

当院における副作用の振り返り



川内市医師会立市民病院
がん化学療法看護認定看護師
濱田 幸蔵

当院における副作用の振り返り

- 1、薬物療法の歴史
- 2、がん化学療法、分子標的療法、免疫療法の一般的な副作用
- 3、Grade評価とは何か。
- 4、当院におけるGrade 4 の有害事象
- 5、免疫療法の有害事象
- 6、最後に

がん化学療法・分子標的薬の副作用

- 1.過敏反応、インフュージョン・リアクション
- 2.骨髄抑制
- 3.消化器毒性（悪心、嘔吐、下痢・便秘、粘膜炎）
- 4.循環器障害
- 5.肺毒性
- 6.肝障害
- 7.腎障害
- 8.神経障害
- 9.皮膚障害

当院の治療件数

2017年	2018年	2019年	2020年（11月まで）
外来 508	外来515	外来 714件	外来 423
入院 451	入院356	入院 460件	入院 336
合計 959	合計871	合計 1174件	合計 759

有害事象共通用語基準 v 5.0日本語訳 JCOG版

グレード Grades

Grade は AE の重症度を意味する。CTCAE では Grade 1-5 を以下の原則に従って定義しており、各 AE の重症度の説明を個別に記載している：

- Grade 1 軽症; 症状がない, または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
- Grade 2 中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*
- Grade 3 重症または医学的に重大であるが, ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限**
- Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する
- Grade 5 AE による死亡

有害事象共通用語基準 v 5.0日本語訳 JCOG版

有害事象共通用語基準 v5.0日本語訳JCOG版(CTCAE v5.0 - JCOG)
 [CTCAE v5.0/MedDRA v20.1(日本語表記:MedDRA/J v22.1)対応 - 2019年9月5日]

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語【定義】	検索上の注意
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders										
10002272	血液およびリンパ系障害	Anemia	貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	血液100 mL中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む	



Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders				
ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

有害事象共通用語基準 v 5.0日本語訳 JCOG版

有害事象共通用語基準 v5.0日本語訳JCOG版(CTCAE v5.0 - JCOG)
 [CTCAE v5.0/MedDRA v20.1(日本語表記:MedDRA/J v22.1)対応 - 2019年9月5日]

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語【定義】	検索上の注意
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders										
10002272	血液およびリンパ系障害	Anemia	貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	血液100 mL中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む	



Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders				
ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

有害事象共通用語基準 v 5.0日本語訳 JCOG版

有害事象共通用語基準 v5.0日本語訳JCOG版(CTCAE v5.0 - JCOG)
 [CTCAE v5.0/MedDRA v20.1(日本語表記:MedDRA/J v22.1)対応 - 2019年9月5日]

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語【定義】	検索上の注意
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders										
10002272	血液およびリンパ系障害	Anemia	貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	血液100 mL中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む	



Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders				
ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

有害事象共通用語基準 v 5.0日本語訳 JCOG版

有害事象共通用語基準 v5.0日本語訳JCOG版(CTCAE v5.0 - JCOG)
 [CTCAE v5.0/MedDRA v20.1(日本語表記:MedDRA/J v22.1)対応 - 2019年9月5日]

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語【定義】	検索上の注意
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders										
10002272	血液およびリンパ系障害	Anemia	貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	血液100 mL中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む	



Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders				
ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

有害事象共通用語基準 v 5.0日本語訳 JCOG版

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語【定義】	検索上の注意
10029366	臨床検査	Neutrophil count decreased	好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5×10e9 /L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10e9 /L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10e9 /L	<500/mm ³ ; <0.5×10e9 /L	-	臨床検査にて血中好中球数が減少	-



好中球数減少	<u><LLN-1,500/mm³; <LLN-1.5×10e9 /L</u>	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10e9 /L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10e9 /L	<500/mm ³ ; <0.5×10e9 /L
--------	--	--	--	-------------------------------------

2019年～2020年（12月）

入院+外来 抗がん剤治療（点滴のみ） 1933件

Grade4 62件

内訳

白血球+好中球減少 13件

好中球減少 42件

血小板減少 4件

好中球+血小板減少 3件

2019年～2020年（12月）

入院+外来 抗がん剤治療（点滴のみ） 1933件

Grade4 62件

内訳

白血球+好中球減少 13件

好中球減少 42件

血小板減少 4件

好中球+血小板減少 3件

]

G-CSF （フィラグラスチム）

2019年～2020年（12月）

入院+外来 抗がん剤治療（点滴のみ） 1933件

Grade4 62件

内訳

白血球+好中球減少 13件

好中球減少 42件

血小板減少 4件

好中球+血小板減少 3件

} 発熱性好中球減少（FN） 15件

発熱性好中球減少症（FN）

定義

好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満、あるいは $1000/\mu\text{L}$ 未満で48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少すると予測される状態で、腋窩温 37.5°C 以上の発熱を生じた場合をFNと定義する。

つまり、Grade3以上の 37.5°C の場合はFNとして治療をする

有害事象共通用語基準 v 5.0日本語訳 JCOG版

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語【定義】	検索上の注意
10029366	臨床検査	Neutrophil count decreased	好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5×10e9 /L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10e9 /L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10e9 /L	<500/mm ³ ; <0.5× 10e9 /L	-	臨床検査にて血中好中球数が減少	-



好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5×10e9 /L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10e9 /L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10e9 /L	<500/mm ³ ; <0.5× 10e9 /L
--------	--	--	--	---

FN(発熱性好中球減少症)

治療について

重要な病態は血流感染症と肺炎

1、血流感染症

グラム陽性菌が多い。グラム陰性の発生頻度は減少しているが、緑膿菌は重要で、本菌をカバーしない薬剤は推奨できない。

2、肺炎

1/3は原因微生物が不明。

つまり、抗緑膿菌作用が強かつ広域抗菌スペクトラムを有する
セフェピム、メロペネム、タゾバクタム/ピペラシリン等

2019年～2020年（12月）

入院+外来 抗がん剤治療（点滴のみ） 1933件

Grade4 62件

内訳

白血球+好中球減少 13件

好中球減少 42件

血小板減少 4件

好中球+血小板減少 3件

} 治療として

FN16名にはG-CSF + 抗生剤治療

2019年～2020年（12月）

入院+外来 抗がん剤治療（点滴のみ） 1933件

Grade4 62件

内訳

白血球+好中球減少 13件

好中球減少 42件

血小板減少 4件

好中球+血小板減少 3件

} 血症板輸血

2019年～2020年（12月）

入院+外来 抗がん剤治療（点滴のみ） 1933件

Grade4 62件

内訳

白血球+好中球減少 13件

好中球減少 42件

血小板減少 4件

好中球+血小板減少 3件

} 血症板輸血+G-CSF

2019年～2020年（12月）

入院+外来 抗がん剤治療（点滴のみ） 1933件

Grade4 62件

内訳

白血球+好中球減少	13件
好中球減少	42件
血小板減少	4件
好中球+血小板減少	3件

30名	減量
11名	ジーラスタ+減量なし
1名	ジーラスタ+減量
12名	BSC
8名	その他

2019年～2020年（12月）

入院+外来 抗がん剤治療（点滴のみ） 1933件

Grade4 62件

内訳

白血球+好中球減少	13件
好中球減少	42件
血小板減少	4件
好中球+血小板減少	3件

30名	減量
11名	ジーラスタ+減量なし
1名	ジーラスタ+減量
12名	BSC
8名	その他

2019年～2020年（12月）

入院+外来 抗がん剤治療（点滴のみ） 1933件

Grade4 62件

内訳

白血球+好中球減少	13件
好中球減少	42件
血小板減少	4件
好中球+血小板減少	3件

30名	減量
11名	ジーラスタ+減量なし
1名	ジーラスタ+減量
12名	BSC
8名	その他

免疫療法

オプジーボ® (Nivolumab)

(非小細胞肺癌、胃がん)

キートルーダ® (Pembrolimumab)

(非小細胞肺癌、消化器がん)

テセントリク® (Atezolizumab)

(非小細胞肺癌、小細胞肺癌)

イミフィンジ® (Durvalumab)

(非小細胞肺癌)

免疫療法

オプジーボ® (Nivolumab)

(非小細胞肺癌、胃がん)

キートルーダ® (Pembroliumab)

(非小細胞肺癌、消化器がん)

テセントリク® (Atezolizumab)

(非小細胞肺癌、小細胞肺癌)

イミフィンジ® (Durvalumab)

(非小細胞肺癌)

免疫療法

オプジーボ® (Nivolumab)

(非小細胞肺癌、胃がん)

キートルーダ® (Pembroliumab)

(非小細胞肺癌、消化器がん)

テセントリク® (Atezolizumab)

(非小細胞肺癌、小細胞肺癌)

イミフィンジ® (Durvalumab)

(非小細胞肺癌)

免疫療法

オプジーボ® (Nivolumab)

(非小細胞肺癌、胃がん)

キートルーダ® (Pembroliumab)

(非小細胞肺癌、消化器がん)

テセントリク® (Atezolizumab)

(非小細胞肺癌、小細胞肺癌)

イミフィンジ® (Durvalumab)

(非小細胞肺癌)

免疫療法

オプジーボ®	7名
キートルーダ®単剤	12名
テセントリク®	20名
イミフィンジ®	16名
抗がん剤（アリムタ）＋キートルーダ®＋シスプラチン®	7名
抗がん剤（アリムタ）＋キートルーダ®＋カルボプラチン®	15名
抗がん剤（アブラキサン®）＋キートルーダ®	2名

薬剤性肺臓炎

オプジーボ®	(Nivolumab)	1名
キートルーダ®	(Pembroliumab)	1名
テセントリク®	(Atezolizumab)	1名
イミフィンジ®	(Durvalumab)	9名

約15%の薬剤性肺臓炎

薬剤性肺臓炎

PACIFIC試験：日本人集団

有害事象	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)		
	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)関連事象	53 (73.6)	4 (5.6)	1 (1.4)	24 (60.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
放射線肺臓炎*	39 (54.2)	3 (4.2)	1 (1.4)	19 (47.5)	0	0
間質性肺疾患関連事象**	14 (19.4)	1 (1.4)	0	5 (12.5)	1 (2.5)	1 (2.5)

薬剤性肺臓炎

PACIFIC試験：日本人集団

有害事象	イミフィンジ10mg/kg 2週間間隔投与 (N=72)			プラセボ2週間間隔投与 (N=40)		
	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade3及び4	転帰死亡
間質性肺疾患(放射線肺臓炎を含む)関連事象	53 (73.6)	4 (5.6)	1 (1.4)	24 (60.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
放射線肺臓炎*	39 (54.2)	3 (4.2)	1 (1.4)	19 (47.5)	0	0
間質性肺疾患関連事象**	14 (19.4)	1 (1.4)	0	5 (12.5)	1 (2.5)	1 (2.5)

薬剤性肺臓炎

オプジーボ®	(Nivolumab)	1名
キートルーダ®	(Pembroliumab)	1名
テセントリク®	(Atezolizumab)	1名
イミフィンジ®	(Durvalumab)	9名

約15%の薬剤性肺臓炎

甲状腺機能異常

オプジーボ®	(Nivolumab)	0名
キートルーダ®	(Pembroliumab)	3名
テセントリク®	(Atezolizumab)	1名
イミフィンジ®	(Durvalumab)	2名

約7.5%の甲状腺機能異常

皮膚障害

オプジーボ®	(Nivolumab)	0名
キートルーダ®	(Pembrolimumab)	2名
テセントリク®	(Atezolizumab)	0名
イミフィンジ®	(Durvalumab)	2名

約5%の皮膚障害

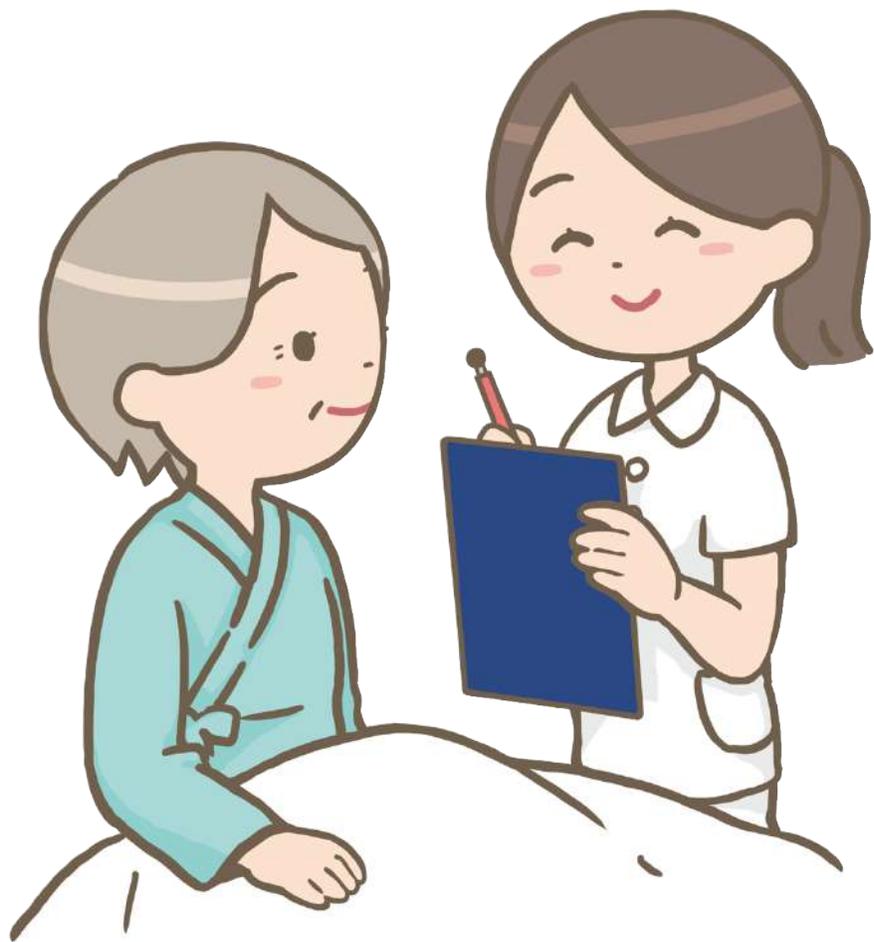
下痢

オプジーボ®	(Nivolumab)	0名
キートルーダ®	(Pembroliumab)	1名
テセントリク®	(Atezolizumab)	1名
イミフィンジ®	(Durvalumab)	0名

約2.5%の薬剤性肺臓炎

その他の有害事象

- 肝機能障害 Grade 3
強ミノファージェンシー＋ウルソ[®]で治療したが改善なし。
ステロイド 0.5 g/kgで治療後、肝機能障害は改善
- 腎機能障害 Grade 3
補液しながら、経過を追った。日に日に腎機能障害が悪化。
ステロイド治療。
- 劇症型Ⅰ型糖尿病 Grade 4
インスリン療法
- インフュージョンリアクション Grade 4
アドレナリン、ステロイド、抗ヒスタミンなど



丁寧な問診に心掛ける

発熱



熱があるかも

骨髄抑制は？

【発熱性好中球減少】も念頭に。。

その他、自覚する症状はないか例)

「息が苦しいよ」

「排尿時痛がある」

皮膚障害



乾燥によるもの？→保湿剤でいいかも

発疹はある？→ステロイド使用かな

水疱形成は？→ヘルペス？

口腔内、目など粘膜障害は？
→ステイブンジョンソン？？

下痢



水下痢だ

ブリストルは？

一日の回数は？

下痢止めを使ってもいいか？

倦怠感



だるさ以外の症状は？

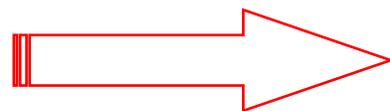
抑うつ的？日内差がある？

活動しすぎてだるい？

寒がり？無気力？

力が入る？

- 抗がん剤によるGrade4は、骨髄抑制によるものであった
- 免疫療法による有害事象は、多臓器にわたり出現した。
- 免疫療法でもGrade 4 で重症例があった。



いつでも
ご相談ください



市民病院 0996-22-1111

地域連携室
副室長 瀬戸口 久美子

外来看護師 濱田 幸蔵

引用文献 参考文献

- 1.がん化学療法副作用対策ハンドブック
- 2.http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20190905_v22_1.pdf
- 3.発熱性好中球減少症診療ガイドライン
4. <http://med2.astrazeneca.co.jp/safety/download/IMF03.pdf>
- 5.がん免疫療法ガイドライン