

《疑義照会と薬歴管理の実践コーナー》

A. 処方箋チェック・疑義照会

2. 間質性肺疾患の既往歴をもつ患者にニボルマブが処方された

1) 処方せん内容

<処方 1> B 病院の皮膚科、処方オーダーリング

オブジーボ点滴静注液 20 mg	2 mL	4 本
オブジーボ点滴静注液 100 mg	10 mL	1 本
生理食塩液	100 mL ボトル	1 本
点滴静注 60 分 2 週間ごとに投与		

2) 患者基礎情報

患者は 50 歳の男性（体重 60 kg）で、B 病院の皮膚科にて根治切除不能な悪性黒色腫と診断され、今回からニボルマブによる治療が開始されることになった<処方 1>。本日、電子カルテを確認したところ、間質性肺疾患の既往歴があることが判明した。

3) 処方せんチェックのポイント

① 何をチェックする？

間質性肺疾患の既往歴がないか。

② 具体的に何が問題か？

ニボルマブの投与により重篤な間質性肺疾患が発現したとの報告があり、間質性肺疾患のある患者およびその既往歴のある患者については慎重投与となっている。

③ 疑義照会プラクティス

「本日、ニボルマブが処方された患者さんですが、間質性肺疾患の既往歴があります。このような患者さんへのニボルマブの投与は、間質性肺疾患が増悪する恐れがあることから慎重投与となっております。いかがいたしましょうか。」

4) プレアボイドと処方変更

医師はニボルマブによって間質性肺疾患が増悪しうることを認識していなかった。疑義照会の結果、ニボルマブは治療上外すことのできない薬剤であるため、処方はそのままだ呼吸器科と連携して経過を観察することとし、間質性肺疾患に関連する症状が発現した場合は、投与を中止し、副腎皮質ホルモンの投与を検討することとした。

5) 処方チェックに必要な情報

<重大な副作用>

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（5.3%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(IF p. 59)

B. 服薬指導・薬歴管理

1. 投与後に下痢が続くと訴えた患者

1) 処方せん内容

<処方 1> A 病院の呼吸器科、処方オーダーリング

オブジーボ点滴静注液 20 mg	2 mL	4 本
オブジーボ点滴静注液 100 mg	10 mL	1 本
生理食塩液	100 mL ボトル	1 本
点滴静注 60 分 2 週間ごとに投与		

2) 患者基礎情報

患者は 50 歳の女性（体重 60 kg）で、A 病院の呼吸器科にて切除不能な非小細胞肺癌と診断され、1 カ月前からニボルマブによる治療が開始された。現在は 3 サイクル目である<処方 1>。現在は退院しており、2 週間ごとにニボルマブの注射を受けるために外来受診している。3 サイクル目のニボルマブの投与から 2 日後に薬剤部へ患者から問い合わせがあった。

3) 薬歴管理プラクティス

今回の薬歴

S Subjective data (主観的情報)

先月から新しい薬での治療が始まったんだけど、一昨日から下痢が続いているんですよね。トイレに行く頻度が増えたのですが大丈夫でしょうか。

O Objective data (客観的情報)

ニボルマブの投与により、下痢の副作用が発現している。

A Assessment (評価)

ニボルマブの市販後調査で重度の下痢が報告されており、持続する下痢、腹痛及び血便などの症状が発現した場合には、投与の中止を検討する必要がある。

PA Pharmacist Action (どの様に行動したか)

患者に普段と比較して排便回数が 1 日当たりどのくらい増えたかを尋ねたところ、2~3 回程度であることが分かった。現時点では重篤な症状ではないものの、今後悪化する可能性があるため、下痢による 1 日当たりの排便回数が増加した場合は直ちに医師及び薬剤師に報告するよう指導した。また、医師にニボルマブによる下痢の副作用が発現しているということを報告した。

P Plan (計画)

- ・持続する下痢、腹痛及び血便などの症状が持続していないかをチェックする。
- ・排便回数が増加していないかをチェックする。

4) 服薬指導に必要な情報

重大な副作用

市販後において大腸炎、重度の下痢が報告されている。観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(IF p. 60)

臨床試験における下痢の発現状況

表 14、15 に悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験における腸炎および下痢の発現状況および発現日を示した。また、表 16、17 に非小細胞肺癌を対象とした臨床試験における腸炎および下痢の発現状況および発現日を示した。

表 14. 悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験における腸炎および下痢の発現状況

副作用項目	国内臨床試験 (n = 24) (ONO-4538-08 試験)			海外臨床試験 (n = 474) (CA209-037、-066 試験)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
CTCAE						
全体	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	78 (16.5%)	6 (1.3%)	0
大腸炎	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	5 (1.1%)	3 (0.6%)	0
下痢	1 (4.2%)	0	0	75 (15.8%)	3 (0.6%)	0
腸炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	2 (8.3%)	0	0

(オブジーボ適正使用ガイド p. 21 引用改変)

表 15. 悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験における腸炎および下痢の発現日

CTCAE	国内臨床試験 (n = 24) (ONO-4538-08 試験)		海外臨床試験 (n = 474) (CA209-037、-066 試験)	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
発現日 (中央値)	202~218 (214)	218 (1 例のみ)	1~404 (60)	2~79 (39)

(オブジーボ適正使用ガイド p. 21 引用改変)

表 16. 非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験における腸炎および下痢の発現状況

副作用項目	国内臨床試験 (n = 111) (ONO-4538-05、-06 試験)			海外臨床試験 (n = 418) (CA209-017、-057 試験)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
CTCAE						
全体	7 (6.3%)	1 (0.9%)	0	33 (7.9%)	3 (0.7%)	0
下痢	6 (5.4%)	0	0	32 (7.7%)	2 (0.5%)	0
大腸炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0

(オブジーボ適正使用ガイド p. 22 引用改変)

表 17. 非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験における腸炎および下痢の発現日

CTCAE	国内臨床試験 (n = 111) (ONO-4538-05、-06 試験)		海外臨床試験 (n = 418) (CA209-017、-057 試験)	
	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4
発現日 (中央値)	2~399 (28)	170 (1 例のみ)	1~637 (34)	76~637 (81)

(オブジーボ適正使用ガイド p. 22 引用改変)

下痢及び大腸炎の CTCAE 分類

表 18 に下痢及び大腸炎の CTCAE 分類を示した。

表 18. 下痢及び大腸炎の CTCAE 分類

CTCAE	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下痢	ベースラインと比べて<4 回/日の排便回数増加、ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて 4-6 回/日の排便回数増加、ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて 7 回以上/日の排便回数増加、便失禁、入院を要する。ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加、身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす、緊急処置を要する	死亡
大腸炎	症状がない、臨床所見または検査所見のみ、治療を要さない	腹痛、粘液または血液が便に混じる	高度の腹痛がある、腸管運動の変化、内科的治療を要する、腹膜刺激症状がある	生命を脅かす、緊急処置を要する	死亡

(有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版)