する。 ・確定診断のための生検実施を検討する。 ・プレドニゾン換算1mg/kg/日またはデキサメタゾン4mgによる治療を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{※2}。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する^{※3}。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 4 生命を脅かす; 緊急の処置を要する	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の投与を中止する。 ・皮膚科専門医への相談を検討する。 ・生検実施や臨床皮膚写真の撮影を検討する。 ・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{※2}。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。

※1: 経口のかゆみ止め(ジフェンヒドラミン塩酸塩やヒドロキシジン塩酸塩など)と併せ、副腎皮質ホルモンの外用剤(例えばベタメタゾン0.1%クリームやヒドロコルチゾン1%など)や尿薬含有クリームでの対症療法を行う。また、副腎皮質ホルモン剤の経口投与を検討する。

※2: 皮膚障害がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減療法を開始し、4週間以上継続する。

※3: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

神経障害(ギラン・バレー症候群等)

臨床症状・検査所見

<ギラン・バレー症候群>

(1) 臨床症状¹⁾

- ・ おおむね左右対称に急性に発症する四肢の筋力低下
- ・ 眼球運動障害、顔面神経麻痺、球麻痺等の脳神経障害、感覚障害

(2) 検査所見¹⁾

末梢神経伝導検査：神経伝導速度の低下、遠位潜時の延長、伝導ブロックや時間的分散の出現、F波の出現頻度の低下、複合筋活動電位の低下等

参考文献

1) 田中良哉編. 病態と治療戦略がみえる 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド, 羊土社 (2013)

対処法

- 国内臨床試験で規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

末梢性運動ニューロパチーの Grade (CTCAE v4.0)	対処方法 (休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 (無症候性) 症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	・ 休薬なし。	・ 呼吸困難感を含む症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	・ 休薬する。 ・ 神経内科専門医への相談を検討する ^{※1} 。 ・ プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。	・ 症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{※2} 。 ・ 副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する ^{※3} 。 ・ 必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 3 高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 補助具を要する Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する	・ 本剤の投与を中止する。 ・ 神経内科専門医への相談を検討する ^{※1} 。 ・ プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。	・ 症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{※2} 。 ・ 症状が悪化した場合、他の免疫抑制療法を実施する ^{※4} 。 ・ 必要に応じて日和見感染予防を行う。

- ※1: 確定診断のための生検を検討する。
- ※2: 神経障害がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減療法を開始し、4週間以上継続する。
- ※3: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。
- ※4: 症状が悪化した場合、IVIG(intravenous injection of immunoglobulin; 免疫グロブリン静注)又は他の免疫抑制療法を検討する。また、呼吸困難がある場合は、必要に応じて挿管を検討する。

*免疫グロブリン(静注)の主な効能・効果は以下のとおりです。

【効能・効果】

「低並びに無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)、川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多発性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善、全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)、天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)」

肝機能障害

臨床症状・検査所見

<肝炎>

(1) 臨床症状¹⁾

特異的な臨床症状は存在しないが、倦怠感、悪心・嘔吐、食欲不振、黄疸が認められることがある。

(2) 臨床検査所見¹⁾

- ・ AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)、ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)の上昇
- ・ 抗核抗体(ANA)、抗平滑筋抗体(SMA)等の自己抗体陽性

参考文献

1) 田中良哉編. 病態と治療戦略がみえる 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド, 羊土社(2013)

対処法

- 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

一般的注意:

必要に応じ、肝機能障害の原因を特定するための適切なコンサルテーションや肝生検を検討し、ウイルス感染症や転移性病変など他の原因の除外に努めてください。

肝機能検査値の Grade(CTCAE v4.0)	対処方法 (休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 ASTまたはALTが正常上限値を超えその3倍以下、あるいは総ビリルビン値が正常上限値を超えその1.5倍以下	<ul style="list-style-type: none"> ・ 休薬なし。 ・ 対症療法を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝機能の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 ASTまたはALTが正常上限値の3倍を超え5倍以下、あるいは総ビリルビン値が正常上限値の1.5倍を超え3倍以下	<ul style="list-style-type: none"> ・ 休薬する^{※1}。 ・ プレドニゾン換算0.5~1mg/kg/日による治療を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{※2}。 ・ 副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する^{※3}。 ・ ベースライン値に回復するまで、肝機能検査を頻回に実施する。 ・ 必要に応じて日和見感染の予防を行う。
Grade 3~Grade 4 AST又はALTが正常上限値の5倍を超える、あるいは総ビリルビン値が正常上限値の3倍を超える	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の投与を中止する。 ・ 消化器専門医又は肝臓専門医への相談、肝生検を検討する。 ・ プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{※2}。 ・ 必要に応じて日和見感染の予防を行う。

※1: 肝転移を有する患者で、Grade 2のAST上昇又はALT上昇に対する治療を開始し、かつ、AST又はALTがベースライン時と比較して50%以上高値の状態が1週間以上継続する場合、本剤の投与を中止する。

※2: 肝機能検査がGrade 1またはベースラインまで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤は少なくとも4週間以上かけて漸減する。

※3: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

甲状腺機能障害

臨床症状・検査所見

<甲状腺機能低下症>

(1)臨床症状¹⁾

無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声等

(2)臨床検査所見¹⁾

FT₄低値及びTSH低値～正常あるいは高値

<甲状腺機能亢進症>

(1)臨床症状²⁾

びまん性甲状腺腫大、頻脈、眼球突出、発汗過多、振戦等

(2)臨床検査所見²⁾

TSHが低値、FT₃・FT₄高値、TRAbまたはTSAAbが陽性

(3)画像検査所見²⁾

甲状腺シンチグラフィでびまん性

参考文献

- 1) 日本甲状腺学会. 甲状腺疾患診断ガイドライン2013(2013年6月24日 改訂)
- 2) 森昌朋編. 新しい診断と治療のABC 甲状腺疾患, 最新医学社 2012

対処法

● 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

<甲状腺機能低下症>

甲状腺機能低下症の Grade(CTCAE v4.0)	対処方法 (休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	・休薬なし。	・ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 症状がある; 甲状腺ホルモン補充療法を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	・投与の継続可能 ^{※1} 。 ・甲状腺ホルモン剤による治療を実施する ^{※2} 。 ・内分泌代謝科専門医への相談を検討する。	・ベースライン値に回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値及び血清生化学検査を頻回に実施する。
Grade 3 高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 入院を要する	・休薬する ^{※3,4} 。 ・甲状腺ホルモン剤による治療を実施する ^{※2} 。 ・内分泌代謝科専門医への相談を検討する。	・ベースライン値に回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値及び血清生化学検査を頻回に実施する。
Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する		

- ※1: 甲状腺機能低下症に対する治療により臨床的及び代謝的に安定していれば、投与の継続が可能である。
- ※2: レボチロキシン又はリオチロニン等の甲状腺ホルモン補充療法が推奨される。
- ※3: Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
- ※4: 国内臨床試験時に規定されていた対処法では、甲状腺機能低下症に対する治療により臨床的及び代謝的に安定していれば、投与の継続が可能、としていた。

<甲状腺機能亢進症>

甲状腺機能亢進症の Grade(CTCAE v4.0)	対処方法 (休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	・休薬なし。	・ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 症状がある; 甲状腺抑制治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	・休薬する。 ・非選択的β遮断薬が推奨される。 ・内分泌代謝科専門医への相談を検討する。	・ベースライン値に回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値及び血清生化学検査を頻回に実施する。
Grade 3 高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 入院を要する	・休薬する。 ・感染や敗血症を否定するため、画像検査等を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{※1} 。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する ^{※2} 。
Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する	・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。	

- ※1: 甲状腺機能亢進症がGrade 1まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤は少なくとも4週間以上かけて漸減する。
- ※2: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

下垂体機能障害

臨床症状・検査所見

<下垂体炎>

(1) 臨床症状¹⁾

頭痛、視野障害、乳汁分泌、疲労感、無月経、頻尿、多飲、口渇等

(3) 画像検査所見¹⁾

・下垂体の腫大
・造影剤により強い造影増強効果

(2) 臨床検査所見¹⁾

・血中下垂体前葉ホルモンの1ないし複数の基礎値
または分泌刺激試験における反応性が低い
・中枢性尿崩症に合致する検査所見

参考文献

1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班(主任研究者:大槻ユタカ):間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き「自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き」(平成21年度改訂)

対処法

● 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

内分泌障害の Grade (CTCAE v4.0)	対処方法 (休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	・休薬なし。	・ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	・休薬する。 ・内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ・感染や敗血症を除外するため適切な検査を実施する。	・Grade 1以下に回復した場合には、本剤の投与再開を検討する。 ・ベースライン値に回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値及び血清生化学検査を頻回に実施する。
Grade 3 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	・下垂体画像検査実施を検討する ^{*1} 。 ・プレドニゾン換算40mg/日による治療を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{*2} 。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する ^{*3} 。
Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する		・必要に応じて日和見感染予防を行う。

※1: ガドリニウムを使用したMRIを実施し、下垂体を選択的にスライスすることにより、増大や不均一性を観察することで診断が可能である。
 ※2: 下垂体機能障害がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤は少なくとも4週間以上かけて漸減する。適切なホルモン補充が必要となる場合がある。
 ※3: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

副腎機能障害

臨床症状・検査所見

<原発性副腎機能不全>

(1) 臨床症状¹⁾

易疲労感、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状(悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など)、血圧低下、精神異常(無気力、嗜眠、不安、性格変化)、発熱、低血糖症状、関節痛、色素沈着(歯肉、関節、手掌の皮溝、爪床、乳輪、手術痕などに顕著)

(2) 臨床検査所見¹⁾

早朝コルチゾール値が低値、血中ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)は正常値~高値、CRH(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン)負荷に対する過大反応

(3) 画像検査所見¹⁾

腹部CTでは副腎の萎縮

<続発性副腎機能不全>

(1) 臨床症状¹⁾

易疲労感、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状(悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など)、血圧低下、精神異常(無気力、嗜眠、不安、性格変化)、発熱、低血糖症状、関節痛

(2) 臨床検査所見¹⁾

早朝コルチゾール値が低値、血中ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)は低値~正常値、CRH(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン)負荷に対し無反応もしくは低反応

(3) 画像検査所見¹⁾

MRIにて、下垂体-トルコ鞍上部-視床下部にかけて炎症および占拠性病変の有無の確認

参考文献

1)副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針,日本内分泌学会雑誌(2015)

対処法

- 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

内分泌障害のGrade(CTCAE v4.0)	対処方法(休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	・休薬なし。	・ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	・休薬する。 ・内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ・感染や敗血症を除外するため適切な検査を実施する。	・Grade 1以下に回復した場合には、本剤の投与再開を検討する。 ・ベースライン値に回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値及び血清生化学検査を頻回に実施する。
Grade 3 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	・下垂体画像検査実施を検討する ^{※1} 。 ・プレドニゾン換算40mg/日による治療を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{※2} 。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する ^{※3} 。
Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する		・必要に応じて日和見感染予防を行う。

- ※1: ガドリニウムを使用したMRIを実施し、下垂体を選択的にスライスすることにより、増大や不均一性を観察することで診断が可能である。
- ※2: 副腎機能障害がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤は少なくとも4週間以上かけて漸減する。適切なホルモン補充が必要となる場合がある。
- ※3: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

1 型糖尿病

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

- ・ 高血糖等の代謝異常による症状(口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感)等
- ・ 糖尿病性ケトアシドーシスでは、上記に加えて消化器症状(悪心、嘔吐、腹痛)、脱水、意識障害、Kussmaul大呼吸等

(2) 臨床検査所見¹⁾

血糖値およびHbA1cが糖尿病型(空腹時血糖値126mg/dL以上または随時血糖値200mg/dL以上、HbA1c 6.5%以上)、GAD(グルタミン酸脱炭酸酵素)抗体等の膵島関連自己抗体の陽性率が上昇する(ただし、劇症1型糖尿病では原則として陰性)、血中Cペプチド低値、尿中Cペプチド低値

参考文献

1) 日本糖尿病学会編著、糖尿病治療ガイド2016-2017 p14-22,77-79 文光堂(2016)

対処法

- 国内臨床試験で規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

高血糖のGrade(CTCAE v4.0)	対処方法(休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 空腹時血糖値: 正常上限値を超え、160mg/dL (8.9mmol/L) 以下	・ 休薬する ^{※1} (新規発症の場合)。	・ 血糖値の推移や症状の発現を注意深く観察する。 ・ 休薬後臨床的及び代謝的に安定した場合は、本剤の投与を再開してもよい。
Grade 2 空腹時血糖値: 160mg/dL (8.9mmol/L) を超え、250mg/dL (13.9mmol/L) 以下	・ 休薬する ^{※1} (新規発症の場合)。 ・ インスリン補充療法を検討する。 ・ 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。	・ 血糖値の推移や症状の発現を注意深く観察する。 ・ 休薬後臨床的及び代謝的に安定した場合は、本剤の投与を再開してもよい。
Grade 3~Grade 4 空腹時血糖値: 250mg/dL (13.9mmol/L) を超える、または入院加療を要する(Grade 3)、生命を脅かす(Grade 4)	・ 休薬する ^{※1} 。 ・ 代謝系検査値を評価する ^{※2} 。 ・ インスリン補充療法を検討する。 ・ 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ・ 膵島細胞抗体(ICA) 検査を検討する ^{※3} 。	・ 休薬後臨床的及び代謝的に安定した場合は、本剤の投与を再開してもよい。

※1: 本剤に関連した1型糖尿病を新規に発症した場合、又は、β細胞機能障害に関連するGrade 3~4の高血糖を発症した場合には、本剤を休薬する。

※2: 代謝系検査値として尿中ケトン、グリコヘモグロビン及びC-ペプチド等があげられる。

※3: GAD、IA-2、ZnT8及びインスリン抗体検査を実施してもよい。

- 1型糖尿病(インスリン依存状態)の治療については「糖尿病診療ガイド」¹⁾も参考にしてください。

1) 日本糖尿病学会編著、糖尿病治療ガイド 2016-2017 p32-34 文光堂(2016)

腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

発熱、皮疹、関節痛、悪心・嘔吐、下痢、体重減少(脱水が原因)、側腹部痛等の非特異的なアレルギー症状の後に、尿量減少、浮腫、体重増加(尿量減少による体液量増加が原因)、呼吸困難等

(2) 臨床検査所見¹⁾

尿検査：尿蛋白陽性(多くは1g/日以下)、尿潜血陽性、尿沈渣にて好酸球や白血球円柱あり(赤血球円柱なし)、NAG増加、尿 α_1 -ミクログロブリン増加、尿 β_2 -ミクログロブリン増加

血液検査：BUN増加、Cr増加、電解質異常(高K、低Na血症)、代謝性アシドーシス、白血球数増加、好酸球数増加、RIST増加

(3) 画像検査所見¹⁾

腹部超音波検査や腹部CT等により、急性では両側の腎腫大、慢性では腎萎縮

⁶⁷Ga(ガリウム)シンチグラムで、腎への取り込みの増大

(4) 病理組織所見¹⁾

尿細管上皮の腫大・増生・変性と、上皮内及び周囲への炎症細胞の浸潤。尿細管腔内にはTamm-Horsfall (TH) 蛋白を含む硝子円柱や顆粒円柱が散在。間質も浮腫が強く細胞浸潤は巣状。間質への細胞浸潤、様々な程度の浮腫

参考文献

1)厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性腎炎(尿細管間質性腎炎)」(平成19年)

対処法

- 国内臨床試験時に規定されていた対処法(一部改変)を参考にしてください。

クレアチニン増加のGrade (CTCAE v4.0)	対処方法 (休業 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 クレアチニンがベースライン値の1.5倍以下である	<ul style="list-style-type: none"> ・休業なし。 ・十分な補液を含む対症療法を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 クレアチニンがベースライン値の1.5倍～3倍以下である	<ul style="list-style-type: none"> ・休業する。 ・腎臓専門医への相談を検討する^{※1}。 ・プレドニゾン換算1～2mg/kg/日による治療を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{※2}。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する^{※3}。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 3 クレアチニンがベースライン値の3倍～6倍以下である Grade 4 クレアチニンがベースライン値の6倍超である	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の投与を中止する。 ・腎臓専門医への相談を検討する^{※1}。 ・プレドニゾン換算1～2mg/kg/日による治療を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{※2}。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。

※1: 超音波検査や腎生検の実施を検討する。

※2: 腎機能障害がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤を少なくとも4週間以上かけて漸減する。

※3: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

膵炎

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

腹痛、背部痛、全身倦怠感、黄疸など

(2) 臨床検査所見¹⁾

血中膵酵素、肝胆道系酵素、総ビリルビンの上昇

参考文献

1) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013

対処法

- 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

膵炎の Grade(CTCAE v4.0)	対処方法 (休業 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 —	—	—
Grade 2 酵素の上昇または画像所見のみ	<ul style="list-style-type: none"> ・休業する^{※1}。 ・副腎皮質ホルモン剤の投与を検討する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・検査値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 3 高度の疼痛; 嘔吐; 内科的治療(例: 除痛や栄養の支持)を要する	<ul style="list-style-type: none"> ・休業する。 ・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{※2}。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する^{※3}。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の投与を中止する。 ・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{※2}。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。

※1: 休業し副腎皮質ホルモン剤を使用した場合、Grade 3として対処する。

※2: 膵炎がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減療法を開始し、4週間以上継続する。

※3: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

筋炎・横紋筋融解症

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

全身症状：発熱、全身倦怠感、食欲不振、体重減少、リンパ節腫脹等

筋症状：四肢近位筋を中心とした筋力低下、頸筋や咀嚼筋の筋力低下、頭部の拳上困難や閉口障害、喉頭筋障害による嚥下困難、発声障害、食道横紋筋障害による嚥下困難等

(2) 臨床検査所見¹⁾

- ・ CK、アルドラーゼ、ミオグロビン、AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)、LDH(乳酸脱水素酵素)等の筋系酵素の著明な上昇
- ・ 赤沈亢進、CRPの上昇、高γグロブリン血症
- ・ 抗核抗体は約30%程度に検出

(3) 画像検査所見¹⁾

MRI画像：骨格筋の炎症性浮腫を反映しT2強調で高信号所見

筋電図：低電位及び低振幅等の筋原性の所見

参考文献

1) 田中良哉編. 病態と治療戦略がみえる 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド, 羊土社(2013)

対処法

- 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

筋炎の Grade (CTCAE v4.0)	対処方法 (休業 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 軽度の疼痛	<ul style="list-style-type: none"> ・ 休業なし。 ・ 対症療法を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 検査値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 筋力低下を伴う中等度の疼痛: 身の回り以外の日常生活動作の制限	<ul style="list-style-type: none"> ・ 休業する^{※1}。 ・ 副腎皮質ホルモン剤の投与を検討する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症状の推移を注意深く観察する。
Grade 3 高度の筋力低下を伴う疼痛	<ul style="list-style-type: none"> ・ 休業する。 ・ プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症状が改善したら、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{※2}。 ・ 副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する^{※3}。 ・ 必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 4 身の回り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。 ・ プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症状が改善したら、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する^{※2}。 ・ 必要に応じて日和見感染予防を行う。

※1: 休業し副腎皮質ホルモン剤を使用した場合、Grade 3として対処する。

※2: 筋炎がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤は少なくとも4週間以上かけて漸減する。

※3: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

重症筋無力症

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

眼瞼下垂、眼球運動障害、顔面筋筋力低下、頸筋筋力低下、四肢・体幹筋力低下、嚥下障害、構音障害、呼吸困難、反復運動による症状増悪（易疲労性、休息で一時的に回復）、症状の日内変動（朝が夕方より軽い）

(2) 検査所見¹⁾

エドロホニウム（テンシロン）試験陽性（症状軽快）
筋電図所見：Harvey-Masland試験陽性（waning現象）
血中抗アセチルコリンレセプター抗体陽性

参考文献

1) 難病情報センター「重症筋無力症」(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/272>)

対処法

● 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法（一部改変）を参考にしてください。

末梢性運動ニューロパチーの Grade (CTCAE v4.0)	対処方法 (休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 (無症候性) 症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	・休薬なし。	・検査値の推移や症状の推移を注意深く観察する。
Grade 2 中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	・休薬する。 ・神経内科専門医への相談を検討する ^{※1} 。 ・抗コリンエステラーゼ剤の投与を検討する。 ・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する ^{※3} 。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{※2} 。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する ^{※4} 。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 3 高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 補助具を要する Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する	・本剤の投与を中止する。 ・神経内科専門医への相談を検討する ^{※1} 。 ・抗コリンエステラーゼ剤の投与を検討する。 ・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤による漸減を開始する ^{※2,5} 。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。

※1: 確定診断のための生検を検討する。

※2: 重症筋無力症の症状がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減療法を開始し、4週間以上継続する。

※3: 副腎皮質ホルモン剤による初期増悪に注意すること。

※4: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

※5: 症状が悪化した場合、IVIg(免疫グロブリン静注) 又は他の免疫抑制療法を検討する。
また、呼吸困難がある場合は、必要に応じて挿管を検討する。

*免疫グロブリン(静注)の主な効能・効果は以下のとおりです。

【効能・効果】

「低並びに無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)、川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善、全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)、天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)」

脳炎・髄膜炎

臨床症状・検査所見

〈脳炎〉

(1) 臨床症状¹⁾

意識障害、精神症状・記憶障害などの辺縁系症状、痙攣、高次機能障害

(2) 検査所見¹⁾

MRI拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) : 両側あるいは片側の内側側頭葉に淡いADCの低下を示すDWI高信号病変が出現するが、頻度は14.3%と少ない。

髄液検査: 細胞数、蛋白、IgG、IgG-indexが軽度上昇

〈髄膜炎〉

(1) 臨床症状²⁾

項部硬直・Kernig徴候などの髄膜刺激症状、意識障害

(2) 検査所見²⁾

髄液所見でリンパ球優位の細胞増多を認めることもあるが、多形核白血球優位の細胞増多が認められることもある。

参考文献

- 1) 高橋幸利 他 神経治療学 33:19-26, 2016.
- 2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 無菌性髄膜炎(平成23年3月)厚生労働省 <http://www.pmda.go.jp/files/000143508.pdf>

対処法

- 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

有害事象のGrade (CTCAE v4.0)	対処方法 (休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 軽症; 症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	・休薬なし。	・検査値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	・休薬する ^{※1} 。 ・副腎皮質ホルモン剤の投与を検討する。	・症状の推移を注意深く観察する。
Grade 3 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	・休薬する。 ・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{※2} 。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する ^{※3} 。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 4 生命を脅かす; 緊急の処置を要する	・本剤の投与を中止する。 ・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{※2} 。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。

- ※1: 休薬し副腎皮質ホルモン剤を使用した場合、Grade 3として対処する。
- ※2: 脳炎・髄膜炎がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減療法を開始し、4週間以上継続する。
- ※3: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

Infusion reaction

臨床症状

(1) 自覚症状¹⁾

- 軽 症：くしゃみ、悪心・嘔吐、熱感・疼痛、蕁麻疹、そ
う痒感
- 中等症：顔面蒼白、発汗、冷汗、呼吸困難、顔面浮
腫、声門浮腫、気管支攣縮、咳嗽、喘鳴、強
い嘔吐
- 重 症：脈拍微弱、血圧測定不能、不整脈、痙攣、
高度の喘鳴、泡沫状の喀痰、四肢蒼白、チ
アノーゼ出現、心肺停止

(2) バイタルサイン¹⁾

- 軽 症：血圧低下なし、意識清明
- 中等症：血圧低下あり、収縮期血圧70-80mmHg、意識
障害なし、軽度の気道閉塞症状
- 重 症：意識低下・消失、高度の気道閉塞症状

参考文献

1) 岡元るみ子他編. がん化学療法副作用対策ハンドブック, 羊土社(2013)

対処法

- 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

注入に伴う反応の Grade(CTCAE v4.0)	対処方法 (休業 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 軽度で一過性の反応; 点滴の中断を 要さない; 治療を要さない	・休業なし。	・症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリ ングの頻度を増やす。
Grade 2 治療または点滴の中断が必要。ただし 症状に対する治療(例: 抗ヒスタミン 薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸 液)には速やかに反応する; ≤24時間 の予防的投薬を要する	・本剤の投与を中断する ^{*1} 。 ・静脈内輸液、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗 炎症薬、アセトアミノフェン、麻薬性鎮痛薬等で 適切に処置する。	・症状が投与中断後1時間以内に回復するなら ば、本剤の投与を再開してもよい ^{*2,3,4} 。 ・症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリ ングの頻度を増やす。
Grade 3 遷延(例: 症状に対する治療および/ま たは短時間の点滴中止に対して速や かに反応しない); 一度改善しても再発 する; 続発症により入院を要する	・本剤の投与を中止する。 ・静脈内輸液、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗 炎症薬、アセトアミノフェン、麻薬性鎮痛薬、酸 素吸入、昇圧薬、副腎皮質ホルモン剤、エビネ フリン等で適切に処置する。	・症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリ ングの頻度を増やす。
Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する	・入院治療を行う。	

※1: Infusion reactionの症状が回復するまで投与は中断し、次回投与時に前処置を行う。

※2: Infusion reactionの症状が投与中断後1時間以内に回復した場合、投与は最初の50%の注入速度で再開することが可能である。

※3: 適切な前処置にもかかわらずGrade 2の発現が認められた場合は投与を中止する。

※4: 本剤投与前1.5時間(±30分)に以下の薬剤で前処置を行う。

- ・塩酸ジフェンヒドラミン^{*1}50mg経口投与(又は同等の抗ヒスタミン薬)
- ・アセトアミノフェン^{*2}500~1,000mg経口投与(又は同等の解熱剤)

*1 塩酸ジフェンヒドラミンの効能・効果は以下のとおりです。

【効能・効果】

蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒(湿疹、皮膚炎)、枯草熱、アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、急性鼻炎、春季カタルに伴うそう痒

*2 アセトアミノフェンの効能・効果は以下のとおりです。

【効能・効果】

1.頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、癌による疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、2.急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)の解熱・鎮痛、3.小児科領域における解熱・鎮痛

ぶどう膜炎

臨床症状¹⁾

霧視、飛蚊症、羞明感、視力低下、眼痛、充血等

参考文献

1) 園田康平・後藤浩編. 眼科臨床エキスパート 所見から考えるぶどう膜炎, 医学書院(2013)

対処法

- 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

ぶどう膜炎の Grade(CTCAE v4.0)	対処方法 (休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 症状がない; 臨床所見または検査所見のみ	・休薬なし。	・視力の変化を含む眼科的所見の推移を注意深く観察する。
Grade 2 前部ぶどう膜炎; 内科的治療を要する	・休薬なし。 ・眼科専門医に相談する。 ・局所副腎皮質ホルモン剤治療を行う ^{*1} 。	・局所副腎皮質ホルモン剤による治療後も症状が持続している場合は、投与を中止する。
Grade 3 後部または全ぶどう膜炎	・休薬し、投与の中止を検討する。 ・眼科専門医に相談する。 ・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{*2} 。 ・副腎皮質ホルモンによる治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する ^{*3} 。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 4 罹患眼の失明(0.1以下)	・本剤の投与を中止する。 ・眼科専門医に相談する。 ・プレドニゾン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{*2} 。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。

※1: 1%プレドニゾン酢酸塩懸濁液のような局所副腎皮質ホルモン剤を使用し、虹彩毛様体炎に対する治療を行う。

※2: ぶどう膜炎がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤は少なくとも4週間以上かけて漸減する。

※3: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

心筋炎

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

頻脈、徐脈、不整脈、心音微弱、奔馬調律(Ⅲ音やⅣ音)、心膜摩擦音、収縮期雑音など

・心電図：Ⅰ～Ⅲ度の房室ブロック、心室内伝導障害(QRS幅の拡大)、R波減高、異常Q波、ST-T波の変化、低電位差、期外収縮の多発、上室頻拍、心房細動、洞停止、心室頻拍、心室細動、心静止など

(2) 検査所見¹⁾

・血液生化学検査：CRP上昇、AST、LDH、CK-MB、心筋トロポニンなどの心筋構成蛋白の血中増加

・心エコー図：局所的あるいはびまん性に壁肥厚や壁運動低下がみられ、心腔狭小化や心膜液貯留を認める

・胸部X線：心拡大、肺うっ血像

参考文献

1) 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン(2009年改訂版)(2008年度合同研究班*報告)

* 合同研究班参加学会: 日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本小児循環器学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本心不全学会
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_izumi_h.pdf

対処法

- 国内臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

心筋炎の Grade(CTCAE v4.0)	対処方法 (休業 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 症状はないが、検査値(例: BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド])や心臓の画像検査にて異常がある	・休業なし。	・検査値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 軽度から中等度の活動や労作で症状がある	・休業する ^{※1} 。 ・副腎皮質ホルモン剤の投与を検討する。	・症状の推移を注意深く観察する。
Grade 3 安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症; 治療を要する	・休業する。 ・プレドニゾロン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{※2} 。 ・副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾロン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する ^{※3} 。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する(例: 持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)	・本剤の投与を中止する。 ・プレドニゾロン換算1~2mg/kg/日による治療を実施する。	・症状が改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始する ^{※2} 。 ・必要に応じて日和見感染予防を行う。

※1: 休業し副腎皮質ホルモン剤を使用した場合、Grade 3として対処する。

※2: 心筋炎がGrade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減療法を開始し、4週間以上継続する。

※3: 12週間以内にGrade 1以下に回復しない、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日以下に減量できない場合には、本剤の投与を中止する。

結核

《改訂内容》

改訂後	改訂前																																				
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)-(3)略（変更なし）</p> <p><u>(4)結核の感染又は既往を有する患者〔結核を発症するおそれがある。〔副作用〕の項参照〕</u></p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)-18)略（変更なし）</p> <p><u>19)結核</u> 結核（<u>頻度不明</u>）を発症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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔慎重投与〕の項参照〕</p> <p><u>20)Infusion reaction</u> 略（変更なし）</p> <p>(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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="4">略（変更なし）</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td>流涙増加、 眼乾燥</td> <td>霧視、ぶどう 膜炎、虹彩毛 様体炎、虹彩 炎</td> <td><u>フォークト ・小柳・原 田症候群</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="4">略（変更なし）</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明		略（変更なし）				眼障害		流涙増加、 眼乾燥	霧視、ぶどう 膜炎、虹彩毛 様体炎、虹彩 炎	<u>フォークト ・小柳・原 田症候群</u>		略（変更なし）				<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)-(3)略</p> <p>←追記</p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)-18)略</p> <p>←追記</p> <p><u>19)Infusion reaction</u> 略</p> <p>(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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="3">略</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td>流涙増加、眼乾燥</td> <td>霧視、ぶどう膜炎、 虹彩毛様体炎、虹彩 炎</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">略</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1~10%未満	1%未満		略			眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、 虹彩毛様体炎、虹彩 炎		略		
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明																																	
	略（変更なし）																																				
眼障害		流涙増加、 眼乾燥	霧視、ぶどう 膜炎、虹彩毛 様体炎、虹彩 炎	<u>フォークト ・小柳・原 田症候群</u>																																	
	略（変更なし）																																				
	10%以上	1~10%未満	1%未満																																		
	略																																				
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、 虹彩毛様体炎、虹彩 炎																																		
	略																																				

(部：薬生安通知、 部：自主改訂)

《改訂理由》

慎重投与

結核の感染又は既往を有する患者において、本剤投与後に結核を発症するおそれがあるため、追加しました。

重大な副作用

結核の副作用報告が集積されたことから、追加しました。

その他の副作用

フォークト・小柳・原田症候群の副作用報告が集積されたことから、追加しました。