

原 著

当院における免疫チェックポイント阻害薬の副作用対策

上越総合病院、薬剤部；薬剤師

村上 幸恵

目的：免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象（以下、irAE）は様々な臓器において発現し、その発現時期は明確でないことが報告されている。発見が遅れると重篤化するため、安全な治療継続には早期発見、早期治療が重要である。近年、殺細胞性抗がん剤や分子標的薬との複合免疫療法や臓器横断的な使用が保険適応になり、更なる対策が必要となってきた。当院における免疫チェックポイント阻害薬のirAE対策を紹介する。また、発現したirAEの症状、程度、生存期間との関連について調査し、今後の院内整備の方向性について検討したので報告する。

方法：当院で免疫チェックポイント阻害薬の投与を開始した患者を対象とし、有害事象の発現状況及びその対応、治療期間、生存期間に関するデータを収集し、分析、検討した。

結果：調査期間における当院の免疫チェックポイント阻害薬使用患者のうち、約40%にirAEが発現し、重篤な症状により治療中止に至る例や複数のirAEが発現した例がみられた。発現時期、種類、程度は多岐にわたり、予測は困難であった。定期診察時に発見されることが多く、患者からの緊急受診での発見は少なかった。化学療法チームで院内に整備した問診表や投与チェックシート、検査セット、患者ラベリングにより早期に発見し、投与を継続できた例があった。非小細胞肺癌症例において、irAE発現群のほうがirAE発現していない群と比べ、生存期間中央値の延長傾向がみられた。

結論：免疫チェックポイント阻害薬の効果を最大限に発揮するために、多職種が連携し、irAEを早期発見、早期治療していくことが重要であり、当院化学療法チームで取り組んだ投与チェックシート等の院内整備は有用であった。患者自身がirAEを理解し、緊急時に自ら適切な対応をとるために患者教育指導に力を入れていく必要がある。今後、複合免疫療法や臓器横断的な使用に対しての整備にも取り組んでいき、更に安全で適正な治療を提供できるよう努めていきたい。

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬、免疫関連有害事象（irAE）、副作用マネジメント、化学療法チーム

緒 言

免疫チェックポイント阻害薬を用いたがん免疫療法は、がん治療に変革をもたらし、従来の医薬が達成できなかった長期予後を実現している。一方で、免疫チェックポイント阻害薬によるirAEは様々な臓器において発現し、その発現時期は明確でないことが報告されている。発見が遅れると重篤化するため、安全な治療継続には早期発見、早期治療が重要である(1-3)。近年、殺細胞性抗がん剤や分子標的薬との複合免疫療法や臓器横断的な使用が保険適応になり、更なる副作用マネジメントが必要となってきた(4)。当院においても化学療法チームが中心となり、多職種協働で安全かつ有効な治療のために患者問診表や投与チェックシート、検査セット、患者ラベリング、副作用発現時のフローチャートなど対策を実施しているので紹介する(図1~5)。また、今回、発現したirAEの症状、程度、生存期間との関連性について調査し、今後のirAEに対する院内整備の方向性を検討したので報告する。

化学療法チームによる取り組みについて多職種で連携し、免疫チェックポイント阻害薬を安全かつ適正に使用できるよう院内整備を実施した。

1. 患者問診票
治療当日、外来診療科にて診察前の待ち時間に記載して頂いている。irAEを示唆する症状がないか患者自身にチェックしてもらう。看護師がこの問診票をもとに投与チェックシートの看護師記載欄に記入している。これにより医師の診察時に短時間で詳細な状況把握が可能となっている。
2. 緊急時連絡シート
薬剤師による初回薬剤指導時にお渡ししている。緊急に病院に連絡すべき症状について簡易にまとめ、体調異常の際の緊急連絡先（電話番号）と連絡方法を示した。
3. 投与チェックシート
外来診療科看護師、医師、外来化学療法センター看護師の記載欄があり、患者の動きとともに多職種で情報が共有できるようにした。薬剤師も指導時に活用する。医師はチェックすべき症状と検査値を確認し、当日の実施の可否を判断する。
4. 検査セット
irAEをスクリーニングするための煩雑な検査項目を必要な時期にもれなく実施するため、検査セットをオーダーパソコンに登録し、検査一覧表も作成した。がん免疫療法（初回、月1回、毎回）と表示し、選択しやすいよう配慮した。

5. 患者のラベリング

緊急的な外来受診に備えて、主治医以外でも免疫チェックポイント阻害薬投与中の患者であることが一目でわかるように電子カルテの患者掲示板に表示している。irAEの早期発見、早期治療に有用である。

6. irAE 発現時対応フローチャート

緊急的な外来受診時に専門医以外の医師でも早急に対応できるよう症状ごとの対応フローチャートを作成し、救急外来、外来診療科、病棟に配置した。コンサルトすべき診療科も示した。

7. 院内学習会の開催

職員の啓蒙、知識向上のため、免疫チェックポイント阻害薬やirAE、多職種連携に関する学習会を開催した。今後も適宜実施していく予定である。

8. 薬剤師による薬剤指導

初回導入時にはメーカーパンフレットと緊急時連絡シートをお渡しして、全ての患者に指導している。また、2回目以降も毎回、副作用モニタリングを中心に介入している。

対象と方法

2016年5月~2019年4月に当院で免疫チェックポイント阻害剤の投与を開始した患者59名を対象とし(図6)、オーダリングシステム及びカルテより後方視的に有害事象の発現状況及びその対応、治療期間、生存期間に関するデータを収集し、分析、検討した。観察期間は2016年5月2日~2019年5月20日とした。

なお、本研究は、上越総合病院倫理委員会の承認を得て実施している。

結果

調査期間における免疫チェックポイント阻害薬使用患者は、ニボルマブ28例(非小細胞肺癌15例、胃癌10例、頭頸部癌3例)、ペムブロリズマブ27例(非小細胞肺癌24例、尿路上皮癌3例)、アテゾリズマブ3例(非小細胞肺癌)、デュルバルマブ1例(非小細胞肺癌)であった。使用患者のうち3例が殺細胞性抗がん剤との併用療法であった。irAEは、軽度なものも含めると全症例の約40%(23例)に発現し、重篤なirAEにより治療中止に至る例や複数のirAEが発現している例(7例)もみられた。今回の調査では、薬剤や癌種によってirAEの発現頻度は異なっており、発現時期、症状、程度は多岐にわたっていたが、投与開始後2ヶ月程度で発現する例が多かった(図7)。定期診察時に発見されることが53%と多く、患者自らの緊急受診や電話連絡等での発見は25%で少なかった(図8)。化学療法チームが中心となって、院内で整備した患者問診表や投与チェックシート、検査セット、患者ラベリングにより早期に発見でき、重症化せずに投与を継続し、生存期間を延長できた症例があった(図9)。非小細胞肺癌43例において、詳細な検定は未実施ではあるがirAE発現群のほうがirAE発現していない群と比べ、生存期間中央値において延長傾向がみられた(図10、11)。これは複数の先行研究で報告されている結果と一致する(5、6)。

考 察

副作用の症状や発現時期が予測できない免疫チェックポイント阻害薬の効果を最大限に発揮するために、多職種が連携し、irAEを早期発見、早期治療していくことが重要である(7)。当院化学療法チームで取り組んだ投与チェックシート等の院内整備は有効であった。患者自身がirAEを理解し、緊急時に自ら適切な対応をとるために患者教育、指導に力を入れていく必要がある。2021年1月より、薬剤部では、入院、外来ともに抗がん剤治療を受けられる全ての患者に対して薬学的介入を開始した。今後、次々と開発が進んでいる複合免疫療法や臓器横断的な使用に対するの整備にも取り組んでいき、更に安全に適正な治療を提供できるよう努めていきたい。

文 献

1. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: A pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(7): 785-92.
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714-68.
3. Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4(12): 1721-8.
4. 日本臨床腫瘍学会編, がん免疫療法ガイドライン第2版. 東京: 金原出版; 2019.
5. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T et al. Early immune-related adverse events and association with outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol* 2017; 12(12): 1798-805.
6. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4(3): 374-8.
7. Naidoo J, Cappelli L, Lipson E et al. A multidisciplinary toxicity team for cancer immunotherapy-related adverse events. *J Clin Oncol* 2018; 36(15_suppl): 6538.

英 文 抄 録

Original Article

Countermeasures for Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors in Our Hospital

Department of Pharmacy, Joetsu General Hospital; Pharmacist
Yukie Murakami

Objective : It has been reported that immune-related adverse events (irAEs) caused by immune checkpoint inhibitors occur in various organs and the timing of their onset is not clear. Early detection and early treatment are important for safe continuation of treatment, as delayed detection can lead to serious complications. Recently, combined immunotherapy with cytotoxic anticancer agents and molecular-targeted agents and their use across organs have become covered by insurance, and further countermeasures are needed. We will present countermeasures against irAEs with immune checkpoint inhibitors in our hospital. We also report a survey of the relationship between the symptoms, extent, and survival of irAEs that occurred, and discuss the direction of future in-hospital maintenance.

Study design : We collected, analyzed, and discussed data on the occurrence and response to adverse events, duration of treatment, and survival of patients who started receiving immune checkpoint inhibitors at our hospital.

Results : Approximately 40% of patients using immune checkpoint inhibitors during the study period experienced irAEs, and there were cases in which serious symptoms led to treatment discontinuation or multiple irAEs occurred. The timing, type, and degree of occurrence varied widely and were difficult to predict. Most cases were detected during routine

visits to the hospital, and fewer were detected during emergency visits from patients. The chemotherapy team was able to detect the disease early and continue administration of the drug by using a medical questionnaire, administration checklist, test sets, and patient labeling that were maintained in the hospital. In non-small cell lung cancer patients, there was a trend toward longer median survival in the group with irAE compared to the group without irAE.

Conclusion : In order to maximize the efficacy of immune checkpoint inhibitors, multidisciplinary teams should work together to identify and treat irAEs as early as possible.

The in-hospital maintenance of the administration checklist and other measures taken by the chemotherapy team at our hospital were useful. It is necessary to focus on patient education and guidance so that patients themselves understand irAE and take appropriate actions in emergency situations. In the future, we will work on the maintenance of combined immunotherapy and cross organ use, and strive to provide even safer and more appropriate treatment.

Keyword : immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse event (irAE), side effects management, chemotherapy team

免疫チェックポイント阻害剤治療中の方への問診票

日付: 年 月 日 氏名: _____

免疫チェックポイント阻害薬による新しい治療は、今までの抗がん剤の副作用と異なります。免疫反応^①による全身への影響が考えられ、早期発見が重要です。
 ※ 病歴やがん細胞などの病原体を攻撃・排除し、自らを保護すること。
 治療日記を見ながら、前回来院日から本日の体調の振り返りをお願いします。

検査	Na	経血	て	血圧	/	mitb	血球	血分	SpO2	%
<input type="checkbox"/> いつもと同じ	<input type="checkbox"/> いつもと同じ	<input type="checkbox"/> いつもと同じ	<input type="checkbox"/> いつもと同じ	<input type="checkbox"/> いつもと同じ	<input type="checkbox"/> いつもと同じ	<input type="checkbox"/> いつもと同じ	<input type="checkbox"/> いつもと同じ	<input type="checkbox"/> いつもと同じ	<input type="checkbox"/> いつもと同じ	<input type="checkbox"/> いつもと同じ
<input type="checkbox"/> いつもが濃く	<input type="checkbox"/> いつもが濃い	<input type="checkbox"/> いつもが濃い	<input type="checkbox"/> いつもが濃い	<input type="checkbox"/> いつもが濃い	<input type="checkbox"/> いつもが濃い	<input type="checkbox"/> いつもが濃い	<input type="checkbox"/> いつもが濃い	<input type="checkbox"/> いつもが濃い	<input type="checkbox"/> いつもが濃い	<input type="checkbox"/> いつもが濃い
<input type="checkbox"/> いつもが薄く	<input type="checkbox"/> いつもが薄い	<input type="checkbox"/> いつもが薄い	<input type="checkbox"/> いつもが薄い	<input type="checkbox"/> いつもが薄い	<input type="checkbox"/> いつもが薄い	<input type="checkbox"/> いつもが薄い	<input type="checkbox"/> いつもが薄い	<input type="checkbox"/> いつもが薄い	<input type="checkbox"/> いつもが薄い	<input type="checkbox"/> いつもが薄い

息切れ、息苦しさ、咳が出る、といった症状がありますか？
ある → いつからですか？ ()
ない

肺のぼろ、むくみ、吐き気、食欲の低下、顔が赤一ツする感じ、などの症状がありますか？
ある → いつからですか？ ()
ない

皮膚や白目が黄色くなる、体のだるさ、吐き気、などの症状がありますか？
ある → いつからですか？ ()
ない

下痢、便に血が混じる、おなかの痛み、などの症状がありますか？
ある → いつからですか？ ()
ない

のどのかわれ、水を多く飲む、尿が薄くなるなどの症状がありますか？
ある → いつからですか？ ()
ない

※ 薬もある場合は、ご記入下さい。

むくみ、尿が少ない、尿の色が悪い、などの症状がありますか？
ある → いつからですか？ ()
ない

手足のしびれ、痛み、感覚が鈍くなる、などの症状がありますか？
ある → いつからですか？ ()
ない

目がかすむ、見えにくい、ものが二重に見える、充血などがありますか？
ある → いつからですか？ ()
ない

身体のぶつづつ（じんましん）、かゆみ、口内炎、などの症状がありますか？
ある → いつからですか？ ()
ない

その他の症状や、気になることがあれば、お書きください。

免疫チェックポイント阻害剤の治療を受けられる患者さんへ

免疫チェックポイント阻害剤の投与に注意が必要な方
 ・免疫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

気になる症状のある方は
 スタッフへご相談ください

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、すぐに医師・看護師へ知らせましょう！

目がかすむ、見えにくい
 → アブ様炎の恐れがあります

目がかすむ、見えにくい
 → アブ様炎の恐れがあります

目が赤い、充血がひどい、涙が止まらない、目が腫れる、ぼやける
 → 免疫性肺炎の恐れがあります

皮膚や顔が赤くなる、体がだるい
 → 肝障害の恐れがあります

口乾、多飲、多尿、嘔吐感、急な心算
 → 1型糖尿病の恐れがあります。症状がみられたら、すぐに連絡してください。

目がかすむ、見えにくい
 → 免疫性肺炎の恐れがあります。

皮膚がかゆい、発疹が出る
 → 免疫関連の皮膚障害が起こる可能性があります。

白濁、白膜、眼や鼻に膿がみられます
 → 免疫性肺炎の恐れがあります

咳が出る、息苦しい、発熱、歩行時などに息が切れる
 → 間質性肺炎の恐れがあります。症状がみられたら、風邪と思わず、すぐに連絡してください。

腹痛、下痢、赤っぽい便が出る
 (血便)
 → 大腸炎の恐れがあります。症状がみられたら、すぐに連絡してください。

連絡先：
 厚生連上越総合病院 電話：025-524-3000
 平日 8:30-17:00までは各診療科外来
 夜間・休日は救急外来

図1. 患者問診票、緊急時連絡シート

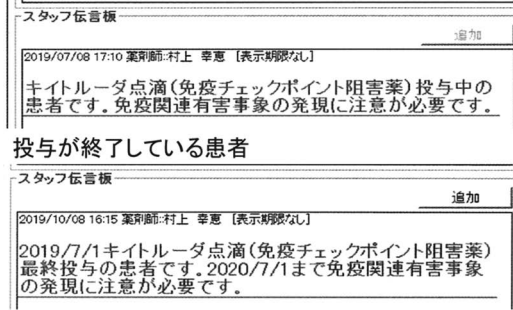
免疫チェックポイント阻害薬 投与チェックシート () 欄目投与 年 月 日			
患者氏名		医師	
治療前の身体測定			
口体温 (℃)	口体重 (kg)	口体高 (cm)	口体重指数 (kg/m ²)
口脈拍 (回/分)	口血圧 (mmHg)	口SpO ₂ (%)	
治療前検査チェック			
血液検査 (血清 ・ 生化学 ・ 凝固 ・ 血糖 ・ 外注)		【本日の治療】	
尿検査		口実施	
X線 (胸部 ・ 腹部)		口延期	
その他 ()		口本剤による治療を中止	
炎症	発熱	異常の有無	詳細
呼吸	咳嗽	異常の有無	詳細
呼吸	呼吸困難	異常の有無	詳細
内分泌	倦怠感	異常の有無	詳細
内分泌	食欲不振	異常の有無	詳細
内分泌	即うつ	異常の有無	詳細
肝臓	黄疸	異常の有無	詳細
消化器	下痢	異常の有無	詳細
消化器	血便	異常の有無	詳細
消化器	腹痛	異常の有無	詳細
消化器	嘔気	異常の有無	詳細
消化器	嘔吐	異常の有無	詳細
糖尿病	口渇	異常の有無	詳細
糖尿病	多飲	異常の有無	詳細
糖尿病	多尿	異常の有無	詳細
糖尿病	尿糖	異常の有無	詳細
糖尿病	尿濁	異常の有無	詳細
筋神経	筋力低下	異常の有無	詳細
筋神経	感覚異常	異常の有無	詳細
筋神経	痛痺感	異常の有無	詳細
筋神経	夜尿	異常の有無	詳細
特記事項			

図2. 投与チェックシート
 (外来看護師、医師、化学療法センター看護師・薬剤師が情報を共有)

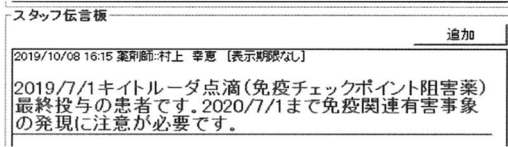
免疫チェックポイント阻害薬 検査一覧				
検査項目	基準値範囲	初回のみ	月1回	毎回
胸部入鏡		○		
胸部CT(腫瘍評価のとき)		○		
呼吸機能検査(VCFEV)	※可能であれば			
KL-6	0-499 U/ml	○	○	
SP-D		○		
ACTH	7.4-55.7 pg/mL ※30分の安静必要	○		
αチラーゼ	4.5-21.1 ug/dL	○		
APT	30-40 sec	○		
抗抗体		○		
抗GAD抗体		○		
尿酸	2.5-6.9 mg/dL	○		
γグロブリン	23-233 mg/L	○		
尿蛋白項目		○		
HbA1c	4.6-6.2 %	○		
TSH	0.35-4.94 uIU/mL	○		
FT3	1.88-3.18 pg/mL	○		
FT4	0.7-1.48 ng/dL	○		
血液学的検査(血球算定、血液像機算)				
AST(GOT)	13-33 IU/L			○
ALT(GPT)	男性 8-42 IU/L 女性 6-27 IU/L			○
LDH	119-229 IU/L			○
ALP	115-359 IU/L			○
γ-GTP	10-47 IU/L			○
CK	男性 62-287 IU/L 女性 45-163 IU/L			○
T-Bil	0.1-1.1 mg/dL			○
BUN	9-20 mg/dL			○
CRE	男性 0.6-1.1 mg/dL 女性 0.4-0.7 mg/dL			○
Na	135-145 mEq/L			○
K	3.5-5 mEq/L			○
Cl	98-108 mEq/L			○
Ca	8.2-10.2 mEq/L			○
総蛋白	6.4-8.7 g/dL			○
γグロブリン	3.7-5.5 g/dL			○
随時血糖	60-119 mg/dL			○
CRP定量	0-0.4 mg/dL			○

図3. 検査オーダーセット、検査項目一覧表

投与中の患者



投与が終了している患者



現在、当院では協議の結果、投与終了1年後までの注意喚起を行っているが、今後、irAE発現時期の蓄積データにより変更も考慮していく予定

図4. 免疫チェックポイント阻害薬使用患者のラベリング (電子カルテの患者掲示板に表示)

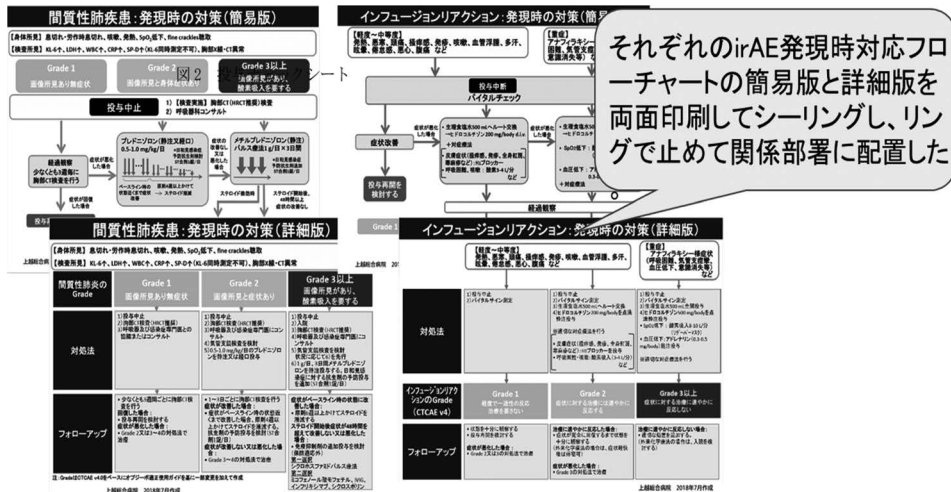


図5. irAE 発現時対応フローチャート (例 間質性肺疾患 インフュージョンリアクション)

All (n=59)	
癌種 n	非小細胞肺癌43, 頭頸部癌3 胃癌10, 尿路上皮癌3
年齢* (範囲), 歳	69(44-84)
性別* n (%)	男 47(80%) 女 12(20%)
治療ライン* (範囲)	3(1-9)
治療期間* (範囲), 日	107(1-660)
実施コース数* (範囲)	6(1-31)
全生存期間* (範囲), 日	180(12-1181)
PS 0/1/2/3	19/20/12/8
Pembrolizumab/Nivolumab /Atezolizumab/Durvalumab	27/28/3/1

* : median

図6. 免疫チェックポイント阻害薬の使用状況

59例中23例⇒40% 32件発現

◎経過観察のみで治療を要しなかったものも含む

irAE	件数	Grade
間質性肺炎	8	G1(1), G2(2), G3(3), G4(2)
肝機能障害	6	G1(2), G2(2), G3(2)
皮疹・掻痒感	5	G1(2), G2(3)
Infusion reaction	5	G1(1), G2(3), G3(1)
甲状腺機能異常	4	G1(2), G2(2)
筋炎	2	G1(1), G2(1)
大腸炎	1	G4(1)
Hyper-progression	1	G4(1)

irAE発現までの期間 66日* (1-316) *:median

irAEを発症した23例のうち7例(30.4%)で複数のirAEを発現

図7. irAE 発現状況

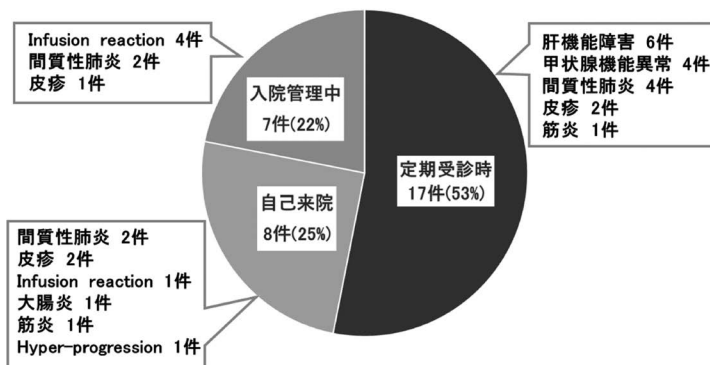


図8. irAE 発見時の状況

irAE	Grade	発見時の状況	治療	経過
間質性肺炎	G2	定期診察時のKL-6、SP-D上昇とCT検査	ステロイド点滴→内服	ステロイド減量→改善→投与再開
肝機能障害	G3	定期診察時の検査(自覚症状なし)	ステロイド内服	改善→投与再開→再び肝機能酵素値上昇→投与中止
皮疹・掻痒感	G2	定期診察前の問診票での訴え	抗ヒスタミン薬内服 ステロイド軟膏	投与継続
Infusion reaction	G1	初回投与の入院管理中投与時観察(発熱)	安静保持、経過観察(薬剤使用なし)	投与継続
甲状腺機能異常	G2	定期診察時の検査(自覚症状なし)	甲状腺ホルモン剤補充	投与継続
筋炎	G2	定期診察前の問診票での訴え	ステロイド内服	改善→PDIにて中止
大腸炎	G4	下血、下痢症状に気付く→自己受診	ステロイド点滴→内服 ステロイド局所投与	ステロイド減量→再燃繰り返す→投与中止
Hyper-progression	G4	けいれん発作発現→自己受診(脳転移増悪)	脳浮腫改善薬(ステロイド、グリセオール等)点滴投与、放射線治療開始	投与中止

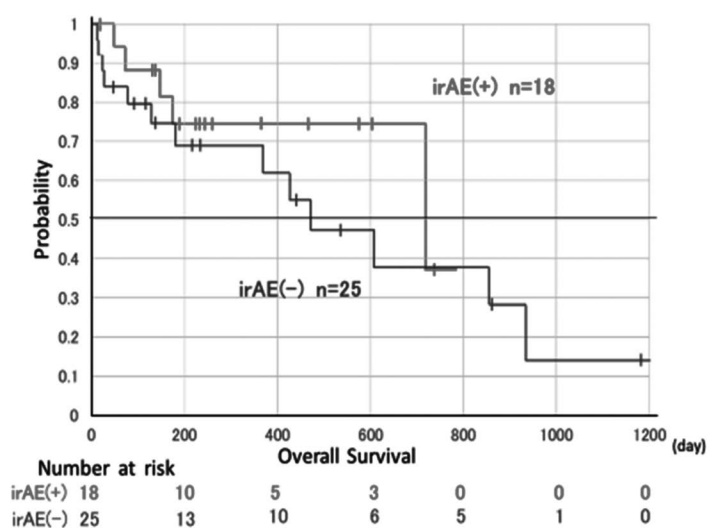
図9. irAE 発現後の対応例

【患者背景】

非小細胞肺癌(n=43)		irAE(+) (n=18)	irAE(-) (n=25)	P value*
性別	男	16	18	0.26
	女	2	7	
年齢	70歳未満	12	18	0.75
	70歳以上	6	7	
PS	0~1	10	17	0.53
	2~4	8	8	
治療ライン	1st	7	10	0.75
	2nd	4	3	
	3rd以上	7	12	

* Fisher's exact test

図10. irAE と生存期間の関係調査の患者背景
(非小細胞肺癌)



生存期間中央値はirAE(+)群の方がirAE(-)群より延長している

図11. irAE 発現有無と全生存期間
(非小細胞肺癌)