

# オプジーボ投与患者における 甲状腺機能障害について

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

**オプジーボ<sup>®</sup>** 点滴静注  
20mg, 100mg

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

**OPDIVO**  
(nivolumab)

監修

公益財団法人日本生命済生会附属日生病院

院長 笠山 宗正 先生

大阪大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科

講師 大月 道夫 先生

製造販売元

小野薬品工業株式会社

プロモーション提携

Bristol-Myers 株式会社

## オプジーボ投与患者における甲状腺機能障害とその対策

本剤投与後に、甲状腺機能低下症、甲状腺中毒症などの甲状腺機能障害があらわれることがあります。本剤は、承認から2015年3月までに631例\*の患者さんに投与されていますが、このうち44例に甲状腺機能障害が報告されています。

\*本資料における患者数は、全例調査に登録され、本剤投与予定日が2015年3月31日以前の患者数を集計しています。

### 添付文書

#### 〔使用上の注意〕

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(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〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕

#### 2. 重要な基本的注意

(3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4等の測定)を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

#### 4. 副作用

##### (1) 重大な副作用

##### 3) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(14.3%)等の甲状腺機能障害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。

## オプジーボ投与患者における甲状腺機能障害とは？

本剤は抗原特異的なT細胞の活性化を増強することにより、がんに対する免疫作用を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられています。本剤の副作用発現の機序に関する詳細は不明ですが、上記の作用機序により自己免疫疾患を発症または増悪させる可能性があり、本剤に関連する甲状腺機能障害は自己に対する免疫反応の亢進が一因となっている可能性があります。

※自己免疫性甲状腺疾患の合併症もしくは既往歴を持つ患者は、自己免疫性甲状腺疾患が再発もしくは重症化するおそれがあります。

## 国内、海外の臨床試験及び国内の市販後における情報

承認時までの国内、海外の臨床試験から報告された甲状腺機能障害関連の副作用は、国内においては14.3%(5/35例)であり、海外においては5.9%(18/306例)でした。

### 承認時までの国内、海外の臨床試験にて報告された甲状腺機能障害の副作用一覧

| 副作用項目     | 国内臨床試験(n=35)   |                   | 海外臨床試験(n=306)  |                  |
|-----------|----------------|-------------------|----------------|------------------|
|           | 全Grade<br>n(%) | Grade 3-4<br>n(%) | 全Grade<br>n(%) | Grade3-4<br>n(%) |
| 甲状腺機能低下症  | 5(14.3%)       |                   | 11(3.6%)       | 1(0.3%)          |
| 甲状腺機能亢進症  |                |                   | 4(1.3%)        | 1(0.3%)          |
| 甲状腺炎      |                |                   | 2(0.7%)        |                  |
| 自己免疫性甲状腺炎 |                |                   | 1(0.3%)        |                  |

※上記の副作用名は、医師より報告された事象名を基にMedDRA/Jを用いて分類し、基本語(PT)を使用しています。

また、承認から2015年3月までに国内の市販後において報告された甲状腺機能障害関連の副作用は7.0%(44/631例)でした。

### 国内の市販後において報告された甲状腺機能障害の副作用一覧(承認～2015年3月：631例)

| 副作用項目     | 重篤<br>n(%) | 非重篤<br>n(%) | 合計<br>n(%) |
|-----------|------------|-------------|------------|
| 甲状腺機能低下症  | 1(0.2%)    | 29(4.6%)    | 30(4.8%)   |
| 甲状腺障害     |            | 5(0.8%)     | 5(0.8%)    |
| 甲状腺機能亢進症  |            | 5(0.8%)     | 5(0.8%)    |
| 甲状腺腫      |            | 2(0.3%)     | 2(0.3%)    |
| 甲状腺炎      |            | 1(0.2%)     | 1(0.2%)    |
| 自己免疫性甲状腺炎 |            | 1(0.2%)     | 1(0.2%)    |

※上記の副作用名は、医師より報告された事象名を基にMedDRA/Jを用いて分類し、基本語(PT)を使用しています。

## オプジーボ投与患者における甲状腺機能障害の特徴

- ①国内の臨床試験及び国内の市販後における報告から、本剤の投与後に遊離トリヨードサイロニン (FT3) 及び遊離サイロキシン (FT4) の低下、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の上昇などを特徴とする原発性甲状腺機能低下症が報告されています。
- ②一時的なFT3、FT4の上昇の後に甲状腺機能低下症に移行するという経過を辿る症例が報告されていますが、これらの症例において甲状腺中毒症の症状は確認されていません。国内の市販後には「甲状腺機能亢進症」との報告がありますが、一過性のものか持続性のものかは不明であり、現在経過を調査中です。
- ③海外の臨床試験においては、甲状腺中毒症に対する対症療法としてβブロッカー等による治療を要した症例が認められています。

## オプジーボ投与における注意事項

- ①本剤の投与開始前及び投与期間中は、臨床症状の有無を観察するとともに、定期的に甲状腺機能に関する臨床検査を実施してください。臨床検査値に異常が認められた際には、その後の検査値の推移にご注意ください。
- ②甲状腺機能障害が認められた場合は、専門医と連携し、適切な治療を行ってください。
- ③甲状腺機能障害が疑われた場合は、甲状腺自己抗体 (抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗TSH受容体抗体など) を測定することにより詳細な病態が判明することもあります。

## オプジーボ投与患者における その他の内分泌臓器の異常について

本剤投与後に、副腎皮質機能不全、下垂体炎などの内分泌障害があらわれることがあります。これらの副作用は、甲状腺機能障害と同様に、副腎皮質もしくは下垂体に対する免疫反応の亢進が一因となっている可能性があります。

### 承認時までの国内及び海外の臨床試験にて報告されたその他の内分泌障害の副作用一覧

| 副作用項目       | 国内臨床試験 (n=35)  |                   | 海外臨床試験 (n=306) |                  |
|-------------|----------------|-------------------|----------------|------------------|
|             | 全Grade<br>n(%) | Grade 3-4<br>n(%) | 全Grade<br>n(%) | Grade3-4<br>n(%) |
| 副腎機能不全      |                |                   | 2 (0.7%)       | 1 (0.3%)         |
| 続発性副腎皮質機能不全 |                |                   | 1 (0.3%)       | 1 (0.3%)         |
| 下垂体炎        |                |                   | 1 (0.3%)       | 1 (0.3%)         |

※上記の副作用名は、医師より報告された事象名を基にMedDRA/Jを用いて分類し、基本語(PT)を使用しています。

少数例ですが、海外の臨床試験において、副腎機能不全、続発性副腎皮質機能不全及び下垂体炎が報告されています。また、承認から2015年3月までに国内の市販後において、1例の重篤な下垂体機能低下症が報告されています。

副腎皮質機能低下症は、易疲労感、食欲不振、無気力、低ナトリウム血症、低血糖、低血圧などを契機に発見される場合もあります。これらが認められた場合は、一般的な血液検査に加えて、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、コルチゾールなどの検査を行うとともに、専門医と連携し、適切な治療を行ってください。

## 主な臨床症状・所見及び臨床検査値異常

### 原発性甲状腺機能低下症

#### 【主な臨床症状・所見】

眼瞼浮腫、寒がり、脱力感、易疲労感、体重増加、こむら返り、便秘、びまん性甲状腺腫大、徐脈、皮膚乾燥など。

#### 【臨床検査値】

FT4低下、FT3低下、TSH上昇、コレステロール上昇、CK上昇など。

### 原発性甲状腺機能亢進症、甲状腺中毒症

#### 【主な臨床症状・所見】

動悸、発汗過多、暑がり、体重減少、イライラ、軟便、過少月経、皮膚湿潤、手指振戦、びまん性甲状腺腫大など。

#### 【臨床検査値】

FT4上昇、FT3上昇、TSH低下、AST上昇、ALT上昇、ALP上昇、血中コレステロール低下など。

### 副腎皮質機能低下症(副腎皮質機能不全)

#### 【主な臨床症状・所見】

易疲労感、食欲不振、無気力、体重減少、消化器症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛)、血圧低下など。

#### 【臨床検査値】

低血糖、低ナトリウム血症、コルチゾール低下など。

原発性副腎皮質機能低下症ではACTH上昇、続発性副腎皮質機能低下症ではACTHは正常または低下。

以下、根治切除不能な悪性黒色腫を適応とした国内第II相試験からの甲状腺機能障害の有害事象症例をご紹介します。

## Case Report 症例 ①

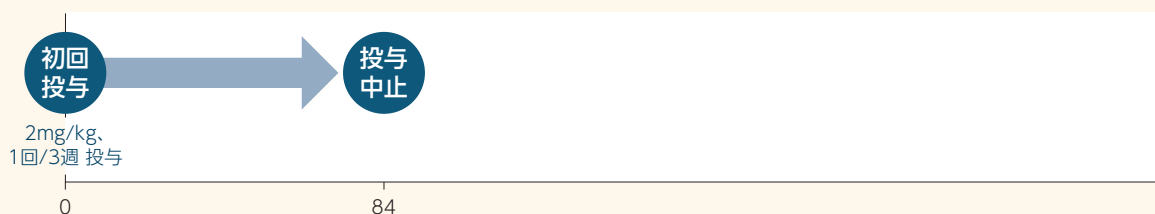
### 患者背景

- 70歳代、女性 ●体重：50.4kg
- 既往歴：左とう骨尺骨遠位端骨折、子宮全摘手術
- 合併症：高血圧、高脂血症、視力低下、疼痛(会陰部、下腹部)、貧血、不眠、便秘、膀胱婁付近皮膚かぶれ、聴力低下(右耳)、咽頭痛、鼻汁、不安、痔核、骨粗しょう症、片頭痛

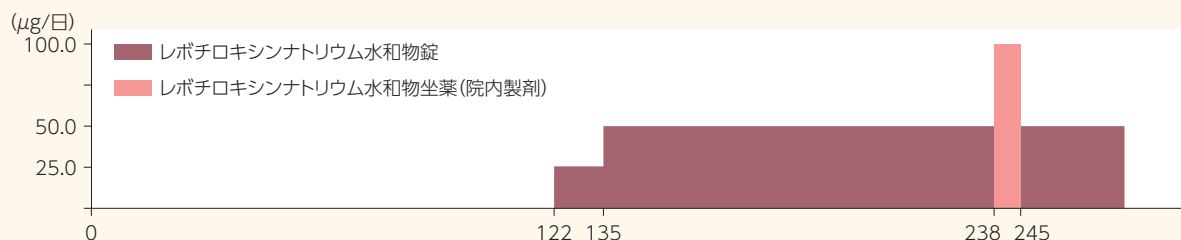
### 有害事象情報

- 医師記載有害事象名：甲状腺機能低下症(Grade 2)

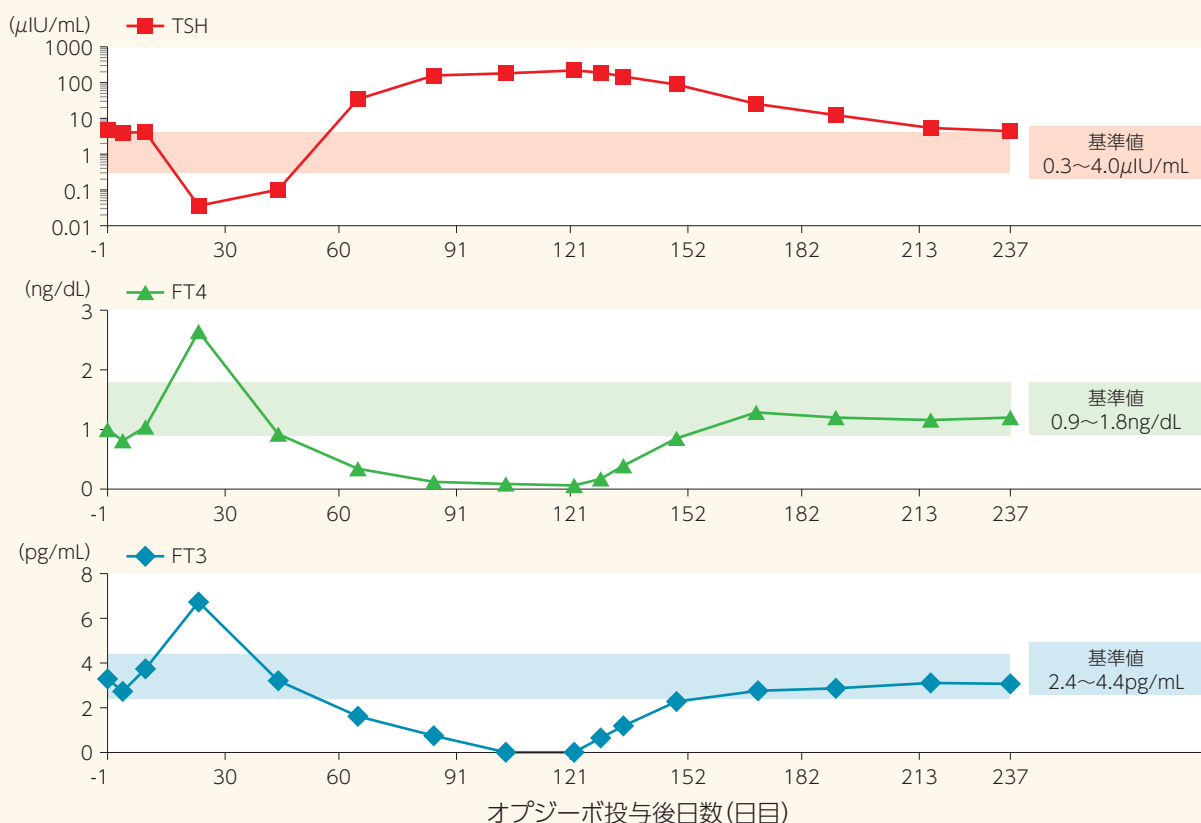
### オプジーボ投与状況



### 処置



### 臨床検査値



※Case Reportにおける既応歴、合併症等の記載は、医師より報告された記載を用いています。  
 ※悪性黒色腫申請時に固定された期間の情報を用いています。

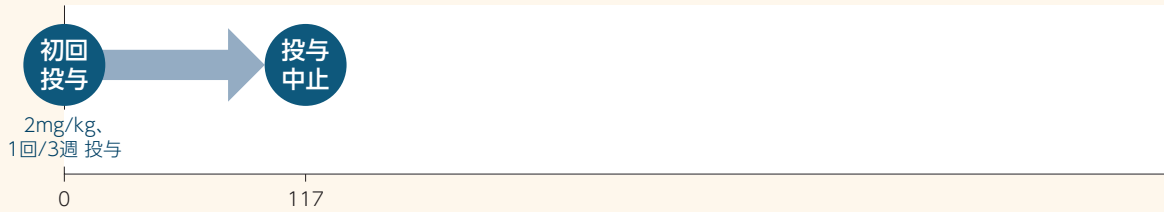
## 患者背景

- 70歳代、女性
- 体重：47.7kg
- 既往歴：高血圧、卵巣のう腫
- 合併症：心筋梗塞、糖尿病、緑内障、白内障、造影剤アレルギー(使用後意識消失)、高脂血症、不眠

## 有害事象情報

- 医師記載有害事象名：甲状腺機能低下症(Grade 1)

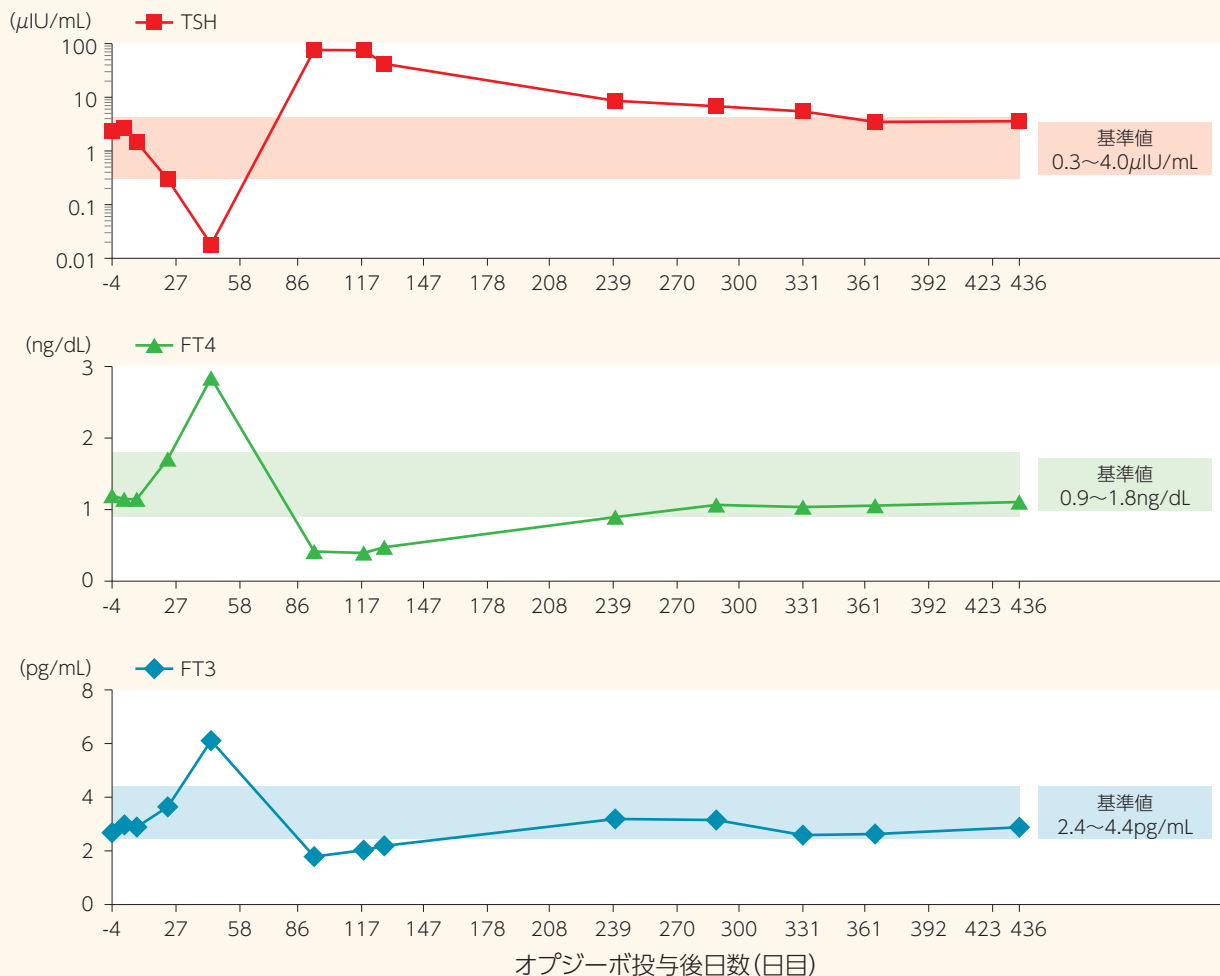
## オプジーボ投与状況



## 処置

甲状腺機能低下症に対して処置は行わなかった。

## 臨床検査値



※Case Reportにおける既応歴、合併症等の記載は、医師より報告された記載を用いています。  
※悪性黒色腫申請時に固定された期間の情報を用いています。



患者背景

- 60歳代、女性
- 体重：61.5kg
- 既往歴：なし
- 合併症：坐骨神経痛、高血圧、変形性膝関節症

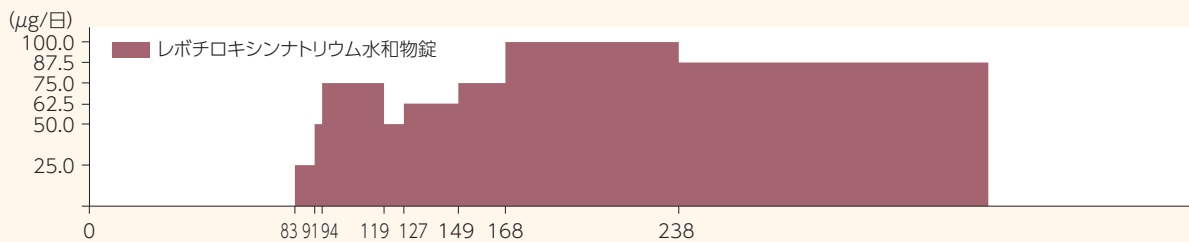
有害事象情報

- 医師記載有害事象名：甲状腺機能低下症(Grade 2)

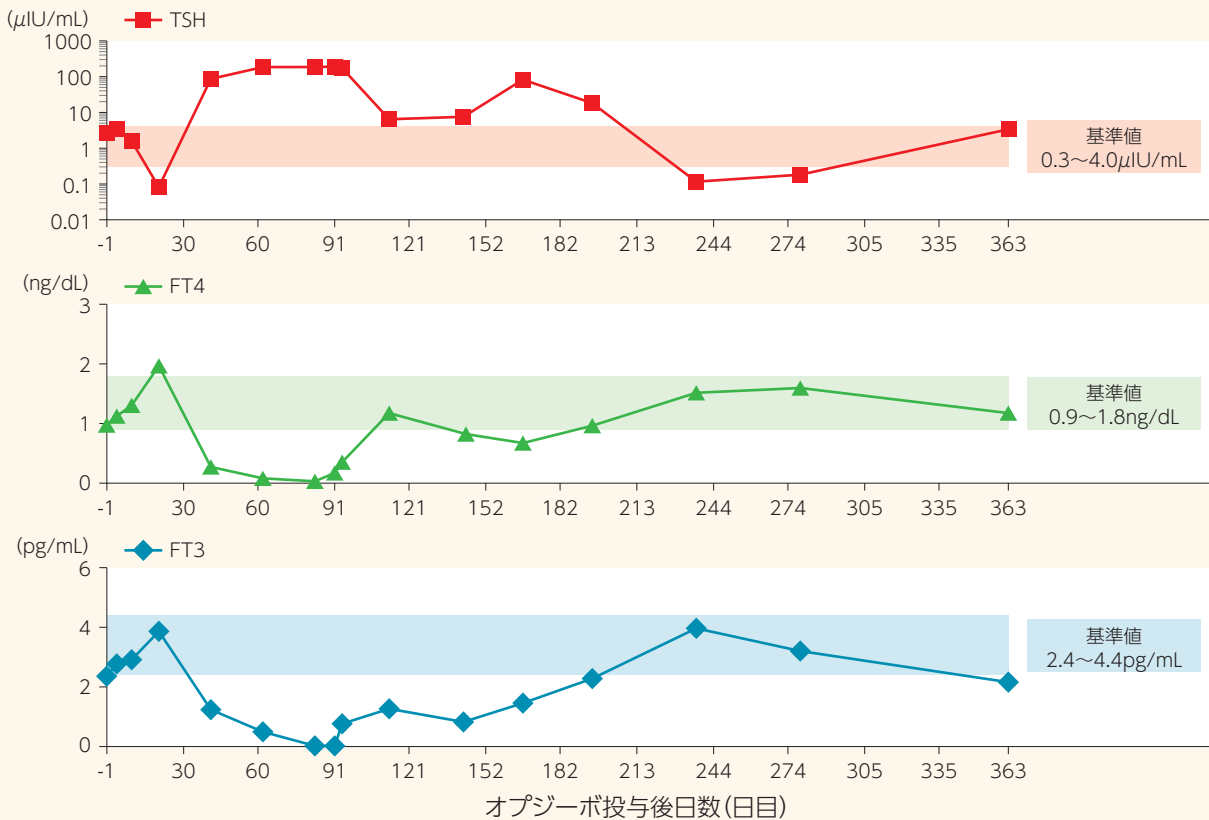
オプジーボ投与状況



処置



臨床検査値



※Case Reportにおける既応歴、合併症等の記載は、医師より報告された記載を用いています。  
 ※悪性黒色腫申請時に固定された期間の情報を用いています。

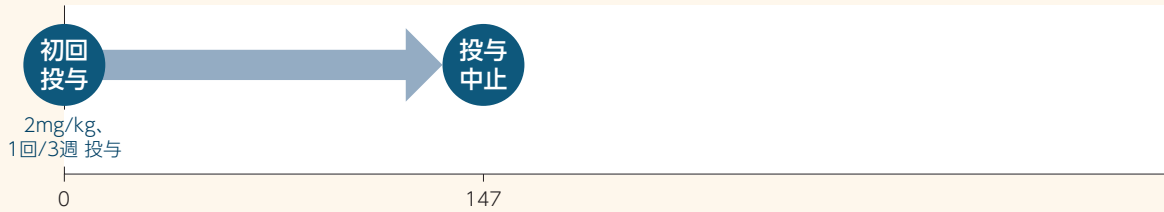
患者背景

- 50歳代、女性
- 体重：34.1kg
- 既往歴：子宮筋腫、左脳内出血、クモ膜下出血、高血圧
- 合併症：なし

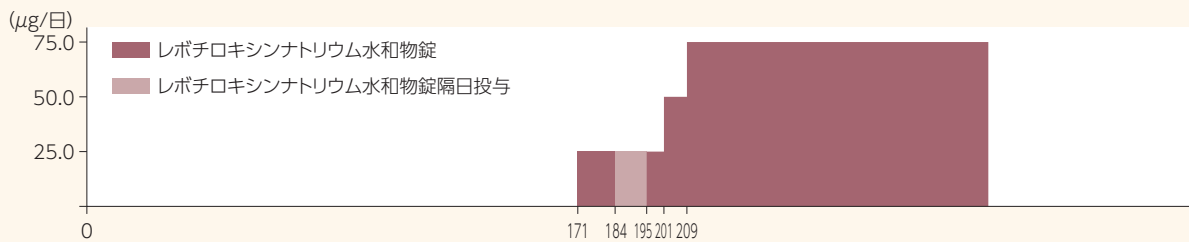
有害事象情報

- 医師記載有害事象名：甲状腺機能低下症(Grade 2)

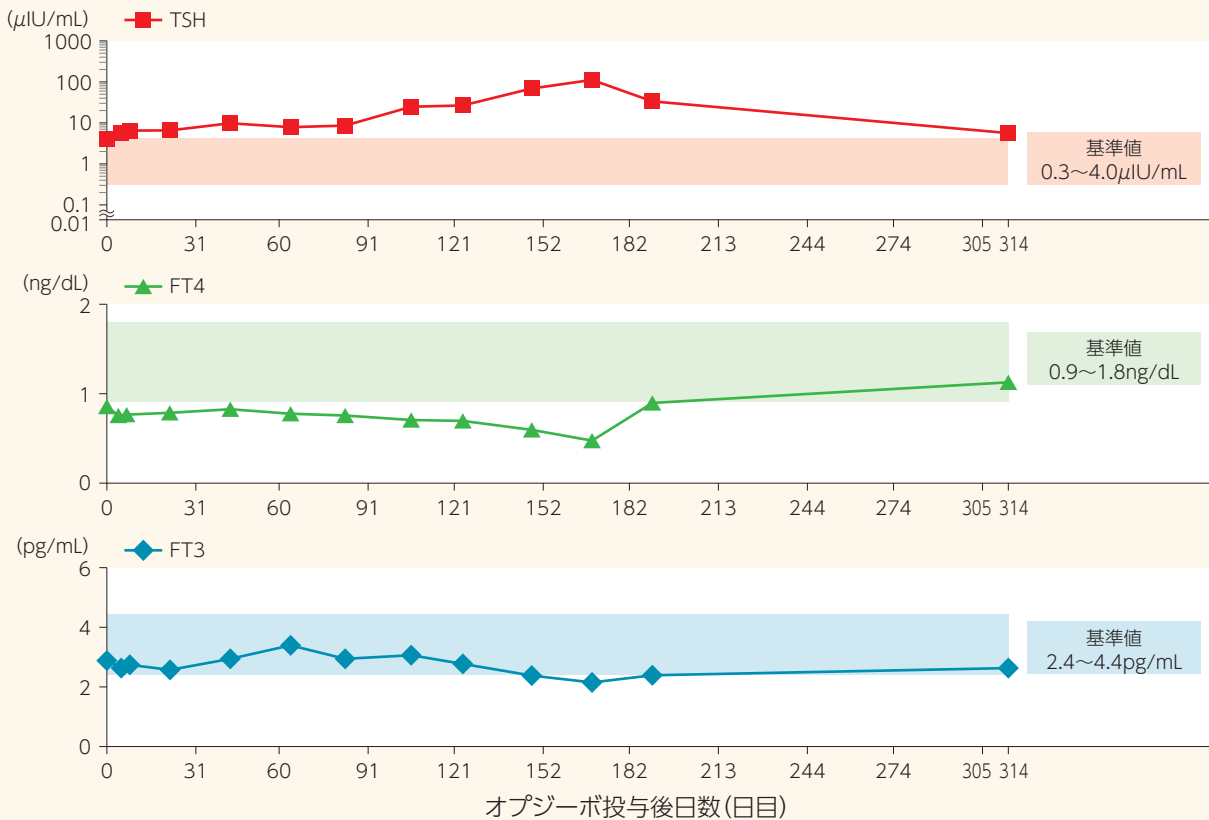
オプジーボ投与状況



処置



臨床検査値



※Case Reportにおける既応歴、合併症等の記載は、医師より報告された記載を用いています。  
※悪性黒色腫申請時に固定された期間の情報を用いています。

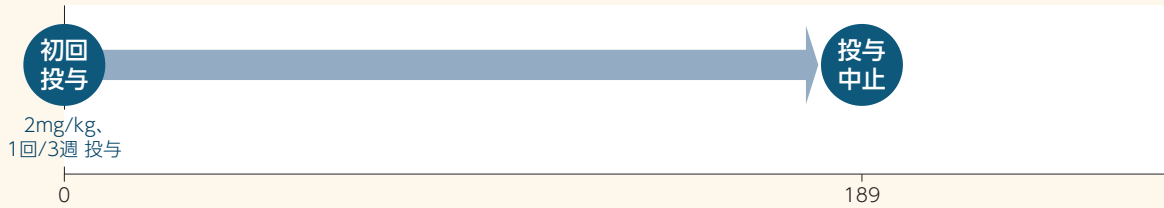
患者背景

- 20歳代、女性
- 既往歴：なし
- 合併症：なし
- 体重：43.3kg

有害事象情報

- 医師記載有害事象名：甲状腺機能低下症(Grade 2)

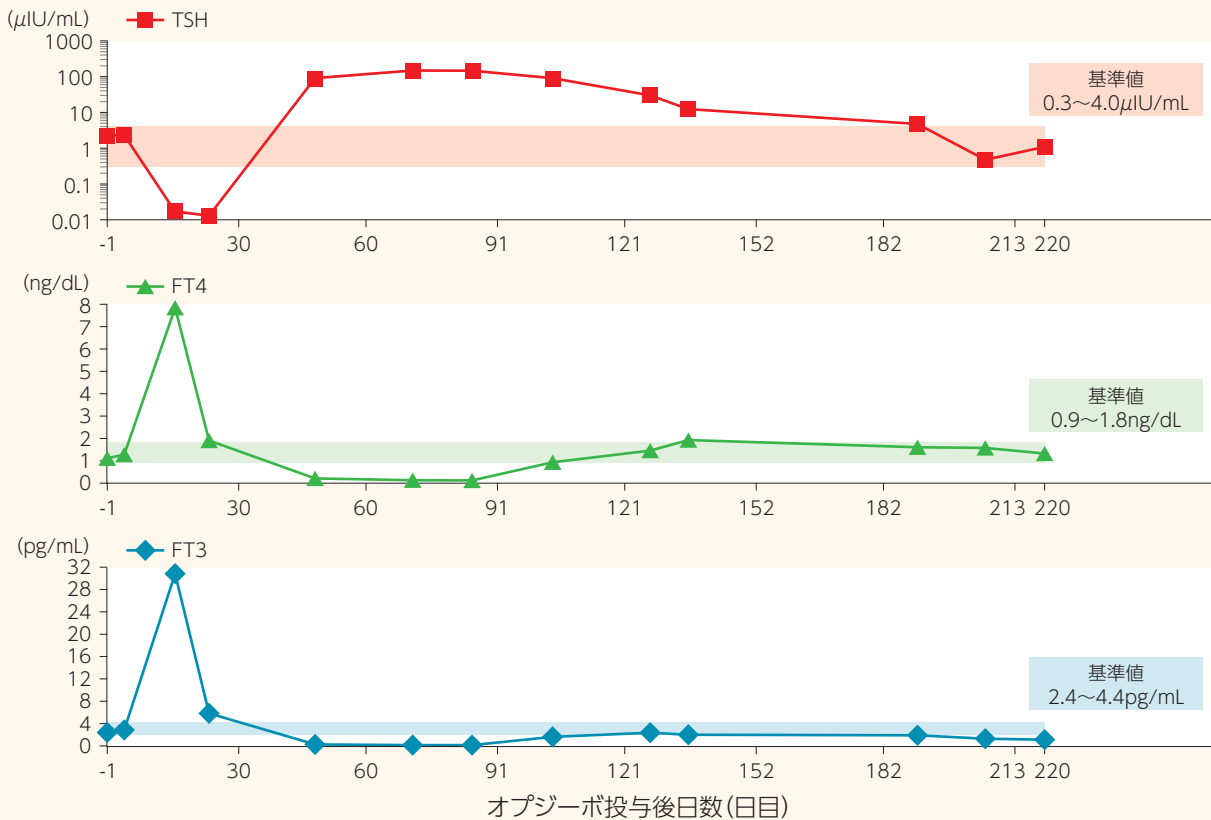
オプジーボ投与状況



処置



臨床検査値



※Case Reportにおける既応歴、合併症等の記載は、医師より報告された記載を用いています。  
 ※悪性黒色腫申請時に固定された期間の情報を用いています。

## 資料請求先

小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室  
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号  
電話 0120-080-340(オペジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル)  
受付時間 9:00~17:00(土日・祝日・会社休日を除く)