

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			
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌		点滴静注	日常診療 (治療)	進行・再発・転移癌			
オブジーボ療法				3rd、4th			
1 クールの投与期間		14 日/クール					
		備考: 投与回数制限なし					
		評価の目安は3クール毎					
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	オブジーボ	240	mg	生理食塩液 100mL	30min	Div.
	※オブジーボ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】 ※オブジーボ非小細胞肺癌の適正使用ガイドより
臨床症状を十分に観察し、必要に応じて胸部 X 線検査及び臨床検査を実施するなど観察を十分に行った上で、使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。
また、開始基準を満たさない場合はリスクとベネフィットを考慮した上で投与の可否を判断すること。

項目	基準値及び症状		
PS	0, 1, 2		
白血球	≥2000/ μ L		
好中球	≥1500/ μ L		
血小板	≥100000/ μ L		
ヘモグロビン	≥9.0g/dL		
AST 又は ALT	≤ULN×3		
T-Bil	≤ULN×2		
クレアチニン 又は CLCr	≤1.5mg/dL 又は >45mL/min		
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 (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)			
生ワクチン、弱毒生ワクチン、不活化ワクチンの併用 (接種したワクチンに対する過度な免疫反応が起こる可能性がある)			
臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む)			
高齢者	小児	妊婦	授乳婦
妊娠可能な女性 (適切な避妊法を用いるよう指導すること)			
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 (減量を行わない)

【検査項目】

※オブジーボ悪性胸膜中皮腫の適正使用ガイドより
以下の検査スケジュールに準じて検査を行うこと

国内第II相試験 (ONO-4538-41) の検査スケジュール (一部改変)

項目	スクリーニング期	治療期					治療期終了時 (中止時)
		クール 1		クール 2	クール 3	クール 4以降	
		1	8	1	1	1	
試験日		投与前	投与後				
ウイルス検査	○						
妊娠検査	○	○				△	○
Performance Status	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン/体重	○	○	○	○	○	○	○
胸部X線	○					△	○
12誘導心電図	○	○		○	○	▲	○
臨床検査	○		○	○	○	△	○
免疫学的検査/ホルモン検査	○					△	○
画像診断	○					△	○

△は クール 4, 7, 10, 13, ... (3サイクルごと、治療薬投与前) に実施

▲は クール 10, 18及び26 (治療薬投与前) に実施

ウイルス検査: HIV-1抗体、HIV-2抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体
バイタルサイン: 収縮期血圧/拡張期血圧、脈拍数、経皮的酸素飽和度 (SpO₂)、体温

臨床検査

血液学的検査: 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画 (好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球)、血小板数

血液生化学的検査: アルブミン、ALP、AST (GOT)、ALT (GPT)、総ビリルビン、直接ビリルビン、 γ -GTP、総蛋白、クレアチニン、リパーゼ、アミラーゼ、血糖値、LDH、BUN、尿酸、CK (CPK)、P、Ca、Na、K、Cl

尿検査: 比重、ケトン、蛋白、糖、潜血

免疫学的検査: リウマチ因子 (RA)、C反応性蛋白 (CRP)、抗核抗体 (ANA)、SP-D、KL-6

ホルモン検査: 甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離トリイロドサイロニン (FT3)、遊離サイロキシニン (FT4)

下垂体機能障害: 上記ホルモン検査に加え ACTH、コルチゾールを開始前、開始後定期的に測定 (2019.5 重要な基本的注意、重大な副作用に下垂体機能障害追加)

がん化学療法レジメン登録書

(様式2) 2枚目

【特に注意すべき副作用と対応】 ※オプジーボ悪性胸膜中皮腫の適正使用ガイドより

特に注意すべき副作用	症状、診断、対処法
間質性肺疾患	4 枚目参照
重症筋無力症、筋炎、心筋炎、横紋筋融解症	6 枚目参照
大腸炎、重度の下痢	6 枚目参照
1 型糖尿病	8 枚目参照
免疫性血小板減少性紫斑病	10 枚目参照
肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎	10 枚目参照
甲状腺機能障害	12 枚目参照
神経障害	14 枚目参照
腎障害	15 枚目参照
副腎障害	16 枚目参照
脳炎	17 枚目参照
重度の皮膚障害	18 枚目参照
静脈血栓塞栓症	19 枚目参照
Infusion reaction	19 枚目参照
過度の免疫反応	20 枚目参照
溶血性貧血	21 枚目参照
心臓障害	22 枚目参照
下垂体機能障害	23 枚目参照
結核	24 枚目参照

【副作用の診断と対処法】

●間質性肺疾患

●主な自覚症状

間質性肺疾患：発熱、乾性咳嗽、呼吸苦、息切れ

memo

間質性肺疾患

ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)において、PT(基本語)の間質性肺疾患のLLT(下層語)として、間質性肺疾患、間質性肺炎、間質性肺臓炎、間質性肺線維症、びまん性間質性肺炎、リンパ性間質性肺炎、急性びまん性浸潤性肺疾患、呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患、RB-ILD、慢性間質性肺炎、間質性肺炎増悪、濾胞性細気管支炎がある。

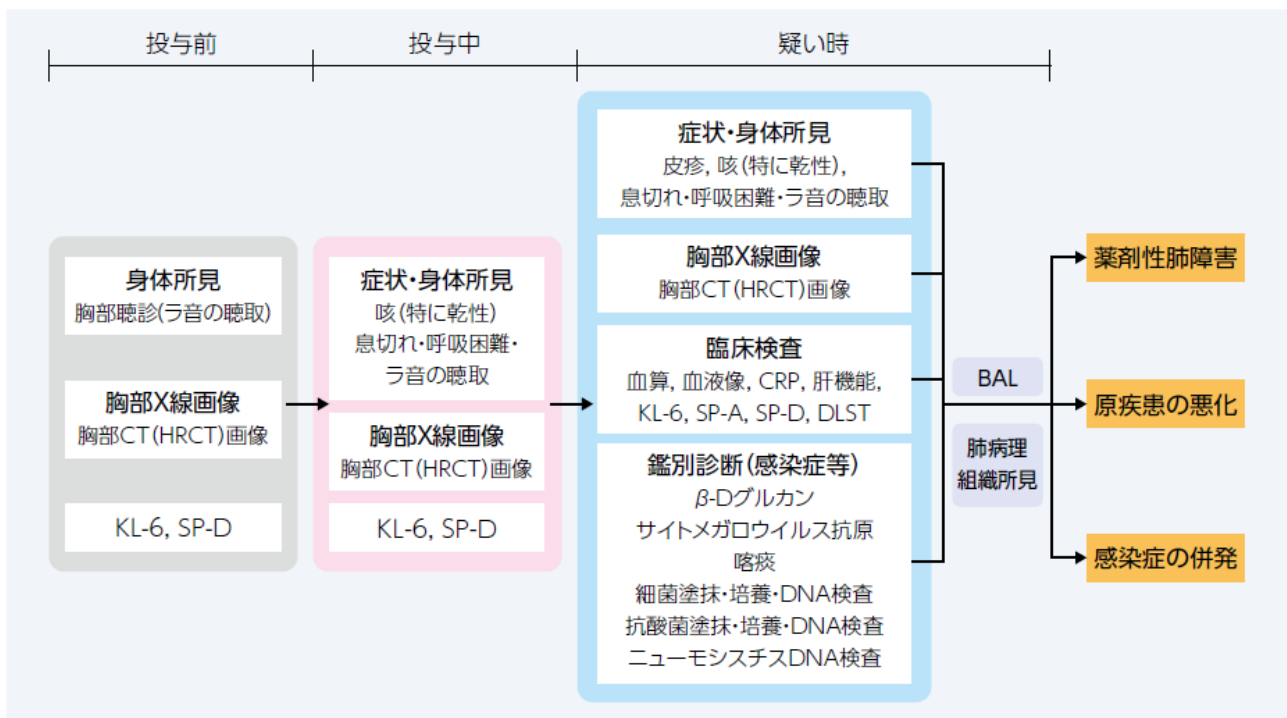
ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver 19.0より

●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⁾

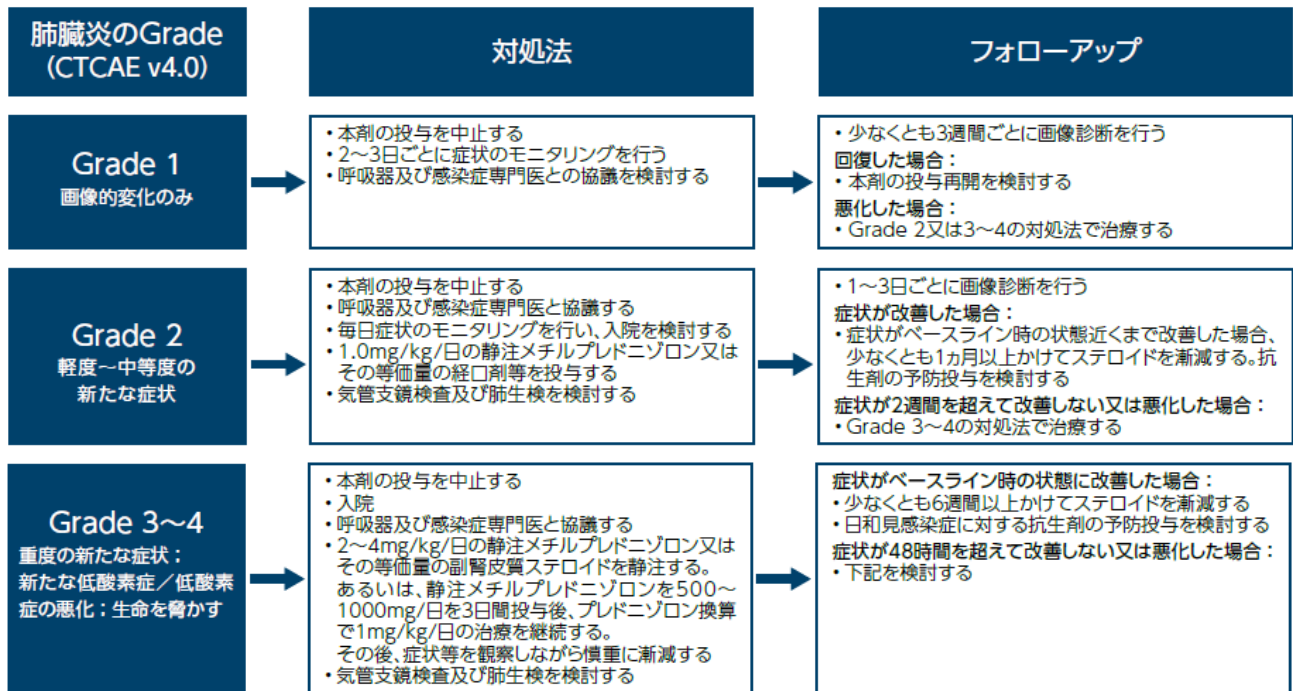


日本呼吸器学会、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き、2012年、株式会社メディカルレビュー社

●対処法

必要に応じて呼吸器専門医と連携し、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。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)をご紹介します。

【参考：肺関連有害事象の対処法アルゴリズム⁵⁾】



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)

ステロイドの投与によっても症状がコントロールできない場合に、治験時のアルゴリズムでは免疫抑制剤(インフリキシマブ^{*1}、シクロホスファミド^{*2}、静注免疫グロブリン(IVIG)^{*3}、ミコフェノール酸モフェチル^{*4}等)の併用が設定されていました。

なお、本剤投与後に発現した間質性肺疾患に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。

※1：インフリキシマブの【効能・効果】は、「既存治療で効果不十分な次の疾患：関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)；中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者、中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限り)」であり、【使用上の注意】慎重投与には「(4)間質性肺炎の既往歴のある患者(間質性肺炎が増悪又は再発することがある。)、重要な基本的注意には(4)間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。」、重大な副作用には「(5)間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β-D グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に関診を行うなど、注意すること。」と記載されています。

※2：シクロホスファミド(注射用)の【効能・効果】は、「1. 次の疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解：多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍 ただし、次の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)、横紋筋肉腫、悪性黒色腫 2. 次の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法) 3. 褐色細胞腫 4. 次の疾患における造血幹細胞移植の前治療：急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患(免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血、Wiskott-Aldrich症候群、Hunter病等) 5. 治療抵抗性の次のリウマチ性疾患：全身性エリテマトーデス、全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患」です。

※3：免疫グロブリン(静注)の主な【効能・効果】は、「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、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)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)、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)、血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り)、水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)」です。

※4：ミコフェノール酸モフェチルの【効能・効果】は、「腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)・次の臓器移植における拒絶反応の抑制：腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植・ループス腎炎」です。

●重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症

●主な自覚症状

重症筋無力症：眼瞼下垂、複視、嚥下障害、構音障害、呼吸困難

心筋炎：悪寒、発熱、頭痛、筋肉痛、倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、胸痛

筋炎：筋力低下、発熱、嚥下障害、呼吸苦、発疹、筋肉痛

横紋筋融解症：筋肉痛、手足のしびれ、筋力低下、赤褐色尿

●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onium(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。

●大腸炎、重度の下痢

●主な自覚症状

下痢、軟便、血便、黒色便、腹痛、腹部の圧痛

●診断

本剤の投与中及び投与後は、持続する腹痛、下痢、血便、タール便等の臨床症状に十分に注意してください。症状が長引く場合は原因の精査のため、CT、内視鏡検査等の実施もご検討ください。

●対処法

必要に応じて消化器専門医と連携し、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。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)をご紹介します。

【参考：胃腸関連有害事象の対処法アルゴリズム[§]】

下痢又は大腸炎のGrade (CTCAE v4.0)	対処法	フォローアップ
Grade 1 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 大腸炎：症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を継続する 対症療法を行う 	<ul style="list-style-type: none"> 症状悪化に対する綿密なモニタリング 悪化した場合に直ちに報告するように患者に伝える 症状が悪化した場合： <ul style="list-style-type: none"> Grade 2又は3~4の対処法で治療する
Grade 2 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 大腸炎：腹痛；粘液又は血液が便に混じる	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する 消化器専門医との協議を行う 便培養、CD toxin、ウイルス(CMV等)等の検査を行い、単純X線又は腹部CT検査等を検討する 対症療法を行う 	症状がGrade 1まで改善した場合： <ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与再開を検討する 症状が5~7日間を超えて持続した場合又は再発した場合： <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する 症状がGrade 1に改善した場合、少なくとも1か月以上かけてステロイドを漸減する 本剤の投与再開を検討する 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する 症状が悪化した場合： <ul style="list-style-type: none"> Grade 3~4の対処法で治療する
Grade 3~4 下痢(Grade 3)：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 大腸炎(Grade 3)：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/大腸炎(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 消化器専門医との協議を行う 便培養、CD toxin、ウイルス(CMV等)等の検査を行い、単純X線又は腹部CT検査等を検討する 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 	症状が改善した場合： <ul style="list-style-type: none"> Grade 1に改善するまでステロイドの使用を継続した後、少なくとも1か月以上かけて漸減する 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3~5日間を超えて持続した場合又は改善後に再発した場合： <ul style="list-style-type: none"> 下記を検討する

§：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)

ステロイドの投与によっても症状がコントロールできない場合に、治験時のアルゴリズムでは免疫抑制剤(インフリキシマブ*15mg/kg)の併用が設定されていました。(注意：インフリキシマブは穿孔又は敗血症の症例へは使用すべきではありません。)

なお、本剤投与後に発現した大腸炎に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。

※1：インフリキシマブの【効能・効果】は、「既存治療で効果不十分な次の疾患；関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、パーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型パーチェット病、神経型パーチェット病、血管型パーチェット病、川崎病の急性期、次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)；中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者、中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)」です。

●1 型糖尿病

●主な自覚症状

糖尿病：倦怠感、体重減少、口渇、多飲、多尿

糖尿病性ケトアシドーシス：意識障害、思考散乱、深大な呼吸(クスマウル呼吸)、手足の振戦、判断力の低下

●診断

本剤の投与中及び投与後は、口渇、悪心、嘔吐等の臨床症状や、血糖値の上昇に十分に注意してください。自覚症状がなく、血糖値測定にて発覚した症例もあります。1型糖尿病が疑われる場合は、速やかにインスリン治療を開始の上、血清Cペプチドや、抗GAD(グルタミン酸脱炭酸酵素)抗体等の膵島関連自己抗体検査、尿ケトン体検査等の実施もご検討ください。

劇症1型糖尿病診断基準 ⁹⁾	参考所見
<p>下記1～3の全ての項目を満たすものを「劇症1型糖尿病」と診断する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る(初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める) 2.初診時の(随時)血糖値$\geq 288\text{mg/dL}$かつHbA1c値$< 8.7\%$*である <small>※劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。</small> 3.発症時の尿中Cペプチド$< 10\mu\text{g/日}$又は空腹時血中Cペプチド$< 0.3\text{ng/mL}$、かつグルカゴン負荷後(又は食後2時間)血中Cペプチド$< 0.5\text{ng/mL}$である 	<p>A)原則としてGAD抗体等の膵島関連自己抗体は陰性である。 B)ケトーシスと判断されるまで原則として1週間以内であるが、1～2週間の症例も存在する。 C)約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素(アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1等)が上昇している。 D)約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状(発熱、咽頭痛等)、消化器症状(上腹部痛、悪心・嘔吐等)を認める。 E)妊娠に関連して発症することがある。 F)HLA <i>DRB1*04:05-DQB1*04:01</i>との関連が明らかにされている。 <small>注)診断基準の第2項目と参考所見Fが変更(追加)になっています。詳しくは糖尿病55:815-820, 2012をご参照ください。</small></p>

表1 劇症1型糖尿病の診断基準

●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

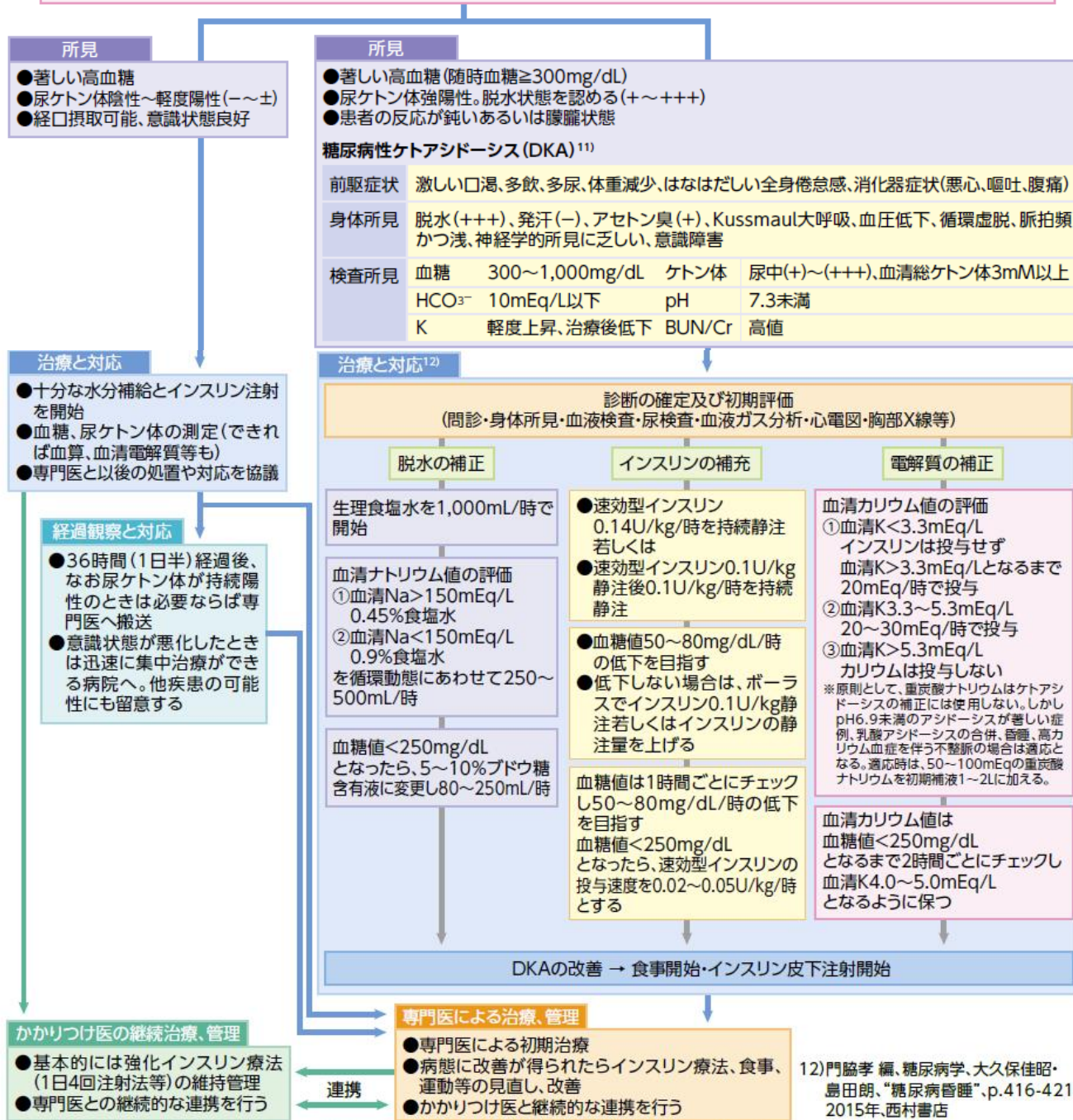


図 1型糖尿病(インスリン依存状態)の治療⁹⁾

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とは血液脳関門の透過性に差異があり、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)

●免疫性血小板減少性紫斑病

●主な自覚症状

皮下出血(点状出血又は紫斑)、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血

●診断

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、血小板減少に十分注意してください。血小板減少の基準は10万/ μL 未満、凝固検査は正常で、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。

●鑑別診断

血小板数が5万/ μL 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的場合には、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

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。

●肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

●主な自覚症状

肝機能障害：全身倦怠感、黄疸、悪心、嘔吐、食欲不振、皮膚そう痒感

肝炎：全身倦怠感、黄疸、悪心、嘔吐、食欲不振

硬化性胆管炎：発熱、腹痛、黄疸、皮膚そう痒感、全身倦怠感、悪心、嘔吐

●診断¹⁷⁾

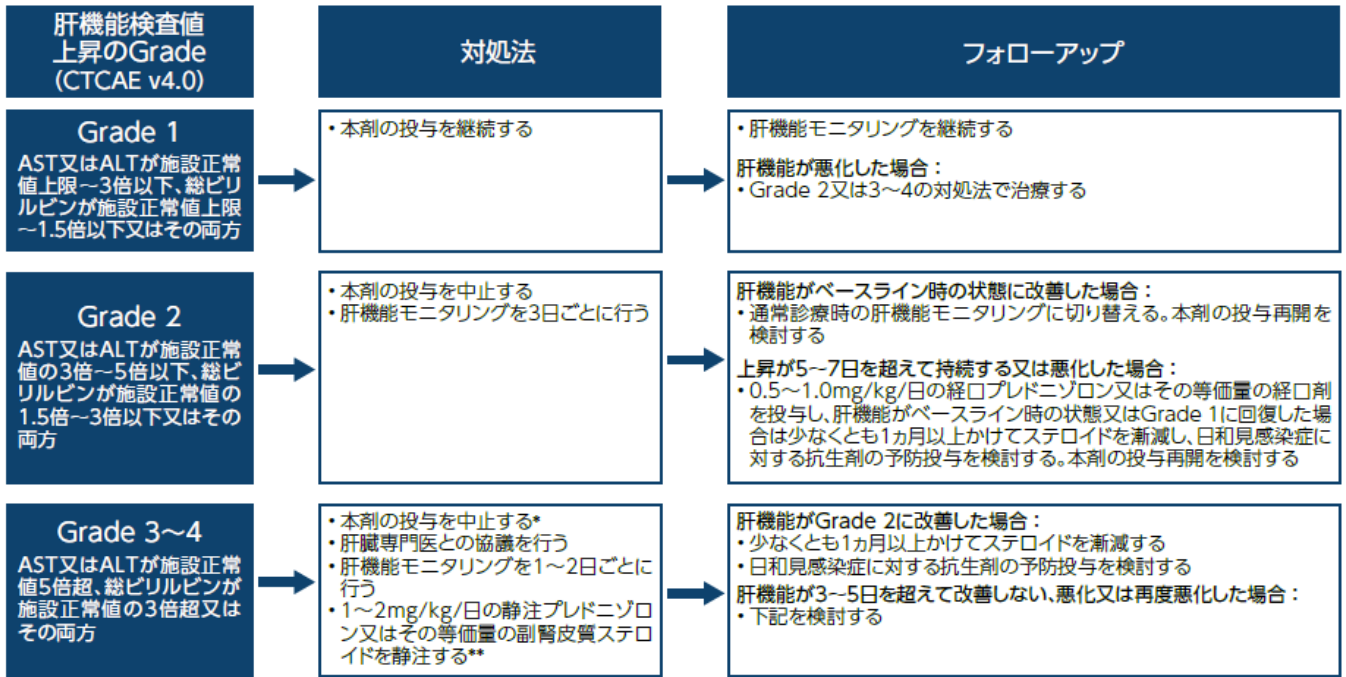
本剤の投与開始前は、毎回、臨床検査値(AST、ALT、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン)を確認してください。肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎が疑われる場合は、速やかに肝臓専門医、消化器専門医と連携してください。ALP、 γ -GTP上昇等、硬化性胆管炎が疑われる場合は、2次検査として腹部エコー、腹部CT、MRCP(磁気共鳴胆膵管造影)、ERCP(内視鏡的逆行性胆膵管造影)等の画像検査を実施してください。肝機能障害、硬化性胆管炎の発現が本剤に関連しない原因(感染症、疾患の進行、併用薬、アルコール等)である場合と、本剤と関連する場合とでは、対処法が全く異なるため、鑑別のための評価又は精密検査が重要です。

参考 ▶ P.65 国際共同第Ⅲ相試験「検査スケジュール」

●対処法

必要に応じて肝臓専門医、消化器専門医と連携し、本剤の投与中止、副腎皮質ステロイド投与等の適切な処置を行ってください。肝機能障害、肝炎について、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)をご紹介します。

【参考：肝関連有害事象の対処法アルゴリズム[§]】



§：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)

*:AST又はALTが施設正常値の8倍以下又は総ビリルビンが施設正常値の5倍以下である場合は、本剤の投与を中止後、肝機能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してもよい。

**：Grade 4の肝炎に対して推奨される開始用量は静注プレドニゾンの2mg/kg/日である。重症例においては、自己免疫性肝炎(AIH)の診療ガイドライン(2016年)も参照すること。

ステロイドの投与によっても症状がコントロールできない場合に、治験時のアルゴリズムでは免疫抑制剤(ミコフェノール酸モフェチル^{*1} 1g 1日2回投与)の併用、それでも3～5日以内に反応が認められない場合は、ガイドラインに従い他の免疫抑制剤の使用の検討が設定されていました。

なお、投与後に発現した肝機能障害に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。

※1：ミコフェノール酸モフェチルの【効能・効果】は、「腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合) ・次の臓器移植における拒絶反応の抑制；腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植・ループス腎炎」です。

●甲状腺機能障害

●主な自覚症状

甲状腺機能低下症：倦怠感、浮腫、寒がり、動作緩慢

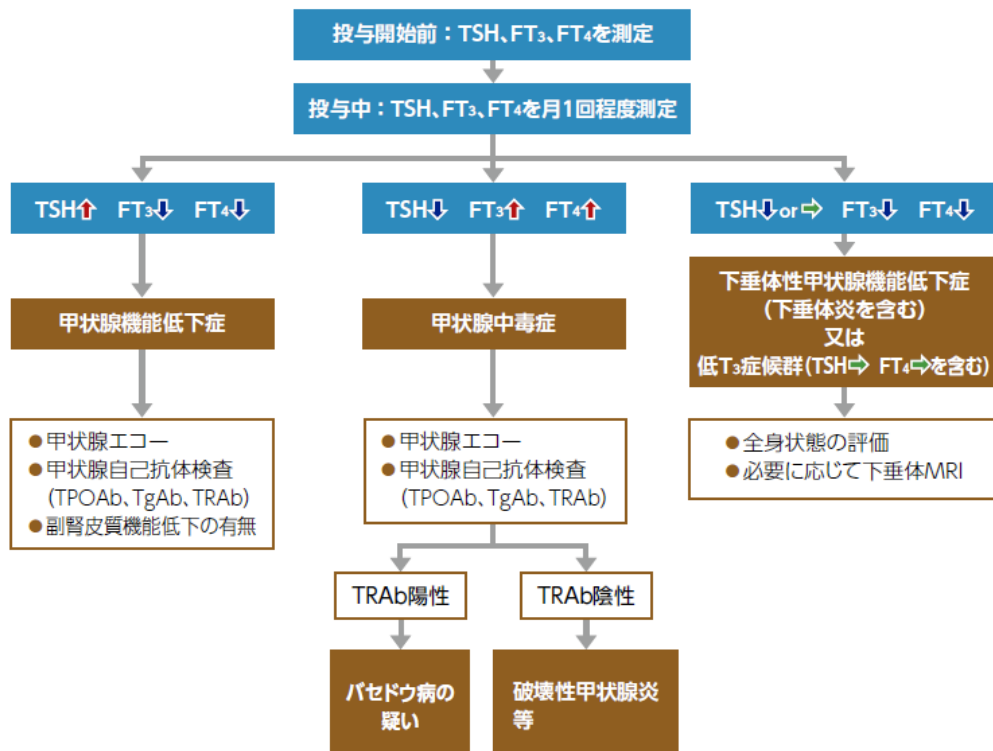
甲状腺機能亢進症：発汗増加、体重減少、眼球突出、甲状腺腫大、動悸、手指の振戦、不眠

●診断

本剤の投与開始前及び投与期間中は、定期的なTSH、FT3、FT4等の測定を実施してください。また、内分泌障害の症例において、副腎機能低下(不全)を併発する場合がありますので、倦怠感等が出現した際には、一般的な血液検査に加えACTH、コルチゾール等を測定してください。

参考 ▶P.65 国際共同第Ⅲ相試験「検査スケジュール」

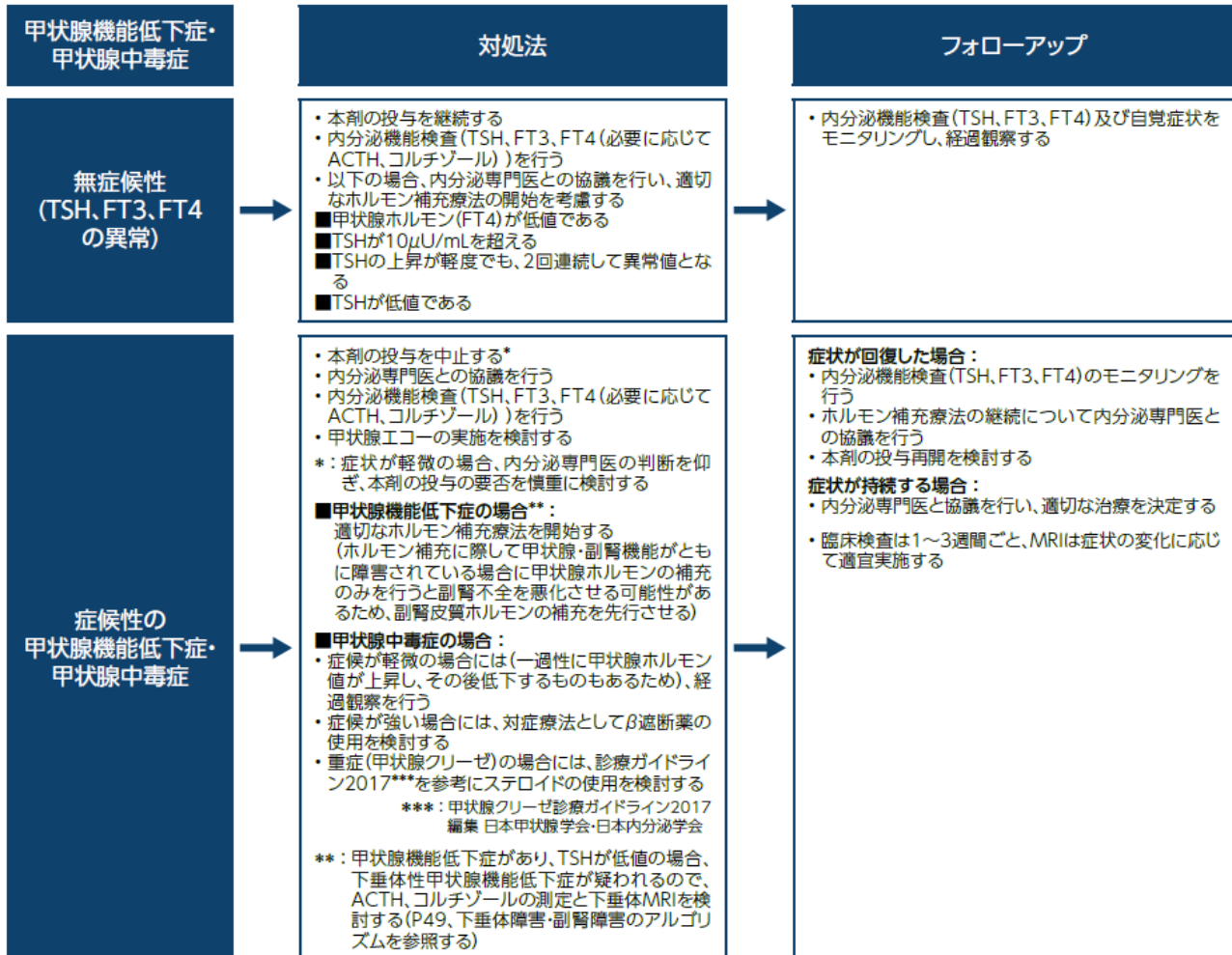
甲状腺機能障害の診断フロー¹⁸⁾



●対処法

必要に応じて内分泌専門医と連携し、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。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)をご紹介します。

【参考：甲状腺機能障害の対処法アルゴリズム[§]】



§：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)

●神経障害

●主な自覚症状

末梢神経障害：運動麻痺、感覚麻痺、手足のしびれ、四肢痛

ギラン・バレー症候群：腹痛、下肢の筋力低下・麻痺、指先のしびれ、下肢遠位部の感覚脱失、歩行困難、下痢

脱髄疾患：麻痺、顔や四肢の異常感覚、視力障害(見えにくい)、思考散乱

●診断

本剤の投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。重篤例においては抗体検査、髄液検査、末梢神経伝導検査をご検討ください。

●対処法

必要に応じて神経内科専門医と連携し、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。重症例においては、呼吸不全や自律神経障害への注意が必要です。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)をご紹介します。

【参考：神経関連有害事象の対処法アルゴリズム[§]】

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： <ul style="list-style-type: none"> 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： <ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与再開を検討する 症状が悪化した場合： <ul style="list-style-type: none"> 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： <ul style="list-style-type: none"> 少なくとも1か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： <ul style="list-style-type: none"> 下記を検討する

§：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)

ステロイドの投与によっても症状がコントロールできない場合に、治験時のアルゴリズムではガイドラインに従い静注免疫グロブリン (IVIg)^{*1}又は他の免疫抑制剤の使用の検討が設定されていました。

なお、本剤投与後に発現した神経障害に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。

※1：免疫グロブリン(静注)の主な【効能・効果】は、「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る)、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、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)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)、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る)、天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る)、水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)」です。

●腎障害

●主な自覚症状

腎不全：浮腫、全身性けいれん、貧血、頭痛、口渇、悪心、食欲不振、尿量減少、無尿、血圧上昇
 尿細管間質性腎炎：関節痛、発熱、頭痛、浮腫、血尿

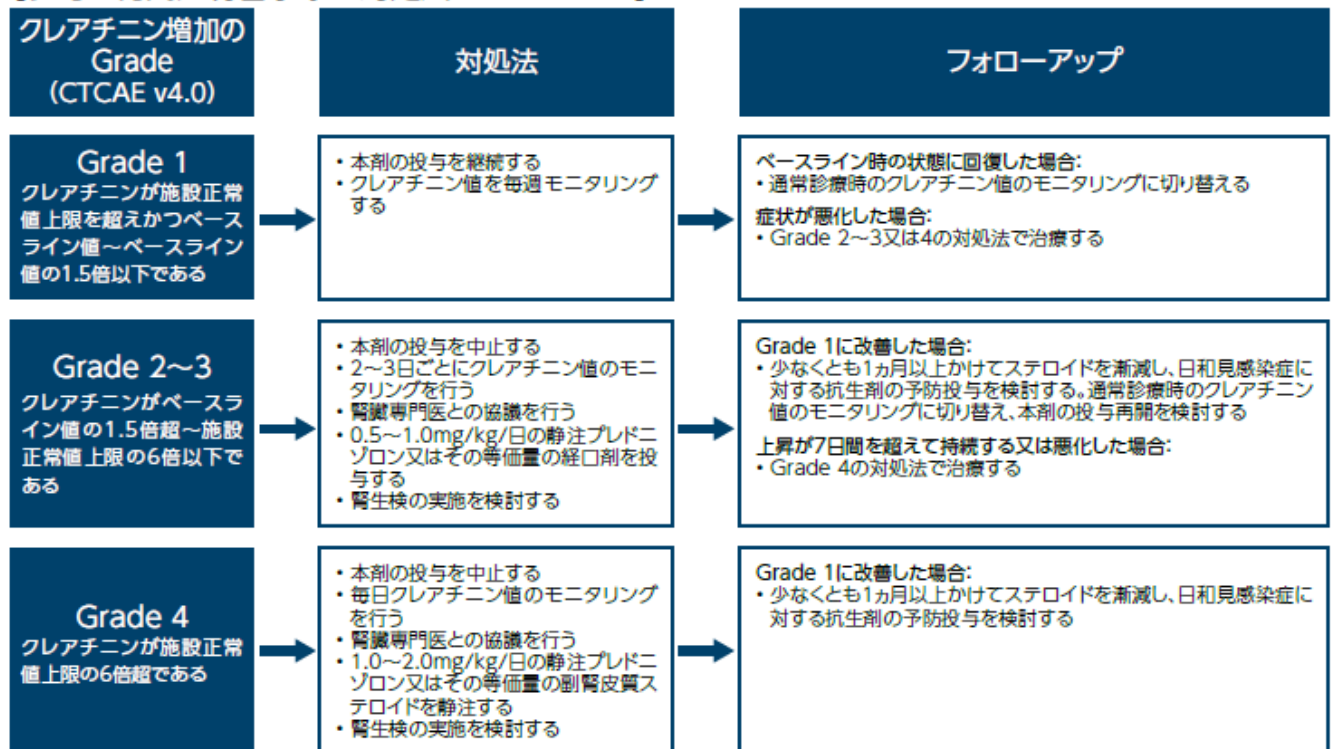
●診断

定期的に腎機能検査値(クレアチニン等)を確認し、患者の状態を十分に観察してください。腎障害の発現が本剤に関連しない原因(感染症、疾患の進行等)である場合と、本剤と関連する場合とでは、対処法が全く異なるため、鑑別のための評価又は精密検査が重要です。

●対処法

必要に応じて腎臓専門医と連携し、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。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)をご紹介します。

【参考：腎関連有害事象の対処法アルゴリズム⁵⁾】



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)

●副腎障害

●主な自覚症状

副腎皮質機能不全：倦怠感、意識障害、思考散乱、嘔吐、悪心、食欲不振、低血圧、判断力の低下

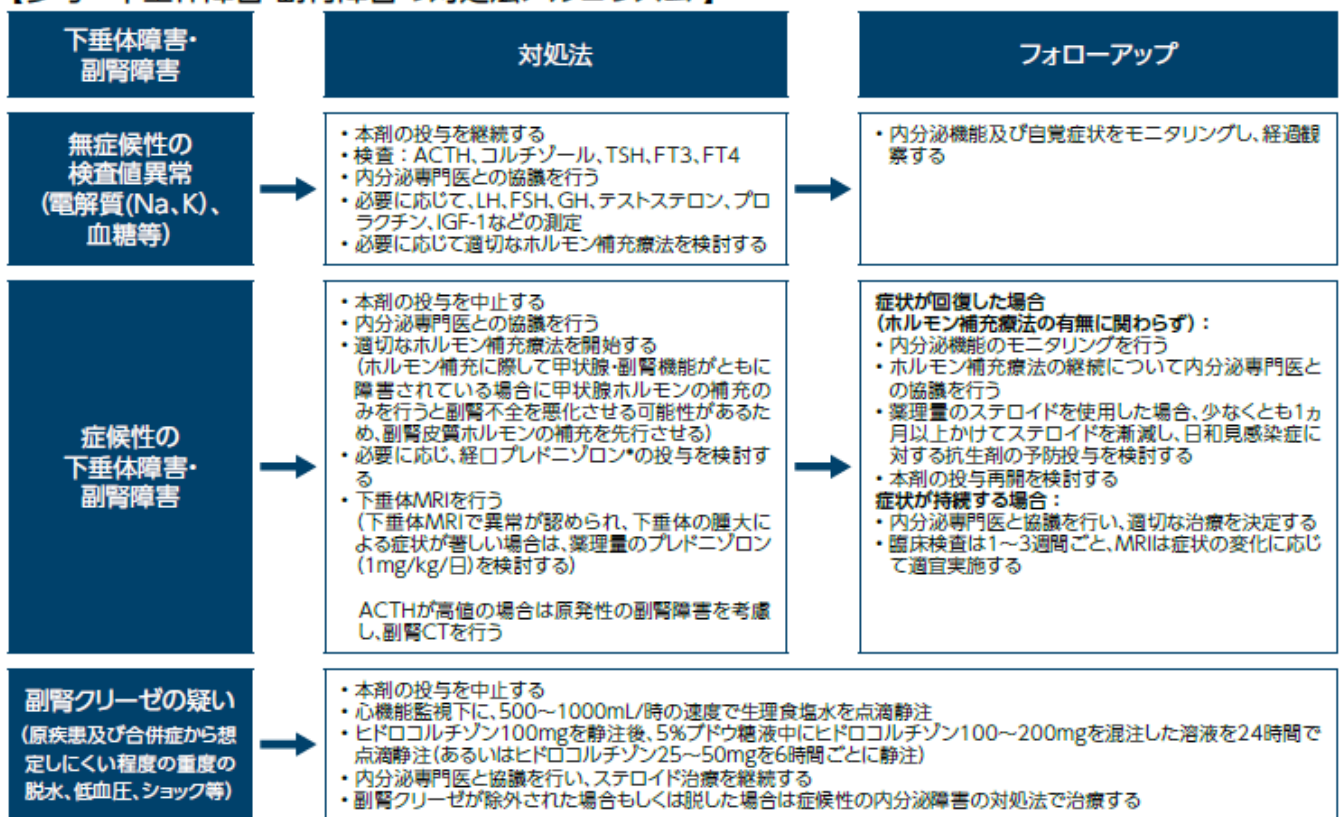
●診断

本剤の投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。倦怠感等が出現した際には、一般的な血液検査に加えACTH、コルチゾール等を測定してください。

●対処法

必要に応じて内分泌専門医と連携し、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。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)をご紹介します。

【参考：下垂体障害・副腎障害の対処法アルゴリズム⁵⁾】



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)

*：日本あるいは米国臨床腫瘍学会のガイドライン等の対処法を参照すること。

●脳炎

●主な自覚症状

錯乱、記憶喪失、失神、精神状態変化、発熱、嘔吐、疼痛

●診断

本剤の投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。脳炎の発現が本剤に関連しない原因(感染症、疾患の進行等)である場合と、本剤に関連する場合とでは、対処法が全く異なるため、臨床像、脳脊髄液、脳波、CT、MRI検査等による鑑別のための評価又は精密検査が重要です。

●対処法

- ・ 神経内科専門医と連携し、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- ・ 必要に応じて気道の確保、栄養の維持等の全身的管理を行ってください。
- ・ けいれん発作、重積にはフェニトイン、ジアゼパム、脳浮腫に対してはグリセロール、副腎皮質ステロイドの投与等をご検討ください。

●重度の皮膚障害

●主な自覚症状

中毒性表皮壊死融解症：倦怠感、関節痛、全身性紅斑と割れやすい水疱、発熱、食欲不振

皮膚粘膜眼症候群：倦怠感、高熱、発熱、眼瞼の発赤腫脹、結膜充血、粘膜のびらん、口内炎、口唇や口腔内のびらん、食欲不振、紅斑、多形紅斑様皮疹、陰部疼痛

多形紅斑：標的状紅斑、水疱、発熱、関節痛

類天疱瘡：浮腫性紅斑と緊満性水疱、粘膜のびらん、口内炎、口唇や口腔内のびらん

●診断

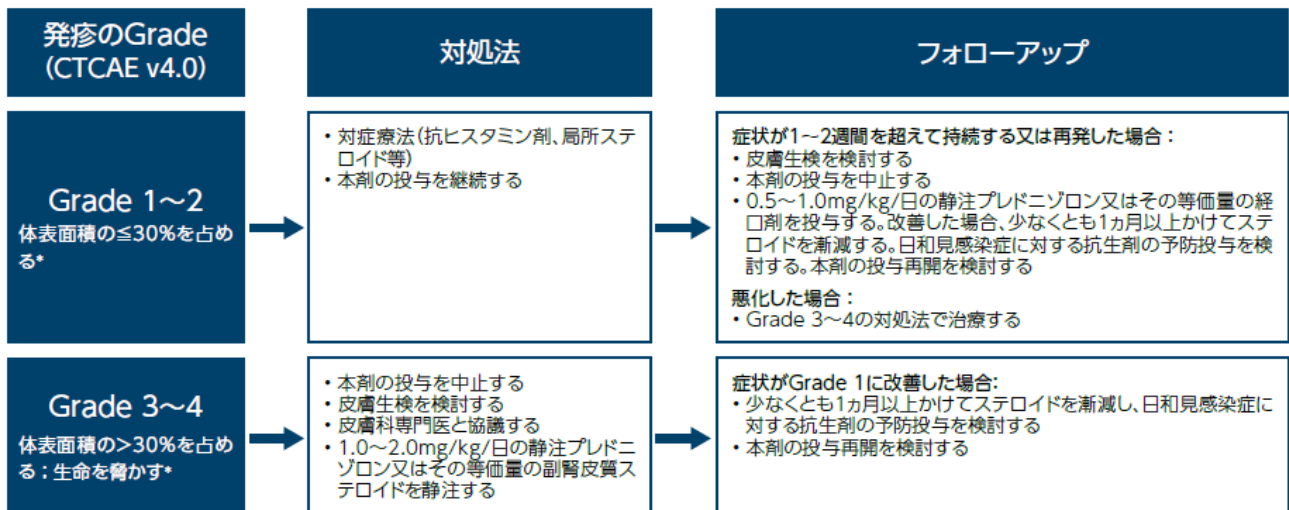
本剤の投与中及び投与後は、患者の状態を十分に観察してください。重症例においては皮膚科専門医と連携し、CRP、白血球数、末梢好酸球数、LDH、CK等の臨床検査の他、必要に応じて皮膚生検の実施をご検討ください。

なお、類天疱瘡を疑う場合、抗BP180抗体等の自己抗体の測定をご検討ください。

●対処法

重度の皮膚障害が発現した場合は本剤の投与を中止して、副腎皮質ステロイドを投与してください。皮膚生検や皮膚科専門医との連携も考慮してください。血漿交換療法や免疫グロブリン大量投与 (IVIG) が必要になる場合もあります。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) をご紹介します。

【参考：皮膚関連有害事象の対処法アルゴリズム[§]】



§：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)

*：用語固有のGrade分類に関しては、CTCAE v4.0を参照。

● 静脈血栓塞栓症

● 主な自覚症状

静脈血栓塞栓症：浮腫、熱感、局所疼痛

深部静脈血栓症：発熱、皮膚や口唇・指趾の爪が青紫色～黒褐色に変色、腫脹、下肢の浮腫

肺塞栓症：発汗、発熱、意識障害、咳嗽、胸痛、呼吸苦

● 診断

本剤の投与中及び投与後は、患者の状態に十分注意してください。Dダイマーや造影CT、動脈血ガス検査、酸素飽和度検査、エコー等の実施もご検討ください。

● 対処法

- ・循環器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。
- ・抗凝固療法、血栓溶解療法、血管内治療法 (IVR)、手術療法等をご検討ください。

● Infusion reaction

● 主な自覚症状

Infusion reaction：呼吸困難、意識障害、眼瞼・口唇・舌の腫脹、発熱、悪寒、嘔吐、咳嗽、めまい、動悸

● 診断

本剤の投与中及び投与後は、バイタルサインを測定するなど、患者の状態に十分注意してください。また、2回目以降の本剤投与時に、初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意してください。

● 対処法¹⁹⁾

異常が認められた場合、まずは注入速度を緩めるか中止し、重症度によって下記の処置を行ってください。

軽症～中等症	注入速度を緩めるか中止しても症状が改善しない場合、解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド等を投与してください。
重症	直ちに投与を中止し、酸素吸入、アドレナリン、気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド、昇圧薬の投与等、適切な処置を行ってください。

海外臨床試験では、Infusion reactionが認められた患者には、次回投与時からアセトアミノフェンやジフェンヒドラミンを本剤投与前に予防的に投与し、必要に応じて副腎皮質ステロイドが投与されました。

●過度の免疫反応

●主な自覚症状

下垂体炎：倦怠感、筋力低下、意識障害、思考散乱、悪心、嘔吐、食欲不振、判断力の低下

眼障害 ぶどう膜炎：眼の充血(特に角膜辺縁部)、羞明、眼痛、視力低下、霧視、飛蚊症

フォークト・小柳・原田症候群：上記のような眼症状の他、頭痛、耳鳴、めまい、聴力低下、発熱、悪心、
髄膜炎、白髪、皮膚の白斑、脱毛等の全身症状

膵炎：悪心、嘔吐、腹痛(胃痛を含む)、背部痛

貪食細胞性組織球症：高熱の持続

サルコイドーシス：咳嗽、痰、呼吸困難、霧視、飛蚊症、各種の皮疹、不整脈、心不全による症状 等

●対処法

鑑別診断は通常の手順に従って行ってください。

発現した過度の免疫反応への対処にあたっては、必要に応じて専門医と連携するなどし、各副作用の対処法を参考に、本剤の中止、副腎皮質ステロイドの投与、ホルモン補充療法等、必要な処置を行ってください。

副腎皮質ステロイドや、免疫抑制剤の投与が考慮される場合、長期にわたる免疫抑制は日和見感染やB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化等のリスクもあります。詳しくはP.61をご参照ください。

*：フォークト・小柳・原田症候群;両眼性の急性ぶどう膜炎、網膜剥離に加え、無菌性髄膜炎、内耳障害による感音性難聴、皮膚や毛髪の色素脱失を伴う疾患で、メラノサイトに対する全身性自己免疫疾患である。しばしば感冒様症状に引き続く急激な視力低下、頭痛、耳鳴、めまい、感音性聴力低下、発疹、悪心、無菌性髄膜炎等が生じる。その後、頭髪や眉毛、睫の色素脱失、白斑、脱毛等もみられる。

●溶血性貧血

●主な自覚症状

貧血：息切れ、動悸、倦怠感、顔色不良、立ちくらみ

黄疸：皮膚や眼球結膜の黄疸、皮膚そう痒感、ヘモグロビン尿

脾腫：腹部や背部の疼痛や腫脹、胃の圧迫感

●診断

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)²²⁾

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。

●対処法

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。

●心臓障害

●主な自覚症状

心房細動：めまい、動悸、労作時の動悸、失神

徐脈：めまい、意識障害、思考散乱、息切れ、脈の不整、徐脈、判断力の低下

心室性期外収縮：意識障害、眼前暗黒感、胸部違和感、動悸、脈の不整

●対処法

鑑別診断は通常の手順に従って行い、本剤の中止も含め適切な処置を行ってください。

●下垂体機能障害

1. 改訂内容 (―: 追記又は変更、＝: 削除)	
改 訂 後	改 訂 前
2019年5月改訂 【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) ～ (2) 省略 (変更なし) (3) 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。異常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)	2019年2月改訂 【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 (1) ～ (2) 省略 (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)
8) 下垂体機能障害 下垂体炎 (0.7%、5.8%)、下垂体機能低下症 (0.2%、0.8%)、副腎皮質刺激ホルモン欠損症 (0.1%、0.1%) 等の下垂体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。	← 追加

2. 改訂理由
<p>厚生労働省医薬・生活衛生局医薬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」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」を改訂致しました。</p> <p>・令和元年5月9日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(3) については、内分泌機能障害である甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害の発現が報告されているが、これらの内分泌機能障害は障害部位により対処法が異なるため、障害部位を適切に鑑別して対処する必要があることから、甲状腺機能障害に下垂体機能障害及び副腎障害を含めて注意喚起することとしたため、記載整備を行いました。</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用、(2) その他の副作用</p> <p>国内市販後において、重篤な「下垂体機能障害」として、Grade 4以上又はコルチゾールが4.0 μg/dL未滿を呈した下垂体機能障害が関連事象も含めて80例集積されたことから、「重大な副作用」に「下垂体機能障害」を追記致しました。また、「その他の副作用」の「1) 単独投与」及び「2) 併用投与」の「内分泌障害」より「下垂体機能低下症」、「下垂体炎」及び「血中コルチコトロピン減少」を削除致しました。</p>

●結核

1. 改訂内容 (__ : 追記)	
改 訂 後	改 訂 前
2019年6月改訂 【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) ～ (3) 省略（変更なし） (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。（「重大な副作用」の項参照）〕 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ～16) 省略（変更なし） 17) 結核 <u>結核（頻度不明*、頻度不明*）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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</u>	2019年5月改訂 【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) ～ (3) 省略 ⇐ 追加 4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ～16) 省略 ⇐ 追加

2. 改訂理由
<p>厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき、〔使用上の注意〕の「慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）」及び「重大な副作用」を改訂致しました。</p> <p>・ 令和元年6月4日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (4) については、結核の既往のある患者へ本剤を投与した際に、結核を発症したとの報告があるため、本剤の投与に際しては結核の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があることから慎重投与に追記致しました。</p> <p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 国内市販後において、重篤な「結核」が10例集積されたことから、「重大な副作用」に「結核」を追記致しました。</p>