

大腸炎・小腸炎・重度の下痢

- 下痢、腹痛、便中の血液又は粘液、発熱などの症状及び徴候を注意深く観察してください。
- 腸炎が悪化し穿孔やイレウスに至る例も報告されており、腸炎が疑われる場合、速やかに消化器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 (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
自己免疫性大腸炎	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)	1(0.2)	1(0.1)	0
大腸炎	14(2.9)	5(1.0)	13(2.6)	6(1.2)	23(2.5)	16(1.8)
顕微鏡的大腸炎	0	0	2(0.4)	1(0.2)	1(0.1)	0
重度の下痢*	8(1.7)	8(1.7)	6(1.2)	6(1.2)	19(2.1)	19(2.1)
小腸炎	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.1)	0
イレウス	0	0	1(0.2)	1(0.2)	4(0.4)	3(0.3)
免疫性腸炎	2(0.4)	1(0.2)	3(0.6)	2(0.4)	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	3(0.3)	3(0.3)
大腸穿孔	0	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.1)	1(0.1)
小腸閉塞	0	0	0	0	2(0.2)	1(0.1)
小腸穿孔	0	0	1(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)
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		
大腸炎	8(1.0)	6(0.8)	6(0.9)	4(0.6)		
重度の下痢*	11(1.4)	11(1.4)	3(0.4)	3(0.4)		
腸炎	2(0.3)	0	0	0		
イレウス	2(0.3)	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)		
腸閉塞	1(0.1)	0	0	0		
大腸閉塞	0	0	2(0.3)	2(0.3)		
腸の軸捻転	1(0.1)	1(0.1)	0	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		
大腸炎	1(0.7)	0	2(1.0)	1(0.5)		
重度の下痢*	3(2.0)	3(2.0)	3(1.4)	3(1.4)		
腸炎	0	0	1(0.5)	0		

例数(%)

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
大腸炎	11 (3.0)	7 (1.9)	5 (1.9)	2 (0.8)
重度の下痢*	6 (1.6)	6 (1.6)	4 (1.5)	4 (1.5)
腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
消化管穿孔	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
イレウス	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
腸閉塞	4 (1.1)	3 (0.8)	0	0
大腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
大腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
小腸閉塞	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0
亜イレウス	1 (0.3)	0	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
大腸炎	1 (1.6)	0	3 (3.2)	0
重度の下痢*	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)
小腸炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
消化管穿孔	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
イレウス	5 (8.2)	4 (6.6)	0	0
腸閉塞	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
小腸閉塞	2 (3.3)	2 (3.3)	2 (2.1)	1 (1.1)
亜イレウス	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)			
	全Grade		Grade 3 以上	
大腸炎	7 (1.4)		4 (0.8)	
重度の下痢*	8 (1.6)		8 (1.6)	
小腸炎	1 (0.2)		0	
腸炎	1 (0.2)		1 (0.2)	
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	
大腸炎	1 (0.3)		0	
重度の下痢*	2 (0.7)		2 (0.7)	
腸炎	2 (0.7)		2 (0.7)	
腸閉塞	2 (0.7)		2 (0.7)	

間質性肺疾患

大腸炎・
小腸炎・
重度の下痢重度の
皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全筋炎・
横紋筋融解症

例数(%)

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	
自己免疫性大腸炎	2(1.3)		2(1.3)	
大腸炎	8(5.2)		3(2.0)	
重度の下痢*	9(5.9)		9(5.9)	
イレウス	1(0.7)		1(0.7)	
腸閉塞	3(2.0)		2(1.3)	
大腸閉塞	1(0.7)		1(0.7)	
小腸閉塞	2(1.3)		2(1.3)	
亜イレウス	2(1.3)		2(1.3)	
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	
大腸炎	4(3.8)		2(1.9)	
腸閉塞	2(1.9)		1(1.0)	
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
重度の下痢*	1(1.9)	1(1.9)	0	0

有害事象名はMedDRA version 26.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

*Grade 3以上の下痢

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
大腸炎	5(1.3)	3(0.8)	7(1.7)	2(0.5)	6(2.2)	6(2.2)
重度の下痢*	9(2.3)	9(2.3)	21(5.2)	21(5.2)	11(4.0)	11(4.0)
小腸炎	0	0	1(0.2)	0	1(0.4)	0
腸炎	0	0	2(0.5)	1(0.2)	1(0.4)	0
消化管穿孔	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
イレウス	1(0.3)	0	0	0	0	0
麻痺性イレウス	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
腸管穿孔	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)					
	全Grade			Grade 3 以上		
大腸炎	9(2.0)			5(1.1)		
重度の下痢*	21(4.8)			21(4.8)		
イレウス	1(0.2)			0		
免疫性腸炎	3(0.7)			2(0.5)		
腸閉塞	2(0.5)			2(0.5)		
大腸閉塞	1(0.2)			0		
大腸穿孔	1(0.2)			1(0.2)		
小腸閉塞	1(0.2)			1(0.2)		

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
大腸炎	8(1.9)	5(1.2)	5(1.4)	2(0.6)
顕微鏡的大腸炎	0	0	1(0.3)	0
重度の下痢*	39(9.1)	39(9.1)	34(9.7)	34(9.7)
小腸炎	1(0.2)	0	1(0.3)	0
腸炎	2(0.5)	2(0.5)	2(0.6)	1(0.3)
出血性腸炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
消化管穿孔	1(0.2)	1(0.2)	0	0
イレウス	1(0.2)	0	1(0.3)	0
免疫性腸炎	0	0	1(0.3)	1(0.3)
腸閉塞	0	0	1(0.3)	1(0.3)
小腸閉塞	1(0.2)	1(0.2)	0	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		
大腸炎	6(2.2)		1(0.4)	
顕微鏡的大腸炎	1(0.4)		1(0.4)	
重度の下痢*	7(2.5)		7(2.5)	
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)			
	全Grade	Grade 3 以上		
自己免疫性大腸炎	1(0.3)		1(0.3)	
大腸炎	6(1.6)		3(0.8)	
重度の下痢*	16(4.3)		16(4.3)	
小腸炎	1(0.3)		0	
腸炎	1(0.3)		0	
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
自己免疫性大腸炎	1(0.1)	1(0.1)	0	0
大腸炎	8(1.0)	5(0.6)	2(0.9)	1(0.5)
重度の下痢*	25(3.2)	25(3.2)	5(2.3)	5(2.3)
小腸炎	1(0.1)	0	0	0
腸炎	4(0.5)	0	1(0.5)	0

間質性肺疾患

大腸炎・
小腸炎・
重度の下痢重度の
皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・
肝機能障害・
硬化性胆管炎・
肝不全・
肝炎・

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎・
膵外分泌機能不全筋炎・
横紋筋融解症

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
大腸炎	6(1.6)	1(0.3)	16(3.9)	7(1.7)
重度の下痢*	8(2.1)	8(2.1)	32(7.9)	32(7.9)
小腸炎	0	0	1(0.2)	1(0.2)
腸炎	0	0	3(0.7)	1(0.2)
消化管穿孔	0	0	2(0.5)	2(0.5)
イレウス	1(0.3)	0	7(1.7)	3(0.7)
免疫性腸炎	1(0.3)	0	0	0
腸閉塞	1(0.3)	1(0.3)	7(1.7)	5(1.2)
腸管穿孔	0	0	4(1.0)	4(1.0)
大腸閉塞	2(0.5)	2(0.5)	1(0.2)	1(0.2)
大腸穿孔	0	0	2(0.5)	2(0.5)
下部消化管穿孔	0	0	1(0.2)	1(0.2)
直腸穿孔	1(0.3)	1(0.3)	2(0.5)	0
小腸閉塞	3(0.8)	3(0.8)	3(0.7)	3(0.7)
亜イレウス	0	0	3(0.7)	2(0.5)
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
大腸炎	10(1.9)	3(0.6)	12(3.9)	4(1.3)
重度の下痢*	27(5.1)	27(5.1)	6(2.0)	6(2.0)
小腸炎	4(0.8)	0	0	0
腸炎	6(1.1)	0	3(1.0)	1(0.3)
イレウス	1(0.2)	1(0.2)	2(0.7)	1(0.3)
免疫性腸炎	1(0.2)	1(0.2)	2(0.7)	0
腸閉塞	2(0.4)	1(0.2)	3(1.0)	3(1.0)
腸管穿孔	0	0	3(1.0)	2(0.7)
大腸閉塞	1(0.2)	1(0.2)	2(0.7)	2(0.7)
大腸穿孔	1(0.2)	1(0.2)	0	0
直腸穿孔	0	0	2(0.7)	2(0.7)
小腸穿孔	0	0	1(0.3)	1(0.3)
亜イレウス	0	0	2(0.7)	1(0.3)

適正使用に
関するお願い本資料に掲載の
臨床試験投与に際しての
注意事項注意を要する
有害事象とその対策Q
&
A参
考

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
大腸炎	20(2.5)	16(2.0)	13(3.7)	6(1.7)
重度の下痢*	50(6.4)	50(6.4)	34(9.7)	34(9.7)
小腸炎	7(0.9)	3(0.4)	3(0.9)	3(0.9)
腸炎	3(0.4)	0	2(0.6)	2(0.6)
イレウス	8(1.0)	7(0.9)	1(0.3)	1(0.3)
免疫性腸炎	4(0.5)	3(0.4)	2(0.6)	1(0.3)
腸閉塞	10(1.3)	8(1.0)	4(1.1)	1(0.3)
大腸閉塞	4(0.5)	2(0.3)	1(0.3)	1(0.3)
小腸閉塞	4(0.5)	3(0.4)	0	0
小腸穿孔	1(0.1)	1(0.1)	0	0
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
自己免疫性大腸炎	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
大腸炎	6(1.1)	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)
重度の下痢*	11(2.1)	11(2.1)	11(2.1)	11(2.1)
小腸炎	1(0.2)	0	0	0
腸炎	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)
イレウス	4(0.8)	4(0.8)	4(0.8)	4(0.8)
腸閉塞	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
腸管穿孔	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)
空腸穿孔	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
小腸閉塞	4(0.8)	4(0.8)	4(0.8)	4(0.8)
亜イレウス	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)
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
大腸炎	6(2.5)	3(1.2)	0	0
重度の下痢*	4(1.7)	4(1.7)	0	0
大腸閉塞	1(0.4)	1(0.4)	0	0
小腸閉塞	1(0.4)	1(0.4)	0	0

有害事象名はMedDRA version 26.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

*Grade 3以上の下痢

小腸炎、穿孔、イレウスについては、国内製造販売後(2019年2月26日時点)において、本剤との因果関係を否定されない小腸炎が2例(重篤: 2例)、腸炎から穿孔に至った症例が4例(重篤: 4例)及び腸炎からイレウスに至った症例が1例(重篤: 1例)報告されています。

発現時期

単独投与時

大腸炎・小腸炎・重度の下痢*		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)	27	117[2 - 377]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	29	179[28 - 416]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	50	114.5[1 - 494]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	35	168[5 - 739]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	4	98[22 - 240]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	5	22[10 - 183]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	26	72.5[3 - 715]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	11	183[13 - 397]
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)	19	167[9 - 298]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	16	124[2 - 257]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	6	138[41 - 645]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	23	121[1 - 580]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	6	107.5[11 - 480]
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	59[59 - 59]

*Grade 3以上の下痢

併用投与時

大腸炎・小腸炎・重度の下痢*		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)	16	88.5[6 - 409]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	49	64[1 - 298]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	35	56[2 - 337]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	49	135[5 - 393]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	44	211[5 - 1017]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	13	93[6 - 319]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	25	48[5 - 489]

*Grade 3以上の下痢

大腸炎・小腸炎・重度の下痢*		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
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)	37	81[1 - 461]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	8	135[10 - 469]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	21	142[1 - 561]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	74	149[2 - 710]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	51	35[6 - 673]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	34	115.5[2 - 492]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	96	36.5[1 - 390]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	57	33[1 - 830]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	32	98[2 - 417]
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)	10	47[2 - 182]

*Grade 3以上の下痢

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

- ・ 持続性または反復性の下痢、発熱、粘血・血便、腹痛など
- ・ 食欲低下や全身倦怠感などの全身の症状を伴う

(2) 検査所見^{2,4)}

- ・ CT: 腸間膜の浮腫、腸粘膜の肥厚や腸管壁の菲薄化を認めることがある
- ・ 下部内視鏡検査: 軽度の紅斑から重度の炎症(粘膜の脆弱性または潰瘍)を認める
- ・ 病理組織検査: 陰窩炎を伴う炎症細胞浸潤を認める

感染症などの鑑別のため便培養検査、他の炎症性腸疾患の鑑別のため生検組織診断も重要です。

内視鏡検査や病理組織検査は、専門医へ相談の上、実施を検討してください。

参考文献

1) 田中良哉編. 病態と治療戦略がみえる 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド, 羊土社(2013)

2) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)

3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

4) Haanen J. et al.: *Ann Oncol.* 33: 1217, 2022

対処法

一般的注意：

経口的または経静脈的に、十分量の水分と電解質を補充してください。

- 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。

腸炎又は下痢の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 腸炎：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 下痢：ベースラインと比べて＜4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	・休業なし。	—	・症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 腸炎：腹痛；粘液または血液が便に混じる 下痢：ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	・休業する ^{※1} 。	・消化器専門医への相談を検討する。 ・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1～2mg/kg）^{※2}。	・腸炎の徴候や症状（下痢、腹痛、便中の血液又は粘液、発熱を伴うか否かなど）及び腸穿孔の徴候や症状（腹膜炎の徴候及び腸閉塞）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 腸炎：高度で持続的な腹痛；発熱；腸閉塞；腹膜刺激症状 下痢：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限	・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。		
Grade 4 腸炎/下痢：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。副腎皮質ホルモン剤の開始により、72時間以内に改善が認められない場合、免疫抑制剤の投与を検討する（インフリキシマブ、ベドリズマブ*など：インフリキシマブの効能又は効果はP.21を参照）[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021]。[キイトルーダ[®]投与後に発現した大腸炎・小腸炎・重度の下痢に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、保険適応外です。]

*ベドリズマブの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）、中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）