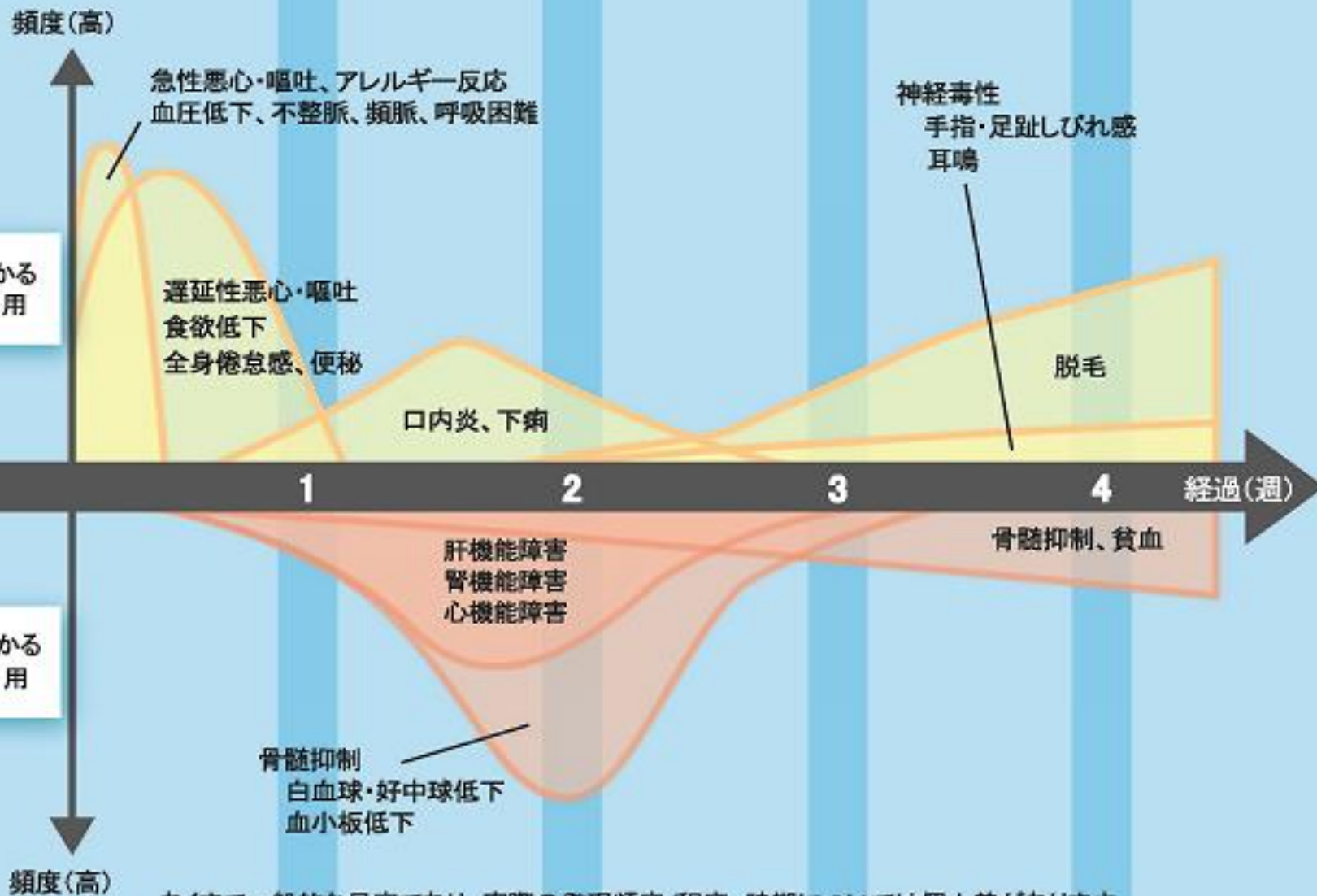


新しい 免疫チェックポイント阻害剤について

『免疫チェックポイント阻害薬のすべて Part2』
(副作用編)

腫瘍内科 岩本康男

殺細胞性抗癌剤の副作用と発現時期

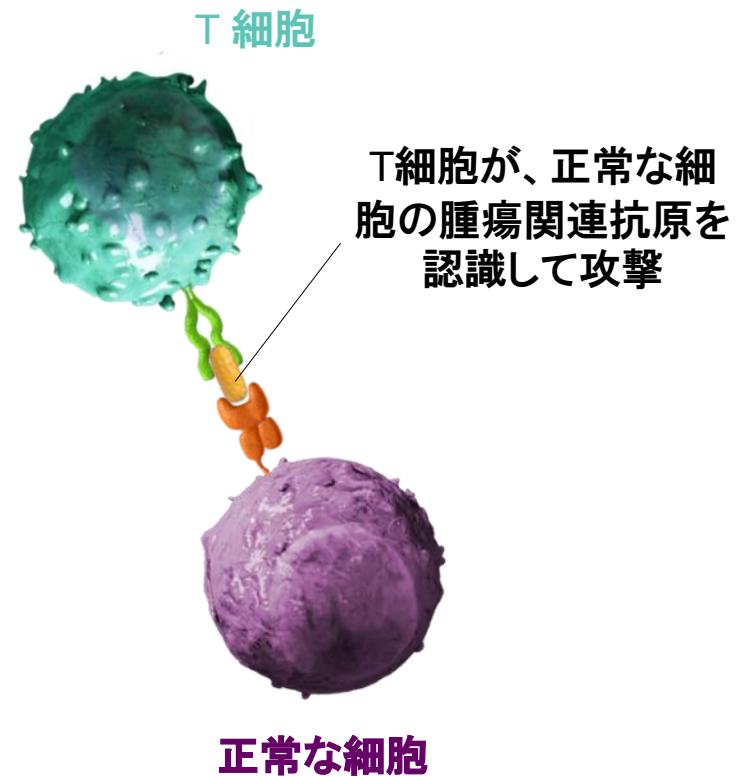
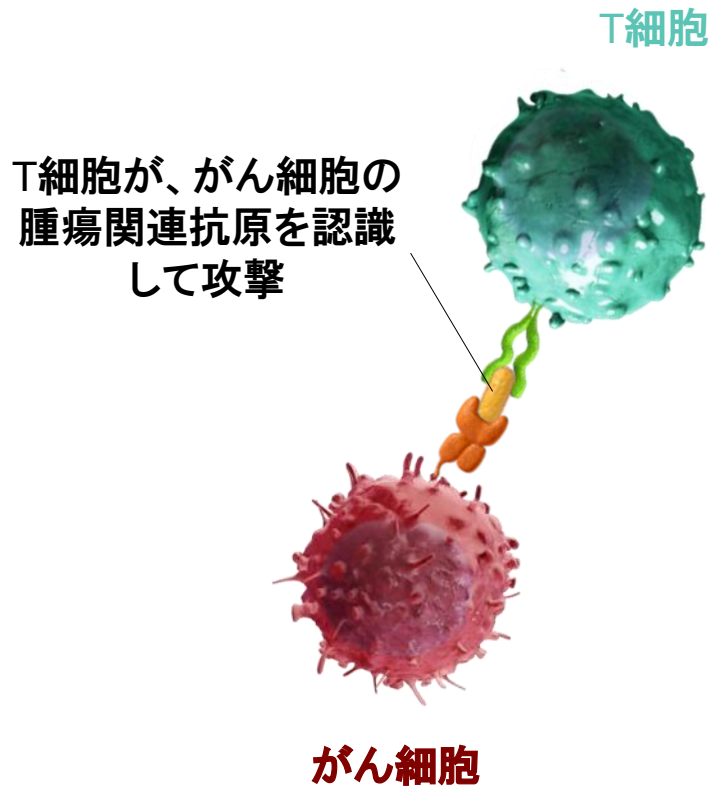


がん免疫療法とこれまでの治療の違い



有害事象

がん細胞が正常な細胞から生じるように、腫瘍関連抗原が正常な細胞に発現することもある
がん免疫療法による免疫監視機構活性化で、がん細胞だけでなく正常な細胞も攻撃する可能性があります



有害事象の発現臓器

脳炎

嘔吐 体の痛み 発熱 失神
精神状態の変化がある など

下垂体炎、下垂体機能低下症、 甲状腺機能障害

副腎障害

頭痛 倦怠感 いつもより疲れやすい 行動の変化
視野欠損 電解質異常 低血圧 体重の増減
便秘 寒気 吐き気・嘔吐 など

肝機能障害、肝炎

皮膚や白目が黄色くなる(黄疸)
いつもより疲れやすい など

1型糖尿病

口渇 多飲 多尿 倦怠感 悪心 など

腎障害

尿量が減る 尿が出ない
血尿が出る むくみが強い など

大腸炎、重度の下痢、消化管穿孔

発熱の有無を問わない下痢
排便回数の増加 腹痛 血便 など

静脈血栓塞栓症

息苦しい 腫れ むくみがある
意識の低下 胸の痛み など

間質性肺疾患

息切れ 息苦しい 発熱
痰のない乾いた咳(空咳) 疲労 など

心臓障害

めまい 動悸 脈拍の異常 意識の低下 など

重症筋無力症、筋炎

息苦しい 繰り返し運動で疲れやすい
足・腕に力が入らない 筋肉痛 など

末梢神経障害

感覚異常 知覚異常
手足のしびれ 手足の痛み など

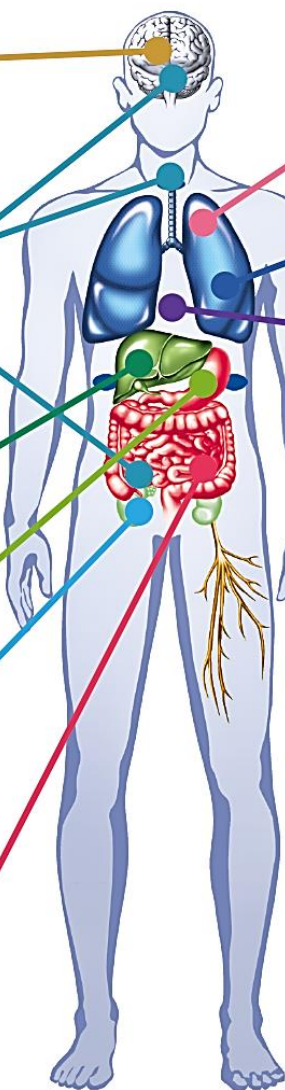
重度の皮膚障害

全身に赤い斑点や水ぶくれが出る
ひどい口内炎 粘膜のただれ など

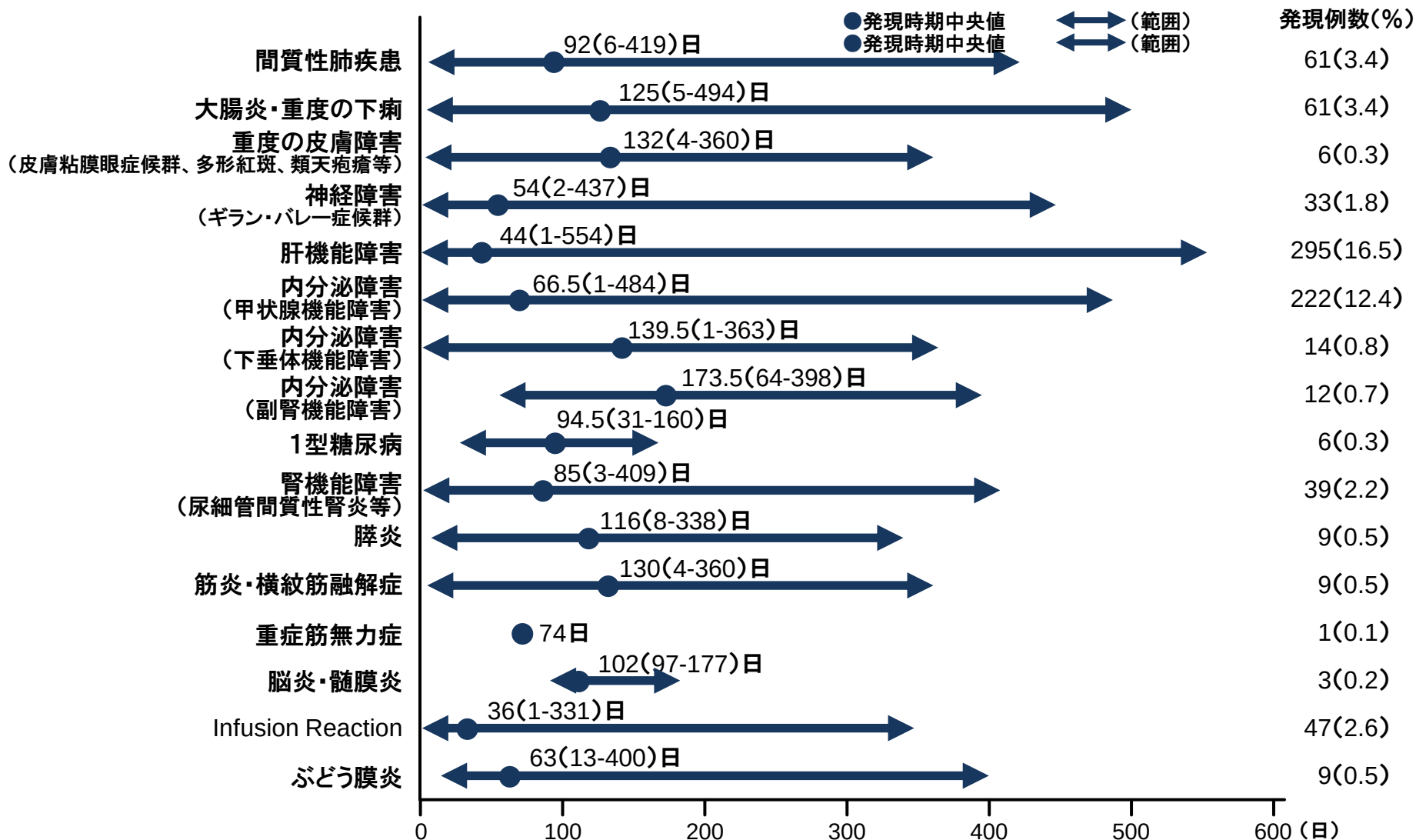
Infusion reaction

過度の免疫反応

眼障害(ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎等) など



免疫関連副作用の発現時期の目安 N=1,790



当院での免疫チェックポイント阻害薬副作用状況

調査期間:2014/9/27～2017/4/12

	免疫チェック ポイント阻害薬	薬剤		
		ニボルマブ	イピリムマブ	ペムブロリズマブ
症例数	65	55	8	2
甲状腺機能低下	7	6	1	
甲状腺機能亢進	1	1		
大腸炎	1		1	
肝機能障害	1	1		
下垂体機能不全	5	3	2	
間質性肺炎	5	5		
1型DM(Ⅱ型)	(1)	(1)		
ぶどう膜炎	1	1		
重症筋無力症	1			1
皮膚障害	13	11	1	1

有害事象の発現臓器

脳炎

嘔吐 体の痛み 発熱 失神
精神状態の変化がある など

下垂体炎、下垂体機能低下症、 甲状腺機能障害

副腎障害

頭痛 倦怠感 いつもより疲れやすい 行動の変化
視野欠損 電解質異常 低血圧 体重の増減
便秘 寒気 吐き気・嘔吐 など

肝機能障害、肝炎

皮膚や白目が黄色くなる(黄疸)
いつもより疲れやすい など

1型糖尿病

口渇 多飲 多尿 倦怠感 悪心 など

腎障害

尿量が減る 尿が出ない
血尿が出る むくみが強い など

大腸炎、重度の下痢、消化管穿孔

発熱の有無を問わない下痢
排便回数の増加 腹痛 血便 など

静脈血栓塞栓症

息苦しい 腫れ むくみがある
意識の低下 胸の痛み など

間質性肺疾患

息切れ 息苦しい 発熱
痰のない乾いた咳(空咳) 疲労 など

心臓障害

めまい 動悸 脈拍の異常 意識の低下 など

重症筋無力症、筋炎

息苦しい 繰り返し運動で疲れやすい
足・腕に力が入らない 筋肉痛 など

末梢神経障害

感覚異常 知覚異常
手足のしびれ 手足の痛み など

重度の皮膚障害

全身に赤い斑点や水ぶくれが出る
ひどい口内炎 粘膜のただれ など

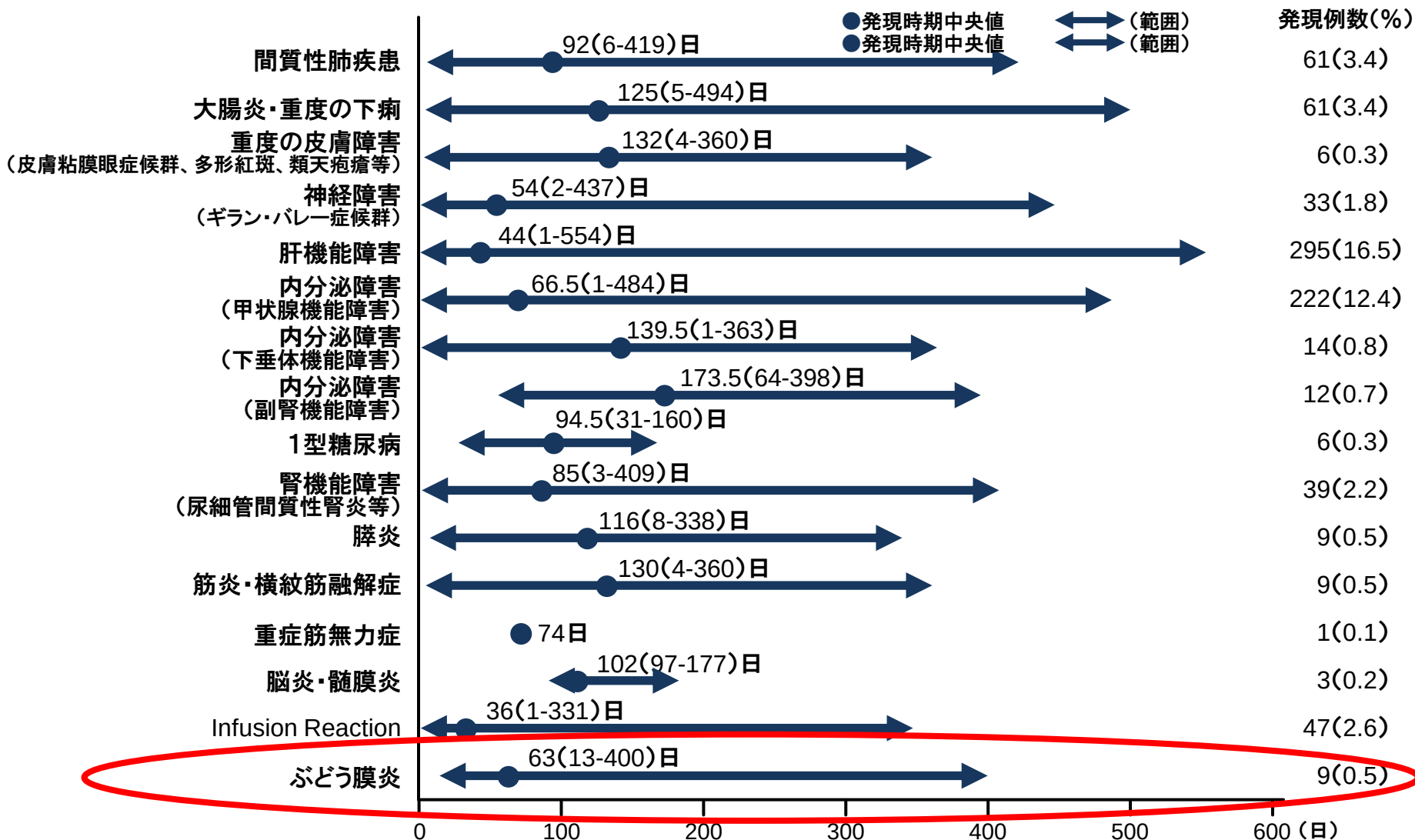
Infusion reaction

過度の免疫反応

眼障害(ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎等) など



免疫関連副作用の発現時期の目安 N=1,790



有害事象の発現臓器

脳炎

嘔吐 体の痛み 発熱 失神
精神状態の変化がある など

下垂体炎、下垂体機能低下症、 甲状腺機能障害

副腎障害

頭痛 倦怠感 いつもより疲れやすい 行動の変化
視野欠損 電解質異常 低血圧 体重の増減
便秘 寒気 吐き気・嘔吐 など

肝機能障害、肝炎

皮膚や白目が黄色くなる(黄疸)
いつもより疲れやすい など

1型糖尿病

口渇 多飲 多尿 倦怠感 悪心 など

腎障害

尿量が減る 尿が出ない
血尿が出る むくみが強い など

大腸炎、重度の下痢、消化管穿孔

発熱の有無を問わない下痢
排便回数の増加 腹痛 血便 など

静脈血栓塞栓症

息苦しい 腫れ むくみがある
意識の低下 胸の痛み など

間質性肺疾患

息切れ 息苦しい 発熱
痰のない乾いた咳(空咳) 疲労 など

心臓障害

めまい 動悸 脈拍の異常 意識の低下 など

重症筋無力症、筋炎

息苦しい 繰り返し運動で疲れやすい
足・腕に力が入らない 筋肉痛 など

末梢神経障害

感覚異常 知覚異常
手足のしびれ 手足の痛み など

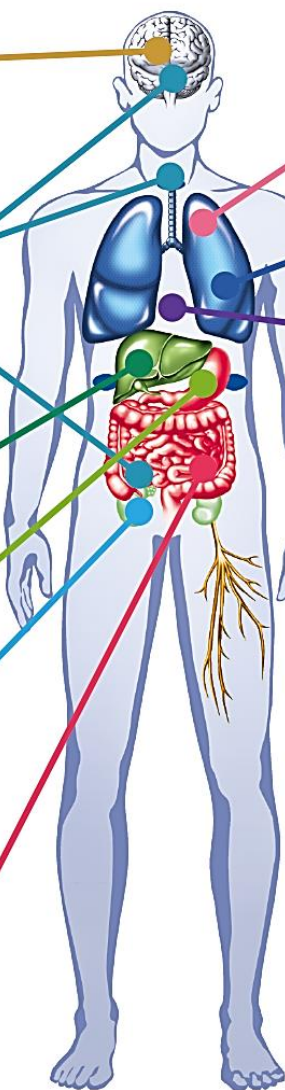
重度の皮膚障害

全身に赤い斑点や水ぶくれが出る
ひどい口内炎 粘膜のただれ など

Infusion reaction

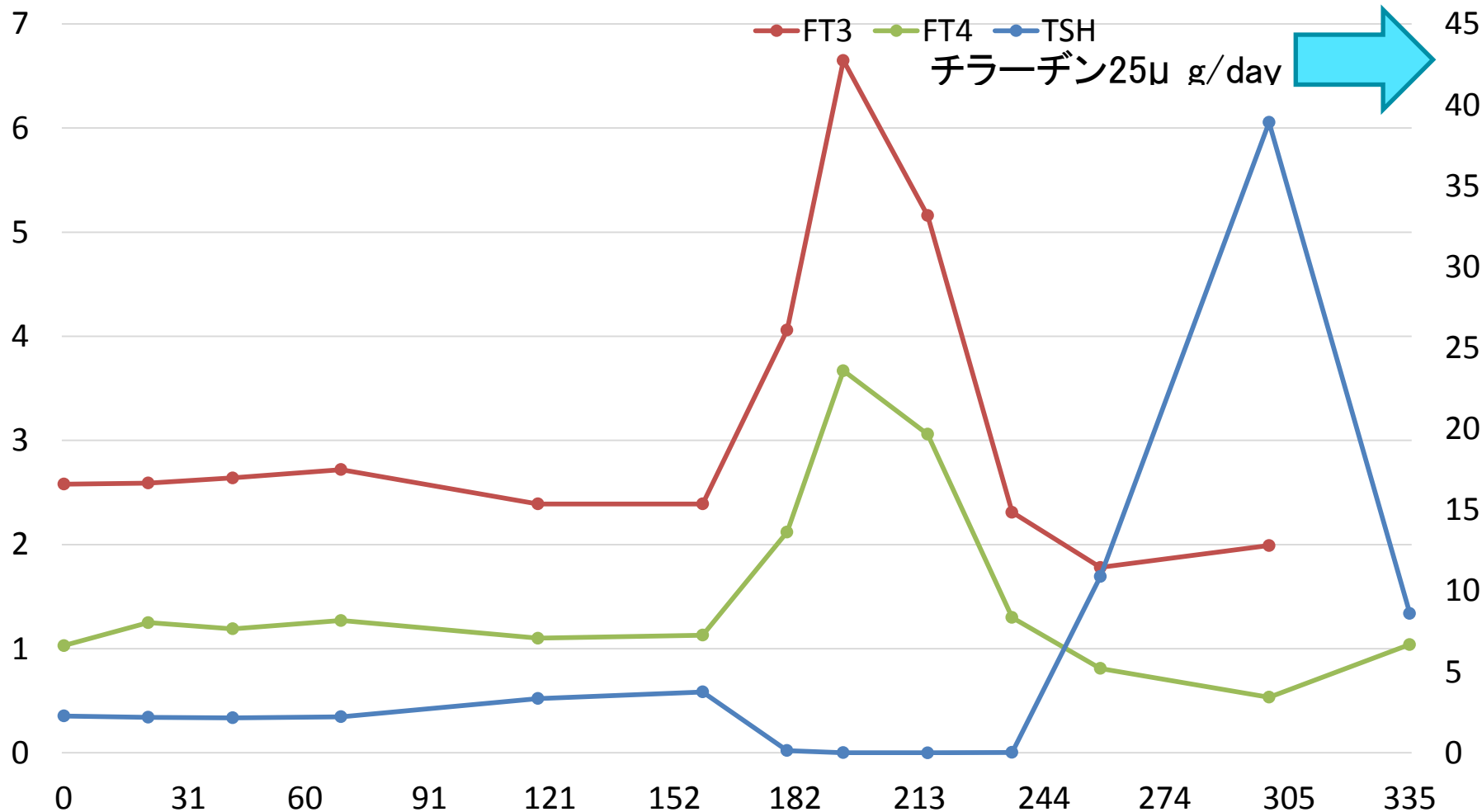
過度の免疫反応

眼障害(ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎等) など



FT3, FT4(ng/dL)

TSH(μ U/ml)



イピリムマブ

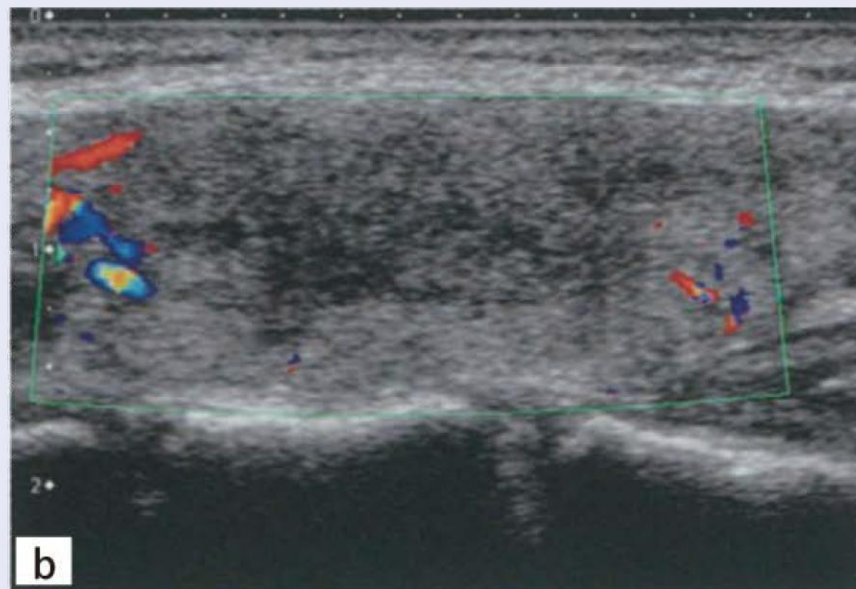
ニボルマブ



参考：甲状腺エコー

甲状腺中毒症の原因が、破壊性甲状腺炎によるものか、甲状腺機能亢進症によるものかの鑑別に、甲状腺エコーが用いられます。

■無痛性甲状腺炎のエコー像¹⁾



a: Bモード 甲状腺左葉に内部が不均一な低エコー領域が認められる。
b: カラー Doppler 低エコー領域の血流は消失している。

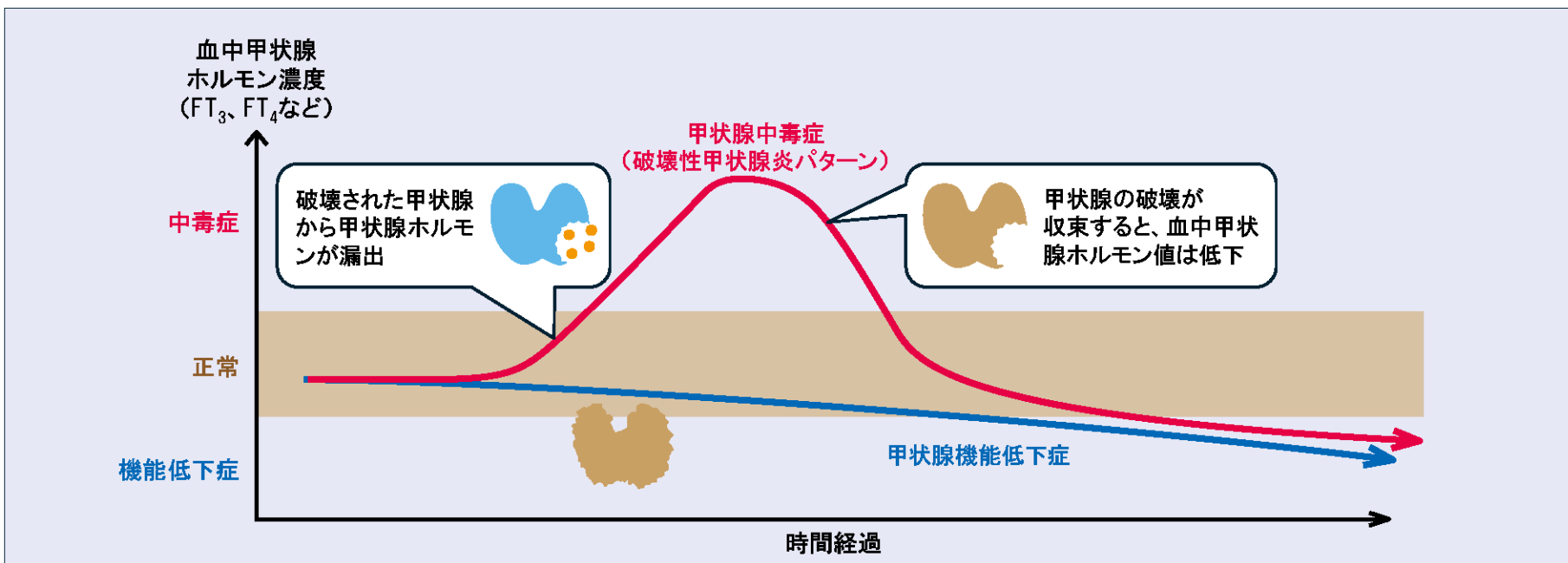


オブジーボ、ヤーボイによる甲状腺機能障害

オブジーボによる甲状腺機能障害の発現パターンは大きく分けて2つあります¹⁾。

- 一過性の**甲状腺中毒症**を呈した後に**甲状腺機能低下症**に至るパターン
- 徐々に**甲状腺機能低下症**が進行するパターン

■甲状腺機能障害における血中甲状腺ホルモン値の推移イメージ



オブジーボによる甲状腺中毒症は、**破壊性甲状腺炎**と考えられます。
まれですが、ヤーボイによる甲状腺機能亢進症、バセドウ眼症様症状の副作用が報告されています²⁻⁴⁾。

1)小野薬品工業、オブジーボ製品ウェブサイト 副作用発現情報 全体集計 重篤な副作用一覧(集計期間：2014/07/04～2016/12/15))
2)Borodic GE, et al. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2011; 27: e87-e88
3)Borodic GE, et al. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2014; 30: 83
4)McElnea E, et al. Orbit. 2014; 33: 424-427

有害事象の発現臓器

脳炎

嘔吐 体の痛み 発熱 失神
精神状態の変化がある など

下垂体炎、下垂体機能低下症、 甲状腺機能障害

副腎障害

頭痛 倦怠感 いつもより疲れやすい 行動の変化
視野欠損 電解質異常 低血圧 体重の増減
便秘 寒気 吐き気 嘔吐 など

肝機能障害、肝炎

皮膚や白目が黄色くなる(黄疸)
いつもより疲れやすい など

1型糖尿病

口渇 多飲 多尿 倦怠感 悪心 など

腎障害

尿量が減る 尿が出ない
血尿が出る むくみが強い など

大腸炎、重度の下痢、消化管穿孔

発熱の有無を問わない下痢
排便回数の増加 腹痛 血便 など

静脈血栓塞栓症

息苦しい 腫れ むくみがある
意識の低下 胸の痛み など

間質性肺疾患

息切れ 息苦しい 発熱
痰のない乾いた咳(空咳) 疲労 など

心臓障害

めまい 動悸 脈拍の異常 意識の低下 など

重症筋無力症、筋炎

息苦しい 繰り返し運動で疲れやすい
足・腕に力が入らない 筋肉痛 など

末梢神経障害

感覚異常 知覚異常
手足のしびれ 手足の痛み など

重度の皮膚障害

全身に赤い斑点や水ぶくれが出る
ひどい口内炎 粘膜のただれ など

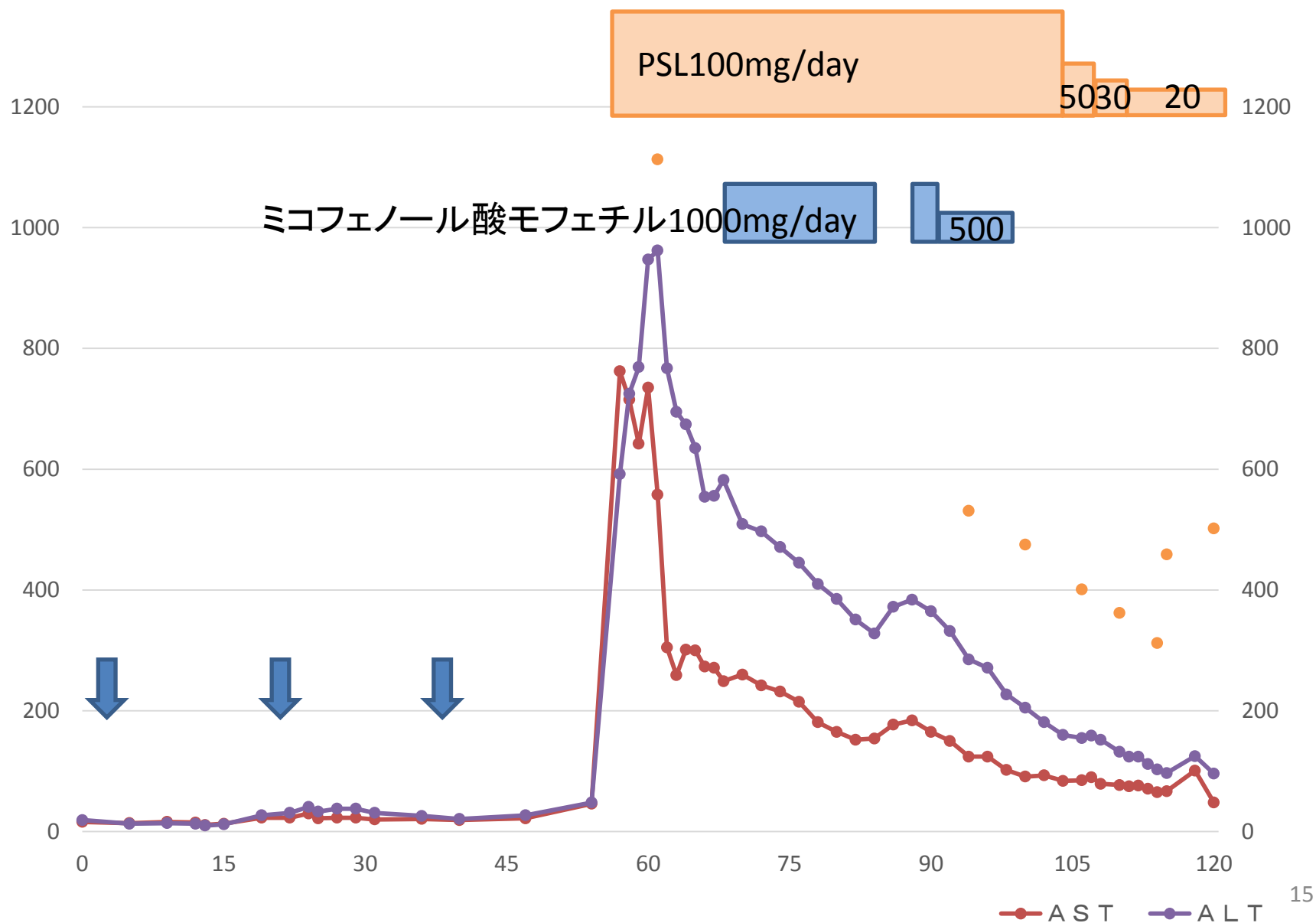
Infusion reaction

過度の免疫反応

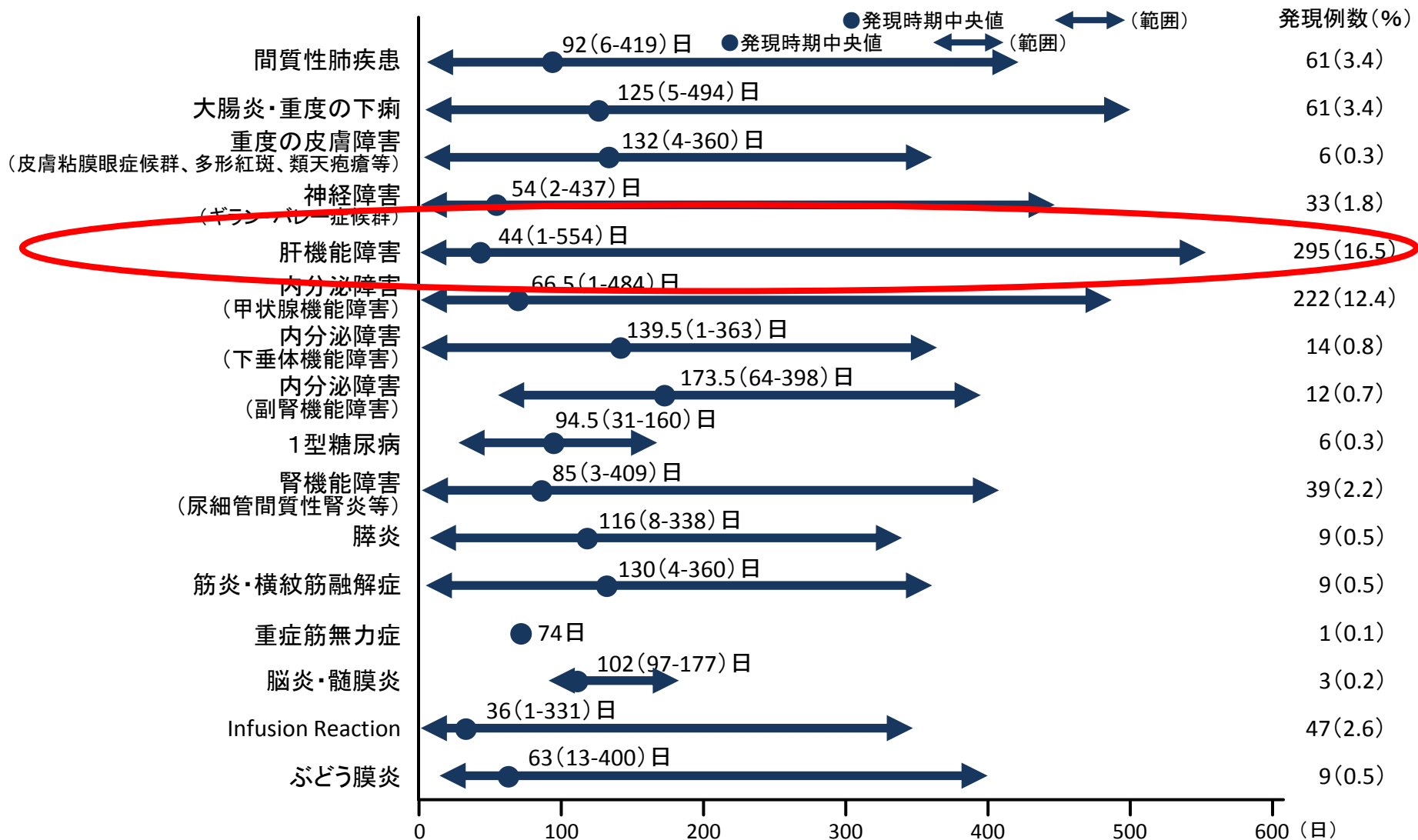
眼障害(ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎等) など

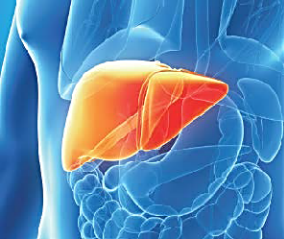


《経過》

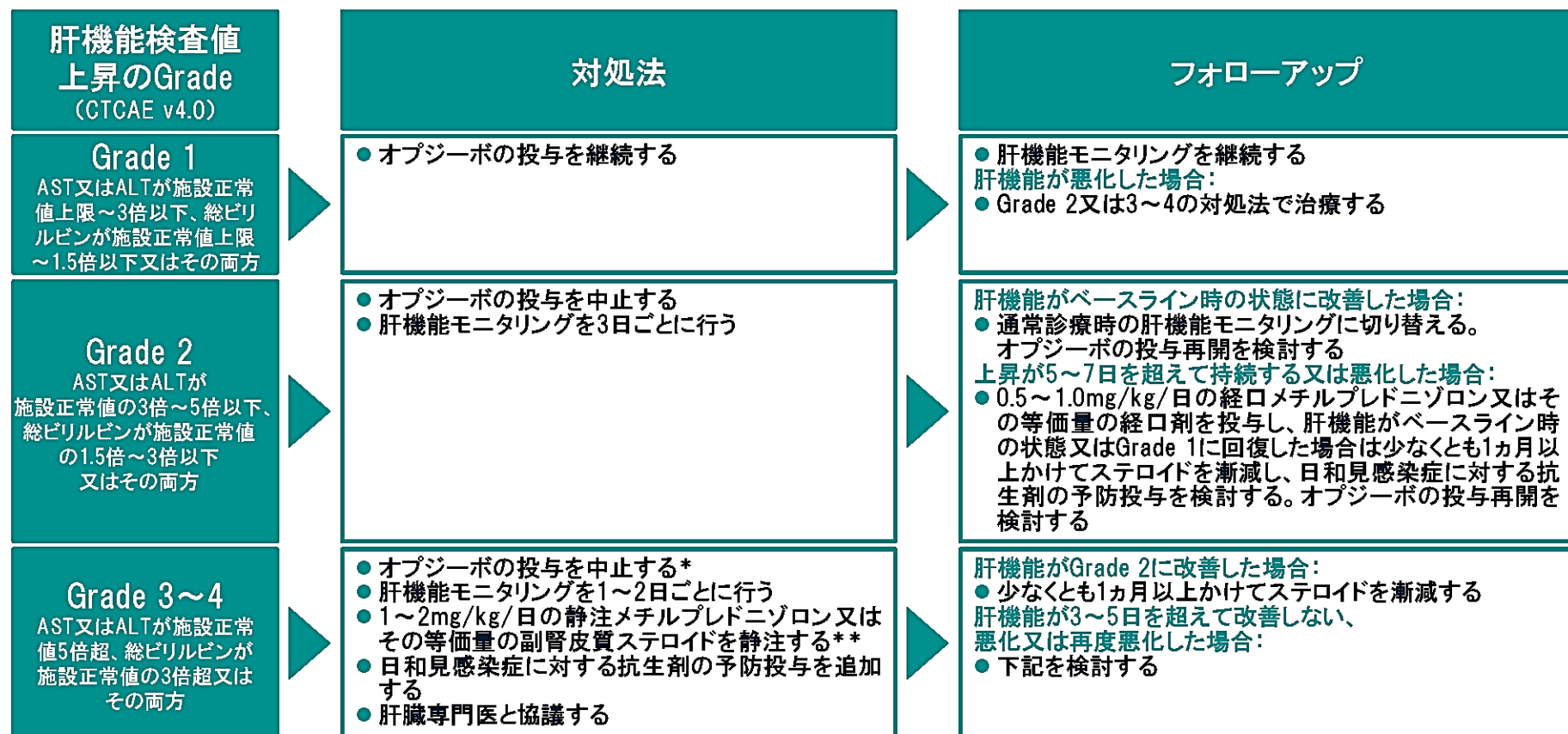


免疫関連副作用の発現時期の目安 N=1,790





オブジーボによる肝障害の対処法アルゴリズム



* : AST又はALTが施設正常値の8倍以下又は総ビリルビンが施設正常値の5倍以下である場合は、オブジーボの投与を中止後、肝機能がベースライン時の状態に改善した場合、オブジーボの投与再開を検討してもよい。

* * : Grade 4の肝炎に対して推奨される開始用量は静注メチルプレドニゾロンの2mg/kg/日である。

ステロイドの投与によっても症状がコントロールできない場合に、治療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^{※1} 1g 1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ました。

なお、オブジーボ投与後に発現した肝機能障害に対しての上記薬剤を含む免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険未収載です。

※1 : ミコフェノール酸モフェチルの【効能・効果】は、「腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)・次の臓器移植における拒絶反応の抑制;腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植・ループス腎炎」です。

有害事象の発現臓器

脳炎

嘔吐 体の痛み 発熱 失神
精神状態の変化がある など

下垂体炎、下垂体機能低下症、 甲状腺機能障害

副腎障害

頭痛 倦怠感 いつもより疲れやすい 行動の変化
視野欠損 電解質異常 低血圧 体重の増減
便秘 寒気 吐き気・嘔吐 など

肝機能障害、肝炎

皮膚や白目が黄色くなる(黄疸)
いつもより疲れやすい など

1型糖尿病

口渇 多飲 多尿 倦怠感 悪心 など

腎障害

尿量が減る 尿が出ない
血尿が出る むくみが強い など

大腸炎、重度の下痢、消化管穿孔

発熱の有無を問わない下痢
排便回数の増加 腹痛 血便 など

静脈血栓塞栓症

息苦しい 腫れ むくみがある
意識の低下 胸の痛み など

間質性肺疾患

息切れ 息苦しい 発熱
痰のない乾いた咳(空咳) 疲労 など

心臓障害

めまい 動悸 脈拍の異常 意識の低下 など

重症筋無力症、筋炎

息苦しい 繰り返し運動で疲れやすい
足・腕に力が入らない 筋肉痛 など

末梢神経障害

感覚異常 知覚異常
手足のしびれ 手足の痛み など

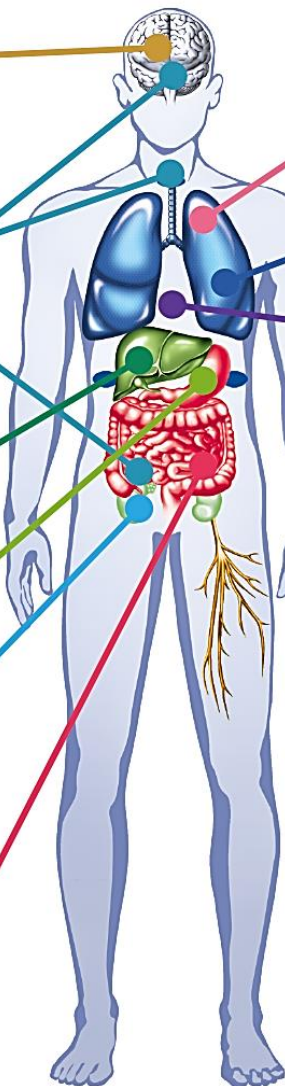
重度の皮膚障害

全身に赤い斑点や水ぶくれが出る
ひどい口内炎 粘膜のただれ など

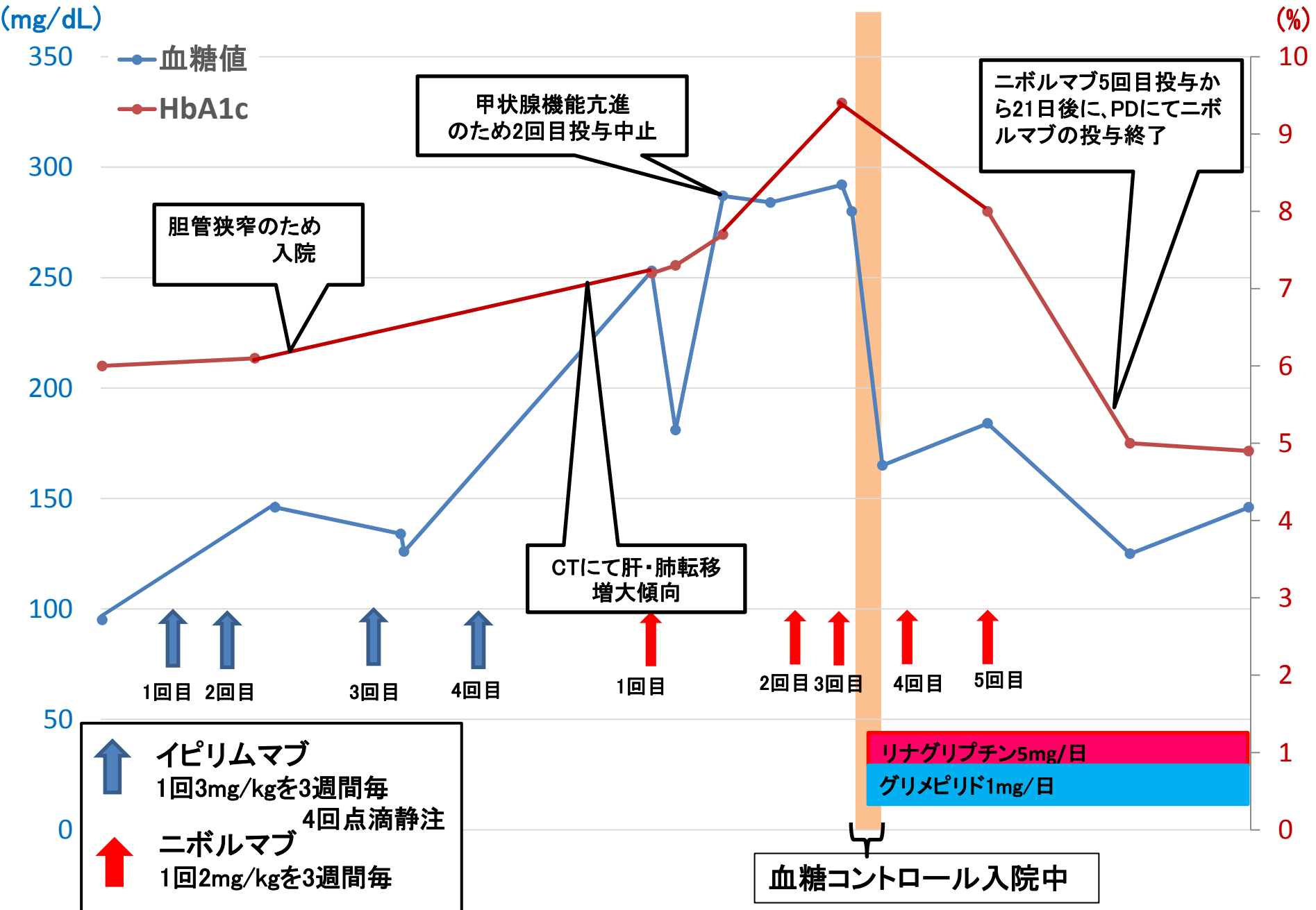
Infusion reaction

過度の免疫反応

眼障害(ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎等) など



イピリマブ・ニボルマブ投与開始から現在までのHbA1cと血糖推移



検査値

<生化学>

T-BIL	0.5mg/dL
D-BIL	0.2mg/dL
AST	28U/L
ALT	28U/L
Cr	0.57mg/dL
eGFR	73ml/min/1.82
TG	104mg/dL
HDL-CHO	52mg/dL
LDL-CHO	86mg/dL

<抗体>

抗GAD抗体	陰性
抗インスリン抗体	陰性
抗甲状腺TPO抗体	764
抗サイログロブリン抗体	241

<免疫>

HbA1c	9.4%
血漿Glu	292mg/dL
グリコアルブミン	24.8%
HOMA-IR	1.97
HOMA-β	22.87%
尿中Cペプチド	52μ g/日
TSH	<0.005μ U/mL
FT3	5.16pg/mL
FT4	3.06ng/dL

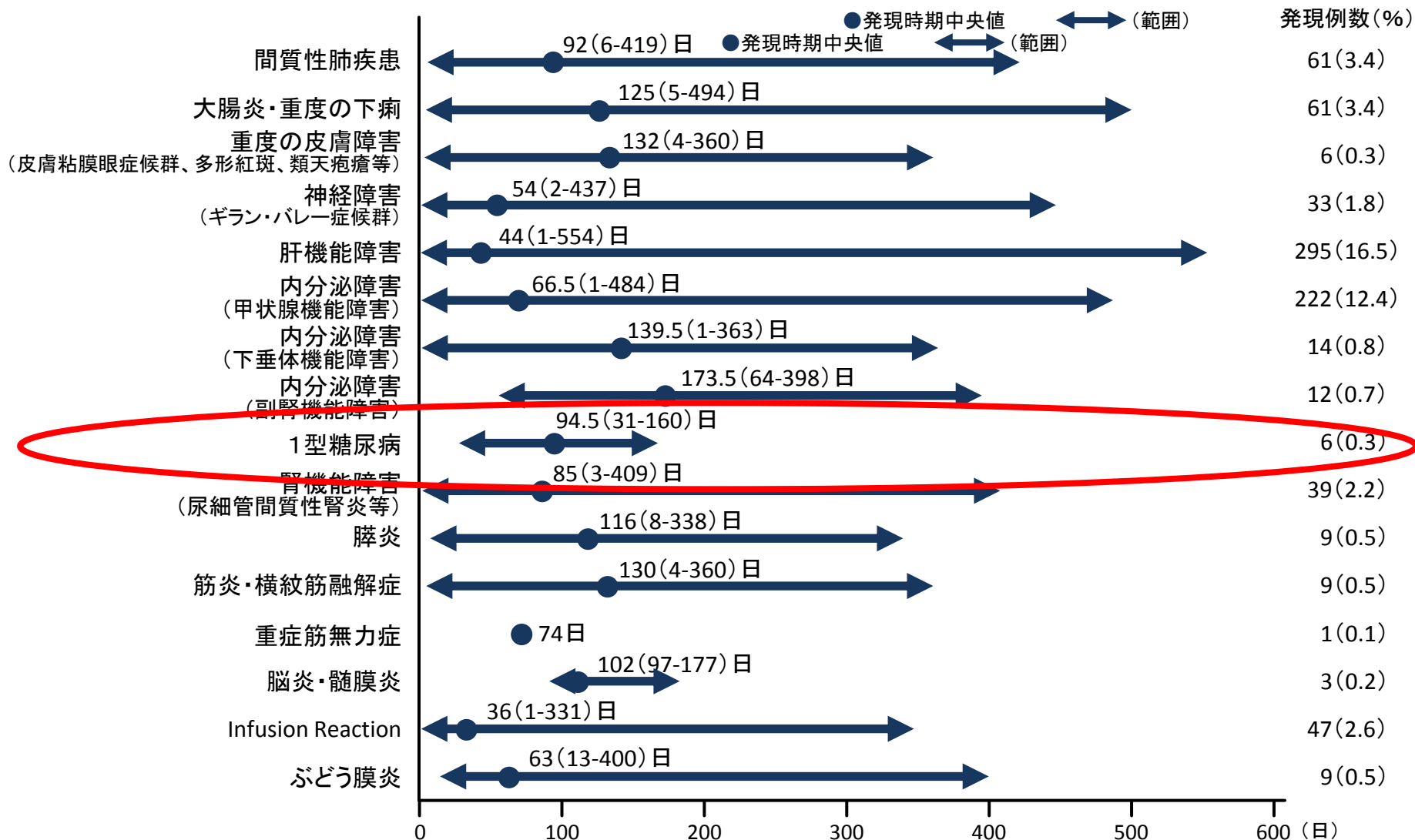
<尿>

尿糖	3+
糖半定量	500mg/dL

<血糖値日内変動>

朝前糖	148mg/dL
朝2h糖	276mg/dL
昼前糖	255mg/dL
昼2h糖	301mg/dL
夕前糖	193mg/dL
夕2h糖	290mg/dL
就寝前糖	239mg/dL

免疫関連副作用の発現時期の目安 N=1,790



有害事象の発現臓器

脳炎

嘔吐 体の痛み 発熱 失神
精神状態の変化がある など

下垂体炎、下垂体機能低下症、 甲状腺機能障害

副腎障害

頭痛 倦怠感 いつもより疲れやすい 行動の変化
視野欠損 電解質異常 低血圧 体重の増減
便秘 寒気 吐き気・嘔吐 など

肝機能障害、肝炎

皮膚や白目が黄色くなる(黄疸)
いつもより疲れやすい など

1型糖尿病

口渇 多飲 多尿 倦怠感 悪心 など

腎障害

尿量が減る 尿が出ない
血尿が出る むくみが強い など

大腸炎、重度の下痢、消化管穿孔

発熱の有無を問わない下痢
排便回数の増加 腹痛 血便 など

静脈血栓塞栓症

息苦しい 腫れ むくみがある
意識の低下 胸の痛み など

間質性肺疾患

息切れ 息苦しい 発熱
痰のない乾いた咳(空咳) 疲労 など

心臓障害

めまい 動悸 脈拍の異常 意識の低下 など

重症筋無力症、筋炎

息苦しい 繰り返し運動で疲れやすい
足・腕に力が入らない 筋肉痛 など

末梢神経障害

感覚異常 知覚異常
手足のしびれ 手足の痛み など

重度の皮膚障害

全身に赤い斑点や水ぶくれが出る
ひどい口内炎 粘膜のただれ など

Infusion reaction

過度の免疫反応

眼障害(ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎等) など



Grade 1の下痢が発現

ベースラインと比べて4回未満/日の
排便回数増加



血液検査: CMV抗体、赤痢アメーバ抗体
T-Spot、HBV、HCV、 β -Dグルカン

便検査: 一般細菌培養、CDトキシン

便キット検査: ロタウィルス、(ノロウィルス)
の検査を実施する。



5～7日後に再診

回復した場合

患者の状態を踏まえて再投与を検討

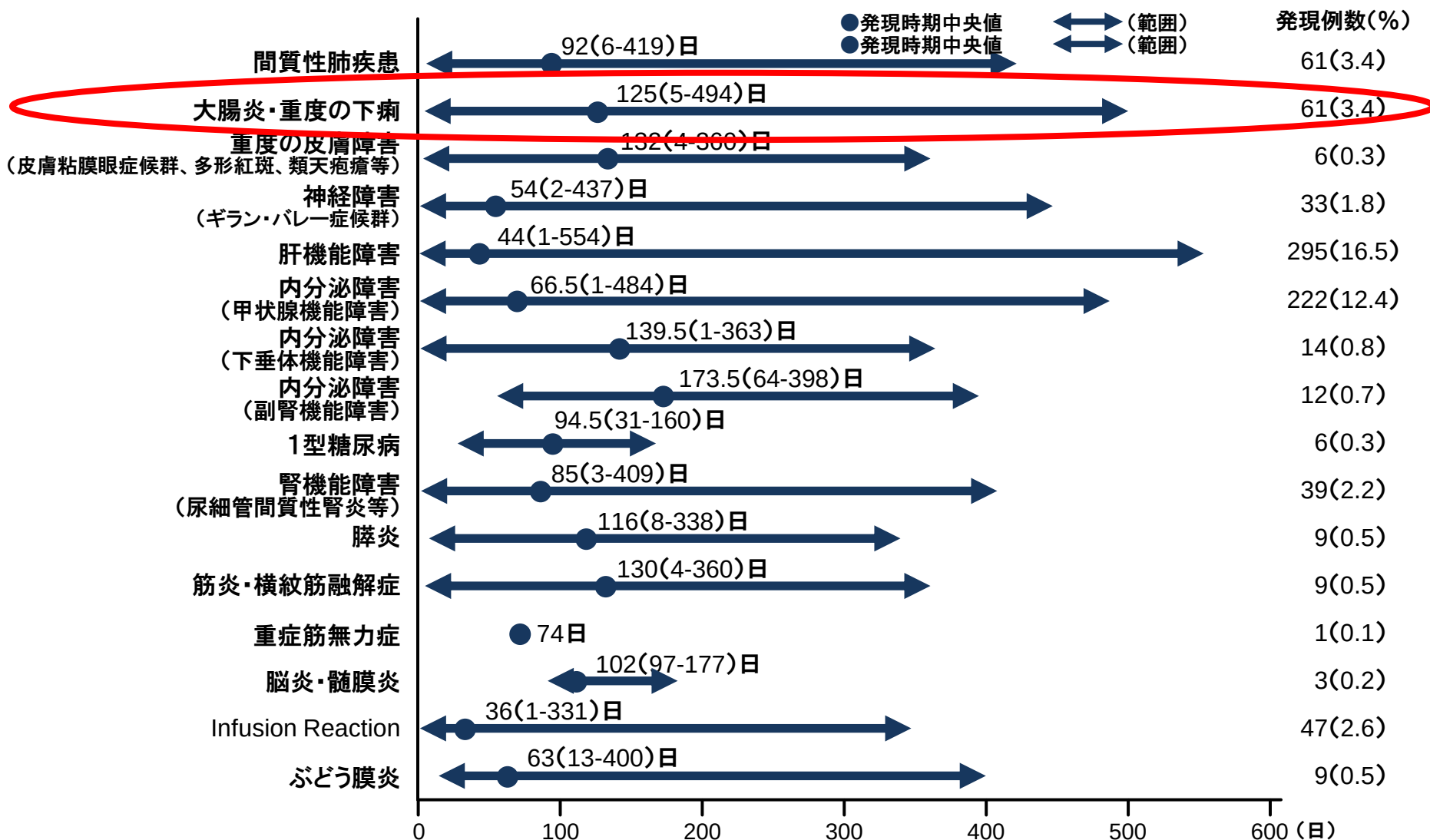
未回復の場合

- ・ 鑑別診断の結果、各種陽性になればそれに対する治療法を実施。
- ・ すべて陰性の場合、単純CTの実施



CTにて腸管に壁肥厚が認められた場合、内科 消化器に紹介。

免疫関連副作用の発現時期の目安 N=1,790

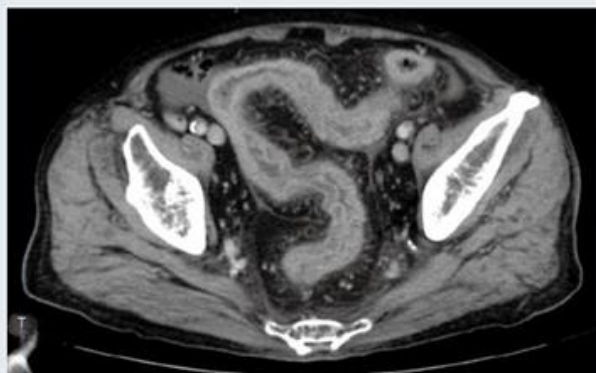


ニボルマブ投与後に大腸炎(Grade 4)を発症した1例

【症例経過】

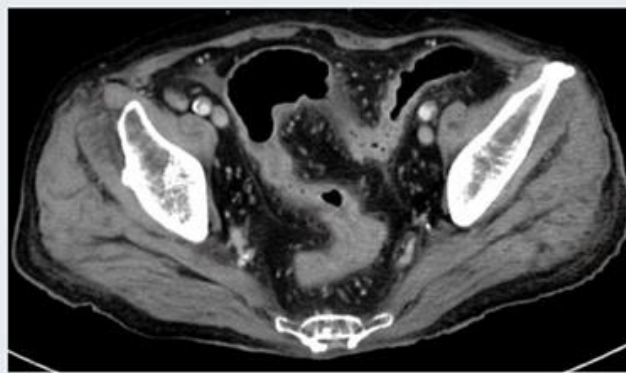
腹部CT画像

96日目



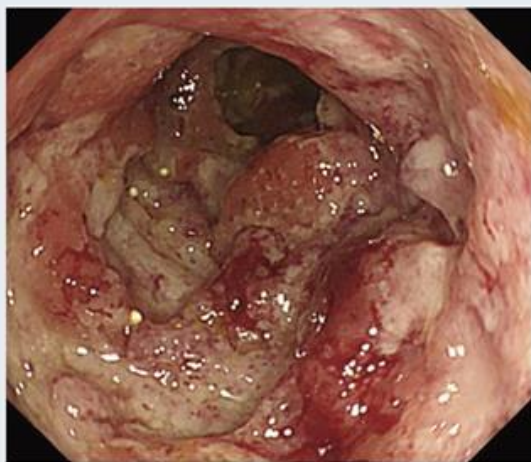
腹部CT画像(ステロイド投与前：96日目)
S状結腸で全周性に壁肥厚がみられる

102日目

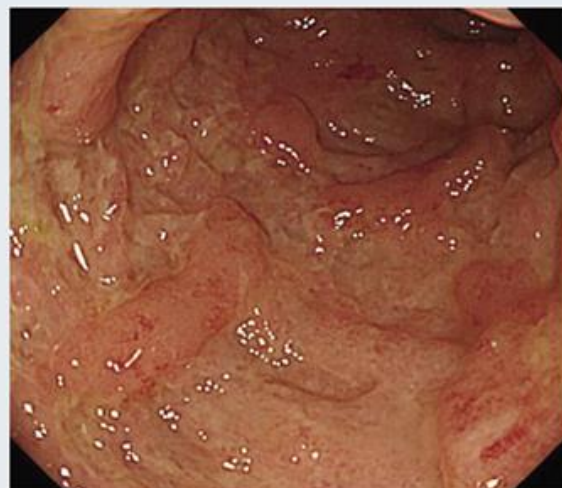


腹部CT画像(ステロイド投与後：102日目)
腸管壁の肥厚が改善

内視鏡所見



内視鏡所見(ステロイド投与前：96日目)
縦走傾向のある深い潰瘍、筋層の露出もみられる



内視鏡所見(ステロイド投与後：102日目)
浮腫性変化が消失し筋層の露出が消失

有害事象の発現臓器

脳炎

嘔吐 体の痛み 発熱 失神
精神状態の変化がある など

下垂体炎、下垂体機能低下症、 甲状腺機能障害

副腎障害

頭痛 倦怠感 いつもより疲れやすい 行動の変化
視野欠損 電解質異常 低血圧 体重の増減
便秘 寒気 吐き気・嘔吐 など

肝機能障害、肝炎

皮膚や白目が黄色くなる(黄疸)
いつもより疲れやすい など

1型糖尿病

口渇 多飲 多尿 倦怠感 悪心 など

腎障害

尿量が減る 尿が出ない
血尿が出る むくみが強い など

大腸炎、重度の下痢、消化管穿孔

発熱の有無を問わない下痢
排便回数の増加 腹痛 血便 など

静脈血栓塞栓症

息苦しい 腫れ むくみがある
意識の低下 胸の痛み など

間質性肺疾患

息切れ 息苦しい 発熱
痰のない乾いた咳(空咳) 疲労 など

心臓障害

めまい 動悸 脈拍の異常 意識の低下 など

重症筋無力症、筋炎

息苦しい 繰り返し運動で疲れやすい
足・腕に力が入らない 筋肉痛 など

末梢神経障害

感覚異常 知覚異常
手足のしびれ 手足の痛み など

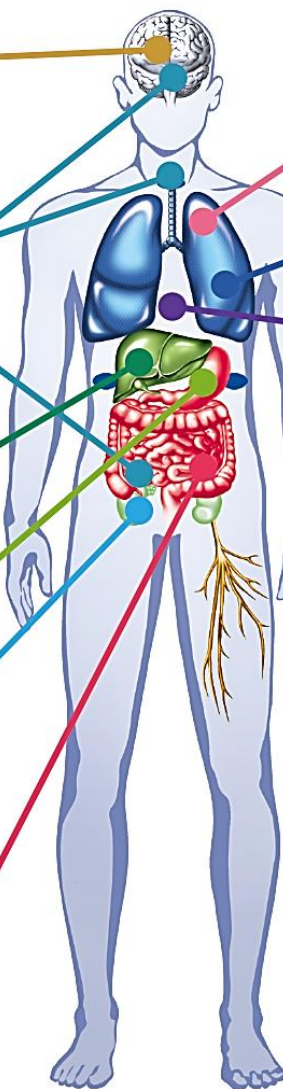
重度の皮膚障害

全身に赤い斑点や水ぶくれが出る
ひどい口内炎 粘膜のただれ など

Infusion reaction

過度の免疫反応

眼障害(ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎等) など





間質性肺炎の臨床病型

臨床所見と画像所見、病理組織パターンにより、主に以下の臨床病型に分類されます。

- 特発性肺線維症(IPF)/通常型間質性肺炎(UIP)パターン
- 非特異性間質性肺炎(NSIP)パターン
- 特発性器質化肺炎(COP)/器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎(BOOP)パターン
- 急性間質性肺炎(AIP)/びまん性肺胞傷害(DAD)パターン
- 過敏性肺炎(HP)パターン

なお、これらの臨床病型は、本来薬剤が原因でない疾患もしくは原因不明の疾患に類似しているため付けられた疾患名であり、薬剤が原因であるときにその用語をそのまま病名として用いることはしばしば不適切であると考えられます。

薬剤が原因である場合には、臨床病型の前に必ず薬剤性という但し書きが必要です。



間質性肺炎のリスク因子

間質性肺炎を含む薬剤性肺障害のリスク因子として、以下が挙げられます。

- 年齢60歳以上
- 既存の肺病変(特に間質性肺炎)
- 肺手術後
- 呼吸機能の低下
- 酸素投与
- 肺への放射線照射
- 抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法
- 腎障害の存在

など



オブジーボ投与による間質性肺疾患の発現状況 ②

〈非小細胞肺癌(扁平上皮／非扁平上皮)〉¹⁻⁴⁾

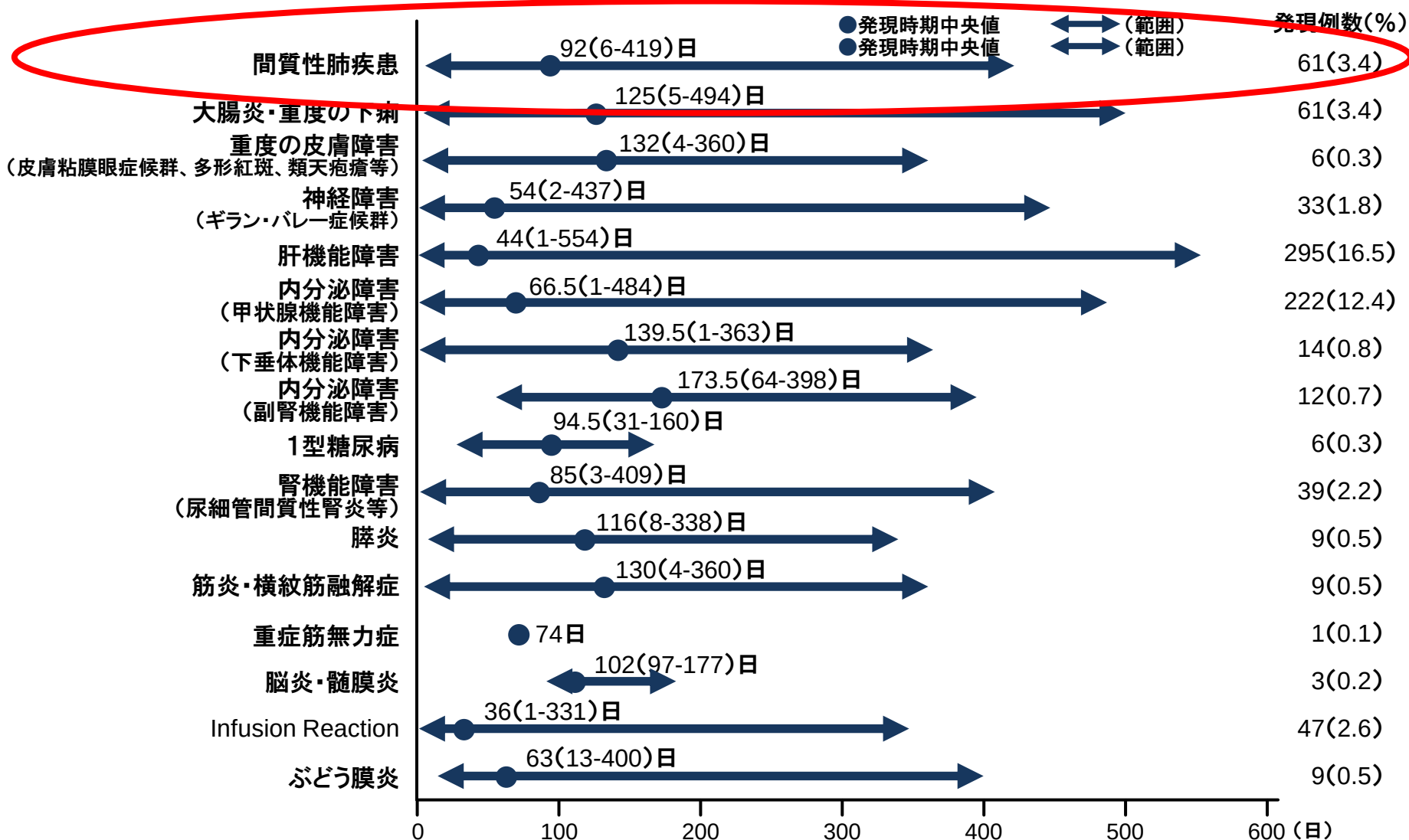
非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相試験(ONO-4538-05、-06)においては、画像診断または臨床所見により診断された間質性肺疾患もしくは肺線維症の合併または既往を有する患者は除外されています。また、海外第Ⅲ相試験(CA209017、057)においては、症候性、もしくは薬剤性の肺毒性の発見または管理の妨げとなるような間質性肺疾患を有する患者は除外されています。

副作用項目	国内臨床試験(n=111) (ONO-4538-05、-06試験)			海外臨床試験(CA209017、057試験)					
				オブジーボ群(n=418)			対照:ドセタキセル群(n=397)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全体(例)	6 (5.4%)	2 (1.8%)	0	16 (3.8%)	4 (1.0%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0
間質性肺疾患	5 (4.5%)	2 (1.8%)	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
肺浸潤	0	0	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.9%)	0	0	13 (3.1%)	3 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

※国内臨床試験において報告された肺臓炎の1例は死亡の転帰となっています。

1)小野薬品工業:国内第Ⅱ相(ONO-4538-05)試験成績(社内資料)承認時評価資料
2)小野薬品工業:国内第Ⅱ相(ONO-4538-06)試験成績(社内資料)承認時評価資料
3)小野薬品工業:海外第Ⅲ相(CA209017)試験成績(社内資料)承認時評価資料
4)小野薬品工業:海外第Ⅲ相(CA209057)試験成績(社内資料)承認時評価資料

免疫関連副作用の発現時期の目安 N=1,790



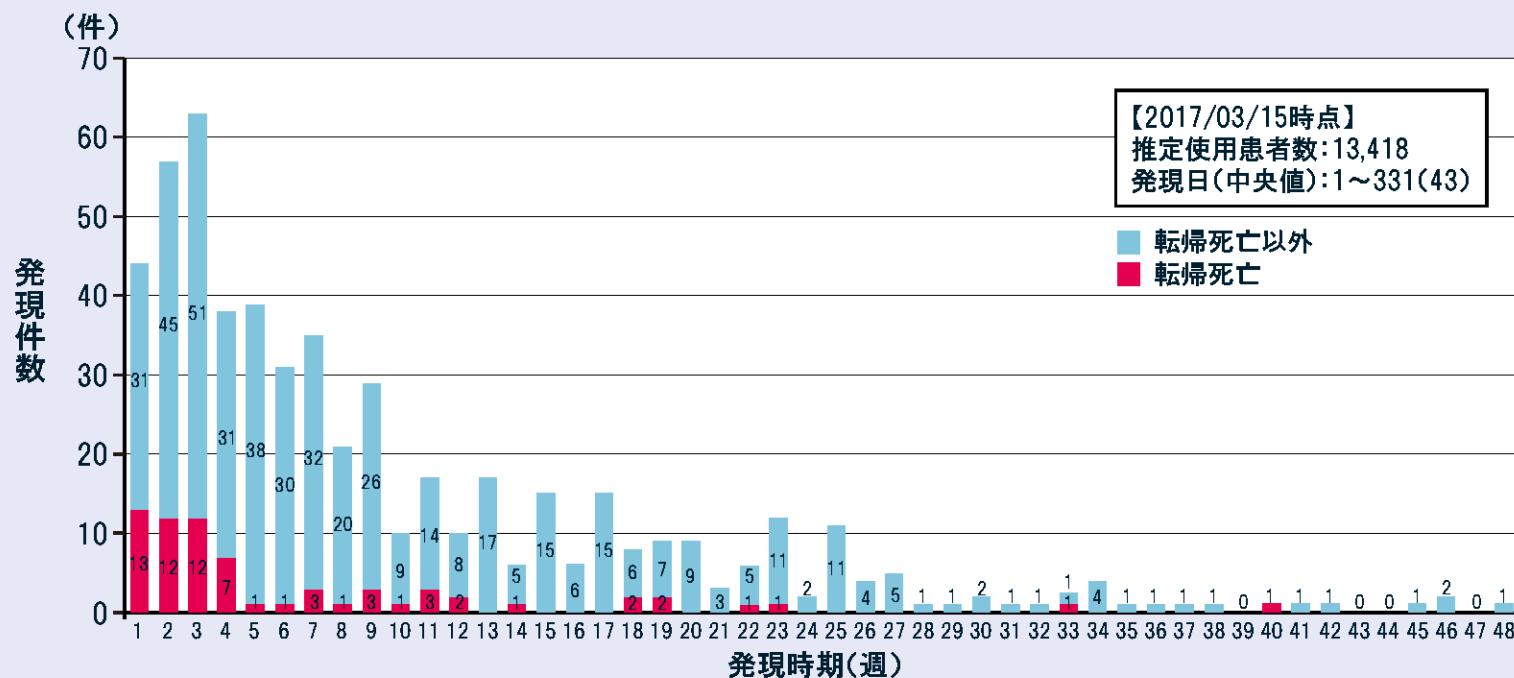


オブジーボ投与による間質性肺疾患の発現状況 ⑦

〈国内市販後調査(つづき)〉

初回投与開始から発現までの時期は、1～331日(中央値:43日、発現日不明例は除く)でした¹⁾。

■オブジーボ 非小細胞肺癌での初回投与開始から間質性肺疾患発現までの時期*



本集計後に追加情報等があった場合、件数、転帰などが変更される場合があります。

* 発現日不明例は除く

間質性肺炎出現時の対処法

肺臓炎のGrade (CTCAE v4.0)	対処法
Grade 1 画像的変化のみ	● オプジーボの投与を中止する ● 2～3日ごとに症状のモニタリングを行う ● 呼吸器及び感染症専門医との協議を検討する
Grade 2 軽度～中等度の 新たな症状	● オプジーボの投与を中止する ● 呼吸器及び感染症専門医と協議する ● 毎日症状のモニタリングを行い、入院を検討する ● 1.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与する ● 気管支鏡検査及び肺生検を検討する
Grade 3～4 重度の新たな症状； 新たな低酸素症／ 低酸素症の悪化； 生命を脅かす	● オプジーボの投与を中止する ● 入院 ● 呼吸器及び感染症専門医と協議する ● 2～4mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロン又はその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する ● 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を追加する ● 気管支鏡検査及び肺生検を検討する

有害事象の発現臓器

脳炎

嘔吐 体の痛み 発熱 失神
精神状態の変化がある など

下垂体炎、下垂体機能低下症、 甲状腺機能障害

副腎障害

頭痛 倦怠感 いつもより疲れやすい 行動の変化
視野欠損 電解質異常 低血圧 体重の増減
便秘 寒気 吐き気・嘔吐 など

肝機能障害、肝炎

皮膚や白目が黄色くなる(黄疸)
いつもより疲れやすい など

1型糖尿病

口渇 多飲 多尿 倦怠感 悪心 など

腎障害

尿量が減る 尿が出ない
血尿が出る むくみが強い など

大腸炎、重度の下痢、消化管穿孔

発熱の有無を問わない下痢
排便回数の増加 腹痛 血便 など

静脈血栓塞栓症

息苦しい 腫れ むくみがある
意識の低下 胸の痛み など

間質性肺疾患

息切れ 息苦しい 発熱
痰のない乾いた咳(空咳) 疲労 など

心臓障害

めまい 動悸 脈拍の異常 意識の低下 など

重症筋無力症、筋炎

息苦しい 繰り返し運動で疲れやすい
足・腕に力が入らない 筋肉痛 など

末梢神経障害

感覚異常 知覚異常
手足のしびれ 手足の痛み など

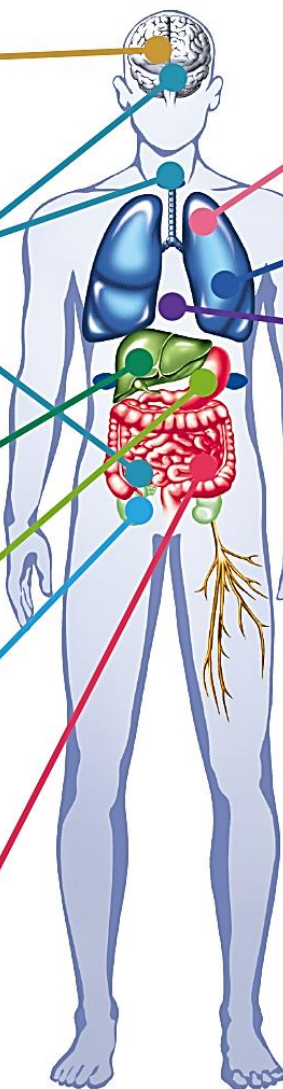
重度の皮膚障害

全身に赤い斑点や水ぶくれが出る
ひどい口内炎 粘膜のただれ など

Infusion reaction

過度の免疫反応

眼障害(ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎等) など

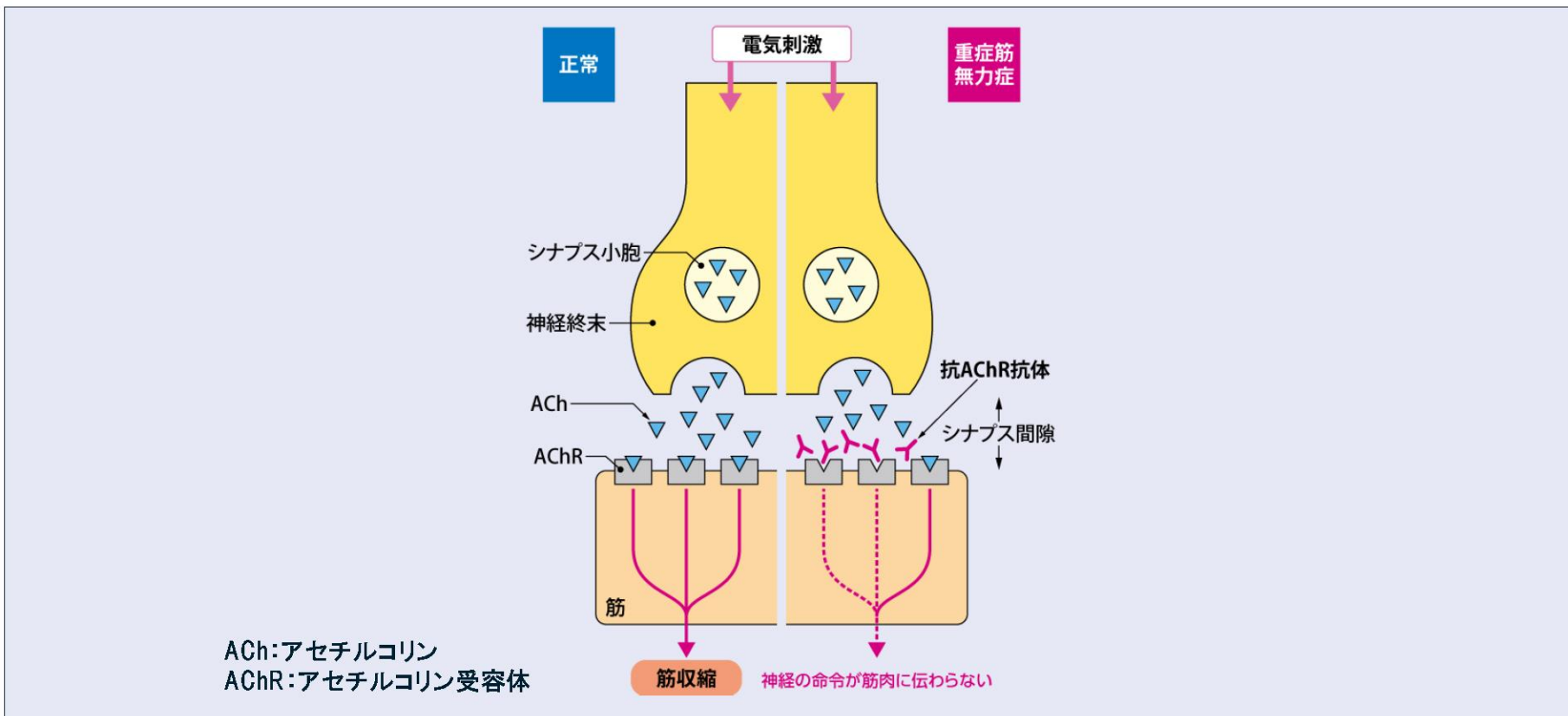


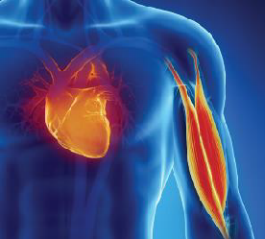


重症筋無力症の病態 ①

重症筋無力症は、末梢神経と筋肉の接合部における**筋肉側の受容体が自己抗体**により破壊または減少し、**刺激伝達障害が生じる自己免疫疾患**です。

■重症筋無力症の病態





重症筋無力症の病態 ②

本邦の重症筋無力症患者では抗AChR*¹抗体陽性が約80～85%、抗MuSK*²抗体陽性が5～10%を占めています。
ただし、上記抗体のいずれも陰性の場合があるので、診断に際しては注意が必要です。

*1 アセチルコリン受容体

*2 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ

■重症筋無力症における主な自己抗体の陽性率

抗AChR抗体 陽性
80～85%¹⁾

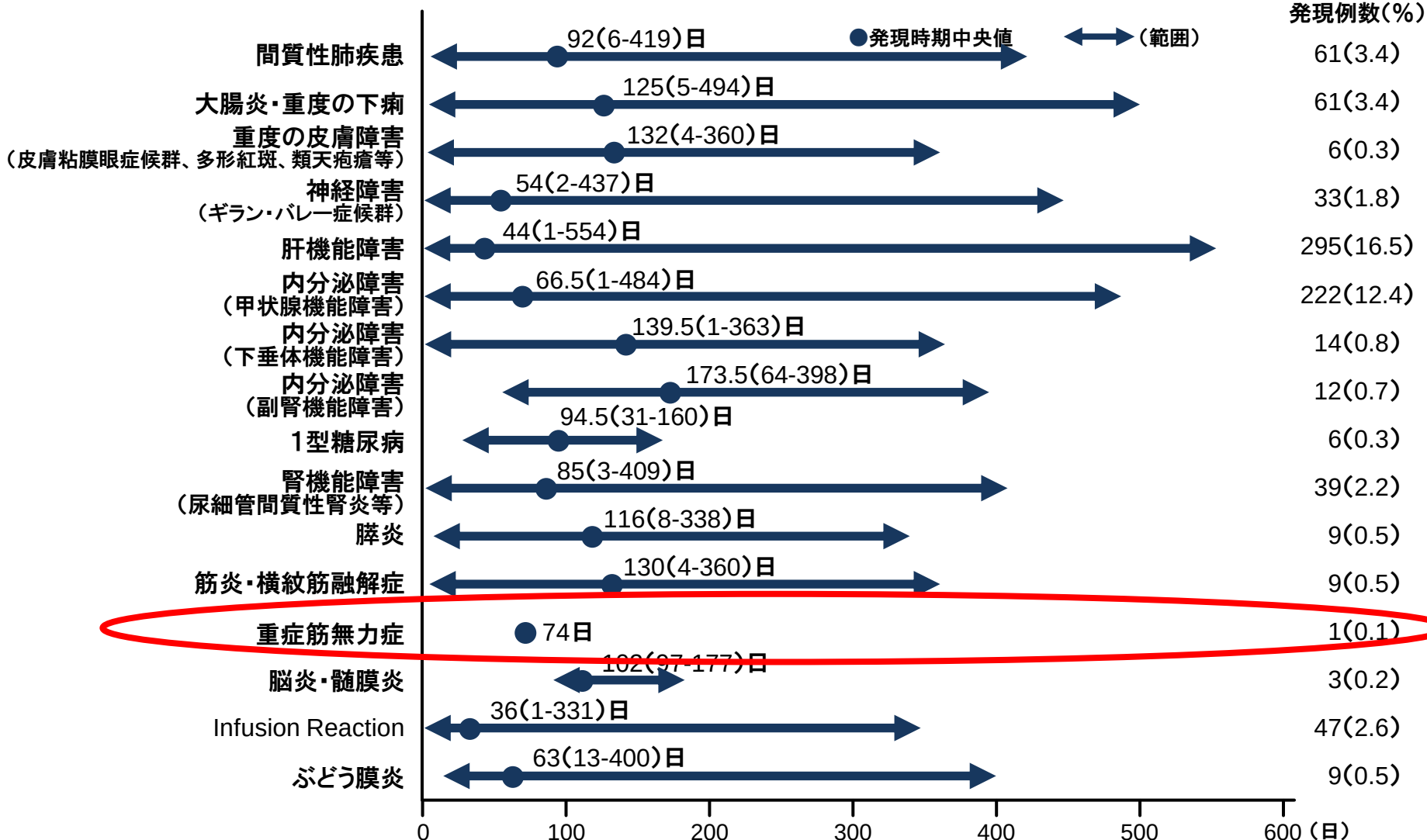
抗MuSK抗体 陽性
5～10%¹⁾

抗AChR抗体、抗MuSK抗体陽性
非常にまれであるが、いずれも陽性を
示す例が報告されている^{2,3)}

1) 日本神経学会 監修、重症筋無力症診療ガイドライン2014、2014年、株式会社南江堂
2) Jordi Diaz-Manera, et al. Nat Clin Pract Neurol. 2007; 3: 405-410
3) Poulas K, et al. J Neuroimmunol. 2012; 250: 94-98

免疫関連副作用の発現時期の目安 N=1,790

発現例数(%)



有害事象の発現臓器

脳炎

嘔吐 体の痛み 発熱 失神
精神状態の変化がある など

下垂体炎、下垂体機能低下症、 甲状腺機能障害

副腎障害

頭痛 倦怠感 いつもより疲れやすい 行動の変化
視野欠損 電解質異常 低血圧 体重の増減
便秘 寒気 吐き気・嘔吐 など

肝機能障害、肝炎

皮膚や白目が黄色くなる(黄疸)
いつもより疲れやすい など

1型糖尿病

口渇 多飲 多尿 倦怠感 悪心 など

腎障害

尿量が減る 尿が出ない
血尿が出る むくみが強い など

大腸炎、重度の下痢、消化管穿孔

発熱の有無を問わない下痢
排便回数の増加 腹痛 血便 など

静脈血栓塞栓症

息苦しい 腫れ むくみがある
意識の低下 胸の痛み など

間質性肺疾患

息切れ 息苦しい 発熱
痰のない乾いた咳(空咳) 疲労 など

心臓障害

めまい 動悸 脈拍の異常 意識の低下 など

重症筋無力症、筋炎

息苦しい 繰り返し運動で疲れやすい
足・腕に力が入らない 筋肉痛 など

末梢神経障害

感覚異常 知覚異常
手足のしびれ 手足の痛み など

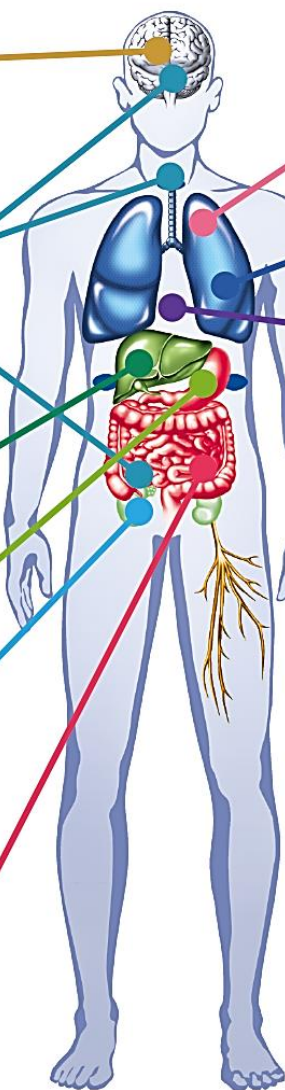
重度の皮膚障害

全身に赤い斑点や水ぶくれが出る
ひどい口内炎 粘膜のただれ など

Infusion reaction

過度の免疫反応

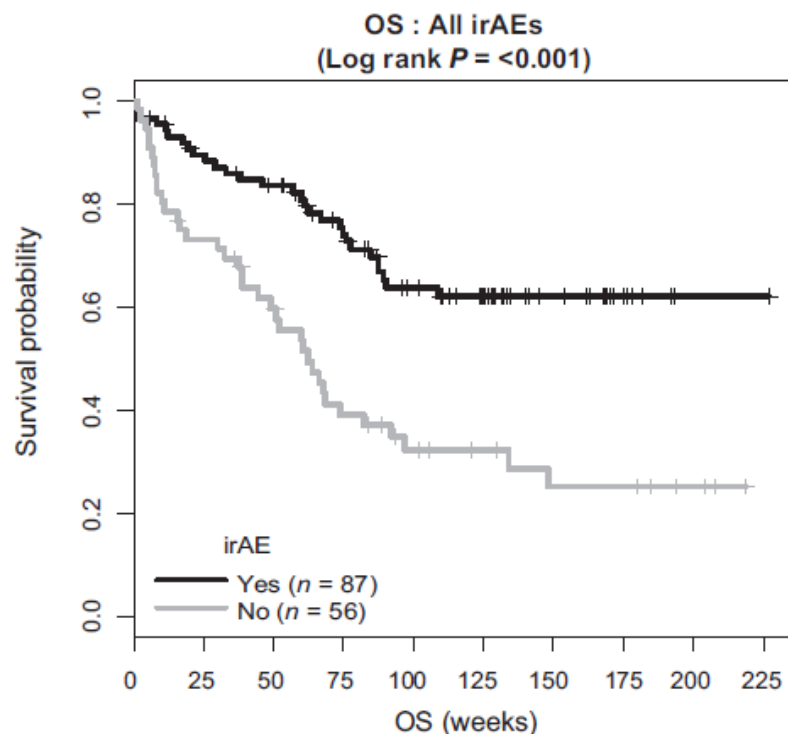
眼障害(ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎等) など



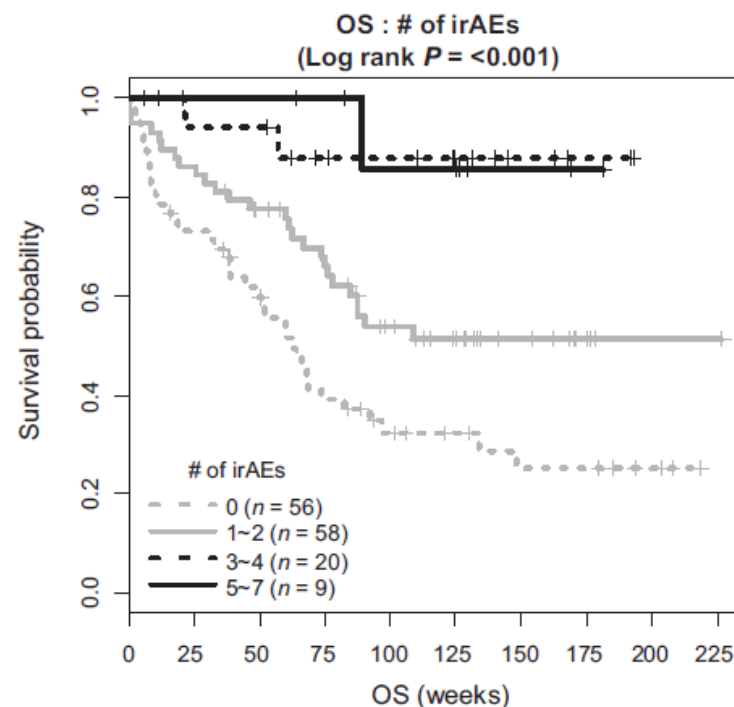
再発転移性悪性黒色腫にニボルマブを投与した際の免疫関連副作用と効果の関連性について

Clinical
Cancer
Research

Morganna Freeman-Keller¹, Youngchul Kim², Heather Cronin³, Allison Richards³, Geoffrey Gibney⁴, and Jeffrey S. Weber⁵



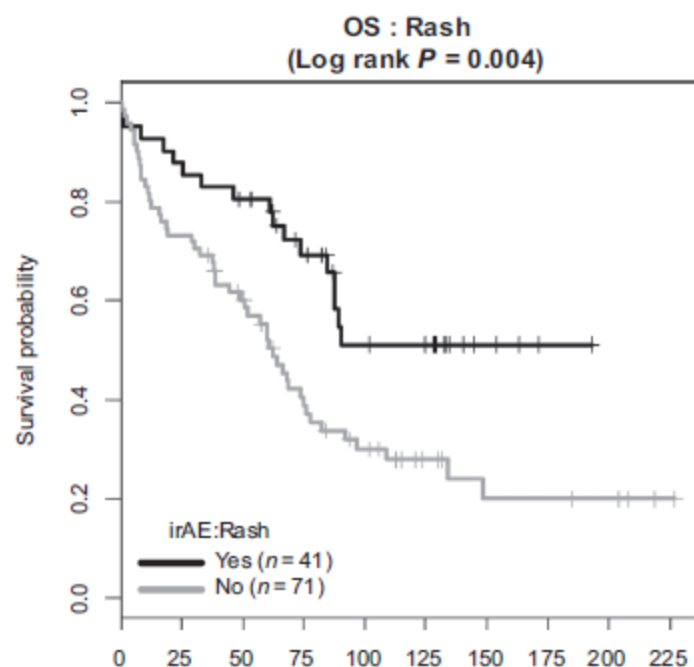
Group										
Yes	87	75	67	53	40	30	15	7	1	1
No	56	40	30	19	13	10	7	7	3	3



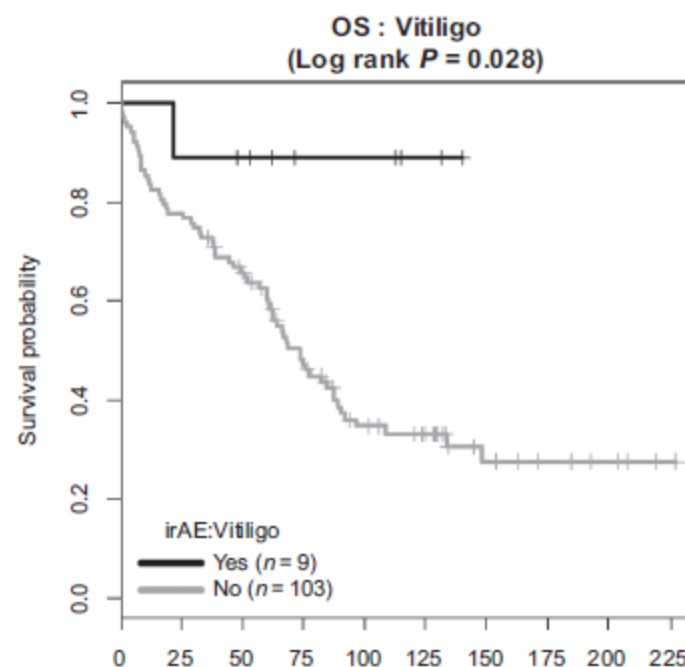
Group										
0	56	40	30	19	13	10	7	7	3	3
1~2	58	50	42	34	24	16	9	4	1	1
3~4	20	16	16	11	10	8	4	2	2	2
5~7	9	9	9	8	6	6	2	1	1	1

再発転移性悪性黒色腫にニボルマブを投与した際の免疫関連副作用と効果の関連性について

Morganna Freeman-Keller¹, Youngchul Kim², Heather Cronin³, Allison Richards³, Geoffrey Gibney⁴, and Jeffrey S. Weber⁵



Group	OS (weeks)									
Yes	41	36	32	23	14	13	4	1	1	1
No	71	52	39	23	16	9	5	5	4	1

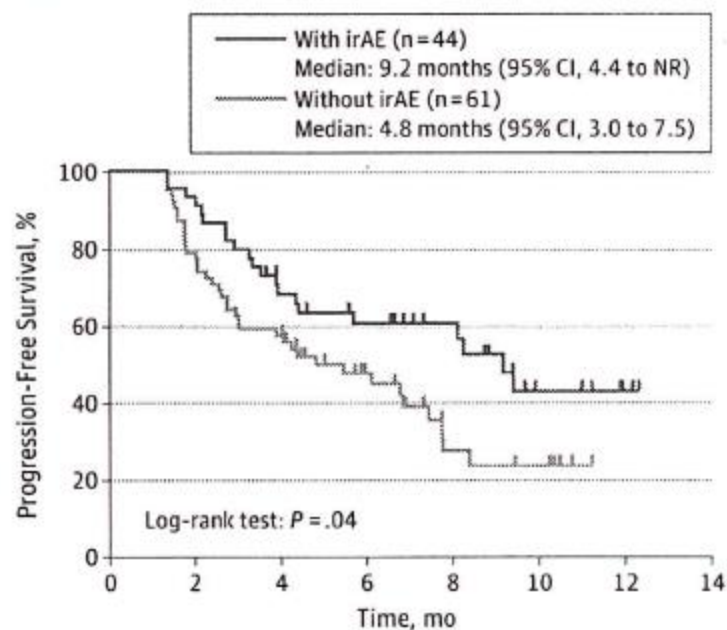


Group	OS (weeks)									
Yes	9	8	7	4	4	2	2	2	2	2
No	103	80	64	42	26	20	9	6	4	1

肺癌にニボルマブを投与した際の免疫関連副作用と効果の関連性

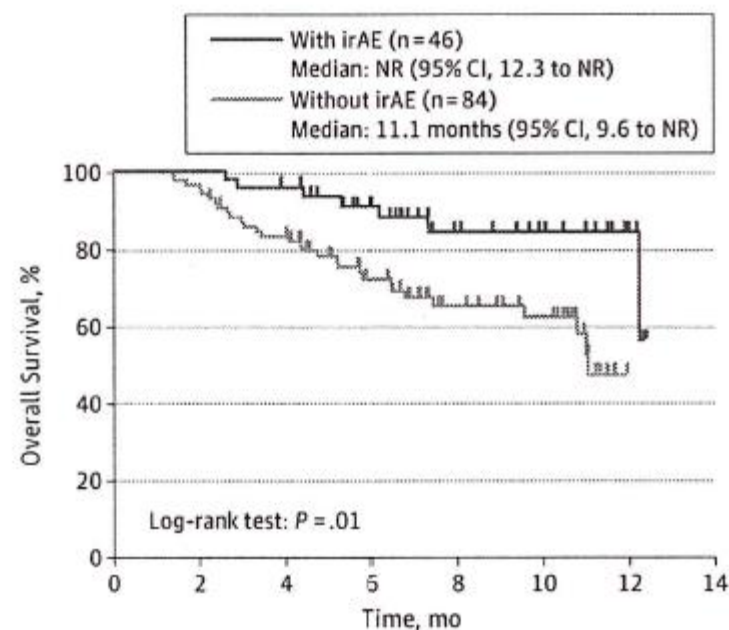
Koji Haratani, MD; Hidetoshi Hayashi, MD, PhD; Yasutaka Chiba, PhD; Keita Kudo, MD, PhD;
 Kimio Yonesaka, MD, PhD; Ryoji Kato, MD; Hiroyasu Kaneda, MD, PhD; Yoshikazu Hasegawa, MD, PhD;
 Kaoru Tanaka, MD, PhD; Masayuki Takeda, MD, PhD; Kazuhiko Nakagawa, MD, PhD

A Progression-free survival



No. at risk							
With irAE	44	41	28	22	15	6	2
Without irAE	61	48	34	17	7	5	0

B Overall survival



No. at risk							
With irAE	46	46	43	33	19	13	4
Without irAE	84	81	68	46	28	21	0

肺癌に対するニボルマブの1年投与と継続投与の比較

目的

- 進行非小細胞肺癌(NSCLC)に対するニボルマブの至適投与期間を検討する ため、1年投与と継続投与を比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施

対象

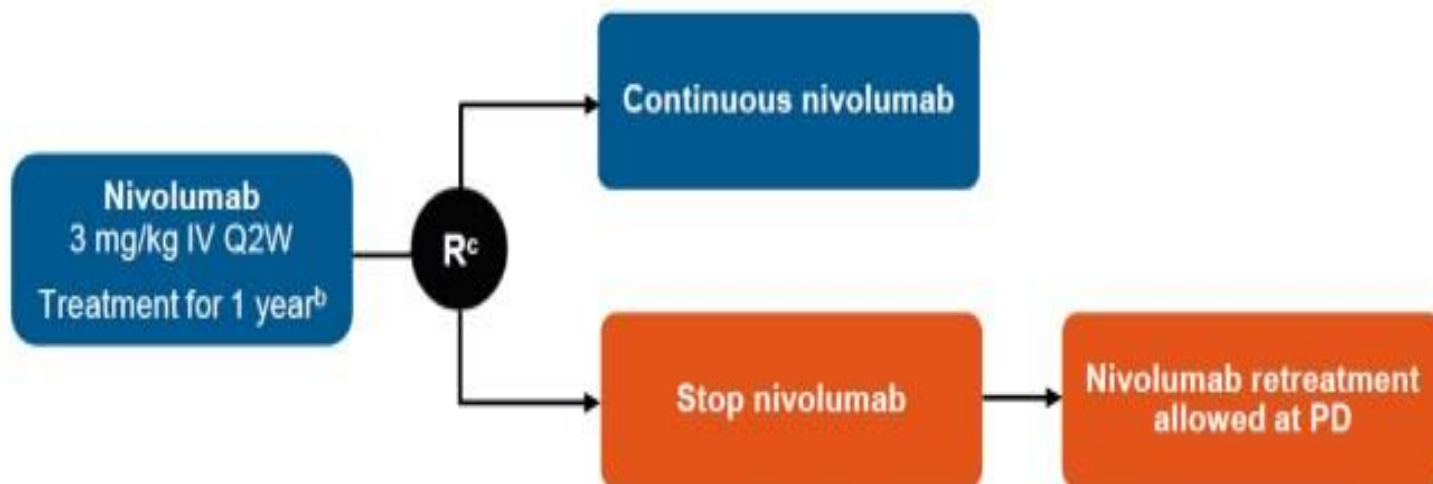
- 治療歴(免疫チェックポイント阻害剤を除く)を有する進行NSCLC患者1,245 例のうち、ニボルマブの1年投与を完遂した220例

方法

- ニボルマブ継続群あるいはニボルマブ中止群にランダム化し、継続群ではPD および忍容できない有害事象の発現まで投与した。中止群では、PD後のニボルマブ再投与が許容された。
- 主要評価項目: Grade ≥ 3 の治療関連有害事象
- 副次評価項目: Grade ≥ 3 の選定された有害事象など
- 探索的評価項目: 安全性、有効性など

Key eligibility criteria

- Advanced/metastatic NSCLC
- ≥ 1 prior systemic therapy^a
- ECOG PS 0-2
- Treated CNS metastases allowed

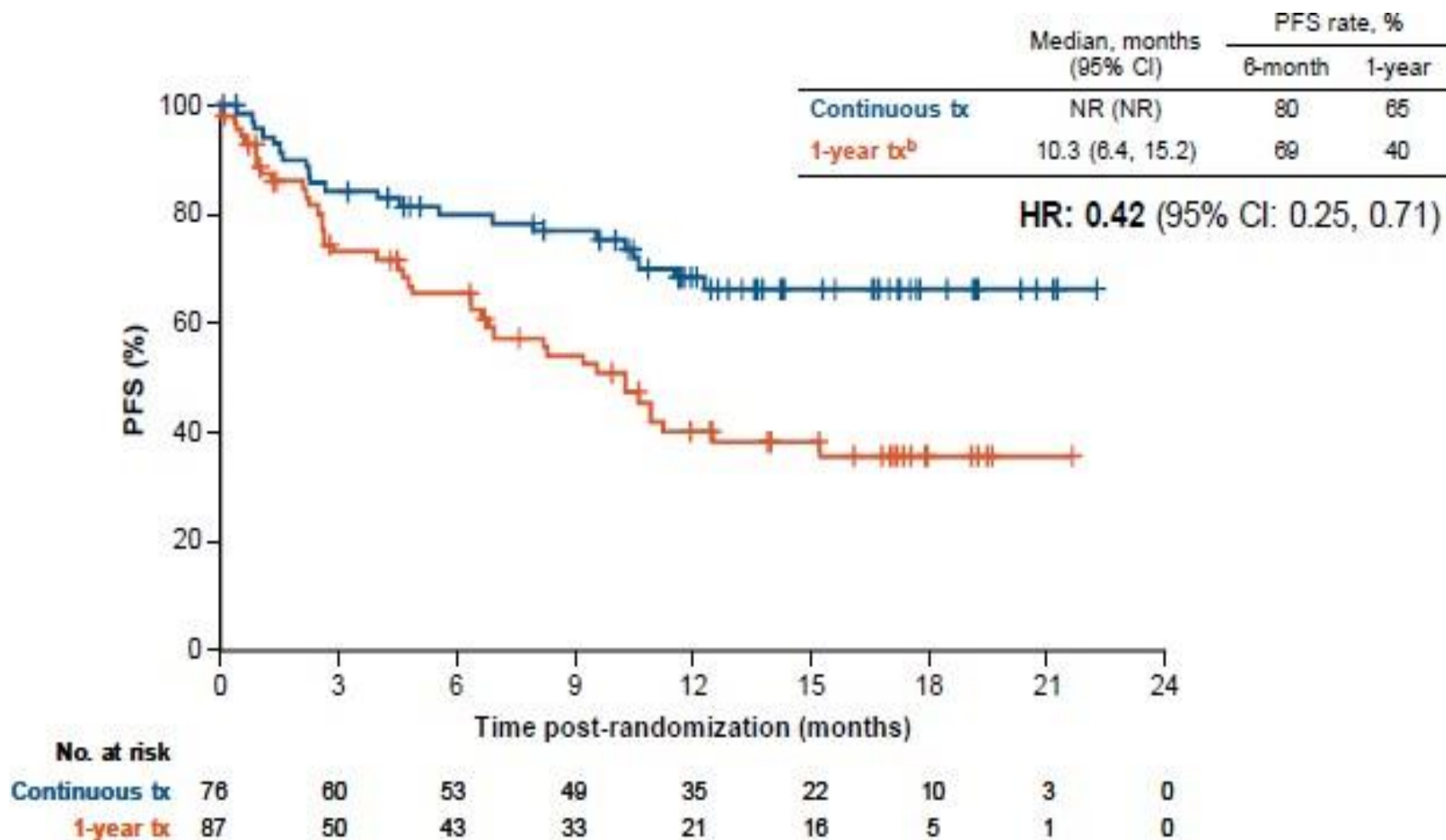


Exploratory endpoints^d: safety/efficacy^e with continuous vs 1-year treatment, efficacy, other (eg, biomarkers, PK)

無増悪生存期間

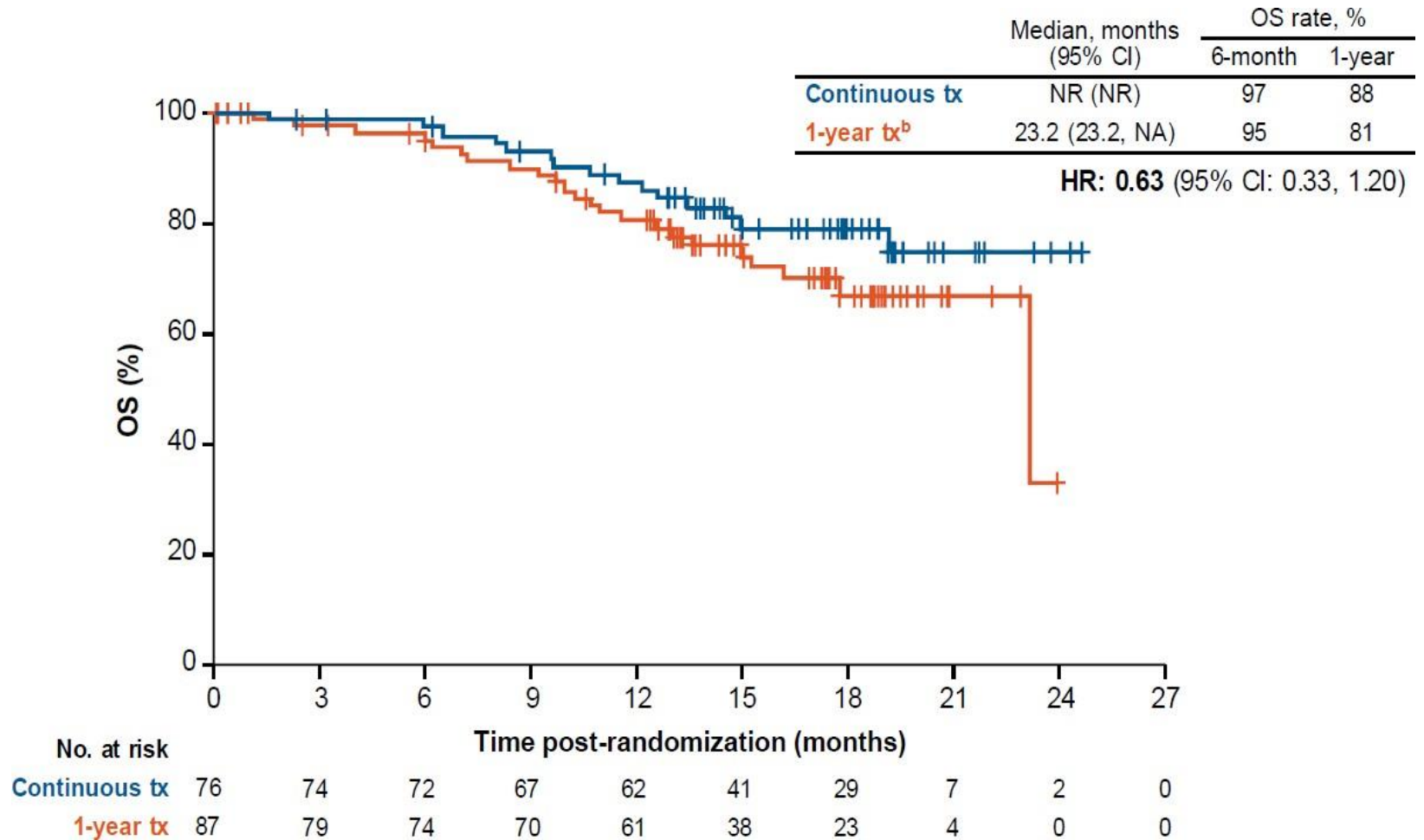
●ランダム化後の観察期間中央値

14.9カ月での無増悪生存期間(PFS)は、継続群では未到達、中止群は10.3カ月であり、継続群での延長が示された[HR:0.42(95CI: 0.25-0.71)]



全生存期間

全生存期間(OS)は、継続群で良好な傾向[HR:0.63(95CI:0.33- 1.20)]



検査入力画面

血液・一般検査 -テスト 27+91(0999981029)-

採取日時 2017/05/09 時刻なし 次回診察日 保険 原爆 本 身長 156.6 cm 体重 49.0 kg

↑採血時間指定の検査項目がある場合「時刻」を入力して下さい。 ★時間外および休日の検査オーダーは「時間外検査」にてオーダーしてください。

基本セット

- ☐ 腎
- ☐ ミネラル1
- ☐ ミネラル2
- ☐ 脂質1
- ☐ 心臓
- ☐ 術後
- ☐ 肝機能
- ☐ 入院1
- ☐ 入院2
- ☐ irAE (スクリーニング)
- ☐ irAE (フォローアップ: 1~3ヶ月)
- ☐ irAE (フォローアップ)

選択中の検査項目数: 0

選択削除 全削除 重複削除

項目名称 至急

院内検査

- 負荷試験

外注検査

- 内分泌
- 負荷
- 腫瘍マーカー
- ウイルス
- 肝炎ウイルス
- 生化学+血清蛋白
- 免疫血清
- 自己免疫
- 血液+凝固
- 薬物
- アレルギー
- 髄液検査

検査セット

セット名: irAE (フォローアップ: 1~3ヶ月)

全選択 全解除

- ☐ UN
- ☐ Cr
- ☐ Na・Cl
- ☐ K
- ☐ Ca
- ☐ IP
- ☐ AMY
- ☐ CRP
- ☐ TSH
- ☐ FT4
- ☐ コルチゾール
- ☐ ACTH
- ☐ KL-6
- ☒ ●血清GLU
- ☐ HbA1c (NGSP)
- ☐ 血算+分類
- ☐ 尿定性

確定 閉じる

全至急解除

項目検索

注意事項

- ・検体の材料別にオーダーを分けて (1材料1オーダー)
- ・特殊な材料は依頼コメントや伝言コメント

検査セットを作成し、診療科を越えて統一した
定期検査ができるよう取り組んでいる

免疫チェックポイント阻害薬投与時の推奨検査項目

白血球数

白血球分画

血小板

Hb

TP

Alb

T-Chol

BUN

SCr

Na

K

CI

Ca

P

T-Bil

AST

ALT

LDH

ALP

AMY

CK

TSH

FT3

HbA1c

血清Glu

KL-6

ACTH

コルチゾール

CRP

尿定性

： 每回推獎

: 1～3ヶ月に一回推奨

尿糖検査薬でのセルフチェックを推奨



●キットの内容及び成分・分量

●内容 検査薬はスティックの先のように貼り付けられています。

スティック
トイレに貼ります。折
れやすいので注意
ください。

尿糖検査薬 (黄色)
検査薬には触れない
でください。

色調板 (青帯ラベルに印刷)
検査結果を判定するときに、検査薬の
色の変化を見るのに使います。

●成分・分量
検査薬に含まれる有効成分 (100枚あたり)
グルコースオキシダーゼ 0.001g
ペルオキシダーゼ 0.001g
α-ナフチル 0.001g

●保管及び取扱い上の注意



高温のところに、直射日光のあたる
場所に保管しないでください。
検査薬が使えるなくなる原因となります。



密封して保管してください。
密性を失い検査薬が使えるなくな
る原因となります。



水に濡れるところで保管しないで
ください。
検査薬が使えるなくなる原因となります。

- 小児の手の届かないところに保管してください。
- 必要な数の検査薬だけを取り出し、直ちに容器
のフタをきちんと閉めて保管してください。フタ
の閉め方が不十分な場合、検査薬が漏れ出て、
使用期限内でも正しく検査できなくなります。
- 開封後はなるべく早くに使用してください。
- 容器フタ内面に入っている乾燥剤は取り出さな
いでください。

- 検査薬に直接皮膚を触れないでください。
- 品質を保持するために、他の容器に入れ替えない
でください。
- 使用前の検査薬の色調が変化している場合や、検
査薬の色調が変化している場合には、検査
薬の成分が劣化している可能性がありますので使
用しないでください。
- 検査薬を切って使用しないでください。
- 使用期限の過ぎたものは使用しないでください。
- 保管時、フタの開閉時、水濡れをさけてください。

●保管方法・有効期限

1. 保管方法：遮光保存 (直射日光及び湿気を避け密
封して涼しいところに保管してください)
冷蔵室に保管しないでください。
2. 有効期限：2年 (使用期限は色調板及び外箱に表示)

●包装単位 30枚入り 50枚入り

●お問い合わせ先
この検査薬に関するお問い合わせは、お買い求
めの薬局・薬店又は下記までご連絡ください。

この尿糖検査薬は新ウリエースGaです。

TERUMO テルモ株式会社

<http://www.terumo.co.jp/consumer/>

テルモ・コールセンター

TEL 0120-008-178
受付時間 午前9時～午後5時

総代理店：テルモ株式会社 TEL 011-0072 東京都港区新橋4-24-11 4F

© TERUMO, テルモ, ウリエースはテルモ (株) の登録商標です。

© テルモ株式会社 2015年6月 15C09

TERUMO

新ウリエースGa

一般用検査薬 尿糖検査薬 一般用グルコースキット

2015年6月改訂

この説明書をよく読んでからお使いください。
また、必要なときに読めるよう大切に保管してください。

●製品の特性

身体の状態や体内の環境に変化や異常があると、尿中に含まれる成分も変化します。その尿中の成分を検査することによって、体内の変化や異常をチェックできます。新ウリエースGaは尿中の糖を検出する検査薬ですので、定期的に使用し、健康管理や早期受診にお役立てください。(本検査は尿中の糖を検出するものであり、病気の診断を行うものではありません。)



●使用上の注意

【してはいけないこと】 検査結果から自分で病気の診断をしないこと。「尿糖」が検出された場合にはできるだけ早く医師の診断を受けてください。

●検査すること

- ①「尿糖」が検出された場合には医師にご相談ください。
- ②「尿糖」が検出されなくても、何らかの症状がある場合には医師にご相談ください。
- ③医師の治療を受けている人はご使用前に(担当)医師(又は薬剤師)にご相談ください。

●その他の注意

- ①判定後のスティックはそのままトイレ(大便器)に流すことができますが、小便便器には流さないでください。
- ②検査結果(検査した年月日・時刻・結果等)を記録しておくことをおすすめします。

●使用目的 尿中の糖(ブドウ糖)の検出

●使用方法

●検査の時間

●検査後の注意

- 原則として食後(1～2時間)の尿で検査をしてください。
- 尿検査以外に使わないでください。
- 尿は出始めや終わりのものは使わず、途中の尿(中間尿)で検査してください。
- 時計(30秒が計れるもの)を用意してください。
- 尿温お知らせ窓の色を見て、使えるかどうかの確信をしてください。
- 食事の前に排尿してください。



尿温お知らせ窓 (容器のフタ裏側)

- 青～うすい青……………検査薬は使えます。
- 白～ピンク……………検査薬は使えなくなりました。
※尿には乾燥剤が入っていますが、取り出さないでください。

まとめ

- がん免疫療法の副作用は多岐にわたり、出現時期も予測困難で、投与終了後も慎重に観察する必要
- 副作用対策は病院の総合力が必要
- 有効例に対する治療継続の検討は今後の課題
現時点では続けていく



ありがとうございました