

# 脳炎・髄膜炎

- 頭痛、意識障害などの症状がみられ、脳炎・髄膜炎が疑われる場合、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 <sup>*1</sup> ; n=509)		海外臨床試験 (002, 006試験 <sup>*2</sup> ; n=912)		国内臨床試験 (041試験 <sup>*2</sup> ; n=42)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
非感染性髄膜炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
脳炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
髄膜炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
MSI-High固形癌	国際共同臨床試験 (164試験 <sup>*3</sup> ; n=61)		国際共同臨床試験 (158試験 <sup>*4</sup> ; n=94)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
髄膜炎	1 (1.6)	0	0	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			
脳炎	1 (0.3)		1 (0.3)			

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:MSI-Highを有する結腸・直腸癌患者 ※4:MSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者

- 非小細胞肺癌を対象とした国際共同臨床試験(024、042及び010試験)、古典的ホジキンリンパ腫を対象とした国際共同臨床試験(087試験)、尿路上皮癌を対象とした国際共同臨床試験(045試験)、及び食道癌を対象とした国際共同臨床試験(181試験)のCPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌集団では認められませんでした。

### 併用投与時

例数(%)

非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (189試験 <sup>*</sup> ; n=405)		国際共同臨床試験 (407試験 <sup>*</sup> ; n=278)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
髄膜炎	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	
硬膜炎	1 (0.2)		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。

## 発現時期

### 単独投与時

脳炎・髄膜炎		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 (054試験 <sup>※1</sup> ; n=509)	0	—
	海外臨床試験 (002, 006試験 <sup>※2</sup> ; n=912)	3	102[97 - 177]
	国内臨床試験 (041試験 <sup>※2</sup> ; n=42)	0	—
MSI-High固形癌	国際共同臨床試験 (164, 158試験; n=155)	1	385[385 - 385]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	10[10 - 10]

※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

- 非小細胞肺癌を対象とした国際共同臨床試験(024、042及び010試験)、古典的ホジキンリンパ腫を対象とした国際共同臨床試験(087試験)、尿路上皮癌を対象とした国際共同臨床試験(045試験)、及び食道癌を対象とした国際共同臨床試験(181試験)のCPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌集団では認められませんでした。

### 併用投与時

脳炎・髄膜炎		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 (189, 407試験; n=683)	1	28[28 - 28]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	1	181[181 - 181]

- 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

### 〈脳炎〉

#### (1) 臨床症状<sup>1,2)</sup>

錯乱、行動異常、頭痛、痙攣、短期記憶障害、意識レベル低下、局所の麻痺、言語障害など

#### (2) 検査所見<sup>1,2)</sup>

- ・MRI(土造影剤): T2/FLAIRの変化を示すが、正常の場合もある
- ・髄液検査: リンパ球優位の白血球数の上昇、蛋白上昇

他の原因(感染症、脳転移、腫瘍随伴症候群など)の鑑別のため、血液・生化学検査、血清学的検査、脳波などの検査も重要です。

### 〈髄膜炎〉

#### (1) 臨床症状<sup>1)</sup>

頭痛、羞明、項部硬直、悪心・嘔吐など

#### (2) 検査所見<sup>1,2)</sup>

- ・髄液検査: 白血球数の上昇を認め、反応性リンパ球または組織球が認められることもある

他の原因(感染症、脳転移、腫瘍随伴症候群など)の鑑別のため、血清学的検査、MRIなどの検査も重要です。

### 参考文献

- 1) Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018
- 2) Puzanov I. et al.: *J Immunother Cancer.* 5: 95, 2017

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  
血液障害血球貪食  
症候群

結核

Infusion  
reaction

脳髄膜炎

## 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
<b>Grade 1</b> 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。
<b>Grade 2</b> 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 <sup>※1</sup> 。	・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：プレドニゾン換算1～2 mg/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。
<b>Grade 3</b> 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 <sup>※1</sup> 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。		
<b>Grade 4</b> 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。

適正使用に  
関するお願い

治療の流れと  
注意事項

投与に際しての  
注意事項

注意を要する  
有害事象とその対策

Q  
&  
A

参  
考