

副腎機能障害

- 副腎機能障害の症状を注意深く観察し、内分泌機能検査（コルチゾールやACTHなど）を定期的に実施してください。
- 副腎機能障害が疑われる場合、速やかに内分泌代謝科専門医と連携し適切な処置を行ってください。感染や外傷などのストレスを契機として副腎クリーゼを発症し、ショックや意識障害を起こす可能性もあり、十分注意してください。

発現例数（発現割合）

単独投与時

例数(%)

悪性黒色腫	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)		国際共同臨床試験 (054試験; n=509)		海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
副腎機能不全	12 (2.5)	4 (0.8)	4 (0.8)	0	5 (0.5)	3 (0.3)
急性副腎皮質機能不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
続発性副腎皮質機能不全	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042試験; n=790)			国際共同臨床試験 (010試験; n=682)		
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
副腎機能不全	4 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.7)	1 (0.1)		
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)			国際共同臨床試験 (087試験; n=210)		
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
副腎機能不全	1 (0.7)	0	0	0		
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)			国際共同臨床試験 (045試験; n=266)		
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
副腎機能不全	6 (1.6)	5 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)		
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)					
	全Grade			Grade 3 以上		
副腎機能不全	10 (2.0)			6 (1.2)		
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)					
	全Grade			Grade 3 以上		
副腎機能不全	1 (0.3)			1 (0.3)		
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)					
	全Grade			Grade 3 以上		
副腎機能不全	4 (2.6)			2 (1.3)		
急性副腎皮質機能不全	1 (0.7)			1 (0.7)		
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)					
	全Grade			Grade 3 以上		
続発性副腎皮質機能不全	1 (1.0)			1 (1.0)		

例数(%)

原発性縦隔大細胞型 B細胞リンパ腫	海外臨床試験 (170試験; n=53)		国内臨床試験 (A33試験; n=7)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
副腎機能不全	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)

有害事象名はMedDRA version 26.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

併用投与時

例数(%)

非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (671試験 術前・術後 補助療法; n=396)		国際共同臨床試験 (189試験; n=405)		国際共同臨床試験 (407試験; n=278)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)					
	全Grade		Grade 3 以上			
副腎機能不全	7 (1.6)		2 (0.5)			
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)		国際共同臨床試験 (581試験; n=352)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
副腎機能不全	12 (2.8)	3 (0.7)	17 (4.8)	4 (1.1)		
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0		
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)					
	全Grade		Grade 3 以上			
副腎機能不全	4 (1.1)		2 (0.5)			
トリプルネガティブ乳癌	国際共同臨床試験 (522試験 術前・術後薬物療法; n=783)		国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
副腎機能不全	20 (2.6)	8 (1.0)	2 (0.9)	0		
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)		国際共同臨床試験 (775試験; n=406)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
副腎機能不全	4 (1.0)	0	5 (1.2)	3 (0.7)		
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)		国際共同臨床試験 (826試験; n=307)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
副腎機能不全	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (1.3)	3 (1.0)		
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0		
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)		国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
副腎機能不全	10 (1.3)	4 (0.5)	5 (1.4)	2 (0.6)		
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)					
	全Grade		Grade 3 以上			
副腎機能不全	3 (0.6)		1 (0.2)			

適正使用に
関するお願い本資料に掲載の
臨床試験投与に際しての
注意事項注意を要する
有害事象とその対策Q
&
A参
考

例数(%)

悪性胸膜中皮腫	海外臨床試験 (483試験; n=241)		国内臨床試験 (A17試験; n=19)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
副腎機能不全	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0

有害事象名はMedDRA version 26.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

発現時期

単独投与時

副腎機能障害		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
悪性黒色腫	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)	12	157[22 - 312]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	5	341[207 - 423]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	7	132[83 - 398]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	9	151[23 - 323]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	1	105[105 - 105]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	0	—
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	6	100.5[1 - 319]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	1	163[163 - 163]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	10	158.5[81 - 268]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	165[165 - 165]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	4	228[166 - 722]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	1	131[131 - 131]
原発性縦隔大細胞型 B細胞リンパ腫	海外臨床試験, 国内臨床試験 (170, A33試験; n=60)	1	87[87 - 87]

併用投与時

副腎機能障害		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (671試験 術前・術後補助療法; n=396)	1	319[319 - 319]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	1	151[151 - 151]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	7	152[34 - 312]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	13	168[64 - 491]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	18	270[21 - 547]

問質性肺疾患

大腸炎・
小腸炎・
重度の下痢重度の
皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝臓・
硬化性胆管炎・肝炎・

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全筋炎・
横紋筋融解症

副腎機能障害		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	4	224[1 - 431]
トリプルネガティブ乳癌	国際共同臨床試験 (522試験 術前・術後薬物療法; n=783)	20	175.5[100 - 383]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	2	239[105 - 373]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	4	218.5[81 - 230]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	5	161[53 - 318]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	4	446.5[87 - 805]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	4	283.5[169 - 369]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	10	140.5[31 - 793]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	5	295[74 - 492]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	3	171[113 - 176]
悪性胸膜中皮腫	海外臨床試験、国内臨床試験 (483, A17試験; n=260)	2	267.5[113 - 422]

臨床症状・検査所見

<原発性副腎皮質機能低下症>

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

易疲労感、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状(悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など)、血圧低下、発熱、低血糖症状など

(2) 臨床検査所見¹⁻³⁾

- ・ 早朝コルチゾール低値、低ナトリウム血症、高カリウム血症、好酸球増加など
- ・ ACTH負荷試験に対し無反応もしくは低反応
- ・ 血中ACTHは正常値～高値、CRH負荷に対するACTH分泌過大反応

<続発性副腎皮質機能低下症>

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

易疲労感、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状(悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など)、血圧低下、発熱、低血糖症状など

(2) 臨床検査所見¹⁻³⁾

早朝コルチゾール低値、低ナトリウム血症、好酸球増加など

(3) 画像検査所見⁴⁾

脳MRIにて、下垂体腫大が確認される場合がある

確定診断のためのACTH負荷試験、CRH負荷試験やインスリン低血糖試験などを検討してください。

画像検査などにより、副腎転移、下垂体転移を除外診断してください。

参考文献

- 1) 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針, 日本内分泌学会雑誌(2015)
- 2) 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)
- 3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 4) Haanen J. et al.: *Ann Oncol.* 33: 1217, 2022

対処法

- 臨床試験時に規定されていた以下の対処法（一部改変）を参考にしてください。

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 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	・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} 。	・副腎機能障害の徴候及び症 状を注意深く観察する。

※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: 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。

間質性肺疾患

小腸炎・大腸炎・重
度の下痢

皮膚障害
重度の

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝
硬化性胆管炎・
胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全

筋炎・
横紋筋融解症