医療関係者用

非小細胞肺がん

非小細胞肺がんと診断された患者さんへ

監修: 大阪市立総合医療センター 腫瘍内科 駄賀 晴子 先生



非小細胞肺がんと免疫療法

- 1 肺がんの概要
- 2 非小細胞肺がんの治療
- 3 免疫療法の概要

キイトルーダ®の治療における注意点

- 4 キイトルーダ®について
- 5 キイトルーダ®の副作用
- 6 キイトルーダ®+化学療法併用について

非小細胞肺がんと診断された患者さんへ

非小細胞肺がんと免疫療法



1 肺がんの概要	
■ 肺がんとは■ 肺がんの組織型分類■ 肺がんの病期分類	4
2 非小細胞肺がんの治療	
■ 治療の考え方■ 非小細胞肺がんの治療■ 個別化治療のための検査■ 非小細胞肺がんの薬物療法■ 分子標的治療薬の種類■ 分子標的治療薬の副作用	·· 8 ·· 9 ·· 10 ·· 11
3 免疫療法の概要	
■ がんの治療法■ 薬物療法で用いる薬剤の作用● 免疫とは?■ がんに対する免疫のはたらき■ がんが免疫機能にブレーキをかける仕組み	·· 16 ·· 17 ·· 18

11 肺がんの概要

- ■肺がんとは
- ■肺がんの組織型分類
- ■肺がんの病期分類

肺がんとは

- ●肺がんとは、肺の「気管」「気管支」 「肺胞」のいずれかの組織に発生するがんです。
- ●肺がんは組織型により、「腺がん」、 「扁平上皮がん」、「大細胞がん」、 「小細胞がん」の4つに分けられ、それぞれ広がり方や症状などが異なることから、肺がんは多彩な顔つきをみせるといわれています。

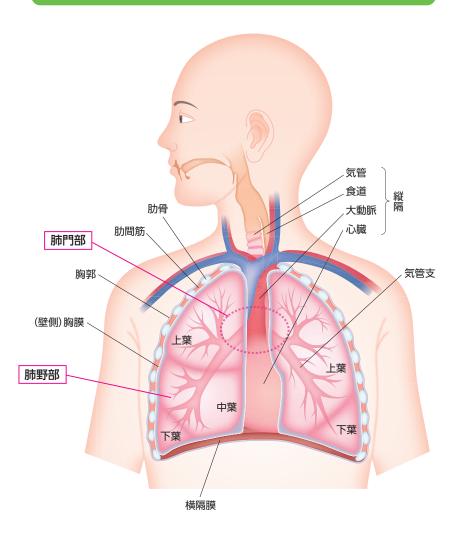
気管支:気管が左右に分かれてから先の部分

肺 胞:何度も枝分かれした気管支の先にある ブドウの房のような小さな空間で、 ガス交換が行われる

じゅう かく

縦隔:左右の肺の間の部分で、食道、気管、 心臓、大血管などを含む

肺の構造



肺がんの組織型分類

- ●採取した組織を顕微鏡で調べる検査(病理検査)の結果により、肺がんは主に4種類に分類されます。
- ●「小細胞肺がん」以外の肺がん、つまり「腺がん」「扁平上皮がん」「大細胞がん」をまとめて「非小細胞肺がん」と呼びます。
- 「扁平上皮がん」以外の非小細胞肺がんを「非扁平上皮がん」と呼びます。

肺がんの組織型

約60% 腺がん 肺がんの中で最も多く、近年増加している。 肺野部にできることが多い 約20% 非小細胞肺がん 扁平上皮がん 肺がん タバコとの関連が強い。 肺門部にできることが多い 小細胞肺がん 約5% 大細胞がん 約15% 比較的細胞が小さい。 比較的細胞が大きい。 進行が速く、転移しやすい。 肺野部にできることが多い 肺門部にできることが多い

肺がんの病期分類

- がんの進行の程度の分類を病期といいます。
- I~II期はがん細胞が肺周囲までの局所にとどまっている時期、II期は肺の周りの組織や臓器への進展はあっても別の臓器への転移は認められない時期、IV期は離れた臓器への転移(遠隔転移)や胸水がある時期です。

肺がんの病期 □ 原発巣 □ リンバ節転移 □ 遠隔転移 □ IB 別 □ IB

遠隔転移:がん細胞が血管あるいはリンパ管に入って流れて行き、離れた別の臓器に転移すること

2 非小細胞肺がんの治療

- ■治療の考え方
- ■非小細胞肺がんの治療
- ■個別化治療のための検査
- ■非小細胞肺がんの薬物療法
- 分子標的治療薬の種類
- 分子標的治療薬の副作用

2 非小細胞肺がんの治療

治療の考え方

- 肺がんの治療は、個々の患者さんの①組織型、②病期、③患者さんの全身状態などを考慮したうえで決定されます。
- ●多くの場合、複数の治療法を組み合わせた「集学的治療」が行われます。

- 1 肺がんの組織型 (非小細胞肺がん、小細胞肺がん)
- 2 肺がんの病期
- 3 患者さんの全身状態(治療を受けられる 体力かどうか)、病歴、年齢、合併症など

※薬物療法で使用する薬剤の決定には、遺伝子変異の有無なども考慮されます。



非小細胞肺がんの治療

- ●非小細胞肺がんの治療には、手術療法、放射線療法、薬物療法があります。
- 進行・再発非小細胞肺がんの場合、全身療法である薬物療法が治療の中心となります。

非小細胞肺がんの治療法

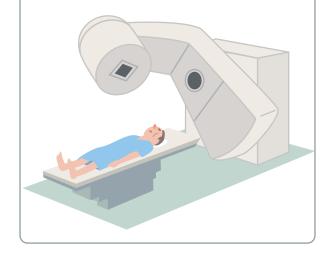
手術療法

外科的にがん細胞を直接取り除く方法です。 最近では胸腔鏡などを使った負担の少ない 治療が登場しています。



放射線療法

放射線のエネルギーでがん細胞を損傷させる 方法です。薬物療法と組み合わせて行うことも あります。



薬物療法

非小細胞肺がんの薬物療法で使用される 薬剤にはいくつかの種類があり、患者さんの 年齢や健康状態、遺伝子に変異があるか などのがんの特徴などによって使用する薬 を決定します。



個別化治療のための検査

- 患者さんのがん細胞の特性(遺伝子変異など)を調べることによって、個々の患者さんに最も効果が期待でき る薬剤を選ぶことを「個別化治療」といいます。
- ■肺がんの確定診断後、がんに特徴的な遺伝子などを調べる検査を行うことがあります。

個別化治療のための検査

遺伝子検査

がん細胞の遺伝子にどのような異常(変異)が起きているのかを調べる。 特定の遺伝子変異を持つがんに効果のある薬(EGFR阻害薬、ALK 阻害薬、ROS1阻害薬、BRAF阻害薬)を使用できるかどうかを判断する ために行う。

- ●肺がんの薬物療法前に調べる主な遺伝子

 - ▶ EGFR遺伝子変異 ▶ ROS1融合遺伝子
 - ▶ ALK融合遺伝子
- ▶ BRAF遺伝子変異



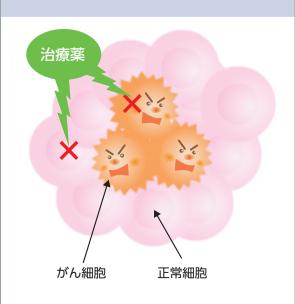
免疫機能にブレーキをかけるための物質 (PD-L1: たんぱく質の一種) ががん細胞に発現している かどうかを調べる。

免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-1抗体)の効果を予測するために行う。

非小細胞肺がんの薬物療法

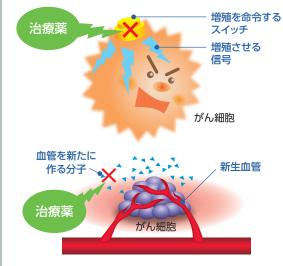
薬物療法に用いられる薬剤

殺細胞性抗がん薬



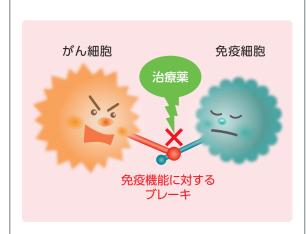
- ■活発に分裂しているがん細胞の増殖を 阻止したりすることで、がん細胞を死滅 させる治療です。
- ●がん細胞も正常細胞も攻撃します。

分子標的治療薬



- ●細胞に増殖を命令するスイッチのよう な分子や血管を新たに作る分子のはた らきを阻害することで、がんの増殖を 抑える治療です。
- がん細胞に特徴的な分子を標的として 攻撃し、増殖を抑えます。

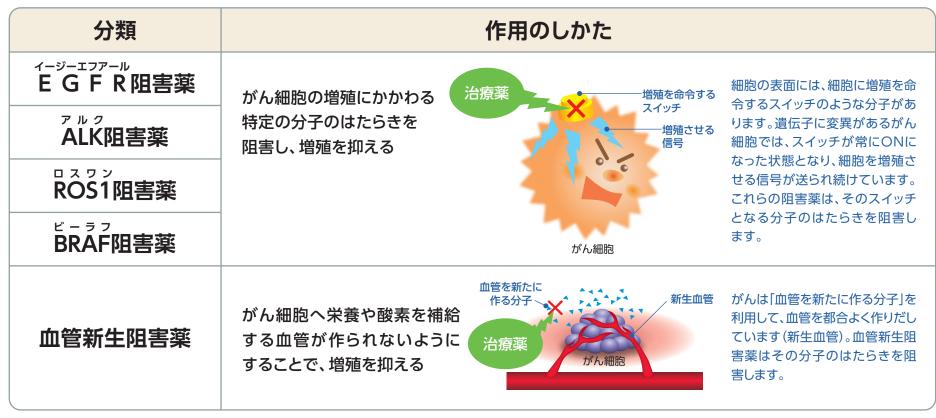
免疫チェックポイント阻害薬



- がん細胞が増殖するためにかける 「免疫機能に対するブレーキ」を解除し、 活性化した本来の免疫機能により、 がん細胞を攻撃する治療です。
- ●活性化された免疫細胞ががん細胞を 攻撃します。

分子標的治療薬の種類

- 分子標的治療薬は、がん細胞に特徴的な分子に作用して増殖を抑える治療です。
- EGFR阻害薬、ALK阻害薬、ROS1阻害薬、BRAF阻害薬は、それぞれ特定の遺伝子に変異があるがん細胞に 効果を発揮します。そのため、事前に遺伝子検査で遺伝子変異の有無を確認したうえで使用します。



EGFR:上皮成長因子受容体と呼ばれるたんぱく質、ALK:未分化リンパ腫キナーゼと呼ばれるたんぱく質 ROS1、BRAF:細胞の分裂・増殖を調整する働きをもつたんぱく質の一つ

分子標的治療薬の副作用

- ●分子標的治療薬は、標的とする分子の種類によって副作用も異なります。
- ●症状のあらわれ方には個人差がありますが、あらかじめ副作用の種類や症状を知っておくことは、副作用の早期発見と対処につながります。

分類	主な副作用と症状
イージーエフアール EGFR阻害薬	かゆみを伴うにきび、肌の乾燥、爪や鼻粘膜の炎症、口内炎、下痢、肝機能障害、爪の周りの 炎症(爪囲炎)、間質性肺炎
ァルク ALK阻害薬	視覚障害(明るさの変化でのちらつきなど)、悪心(吐き気)、下痢、味覚障害、浮腫、間質性肺炎(呼吸困難)、肝機能障害、不整脈、骨髄抑制(白血球数、血小板数などの減少)、高脂血症(血中のコレステロールや中性脂肪の値が増加)、神経症状(物忘れ、気分の落ち込み)
ロスワン ROS1阻害薬	視覚障害(明るさの変化でのちらつきなど)、悪心(吐き気)、下痢、味覚障害、浮腫、間質性 肺炎、肝機能障害、不整脈
ビーラフ BRAF阻害薬	発熱、悪心(吐き気)、肌の乾燥、心機能低下、眼の異常
血管新生阻害薬	高血圧、タンパク尿、鼻出血、喀血(肺出血)、消化管出血・穿孔(急激な腹痛)

EGFR: 上皮成長因子受容体と呼ばれるたんぱく質、ALK: 未分化リンパ腫キナーゼと呼ばれるたんぱく質 ROS1、BRAF: 細胞の分裂・増殖を調整する働きをもつたんぱく質の一つ

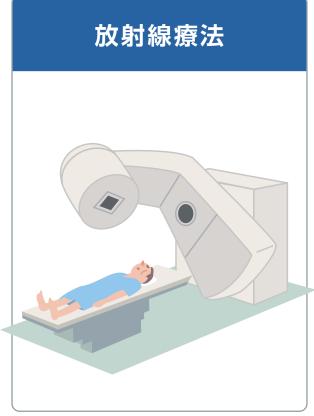
3 免疫療法の概要

- ■がんの治療法
- ■薬物療法で用いる薬剤の作用
- 免疫とは?
- ■がんに対する免疫のはたらき
- がんが免疫機能にブレーキをかける仕組み

がんの治療法

●一般に行われているがんの治療法は、手術療法、放射線療法、薬物療法の3つです。







薬物療法で用いる薬剤の作用

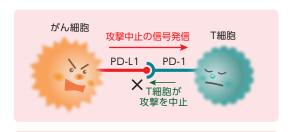
● 殺細胞性抗がん薬、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬の作用はそれぞれ異なります。

殺細胞性抗がん薬 治療薬 がん細胞 正常細胞 ●活発に分裂しているがん細胞の増殖を 阻止したりすることで、がん細胞を死滅 させる治療です。 ●がん細胞も正常細胞も攻撃します。

分子標的治療薬 治療薬 増殖を命令する スイッチ 増殖させる 信号 がん細胞 血管を新たに 新牛血管 作る分子 治療薬 ● 細胞に増殖を命令するスイッチのよう

- ●細胞に増殖を命令するスイッチのよう な分子や血管を新たに作る分子のはた らきを阻害することで、がんの増殖を 抑える治療です。
- がん細胞に特徴的な分子を標的として 攻撃し、増殖を抑えます。

免疫チェックポイント阻害薬





- ●がん細胞は免疫の機能にブレーキをかける 仕組みを使って、免疫細胞の攻撃から逃れ ている場合があります。
- ●免疫チェックポイント阻害薬はがん細胞から 免疫細胞 (T細胞) に送られているブレーキ をかける信号を遮断します。
- ●その結果、免疫細胞(T細胞)が活性化され、 抗がん作用が発揮されます。

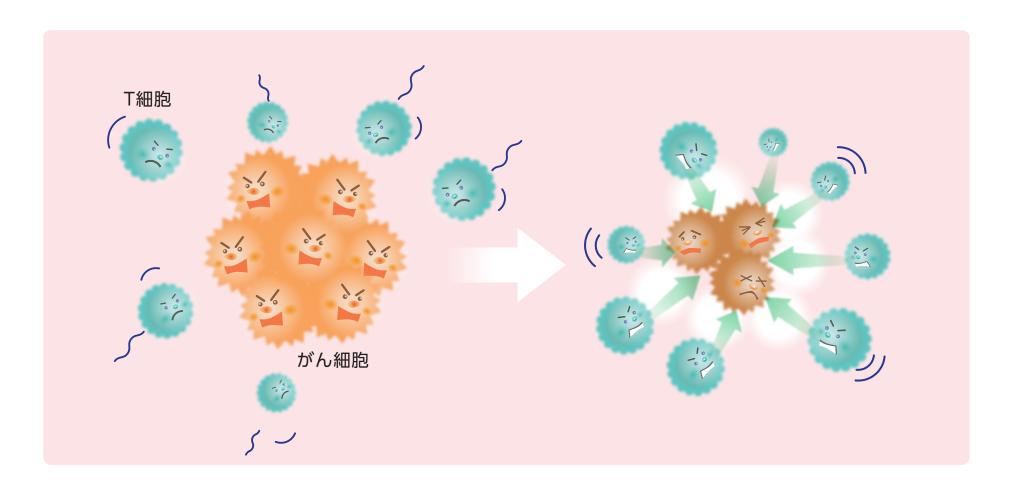
免疫とは?

- ●人の体内には、病気を引き起こす細菌やウイルスやがん細胞などから体を守る「免疫」という防衛機能が備わっています。
- ●免疫は自分の体と同じものを「自己」、異なるものを「非自己」と区別して認識します。体内に侵入した病原体(細菌やウイルス)のほか、体内に新しく発生したがん細胞を免疫系は非自己として認識し、攻撃・排除しようとします。また、防衛機能が過剰になり過ぎて、炎症などで自分自身の体を傷つけないようブレーキをかける機能も免疫には備わっています。



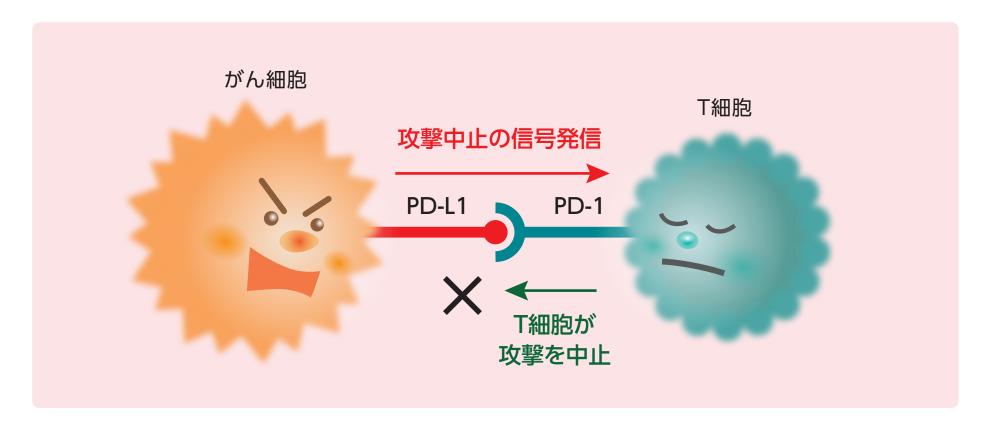
がんに対する免疫のはたらき

● 免疫は、がん細胞に対してもはたらいています。T細胞などの免疫細胞ががん細胞を攻撃して、体内から排除しています。



がんが免疫機能にブレーキをかける仕組み

- ●近年、がん細胞は自身が増殖するために、免疫の一員であるT細胞に攻撃のブレーキをかける信号を送ることがわかってきました。つまり、がん細胞は免疫の機能にブレーキをかける仕組みを使って、T細胞の攻撃から逃れているのです。
- ブレーキをかける信号は、がん細胞表面にあるPD-L1というたんぱく質がT細胞表面のPD-1というたんぱく質と結合することにより発信されます。





キイトルーダ®による治療を受けられる患者さんへ

キイトルーダ®の治療における注意点

4 キイトルーダ®について

■ キイトルーダ®についてk-3
■ キイトルーダ®の治療の前に(1)
■ キイトルーダ®の治療の前に(2) ······· k-5
■ キイトルーダ®の治療スケジュールについて k-6

5 キイトルーダ®の副作用

【キイトルータ》の特に注意∮べき副作用	····· K-9
間質性肺疾患	····· k-10
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	····· k-10
重度の皮膚障害	····· k-11
神経障害(ギラン・バレー症候群等)	····· k-11
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	····· k-12
内分泌障害(甲状腺機能障害)	····· k-12
内分泌障害(下垂体機能障害、副腎機能障害)	····· k-13
1型糖尿病	····· k-14
腎機能障害	
膵炎	····· k-15
筋炎•横紋筋融解症	····· k-15
重症筋無力症	····· k-16
心筋炎	
脳炎•髄膜炎	····· k-17
重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病)	····· k-17



重篤な血液障害(溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症)	k-18
重度の胃炎・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	k-19
血球貪食症候群	
結核	k-20
点滴時の過敏症反応(infusion reaction)	k-20
ぶどう膜炎	k-21
まとめ	k-22
治療ハンドブック・治療日誌・連絡携帯カード	k-25

6 キイトルーダ®+化学療法併用について

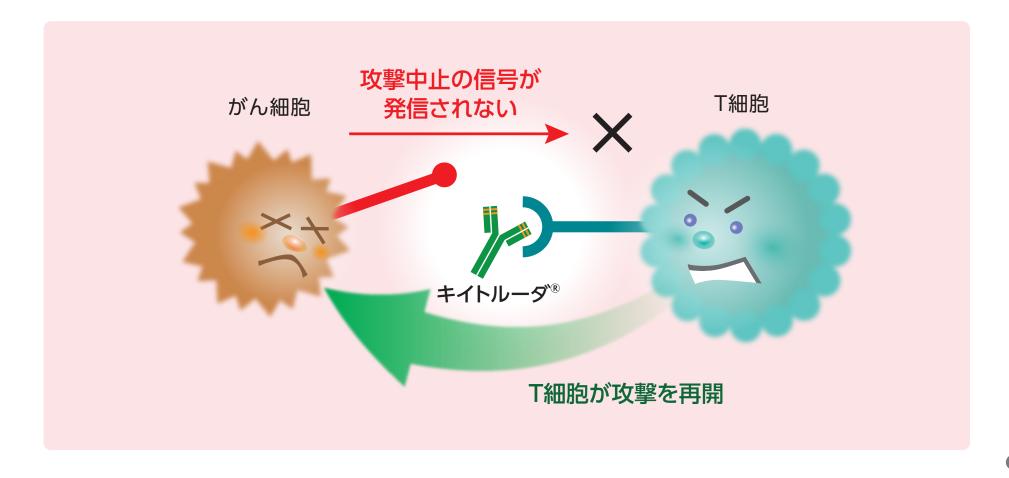
■ キイトルーダ®と化学療法の併用について k-27
■ キイトルーダ®と併用される殺細胞性抗がん薬について(1) ···· k-28
■ キイトルーダ®と併用される殺細胞性抗がん薬について(2) ···· k-29
■ キイトルーダ®と化学療法の併用治療の前に(1) ······· k-30
■ キイトルーダ®と化学療法の併用治療の前に(2) ············· k-31
■ 点滴のタイムスケジュール (非扁平上皮がんの治療) ··········· k-32
■ 点滴のタイムスケジュール (扁平上皮がんの治療) ············· k-33
■ 治療スケジュール (非扁平上皮がんの治療) ················· k-35
■ 治療スケジュール (扁平上皮がんの治療) ···················· k-35
■ キイトルーダ®と化学療法の併用治療の
特に注意すべき副作用 ····································
■ 治療ハンドブック・治療日誌・連絡携帯カード k-39

四 キイトルーダ®について

- キイトルーダ®について
- キイトルーダ®の治療の前に(1)
- キイトルーダ®の治療の前に(2)
- キイトルーダ®の治療スケジュールについて

キイトルーダ[®]について

● キイトルーダ®は「抗 PD-1 抗体」とよばれる免疫チェックポイント阻害薬で、T細胞の PD-1 に結合することにより、がん細胞からT細胞に送られているブレーキをかける信号を遮断します。その結果、T細胞が活性化され、抗がん作用が発揮されると考えられています。



キイトルーダ®の治療の前に(1)

- キイトルーダ®は、がんの治療に使われるお薬です。
- あなたの体の状態によっては、キイトルーダ®の治療が受けられないことがあります。

●キイトルーダ®に含まれている成分と同じ成分に対して、 過敏症症状を起こしたことがある場合

【過敏症症状の例】

血圧の低下

意識障害

発疹

じんま疹

発熱











キイトルーダ®の治療の前に(2)

- ●キイトルーダ®による治療を始める前に、以下の項目に該当する方は、必ず担当の医師や看護師、薬剤師にお伝えください。
 - ✓ 薬や食べ物にアレルギーがある
 - **✓** 自己免疫疾患*に現在かかっているか、過去に自己免疫疾患にかかったことがある
 - ✓ 間質性肺疾患**にかかっている、または以前にかかったことがある
 - **✓** 現在、使用している薬がある
 - **✓** 臓器移植または造血幹細胞移植[†]をしたことがある
 - ✓ 結核に感染している、または過去にかかったことがある
 - ✓ 妊娠している、または妊娠している可能性がある[‡]
 - *自己免疫疾患とは、本来自己には攻撃しないはずの免疫機能が、自分自身の身体や組織を攻撃してしまうことで生じる病態です。
 - 例:膠原病(関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎など)、クローン病、潰瘍性大腸炎、バセドウ病、橋本病、1型糖尿病など。 **間質性肺疾患についてはK-10ページをご参照ください。
 - †病気になった造血幹細胞(赤血球、白血球、血小板をつくり出す細胞)を健康な造血幹細胞と入れ替え、正常な血液をつくることができるようにする治療です。
 - ‡胎児への影響や流産が起きる可能性があります。なお、キイトルーダ®による治療中に分かった場合も、必ず担当の医師や看護師、薬剤師にお伝えください。

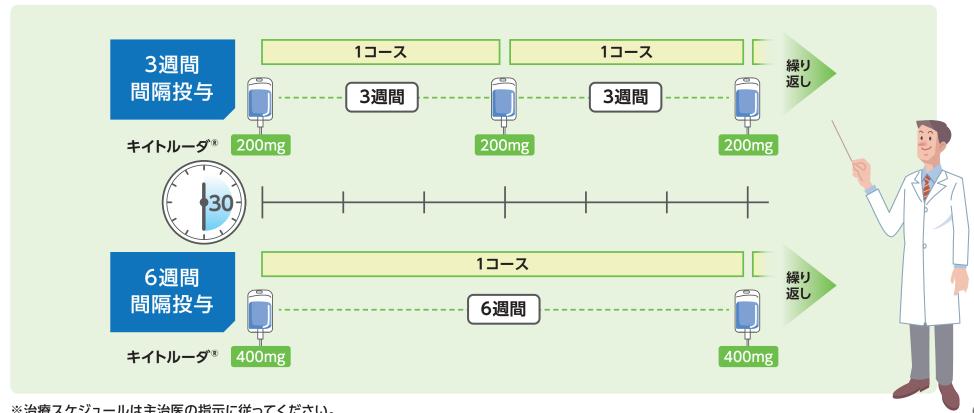


他の診療科を受診する時には、必ずキイトルーダ®の治療を受けていることを知らせてください。 キイトルーダ®の「治療日誌」あるいは「連絡携帯カード」を示してお知らせするとよいでしょう。

キイトルーダ®の治療スケジュールについて

キイトルーダ®は、3週間または6週間間隔で静脈に点滴投与します。 点滴時間は30分です。

● スケジュール 3週間または6週間を1コースとして、患者さんの体の状態を見ながら投与を繰り返していきます。



■ キイトルーダ®の特に注意すべき副作用

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・重度の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

● ギラン・バレー症候群等

劇症肝炎·肝不全·肝機能障害·肝炎·硬化性胆管炎内分泌障害

- ●甲状腺機能障害
- 下垂体機能障害
- ●副腎機能障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎

筋炎•横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎

重篤な血液障害

- 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

重度の胃炎

血球貪食症候群

結核

点滴時の過敏症反応 (infusion reaction)

ぶどう膜炎

まとめ

■ 治療ハンドブック・治療日誌・連絡携帯カード

キイトルーダ®の特に注意すべき副作用

- キイトルーダ®は、がん細胞によって抑えられていた免疫機能を再び活性化させるため、免疫がはたらき過ぎることによる副作用があらわれる可能性があります。
- ●症状のあらわれ方には個人差があり、発見が遅れると重症化することや継続的な治療が必要となる場合があります。あらかじめ副作用の種類や症状を知っておくことは、副作用の早期発見と対処につながります。
- ●安心して治療を続けていくためにも、次に挙げるキイトルーダ®の注意すべき副作用と症状をしっかりと確認しておきましょう。

キイトルーダ[®]の注意すべき副作用

- 間質性肺疾患
- 大腸炎・小腸炎・重度の下痢
- 重度の皮膚障害
- 神経障害
 - ギラン・バレー症候群等
- 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・ 肝炎・硬化性胆管炎
- 内分泌障害
 - ●甲状腺機能障害
 - 下垂体機能障害
 - ●副腎機能障害

- 1型糖尿病
- 腎機能障害
- 膵炎
- 筋炎・横紋筋融解症
- 重症筋無力症
- ●心筋炎
- 脳炎・髄膜炎

- 重篤な血液障害
- 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
- 重度の胃炎
- 血球貪食症候群
- 結核
- 点滴時の過敏症反応 インフュージョンリアクション (infusion reaction)
- ぶどう膜炎





キイトルーダ®の特に注意すべき副作用

間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢

間質性肺疾患

二酸化炭素と酸素を交換する(ガス交換)場である肺の肺胞と肺胞の間に炎症が起こり、肺の組織が硬くなってガス交換がうまくできなくなることがあります。炎症が広がり硬くなった肺の組織が増えれば、呼吸がしにくくなり、命にかかわることがありますので、注意が必要です。

! すぐに担当の医師に連絡しましょう

- 階段や坂道を上ったり、
 少し無理をすると息切れがする・息苦しくなる
- 空咳(たんが出ない咳)
- 発熱



風邪によく似た症状です。自分で「風邪」だと決めずに、上記の症状があらわれた場合には、速やかに担当の医師に連絡してください。

大腸炎・小腸炎・重度の下痢

大腸や小腸の粘膜に炎症が起こり、出血したり、重度の下痢があらわれることがあります。また、腸の炎症が重症化すると、大腸や小腸に穴があいたり、腸閉塞が起きたりすることもあります。症状が進行すれば命にかかわることがありますので、注意が必要です。

すぐに担当の医師に連絡しましょう



- 下痢(軟便)あるいは、 排便回数が増えた
- ネバネバした便や血便 刺すような腹の痛み
- 吐き気・おう吐 発熱 疲れやすい、だるい

最初に下痢があらわれることがあります。

1日4回以上の排便がある場合には注意してください。

下痢の原因によって治療法が異なりますので、対応については必ず担当の医師にご相談ください。

(自己判断による下痢止めの使用は避けてください)

キイトルーダ®の特に注意すべき副作用

重度の皮膚障害、神経障害(ギラン・バレー症候群等)

重度の皮膚障害

体中が赤く腫れたり、発疹や水ぶくれがあらわれること があります。また、ひどい口内炎、まぶたや眼の充血、 発熱が起こることがあります。



! すぐに担当の医師に連絡しましょう

- 全身に紅斑や水ぶくれが出る
- ひどい口内炎 くちびるのただれ
- 体がだるい
- まぶたや眼の充血
- 発熱

- ●粘膜のただれ
- かゆみ



神経障害(ギラン・バレー症候群等)

両側の手や足の力が入らなくなり、しびれ感が出た 後、急速に全身に広がり進行します。また、物が二重に 見えたり、呼吸が苦しくなることもあります。



! すぐに担当の医師に連絡しましょう

- 手足に力が入らない
- しびれ
- 疲れやすい、だるい
- 食べ物が飲み込みにくい
- 呼吸が苦しい
- ●めまいや頭痛



キイトルーダ®の特に注意すべき副作用

劇症肝炎•肝不全•肝機能障害•肝炎•硬化性胆管炎、内分泌障害(甲状腺機能障害)

劇症肝炎·肝不全·肝機能障害· 肝炎·硬化性胆管炎

自覚症状はほとんどなく、検査値の異常によって見つかることが多い副作用です。症状が進行すれば命にかかわることがありますので、注意が必要です。

!! すぐに担当の医師に連絡しましょう

- 疲れやすい、だるい 発熱
- 白眼や皮膚が黄色くなる(黄疸)
- 発疹かゆみ
- 食欲不振 腹痛

初期の頃は無症状ですが、 上記のような症状で見つかる こともあります。



内分泌障害

●甲状腺機能障害

体の新陳代謝を高めるホルモンを作る甲状腺(内分泌器官)に障害が起こり、血中甲状腺ホルモン値が上昇したり、低下することで症状があらわれます。また、自身への関心の低下がみられる場合があるので、家族の気づきが重要です。

U

/ すぐに担当の医師に連絡しましょう

〈甲状腺ホルモン値が上昇することであらわれる症状〉

- ●食事の量にかかわらない体重の減少
- ●脈拍の乱れ ●発汗 ●手指のふるえ

〈甲状腺ホルモン値が低下することであらわれる症状〉

- ●疲れやすい おっくう・めんどう 便秘
- ●食事の量にかかわらない体重の増加
- ●声がかすれる ●むくみ ●寒がり



キイトルーダ®の特に注意すべき副作用

内分泌障害(下垂体機能障害、副腎機能障害)

内分泌障害

下垂体機能障害

さまざまなホルモンのはたらきをコントロールする 脳の下垂体(内分泌器官)に障害が起こり、下垂体 ホルモンが低下することで症状があらわれます。

! すぐに担当の医師に連絡しましょう

- ●疲れやすい、だるい
- ●食欲不振
- ●頭痛



副腎機能障害

副腎由来のホルモンが低下し、血糖値が下がること があります。急性の場合は意識がうすれることがあり ますので、注意が必要です。



! すぐに担当の医師に連絡しましょう

- ●疲れやすい、だるい●食欲不振
- ●血圧の低下● 意識がうすれる
- ●吐き気・おう吐 ●発熱
- ●便秘 ●体重減少



キイトルーダ®の特に注意すべき副作用

1型糖尿病、腎機能障害

1型糖尿病

膵臓からインスリンが分泌されなくなって、慢性的に 血糖値が高くなることがあります。特に急激に血糖値が 上昇した場合には命にかかわることがありますので、 注意が必要です。

!! すぐに担当の医師に連絡しましょう



- 口の中や喉が渇きやすい
- 水分摂取がふだんより多い
- ●トイレが近い
- 尿量がふだんより多い
- 疲れやすい、だるい
- 吐き気
- 腹痛
- 意識がうすれる

腎機能障害

腎臓に炎症が起こり、機能が低下することがあります。 症状が進行すれば命にかかわることがありますので、 注意が必要です。



! すぐに担当の医師に連絡しましょう





- むくみ わき腹や背中の痛み
- 発熱 血尿 尿量の減少
- 吐き気・おう吐 下痢
- 体重増加

初期の頃は無症状のことも多いので、排尿の回数や量、尿の色の変化にも注意しましょう。

キイトルーダ®の特に注意すべき副作用 膵炎、筋炎・横紋筋融解症

膵 炎

膵臓に炎症が起こることがあります。腹痛、背中の痛み などが起きます。

! すぐに担当の医師に連絡しましょう

- 腹痛
- ●疲れやすい、だるい
- ●背中が痛い
- 白眼や皮膚が黄色くなる(黄疸)

初期の頃は無症状ですが、上記のような症状で見つかる こともあります。

筋炎•横紋筋融解症

筋肉に炎症が起こる病気で手足や体幹の筋力が低下 します。



! すぐに担当の医師に連絡しましょう

- ●疲れやすい、だるい
- ●全身の筋肉がこわばる
- ●筋肉が痛む
- 手足に力が入らない (立ちあがりにくい)
- 手足のしびれ発熱
- 尿の色が赤褐色になる



キイトルーダ®の特に注意すべき副作用 重症筋無力症、心筋炎

重症筋無力症

筋力が低下し、まぶたが垂れ下がってきたり、食べ物が 飲み込みにくくなったり、呼吸困難が起きたりすること があります。

!! すぐに担当の医師に連絡しましょう

- 疲れやすい、だるい まぶたが重い
- 顔の筋肉が動きにくくなる
- 手足・肩・腰などに力が入らない
- ろれつが回らなくなる 呼吸が苦しい
- ものが飲み込みにくい
- ものが噛みにくい

※症状が朝と夕方で異なる



心筋炎

心筋に炎症が起こる病気で、かぜのような症状(発熱、 咳など)が起きます。

急性の場合、命にかかわる場合がありますので、注意が必要です。

V

- 発熱
- ●疲れやすい、だるい
- ●胸の痛み
- ●息切れがする
- ●筋肉痛
- 手足のむくみ
- 咳



キイトルーダ®の特に注意すべき副作用

脳炎・髄膜炎、重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病)

脳炎•髄膜炎

頭痛、おう吐、意識障害、けいれん、項部硬直(首の後ろが痛くなり曲げられなくなる)などの症状があらわれます。

!すぐに担当の医師に連絡しましょう

- 頭痛 吐き気
- うなじがこわばり首を 前に曲げにくい
- 行動や言動の異常
- ●意識がうすれる
- **●** けいれん



重篤な血液障害

● 免疫性血小板減少性紫斑病 出血を止める役割の血小板が減少し、出血しやすく なったり、出血が止まりにくくなったりします。

- 皮膚にみられる点状や斑状の紫斑 (押しても消えない)
- 歯ぐきや口内の出血
- 鼻血
- 月経過多
- 血尿



キイトルーダ®の特に注意すべき副作用

重篤な血液障害(溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症)

重篤な血液障害

- ようけつせいひんけつ せきがきゅうろう ●溶血性貧血、赤芽球癆
 - 赤血球が減少することで、全身に酸素が十分いき わたらなくなり、貧血症状があらわれます。
 - ! すぐに担当の医師に連絡しましょう
 - めまい 疲れやすい、だるい
 - 動悸・息切れ 頭痛
 - 顔が蒼白くなる
 - 白眼や皮膚が黄色くなる (軽い黄疸)





むかりゅうきゅうしょう 無顆粒球症

> 細菌を殺す働きをもつ好中球が極端に減少すること により、感染症にかかりやすくなります。

> 発熱を起こした場合には命にかかわることがあります ので、注意が必要です。

- 発熱
- さむけ
- のどの痛み



キイトルーダ®の特に注意すべき副作用

重度の胃炎、血球貧食症候群

重度の胃炎

胃に重度の炎症が起こることがあります。吐き気や みぞおちの痛みなどが起きます。

! すぐに担当の医師に連絡しましょう

- 吐き気・おう吐
- みぞおちの痛み・不快感
- 食欲不振
- ものが飲み込みにくい



血球貪食症候群

白血球や赤血球、血小板などが減少することにより、 さまざまな症状があらわれます。

症状が進行すれば命にかかわることがありますので、 注意が必要です。

- 発熱 疲れやすい、だるい
- けいれん
- 皮膚にみられる 点状や斑状の出血
- 腹部のはり顔のむくみ
- 下痢



キイトルーダ®の特に注意すべき副作用

結核、点滴時の過敏症反応(infusion reaction)

結核

結核菌という細菌により引き起こされる感染症で、 主にかぜのような症状(咳、発熱など)があらわれます。 症状が進行すれば命にかかわることがありますので、 注意が必要です。

/ すぐに担当の医師に連絡しましょう

- ●咳
- たん・血たん
- 発熱
- 疲れやすい、だるい
- 体重減少
- 寝汗をかく



点滴時の過敏症反応 (infusion reaction)

点滴中の注意点(点滴中に起こりうる副作用) 点滴中や点滴直後にもアレルギーのような症状が あらわれる「点滴時の過敏症反応(infusion reaction)」 が起こることがあります。

点滴中あるいは点滴後にも以下のような症状があら われた場合には、担当の医師または看護師、薬剤師 に連絡してください。

! すぐに担当の医師に連絡しましょう

- 皮膚のかゆみ● じんま疹● 声がかすれる
- くしゃみが出る 喉のかゆみ 息苦しい

- 胸がどきどきする
- 意識がうすれる
- めまい・ふらつき
- 血圧の低下

※点滴終了後、1~2時間後に症状が あらわれる場合があるので注意してください。

キイトルーダ®の特に注意すべき副作用 ぶどう膜炎

ぶどう膜炎

眼の中に炎症が起こることがあります。以下のような見え方の異常を感じたら、すぐに担当の医師に連絡してください。見え方のほかに、全身の異常(頭痛、耳鳴り、白斑、白髪など)があらわれるフォークト・小柳・原田症候群にも注意が必要です。

- かすみがかかったように見える
- 虫が飛んでいるように見える
- まぶしく感じる
- 見えにくい



まとめ キイトルーダ®の副作用として予測される症状

意識がうすれる 1型糖尿病、脳炎・髄膜炎など

見え方の異常	ぶどう膜炎
まぶたが重い・ 顔の筋肉が動きにくくなる	重症筋無力症

口の中や喉が渇きやすい・ 多飲	1型糖尿病
歯ぐきや口内の出血	免疫性血小板減少性紫斑病、 血球貪食症候群
くしゃみ	点滴時の過敏症反応
声のかすれ	甲状腺機能障害など
くちびるのただれ	重度の皮膚障害

咳	間質性肺疾患、心筋炎、結核
たん・血たん	結核
息切れ・呼吸困難	間質性肺疾患、ギラン・バレー症候群、 重症筋無力症、点滴時の過敏症反応、 心筋炎、溶血性貧血、赤芽球癆など
胸の痛み	心筋炎

吐き気やおう吐	大腸炎・小腸炎、副腎機能障害、 脳炎・髄膜炎、1型糖尿病、重度の胃炎など
食欲不振	劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎、 下垂体機能障害、副腎機能障害、 重度の胃炎など



手足に力が入らない	ギラン・バレー症候群、筋炎・横紋筋融解症、 重症筋無力症
手指のふるえ	甲状腺機能障害など

全身

発熱	間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎、腎機能障害、 重度の皮膚障害、心筋炎、無顆粒球症、 血球貪食症候群、結核など
疲れやすい・ だるい	大腸炎・小腸炎、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・ 肝炎、甲状腺機能障害、副腎機能障害、結核など
黄疸	劇症肝炎·肝不全·肝機能障害·肝炎· 硬化性胆管炎、膵炎、溶血性貧血
発疹などの 皮膚症状	点滴時の過敏症反応、重度の皮膚障害、 免疫性血小板減少性紫斑病、硬化性胆管炎、 血球貪食症候群など
体重の減少	副腎機能障害、1型糖尿病、結核など
体重の増加	甲状腺機能障害、腎機能障害
むくみ	甲状腺機能障害、腎機能障害、心筋炎
けいれん	脳炎・髄膜炎、血球貪食症候群
しびれ	ギラン・バレー症候群

その他

治療ハンドブック・治療日誌・連絡携帯カード

●症状の変化や副作用を早期発見するために「治療日記」をつけましょう。







治療ハンドブック

治療日誌

連絡携帯カード

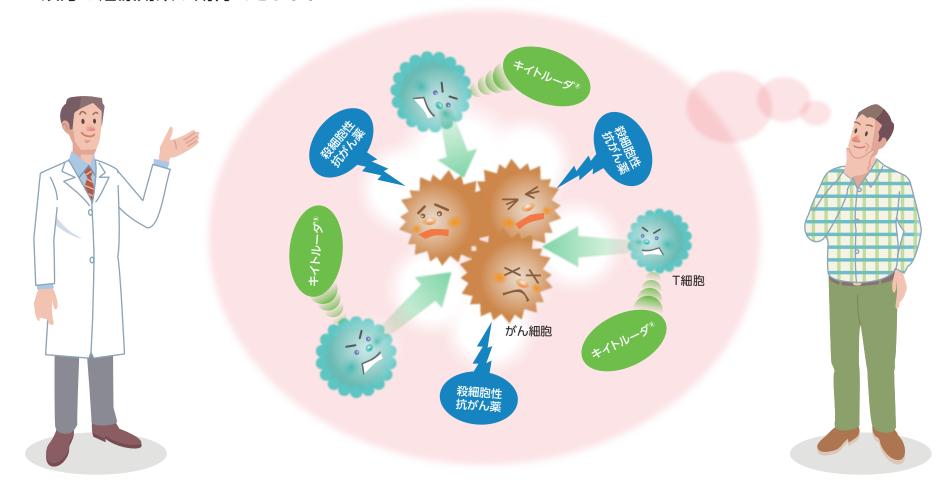
- ●状態に変化がないか確認するために症状を記録しましょう。
- ●治療効果、副作用の兆候を確認するのに役立ち、早期対処につながります。
- ●気になる症状がある場合には、担当の医師や看護師、薬剤師に連絡しましょう。
- ●他の医療機関を受診するときは、治療日誌や連絡携帯カードを提示して、キイトルーダ®で治療中である (または治療経験がある)ことを伝えましょう。

6 キイトルーダ®+化学療法併用について

- キイトルーダ®と化学療法の併用について
- キイトルーダ®と併用される殺細胞性抗がん薬について(1)
- キイトルーダ®と併用される殺細胞性抗がん薬について(2)
- キイトルーダ®と化学療法の併用治療の前に(1)
- キイトルーダ®と化学療法の併用治療の前に(2)
- 点滴のタイムスケジュール(非扁平上皮がんの治療)
- 点滴のタイムスケジュール(扁平上皮がんの治療)
- 治療スケジュール(非扁平上皮がんの治療)
- 治療スケジュール (扁平上皮がんの治療)
- キイトルーダ®と化学療法の併用治療の 特に注意すべき副作用
- 治療ハンドブック・治療日誌・連絡携帯カード

キイトルーダ®と化学療法の併用について

● キイトルーダ®と化学療法の併用治療では、がん細胞に対するT細胞の攻撃を強めるキイトルーダ®と、がん細胞を直接攻撃する化学療法を組み合わせて治療します。異なる作用の薬を使ってがん細胞を攻撃するため、双方の治療効果が期待できます。



キイトルーダ®と併用される殺細胞性抗がん薬について(1)

●非扁平上皮がんの治療

非扁平上皮がんのキイトルーダ®との併用治療は、キイトルーダ®にペメトレキセドとプラチナ製剤(シスプラチン)またはカルボプラチン)を組み合わせて行います。



ペメトレキセド

DNAの合成にはビタミンの一種である"葉酸"が必要です。がん細胞は、葉酸とよく似た構造のペメトレキセドを間違えて取り込みます。その結果、DNAが作られなくなり、がん細胞は死滅します。

プラチナ製剤 (シスプラチン、カルボプラチン)

プラチナ製剤は、がん細胞のDNAのある部分に結合します。DNAが複製されるのを妨げ、がん細胞を死滅させたり、増殖を抑えたりします。

キイトルーダ®と併用される殺細胞性抗がん薬について(2)

●扁平上皮がんの治療

扁平上皮がんのキイトルーダ®との併用治療は、キイトルーダ®にパクリタキセルまたはパクリタキセル(アルブミン懸濁型)とプラチナ製剤(カルボプラチン)を組み合わせて行います。



- □ **キイトルーダ®** + **パクリタキセル** + カルボプラチン
- □ キイトルーダ® + パクリタキセル(アルブミン懸濁型) + カルボプラチン

パクリタキセル/ パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

がん細胞の分裂を途中で止めるはたらきがあり、がん細胞の増殖を抑えます。パクリタキセル(アルブミン懸濁型)は、パクリタキセルにアルブミンという物質を結合させた薬です。

プラチナ製剤 (カルボプラチン)

プラチナ製剤は、がん細胞のDNAのある部分に結合します。DNAが複製されるのを妨げ、がん細胞を死滅させたり、増殖を抑えたりします。

キイトルーダ®と化学療法の併用治療の前に(1)

- ■以下の項目に該当する方は、キイトルーダ®と化学療法の併用治療を受けられないことがあります。
 - ●キイトルーダ®や殺細胞性抗がん薬に含まれている成分と同じ成分に対して、 過敏症症状を起こしたことがある方

【過敏症症状の例】

血圧の低下

意識障害

発疹

じんま疹

発熱











- ●高度な骨髄抑制がある方●感染症にかかっている方●重篤な腎障害がある方

- ●妊娠している、または妊娠している可能性がある方**
- ●パクリタキセルとの併用治療を受けるにあたり、次の薬剤を投与されている方 ジスルフィラム、シアナミド、カルモフール、プロカルバジン塩酸塩

※胎児への影響や流産が起きる可能性があります。なお、キイトルーダ®と化学療法の併用治療中に分かった場合は、必ず担当の医師や看護師、薬剤師にお伝えください。

キイトルーダ®と化学療法の併用治療の前に(2)

●治療を始める前に、以下の項目に該当する方は、必ず担当の医師や看護師、薬剤師にお伝えください。

- ✓ 自己免疫疾患*に現在かかっているか、過去に自己免疫疾患にかかったことがある
- ✓ 間質性肺疾患**、肺線維症にかかっている、または以前にかかったことがある
- ✓ 聴器障害がある ✓ 水痘(みずぼうそう)にかかっている
- ✓ 現在、使用している薬がある
- ✓ 臓器移植または造血幹細胞移植†をしたことがある
- 🗸 結核に感染している、または過去にかかったことがある 🗸 アルコールに過敏
- ✓ 妊娠している、または妊娠している可能性がある[‡]

*自己免疫疾患とは、本来自己には攻撃しないはずの免疫機能が、自分自身の身体や組織を攻撃してしまうことで生じる病態です。

例:膠原病(関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎など)、クローン病、潰瘍性大腸炎、バセドウ病、橋本病、1型糖尿病など。 **間質性肺疾患についてはk-10ページをご参照ください。

- †病気になった造血幹細胞(赤血球、白血球、血小板をつくり出す細胞)を健康な造血幹細胞と入れ替え、正常な血液をつくることができるようにする治療です。
- ‡ 胎児への影響や流産が起きる可能性があります。なお、キイトルーダ®と化学療法の併用治療中に分かった場合も、必ず担当の医師や看護師、薬剤師にお伝えください。 キイトルーダ®、ペメトレキセド、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル及びパクリタキセル(アルブミン懸濁型)電子添文より



他の診療科を受診する時には、必ずキイトルーダ®の治療を受けていることを知らせてください。 キイトルーダ®の「治療日誌」あるいは「連絡携帯カード」を示して知らせるとよいでしょう。

点滴のタイムスケジュール(非扁平上皮がんの治療)

【キイトルーダ®+ペメトレキセド+シスプラチン(例)】

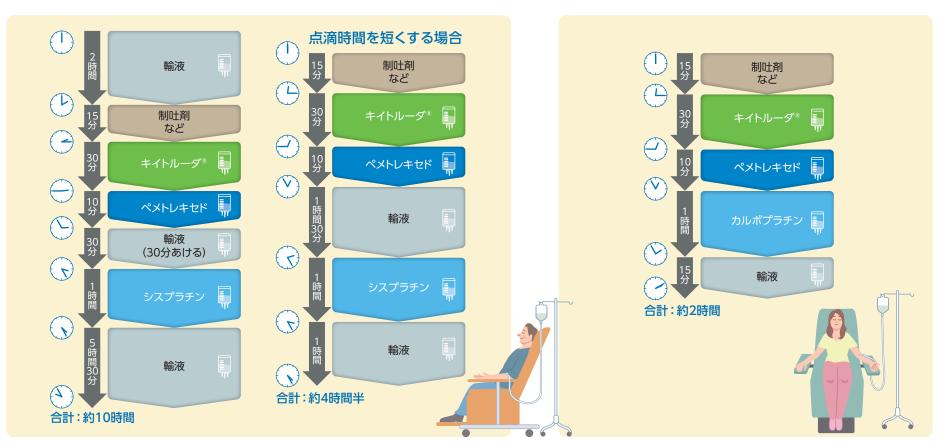
キイトルーダ®200mgを3週間ごとに1回、約30分かけて静脈内へ点滴します。その後、ペメトレキセドは約10分かけて点滴し、その約30分後に、シスプラチンを点滴します*。シスプラチンを点滴する前後には必ず輸液を行います。

※6週間ごとに1回、キイトルーダ®400mgを点滴する場合、キイトルーダ®による治療を行わない日は、ペメトレキセドとシスプラチンのみを点滴します。

【キイトルーダ®+ペメトレキセド+カルボプラチン(例)】

キイトルーダ®200mgを3週間ごとに1回、約30分かけて静脈内へ 点滴します。その後、ペメトレキセドは約10分かけて点滴し、 カルボプラチンは約1時間かけて点滴します*。

※6週間ごとに1回、キイトルーダ®400mgを点滴する場合、キイトルーダ®による 治療を行わない日は、ペメトレキセドとカルボプラチンのみを点滴します。

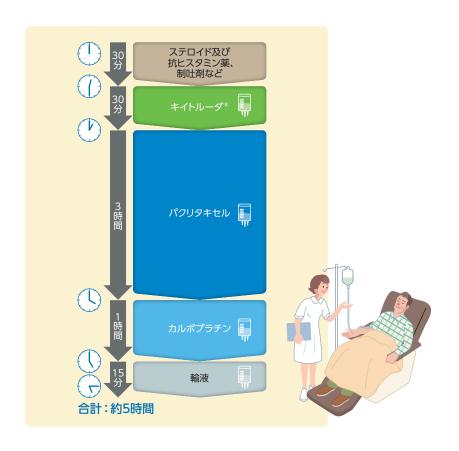


点滴のタイムスケジュール(扁平上皮がんの治療)

【キイトルーダ®+パクリタキセル+カルボプラチン(例)】

キイトルーダ®200mgを3週間ごとに1回、約30分かけて静脈内へ点滴します。その後、パクリタキセルを約3時間かけて点滴し、カルボプラチンは約1時間かけて点滴します*。

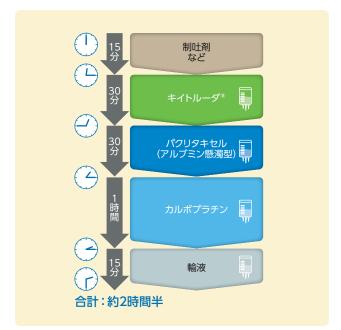
※6週間ごとに1回、キイトルーダ®400mgを点滴する場合、キイトルーダ®による治療を行わない日は、パクリタキセルとカルボプラチンのみを点滴します。



【キイトルーダ®+パクリタキセル(アルブミン懸濁型)+ カルボプラチン(例)】

キイトルーダ®200mgを3週間ごとに1回、約30分かけて静脈内へ点滴します。キイトルーダ®とパクリタキセル(アルブミン懸濁型)、カルボプラチンの治療日は、キイトルーダ®の点滴の後、パクリタキセル(アルブミン懸濁型)を約30分かけて点滴し、カルボプラチンを約1時間かけて点滴します*。パクリタキセル(アルブミン懸濁型)のみの治療日には、パクリタキセル(アルブミン懸濁型)のみを約30分かけて点滴します。

※6週間ごとに1回、キイトルーダ®400mgを点滴する場合、キイトルーダ®による治療を行わない日は、パクリタキセル(アルブミン懸濁型)とカルボプラチンのみを点滴します。





治療スケジュール(非扁平上皮がんの治療)

【キイトルーダ®+ペメトレキセド+シスプラチン/カルボプラチン】

キイトルーダ[®]治療*は、3週間(21日)ごとに1回、キイトルーダ[®](200mg)を点滴で行います。第1日目にキイトルーダ[®]、ペメトレキセド及びシスプラチン/カルボプラチン治療を行ったら次の20日間は治療を休み、これを4サイクル繰り返します。その後はキイトルーダ[®](200mg)治療を3週間*ごとに、ペメトレキセド治療を3週間ごとに行います。ペメトレキセドの副作用を軽くするために葉酸を服用し、ビタミンB₁₂の注射も行います。

※医師の指示により、キイトルーダ®治療を、6週間(42日)ごとに1回、キイトルーダ®(400mg)の点滴で行う場合もあります。



治療スケジュール(扁平上皮がんの治療)

【キイトルーダ®+パクリタキセル+カルボプラチン】

キイトルーダ®治療*は、3週間(21日)ごとに1回、キイトルーダ®(200mg)を 点滴で行います。第1日目にキイトルーダ®、パクリタキセル及びカルボプラ チン治療を行ったら次の20日間は投与を休み、これを4サイクル繰り返し ます。その後はキイトルーダ®(200mg)治療を3週間*ごとに行います。

※医師の指示により、キイトルーダ®治療を、6週間(42日)ごとに1回、キイトルーダ®(400mg) の点滴で行う場合もあります。

【キイトルーダ®+パクリタキセル(アルブミン懸濁型)+ カルボプラチン】

キイトルーダ®治療*は、3週間(21日)ごとに1回、キイトルーダ®(200mg)を点滴で行います。第1日目にキイトルーダ®、パクリタキセル(アルブミン懸濁型)及びカルボプラチン治療を行い、第8日目と第15日目にはパクリタキセル(アルブミン懸濁型)治療を行い、これを4サイクル繰り返します。その後はキイトルーダ®(200mg)治療を3週間*ごとに行います。

※医師の指示により、キイトルーダ®治療を、6週間(42日)ごとに1回、キイトルーダ®(400mg)の点滴で行う場合もあります。



キイトルーダ®と化学療法の併用治療の特に注意すべき副作用

非扁平上皮がんの治療

ペメトレキセド・ペメトレキセド

シスプラチン

カルボプラチン

- ●骨髄抑制*(貧血、出血傾向など)
- ●感染症(発熱など)
- ●間質性肺疾患** (息切れ、乾いた咳、発熱など)
- ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、 発赤、そう痒感など)
- ●重度の下痢
- ●脱水
- ●腎不全
- ●重篤な皮膚障害
- ●発疹
- 悪心、おう吐

ペメトレキセド 適正使用ガイドより

扁平上皮がんの治療

パクリタキセル

カルボプラチン

- 過敏症及びショック (呼吸困難、胸痛、血圧低下、浮腫、 じんま疹、発疹、潮紅、発熱、発汗、 腹痛など)
- ●骨髄抑制*(貧血、出血傾向など)
- ●末梢神経障害 (手足のしびれ、焼けるような痛みなど)
- ■関節痛、筋肉痛
- 血圧低下
- ●間質性肺疾患** (息切れ、乾いた咳、発熱など)
- ●消化器障害 (悪心、口内炎、粘膜炎など)
- ●脱毛

パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

カルボプラチン

- ●末梢神経障害 (手足のしびれ、焼けるような痛みなど)
- ●骨髄抑制* (貧血、出血傾向など)
- ●感染症 (発熱など)
- ●脳神経麻痺 (顔面神経麻痺など)
- ●間質性肺疾患** (息切れ、乾いた咳、発熱など)
- ●黄斑浮腫

パクリタキセル 適正使用ガイドより パクリタキセル(アルブミン懸濁型) 適正使用ガイドより

その他

治療ハンドブック・治療日誌・連絡携帯カード

●症状の変化や副作用を早期発見するために「治療日記」をつけましょう。







治療ハンドブック

治療日誌

連絡携帯カード

- ●状態に変化がないか確認するために症状を記録しましょう。
- ●治療効果、副作用の兆候を確認するのに役立ち、早期対処につながります。
- ●気になる症状がある場合には、担当の医師や看護師、薬剤師に連絡しましょう。
- ●他の医療機関を受診するときは、治療日誌や連絡携帯カードを提示して、キイトルーダ®と化学療法の併用治療中である (または治療経験がある)ことを伝えましょう。



非小細胞肺がんと診断された患者さんへ

