

医薬品リスク管理計画対象製品

最適使用推進ガイドライン対象品目

Expert Eyes

on **irAE**

内分泌障害 編

監修

東京大学医学部附属病院
腎臓・内分泌内科 准教授

槇田 紀子 先生

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

薬価基準収載

キイトルーダ® 点滴静注
100mg

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤

KEYTRUDA®

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

Expert Eyes on irAE

内分泌障害 編

● 監修医からのコメント

irAE内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害）は、抗PD-1抗体によるirAEのなかでも頻度が高い事象です。また、副腎クリーゼ、甲状腺クリーゼなど、生命を脅かす結果に至るおそれがあり、注意が必要です。さらに、無症状のGradeであっても専門医との連携が必要になる場面もあり、コンサルトのタイミングも重要になります。

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）治療時に副作用が発現した場合は、最初からirAEを疑い、速やかに専門医へコンサルトすることが肝心です。

本冊子では、irAEの早期発見や、専門医にコンサルトする際のポイントについて解説していきます。

✓ 押さえておきたい、irAE内分泌障害

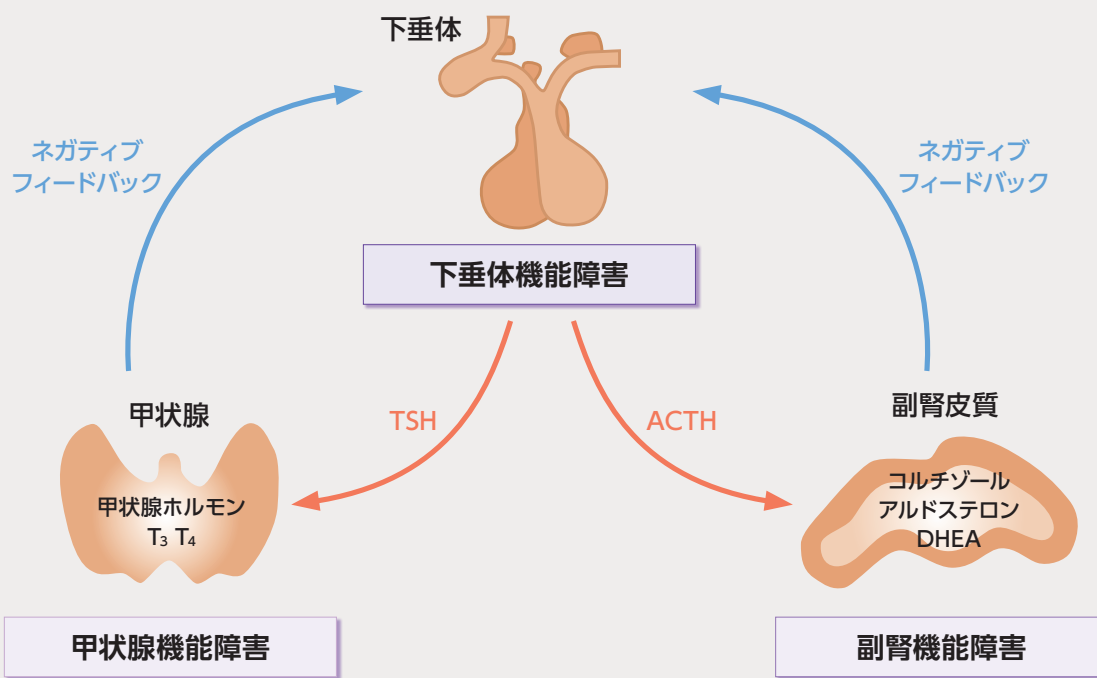
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害等が生じうる
- irAE内分泌障害の症状は非特異的なものが多く、障害部位に応じた検査値の定期的なモニタリングが求められる
- 副腎クリーゼ、甲状腺クリーゼ等、生命に関わる結果に至る可能性を考慮する

内分泌irAEの概要	p3
甲状腺機能障害	p4
下垂体機能障害	p10
副腎機能障害	p16

※本冊子内では、薬剤分類名を以下のように区別して記述していることにご留意ください。
免疫チェックポイント阻害薬（又はICI）：ICI全般に関する記述
抗PD-1抗体/抗CTLA-4抗体：作用機序列のICI各々に関する記述

内分泌irAEの概要

図1 内分泌irAEの概要



村上正巳, 検査と技術 2010; 38: 935-938
河手久弥 他, 日内会誌 2014; 103: 878-885

下垂体から分泌される甲状腺刺激ホルモン (TSH) は、甲状腺ホルモン (トリヨードサイロニン: T_3 、サイロキシン: T_4) の合成・分泌を促進します。 T_4 は末梢組織において T_3 に変換され、生理作用を発揮します¹⁾。また、下垂体から分泌される副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) は、コルチゾールの合成・分泌を促進します²⁾。血中の T_3 、 T_4 やコルチゾール濃度が上昇すると、ネガティブフィードバック機構によりTSHやACTHの分泌はそれぞれ抑制されます。

甲状腺機能障害や副腎機能障害には、下垂体の障害によりTSHやACTHの分泌不全に起因する続発性 (中枢性) と、甲状腺や副腎そのものが障害される原発性の2種類が存在します^{1,2)}。

ICIの治療により、過剰な免疫反応が起こり、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害が発症する可能性があります。

irAEにおける内分泌障害は、副腎クリーゼ、甲状腺クリーゼなどの生命を脅かす結果をもたらす可能性があり、かつ、不可逆な場合には治療の継続が必要になります³⁾。可能な限り早期の発見・治療に至れるよう、病態、検査、コンサルトタイミング等を理解しておくことが重要です。

1) 村上正巳, 検査と技術 2010; 38: 935-938
2) 河手久弥 他, 日内会誌 2014; 103: 878-885
3) Arima H et al. *Endocr J* 2019; 66: 581-586

特徴



特徴

ICI治療に伴う内分泌障害のなかでは最も発生頻度が高いとされ、破壊性甲状腺炎に伴って甲状腺中毒症を経由して甲状腺機能低下症に至る症例や、発症当初から甲状腺機能低下症を呈する症例が主であるとされています¹⁾。

甲状腺機能低下症及び甲状腺中毒症の発生率は、ICI治療全体で6.6%及び2.9%と報告されていますが²⁾、潜在的も含めると、さらに高頻度である³⁾といわれています。

発現時期

ICI治療開始後、甲状腺中毒症は平均3～6週後に発症し、4～6週間持続するとされ、一方で、甲状腺機能低下症は平均10週程度で発症するとされています⁴⁾。

病態

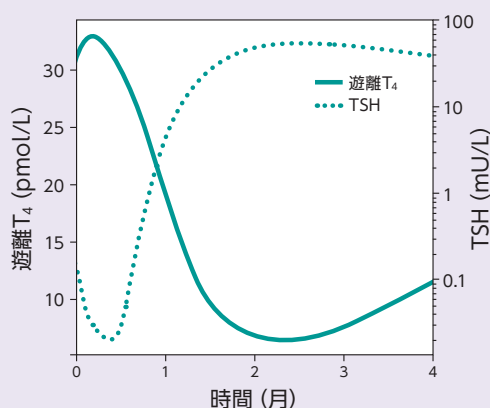
抗PD-1抗体による甲状腺炎では、発症機序としてCD4陽性の細胞傷害性メモリーT細胞が重要な役割を果たすことが報告されています⁵⁾。

- 1) 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, 2023
- 2) Barroso-Sousa R et al. *JAMA Oncol* 2018; 4: 173-182
- 3) Muir CA et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e3704-e3713
- 4) 成瀬光栄 他 編. 薬剤性内分泌障害診療マニュアル. 診断と治療社, 2022
- 5) Yasuda Y et al. *Sci Transl Med* 2021; 13: eabb7495

参考

ICIによる甲状腺機能障害では、甲状腺破壊に伴い、一過性にホルモンが放出され、甲状腺中毒症の病態を呈し、その後、ホルモン不足に陥ることで甲状腺機能低下症に移行することが知られています¹⁾。

ICIによる甲状腺機能障害の経過 (海外データ)²⁾



【対象・方法】

2018年1月から2022年9月の間に治療された、以下の条件に該当する患者を対象としました。

- (i) 何らかのがんに対してICIの治療を受けた患者
- (ii) ベースラインの遊離T₄及びTSH値が正常であった患者
- (iii) フォローアップ中に遊離T₄及びTSHが1回以上測定された患者

なお、過去にICI治療を受けた経験のある患者は除外しました。

対象となった患者1349例のうち、462例 (34.2%) で甲状腺中毒症の発現が認められました。甲状腺中毒症から甲状腺機能低下症に進行した患者57例における遊離T₄及びTSHを線形補完を用いて推定し、1日の中央値をガウスフィルタで平滑化し、プロットしました。

【リミテーション】

- ① 甲状腺補充療法は医源性甲状腺機能障害の見逃しや誤分類につながった可能性があります。
- ② 抗体陽性甲状腺機能障害の有病率は推定されませんでした。
- ③ 追跡期間中のOSイベントが比較的少なかったことによる統計的検出力の低さと、本研究のコホートの不均一性が、生存解析における小さな影響を検出する能力を制限した可能性があります。

1) Filette JD et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4431-4439

2) Kennedy OJ et al. *Eur J Cancer* 2024; 202: 113949



監修医からのコメント

irAEでは、甲状腺中毒症から甲状腺機能低下症に移行するまでが、従来の甲状腺炎よりも早い経過をたどります。また、下垂体機能障害や副腎機能障害との鑑別も重要であることから、早期に、専門医へのコンサルトを行うことが重要です。

患者さんには甲状腺中毒症であれば動悸や体重減少、倦怠感、甲状腺機能低下症であれば体重増加や便秘、倦怠感といった注意すべき症状について事前に説明し、症状を自覚した際には受診又は施設に連絡するよう指導しましょう。

症状・臨床所見



症状

甲状腺中毒症では、びまん性甲状腺腫大に加えて、下表のような症状を呈し、全Gradeにおいて、亜急性甲状腺炎でみられる頸部痛は認められません¹⁾。甲状腺機能低下症では、甲状腺ホルモンの低下に伴う症状が認められます。また、ICI関連の甲状腺クリーゼの症例が報告されています²⁾。

甲状腺中毒症^{1,3)}

- ☐ 動悸、頻脈
- ☐ 下痢（誘因のない便秘の改善）
- ☐ 体重減少
- ☐ 暑がり
- ☐ 発汗過多
- ☐ 神経質、いらいら、倦怠感
- ☐ 発熱

甲状腺機能低下症^{1,3)}

- ☐ 徐脈
- ☐ 便秘
- ☐ 体重増加
- ☐ 寒がり
- ☐ 皮膚乾燥
- ☐ 抑うつ、傾眠、食欲低下、倦怠感
- ☐ むくみ

臨床所見

血液検査³⁾

甲状腺機能障害の発見には、TSH、遊離T₃・遊離T₄のモニタリングを行う必要があります⁴⁾。ICI治療期間中は、4～6週間毎にTSH、遊離T₄を測定することが推奨されます¹⁾。

	甲状腺中毒症（主に破壊性甲状腺炎）	甲状腺機能低下症
検査所見	遊離T ₄ ・遊離T ₃ 高値	遊離T ₄ ・遊離T ₃ 低値
	TSH低値	TSH高値
	抗TSH受容体抗体 陰性（ときに弱陽性）	抗サイログロブリン抗体 陽性 抗TPO抗体 陽性（ときに陰性）

画像検査^{5,6)}

【甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症共通】

- 超音波検査：一過性のびまん性甲状腺腫大、内部血流の低下、実質低信号領域の出現

※パセドウ病では内部血流の増加を認める。

- 甲状腺シンチ：ヨード摂取率の低下

1) 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、2023
 2) McMillen B et al. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: 10.1136/bcr-2016-214603
 3) 松本光史 他 編、ひと目でわかる！免疫チェックポイント阻害薬、中外医学社、2024
 4) 峯村信嘉 著、免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から、株式会社金芳堂、2021
 5) 成瀬光栄 他 編、薬剤性内分泌障害診療マニュアル、診断と治療社、2022
 6) 日本内分泌学会 作成、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、Vol.94 Suppl、2018



監修医からのコメント

ICIによる甲状腺機能障害では、破壊性甲状腺炎が主病態であり、甲状腺中毒症を来した後に大部分が甲状腺機能低下症に移行します。いずれも無症状であることも多く、症状がある場合にも多くが軽度にとどまり非特異的である¹⁾ため、発見にはTSH、遊離T₄等の定期的な検査が有用です。甲状腺機能低下症の発症後は、一部の症例では自然回復するといわれていますが、7～8割の症例では回復は期待しにくいといわれています²⁾。

1) 峯村信嘉 著. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から. 株式会社金芳堂, 2021

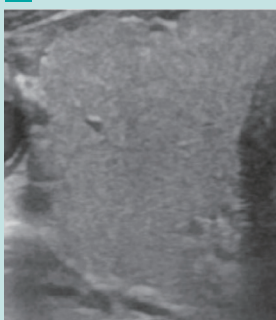
2) 日本臨床腫瘍学会 編. がん免疫療法ガイドライン 第3版. 金原出版, 2023

参考

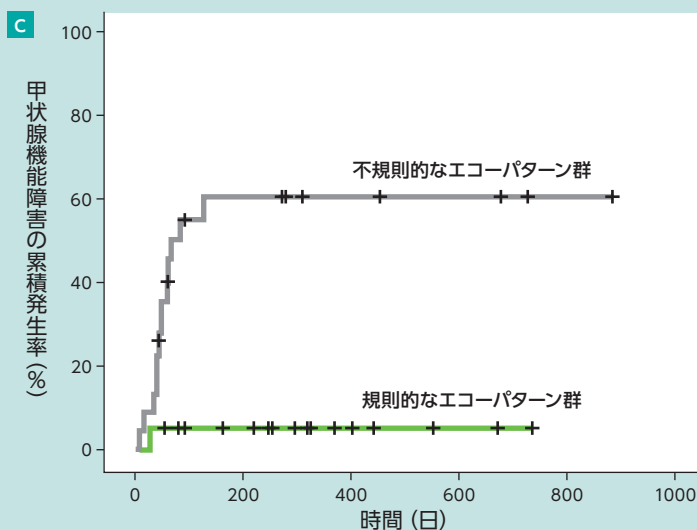
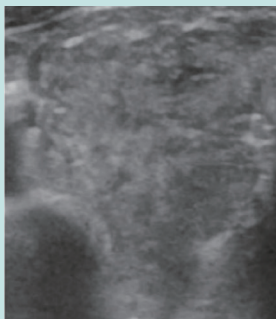
抗PD-1抗体治療患者における不規則エコーパターン

不規則なエコーパターン (b) は、抗PD-1抗体治療患者の破壊性甲状腺炎及び/又は甲状腺機能低下症の発症と関連していました。

a 規則的エコーパターン



b 不規則エコーパターン



【対象・方法】

ペムブロリズマブ又はニボルマブ治療患者209例のうち、ベースライン時の抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体及び抗サイログロブリン抗体が陽性であった患者44例で甲状腺超音波検査を行いました (2例は除外: エコーパターンを評価できなかった患者、甲状腺超音波検査よりも先に甲状腺機能障害を発現した患者、各1例)。エコーパターンが不規則な症例では、規則的な症例より破壊性甲状腺炎及び/又は甲状腺機能低下症の累積発生率が有意に高い結果が得られました。 ($p=0.001$, ログランク検定 [両側])

【リミテーション】

①超音波検査はある領域のエコー輝度を周囲の領域のエコー輝度と比較することによって、不規則なエコーパターンの存在を主観的に測定するものであり、甲状腺の不規則なエコーパターンの存在は、甲状腺超音波検査を実施した放射線科医と、すべての超音波画像を独立して検査した2人の内分泌科医によって評価し、評価結果は42例中39例 (93%) で三者とも同じでした。その他3例は、2人の評価者のコンセンサスが採用されました。

②甲状腺超音波検査は、ベースライン時に抗甲状腺抗体が陰性の患者には実施されませんでした。

③ペムブロリズマブによる甲状腺機能亢進症を発症した患者1例を統計解析から除外しました。

the Creative Commons Attribution (CC BY) license(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

鑑別



甲状腺機能障害を疑われる場合であっても、原疾患による Nonthyroidal illness (NTI：非甲状腺疾患による低 T_3 症候群) による甲状腺機能の変化か否か、鑑別が困難である場合もあります。原疾患、服薬歴と甲状腺機能の関係など、経過・臨床所見によって鑑別することが重要です¹⁾。

- 1) 厚生労働省, 重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺機能低下症, 令和4年2月改定
 2) 岡元のみ子 編, がん化学療法副作用対策ハンドブック 第4版, 羊土社, 2025
 3) 松本光史 他 編, ひと目でわかる！免疫チェックポイント阻害薬, 中外医学社, 2024

表1 irAEによる甲状腺機能障害と鑑別すべき疾患^{2,3)}

● 1型糖尿病
● 下垂体機能障害
● 副腎機能低下症
● バセドウ病
● 中枢性甲状腺機能低下症
● 甲状腺クリーゼ

参考

甲状腺クリーゼの診断基準

定義	甲状腺クリーゼ (Thyrotoxic storm or crisis) とは、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレスが加わったときに、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。
必須項目	甲状腺中毒症の存在 (遊離 T_3 および遊離 T_4 の少なくともいずれか一方が高値)
症状 ^(注1)	1. 中枢神経症状 ^(注2) 2. 発熱 (38℃以上) 3. 頻脈 (130回/分以上) ^(注3) 4. 心不全症状 ^(注4) 5. 消化器症状 ^(注5)
確実例	必須項目および以下を満たす ^(注6) a. 中枢神経症状+他の症状項目1つ以上 b. 中枢神経症状以外の症状項目3つ以上
疑い例	a. 必須項目+中枢神経症状以外の症状項目2つ b. 必須項目を確認できないが、甲状腺疾患の既往・眼球突出・甲状腺腫の存在があって、確実例条件のaまたはbを満たす場合 ^(注6)

(注1) 明らかに他の原因疾患があって発熱 (肺炎、悪性高熱症など)、意識障害 (精神疾患や脳血管障害など)、心不全 (急性心筋梗塞など) や肝障害 (ウイルス性肝炎や急性肝不全など) を呈する場合は除く。しかし、このような疾患の中にはクリーゼの誘因となるため、クリーゼによる症状が単なる併発症か鑑別が困難な場合は誘因により発症したクリーゼの症状とする。このようにクリーゼでは誘因を伴うことが多い。甲状腺疾患に直接関連した誘因として、抗甲状腺薬の服用不規則や中断、甲状腺手術、甲状腺アイントロプ治療、過度の甲状腺触診や細胞診、甲状腺ホルモン剤の大量服用などがある。また、甲状腺に直接関連しない誘因として、感染症、甲状腺以外の臓器手術、外傷、妊娠・分娩、副腎皮質機能不全、糖尿病ケトアシドーシス、ヨード造影剤投与、脳血管障害、肺血栓塞栓症、虚血性心疾患、抜歯、強い情動ストレスや激しい運動などがある。

(注2) 不穏、せん妄、精神異常、傾眠、痙攣、昏睡、Japan Coma Scale (JCS) 1以上またはGlasgow Coma Scale (GCS) 14以下。

(注3) 心房細動などの不整脈では心拍数で評価する。

(注4) 肺水腫、肺野の50%以上の湿性ラ音、心原性ショックなど重度な症状、New York Heart Association (NYHA) 分類Ⅳ度またはKillip分類クラスⅢ以上。

(注5) 嘔気・嘔吐、下痢、黄疸 (血中総ビリルビン>3mg/dl)。

(注6) 高齢者は、高熱、多動などの典型的クリーゼ症状を呈さない場合があり (apathetic thyroid storm)、診断の際注意する。

(出典: <http://www.japanthyroid.jp/doctor/img/crisis2.pdf>)

「日本甲状腺学会, 日本内分泌学会編: 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017, p.26, 2017, 南江堂」より許諾を得て転載。

無断コピー/無断転載は禁ずる

日本甲状腺学会・日本内分泌学会 編, 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017, 南江堂, 2017



監修医からのコメント

irAEによる甲状腺機能障害を疑う場合、急速に悪化する病態 (1型糖尿病、下垂体機能障害、副腎皮質機能低下症など)¹⁾や、緊急治療を要する甲状腺クリーゼの可能性²⁾も視野に入れておきましょう。また、バセドウ病では抗甲状腺薬を用いるなど、治療がirAEと異なる点で、鑑別の必要がある疾患といえます¹⁾。甲状腺機能低下症の症例は、Grade 1又は2に分類されることが多いとされています。粘液水腫性昏睡のような重篤な合併症は稀とされますが、中枢神経症状、傾眠、低体温、循環不全などを認めた場合には専門医と連携し、対応を行ってください²⁾。

- 1) 岡元のみ子 編, がん化学療法副作用対策ハンドブック 第4版, 羊土社, 2025

- 2) 松本光史 他 編, ひと目でわかる！免疫チェックポイント阻害薬, 中外医学社, 2024

甲状腺機能障害のコンサルト

キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた内分泌障害（甲状腺機能障害）の対処法では、Grade 2時点で内分泌代謝科専門医への相談を検討します。

専門医へのコンサルトが必要となるのがどのようなタイミングなのか、またその際にはどのような確認事項が必要となるのか、あらかじめ理解しておくことは重要です。コンサルトが円滑かつ適切に行われることで、その後の診療へとスムーズに移行することができます。

参照 キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた内分泌障害（甲状腺機能障害）の対処法（一部改変）

● 甲状腺中毒症*

Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 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	● 休薬なし。	—	● ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 症状がある；甲状腺抑制治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	● 休薬する ^{※1} 。	● 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ● 必要に応じてβ遮断薬を投与する。	● 甲状腺機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。
Grade 3 高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；入院を要する			
Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する			

* 本有害事象の重症度は、CTCAE v4.0の甲状腺機能亢進症の定義を用いた。

※1: Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。

● 甲状腺機能低下症

Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 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	● 休薬なし。	—	● ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 症状がある；甲状腺ホルモンの補充療法を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	● 甲状腺ホルモン補充療法により臨床的に安定していれば投与の継続可能。	● 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ● 甲状腺ホルモン剤による治療を実施する ^{※2} 。	● 甲状腺機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。
Grade 3 高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；入院を要する	● 休薬する ^{※1} 。		
Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する			

※1: Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。[臨床試験時の規定: 甲状腺機能低下症に対する治療により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能]

※2: ACTH、コルチゾールを測定し、副腎機能障害の併発がないことを確認の上、甲状腺ホルモン補充療法（レボチロキシンなど）を実施する。なお、副腎機能障害が併発している場合、ヒドロコルチゾンの投与を先行させる。

対処法については、最新の適正使用ガイドを以下よりご確認ください。

キイトルーダ®適正使用ガイド

<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/properuse/properuse-guide/>



緊急の対応を要する症状¹⁾

- ▶ 甲状腺の腫脹
- ▶ 甲状腺クリーゼ（重度の甲状腺中毒症-精神状態の変化、心拍数、血圧、体温の極端な上昇、多臓器障害）
- ▶ 粘液水腫（行動・精神状態の変化、極度の疲労・耐寒性の低下、息切れ、手足のむくみ）

1) Care Step Pathway Tools for Immune-Related Adverse Event Assessment and Management. J Adv Pract Oncol 2019; 10 (Suppl 1): 63-95



CHECK LIST

甲状腺機能障害に関するチェックリスト

ICI治療開始前、投与前、治療中

- ☐ 甲状腺中毒症や機能低下症の症状の有無
- ☐ 検査 (TSH、遊離T₃・遊離T₄)

POINT

ICI治療開始後、特に初回投与から6ヵ月間は、各サイクル（あるいは1ヵ月に1回）、甲状腺機能を検査*。

* 保険診療については各都道府県で異なるため、施設での実情に合わせて行う

甲状腺機能障害発症疑い時

- ☐ 甲状腺中毒症や機能低下症の症状の有無
- ☐ 検査 (TSH、遊離T₃・遊離T₄、甲状腺自己抗体、甲状腺超音波検査)

POINT

- 甲状腺中毒症では抗TSH受容体抗体、甲状腺機能低下症では抗サイログロブリン抗体あるいは抗TPO抗体を測定する。
- 甲状腺超音波検査：びまん性の腫大、内部血流の低下、不均一なパターン、低エコーを呈することが多い。

※ご施設の基準、ガイドラインや各薬剤の適正使用ガイド等に従い、適宜患者さんの状態に合わせて必要な検査を実施くださいますようお願いいたします。

松本光史 他 編、ひと目でわかる！免疫チェックポイント阻害薬、中外医学社、2024より作成



監修医からのコメント

甲状腺機能障害では、自覚症状に乏しい場合があり、ICI治療開始後特に3～6ヵ月間は定期的なTSH、遊離T₃・遊離T₄の測定が推奨されます¹⁾。

Grade 2以上では、内分泌専門医へのコンサルトが必要になります。患者さんには、無症状な場合もあることに加え、動悸、発汗過多（甲状腺中毒症）、寒がり、体重増加（甲状腺機能低下症）等の症状を説明し、発見を遅らせないよう、症状を自覚した際にはすぐに医療者へ連絡するよう説明が必要です。また、甲状腺機能の回復がなく永続的と思われる場合には、恒久的な甲状腺ホルモン補充療法²⁾が必要となります。早期発見・早期治療のためにもTSH、遊離T₃・遊離T₄のモニタリング等の対処を適切に行ってください。

1) 成瀬光栄 他 編、薬剤性内分泌障害診療マニュアル、診断と治療社、2022

2) 厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺機能低下症 令和4年2月改定

特徴



特徴

下垂体機能障害の原因は様々ですが、最多となる原因がICIとされています¹⁾。ICIによって引き起こされる下垂体機能障害は、下垂体腫大を伴わない副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 単独欠損症 (IAD) と、下垂体腫大と、複数の下垂体前葉ホルモンの欠損を伴う下垂体炎の2つの臨床タイプに分類され、どちらのタイプの下垂体機能障害も、ACTH欠損症を伴います²⁾。

ICI治療における発生率はICI併用療法では6.4%、抗CTLA-4抗体では3.2%、抗PD-1抗体では0.4%との報告がありますが³⁾、より高頻度とする報告もあります⁴⁾。

発現時期

平均的な発症時期は、ICI治療開始から6～12週前後といわれていますが、他のirAEと同じくICI治療終了後数ヵ月後の発症報告もあり、一定の見解が得られていないのが現状です⁵⁾。

病態

抗PD-1抗体による下垂体機能障害は、ACTH単独欠損症となることが多いとされています⁶⁾。ICIによる下垂体機能障害は、がん免疫療法への曝露中の免疫反応の活性化によって引き起こされるリンパ球性下垂体炎の一形態と考えられており、自己抗体と遺伝学的リスクは確立されていません。また、リンパ球性下垂体炎とHLA DR8及びDR53との関連性が報告されています⁷⁾。

表1 下垂体機能障害の分類と病因

		病因
原発性	局所疾患	・原因不明 ・自己免疫性
		・ジャーミノーマ ・ラトケ嚢胞 ・頭蓋咽頭腫 ・下垂体神経内分泌腫瘍 ・下垂体リンパ腫
続発性	全身性疾患	・自己免疫疾患関連 ・炎症性疾患 (ウェグナー肉芽腫症、サルコイドーシス) ・感染性 (結核菌、梅毒トレポネーマ、トロフェリマ・ホイッペリ、ボレリア、ブルセラ、サイトメガロウイルス、コロナウイルス、コクサッキーウイルス、エンテロウイルス、単純ヘルペスウイルス、ハンタウイルス、インフルエンザウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、アスペルギルス、ノカルジア、カンジダ・アルビカンズ、ニューモシスチス・イロベチイ、トキソプラズマ) ・胸腺腫及びその他の悪性腫瘍 (抗Pit-1抗体症候群) ・転移
		・薬剤性 ・ICI (ごく稀に、インターフェロン、リパビリン、ウステキヌマブ、ダクリズマブ等)
		・その他 ・トルコ鞍及び傍鞍部疾患 ・治療関連 (手術、放射線療法)

Barnabei A et al. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 1057 (以下より作成) より改変
Türe, U et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2021; 106: e415–e429
Prete A et al. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2021 Oct 15
Caturegli P et al. *Endocr. Rev* 2005; 26: 599–614
Guitar Shaikh, M. In *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, 2nd ed.; Wass, J., Stewart, P.M., Amiel, S.A., Davies, M.J., Eds.; Oxford University Press: Oxford, UK, 2011; ISBN 13 9780199235292.
Chiloiro S et al. *Handb. Clin. Neurol* 2021; 181: 149–159
Asztely F et al. *Acta Neurol. Scand* 2012; 126: 365–375
Langlois F et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 10–28

ご監修 横田 紀子 先生

1) 峯村信嘉 著. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から. 株式会社金芳堂, 2021

2) Iwama S et al. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021; 36: 312–321

3) Barroso-Sousa R et al. *JAMA Oncol* 2018; 4: 173–182

4) 成瀬光栄 他 編. 薬剤性内分泌障害診療マニュアル. 診断と治療社, 2022

5) 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, 2023

6) 日本内分泌学会 作成. 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, Vol.94 Suppl, 2018

7) Quandt Z et al. *J Endocr Soc* 2023; 7: bvad012



監修医からのコメント

下垂体機能障害では重篤かつ生命を脅かす転帰につながる可能性があります。

患者さんには下垂体機能障害発症の可能性や、食欲不振、嘔気、疲労感、脱力感、体重減少等の注意すべき症状について事前に説明し、症状を自覚した際には受診又は施設に連絡するよう指導しましょう。

症状・臨床所見



症状

前葉ホルモン分泌不全症の症状と、頻度は高くありませんが下垂体腫大による頭痛、視力・視野障害を認めることがあります¹⁾。また、ICI関連下垂体機能障害では、ICI関連甲状腺機能障害を合併することも多く、一過性の甲状腺中毒症を呈する場合もあります¹⁾。この場合、コルチゾールの代謝が亢進するため²⁾、副腎クリーゼのリスクが高くなり、コルチゾールの補充量を通常より多くする必要があります²⁾。

表1 ICIの種類による臨床的特徴の違い

	抗CTLA-4抗体	抗PD-1/PD-L1抗体
好発年齢、性別	高齢男性	高齢男性
障害されるホルモン	ACTH（恒久的）、TSH、LH/FSH（一過性）	ACTH単独欠損が多い
下垂体（MRI所見）	腫大することが多い（一過性）	正常であることが多い

成瀬光栄 他 編. 薬剤性内分泌障害診療マニュアル. 診断と治療社, 2022
松本光史 他 編. ひと目でわかる! 免疫チェックポイント阻害薬. 中外医学社, 2024

表2 障害されるホルモンと臨床症状

ACTH	【一般】疲労、脱力感、体重減少、認知機能低下、薄毛、体毛減少、【呼吸器】息切れ、労作時呼吸困難、【消化器】食欲不振、吐気・嘔吐、下痢、軟便、【心血管・代謝】低血圧（起立性）、低血糖、【筋骨格】筋力低下
TSH	【一般】疲労、脱力感、体重増加、睡眠の質の低下、抑うつ、認知機能低下、肌の乾燥、薄毛、体毛減少、【呼吸器】息切れ、労作時呼吸困難、【消化器】便秘、【心血管・代謝】高血圧、徐脈、脂質異常症、MASLD（代謝障害関連脂肪性肝障害）、耐糖能異常、【筋骨格】筋力低下
LH/FSH	【一般】疲労、脱力感、睡眠の質の低下、抑うつ、顔面蒼白、薄毛、体毛減少、【筋骨格】筋力低下
GH	【一般】疲労、脱力感、睡眠の質の低下、抑うつ、認知機能低下、【心血管・代謝】高血圧、脂質異常症、インスリン抵抗性、耐糖能異常、MASLD（代謝障害関連脂肪性肝障害）、【筋骨格】筋力低下

松本光史 他 編. ひと目でわかる! 免疫チェックポイント阻害薬. 中外医学社, 2024

臨床所見

血液検査³⁾

- ACTH、コルチゾール低値
 - 血清Na低値*、好酸球増多、低血糖など
- *血清Na低値を認めない場合もある⁴⁾。

画像検査¹⁾

- MRI：ICIの種類によって下垂体のMRI所見は異なる^{1,3)}(表1) が、一過性に軽度の腫大や前葉の不均一な造影効果を認め経時的に委縮を認める場合がある。

1) 成瀬光栄 他 編. 薬剤性内分泌障害診療マニュアル. 診断と治療社, 2022
2) 古川安志. 日内会誌 2024; 113: 621-627
3) 松本光史 他 編. ひと目でわかる! 免疫チェックポイント阻害薬. 中外医学社, 2024
4) 峯村信嘉 著. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から. 株式会社金芳堂, 2021



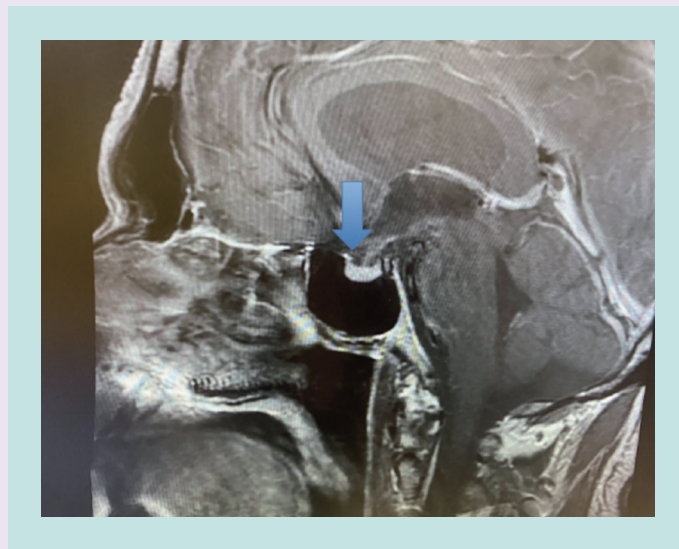
参考

下垂体の形態異常を伴わない、ICIによる下垂体機能障害の症例

85歳男性。転移性尿路上皮癌で、全身倦怠感、食欲不振、腹痛、精神状態の悪化を主訴としました。40箱/年の喫煙歴があり、脂質異常症、前立腺肥大症、慢性腎臓病、ICI関連甲状腺炎に続発する甲状腺機能低下症の既往がありました。

受診の10日前にペムブロリズマブの治療（最終サイクル）を受けました。

MRI撮像の結果、下垂体及び漏斗の大きさと信号は正常であり、視床下部にも異常は認められませんでした。



Doodnauth AV et al. *Cureus* 2021; 13: e15465



監修医からのコメント

ICI関連下垂体機能障害は、前葉ホルモン分泌不全症の症状が主です。しかし、下垂体機能障害を示唆する臨床症状に加えて、視力障害、眼球運動障害、尿崩症の症状としての多飲多尿、強い頭痛などを伴う場合は、下垂体転移の可能性を考慮し、下垂体のMRI画像の撮像が望まれます¹⁾。MRI撮像の必要性を念頭に置き、早期に専門医へコンサルトすることを検討してください。

1) Habu AV et al. *J Neurosurg* 2015; 123: 998-1007

鑑別



ICI治療中の患者に疲労感等の症状を認めた場合には、原疾患に関連する症状や合併症の可能性も考慮しつつ、irAE由来である場合も想定して鑑別を行うことが求められます¹⁾。

また、診断・治療が遅れると副腎クリーゼの危険があります²⁾。副腎クリーゼは放置すると致命的な状況に陥る病態であり³⁾、迅速な鑑別診断が求められます（詳細はp17へ）。

表1 鑑別診断：ICI治療中患者の易疲労

A 原疾患に関連 or 合併症	原病（癌）の進展
	感染症：敗血症
	慢性疼痛
	医源性：薬剤性
	代謝異常：Na異常、高Ca
	貧血
	それまでに行われた各治療の毒性
	うつ病
B ICIに関連 (de novo irAEまたは自己免疫疾患の増悪・誘発)	合併病態の悪化（CKD、COPD、HF etc.）
	内分泌：下垂体機能低下症＋前葉ホルモン機能不全、劇症1型糖尿病、甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症
	神経系：重症筋無力症、Guillain-Barre症候群、筋炎
	心筋炎
	血液学的：溶血性貧血、再生不良性貧血
	腎炎
	自己免疫疾患（膠原病・リウマチ性疾患）の増悪・誘発

峯村信嘉 著. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から. 株式会社金芳堂, 2021

1) 峯村信嘉 著. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から. 株式会社金芳堂, 2021

2) 成瀬光栄 他 編. 薬剤性内分泌障害診療マニュアル. 診断と治療社, 2022

3) 柳瀬敏彦. 日内会誌 2016; 105: 640-646



監修医からのコメント

下垂体機能障害で、最も頻度の高い初発症状は頭痛と疲労です¹⁾。非特異的な症状からirAEを適切に想起することは困難ですが、副腎クリーゼに至るおそれもあるため、血中ACTH、コルチゾール、TSH、遊離T₄の測定やMRI等の適切なモニタリングを行い、早期発見につなげる必要があります。また、ACTHやコルチゾール等のホルモンには、日内変動がみられるものもあります²⁾。ACTH測定の際、採血は早朝（8～10時）に、約30分間の安静の後に行うことが望ましく、コルチゾール値については、約10%の測定誤差を考慮して判断する必要があります³⁾。治療開始を遅らせないよう、判断に迷う場合は、速やかな専門医へのコンサルトを考慮してください。

1) 峯村信嘉 著. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から. 株式会社金芳堂, 2021

2) 医療情報科学研究所 編. 病気がみえる vol.3 糖尿病・代謝・内分泌 第5版. メディックメディア, 2019

3) 日本内分泌学会 編. 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成30年度改訂）. 日本内分泌学会雑誌, Vol.95 Suppl, 2019

下垂体機能障害のコンサルト

キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた内分泌障害（下垂体機能障害）の対処法では、内分泌障害のGrade 2時点で内分泌代謝科専門医への相談を検討します。

専門医へのコンサルトが必要となるのがどのようなタイミングなのか、またその際にはどのような確認事項が必要となるのか、あらかじめ理解しておくことは重要です。コンサルトが円滑かつ適切に行われることで、その後の診療へとスムーズに移行することができます。

参照 キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた内分泌障害（下垂体機能障害）の対処法（一部改変）

内分泌障害のGrade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 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	● 休薬なし。	-	● ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
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	● 休薬する ^{※1} 。	● 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ● 適切なホルモン補充療法（ヒドロコルチゾンなど）を行う ^{※2} 。 ● 必要に応じて薬理量の副腎皮質ホルモン剤を投与する ^{※3} 。	● 下垂体機能低下症（副腎機能低下症を含む）の徴候及び症状を注意深く観察する。
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；活動不能/動作不能；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			

※1: Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。[臨床試験時の規定: 下垂体機能障害に対する治療により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能]

※2: 副腎機能障害に対してはヒドロコルチゾン、甲状腺機能障害に対してはレボチロキシンなどの投与を検討する。副腎機能障害と甲状腺機能障害が併発している場合、レボチロキシンなどに先行してヒドロコルチゾンを投与する。

※3: 現時点では、薬理量のステロイドの投与は免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されない。ただし、下垂体の腫大が著明で圧迫症状（視力や視野の障害、頭痛）を早期に改善する必要がある場合は、薬理量のステロイド投与を検討する[日本臨床腫瘍学会、がん免疫療法ガイドライン第3版、金原出版（2023）]。

対処法については、最新の適正使用ガイドを以下よりご確認ください。

キイトルーダ®適正使用ガイド

<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/properuse/properuse-guide/>



緊急の対応を要する症状¹⁾

- ▶ 副腎不全の症状
- ▶ 重度の頭痛や視力の低下を新たに発症

1) Care Step Pathway Tools for Immune-Related Adverse Event Assessment and Management. J Adv Pract Oncol 2019; 10 (Suppl 1): 63-95



CHECK LIST

下垂体機能障害に関するチェックリスト

ICI治療開始前、投与前、治療中

- ☐ 副腎不全や甲状腺機能低下症の症状の有無
- ☐ 検査（血中ACTH、コルチゾール、TSH、遊離T₄）

POINT

- ICI治療開始後の6ヵ月間は毎月（あるいは4-6週間毎）、血中ACTH、コルチゾールを測定*。
- 外来での血中ACTH、コルチゾール値の採血は、可能であれば朝絶食で8～10時に行うことが望ましい。

* 保険診療については各都道府県で異なるため、施設での実情に合わせて行う

下垂体機能低下症発症疑い時

- ☐ 副腎不全や甲状腺機能低下症の症状の有無
- ☐ 検査（血中ACTH、コルチゾール、TSH、遊離T₄、その他下垂体ホルモン及び標的臓器のホルモン値）

POINT

- 下垂体ホルモン及び標的臓器ホルモンは必ず同時に測定し、基礎値の低下又は各種分泌刺激試験における反応性の低下を認める場合、ICI関連下垂体機能低下症を疑う。
- 急性副腎不全を疑う場合には、ヒドロコルチゾンによる治療を遅らせない。
- 血中コルチゾール値が4μg/dL未満であれば副腎不全症の可能性が高く、4-18μg/dLは可能性を否定できない。

※ご施設の基準、ガイドラインや各薬剤の適正使用ガイド等に従い、適宜患者さんの状態に合わせて必要な検査を実施くださいますようお願いいたします。

松本光史 他 編. ひと目でわかる！免疫チェックポイント阻害薬. 中外医学社, 2024より作成



監修医からのコメント

ACTH分泌不全では、診断・治療が遅れると副腎クリーゼを起こす危険があります¹⁾。
また、ACTH及びTSH分泌障害を併発する場合には、先行してレボチロキシンの補充を行うと、副腎クリーゼを来すおそれがあります²⁾。専門医との協議の上、治療の際には必ずレボチロキシンの補充より先にヒドロコルチゾンの補充を開始するようにしましょう。

1) 成瀬光栄 他 編. 薬剤性内分泌障害診療マニュアル. 診断と治療社, 2022

2) 松本光史 他 編. ひと目でわかる！免疫チェックポイント阻害薬. 中外医学社, 2024

特徴



特徴

ICIにより引き起こされる原発性副腎皮質機能低下症は、稀な有害事象とされています¹⁾。システマティックレビュー[※]によると、5831例中43例 (0.7%) で発症が認められたと報告されています²⁾。

副腎クリーゼが疑われる場合には緊急入院の必要もあり、内分泌専門医との連携・適切な治療が求められます。

※ 進行性固形腫瘍患者を対象としたICIレジメンの前向き臨床試験 (単剤療法及び併用療法の試験を含む) の結果を発表した原著論文を、PubMedの検索により同定した。検索では、「ipilimumab」、「MDX-010」、「nivolumab」、「BMS-963558」、「pembrolizumab」、「MK-3475」、「atezolizumab」、「MPDL3280A」、「phase」のキーワード又は対応するMedical Subject Headingの用語を使用した。結果、683件の文献、対応する合計38件の臨床試験を同定した。うち、化学療法単独による治療を受けたコホート7件、エベロリムスを併用したコホート1件、ワクチンを併用したコホート3件は解析から除外した。

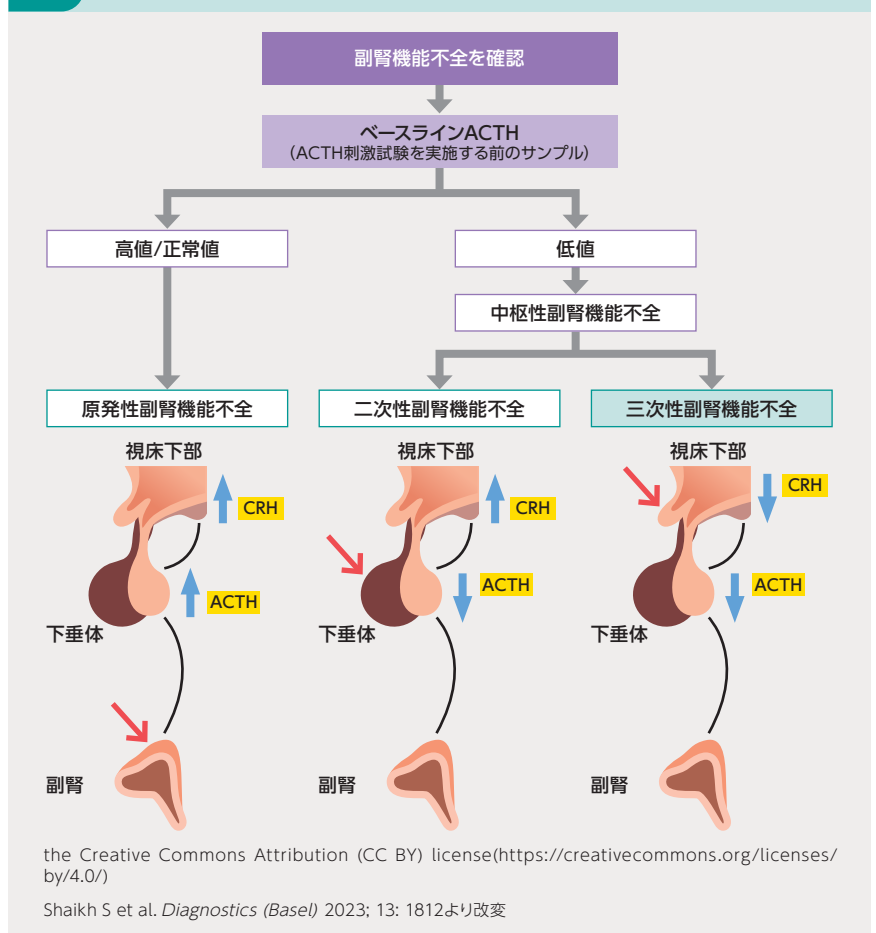
発現時期

原発性副腎皮質機能低下症は、ICI治療開始から1～数ヵ月後の発症が多くみられます¹⁾。

病態

ICIによる副腎機能障害は、免疫機序を介した副腎における炎症が原因と推測されているものの、報告例が少なく、組織学的に明らかにされていません³⁾が、自己抗体が関与するとの報告もあります⁴⁾。また、原発性副腎皮質機能低下症ではグルココルチコイドとアルドステロンの両方の欠乏に伴う症状がみられますが、続発性副腎皮質機能低下症ではレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の働きが保たれており、グルココルチコイドの欠乏の症状のみが出現する違いがあります⁵⁾。

図1 視床下部-下垂体-副腎系と原発性及び二次性/三次性副腎機能不全



1) 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, 2023

2) Barroso-Sousa R et al. *JAMA Oncol* 2018; 4: 173-182

3) 日本内分泌学会 作成. 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, Vol.94 Suppl, 2018

4) Helderman NC et al. *Immunooncol Technol* 2023; 17: 100374

5) 河手久弥 他. 日内会誌 2014; 103: 878-885



監修医からのコメント

副腎機能障害には原発性副腎不全と続発性副腎不全があり、ICIによる副腎機能障害では原発性は比較的稀であり、多くは続発性副腎不全です¹⁾。

患者さんには易疲労感や脱力感、体重減少等の注意すべき症候について事前に説明し、症状を自覚した際には受診又は施設に連絡するよう指導しましょう。

1) 松本光史 他 編. ひと目でわかる! 免疫チェックポイント阻害薬. 中外医学社, 2024

症状・臨床所見



症状

副腎皮質機能低下症では、非特異的な症状を呈することが知られています¹⁾。

また、身体所見として色素沈着（原発性副腎不全症のみ）、恥毛や腋毛の減少・脱落（特に原発性副腎不全の女性）、耳介軟骨の石灰化（長期副腎不全症例）の診断的価値が高く、慢性副腎不全症の存在を疑うポイントになります²⁾。

表1 副腎皮質機能低下症の主な症候

● 原発性および続発性副腎皮質機能低下症に共通の症候

1	易疲労感、脱力感
2	食欲不振、体重減少
3	消化器症状（悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛）
4	血圧低下（アルドステロン欠乏も関与）
5	精神異常（無気力、嗜眠、不安、性格変化）
6	発熱
7	低血糖症状
8	筋肉痛、関節痛
9	女性の腋毛・恥毛の脱落（副腎アンドロゲン欠乏による）

● 原発性のみに認められる症候

1	色素沈着（歯肉、関節、手の甲、爪床、乳輪、手術痕などに顕著）
---	--------------------------------

河手久弥 他. 日内会誌 2014; 103: 878-885

臨床所見

表2 副腎皮質機能障害の臨床所見

血液検査 ¹⁻³⁾	● ACTH値正常～上昇を伴ったコルチゾールの低下（原発性副腎不全の場合。続発性副腎不全ではACTH値は低下） ● レニン活性の上昇（原発性副腎不全の場合） ● 低血糖（血糖値70mg/dL以下） ● 低ナトリウム血症（血清ナトリウム135mEq/L以下） ● 正球性正色性貧血（男性13g/dL以下、女性12g/dL以下） ● 血中総コレステロール値低値（総コレステロール値150mg/dL以下） ● 末梢血の好酸球増多（好酸球数8%以上）、相対的好中球減少、リンパ球増多 ● 高カリウム血症（原発性副腎皮質機能低下症の場合）
画像検査 ³⁾	● 腹部CT：両側副腎腫大* ● ¹⁸F-FDG-PET：取り込み亢進*

*原発癌の副腎転移との鑑別が必要です。

1) 松本光史 他 編. ひと目でわかる！免疫チェックポイント阻害薬. 中外医学社, 2024

2) 峯村信嘉 著. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から. 株式会社金芳堂, 2021

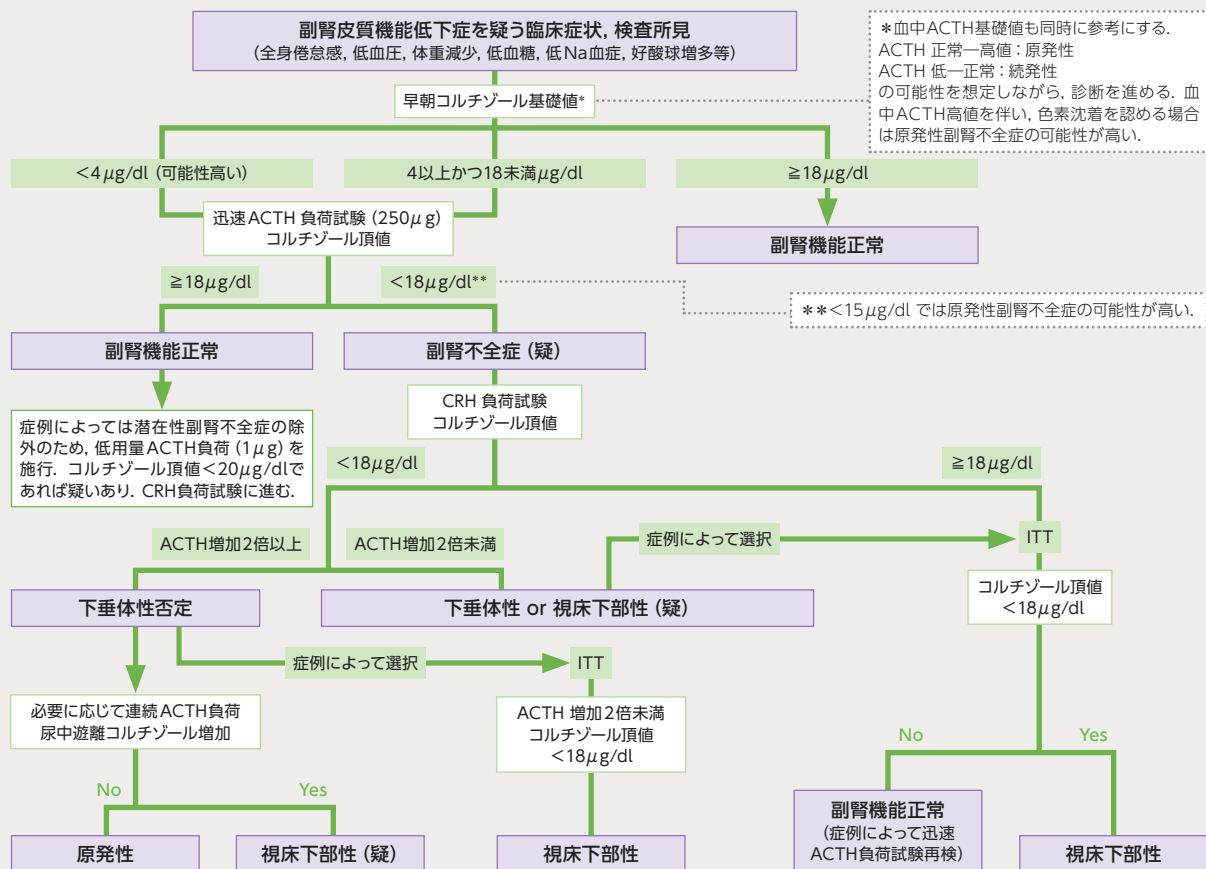
3) 日本内分泌学会 作成. 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌, Vol.94 Suppl, 2018

参照 副腎クリーゼとその治療

急性副腎不全（副腎クリーゼ）は急激な糖質コルチコイドの絶対的又は相対的欠乏が生じ、循環障害を来す致死的病態です⁴⁾。疑い時には、早期に適切な治療が必要になります。ある時点でのACTH、コルチゾールが正常結果であっても、目の前の患者のバイタルサインが不安定であるならば副腎クリーゼに至っている可能性を考慮してください³⁾。特に、意識低下や低血圧、ショック、循環不全等を認める場合には早急な初期治療が必要になります⁵⁾。



図1 副腎不全症（副腎クリーゼ）の診断フローチャート（例）



ITT: insulin tolerance test
柳瀬敏彦, 日内会誌 2016; 105: 640-646

表3 副腎クリーゼの治療法の一例

1	心機能監視下に1000mL/時の速度で生理食塩水を点滴静注
2	ヒドロコルチゾン (HC) 100mg静注後, 5%ブドウ糖液中に100-200mgのHC混注した溶液を24時間で点滴静注 (あるいは25-50mgのHCを6時間毎に静注)

生理食塩水の投与量については, 年齢や病態を考慮して判断します。

岡元るみ子 編, がん化学療法副作用対策ハンドブック 第4版, 羊土社, 2025

- 河手久弥 他, 日内会誌 2014; 103: 878-885
- 松本光史 他 編, ひと目でわかる! 免疫チェックポイント阻害薬, 中外医学社, 2024
- 峯村信嘉 著, 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から, 株式会社金芳堂, 2021
- 柳瀬敏彦, 日内会誌 2016; 105: 640-646
- 長坂昌一郎, 日内会誌 2012; 101: 2339-2341



監修医からのコメント

副腎機能障害では, 非特異的かつ多彩な症状を認めます。消化器症状が前面に出る場合に診断が遅れることもありますので¹⁾, 症状から副腎機能障害の可能性を考慮してください。

また, 副腎皮質ステロイド剤の長期連用症例ではCushing徴候 (満月様顔貌, 中心性肥満, 皮下溢血など) を認める一方で, 副腎不全症状を訴えることがあり, 内服歴も欠かさず確認してください。

1) 河手久弥 他, 日内会誌 2014; 103: 878-885

鑑別



副腎機能障害の診断においては、前述のとおり、副腎クリーゼの可能性を考慮する必要があります (p17)。また、原発性ではグルコルチコイドの補充に加えてミネラルコルチコイドの補充も必要とすることがあるため、原発性、続発性のどちらであるかの鑑別も重要になります¹⁾ (ヒドロルチゾン[®]はグルコルチコイド作用とミネラルコルチコイド作用の両方を有します)。

表1 原発性副腎皮質機能低下症と続発性副腎皮質機能低下症の鑑別診断

		原発性副腎機能低下症	続発性副腎機能低下症
病変部位		副腎	視床下部・下垂体
色素沈着		あり	なし
血中コルチゾール		低値	低値
血中ACTH		高値	低値
レニン (活性・濃度)		高値	正常
血中アルドステロン		低値	正常
迅速ACTH試験	コルチゾール	低～無反応 (但し、部分型では反応)	低～無反応 (但し、軽症、近年発症例は反応)
	アルドステロン	低反応	正常反応
ACTH連続負荷試験 (コルチゾール)		無反応	反応性の回復
CRF試験 (ACTH)		反応あり	無反応 (但し、視床下部性では遅延過大反応)
他の下垂体ホルモンの欠落症状		なし	あり

成瀬光栄 他. 日内会誌 2008; 97: 716-723

1) 松本光史 他 編. ひと目でわかる! 免疫チェックポイント阻害薬. 中外医学社, 2024



監修医からのコメント

ICIによる副腎機能低下症に比較的多い、続発性副腎機能低下症では、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の不足により、血中コルチゾールの低下がみられますが、原発性副腎機能低下症とは異なり血中アルドステロン、レニン活性は正常に保たれます¹⁾。そのため、低Na血症は来しますが、通常、高K血症にはなりません。

1) 成瀬光栄 他. 日内会誌 2008; 97: 716-723

副腎機能障害のコンサルト

キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた内分泌障害（症候性の内分泌障害）の対処法では、内分泌障害のGrade 2時点で内分泌代謝科専門医への相談を検討します。

専門医へのコンサルトが必要となるのがどのようなタイミングなのか、またその際にはどのような確認事項が必要となるのか、あらかじめ理解しておくことは重要です。コンサルトが円滑かつ適切に行われることで、その後の診療へとスムーズに移行することができます。

参照 キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた内分泌障害（症候性の内分泌障害）の対処法（一部改変）

内分泌障害のGrade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 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	● 休業なし。	—	● ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
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	● 休業する* ¹ 。	● 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ● 適切なホルモン補充療法（ヒドロコルチゾンなど）を行う* ² 。	● 副腎機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。
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；活動不能/動作不能；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			

※1: Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。【臨床試験時の規定：副腎機能障害に対する治療により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能】

※2: 副腎機能障害と甲状腺機能障害が併発している場合、甲状腺ホルモン補充療法（レボチロキシンなど）に先行してヒドロコルチゾンを投与する。

対処法については、最新の適正使用ガイドを以下よりご確認ください。

キイトルーダ®適正使用ガイド

<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/properuse/properuse-guide/>



緊急の対応を要する症状¹⁾

▶ 副腎クリーゼ：腰、腹部、脚の突然の激痛、重度の脱力、重度の嘔吐と下痢、重度の低血圧、重度の脱水、錯乱、せん妄、意識消失

1) Care Step Pathway Tools for Immune-Related Adverse Event Assessment and Management. J Adv Pract Oncol 2019; 10 (Suppl 1) : 63-95



CHECK LIST

副腎機能障害に関するチェックリスト

ICI治療開始前、投与前、治療中

- ☐ 副腎不全症状の有無
- ☐ 検査（血中ACTH、コルチゾール）

POINT

- ICI治療開始後の6ヵ月間は毎月（あるいは4-6週間毎）、血中ACTH、コルチゾールを測定*。
- 外来での血中ACTH、コルチゾール値の採血は、可能であれば朝絶食で8～10時に行うことが望ましい。

* 保険診療については各都道府県で異なるため、施設での実情に合わせて行う

副腎皮質機能低下症発症疑い時

- ☐ 副腎不全症状の有無
- ☐ 検査（血中ACTH、コルチゾール、レニン活性〔レニン濃度〕、アルドステロン）

POINT

- 急性副腎不全を疑う場合には、ヒドロコルチゾンによる治療を遅らせない。
- 血中コルチゾール値が $4\mu\text{g/dL}$ 未満であれば副腎不全症の可能性が高く、 $4\text{--}18\mu\text{g/dL}$ は可能性を否定できない。
- 迅速ACTH負荷試験は副腎皮質機能低下症の精査と診断に有用である。判断に迷う場合は内分泌専門医にコンサルトする。

※ご施設の基準、ガイドラインや各薬剤の適正使用ガイド等に従い、適宜患者さんの状態に合わせて必要な検査を実施くださいますようお願いいたします。

松本光史 他 編、ひと目でわかる！免疫チェックポイント阻害薬、中外医学社、2024より作成



監修医からのコメント

バイタルサイン不安定時には、副腎クリーゼの可能性を疑います。副腎クリーゼが疑わしい場合には、検査結果を待つなどはせず、専門医との協議の上、診断を後回しとして治療を優先することが妥当です。

また、がん治療に伴うグルココルチコイド使用で副腎機能障害の症状が過小評価される可能性があることも念頭に入れて診断を行う必要があります¹⁾。

1) 岡元るみ子 編、がん化学療法副作用対策ハンドブック 第4版、羊土社、2025

memo

memo

キイトルーダ®
点滴静注
100mg

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤

KEYTRUDA®

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品

(注意一医師等の処方箋により使用すること)

貯法: 2～8℃保存

有効期間: 24箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	22800AMX00696000
販売開始	2017年2月

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
有効成分	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}
分量/容量 ^{注2)} (1バイアル中)	100mg/4mL
添加剤	L-ヒスチジン(1.2mg)、L-ヒスチジン塩酸塩水和物(6.8mg)、精製白糖(280mg)、ポリソルベート80(0.8mg)

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セルバンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は106.25mg/4.25mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
剤形	注射剤(バイアル)
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約0.9(生理食塩液対比)
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- 根治切除不能な尿路上皮癌
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 腎細胞癌における術後補助療法
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
- ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
- 進行・再発の子宮体癌
- がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量(TMB-High)を有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)

- 進行又は再発の子宮頸癌
- 局所進行子宮頸癌
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
- 治療切除不能な進行・再発の胃癌
- 治療切除不能な胆道癌
- *○ 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈悪性黒色腫〉
- 5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4、17.1.5参照]
- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 5.2 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(TPS)について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
[17.1.8-17.1.10参照]
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6、17.1.8-17.1.10参照]
- 〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉
- 5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.11参照]
- 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉
- 5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12、17.1.13参照]
- 〈根治切除不能な尿路上皮癌〉
- 5.6 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法法の適応とならない化学療法未治療患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- 〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)〉
- 5.8 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるMSI検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.9 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5.10 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.11 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.17、17.1.18参照]
- 〈腎細胞癌における術後補助療法〉
- 5.12 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.21参照]
- 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
- 5.13 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.14 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.22参照]
- 5.15 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.22参照]
- 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
- 5.16 がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、本剤を単独で投与する場合には、PD-L1発現率(CPS)について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
[17.1.24参照]
- 5.17 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 〈治療切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉
- 5.18 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.19 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉
- 5.20 PD-L1発現率(CPS)について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
[17.1.26参照]

- 〈ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉
- 5.21 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]
- 〈進行・再発の子宮体癌〉
- 5.22 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.23 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28、17.1.29参照]
- 〈がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉
- 5.24 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、TMB-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるTMB検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.25 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5.26 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.27 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30参照]
- 〈進行又は再発の子宮頸癌〉
- 5.28 本剤の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]
- 5.29 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 〈局所進行子宮頸癌〉
- 5.30 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.32参照]
- 5.31 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉
- 5.32 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.33、17.1.34参照]
- 〈治療切除不能な進行・再発の胃癌〉
- 5.33 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.34 本剤の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。
- *5.34.1 HER2陰性の治療切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html> [17.1.36参照]
- 〈治療切除不能な胆道癌〉
- 5.35 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- * 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
- *5.36 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

- 〈悪性黒色腫〉
- 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉
- 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
- 〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉
- 術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。
- * 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、進行・再発の子宮体癌、進行又は再発の子宮頸癌、治療切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
- 〈腎細胞癌における術後補助療法〉
- 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与期間は12ヵ月間までとする。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。

- 〈ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉
- 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。

〈局所進行子宮頸癌〉

シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与期間は24ヵ月間までとする。

〈治療切除不能な胆道癌〉

ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.6、17.1.7参照]

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

- 7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.11参照]

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

- 7.3 エンホルツマブ ペドチン（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

- 7.4 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

- 7.5 本剤の用法及び用量は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。また、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.22参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 7.6 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.19、17.1.20参照]

〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

- 7.7 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.26参照]

- 〈ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法〉
- 7.8 本剤の用法は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。また、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.27参照]

〈進行・再発の子宮体癌〉

- 7.9 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.28、17.1.29参照]

- 7.10 本剤とレンパチニブとの併用について、一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

- 7.11 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.31参照]

〈治療切除不能な進行・再発の胃癌〉

- 7.12 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.35、17.1.36参照]

* 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

- *7.13 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.38、17.1.39参照]

- *7.14 カルボプラチン及びベムトレキセドナトリウムと併用する場合、通常、成人には、3週間間隔で、カルボプラチンは1回AUC 5～6mg・min/mL相当量を30分以上かけて点滴静注し、ベムトレキセドナトリウムは1回500mg/m²を10分間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

- 〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、腎細胞癌における術後補助療法、治療切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉
- 7.15 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 〈功能共通〉

- 7.16 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休業又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺炎患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。 12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。

副作用	程度	処置
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。 12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	•AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 •腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。 12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	•AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 •肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつペーサインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 •腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。 12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	•Grade 2以上の下垂体炎 •症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) •Grade 3以上の甲状腺機能障害 •Grade 3以上の高血糖 •1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。 12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	•Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 •Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 •副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 •12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。再発又は難治性の古典的ボジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休業する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2** 間質性肺炎患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3** 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7-11.1.9参照]
- 8.4** 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的(特にアキシチニブとの併用投与時は頻回)に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.5** 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.10参照]
- 8.6** 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11参照]

- 8.7** 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.13参照]
- 8.8** 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]
- 8.9** 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15参照]
- 8.10** ぶどう膜炎等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.19参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者**
- 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者**
免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。
- 9.1.2 間質性肺炎患のある患者又はその既往歴のある患者**
間質性肺炎患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]
- 9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者**
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
- 9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者**
結核を発症するおそれがある。[11.1.22参照]
- 9.4 生殖能を有する者**
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦**
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦**
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。
- 9.7 小児等**
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者**
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。

- 11.1 重大な副作用**
- *11.1.1 間質性肺炎患**(3.8%)
[1.2、8.2、9.1.2参照]
- *11.1.2 大腸炎**(2.2%)、**小腸炎**(0.1%)、**重度の下痢**(2.6%)
腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)**(0.1%未満)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(0.1%未満)、**多形紅斑**(0.2%)
- 11.1.4 類天疱瘡**(0.1%)
水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。
- *11.1.5 神経障害**
末梢性ニューロパシー(5.7%)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満)等の神経障害があらわれることがある。
- *11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**
劇症肝炎(頻度不明)、肝不全(0.1%未満)、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(17.6%)、肝炎(1.1%)、硬化性胆管炎(0.1%未満)があらわれることがある。[8.4参照]
- *11.1.7 甲状腺機能障害**
甲状腺機能低下症(14.2%)、甲状腺機能亢進症(5.6%)、甲状腺炎(1.1%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3参照]
- 11.1.8 下垂体機能障害**
下垂体炎(0.5%)、下垂体機能低下症(0.2%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3参照]
- 11.1.9 副腎機能障害**
副腎機能不全(1.1%)等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3参照]
- 11.1.10 1型糖尿病**
1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.3%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5参照]
- 11.1.11 腎障害**
腎不全(1.7%)、尿細管間質性腎炎(0.2%)、糸球体腎炎(0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.12 肺炎**(0.4%)、**腄外分泌機能不全**(0.1%未満)
- 11.1.13 筋炎**(0.3%)、**横紋筋融解症**(0.1%未満)
[8.7参照]
- 11.1.14 重症筋無力症**(0.1%)
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8参照]
- 11.1.15 心筋炎**(0.2%)
[8.9参照]

- 11.1.16 脳炎、髄膜炎、脊髄炎
脳炎(0.1%)、髄膜炎(0.1%)、脊髄炎(0.1%未満)があらわれることがある。また、多発性硬化症の増悪(頻度不明)、視神経脊髄炎スペクトラム障害(頻度不明)も報告されている。
- 11.1.17 重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病(0.1%)、溶血性貧血(0.1%未満)、赤芽球癆(0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明)等の重篤な血液障害があらわれることがある。
- 11.1.18 重度の胃炎(0.1%)
免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.19 ふどう膜炎(0.2%)
[8.10参照]
- **11.1.20 血管炎(0.2%)
大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎[抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎、IgA血管炎を含む]があらわれることがある。
- 11.1.21 血球貪食症候群(頻度不明)
- 11.1.22 結核(0.1%未満)
[9.1.4参照]
- *11.1.23 Infusion reaction(3.4%)
アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	好中球減少、貧血、血小板減少、白血球減少	リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症、ヘモグロビン減少
耳及び迷路障害		耳鳴	回転性めまい
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少
眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、フォークト-小柳-原田病
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	便秘、口内炎、腹痛、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	腹部膨満、胃炎、口腔内痛、嚥下障害、鼓腸、口腔内潰瘍形成
一般全身障害及び投与部位の状態	疲労、無力症	発熱、粘膜の炎症、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒	インフルエンザ様疾患、疼痛、浮腫、胸痛
感染症及び寄生虫症		尿路感染、肺炎	結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、脱水、低カルシウム血症、リパーゼ増加、低リン酸血症、アミラーゼ増加	高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加、高コレステロール血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋痙攣、筋力低下	関節炎、骨痛、筋骨格硬直、筋骨格痛
精神・神経障害		末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、不眠症、感覚鈍麻	嗜眠、神経毒性、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、視神経炎
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	排尿困難、血中尿素増加、腎機能障害、血尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害、鼻出血、しゃっくり	口腔咽頭痛、肺塞栓症、鼻漏、労作性呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、脱毛症	斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、紅斑、び瘡様皮膚炎、尋常性白斑、湿疹	皮膚炎、皮膚色素過剰、斑状皮疹、そう痒性皮疹、じん麻疹、丘疹性皮疹、爪変色、乾癬、皮膚剥脱、皮膚色素減少、皮膚病変、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血管障害		高血圧、ほてり	低血圧、潮紅
その他		体重減少	血中LDH増加、血中CK増加、体重増加、サルコイドーシス

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤調製前の注意
- 14.1.1 バイアルを振盪しないこと。
- 14.1.2 バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。[20.2参照]
- 14.1.3 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。
- 14.2 薬剤調製時の注意
- 14.2.1 必要量(4mL以内)をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。過度に振盪すると、半透明から白色のタンパク質性の粒子がみられることがある。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアル中の残液は廃棄すること。
- 14.2.2 希釈液は凍結させないこと。
- *14.2.3 本剤は保存料を含まないため無菌的に調製すること。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で12時間以内又は2～8℃で7日以内とする。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。
- 14.3 薬剤投与時の注意
- 14.3.1 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2～5μm)を使用すること。
- 14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

- 15.1 臨床使用に基づく情報
- 15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 15.1.2 臨床試験において、本剤による治療後と同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避けること。
- 20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。[14.1.2参照]

21. 承認条件

〈悪性黒色腫、進行・再発の子宮体癌、がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量(TMB-High)を有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限り)、局所進行子宮頸癌、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル(4mL)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方:フリーダイヤル 0120-024-961

● 詳細は電子添文をご参照ください。 ● 「警告・禁忌」を含む電子添文の改訂には十分ご注意ください。

** 2025年7月改訂(第25版)
* 2025年5月改訂(第24版、効能変更、用法及び用量変更)



製造販売元
MSD株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
<https://www.msd.co.jp/>

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等をご覧ください。


(01)14987185809730



製造販売元

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

<https://www.msd.co.jp/>

2025年11月作成
KEY24PH0153