

重症筋無力症

- 眼瞼下垂、複視、筋力低下、嚥下障害、呼吸困難などの異常が認められる場合、重症筋無力症を疑い、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。呼吸困難が急速に進行し、挿管が必要になる場合があり、十分注意してください。
- 本剤による重症筋無力症では、抗アセチルコリンレセプター抗体陽性例の割合が低いとの報告もあり、抗体陰性の場合でも、臨床症状や他の検査所見から総合的に判断してください。
- 本剤による重症筋無力症では、筋炎・心筋炎の併発が報告されていますので、筋炎、心筋炎の項も参考に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
重症筋無力症	2(0.4)	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0
筋無力症候群	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)					
	全Grade		Grade 3 以上			
重症筋無力症	2(0.4)		0			
筋無力症候群	1(0.2)		0			

有害事象名はMedDRA version 25.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

併用投与時

例数(%)

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
重症筋無力症	4(0.9)	2(0.5)	0	0
筋無力症候群	0	0	1(0.3)	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
重症筋無力症	1(0.1)	1(0.1)	0	0
子宮体癌	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)			
	全Grade		Grade 3 以上	
重症筋無力症	1(0.2)		1(0.2)	

有害事象名はMedDRA version 25.0、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重症筋無力症が5例(重篤:5例)、筋無力症候群1例(重篤:1例)及び重症筋無力症クリーゼが1例(重篤:1例)報告されています。

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎

重篤な
血液障害重度の
胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

ドサルコイ

発現時期

単独投与時

重症筋無力症		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 (716試験; n=483)	2	40[23 - 57]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	1	36[36 - 36]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	1	74[74 - 74]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	3	49[36 - 132]

併用投与時

重症筋無力症		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	4	40.5[24 - 57]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	1	21[21 - 21]
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)	1	358[358 - 358]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS \geq 10集団; n=219)	0	—
子宮体癌	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	1	63[63 - 63]

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

眼瞼下垂、眼球運動障害、顔面筋力低下、構音障害、嚥下障害、咀嚼障害、頸部筋力低下、四肢筋力低下、呼吸障害など

<補足>上記症状は易疲労性や日内変動を呈する

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- ・血中抗アセチルコリンレセプター抗体陽性
免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症では、抗アセチルコリンレセプター抗体陰性の場合もある(17%-43%)^{4,5)}
- ・眼瞼の易疲労性試験陽性
- ・アイスパック試験陽性
- ・エドロホニウム(テンシロン)試験陽性
- ・反復刺激試験陽性
- ・単線維筋電図検査でジッターの増大

筋炎、心筋炎の併発も考慮して対応してください(P.69、76参照)。

CK高値となる場合があります。

免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症では、筋炎の併発は数%～52.3%、心筋炎の併発は数%～25%と報告されています^{4,6)}。

参考文献

- 1) 難病情報センター「重症筋無力症」
- 2) 日本神経学会. 重症筋無力症診療ガイドライン2014, 南江堂
- 3) Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018
- 4) Psimaras D. et al.: *J Peripher Nerv Syst.*24: S74, 2019
- 5) Safa H. et al.: *J Immunother Cancer.* 7: 319, 2019
- 6) 鈴木重明: 臨床神経生理学. 46: 101,2018

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。	—	・ 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。 ・ 抗コリンエステラーゼ剤の投与を検討する。	・ 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療法を開始し、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	・ 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: プレドニゾロン換算1~2 mg/kg) ^{※2,3} 。	
Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する			

※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: 副腎皮質ホルモン剤による初期増悪に注意すること。

※3: 副腎皮質ホルモン剤によって管理ができなかった場合には、他の免疫抑制療法を検討する。重症度に応じて、追加でIVIG(免疫グロブリン静注)又は血漿交換を検討する[Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018]。[キイトルーダ®投与後に発現した重症筋無力症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。

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎

重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

ドサルコシ