

● 下垂体機能障害

- 下垂体機能障害（下垂体炎及び下垂体機能低下症を含む）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）を定期的の実施してください。
- 下垂体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。

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
下垂体炎	7(1.4)	1(0.2)	8(1.6)	2(0.4)	5(0.5)	2(0.2)
下垂体機能低下症	5(1.0)	2(0.4)	3(0.6)	1(0.2)	3(0.3)	3(0.3)
リンパ球性下垂体炎	1(0.2)	0	0	0	0	0
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		
下垂体炎	3(0.4)	3(0.4)	0	0		
下垂体機能低下症	1(0.1)	1(0.1)	2(0.3)	2(0.3)		
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		
下垂体炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0		
下垂体機能低下症	1(0.3)	1(0.3)	0	0		
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)					
	全Grade		Grade 3 以上			
下垂体炎	2(0.4)		2(0.4)			
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			
下垂体機能低下症	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			
下垂体炎	2(1.3)		0			

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
下垂体炎	2(0.5)	1(0.3)	1(0.2)	0	2(0.7)	1(0.4)
下垂体機能低下症	1(0.3)	1(0.3)	2(0.5)	0	1(0.4)	1(0.4)

尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)			
	全Grade		Grade 3 以上	
下垂体炎	3(0.7)		0	
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
下垂体炎	5(1.2)	4(0.9)	2(0.6)	1(0.3)
下垂体機能低下症	0	0	1(0.3)	1(0.3)
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)			
	全Grade		Grade 3 以上	
下垂体炎	1(0.4)		1(0.4)	
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)			
	全Grade		Grade 3 以上	
下垂体炎	1(0.3)		1(0.3)	
下垂体機能低下症	2(0.5)		0	
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≥10集団; n=219)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
下垂体炎	10(1.3)	8(1.0)	0	0
下垂体機能低下症	5(0.6)	2(0.3)	0	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
下垂体炎	2(0.5)	2(0.5)	1(0.2)	1(0.2)
下垂体機能低下症	0	0	1(0.2)	0
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
下垂体炎	0	0	1(0.3)	1(0.3)
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
下垂体炎	0	0	4(1.1)	2(0.6)
下垂体機能低下症	3(0.4)	1(0.1)	1(0.3)	1(0.3)
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
下垂体炎	2(0.4)		1(0.2)	
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
下垂体炎	1(0.4)	0	0	0

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

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

発現時期

単独投与時

下垂体機能障害		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	190.5[4 - 295]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	11	210[93 - 358]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	8	115.5[1 - 363]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	6	207[106 - 348]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	2	26[25 - 27]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	0	—
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	2	155.5[106 - 205]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	295[295 - 295]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	2	137.5[64 - 211]

併用投与時

下垂体機能障害		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)	3	209[148 - 514]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	6	148[108 - 260]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	3	218[70 - 637]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	5	142[61 - 245]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	3	177[170 - 398]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	1	110[110 - 110]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	3	196[174 - 455]
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)	15	130[73 - 271]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)	0	—
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	2	214[208 - 220]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	2	183.5[135 - 232]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	0	—
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	1	308[308 - 308]

間質性肺疾患

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・
肝機能障害・
肝不全・
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

下垂体機能障害		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	3	209[206 - 232]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	5	231[175 - 1214]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	2	413.5[274 - 553]
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)	1	422[422 - 422]

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状^{1,2)}

倦怠感、食欲不振、頭痛など
重篤例では、副腎クリーゼのためショック状態に陥る
場合もある

(2) 臨床検査所見^{1,2)}

ACTH低下、コルチゾール低下、低ナトリウム血症、
好酸球増加、低血糖など

(3) 画像検査所見²⁾

脳MRIにて、下垂体腫大が確認される場合がある
画像検査などにより、下垂体転移を除外診断してくだ
さい。

参考文献

- 1) 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)
2) 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 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} 。 ・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} 。	・下垂体炎(下垂体機能低下 症及び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。

※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: 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)]。