

(案)

令和3年10月15日
第13回重篤副作用総合対策検討会
資料2 - 37

免疫チェックポイント阻害薬による 免疫関連有害事象対策マニュアル

令和3年 月
厚生労働省



A. 患者の皆様へ

免疫チェックポイント阻害薬は、さまざまな免疫細胞の働きを抑制する「免疫チェックポイント」を阻害することで、がん細胞に対する免疫を活性化・持続させる薬剤です。免疫チェックポイント阻害薬が原因で起こりうる副作用に、「免疫関連有害事象」と呼ばれるものがあります。ここでご紹介する免疫関連有害事象は、皆様に必ず起こるといったものではありません。しかしながら、気づかず放置していると重くなり健康への影響が起こりうるため、早めに対処することが大切です。本マニュアルを参考に、患者さんご本人、またはご家族に免疫関連有害事象の初期症状について知っていただき、もしも気づく点があれば担当の医師あるいは薬剤師に連絡してください。

免疫関連有害事象の代表的なものとその症状を表1に示しています。免疫チェックポイント阻害薬の治療中にこのような症状がみられた場合には、放置せず、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

表 1. 代表的な免疫関連有害事象と体に現れる症状

疾患領域	有害事象の種類	体に現れる症状
皮膚	皮膚障害	皮膚が赤くなる、かゆみ、水ぶくれ、くちびるなどのただれ、くちびるや目が赤くなる、めやに（眼分泌物）
肝臓	肝疾患 (肝機能障害、肝炎)	だるい、元気が出ない
腎臓	腎機能障害	尿が少ない、だるい
血液	血液障害 (血小板減少性紫斑病、貧血、無顆粒球症など)	青あざができる、鼻血が出やすい、顔色が悪い、体がだるい、息切れがする
呼吸器	呼吸器疾患 (間質性肺炎)	息苦しさ、咳、発熱
消化器	消化器疾患 (大腸炎)	下痢、血便、吐き気、おう吐
消化器	膵炎	発熱、腹痛

神経・ 筋骨格系	筋肉疾患 (筋炎、重症筋無力症、横 紋筋融解症)	力が入りにくい、息がしづらい、筋肉が痛む
	神経障害 (ギランバレー症候群等)	手足のしびれ、力が入りにくい
	脳炎、髄膜炎	発熱、ぼーっとする、頭痛、意識が薄れる
代謝・ 内分泌	1型糖尿病	のどが渇く、水を多く飲む、尿が多い、だるい
	甲状腺機能障害 (亢進症、低下症)	だるい、食欲がない、吐き気、動悸、むくみ、 うとうとする
	下垂体機能障害	だるい、食欲がない、吐き気、うとうとする
	副腎皮質機能障害	だるい、食欲がない、吐き気、うとうとする

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます (<http://www.info.pmda.go.jp/>)。

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています (<http://www.pmda.go.jp/index.html>)。

B. 医療関係者の皆様へ

1. はじめに

免疫関連有害事象（irAE）マニュアル活用にあたって

免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象（immune-related Adverse Events、以下「irAE」）は、代表的なものとして、呼吸器症状、消化器症状、皮膚症状、甲状腺機能異常、副腎皮質機能異常、糖尿病、肝機能異常、神経症状などが挙げられ、副作用の種類が多岐にわたる。

本マニュアルでは、「1. irAE の概要」の項に、免疫チェックポイント阻害薬による irAE の包括的な理解を深めるため、免疫チェックポイント阻害薬及び irAE の概要をまとめた。また、「2. 早期発見と早期対応のポイント」の項では、関連する重篤副作用疾患別対応マニュアルを提示した上で、免疫チェックポイント阻害薬で特に注意すべき情報がある場合はその内容を記載している。本マニュアルに合わせて関連する各重篤副作用疾患別対応マニュアルも参照いただきたい。

1. irAE の概要

腫瘍には紫外線やタバコなどにより多数のネオアンチゲン（neoantigen）が作られるものと、肺癌などでみられる epidermal growth factor receptor（EGFR）、anaplastic lymphoma kinase（ALK）融合遺伝子などの強いドライバーオンコジーン（driver oncogene）を有する neoantigen の少ないものがみられる。腫瘍細胞は、樹状細胞などの抗原提示細胞に認識され、腫瘍細胞が排除される相、排除されなかった腫瘍細胞と免疫細胞による抗腫瘍効果が均衡を保っている平衡相、そして腫瘍細胞が免疫細胞から逃避する相を経て、増殖すると考えられている。一方、細胞障害性 T 細胞は、リンパ節において樹状細胞から提示された抗原を認識して活性化され（priming phase）、腫瘍へ遊走・浸潤した T 細胞は腫瘍細胞に傷害を与える（effector phase）。

Priming phase において重要な抑制因子として programmed death receptor-1（PD-1）/ Programmed death-ligand 1（PD-L1）、cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4（CTLA-4）/ CD80、CTLA-4/CD86 などが挙げられ、effector phase での抑制因子の一つとして PD-1/PD-L1 が挙げられる。免疫チェックポイント阻害薬は、これらの抑制因子を blocking 抗体で阻害することで、腫瘍免疫を活性化・持続化する。本邦で承認されている免疫チェックポイント阻害薬としては、抗 PD-1 抗体のニボルマブ、ペムブロリズマブ、抗 PD-L1 抗体のアテゾリ

ズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、抗 CTLA-4 抗体のイピリブマブがあり、特にニボルマブは、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫等、多くの適応を有する（表 2）（2020 年 4 月現在）。

**表 2. 現在本邦にて使用可能な免疫チェックポイント阻害薬とその適応疾患
（2020 年 4 月現在）**

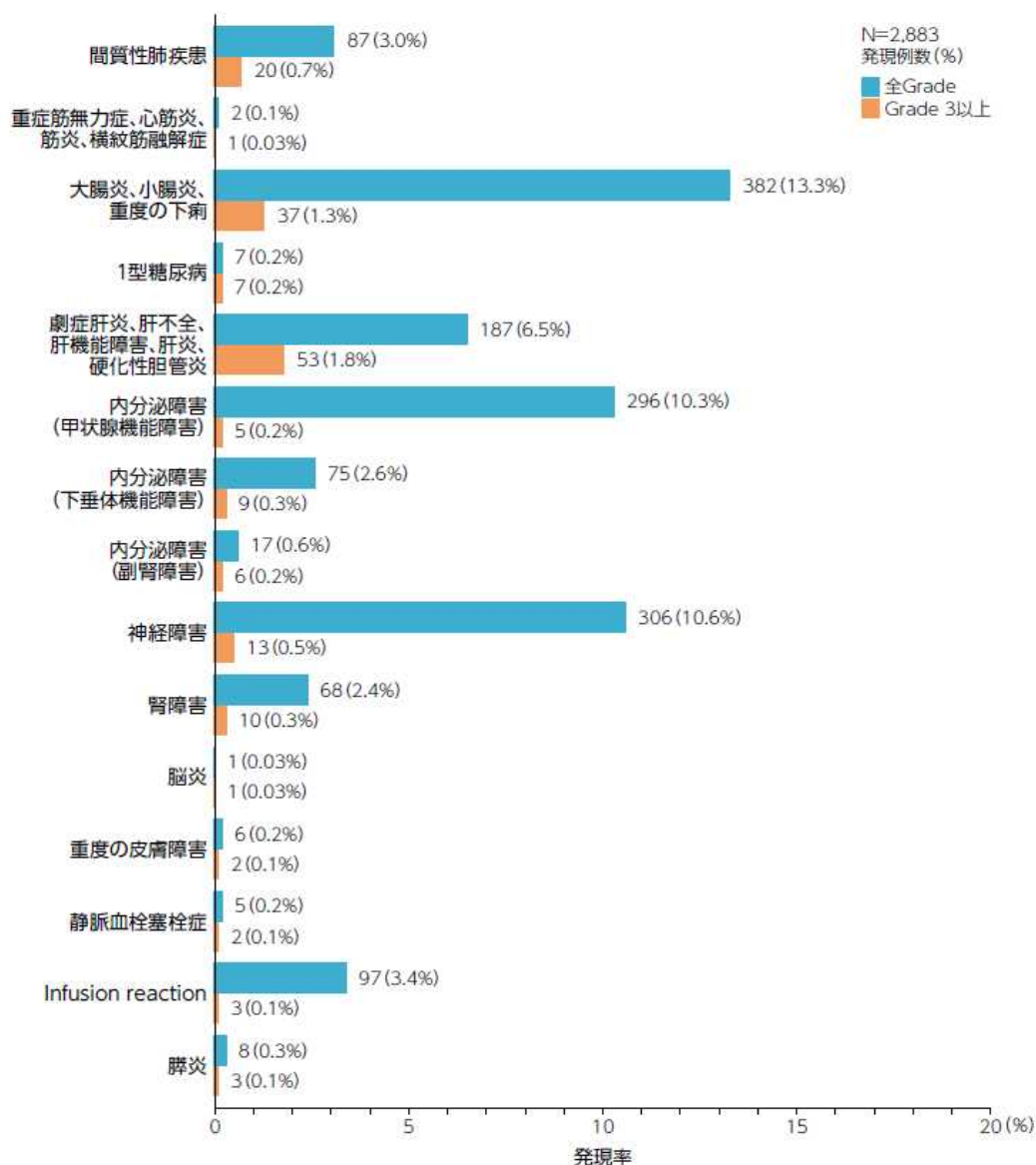
一般名（商品名）	適応疾患
抗 PD-1 抗体	
ニボルマブ （オプジーボ）	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能または転移性の腎細胞癌 再発または難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発または遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌
ペムプロリズマブ （キイトルーダ）	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発または難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 根治切除不能または転移性の腎細胞癌 再発または遠隔転移を有する頭頸部癌
抗 PD-L1 抗体	
アテゾリズマブ （テセントリク）	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 進展型小細胞肺癌 PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能または再発乳癌
デュルバルマブ （イミフィンジ）	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法
アベルマブ	根治切除不能なメルケル細胞癌

(バベンチオ)	根治切除不能または転移性の腎細胞癌
抗 CTLA-4 抗体	
イピリムマブ	根治切除不能な悪性黒色腫
(ヤーボイ)	治癒切除不能または転移性の腎細胞癌

抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体は、PD-1/PD-L1 の結合を阻害、また抗 C T L A - 4 抗体は、CTLA 4 /CD 8 0 及び CTLA 4 /CD 8 6 の結合を阻害し T 細胞活性を増強することで抗腫瘍効果をもたらすと同時に、irAE を発症するとされている (ref)。重篤な有害事象となりえる主な irAE として、ニボルマブ、ペムプロリズマブ等の免疫チェックポイント阻害薬の添付文書には、重度の皮膚障害、肝機能障害・肝炎、腎機能障害、血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、間質性肺炎、大腸炎・重度の下痢、膵炎、筋炎・重症筋無力症・横紋筋融解症、神経障害 (ギランバレー症候群等)、脳炎・髄膜炎、1 型糖尿病、甲状腺機能障害 (亢進症、低下症) 等が記載されている。

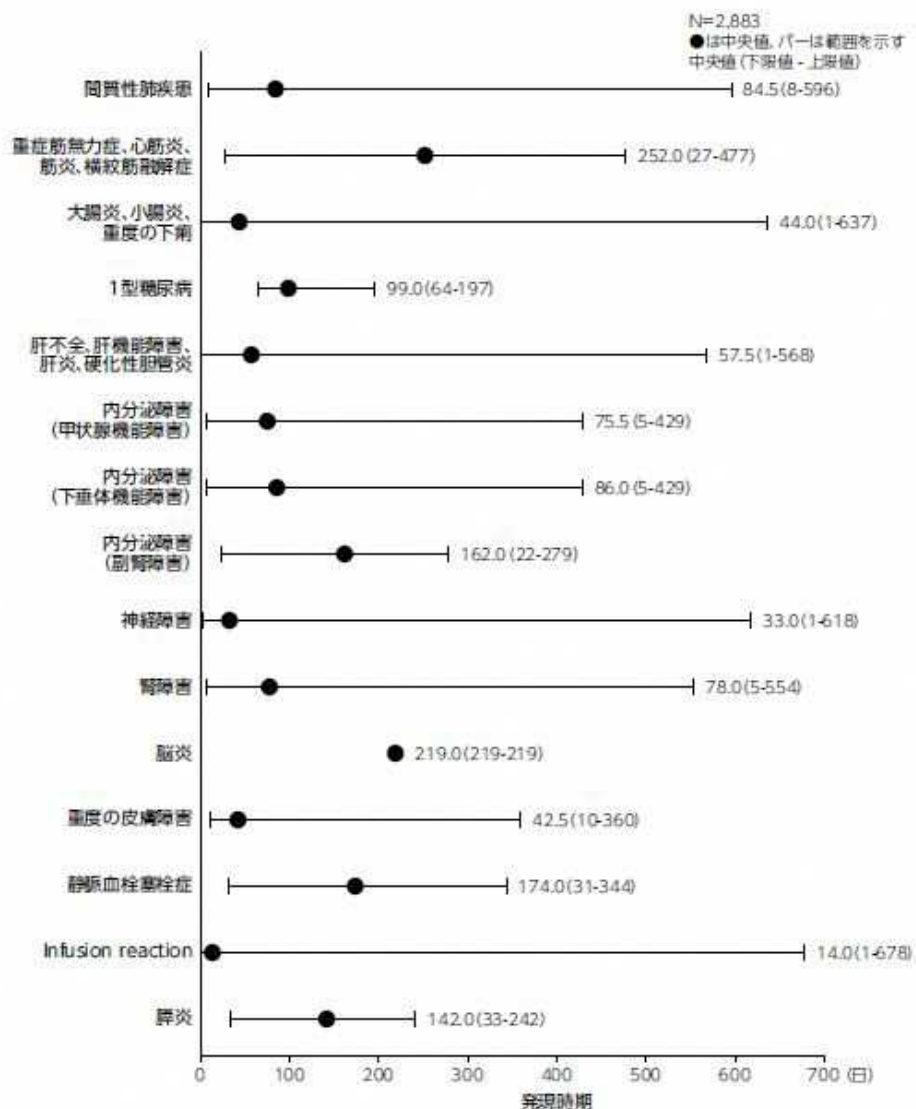
参考として、ニボルマブにおける主な irAE の発生割合及び発症時期として、臨床試験 (併合データ) における副作用の発現割合及び発現時期を表 3 及び図 1 にそれぞれ記載した。発症時期は様々で、中には重症化をきたす例も報告されており、早期発見が重要である。

図 1.ニボルマブの臨床試験（併合データ）における主な irAE の発現割合



併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。
 悪性黒色腫（ONO-4538-02、ONO-4538-08、CA209037、CA209066 及び ONO-4538-21/CA209238 試験） 非小細胞肺癌（ONO-4538-05、ONO-4538-06、CA209017 及び CA209057 試験） 腎細胞癌（ONO-4538-03/CA209025 試験） 古典的ホジキンリンパ腫（ONO-4538-15 及び CA209205 試験） 頭頸部癌（ONO-4538-11/CA209141 試験） 胃癌（ONO-4538-12 試験） 悪性胸膜中皮腫（ONO-4538-41 試験） MSI-High を有する結腸・直腸癌（CA209142 試験） 食道癌（ONO-4538-24/CA209473 試験）
 （出典）小野薬品工業株式会社「オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（単剤療法版）」（https://www.opdivo.jp/system/files/2021-08/opd_guide_1.pdf）

図 2.ニボルマブの臨床試験（併合データ）における主な irAE の発症時期



併合データは以下の臨床試験において発現した副作用を集計している。

悪性黒色腫 (ONO-4538-02、ONO-4538-08、CA209037、CA209066 及び ONO-4538-21/CA209238 試験) 非小細胞肺癌 (ONO-4538-05、ONO-4538-06、CA209017 及び CA209057 試験) 腎細胞癌 (ONO-4538-03/CA209025 試験) 古典的ホジキンリンパ腫 (ONO-4538-15 及び CA209205 試験) 頭頸部癌 (ONO-4538-11/CA209141 試験) 胃癌 (ONO-4538-12 試験) 悪性胸膜中皮腫 (ONO-4538-41 試験) MSI-High を有する結腸・直腸癌 (CA209142 試験) 食道癌 (ONO-4538-24/CA209473 試験) (出典)小野薬品工業株式会社「オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド(単剤療法版)」(https://www.opdivo.jp/system/files/2021-08/opd_guide_1.pdf)

2. 早期発見と早期対策のポイント

2-1. 重篤副作用別対応マニュアルの活用

主な irAE については、表 4 に示すように、免疫チェックポイント阻害薬に特化したものではないが、関連する個別の重篤副作用別対応マニュアルが厚生労働省¹又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構²のホームページに公表されているので、ご活用いただきたい。

免疫チェックポイント阻害薬に関して、各重篤副作用別対応マニュアルの作成学会より、各重篤副作用別対応マニュアルに追加する情報があるとされたものについては当該情報を 2-2 項に記載した。

表 4：主な irAE と関連する重篤副作用疾患別対応マニュアルの有無

主な irAE	関連する 重篤副作用疾患別対応マニュアル	追加情報の有無
重度の皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> スティーヴンス・ジョンソン症候群 中毒性表皮壊死融解症(中毒性表皮壊死症) 多形紅斑 薬剤性過敏症症候群 	
肝機能障害、肝炎	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤性肝障害 	
腎機能障害	<ul style="list-style-type: none"> 急性腎障害 	
血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)	<ul style="list-style-type: none"> 無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症) 薬剤性貧血(溶血性貧血、赤芽球ろう等) 	-
間質性肺炎	<ul style="list-style-type: none"> 間質性肺炎 	
大腸炎、重度の下痢	<ul style="list-style-type: none"> 重度の下痢 	-
膵炎	<ul style="list-style-type: none"> 急性膵炎 	-
筋炎、重症筋無力症、横紋筋融解症	<ul style="list-style-type: none"> 横紋筋融解症 	
神経障害 (ギランバレー症候群等)	<ul style="list-style-type: none"> ギランバレー症候群 	
脳炎、髄膜炎	<ul style="list-style-type: none"> 無菌性髄膜炎 	

¹ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhi/topics/tp061122-1.html

² <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/manuals-for-hc-pro/0001.html>

1 型糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> • 高血糖 	
甲状腺機能障害 (亢進症、低下症)	<ul style="list-style-type: none"> • 甲状腺中毒症 • 甲状腺機能低下症 	

2 - 2 .免疫チェックポイント阻害薬について、個別の重篤副作用別対応マニュアルに追加する情報

(1) 重度の皮膚障害

- 皮膚の広い範囲に紅斑あるいは水疱・びらんがみられるときには、素因や他の薬剤が関与して誘発されている場合があるため、皮膚科専門医へのコンサルトを推奨する。

(2) 肝機能障害、肝炎

- 投与開始数週間から 6 ヶ月以降まで肝機能障害の発症時期は多岐に亘る。このため AST、ALT、 γ -GTP、ALP、総ビリルビンなどの肝機能検査を 2 4 週ごとに実施し、異常値が出現した場合は肝臓専門医に相談することが推奨される。
- AST、ALT が上昇する肝細胞障害型、 γ -GTP、ALP などの胆道系酵素が上昇する胆汁うっ滞型、両者のみられる混合型など、様々なタイプの肝障害が見られる。肝内胆管、総胆管などの狭窄、拡張を伴う原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC) 様の病変が生じる場合がある。このため肝生検、MRCP などの精査を、肝臓専門医と相談して実施する必要がある。
- 肝細胞障害型の場合には、プロトロンビン時間の測定で肝不全の程度を判断し、適切な時期に副腎皮質ステロイドを投与する必要がある。プロトロンビン時間が 80%未満ないし INR 1.3 以上の場合には、肝臓専門医との連携が必須である。

(3) 腎機能障害

- 腎機能(eGFR)の異常の伴わない尿蛋白、血尿の出現にも注意が必要である。

(4) 間質性肺炎

- 好発時期については、免疫チェックポイント阻害薬投与後すぐに発症するもの、1 年以上経ってから顕在化するものなど、種々の場合がある。投与開始から 3 ヶ月前後のものが多い。

- 患者側のリスク因子としては、既存の肺病変（特に間質性肺炎）、肺への放射線照射歴、呼吸器感染症、喫煙歴、呼吸器機能低下、酸素投与の有る患者、高齢者などがある。
- 投薬上のリスク因子としては、免疫チェックポイント阻害薬投与後に EGFR-TKI を投与し重篤な間質性肺炎となった症例が報告されている。

（５）脳炎、髄膜炎

- 自己免疫性脳炎は投与開始から 8 週間以内に発症することが多く、急性もしくは亜急性に発症し、頭痛、発熱、意識変容、失明当識、傾眠、歩行失調、振戦、痙攣、幻覚など多彩な臨床像を呈する。
- 海馬や側頭葉を病変の首座とした辺縁系脳炎が代表的な病型であるが、典型的な経過をとらないことも多い。
- 無菌性髄膜炎はこれまでの薬剤性無菌性髄膜炎と比べて症状は重篤であり、一般に原因薬剤の中止だけでは改善しない。

（６）筋炎、重症筋無力症、横紋筋融解症

- 投与開始から 4 週間以内に発症することが多く、筋炎と重症筋無力症の両者の特徴を有する臨床像が特徴である。
- 血清クレアチンキナーゼが著明に上昇するのが特徴であり、投与前・後で測定を行うなど慎重に観察する。
- 一般的な筋炎や重症筋無力症と比べて、急速に症状が進行し重症化することがあり迅速な対応が必要である。
- 筋炎関連自己抗体やアセチルコリン受容体抗体がしばしば陰性であり、代わりに横紋筋抗体が検出される場合が多い。

（７）神経障害（ギラン・バレー症候群等）

- 多くの症例は感覚神経障害であり、これまで使用してきた化学療法の副作用の影響もあり免疫チェックポイント阻害薬は継続可能であることが多い。
- 頻度は低い四肢、体幹の運動障害や嚥下困難、呼吸困難を呈するギランバレー症候群や慢性脱髄性多発神経根炎が発症する場合があり、筋電図検査や髄液検査が必要である。

（２） 1 型糖尿病

- 劇症 1 型糖尿病を含めた 1 型糖尿病の発症は、投与後数週間から約 1 年後と、発症様式が急速なものから緩徐なものまで多岐にわたる。特に、劇症 1 型糖尿病は、発症直後直ちに治療を開始しなければ致死的な転帰に至る。

- 日本糖尿病学会から「免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関する Recommendation」が発出されており、そちらも参照することが推奨される。

<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=58>

(8) 甲状腺機能障害(亢進症、低下症)

- 高い頻度で認められる irAE であり、詳細は重篤副作用疾患別対応マニュアル(甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症)を参照することが推奨される。