

心筋炎

- 息切れ・呼吸困難、倦怠感、CK上昇、心電図異常、心筋トロポニン上昇などから心筋炎が疑われる場合、速やかに循環器専門医と連携し適切な処置を行ってください。
- 無症候で経過する症例から死に至る症例（致死的不整脈、進行性のポンプ失調、心不全状態）まで幅広い臨床像を呈します。心筋炎の致死率は高いため、急速に状態が変化する場合には、緊急措置を行ってください。
- 可能な限りベースラインの心機能（心電図、心筋トロポニンなど）を確認してください。

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
心筋炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	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		
心筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	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		
心筋炎	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)		
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		
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	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			
心筋炎	1 (0.2)		1 (0.2)			

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
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	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			
免疫性心筋炎	1 (0.2)		1 (0.2)			
心筋炎	2 (0.5)		0			

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

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

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
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.9)	2 (0.6)
心筋心膜炎	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	
自己免疫性心筋炎	1 (0.4)		1 (0.4)	
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
心筋炎	5 (0.6)	3 (0.4)	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
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	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
心筋炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
心筋炎	1 (0.2)		1 (0.2)	

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

002、006、010、024、087及び045試験以外の海外臨床試験及び海外製造販売後(2016年12月8日時点)において、心筋炎が19例(重篤: 17例、非重篤: 2例)及び自己免疫性心筋炎が1例(重篤: 1例)報告されています。

発現時期

単独投与時

心筋炎		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)	0	—
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	1	138[138 - 138]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	0	—
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	1	557[557 - 557]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	2	529[462 - 596]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	1	15[15 - 15]

心筋炎		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	2	87.5[34 - 141]
	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)	1	26[26 - 26]

併用投与時

心筋炎		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)	1	84[84 - 84]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	0	—
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	3	78[50 - 221]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	2	31.5[17 - 46]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	4	114[19 - 406]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	1	347[347 - 347]
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)	5	211[183 - 370]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)	1	30[30 - 30]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	1	45[45 - 45]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	1	52[52 - 52]
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	295[295 - 295]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	1	31[31 - 31]

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

- ・胸部症状:動悸、息切れ・呼吸困難、胸部圧迫感・胸痛
- ・脈拍異常:頻脈、徐脈、不整脈
- ・末梢循環不全ならびに心不全症状:全身倦怠感、奔馬調律、肺うっ血徴候、頸静脈怒張、下腿浮腫、低血圧など

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- ・血液生化学検査:CRP上昇、AST、LDH、心筋トロポニン、CK-MB、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)などの血中増加
- ・胸部X線検査:心拡大、肺うっ血像
- ・心電図検査:心筋炎に特異的なものはないが、ST-T変化、PQ間隔の延長(房室伝導障害)、QRS幅の延長(心室内伝導障害)、心房性不整脈、心室性不整脈(心室性期外収縮、心室頻拍、心室細動)などを認める
- ・心エコー検査:局所的あるいはびまん性に壁肥厚や壁運動低下がみられ、心腔狭小化や心膜液貯留を認める

免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎では、約8割が3ヵ月以内に発症したとの報告があります。心筋炎の早期診断にはベースラインの心機能との比較が重要であるため、心電図や心筋トロポニン検査を投与開始前に施行し、投与開始後3ヵ月以内は各サイクル前、以降は3サイクル毎の施行を考慮してください¹⁾。

他の原因(急性心筋梗塞など)の鑑別のため、心臓MRI、心臓カテーテル検査(心筋生検)などの検査も重要です。筋炎、重症筋無力症の併発も考慮して対応してください(P.83、88参照)。

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) 2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン(2021-2022年度活動*)
*合同研究班参加学会:日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全学会
- 3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

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。

心筋炎の Grade(CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 症状はないが、検査値（例：BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド]）や心臓の画像検査にて異常がある Grade 2 軽度から中等度の活動や労作で症状がある	・休業する ^{※1} 。	・循環器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：プレドニゾン換算1～2mg/kg） ^{※2} 。	・検査値及び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 安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症；治療を要する Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する（例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助）	・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ン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する。

※2：プレドニゾン換算1～2mg/kgによって管理ができなかった場合には、早期に静注メチルプレドニゾン500～1,000mgを3～5日間連日投与するステロイドパルス療法を実施することも検討する。ステロイドパルス療法で改善が認められない場合には、他の免疫抑制療法を検討する[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021、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)]。なお、インフリキシマブはうっ血性心不全の患者に対し禁忌とされている。[キイトルーダ®投与後に発現した心筋炎に対し免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険適応外です。]

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

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食症候群

結核

Infusion reaction