

令和2年9月16日

OICI 薬薬連携セミナー ～ここだけは押さえておこう～

免疫チェックポイント阻害薬の副作用で 注意すべきこと

外科的
手術

放射線
療法

抗がん薬
&
分子標的薬

がん免疫療法

地方独立行政法人大阪府立病院機構
大阪国際がんセンター 薬局
清水 克次



Osaka International Cancer Institute

ICI治療 ～入院導入～



医師

- ICI導入の決定・患者説明
- ICI導入クリニカルパスの適応（2泊3日）

薬剤師

- 投与方法・スケジュール・副作用説明
- 自宅での注意事項説明・尿糖測定法教育

看護師

- 投与前の身体所見確認（クリニカルパス）
- 副作用についての患者理解の確認



ICI治療 ～ 外来 ～

看護師

- 問診
- 身体所見確認

医師

- 問診・日誌確認・検査データ確認
- ICI処方

薬剤師

- 検査データ・投与内容確認（処方監査）
- 問診・日誌確認・副作用について患者教育

必要に応じて、
検査等の
実施依頼



ICI指導資料


～副作用症状リスト簡易版～

免疫チェックポイント阻害薬の点滴を受けられる患者さんへ

気になる症状のある方は
スタッフへご相談ください

免疫チェックポイント阻害薬の投与に注意が必要な方
・間質性肺炎と診断されたことがある方
・自己免疫疾患と診断されたことがある方

点滴後に以下のような症状が起こることがあります。



- 空咳
• 38度以上の発熱
• 呼吸がしにくい、息切れが普段より増悪したとき
すぐに連絡してください
- 全身に広がる発疹
• 水ぶくれ
• 粘膜のひどいただれ
(眼の充血や口内炎)
すぐに連絡して下さい
- 下痢が続く
• 腹痛
• 血便
すぐに連絡してください
- 口渇
• 多飲
• 多尿
以上の症状が急に出たとき
すぐに連絡して下さい

連絡先：TEL 06-6945-1181 (代)
日中：主治医 (医師)
夜間・土日祝：当直医
カルテ番号の必要な場合がありますので診察券を手元に準備してからご連絡ください。

Osaka International Cancer Institute
Immuno Checkpoint Inhibitor Proper use Support team



ICIP : irAE対策チーム

(Immuno Checkpoint Inhibitor Proper use Support team)

泌尿器科

頭頸部外科

乳腺・内分泌外科

ICI処方科

呼吸器外科

血液内科
(血液障害)

腫瘍皮膚科
(皮膚障害)

呼吸器内科
(間質性肺炎)

腫瘍内科

薬剤師

看護師

肝胆膵内科
(肝障害)

婦人科

消化器外科

消化管内科
(大腸炎)

内分泌・代謝内科
(内分泌障害)

腫瘍循環器科
(心障害)

神経内科
(神経障害)

腎臓内科
(腎障害)

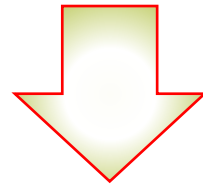
irAEマネジメント科

連携病院



お伝えしたいこと・・・

- ICIによる臨床効果は長期持続する
- ICIは奏功例であっても、継続投与した方が良い
- irAEが出現した患者の方が予後が良い
(しかもirAEの期間が長ければより良い?)



**早期にirAEを発見し、
早期治療に持ち込み、ICIを継続させることが重要**



irAEの重篤化を防ぐために

3つの原則

1. 患者教育

2. 早期発見と早期治療

3. 臓器別アルゴリズムを用いた対処



当センター薬剤師モニタリング項目

□内分泌障害

- TSH : 20 μ U/mL以上になった場合
→ACTH及びコルチゾール測定依頼
- TSH、FT4が共に低値の場合
- 低ナトリウム血症

血清Na値

: 130mEq/l未満

□肝機能障害

- AST、ALTのどちらか一方でも3桁以上



□腎機能障害

- ・ クレアチニン上昇など

□胃腸関連障害

- ・ 下痢発見時

□神経障害時

- ・ 疑い時（CK上昇時など）

□皮膚関連障害

- ・ 全身に広がる発疹
- ・ 水疱形成
- ・ 眼の充血
- ・ 口内炎等の粘膜炎

□間質性肺炎

- ・ 咳等の症状、SpO₂低下時



電子カルテから
irAE症状を抽出



皮膚障害

- **頻度が高く、発現が早期で、程度は軽い（Grade1～2）ことが特徴**
- **ステロイド外用薬等で改善する場合が多い。**
- **しかし、稀ではあるが、Stevens-Johnson症候群や中毒表皮壊死症（TEN）等の重症例も報告されている。
38度以上の高熱、全身倦怠感、食欲低下**
- **当センターでは、全身に広がる発疹、水疱形成、眼の充血、口内炎等の粘膜炎時は、緊急連絡と説明。**
- **悪性黒色腫では、皮疹、特に白斑の出る症例では、予後良好であるとする報告がある。**



間質性肺疾患

- ・発生頻度は低いが、**重篤な症状となり得るため、疑われる場合、早期対応が望ましい。**
- ・臨床症状：
咳嗽（痰を伴わない）、息切れ・呼吸困難（体動時）等
- ・検査所見：
白血球増多、CRP上昇、LDH・KL-6上昇 等
- ・ICI投与早期に多く発現する傾向が認められるが、投与中および投与終了後にも注意が必要。
- ・がん種により発生頻度が異なるとの指摘もある。
- ・**ICIの投与歴がある患者に分子標的治療薬を投与する場合、発現リスクが高い可能性が指摘されている。**
- ・当センターでは、**急激に出現、悪化する空咳、息切れ・呼吸困難感、発熱時は、緊急連絡と説明**



肝障害

- ・抗PD-1/PD-L1抗体薬、抗CTLA-4抗体薬ともに**5%未満**で認められ、Grade 3以上の重篤なものは約1%で認められる。
- ・ICIを投与する際には、肝機能（AST、ALT、T-Bil等）を定期的にモニタリングする必要がある。
- ・自覚症状：**全身倦怠感、黄疸、悪心・嘔吐、食欲不振、皮膚そう痒感**
- ・検査所見：**AST・ALT増加、 γ -GTP増加、ALP増加**
- ・当センターでは、**AST、ALTのどちらか一方でも3桁以上時コンサルト**



下痢、大腸炎

- **頻度は比較的高く、腸穿孔による死亡例も報告されている。**
- **ロペラミド塩酸塩のような止痢薬で対処をすると、適切な治療開始が遅れ、重症化することがあり、止痢薬の投与は注意が必要。**
- **ICIと殺細胞性抗がん薬との併用時は、特に注意が必要。**
- **主な自覚症状：**
便異常（下痢、軟便、血便等）、頻回の下痢、腹痛、発熱、便失禁、腹部の圧痛



内分泌障害

① 甲状腺機能異常症

- ・ **最も頻度が高く**、壊性甲状腺炎に伴って甲状腺中毒症を経由して甲状腺機能低下症に至る場合や、発症当初から甲状腺機能低下症を呈する場合がある。
- ・ ICI投与開始前および投与期間中は、定期的な**TSH**、FT3、FT4などの測定を実施する。
- ・ 必要に応じて**ホルモン補充療法**を行う。
- ・ **補充療法で、コントロールが可能で、多くはICIの投与継続が可能です。**
- ・ 身体症状：
全身倦怠感、易疲労感、浮腫、体重増加、耐寒能低下、便秘、抑うつ
- ・ 臨床検査値：
TSH ↑、FT3・FT4 ↓



内分泌障害

②下垂体機能低下症

- ・抗PD-1/PD-L1抗体薬よりも抗CTLA-4抗体薬によって高頻度に出現する。
- ・ホルモン補充療法で、症状は速やかに改善するが、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌低下は不可逆的であることが多いと言われている。
- ・身体症状：
全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、意識障害（低血糖や低Na血症による）、低血圧



内分泌障害

③副腎皮質機能低下症

- ・症状として**易疲労感**、**食欲不振**、**無気力**、**体重減少**、**消化器症状**（**悪心**、**嘔吐**、**下痢**、**腹痛**）といった**非特異的**症状が見られる。
 - ・**低Na血症**（ $\leq 130\text{mEq/L}$ ）、**低血糖**等を併せて認める場合、**早朝空腹時にACTH、コルチゾールの測定**を行う。
 - ・**副腎機能低下症が完成すると不可逆になることが多いため、長期に補充療法が必要になることが多い**と言われている。
 - ・**コルチゾール欠乏による倦怠感**、**易疲労感**、**食欲不振**、**低血糖**、**低Na血症による意識障害**、**消化器症状**が見られる。
- ※コルチゾール補充中に、急にオーダーがなくなれば疑義紹介対象



劇症1型糖尿病

- ・ 高血糖症状あり(体がだるい、のどの渇き)
- ・ ケトアシドーシス(意識低下、判断力低下)
- ・ 空腹時126mg/dL以上、あるいは随時200mg/dL以上
- ・ **随時血糖値288mg/dL 以上 and
HbA1c値(NGSP) <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

- ・ **尿糖2+以上**
- ・ 尿中Cペプチド <10 µg/day
or 空腹時血清Cペプチド <0.3 ng/mL
and 食後2時間血清Cペプチド <0.5 ng/mL



irAEの治療薬の主役はsteroid！

irAE		主な治療薬
皮膚障害		ステロイド外用剤、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、プレドニゾン
間質性肺疾患		メチルプレドニゾン
肝・胆・膵障害		メチルプレドニゾン
下痢 [*] ・大腸炎		プレドニゾン
内分泌障害	下垂体機能障害	ヒドロコルチゾン、ホルモン補充
	副腎機能障害・副腎不全	ヒドロコルチゾン
	甲状腺機能障害	甲状腺ホルモン
糖尿病		インスリン補充、補液、電解質補正
腎障害		プレドニゾン
神経障害・筋障害		プレドニゾン

※ロペラミド塩酸塩などの止痢薬は、適切な治療を遅らせる懸念があるため、安易な使用は控える。

(日本臨床腫瘍学会・編：がん免疫療法ガイドライン，金原出版改変)



irAEの治療薬の主役はsteroid！

steroidの重要な副作用

- ☆ **感染症**
- ☆ **糖尿病**
- ☆ **精神症状(不眠、せん妄)**
- ☆ **胃腸障害**
- ☆ **骨粗鬆症**
- ☆ **steroid離脱症候群**

確認

中等量以上のsteroidが投与されている場合

- ST合剤
- PPI
- ビスホスフォネート

状態悪化あった場合は
steroid増量とともに必ず**感染と癌の除外**を！

ICIは保険薬局薬剤師の先生方が中心

ICIは外来が中心



irAEの早期発見が重要



ICI治療の継続を可能にする



患者にメリット



保険薬局の薬剤師の先生方のお力が必要不可欠。

共に歩みましょう！！

