

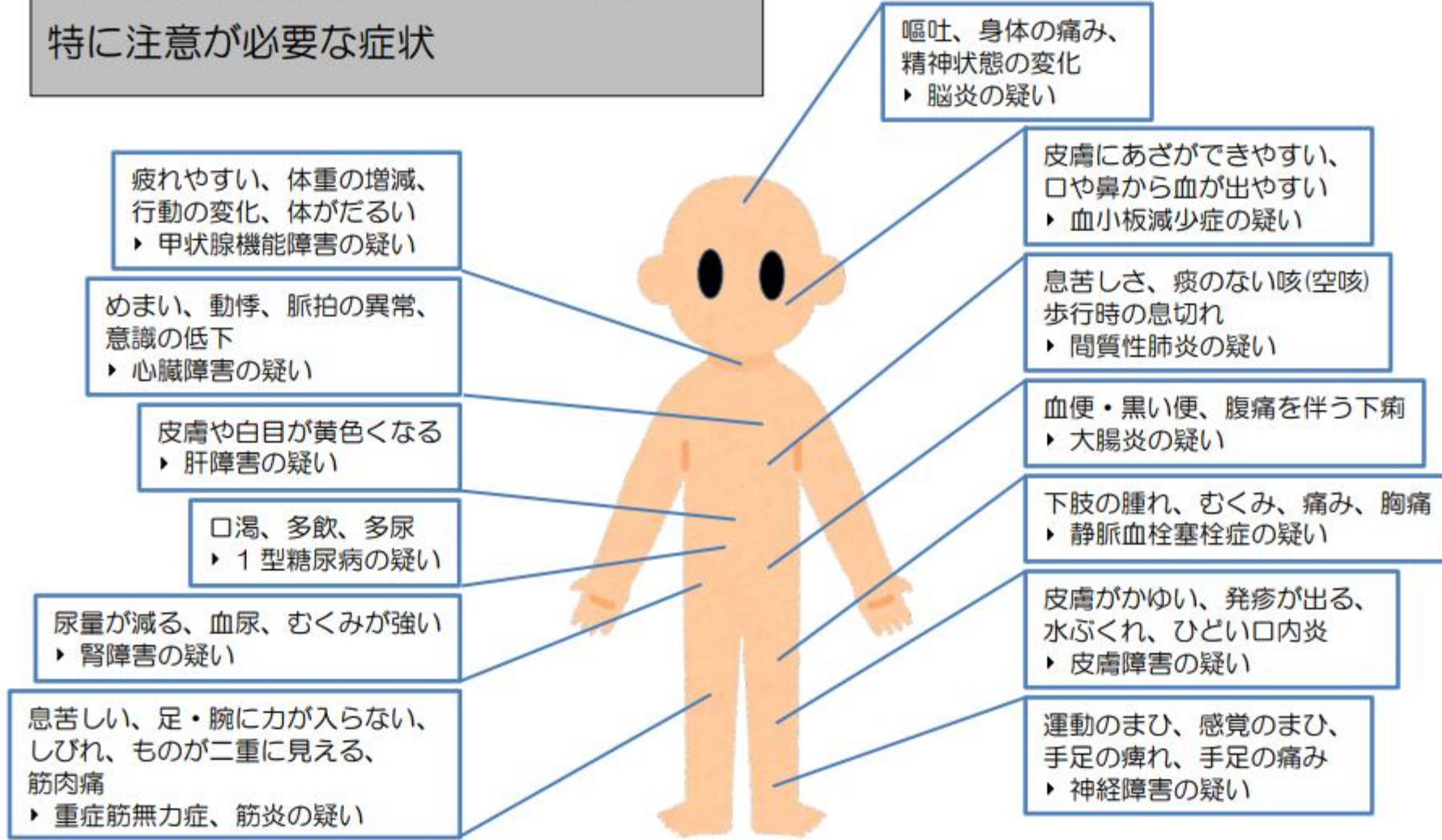
# irAE（免疫関連有害事象） 対策マニュアル

---

監修 呉医療センター 化学療法委員会

2021年10月 第1.1版

免疫チェックポイント阻害薬の治療中に  
特に注意が必要な症状



# 1. 間質性肺疾患：発生時の対策アルゴリズム

【症状】咳、息切れ・呼吸困難、発熱

【身体所見】SpO2低下、副雑音の聴取

【検査所見】WBC上昇、CRP上昇、LDH・KL-6上昇、新たに出現した胸部異常陰影

## 肺臓炎のGrade

Grade1  
画像所見あり無症状

Grade2  
画像所見と症状あり

Grade3~4  
高度の症状、酸素吸入を要する  
緊急処置を要する

## 対処法

- ・ICI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
- ・呼吸器および感染症専門医(オンコール担当医)との協議を検討する

- ・ICIの投与を中止する
- ・呼吸器および感染症専門医(オンコール担当医)にコンサルト
- ・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ンまたはその等価量の経口剤を投与する
- ・気管支鏡検査および肺生検を検討する

- ・ICIの投与を中止する
- ・入院
- ・呼吸器および感染症専門医(オンコール担当医)にコンサルト
- ・2~4mg/kg/日の静注メチルプレドニゾンまた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
- ・気管支鏡検査および肺生検を検討する

## フォローアップ

- ・少なくとも3週間ごとに画像診断を行う(回復した場合)
- ・ICIの投与再開を検討する(症状が2週間を超えて改善しないまたは悪化した場合)
- ・Grade2または3~4の対処法で治療する

- ・1~3日ごとに画像診断を行う(症状が改善した場合)
- ・症状がベースライン時の状態近くまで改善した場合、少なくとも1か月以上かけてステロイドを漸減する。抗生剤の予防投与を考慮する(症状が2週間を超えて改善しないまたは悪化した場合)
- ・Grade3~4の対処法で治療する

- (症状がベースライン時の状態に改善した場合)
- ・少なくとも6週間以上かけてステロイドを漸減する
- (症状が48時間を超えて改善しないまたは悪化した場合)
- ・免疫抑制剤の追加を検討する
- ※1) CPA/パルス療法
- 2) インフリキシマブ、免疫グロブリン、CPA、ミコフェノール酸モフェチル

## 2. 神経障害：発生時の対策アルゴリズム

【症状】手足の力が入らなくなる、食べ物が飲み込みにくい、手足のしびれや痛み  
呼吸が苦しい、ろれつが回らない、目が動かせない(ものが2つに見える)

神経症状のGrade

Grade1

症状がない、臨床所見または  
検査所見のみ

Grade2

中等度の症状、身の回り以外の  
日常生活動作の制限

Grade3~4

高度の症状、身の回りの日常生  
活動作の制限、生命を脅かす

対処法

・ICIの投与継続

・ICIの投与を中止する  
・脳神経内科専門医(オンコール担当  
医)にコンサルト  
・対症療法による症状緩和を図る  
・0.5mg~1.0mg/kg/日の静注メチルプ  
レドニゾロンまたはその等価量の経口  
剤を投与する

・ICIの投与を中止する  
・入院治療を判断する  
・脳神経内科専門医(オンコール担当  
医)にコンサルト  
・対症療法による症状緩和を図る  
・1.0mg~2.0mg/kg/日の静注メチルプ  
レドニゾロンまたはその等価量の経口  
剤を投与する

フォローアップ

・患者のモニタリングを継続する  
**(症状が悪化した場合)**  
・Grade2または3~4の対処法で治療する

**(症状がベースラインまたはGrade1以  
下に改善した場合)**  
・投与再開を検討する  
**(症状が悪化した場合)**  
・Grade3~4の対処法で治療する

**(症状がGrade2以下に改善した場合)**  
・少なくとも4週間以上かけてステロイド  
を漸減する、抗生剤の予防投与を考慮  
する  
**(症状が持続または悪化した場合)**  
・免疫抑制剤の追加を検討する  
※免疫グロブリン、ステロイドパルス療法、  
血液浄化療法、カルシニューリン阻害剤

# 3.皮膚障害：発生時の対策アルゴリズム

【身体所見】倦怠感、発熱、広範囲の紅斑や水泡、重度の口内炎  
くちびるのただれ、まぶたや眼の充血、粘膜のただれ

皮疹のGrade  
(ざ瘡様皮疹、斑状丘疹状皮  
疹等)

Grade1  
体表面積の<10%を占める

Grade2  
体表面積の10~30%を占める

Grade3~4  
体表面積の30%以上を占める、  
生命を脅かす、  
水泡、びらん、粘膜疹を認める

## 対処法

- ・ICIの投与継続
- ・対症療法(抗ヒスタミン薬、ステロイド外用薬など)

- ・ICIの投与を中止する
- ・皮膚生検を検討する
- ・皮膚科専門医(オンコール担当医)に  
コンサルト
- ・1.0mg~2.0mg/kg/日の静注メチルプ  
レドニゾロンまたはその等価量の経口  
剤を投与する

## フォローアップ

- (症状が1~2週間を超えて継続するまたは再発した場合)
- ・ICIの投与を中止する
  - ・皮膚生検を検討する
  - ・皮膚科専門医(オンコール担当医)にコンサルト
  - ・0.5mg~1.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロンまたはその等価量の経口剤を  
投与する
- (症状が悪化した場合)
- ・Grade3~4の対処法で治療する

- (症状がGrade1以下に改善した場合)
- ・ICIの再投与を検討する
  - ・少なくとも4週間以上かけてステロイド  
を漸減する、抗生剤の予防投与を考慮  
する
- (症状が悪化した場合)
- ・免疫グロブリン、ステロイドパルス療  
法、血漿交換療法等を考慮する

# 4. 腎障害：発生時の対策アルゴリズム

クレアチニン増加の  
Grade

Grade1  
クレアチニンが施設基準値上限を  
超えかつベースラインの1.5倍以下

Grade2  
クレアチニンが施設基準値上限の1.5～3倍  
またベースラインの1.5～3倍  
Grade3  
クレアチニンが施設基準値上限の3～6倍  
またベースラインの3倍以上

Grade4  
クレアチニンが施設基準値上限  
の6倍を超える

対処法

- ・ICIの投与継続
- ・クレアチニン値を毎週モニタリングする

- ・ICIの投与中止し、他の原因を検索する
- ・2～3日ごとにクレアチニン値のモニタリングを行う
- ・腎臓専門医(オンコール担当医)と協議する
- ・0.5～1.0mg/kg/日の静注プレドニゾンまたはその等価量の経口薬を投与する
- ・腎生検の実施を検討する

- ・ICIの投与を中止する
- ・毎日クレアチニン値のモニタリングを行う
- ・腎臓専門医(オンコール担当医)と協議する
- ・他の原因を否定できたら1.0～2.0mg/kg/日の静注プレドニゾンまたはその等価量のステロイドを静注する
- ・腎生検の実施を検討する

フォローアップ

- (ベースラインの状態に回復した場合)
- ・通常診療時のクレアチニン値のモニタリングに切り替える
- (症状が悪化した場合)
- ・Grade2～3または4の対処法で治療する

- (Grade1に改善した場合)
- ・少なくとも1カ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗菌薬の予防投与を検討する。通常診療時のクレアチニン値のモニタリングに切り替えICIの投与再開を検討する

- (上昇が7日を超えて持続する場合または悪化した場合)
- ・Grade4の対処法で治療する

- (症状がGrade1に改善した場合)
- ・少なくとも1カ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗菌薬の予防投与を検討する

# 5. 下痢・大腸炎：発生時の対策アルゴリズム

## 下痢・大腸炎のGrade

### Grade1

下痢：ベースラインと比較して4回未満/日の排便回数増加  
大腸炎：無症状

### Grade2

下痢：ベースラインと比較して4～6回/日の排便回数増加  
大腸炎：腹痛、血便

### Grade3～4

下痢：ベースラインと比較して7回以上/日の排便回数増加  
大腸炎：重度の腹痛、腹膜刺激症状

## 対処法

- ・ICIの投与を継続する
- ・対症療法（ロペラミドの使用はirAEをマスクし症状を悪化させる可能性があるため使用を控えること）

- ・ICIの投与を中止する
- ・対症療法
- ・CRP、Hb（下血による貧血の可能性）
- ・腹部CTによる評価
- ・便培養、C7-HRP、CDトキシン
- ・ホスホマイシン注2g/日 5日間
- ・必要に応じて消化器内科（オンコール担当医）コンサルト（下部内視鏡検査による評価）

- ・ICIの投与を中止する
- ・CRP、Hb（下血による貧血の可能性）
- ・腹部CTによる評価
- ・便培養、C7-HRP、CDトキシン
- ・ホスホマイシン注2g/日 5日間
- ・消化器内科（オンコール担当医）コンサルト（下部内視鏡検査による評価）
- ・1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又はその等価量のステロイド剤を静脈内投与
- ・抗生剤の予防投与を検討する（ST合剤）

## フォローアップ

- ・症状悪化に対する緻密なモニタリング
- ・悪化した場合直ちに報告するように患者に伝える

- （症状が悪化した場合）**
- ・Grade2又はGrade3～4の対処法で治療する

- （症状がGrade1に改善した場合）**
- ・ICIの投与再開を検討する
- （症状が5～7日間を超えて持続した場合又は再発した場合）**
- ・0.5～1.0mg/kg/日のプレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与
  - ・症状がGrade1に改善した場合、少なくとも4週間以上かけてステロイドを漸減する。抗PD-(L)1抗体薬は再開を検討する。CTLA-4抗体薬は永続的な投与中止を考慮する
- （症状が悪化した場合）**
- ・Grade3～4の対処法で治療

- （症状が改善した場合）**
- ・Grade1に改善するまでステロイドの使用を継続した後、少なくとも4週間以上かけて漸減する
  - ・抗PD-(L)1抗体薬は再開を検討する。CTLA-4抗体薬は永続的な投与中止を考慮する
- （症状が3～5日間を超えて持続した場合又は改善後に再発した場合）**
- ・（禁忌がない場合）インフリキシマブ5mg/kgを投与する（適応外）

# 6.肝障害：発生時の対策アルゴリズム

肝機能検査値上昇の  
Grade

## Grade1

AST又はALTが施設正常値上限～3倍以下、  
総ビリルビンが施設正常値上限～1.5倍以下  
又はその両方

## Grade2

AST又はALTが施設の3倍～5倍以下、総ビリルビンが施設正常値の1.5倍～3倍以下又はその両方

## Grade3～4

AST又はALTが施設の5倍超、総ビリルビンが施設正常値の3倍超又はその両方

対処法

・ICIの投与継続

・ICIの投与を中止する  
・肝機能モニタリングを3日ごとに行う

・ICIの投与を中止する  
・肝機能モニタリングを1～2日ごとに行う  
・消化器内科(オンコール担当医)にコンサルト  
・1.0～2.0mg/kg/日の静注プレドニゾロンまたはその等価量のステロイドを静注する

フォローアップ

・肝機能モニタリングを継続する  
**(肝機能が悪化した場合)**  
・Grade2～4の対処法で治療する

**(肝機能がベースライン時の状態に改善した場合)**  
・通常診療時の肝機能モニタリングに切り替えICIの投与再開を検討する  
**(上昇が5～7日を超えて持続する又は悪化した場合)**  
・0.5～1.0mg/kg/日の経口プレドニゾロン又はその等価量の経口剤を投与し、肝機能がベースライン時の状態又はGrade1に回復した場合は少なくとも1か月以上かけて漸減し、日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する  
・ICIの投与再開を検討する

**(症状がGrade2に改善した場合)**  
・少なくとも1か月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗菌薬の予防投与を検討する  
**(上昇が3～5日を超えて改善しない、悪化又は再度悪化した場合)**  
・ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®) 1gの1日2回投与を行う(\*適応外)  
・他の免疫抑制薬の投与を検討する



# 7.下垂体機能低下症：発生時の対策アルゴリズム

【症状】頭痛、倦怠感、食欲不振  
【検査所見】好酸球増多、電解質異常、低血糖

下垂体機能低下症の  
Grade

Grade1  
無症状、または軽度  
臨床所見、検査所見のみ、  
治療を要さない

Grade2～3  
中等症～重症、治療を要する、  
日常生活動作の制限

Grade4  
生命を脅かす、  
緊急処置を要する

対処法

- ・ICIの投与を中止する
- ・内分泌・糖尿病内科(オンコール担当医)にコンサルト
- ・早朝血中ACTH、コルチゾルで低下症が疑われたら負荷テストを施行する
- ・副腎不全が疑われたらヒドロコルチゾン10～20mg/日を投与する
- ・必要によりレボチロキシン12.5～25μg/日を開始する

- ・ICIの投与を中止する
- ・内分泌・糖尿病内科(オンコール担当医)にコンサルト
- ・入院も考慮する
- ・下垂体画像検査を実施する
- ・下垂体機能検査やホルモン補充療法を行う
- ・副腎不全が疑われたらヒドロコルチゾン15～30mg/日を投与する
- ・ホルモン補充療法はGrade1と同様に行う

- ・ICIの投与を中止する
- ・入院
- ・内分泌・糖尿病内科(オンコール担当医)にコンサルト
- ・ACTH、コルチゾル等の採血を実施
- ・敗血症を除外し全身管理を行う
- ・100～200mg/日のヒドロコルチゾンを持続静注あるいは6時間毎に分割投与を行う
- ・下垂体画像検査を実施する
- ・下垂体機能検査やホルモン補充療法を行う

フォローアップ

- ・患者のモニタリングを継続する
- (症状が改善した場合)
- ・投与を再開する

- ・ベースライン値に回復するまで検査を頻回に実施する
- ・症状改善後はヒドロコルチゾン10～20mg/日まで漸減する

- (症状がGrade1以下に改善した場合)
- ・投与再開を検討する

- ・ベースライン値に回復するまで検査を頻回に実施する
- ・症状改善後はヒドロコルチゾン10～20mg/日まで漸減する

- (症状がGrade1以下に改善した場合)
- ・投与再開を検討する

# 8. 甲状腺機能低下症：発生時の対策アルゴリズム

【症状】倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加  
【検査所見】TSH上昇、FT3低下、FT4低下

甲状腺機能低下症の  
Grade

Grade1  
無症状、臨床所見、検査所見のみ、  
治療を要さない

Grade2  
症状がある、治療を要する、  
身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade3～4  
高度の症状がある、入院を要する、  
生命を脅かす、緊急処置を要する

対処法

・ICIの投与を継続する

・ICIの投与中止を検討する(症状安定時は投与継続可能)  
・内分泌・糖尿病内科(オンコール担当医)にコンサルトを検討  
・甲状腺ホルモン療法を開始する(レボチロキシン25～50μg/日、高齢者あるいは心疾患を有する患者では12.5μg/日から開始)  
・甲状腺ホルモン補充量を1カ月毎に漸増し甲状腺機能が正常化するよう調整する

・ICIの投与を中止する  
・内分泌・糖尿病内科(オンコール担当医)にコンサルト  
・入院  
・徐脈、低体温があれば集学的治療を行う

フォローアップ

・2～3週毎にTSH、FT3、FT4の推移をモニタリングし、症状の発現を注意深く観察する

・ベースライン値に回復するまで検査を頻回に実施する  
(症状がベースラインに改善した場合)  
・投与を再開する  
・6週毎に甲状腺機能検査を実施する

・ベースライン値に回復するまで検査を頻回に実施する  
・症状改善後はGrade2に準じて治療、評価を行う  
(症状がベースラインに改善した場合)  
・投与を再開する  
・6週毎に甲状腺機能検査を実施する

# 9. 副腎皮質機能低下症：発生時の対策アルゴリズム

【症状】全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐、低血圧  
【検査所見】早朝コルチゾル値の低下、ACTH上昇

副腎機能不全の  
Grade

Grade1  
無症状、臨床所見、検査所見のみ、  
治療を要さない

Grade2～3  
中等症～重症、治療を要する、  
入院を要する

Grade4  
生命を脅かす、  
緊急処置を要する

対処法

- ・ICIの投与を中止する
- ・内分泌・糖尿病内科(オンコール担当医)にコンサルト
- ・早朝血中ACTH、コルチゾルで低下症が疑われたら負荷テストを施行する
- ・副腎不全が疑われたらヒドロコルチゾン10～20mg/日を投与する
- ・ホルモン補充療法を検討する

- ・ICIの投与を中止する
- ・内分泌・糖尿病内科(オンコール担当医)にコンサルト
- ・入院を考慮する
- ・副腎不全が疑われたらヒドロコルチゾン15～30mg/日を投与する
- ・ホルモン補充療法はGrade1と同様に行う

- ・ICIの投与を中止する
- ・入院
- ・内分泌・糖尿病内科(オンコール担当医)にコンサルト
- ・ACTH、コルチゾル等の採血を実施
- ・敗血症を除外し全身管理を行う
- ・100～200mg/日のヒドロコルチゾンを持続静注あるいは6時間毎に分割投与を行う
- ・他のホルモン補充療法も必要に応じて実施する

フォローアップ

- ・患者のモニタリングを継続する
- (症状が改善した場合)
- ・投与を再開する

- ・ベースライン値に回復するまで検査を頻回に実施する
- ・症状改善後はヒドロコルチゾン15～20mg/日まで漸減する

- (症状がベースラインに改善した場合)
- ・投与再開を検討する

- ・ベースライン値に回復するまで検査を頻回に実施する
- ・症状改善後はヒドロコルチゾン15～20mg/日まで漸減する

- (症状がベースラインに改善した場合)
- ・投与再開を検討する

# 10.1型糖尿病：発生時の対策アルゴリズム

【症状】口渇、多飲、多尿、体重減少、腹痛、全身倦怠感、意識障害  
【検査所見】血糖値、HbA1c、尿ケトン体

高血糖症状を認める場合  
または  
検査異常値(空腹時126mg/dL以上ある  
いは随時200mg/dL)を認める場合  
速やかに内分泌・糖尿病内科へコンサルト

専門医による確定診断、病期診断

1型糖尿病発症  
または  
1型糖尿病発症疑い  
糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)  
劇症1型糖尿病、急性1型糖尿病

直ちに専門医による治療開始

下記①～③の全ての項目を満たすものを「劇症1型糖尿病」と診断する

- ①口渇・多飲・多尿など高血糖の出現後、約1週間以内にケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。初診時にケトーシスを認める
- ②初診時の随時血糖値が $288\text{mg/dL}$  ( $16.0\text{mmol/L}$ )以上、かつHbA1c  $< 8.7\%$ \*

\*劇症1型糖尿病前に耐糖能以上が存在した場合は必ずしもこの数字は該当しない

- ③発症時の尿中Cペプチド $< 10\mu\text{g/日}$ または空腹時血清Cペプチド $< 0.3\text{ng/mL}$ かつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血清Cペプチド $< 0.5\text{ng/mL}$

- ・ベースライン値に回復するまで検査を頻回に実施する
- ・症状改善後は $15\sim 20\text{mg/日}$ まで漸減する

- (症状がベースラインに改善した場合)
- ・投与再開を検討する