

IO 製剤使用に関する チーム医療コンセンサスレポート

【はじめに】

がん薬物療法に携わる医師、看護師、薬剤師の皆様へ。

日々、がん患者さんの命と向き合い、最前線で奮闘されている皆様に、心からの敬意と感謝を申し上げます。がん免疫療法（IO 製剤）の進化により、治療の選択肢が広がった今こそ、多職種が一丸となり、患者さんの未来を支える新たなステップを踏み出す時です。この度、皆様の実践力をさらに高めるために「IO 製剤使用に関するチーム医療コンセンサスレポート」を作成いたしました。

本レポートは、IO 製剤における診療の注意点に焦点を当て、初心者から経験豊富な医療者まで実践に役立つ内容を段階的にまとめたものです。最低限押さえるべき事項から応用レベルまで、誰もが確実にステップアップできるよう工夫されています。また、患者指導やモニタリング体制、教育資源の整備に至るまで、具体的なアクションプランを網羅し、すぐに現場で活用できる内容となっています。

特に、免疫関連有害事象（immune-related adverse events: irAE）への対応は、診療の質を左右する重要な要素です。本レポートでは、ガイドラインに基づく対応策に加え、先進的な取り組みや現場の工夫を反映し、より実践的なアプローチを提示しています。これにより、皆様が安心して診療に臨み、患者さんに最良のケアを提供できる体制づくりを支援します。

さらに、本レポートは「チーム医療」の真髄に根ざしています。チーム医療は英語で multidisciplinary care と呼ばれ、多職種が患者さんの QOL（生活の質）向上という共通の目的を持ち、領域を超えて協力する医療を言います。職種を超えて協力体制を強化することを横軸に、自分の職種としての専門性を深めることを縦軸とし、その両方を推進することで、チーム医療がより進化し深化することを期待しています。互いを尊重しつつ柔軟に役割を補完し合うことで、患者さんの安心と希望を守るための強固なチーム体制を築くことができます。

がん薬物療法は日々進化し、私たち医療者も常に学び、成長を続ける必要があります。このレポートが皆様の学びと実践の架け橋となり、チーム医療を通じて患者さんの人生に明るい未来をもたらす一助となれば幸いです。

最後に、本レポートの作成にあたり、ご協力いただいたすべての皆様に深く感謝申し上げます。この資料が多くの現場で生かされ、患者さんにご家族にとって希望の光となることを心から願っております。

日本がんサポーターブケア学会
Immuno-Oncology ワーキンググループ長
東 光久

日本がんサポーターケア学会
Immuno-Oncology ワーキンググループ

WG 長

東 光久 奈良県立病院機構 奈良県総合医療センター 総合診療科

副 WG 長

三浦 理 新潟県立がんセンター新潟病院 内科

委員

赤松 弘朗 和歌山県立医科大学医学部 内科学第三講座
(呼吸器内科・腫瘍内科)

伊澤 直樹 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学

磯貝 佐知子 新潟県立新発田病院 看護部

上野 真行 倉敷中央病院 消化器内科

遠藤 美幸 近畿大学病院 看護部

親川 拓也 国立がん研究センター中央病院 総合内科(循環器内科)

久代 航平 新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科

小長光 明子 北九州市立医療センター 看護部

米谷 頼人 北九州市立医療センター 薬剤課

佐藤 栄一 北九州市立医療センター 腫瘍内科

田尻 和子 国立がん研究センター東病院 循環器科

土屋 裕子 北九州市立医療センター 呼吸器内科

長崎 礼子 がん研究会有明病院 看護部

萩原 智 近畿大学病院 消化器内科

林 秀敏 近畿大学医学部内科学教室 腫瘍内科部門

藤原 季美子 近畿大学病院 薬剤部

松井 礼子 国立国際医療センター 薬剤部

村上 恵理子 和歌山県立医科大学 内科学第三講座(呼吸器内科・腫瘍内科) 和歌山県立医科大学附属病院 腫瘍センター

吉野 真樹 新潟県立津川病院 薬剤部

協力委員

大川 雄太 静岡県立静岡がんセンター 内分泌・代謝内科

大島 至郎 国立病院機構 大阪南医療センター 免疫内科

工藤 慶太 国立病院機構 大阪南医療センター 腫瘍内科

佐々木 治一郎 北里大学医学部附属新世紀医療開発センター

久村 和穂 金沢医科大学 医学部 公衆衛生学

山本 瀬奈 大阪大学 大学院医学系研究科 保健学専攻

目次

IO 製剤使用に関するチーム医療コンセンサスレポートについて	4
このコンセンサスレポートの利用上の注意	7
IO 製剤使用にあたりチームがすべきことの概要	8
IO 製剤使用に際して多職種に期待されること	11
CQ1: 施設として IO 治療を開始するときに準備すべきことはなにか?	14
CQ2: 外来診療において IO 製剤を用いた治療を行う上で必要なことは何か?	18
CQ3: 夜間、休日などの時間外診療で irAE を見逃さないための対策は何か?	21
CQ4: IO 製剤投与開始前のベースラインの検査項目はなにか?	23
CQ5: 特殊な背景（自己免疫疾患、造血器・臓器移植、免疫抑制薬使用など）を有する患者への IO 製剤の投与について注意すべき点はなにか?	27
CQ6: IO 製剤使用開始時に患者に伝えるべき情報と患者理解度を上げるための工夫は何か?	31
CQ7: IO 治療への患者の意思決定、療養環境の支援等に必要な患者情報の収集、看護師による支援体制で取り組むべきことはなにか?	33
CQ8: IO 製剤投与中、投与中止後の検査項目は何か?	36
CQ9: 患者がセルフモニタリングを継続して実施するために必要な多職種で取り組むべきことはなにか?	41
CQ10: irAE の治療で使用する薬剤を安全に使用するために整えておくべき事項は何か?（適応外使用も踏まえて）	43
CQ11: IO 製剤使用患者に関する保険薬局との連携に必要なものは何か? ..	50
CQ12: IO 製剤による治療を経験したがんサバイバーに対する、望ましいサバイバーシップ支援とは何か?	52
引用文献	55

【IO 製剤使用に関するチーム医療コンセンサスレポートについて】

新潟県立がんセンター新潟病院 内科
JASCC Immuno-Oncology Working Group 副グループ長
三浦理

はじめに：コンセンサスレポートについて

免疫チェックポイント阻害薬（Immune checkpoint inhibitors: ICIs）は、2010 年の ASCO 年次総会において悪性黒色腫に対する抗 Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4（CTLA-4）抗体イピリムマブの有効性が報告されたことを皮切りに、がん治療において劇的なパラダイムシフトをもたらした。現在では多くのがん種および病期においてその有効性が確立され、その使用頻度は増加の一途をたどっている。一方で、ICIs 投与においては一定の頻度で irAE が発生する。irAE はいつ発生するか予測が困難で、時には致死的となる重篤な病態に進行することもあるため、その対策は ICIs 投与において避けて通れない重要な課題である。各種 irAE の対策・治療に関しては前向きな検討はほとんど行われていないが、各種ガイドラインでは多くの推奨や提案がなされており、実臨床ではそれらに基づき多職種チームの支援の下で治療が行われるべきとされている。多職種チームに関わる医師、看護師、薬剤師などの医療スタッフには、irAE に関する知識の習熟が求められるが、未だ各職種における望ましい対応についてのコンセンサスは得られていない。今回、2023 年に日本がんサポートィブケア学会（JASCC）のワーキンググループとして Immuno-Oncology Working Group（IO-WG）が発足した。このコンセンサスレポートは irAE を管理するための多職種チーム医療の具体的な方法を提案するための一つの方法として IO-WG の有志によって作成された。

免疫チェックポイント阻害薬治療について

免疫チェックポイントは本来人体において免疫学的なホメオスターシスを維持する重要な役割を担っている。CTLA-4 や Programmed cell Death-1（PD-1）をノックアウトしたマウスは、リンパ増殖性疾患やループス関節炎・腎炎、心筋炎を引き起こし、最終的には死に至ることが示されている^{1,2}。このことから、生体内で正常な免疫を維持するために免疫チェックポイントは重要であることが窺える。現在、日本で承認されている ICIs は抗 PD-1 抗体と抗 Programmed cell Death ligand-1（PD-L1）抗体、抗 CTLA-4 抗体、そして抗 Lymphocyte Activation Gene-3（LAG3）抗体である。抗 PD-1/PD-L1 抗体は腫瘍局所において疲弊した T 細胞を再活性化することに

より、抗腫瘍効果を発揮する。免疫サイクルの教育に関わる CTLA-4 を抑制する抗 CTLA-4 抗体は、樹状細胞による T 細胞の教育を促進し、より多様性のある T 細胞の活性化を引き起こす。LAG-3 は主に T 細胞表面に発現し、T 細胞の活性化を抑制する免疫チェックポイントである。この治療はまだ適応疾患は限られており、悪性黒色腫において抗 PD-1 抗体に抗 LAG-3 抗体を上乗せすることにより有意に効果が増強されることが示されており、日本で承認されている。2025 年に再発小細胞肺癌に対して適応を取得した二重特異性 T 細胞誘導抗体は今後使用が増えることが予想される。この薬剤はサイトカイン放出症候群（Cytokine Release Syndrome：CRS）や免疫細胞関連神経毒性症候群（Immune-effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome：ICANS）など特徴的な有害事象を惹起することが明らかにされており、今後も新機軸の IO 製剤は増えてくることが予想される。

免疫関連有害事象について

IO 製剤の投与は腫瘍局所、または細胞表面における免疫抑制の解除、または免疫の惹起を介して抗腫瘍免疫を活性化するが、その反面で生体のホメオスタシスに何らかの影響を与え、irAE は発症すると考えられる。IrAE の起こる機序は完全に解明されていないが、有害事象によってはその発症機序が明らかにされている³。最も致死率が高い irAE として知られる劇症型心筋炎では T 細胞の著明な浸潤が心筋内に認められており、T 細胞による直接障害がその機序として想定されている⁴。また、甲状腺機能障害は甲状腺自己抗体存在下で発症頻度が上がることから、PD-1/PD-L1 阻害薬が何らかの形で抗体介在性の免疫反応を惹起することがその機序と考えられている⁵。実際、我が国のレトロスペクティブな検討では自己抗体陰性例では 2%の発現であった一方で、陽性例では 50%で甲状腺機能障害が認められていた⁶。このほか、大腸炎はサイトカインによる影響が強く、副腎皮質ステロイド治療の効果が乏しい症例が多い、などそれぞれの irAE 毎に特徴が見られる。早期発見、早期介入が転帰の改善に有効な事は言うまでもなく、各ガイドラインで定期的に推奨される検査法が提案されている。しかし、これらは前向きに検証されたものではなく、過剰となる可能性、または十分ではない可能性も孕んでいる。今後前向きな検討が期待される分野である。

免疫関連有害事象の治療

IrAE の治療はその有害事象の種類によって異なるが、原則として副腎皮質ステロイド薬を始めとする短期的な免疫抑制治療が用いられる（各治療薬の適正使用ガイドラインや ASCO ガイドライン等を参照のこと）⁷。重篤な irAE に対

する免疫抑制薬（副腎皮質ステロイド薬を除く）は、現時点では日本において保険適応がない場合が多く、使用に際しては病院単位での対応が求められる。ICIsにより引き起こされる致死的な irAE は肺臓炎（35%）、肝炎（22%）、大腸炎（17%）、神経系障害（15%）、心筋炎（8%）と報告されており、これらの有害事象に対しては特に慎重な対応が求められる⁸。IO 製剤による irAE 対策はもはや特別なものではなく、日常診療で通常行われるべき診療の一つとなっている。治療の多様化が進む中で、担当医師だけですべてを管理し、指導することは極めて困難であり、他科の医師や、看護師、薬剤師、検査技師を含むチームで患者を支えることが当たり前の時代になっている。そのため、多職種チーム医療による介入が有効とされ、各施設では独自の IO 製剤サポートチームが数多く立ち上げられた。これらのサポートチームはある一定の効果が上げられていることが予想されるが、あくまでも各施設が独自に実施しているものであり、看護師や薬剤師がどのように介入すべきかについて、その標準的な方法論などの検討は全く行われていないのが現状である。

おわりに

ICIs 治療が世に出てからおよそ 10 年が経過し、irAE 治療は我々ががん治療に関わる医師だけでなく、医療スタッフ全体にとっても必須の知識になった。当初は手探りの状態が続いた irAE 対策であるが、経験とデータが日々蓄積され、その対策法は確立しつつあるといえる。ただ、その一方で、看護師、薬剤師を含むチームの役割についての検討はいまだ未熟であり、今後さらなる検討が必要である。このレポートは、その最初のマイルストーンとして、現在日本の最前線で活躍する医療スタッフの皆さんのコンセンサスをまとめたステートメントである。日々の臨床において免疫関連有害事象対策に悩むスタッフの皆様の参考となれば幸いであり、このレポートを礎として今後この分野の研究がさらに進むことを期待したい。

◎このコンセンサスレポートの利用上の注意

定義

本ステートメントでは、使用する医療従事者、または使用者が所属する施設が目指すべき体制の目安を示すために、Benchmark（初級）/Milestone（中級）/Capstone（上級）という３段階の設定を行った。Benchmark はICIsを用いるがん治療を行う施設であれば、最低限行ってほしい対応・検査、Milestone はさらに充実した対応・検査の目安を示した。Benchmark は必要最低限の位置づけであり、出来ればすべての施設で Milestone 以上を目指していただきたいと考えている。Capstone ではがんセンター・大学病院などリーダーシップをとるべき専門施設において目指すべき対応・検査の目安を示している。それぞれの施設の事情や、保険審査の状況に応じて目指すべきものは異なると想定されるため今回示した規準を参考に、各施設の状況にあった体制整備を行っていただければ幸いである。

	Benchmark (初級レベル)	Milestone (中級レベル)	Capstone (上級レベル)
設定の位置づけ	IO 製剤を使用するのであればまず目指すべき体制	Benchmark よりも充実した管理体制の提案	Milestone よりもさらに充実した理想的な管理体制の提案
病院規模の設定	地域のがん診療を支える病院（地域がん診療病院やそれに準じる病院）	地域のがん診療の多くを担う病院（地域がん診療連携拠点病院など）、あるいはそれを目指す病院	大学病院やがんセンターなどがん診療の中心となる病院、あるいはそれを目指す病院
IO 製剤の院内体制	IO 製剤の使用は開始されているものの院内に IO 製剤管理チーム等がなく院内の管理体制をこれから整備する段階	IO 製剤は幅広いがん腫で使用されている。 IO 製剤管理チームも設置されており、院内の IO 製剤管理体制の充実化を目指している設定	各職種にがん領域のエキスパートが在籍し、より専門性の高い管理体制を目指している設定

【IO 製剤使用にあたりチームがすべきことの概要】

■ 開始前

➤ 患者のために行うべきこと

- ベースライン評価（詳細は CQ3 参照）：血液検査（肝機能、腎機能、内分泌機能、血糖値など）や画像・生理検査等を実施する。
- 追加検査の必要性：ベースライン評価で判断
- 併存症・既往歴の確認：自己免疫疾患、造血幹細胞移植歴、臓器移植歴、免疫抑制薬使用歴などを詳細に把握。
- 患者背景の評価：サポート体制、経済的背景、治療理解度の確認。
- 同意書の取得と理解度の確認
- 緊急時の連絡体制構築：夜間・休日窓口、および救急外来（ER）での対応フローとマニュアル整備。

➤ 患者に伝えるべきこと

- 治療の目的と期待される効果。
- 副作用（irAE）の概要と発生時の対応方法。
- 自覚症状のモニタリング方法と報告の重要性。
- 緊急時の受診方法および連絡先。

■ 治療中

➤ 患者のために行うべきこと

- 早期診断と対応：irAE 疑い時のマニュアルに沿った迅速な対応（早期診断と重症度把握）と専門医コンサルト。
- 外来フォローアップ：定期検査とモニタリング（例：肝機能、甲状腺機能、糖代謝異常など）。
- 緊急対応指示：ER 受診時のマニュアル運用、および関係医療機関との連携。
- 薬剤管理：ステロイド使用と漸減計画、副作用の適切な管理、免疫抑制薬の追加時期判断。
- 教育と指導：患者および家族への継続的な情報提供とセルフモニタリング指導と評価。

➤ 患者に伝えるべきこと

- 発熱、倦怠感、息切れ、下痢などの症状が出現した場合は直ちに医療機関に報告すること。
- ステロイド・免疫抑制薬と副作用対策薬の服薬遵守。
- 緊急時に指定の医療機関を受診の上、IO 製剤の治療歴の情報提供。

■ 終了後

➤ 患者のために行うべきこと

- フォローアップの継続: 治療終了後も irAE 発症の可能性を考慮し、経過観察を続ける。
- 長期管理計画: ホルモン補充療法や継続的免疫抑制薬の必要性判断。
- 情報連携: 転院先医療機関や薬局への情報提供。
- 教育支援: 継続的な教育資料の提供と患者サポート強化。

➤ 患者に伝えるべきこと

- 治療後も定期的にフォローアップが必要。
- irAE 発症リスクは治療終了後も存在するため、異常時は迅速に医療機関を受診。
- 生活習慣改善と健康管理の重要性。

まとめ

迅速対応と連携体制の整備: 患者教育と医療従事者の連携を強化し、irAE の早期発見と治療に備える。

ガイドライン遵守と柔軟な対応: irAE 対応に関する最新ガイドラインを基盤に、臨機応変な判断を行う。

多職種連携の推進: 薬剤師、看護師、救急医、各種専門医などとの緊密な協力体制を構築する。

患者中心のケア: 患者とその家族への継続的な支援と情報提供を通じて、安全で質の高い治療を提供する。

特に irAE においては、以下のポイントを実践することで、患者の安全な管理と迅速な対応が可能になる。

1. 診断と鑑別の重要性

- irAE か他疾患かを迅速に鑑別する必要がある。
- 感染症や原疾患の進行も考慮し、適切な検査を実施する。

2. 非特異的症状への対応

- 倦怠感や発熱などの非特異的症状でも irAE を念頭に置く。
- 特に IO 治療中の患者では irAE を常に疑うことが重要。

3. 早期発見・早期介入

- 症状の急性発症や悪化時には迅速に受診・検査を行う。
- ステロイド治療の開始は遅延なく実施することが予後改善に重要。

4. 緊急対応の重要性

- 副腎クリーゼや心筋炎など、生命を脅かす病態は迅速な治療が必要。
- ステロイドパルス療法を適切に用いる。

5. 治療薬の選択と管理
 - ステロイドは第一選択薬であり、投与量や漸減計画を適切に設定。
 - ステロイド抵抗性の場合は、生物製剤や免疫抑制薬（例：TNF 阻害薬）を迅速に追加。
6. 治療反応性の評価と代替治療の検討
 - ステロイドの効果は迅速に評価し、効果が不十分なら他剤を検討。
 - 治療方針の遅れが予後不良を招くリスクがある。
7. 感染症リスクへの配慮
 - irAE 治療中は感染症を併発しやすいため、抗菌薬の適切な使用も考慮する。
 - 高グレードの irAE では感染症との鑑別が重要。
8. 緊急性の高い病態の管理
 - 帰宅させてはいけない病型:
 - 副腎クリーゼ（irAE 下垂体炎）
 - 致死的不整脈を伴う心筋炎
 - サイトカイン放出症候群（CRS）
9. チーム医療の強化
 - ER、救急医、がん治療科などの連携を強化し、迅速な対応体制を整える。
 - チーム内で irAE に関する知識と対応策を共有する。
10. 患者教育とサポート体制
 - 患者と家族に irAE の初期症状や受診タイミングについて教育する。
 - 臨時受診時に患者が治療歴を提示できるようカードや情報を準備する。
11. フォローアップと長期管理
 - irAE 治療後も再燃や新規発症に備え、フォローアップを継続する。
 - 免疫抑制薬の長期使用による副作用にも注意を払う。

【IO 製剤使用に際して多職種に期待されること】

■ はじめに

本レポートは現時点で十分なエビデンスが存在しない IO 治療におけるチーム医療のあり方を示すことを目的として、IO 治療に携わってきた医師、看護師、薬剤師によるコンセンサスを示したものである。本稿では、医師、看護師、薬剤師のそれぞれの主たる役割を以下に示すが、これらの役割は特定の職種のみが単独で担うべきものではない。それぞれの職種の特性や所属環境に応じて、多職種が適切に連携、分担しつつ、必要に応じて相互に補完し合いながら遂行いただければ幸いである。

■ IO チームにおける医師の主たる役割

医師は患者さんと直接接しながら、治療の適応判断、継続・中止の決定、副作用マネジメントを行う立場にある。そのため、IO 治療に関連する有効性や安全性に関する最低限の知識を有していなければならない。

IO チームにおいては医師は中心的役割を担い、IO 治療の最新情報を常にアップデートし、チーム内および院内の医療スタッフと共有していく努力が求められる。また、院内の体制整備においては、以下の様な取り組みを中心적으로おこなっている事が求められる。

- IO 治療にかかわるスクリーニング検査、定期検査の整備
- 専門的治療が必要なケースや、重篤な irAE が発生した際の、専門診療科へのコンサルト体制の構築
- 必要に応じた院外の高次医療機関との連携・調整
- 上記を含む対応マニュアルの事前整備

■ IO チームにおける看護師の主たる役割

看護師は、患者・家族と寄り添いながら、病気の受容から意思決定、IO 治療中、治療後に至るまで、包括的な心理的・社会的支援を行う立場にある。そのため、IO 治療における看護師の役割は以下のように整理される。IO チームにおける看護師は、これらの支援をより多くの患者に円滑に提供できる体制作りを行う責務がある。

- 治療説明時に同席し、患者の理解度や不安をくみ取りながら意志決定支援を行う
- 就労状況・経済状況・サポート体制を確認し、必要に応じて医療ソーシャルワーカーなど他職種への橋渡しを行う
- セルフアセスメント支援を実施し、必要に応じて地域サポート体制の導入を行う

看護師は時間外・夜間の緊急受診における窓口となることが多い。そのため、患者の訴えから重篤な irAE を示唆する症状を見逃さず、適切にトリアージするための体制整備が求められる。

- 緊急受診に関する情報提供および患者指導
- 救急外来におけるトリアージ体制の整備
- 通常外来時にも、医師とは異なる視点から患者の変化を感じ取り、irAE の早期発見に繋げる

■ IO チームにおける薬剤師の主たる役割

薬剤師は薬剤の有効性・安全性について臓器横断的な幅広い知識を有し、医師が行う治療の適正性を評価するとともに、必要に応じて処方支援などをおとしてフィードバックを行う役割を担う。

IO チームでは、治療薬の専門家として、特に安全な IO 治療の推進における“ゲートキーパー”として、以下の様な体制整備に寄与する責務を有する。

- 特殊な背景を有する症例の治療適応に関する助言
例：自己抗体陽性例や自己免疫疾患合併例など
- irAE 治療に用いる免疫抑制薬の副作用対策
例：副腎皮質ステロイド薬使用時の感染予防（ニューモシスチス肺炎予防としての ST 合剤など）
- IO 治療マネジメントの適正化支援
例：院内規定に基づく定期検査が実施確認、フィードバック体制の構築
- 地域連携の推進
外来で実施される IO 治療における、地域薬局との薬薬連携体制の整備

CQ 項目

【IO 製剤開始前】

- CQ1：施設として IO 治療を開始するときに準備すべきことはなにか？
- CQ2：外来診療において IO 製剤を用いた治療を行う上で必要なことは何か？
- CQ3：夜間、休日などの時間外診療で irAE を見逃さないための対策は何か。
- CQ4：IO 製剤投与開始前のベースラインの特殊検査項目はなにか？
- CQ5：特殊な背景（自己免疫疾患、造血器・臓器移植、免疫抑制薬使用など）を有する患者への IO 製剤の投与について注意すべき点はなにか？
- CQ6：IO 製剤使用開始時に患者に伝えるべき情報と患者理解度を上げるための工夫は何か？
- CQ7：IO 治療への患者の意思決定、療養環境の支援等に必要な患者情報の収集、看護師による支援体制で取り組むべきことはなにか？

【IO 製剤開始以降】

- CQ8：IO 製剤投与中、投与中止後の特殊検査項目は何か？
- CQ9：患者がセルフモニタリングを継続して実施するために必要な多職種で取り組むべきことはなにか？
- CQ10：irAE の治療で使用する薬剤を安全に使用するために整えておくべき事項は何か？（適応外使用も踏まえて）
- CQ11：IO 製剤使用患者に関する保険薬局との連携に必要なものは何か？
- CQ12：IO 製剤による治療を経験したがんサバイバーに対する、望ましいサバイバーシップ支援とは何か？

（提供資料 1）irAE 用の問診表

（提供資料 2）セルフケアモニタリングシート

（提供資料 3）IO 製剤使用に関するカード

（提供資料 4）受診が必要な irAE の症状の提供

（提供資料 5）ステロイド剤の短期・長期使用による副作用とその対策説明書

（提供資料 6）シックディ対策（ヒドロコルチゾン） 説明書

CQ1：施設としてIO治療を開始するにあたり準備すべきことはなにか？

	Benchmark	Milestone	Capstone
irAE 治療に対するマニュアルの整備			
・ irAE 治療にあたる医師が参照できるマニュアルを各所（電子カルテ内、外来など）に配置する。	○		
・ 各種ガイドラインを参考に自施設の状況にあったマニュアルを作成し、院内周知する。		○	
・ 新規の知見が得られるたびにマニュアル、資材の定期的なアップデートや、院内講演会などを通して認知していただくことで irAE への意識、対応能力を高める。			○
院内連携			
・ IO 製剤を使用する医師のみならず、救急外来を担当する医療スタッフにも irAE 対策についての知識の共有を行う。	○		
・ 速やかに専門診療科にコンサルトが出来る体制を整える。		○	
・ 治療に関わる多職種で構成された irAE 対策のチームを設置し、院内の治療体制を統括するとともに、IO 製剤使用中に発生した個々の課題について臨機応変に対処する。		○	
・ 救急受診時の外来体制を整える→CQ2 へ		○	
他医療機関との連携			
・ 院内で対応困難な irAE についてあらかじめ関連スタッフで話し合い、その対応を決めておく。	○		
・ 診療所、クリニックなどの地域の医療機関においても irAE を想定した管理ができるような情報提供と連携を行う。		○	
・ 他の専門施設への救急搬送も視野に入れた迅速な連携体制を予め構築する。		○	
・ 他医療機関が対応できるような連携体制を整えてる。			○
・ 他院で発生した重篤な irAE の治療を引き受けられるような地域連携体制の整備を行う。			○

ポイント

多職種で構成された irAE 対策チームにより多方面から患者を支援する体制を目指す。チームの主たる活動は irAE のスクリーニング、院内・院外連携体制の構築、新規知見、経験の共有などであり、IO 治療に関わるスタッフが安心して業務が遂行できるように、各施設の状況に応じて臨機応変に対応頂くことが望ましい。

解説

現在、irAE の対策について多くのガイドラインや指針、対応マニュアル（表 1 irAE に関するガイドライン一覧表）が発行されており、irAE 発症時にすぐに参照できるような体制を最低限整え、院内周知しておくことが重要である（Benchmark）。それぞれの指針に大きな差は認められないが、免疫抑制薬の種類やアクセスの可否などは各国の適応症により異なるため、可能であれば施設の状況に基づいたマニュアル、手引きの作成が望ましい（Milestone）。このような体制を構築するためには、治療に関わる多職種で構成された irAE 対策のチームを設置し、院内の治療体制を統括するとともに、IO 製剤使用中に発生した個々の課題について臨機応変に対処する事が必要となる（Milestone）。ことチームを利用し、新規薬剤や対応法などの報告があるたびに、または定期的に、マニュアルを見直し、院内勉強会などで周知を図ることで、スタッフが安心して irAE 対策に取り組むことができる体制を整え、得られた経験について外部への発信を行うことが望ましい（Capstone）。

また irAE の発生臓器は非常に多岐に渡り、診断・治療介入には内視鏡などの診断技術や専門的知識が必要とされることが多いため、専門科による診断・治療介入が行われることが求められる。しかし、適応の広がりなどから、すべての専門科を有する総合病院以外の施設においても、IO 治療の実施が求められつつある。眼科や神経内科などの専門診療科を有さない施設において IO 治療を行わなければいけない場合においては、自施設で対応が難しいような irAE についてどのように対応するかについては事前に話し合っておく必要がある（Benchmark）。コンサルトの対象となる専門診療科を有する総合病院においても、irAE を疑う場合、または診断したが治療に難渋している場合に、すみやかに専門診療科にコンサルトが出来る体制を整えておくことも適切かつ迅速な irAE 対応のためには重要となる（Milestone）。

IO 治療はここ数年で多くのがん腫において適応が拡大され、一般的ながん診療の一角を占める重要な治療となっているにもかかわらず、がん診療に関わることの少ない地域の診療所やクリニック、薬局においては irAE を意識した診療が行われているとは言い難い。呈する症状が非特異的、かつ介入が遅れること

で重篤化しやすい肺臓炎や大腸炎などに関しては、地域との連携により早期発見に務めることが求められる。IO 治療を多く実施している施設、特に遠方在住の患者の治療を行っているような施設においては、irAE 管理の経験・知識が乏しい近隣地域の診療所やクリニックと連携し、適切な情報提供を行ったり、緊急性のあるirAEが疑われる場合の迅速な受け入れ体制整備などを行ったりすることが求められる（Milestone）。

地域で一体となったirAE対策も今後の重要な課題である。心筋炎やサイトカイン放出症候群などの致死的になりうるirAEでは、救命のために循環動態を維持したり人工呼吸器管理などの集中治療を要する場合がある。これらの重篤なirAEの発生に備えて自施設内での体制を整備するとともに、院内での対応が困難な場合には院外の専門施設への救急搬送も視野に入れた迅速な連携体制を予め構築できると、救命できる可能性を高めることができる（図1）。大学病院などの専門施設においては、地域で最もirAEを経験している場合が多く、またICUなど緊急対応に必要な設備を有していることが多い。地域ぐるみでのirAE診療の中心として、地域でがん治療に当たる他院で発生した重篤なirAE、専門治療が必要なirAEの症例を積極的に受け入れ、治療に当たっていく体制整備を行う事が望ましい（Capstone）。

施設においてIO製剤の使用が開始されると、休日・夜間にirAEの鑑別を要する患者の救急受診が増加することが予想される。救急専門医が常駐している施設もあれば、通常はIO治療と関連のない医師が当直を務めなければならない施設もあり、それぞれの施設の状況に合わせた患者対応の体制整備を行うことが重要である（Milestone）（詳細はQ2参照）。

表 1

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会	がん免疫療法ガイドライン第3版 ⁹
一般社団法人 日本内分泌学会	免疫チェックポイント阻害剤による内分泌障害の診療ガイドライン ¹⁰
一般社団法人 日本肝臓学会	免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の診断指針 ¹¹
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy ⁷
European Society For Medical Oncology (ESMO)	Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ¹²
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Management of Immunotherapy-Related Toxicities ¹³
The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)	MASCC 2020 recommendations for the management of immune-related adverse events of patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors ¹⁴

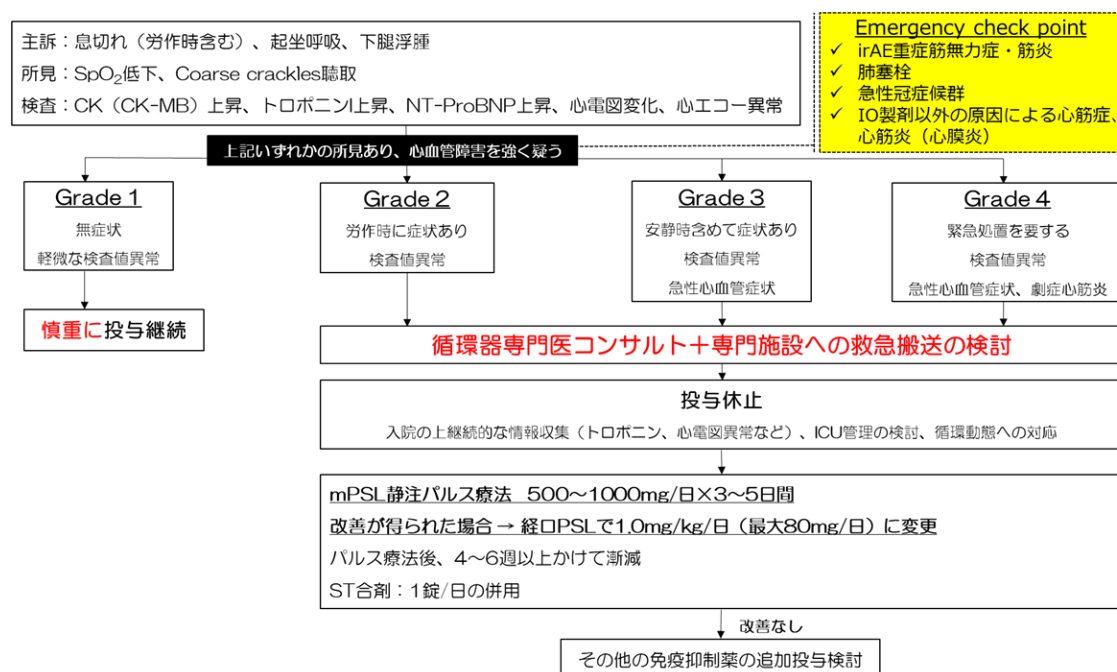


図 1 【irAE 心血管障害】対応フロー（新潟県立がんセンター新潟病院資料より引用/改変）

CQ2：外来診療においてIO 製剤を用いた治療を行う上で必要なことは何か。

	Benchmark	Milestone	Capstone
irAE に対応した検査セット			
irAE のスクリーニングに必要な検査をセット化する。 →参照：CQ4（治療前検査）、CQ8（開始後定期検査、終了後検査）	○		
irAE の鑑別、確定診断に必要な検査をセット化する。		○	
重篤な irAE が想定される危険な症候を周知し、対応の迅速化、統一化を図る。		○	
多職種の間わり			
薬剤師による処方提案の体制整備（ステロイドの長期投与に伴う副作用対策や感染予防対策等）を行う →参照：CQ10	○		
irAE の早期発見、治療、環境整備を行うための多職種による患者サポート体制を構築する。→参照 CQ7		○	
医師以外の職種による irAE の発見、治療提案ができる			○

ポイント

irAE のスクリーニング、鑑別診断に関わる検査をセット化、マニュアル化することにより、適切な診断と治療に繋がられるような体制作りを行う。また、irAE の早期発見、治療介入に多職種がそれぞれの特性を活かして関わっていくことで、さらにお互いを高め合うような体制を構築できることを目指す。

解説

一般に抗悪性腫瘍薬の投与にあたっては、有害事象管理の側面から血算、一般生化学、尿検査、胸部 X 線検査などを確認してから実施することが求められる。IO 製剤の投与にあたっては同様に検査の実施が求められるが、irAE の早期発見に有用なスクリーニング検査については未だ議論の余地がある。irAE は非常に多岐にわたる臓器において発生するため、それを網羅するためには多くの検査が必要になるが、その一方で発生頻度は低いことからすべての検査を投与毎に実施する事は過剰検査として保険診療上問題となる可能性もある。

IO 製剤投与にあたっては、各施設、地域の状況にあわせて推奨されるスクリーニング検査をセット化し、irAE を早期発見するための検査が画一的に実施される体制整備が求められる（Benchmark）。必要な検査内容については別の

CQにおいて検討を行っているので参照していただきたい（CQ4 治療前検査、CQ8 治療中、治療後検査）。また、irAE を疑った場合に必要な追加検査についても、各施設の専門医と相談の上で事前にセット化しておく、コンサルトのハードルが下がり、スムーズな連携が可能となる（Milestone）。

irAE の発見、対処においては、多職種によるサポート体制を整えることが望ましいとされている（Milestone）。担当医師による診察、処方指示のみならず、通院治療室や看護外来、薬剤師外来などを活用して、看護師、薬剤師を始めとしたスタッフによる介入を行うことが求められる。しかし、多職種によるサポート体制においてそれぞれの職種が果たすべき役割については、いまだ議論は十分ではない。

irAE は血液、画像検査異常の他に、ちょっとした患者の訴えや変化が発見のきっかけとなることがある。医師のみならず、通院治療室や薬剤師外来、看護外来を活用し、薬剤師や看護師によるきめ細やかな問診と評価を行うことで、相互の負担を軽減し、多職種でirAE の発見や患者の問題点の発見に関与することが望ましい（Milestone）。多職種の医療スタッフが、各職種の多様な視点を通して診察を行うことがirAE の早期発見に寄与できるかどうかについてのエビデンスは乏しく、今後の検討が必要と考えられる。しかし、看護師や薬剤師は、IO 製剤の治療に臓器横断的に広く関わる事が出来るため、その経験の蓄積はirAE に伴う症候の見極めに役立つことが期待できると考えられる。原病由来の症状、感染症、IO 製剤以外の抗がん薬や他のがん治療に由来するもの、いずれとも無関係な併存病態、などを考慮して irAE の鑑別を行う^{15,16}。様々なツールが公開されており、必要に応じて活用する。

参考) IrAE 鑑別サイト

『AeNAVI』 <https://irae-search.com/start>

『irAE 逆引きマニュアル-呼吸器ドクターN のHP』

<https://resdoctorn.jimdofree.com/irae%E9%80%86%E5%BC%95%E3%81%8D%E3%83%9E%E3%83%8B%E3%83%A5%E3%82%A2%E3%83%AB/>

irAE の治療においては、副腎皮質ステロイド薬のほか、一般のがん診療では用いられない免疫抑制薬を使用しなければいけない場面に多く遭遇する。地域の保険薬局も含め患者を担当する薬剤師は、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の使用において必要とされる予防対策（抗潰瘍薬投与、易感染症対策など）について、適切な対応がなされているかどうかチェックし、必要に応じて処方提案を行うことが求められる（Benchmark）。（CQ10 参照）また、定型的な

処方提案であれば、プロトコールに基づく薬物治療管理（Protocol based pharmacotherapy management：PBPM）に基づき、薬剤師と医師が協働して治療に当たるシステムを構築できることが望ましい（Capstone）。

また、irAE の早期発見、治療介入などの直接的な介入サポートのほか、安心して IO 製剤による治療に臨むことが出来る環境整備にも配慮する必要がある（Milestone）（CQ7 参照）。近年、高齢者の独居など irAE 発見が遅れるリスクが高い環境や、高額薬剤の使用にともなう治療費の負担など、IO 製剤を用いるにあたり不安の多い環境の患者が増加傾向となっている。看護師外来などでは、このような治療環境整備にも配慮し、必要に応じて地域と連携、または治療費のサポートに関する必要な情報提供が可能な部署と連携する必要がある。

CQ3：夜間、休日などの時間外診療で irAE を見逃さないための対策は何か？

	Benchmark	Milestone	Capstone
・ IO 製剤使用患者であることを電子カルテで迅速に把握できるような工夫を行う	○		
・ 救急外来で IO 製剤投与患者に用いる問診表を作成し irAE の鑑別に活用する。（提供資料 1）		○	
・ 重篤な irAE を見逃さないように、危険な症状と徴候を周知し、対応の統一化を図る。		○	
・ 致命的となりうる irAE の患者を救急のレベルで受け入れることが出来る体制を整える。			○

ポイント

時間外診療においては、受診患者の疾患鑑別において irAE を考慮しなければいけないかどうか、すみやかにわかる工夫が必要である。また、普段から irAE に関わることの少ないスタッフでも、緊急性のある irAE を見逃さないようにするための体制作りが望まれる。

解説

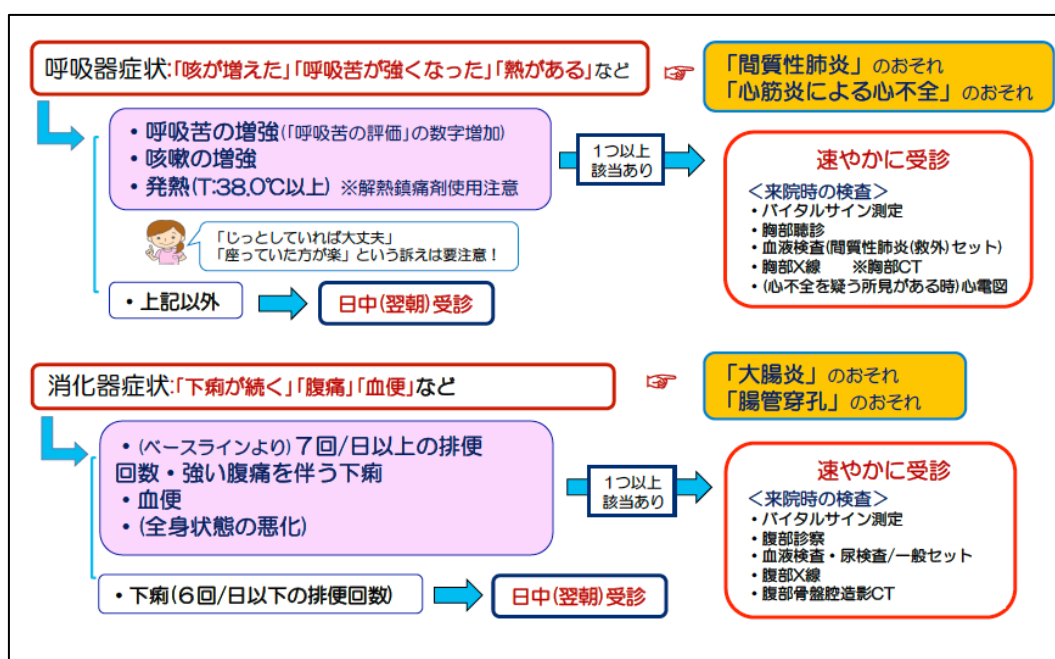
夜間、休日などの時間外診療は、普段 IO 治療に関わることの少ない医師や看護師が患者対応する場合も想定しなくてはならない。その場合においても irAE を見逃さず適切な対応が出来る様に IO 製剤の投与歴、患者からの情報収集、診断に向けた検査を確実に実施することが必要と考えられる。

まず夜間、休日などに受診された患者の症状に関して irAE を疑う前提として IO 製剤投与歴の把握が必要である。IO 製剤投与終了から数か月経過している場合等、直近の電子カルテ記載情報から IO 製剤投与歴の情報が拾い切れない可能性がある。汎用されている手法として、電子カルテの機能（アイコンの表示や掲示板等）を活用し、アレルギー情報の様に IO 製剤使用歴を主治医以外の誰もが気が付ける工夫を行うことが勧められる（Benchmark）。また、irAE のスクリーニングを踏まえた救急外来用の問診票（提供資料 1）を整備することで、IO 製剤投与患者に対して効率的な問診を行い、適切なトリアージにつなげられることが期待できる（Milestone）。救急外来における irAE 診療では、問診結果や検査値に加え、irAE ごとの特徴的な症状や兆候含め評価する事が求められるが、専門医の常駐がない施設においては困難である場合が多い。重症化が懸念される rAE を中心に、患者が時間を問わず救急受診すべき検査値異常、兆候

を明確にし、マニュアル等で対応を統一化することが求められる（Milestone）。

irAE のなかには心筋炎やサイトカイン放出症候群（CRS）など、集中管理を要し、休日夜間問わず迅速に対応しなければならない有害事象も存在する。自施設での対応が難しい施設においては、高次医療機関において適切に治療を頂くために、迅速かつ適切に必要な情報を提供する必要がある。現状IO製剤は悪性腫瘍が基礎疾患であるため、救急治療の分野では積極的な治療が憚られる認識がまだ残っていることもあるが、近年は周術期における使用も増えてきており、原疾患の無い症例同様に積極的集中治療が必要な症例かどうかについて情報提供が必要である。一方、症例を引き受ける側の高次医療機関においても、症例の背景を適切に把握し、必要な治療を提供するための体制整備が求められる（Capstone）。

図2（参考） irAE トリアージシート（新潟県立がんセンター新潟病院資料より引用）



CQ4：IO 製剤投与開始前のベースラインの特殊検査項目はなにか？

	必須	実施を推奨	施設の状況、 または患者の状況で 実施を検討
内分泌系検査			
随時血糖	○	-	-
HbA1c	-	○	-
抗 GAD 抗体	-	-	○
TSH	○	-	-
fT4	○	-	-
fT3	-	-	○
抗 TPO 抗体	-	○	-
抗 Tg 抗体	-	○	-
TSH 受容体抗体	-	-	○
随時コルチゾール	-	○	-
随時 ACTH	-	○	-
呼吸器系検査			
SpO ₂	○	-	-
胸部 X 線	○	-	-
胸部 CT	○	-	-
KL-6	○	-	-
免疫系検査			
HBs 抗原/HBs 抗体 /HBc 抗体	○	-	-
抗核抗体	-	○	-
循環器系検査			
心電図	○	-	-
トロポニン T/I 定量	-	○	-
BNP	-	○	-
CK-MB	-	-	○
骨格筋系検査			
CK	○	-	-
尿検査	○	-	-
尿沈渣	-	○	-

ポイント

IO 製剤投与前のベースライン検査については、IO 製剤投与の可否決定に必要な検査（血算、一般生化学、胸部 CT など）、irAE 発症時に比較のコントロー

ルとするための検査（KL-6、トロポニン T/I 定量検査など）、ある程度 irAE の予測に役立つ検査（抗 TPO 抗体、抗 Tg 抗体など）があり、それぞれの施設の状況にあわせて、事前にセット化しておくことが勧められる。

内分泌系検査について

IO 製剤による 1 型糖尿病は、頻度は稀であるが膵 β 細胞が免疫細胞により破壊されることで急激にインスリン分泌が低下し、放置するとケトアシドーシスに至りときに致死的となる重要な疾患である。ベースラインの HbA1c 測定によりベースライン値の確認と糖尿病の合併の有無を確認することを推奨する。糖尿病合併例では、治療前に抗 GAD 抗体の測定を行うことも検討しうる。

栄養状態の悪いがん患者においては fT3 が低下する場合（Low T3 症候群）があることに留意する。抗 TPO 抗体陽性、抗 Tg 抗体陽性は潜在性の自己免疫性甲状腺疾患（橋本病）を示唆する。陽性例に投与する場合には比較的高頻度に甲状腺機能障害が発生すると報告されており、慎重なフォローが勧められる。その一方で非小細胞肺癌における検討では、甲状腺機能障害発症例で予後が良好であることも報告されており、投与を回避する理由にはならない。スクリーニングの甲状腺機能検査で甲状腺中毒症を認めたとき（fT4, fT3 $\uparrow$ 、TSH $\downarrow$ ）には TRAb をチェックして Basedow 病の有無についてチェックし、内分泌内科にコンサルトすることが勧められる。

コルチゾール、ACTH は日内変動があるため、検査結果の評価には採血時間などを考慮する必要がある。随時採血でのコルチゾール、ACTH の正常値に関する検討は十分ではないが、午前中の採血でコルチゾール 4 μ g/ml 未満となった場合には副腎不全の疑いとして対応を検討することが勧められる¹⁷。

専門医からのコメント

甲状腺機能とその関連検査

甲状腺機能異常が見られた際の病型鑑別において fT3 値が参考となることがあるため、ベースラインの fT3 も評価しておくことが望ましい。甲状腺自己抗体（抗 Tg 抗体または抗 TPO 抗体）陽性例では irAE 甲状腺機能障害を発症しやすいことが報告されており、ベースラインでのこれらの評価は有用である。しかし、irAE 甲状腺機能障害の重症化リスクはそれほど高くないこと、がん腫によっては irAE 甲状腺機能障害の発症と予後の相関が示唆されていることから、自己抗体陽性であっても IO 投与を回避する理由にはならない。

下垂体/副腎皮質機能検査

ACTH およびコルチゾール値は、異常値が見られた際の評価のためにもベースラインで検査しておくことが望ましい。

静岡県立静岡がんセンター 内分泌・代謝内科 大川 雄太医師

呼吸器系検査

薬剤性肺障害は IO 治療において頻度も比較的高く、ときに致死的となりうる重要な irAE の 1 つである。早期発見、早期治療が救命には重要であり、SpO₂、胸部 X 線、胸部 CT をベースラインで実施することは、IO 製剤治療の可否判断において必須と考えられる。胸部 CT で蜂窩肺を疑う病変を有する症例に対する IO 製剤の投与は高頻度で重篤な薬剤性肺障害を発症することが知られており、投与前の CT で間質性肺炎（特に蜂窩肺）の合併が疑われた場合には呼吸器専門医へのコンサルトが勧められる。KL-6 は肺のⅡ型肺胞上皮細胞から産生される糖蛋白で、間質性肺炎の疾患活動性のバイオマーカーとしてよく知られている。一方で、肺腺癌、乳癌、膵臓癌などの腺癌や肺扁平上皮癌などでも上昇する場合があります、KL-6 の高値が直接間質性肺炎のリスク因子とはならず、胸部 CT との総合的判断を呼吸器専門医と協議すべきである。薬剤性肺障害発症時に KL-6 上昇していた場合に、肺障害による上昇なのか、元々の癌により上昇しているのかの判断に役立つため、ベースラインの測定が推奨される。

免疫系検査

自己免疫疾患、膠原病合併例は治験において対象から除外されており、これらの症例に対する IO 製剤の安全性は前向きに検証されていない。しかし、レトロスペクティブ研究では、非合併例と比較しても ICIs は同様の効果が期待できるため、リスクベネフィットを考慮して投与を検討すべきと考えられる。ただし、合併する疾患のフレア（急激に症状が悪化すること）が約 4 分の 1 に認められるため、症例毎に専門医と検討することが重要である（CQ5 参照）¹⁸⁻²⁰。

循環器系検査

心電図は簡便かつ既存の心疾患のスクリーニングにおいて有用であり、またベースラインを測定しておくことは、心筋炎・心膜炎などの疾患を疑った場合に比較対象として必須となるために実施が勧められる。トロポニン I/T 定量検査は、心電図や CK よりも速やか、かつ鋭敏に心筋の損傷を感知できる血清のバイオマーカーである。トロポニン I と T はともに心筋を構成する蛋白質で、心筋梗塞発症時にはトロポニン I の方が超急性期に感度が高く、トロポニン T の変化の方がやや遅延すると報告されている。また、トロポニン T は溶血の影響を受ける一方、トロポニン I は溶血の影響を受けにくい。トロポニン I/T は腎排泄のため、腎機能低下例では高値となる。心筋炎のスクリーニングにトロポニン検査を用いる場合には、ベースラインの数値を測定しておくことが勧められる。BNP は心不全の早期診断、治療の指標として有用な血清バイオマーカー

ーとして知られている。心不全診断に用いられるカットオフは BNP 35pg/mL、NT-proBNP 125pg/mL 以上とされており、このような症例では心エコーの実施が勧められる。

専門医からのコメント

心臓病の既往や併存が、IO 製剤による心臓 irAE 発症のリスク因子であるかどうかについては議論が分かれるところである。しかし、心臓病の既往や併存がある患者に心臓 irAE が発症した場合に、より重篤化する可能性があり、IO 製剤を開始する前の循環器系検査により、患者の心臓の状態を把握しておくことは重要である。心電図は心疾患のスクリーニングに最も適した検査であり、必須の検査である。また、トロポニン I/T や心電図は心筋炎に対して感度がよく、BNP や NT-proBNP は心不全状態を鋭敏に反映する良い指標であるが、患者の年齢や状態によっては IO 製剤投与前から異常を呈している場合がある。IO 製剤による AE と判断するためにはベースライン値と比較して有意な変化が生じているかを検討する必要がある、ベースラインの測定は必要である。また、ベースラインの検査で異常がある患者は、心エコー図検査の実施や循環器専門医へのコンサルテーションなどを通して、原因を精査する必要がある。

国立がん研究センター東病院 循環器科 田尻 和子医師

CQ5：特殊な背景（自己免疫疾患、造血器・臓器移植、免疫抑制薬使用など）を有する患者へのIO 製剤の投与について注意すべき点はなにか？

	Benchmark	Milestone	Capstone
特殊な背景を持つ患者へのIO 治療の適応について			
・IO 治療が悪影響を及ぼす、もしくはIO 治療に影響を与える患者背景の情報を入手、整理したうえで、IO 治療の適応を検討する。	○		
・必要に応じて専門医との連携を取る。専門医との連携が難しい施設は、がん診療連携拠点病院を始めとした適切な施設に患者の治療を依頼することを検討する。	○		
・入手した情報を医療スタッフ間で共有し、必要に応じて専門医と連携したうえでIO 治療の適応について多職種で協議する。		○	
・専門医と連携しつつ自施設の経験も踏まえて適切に対処できる。			○
その他			
・使用されているステロイド/免疫抑制薬の薬剤名、用量、使用期間などは関連するスタッフがすみやかに把握できるように、電子カルテなどの記載を工夫する。	○		
・経験が少ない、または専門医が常勤していない施設から患者を受け入れる、または病病連携のうえで患者に不利益のないような治療を提供する。			○

注）用語の定義：ここでは『自己免疫疾患』を、広義の自己免疫疾患として、獲得免疫の異常である自己免疫疾患と、自然免疫の異常である自己炎症症候群の双方を含むものとする。

ポイント

自己免疫疾患合併や臓器移植既往、免疫抑制薬を使用している患者におけるIO 治療の適応判断は、関連専門医（膠原病内科、血液内科等）との連携、アドバイスのうえで実施されることが望ましい。関連専門医も含む多職種連携が難しい施設では、Capstone が達成できる施設との連携（病病連携）のうえで治療に当たる必要がある。

解説

自己免疫疾患、造血器・臓器移植、免疫抑制薬使用などの背景因子は、irAE の発現リスク増強や治療効果の減弱など、IO 治療に影響を与える可能性がある

（表1）³。その一方で、自己免疫疾患を有する患者に対しても、通常の患者と同等の生存期間が期待できるとの報告があり、これらの症例背景を理由として、十分な評価や検討もなく、IO 治療を避けることは患者にとって不利益となる可能性がある。これら特殊な背景を有する患者への IO 製剤適正使用のためには、まず綿密な情報収集が必要である（Benchmark）。そして、得られた情報は医療スタッフ間で共有し、多職種間で協議を重ねたうえで IO 製剤投与の適否について判断することが重要である。（Milestone）。

自己免疫疾患併存症例では、IO 治療による治療効果も期待される一方で、irAE 発症リスクが上昇する可能性がある²¹。IO 治療開始にあたっては、原疾患の活動性や重症度、免疫抑制治療の投与状況などを確認する必要がある（表2）。自己免疫疾患併存例ではステロイドを含む多種多様な免疫抑制薬が使用される。各種ガイドラインにおいて、プレドニゾロン換算 10mg/日以下が IO 製剤適用の目安とされており^{13,22}、使用薬剤・投与量・継続期間などの情報は正確に把握し、電子カルテに記載するなどして、関連するスタッフには確実に情報共有する必要がある（Benchmark）。免疫抑制治療も多様化している昨今、自己免疫疾患併存例における irAE マネジメントに関する指針²³などを参考に、自己免疫疾患とがん領域の横断的アプローチを実現するために自己免疫疾患を診療する専門医との連携が望ましい。特殊な背景を有する患者は比較的稀であり、多くの施設が専門医との連携をとりつつ経験を重ねていくことは困難である。専門医との綿密な連携が可能で、自施設における経験も豊富な施設は、周囲施設からそのような患者を受け入れたり、または周囲施設における治療がスムーズに進むようにアドバイスを送ったりできる連携体制を構築する事が望ましい（Capstone）。

表 1 IO 治療で慎重な対応を要する症例背景³

症例背景	留意事項
自己免疫疾患	- 自己免疫疾患合併がん患者における IO 治療では、ある一定の頻度で何らかの免疫毒性（原病の再燃、新規 irAE）の出現を認める²³。 - 特にリウマチ性疾患の IO 治療導入後の再燃率が高く、関節炎やリウマチ性筋痛は高頻度であるが、大部分は低グレードである²⁴。 - 抗核抗体やリウマチ因子の測定意義は明確ではないが、いずれかの自己抗体が陽性であった場合は irAE 頻度が上昇する可能性がある²⁵。

間質性肺疾患	・既存の間質性肺疾患（または間質影）は irAE 肺臓炎の危険因子とされる²⁶。 ・特に蜂巣肺を有する症例では致死的な肺毒性の頻度が高く、禁忌と考えられる²⁷。 ・間質性肺疾患/間質影の判断は呼吸器専門医を含む多職種チームとの協議のうえで行うことが望ましい。
臓器移植後	・再発難治ホジキンリンパ腫で同種移植後症例を対象とした調査において、ニボルマブ投与後に GVHD を発症した全例が急性 GVHD の既往歴を有していた²⁸。 ・移植からニボルマブ投与までの期間が短いことも GVHD 発症リスクと報告されており、臓器移植後の症例における IO 治療は有効性、安全性の観点からも特に注意が必要である。
結核合併・既往	・IO 治療中の結核再活性化症例が報告されている²⁹。 ・家族に結核の既往がある、胸部 CT で結核の既往を疑う肺尖部の陳旧性炎症陰影がある、等の場合には IO 治療開始前の結核スクリーニング（T-SPOT ほか）を積極的に検討し、必要に応じて抗結核治療を行う³⁰。

表2 自己免疫疾患併存例における IO 治療適用の注意点²⁾

	投与を許容できる	投与を回避すべき
疾患	・自己免疫疾患の活動性により生命を脅かされることがない。 ・活動性が低い。	・生命を脅かす自己免疫疾患である。 ・自己免疫性神経および神経筋疾患である。（例：重症筋無力症） ・原疾患の活動性が制御できていない。
治療	・免疫抑制治療が最低限である。	・強力な免疫抑制治療を必要とする状態である。
備考	・自己免疫疾患の治療について、適切なタイミングで専門医へのコンサルトが可能である。 ・原疾患の再燃、増悪の可能性および新規 irAE 出現の可能性に関する患者の理解と協力が得られる。	・原疾患再燃による重症化リスクが大きいと評価されている。 ・重症化した場合に対処が困難である。

自己免疫疾患併存例に対する IO 治療に関する補足

- 自己免疫疾患併存例では irAE 発症までの期間が短い傾向があるとされている¹⁹。炎症性腸疾患のような自己免疫疾患の場合、消化器系 irAE の発症率や重篤度が高まるといった報告もあり³¹、疾患別の配慮は必要である。
- リウマチ性疾患併存例における IO 治療適用に関する報告は比較的多い。IO 適用に関しては、原則リウマチ専門医との協議が不可欠である。
- 自己免疫疾患の治療目的に副腎皮質ステロイド内服中の場合などは、PSL 換算で 7.5 mg/日以上、3 週間以上の使用では副腎機能を有意に抑制するとされ³²、ACTH やコルチゾール値の解釈を困難にする。ステロイドの処方状況を把握した上で、検査値を正しく判断することが重要である。

CQ6 IO 製剤使用開始時に患者に伝えるべき情報と患者理解度を上げるための工夫は何か？^{9,33-40}

	Benchmark	Milestone	Capstone
患者に伝えるべき情報を網羅した情報提供書を整える。 ・IO 製剤説明書（製薬会社が作成したパンフレットを活用） ・セルフケアモニタリングシート（提供資料2） ・IO 製剤使用に関するカード（提供資料3） ・受診が必要な症状（提供資料4）	○		
医師、薬剤師、看護師が連携をとり、専門領域に合わせてそれぞれが患者説明を実施する。		○	
irAE の継続的な患者教育を実施し、定期的に確認度チェックを行い、患者の理解度の確認と理解の定着を図る。			○

ポイント

IO 治療はその有効性のみならず有害事象対策についても十分に理解した上で治療に臨んで頂くことが求められる。外来で実施、管理されることが多い IO 治療ではセルフマネジメントが重要であり、治療前に適切な情報提供を行うことがスムーズな IO 治療開始と継続には重要である。

解説

IO 製剤使用開始時に患者へ伝えるべき事項は多岐に渡り、医療スタッフがもれなく説明でき、また患者が十分理解できるような説明資材を整えることが重要である（Benchmark）。患者に伝えるべき情報は下記のポイント解説を参照されたい。患者の十分な理解を得るためには、医師による治療の説明のほか、薬剤師による治療薬や irAE とその対策に対する説明、看護師によるセルフケアや生活支援の説明などそれぞれが専門分野を中心に患者にアプローチすることで患者の理解度の向上を後押しすることが期待できる（Milestone）。開始時の説明のみならず繰り返し理解度を確認し補足の説明を行うことが患者の理解の定着のためには有用と考えられる。理解度を定期的に確認し、継続した患者介入を行うための体制作りが望まれる（Capstone）。

IO 製剤に関連する説明

説明のポイント

- ・具体的な治療スケジュールについての情報を提供する。

- 複合免疫療法に関しては、IO 製剤と併用する抗がん薬とその有害事象についても情報提供する。
- 受診が必要な irAE の症状について説明し理解を得る（提供資料4）。
- irAE の自覚症状を患者や家族に十分に理解してもらい、気づく症状があれば病院に連絡するように説明する。
- IO 製剤の投与開始から IO 製剤投与中止後も irAE が発症する可能性があることについて理解を得る。

セルフケアモニタリングシート

説明のポイント

- セルフケアモニタリングシートを記入する必要性の理解を得る。（患者と記入できるタイミングなど相談しながら説明を行っていく。）
- IO 製剤導入前の患者の病状や身体症状、前治療歴、既往歴、日常生活動作、精神状態を評価した上で、心身と生活のベースラインについて患者と医療者が共通認識を持つ。
- 患者にベースラインを強調して認識してもらうことで、いつもと体調が異なることに気付ける様に指導する。
- 日誌の中の症状についてどのような場合に病院に連絡するべきか明確に示し説明する（提供資料4）。
- 患者（家族含む）自身が異常を発見して病院へ連絡する行動までの理解度を確認し、必要に応じて補足する。

IO 製剤使用に関するカード

説明のポイント

- irAE の早期診断と治療開始するために IO 製剤の使用を伝えることが重要であることを伝える。
- 保険薬局や他の医療機関への受診、転院先医療機関には IO 治療を行っている旨のカードを必ず提示する様に伝える
- IO 製剤投与終了後にも irAE の発生の可能性があることを伝え、カードの提示を繰り返し説明する。

CQ7 : IO 治療への患者の意思決定、療養環境の支援等に必要な患者情報の収集、看護師による支援体制で取り組むべきことはなにか？

	Benchmark	Milestone	Capstone
患者支援体制に必要な情報の収集と支援			
・患者の意思決定に関わるキーパーソンを確認する。	○		
・療養環境と受診方法について、サポート体制を確認する。	○		
・患者・家族の治療への理解度(目的・方法・スケジュール・副作用・治療費)を確認し、必要に応じて多職種で補足説明を行う。	○		
・医師からの治療説明時に看護師が同席し、患者・家族の反応や言動を観察するとともに、治療や生活へ不安・疑問に対して支援を行う。		○	
・患者・家族に就労や経済状況、サポート体制について確認し、メディカルソーシャルワーカー(MSW)と情報を共有するとともに必要に応じて介入を依頼する。		○	
・医師からの説明時にがん領域の専門/認定看護師が同席し、SDM (Shared Decision Making : 共同意思決定) を支援する。			○
・長期にわたる治療の中で関わりを持ち続け、必要に応じて介入することで診断から治療、ターミナルケア、そしてグリーフケアまで一貫した支援を行う。			○
患者支援に必要な説明			
・MSW と連携し、医療費助成についての説明を行う。	○		

ポイント

患者の意思決定においては、患者の病状・治療への理解度を把握して必要に応じて多職種が支援することで、患者にとってよりよい治療に導くことが重要である。また、適切な情報収集（キーパーソンの有無、療養環境、受診方法など）を行い、それに基づき、適切な職種やサービスの介入を促すことで、安心安全な IO 治療を出来る環境を整えることも必要である。

解説

医療の進歩により、高齢がん患者の増加などがん薬物療法を受ける患者の社会的背景は多種多様化している³³。そのような中でも医療者は、患者が情報を

正しく理解したうえでの意思決定や、長期間にわたる治療と療養生活の両立を支援する必要がある、治療のみならず生活を支えるための情報提供も必要である(Benchmark)。IO 治療は細胞傷害性抗がん薬を用いたがん薬物療法と異なり、身体機能障害や容姿の変化を来すような有害事象の頻度は少ないものの、生涯にわたるホルモン補充が必要となる irAE や稀ながら致死的になる irAE のリスクを孕んでいる。irAE は発症時期が予測困難であり、軽微な症状であっても短期間で重症化する場合もある。重症化を予防するためにはセルフチェックによる異常の早期発見と受診行動が重要になるため、患者だけでなくサポート体制と受診状況を確認し、irAE の重症化の予防に備えておくための支援が重要となる(Benchmark)。

医師から患者に重要な説明を行う際には、看護師が同席し患者・家族の反応を観察し、治療に関する説明の理解度を把握して補足する、などの介入を行うことで治療や療養生活に対する不安軽減が期待できる (Milestone)。看護師が把握しておくべき事項については表 4 を参照されたい。また、長期的な治療効果が IO 治療の魅力である一方、高額な治療費を長期にわたり負担する必要があるなど生活への影響も大きい。必要に応じて、MSW などの専門職種の介入を促すことも重要である。

がん患者はがんの診断時だけでなく、再発や進行を診断された時など様々な心理的動揺のなかで、命の危機回避と生活の質を天秤にかけた意思決定を迫られ続ける。日々変化する治療経過の中では、不安や葛藤を抱えやすく精神的支援や社会的役割遂行継続を考慮した継続的な支援が重要となる。現在、患者と専門職間の意思決定やアドバンス・ケア・プランニング (ACP) における意思決定の方法として、シェアード・ディシジョンメイキング (SDM: Shared Decision Making: 共同意思決定) が提唱されている。SDM は、患者の自律性を尊重し、信頼関係を築きながら医療の質を向上させることを目的としており、患者が自身の価値観や好みやライフスタイルに基づいて、医療選択肢について理解し、その中から最適な選択をすることを支援する方法である。緩和ケア研修を受けたがん領域の専門/認定看護師が医師の治療方針の説明に同席し、医師・患者と共に治療方針を検討することで、より患者が情報を正しく理解し、患者の価値観や意向にそった意思決定と療養支援を行うことが可能となる (Capstone)。また、長期にわたる治療のなかでは、診断時や治療変更時の意思決定支援のみならず、ライフイベントにおける精神的支援、ターミナルケアにおける悲観、怒りの対応、そしてグリーフケアに至るまで多職種で継続的に関わり続けることが望ましい。

表 4 治療開始前に医療スタッフが把握しておくことが望ましいこと
 患者や家族の認知機能・価値観や治療への考えなどを情報収集し、多職種で共有する。また治療室や病棟とも共有できるようにしておくことが望ましい。

①	認知機能・セルフケア能力
②	疾患・病状の理解度と受け止め
③	治療の理解（目的・方法・スケジュール・副作用・治療費）
④	治療への意欲、思い
⑤	療養生活や受診に関するサポート体制、意思決定時のキーパーソン
⑥	価値観や生活上大切にしたいこと

CQ8：IO 製剤投与中、投与中止後の特殊検査項目は何か？

	必須	実施を推奨	施設の状況、 または患者の状況で 実施を検討
内分泌系検査			
随時血糖	○	-	-
HbA1c	-	-	○
TSH	○	-	-
fT4	○	-	-
fT3	-	-	○
随時コルチゾール ^{*1}	-	○	-
随時 ACTH ^{*1}	-	-	○
呼吸器系検査			
SpO ₂	○	-	-
胸部 X 線	○	-	-
胸部 CT	-	○	-
KL-6/SP-D	-	-	○
循環器系検査			
心電図	-	-	○
トロポニン T/I 定量	-	○	-
BNP	-	-	○
骨格筋系検査			
CK	○	-	-
CK-MB	-	-	○
尿検査	○	-	-
尿沈渣	-	-	○

ポイント

IO 製剤の投与中は、治療継続可否を判断するための検査（血算、一般生化学）に加えて、irAE の早期発見を目的とした検査を行う。これらの検査は、各施設の状況に応じて、あらかじめ検査セットとして整備しておくことが推奨される。血算や一般生化学以外の検査については、原則として月 1 回程度実施が目安と考えられるが、地域ごとの保険査定の状況や運用基準を考慮し、施設毎に適切な実施頻度を検討する事が望ましい。また、投与を中止した後も、免疫反応が持続することで irAE が後から発現するケースがあるため、中止後も 6 か月程度は irAE を意識したフォローアップを継続することが望まれる。

内分泌系検査について

HbA1c は直近 1～3 ヶ月の血糖値を反映する検査値であり、直前の高血糖の検出には不向きであり、HbA1c が正常であることは劇症 1 型糖尿病の発症を否定できない。急激に発症し、ケトosis にいたる劇症 1 型糖尿病の検出には HbA1c ではなく、随時血糖と尿糖によりスクリーニングすることが勧められる。尿糖テストテープによる自己尿糖測定は、糖尿病非合併例では比較的簡易かつ安価な高血糖のスクリーニング法であるが、自費での対応となるので、各施設、各症例の状況に応じて活用すると良い。糖尿病合併例、心不全合併例で SGLT2 阻害薬を用いられている症例では、常に尿糖が陽性となるため、注意が必要である。劇症 1 型糖尿病では数日でインスリン分泌が枯渇するため、早急なインスリン導入が必要となる。ベースラインと比較して異常な血糖上昇が見られた場合には、内分泌内科と連携し、入院の上で急激な血糖上昇とインスリン導入に備えることを検討する。

甲状腺機能障害は比較的頻度が高い irAE であり、甲状腺自己抗体陽性例では高い頻度で甲状腺機能障害が発症するため、特に注意が必要である。IO 治療における甲状腺機能障害の多くは破壊性甲状腺炎の経過をたどる。すなわち、甲状腺組織の破壊による一過性の甲状腺ホルモンの上昇に伴う甲状腺中毒症状後に甲状腺機能低下に至る。甲状腺中毒症状状態では TSH は低下し、fT3/fT4 は正常/または上昇する。動悸など、ホルモン過剰による症状が強い場合には、病状にあわせた対症療法（ β ブロッカー等）を行う。副腎皮質ステロイド薬に甲状腺の破壊を抑制する効果は証明されておらず、基本的には対症療法に留めることが勧められる。その後甲状腺ホルモンが低下すると、数週～数ヶ月かけて TSH が上昇する。甲状腺機能低下症の症状は、便秘や浮腫、体重増加など非特異的な症状であることが多く、症状にあわせたホルモン補充の開始は困難である。TSH が 10mIU/L を超えたら、症状が無くても甲状腺ホルモンの補充（レボチロキシン 25～50 μ g/日）を開始することを検討する。副腎皮質機能低下症を合併していた場合、甲状腺ホルモン補充を先行すると副腎クリーゼに波及するリスクがあるため、血中 ACTH、コルチゾールを測定する。副腎不全合併例ではヒドロコルチゾン投与後に甲状腺ホルモン補充を行う。IO 治療に伴う甲状腺機能低下症はほぼ不可逆と考えられており、長期的/永続的なホルモン補充が必要となることについては説明しておく必要がある。

IO 治療による下垂体機能低下症・続発性副腎皮質機能低下症は、甲状腺機能障害の次に頻度の高い内分泌 irAE である。対して、原発性副腎皮質機能低下症は稀である。いずれも、倦怠感や感冒様症状などががん患者においては日常的に認める症状がメインであり、発見が極めて難しく放置すると重篤、致死的になりうる irAE であり、通常時から意識して管理する必要がある。スクリーニングにはコルチゾールが用いられるが、コルチゾールは日内変動があり、早朝（4.5～21.1 $\mu\text{g/dl}$ ）と随時で正常値が異なることには注意が必要である。外来におけるがん診療において、早朝安静臥床時採血をスクリーニングで用いることは極めて困難であり、随時コルチゾール値の変動で検出する工夫が必要である。また、脳転移やがん疼痛管理のために副腎皮質ステロイド薬を定期的に内服している場合には、内因性のコルチゾールは分泌されないため、注意が必要である。コルチゾールの定期検査については、随時値の評価が難しいこと、保険査定のリスクがあることなどから施設や地域の状況に合わせて定期検査の実施を検討頂きたい。副腎皮質機能低下症を疑ったが確定が得られない場合（コルチゾールの結果がすぐに得られない場合、コルチゾール値の低下が疑われるが、確定するには不十分な数値の場合等）には、ヒドロコルチゾン 15-20mg 内服を処方し、甲状腺機能低下症と同様、IO 治療による副腎皮質機能低下症はほぼ不可逆と考えられており、長期的/永続的なホルモン補充が必要となることについては説明し、自己判断で治療を中断しないように指導する必要がある。

専門医からのコメント

甲状腺機能とその関連検査

甲状腺中毒症の鑑別において fT3/fT4 比が有用であり、TSH、fT4 とともに fT3 も測定することを推奨する。甲状腺自己抗体陽性例では irAE 甲状腺機能障害の発症リスクがより高くなるものの、自己抗体陰性例でも同 irAE の発症率は低くないことから、自己抗体の陽性/陰性にかかわらず甲状腺機能の定期モニタリングは重要である。

下垂体/副腎皮質機能検査

ACTH、コルチゾール値の正確な評価のためには早朝安静採血が望ましいが、IO 治療中の症例全例で早朝安静採血での定期モニタリングを行うのは現実的でない。随時採血のコルチゾール値で副腎皮質機能低下症を疑うときは、内分泌専門医との連携が必要である。速やかに専門医と連携することが困難な場合にはヒドロコルチゾンなどのステロイド補償を検討し、診断確定やステロイド補償の継続要否について後日内分泌専門医の判断を仰ぐことが望ましい。

静岡県立静岡がんセンター 内分泌・代謝内科 大川 雄太医師

呼吸器系検査について

SpO₂、胸部 X 線は比較的簡便に薬剤性肺障害を検出可能な検査であり、SpO₂は毎回、胸部 X 線は月 1 回程度の定期的なチェックが望まれる。SpO₂がベースラインよりも明らかに低下している場合には、胸部 X 線では検出出来ないすりガラス影による肺障害の発症を考慮して胸部 CT の実施を行い、呼吸器内科専門医へのコンサルトを検討する。KL-6 などの血清バイオマーカーは薬剤性肺障害の検出には不向きな検査であり、定期的な測定は推奨されず、疑った場合の検査に留めるべきである。

循環器系検査について

心筋炎の検査には心電図（ECG）、トロポニン T/I 定量検査、心エコー（UCG）、BNP/NT-proBNP が用いられるが、トロポニン検査が最も心筋炎の際に上昇する頻度が高く、スクリーニングには適している⁴¹。CK、CK-MB に関しては、運動などによる骨格筋のダメージの影響などを受けやすく、心筋炎のスクリーニング検査としては注意が必要である。心筋炎の発症は 90 日以内がほとんどであり^{42,43}、欧州心臓学会（ESC）から 2022 年に発出されたガイドラインにおいては、4 サイクル目まではスクリーニング検査として ECG とトロポニン T/I 定量検査の各サイクル毎の実施が勧められている⁴³。実際の運用においては地域の状況にあわせて各施設で実施の可否を検討することが望ましい。確定診断や鑑別診断には UCG のほか、心臓 MRI、心臓カテーテル検査、心筋生検などが必要であり、循環器専門医との連携が必須である。

専門医からのコメント

心筋炎のスクリーニングには感度の高い心電図やトロポニン I/T 定量検査が推奨されるが、心筋炎によらない心不全を発症することもあり、BNP も心臓の状態を把握するためにはすぐれた指標である。これらの検査がベースラインと比較して有意な変化がなく、患者が特に胸部症状を訴えていなければ、重篤な心疾患の存在は否定できる。スクリーニングとして各サイクル毎に検査を実施することは費用対効果の面からも、強く推奨するものではない。しかし、心臓 irAE を疑った時や否定したい時、他の irAE が出現した時などに積極的にこれらの検査を実施することにより、何らかの心臓 irAE が存在しているかどうかを判断することができる。これらの検査に異常があれば、速やかに循環器専門医と連携し、精査を進める必要がある。

国立がん研究センター東病院 循環器科 田尻 和子医師

表5（参考） 各種 irAE を疑った場合に実施が提案される検査

irAE	血算/一般生化学/CRP のほか、 実施を検討する血液検査	実施を検討する尿検査、培養検査、 画像検査等
肺障害	KL-6、SP-D、 β D グルカン、 アスペルギルス抗原検査、 CMV 抗原検査等	SpO ₂ 、胸部 X 線、HRCT、気管支 肺胞洗浄検査、COVID-19 抗原 /PCR 検査、インフルエンザ抗原検 査等
大腸炎	-	腹部骨盤腔造影 CT、便培養、CD ト キシン、大腸内視鏡検査等
肝障害 ¹¹	免疫グロブリン検査、 HBV/HCV 関連検査、抗核抗 体、抗ミトコンドリア M2 抗体 等	腹部エコー検査、腹部骨盤腔 CT、 肝生検等
腎障害	-	尿沈渣、腹部エコー検査（腎萎縮の 有無、腎後性腎障害の鑑別）、腎生検 等
血糖上昇	アミラーゼ、リパーゼ、 HbA1c、動脈血液ガス分析、 抗 GAD 抗体等	尿検査、尿中 C ペプチド等
神経・筋障害	CK、アルドラーゼ、抗 AchR 抗体、抗横紋筋抗体、等	造影脳 MRI、尿中ミオグロビン、髄 液検査、筋電図、筋生検等
心筋傷害	トロポニン T/I 定量検査、CK- MB、BNP/NT-proBNP 等	ECG、UCG、心臓 MRI、心臓カテ ーテル検査、心筋生検等
甲状腺機能障害	TSH、fT4、ACTH、コルチゾ ール	甲状腺エコー等
下垂体機能障害/ 副腎機能障害	ACTH、コルチゾール	下垂体 MRI 等

CQ9：患者がセルフモニタリングを継続して実施するために多職種で取り組むべきことはなにか？^{9,44,45}

	Benchmark	Milestone	Capstone
患者がセルフモニタリングの必要性を理解し、記録するための資材（提供資料 2）を活用できるように、共通認識を持った医療スタッフが患者へ説明できるような体制を整備する。	○		
患者が行ったセルフモニタリング内容を医師にフィードバックするしくみを整える。	○		
患者のセルフモニタリングの内容をアセスメントし、多職種の視点で irAE のスクリーニングを行い適切な診療と治療に繋げる体制を整える。		○	
患者がセルフモニタリングを実施できない/継続できない等の状況にあった場合に適切な介入が出来るようなシステムを構築する。		○	
イープロ（electronic Patient Reported Outcome：ePRO）などを活用し、より効率的、かつリアルタイムに患者と医療スタッフとの密な連携をとれるような体制を目指す。			○
IO 治療終了後の転院、在宅療養等の状況においてもセルフモニタリングを継続し、irAE のリスクについて他医療機関に伝えることが出来るように指導する。			○

ポイント

外来で実施、管理されることが多い IO 治療において、irAE の早期発見をするためにはセルフモニタリングが重要と考えられる。患者の理解度や療養環境を評価して、適切な介入を行う事が求められる。

解説

IO 治療を行うにあたっては、患者のセルフモニタリングが irAE の早期発見に繋がることについて、患者と周囲の医療者スタッフが理解し、実践していくことが重要である（Benchmark）。IO 治療の主たる場所は在宅を含めた外来診療であり、入院中のように医療者が常に近くに存在する状況ではないため、患者及び家族や周囲の人々が自分自身で日常生活の症状の変化に気がつき、適切なタイミングで医療機関へ連絡できることが、安全な IO 治療を実施するためのひとつの条件となる。患者がセルフモニタリングを理解し、実践するためには、指導する側が共通認識を持ち、施設内において一定のルールを守り指導を行っていくことが重要である（Benchmark）。そのためにはセルフモニタリング結果を記録するための資材の統一化や指導方法の周知などの体制作りが必要

となる。また、セルフモニタリング結果をirAEの早期発見に繋げるためには、医師への適切なフィードバックが欠かせないため、施設の事情に合わせた効率的なフィードバック方法のしくみが必要である。

セルフモニタリングの主たる目的はirAEの早期発見と重症化予防に繋げることである。セルフモニタリングの結果を多職種の見点でアセスメントすることで、医師のみならず、看護師、薬剤師によるirAE発見に繋げることが出来るような体制整備が望ましい（Milestone）。

患者は様々な理由でセルフモニタリングが実施出来ない状況が起こりうる。IO治療の経過が長かったり、病態が落ち着いていたりする状況下では、セルフモニタリングを省いてしまうこともある。また、家族が病気になったりなどの理由でセルフモニタリングを行うエフォートが割けない、など様々な理由が考えられる。このような場合は、多職種でその要因を議論して支援方法を検討し、患者の状況に合わせた支援行動を実践する。この場合、多職種間の言動の違いが患者のセルフモニタリング実施の失敗に繋がる恐れがあるため、多職種間で情報を共有し、一貫した指導を行うことが必要である（Milestone）。

近年、スマートフォンなどを用いたイープロ（electronic Patient Reported Outcome：ePRO）を活用したirAEの早期発見などが試みられている。患者の情報をリアルタイムにとらえ、医療スタッフとの連携を仲介することで、irAEの早期発見に寄与できる可能性が示唆されている。これらデジタルデバイスを用いたirAE管理が、我が国の医療体制において有用かどうかについてのエビデンスはまだ乏しく、新たなデバイス、知見を活用した試みを続ける必要がある（Capstone）。

また、IO治療終了後に転院や在宅療養に移行した場合にもセルフモニタリングを継続し、担当医療機関に患者や家族が過去のIO治療歴や経験したirAEについて適切に伝えられることで、長期的なirAE管理が可能となる。

CQ10：irAE の治療で使用する薬剤を安全に使用するために整えておくべき事項は何か？（適応外使用も踏まえて）

	Benchmark	Milestone	Capstone
患者治療体制			
・ irAE に関する最新の情報を収集し、ガイドラインなどを参考に治療薬の適正使用を実践する。	○		
・ 患者に対して、irAE 治療薬の必要性、用法用量、副作用、注意点などを正しく情報提供する。（説明書（案）提供）	○		
・ ステロイドをはじめとした免疫抑制薬の治療管理中は、その副作用対策に留意し、必要に応じて医師に対し処方提案を行う。	○		
・ 施設の機能に応じ、標準的な irAE マネジメントフローなどを策定し運用する。		○	
・ 治療計画を多職種で共有し、処方漏れなどのないよう継続的に監視するとともに、アドヒアランス維持のため患者教育を徹底する。		○	
・ irAE 治療における適応外使用に関する情報を集積する。			○
環境整備			
・ irAE 治療に使用する薬剤で、院内の採用薬品ではないものや在庫を確保していない薬剤なども滞りなく使用できる様に整備する。	○		
・ 主に適応外使用に該当する使用頻度の少ない irAE 治療薬について、在庫確保や流通の整備について予め検討する。		○	
・ 適応外となる irAE 治療薬の使用に関しては、院内の然るべき委員会の審議を諮るなどの対応を講ずる。		○	
・ 症例経験や新たな知見については、積極的に情報発信する。			○

ポイント

irAE の治療の中心は副腎皮質ステロイド薬であるが、治療抵抗例などでは免疫抑制薬治療が必要となるケースも少なくない。ガイドライン等では推奨される治療であるものの、未だエビデンスは乏しく、多くの薬剤は適応外使用の範疇で使用せざるを得ない。irAE 治療に関わる薬剤師は、これら免疫抑制治療

を安全に使用するために、副作用対策を含めたサポートを実践する必要がある。

解説

irAE を発症した場合には、IO 製剤の延期・休止とともに、副腎皮質ステロイド薬（以下ステロイド）を中心とした免疫抑制治療、欠失したホルモンの補充療法を検討する必要がある。免疫抑制治療ではプレドニゾロン（以下 PSL）やメチルプレドニゾロン（以下 mPSL）が主に選択される。ホルモン補充では、甲状腺機能低下症でレボチロキシン、副腎機能低下症でヒドロコルチゾン、1 型糖尿病でインスリンが用いられる。薬剤師は各種薬剤が滞りなく使用できるよう、irAE 治療に使用する可能性のある薬剤を抽出し、整備しておく必要がある（Benchmark）。

ステロイド治療は一般的に、Grade2 であれば IO 製剤休薬で経過観察し改善の有無を確認、改善なければ PSL 換算で 0.5～1.0mg/kg の治療導入を、Grade3 以上の場合は IO 製剤休薬の上で PSL 換算 1.0～2.0mg/kg の治療導入を検討する。irAE の治療を意図するステロイドの漸減期間は少なくとも 4～6 週を要する（もしくは 8 週以上かける場合もある）^{9,13}。各 irAE における基本的管理については表 1 にまとめたが、詳細については最新のガイドラインなどを参考としていただきたい（Benchmark）。

ステロイド治療中はその副作用対策に十分注意する必要があり、感染症には特段の配慮が必要である。PSL 換算 20mg/日以上、4 週以上（ニューモシスチス肺炎の場合）の長期投与が必要となる場合、感染対策として ST 合剤などの予防投与を行う¹³。その他、消化管障害、骨粗鬆症などについても、ハイリスクな症例においては副作用に対する予防措置について、必要に応じて医師に処方提案を行うような体制作りが必要である（表 2）（Benchmark）。施設全体としての irAE 治療のクオリティを維持するためには、施設の機能に応じた標準的な irAE マネジメントフローなどを策定し、院内のコンセンサスを得た上で運用することが望ましい（Milestone）。これを医師のみならず薬剤師、看護師が正しく理解し、irAE に対する治療計画を共有し、処方漏れなどのないよう継続的に監視するとともに、アドヒアランスを維持するために患者教育を徹底することが重要である（Milestone）。

表 1 臓器別の irAE 基本的管理⁹

irAE	CTCAE Grade			
	1	2	3	4
肺障害	休止	休止/中止 PSL 1-2mg/kg/日 抗菌薬予防投与検討 48-72hr で判定	中止 mPSL 1-2mg/kg/日 日和見感染に対して抗菌薬予防投与 <u>48hr</u> で判定	
腸炎	継続	休止 3日<持続 PSL 0.5-1mg/kg/日 3-5日で判定	休止/中止	中止
			PSL 1-2mg/kg/日 3日以内に改善しない場合はインフリキシマブ 5mg/kg 追加検討*	
肝障害	継続	休止 5-7日<持続 mPSL 0.5-1mg/kg/日 日和見感染に対して抗 菌薬予防投与検討	中止 mPSL 1-2mg/kg/日 3-5日で改善しない場合はミコフェノール酸モフェチル 1回 1gを 1日2回追加を検討* 日和見感染に対して抗菌薬予防投与	
皮膚 障害	継続 ステロイド外用 medium 以上	継続 ステロイド外用 strong 以上 抗アレルギー薬内服 抗ヒスタミン薬内服	休止 ステロイド外用 strong 以上 抗アレルギー薬内服 抗ヒスタミン薬内服 PSL 0.5-1mg/kg/日	休止 ステロイド外用 strong 以上 抗アレルギー薬内服 抗ヒスタミン薬内服 PSL 0.5-1(2)mg/kg/日 必要に応じて下記を検討 ステロイドパルス療法・免疫グ ロブリン大量静注療法・抗菌 薬・補液等
腎障害	継続	中止 PSL 0.5-1mg/kg/日		中止 PSL 1-2mg/kg/日
神経・ 筋障害	継続	休止 PSL 0.5-1mg/kg/日	中止 PSL 1-2mg/kg/日	
関節炎	継続 アセトアミノフェン NSAIDs	休止 対症療法 PSL ≤ 10mg	中止 PSL 0.5-1mg/kg/日	
心筋炎	**	中止 ステロイドパルス療法（mPSL 500-1000mg/日、3-5日間		
眼障害	継続	休止 ステロイド点眼薬	中止 ステロイド点眼薬 PSL 1-2mg/kg/日または mPSL 0.8~1.6mg/kg/日	
副腎機 能低下	休止/精査 必要に応じ HC 10~20mg/日		休止/精査 HC 15~30mg/日（適宜増減）	休止/精査（副腎クリーゼ） ACTH、コルチゾール採血後 直ちに 100~200mg/日 HC （持続静注 or 4分割 6hr 毎）

			心機能監視下 生食 1000mL/hr
甲状腺 中毒症	継続	休止 動悸・振戦などあれば β遮断薬投与	休止 β遮断薬投与 甲状腺クリーゼの場合、ICUにて集学的治療
甲状腺 機能低 下症	TSH<10・IU/mL 継続	TSH≥10・IU/mL 休止 L-T4 25~50μg/日	休止 粘液水腫性昏睡の場合、集学的治療

PSL: プレドニゾロン、mPSL: メチルプレドニゾロン、HC: ヒドロコルチゾン、L-T4: レボチロキシン

* 保険適用外

** 症状や症候を伴わず、心筋トロポニンの上昇や心電図などの軽微な異常を認めるのみで、irAE 心筋炎の診断基準を満たさない場合には、循環器医を含む多職種での協議の上、対処について検討すること。必要とされる検査など、注意深くモニタリングを継続すること。

表2 ステロイド使用中の注意事項と対策¹³

注意事項	注意すべき対象	予防対策
ニューモシスチス肺炎	PSL 換算 20mg/日≦、4 週以上	ST 合剤、アトバコン
消化器潰瘍	NSAIDs、抗凝固薬の併用	PPI、H2 blocker など
骨粗鬆症 ⁴⁶	PSL 換算 5mg/日≦、長期間 ³⁾ (PSL 換算 30mg/日<、30 日以上では椎体骨折のリスクが高まる。)	ビタミン D、Ca 製剤など
HBV 再活性化 ⁴⁷	<u>高リスク (10%<)</u> HBs 抗原(+)/HBc 抗体(+) PSL 換算 10~20mg/日 or 20mg/日<、4 週以上 <u>中等度リスク (1~10%)</u> HBs 抗原(+)/HBc 抗体(+) PSL 換算 10mg/日>、4 週以上 HBs 抗原(-)/HBc 抗体(+) PSL 換算 10~20mg/日 or 20mg/日<、4 週以上	エンテカビルなど

80%以上の irAE はステロイド単剤で制御が可能とされている⁴⁸。適切なステロイド治療にもかかわらず治療に反応しない場合には、再度鑑別診断をおこなったうえで免疫抑制薬の導入を検討する。ステロイド不応性・難治性の症例では、各 irAE 毎にインフリキシマブやミコフェノール酸モフェチルなど他の免疫抑制薬の使用が提案されている。ガイドラインや文献で報告されるステロイド以外の選択肢については表 3 にまとめた^{9,15}。

一方、これらの免疫抑制薬による irAE 治療は適応外使用がほとんどであるため、使用に関しては院内倫理委員会などの審議による適正なルール作りが必須である (Milestone)。また、施設によっては医薬品の採用や在庫確保といった

点で対応に苦慮する可能性もあるため、薬剤師は流通の整備については予め検討すべきである。対応フローの一例を図 1 に示す（Milestone）。

これらステロイド以外の免疫抑制薬にも投与注意・禁忌症例や特異な副作用が存在する（表 4）。投与にあたっては、医師、薬剤師を含む多職種チームで事前に十分に評価し、適用後も継続的にモニタリングすることが重要である。例えば、インフリキシマブでは投与禁忌症として、1）重篤な感染症（敗血症等）の患者、2）活動性結核の患者、3）脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者、4）うっ血性心不全の患者となっている。患者の適正使用への評価をしっかりと行う必要があり、結核の鑑別検査も対象となる。

適応外使用に関する情報は未だ報告が少ない。情報の集積が重要であるが、症例経験や新たな知見については、積極的に情報発信することも重要である（Capstone）。

表 3 ステロイド以外の免疫抑制治療^{9,15}
（代表的な治療選択肢と回避すべきもの）

irAE	ステロイド以外の選択肢 （ガイドライン、文献報告）	慎重投与**もしくは禁忌
腸炎	<u>インフリキシマブ</u> 、 <u>ベドリズマブ</u> 、 <u>タクロリムス</u> 、 <u>ウステキヌマブ</u> 、 <u>トファチニブ</u>	ミコフェノール酸モフェチル、 <u>トシリズマブ</u>
肺臓炎	インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、 <u>トシリズマブ</u> 、 <u>IVIg</u> 、血漿交換	
心筋炎	ミコフェノール酸モフェチル、 <u>トシリズマブ</u> 、 <u>アバタセプト</u> 、 <u>トファチニブ</u> 、 <u>IVIg</u> 、血漿交換（ <u>インフリキシマブ</u> ）	<u>インフリキシマブ</u> ・ 中等度～重度のうっ血性心不全症例は禁忌 ・ うっ血性心不全を合併する心筋炎の場合も投与禁忌（心筋炎は心不全を合併することが多い）
肝炎	<u>ミコフェノール酸モフェチル</u> 、 <u>タクロリムス</u> 、 <u>トシリズマブ</u>	<u>インフリキシマブ</u> （禁忌）
腎炎	インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、 <u>トシリズマブ</u>	
血液*	インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、 <u>トシリズマブ</u> 、 <u>リツキシマブ</u> 、 <u>IVIg</u> 、血漿交換	
関節	<u>インフリキシマブ</u> 、 <u>トシリズマブ</u> 、 <u>トファチニブ</u>	

筋炎	インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、トシリズマブ、リツキシマブ、IVIg	
神経	インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、トシリズマブ、リツキシマブ、IVIg、 <u>血漿交換</u>	
皮膚	インフリキシマブ、トシリズマブ、リツキシマブ、ウステキヌマブ、IVIg	

*irAE-CRS を含む。

**慎重投与：禁忌ではないが慎重に使用する（もしくは使用回避が望まれる）

下線部は、ステロイドに次ぐ治療として推奨される場合がある

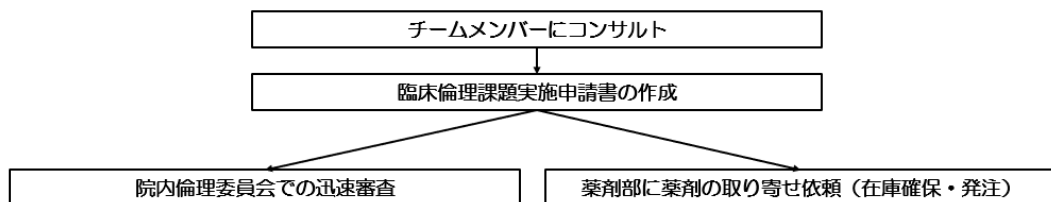
表4 ステロイド以外の免疫抑制治療の注意事項

薬剤	注意事項
免疫グロブリン大量静注療法	ショック（点滴速度に注意）、無菌性髄膜炎、急性腎障害、血栓塞栓症
インフリキシマブ	中等度～重度のうつ血性心不全症例は禁忌、感染症、活動性結核、 <u>irAE</u> 肝炎合併
アバタセプト	ICIの効果を打ち消す可能性、感染症、COPD症例
トシリズマブ	消化管穿孔のリスク、 <u>irAE</u> 腸炎合併、活動性結核
アレムツズマブ	インフュージョンリアクション、感染症、心機能障害
トファシチニブ	ICIの効果を打ち消す可能性、感染症、活動性結核、血栓塞栓症
ミコフェノール酸モフェチル	下痢、血液毒性、プロトンポンプ阻害薬併用による吸収不全
抗胸腺細胞グロブリン療法	インフュージョンリアクション、感染症

（各薬剤の添付文書および「がん免疫療法ガイドライン」⁹を参考に作成）

免疫抑制剤使用の際の注意点

- 重篤なirAEコントロールのため保険適応外の免疫抑制剤を使用する場合には以下の手順を踏む必要があります
- 手順に2-3日かかることを見越して、早めの相談をお願いします



irAE	Gr	条件	推奨・提案されている治療
肺障害	3-4	ステロイドに反応なく、48時間を超えて改善がない、又は悪化	インフリキシマブ シクロホスファミド ミコフェノール酸モフェチル 1g x2
肝障害	3-4	ステロイドに反応なく、3-5日間を超えて改善がない、又は悪化	ミコフェノール酸モフェチル 1g x2
大腸炎	3-4	ステロイドに反応なく、3日以内に改善がない、又は悪化	インフリキシマブ 5mg/kg
心筋炎	3-4	ステロイドに反応なく、改善がない、又は悪化	インフリキシマブ ミコフェノール酸モフェチル

図3 irAE 治療の適応外使用に関する対応フロー
(新潟県立がんセンター新潟病院資料より引用/改変)

・irAE 治療で使用する薬剤の患者説明に関する注意事項

irAE 標準治療であるステロイドや、副腎機能低下症等で使用されるヒドロコルチゾン（コートリル®錠）を服用されている患者には特に服薬について正しい理解を得る必要がある。また、副腎機能低下等でのコートリル錠®使用時のシックディ対応について、事前に医師と対応策を取決め、患者への理解と、症状発現時に患者自らが対応できる様に説明を行う。

ステロイド剤使用による副作用とその対策

説明のポイント

- ・副作用について丁寧に説明し理解を得る。
- ・ステロイド薬の服用の必要性について説明する。（拒薬を防ぐ）
- ・自己判断での用量調整や中止への注意喚起（irAE の悪化・再燃、耐薬症状を防ぐ）

副腎機能低下症に対するコートリル®錠の説明

説明のポイント

- ・自己判断での急な服薬中止への注意喚起（退薬症状を防ぐ）
- ・シックディ対応時のコートリル錠®の増量指示について
- ・身体的ストレス時の具体的な事例の提示

提供資料

ステロイド剤の短期・長期使用による副作用とその対策 （提供資料5）

シックディ対策（ヒドロコルチゾン） （提供資料6）

CQ11 IO 製剤使用患者に関する保険薬局との連携に必要なものは何か？

	Benchmark	Milestone	Capstone
処方応需圏内の薬局に対する IO 製剤の勉強会等を開催する。	○		
薬局薬剤師による、患者のセルフモニタリング及び患者理解度の確認、患者モニタリングを依頼する。	○		
薬局からの服薬情報提供書（トレーシングレポート）を受け入れ、その情報を院内で活用する。		○	
能動的に irAE に関連する薬局からの処方提案や検査提案を受け入れ活用する。			○

ポイント

適応疾患の拡大が続く IO 治療の次なる課題は、地域の診療所・クリニック、保険薬局との連携整備である。IO 治療に関する情報提供のみならず、服薬情報提供書を介した保険薬局との連携、能動的な処方・検査提案の試みは続けていく必要がある。

解説

投与中から投与終了後の一定期間は、患者のセルフモニタリングの継続、患者理解度の確認、医療スタッフによる患者モニタリングが必要である。IO 治療のほとんどは外来で実施されるため、患者が利用している地域の保険薬局（以下薬局）も含めたサポート体制を広げていくことが望ましい（Benchmark）。特に IO 製剤の投与が終了した後の患者フォローアップは手薄となる傾向があるため薬局を活用した地域での対応を検討していく必要がある。医療機関からのアプローチとして、処方応需圏内の薬局に対して、IO 製剤の勉強会等を開催し、薬局においても継続した患者モニタリングや患者の理解度の確認について協力を依頼し、地域を含めた患者サポート体制を構築することが求められる（Benchmark）。

薬局と医療機関の連携には薬局からの服薬情報提供書（トレーシングレポート）が用いられている。医療機関はレポートを通して薬局からの患者情報を医師やコメディカルに共有することで、外来受診日に在宅中の患者状況を十分把握した上で診療にあたることが可能となる⁴⁹（Milestone）。

更には、薬局からの情報提供のみならず、処方提案や検査提案を活用し、実際の診療に繋げるような試みも続けられている。保険薬局薬剤師は、「服薬指導

情報等提供料2」及び「特定薬剤管理指導加算2」の調剤報酬からもトレーニングレポートを介した医療機関への積極的な情報提供が期待されている。薬局において、患者の抱える課題、服薬アドヒアランス、副作用発生状況に基づいた処方検査提案などが能動的に行われ、医療機関がそれを受け入れて活用できるようなシステムが構築されることが望ましい⁵⁰（Capstone）。提案事例として「症状に応じた支持療法の提案」、「ステロイド長期投与によるニューモシスチス肺炎(PCP)予防のST合剤など感染症予防薬の提案」、「定期的な検査を必須とする検査項目の漏れ」などがある。事前に保険薬局と提案の事例共有し、積極的な提案を促していく。

CQ12 IO 製剤による治療を経験したがんサバイバーに対する、望ましいサバイバーシップ支援とは何か？

	Benchmark	Milestone	Capstone
IO 治療に関する身体的、心理的、社会的・経済的な問題に対して相談できる窓口について情報提供し、必要な症例については適切に介入する。	○		
再発の有無をフォローするとともに、ホルモン剤の長期補充療法なども実施できる体制作りを行う。	○		
がんサバイバー外来などの専門外来の設置により、総合的、かつ長期的なフォローを提供する。		○	
身体的、医療的支援のみならず日常生活・就労支援などの個別対応のために専門職種と連携を深める。		○	
専門病院と地域のプライマリ・ケアの医療者との連携を強め、効率的な長期フォローを提供できる体制を整える。			○
長期寛解例の長期フォローアップのデータなどを収集し、発信することでサバイバーシップへの理解を深めるように働きかける。			○

ポイント

IO 製剤治療の適応拡大に伴い、定期的ながん再発のチェックに加えて、irAE による内分泌障害に対する恒久的なホルモン補充療法や、二次がんのリスクも考慮したフォローアップなどが必要ながんサバイバーの増加が見込まれている。そのため、専門病院と地域の病院・クリニックとの連携にとどまらず、通常はがん治療に関わる機会の少ないプライマリ・ケアの医療者にも適切な情報提供を行い、さらに多様な職種や関係者が継続的かつ協働的に関わる支援体制を構築することが重要である。

解説

我が国においては、高齢化に伴うがんの増加が見られる一方で、早期発見への取り組みや治療の進歩により生存率が向上し、がん経験者・生存者は増加の一途をたどっている。「がんサバイバー」とは、がんと診断され治療を受けている人、治療から長期生存へと移行しつつある人、そして長期生存を達成した人の3段階に分類され、それぞれに応じたケアが必要とされている。しかし、我が国においては、がんサバイバーに対する理解や啓発が依然として不十分である。米国のデータ（2022～2024 年）によれば、がんサバイバーは人口の

約 5.4%を占めると報告されており、生涯にがんを経験する人が約半数に達するとされる我が国においても、今後その数はさらに増加することが予測される⁵¹。

「がんサバイバーシップ」とは、がんという生命を脅かす可能性のある出来事を経験した後に、自らの価値観に基づいて人生を再構築しながら日々の暮らしを積み重ねていく生活のプロセス全体を指す概念である⁵²⁻⁵⁴。この概念は、がんを経験した本人だけではなく、その人を支える家族や周囲の人々の営みも含み、がんの体験に伴う身体的・心理的・社会的な変化への適応を含む広範な過程を捉えている。この過程を支える「がんサバイバーシップ支援」とは、がんサバイバーが安心して生活を営むために、医学的、心理的、社会的、経済的な困難を軽減するための包括的かつ個別的な支援を意味する。この支援の実現には、特定の社会制度や医療サービスに限定されるものではなく、医療提供者、家族、地域社会など多様な職種や関係者による、継続的かつ協働的な関わりが求められる。

2010年代から多くのがん種で臨床導入された ICIs は、がんサバイバーを支える我々に新たな課題を提起している。IO 製剤は高額であり、年単位での長期投与が必要となる場合も多く、がん治療によって以前のように就労できなくなったがんサバイバーに対しては、就労支援や医療費負担や収入減といった経済的課題への支援、周囲からのサポートに関する情報提供が不可欠である。治療の初期段階から各病院に設置されたがん相談支援センターや MSW などを活用することで、医療費助成制度や福祉サービスなどの社会資源へのアクセスを確保し、安心して治療を受けられる体制の整備が求められる。(Benchmark)。

また、IO 製剤の投与中・投与後には一定の頻度で免疫関連有害事象(irAE)が発生する可能性がある。なかでも甲状腺機能障害は約 10%と比較的高頻度で見られ、致死的ではないものの注意が必要である。IO 製剤による甲状腺機能低下症や副腎機能低下症では、恒久的なホルモン補充療法が必要となるため、再発の有無を確認しながら、治療各科や内分泌内科による継続的なフォローの体制整備が求められる(Benchmark)。

また、irAE は治療から一定期間経過した後にも発生する可能性が示唆されており、そのような観点からも経過観察を行う必要がある。さらに、各がん種において周術期への IO 治療導入が進んでおり、IO 製剤の治療を経験するがんサバイバーは今後さらに増加することが予想される。このように、がんのフォローアップと内分泌補充療法の両方を必要とするがんサバイバーの増加が見込まれる中で、その受け皿として「がんサバイバー外来」などの専門的な体制整備が求められている。さらに、身体的・医療的支援と並行して、日常生活や就労に関する個別の支援(例：職場復帰支援、再就職支援)や、必要に応じてケアマ

ネジャー、産業医、ハローワーク等との連携が求められる（Milestone）。IO 製剤治療では、進行がんであっても長期寛解が得られるケースが一定数認められる。従来のように「5 年間無再発であればフォロー終了」とする定型的な経過観察方法については、今後の再検討が必要である。また、全身化学療法を受けたがんサバイバーには、二次がん発症のリスクを孕むため、適切なフォローアップとケアが今後の課題である（Capstone）。専門病院と地域の病院・クリニックとの連携を深め、がん治療に通常関わることの少ないプライマリ・ケアの医療者にも適切な情報を提供し、共にケアにあたる体制の構築が求められる。これらの医療面のモニタリングに加え、生活・就労・経済面の支援に関する専門職による包括的な支援を提供することが求められる（Capstone）。IO 治療を受けたがんサバイバーに関する長期的なデータはまだ不十分であり、今後さらなる検討と研究が望まれる。特に、長期奏効例の就労・経済状況や QOL の変化等に関するデータを継続的に収集し、政策立案や社会啓発につなげることで、サバイバーシップに関する社会的理解の促進を図ることが望まれる。

協力委員

JASCC サバイバーシップ部会

委員長 北里大学医学部附属新世紀医療開発センター 佐々木治一郎

副部会長 金沢医科大学 医学部 公衆衛生学 久村和穂

副部会長 大阪大学 大学院医学系研究科 保健学専攻 山本瀬奈

引用文献

1. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al: Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science* 270:985-8, 1995
2. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al: Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 11:141-51, 1999
3. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD: Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 378:158-168, 2018
4. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al: Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 375:1749-1755, 2016
5. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al: Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 28:583-589, 2017
6. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al: Patients With Antithyroid Antibodies Are Prone To Develop Destructive Thyroiditis by Nivolumab: A Prospective Study. *J Endocr Soc* 2:241-251, 2018
7. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al: Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 39:4073-4126, 2021
8. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al: Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 4:1721-1728, 2018
9. 公益財団法人日本臨床腫瘍学会編:「がん免疫療法ガイドライン第3版」. 金原出版株式会社, 2023
10. 「免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン」. 日本内分泌学会雑誌 第94巻:1-11, 2018
11. 伊藤 隆徳 竹康, 水野 和幸ら:「免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の診断指針」. 肝臓 第65巻6号:268-276, 2024
12. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33:1217-1238, 2022
13. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al: NCCN Guidelines® Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw* 22:582-592, 2024

14. Rapoport BL, Anderson R, Cooksley T, et al: MASCC 2020 recommendations for the management of immune-related adverse events of patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer* 28:6107-6110, 2020
15. 峯村信嘉:「免疫関連有害事象 irAE マネジメント 膠原病医の視点から」. 金芳堂:60-86, 2021
16. 吉野真樹:「がん治療の継続をサポートするー薬剤師もできること・薬剤師だからできることー⑦ 有害事象に備えるー③ 免疫関連有害事象 (irAE) のモニター・評価」. 薬局 72(12):71-80, 2021
17. 日本内分泌学会、日本小児内分泌学会、日本ステロイドホルモン学会、厚生労働科学研究費、補助金政策研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班合同作成: 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針. 日本内分泌学会誌 91 巻, 2015
18. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al: Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 28:368-376, 2017
19. Danlos FX, Voisin AL, Dyeve V, et al: Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer* 91:21-29, 2018
20. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, et al: Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol* 36:1905-1912, 2018
21. Kennedy LC, Bhatia S, Thompson JA, et al: Preexisting Autoimmune Disease: Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Solid Tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 17:750-757, 2019
22. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al: EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis* 80:36-48, 2021
23. Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, et al: Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. *Ann Oncol* 31:724-744, 2020
24. McCarter KR, Arabelovic S, Wang X, et al: Immunomodulator use, risk factors and management of flares, and mortality for patients with pre-existing rheumatoid arthritis after immune checkpoint inhibitors for cancer. *Semin Arthritis Rheum* 64:152335, 2024

25. Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, et al: Profiling Preexisting Antibodies in Patients Treated With Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 5:376-383, 2019
26. Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, et al: Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer. *Respir Investig* 57:451-459, 2019
27. Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, et al: Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lung Cancer* 125:212-217, 2018
28. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al: Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood* 129:2471-2478, 2017
29. Zaemes J, Kim C: Immune checkpoint inhibitor use and tuberculosis: a systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 132:168-175, 2020
30. Anastasopoulou A, Ziogas DC, Samarkos M, et al: Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer* 7:239, 2019
31. Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, et al: Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Preexisting Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Oncol* 38:576-583, 2020
32. Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 348:727-34, 2003
33. 内閣府: 令和 4 年版高齢化社会白書 (全体版) .
<https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2022/html/zenbun/index.html>, 2024
34. 厚生労働省健康局がん・疾病対策課: 令和 3 年全国がん登録罹患数・率報告.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001476689.pdf>, 2021
35. 濃沼信夫: 「がんの医療経済的な解析を踏まえた患者負担の在り方に関する研究」. 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 第3次対がん総合戦略研究 <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/18023>, 2010
36. 厚生労働省: 「医療費の自己負担」 .
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshho/iryouseido01/info02d-37.html>
37. England N: Shared Decision Making Summary guide. . 2019
38. Entwistle VA Wl: Shared Decision Making in Health Care, Achieving evidence-

- based patient choice. Third Edition. Oxford University Press, 2016
39. Elwyn G, Frosch DL, Kobrin S: Implementing shared decision-making: consider all the consequences. *Implement Sci* 11:114, 2016
40. 中山健夫ほか: 実践シェアード・ディシジョンメイキング. 日本医事新報社, 2024
41. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al: Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 71:1755-1764, 2018
42. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al: Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 19:1579-1589, 2018
43. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al: 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 43:4229-4361, 2022
44. 森奈月: 免疫チェックポイント阻害薬を初めて使う患者への説明方法. *がん看護* 27 巻 2 号:112-115, 2022
45. 長崎礼子: 免疫関連有害事象に備えた患者教育とセルフケア支援. *がん看護* 25:317-320, 2020
46. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al: Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab* 32:337-50, 2014
47. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al: American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 148:215-9; quiz e16-7, 2015
48. Luo J, Beattie JA, Fuentes P, et al: Beyond Steroids: Immunosuppressants in Steroid-Refractory or Resistant Immune-Related Adverse Events. *J Thorac Oncol* 16:1759-1764, 2021
49. 地域医療連携の手引き (Ver.2.0) . 一般社団法人 日本病院薬剤師会
<https://www.jshp.or.jp/activity/guideline/20230608-2.pdf>, 2023
50. 安原真人: 「薬剤師が担う医療機関と薬局間の連携手法の検討とアウトカムの評価研究」. 厚生労働科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究, 2018
51. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures, 2022-2024
<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and->

statistics/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures/2022-cancer-treatment-and-survivorship-fandf-acf.pdf, 2024

52. Institute. NC: Cancer survivorship. Available from:
<https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/survivorship>
53. Nekhlyudov L, Mollica MA, Jacobsen PB, et al: Developing a Quality of Cancer Survivorship Care Framework: Implications for Clinical Care, Research, and Policy. J Natl Cancer Inst 111:1120-1130, 2019
54. Hewitt M GS, Stovall E: From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Institute of Medicine and National Research Council. Washington, DC: The National Academies Press, 2006

*本教育事業は、MSD 株式会社（公募型）医学教育事業助成の資金提供を受けて実施しています。MSD 株式会社は、当該事業の企画・実施・管理に一切関与していません。