

大阪国際がんセンターでの 免疫関連有害事象(irAE)に対する マネジメント対策と 薬剤師の関わり

大阪国際がんセンター
薬剤師 野口 大倭

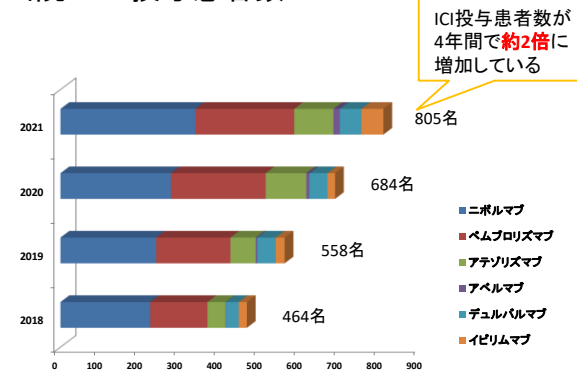
本日の内容

- 当センターの
免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の使用状況
- 当センターの免疫関連有害事象(irAE)に
対する取り組み
- irAEに対する薬剤師の関わり

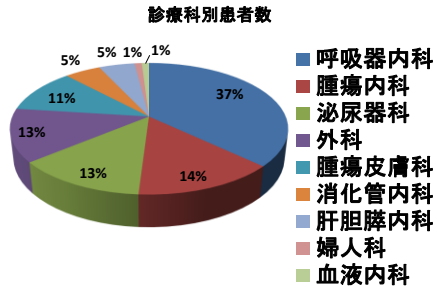
本日の内容

- 当センターの
免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の使用状況
- 当センターの免疫関連有害事象(irAE)に
対する取り組み
- irAEに対する薬剤師の関わり

● 当院のICI投与患者数



●診療科別ICI投与患者数



使用患者数の増加だけでなく
様々な診療科で使用されるようになってきている

irAEに対するモニタリングが、より重要となってきた

本日の内容

- 当センターの免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の使用状況
- 当センターの免疫関連有害事象(irAE)に対する取り組み
- irAEに対する薬剤師の関わり

● ICIPとは・・・

2017年6月より活動開始

ICIP

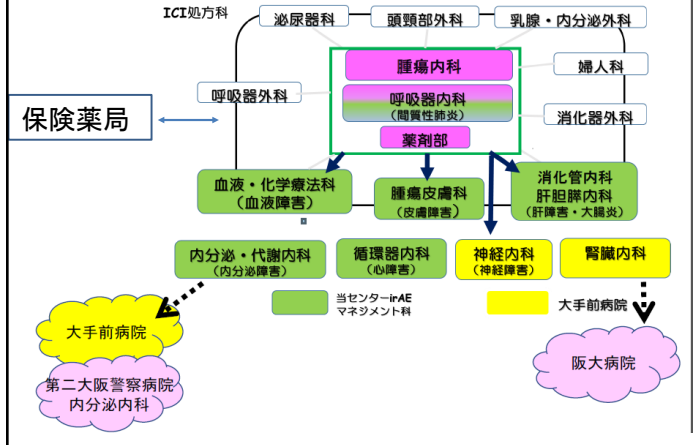
Immuno Checkpoint Inhibitor Proper use support team
irAE対策チーム(大阪国際がんセンター)

- 適正使用のためのツール管理
- 免疫療法副作用(irAE)対策のための多職種サポート
- 情報収集・分析

スタッフ全員が閲覧できる！！

免疫療法(免疫チェックポイント阻害薬)対策チーム
ICIP (Immune checkpoint inhibitor proper use support team)
・ICPコンサルタティング一覧表
・ASCO免疫チェックポイント阻害薬治療における免疫関連有害事象(日本語版)
・irAE発現時対応
・ICIPニュースレター
事務局

● irAEマネジメント体制



●当センターでのirAEコンサルト体制について

病名	検査項目	検査項目	モニタリング	3ヶ月以上のモニタリング	専門科医の所属
呼吸器病	発熱、から咳、息苦しい、息切れ	SpO2、胸部X線 PL-R、SP-D SpO2、AL-R、SP-D、LDH、胸部CT	(採血時) 月(1回)	発熱、呼吸器病の発熱時、胸部X線異常がある場合は定期的に検査が必要 →重症肺炎センター→重症肺炎コンサルト	呼吸器内科
消化管障害	嘔吐、下痢、血便、腹痛、口の乾燥、口瘡、舌炎	経腸栄養 経腸栄養器 経腸栄養器、小腸内視鏡検査(専門医所属)	(採血時) (採血時)	3ヶ月以上の上投時、腹部膨満の増加、1日排便を認めて降下時、1回	消化管内科
内分泌障害	①甲状腺機能亢進症 倦怠感、心悸、体重減少、むくみ	TSH、FT4	(採血時)	TSH値0.01以上、2回(2ヶ月以内)検出の場合 TSH<0.0144検出後2ヶ月以内の場合	内分泌代謝内科
	②甲状腺機能亢進症 眼痛、眼赤、眼腫、涙液、目の乾燥、目の痛み、眼筋麻痺	甲状腺機能亢進症 甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症	(採血時) (採血時)	甲状腺機能亢進症の発熱時	
	③甲状腺機能亢進症 眼痛、眼赤、眼腫、涙液、目の乾燥、目の痛み、眼筋麻痺	甲状腺機能亢進症 甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症	(採血時) (採血時)	甲状腺機能亢進症の発熱時、悪化に陥る可能性がある	
皮膚障害	発熱、かゆみ	皮膚科	(採血時)	皮膚科	腫瘍皮膚科
肝臓障害	倦怠感、嘔吐、腹痛、血便、食欲不振、体重減少	AST、ALT、γ-GTP、ALP、ビリルビン、AFP、乳酸、胆酸、胆石、胆管炎、胆管狭窄	(採血時)	Gravid 経過観察で1日経たず検査しない場合	肝胆膵内科
腎臓障害	むくみ、血尿、血中尿素窒素、血中クレアチニン、血中カルシウム、血中リン	クレアチニン、尿酸、血中カルシウム、血中リン	(採血時)	Gravid以上のクレアチニン値	
神経障害	手足の痺れ、手足の麻痺、手足のしびれ	ESR、心筋に付いたNT-proBNP、心電図、血中カルシウム、血中リン	(採血時)	発熱、悪化に陥る可能性がある	

●その他取り組み

- ICI使用患者のカルテ画面には**免疫**の文字が表示される
→ICI投与歴が一目でわかる(irAEはいつ起こるか分からない!)
- 重篤なirAE出現時、「検査セット」を選択することで必要な検査(甲状腺機能障害ならTSHなど)が簡便にオーダー入力できる
- 重篤なirAE出現時の登録・把握システムの運用
→医師・薬剤師・看護師が登録を行い、その一覧を元に定期的なカンファの開催等を行っている

システム化することで、**副作用モニタリングが行いやすくなる**
また学会での報告の際の情報収集に役立つ

本日の内容

○当センターの免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の使用状況

○当センターの免疫関連有害事象(irAE)に対する取り組み

○irAEに対する薬剤師の関わり

●ICI初回指導について

初回指導の実施... 入院導入→病棟担当薬剤師
外来導入→薬剤師外来

- 皮膚障害**

皮膚科に紹介し、全身的に広がる発疹が起ることがあります。

代表的な症状

 - 全身に赤い発疹や水ぶくれが出る
 - かゆみ/痛み
 - 体がだるい
 - まぶたや目の充血
 - 発熱
 - 血腫の恐れあり
- 甲状腺機能障害**

副甲状腺を活性化させる甲状腺ホルモンなどを分泌する内分泌障害に発症を起して、甲状腺中毒、甲状腺機能低下症などの甲状腺機能障害を発生することがあります。定期的に甲状腺機能検査を行います。

代表的な症状

 - いらいら/興奮的
 - 体重減少/食欲不振
 - 発熱
 - 動悸/早打ち
 - 寒気がする
 - 寝れない
 - イライラする
- 大腸炎・重症の下痢**

大腸に炎症が起る大腸炎を発生することがあります。初期症状は下痢、排便回数の増加、腹痛、血便等です。これらの症状とともに発熱を伴う場合もあります。

代表的な症状

 - 下痢(便の量)または排便回数の増加
 - 腹痛、腹部の痛み
 - 発熱、悪化の恐れ
 - 血便や膿便
- 間質性肺炎**

呼吸器の炎症により、全身的に広がる発疹が起ることがあります。肺の炎症が起る「間質性肺炎」を発症すると、発熱、呼吸器の発熱による発熱が起るとは、すぐに医師に連絡してください。

代表的な症状

 - 発熱、息苦しい
 - 寒気
 - 呼吸困難/息切れ
- Infusion Reaction (インフュージョンリアクション)**

投与中または投与後24時間以内に発熱、悪寒、ふるえ、かゆみ、発熱、高血圧や低血圧(めまい、ふらつき、眩暈)、呼吸器等の症状が起ることがあります。このような症状が起ると、医師やスタッフにお知らせください。
- 1型糖尿病**

糖尿病を発生することがあります。定期的に血糖測定を行います。

代表的な症状

 - 空腹
 - 多尿
 - 多飲
 - 多食

1型糖尿病は、免疫系の異常によって起る病気です。血糖値を定期的に測定し、インスリンを適切に投与することで、血糖値をコントロールすることができます。

● ICI初回指導について

すぐに連絡してほしい症状

見えるところ(トイレの扉などに貼ってくださいと指導している

オプジーボの点滴を受けられる患者さんへ

オプジーボの副作用に関する情報が、お薬の添付文書や説明書に記載されています。お薬を受け取る際に、必ずお読みください。

オプジーボの点滴後、以下のような症状が現れることがあります。

- ・30分以上の発熱
- ・呼吸がしんどい、息切れが普段より増えたとき
- ・全身に広がる発疹・かゆみのひどい
- ・だれれ(喉の充血や口内炎)がすぐに悪化したとき
- ・下痢が強く
- ・腹痛
- ・嘔吐
- ・白濁
- ・多汗
- ・多尿
- ・以上の症状が急に出現したとき

すぐに連絡してください。

※ 副作用の発生は、お薬の効果が期待される一方で、お薬の副作用によるものです。お薬の副作用に関する情報は、お薬の添付文書や説明書に記載されています。

●コンサルト依頼項目・基準

- 神経障害**
 - ・CK上昇や眼瞼下垂、嚥下障害等がある時
- 間質性肺炎**
 - ・咳などの症状(空咳)、発熱、呼吸苦(SpO2低下時)がある時
- 胃腸関連障害**
 - ・下痢時
- 皮膚関連障害**
 - ・全身に広がる発疹
 - 水泡形成、眼の充血、口内炎等の粘膜傷害

検査値のみではわからず、患者さんの訴えからわかる症状

↓

病棟担当薬剤師や外来指導薬剤師
門前薬局薬剤師(勉強会などを実施)による定期的なモニタリングを行っている

●コンサルト依頼項目・基準

主に検査値のチェック項目!!

- 内分泌障害**
 - ・TSH $\geq 20\mu\text{U/mL}$
 - 副腎評価ACTH及びコルチゾールを測定していただき、結果が次年内分泌代謝内科医への連絡を依頼する
 - ・TSH、FT4がともに低値→下垂体、副腎評価(ACTH及びコルチゾール)
 - ・血清Na値: 130mmol/L
- 肝機能障害**
 - ・ALT、ASTどちらか一方のみでも
 - 3倍以上上昇**
- 腎機能障害**
 - ・クレアチニン上昇時など
- 心筋炎**
 - ・心筋トロポニン、NT-proBNP異常値

●コンサルト依頼項目・基準

処方箋と同時に発行される抗がん剤薬歴表

TSH FT3 FT4 コルチゾール ACTH
Na CK BNP など

irAEコンサルトの判断に必要な検査値が表示されている

抗がん剤薬歴表

コンサルト依頼項目や基準を明確化し「抗がん剤薬歴表」にirAE関連項目を記載することで、すべての薬剤師が一定のレベルでirAEのコンサルトができる

●ステロイド療法開始時の注意点

irAEの治療薬の中心となるのはステロイド

しかし...
ステロイドの重要な副作用として

- ・感染症
- ・糖尿病
- ・精神症状(不眠、せん妄)
- ・胃腸障害
- ・骨粗鬆症
- ・ステロイド離脱症候群 など



中等量以上のステロイド投与の時は
ST合剤やPPIの確認を！！

●保険薬局の先生方へ～Take home messages～

- ・irAEに対する知識を深める
- ・ICIの投与終了後のフォローも大切である
- ・軽度の症状でも疑わしいものは、情報提供を行う
(トレーシングレポートなどを活用して)
- ・積極的な薬剤提案を行う
(ステロイド使用時のST合剤やPPIなど)

ご清聴ありがとうございました