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）

甲状腺機能障害

- 内分泌機能検査（TSH、FT_4など）を定期的に実施し、症状を注意深く観察してください。
- 甲状腺機能障害が疑われる場合、適宜、甲状腺専門医又は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
自己免疫性甲状腺機能低下症	1（0.2）	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	5（1.0）	0	2（0.4）	0	2（0.2）	0
甲状腺機能亢進症	50（10.4）	1（0.2）	53（10.4）	1（0.2）	38（4.2）	0
甲状腺機能低下症	82（17.0）	0	75（14.7）	0	88（9.6）	0
免疫性甲状腺炎	1（0.2）	0	0	0	0	0
原発性甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1（0.1）	0
甲状腺障害	0	0	2（0.4）	0	0	0
甲状腺炎	2（0.4）	0	12（2.4）	0	3（0.3）	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
自己免疫性甲状腺炎	5（0.6）	0	1（0.1）	0
甲状腺機能亢進症	51（6.5）	1（0.1）	32（4.7）	1（0.1）
甲状腺機能低下症	91（11.5）	1（0.1）	56（8.2）	0
甲状腺障害	2（0.3）	0	0	0
甲状腺炎	9（1.1）	0	2（0.3）	0

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
甲状腺機能亢進症	8（5.4）	0	6（2.9）	0
甲状腺機能低下症	28（18.9）	0	29（13.8）	1（0.5）
甲状腺炎	2（1.4）	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
自己免疫性甲状腺炎	0	0	1（0.4）	0
甲状腺機能亢進症	11（3.0）	0	10（3.8）	0
甲状腺機能低下症	42（11.4）	0	17（6.4）	0
甲状腺障害	1（0.3）	0	0	0
甲状腺炎	3（0.8）	1（0.3）	1（0.4）	0

例数(%)

MSI-High固形癌	国際共同臨床試験 (164試験コホートA; n=61)		国際共同臨床試験 (158試験; n=94)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
甲状腺機能亢進症	3(4.9)	0	4(4.3)	1(1.1)
甲状腺機能低下症	5(8.2)	0	5(5.3)	0
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)			
	全Grade		Grade 3 以上	
自己免疫性甲状腺炎	1(0.2)		1(0.2)	
甲状腺機能亢進症	58(11.9)		1(0.2)	
甲状腺機能低下症	103(21.1)		1(0.2)	
甲状腺炎	5(1.0)		1(0.2)	
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	
甲状腺機能亢進症	8(2.7)		1(0.3)	
甲状腺機能低下症	54(18.0)		0	
食道癌	国際共同臨床試験 (181試験 CPS≧10かつ扁平上皮癌集団; n=85)			
	全Grade		Grade 3 以上	
甲状腺機能亢進症	1(1.2)		0	
甲状腺機能低下症	8(9.4)		0	
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	
自己免疫性甲状腺炎	1(0.7)		0	
甲状腺機能亢進症	6(3.9)		0	
甲状腺機能低下症	19(12.4)		0	
甲状腺炎	1(0.7)		0	
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	
甲状腺機能亢進症	8(7.6)		0	
甲状腺機能低下症	14(13.3)		0	
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
甲状腺機能亢進症	2(3.8)	0	0	0
甲状腺機能低下症	4(7.5)	0	0	0
甲状腺炎	1(1.9)	0	0	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
自己免疫性甲状腺炎	1(0.3)	0	0	0	2(0.7)	1(0.4)
甲状腺機能亢進症	20(5.1)	0	16(4.0)	0	20(7.2)	1(0.4)
甲状腺機能低下症	43(10.9)	0	27(6.7)	2(0.5)	22(7.9)	1(0.4)
無痛性甲状腺炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
甲状腺障害	0	0	0	0	1(0.4)	0
甲状腺炎	2(0.5)	0	1(0.2)	0	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
自己免疫性甲状腺炎	1(0.2)	0
甲状腺機能亢進症	20(4.5)	1(0.2)
甲状腺機能低下症	46(10.5)	2(0.5)
免疫性甲状腺機能低下症	1(0.2)	0
甲状腺炎	2(0.5)	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
自己免疫性甲状腺炎	1(0.2)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	55(12.8)	5(1.2)	28(8.0)	0
甲状腺機能低下症	152(35.4)	1(0.2)	166(47.2)	5(1.4)
甲状腺炎	11(2.6)	1(0.2)	2(0.6)	0

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
甲状腺機能亢進症	13(4.7)	0
甲状腺機能低下症	42(15.2)	0
甲状腺炎	1(0.4)	0

食道癌	国際共同臨床試験(590試験; n=370)	
	全Grade	Grade 3 以上
グレーブス病	1(0.3)	1(0.3)
甲状腺機能亢進症	20(5.4)	0
甲状腺機能低下症	40(10.8)	0
甲状腺炎	1(0.3)	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
自己免疫性甲状腺炎	8(1.0)	2(0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	41(5.2)	2(0.3)	11(5.0)	0
甲状腺機能低下症	118(15.1)	4(0.5)	44(20.1)	2(0.9)
甲状腺炎	8(1.0)	0	3(1.4)	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
甲状腺機能亢進症	25(6.5)	0	49(12.1)	4(1.0)
甲状腺機能低下症	47(12.3)	0	234(57.6)	5(1.2)
原発性甲状腺機能低下症	0	0	1(0.2)	0
甲状腺障害	0	0	2(0.5)	0
甲状腺炎	0	0	6(1.5)	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
自己免疫性甲状腺機能低下症	1(0.2)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	5(0.9)	0	1(0.3)	0
グレーブス病	1(0.2)	0	1(0.3)	0
甲状腺機能亢進症	63(11.9)	2(0.4)	22(7.2)	0
甲状腺機能低下症	118(22.3)	3(0.6)	56(18.2)	3(1.0)
免疫性甲状腺機能低下症	0	0	1(0.3)	1(0.3)
免疫性甲状腺炎	1(0.2)	0	0	0
無痛性甲状腺炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
甲状腺障害	1(0.2)	0	0	0
甲状腺炎	4(0.8)	0	10(3.3)	2(0.7)
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
自己免疫性甲状腺炎	4(0.5)	0	1(0.3)	0
甲状腺機能亢進症	44(5.6)	0	15(4.3)	0
甲状腺機能低下症	120(15.3)	1(0.1)	37(10.6)	1(0.3)
無痛性甲状腺炎	1(0.1)	0	0	0
甲状腺障害	1(0.1)	0	2(0.6)	0
甲状腺炎	3(0.4)	0	1(0.3)	0
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
自己免疫性甲状腺炎	1(0.2)		0	
甲状腺機能亢進症	19(3.6)		1(0.2)	
甲状腺機能低下症	46(8.7)		1(0.2)	
甲状腺炎	2(0.4)		0	
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
甲状腺機能亢進症	4(1.7)	0	0	0
甲状腺機能低下症	22(9.1)	0	2(10.5)	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

甲状腺機能障害		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）	107	64[5 - 371]
	国際共同臨床試験（054試験; n=509）	108	63[7 - 432]
	海外臨床試験（002, 006試験; n=912）	115	71[1 - 484]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験（024, 042, 010試験; n=1472）	198	64[8 - 596]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験（204試験; n=148）	30	64[20 - 741]
	国際共同臨床試験（087試験; n=210）	32	85[22 - 337]
尿路上皮癌	海外臨床試験（052試験; n=370）	50	86[12 - 587]
	国際共同臨床試験（045試験; n=266）	25	82[19 - 260]
MSI-High固形癌	国際共同臨床試験（164試験コホートA, 158試験; n=155）	14	76[22 - 385]
腎細胞癌	国際共同臨床試験（564試験; n=488）	124	63.5[1 - 426]
頭頸部癌	国際共同臨床試験（048試験単独群; n=300）	59	86[2 - 685]
食道癌	国際共同臨床試験（181試験 CPS≧10かつ扁平上皮癌集団; n=85）	8	65[43 - 127]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験（177試験; n=153）	23	106[21 - 715]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験（158試験グループA-J; n=105）	16	76.5[21 - 462]
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）	5	79[63 - 125]

併用投与時

甲状腺機能障害		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）	58	114[20 - 421]
	国際共同臨床試験（189, 407試験; n=683）	77	109[12 - 443]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験（A39試験; n=440）	61	105[7 - 576]
腎細胞癌	国際共同臨床試験（426試験; n=429）	180	64.5[2 - 491]
	国際共同臨床試験（581試験; n=352）	172	84[1 - 695]
頭頸部癌	国際共同臨床試験（048試験併用群; n=276）	48	70.5[1 - 677]

甲状腺機能障害		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）	53	113[21 - 540]
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）	151	100[7 - 510]
	国際共同臨床試験（355試験 CPS≧10集団; n=219）	48	95[19 - 707]
子宮体癌	国際共同臨床試験（868試験; n=382）	59	82[1 - 551]
	国際共同臨床試験（775試験; n=406）	250	44[14 - 506]
子宮頸癌	国際共同臨床試験（A18試験; n=528）	157	125[3 - 841]
	国際共同臨床試験（826試験; n=307）	75	106[20 - 575]
胃癌	国際共同臨床試験（859試験 HER2陰性; n=785）	143	109[19 - 651]
	国際共同臨床試験（811試験 HER2陽性; n=350）	51	119[19 - 576]
胆道癌	国際共同臨床試験（966試験; n=529）	61	106[4 - 327]
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）	26	93[21 - 639]

臨床症状・検査所見

＜甲状腺中毒症＞*

（1）臨床症状[1)]

動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感など

（2）臨床検査所見[1,2)]

TSH低下、FT_4正常～上昇など

＜甲状腺機能低下症＞

（1）臨床症状[1)]

倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加など

（2）臨床検査所見[1,3)]

TSH上昇、FT_4正常～低下など

*: 甲状腺中毒症はその原因により、バセドウ病などによる甲状腺機能亢進症と、破壊性甲状腺中毒症に大別される[2)]。この破壊性甲状腺中毒症は、一過性に甲状腺ホルモンの増加を認め、その後低下してくる経過を辿り、本剤の投与においても報告されている[4,5)]。

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）厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「 甲状腺中毒症」:平成21年5月（令和4年2月改定）
3）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」:平成21年5月（令和4年2月改定）
4）de Filette J. et al.: *J Clin Endocrinol Metab*. 101: 4431, 2016
5）Osorio JC. et al.: *Ann Oncol*. 28: 583, 2017

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。

＜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 **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	・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。

＊ 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 **Grade 4** 生命を脅かす；緊急処置を要する	・休薬する※1。		

※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。

2025年5月作成
X25IYAK006