

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

- 頭痛、発熱、意識変容、髄膜刺激徵候、筋力低下、尿閉、感覚障害などの発現について、投与早期より注意深く観察してください。多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害も報告されていますので、上記に加え、視力障害、視野障害の発現にも注意してください。
- 脳炎・髄膜炎・脊髄炎並びに多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害が疑われる場合には、神経内科専門医と連携し、速やかにMRI検査の実施などを検討してください。
- MRIで異常を認めない脳炎も報告されているため、臨床症状やその他の検査所見から総合的に判断し、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
脳炎	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)
髄膜炎	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)
非感染性髄膜炎	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)
横断性脊髄炎	1(0.2)	1(0.2)	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	全Grade	Grade 3 以上
横断性脊髄炎	0	0	1(0.1)	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	全Grade	Grade 3 以上
自己免疫性脳炎	1(0.7)	1(0.7)	0	0		
脊髄炎	0	0	1(0.5)	1(0.5)		
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	全Grade	Grade 3 以上
髄膜症	1(1.6)	0	0	0		
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)			Grade 3 以上		
	全Grade		Grade 3 以上		Grade 3 以上	
くも膜炎	1(0.2)		0		0	
脳炎	1(0.2)		1(0.2)		1(0.2)	
無菌性髄膜炎	2(0.4)		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)			Grade 3 以上		
	全Grade		Grade 3 以上		Grade 3 以上	
脳炎	1(0.3)		1(0.3)		1(0.3)	

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

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

重篤な血液障害

重度の胃炎

ぶぶひの膜炎

血管炎

症候群

Infusion reaction

併用投与時

例数(%)

疾患	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
非小細胞肺癌						
髓膜症	0	0	1 (0.2)	0	0	0
	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)			Grade 3 以上		
尿路上皮癌	全Grade			Grade 3 以上		
	1 (0.2)			1 (0.2)		
免疫性脳炎	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		
腎細胞癌						
脳炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
ウイルス性脳炎						
非感染性脳炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0		
硬膜炎	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		
自己免疫性脳炎	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0		
無菌性髄膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)		
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		
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)		
自己免疫性脳炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)		
髄膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0		
細菌性髄膜炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)		
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		
脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0		
自己免疫性脳炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			Grade 3 以上		
	全Grade			Grade 3 以上		
脳炎	2 (0.4)		2 (0.4)			
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		
脊髄炎	1 (0.4)	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

海外の製造販売後(自発報告、2016年2月29日時点)において、本剤との因果関係を否定されない硬膜炎1例(重篤: 1例)及び無菌性髄膜炎が1例(重篤:1例)報告されています。

国内及び海外の製造販売後(自発報告、2023年9月25日時点)において、本剤との因果関係を否定されない脊髄炎が関連事象も含めて12例(重篤: 12例)報告されています。

発現時期

単独投与時

脳炎・髄膜炎・脊髄炎		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)	1	179[179 - 179]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	0	—
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	3	102[97 - 177]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	1	98[98 - 98]
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	128[128 - 128]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	1	24[24 - 24]
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)	1	385[385 - 385]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	4	164[131 - 203]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	10[10 - 10]

併用投与時

脳炎・髄膜炎・脊髄炎		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)	0	—
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	1	28[28 - 28]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	1	249[249 - 249]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	1	181[181 - 181]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	3	58[19 - 443]
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)	3	46[35 - 475]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)	1	48[48 - 48]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	2	52[16 - 88]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	3	166[17 - 199]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	1	31[31 - 31]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	1	39[39 - 39]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	2	231.5[182 - 281]
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	167[167 - 167]

1 臨床症状・検査所見

〈脳炎〉

(1) 臨床症状^{1,2)}

意識変容、発熱、言語障害、失語、歩行失調、痙攣、頭痛、短期記憶障害、失見当識、傾眠、振戦、幻覚、錯乱、行動異常、局所の麻痺など

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- ・頭部MRI(土造影剤):T2強調画像で海馬、側頭葉などの辺縁系に異常信号を認める
- T2/FLAIRの変化を示す割合が20%-63%との報告もある
- ・髄液検査:リンパ球優位の白血球数の上昇、蛋白上昇

MRI及び髄液検査では異常所見を認めない場合もある

他の原因(感染症、脳転移、傍腫瘍症候群など)の鑑別のため、血液・生化学検査、血清学的検査、髄液検査、MRI、脳波などの検査も重要です^{1,2)}。

多発性硬化症及び視神経脊髄炎スペクトラム障害について^{4, 5)}

多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害は、進行性の中枢神経系脱髓疾患です。視力障害、視野障害、複視、運動・感覚障害、運動麻痺など、病変部位によって異なる症状が出現します。

- ・多発性硬化症は空間的・時間的多発性が特徴的であり、再発・寛解を繰り返しながら慢性に経過します。
- ・視神経脊髄炎スペクトラム障害は抗アクアポリン4抗体との関連が知られていますが、抗アクアポリン4抗体が陰性の場合もあります。

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)Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 3)Berzero R. et al.: *Curr Opin Oncol.* 32: 603, 2020
- 4)日本神経学会. 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023, 医学書院(2023)
- 5)難病情報センター「多発性硬化症/視神経脊髄炎」最終更新日:令和6年4月

〈髄膜炎〉

(1) 臨床症状^{1,2)}

発熱、頭痛、羞明、恶心、嘔吐、髄膜刺激徵候など

(2) 検査所見²⁾

髄液検査:白血球数の上昇を認め、細胞診で反応性リンパ球または組織球を認めることがある

〈脊髄炎〉

(1) 臨床症状¹⁾

急性あるいは亜急性に両側性の筋力低下(対麻痺)、尿閉、便秘、感覚障害など

(2) 検査所見¹⁾

脊髄MRI(土造影剤):T2強調画像で高信号を認める

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。

有害事象のGrade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 軽症；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。	—	・検査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	・休薬する ^{*1} 。	・神経内科専門医への相談を検討する。 ・重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg)。	・症状の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。必要に応じて日和見感染予防を行う。
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	・休薬 ^{*1} 又は本剤の投与を中止する(脳炎の場合は中止する)。 ・再発性のGrade3の場合には本剤の投与を中止する。		
Grade 4 生命を脅かす；緊急の処置を要する	・本剤の投与を中止する。		

※1：副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾロン換算10mg/日以下まで減量できた場合は、本剤の投与再開を検討する。

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

有害事象とその対策
注意を要する

Q
&
A

参考