

# 脾炎・脾外分泌機能不全

- 腹痛、背部痛、黄疸、脂肪便、下痢、体重減少、腹部膨満感などの症状を注意深く観察してください。
- 脾炎や脾外分泌機能不全が疑われる場合、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
自己免疫性脾炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
脾炎	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	0	4 (0.4)	2 (0.2)
急性脾炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
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		
脾炎	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)		
急性脾炎	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		
脾不全	1 (0.7)	0	0	0		
脾炎	2 (1.4)	0	0	0		
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		
脾不全	1 (0.3)	0	0	0		
脾炎	1 (0.3)	0	0	0		
急性脾炎	1 (0.3)	1 (0.3)	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		
脾不全	0	0	1 (1.1)	0		
脾炎	3 (4.9)	3 (4.9)	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			
脾不全	1 (0.3)		0			
脾炎	1 (0.3)		0			
急性脾炎	1 (0.3)		0			

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
膵炎	1 (0.7)	1 (0.7)
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
膵炎	1 (1.0)	1 (1.0)

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

## 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
膵炎	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
急性膵炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)					
	全Grade	Grade 3 以上	Grade 3 以上			
自己免疫性膵炎	1 (0.2)		0			
膵炎	3 (0.7)		3 (0.7)			
急性膵炎	1 (0.2)		1 (0.2)			
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		
免疫性膵炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
膵炎	2 (0.5)	2 (0.5)	9 (2.6)	5 (1.4)		
急性膵炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
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	Grade 3 以上			
急性膵炎	1 (0.4)		1 (0.4)			
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)					
	全Grade	Grade 3 以上	Grade 3 以上			
膵炎	2 (0.5)		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		
膵炎	4 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)		
急性膵炎	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0		
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		
免疫性膵炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)		
膵炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)		
急性膵炎	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)		

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・  
硬化性胆管炎・  
肝臓炎・

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
肺炎	3(0.6)	1(0.2)	2(0.7)	1(0.3)
急性肺炎	0	0	1(0.3)	1(0.3)
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
肺炎	3(0.4)	3(0.4)	0	0
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
肺炎	4(0.8)		3(0.6)	
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
肺炎	2(0.8)	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

海外の製造販売後(自発報告、2024年1月31日時点)において、本剤との因果関係を否定されない肺炎外分泌機能不全が関連事象も含めて6例(重篤:6例)報告されています。なお、肺炎の先行が明らかではない肺炎外分泌機能不全が含まれていました。

## 発現時期

### 単独投与時

肺炎・肺炎外分泌機能不全		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	260.5[169 - 352]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	2	354[309 - 399]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	5	126[84 - 338]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	5	73[8 - 149]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	3	165[40 - 297]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	0	—
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	3	362[23 - 424]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	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)	4	67.5[43 - 126]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	3	317[29 - 367]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	1	664[664 - 664]

膵炎・膵外分泌機能不全		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	1	139[139 - 139]

## 併用投与時

膵炎・膵外分泌機能不全		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)	0	—
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	3	141[90 - 144]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	5	40[6 - 400]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	2	218.5[64 - 373]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	10	272.5[22 - 500]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	1	21[21 - 21]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	2	114[42 - 186]
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)	5	126[82 - 549]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	1	105[105 - 105]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	1	441[441 - 441]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	5	150[78 - 393]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	3	219[72 - 381]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	3	171[119 - 257]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	3	118[10 - 269]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	0	—
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	4	204.5[23 - 458]
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)	2	211[43 - 379]

## 臨床症状・検査所見

### <膵炎>

#### (1) 臨床症状<sup>1)</sup>

腹痛、背部痛、全身倦怠感、黄疸など  
(無症候性の場合もある)

#### (2) 臨床検査所見<sup>1)</sup>

血中膵酵素、肝胆道系酵素、総ビリルビンの上昇

#### (3) 画像検査所見<sup>1)</sup>

膵腫大

### <膵外分泌機能不全>

#### (1) 臨床症状<sup>2,3)</sup>

脂肪便、下痢、体重減少、腹部膨満感など

#### (2) 臨床検査所見<sup>2,3)</sup>

・膵外分泌機能検査

便中エラスターゼ1\*: 200ug/g以下\*本邦保険未収載  
BT-PABA試験(PFD試験): 70%未満

・膵酵素正常又は低下

他の原因(大腸炎、膵炎、膵転移、膵管狭窄など)との鑑別のため、磁気共鳴胆管膵管造影(MRCP)や内視鏡などの画像検査も重要です。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2020
- 2) 中村光男 編. 膵外分泌不全診療マニュアル. 診断と治療社(2017)
- 3) Satish D et al.: *Oncologist*. 28: 1085, 2023

## 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。

膵炎の Grade(CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 —	—	—	—
Grade 2 酵素の上昇または画像所見のみ	・休薬する <sup>※1</sup> 。	・消化器専門医への相談を検討する。	・検査値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 3 高度の疼痛; 嘔吐; 内科的治療(例: 除痛や栄養の支持)を要する	・休薬する <sup>※1</sup> 。 ・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: プレドニゾロン換算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 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。

- 膵外分泌機能不全では、一般的に膵消化酵素薬補充療法が使用されています<sup>1)</sup>。  
免疫反応に起因する膵外分泌機能不全に対する治療に対しても、膵消化酵素薬補充療法により改善が認められた報告があります<sup>2)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 中村光男 編. 膵外分泌不全診療マニュアル. 診断と治療社(2017)
- 2) Satish D et al.: *Oncologist*. 28: 1085, 2023