

◆◆ 第13回 岡山医療センター市民公開講座 ◆◆

『肺がんに対する新しい薬物療法と副作用』  
—肺がん治療の進歩により広がった副作用の種類—

NHO 岡山医療センター

呼吸器内科  
柴山 卓夫

2018年9月1日 岡山県医師会館

# 今日のお話

1. 統計からみる「肺がん」
2. 肺がんの治療
3. 薬物療法の歴史
4. 殺細胞性抗がん剤の副作用
5. 分子標的薬の副作用
6. 免疫チェックポイント阻害薬の副作用

1. 統計からみる「肺がん」

2. 肺がんの治療

3. 薬物療法の歴史

4. 殺細胞性抗がん剤の副作用

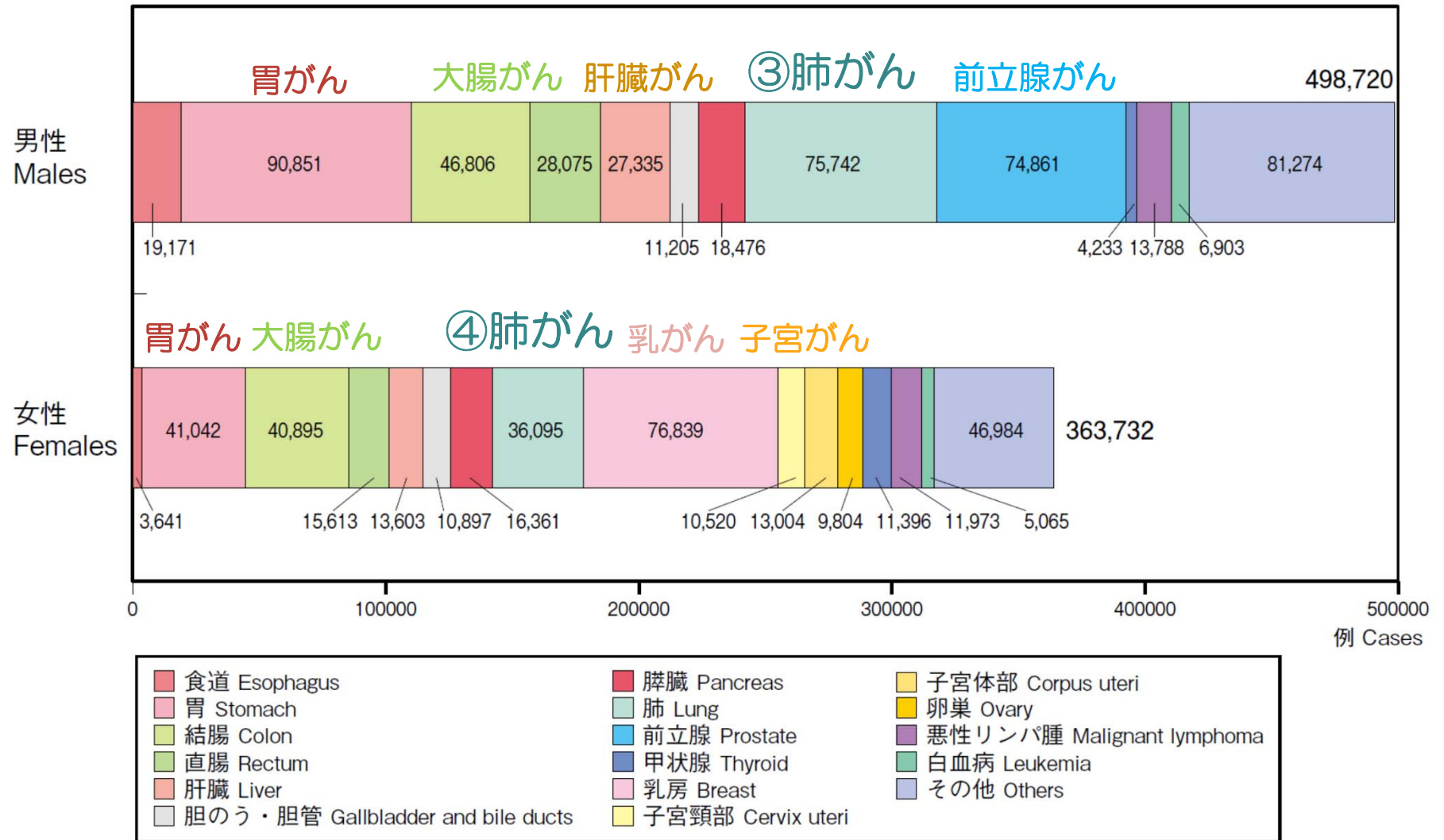
5. 分子標的薬の副作用

6. 免疫チェックポイント阻害薬の  
副作用

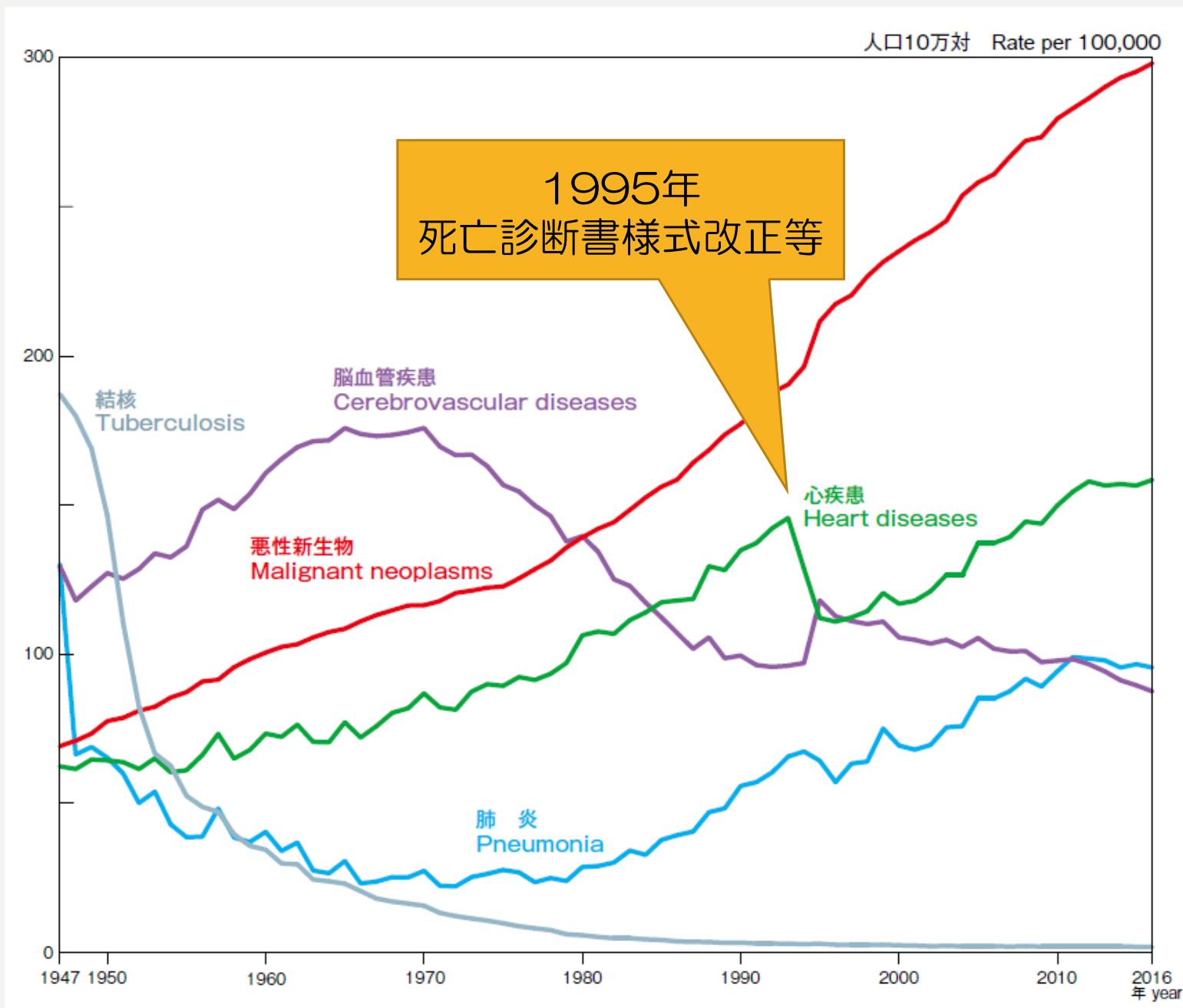
# 1. 肺がんの統計

- ① 罹患数・死亡率
- ② 肺癌の種類（組織型の変化）
- ③ 治療の種類（治療法の進歩）
- ④ 初診時病期

# 肺がんの罹患数

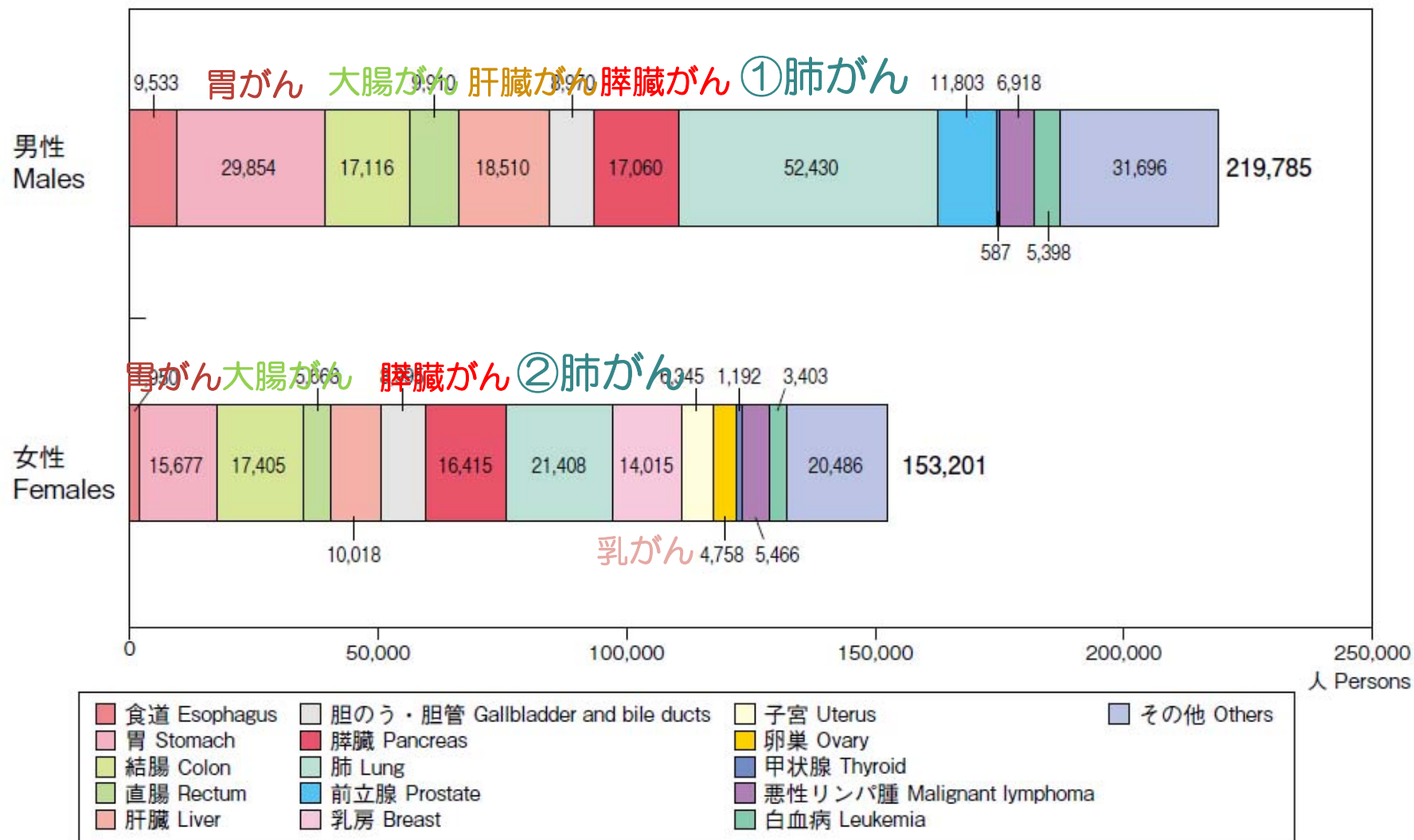


# 死亡率の年次推移



がんの統計'17 主要死因別粗死亡率年次推移 (1947年~2016年)

# 肺がん死亡数







1. 統計からみる「肺がん」

2. 肺がんの治療

3. 薬物療法の歴史

4. 殺細胞性抗がん剤の副作用

5. 分子標的薬の副作用

6. 免疫チェックポイント阻害薬の  
副作用

# 肺がんの特徴

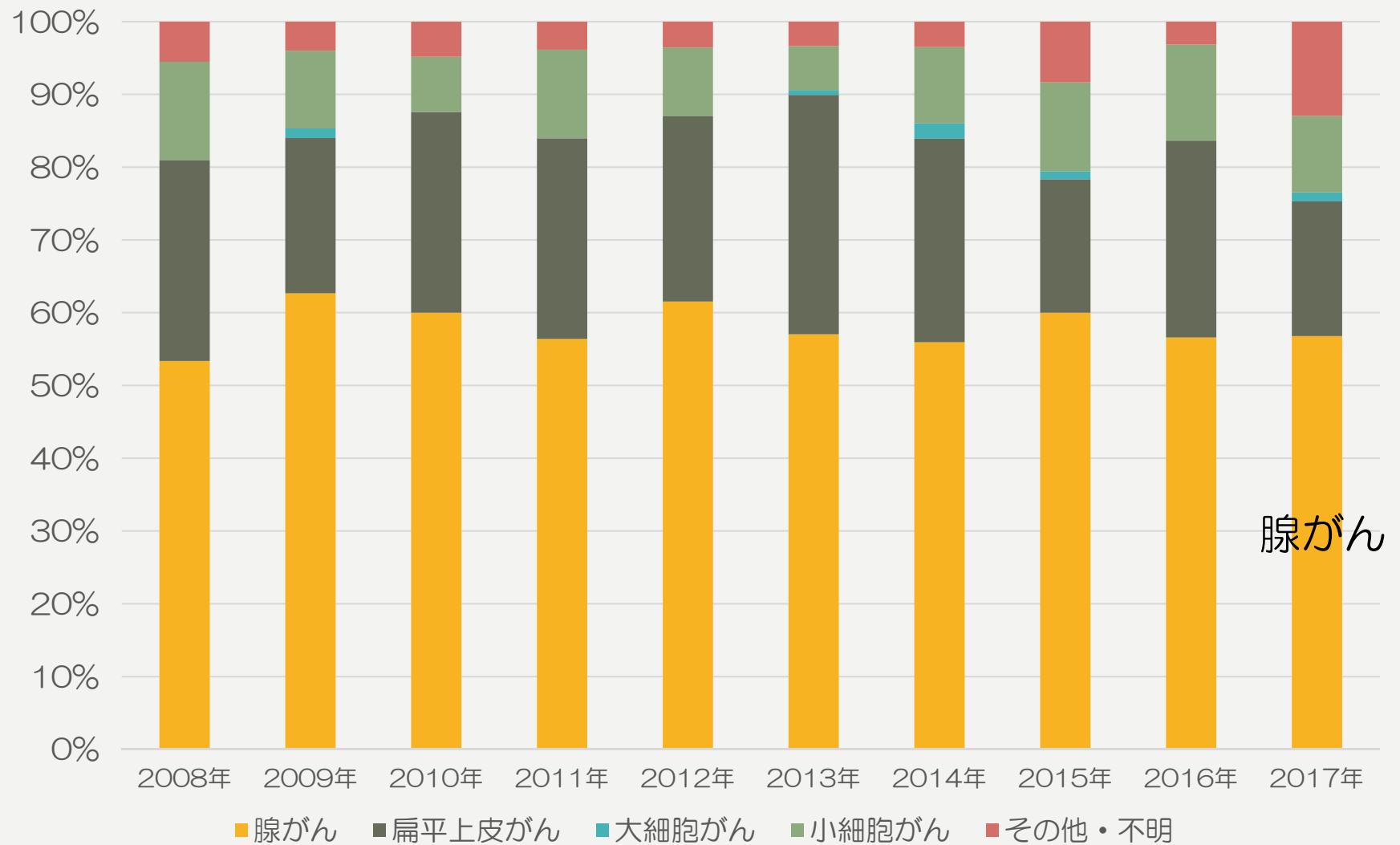
## 肺がんの種類と特徴

種類 (肺がんに占める割合)		特徴	主な 発生部位
非小細胞 肺がん	腺がん (60%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・男女比は約 2 : 1</li> <li>・女性の肺がんの約 7 割を占める (女性患者の多くは非喫煙者)</li> <li>・早期では症状が出にくい</li> </ul>	肺野
	扁平上皮がん (25%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喫煙者、男性に多い</li> <li>・放射線療法への感受性が高い</li> </ul>	肺門
	大細胞がん (5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発症頻度は比較的 <sup>まれ</sup> 稀</li> <li>・男性に多い</li> <li>・進行が比較的早い</li> </ul>	肺野
小細胞肺がん (10%)		<ul style="list-style-type: none"> <li>・喫煙者、男性に多い</li> <li>・進行が早く転移をおこしやすい</li> <li>・化学療法や放射線療法への感受性が高い</li> </ul>	肺門

←最近増えている

# 肺がん組織型

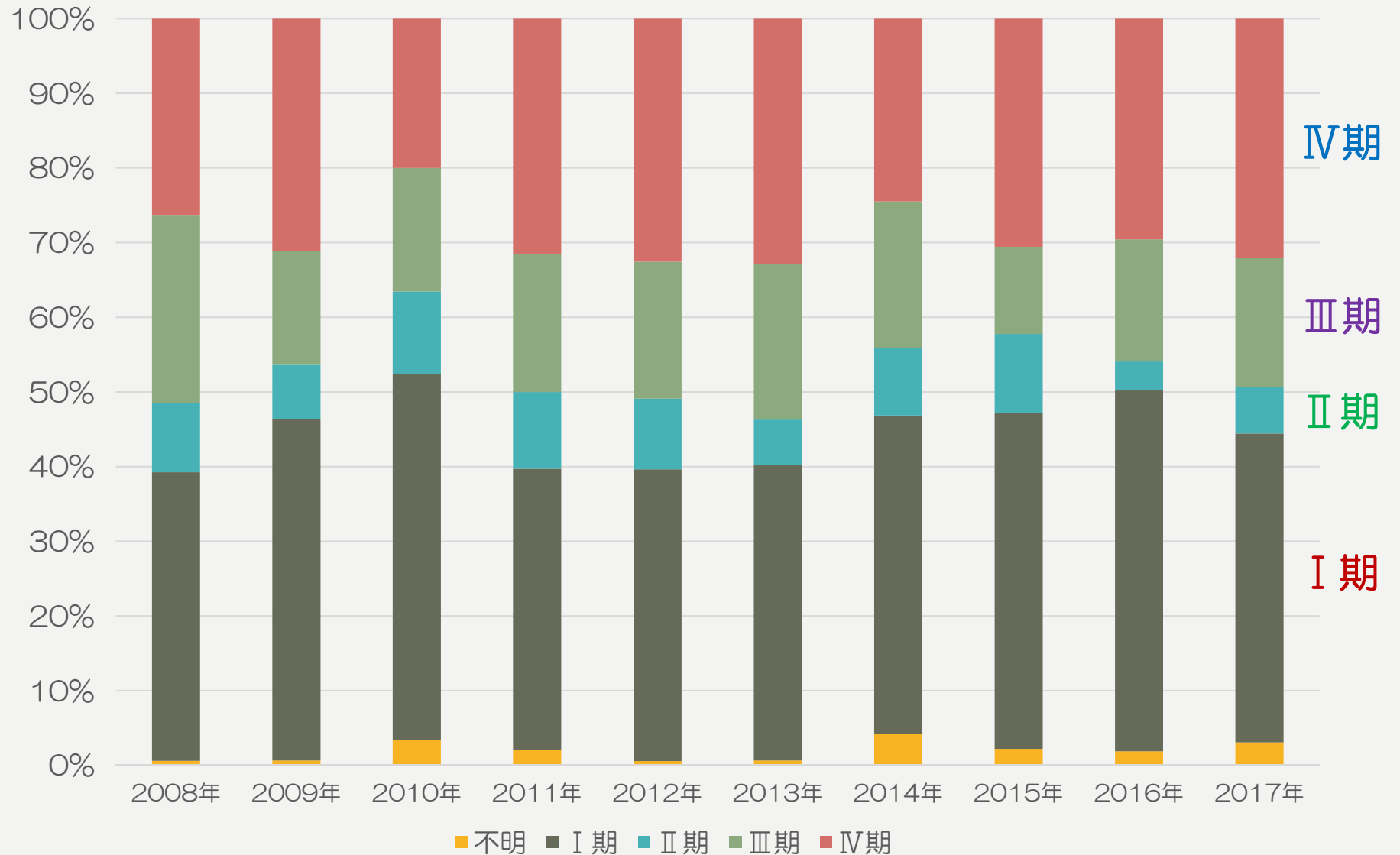
## 組織型の比較



岡山医療センターがん登録データ（2008-2017年）

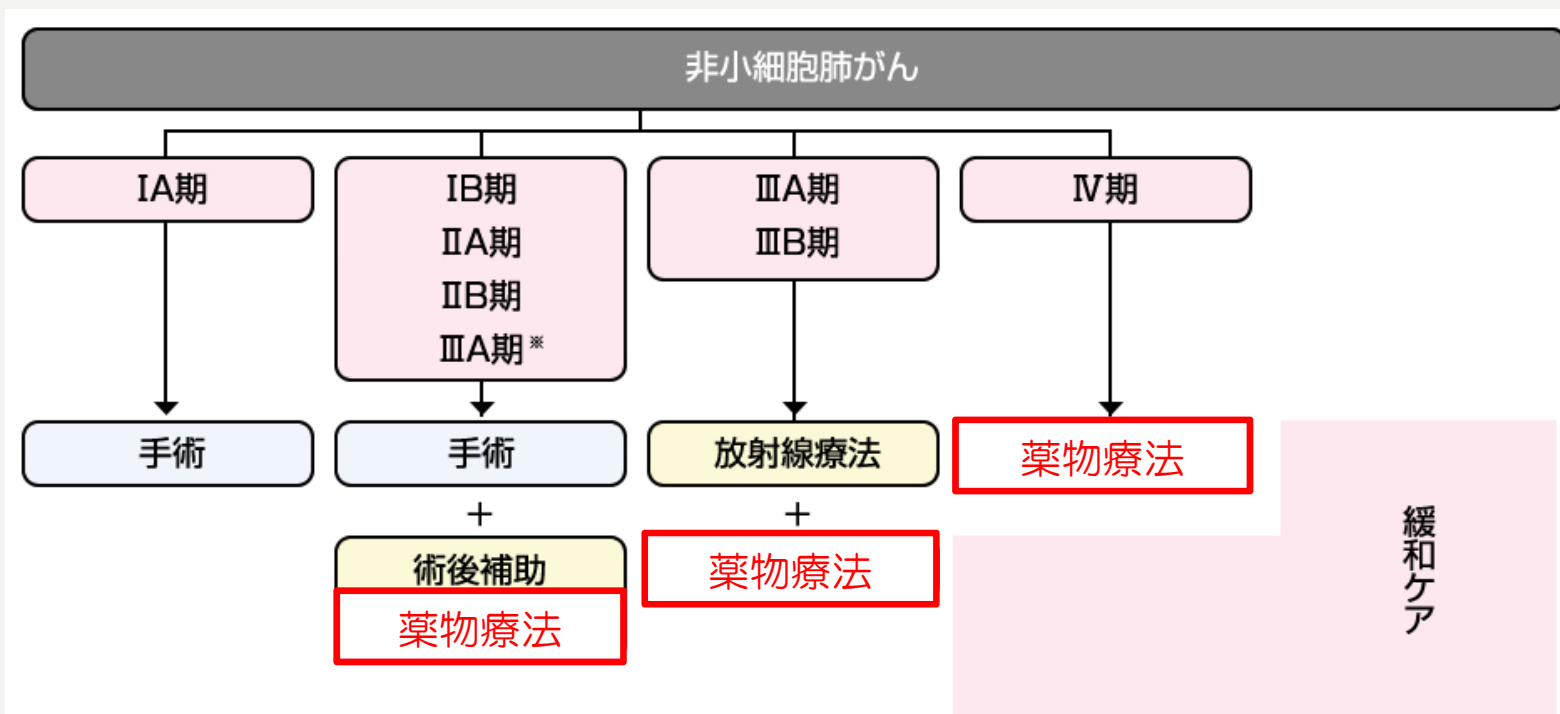
# 肺がんの進行度

## ステージ別の比較

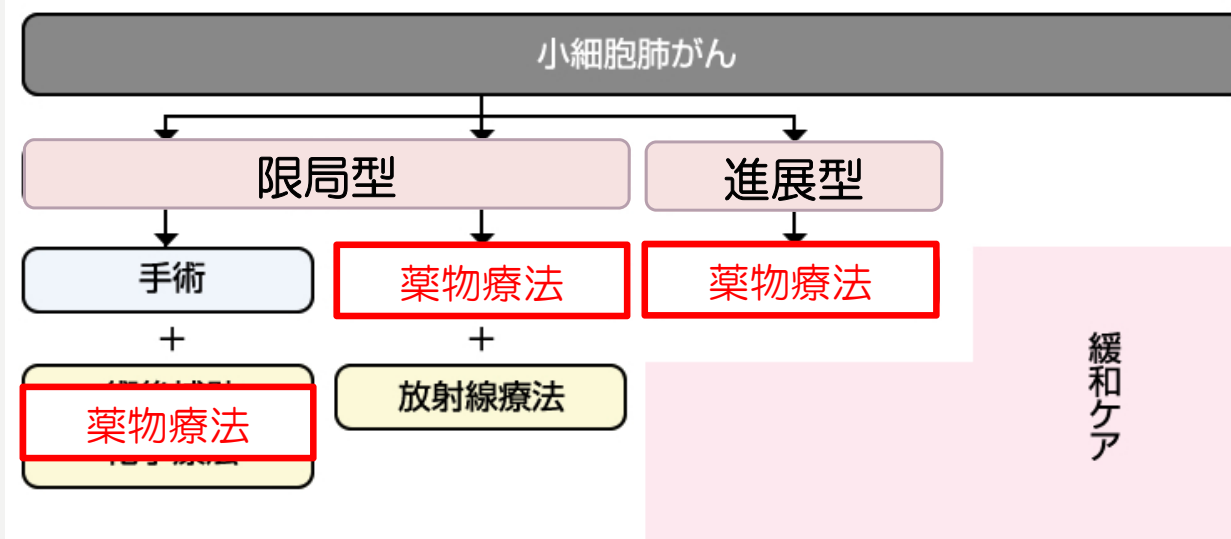


岡山医療センターがん登録データ（2008－2017年）

# 肺がんの治療法



※手術を単独で行う場合と術前化学放射線療法後に手術を行う場合がある。





1. 統計からみる「肺がん」
2. 肺がんの治療
3. 肺がんの薬物療法
4. 殺細胞性抗がん剤の副作用
5. 分子標的薬の副作用
6. 免疫チェックポイント阻害薬の副作用

# 3. 肺がんの薬物療法

①抗がん剤の変遷

②分子標的薬とは

③免疫チェックポイント阻害薬とは



# 抗がん剤の変遷

## 細胞障害性抗がん剤の変遷

1970  
~80's 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014

# 抗がん剤の変遷

## 細胞障害性抗がん剤の変遷

1970  
~80's 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014

第1世代抗がん剤

第1世代 ナイトロジェンマスタード, シクロフォスファミド, 5-FU, メソトレキセート (MTX), シタラビン (Ara-C), プレオマイシン, マイトマイシンC, ビンクリスチン, etc

第2世代抗がん剤

第2世代 シスプラチン, カルボプラチン, エトポシド, イホスファミド, UFT, ビンデシン, ドキソルビシン, etc

第3世代抗がん剤の登場

第3世代 イリノテカン (CPT-11), ビノレルビン, ゲムシタビン, パクリタキセル, ドセタキセル, S-1, アムルピシン, ペメトレキセド, etc

## 分子標的薬の変遷

2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014

分子標的薬 ゲフィチニブ、エルロチニブ、ベバシズマブ、クリゾチニブ、アレクチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、トラメチニブ、

ブ、

免疫チェックポイント阻害薬

ニボルマブ、ペンブロリスマブ、アテロリスマブ、デュルバルマブ

# 細胞障害性抗がん剤による標準治療

## 非小細胞肺癌

プラチナ製剤と第3世代以降の細胞障害性抗がん剤の併用療法

シスプラチン／カルボプラチン +  
イリノテカン  
ビンレルビン  
ゲムシタビン  
パクリタキセル  
ドセタキセル  
ティーエスワン  
ペメトレクスト

## 小細胞肺癌

プラチナ製剤とエトポシド／イリノテカンの併用療法

シスプラチン／カルボプラチン +  
エトポシド  
イリノテカン

# 3. 薬物療法の歴史

①薬物療法の変遷

②分子標的薬とは

③免疫チェックポイント阻害薬とは

# 分子標的薬の登場

## EGFR-TKIの臨床導入

- 肺がん領域では、**上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤**（EGFR-TKI）が2002年に世界に先立ってわが国で切除不能または再発非小細胞肺がんに対する適応を取得した。
- 2002年 イレッサ（ゲフィチニブ） 第1世代EGFR-TKI
- 2007年 タルセバ（エルロチニブ） 第1世代EGFR-TKI
- 2014年 ジオトリフ（アファチニブ） 第2世代EGFR-TKI
- 2016年 タグリッソ（オシメルチニブ） 第3世代EGFR-TKI

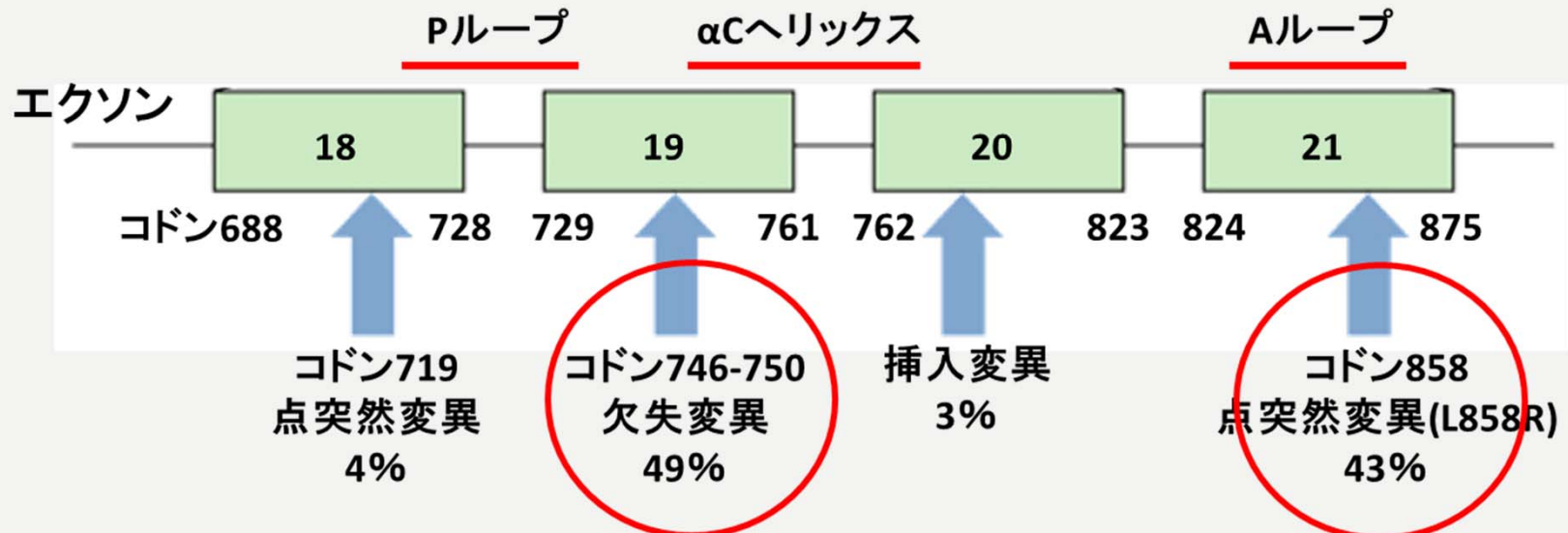
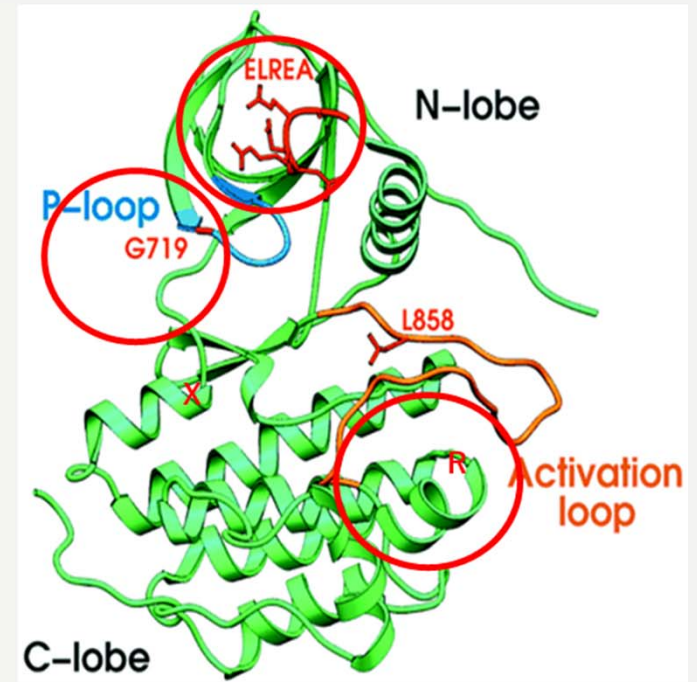
EGFR-TKIはEGFR蛋白をターゲットとして開発された  
**分子標的薬**

# ドライバー遺伝子とは

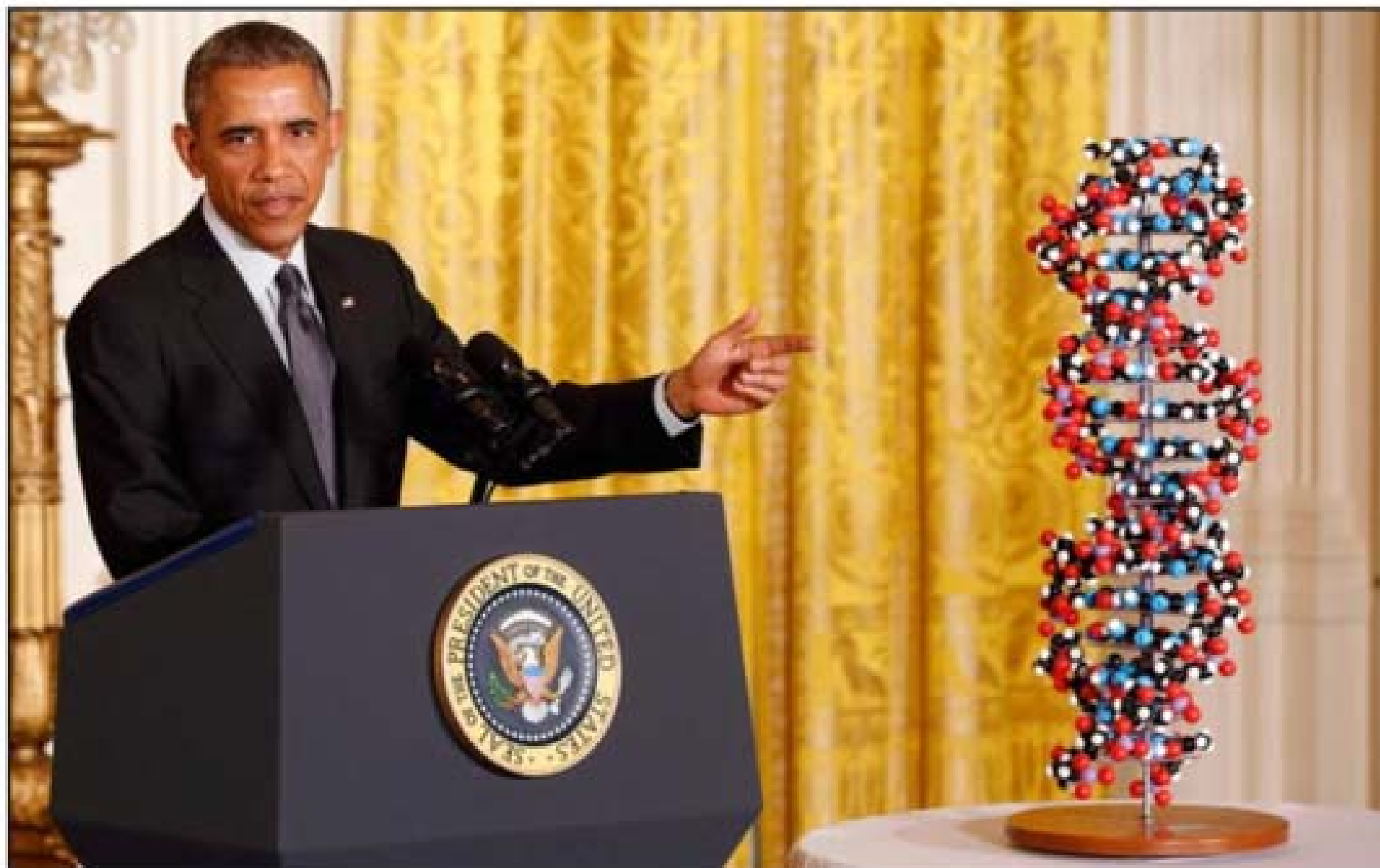
2004年

イレッサで効果があった肺癌細胞からEGFRタンパク質をつくる**遺伝子に変異**が発見された。

この変異した遺伝子が細胞を癌化させ、増殖させていることがわかり、このような遺伝子を**ドライバー遺伝子**と呼ぶようになった。



# オバマ大統領 Precision Medicine Initiativeを開始



2015年1月 大統領一般年頭教書演説  TMDU

# Precision Medicineとは

⇒ 個人の遺伝素因・環境素因に合わせた個別医療

これまでの治療法の多くは「平均的な患者」向けにデザイン



遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個人ごとの違いを  
考慮した予防や治療法を確立することを目標

がんドライバー遺伝子#の発見とより効果的ながん治療法の  
開発に向けた取り組みを強化することを宣言

# 発がんやがん悪性化の直接的な原因となるような遺伝子



# 新たなドライバー遺伝子の発見： 未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）融合遺伝子



- 2007年 わが国でALK融合遺伝子が発見
- 2012年 ALK阻害剤のザーコリがALK遺伝子転座陽性の切除不能進行・再発非小細胞肺がんの適応を取得
- 2014年9月 アレセンサ
- 2016年3月 ジカディア

# その他ドライバー遺伝子：

## 1. ROS-1 融合遺伝子

⇒ ザーコリ

## 2. BRAF<sup>V600E</sup> 遺伝子変異

⇒ BRAF 阻害薬 タフィナーと  
MEK 阻害薬 メキニストの併用療法

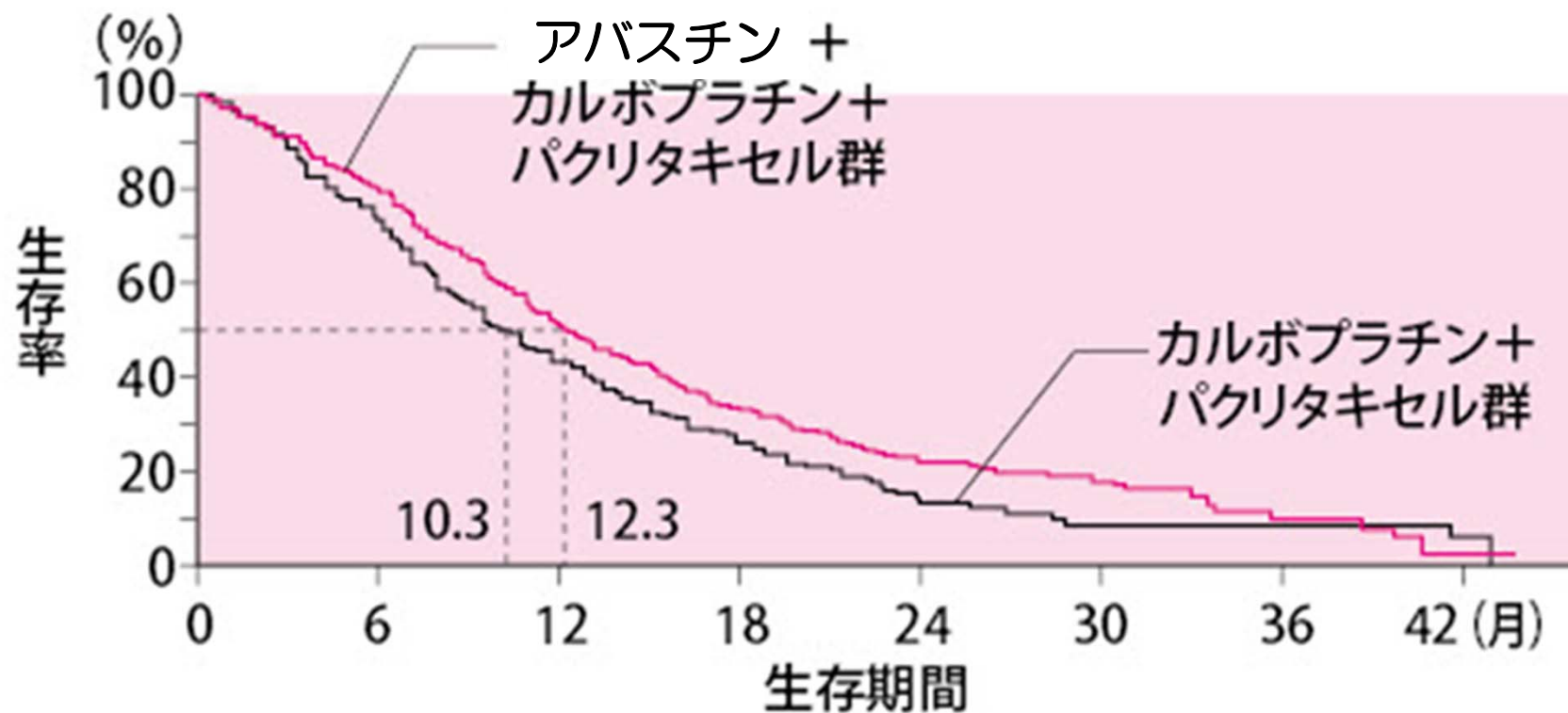
## 3. RET 融合遺伝子

⇒ バンデタニブが申請中

# 血管新生阻害剤

● 血管新生阻害剤 はがんの血管新生を妨げる

● 2剤併用療法＋ベバシズマブで生存期間が延長



Sandler A, et al: N Engl J Med 355:2542-2550, 2006

# 血管新生阻害剤を併用した治療

## 非小細胞肺がんの1次治療

プラチナ製剤と第3世代以降の細胞障害性抗がん剤の併用レジメン

シスプラチン/カルボプラチン +  
イリノテカン  
ビンレルビン  
ゲムシタビン  
パクリタキセル + アバスチン  
ドセタキセル  
ティーエスワン  
ペメトレクスト

## 非小細胞がんの2次治療

ドセタキセル + サイラムザの併用レジメン

ドセタキセル + サイラムザ



# 3. 薬物療法の歴史

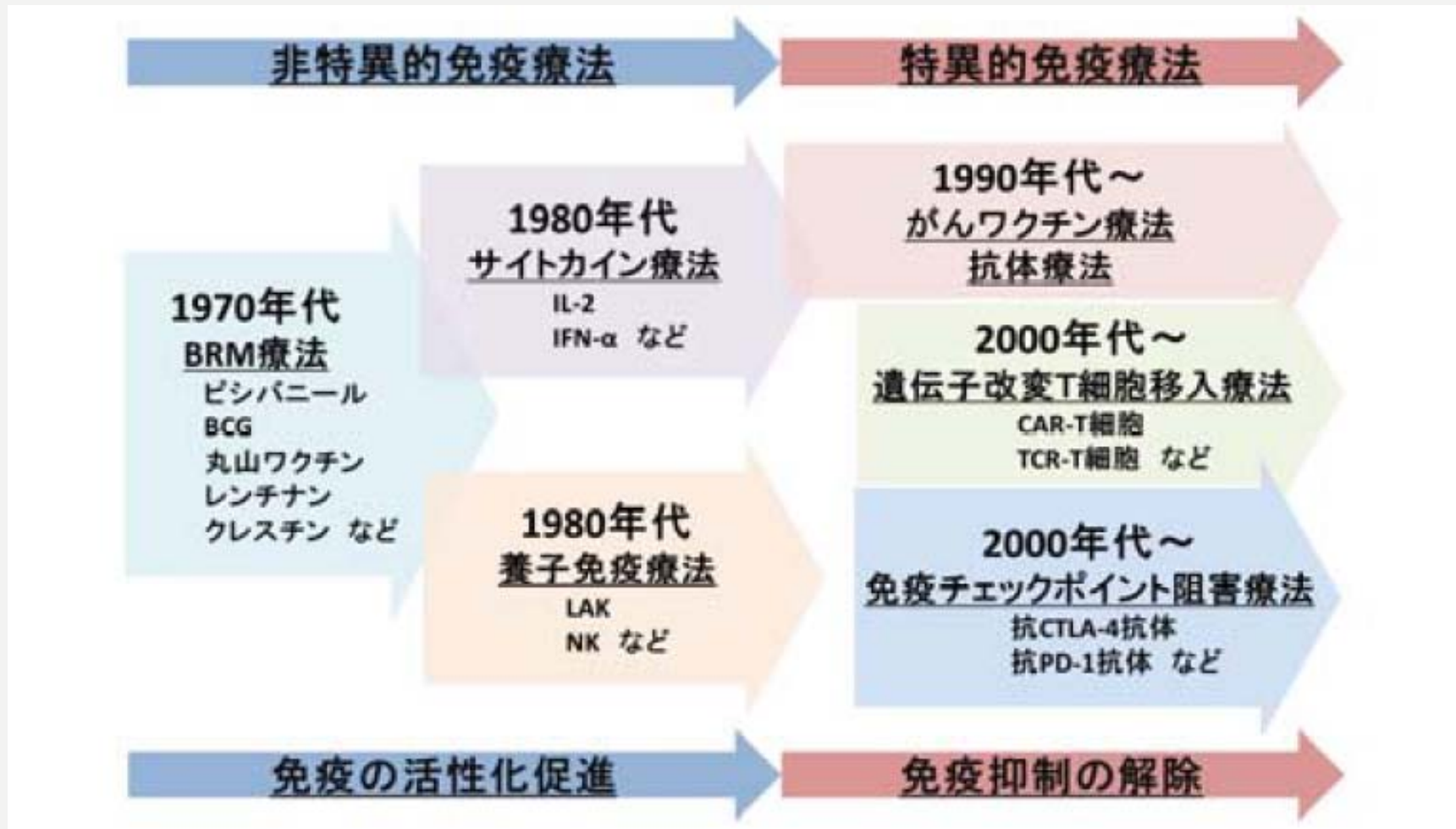
①薬物療法の変遷

②分子標的薬とは

③免疫チェックポイント阻害薬とは

# がん免疫療法の歴史

- 1893年 William B ColeyによるColey' s toxin
- 1970年 Frank M Burnetの免疫監視機構理論



がんにも挑むイノベーションの最前線より改変

# Frank M Burnet博士の 免疫監視機構理論

## 正常な免疫の働き

攻撃態勢になっているのが活性化の



免疫細胞がガンを見つけ攻撃

司令塔のヘルパーT細胞

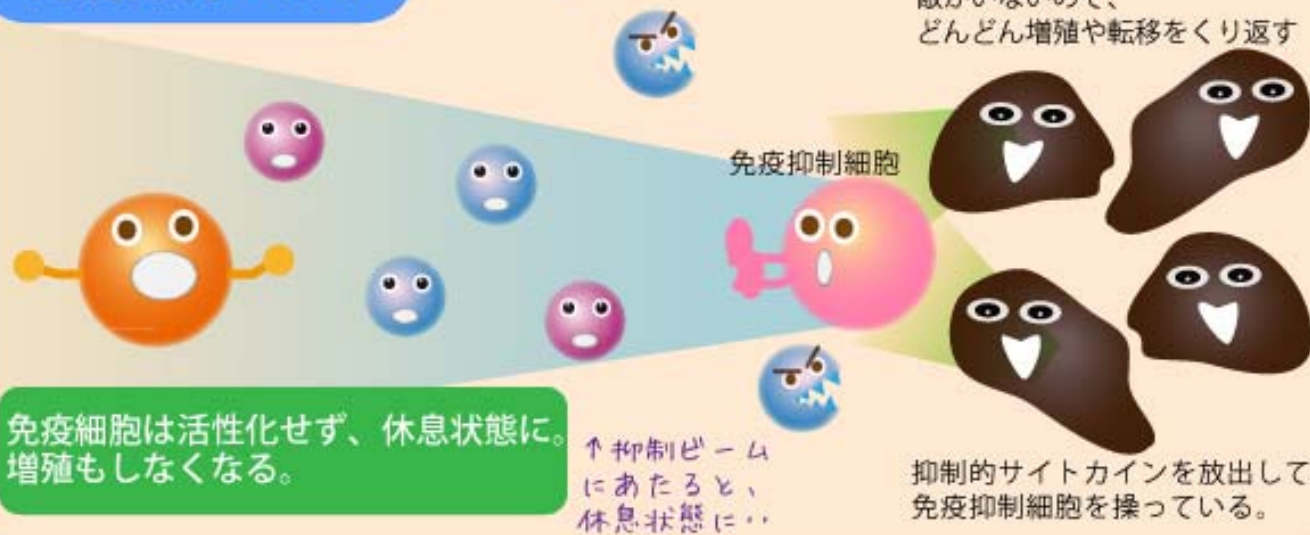
がん細胞

死滅する

免疫抑制がかかってしまうと

がん細胞が増え、チカラをつけてくると、免疫抑制細胞をあやつって攻撃させなくする。

## 免疫抑制になる



敵がないので、  
どんどん増殖や転移をくり返す

免疫抑制細胞

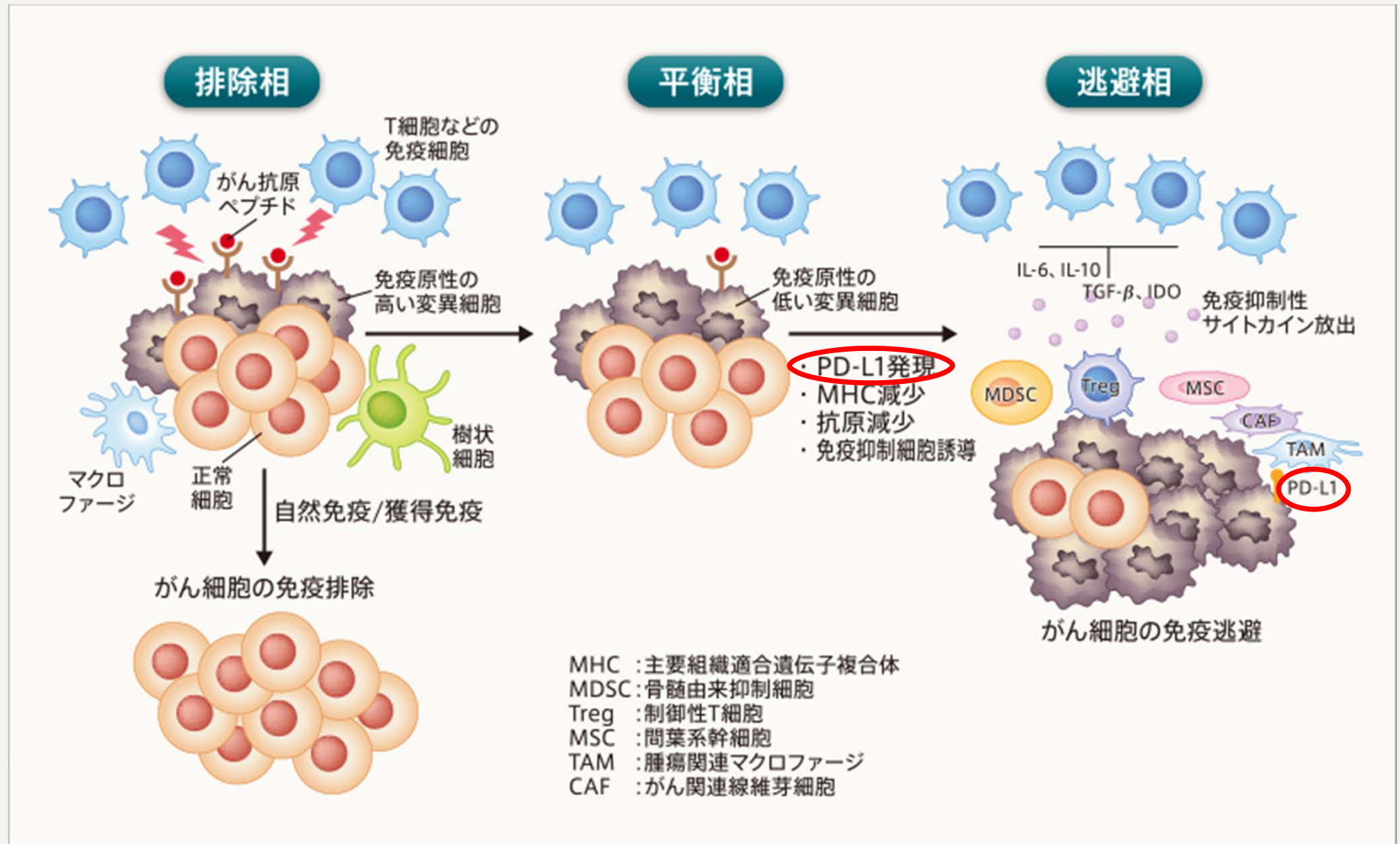
免疫細胞は活性化せず、休息状態に。  
増殖もしなくなる。

↑抑制ビーム  
にあたると、  
休息状態に...

抑制的サイトカインを放出して、  
免疫抑制細胞を操っている。

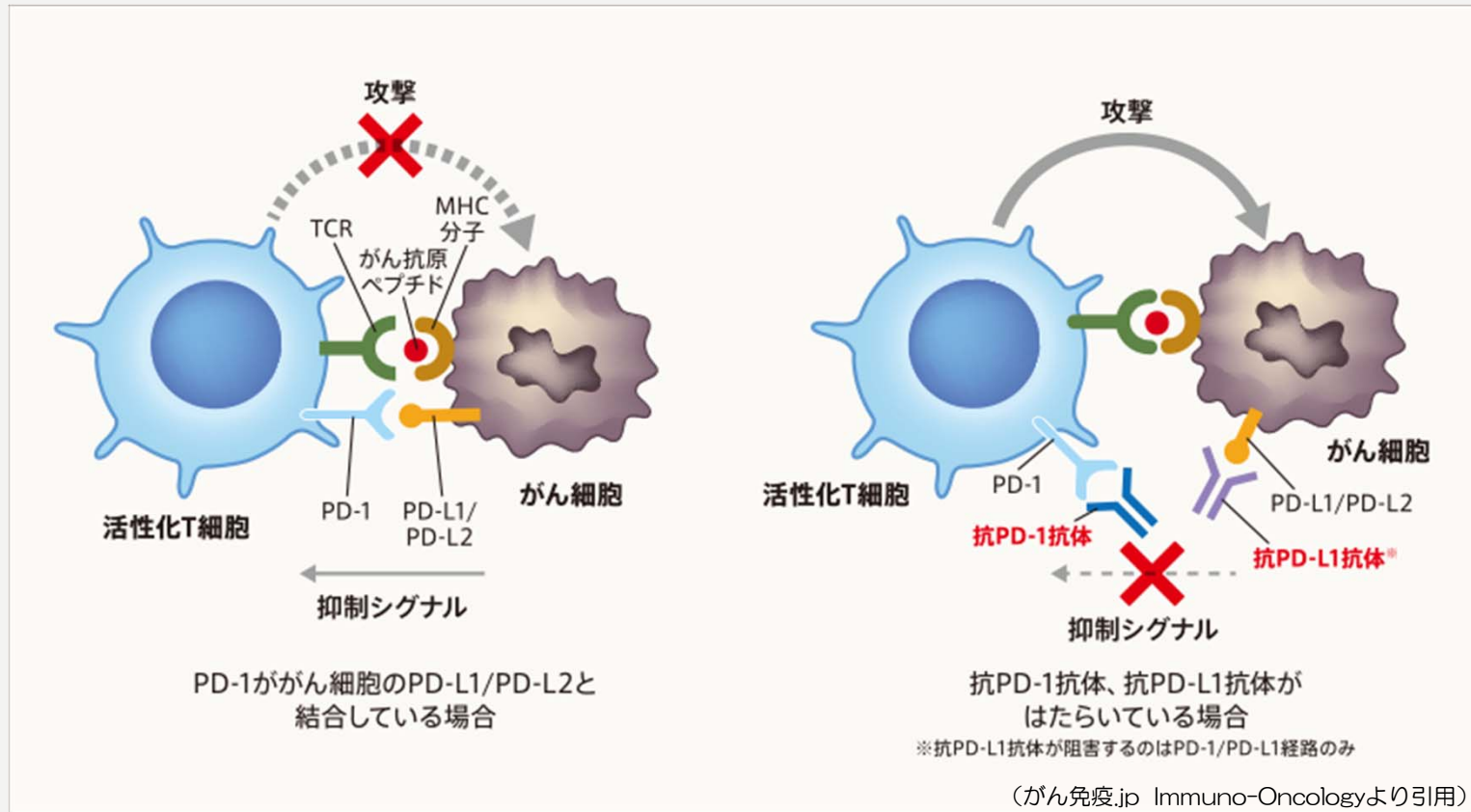


# 免疫監視機構からの逃避



(がん免疫.jp Immuno-Oncologyより引用)

# 免疫チェックポイント



- 免疫細胞のPD-1 (Programmed cell death-1) とがん細胞のPD-L1が結合すると、免疫細胞からの攻撃を回避する。  
⇒免疫チェックポイント
- 免疫チェックポイント阻害薬は、**がんによる免疫抑制状態を解除**して免疫力を回復させ、**がん細胞を破壊し、増殖を抑制する。**

# 免疫チェックポイント阻害薬

## 従来のがん免疫療法

⇒免疫の活性化を促すものだった。

サイトカイン療法（インターフェロン（IFN）、IL-2）

抗体療法

ペプチドワクチン療法

養子免疫療法

## 免疫チェックポイント阻害療法

⇒免疫にブレーキをかける仕組み（**チェックポイント**）  
を解除する。

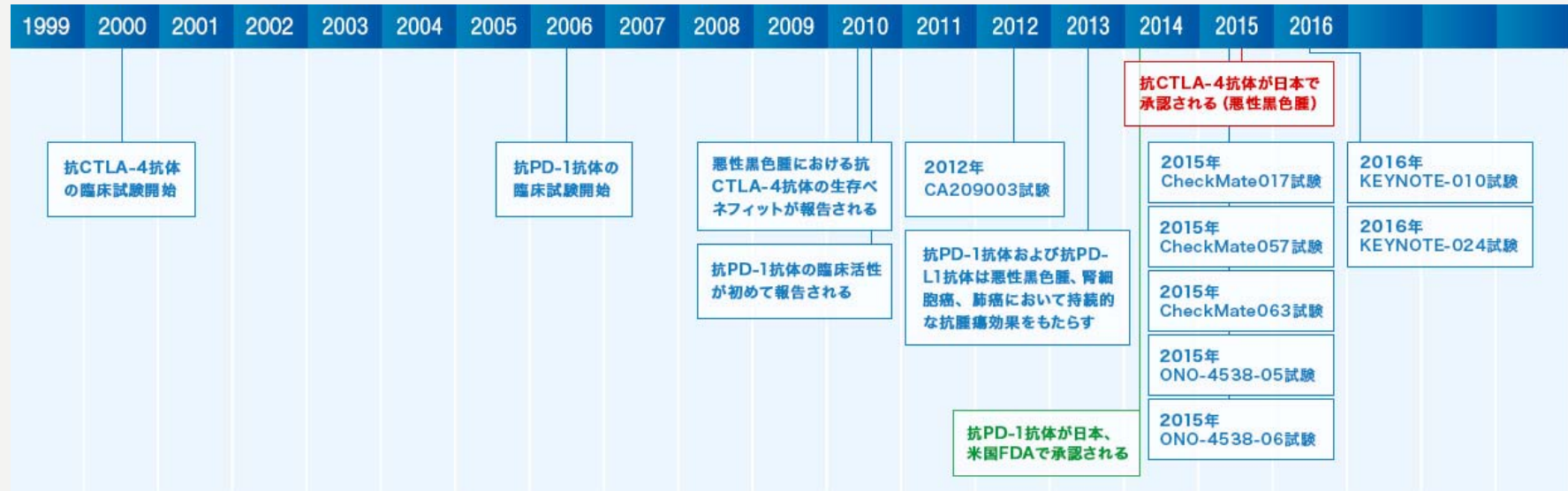
### 免疫チェックポイント阻害薬

抗CTLA-4抗体　：　ヤーボイ

抗PD-1抗体　　：　オプジーボ、キイトルーダ

抗PD-L1抗体　　：　テセントリク、イミフィンジ

# 肺がん領域における免疫チェックポイント療法



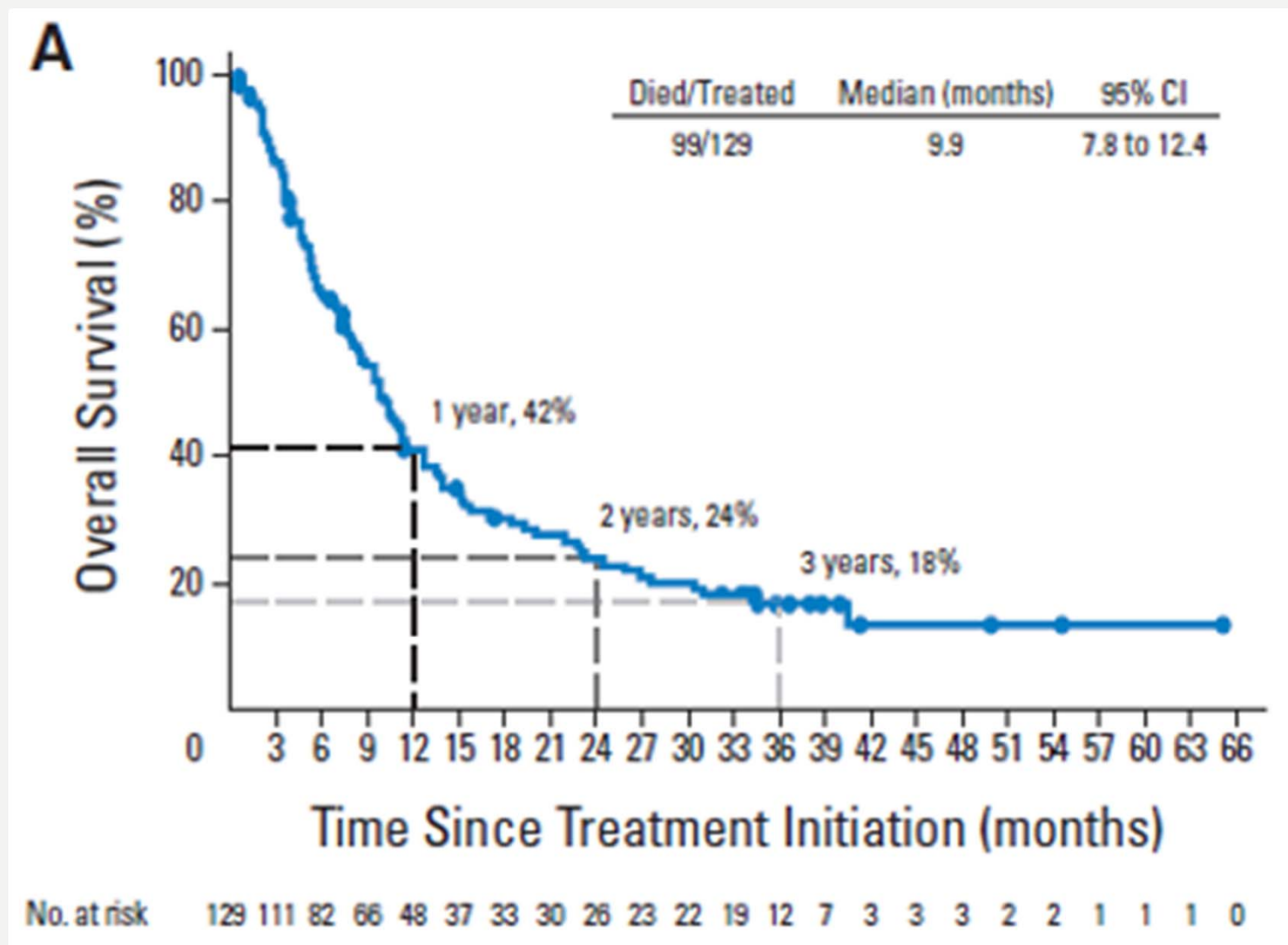
(がん免疫.jp Immuno-Oncologyより引用)

- 2015年12月  
オプジーボが「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対して承認を取得した。
- 2017年2月  
キイトルーダが「PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対して承認を取得した。
- 2018年1月  
テセントリクが「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対して承認を取得した。
- 2018年7月  
イミフィンジが「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌」に対して承認を取得した。

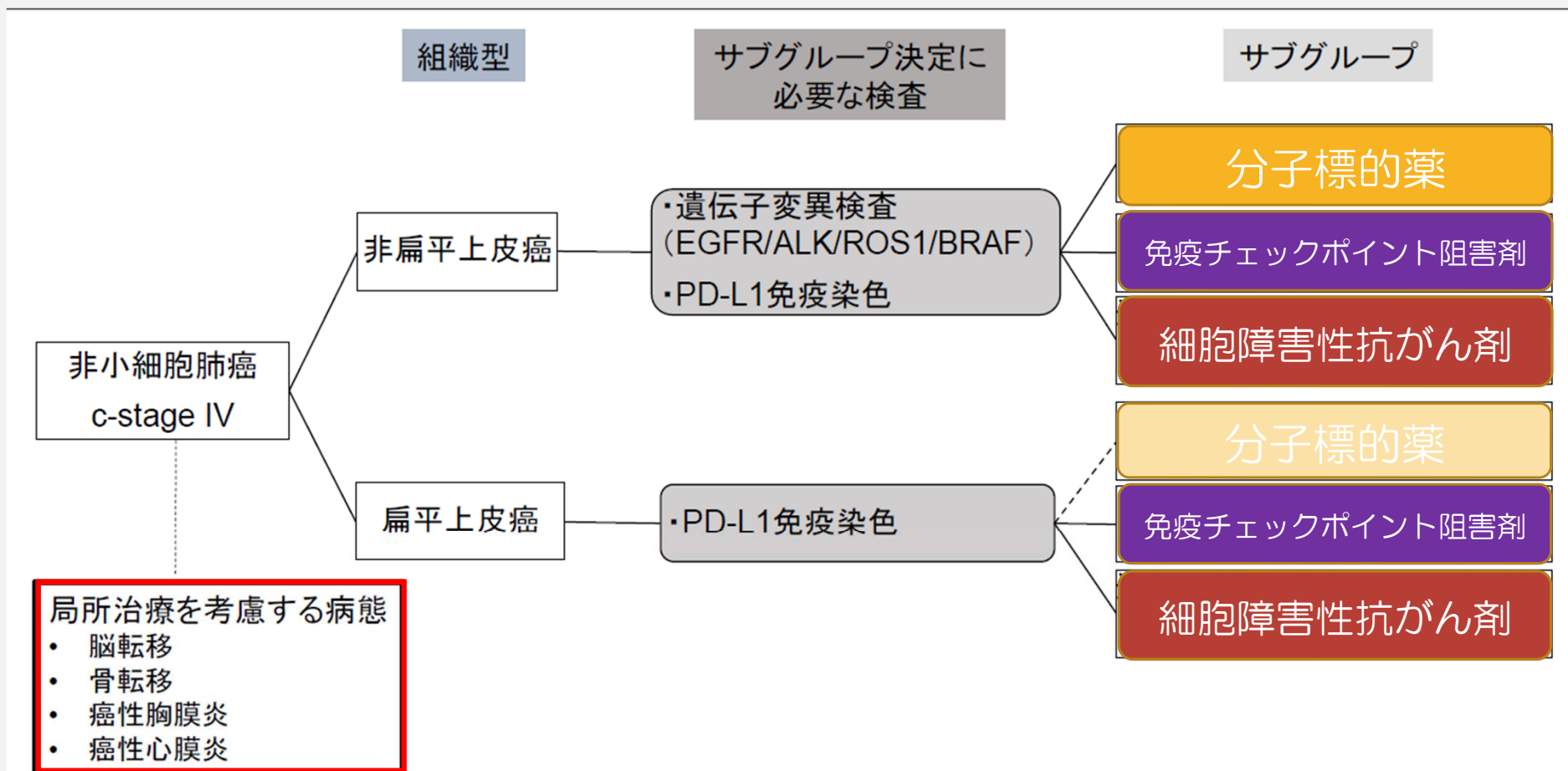
# CA209003試験：

## 非小細胞肺がんの2次治療以降のオプジーボの効果

Gettinger SN, et al. J Clin Oncol 2015; 33: 2004-2012.



# IV期非小細胞肺がんの1次治療





1. 統計からみる「肺がん」
2. 肺がんの治療
3. 薬物療法の歴史
4. 細胞障害性抗がん剤の副作用
5. 分子標的薬の副作用
6. 免疫チェックポイント阻害薬の副作用



# 細胞障害性抗がん剤

## 細胞障害性抗がん剤の副作用

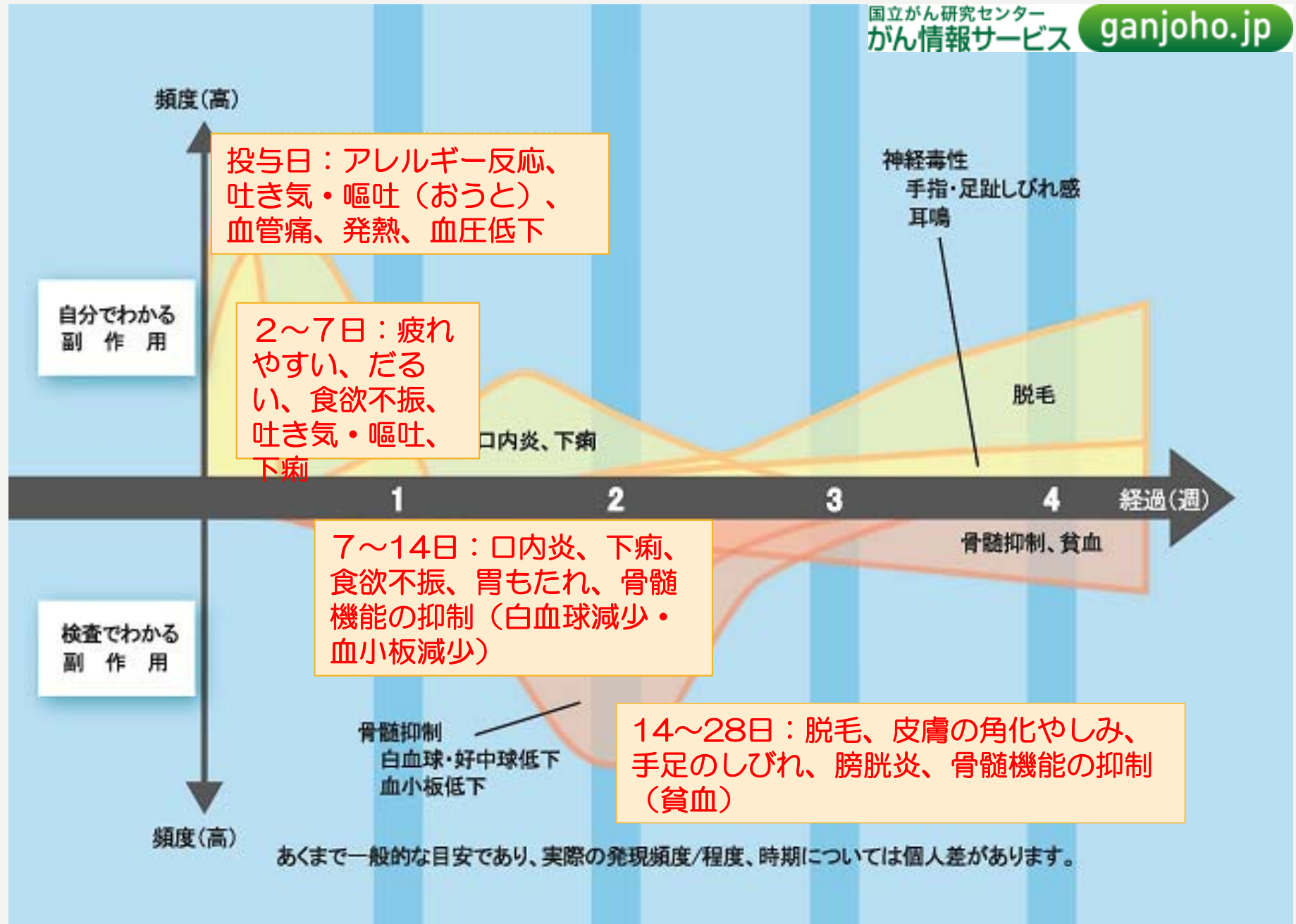
一般的に細胞障害性抗がん剤は、細胞が分裂・増殖する過程に働きかけて、細胞の増殖を抑制する。

がん細胞は活発に分裂・増殖している細胞なので、細胞障害性抗がん剤の効果が現れる。しかし、腸の細胞や、髪の毛を造る細胞、血液を造る細胞なども活発に分裂・増殖しているため、影響を受けやすく、様々な副作用があらわれる。

## 頻度の多い副作用

悪心・嘔吐 骨髄抑制 便秘 下痢 脱毛 口内炎 肺障害  
薬剤アレルギー 腎障害 静脈炎 末梢神経障害

# 細胞障害性抗がん剤による主な副作用の発現時期



# 口内炎

○抗がん剤の粘膜に対する直接的な障害

○抗がん剤による骨髄抑制時の局所感染が引き起こす二次性障害

## <口内炎の症状>

しみる感じ、痛み、できもの、舌や頬の内側の粘膜・歯ぐきの赤い腫れ、ただれ、潰瘍（かいよう）、出血

## <口内炎の治療>

抗がん剤の治療前に歯科を受診し、入れ歯の点検やブラッシング、うがいの指導を受けておくことが勧められる。

痛みが強い場合には、消毒作用や痛み止めの作用のあるうがい薬を使用する。

さらに、炎症を抑えたり、鎮痛効果のある塗り薬・貼り薬も使用する。

# 口内炎

<日常生活上の注意>

## 口内炎ができたときの食事の工夫

料理は熱いものを避け、冷まして食べると炎症部位への刺激が少ない。

塩分や酸味、香辛料の強いものは避ける。

やわらかい料理（お粥や、やわらかく煮込んだうどんなど）を多めにし、とろみをつけたり、裏ごしすると食べやすくなる。

牛乳や卵豆腐などは、口にしみにくく食べやすいです。

## 予防

うがい薬でこまめにうがいをしたり、食後あるいは寝る前にうがいをし、歯磨きなどで口のなかを清潔にする。

口のなかを乾燥させないように心がける。

（口を開けて寝る癖のある方はマスクをつけて寝る、アルコール分を含んだうがい薬や洗浄剤は使用しないなど）

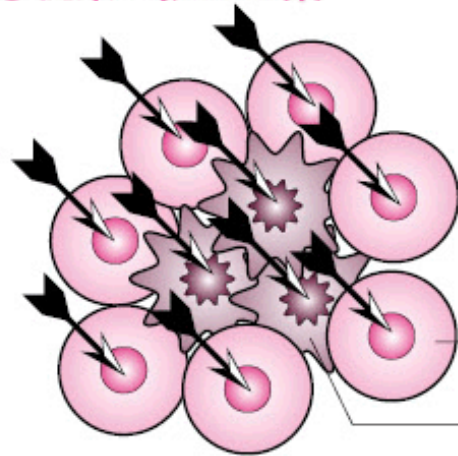
歯ぐきの傷つきを防止するため、歯ブラシは小さめの柔らかいブラシのものを使う。また、刺激の弱い歯磨き粉を用いるとよい。

1. 統計からみる「肺がん」
2. 肺がんの治療
3. 薬物療法の歴史
4. 殺細胞性抗がん剤の副作用
5. 分子標的薬の副作用
6. 免疫チェックポイント阻害薬の副作用

# 分子標的治療

## ●がん細胞だけを狙って攻撃する分子標的薬

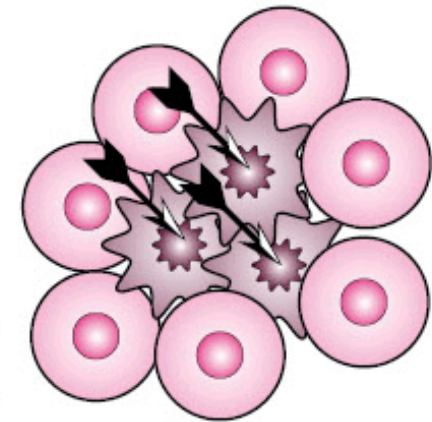
### ●従来の抗がん薬



細胞の分裂・増殖過程を  
傷害。がん細胞も、正常  
細胞も攻撃してしまう

正常細胞  
がん細胞

### ●分子標的薬



がん細胞の発生や増殖に  
かかる特定の分子だけ  
に目標を定めて攻撃する

(名医が語る最新・最良の治療 肺がん 2012年3月24日初版発行)

「分子標的薬」と呼ばれる抗がん剤は、**がん細胞だけに存在する分子** (または非常に多い分子) を**標的**にして、がん細胞を狙い撃ちにするため、副作用が少なくなると期待されていたが、実際には、今までなかったタイプの副作用が現れた。

例えば、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) は、**がん細胞の表面にあるEGFRというたんぱく分子**が標的だが、**皮膚の細胞にもEGFRが比較的多く**、皮膚にニキビのような皮疹や乾燥、炎症など副作用が現れやすかった。

# 細胞障害性抗がん剤と分子標的薬の副作用は異なる？

細胞障害性抗がん剤で頻度が多い、脱毛、血液毒性、吐き気、生殖細胞への副作用などが少なかったが、特有の副作用が発生した。

## 分子標的治療の主な副作用

分子標的薬による副作用は薬の種類によってさまざま。

多くの分子標的薬では、下痢、皮疹のほか、発熱、吐き気、寒気、だるさなどの副作用が現れる。

薬によっては、頻度は少ないものの重篤な副作用が報告されている。

- ・アレルギー症状（インフュージョンリアクション）
- ・間質性肺炎・心毒性・出血・消化管穿孔（穴があくこと）
- ・塞栓症（血管がつまること）・皮膚炎など

細胞障害性抗がん剤では、『強い副作用症状が出たら薬を止める』というのが基本的な考え方だったが、一部の分子標的薬（イレッサなど）では「症状が強い患者さん程、がんの治療効果が高いというデータ」もあり、副作用によっては、何とかして症状の悪化を防ぎながら治療を続けるのが目標になる場合もある。

# 分子標的薬の副作用の種類

## ●EGFR-チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）

イレッサ、タルセバ、ジオトリフといったEGFR-TKIで特に出やすい副作用は、**皮膚障害**、**下痢**、**薬剤性肺障害**（間質性肺炎）。

皮膚障害は軽いケースも含めると70～90%の患者さんに発生し、投与から1～2週間後をピークとして顔、胸、背中など上半身に、ざ瘡様皮膚炎と呼ばれるニキビのような湿疹が出現し、かゆみを伴うことも多いのが特徴。3週間目以降は、皮膚の乾燥が強くなり、6週くらいたってから爪の周りが腫れる爪囲炎が起こりやすくなる。

薬剤性肺炎は薬の投与から4週以内に起こることが多く、発症した場合には命に関わることもあるので、注意が必要。

## ●ALK阻害薬

ザーコリで多くの人に出現するのが、**吐き気**、**嘔吐**、**下痢**、**便秘**といった消化器症状。約60%の人に、物がかすむ、二重に見える、欠けて見える、視力の低下といった**視覚異常**などがあるが、同じALK阻害薬であるアレセンサにはつらい副作用が少ない場合が多い。

## ●血管新生阻害薬

アバスチン、サイラムザなどの血管新生阻害薬では、鼻や口の中、消化管といった粘膜からの**出血**、**喀血**、**高血圧**、**たんぱく尿**の頻度が高い。

⇒出現しやすい副作用や症状の強さ、出現時期は薬によって異なり、個人差あり。



# EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤に多い副作用

	イレッサ		タルセバ		ジオトリフ		タグリッソ	
	頻度	重い副作用	頻度	重い副作用	頻度	重い副作用	頻度	重い副作用
下痢	42.6%	2.2%	51.1%	3.3%	100.0%	37.1%	36.3%	2.5%
悪心	19.4%	1.1%	22.1%	1.1%	35.5%	1.6%		
発疹	74.7%	2.2%	92.4%	18.1%	83.9%	25.8%	25.0%	0.0%
爪囲炎	N A	0.4%	N A	4.3%	67.7%	11.3%	32.5%	0.0%
倦怠感	28.9%	4.0%	30.8%	4.3%	8.1%	0.0%		
肝機能障害	50.9%	13.0%	34.5%	3.3%	7.4%	9.4%	10.0%	2.5%
間質性肺炎	4.5%	2.4%	4.5%	1.6%	3.7%	N A	6.3%	3.8%
好中球減少							15.0%	5.0%
貧血							13.8%	3.8%
							N A : not assessed	

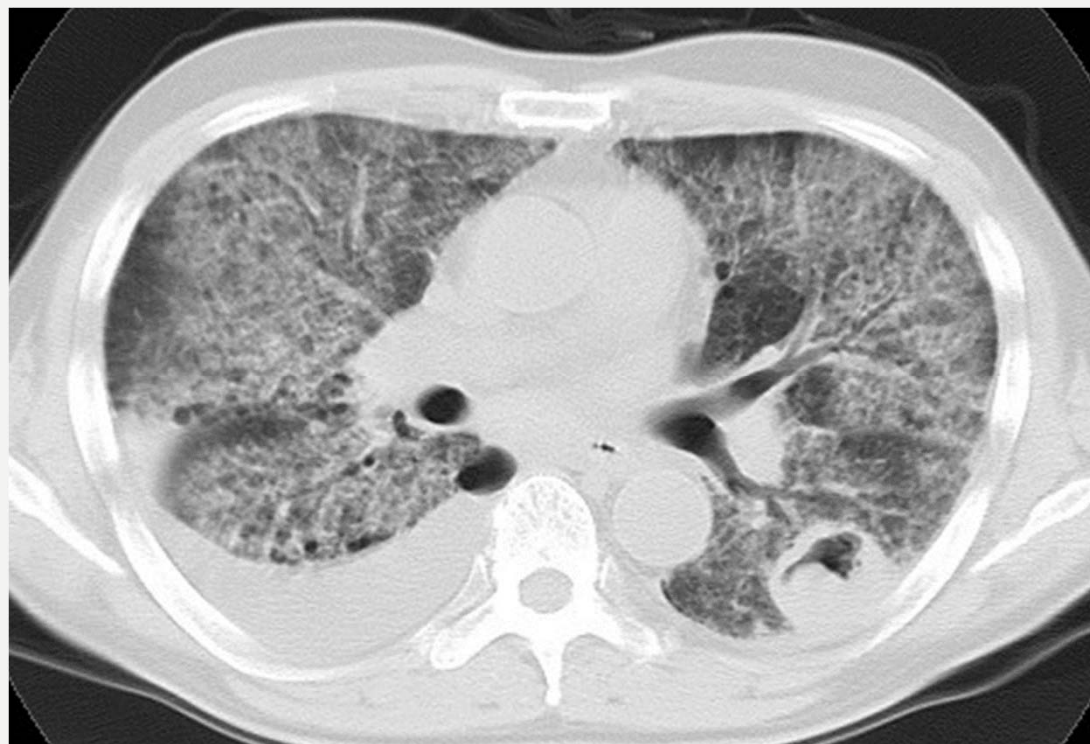
イレッサ：OLCSG　タルセバ：PMS　ジオトリフ：LUX-Lung 3　タグリッソ：AURA+AURA2

# EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤に多い副作用

	イレッサ		タルセバ		ジオトリフ		タグリッソ	
	頻度	重い副作用	頻度	重い副作用	頻度	重い副作用	頻度	重い副作用
下痢	42.6%	2.2%	51.1%	3.3%	100.0%	37.1%	36.3%	2.5%
悪心	19.4%	1.1%	22.1%	1.1%	35.5%	1.6%		
発疹	74.7%	2.2%	92.4%	18.1%	83.9%	25.8%	25.0%	0.0%
爪囲炎	N A	0.4%	N A	4.3%	67.7%	11.3%	32.5%	0.0%
倦怠感	28.9%	4.0%	30.8%	4.3%	8.1%	0.0%		
肝機能障害	50.9%	13.0%	34.5%	3.3%	7.4%	9.4%	10.0%	2.5%
間質性肺炎	4.5%	2.4%	4.5%	1.6%	3.7%	N A	6.3%	3.8%
好中球減少							15.0%	5.0%
貧血							13.8%	3.8%
							N A : not assessed	

イレッサ：OLCSG　タルセバ：PMS　ジオトリフ：LUX-Lung 3　タグリッソ：AURA+AURA2

# イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎



イレッサによるILD：海外

	対象症例数	ILD発症例
USA	21,064	0.1%
Korea	101	0
China	31	0
AZ	53,150	0.34% (死亡0.11%)
IDEAL I	209	0.96%
IDEAL II	216	0

イレッサによるILD：日本

	対象症例数	ILD発症例	ILD死亡例
OLCSG	330	15 (4.5%)	8 (2.4%)
WJTOG	1976	70 (+11) (3.5 - 4.1%)	31(+10) (1.6 - 2.1%)
特別調査(AZ)	3322	113(+80) (3.4 - 5.8%)	83 (2.5%)
NCC	112	6 (5.4%)	4 (3.6%)

# 分子標的薬内服中の注意

○出現しやすい副作用や症状の強さ、出現時期は薬によって異なり、個人差がある。

○特に、下記のような症状が現れたときには命に関わる危険性があり、主治医・担当医へ連絡が必要。

## <薬剤性肺障害>

- 38度以上の発熱、悪寒
- 呼吸困難
- 動悸や息苦しさ、空咳が続く

## <下痢>

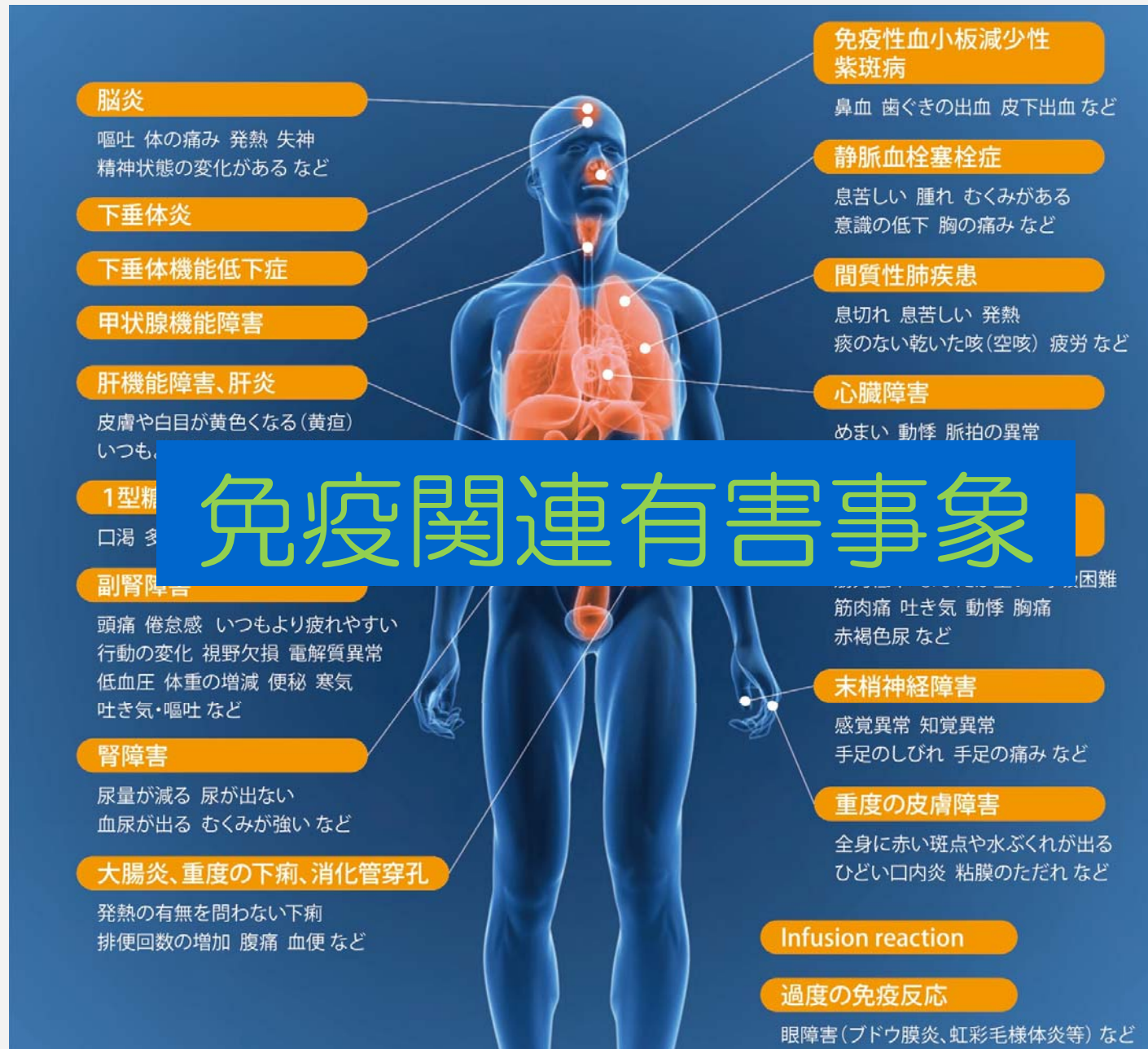
- 下痢がひどく水分もとれない

## <出血>

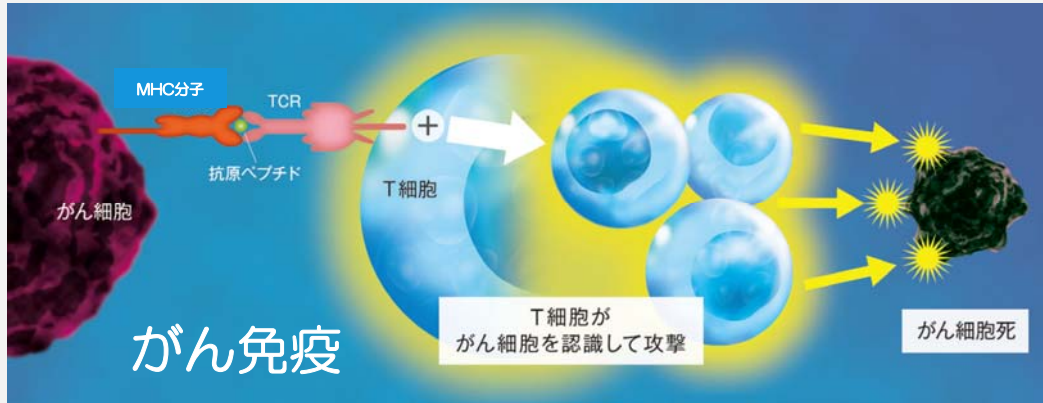
- 喀血、吐血や下血があった

1. 統計からみる「肺がん」
2. 肺がんの治療
3. 薬物療法の歴史
4. 殺細胞性抗がん剤の副作用
5. 分子標的薬の副作用
6. 免疫チェックポイント阻害薬の副作用

# 免疫チェックポイント阻害剤の副作用



# 免疫チェックポイント阻害剤の作用機序

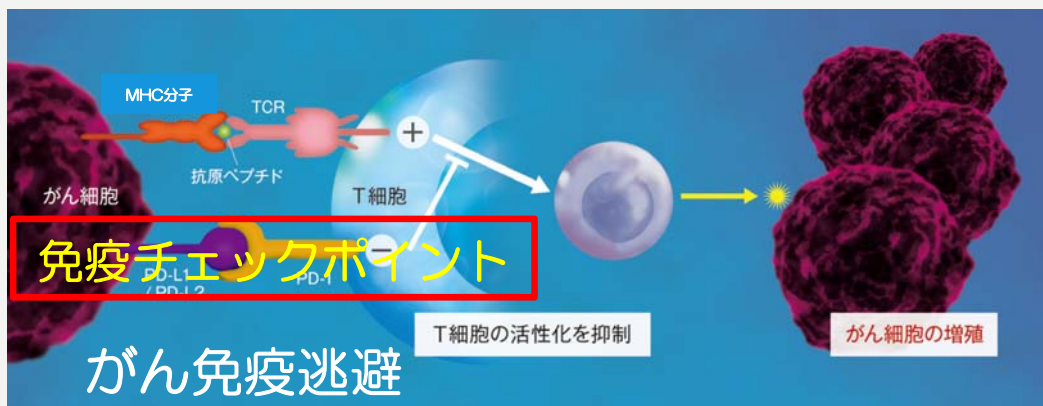


T細胞：Tリンパ球

抗原ペプチド：がん細胞の切れ端

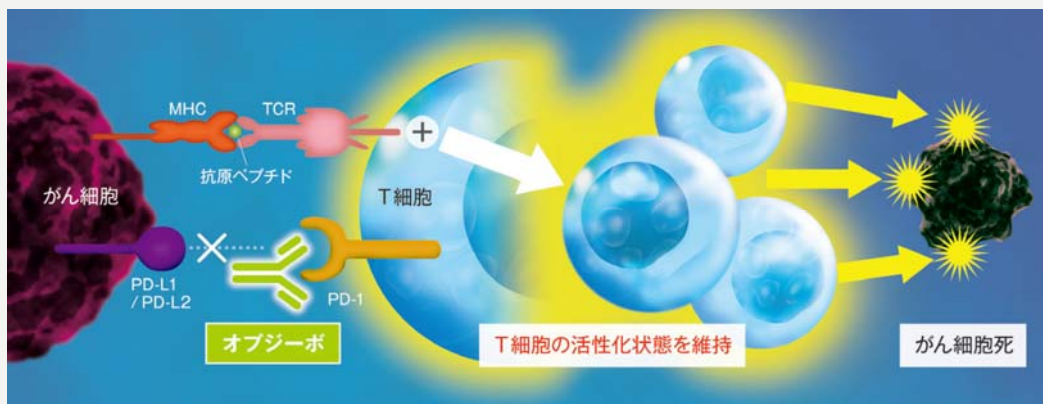
MHC分子：主要組織適合遺伝子複合体

TCR：T細胞受容体



PD-1：Programmed-cell death-1

PD-L1：Programmed-cell death ligand-1/2



⇒ 免疫の活性化

⇒ 免疫の過剰反応

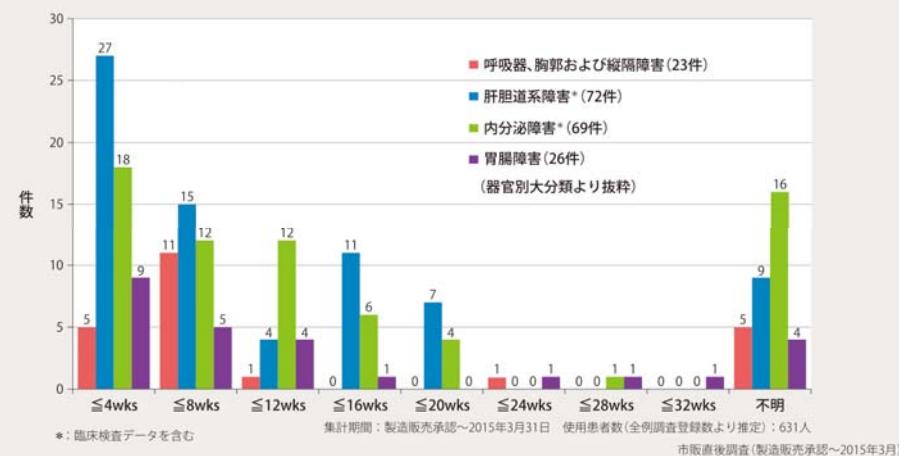
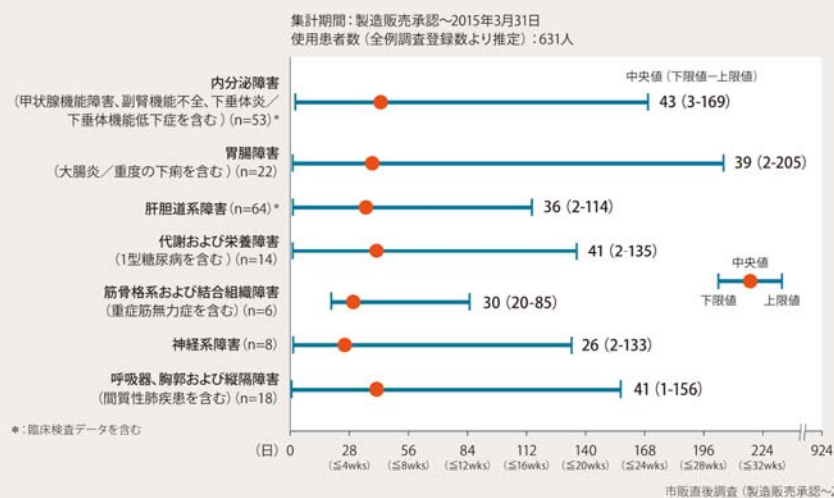
免疫関連有害事象

# 免疫関連有害事象

免疫チェックポイント阻害薬には免疫関連有害事象（immune-related adverse events: **irAE**）という独特な副作用があり、全身のあらゆる臓器に出現する。

70-80%程度に出現し、特に、**間質性肺炎**、**大腸炎**、**甲状腺機能低下症**、**肝障害**、**発疹**、**白斑**、**下垂体炎**、**I型糖尿病**、**腎機能障害**、**重症筋無力症**、**末梢神経障害**、**筋炎**、**ぶどう膜炎**などがよく知られている。

irAEはおおよそ数ヶ月後に生じることが多いが、出現時期には大きなばらつきがある。また、部位別の発症時期の差はあまり明確ではないが、**発疹**、**消化管障害**、**甲状腺機能低下症**が比較的早期に出現する。





# 免疫チェックポイント阻害薬（オプジーボ） と細胞障害性抗がん剤（ドセタキセル） の副作用の違い


副作用の種類	ニボルマブ		ドセタキセル	
	全副作用頻度	重い副作用頻度	全副作用頻度	重い副作用頻度
全副作用	69%	10%	88%	54%
全身倦怠感	16%	1%	29%	5%
嘔気	12%	1%	26%	1%
食欲不振	10%	0%	16%	1%
衰弱	10%	<1%	18%	2%
下痢	8%	1%	23%	1%
むくみ	3%	0%	10%	<1%
筋肉痛	2%	<1%	11%	0%
貧血	2%	<1%	20%	3%
脱毛	<1%	0%	25%	0%
好中球減少性発熱	<1%	0%	31%	27%
好中球減少性発熱	0%	0%	10%	10%
白血球減少	0%	0%	10%	8%

# 免疫関連有害事象の出現頻度 と発現時期（本邦）

免疫関連有害事象	出現率（％）		出現時期（月）
	全副作用頻度	重い副作用頻度	
間質性肺疾患	5.4%	1.8%	7.2
重症筋無力症 心筋炎，筋炎，横紋筋融解症	1％未満	1％未満	－
大腸炎，重度の下痢	6.3%	0.9%	2.7
I型糖尿病 （1/3程度が劇症1型糖尿病）	1％未満	1％未満	－
免疫性血小板減少症性紫斑病	1％未満	1％未満	－
肝機能、肝炎 硬化性胆管炎	7.2%	0.9%	7.8
甲状腺機能障害 （機能低下症，機能亢進症，甲状腺炎）	11.7%	0%	2.9
下垂体炎	1％程度		－
神経障害，ギランバレー症候群	11.7%	0.9%	7.2
腎障害	4.5%	0%	1.5
副腎障害	1％未満	0%	－
脳炎	1％未満	1％未満	－
重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症， 皮膚粘膜眼症候群，多型紅斑，類天疱瘡）	1％未満	1％未満	－
静脈血栓塞栓症	0.9%	0%	－
インフージョンリアクション	4.5%	0%	－
溶血性貧血	1％未満	1％未満	－
心臓障害（不整脈）	8.3%	0%	－

# 免疫関連有害事象のうち 頻度は低いが致死的な副作用

- 
- 大腸炎, 消化管穿孔
  - 間質性肺障害
  - アナフィラキシー性ショック
  - 劇症型1型糖尿病
  - 重度の皮膚障害
  - 血小板減少症
  - 脳炎・脳症
  - ギランバレー症候群
  - 心筋炎・心不全
  - 急性副腎不全
  - 腎炎・急性腎不全
-



お疲れ様でした。  
ご清聴有難うございました。  
た。