

# 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<sub>4</sub>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	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)					
	全Grade		Grade 3 以上			
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.4)		0			
甲状腺機能亢進症	10 (3.8)		0			
甲状腺機能低下症	17 (6.4)		0			
甲状腺炎	1 (0.4)		0			

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・  
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

筋炎・  
横紋筋融解症

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 $\geq$ 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 25.0、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

## 併用投与時

例数(%)

非小細胞肺癌	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
自己免疫性甲状腺炎	0	0	2(0.7)	1(0.4)
甲状腺機能亢進症	16(4.0)	0	20(7.2)	1(0.4)
甲状腺機能低下症	27(6.7)	2(0.5)	22(7.9)	1(0.4)
甲状腺障害	0	0	1(0.4)	0
甲状腺炎	1(0.2)	0	0	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	
バセドウ病	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 (775試験; n=406)			
	全Grade		Grade 3 以上	
甲状腺機能亢進症	49(12.1)		4(1.0)	
甲状腺機能低下症	234(57.6)		5(1.2)	
原発性甲状腺機能低下症	1(0.2)		0	
甲状腺障害	2(0.5)		0	
甲状腺炎	6(1.5)		0	

子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	
	全Grade	Grade 3 以上
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0
バセドウ病	1 (0.3)	0
甲状腺機能亢進症	22 (7.2)	0
甲状腺機能低下症	56 (18.2)	3 (1.0)
免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)
甲状腺炎	10 (3.3)	2 (0.7)

有害事象名はMedDRA version 25.0、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	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 $\geq$ 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 (189, 407試験; n=683)	77	109[12 - 443]
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]
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 $\geq$ 10集団; n=219)	48	95[19 - 707]
子宮体癌	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 (826試験; n=307)	75	106[20 - 575]

## 臨床症状・検査所見

## &lt;甲状腺中毒症&gt;\*

(1) 臨床症状<sup>1)</sup>

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<sup>1,2)</sup>

TSH低下、FT<sub>4</sub>正常～上昇など

## &lt;甲状腺機能低下症&gt;

(1) 臨床症状<sup>1)</sup>

倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加など

(2) 臨床検査所見<sup>1,2)</sup>

TSH上昇、FT<sub>4</sub>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<sup>3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。

## 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2版, 金原出版(2019)
- 2) Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018
- 3) 日本甲状腺学会. 甲状腺専門医ガイドブック改訂第2版, 診断と治療社(2018)
- 4) de Filette J. et al.: *J Clin Endocrinol Metab.* 101: 4431, 2016
- 5) Osorio JC. et al.: *Annals of Oncology.* 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
<b>Grade 1</b> 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。
<b>Grade 2</b> 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	・休業する <sup>**1</sup> 。	・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。
<b>Grade 3</b> 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			
<b>Grade 4</b> 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。

### <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
<b>Grade 1</b> 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。
<b>Grade 2</b> 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 <sup>**2</sup> 。	・甲状腺機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。
<b>Grade 3</b> 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			
<b>Grade 4</b> 生命を脅かす；緊急処置を要する	・休業する <sup>**1</sup> 。		

※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: 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。

## ● 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)		
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 25.0、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 (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
下垂体炎	1(0.2)	0	2(0.7)	1(0.4)
下垂体機能低下症	2(0.5)	0	1(0.4)	1(0.4)
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)

病名	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)			
	全Grade		Grade 3 以上	
頭頸部癌	1 (0.4)		1 (0.4)	
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 (775試験; n=406)			
	全Grade		Grade 3 以上	
下垂体炎	1 (0.2)		1 (0.2)	
下垂体機能低下症	1 (0.2)		0	
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)			
	全Grade		Grade 3 以上	
下垂体炎	1 (0.3)		1 (0.3)	

有害事象名はMedDRA version 25.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

## 発現時期

### 単独投与時

病名	試験	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]
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 (189, 407試験; n=683)	6	148[108 - 260]
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 $\geq$ 10集団; n=219)	0	—
子宮体癌	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 (826試験; n=307)	1	308[308 - 308]

## 臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状<sup>1,2)</sup>

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<sup>1,2)</sup>

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<sup>2)</sup>

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2版, 金原出版 (2019)  
2) Haanen JBAG, et al.: *Ann Oncol*. 28: iv119, 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。

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
<b>Grade 1</b> 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。
<b>Grade 2</b> 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 <sup>※1</sup> 。	・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 <sup>※2</sup> 。 ・必要に応じて薬理量の副 腎皮質ホルモン剤を投与す る <sup>※3</sup> 。	・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。
<b>Grade 3</b> 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			
<b>Grade 4</b> 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2版, 金原出版(2019)]。

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

## 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	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)					
	全Grade		Grade 3 以上			
副腎機能不全	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 25.0、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 (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
副腎機能不全	1(0.2)	1(0.2)	0	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
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≥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 (775試験; n=406)			
	全Grade		Grade 3 以上	
副腎機能不全	5(1.2)		3(0.7)	
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)			
	全Grade		Grade 3 以上	
副腎機能不全	4(1.3)		3(1.0)	

有害事象名はMedDRA version 25.0、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

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	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 (189, 407試験; n=683)	1	151[151 - 151]
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]
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 (775試験; n=406)	5	161[53 - 318]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	4	283.5[169 - 369]

問質性肺疾患

小腸炎・  
大腸炎・  
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・肝炎・  
硬化性胆管炎内分泌障  
害1型糖  
尿病腎機能障  
害膵  
炎筋炎・  
横紋筋融  
解症

## 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<sup>1-3)</sup>

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<sup>1-3)</sup>

- ・ 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<sup>1-3)</sup>

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<sup>1-3)</sup>

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<sup>4)</sup>

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2版, 金原出版(2019)
- 3) Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018
- 4) Haanen JBAG. et al.: *Ann Oncol.* 28: iv119, 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。

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
<b>Grade 1</b> 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。
<b>Grade 2</b> 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 <sup>*1</sup> 。	・ 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 <sup>*2</sup> 。	・ 副腎機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。
<b>Grade 3</b> 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			
<b>Grade 4</b> 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: 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。