

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)

単独投与时

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
脳炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
非感染性髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
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		
自己免疫性脳炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	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		
髄膜炎	1 (1.6)	0	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			
脳炎	1 (0.2)		1 (0.2)			
無菌性髄膜炎	2 (0.4)		2 (0.4)			
くも膜炎	1 (0.2)		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 25.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

併用投与时

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
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)		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
脳炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
ウイルス性脳炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
非感染性脳炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
硬膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

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

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
無菌性髄膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
自己免疫性脳炎	2 (0.3)	2 (0.3)	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	
脳炎	1 (0.2)		1 (0.2)	
細菌性髄膜炎	1 (0.2)		1 (0.2)	
自己免疫性脳炎	1 (0.2)		1 (0.2)	
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)			
	全Grade		Grade 3 以上	
自己免疫性脳炎	1 (0.3)		1 (0.3)	

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 (716試験; n=483)	0	—
	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)	3	102[97 - 177]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	1	128[128 - 128]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	0	—
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)	1	385[385 - 385]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	4	164[131 - 203]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	10[10 - 10]

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]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	3	58[19 - 443]
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)	3	46[35 - 475]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS \geq 10集団; n=219)	1	48[48 - 48]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	3	166[17 - 199]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	1	39[39 - 39]

臨床症状・検査所見

〈脳炎〉

(1) 臨床症状^{1,2)}

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^{1,2)}

- ・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¹⁾

頭痛、羞明、項部硬直、悪心・嘔吐など

(2) 検査所見^{1,2)}

- ・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

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
Grade 1 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。
Grade 2 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 ^{※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。
Grade 3 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 ^{※1} 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。		
Grade 4 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。