

# 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	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)		
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)		

問質性肺疾患

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

腓  
炎筋炎・  
横紋筋融解症

例数(%)

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 25.0、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 (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)		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)	

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

例数(%)

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
子宮体癌	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)			
	全Grade		Grade 3 以上	
大腸炎	16 (3.9)		7 (1.7)	
重度の下痢*	32 (7.9)		32 (7.9)	
小腸炎	1 (0.2)		1 (0.2)	
腸炎	3 (0.7)		1 (0.2)	
消化管穿孔	2 (0.5)		2 (0.5)	
イレウス	7 (1.7)		3 (0.7)	
腸閉塞	7 (1.7)		5 (1.2)	
腸管穿孔	4 (1.0)		4 (1.0)	
大腸閉塞	1 (0.2)		1 (0.2)	
大腸穿孔	2 (0.5)		2 (0.5)	
下部消化管穿孔	1 (0.2)		1 (0.2)	
直腸穿孔	2 (0.5)		0	
小腸閉塞	3 (0.7)		3 (0.7)	
亜イレウス	3 (0.7)		2 (0.5)	

問質性肺疾患

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

筋炎・  
横紋筋融解症

子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	
	全Grade	Grade 3 以上
大腸炎	12(3.9)	4(1.3)
重度の下痢*	6(2.0)	6(2.0)
腸炎	3(1.0)	1(0.3)
イレウス	2(0.7)	1(0.3)
免疫性腸炎	2(0.7)	0
腸閉塞	3(1.0)	3(1.0)
腸管穿孔	3(1.0)	2(0.7)
大腸閉塞	2(0.7)	2(0.7)
直腸穿孔	2(0.7)	2(0.7)
小腸穿孔	1(0.3)	1(0.3)
亜イレウス	2(0.7)	1(0.3)

有害事象名はMedDRA version 25.0、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	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]

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]
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 (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]
	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]
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 (775試験; n=406)	74	149[2 - 710]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	34	115.5[2 - 492]

\*Grade 3以上の下痢

## 臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状<sup>1-3)</sup>

- ・ 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<sup>2,4)</sup>

- ・ 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
<b>Grade 1</b> 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く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。
<b>Grade 2</b> 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 <sup>※1</sup> 。	・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） <sup>※2</sup> 。	・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。
<b>Grade 3</b> 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 <sup>※1</sup> 。 ・再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。		
<b>Grade 4</b> 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、ベドリスマブ\*など：インフリキシマブの効能又は効果はP.19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。]

\*ベドリス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）