

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 (054試験 ^{*1} ; n=509)		海外臨床試験 (002, 006試験 ^{*2} ; n=912)		国内臨床試験 (041試験 ^{*2} ; n=42)	
	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	5(1.0)	3(0.6)	1(0.1)	0	0	0
大腸炎	13(2.6)	6(1.2)	23(2.5)	16(1.8)	2(4.8)	1(2.4)
顕微鏡的大腸炎	2(0.4)	1(0.2)	1(0.1)	0	0	0
重度の下痢*	6(1.2)	6(1.2)	19(2.1)	19(2.1)	0	0
小腸炎	1(0.2)	1(0.2)	1(0.1)	0	0	0
イレウス	1(0.2)	1(0.2)	4(0.4)	3(0.3)	0	0
腸閉塞	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0
大腸閉塞	0	0	0	0	1(2.4)	0
大腸穿孔	1(0.2)	1(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	0
小腸閉塞	0	0	2(0.2)	1(0.1)	0	0
小腸穿孔	1(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042試験 ^{*3} ; n=790)		国際共同臨床試験 (010試験 ^{*4} ; 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 (087試験; n=210)					
	全Grade		Grade 3 以上			
大腸炎	2(1.0)		1(0.5)			
重度の下痢*	3(1.4)		3(1.4)			
腸炎	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

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

尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)			
	全Grade		Grade 3 以上	
大腸炎	5(1.9)		2(0.8)	
重度の下痢*	4(1.5)		4(1.5)	
腸炎	1(0.4)		1(0.4)	
消化管穿孔	1(0.4)		1(0.4)	
イレウス	1(0.4)		1(0.4)	
MSI-High固形癌	国際共同臨床試験 (164試験 ^{※5} ; n=61)		国際共同臨床試験 (158試験 ^{※6} ; 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)
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)	

有害事象名はMedDRA version 21.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

*Grade 3以上の下痢

※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:化学療法未治療 ※4:化学療法既治療 ※5:MSI-Highを有する結腸・直腸癌患者

※6:MSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者

- 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。

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

併用投与時

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
大腸炎	7(1.7)	2(0.5)	6(2.2)	6(2.2)
重度の下痢*	21(5.2)	21(5.2)	11(4.0)	11(4.0)
小腸炎	1(0.2)	0	1(0.4)	0
腸炎	2(0.5)	1(0.2)	1(0.4)	0
消化管穿孔	1(0.2)	1(0.2)	0	0
腸管穿孔	0	0	1(0.4)	1(0.4)
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)			
	全Grade	Grade 3 以上		
大腸炎	8(1.9)	5(1.2)		
重度の下痢*	39(9.1)	39(9.1)		
小腸炎	1(0.2)	0		
腸炎	2(0.5)	2(0.5)		
出血性腸炎	1(0.2)	1(0.2)		
消化管穿孔	1(0.2)	1(0.2)		
イレウス	1(0.2)	0		
小腸閉塞	1(0.2)	1(0.2)		
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)		

有害事象名はMedDRA version 21.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

*Grade 3以上の下痢

※:化学療法未治療

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。

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

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

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 (054試験 ^{※1} ; n=509)	29	179[28 - 416]
	海外臨床試験 (002, 006試験 ^{※2} ; n=912)	50	114.5[1 - 494]
	国内臨床試験 (041試験 ^{※2} ; n=42)	3	173[137 - 276]
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 (087試験; n=210)	5	22[10 - 183]
尿路上皮癌	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, 158試験; n=155)	19	167[9 - 298]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	6	138[41 - 645]

*Grade 3以上の下痢

※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

- 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

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 (189, 407試験; n=683)	49	64[1 - 298]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	49	135[5 - 393]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	13	93[6 - 319]

*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

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

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2版, 金原出版(2019)
- 3) Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018
- 4) Haanen JBAG. et al.: *Ann Oncol.* 28: iv119, 2017

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	・休薬なし。	—	・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	・休薬する ^{*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: プレドニゾロン換算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	・休薬する ^{*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、48~72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.16を参照)[Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018]。[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、保険未収載です。]

*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り)、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り)

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

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