

2023年12月6日(水) 19:00～
連携充実加算研修会

免疫チェックポイント阻害薬レジメンで 知っておいてほしいこと ～新たな適応と有害事象、その対策について～

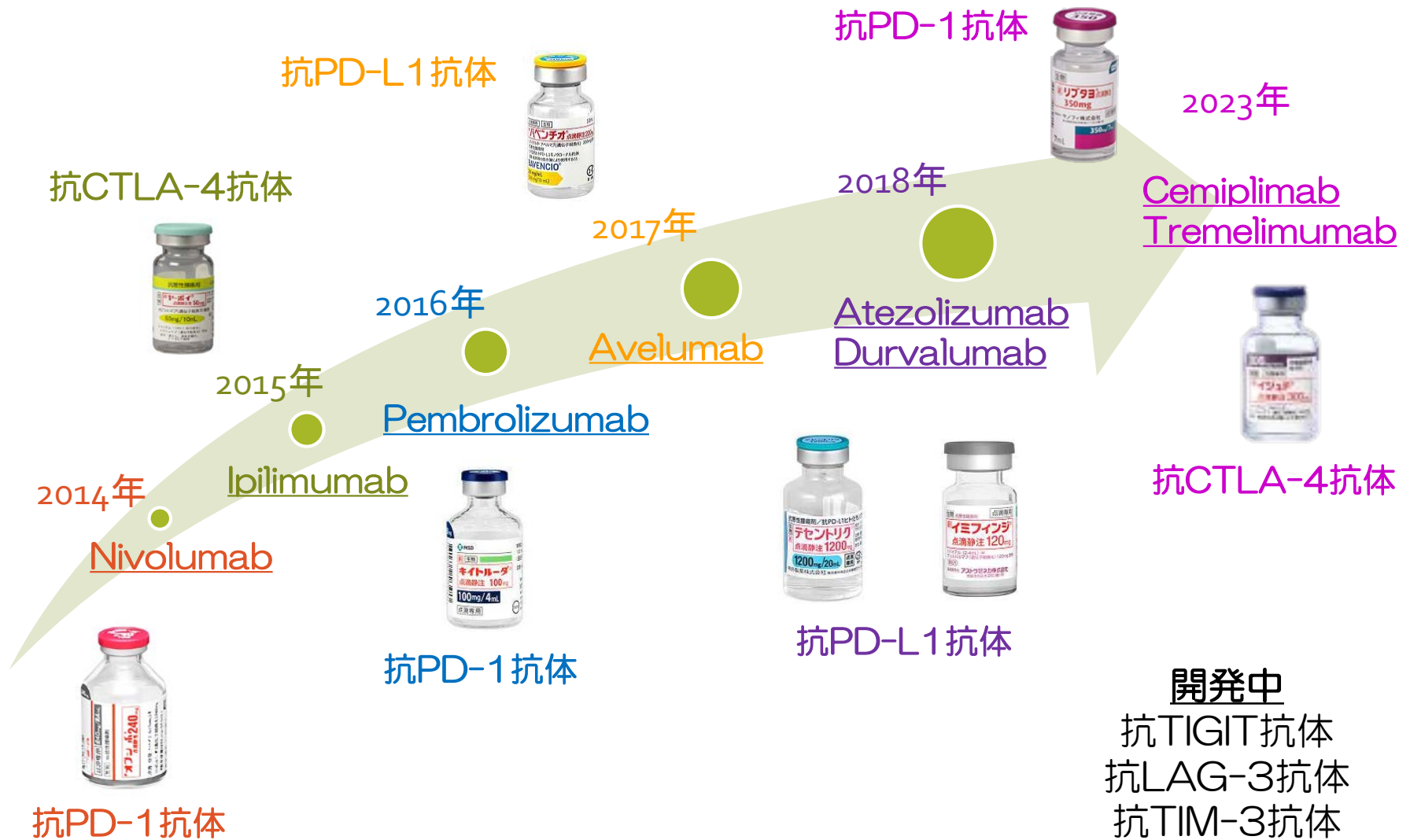
姫路医療センター 薬剤部
江原 美里

本日のお題

- 免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) の話題
- 代表的なirAE(免疫学的有害事象)
- 実際に経験した症例と薬学的介入ポイント

免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) の話題

ICIsの現状



免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) の話題

ICIsの現状

2022年末～2023年現在のICIs適応追加

12月

Durvalumab：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（Tremelimumabとの併用）、切除不能な肝細胞癌、治癒切除不能な胆道癌（他の化学療法との併用）

Tremelimumab：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（Durvalumabとの併用）、切除不能な肝細胞癌（Durvalumabとの併用）

Cemiplimab：がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

3月

Nivolumab：非小細胞肺癌における術前補助療法（他の化学療法との併用）

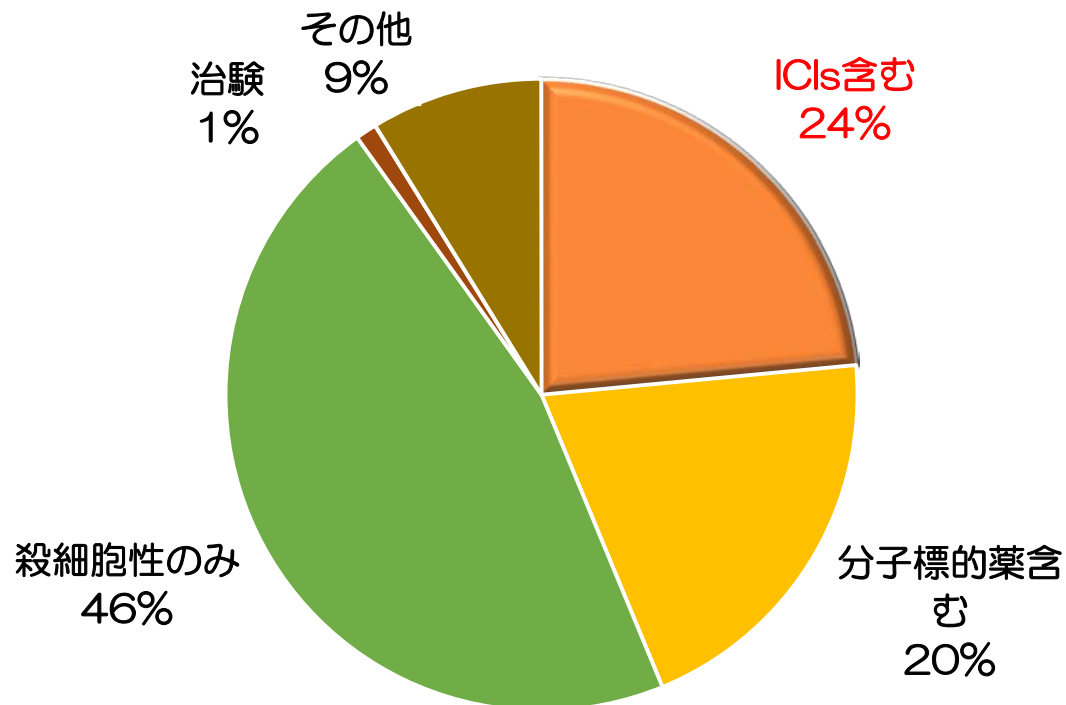
6月

Pembrolizumab：再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

適応は益々拡大、新規薬剤も開発中

免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) の話題

ICIsの現状 ～姫路医療センター①～



レジメン使用割合(入院・外来)

調査期間 2023年4月～10月
全数 919

※その他：生物学的製剤、膀胱注射用剤など

ICIs 使用している診療科

呼吸器内科：140例
消化器科：42例
泌尿器科：26例
耳鼻咽喉科：8例

免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) の話題 ICIsの現状 ～姫路医療センター②～

レジメン審査委員会で審議したレジメン

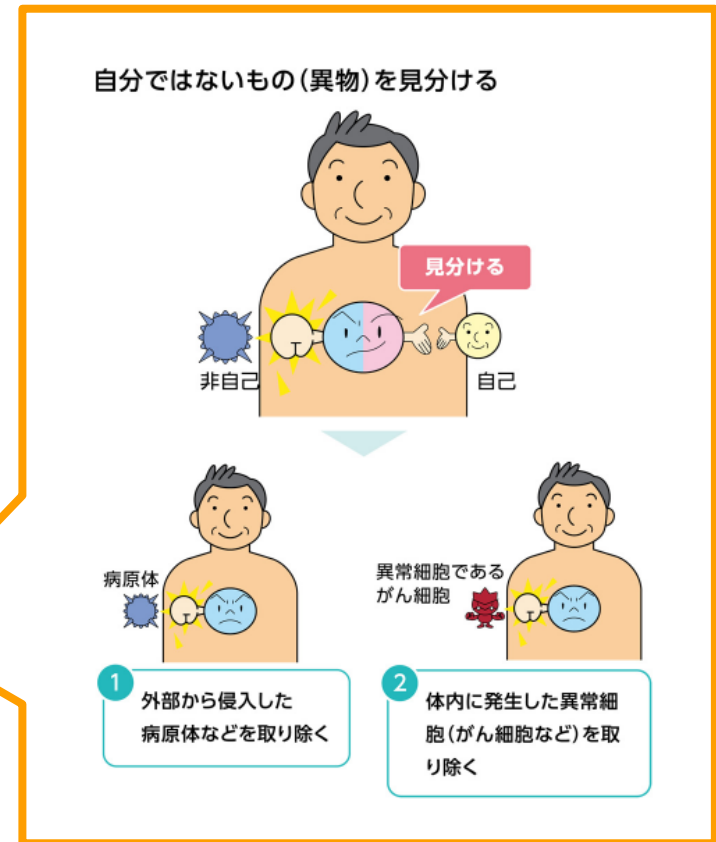
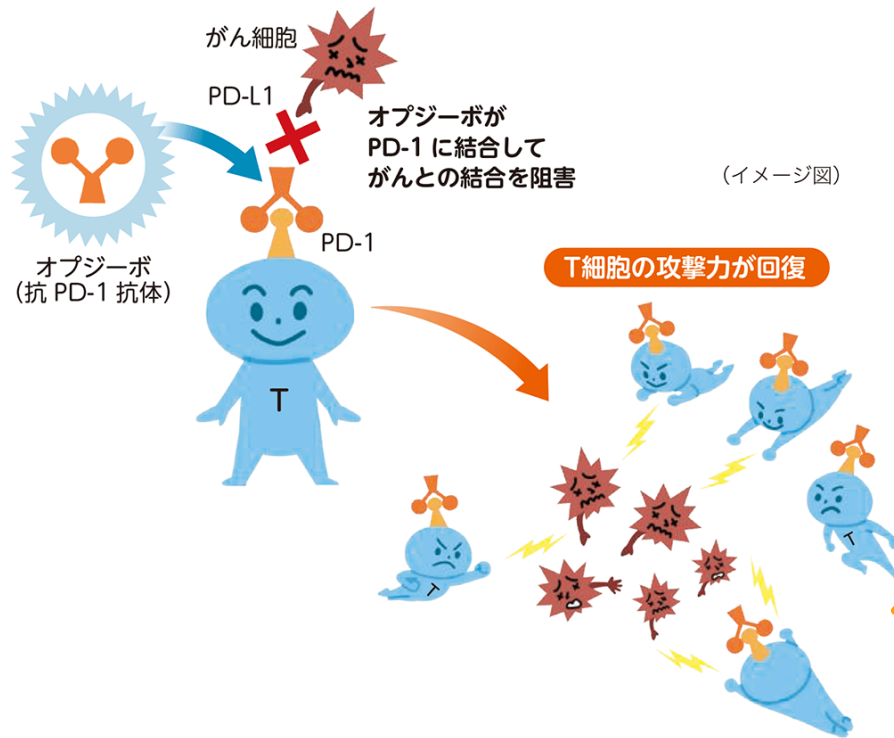
2023年4月～10月

診療科	癌種	レジメン名	ICIs含む	分子標的薬含む	殺細胞性のみ
血液内科	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	Pola-R-CHP療法		●	
血液内科	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	Pola-BR療法		●	
消化器科	肝細胞癌	Durvalumab療法	●		
消化器科	肝細胞癌	Durvalumab+Tremelimumab療法	●		
消化器科	胆道癌	Durvalumab療法	●		
消化器科	胆道癌	Durvalumab+GC療法	●		
消化器科	胃癌	MSI-F+RAM療法		●	
消化器科	悪性黒色腫	Nivolumab+Ipilimumab療法	●		
消化器科	悪性黒色腫	キートン療法	●		
乳腺外科	乳癌	トラスツマブモデルナ療法		●	
耳鼻咽喉科	頭頸部癌	CDDP+RT療法(Dose変更)			●
耳鼻咽喉科	頭頸部癌	WeeklyCDDP+RT療法			●
リウマチ科	全身性強皮症	リツザン療法		●	
呼吸器科	非小細胞肺癌	Nivo+CBDCA+nabPAC療法	●		
呼吸器科	非小細胞肺癌	Nivo+CBDCA+Pem療法	●		
呼吸器科	非小細胞肺癌	Nivo+CDDP+Pem療法	●		
呼吸器科	非小細胞肺癌	Dur+Tre+CBDCA+nabPAC療法	●		
呼吸器科	非小細胞肺癌	Durvalumab+Tremelimumab療法	●		
呼吸器科	非小細胞肺癌	Durvalumab維持療法【Tre併用後】	●		
呼吸器科	非小細胞肺癌	トラスツマブモデルナ療法		●	

約6割は免疫チェックポイント阻害薬を含むレジメン！！

免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) の話題

ICIsの作用機序



様々な免疫学的有害事象 (irAE) が発現する可能性がある！

本日のお題

- 免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) の話題
- 代表的なirAE(免疫学的有害事象)
- 実際に経験した症例と薬学的介入ポイント

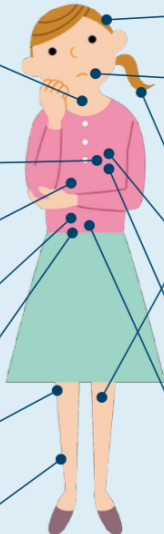
代表的なirAE

オプジーボを使用されている方へ

オプジーボ使用中に気をつける症状

- オプジーボ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
 - 臓器移植（造血幹細胞移植を含む）を受けたことがある方
 - 結核にかかっている方、または過去にかかったことがある方

オプジーボの点滴後に以下のような症状が起こることがあります。
症状がみられたら、医師へ相談してください。



いつもより疲れやすい(倦怠感)、体重の増減、行動の変化がある(性欲が減る、いらいらする、物忘れしやすいなど)、からだがだるい、頭痛、食欲不振
▶ 甲状腺、下垂体、副腎など内分泌機能異常の確認が必要です。

めまい、動悸、脈拍の異常、意識の低下
▶ 心臓障害の疑いがあります。

皮膚や白目が黄色くなる
▶ 肝障害の疑いがあります。

尿量が減る、血尿が出る、むくみ強い
▶ 腎障害の疑いがあります。

口渇、多飲、多尿
▶ 1型糖尿病の疑いがあります。

運動のまひ、感覚のまひ、手足のしびれ、手足の痛み
▶ 神経障害の疑いがあります。

息苦しい、足・腕に力が入らない、ものが二重に見える、筋肉痛
▶ 重症筋無力症、筋炎、筋内の融解を起こすことがあります。

咳がつつく、痰が出る、寝汗をかく
▶ 結核に感染している疑いがあります。

嘔吐、体の痛み、精神状態の変化
▶ 脳炎の疑いがあります。

皮膚にあざがでやすい、口や鼻から血が出やすい、寒気がする、顔色が悪い
▶ 血液障害の可能性あります。

白斑、白髪(主にメラノーマの患者さん)
▶ 肌や髪に脱色がみられることがあります。

下肢の腫れ、むくみ、痛み、胸痛
▶ 静脈血栓性症の疑いがあります。

痰のない乾いた咳が出る、息苦しい歩行時などに息が切れる
▶ 間質性肺炎の可能性あります。症状がみられたら、風邪と思わず、ご相談ください。

血便・黒い便が出る、腹痛を伴う下痢、吐き気や嘔吐
▶ 大腸炎、小腸炎の可能性あります。

皮膚がかゆい、発疹が出る、水ぶくれが出る、ひどい口内炎
▶ 皮膚障害(重症を含む)の可能性あります。

肺、肝臓、腎臓、皮膚、消化管などに対する過剰免疫反応により発熱することがあります。

監修 和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科 教授 山本 信之 先生

オプジーボを使用されている方へ

オプジーボ使用中に気をつける症状

- オプジーボ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
 - 臓器移植（造血幹細胞移植を含む）を受けたことがある方
 - 結核にかかっている方、または過去にかかったことがある方

オプジーボの点滴後に以下のような症状が起こることがあります。
症状がみられたら、医師へ相談してください。

呼吸器

- 歩行時などに息が切れる
- 息苦しい
- 痰のない乾いた咳(空咳)が出る
- 咳が長引く、痰が出る

循環器

- 動悸
- 脈拍の異常

筋肉・神経系

- 足、腕に力が入らない
- 筋肉痛
- 運動のまひ
- 感覚のまひ
- 手足のしびれ
- 手足の痛み

消化器

- 便に血が混じる、便が黒い
- 吐き気や嘔吐
- 食欲不振
- 腹痛を伴う下痢

泌尿器

- 尿の量が減る
- 血尿が出る
- 尿の量が増える

皮膚

- 皮膚や白目が黄色くなる(黄疸)
- 白斑
- かゆみや発疹
- 水ぶくれが出る

その他

- いつもより疲れやすい(倦怠感)
- 体の痛み
- 行動の変化がある(性欲が減る、いらいらする、物忘れしやすい等)
- 体重増加あるいは体重減少
- むくみ強い
- のどが渇く
- 皮膚にあざがでやすい、口や鼻から血が出やすい
- 水を多く飲む
- 体がだるい
- 精神状態の変化
- ひどい口内炎
- 下肢の腫れ、むくみ、痛み
- 胸痛
- ものが二重に見える
- 見えにくい
- めまい
- 意識の低下
- 寒気がする
- 顔色が悪い
- 頭痛
- 寝汗をかく

肺、肝臓、腎臓、皮膚、消化管などに対する過剰免疫反応により発熱することがあります。

監修 和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科 教授 山本 信之 先生

基本的にはこれが全て、と思います

代表的なirAE

ペムブロリズマブで治療された
非小細胞肺癌患者におけるPD-L1発現と
免疫関連の有害事象との関係

- PD-L1発現とirAE発症には相関がある
- irAE発症群の方が非発症群よりPFS
(無増悪生存期間)が長く、ORR(奏効率)、
DCR(病勢コントロール率)は高かった

→irAEの発症と有効性の間の相関関係が
示唆されている

代表的なirAE

最近の話題ですが、、、

ペムブロリズマブ子宮内曝露後の
重度の免疫関連腸炎

- 妊娠中に投与されたペムブロリズマブの子宮内曝露により、生後4ヵ月の乳児が重篤な免疫関連腸炎を発症した。
- 各種検査の結果、症状の既知の原因は除外され、ペムブロリズマブ誘発免疫関連腸炎と診断された。

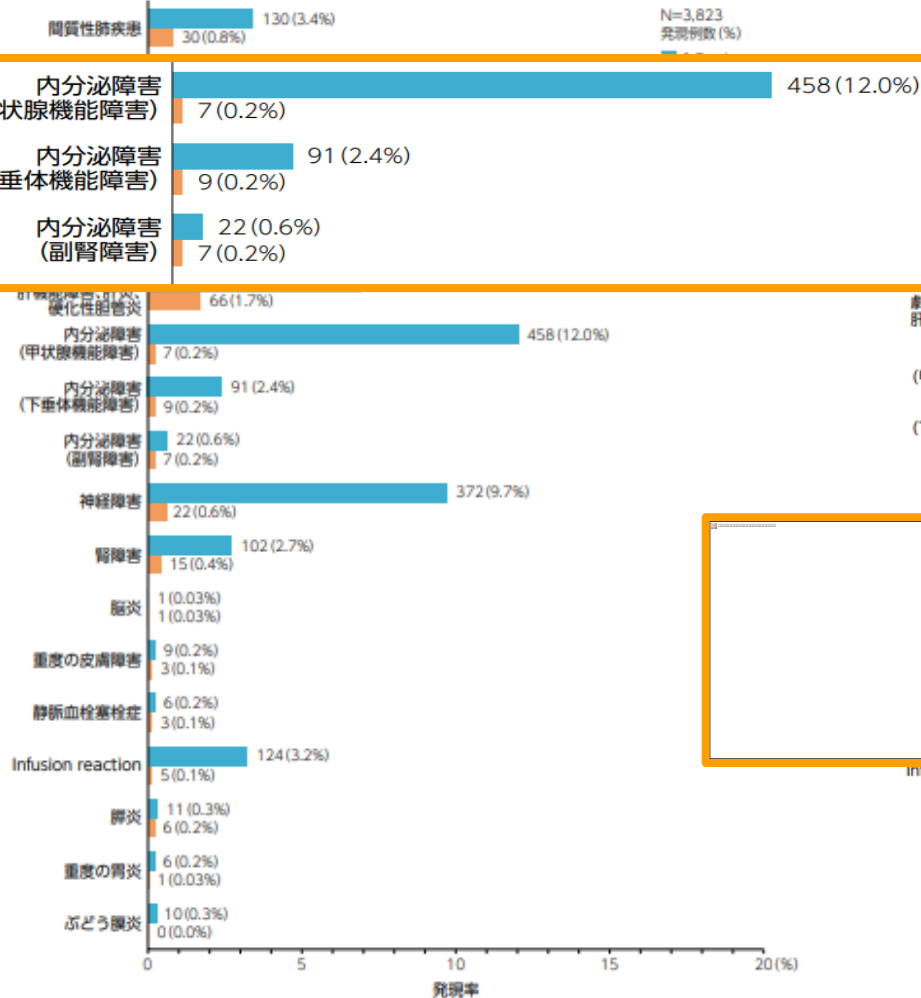
→この乳児の症状は、プレドニゾロンとインフリキシマブにより改善した。

代表的なirAE ～内分泌障害～

発現状況 (併合データ)

※GradeはCTCAE v4.0に対応しています。

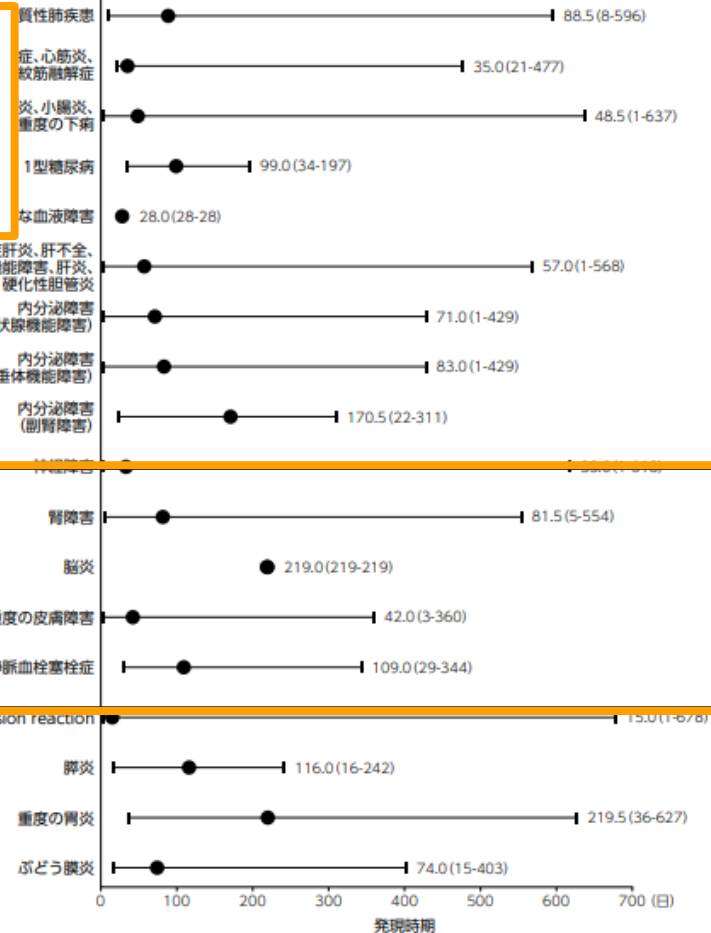
N=3,823
発現例数 (%)



発現時期 (併合データ)

N=3,823

●は中央値、バーは範囲を示す
中央値 (下限値 - 上限値)



代表的なirAE ～内分泌障害～

**いつもより疲れやすい(倦怠感)、
体重の増減、行動の変化がある
(性欲が減る、いらいらする、物忘れしやすいなど)、
からだがだるい、頭痛、食欲不振**

▶ 甲状腺、下垂体、副腎など内分泌機能異常の
確認が必要です。

いつもより疲れやすい(倦怠感)、
体重の増減、行動の変化がある
(性欲が減る、いらいらする、物忘れしやすいなど)、
からだがだるい、頭痛、食欲不振
▶ 甲状腺、下垂体、副腎など内分泌機能異常の
確認が必要です。

めまい、動悸、脈拍の異常、
意識の低下
▶ 心臓障害の疑いがあります。

皮膚や白目が黄色くなる
▶ 肝障害の疑いがあります。

尿量が減る、血尿が出る、
むくみが強い
▶ 腎障害の疑いがあります。

口渇、多飲、多尿
▶ 1型糖尿病の疑いがあります。

運動のまひ、感覚のまひ、
手足のしびれ、手足の痛み
▶ 神経障害の疑いがあります。

息苦しい、足・腕に力が入らない、
ものが二重に見える、筋肉痛
▶ 重症筋無力症、筋炎、筋肉の融解を
起こすことがあります。

咳がつかず、痰が出る、寝汗をかく
▶ 結核に感染している疑いがあります。

嘔吐、体の痛み、精神状態の変化
▶ 脳炎の疑いがあります。

皮膚にあざができやすい、
口や鼻から血が出やすい、
寒気がする、顔が悪い
▶ 血液障害の可能性ががあります。

白斑、白髪(主にメノパーズの患者さん)
▶ 肌や髪に脱色がみられることがあります。

下肢の腫れ、むくみ、痛み、胸痛
▶ 静脈血栓症の疑いがあります。

痰のない乾いた咳が出る、息苦しい
歩行時などに息が切れる
▶ 間質性肺炎の可能性ががあります。
症状がみられたら、風邪と思わず、
ご相談ください。

血便・黒い便が出る、
腹痛を伴う下痢、吐き気や嘔吐
▶ 大腸炎、小腸炎の可能性ががあります。

皮膚がかゆい、発疹が出る
水ぶくれが出る、ひどい口内炎
▶ 皮膚障害(重症を含む)の可能性ががあります。

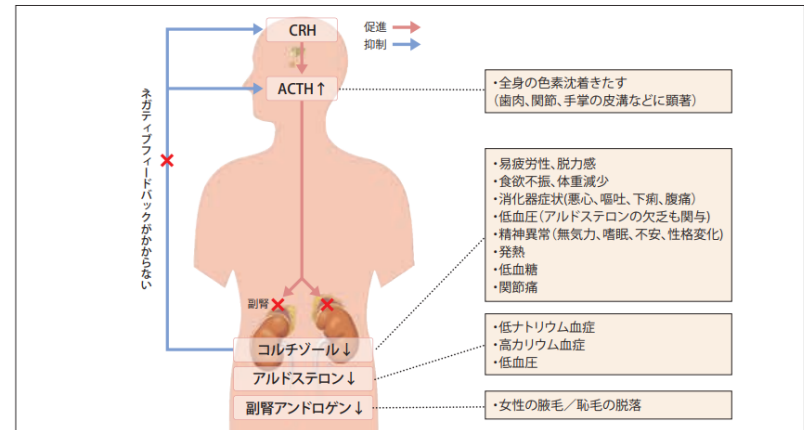
肺、肝臓、腎臓、皮膚、消化管などに対する
過剰免疫反応により発熱することがあります。

監修 和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科 教授 山本 信之 先生

図1 甲状腺機能障害の診断フローチャート¹⁾

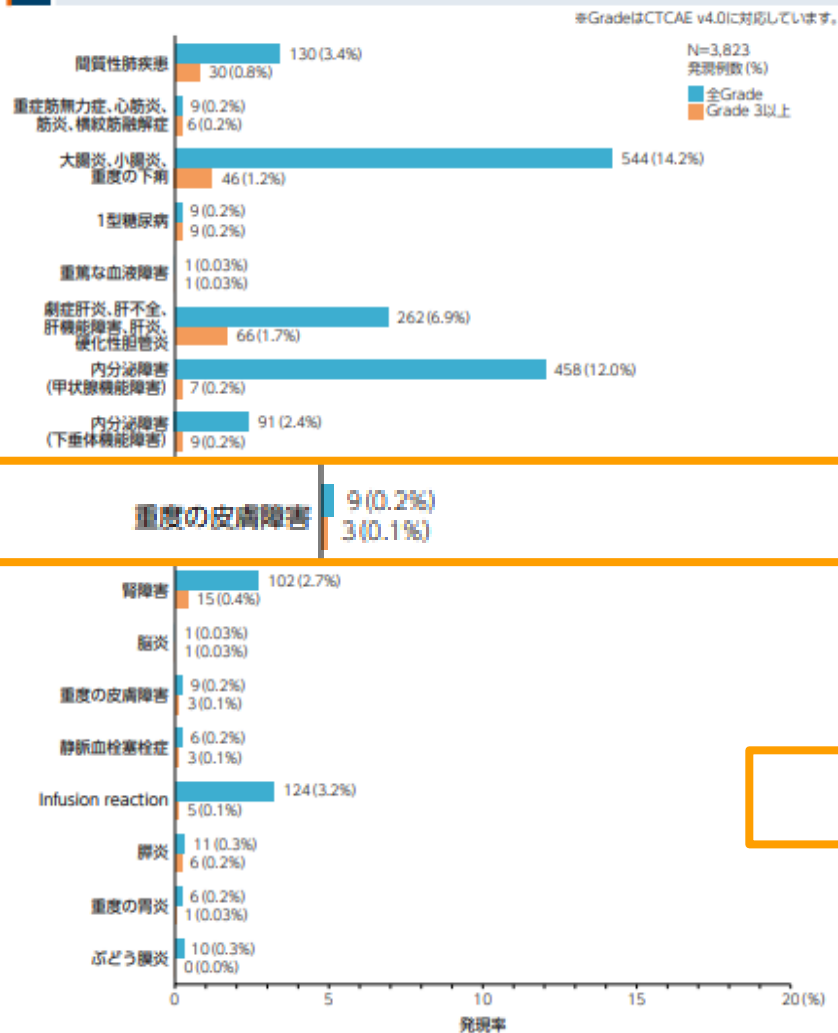


図1 原発性副腎皮質機能低下症の病態と症状^{5,6)}

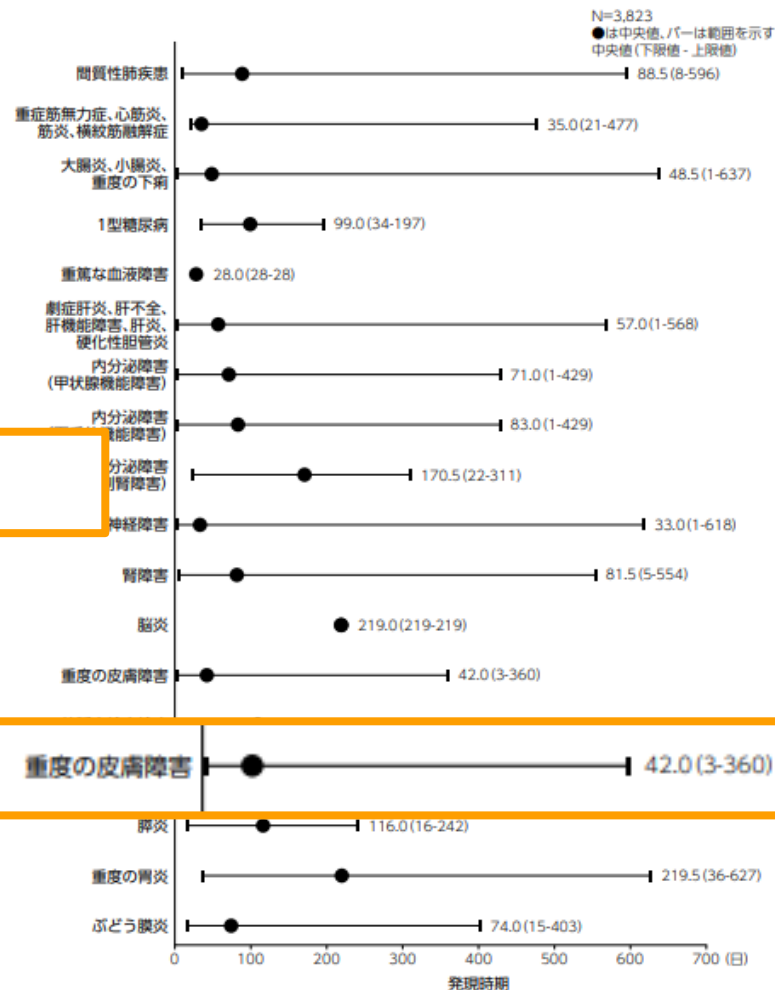


代表的なirAE ～皮膚障害～

発現状況 (併合データ)



発現時期 (併合データ)



代表的なirAE ～皮膚障害～

オプジーボを使用されている方へ

オプジーボ使用中に気をつける症状

- オプジーボ投与に
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
 - 臓器移植（造血幹細胞移植を含む）を受けたことがある方
 - 結核にかかっている方、または過去にかかったことがある方

オプジーボの点滴後に以下のような症状が起こることがあります。
症状がみられたら、医師へ相談してください。

いつもより疲れやすい(倦怠感)、
体重の増減、行動の変化がある
(性欲が減る、いらいらする、物忘れしやすいなど)、
からだがだるい、頭痛、食欲不振
▶ 甲状腺、下垂体、副腎など内分泌機能異常の
確認が必要です。

めまい、動悸、脈拍の異常、
意識の低下
▶ 心臓障害の疑いがあります。

皮膚や白目が黄色くなる
▶ 肝障害の疑いがあります。

尿量が減る、血尿が出る、
むくみが強い
▶ 腎障害の疑いがあります。

口渇、多飲、多尿
▶ 1型糖尿病の疑いがあります。

嘔吐、体の痛み、精神状態の変化
▶ 脳炎の疑いがあります。

皮膚にあざがでやすい、
口や鼻から血が出やすい、
寒気がする、顔色が悪い
▶ 血液障害の可能性があります。

白斑、白髪(主にメラノーマの患者さん)
▶ 肌や髪に脱色が見られることがあります。

下肢の腫れ、むくみ、痛み、胸痛
▶ 静脈血栓症の疑いがあります。

痰のない乾いた咳が出る、息苦しい
歩行時などに息が切れる
▶ 間質性肺炎の可能性があります。
症状がみられたら、風邪と思わず、
ご相談ください。

血便、黒い便が出る

皮膚がかゆい、発疹が出る
水ぶくれが出る、ひどい口内炎

▶ 皮膚障害(重症を含む)の可能性があります。

監修 和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科 教授 山本 信之 先生

図1 オプジーボ投与後に播種性紅斑丘疹型
薬疹が出現した症例



オプジーボ
初回投与後
(19日目)に、
全身に軽い
そう痒を伴う
紅斑が出現
した。

図2 オプジーボ+ヤーボイ投与による
皮膚障害



- 皮膚障害は、最も**頻繁**、かつ**早期**に観察されるirAEの1つである¹⁾。
- 診断においては、オプジーボ、ヤーボイ以外の併用薬による可能性も考慮し、**薬剤歴を詳細に問診**する必要がある。
- 多くの場合はGrade1～2の軽症であると報告されているが^{1,2)}、一方でSJSやTENなど重篤な皮膚障害の発現もみられており、注意が必要。
- **SJSやTENを疑う3つの主徴は、①高熱 ②粘膜症状(結膜充血・口腔びらん・咽頭痛) ③全身の痛みを伴う紅斑**である。
- 皮疹が出現した際は、このような症状がないか観察する。
- SJSが疑われる場合には、TENへ移行する可能性も考え、皮膚科専門医に直ちにコンサルトする。
- 皮膚障害の発現が認められた場合は、アルゴリズムを参考に適切な処置を行う。

1) 日本臨床腫瘍学会 編、がん免疫療法ガイドライン、2016年、金沢出版株式会社
2) 佐藤隆典 編、免疫チェックポイント阻害薬の治療・副作用管理、2016年、株式会社南山堂

本日のお題

- 免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) の話題
- 代表的なirAE(免疫学的有害事象)
- 実際に経験した症例と薬学的介入ポイント

実際に経験した症例と薬学的介入ポイント ～①内分泌障害～

<患者情報>

- ・ 70歳代 男性
- ・ PS 0、身長165.3cm、体重53.8kg
- ・ 胃癌、肝転移（StageⅣb）→ニボルマブ療法中
- ・ 自己免疫疾患の既往なし



<介入のきっかけ>

10コース施行後、本人より倦怠感がかなり強いと電話連絡があったと外来看護師より連絡を受けた。直近の採血データを確認したところ、甲状腺機能はF-T3：3.69pg/mL、F-T4：0.97ng/dL、TSH：3.14 μ IU/mLと低下は認めていなかった。

副腎機能は…？

実際に経験した症例と薬学的介入ポイント ～①内分泌障害～

<介入内容>

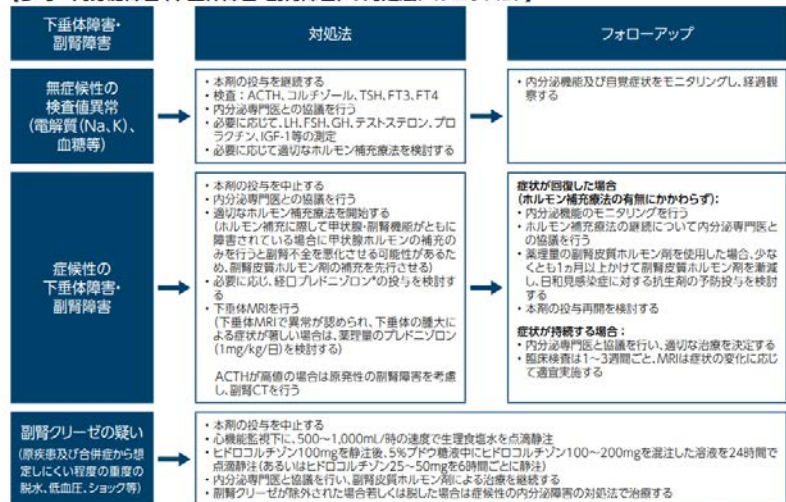
主治医に次回外来時の採血にコルチゾールの測定を提案。結果が判明するまではニボルマブの投与は延期することを提案し、投与中止となった。

結果はコルチゾール： $1.0 \mu\text{g/dL}$ であるため主治医から患者へ連絡し、専門医へ紹介となりヒドロコルチゾン 20mg/day が開始となった。

その後、倦怠感は改善し、副腎皮質機能低下症の治療は継続しながらニボルマブ再開となった。



【参考：内分泌障害(下垂体障害・副腎障害)の対処法アルゴリズム⁵⁾】



*：日本あるいは米国臨床腫瘍学会のガイドライン等の対処法を参照すること。

5：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム(一部改変)

実際に経験した症例と薬学的介入ポイント

～②皮膚障害～

<患者情報>

- ・ 50歳代 男性
- ・ PS 0、身長168.8cm、体重57.8kg
- ・ 歯肉癌、多発肺転移（StageIVc）→ニボルマブ療法中
- ・ 自己免疫疾患の既往なし



<介入のきっかけ>

1コース目Day9に39℃の発熱と胸部・背部・上腕部・大腿部に発疹を認め、Day10に皮膚科受診。皮膚科受診日には他に粘膜症状や多形紅斑が発現していないため、フェキソフェナジンとステロイド外用剤(very strong)が処方された。その際に面談を行い、患者から今後のニボルマブの投与が中止になるのではないかと不安を聴取した。

投与継続の可否は…？

実際に経験した症例と薬学的介入ポイント ～②皮膚障害～

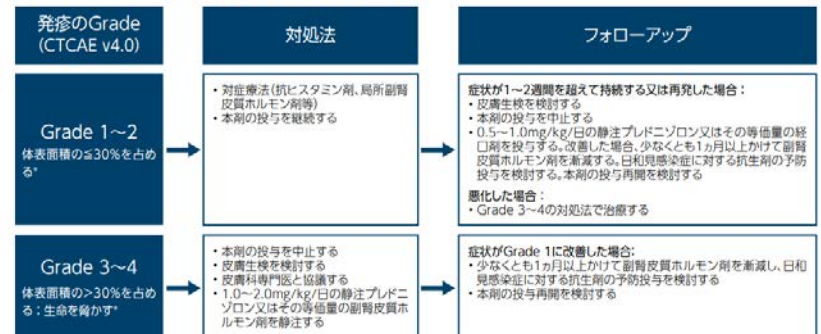
<介入内容>

irAEアトラスを参照し、今後皮疹増悪がなければ対症療法を行いながら投与継続可能であると考えられたため、主治医へ伝え、主治医からも経過次第で継続可能と返答得られた。その旨を患者に説明し、納得・安心された。

Day15は皮膚障害Grade2が継続のため投与延期となった。ステロイド内服を検討されていたが、Day29、皮疹の範囲は減少、掻痒感も消失していたためGrade1と判断し、主治医とニボルマブ再開について協議した結果、ステロイド内服なしで投与再開となった。その後も皮疹増悪は認めずPDまで投与継続となった。



【参考：皮膚関連有害事象の対処法アルゴリズム[§]】



*：用語固有のGrade分類に関しては、CTCAE v4.0を参照。

§：国内臨床試験において使用していたアルゴリズム（一部改変）

小話

薬局に来るICIs治療中の
患者の増加？

●最近ICIs+内服の治療が増えつつある

<2019年>

腎細胞癌：ペムブロリズマブ+アキシチニブ(インライタ®)

アベルマブ+アキシチニブ(インライタ®)

<2021年>

腎細胞癌：ニボルマブ+カボザンチニブ(カボメティクス®)

胃癌：ニボルマブ+化学療法(SOX、CapeOX)

子宮体癌：ペムブロリズマブ+レンバチニブ(レンビマ®)

<2022年>

腎細胞癌：ペムブロリズマブ+レンバチニブ(レンビマ®)

小話

この症状はirAE、、、？

全て実際にあったirAEです！



数日前から下痢してます。
変なものは食べてないと思います。

朝起きた時に手足にこわばりが
あります。リウマチですかね？



口の中が痛いんです。うがいしても
口内炎がなかなか治りません。

本日のまとめ

- ICIsは日々新しい治療が出てきており、様々ながん種に適応拡大してきている
- 過剰な免疫によるirAEは様々な組織で発現し、発現時期は予測困難

→ 多職種連携が不可欠であり、
患者さんには何度も説明する必要がある

※特に毎日の体調記録・困った時の連絡方法について



患者さまの『安全性』・『有効性』・『QOL』向上のため、
今後ともよろしくお願い致します。