



国立がん研究センター
東病院
National Cancer Center Hospital East

市民公開講座

免疫療法で起こる副作用とその対応と対策

2019年3月2日

国立がん研究センター東病院 薬剤部
がん専門薬剤師 松井 礼子

がん薬物療法の流れ

従来型	臨床応用	選択性	対象例
殺細胞薬	1950年代	低い	様々ながん腫
ホルモン剤	1960年代	高い	乳がん（抗エストロゲン剤） 前立腺がん（抗アンドロゲン剤） 子宮体がん（プロゲステロン製剤）
分子標的薬			
分子標的治療薬 抗体製剤	2001年～	高い	乳がん、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、大腸がん
分子標的治療薬 小分子化合物	2002年～	高い	非小細胞肺癌、腎細胞癌、慢性骨髄性白血病、肉腫、GISTなど
新時代 免疫チェックポイント阻害薬			
免疫チェックポイント阻害薬	2014年～	高い	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、胃癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫等

免疫チェックポイント阻害薬



副作用は少なく
夢の薬？

新しい機序の副作用
強い副作用があるから
怖い薬？

どれが正しいの
かしら？

とても高額
日本の経済
に影響？



本日のおはなし

免疫チェックポイント阻害薬

- ◎免疫チェックポイント阻害薬の副作用の特徴
- ◎実際にどのような種類の副作用が起こるのか？
- ◎副作用の対応方法はあるのか？
副作用対策のための当院での取り組み

本日のおはなし

免疫チェックポイント阻害薬

- ◎免疫チェックポイント阻害薬の副作用の特徴
- ◎実際にどのような種類の副作用が起こるのか？
- ◎副作用の対応方法はあるのか？
副作用対策のための当院での取り組み

免疫チェックポイント阻害薬の特徴的な副作用

がんの免疫逃避 **攻撃する力**

抑制する力

The diagram illustrates the immune evasion mechanism. On the left, cancer cells (がん細胞) are shown with PD-L1 and PD-L2 molecules on their surface. These molecules bind to PD-1 molecules on a T cell. This interaction sends an inhibitory signal to the T cell, which is labeled as 'T細胞の活性化を抑制' (inhibition of T cell activation). As a result, the T cell's ability to attack is reduced, leading to 'がん細胞の増殖' (cancer cell proliferation) on the right. The diagram also shows the T cell's TCR (T cell receptor) interacting with an MHC-peptide complex (抗原ペプチド) on the cancer cell, which would normally lead to T cell activation (+).

がん細胞はPD-L1及びPD-L2を発現して、活性化されたT細胞に発現するPD-1と結合し、T細胞に抑制性シグナルを伝達する

オプジーボの作用

T細胞の免疫応答維持 **攻撃する力の増大**

抑制する力を阻止

The diagram illustrates the action of Opdivo. It shows the same cancer cell and T cell interaction as the previous diagram. However, Opdivo (オプジーボ) is shown as a Y-shaped antibody that binds to the PD-L1/PD-L2 molecules on the cancer cell and the PD-1 molecules on the T cell, preventing them from interacting. This is labeled as 'オプジーボ' (Opdivo) and '抑制する力を阻止' (prevention of inhibitory force). Consequently, the T cell remains in an active state ('T細胞の活性化状態を維持'), which leads to 'がん細胞死' (cancer cell death) on the right.

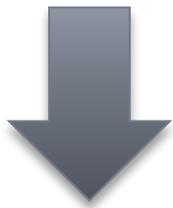
オプジーボは、PD-L1及びPD-L2とPD-1との結合を阻害し、T細胞への抑制性シグナルを減少させる

MHC:主要組織適合遺伝子複合体 TCR:T細胞受容体

免疫関連副作用

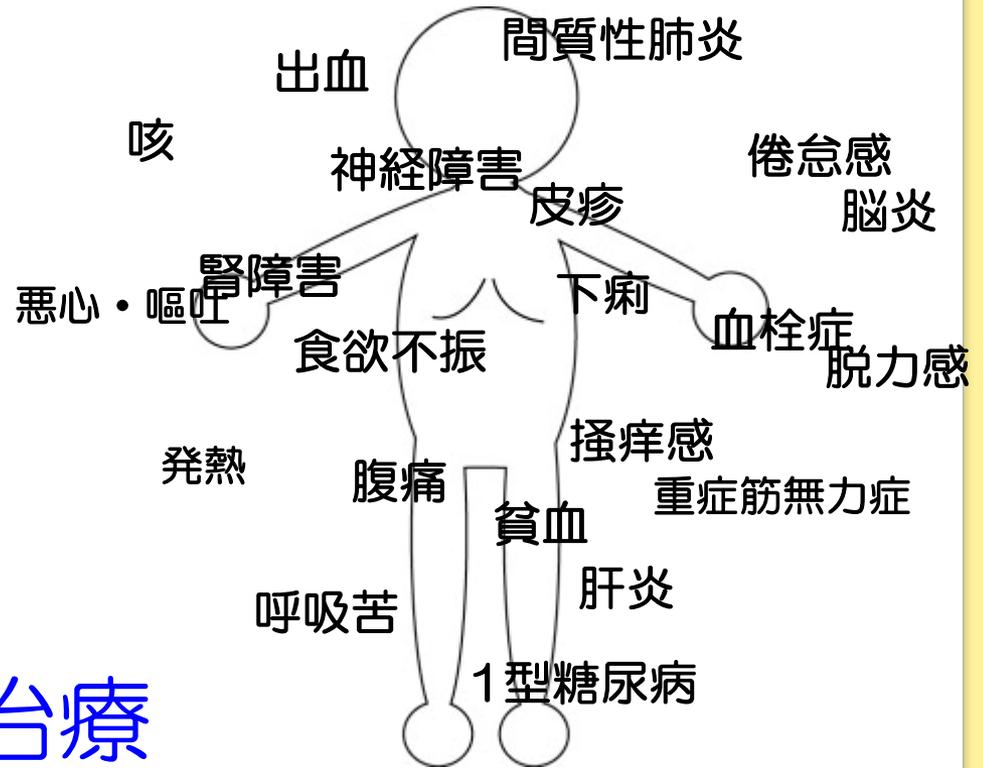
(免疫応答の活性化により、正常な細胞にも攻撃する可能性)

非臓器特異性



予測不能

早期発見・早期治療



本日のおはなし

免疫チェックポイント阻害薬

- ◎免疫チェックポイント阻害薬の副作用の特徴
- ◎実際にどのような種類の副作用が起こるのか？
- ◎副作用の対応方法はあるのか？
副作用対策のための当院での取り組み

副作用の尺度

血液検査から解る副作用、**ご自身が経験する副作用**

無症状

軽微

中等度

重症

生命を
脅かす

死亡

グレード0

グレード1

グレード2

グレード3

グレード4

グレード5

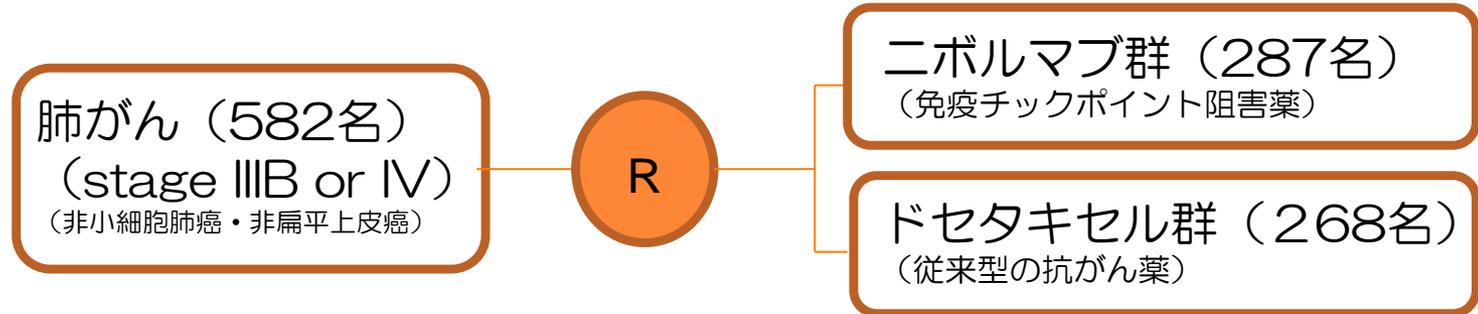
身の回り以外の日常生活へ影響 (Grade 2)

食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理

身の回りの日常生活への影響 (Grade 3)

入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が不可能、寝たきりではない状態をさす。

副作用は多いのか？少ないのか？



	全体の副作用発現率 (全てのグレード)	重症以上の副作用 (グレード3以上)
ニボルマブ (免疫チェックポイント阻害薬)	199名 (69%)	30名 (10%)
VS		
ドセタキセル (従来型の抗がん薬)	236名 (88%)	144名 (54%)

どんな副作用が発現するのか？

胃癌 330名

ニボルマブ群	全体の副作用発現率 141 (42.7%)	重症以上の副作用 33名 (10.3%)
疲労・疲労感	31 (9.4%)	2 (0.6%)
そう痒症	30 (9.1%)	0 (0.0%)
発疹	19 (5.8%)	0 (0.0%)
悪心	14 (4.2%)	0 (0.0%)
食欲減退	16 (4.8%)	4 (1.2%)
間質性肺疾患	7 (2.1%)	2 (0.6%)
大腸炎・下痢	23 (7.0%)	3 (0.9%)
I型糖尿病	3 (0.9%)	3 (0.9%)
肝機能障害・肝炎	16 (4.8%)	4 (1.2%)
甲状腺機能障害	13 (3.9%)	0 (0.0%)
・	・	・
・	・	・

従来型の抗がん薬の一例

パクリタキセル注射液

〈国内副作用の概要(再審査終了時及び効能追加時の集計)〉

A法(再審査終了時及び効能追加時の集計)

総症例3,817例(承認時500例、使用成績調査3,169例及び市販後臨床試験148例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は83.3%(3,181例/3,817例)

主な副作用発現率(10%以上の副作用)

総投与量(中央値)	1,100mg/m ²	
	全体	Grade3以上
副作用	全体	Grade3以上
脱毛症	92.3%	— ^a
発疹	37.6%	1.1%
爪の障害	20.4%	— ^a
感覚減退 ^b	76.8%	5.0%
味覚異常	12.7%	— ^a
浮動性めまい	11.0%	0.6%
疲労	70.2%	2.8%
浮腫	17.1%	0.6%
発熱	12.2%	0%
悪心	39.2%	2.2%
嘔吐	18.2%	1.7%
下痢	29.8%	1.1%
便秘	22.1%	3.9%
食欲不振	21.0%	1.7%
口内炎	17.7%	0%
筋痛	43.1%	0%
関節痛	39.8%	0%
鼻咽頭炎	18.2%	0%
体重減少	12.7%	0.6%
体重増加	10.5%	0%
高血圧	12.7%	1.1%

判定基準:[NCI-CTC version 2]

a NCI-CTCではGrade3~4の評価基準がない

b しびれ等の末梢神経障害

パクリタキセル注射液インタビューフォームより

どんな副作用が発現するのか？

胃癌 330名

ニボルマブ群	全体の副作用発現率 141 (42.7%)	重症以上の副作用 33名 (10.3%)
疲労・疲労感	31 (9.4%)	2 (0.6%)
そう痒症	30 (9.1%)	0 (0.0%)
発疹	19 (5.8%)	0 (0.0%)
悪心	14 (4.2%)	0 (0.0%)
食欲減退	16 (4.8%)	4 (1.2%)
間質性肺疾患	7 (2.1%)	2 (0.6%)
大腸炎・下痢	23 (7.0%)	3 (0.9%)
I型糖尿病	3 (0.9%)	3 (0.9%)
肝機能障害・肝炎	16 (4.8%)	4 (1.2%)
甲状腺機能障害	13 (3.9%)	0 (0.0%)
・	・	・
・	・	・

免疫関連の副作用

重篤化し易い

劇症 I 型糖尿病 ・ 間質性肺炎疾患

2016 年 1 月

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 I 型糖尿病について

オプジーボによる「劇症 I 型糖尿病」の発生を
を改訂し注意喚起を行
の副作用については、
2015 年 11 月以降のもの
また、2015 年 12 月に
使用患者数の増加が想
今般、「劇症 I 型糖尿
たしました。
本剤の使用にあたっ

平成 28 年 7 月 12 日

医療関係者各位

小野薬品工業株式会社／ Bristol-Myers Squibb 株式会社

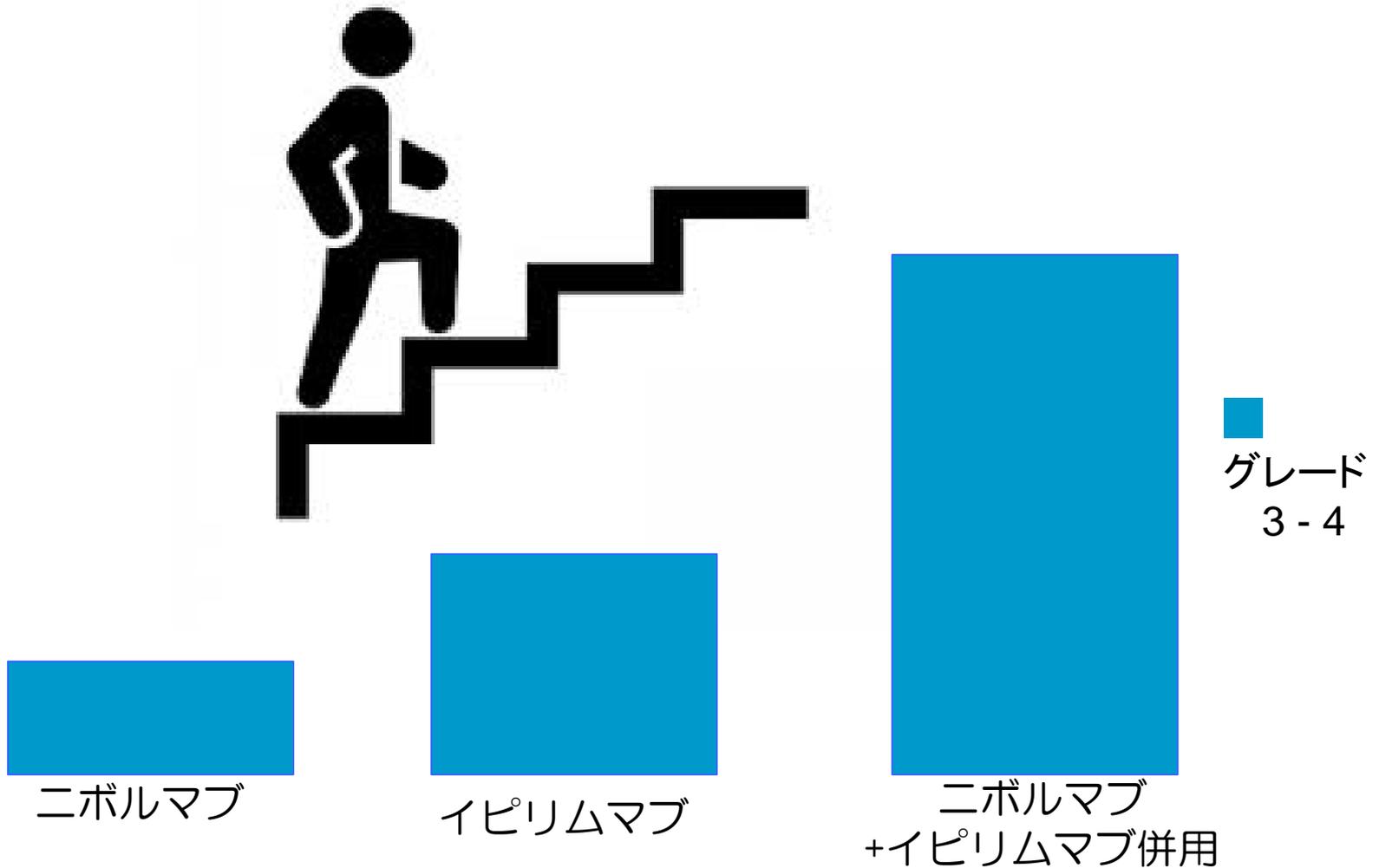
オプジーボ投与終了後の間質性肺疾患の発現について

オプジーボの製造販売後に使用された非小細胞肺癌患者において、オプジーボ投与終了後に EGFR-TKI（上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤）を投与した症例に、両剤の影響が否定できない間質性肺疾患（以下、ILD）が発現した症例が 7 例報告されています（2016 年 7 月 1 日時点）。

また、その内の 3 例は転帰が死亡に至っておりますので、参考情報として、施設からの報告を元に作成した症例内容を紹介させていただきます。

今後、オプジーボ肺がん適正使用委員会及び薬剤性肺障害委員会での評価結果を踏まえ、あらためて情報提供をさせていただきます。

免疫関連有害事象の発現率



本日のおはなし

免疫チェックポイント阻害薬

- ◎免疫チェックポイント阻害薬の副作用の特徴
- ◎実際どのような種類の副作用が起こるのか？
- ◎副作用の対応方法はあるのか？
副作用対策のための当院での取り組み

免疫関連副作用

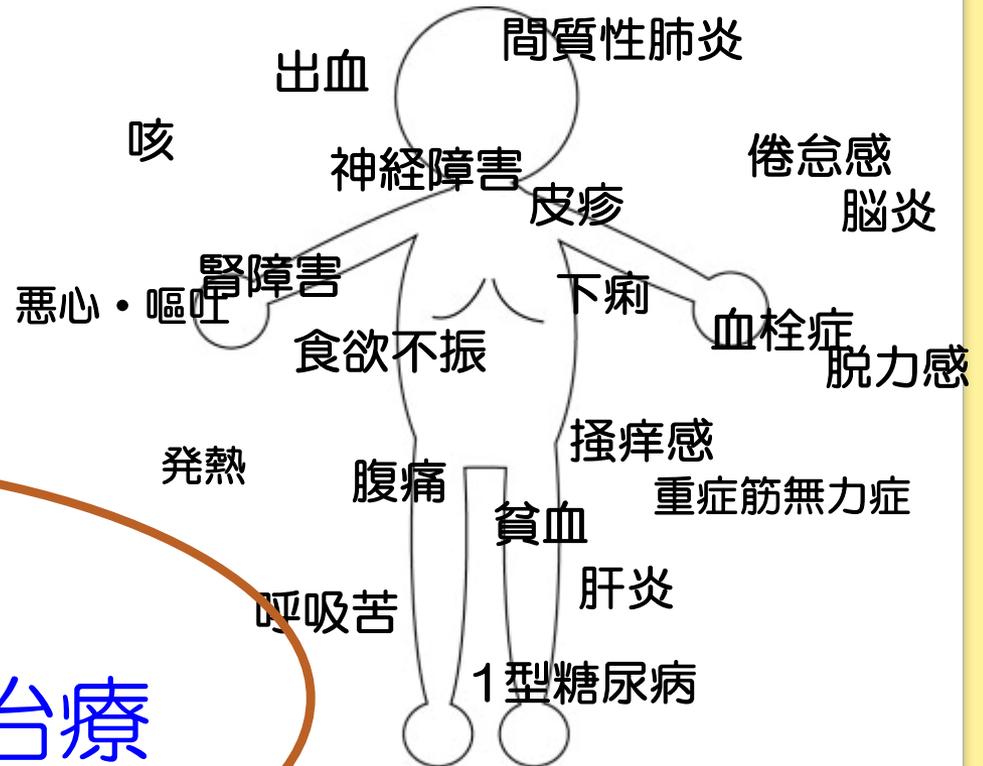
(免疫応答の活性化により、正常な細胞にも攻撃する可能性)

非臓器特異性



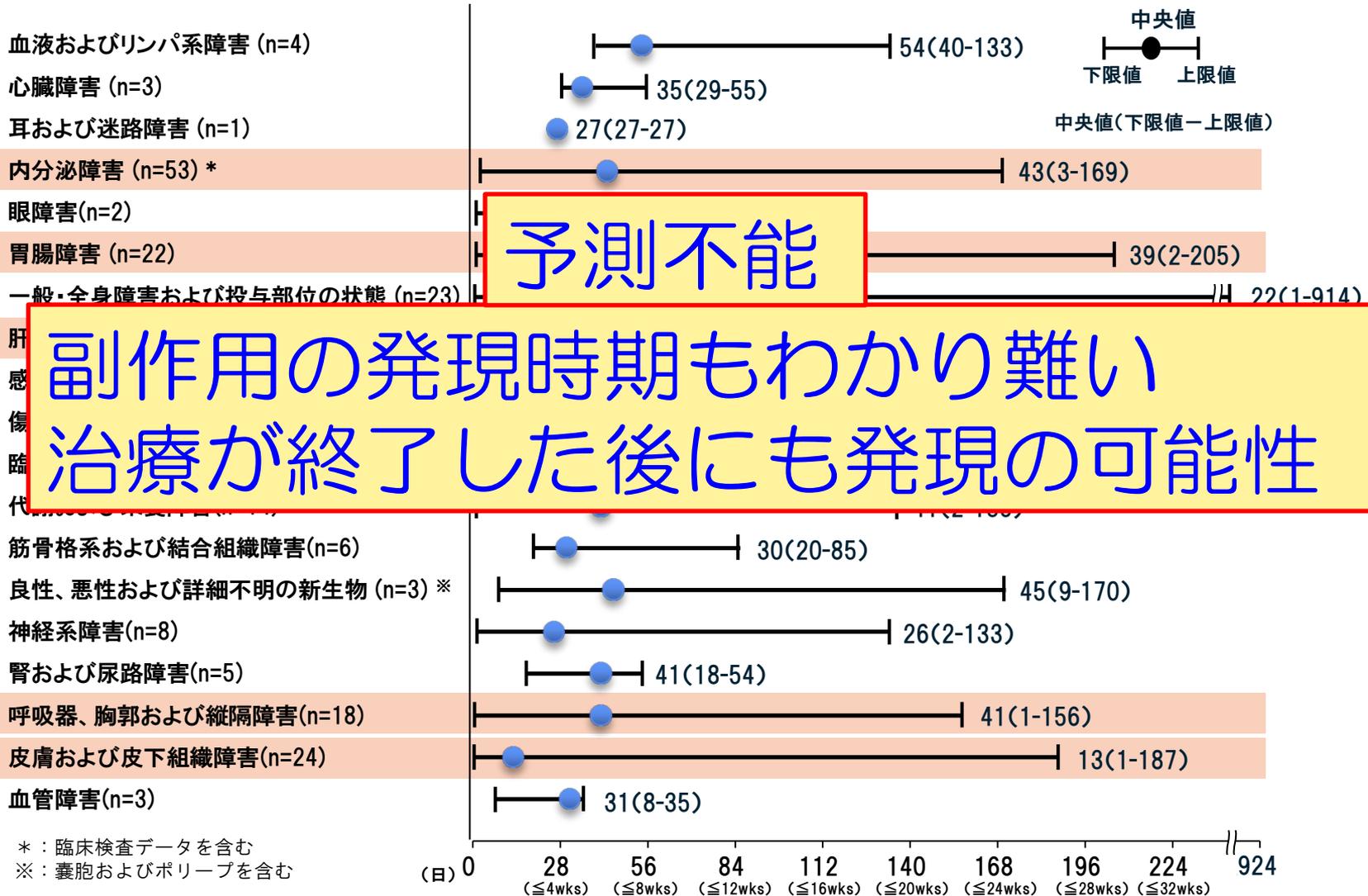
予測不能

早期発見・早期治療



ニボルマブ点滴静注 副作用発現時期

集計期間：製造販売承認～2015年3月31日 使用患者数（全例調査登録数より推定）：631人



当院の取り組み①

早期発見のために！！

免疫チェックポイント阻害剤の治療を受けられる方へ

下記の症状に1つでも当てはまる時は病院へ連絡してください

呼吸器系

- 階段を登ったり、少し無理をしたりすると息切れがする
- すぐに息苦しくなる
- 痰がでない咳がでる（空咳）



消化器系

- 吐き気または嘔吐が続く
- いつもに比べて4回以上の排便
- 腹痛を伴う下痢
- 腹痛またはお腹の張りがある
- 便に血が混じる、便が黒い

皮膚症状

- 異色（目の白い部分や顔や手が黄色くなる）
- 痒みや湿疹
- 全身に赤い斑点や水ぶくれが出る
- 唇や口内のただれ
- 陰部の痛み

泌尿器系

- 尿量が少なくなる
- 一時的に尿量が多くなる
- 排尿時に痛みがある
- 尿の色が茶色～赤色
- 尿糖試験紙で陽性が出た場合

意識状態

- 意識が薄れる
- 性格が変わる
- 眠っていることが多い（ボーっとしている）
- 眠れないことが多くなる

筋肉・神経系

- 痙攣
- 手足の振るえ
- 脱力（足・腕に力が入らない）
- 感覚が麻痺する

その他

- 37.5℃以上の発熱
- 強い倦怠感（だるさ）
- ひどく口が渇く、のどが渇くようになった
- ものが二重に見えるようになった
- シャベりにくい
- 動作やシャベリ方が遅くなった
- 汗を異常にかく
- 動悸
- 痛み（胸・頭・手足）



コートリル®錠を服用中の方は
必ず「コートリル®錠を服用中」
とお伝えください

連絡方法 （状態を伝え、対応をご確認ください）

平日 8:30～17:15 月～金曜日（夜間、土日祝日は除く）
外来化学療法ホットライン：04-7130-0500

平日 17:15～翌朝 8:30、土曜日、日曜日、祝日
病室代表番号：04-7133-1111



国立がん研究センター東病院

初期症状を見逃さないように。

治療を受けられる
患者さんへの配布

患者さんからの電話相談

外来化学療法ホットライン

—在宅患者からの**電話相談対応**—

患者さん



困った

薬剤師 (8:30-15:00)

看護師 (15:00-17:15)

当直医師 (17:15~8:30)



医師

必要に応じて
確認・転送



当院の取り組み③

患者さんの副作用に迅速に対応するために



国立がん研究センター
東病院
National Cancer Center Hospital East

国立がん研究センター東病院
免疫チェックポイント阻害薬対応マニュアル

免疫チェックポイント阻害薬
副作用対策マニュアルの構築

免疫チェックポイント阻害薬対応マニュアル

◎免疫チェックポイント開始時

免疫チェックポイント阻害剤の投与開始に当たって

◎緊急対応時

I. コンサルト医師

II. 患者症状からのトレアージ

III. 各自己免疫疾患関連副作用（irAE）による症状

・各副作用の対応（19項目）

1. 間質性肺炎	2. 大腸炎・重度の下痢	3. 甲状腺機能異常	4. 副甲状腺機能低下症
5. 1型糖尿病	6. 肝機能障害、肝炎、胆管炎	7. 膵炎	8. 重篤な皮膚障害
9. 重症筋無力症、筋炎、横紋筋融解症	10. 脳炎	11. 心筋炎	12. 心筋炎
13. 副腎機能不全	14. 下垂体機能低下症	15. 腎障害	16. 血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病：ITP、溶血性貧血、赤芽球癆）
17. 敗血症	18. 眼障害	19. 心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）	

患者さんの症状から

症状	考えられる自己免疫疾患関連副作用 (irAE)
発熱	脳
倦怠感	甲 重 赤
眼瞼下垂	甲
脱力感・筋力低下	重
吐き気、嘔吐、食欲低下	肝 炎
意識障害	脳
呼吸苦、息切れ	間
口渇	糖
発疹	皮
動悸	心 球
かゆみ	黄
頭痛	脳
視力障害	眼

【特殊検査項目】 *鑑別診断（感染症、心不全など）の項目も含む

身体所見：胸部聴診（う音の聴取）、SpO₂

血液検査：KL-6、SP-D、LDH、細菌検査（β-Dグルカン、サイトメガロウイルス抗原）、BNP、CK、CK-MB、トロポニンT（定性）

画像検査：胸部X線、胸部CT（全肺のthinスライス画像も依頼）

喀痰検査

気管支肺胞洗浄（BAL）も考慮する

【コンサルトタイミング】

コンサルト医師は、P4「I.コンサルト医師」の項参照

【対処方法】

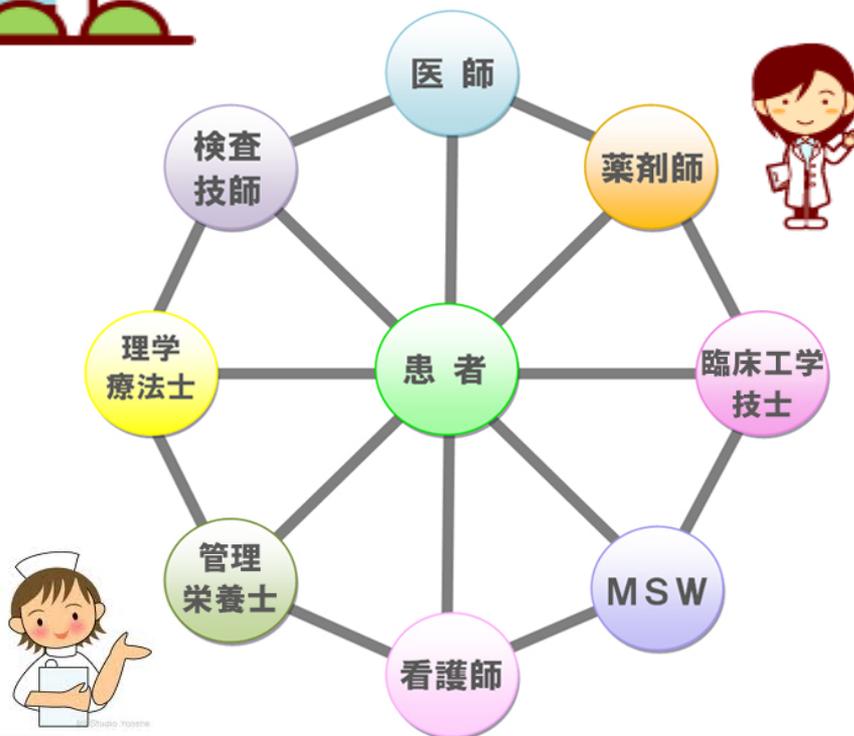
Grade		対処方法
1	症状がない； 臨床所見または検査所見のみ	<ul style="list-style-type: none"> • 休薬を検討 • 3週ごとの胸部CT
2	症状がある	<ul style="list-style-type: none"> • 休薬又は投与中止 （Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合は、投与再開を考慮してもよい。） • 入院を検討

当院の取り組み④

安心して治療して頂くために



チーム医療の実践



～まとめ～

◎免疫チェックポイント阻害剤の副作用

従来型の抗がん薬の副作用と比較すると

- ・ 軽微な副作用も重症な副作用も比較的少なめで安全性は高い。

しかし、発現の頻度は少ないものの

免疫関連の重症な副作用のリスクには十分な注意が必要。

～安全な治療のためには～

患者さんご自身にご協力いただき

早期発見

医療機関は

早期な対応、適切な治療

ご清聴ありがとうございました。

