神経障害（ギラン・バレー症候群等）

- ギラン・バレー症候群、末梢性ニューロパチーなどの神経障害があらわれることがあります。
- 四肢麻痺などの神経障害が発現した場合には速やかに神経内科専門医と連携し、神経学的所見の変化を注意深く観察してください。呼吸筋麻痺などの運動神経障害があらわれた場合には、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
軸索型ニューロパチー	0	0	0	0	1（0.1）	0
ギラン・バレー症候群	0	0	0	0	1（0.1）	1（0.1）
末梢性ニューロパチー	5（1.0）	0	0	0	16（1.8）	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
末梢性ニューロパチー	7（0.9）	0	14（2.1）	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
末梢性ニューロパチー	6（4.1）	1（0.7）	8（3.8）	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
末梢性ニューロパチー	3（0.8）	0	1（0.4）	0

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
ギラン・バレー症候群	0	0	1（1.1）	1（1.1）
末梢性ニューロパチー	4（6.6）	0	2（2.1）	0

腎細胞癌	国際共同臨床試験（564試験; n=488）	
	全Grade	Grade 3 以上
末梢性ニューロパチー	5（1.0）	0

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
末梢性ニューロパチー	1（0.3）	0

例数(%)

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
ギラン・バレー症候群	1(1.2)	1(1.2)
末梢性ニューロパチー	1(1.2)	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
末梢性ニューロパチー	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
末梢性ニューロパチー	1(1.0)	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
末梢性ニューロパチー	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
末梢性ニューロパチー	14(3.5)	2(0.5)	17(4.2)	0	57(20.5)	3(1.1)

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
末梢性ニューロパチー	5(1.2)	0	1(0.3)	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		
末梢性ニューロパチー	16(5.8)	0		
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)			
	全Grade	Grade 3 以上		
末梢性ニューロパチー	37(10.0)	1(0.3)		
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
末梢性ニューロパチー	163(20.8)	15(1.9)	28(12.8)	2(0.9)
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
ギラン・バレー症候群	1(0.3)	1(0.3)	0	0
末梢性ニューロパチー	122(31.9)	3(0.8)	18(4.4)	0

例数(%)

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
ギラン・バレー症候群	1(0.2)	1(0.2)	0	0
末梢性ニューロパチー	19(3.6)	1(0.2)	81(26.4)	8(2.6)
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
末梢性ニューロパチー	157(20.0)	10(1.3)	65(18.6)	9(2.6)
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
末梢性ニューロパチー	21(4.0)		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
末梢性ニューロパチー	0	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

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末梢性ニューロパチーが2例(重篤:0例)、ギラン・バレー症候群が1例(重篤:1例)、末梢性運動ニューロパチーが1例(重篤:0例)、多発ニューロパチーが1例(重篤:0例)及び脱髄性多発ニューロパチーが1例(重篤:1例)報告されています。

発現時期

単独投与時

神経障害		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)	5	62[2 - 93]
	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)	18	58[2 - 437]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	21	64[2 - 264]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	6	57[4 - 272]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	8	126.5[1 - 280]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	3	150[55 - 283]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	1	22[22 - 22]
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)	7	37[8 - 70]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	5	200[16 - 232]

神経障害		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	60[60 - 60]
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)	2	61.5[31 - 92]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	1	211[211 - 211]
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	64[64 - 64]
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	1[1 - 1]

併用投与時

神経障害		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)	14	137[8 - 297]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	74	49[1 - 399]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	5	78[29 - 257]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	1	101[101 - 101]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	16	108[7 - 303]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	37	136[1 - 265]
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)	163	50[2 - 410]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS≧10集団; n=219)	28	67[8 - 373]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	122	29.5[1 - 245]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	18	47.5[1 - 465]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	20	78[3 - 656]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	81	37[2 - 560]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	157	65[1 - 497]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	65	63[1 - 304]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	21	148[1 - 386]
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)	2	183[85 - 281]

臨床症状・検査所見

<ギラン・バレー症候群>

(1)臨床症状[1,2]

- 手足のしびれ感が先行することが多い
- おおよそ左右対称に発症する四肢の筋力低下
- 呼吸筋麻痺による呼吸障害、脳神経障害、自律神経障害など

(2)検査所見[1-3]

- 神経伝導検査：H波・F波の消失・潜時延長、遠位潜時の延長、複合筋活動電位(CMAP)振幅の低下、AMNSパターン、伝導ブロック、豊富なA波の出現
- 髄液検査：髄液蛋白の増加
- 肺機能検査：肺活量<20mL/kg(重症例の場合)

他の原因(圧迫性病変など)の鑑別のため、MRIなどの検査も重要です。

参考文献
1)日本神経学会監修 ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン2013 南江堂
2)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「ギラン・バレー症候群(急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発根神経炎)」: 平成21年5月
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。

末梢性運動ニューロパチーの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。	―	・症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 中等度の症状がある; 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1～2 mg/kg)※2。	・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 高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 補助具を要する	・休薬※1又は本剤の投与を中止する(ギラン・バレー症候群の場合は中止する)。 ・再発性のGrade 3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には、本剤の投与再開を検討する。
※2: 重症度に応じて、IVIG(免疫グロブリン静注)又は血漿交換を検討する[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021]。[キイトルーダ®投与後に発現した神経障害に対する免疫グロブリン製剤の有効性は確立されていません。承認されている効能又は効果は各製品によって異なるため、各電子添文をご参照ください。]また、呼吸困難がある場合は、必要に応じて挿管を検討する。

2025年5月作成
X25IYAK006