



免疫チェックポイント阻害薬とirAE

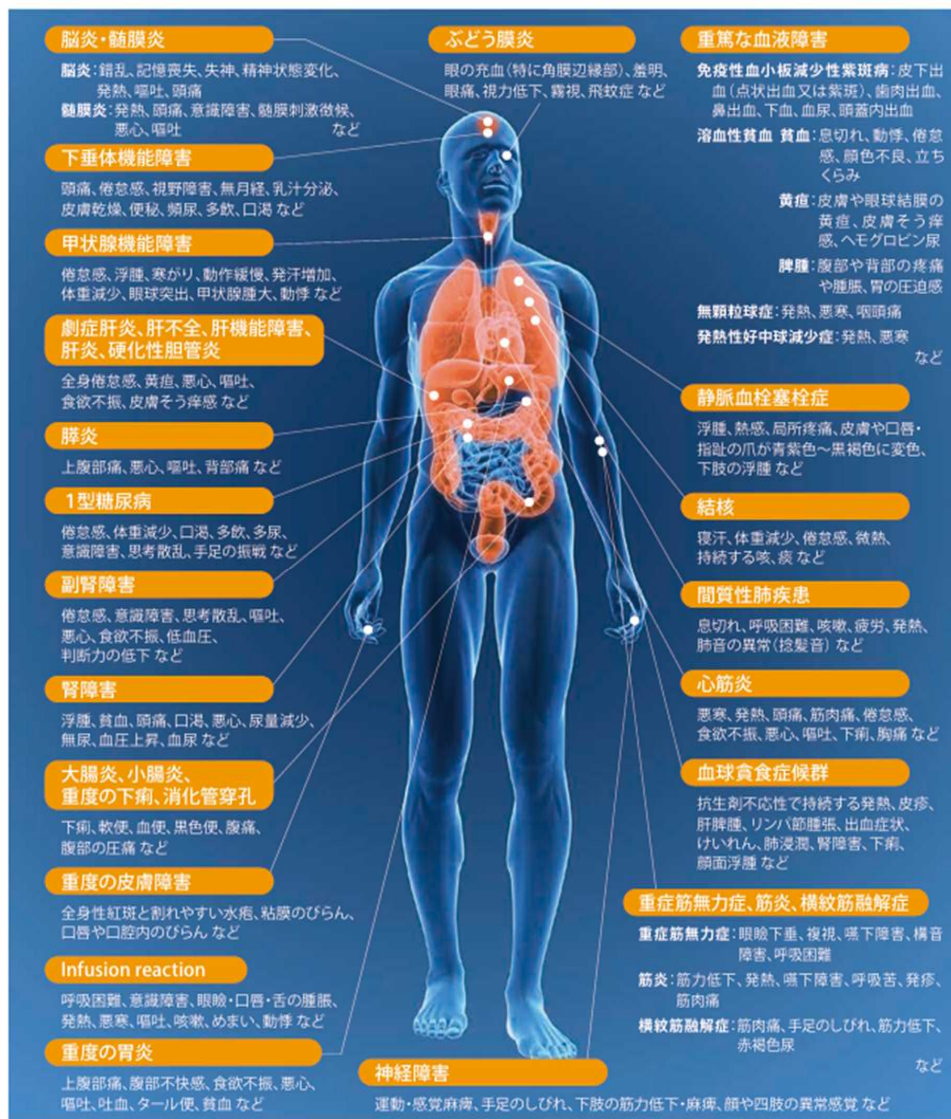
株式会社アインファーマシーズ
アイン薬局 さいたま新都心店

日本臨床腫瘍薬学会 外来がん治療専門薬剤師
日本医薬品安全性学会 医薬品安全性専門薬剤師
植竹 友輔

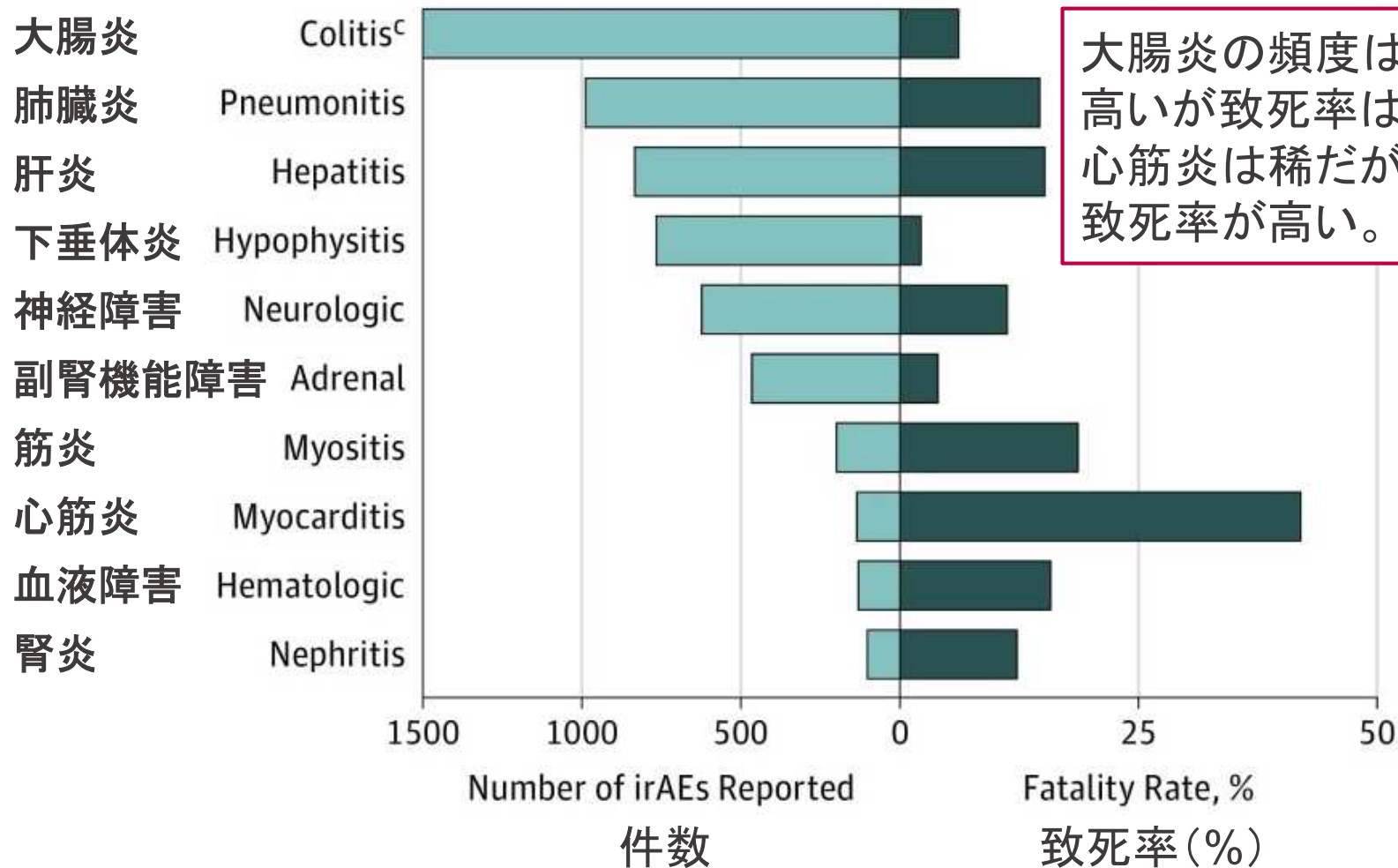


店舗名	アイン薬局 さいたま新都心店
所在地	埼玉県さいたま市中央区新都心1-5 さいたま赤十字病院2F
処方箋枚数	約5,500枚/月
専門薬局	専門医療機関連携薬局、地域連携薬局
スタッフ	薬剤師14名、医療事務12名(うち、外来がん治療専門薬剤師3名)
主応需先	さいたま赤十字病院、埼玉県立小児医療センター

分類	成分名(商品名)
抗PD-1抗体薬	ニボルマブ(オプジーボ®)
	ペムブロリズマブ(キイトルーダ®)
	セミプリマブ(リブタヨ®)
抗PD-L1抗体薬	アテゾリズマブ(テセントリク®)
	デュルバルマブ(イミフィンジ®)
	アベルマブ(バベンチオ®)
抗CTLA-4抗体薬	イピリムマブ(ヤーボイ®)
	トレメリムマブ(イジユド®)

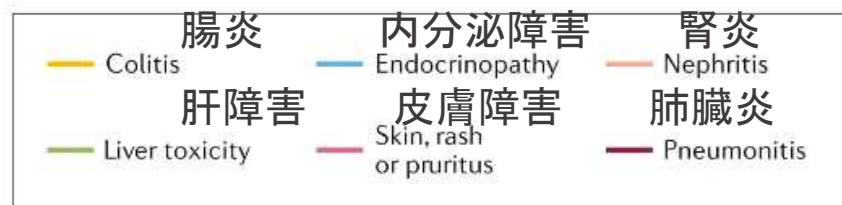
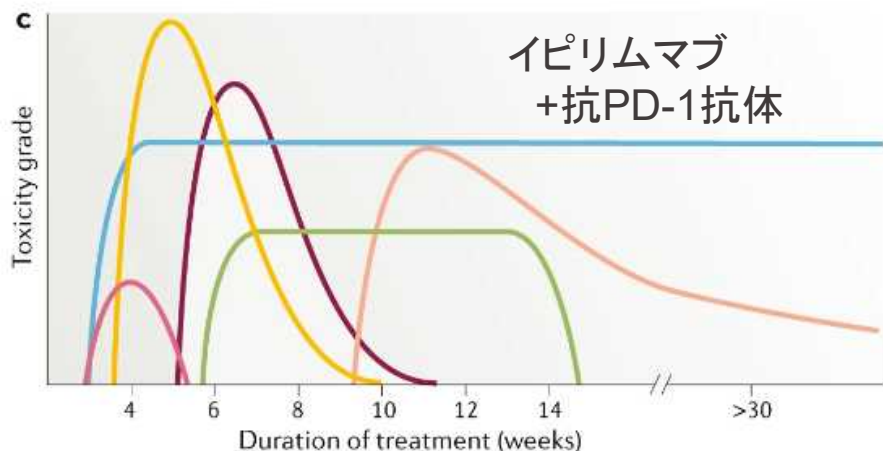
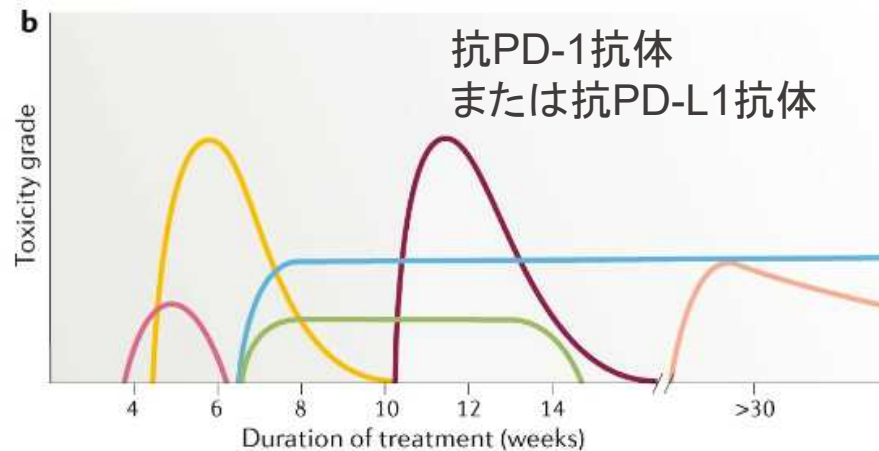
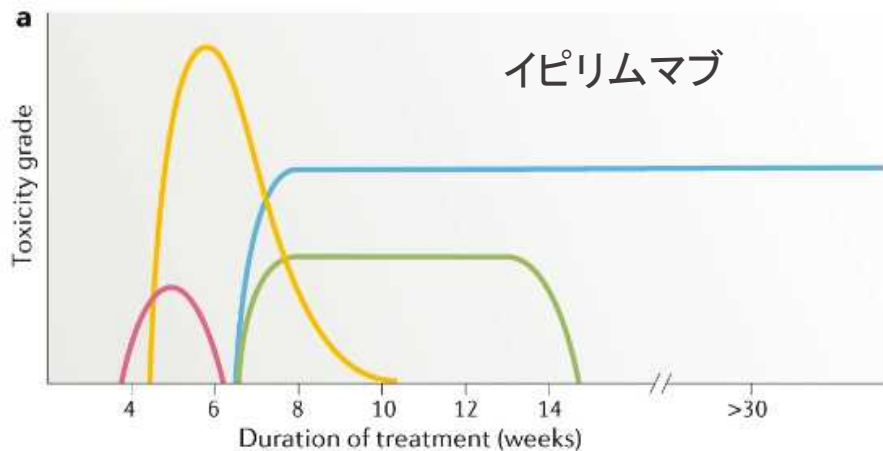


- 免疫チェックポイント阻害薬により免疫の抑制が解除され起こる副作用
- 様々な組織で発現し、複数のirAEが併発することもある
- irAEを2週間以内に認めた場合は予後良好であることが知られている



▶ Wang DY, et al. JAMA Oncol.4:1721-8,2018

irAE発現時期



▶ Martins F, et al. Nat Rev Clin Oncol. 16:563-80,2019

大腸炎・下痢

▶ Grade1: ベースラインと比較し、1日4回未満の排便回数増加

- 治療継続
- モニタリング

模擬症例①

患者から下痢の訴えがあるが、処方内容はロペラミドではなく経口ステロイドのみ？

➡irAEの大腸炎に伴う下痢の可能性まで想定する。

▶ Grade2: ベースラインと比較し、1日4-6回の排便回数増加
大腸炎: 腹痛、血便、粘液便

- ICI投与中断
- 症状が5-7日超えた場合: 直ちに経口ステロイド(PSL 0.5-1 mg/kg開始)。CT推奨。
- 安易にロペラミド(止瀉薬)等を処方提案しないように注意。治療開始が遅れ、重症化することがある。

Guide 4 First-line therapy options: Clear cell RCC

Preferred options	Favorable risk: <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib with pembrolizumab • Cabozantinib with nivolumab • Lenvatinib with pembrolizumab
	Intermediate or poor risk: <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib with pembrolizumab • Cabozantinib with nivolumab • Ipilimumab with nivolumab • Lenvatinib with pembrolizumab • Cabozantinib

Other recommended	Favorable risk: <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib with avelumab • Cabozantinib • Ipilimumab with nivolumab • Pazopanib • Sunitinib
	Intermediate or poor risk: <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib with avelumab

例)ニボルマブ+カボザンチニブ療法の場合、同じ「下痢」の自覚症状であっても、ニボルマブによるirAE(大腸炎等)なのか、カボザンチニブによる下痢なのか鑑別が重要

劇症1型糖尿病

▶ 高血糖症状ありor異常値
(空腹126 mg/dL以上 or 随時200 mg/dL以上)

- 1型だが、薬剤由来で後天的に発症する
- 急激に血糖が上昇し、生命予後に影響するため、速やかに糖尿病専門医にコンサルトし確定診断を行う

※劇症型の場合、HbA1cは必ずしも異常値を示さない

模擬症例②

腎細胞がんの三次治療でオプジーボ®を使用していた。PDのため四次治療でカボメティクス®錠単剤へ切り替えとなった。カボメティクス®錠による治療を開始して半年後、血糖値が急激に上昇した。

前治療オプジーボ®によるirAEの劇症1型糖尿病の可能性が想定された。専門医へコンサルト後、劇症1型糖尿病と診断され、インスリン治療を開始した。

劇症1型糖尿病発症例は抗PD-1抗体が多い

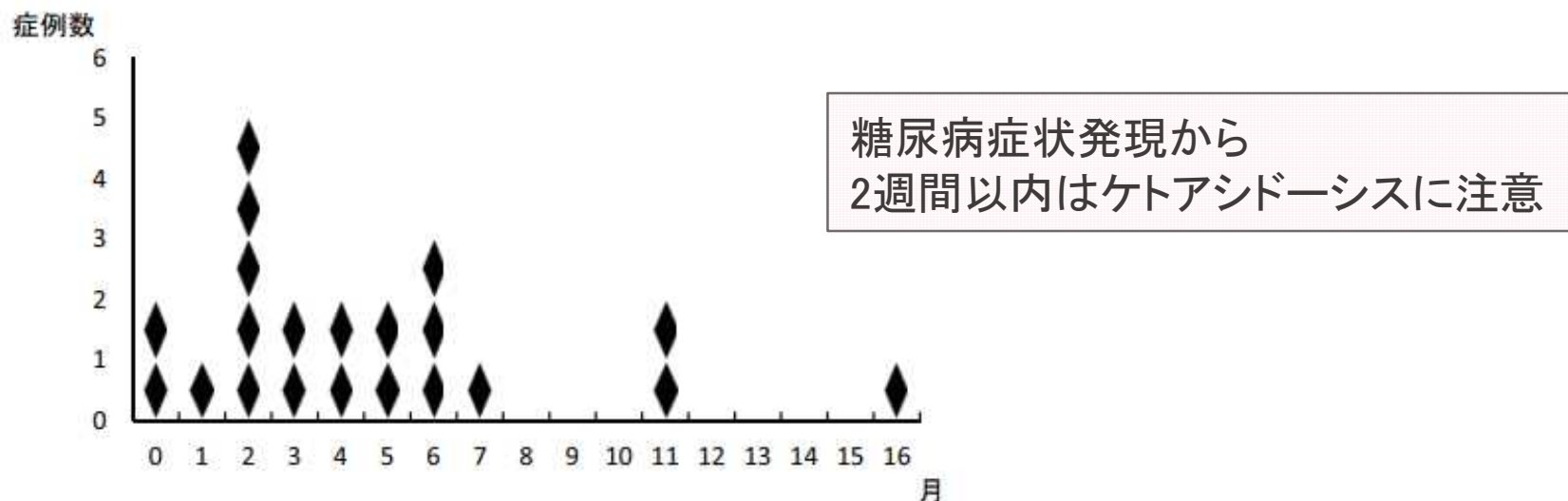


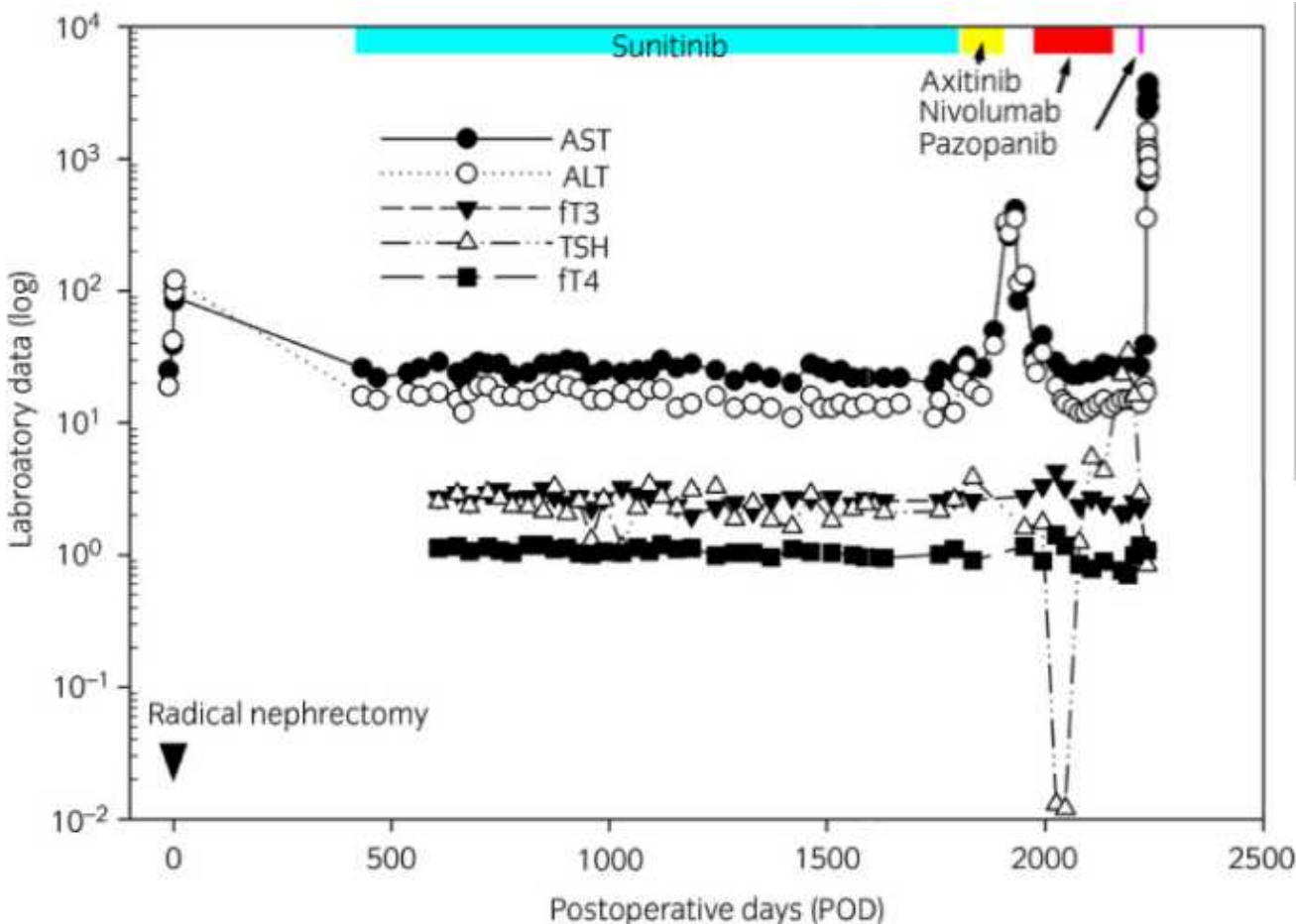
Fig. 1 抗PD-1抗体投与開始後から1型糖尿病発症までの期間の分布
Y軸は1型糖尿病を発症した症例数を、X軸は抗PD-1抗体投与開始後から1型糖尿病発症までの期間（月）を示す。

- 免疫チェックポイント阻害薬の中でもニボルマブ群、ニボルマブ+イピリムマブ併用群で顕著にみられる。
- 他の免疫チェックポイント阻害薬ではみられなかった報告あり。

▶ 抗PD-1抗体投与後に発症する1型糖尿病の特徴および臨床経過に関する調査報告

肝機能障害

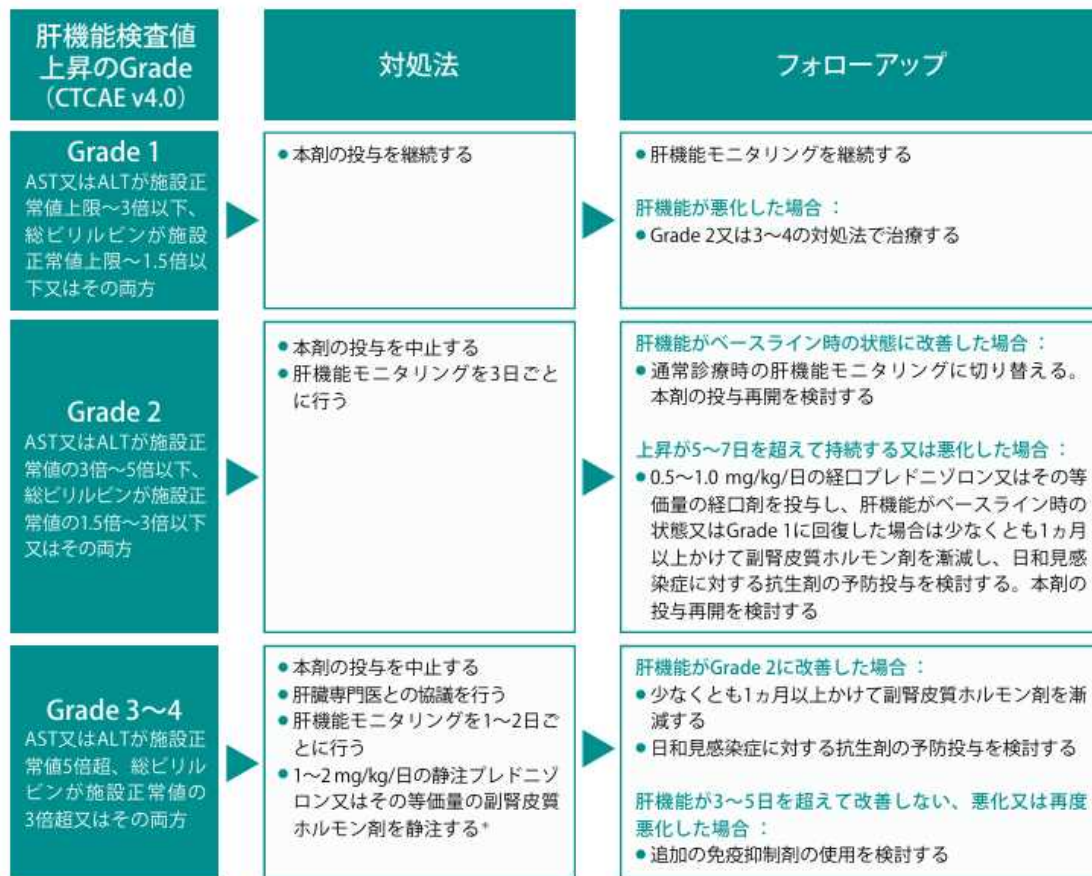
ニボルマブ誘発の肝障害(irAE)が遅発性に生じ、死亡した例



パゾパニブ投与から
発症までの期間が
非常に短い(18日)

irAEの肝障害が遅発性
に生じ、死亡したと推定。
(解剖結果:免疫関連性
肝炎)
早期のステロイドパルス
が必要だった。

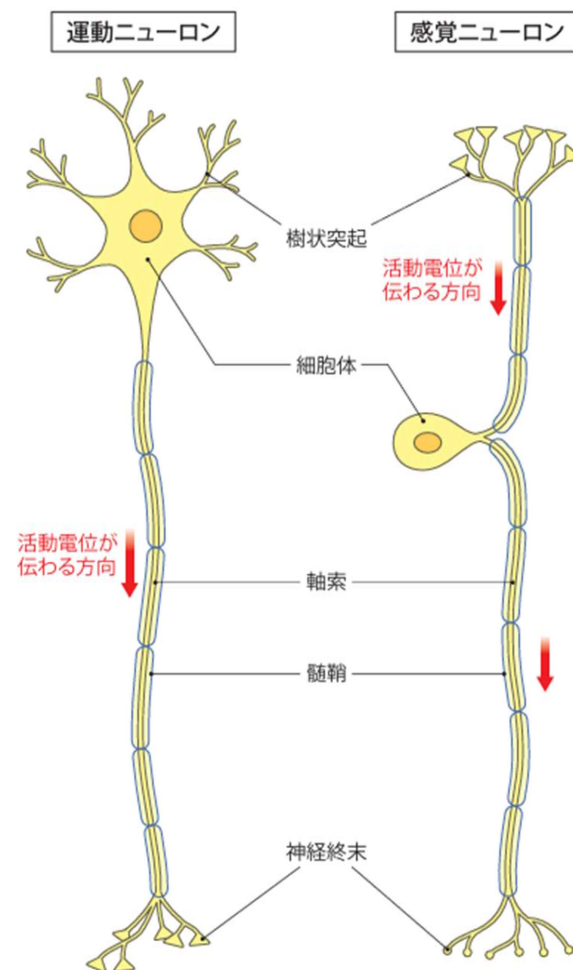
肝関連有害事象の対処法アルゴリズム



副腎皮質ホルモン剤の投与によっても症状がコントロールできない場合に、治験時のアルゴリズムでは免疫抑制剤(ミコフェノール酸モフェチル1g1日2回投与)の併用、それでも3-5日以内に反応が認められない場合は、ガイドラインに従い他の免疫抑制剤の使用の検討が設定されていた。

ギラン・バレー症候群

- 末梢神経(感覚神経、運動神経、自律神経)が何らかの原因(外傷、感染、血管炎、薬剤など)により障害を受けたものを「末梢神経障害」あるいは「ニューロパチー」と呼ぶ
- 感覚神経が障害されるとしびれや**感覚の鈍麻**、運動神経が障害されると筋萎縮や筋力低下、自律神経が障害されると起立性低血圧や膀胱・直腸障害などがあらわれる

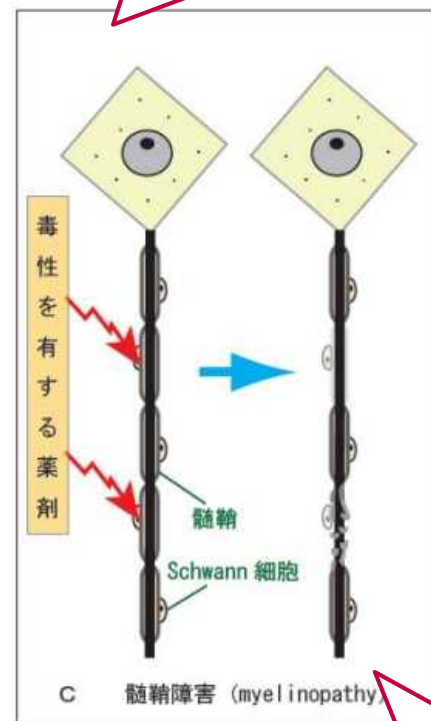
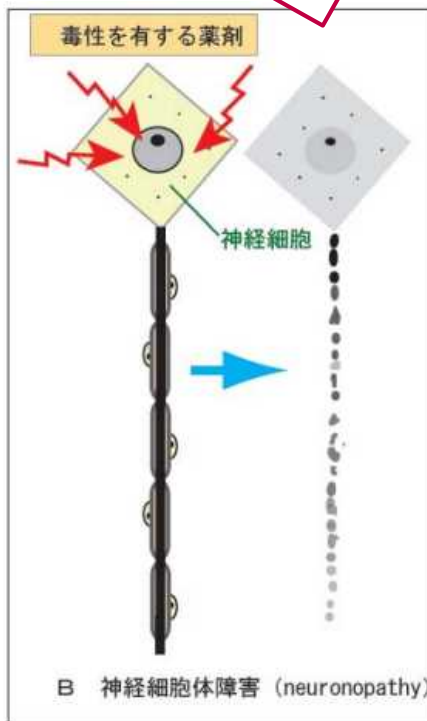
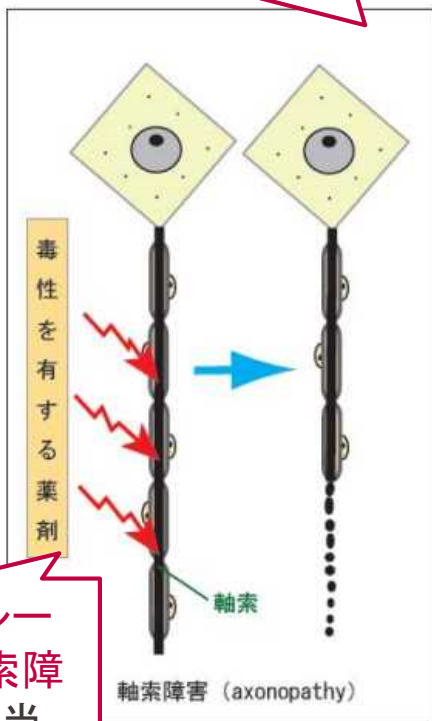


薬剤性末梢神経障害の機序

回復が見込める
ビンカアルカロイド系
タキサン系、ボルテゾミブ

回復が遅い
白金製剤

回復は良好
アミオダロン、
タクロリムス



ギラン・バレー
症候群(軸索障
害型)が該当

ギラン・バレー
症候群(脱髄型)
が該当

図1. 薬剤性末梢神経障害の発症機序の模式図

- A. 軸索障害 (axonopathy) : 軸索が一次的に障害され、神経細胞体が比較的保たれる。二次的に髄鞘が障害される。
- B. 神経細胞体障害 (neuronopathy) : 神経細胞体が一次的に障害され、軸索や髄鞘が障害される。
- C. 髄鞘障害 (myelinopathy) : 髄鞘、すなわち Schwann 細胞が一次的に障害され、軸索と神経細胞体は保たれる。節節脱髄所見を呈する。

▶ 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害(平成21年5月)

- **急速進行性**
- 先行感染を伴うことが多い
- 抗ガングリオシド抗体陽性
- 副腎皮質ステロイド単独投与は無効
- **軽症時から介入が必要**

ギラン・バレー症候群

- 全Gradelにおいて、呼吸不全に至る進行性ギラン・バレー症候群である可能性を考慮した精密検査と介入が必要。
[注意] Grade 1毒性は存在しない。
- ICIを中止する。
- 脳神経内科医にコンサルトする。
- 速やかにICUレベルでモニタリングできる病室に入院させる。
- 免疫グロブリン静注療法^{*1}または血漿交換療法を開始する。
[注意]免疫グロブリン静注療法^{*1}直後の血漿交換では免疫グロブリンが除去される。
- メチルプレドニゾロン等のステロイドは、特発性ギラン・バレー症候群では一般的に推奨されないが、ICI関連の場合に検討することは合理的である。ステロイドは漸減する。
- Grade 3-4に対しては、免疫グロブリン静注療法^{*1}または血漿交換療法に加えてステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン静注)^{*2}が検討される場合がある。パルス療法後のステロイドは時間をかけて漸減する。
- 神経学的評価、肺機能、自律神経機能障害の合併をモニタリングする。
- 神経障害性疼痛は、プレガバリン、ガバペンチン^{*3}、デュロキセチン^{*4}等の非オピオイドで管理する。
- 便秘/イレウスを治療する。

末梢神経障害

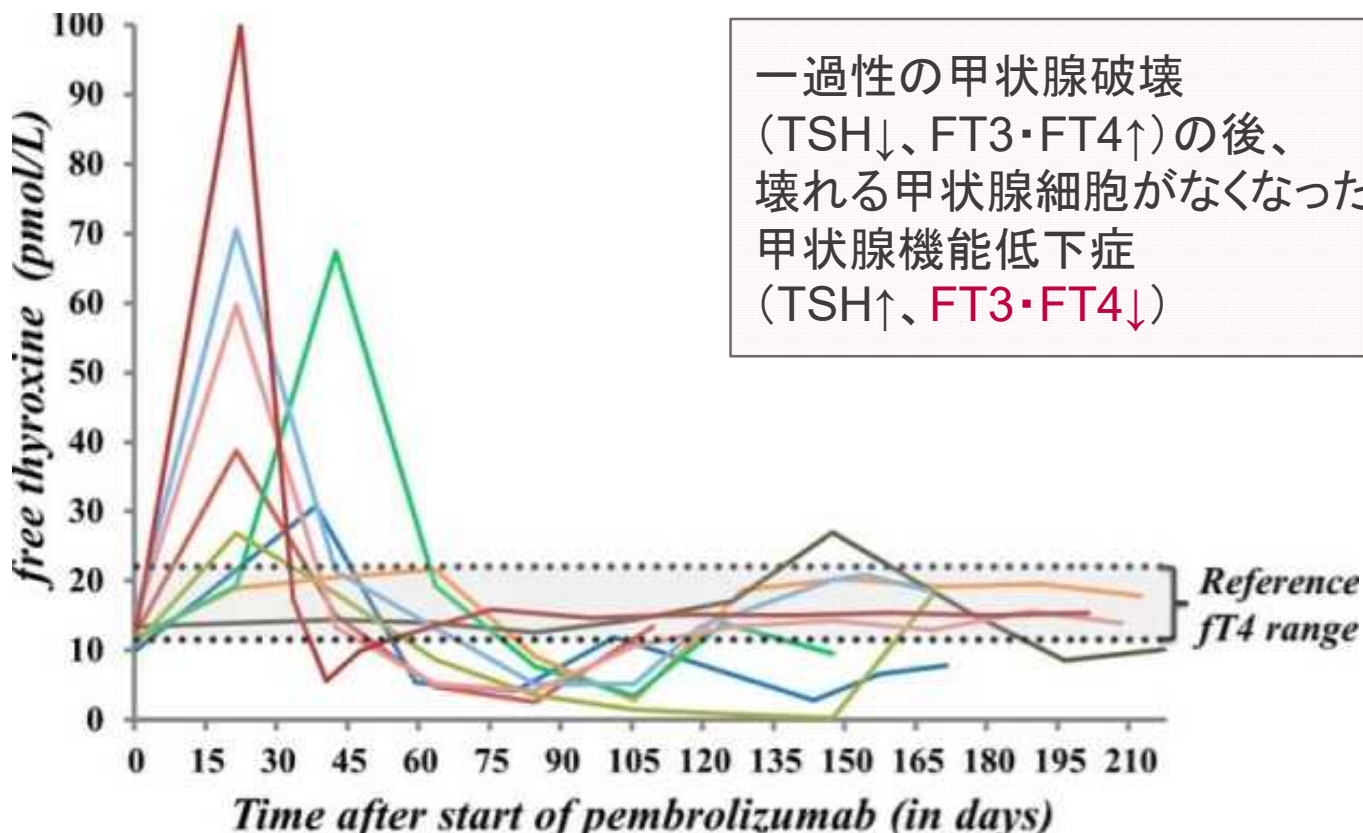
- Grade 1…ICIの休止を考慮し、1週間にわたり症状をモニタリングする。継続する場合はあらゆる症状の進行に注視する。
- Grade 2…ICIを中止する。軽度の症状から進行した場合等はプレドニゾン^{*5}、疼痛にはプレガバリン、ガバペンチン^{*3}、デュロキセチン^{*4}等を用いる。
- Grade 3-4…ICIを永続的に中止する。入院管理とし、脳神経内科医にコンサルトする。メチルプレドニゾロンを静注投与^{*2}し、ギラン・バレー症候群の管理に準じる。

例えば、**アテゾリズマブ**+カルボプラチン+**パクリタキセル**+ベバシズマブ療法で1コース目(投与初期)からしびれの自覚症状を聴取した場合等は鑑別に注意が必要。アテゾリズマブによるirAEのギラン・バレー症候群か、パクリタキセルによる末梢神経障害か。

- **慢性進行性**
- 先行感染を伴わない
- 血清抗体陰性
- 副腎皮質ステロイド単独でも有効
- Grade3以上で専門家へコンサルト

甲状腺機能障害

遊離型
T4濃度



- 症状として倦怠感、食欲不振、浮腫など

▶ レボチロキシンNa 25-50 µg/dayで開始¹⁾

- 高齢者、心疾患合併例では12.5 µg/day¹⁾
- 理想体重に対して1.6 µg/kg/dayで投与開始²⁾
- 副腎皮質機能低下症合併例：補充開始時はコルチゾールを確認

模擬症例③

進行腎細胞癌で一次治療スーテント[®]、二次治療はオプジーボ[®]、三次治療でカボメティクス[®]錠を投与していた。入退院を繰り返しており、来局時にこれまで継続していたレボチロキシンNa錠の処方になかった。

irAEによる甲状腺機能低下症で処方されていた可能性を想定した。検査値の改善はないことから、医師に対しレボチロキシンNa錠を提案し追加となった。入退院を繰り返したことによる処方漏れであった。

▶ 1)免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害のガイドライン

▶ 2) Jacqueline Jonklaas, et al. American Thyroid Association THYROID Volume 24, Number 12, 2014

甲状腺機能低下症^{2,5-10)}

検査項目	基準値	所見		検査のタイミング				
		変動	備考	担当医			専門医	
				初回 投与前	定期 検査*	症状 出現時	確定 診断 検査	
内分泌学的検査	TSH (甲状腺刺激ホルモン)	ECLIA: 0.500~5.00 μ IU/mL CLIA: 0.38~3.64 μ IU/mL IFCC: 0.61~4.23 mIU/L	↑	甲状腺機能評価における重要な検査項目。甲状腺機能低下症の鑑別において、原発性では上昇を示し、中枢性では低下を示す	●	●	●	
	FT ₃ (遊離トリヨードチロニン)	ECLIA: 2.30~4.30 pg/mL	↓	ごく軽度の甲状腺機能低下症では、TSHのみ上昇を示し、FT ₃ 、FT ₄ は正常を示す(潜在性甲状腺機能低下症)	●	●	●	
	FT ₄ (遊離サイロキシン)	ECLIA: 0.90~1.70 ng/dL	↓		●	●	●	
	血中ACTH (副腎皮質刺激ホルモン)	7.2~63.3 pg/mL (午前7~10時)		中枢性甲状腺機能低下症では、下垂体機能低下に伴う副腎皮質機能低下症(副腎クリーゼ)を併発することがあるため、必要に応じてこれらの測定を行う	●	●	●	
	コルチゾール (副腎皮質ホルモン)	血:7.07~19.6 μ g/dL (6~10時)			●	●	●	
	尿中遊離 コルチゾール (24時間蓄尿)	5.5~66.7 μ g/day						●

甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症状や以下の所見がみられる場合は、内分泌代謝科専門医にコンサルト/紹介してください。

- TSHが10 μ U/mLを超える
- TSHの上昇が軽度でも、2回連続して異常値となる
- TSHおよびFT₄がともに低下を認める(中枢性甲状腺機能低下症の可能性も考慮)

甲状腺中毒症

動悸などの甲状腺中毒症症状がみられ、TSHの低下やFT₃、FT₄の上昇を認める場合などは、内分泌代謝科専門医にコンサルト/紹介してください。

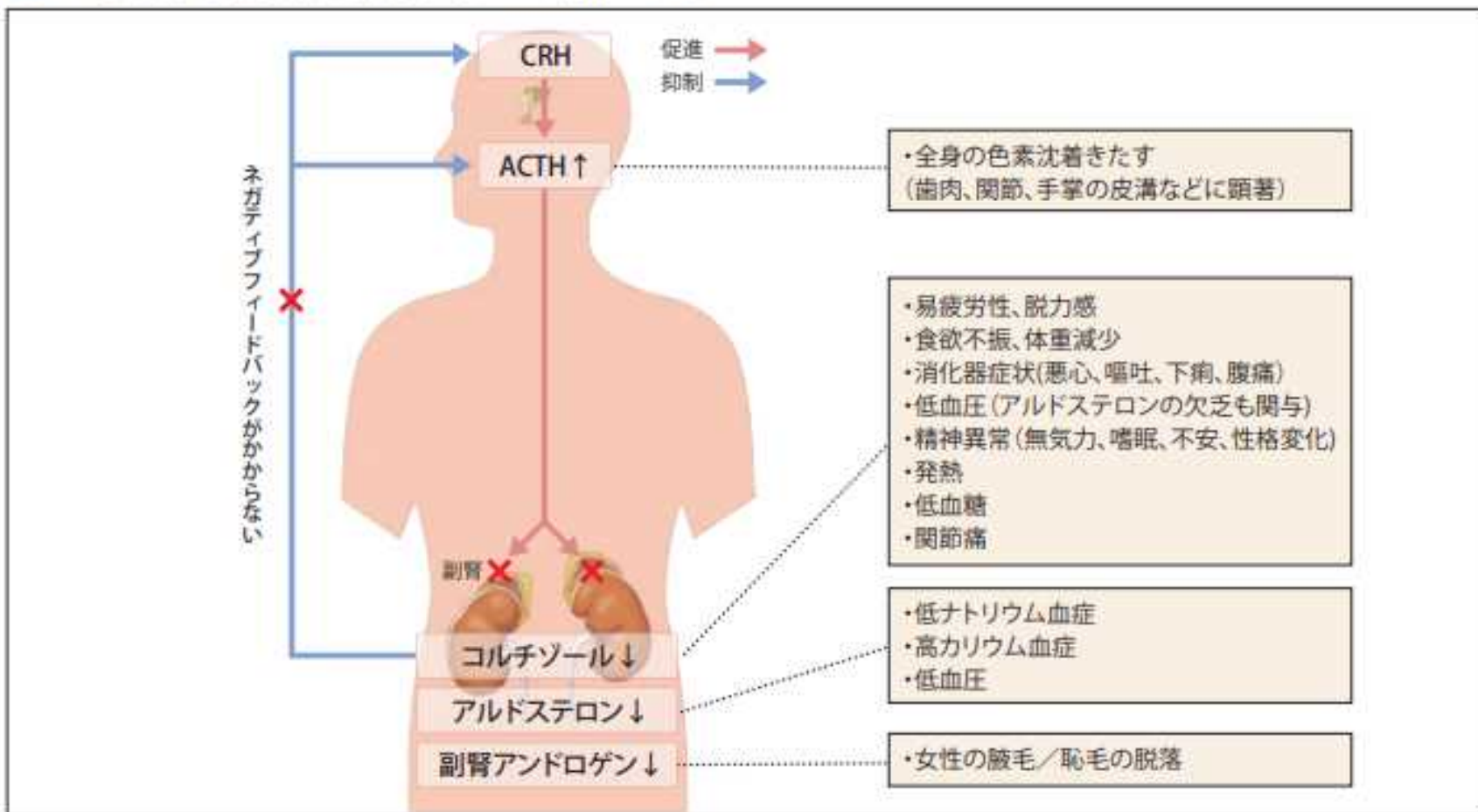


専門医からのメッセージ

- 甲状腺機能低下症は、進行が緩徐な場合は自覚症状に乏しいため、軽微な徴候を見逃さないことが重要です。通常、甲状腺機能低下症ではTSH上昇とFT₄低下を認めますが、軽度の場合はTSHのみが上昇してFT₄、FT₃は正常値を示すことがあります。また甲状腺中毒症では、通常はTSHの低下とFT₃、FT₄の上昇を認めますが、軽度な場合はTSHのみが低下し、FT₃、FT₄は正常値を示すことがあります。
- 症状や検査値の異常がみられる場合には専門医に相談してください。

副腎皮質機能低下症

図1 原発性副腎皮質機能低下症の病態と症状^{5,6)}



5) 東田俊彦, i Medicine 3 内分泌・代謝, 2016年, 株式会社リプロ・サイエンス
 6) 日本内分泌学会ほか: 日本内分泌学会雑誌, 91 (Suppl): 1-78, 2015

<原発性副腎皮質機能低下症>

原発性は、後天的な炎症、腫瘍、自己免疫、出血などにより両側副腎が破壊されることで発症し、副腎皮質から分泌されるすべてのホルモン(コルチゾール、アルドステロン、副腎アンドロゲン)の欠乏をきたします(図1)。

<続発性副腎皮質機能低下症>

続発性には、視床下部病変による副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)の合成・分泌低下に伴うもの(視床下部性)と、下垂体病変によるACTHの合成・分泌低下に伴うもの(下垂体性)があり、いずれもコルチゾール、副腎アンドロゲンの欠乏をきたします。

原発性と続発性副腎皮質機能低下症に共通する症状としては、コルチゾール欠乏による易疲労性、食欲不振、消化器症状など、副腎アンドロゲン欠乏による腋毛/恥毛の脱落がみられます。一方、原発性副腎皮質機能低下症ではACTH過剰による色素沈着もみられます。

模擬症例④ 免疫チェックポイント阻害薬の使用中の患者より倦怠感 Grade 3、食欲不振 Grade 3、風邪様症状がある旨の電話問い合わせあり。「免疫抑制による風邪でしょうから安静にして、ひどければ受診してください。」患者は家で安静にしていた。受診後の検査結果より甲状腺機能低下症、副腎皮質機能低下症と判明した。
※免疫チェックポイント阻害薬の機序は免疫抑制ではない

治療の原則は、不足している副腎皮質ステロイドホルモンの補充で、生理的コルチゾールの分泌量と日内変動を考慮した補充療法が行われます。コルチゾールの1日基礎分泌量は8～15 mg/m²と報告されていますが、これは糖質コルチコイドであるヒドロコルチゾン10～20 mg/日に相当するため、患者の状態などに応じてヒドロコルチゾンの投与量を調節します。補充は2回または3回に分割服用しますが、コルチゾールの日内変動に合わせて朝に多めに投与することが推奨されています。

また、低Na血症、低血圧等、塩喪失症状を認める際には、フルドロコルチゾン0.05～0.2 mg/日を併用補充します。

ホルモン補充療法によって全身状態が安定するまでは免疫チェックポイント阻害薬の休薬を検討します。

■処方例

・2分割投与:

朝2(ないし3):夕1の比率で投与します。

ヒドロコルチゾン 10 mg/日の場合は朝7.5 mg、夕2.5 mg

15 mg/日の場合は朝10 mg、夕5 mg

20 mg/日の場合は朝15 mg、夕5 mg

・3分割投与:

体重(kg)×0.12 mgで朝の投与量を決め、朝3:昼2:夕1の比率で投与すると、血中コルチゾール値が生理的変動に近似するとされています。

模擬症例⑤

肝細胞がん一次治療でベバシズマブ＋アテゾリズマブ療法を開始した患者。
3コース目投与数日後に疲労Grade 2、食欲不振Grade 2、悪心Grade 2など薬局へ問い合わせあり。薬剤師が受診勧奨し、受診後の検査所見より甲状腺機能低下症、副腎皮質機能低下症を合併する状態であった。

医師よりレボチロキシナトリウム錠の投与を開始したほうがよいか質問があった。

注意点^{5,6)}

- ・ 副腎皮質機能低下症に甲状腺機能低下症を合併する場合は、レボチロキシナトリウムを先に補充すると副腎クリーゼを起こす可能性があるため、必ず先にヒドロコルチゾンの補充を行った上で、レボチロキシナトリウムの補充を開始します。
- ・ 副腎クリーゼ予防のため、自己判断でステロイドの内服を中断しないこと、発熱、抜歯、運動などいつもと違うストレスがかかる時にはヒドロコルチゾンを通常服用量の1.5～3倍服用することを、必ず患者に指導する必要があります。
- ・ QOL評価では、ヒドロコルチゾン30 mg/日以上服用では身体の機能的役割、健康観が有意に低下していると報告され、過剰投与の弊害が指摘されています。

- ・ 全身倦怠感や体重減少などの症状および血液・生化学検査所見から副腎皮質機能低下症を疑い、コルチゾール値またはACTH値が異常値を示した場合、専門医に相談してください。
- ・ 意識障害などの症状があり急性副腎クリーゼ(3ページ)が疑われる場合は、早急に専門医と連携し、適切な処置を行ってください。



専門医からのメッセージ

- 専門医が負荷試験等を行い、診断を進めます。検査値に異常が認められた場合は専門医に相談してください。

irAEアトラス[®]

オプジーボ・ヤーホイにおける副作用マネジメントの実践
本ウェブサイトは、医療関係者の方を対象にirAEに関する情報を提供することを目的としています。



irAEアトラスは

免疫チェックポイント阻害薬に起因するirAEのマネジメントに関する実践的かつ最新の情報をご提供することを目的としています。



お知らせ

2023年4月よりirAEアトラスサイトがリニューアルされました。

irAEアトラスは2023年改訂となり各事象において情報を更新いたしました。

irAEアトラスのPDFを自由にダウンロードできます。このほか、「一から学ぶirAE」の動画コンテンツやAeNAVI関連のコンテンツもご利用いただけます。



(2023年08月作成)

ダウンロード



(2023年08月作成)

ダウンロード



内分泌系 甲状腺機能障害

Z10808B

5.2MB
資料番号：OPD-Z10809B
(2023年09月作成)

ダウンロード



内分泌系 1型糖尿病
(病型1 糖尿病含む)

5.1MB
資料番号：OPD-Z10810A
(2023年06月作成)

ダウンロード



内分泌系 副腎皮質機能低下症

3.9MB
資料番号：OPD-Z10811B
(2023年09月作成)

ダウンロード



内分泌系 下垂体機能低下症

4.7MB
資料番号：OPD-Z10812A
(2023年06月作成)

ダウンロード

▶ irAEアトラス 小野薬品工業株式会社 <https://www.iraeatlas.jp/>



AIN GROUP