

1

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤使用時の 劇症1型糖尿病に関する周知について

1. はじめに

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（以下、「本剤」という。）は、販売名オプジーボ点滴静注20mg、同点滴静注100mgとして、平成26年7月に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売の承認を取得し、同年9月に発売となりました。

本剤による1型糖尿病については、劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病関連の国内症例が集積したことから、平成27年11月に添付文書を改訂し注意喚起を行ったところです。

また、平成27年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果が追加承認され、平成28年2月から包括医療費支払制度の対象外となり、使用患者数の増加が見込まれることから、平成28年1月28日付けにて、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤使用時の劇症1型糖尿病に関する周知について」により改めて注意喚起を行いましたので、その内容と症例の概要についてご紹介します。

2. 劇症1型糖尿病について

1型糖尿病のうち、特に劇症1型糖尿病は、糖尿病症状発現後1週間前後以内にケトアシドーシスに陥るなど、急激に重篤化し、適切な処置をしなければ死亡に至るリスクも想定されるため、早期発見や適切な治療を速やかに行うことが重要です。

そのため、本剤の使用中に急激な血糖値の上昇、もしくは口渴・多飲・多尿・体重減少・全身倦怠感・意識障害などの糖尿病症状の出現を見た際には、劇症1型糖尿病の可能性を考慮し、糖尿病専門医との緊密な連携の下、早急な対処が必要です。また、患者に対しても、劇症1型糖尿病の可能性や、注意すべき症状についてあらかじめ十分に周知しておくことが求められます。

【劇症1型糖尿病診断基準（2012）】（一般社団法人日本糖尿病学会）

下記1～3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

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）血糖値が288mg/dL（16.0mmol/L）以上であり、かつHbA1c値（NGSP）＜8.7%*である。

3. 発症時の尿中Cペプチド<10µg/day, または, 空腹時血清Cペプチド<0.3ng/mLかつ グルカゴン負荷後 (または食後2時間) 血清Cペプチド<0.5ng/mLである。

* : 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。

<参考所見>

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトーシスと診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など) 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, 咽頭痛など), 消化器症状 (上腹部痛, 悪心・嘔吐など) を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が明らかにされている。

3. 1型糖尿病 (劇症1型糖尿病を含む) の発現状況等について

本剤の企業による推定使用患者数は承認から平成28年2月末までにおいて, 3,483人で, 平成27年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果が追加承認されたこと, 平成28年2月から包括医療費支払制度の対象外となったこと, 「根治切除不能な悪性黒色腫」に関する用法・用量の追加承認及び化学療法未治療患者への対象拡大などから, 更に使用患者数の増加が見込まれます。

承認から平成27年11月の添付文書改訂までに1型糖尿病関連の副作用は, 因果関係が不明なものも含め5例報告され, うち因果関係が否定できない症例は4例でした。その後, 使用者数の増加から発生頻度として増加している状況ではないものの, 平成28年2月末までに4例 (情報不足等により因果関係が不明な症例も含む) 報告され, 合計9例 (うち死亡例は無し) 報告されています。

4. 使用上の注意の改訂 (平成27年11月24日改訂)

[副作用] の「重大な副作用」の項に

「1型糖尿病:

1型糖尿病 (劇症1型糖尿病を含む) があらわれ, 糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので, 口渴, 悪心, 嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し, インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。」

を追記する。

5. 関連学会からの周知

平成28年1月21日には公益社団法人日本臨床腫瘍学会より, 抗PD-1抗体, ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤について, 今後の1型糖尿病を含む種々の副作用発現の拡大を防止するため, 適正使用に関するステートメントが発出され, 平成28年1月29日に, 公益社団法人日本臨床腫瘍学会, 一般社団法人日本糖尿病学会両理事長の連名にて, 免疫チェックポイント阻害薬に関連した劇症1型糖尿病の発症について注意喚起の声明が発表されております。

6. 症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用			
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
1	女 70代	悪性黒色腫 (なし)	2 mg/kg 3週ごとに 6サイクル	<p>劇症1型糖尿病, 糖尿病性ケトアシドーシス</p> <p>投与16ヶ月前 鼻腔悪性黒色腫を発症。 投与11ヶ月前 全身多発転移に対し免疫療法(パルス樹状細胞療法)を施行。 投与4ヶ月前 鼻腔原発巣に対し放射線療法を施行。 投与開始日 悪性黒色腫(病期分類:Ⅳ期)に対し, 本剤投与。 治療前の転移臓器は, 肺, 肝臓, リンパ節, 皮膚, 全身皮下, 副腎。 自己免疫疾患の既往, 合併なし。糖尿病の既往なし。 投与21日後 本剤2回目投与。多発皮膚・皮下転移の縮小を認めた。 投与63日後 CTスキャンにて肺・副腎・リンパ節・皮膚・皮下転移巣の 著明な縮小・消失を認めた。本剤4回目投与。 投与105日後 本剤6回目投与。高血糖は認められなかった。 投与112日後 口渇, 食欲低下, 倦怠感が出現。 投与121日後 口渇, 悪心・嘔吐, 倦怠感が強く出現し, 近医受診。 3日ほど前より食欲低下し, 水分摂取のみの状況。 高血糖と著明なケトアシドーシス状態がみられ, 緊急入院。 劇症1型糖尿病と診断され, インスリン持続投与(48単位/日), 補液(生理食塩液)による治療開始。 投与122日後 ケトアシドーシスは改善。 血糖が200mg/dL台になるようコントロール。 投与123日後 食事開始。補液終了。インスリン皮下注(スライディングスケール)とインスリン デグルデク12単位/日に変更。 投与125日後 インスリン リスプロ4-4-4単位とインスリン デグルデク12単位/日に変更し, 血糖200mg/dL台で経過。 投与136日後 退院。退院時, インスリン リスプロ4-4-4単位, インスリン デグルデク4単位/日。 投与273日後 インスリンリスプロ6-6-6単位, インスリン デグルデク8単位/日で, 血糖200mg/dL台で経過観察中。</p>			
臨床検査値							
	投与 105日後	投与 121日後	投与 122日後	投与 123日後	投与 207日後	投与 222日後	投与 302日後
血糖 (mg/dL)	82	571	—	—	291	—	225
HbA1c (%)	—	8.0	—	—	10.9	9.9	7.9
血中Cペプチド (ng/dL)	—	—	—	<0.1	—	<0.1	—
尿中Cペプチド (μg/日)	—	—	—	<0.6	—	—	—
尿糖	(-)	(4+)	—	—	(3+)	—	—
尿中ケトン	—	(3+)	—	—	(-)	—	—
Na (mEq/L)	—	136	135	—	139	—	—
K (mEq/L)	—	5.4	5.54	—	4.4	—	—
Cl (mEq/L)	—	96	108	—	104	—	—
pH	—	7.1	7.418	—	—	—	—
BE (mmol/L)	—	-22.8	-4.3	—	—	—	—
<p><自己抗体関連検査> 下記の自己抗体関連検査項目はすべて陰性および正常 ・隣島関連自己抗体: 抗GAD抗体, インスリン自己抗体 ・抗核抗体: 抗DNA抗体, 抗ss-DNA抗体, 抗ds-DNA抗体, 抗RNP抗体, 抗Sm抗体, 抗Scl-70抗体, 抗Jo-1抗体, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体 ・その他自己抗体: 抗CL-β2GPI複合体抗体, PR3-ANCA (C-ANCA) ・血清補体価: CH50, C3, C4</p>							
併用薬: なし							

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用					
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置					
2	女 60代	悪性黒色腫 (逆流性食道炎, 花粉症)	2 mg/kg 3週ごとに 10サイクル	劇症1型糖尿病 投与5ヶ月前 悪性黒色腫 (原発部位: 膣) を発症。 投与1ヶ月前 悪性腫瘍の切除を施行。 投与開始日 悪性黒色腫に対し, 本剤投与開始。 自己免疫疾患の既往, 合併なし。糖尿病の既往なし。 投与118日後 本剤6回目投与。 食欲低下と高血糖 (387mg/dL) を認めた。 投与121日後 ふらつきと嘔気を訴え救急受診。 糖尿病性ケトアシドーシスで診断基準より劇症1型糖尿病と診断。 生理食塩液, ブドウ糖加酢酸リンゲル液を投与。インスリンヒト静脈内投与 (4U)。インスリンヒト持続注入 (2U/H)。 投与122日後 インスリン グラルギン (12U), インスリン アスパルト (4-4-4-0) 投与開始。 その後, 血糖コントロール目的で糖尿病内科へコンサルト。 投与123日後 気分不快の訴えなく, 眩暈などもなし。 同日, 持続インスリンヒト注射液を終了。 以降, 朝, 昼, 夕, 眠前でコントロール。 高血糖は軽快。 投与126日後 腹部エコー施行。明らかな膵病変所見はなし。 投与127日後 血中Cペプチド: 0.06ng/mL, GAD抗体は陰性。 投与129日後 グルカゴン負荷試験反応なし。 投与139日後 本剤7回目投与。血糖値は基準値範囲内。 投与206日後 本剤10回目投与。1型糖尿病は未回復。					
臨床検査値									
			投与 1日前	投与 118日後	投与 121日後	投与 122日後	投与 123日後	投与 127日後	投与 193日後
HbA1c (%)			—	—	7.6	—	—	—	6.6
血糖 (mg/dL)			232	387	531	165	190	—	204
尿糖			—	—	(4+)	—	—	—	—
尿中ケトン			—	—	(3+)	(-)	—	—	—
血中Cペプチド (ng/mL)			—	—	—	—	—	0.06	—
静脈血ガスpH					7.144	7.296			
<自己抗体関連検査> ・GAD抗体: 陰性									
併用薬: バクロメタゾンジプロピオン酸エステル, ウルソデオキシコール酸, 酪酸菌製剤, カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物, トラネキサム酸, 大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン									

【参 考】

1. ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤使用時の劇症1型糖尿病に関する周知について（平成28年1月28日付け薬生安発0128第1号～第3号）
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：使用上の注意の改訂指示通知（医薬品）
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/revision-of-precautions/0001.html>
3. 公益社団法人日本臨床腫瘍学会：抗PD-1抗体，ニボルマブ（オプジーボ®）の適正な使用について
<http://www.jsmo.or.jp/>
4. 公益社団法人日本臨床腫瘍学会，一般社団法人日本糖尿病学会：免疫チェックポイント阻害薬に関連した劇症1型糖尿病の発症について
<http://www.jsmo.or.jp/>
<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=58>
5. 一般社団法人日本糖尿病学会：日本人1型糖尿病の成因診断，病態，治療に関する調査研究委員会－劇症および急性発症1型糖尿病分科会
http://www.jds.or.jp/modules/study/index.php?content_id=4
6. 小野薬品工業株式会社，ブリストル・マイヤーズ株式会社関連サイト：オプジーボ.jp
<https://www.opdivo.jp/contents/>