

薬 生 安 発 0128 第 1 号
平 成 28 年 1 月 28 日

(別記1) 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
(公 印 省 略)

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（依頼）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございます。

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg 及び同点滴静注 100mg。以下「本剤」という。）による1型糖尿病の副作用については、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。承認以降これまでに1型糖尿病の副作用（劇症1型糖尿病を含む）については因果関係が不明なものも含め7例報告（うち死亡例は無し）され、そのうち平成27年11月以降のものは2例となっています。

一方で、本剤は、平成27年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」への適応が承認され、また、平成28年2月からは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ます。

1型糖尿病のうち、劇症1型糖尿病は、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、もしくは口渇・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。

これを踏まえて、1型糖尿病の副作用について適切に対応がされるよう、あ

らためて注意喚起を行うことといたしました。具体的には、製造販売業者である小野薬品工業株式会社から医療機関宛てに「適正使用のお願い」を配布するとともに、PMDA メディナビで周知することとしております。参考までに、「適正使用のお願い」を添付いたします。

つきましては、貴会会員にも本剤に係る劇症 1 型糖尿病の副作用症例があることを周知いただき、適切な対応がなされるようご協力お願いいたします。

また、本剤は免疫活性化を行う新規作用機序の薬剤であり、厚生労働省としましては、引き続き本剤を含む免疫チェックポイント阻害薬による、過度の免疫反応に起因すると考えられる副作用を含む安全性について注視していきますので、ご協力お願いいたします。

(別記1)

公益社団法人 日本医師会 会長

一般社団法人 日本癌治療学会 理事長

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 理事長

特定非営利活動法人 日本肺癌学会 理事長

一般社団法人 日本呼吸器学会 理事長

一般社団法人 日本内科学会 理事長

公益社団法人 日本皮膚科学会 理事長

一般社団法人 日本皮膚悪性腫瘍学会 理事長

公益社団法人 日本薬剤師会 会長

一般社団法人 日本病院薬剤師会 会長

薬生安発 0128 第 2 号
平成 28 年 1 月 28 日

一般社団法人 日本糖尿病学会 理事長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長

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（依頼）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございます。

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg 及び同点滴静注 100mg。以下「本剤」という。）による 1 型糖尿病の副作用については、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。承認以降これまでに 1 型糖尿病の副作用（劇症 1 型糖尿病を含む）については因果関係が不明なものも含め 7 例報告（うち死亡例は無し）され、そのうち平成 27 年 11 月以降のものは 2 例となっています。

一方で、本剤は、平成 27 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」への適応が承認され、また、平成 28 年 2 月からは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ます。

これを踏まえて、1 型糖尿病の副作用について適切に対応がされるよう、あらためて注意喚起を行うために、関係団体・学会へ別添の通知を发出いたしました。

特に劇症 1 型糖尿病への対応については、糖尿病専門医との速やかな連携が重要であり、当該通知においても、糖尿病専門医との連携について依頼しています。

つきましては、貴学会におかれましては、免疫チェックポイント阻害薬が劇症 1 型糖尿病を含む 1 型糖尿病の原因となりうることをご理解いただくとともに、本剤を使用する医療関係者等からの相談に対し、ご協力いただきますようお願いいたします。

また、本剤は免疫活性化を行う新規作用機序の薬剤であり、厚生労働省としては、引き続き本剤を含む免疫チェックポイント阻害薬による、過度の免疫反応に起因すると考えられる副作用を含む安全性について注視していきますので、ご協力をお願いいたします。

薬生安発 0128 第 3 号
平成 28 年 1 月 28 日

各 { 都道府県
保健所を設置する市
特別区 } 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
(公 印 省 略)

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（依頼）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございます。

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg 及び同点滴静注 100mg。以下「本剤」という。）による 1 型糖尿病の副作用については、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。承認以降これまでに 1 型糖尿病の副作用（劇症 1 型糖尿病を含む）については因果関係が不明なものも含め 7 例報告（うち死亡例は無し）され、そのうち平成 27 年 11 月以降のものは 2 例となっています。

一方で、本剤は、平成 27 年 12 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」への適応が承認され、また、平成 28 年 2 月からは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ます。

1 型糖尿病のうち、劇症 1 型糖尿病は、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、もしくは口渇・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。

これを踏まえて、1 型糖尿病の副作用について適切に対応がされるよう、あ

らためて注意喚起を行うことといたしました。具体的には、製造販売業者である小野薬品工業株式会社から医療機関宛てに「適正使用のお願い」を配布するとともに、PMDA メディナビで周知することとしております。参考までに、「適正使用のお願い」を添付いたします。

つきましては、貴管下の医療機関及び薬局に対して周知をお願いいたします。

また、本剤は免疫活性化を行う新規作用機序の薬剤であり、厚生労働省としては、引き続き本剤を含む免疫チェックポイント阻害薬による、過度の免疫反応に起因すると考えられる副作用を含む安全性について注視していきますので、ご協力をお願いいたします。

オプジーボ®点滴静注 20mg、100mg
適正使用のお願い

オプジーボ®点滴静注 20mg、100mg による 劇症 1 型糖尿病について

オプジーボによる「1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）」については、2015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。承認以降これまでに1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）の副作用については、因果関係が不明なものも含め7例報告（うち死亡例はなし）され、そのうち2015年11月以降のものは2例（裏面症例No.6, 7）となっています。

また、2015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、使用患者数の増加が想定されます。

今般、「劇症1型糖尿病」について適切に対応がなされるように改めて注意喚起を行うことといたしました。

本剤の使用にあたっては、以下の点につきましてご注意ください。

劇症 1 型糖尿病の早期発見、早期治療に努めてください。

- 本剤の投与により「劇症1型糖尿病」があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあります。処置が遅れると致死的な転帰をたどるおそれがあります。
- 劇症1型糖尿病は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するものであるため、血糖値の上昇や以下の症状の発現に十分注意してください。

前駆症状：

- 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）

糖尿病や高血糖の主な自覚症状：

- | | | |
|-------|--------|-------|
| ○口渇 | ○多飲 | ○多尿 |
| ○体重減少 | ○全身倦怠感 | ○意識障害 |

- 上記の症状があらわれた場合には、「劇症1型糖尿病」を疑い、早期に血液検査（血糖等）及び尿検査（尿ケトン体、尿糖等）を行い、早期の診断に努めてください。（裏面の診断基準を参考にしてください。）
- 「劇症1型糖尿病」を含む「1型糖尿病」が疑われる場合は、糖尿病専門医や内分泌専門医と連携し、本剤の投与中止、インスリン製剤の早期投与、アシドーシスの補正等の適切な処置を行ってください。
- 患者又は家族に対し、上記の症状があらわれた場合には直ちに処方医にご連絡いただくようご指導ください。

お問い合わせ先については、裏面をご参照ください。

【症例概要】

2016年1月27日時点で1型糖尿病関連として7例の報告があり、その内訳は劇症1型糖尿病：3件、1型糖尿病：4件、糖尿病性ケトアシドーシス：3件（重複発現例あり）でした。

病態が急激に進行した症例や自覚症状がなく血糖値測定にて発覚した症例も報告されています。

No.	年齢、性別	有害事象名 (発現時期、 本剤の投与、転帰)	臨床検査値	診断時前後の症例経過及び処置
1	50歳代 女性	1型糖尿病 (16回目投与19日後、休業後再開、未回復)	16回目投与19日後 血糖：580mg/dL HbA1c：7.0% 血中C-ペプチド：1.0ng/mL 尿ケトン：+ 抗GAD抗体：1.3以下 抗IAA抗体：0.4以下	16回目投与19日後の本剤投与前、採血にて高血糖を認め、緊急入院となった。自覚症状はなし。急激な血糖上昇及びケトアシドーシスが認められHbA1cも比較的低値であるが、CPR及び膵酵素の値から劇症1型糖尿病の診断には至らなかった。食事療法及びインスリン強化療法を開始し、その後は経過良好であった。内因性インスリン分泌が枯渇していたため、1型糖尿病と診断された。
2	70歳代 女性	糖尿病性ケトアシドーシス (6回目投与16日後、中止、軽快) 劇症1型糖尿病 (6回目投与16日後、中止、未回復)	6回目投与16日後 血糖：571mg/dL HbA1c：8.0% 尿ケトン：3+ 尿糖：4+ 血液ガス [pH：7.1、BE： -22.8mmol/L] 6回目投与18日後 血中C-ペプチド：検出限界以下 抗GAD抗体：陰性 抗IAA抗体：陰性	6回目の本剤投与後、食欲低下、倦怠感が認められた。血糖値は正常。6回目投与7日後、食欲低下、口渇、倦怠感、悪心、嘔吐が認められた。6回目投与16日後、口渇感、嘔気、嘔吐、倦怠感が増悪し、患者の夫（インスリン治療中）の通院先へ救急搬送され、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された。インスリン持続投与及び補液処置を開始した。インスリン分泌能は枯渇しており、入院後の検査で診断基準に則り劇症1型糖尿病と診断された。6回目投与17日後、アシドーシスは改善した。
3	60歳代 女性	劇症1型糖尿病 (5回目投与36日後、継続、未回復)	5回目投与36日後 血糖：450mg/dL HbA1c (NGSP)：5.8% 血中C-ペプチド：0.7ng/mL 尿ケトン：2+ 尿糖：4+ 血液ガス [pH、BEともに正常] 血中総ケトン体：334μmol/L 3-ヒドロキシ酪酸：233μmol/L アセト酢酸：101μmol/L 抗GAD抗体：陰性 5回目投与41日後	5回目の本剤投与後、頸椎に対する放射線治療のため、本剤による治療を一時中断した。5回目投与21日後、放射線治療を実施した。5回目投与36日後、放射線治療後の外来受診にて高血糖が認められた。自覚症状はなし。診断基準に則り劇症1型糖尿病と診断され、入院した。電解質の問題はなく補正の必要はなかったため補液はせず、インスリンも定期的皮下注射で翌日より開始とした。5回目投与37日後、インスリン投与を開始し、血糖コントロールしている。
4	年齢不明 女性	1型糖尿病（不明） 糖尿病性ケトアシドーシス（不明）	不明	全身倦怠感及び体重減少があった。1型糖尿病発症を認めた。糖尿病性ケトアシドーシスを認め、治療のため緊急入院した。
5	60歳代 女性	1型糖尿病 (6回目投与当日、継続、未回復) 劇症1型糖尿病 (6回目投与3日後、継続、未回復)	6回目投与3日後 血糖：531mg/dL HbA1c：7.6% 尿ケトン：3+ 血液ガス [pH：7.144] 6回目投与11日後 血中C-ペプチド：0.06ng/mL 抗GAD抗体：陰性	6回目の本剤投与後、食欲低下、高血糖及びブドウ糖不耐性が認められ入院した。6回目投与3日後、ふらつき、嘔気及び高血糖が認められたため救急受診した。診断基準に則り劇症1型糖尿病と診断された。インスリン投与を開始した。6回目投与8日後、症状は消失し、高血糖は軽快した。
6	60歳代 女性	1型糖尿病 (9回目投与当日、継続、未回復)	9回目投与当日 血糖：539mg/dL HbA1c：6.6% 9回目投与3日後 血中C-ペプチド：0.25ng/mL 尿中C-ペプチド：7μg/日 尿糖：3+ 抗GAD抗体：0.3未満	9回目の本剤投与後、高血糖が認められ入院した。自覚症状はなし。補液とインスリン治療を行った。1型糖尿病が疑われた。
7	年齢不明 女性	糖尿病性ケトアシドーシス (162日目、中止、軽快)	不明	本剤投与開始162日目：糖尿病性ケトアシドーシスを認め、治療のため救急科に入院した。

【診断】

劇症1型糖尿病の診断基準は以下の通りです。

劇症1型糖尿病診断基準*	参考所見
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトアシド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。 初診時の（随時）血糖値$\geq 288\text{mg/dL}$（16.0mmol/L）かつHbA1c値$< 8.7\%$*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。 発症時の尿中C-ペプチド$< 10\mu\text{g/日}$または空腹時血中C-ペプチド$< 0.3\text{ng/mL}$、かつグルカゴン負荷後（または食後2時間）血清C-ペプチド$< 0.5\text{ng/mL}$である。 	<ol style="list-style-type: none"> 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。 ケトアシド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。 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。 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（上腹痛、悪心・嘔吐など）を認める。 妊娠に関連して発症することがある。 HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が明らかにされている。 <p>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。</p>

*引用元：日本糖尿病学会 編・著、糖尿病治療ガイド2014-2015、p.15、2014年、株式会社文光堂より改変

<p>〔製造販売〕 小野薬品工業株式会社 電話：0120-080-340（オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）</p>	<p>〔プロモーション提携〕 ブリistol・マイヤーズ株式会社</p>
--	--