

肺癌適正使用委員会
小野薬品工業株式会社／ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

オプジーボ[®]点滴静注、ヤーボイ[®]点滴静注液 及び他の抗悪性腫瘍剤との併用療法における 留意点について（非小細胞肺癌）

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

2020年11月に小野薬品工業株式会社とブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社は、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対するオプジーボ、ヤーボイ及び化学療法の併用療法（以下、本併用療法）に係る承認事項一部変更承認を取得しております。このたび、承認から1年半が経過し、国内市販後の安全性情報より患者の状態に十分注意が必要な重篤副作用の発現後、死亡に至った症例が複数認められておりますので、その概要並びに留意点についてお知らせ申し上げます。

なお、JCOGのWebサイトに、医師主導臨床試験であるJCOG2007試験*における重篤な有害事象発生に関するお知らせが掲載されておりますので、こちらも併せてご参照ください。（http://www.jcog.jp/topic/doctor/JCOG2007_20220624.pdf）

*JCOG2007試験:ドライバー遺伝子陰性・不明の未治療進行非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤併用化学療法+ペムブロリズマブとプラチナ製剤併用化学療法+ニボルマブ+イピリムマブのランダム化比較第Ⅲ相試験

国内市販後における副作用発現状況

2020年11月27日の承認事項一部変更承認以降、2022年4月30日までに、国内市販後の本併用療法における重篤な副作用は655例報告され、そのうち転帰死亡に至った症例は48例でした（表1）。転帰死亡に至った事象を器官別大分類でみると、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が13例13件と最も多く、「一般・全身障害および投与部位の状態」12例12件、「感染症および寄生虫症」11例13件及び「心臓障害」6例6件でした（表2）。また、死亡に至った副作用の発現傾向を図1に示しました。

●表1 国内市販後のオブジーボ+ヤーボイ±化学療法併用療法における副作用発現状況(例数)

	オブジーボ+ヤーボイ+化学療法	オブジーボ+ヤーボイ
全副作用	1,049	675
重篤な副作用	655	386
死亡に至った副作用	48	44

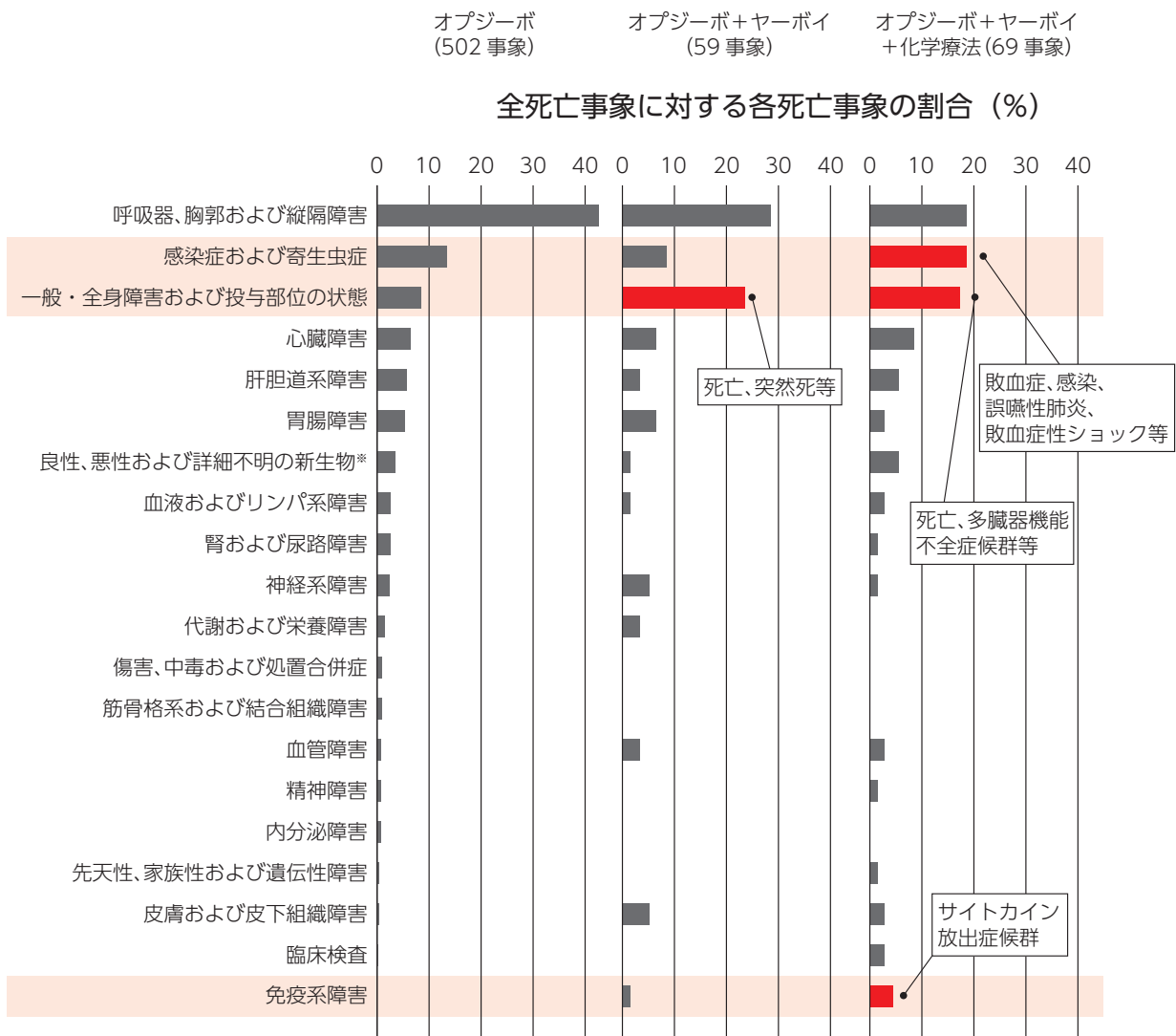
承認日(2020/11/27)～2022/4/30までに入手した症例を集計しました。

●表2 国内市販後のオブジーボ+ヤーボイ±化学療法併用療法における転帰死亡に至った副作用

	オブジーボ+ヤーボイ+化学療法	オブジーボ+ヤーボイ		オブジーボ+ヤーボイ+化学療法	オブジーボ+ヤーボイ
全体(例数)	48	44	肺毒性	1	1
胃腸障害	2	3	いびき		1
小腸炎	1		急性呼吸窮迫症候群		1
腸炎	1		呼吸停止		1
下痢		1	肺障害		1
大腸穿孔		1	心臓障害	6	3
腸間膜動脈血栓症		1	急性心筋梗塞	1	
嚥下障害		1	心筋炎	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	12	14	心筋症	1	
死亡	7	10	心肺停止	1	1
全身健康状態悪化	1		免疫性心筋炎	2	
多臓器機能不全症候群	3		急性心不全		1
発熱	1	1	心血管障害		1
状態悪化		1	神経系障害	1	3
突然死		2	脳血管障害	1	1
感染症および寄生虫症	11	4	意識変容状態		1
COVID-19	1		重症筋無力症		1
ニューモシスチス・イロベチ肺炎	1		腎および尿路障害	1	
感染	2		腎機能障害	1	
誤嚥性肺炎	2	1	精神障害	1	
敗血症	4	1	失見当識	1	
敗血症性ショック	2		先天性、家族性および遺伝性障害	1	
肺炎	1	2	気管食道瘻	1	
感染性腸炎		1	代謝および栄養障害		2
肝胆道系障害	4	2	腫瘍崩壊症候群		1
肝炎	1		糖尿病性ケトアシドーシス		1
肝機能異常	3		皮膚および皮下組織障害	1	2
劇症肝炎		1	中毒性表皮壊死融解症	1	1
薬物性肝障害		1	紅斑性皮疹		1
血液およびリンパ系障害	2	1	皮膚剥脱		1
再生不良性貧血	1		免疫系障害	3	1
発熱性好中球減少症	1	1	サイトカイン放出症候群	3	1
血管障害	2	2	良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	4	1
ショック	1		悪性新生物進行	3	
出血	1		癌性リンパ管症	1	
大動脈解離		1	腫瘍のハイパープログレッション		1
毛細血管漏出症候群		1	臨床検査	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	17	好中球数減少	1	
間質性肺疾患	9	9	白血球数減少	1	
呼吸不全	1	1			
肺臓炎	2	2			

医師から報告された副作用名は、MedDRA ver 25.0Jを用いて読み替えました。
承認日(2020/11/27)～2022/4/30までに入手した症例を集計しました。

● 図1 国内市販後の死亡に至った副作用の発現傾向(オプジーボ単独療法、オプジーボ+ヤーボイ±化学療法併用療法)



医師から報告された副作用名は、MedDRA ver 25.0J を用いて読み替えました。
 各承認日～2022/4/30 までに入手した症例を集計しました。
 各レジメンにおいて、全死亡件数に対する各器官別大分類の死亡件数の割合を示しています。
 ※嚢胞およびポリープを含む

参考1：国内市販後の企業主導臨床研究における副作用発現状況

現在進行中の未治療進行または再発非小細胞肺癌を対象としたニボルマブ+イピリムマブ±化学療法併用療法の日本における治療実態および有効性と安全性に関する後方視観察研究(以下、LIGHT-NING試験: UMIN000044375)において、適正使用委員と協議の上、アドホック解析を行いました。ニボルマブ+イピリムマブ±化学療法併用療法承認から2021年8月末までに治療を開始された患者のうち、2022年5月17日時点でデータ固定ができた320症例を解析対象としました。現時点で本併用療法における死亡に至った副作用の発現割合は2.1%でした(表3)。死亡例の発現事象は臨床試験でこれまでに認められている事象と類似していました(表4)。ただし、本結果はカルテ調査に基づく後方視観察研究であるため解釈には十分注意が必要です。

●表3 LIGHT-NING試験における死亡発現状況

頻度 (レジメンごとの死亡症例/固定症例数)		計 (320例)		ニボルマブ+イピリムマブ +化学療法(190例)		ニボルマブ+イピリムマブ (130例)	
		例数	%	例数	%	例数	%
有害事象による死亡	因果関係あり ^{※1}	8	2.5	4	2.1	4	3.1
	因果関係なし	5	1.6	2	1.1	3	2.3
	因果関係不明	2	0.6	0	0.0	2	1.5
	計	14 ^{※2}	4.4	6	3.2	8 ^{※2}	6.2

※1 因果関係あり:症例報告書上で、「ニボルマブ、イピリムマブ、化学療法」のいずれかで「因果関係あり」と選択された症例
 ※2 「死因が2事象ある症例(因果関係あり/なし)」1症例を含む

●表4 死亡に至った有害事象一覧(14例15件)

レジメン	年齢 (一次治療 開始時点)	性別	ECOG PS	有害事象の分類	有害事象名	治療との因果関係
ニボルマブ+イピリムマブ +化学療法	37	男	1	呼吸器	間質性肺疾患	因果関係あり
ニボルマブ+イピリムマブ +化学療法	78	男	1	呼吸器	間質性肺炎	因果関係あり
ニボルマブ+イピリムマブ +化学療法	74	男	0	呼吸器	肺炎	因果関係あり
ニボルマブ+イピリムマブ +化学療法	情報開示不可	男	1	消化器(肝臓、膵臓含む)	肝炎	因果関係あり
ニボルマブ+イピリムマブ +化学療法	76	男	1	消化器(肝臓、膵臓含む)	食道潰瘍からの出血	因果関係なし
ニボルマブ+イピリムマブ +化学療法	68	男	0	全身性・自己免疫	敗血症性ショック	因果関係なし
ニボルマブ+イピリムマブ	76	男	2	呼吸器	間質性肺疾患	因果関係あり
ニボルマブ+イピリムマブ [*]	74	男	2	呼吸器	薬剤性肺炎	因果関係あり
ニボルマブ+イピリムマブ	71	男	1	呼吸器	肺臓炎	因果関係あり
ニボルマブ+イピリムマブ	情報開示不可	男	1	呼吸器	間質性肺炎	因果関係あり
ニボルマブ+イピリムマブ [*]	74	男	2	呼吸器	誤嚥性肺炎	因果関係なし
ニボルマブ+イピリムマブ	72	男	1	呼吸器	肺炎	因果関係不明
ニボルマブ+イピリムマブ	72	男	2	心・血管	心不全	因果関係なし
ニボルマブ+イピリムマブ	73	男	1	その他	自殺企図	因果関係なし
ニボルマブ+イピリムマブ	78	女	2	その他	突然死	因果関係不明

※同一症例

参考2: 臨床試験における副作用発現状況

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたONO-4538-77/CA2099LA試験(以下、CA2099LA試験)及び化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたONO-4538-27/CA209227試験(以下、CA209227試験)における安全性の概要は以下のとおりでした(表5)。

●表5 臨床試験における副作用発現状況^{1)~4)}(例数(%))

	CA2099LA試験		CA209227試験		
	オプジーボ+ヤーボイ+化学療法群(N=358)	化学療法群(N=349)	オプジーボ+ヤーボイ群(N=576)	オプジーボ群(N=391)	化学療法群(N=570)
全副作用 ^{※1}	322 (89.9)	304 (87.1)	442 (76.7)	256 (65.5)	467 (81.9)
Grade3以上の副作用	160 (44.7)	132 (37.8)	190 (33.0)	77 (19.7)	205 (36.0)
治験薬の毒性による死亡	7 (2.0) ^{※2}	6 (1.7)	8 (1.4) ^{※3}	2 (0.5) ^{※4}	5 (0.9)

※1 オプジーボ+ヤーボイ±化学療法群で5%以上に発現した副作用の詳細は、別添2の一覧表を参照

※2 内訳: 血小板減少症、下痢、敗血症、急性腎障害、肺臓炎、肝毒性、肝炎 各1例

※3 内訳: 肺臓炎 4例、心筋炎、ショック、心タンポナーデ、急性腎障害 各1例

※4 内訳: 肺臓炎 1例、好中球減少症及び敗血症 1例

1) Paz-Ares L. et al. Lancet Oncol 2021;22: 198-211

2) M. Reck et al. European Journal of Cancer 2019;116: 137-147

3) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-27/CA209227)試験成績(社内資料)承認時評価資料

4) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-77/CA2099LA)試験成績(社内資料)承認時評価資料

まとめ

本併用療法の承認から1年半が経過し、国内市販後の安全性情報より患者の状態に十分注意が必要な重篤副作用の発現後、死亡に至った症例を複数認めました。

国内市販後に本併用療法によって死亡に至ったとされた副作用は、従来の各薬剤又は併用療法の臨床試験等で報告された副作用と大きく異なるものではありませんでした。しかし、国内市販後の死亡例の報告状況から、敗血症やサイトカイン放出症候群等は、オプジーボ単独療法に比べ、本併用療法において報告割合が高い傾向を認めました(図1)。敗血症やサイトカイン放出症候群等の副作用は、多臓器機能不全症候群に繋がるおそれがあり、本併用療法においては、従前の副作用に加え、特にこれらの副作用の発現を念頭に本剤の投与をお願いいたします。

本剤の投与中及び投与後は、患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮して適切な鑑別診断を行い、本剤及び化学療法の休薬等の適切な対応を行ってください。

今後とも、最新の添付文書、適正使用ガイド、最適使用推進ガイドライン、各種注意喚起等の情報をご参照いただき、本剤の適正なご使用を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。また、本併用療法によるものと疑われる副作用をご経験の際には、速やかに弊社医薬情報担当者までご連絡くださいますようお願い申し上げます。

以上

別添1: サイトカイン放出症候群について

- ・ サイトカイン放出症候群 (CRS, Cytokine release syndrome) は、大量のリンパ球 (T細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞等) や骨髄系細胞 (マクロファージ、樹状細胞、単球等) が活性化され、炎症性サイトカインを放出することにより引き起こされる反応です。
- ・ がん免疫療法ガイドラインでは、以下の表1に示す「免疫関連CRSの管理」が記載されています。また、ときに、サイトカインストームとも称される重篤な反応から多臓器不全に至ることが報告されており、救命のためには迅速な判断と適切な治療が重要であるとされています。サイトカイン放出症候群を認めた際には、可及的速やかに、ステロイド等の抗サイトカイン療法による適切な処置を行ってください。

● 表1 免疫関連CRSの管理¹⁾

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ● 軽度の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	● 速やかな症状改善がみられない場合は直ちに投与を中断する。	● 投与速度を50%減速して、慎重な経過観察を行う。速やかな症状改善がみられない場合は直ちに投与を中断し、症状に応じた対処療法を行う。
Grade 2 ● 治療または点滴の中断が必要、ただし症状に対する治療には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する	● Grade 1以下に回復するまで投与を休止する。 ● ベースラインまたはGrade 1に回復した場合、投与再開を検討する。	● 直ちに投与を中断する。 ● 集中治療室管理とし、症状に応じた対処療法 (酸素吸入、昇圧剤など) と抗サイトカイン療法 (全身性ステロイド、トシリズマブ*など) による適切な処置を行う。
Grade 3 ● 遷延 (症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症 (例：腎障害、肺浸潤) により入院を要する	● 投与を中止する。	● 直ちに投与を中断し、再開しない。 ● 集中治療室管理とし、症状に応じた対処療法 (酸素吸入、人工呼吸器管理、昇圧剤、人工透析など) と抗サイトカイン療法 (トシリズマブ*、全身性ステロイドなど) による適切な処置を行う。
Grade 4 ● 生命を脅かす；陽圧呼吸または人工呼吸を要する		

※保険適応外

● 表2 CRSに伴う臨床徴候及び症状²⁾

器官	臨床徴候及び症状
全身	発熱±悪寒、倦怠感、疲労、食欲不振、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、頭痛
皮膚	発疹
胃腸	悪心、嘔吐、下痢
呼吸器	頻呼吸、低酸素血症
心血管	頻脈、脈圧拡大、低血圧、心拍出量増加 (早期)、心拍出量減少 (後期)
凝固	Dダイマー増加、低フィブリノゲン血症±出血
腎臓	高窒素血症
肝臓	高トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症
神経	頭痛、精神状態変化、錯乱、せん妄、喚語困難又はフランクの失語症、幻覚、振戦、測定障害、歩行変化、発作

Reprinted from Blood., 124(2), Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al., Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome., 188-195., Copyright (2014) American Society of Hematology, with permission from Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/journal/blood>

1) 日本臨床腫瘍学会 編集. がん免疫療法ガイドライン第2版 (金原出版): p.65, 2019

2) Lee DW, et al. Blood. 2014;124(2): 188-195

● 国内市販後の本併用療法におけるサイトカイン放出症候群の発現状況
(2022年4月30日時点)

年齢性別	発現時期* 転帰	臨床症状	検査所見 最悪値(測定日*)	処置
30代男性	不明	皮疹、節々の痛み、感冒症状、 左胸部痛(入院)、間質性陰影	CRP: 0.49mg/dL (29日) 胸部X線: 異常なし(29日)	ステロイドパルス、ミコフェ ノール酸モフェチル
40代男性	不明	皮疹	不明	ステロイド
70代男性	不明日(3回投与後) 不明	肺障害、凝固異常	右肺中下葉胸膜下優位にコンソリデー ション(169日)	CPAパルス
60代女性	不明日 死亡(78日)	皮疹、好中球減少、感冒様症 状、喀痰、湿性咳嗽、発熱、血 痰、咯血、呼吸困難、骨髄抑制	SpO ₂ : 88% (76日) 胸部CT: 左上葉に肺炎を疑うすりガラ ス陰影(76日) 白血球: 700/uL (76日) 好中球: 120/uL (76日) プロカルシトニン: 16.21ng/mL(76日) CRP: 20.09mg/dL (76日) 血液培養: 陽性(76日) 血圧: 74/37mmHg (76日) 心拍数: 71bpm (76日) 呼吸数: 30回/min (76日)	カルボシステイン、デキスト ロメトルファン、タゾバクタム /ピペラシリン、メロペネム、 バンコマイシン、G-CSF、大 量補液、カテコラミン3剤、 ステロイド、ノルアドレナリ ン、アドレナリン、ドパミン
50代男性	不明	皮疹	不明	ステロイド
30代男性	不明	不明	不明	ステロイド
70代女性	9日 死亡(9日)	不明	不明	不明
70代男性	183日 死亡(183日)	急激な体調不良(下痢、倦怠 感)、発熱、下顎呼吸(CPA)、 腸管浮腫	コロナ抗原検査: 陽性(182日) 収縮期血圧: 70mmHg (182日) IL-6: 53485pg/mL (183日) プロカルシトニン: 29.05ng/mL(183日) 単純CT: 異常なし(183日) 血液培養: 陰性(183日)	アドレナリン、ドブタミン、ノ ルアドレナリン、合成バソプ レシン、ステロイド
40代女性	14日 軽快(不明日)	急性の腎機能異常、直腸に全 周性の連続するびらん、無尿、 クレアチニン上昇、意識レベル 低下(JCSI-2)	CRP: 30.7mg/dL (14日) IL-6: 26970pg/mL (14日) Cr: 5.01mg/dL (14日) 血圧: 61/35mmHg (14日) 心拍数: 80bpm (14日) 呼吸数: 14回/min (14日)	ステロイド、輸液、ノルアド レナリン、ステロイドパル ス、透析

*発現時期及び測定日は投与開始からの日数を示す

別添2:臨床試験において認められた副作用

オプジーボ・ヤーボイ・化学療法併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-77/CA2099LA試験)¹⁾

安全性評価対象例数	358例	副作用発現症例数	全Grade n(%) 322(89.9)	Grade 3-4 n(%) 159(44.4)	Grade 5 n(%) 1(0.3)*
-----------	------	----------	--------------------------	-----------------------------	-------------------------

*Grade 5の内訳:下痢1例

▶5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)	副作用項目	全Grade n(%)	Grade 3-4 n(%)
全体	322 (89.9)	159 (44.4)	好中球減少症	35 (9.8)	22 (6.1)
胃腸障害	176 (49.2)	29 (8.1)	臨床検査	96 (26.8)	36 (10.1)
悪心	94 (26.3)	5 (1.4)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (6.4)	3 (0.8)
下痢	73 (20.4)	14 (3.9)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (5.3)	4 (1.1)
嘔吐	47 (13.1)	6 (1.7)	アミラーゼ増加	18 (5.0)	8 (2.2)
便秘	32 (8.9)		リパーゼ増加	18 (5.0)	13 (3.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	167 (46.6)	16 (4.5)	代謝及び栄養障害	87 (24.3)	11 (3.1)
無力症	73 (20.4)	3 (0.8)	食欲減退	56 (15.6)	4 (1.1)
疲労	59 (16.5)	8 (2.2)	内分泌障害	79 (22.1)	11 (3.1)
発熱	20 (5.6)		甲状腺機能低下症	52 (14.5)	1 (0.3)
皮膚及び皮下組織障害	165 (46.1)	21 (5.9)	甲状腺機能亢進症	27 (7.5)	
そう痒症	66 (18.4)	3 (0.8)	筋骨格系及び結合組織障害	64 (17.9)	6 (1.7)
発疹	64 (17.9)	5 (1.4)	関節痛	26 (7.3)	1 (0.3)
脱毛症	32 (8.9)	3 (0.8)	筋肉痛	18 (5.0)	
斑状丘疹状皮膚疹	18 (5.0)	5 (1.4)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	40 (11.2)	8 (2.2)
血液及びリンパ系障害	111 (31.0)	49 (13.7)	肺臓炎	19 (5.3)	5 (1.4)
貧血	80 (22.3)	20 (5.6)			

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 22.0Jを用いて読み替えました。因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。副作用の発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたONO-4538-77/CA2099LA試験

オプジーボ・ヤーボイ併用療法／オプジーボ・化学療法併用療法

● 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-27/CA209227試験 Part 1)¹⁾

安全性評価 対象例数	オプジーボ+ヤーボイ併用群			オプジーボ+化学療法併用群			オプジーボ単剤群		
	576例			172例			391例		
副作用発現 症例数	全Grade n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)
	442(76.7)	189(32.8)	1(0.2)*	159(92.4)	96(55.8)	0	256(65.5)	76(19.4)	1(0.3)*

*Grade 5の内訳:心タンポナーデ1例(オプジーボ+ヤーボイ併用群)、肺臓炎1例(オプジーボ単剤群)

▶ いずれかの群で5%以上に発現した副作用一覧

副作用項目	オプジーボ+ヤーボイ併用群		オプジーボ+化学療法併用群		オプジーボ単剤群	
	全Grade n (%)	Grade3-4 n (%)	全Grade n (%)	Grade3-4 n (%)	全Grade n (%)	Grade3-4 n (%)
全体	442 (76.7)	189 (32.8)	159 (92.4)	96 (55.8)	256 (65.5)	76 (19.4)
皮膚及び皮下組織障害	215 (37.3)	27 (4.7)	59 (34.3)	2 (1.2)	94 (24.0)	6 (1.5)
発疹	98 (17.0)	9 (1.6)	26 (15.1)	1 (0.6)	43 (11.0)	3 (0.8)
そう痒症	82 (14.2)	3 (0.5)	15 (8.7)		32 (8.2)	
斑状丘疹状皮疹	39 (6.8)	9 (1.6)	8 (4.7)	1 (0.6)	9 (2.3)	1 (0.3)
皮膚乾燥	31 (5.4)	1 (0.2)	6 (3.5)		5 (1.3)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	190 (33.0)	19 (3.3)	79 (45.9)	10 (5.8)	101 (25.8)	5 (1.3)
疲労	83 (14.4)	10 (1.7)	43 (25.0)	8 (4.7)	44 (11.3)	2 (0.5)
無力症	59 (10.2)	8 (1.4)	18 (10.5)	1 (0.6)	30 (7.7)	2 (0.5)
発熱	43 (7.5)	2 (0.3)	12 (7.0)	1 (0.6)	16 (4.1)	1 (0.3)
末梢性浮腫	13 (2.3)		9 (5.2)		3 (0.8)	
倦怠感	9 (1.6)		9 (5.2)		6 (1.5)	
粘膜の炎症	6 (1.0)		10 (5.8)		3 (0.8)	
胃腸障害	177 (30.7)	27 (4.7)	95 (55.2)	9 (5.2)	79 (20.2)	6 (1.5)
下痢	98 (17.0)	10 (1.7)	17 (9.9)	2 (1.2)	49 (12.5)	2 (0.5)
悪心	57 (9.9)	3 (0.5)	67 (39.0)	4 (2.3)	24 (6.1)	1 (0.3)
嘔吐	28 (4.9)	2 (0.3)	26 (15.1)	4 (2.3)	11 (2.8)	1 (0.3)
便秘	26 (4.5)		38 (22.1)		6 (1.5)	
口内炎	14 (2.4)	1 (0.2)	14 (8.1)	1 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)
臨床検査	140 (24.3)	58 (10.1)	77 (44.8)	37 (21.5)	77 (19.7)	29 (7.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56 (9.7)	18 (3.1)	10 (5.8)	1 (0.6)	27 (6.9)	5 (1.3)
アラニアミノトランスフェラーゼ増加	52 (9.0)	19 (3.3)	16 (9.3)	5 (2.9)	31 (7.9)	6 (1.5)
リパーゼ増加	43 (7.5)	23 (4.0)	8 (4.7)	5 (2.9)	19 (4.9)	14 (3.6)
アミラーゼ増加	36 (6.3)	17 (3.0)	11 (6.4)	4 (2.3)	18 (4.6)	9 (2.3)
血中クレアチニン増加	14 (2.4)		12 (7.0)	1 (0.6)	3 (0.8)	
好中球数減少	4 (0.7)		27 (15.7)	17 (9.9)		
白血球数減少	3 (0.5)		15 (8.7)	9 (5.2)		
血小板数減少	2 (0.3)		21 (12.2)	11 (6.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
内分泌障害	127 (22.0)	20 (3.5)	13 (7.6)		45 (11.5)	2 (0.5)
甲状腺機能低下症	72 (12.5)	2 (0.3)	6 (3.5)		27 (6.9)	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	48 (8.3)		7 (4.1)		16 (4.1)	
代謝及び栄養障害	102 (17.7)	23 (4.0)	51 (29.7)	6 (3.5)	35 (9.0)	3 (0.8)
食欲減退	76 (13.2)	4 (0.7)	39 (22.7)	4 (2.3)	26 (6.6)	
呼吸器、胸部及び縦隔障害	82 (14.2)	23 (4.0)	40 (23.3)	6 (3.5)	46 (11.8)	8 (2.0)
肺臓炎	41 (7.1)	16 (2.8)	7 (4.1)	2 (1.2)	24 (6.1)	5 (1.3)
筋骨格系及び結合組織障害	55 (9.5)	10 (1.7)	17 (9.9)	1 (0.6)	40 (10.2)	5 (1.3)
関節痛	29 (5.0)	4 (0.7)	6 (3.5)		19 (4.9)	1 (0.3)
血液及びリンパ系障害	27 (4.7)	9 (1.6)	96 (55.8)	52 (30.2)	16 (4.1)	4 (1.0)
貧血	22 (3.8)	8 (1.4)	70 (40.7)	30 (17.4)	11 (2.8)	2 (0.5)
血小板減少症	6 (1.0)	2 (0.3)	17 (9.9)	7 (4.1)		
好中球減少症	1 (0.2)		41 (23.8)	23 (13.4)	1 (0.3)	

医師から報告された有害事象名は、CTCAE v4.0を用いて評価し、MedDRA ver 22.0Jを用いて読み替えました。
因果関係は、「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合に、副作用として集計しました。なお、「不明」と判定された場合は副作用として集計しました。
副作用の発現頻度は、最終投与後30日までに発現・増悪した事象を対象に集計しました。

1) 化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたONO-4538-27/CA209227試験

別添3:国内市販後の重篤副作用一覧

承認日(2020/11/27)から2022/4/30までに集積した重篤な副作用の主な内訳は以下のとおりです。なお、オプジーボ+ヤーボイ±化学療法群で5件以上に発現した副作用をまとめています。

	オプジーボ +ヤーボイ +化学療法	オプジーボ +ヤーボイ		オプジーボ +ヤーボイ +化学療法	オプジーボ +ヤーボイ
全体(例数)	655	386	心臓障害	22	10
胃腸障害	79	32	神経系障害	46	17
下痢	8	8	重症筋無力症	2	5
大腸炎	19	5	脳梗塞	8	2
腸炎	17	6	末梢性ニューロパチー	20	1
免疫性腸炎	10	2	腎および尿路障害	32	18
膵炎	6	1	急性腎障害	6	3
一般・全身障害および投与部位の状態	35	21	腎機能障害	11	4
死亡	7	10	代謝および栄養障害	20	20
発熱	19	3	1型糖尿病	3	5
感染症および寄生虫症	47	32	内分泌障害	156	108
敗血症	9	1	下垂体炎	9	4
肺炎	16	14	下垂体機能低下症	15	3
肝胆道系障害	50	40	甲状腺機能低下症	42	25
肝炎	5	4	甲状腺機能亢進症	22	20
肝機能異常	16	17	続発性副腎皮質機能不全	14	2
肝障害	13	5	副腎機能不全	67	55
眼障害	6	2	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	13	3
筋骨格系および結合組織障害	20	8	皮膚および皮下組織障害	85	44
筋炎	7	2	多形紅斑	16	8
血液およびリンパ系障害	68	3	発疹	35	15
血小板減少症	7		薬疹	7	4
好中球減少症	14		免疫系障害	21	8
骨髄抑制	5		サイトカイン放出症候群	9	7
発熱性好中球減少症	37	2	血球貪食性リンパ組織球症	5	
血管障害	9	5	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	8	12
呼吸器、胸郭および縦隔障害	165	129	悪性新生物進行	7	7
間質性肺疾患	108	73	臨床検査	48	4
肺障害	1	8	血小板数減少	10	
肺臓炎	22	23	好中球数減少	25	
肺毒性	13	8	白血球数減少	9	
免疫性肺疾患	5	3			
傷害、中毒および処置合併症	8	5			
注入に伴う反応	5	1			

※医師から報告された副作用名は、MedDRA ver 25.0Jを用いて読み替えました。