

1型糖尿病

- 検査値（血糖値、尿糖など）及び症状（口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感など）を注意深く観察してください。
- 糖尿病の既往がなく血糖値の異常（空腹時126mg/dL以上又は随時200mg/dL以上）や高血糖症状を認めた場合、あるいは2型糖尿病治療中で血糖コントロールが悪化した場合は、1型糖尿病の発症を疑い、直ちに糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、入院下でインスリン治療を開始するなど、適切な処置を行ってください。
- 劇症1型糖尿病の場合、数日の経過で急激に悪化する場合があります。重篤なケトアシドーシスに陥り、致命的となる可能性がありますので、発症後直ちに治療を開始してください。

発現例数（発現割合）

単独投与時

例数(%)

悪性黒色腫	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)		国際共同臨床試験 (054試験; n=509)		海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	2(0.4)	2(0.4)	1(0.1)	1(0.1)
1型糖尿病	2(0.4)	2(0.4)	5(1.0)	5(1.0)	1(0.1)	1(0.1)
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042試験; n=790)		国際共同臨床試験 (010試験; n=682)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)		
1型糖尿病	0	0	3(0.4)	2(0.3)		
MSI-High固形癌	国際共同臨床試験 (164試験コホートA; n=61)		国際共同臨床試験 (158試験; n=94)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
劇症1型糖尿病	0	0	1(1.1)	1(1.1)		
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)					
	全Grade		Grade 3 以上			
糖尿病性ケトアシドーシス	5(1.0)		5(1.0)			
1型糖尿病	5(1.0)		4(0.8)			
食道癌	国際共同臨床試験 (181試験 CPS≥10かつ扁平上皮癌集団; n=85)					
	全Grade		Grade 3 以上			
1型糖尿病	1(1.2)		1(1.2)			
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)					
	全Grade		Grade 3 以上			
1型糖尿病	1(0.7)		1(0.7)			

問質性肺疾患

大腸炎・
小腸炎・
重度の下痢重度の
皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎

筋炎・
横紋筋融解症

例数(%)

TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	
	全Grade	Grade 3 以上
劇症1型糖尿病	1 (1.0)	1 (1.0)

有害事象名はMedDRA version 25.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

併用投与時

例数(%)

非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (189試験; n=405)		国際共同臨床試験 (407試験; n=278)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
1型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)		国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
1型糖尿病	0	0	2 (0.6)	0
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)			
	全Grade		Grade 3 以上	
1型糖尿病	1 (0.3)		1 (0.3)	
トリプルネガティブ乳癌	国際共同臨床試験 (522試験 術前/術後薬物療法; n=783)		国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
1型糖尿病	4 (0.5)	3 (0.4)	0	0
子宮体癌	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)			
	全Grade		Grade 3 以上	
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)		1 (0.2)	
1型糖尿病	3 (0.7)		3 (0.7)	
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)			
	全Grade		Grade 3 以上	
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.7)		2 (0.7)	

有害事象名はMedDRA version 25.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

劇症1型糖尿病については、002、006、010、024、087及び045試験以外の国内外の臨床試験及び国内外の製造販売後(2017年8月15日時点)において、13例(重篤: 13例)報告されています。

適正使用に
関するお願い本資料に掲載の
臨床試験投与に際しての
注意事項注意を要する
有害事象とその対策Q
&
A参
考

発現時期

単独投与時

1型糖尿病		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
悪性黒色腫	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)	2	141.5[93 - 190]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	5	64[43 - 315]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	2	71.5[37 - 106]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	4	105[31 - 160]
MSI-High固形癌	国際共同臨床試験 (164試験コホートA, 158試験; n=155)	1	148[148 - 148]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	9	243[37 - 370]
食道癌	国際共同臨床試験 (181試験 CPS \geq 10かつ扁平上皮癌集団; n=85)	1	212[212 - 212]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	1	546[546 - 546]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	1	148[148 - 148]

併用投与時

1型糖尿病		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	1	64[64 - 64]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	1	388[388 - 388]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	2	151.5[27 - 276]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	1	126[126 - 126]
トリプルネガティブ乳癌	国際共同臨床試験 (522試験 術前/術後薬物療法; n=783)	4	84.5[22 - 253]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS \geq 10集団; n=219)	0	—
子宮体癌	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	4	324.5[157 - 387]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	2	6.5[5 - 8]

問質性肺疾患

小腸炎・大腸炎・
重度の下痢皮膚の
重度の
障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・
硬化性胆管炎・
肝臓炎・
肝臓炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎

筋炎・
横紋筋融解症

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

- ・ 高血糖などの代謝異常による症状(口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感など)
- ・ 糖尿病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大呼吸など

(2) 臨床検査所見^{1,2)}

- ・ 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高値(劇症1型糖尿病では正常範囲もあり得る)]、GAD(グルタミン酸脱炭酸酵素)抗体などの膵島関連自己抗体が陽性になる場合もある(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
- ・ 糖尿病ケトアシドーシスでは、上記に加えて動脈血液ガス値の異常(pH低下及びHCO₃⁻の低下)、血中総ケトン体上昇、尿中ケトン体陽性

劇症1型糖尿病診断基準¹⁾

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 ≥ 288 mg/dL、かつHbA1c $< 8.7\%$ *。
* : 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。
3. 発症時の尿中Cペプチド $< 10\mu\text{g}/\text{日}$ 、または空腹時血中Cペプチド $< 0.3\text{ng}/\text{mL}$ 、かつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血中Cペプチド $< 0.5\text{ng}/\text{mL}$ 。

(参考所見³⁾)

- 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。

参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編・著、糖尿病治療ガイド2018-2019 文光堂(2018)
- 2) 日本臨床腫瘍学会。がん免疫療法ガイドライン第2版、金原出版(2019)
- 3) 1型糖尿病調査研究委員会 劇症および急性発症1型糖尿病分科会 糖尿病 55: 815-820, 2012

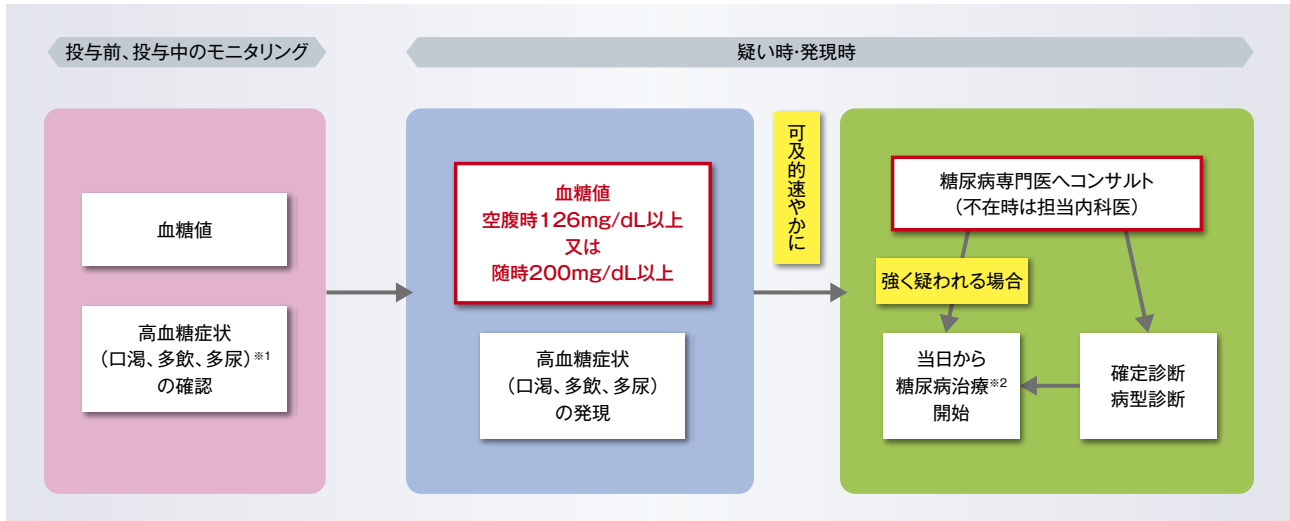
対処法

一般的注意:

糖尿病の既往がなく血糖値の異常(空腹時126mg/dL以上又は随時200mg/dL以上)や高血糖症状を認めた場合、あるいは2型糖尿病治療中で血糖コントロールが悪化した場合*は、1型糖尿病の発症を疑い、直ちに糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、入院下でインスリン治療を開始するなど、適切な処置を行ってください。

*: 2型糖尿病として治療中に免疫チェックポイント阻害薬を投与した場合、病態が変化し、1型糖尿病を発症(合併)することがあります¹⁾。

免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の対応方法²⁾



*1: 患者には、高血糖症状を自覚したら予定来院日でなくても受診または直ちに担当医に連絡するよう指導しておく。

*2: 1型糖尿病と診断されるか、強く疑われれば、当日から糖尿病治療を開始する。免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連の有害事象に対して使用される副腎皮質ホルモン剤は、血糖値を著しく上昇させる危険があるため、1型糖尿病の重症化予防に対して推奨されない。他の副作用抑制のために副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は最大限の注意を払う。

- 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。

1型糖尿病	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
1型糖尿病(新規発症)	・休業する ^{*1} 。	・糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医へ相談する。 ・インスリン補充療法を検討する。	・血糖値の推移や症状の発現を注意深く観察する。

*1: インスリン補充療法により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能(臨床試験時の規定)。

- 1型糖尿病(インスリン依存状態)の治療については「糖尿病治療ガイド」³⁾も参考にしてください。糖尿病ケトアシドーシスが疑われる場合には、糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、以下の初期治療を行ってください。

糖尿病ケトアシドーシスの初期治療³⁾

初期治療は十分な輸液と電解質の補正及びインスリンの適切な投与である。

- ① 体重の変化から脱水の程度を大まかに推定し、直ちに生理食塩水点滴静注(500~1,000mL/時)を開始する。最初の数時間は水分欠乏量により250~500mL/時で輸液し、尿量を見ながら調節する。
- ② 血清カリウムが5.0mEq/L以下のときは輸液によりカリウムを補充し、適切に濃度を維持する。重炭酸塩(HCO₃⁻)によるアシドーシス補正は、pH7.0以上では原則として行わない。
- ③ インスリンは少量持続静注法が原則である。速効型インスリンを0.1単位/kg体重/時の速度でポンプを用いて静脈内持続注入する。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第2版, 金原出版(2019)
- 2) 免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation(2016年5月18日 掲載), 日本糖尿病学会 より作成
- 3) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病治療ガイド2018-2019 文光堂(2018)

間質性肺疾患

大腸炎・
小腸炎・
重度の下痢

重度の
皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・
硬化性胆管炎・
肝炎・

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

腓
炎

筋炎・
横紋筋融解症