

筋炎・横紋筋融解症

- 筋力低下や筋肉痛などの症状及びCK (CPK) などの検査値を注意深く観察してください。
- 筋炎・横紋筋融解症が疑われる場合、速やかに神経内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 (054試験 ^{*1} ; n=509) | | 海外臨床試験 ^{*2} (002, 006試験 ^{*2} ; n=912) | | 国内臨床試験 ^{*2} (041試験 ^{*2} ; n=42) | |
|-------------|--|------------|--|------------|--|------------|
| | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 |
| 筋炎 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 非小細胞肺癌 | 国際共同臨床試験 (024, 042試験 ^{*3} ; n=790) | | 国際共同臨床試験 (010試験 ^{*4} ; n=682) | | | |
| | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | | |
| 筋炎 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.1) | 0 | | |
| ミオパチー | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) | 0 | | |
| 古典的ホジキンリンパ腫 | 国際共同臨床試験 (087試験; n=210) | | | | | |
| | 全Grade | | Grade 3 以上 | | | |
| 筋炎 | 2 (1.0) | | 1 (0.5) | | | |
| MSI-High固形癌 | 国際共同臨床試験 (164試験 ^{*5} ; n=61) | | 国際共同臨床試験 (158試験 ^{*6} ; n=94) | | | |
| | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | | |
| ミオパチー | 1 (1.6) | 0 | 0 | 0 | | |
| 食道扁平上皮癌 | 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 | | | |
| 筋炎 | 1 (1.2) | | 1 (1.2) | | | |

有害事象名はMedDRA version 21.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

※1:悪性黒色腫に対する術後補助療法 ※2:根治切除不能な悪性黒色腫 ※3:化学療法未治療 ※4:化学療法既治療 ※5:MSI-Highを有する結腸・直腸癌患者

※6:MSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者

- 尿路上皮癌を対象とした国際共同臨床試験 (045試験)、頭頸部癌を対象とした国際共同臨床試験 (048試験単独群) では認められませんでした。

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・
髄膜炎重篤な
血液障害血球食
症候群結
核Infusion
reaction脳
膜
炎

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 |
| ミオパチー | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 腎細胞癌 | 国際共同臨床試験 (426試験; n=429) | | | |
| | 全Grade | | Grade 3 以上 | |
| 筋炎 | 4 (0.9) | | 1 (0.2) | |

有害事象名はMedDRA version 21.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

※:化学療法未治療

- 頭頸部癌を対象とした国際共同臨床試験(048試験併用群)では認められませんでした。

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筋炎が3例(重篤:0例)、横紋筋融解症が3例(重篤:3例)及びミオパチーが1例(重篤:1例)報告されています。

発現時期

単独投与時

| 筋炎・横紋筋融解症 | | 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 (054試験 ^{*1} ; n=509) | 1 | 183[183 - 183] |
| | 海外臨床試験 (002, 006試験 ^{*2} ; n=912) | 3 | 85[20 - 323] |
| | 国内臨床試験 (041試験 ^{*2} ; n=42) | 0 | — |
| 非小細胞肺癌 | 国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472) | 6 | 148.5[4 - 360] |
| 古典的ホジキンリンパ腫 | 国際共同臨床試験 (087試験; n=210) | 2 | 63[9 - 117] |
| MSI-High固形癌 | 国際共同臨床試験 (164, 158試験; n=155) | 1 | 75[75 - 75] |
| 食道扁平上皮癌 | 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) | 1 | 54[54 - 54] |

※1:悪性黒色腫に対する術後補助療法 ※2:根治切除不能な悪性黒色腫

- 尿路上皮癌を対象とした国際共同臨床試験(045試験)、頭頸部癌を対象とした国際共同臨床試験(048試験単独群)では認められませんでした。

併用投与時

| 筋炎・横紋筋融解症 | | 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 | 141[141 - 141] |
| 腎細胞癌 | 国際共同臨床試験 (426試験; n=429) | 4 | 94[9 - 239] |

- 頭頸部癌を対象とした国際共同臨床試験(048試験併用群)では認められませんでした。

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

- ・ 全身症状：発熱、全身倦怠感、食欲不振、体重減少など
- ・ 筋症状：四肢近位筋を中心とした筋力低下、起立困難、上肢挙上困難、嚥下障害、筋痛など
- ・ その他：ミオグロビン尿(赤褐色尿)

(2) 臨床検査所見¹⁻³⁾

- ・ CK、アルドラーゼ、ミオグロビン(血中・尿中)、AST、LDHなどの筋肉構成蛋白の著明な上昇
- ・ 赤沈亢進、CRPの上昇

(3) 画像検査所見²⁾

MRI：炎症部位の高信号、浮腫

(4) 生理学検査所見²⁾

筋電図検査：ミオパチー所見

横紋筋融解症の場合、ミオグロビンの流出により急性腎不全を合併する可能性があるため、腎機能検査も検討してください。重症筋無力症、心筋炎の合併も考慮して対応してください(P.56、59参照)。

参考文献

- 1) 難病情報センター「皮膚筋炎/多発性筋炎」(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4080>)
- 2) Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol*. 36: 1714, 2018
- 3) 厚生労働省・重篤副作用疾患別対応マニュアル「横紋筋融解症」(平成18年11月) (<https://www.pmda.go.jp/files/000143227.pdf>)

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。

| 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 軽度の疼痛 | ・ 休業なし。 | ・ 対症療法を実施する。 | ・ 検査値や症状の推移を注意深く観察する。 |
| Grade 2 筋力低下を伴う中等度の疼痛: 身の回り以外の日常生活動作の制限 | ・ 休業する ^{*1} 。 | ・ 神経内科専門医への相談を検討する。 | ・ 症状の推移を注意深く観察する。 |
| Grade 3 高度の筋力低下を伴う疼痛 | ・ 休業する ^{*1} 。 ・ 再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。 | ・ 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1~2 mg/kg)。 | ・ 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 4 身の回りの日常生活動作の制限 | ・ 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。

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎

重篤な
血液障害血球食
症候群結
核Infusion
reaction心筋膜
炎