

再審査報告書の修正表

[販売名] キイトルーダ点滴静注 100 mg  
[一般名] ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] MSD 株式会社  
[申請年月日] 令和5年3月17日

令和5年6月12日付の上記品目の再審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による再審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
1 頁	「承認の効能・効果」の項	⑥根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 <sup>※6</sup>	⑥根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 <sup>※4、※6</sup>
4 頁	本文 8 行目	令和 2 年 <u>5</u> 月	令和 2 年 <u>3</u> 月

(下線部変更)

以上

再審査報告書

令和6年1月22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	キイトルーダ点滴静注 100 mg
有 効 成 分 名	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	MSD 株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果 ※1	<p>① 悪性黒色腫※2</p> <p>② 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌※3</p> <p>③ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫※4</p> <p>④ がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌※4</p> <p>⑤ <u>がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</u> ※4、※5</p> <p>⑥ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌※4、※6</p> <p>⑦ 腎細胞癌における術後補助療法</p> <p>⑧ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌※4</p> <p>⑨ 根治切除不能な進行・再発の食道癌※7</p> <p>⑩ <u>治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌</u></p> <p>⑪ PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</p> <p>⑫ ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法</p> <p>⑬ がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌</p> <p>⑭ <u>がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</u></p> <p>⑮ 進行又は再発の子宮頸癌</p>
承 認 の 用 法 ・ 用 量 ※1	<p>① 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。</p> <p>②③④⑤⑧⑩⑭ <u>通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。</u></p> <p>⑥⑪⑮ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。</p> <p>⑦ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。</p> <p>⑨ フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。</p> <p>⑫ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。</p>

	⑬ レンパチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
承認年月日※1	① 平成 28 年 9 月 28 日 ② 平成 28 年 12 月 19 日 ③ 平成 29 年 11 月 30 日 ④ 平成 29 年 12 月 25 日 ⑤ <u>平成 30 年 12 月 21 日</u> ⑥ 令和元年 12 月 20 日 ⑦ 令和 4 年 8 月 24 日 ⑧ 令和元年 12 月 20 日 ⑨ 令和 2 年 8 月 21 日 ⑩ 令和 3 年 8 月 25 日 ⑪ 令和 3 年 8 月 25 日 ⑫ 令和 4 年 9 月 26 日 ⑬ 令和 3 年 12 月 24 日 ⑭ 令和 4 年 2 月 25 日 ⑮ 令和 4 年 9 月 26 日
再審査期間※1	① 10 年 ② 5 年 10 カ月（平成 28 年 12 月 19 日～令和 4 年 10 月 18 日） ③ ②の残余期間（平成 29 年 11 月 30 日～令和 4 年 10 月 18 日） ④ ②の残余期間（平成 29 年 12 月 25 日～令和 4 年 10 月 18 日） ⑤ <u>4 年</u> ⑥ ②の残余期間（令和元年 12 月 20 日～令和 4 年 10 月 18 日） ⑦ ②の残余期間（令和 4 年 8 月 24 日～令和 4 年 10 月 18 日） ⑧ ②の残余期間（令和元年 12 月 20 日～令和 4 年 10 月 18 日） ⑨ ②の残余期間（令和 2 年 8 月 21 日～令和 4 年 10 月 18 日） ⑩ ②の残余期間（令和 3 年 8 月 25 日～令和 4 年 10 月 18 日） ⑪ ②の残余期間（令和 3 年 8 月 25 日～令和 4 年 10 月 18 日） ⑫ ②の残余期間（令和 4 年 9 月 26 日～令和 4 年 10 月 18 日） ⑬ 10 年 ⑭ 4 年 ⑮ ②の残余期間（令和 4 年 9 月 26 日～令和 4 年 10 月 18 日）
承認条件	(1) <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> (2) ①②③④ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 ※8 (3) ⑤ <u>がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施中の 2 つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。</u> (4) ⑤ <u>MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u>
備考	※1 再審査申請時までの承認について記載している。 ※2 初回承認時の効能・効果は「根治切除不能な悪性黒色腫」で、用法・用量は「通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 2 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」であった。 ※3 非小細胞肺癌に係る初回承認時の効能・効果は「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」で、用法・用量は「通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」であった。 ※4 これらの効能・効果に係る初回承認時の用法・用量は「通常、成人には、ペムブロリズ

	<p>マブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」であった。</p> <p>※5 条件付き早期承認対象</p> <p>※6 腎細胞癌に係る初回承認時の用法・用量は「アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」であった。</p> <p>※7 食道癌に係る初回承認時の効能・効果は「がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」で、用法・用量は「通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔又は1回 400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」であった。</p> <p>※8 ①の「悪性黒色腫」及び②の非小細胞肺癌については、それぞれ実施された使用成績調査（全例調査）の結果が、厚生労働省 医薬・生活衛生局（現医薬局） 医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（それぞれ、令和5年10月25日付け及び令和4年11月2日付け事務連絡）。</p>
--	---

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

本品目は、条件付き早期承認制度の適用対象（平成30年6月22日付け薬生薬審発0622第2号）であり、承認条件として（1）、（3）及び（4）が付与されている。本品目の承認条件（1）である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。承認条件（3）及び（4）については、製造販売後における調査等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

キイトルーダ点滴静注 100 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして、平成 31 年 2 月に「血球貪食症候群」、令和元年 8 月に「結核」、令和 4 年 8 月に「重度の胃炎」が新たに設定されている。また、平成 31 年 2 月に重要な特定されたリスクの「免疫性血小板減少性紫斑病」、「溶血性貧血」及び「赤芽球瘍」に「無顆粒球症」が追加され、「重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球瘍、無顆粒球症等）」に変更された。令和元年 8 月に重要な特定されたリスクの「大腸炎・重度の下痢」に「小腸炎」が追加され、「大腸炎・小腸炎・重度の下痢」に変更された。令和 2 年 3 月に重要な特定されたリスクの「重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）」に「中毒性表皮壊死融解症」が追加され、「重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）」に変更された。令和 3 年 1 月に重要な特定されたリスクの「腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）」に「糸球体腎炎」が追加され、「腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）」に変更された。令和 3 年 8 月に重要な特定されたリスクの「肝機能障害・硬化性胆管炎」に「劇症肝炎・肝不全・肝炎」が追加され、「劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」に変更された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>間質性肺疾患</u></li> <li>・ <u>大腸炎・小腸炎・重度の下痢</u></li> <li>・ <u>劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎</u></li> <li>・ <u>腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）</u></li> <li>・ <u>内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）</u></li> <li>・ <u>1型糖尿病</u></li> <li>・ <u>ぶどう膜炎</u></li> <li>・ <u>筋炎・横紋筋融解症</u></li> <li>・ <u>膵炎</u></li> <li>・ <u>神経障害（ギラン・バレー症候群等）</u></li> <li>・ <u>重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）</u></li> <li>・ <u>脳炎・髄膜炎</u></li> <li>・ <u>重症筋無力症</u></li> <li>・ <u>心筋炎</u></li> <li>・ <u>重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球瘍、無顆粒球症等）</u></li> <li>・ <u>重度の胃炎</u></li> <li>・ <u>血球貪食症候群</u></li> <li>・ <u>Infusion reaction</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>ペムプロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加 [造血器悪性腫瘍]</u></li> <li>・ <u>胚・胎児毒性</u></li> </ul>	該当なし

<ul style="list-style-type: none"> <li>臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用</li> <li>結核</li> </ul>		
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する有効性</li> <li>使用実態下における再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者に対する有効性</li> <li>使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性</li> <li>使用実態下におけるがん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌患者に対する有効性</li> </ul>		

下線部：今回の再審査対象

表2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）</li> <li>非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）</li> <li>古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）</li> <li>尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）</li> <li>がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査</li> <li>腎細胞癌患者に対するアキシチニブ併用投与時の一般使用成績調査</li> <li>子宮体癌患者に対するレンバチニブ併用投与時の特定使用成績調査</li> <li>がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査</li> </ul>
有効性に関する調査・試験
<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）</li> <li>非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）</li> <li>古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）</li> <li>尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）</li> <li>がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査</li> <li>がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌患者に対する一般使用成績調査</li> </ul>
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成及び提供</li> <li>患者向け資料（治療ハンドブック）の作成及び提供</li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表3に示す使用成績調査が実施された。

表3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	MSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌について、臨床試験に組み入れられた癌種は限られていることから、結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性を検討すること、及び当該患者における安全性情報を収集する。
安全性検討事項	<ol style="list-style-type: none"> <li>重要な特定されたリスク 間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、睪炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、Infusion reaction</li> <li>重要な潜在的リスク 該当なし</li> <li>重要な不足情報 該当なし</li> </ol>

有効性に関する検討事項	使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与されたがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者
実施期間	平成 30 年 12 月～令和 4 年 6 月
目標症例数	30 例以上
観察期間	本剤投与開始日から 12 カ月とする。
実施施設数	328 施設
収集症例数	410 症例
安全性解析対象症例数	406 例
有効性解析対象症例数	377 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布	
目的	本剤の安全性に関する情報を患者及び医療従事者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用できるよう理解と注意を促すため。
安全性検討事項	間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核、胚・胎児毒性（古典的ホジキンリンパ腫にはペムプロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加 [造血器悪性腫瘍] を追加)
具体的な方法	納入時に医療情報担当者が資材を医療従事者に提供し情報提供を行う。
実施期間	承認時～実施中
備考	

表 5 「患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び配布」の概要

患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供	
目的	本剤の安全性に関する情報を患者に確実に情報提供し、副作用の注意喚起及び副作用の早期検出を行うため。
安全性検討事項	間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核、胚・胎児毒性
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者が資材を医療従事者に提供し資材の活用を依頼する。
実施期間	承認時～実施中
備考	

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表 6 のとおりであった（リスクの定義は別添参照）。発現した副作用（128 例）の転帰は、「回復」又は「軽快」が 78.9%（101/128 例）を占めており、「未回復」17 例、「回復したが後遺症あり」1 例（甲状腺機能障害及び 1 型糖尿病が 1 例）、死亡に至った症例は間質性肺疾患発現例で 1 例に認められた。転帰「不明」は 8 例であった。

以上、承認時の臨床試験における副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 6 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性検討事項	406 例	
	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）
安全性解析対象症例数	406 例	
重要な特定されたリスク	-	-
間質性肺疾患	15 (3.7)	0
大腸炎・重度の下痢	14 (3.4)	3 (0.7)
肝機能障害・硬化性胆管炎	14 (3.4)	13 (3.2)
腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）	4 (1.0)	0
内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）	36 (8.9)	29 (7.1)
1 型糖尿病	7 (1.7)	0
ぶどう膜炎	1 (0.2)	0
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.2)	0
膵炎	2 (0.5)	0
神経障害（ギラン・バレー症候群等）	4 (1.0)	0
重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）	5 (1.2)	0
脳炎・髄膜炎	5 (1.2)	0
重症筋無力症	1 (0.2)	0
心筋炎	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.2)	0
溶血性貧血	0	0
赤芽球癆	1 (0.2)	0
Infusion reaction	3 (0.7)	2 (0.5)

MedDRA/J version (25.0)

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 369 例 501 件、予測できない重篤な副作用は 237 例 316 件、予測できない非重篤な副作用は 168 例 237 件であった。なお、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された主な副作用は表 7 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患の影響が考えられる、或いは情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	355	553	237	316	168	237
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)	90	97	86	91	5	6
悪性新生物進行	71	71	71	71	0	0
腫瘍偽性進行	5	5	5	5	0	0
血液およびリンパ系障害	20	20	12	12	8	8
リンパ節症	7	7	1	1	6	6
内分泌障害	38	41	20	22	19	19
甲状腺障害	8	8	1	1	7	7
自己免疫性甲状腺炎	7	7	7	7	0	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	11	11	6	6	5	5
神経系障害	26	28	18	19	9	9
脳梗塞	6	6	6	6	0	0
心臓障害	17	19	14	16	3	3
心不全	5	5	5	5	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23	23	14	14	9	9
肺毒性	5	5	5	5	0	0
皮膚および皮下組織障害	28	33	3	3	25	30
皮膚障害	7	7	0	0	7	7
筋骨格系および結合組織障害	17	18	11	11	7	7
関節リウマチ	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	37	40	15	16	24	24
死亡	7	7	7	7	0	0
体調不良	6	6	2	2	4	4
臨床検査	45	62	4	5	42	57
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	0	0	6	6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	5	0	0	5	5
血中コルチコトロピン減少	5	5	0	0	5	5
C-反応性蛋白増加	9	10	3	3	7	7

MedDRA/J version (25.1)

- ・各副作用等の種類の「件数」、「重篤」、「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。
- ・同一症例において、基本語 (PT) が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の主要評価項目は、奏効率<sup>1)</sup> [定義：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1 (以下、「RECIST ver.1.1」) に基づく担当医師の評価により、完全奏効 (以下、「CR」) 又は部分奏効 (以下、「PR」) が得られた患者の割合] とした。

有効性解析対象症例における、症例全体及び癌種別の奏効率の結果は、それぞれ表 8 及び 9 のとおりであった。承認時までの国際共同第 II 相試験である 164 試験のコホート A 及び 158 試験のグループ K における奏効率 (95%信頼区間、以下同様) は、それぞれ 27.9% (17.1, 40.8) 及び 34.9% (24.8, 46.2) であった。

<sup>1)</sup> 奏効率 (%) = 「CR+PR」 / 「CR+PR+SD (以下、「安定」) +PD (以下、「疾患進行」) +NE (以下、「評価不能」)」 × 100

承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査の成績は承認時までの試験と同様であり、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

表 8 最良総合効果及び奏効率

最良総合効果	例数 (%) 377 例
CR	55 (14.6)
PR	133 (35.3)
SD	80 (21.2)
PD	109 (28.9)
NE	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%信頼区間] (%))	188 (49.9 [44.7, 55.0] )

表 9 癌種別の奏効率

癌種	例数 (%)	奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))
	377 例	
子宮体癌	157 (41.6)	89 (56.7)
胃癌	52 (13.8)	21 (40.4)
胆道癌	40 (10.6)	23 (57.5)
膵癌	28 (7.4)	11 (39.3)
卵巣癌	17 (4.5)	9 (52.9)
小腸癌	12 (3.2)	7 (58.3)
子宮癌肉腫	11 (2.9)	5 (45.5)
前立腺癌	9 (2.4)	4 (44.4)
子宮頸癌	8 (2.1)	4 (50.0)
乳癌	7 (1.9)	1 (14.3)
食道癌	6 (1.6)	3 (50.0)
原発不明癌	6 (1.6)	3 (50.0)
肝細胞癌	3 (0.8)	1 (33.3)
子宮肉腫	3 (0.8)	0
神経内分泌腫瘍	3 (0.8)	0
小細胞肺癌	2 (0.5)	1 (50.0)
神経膠芽腫	2 (0.5)	0
腹膜癌	2 (0.5)	1 (50.0)
その他*	14 (3.7)	7 (50.0)

\*: 1 例の癌種であり、バジレット病、ユーイング肉腫、褐色細胞腫、肝癌、奇形腫、胸腺癌、血管肉腫、十二指腸癌、神経内分泌癌、性腺外原発性胚細胞腫瘍、虫垂癌、鼻腔癌、平滑筋肉腫、絨毛癌を含む

## 6. 承認条件

がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) に係る製造販売承認事項一部変更承認時 (平成 30 年 12 月 21 日) に付与された承認条件「がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施中の 2 つの第 II 相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。」について、当該 2 つの第 II 相試験の結果 (6.1 及び 6.2 参照) が申請者により医療現場に提供された。申請者は、これらの試験結果について、本剤の有効性が承認時と大きく異なることはなく、新たな安全性上の懸念点は認められなかった旨を説明している。

6.1. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験（コホート A）＜20■■年■■月～20■■年■■月 [データカットオフ日：2019年9月9日]＞）

化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発のミスマッチ修復の欠損（以下、「dMMR」）<sup>2)</sup> 又は MSI-High<sup>3)</sup> を有する結腸・直腸癌患者を対象とした非盲検非対照試験（KEYNOTE-164 試験のコホート A）において、RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率の結果は表 10 のとおりであった。

表 10 最良総合効果及び奏効率（KEYNOTE-164 試験）  
（RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、中央判定）

最良総合効果	最終解析時 <sup>*1</sup> 61 例	承認時 <sup>*2</sup> 61 例
CR	3 (4.9)	0
PR	17 (27.9)	17 (27.9)
SD	11 (18.0)	14 (23.0)
PD	28 (45.9)	28 (45.9)
NE	2 (3.3)	2 (3.3)
奏効（CR+PR） （奏効率 [95%信頼区間 <sup>*3</sup> ] (%)）	20 (32.8 [21.3, 46.0] )	17 (27.9 [17.1, 40.8] )

例数 (%)

\*1：2019年9月9日データカットオフ、\*2：2017年2月10日データカットオフ、\*3：正確法

安全性解析対象 61 例において、副作用は 39 例（63.9%）に認められた。発現例数（発現割合）が 8 例（13.1%）以上の副作用は、関節痛及び悪心各 10 例（16.4%）、下痢、無力症及びそう痒症各 8 例（13.1%）であった。本剤投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、2 例（3.3%）に認められた。死因は、誤嚥及び安楽死であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

重篤な副作用は 5 例（8.2%）に認められた。認められた重篤な副作用は、脱水、多形紅斑、膵炎、麻痺及び扁平上皮癌各 1 例（1.6%）であった。

本剤の投与中止に至った副作用は 2 例（3.3%）に認められた。認められた本剤の投与中止に至った副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肺臓炎各 1 例（1.6%）であった。

6.2. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験（グループ A～K）＜20■■年■■月～20■■年■■月 [データカットオフ日：2022年1月12日]＞）

化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象とした非盲検非対照試験（KEYNOTE-158 試験）において、dMMR<sup>2)</sup> 又は MSI-High<sup>3)</sup> を有する患者集団<sup>4)</sup> における RECIST

<sup>2)</sup> 免疫組織化学染色（以下、「IHC」）法により、腫瘍組織中において、ミスマッチ修復タンパクである MLH1、MSH2、MSH6 又は PMS2 のいずれかの発現が認められない場合に dMMR と判定された。

<sup>3)</sup> ポリメラーゼ連鎖反応（以下、「PCR」）法により、腫瘍組織中において、2 つ以上のマイクロサテライトマーカーで対立遺伝子座のサイズの変化が非腫瘍組織との比較により検出された場合に MSI-High と判定された。

<sup>4)</sup> 癌種ごとに A～K に分けたグループに、IHC 法により dMMR と判定された患者又は PCR 法により MSI-High と判定された患者が組み入れられた。グループ A では肛門癌（扁平上皮癌）、グループ B では胆道癌（胆嚢及び胆管の腺癌）、ただしファーター膨大部腫瘍を除く、グループ C では肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）、グループ D では子宮内膜癌（肉腫及び間葉性腫瘍を除く）、グループ E では子宮頸癌（扁平上皮癌）、グループ F では外陰癌（扁平上皮癌）、グループ G では小細胞肺癌、グループ H では中皮腫、グループ I では甲状腺癌、グループ J では唾液腺癌（肉腫又は間葉性腫瘍を除く）、グループ K では MSI-High を有する進行性固形癌（結腸・直腸癌を除く）患者が組み入れられた。なお、グループ A～J に登録された患者の MSI-High については、レトロスペクティブな解析により判定された。

ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率及び癌種別の奏効率の結果は、それぞれ表 11 及び 12 のとおりであった。

表 11 最良総合効果及び奏効率 (KEYNOTE-158 試験)  
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、中央判定)

最良総合効果	2022年1月12日 データカットオフ*1 373例	承認時*2 83例
CR	40 (10.7)	4 (4.8)
PR	86 (23.1)	25 (30.1)
SD	66 (17.7)	20 (24.1)
PD	148 (39.7)	24 (28.9)
NE	33 (8.8)	10 (12.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%信頼区間*3] (%))	126 (33.8 [29.0, 38.8] )	29 (34.9 [24.8, 46.2] )

例数 (%)

\*1 : dMMR 又は MSI-High を有する患者集団 (グループ A~K、2022年1月12日データカットオフ)、\*2 : MSI-High を有する患者集団 (承認時に主要な臨床試験成績とされたグループ K、2017年4月28日データカットオフ)、\*3 : 正確法

表 12 癌種別の奏効率 (KEYNOTE-158 試験)  
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団、中央判定)

癌種	2022年1月12日データカットオフ*1		承認時*2	
	例数 (%) 373例	奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))	例数 (%) 94例	奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))
子宮内膜癌	94 (25.2)	47 (50.0)	24 (25.5)	13 (54.2)
胃癌	51 (13.7)	20 (39.2)	13 (13.8)	6 (46.2)
小腸癌	27 (7.2)	16 (59.3)	13 (13.8)	4 (30.8)
卵巣癌	25 (6.7)	8 (32.0)	1 (1.1)	0
胆道癌	22 (5.9)	9 (40.9)	9 (9.6)	2 (22.2)
膵癌	22 (5.9)	4 (18.2)	10 (10.6)	1 (10.0)
脳腫瘍	21 (5.6)	1 (4.8)	1 (1.1)	0
肉腫	14 (3.8)	3 (21.4)	1 (1.1)	1 (100)
乳癌	13 (3.5)	1 (7.7)	—	—
子宮頸癌	11 (2.9)	1 (9.1)	2 (2.1)	1 (50.0)
神経内分泌腫瘍	11 (2.9)	1 (9.1)	2 (2.1)	0
前立腺癌	8 (2.1)	1 (12.5)	1 (1.1)	0
副腎皮質癌	7 (1.9)	1 (14.3)	3 (3.2)	1 (33.3)
中皮腫	7 (1.9)	0	3 (3.2)	0
甲状腺癌	7 (1.9)	1 (14.3)	2 (2.1)	0
小細胞肺癌	6 (1.6)	2 (33.3)	3 (3.2)	2 (66.7)
尿路上皮癌	6 (1.6)	3 (50.0)	2 (2.1)	1 (50.0)
唾液腺癌	5 (1.3)	2 (40.0)	1 (1.1)	1 (100)
腎細胞癌	4 (1.1)	1 (25.0)	—	—
その他*3	12 (3.2)	4 (33.3)	3 (3.2)	2 (66.7)

— : 該当症例なし

\*1 : dMMR 又は MSI-High を有する患者集団 (グループ A~K、2022年1月12日データカットオフ)、\*2 : MSI-High を有する患者集団 (グループ A~K、2017年4月28日データカットオフ)、\*3 : 2022年1月12日データカットオフ時に3例以下の癌種であり、肛門癌、頭頸部癌、上咽頭癌、後腹膜腫瘍、精巣腫瘍、膈癌、外陰癌、虫垂腺癌 NOS(not otherwise specified)、肝細胞癌、原発不明癌、扁桃癌を含む

安全性解析対象 373 例において、副作用は 248 例 (66.5%) に認められた。本剤投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、20 例 (5.4%) に認められた。死因は、死亡 5 例、心不全及び肺炎各 2 例、心肺不全、心筋炎、消化管出血、吸収不良、全身健康状態悪化、COVID-19、COVID-19

肺炎、気道感染、敗血症、敗血症性ショック及びギラン・バレー症候群各 1 例であり、うち心筋炎、肺炎及びギラン・バレー症候群各 1 例は本剤との因果関係が否定されなかった。

重篤な副作用は 28 例 (7.5%) に認められた。2 例 (0.5%) 以上に認められた重篤な副作用は、肺臓炎 4 例 (1.1%)、ギラン・バレー症候群及び肝炎各 2 例 (0.5%) であった。

本剤の投与中止に至った副作用は 49 例 (13.1%) に認められた。3 例 (0.8%) 以上に認められた本剤の投与中止に至った副作用は、肝炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肺臓炎各 3 例 (0.8%) であった。

## 7. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は 10 件、研究報告は 1 件であった。それらの概要は表 13 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国添付文書（以下、「USPI」）の改訂に関する情報（3 件）*</li> <li>② 外国での臨床試験において、本剤とイピリムマブ併用群が本剤とプラセボ併用群に対して有益性が示されなかったことから、米国本社から Dear Investigator Letter が発出されたとの情報（令和 2 年 11 月）</li> <li>③ 米国において、小細胞肺癌の承認継続のための確認試験の最終解析で、全生存期間（以下、「OS」）の統計学的に有意な差が認められなかったことから、米国本社が本適応症を自主的に撤回することを決定したとの情報（令和 3 年 3 月）</li> <li>④ 米国本社が、再発性局所進行又は転移性の胃又は食道胃接合部腺癌に対する米国での迅速承認を自主的に取り下げることとしたとの情報（令和 3 年 7 月）</li> <li>⑤ 米国での臨床試験において、本剤とレンパチニブとの併用療法群は本剤単独療法群と比較して有害事象の発現割合が高く、また OS に関する無益性の基準に抵触したことから、ベネフィット/リスクの観点から試験の継続は好ましくないと判断され、治験中止届が提出されたとの情報（2 件）</li> <li>⑥ 米国での局所進行又は転移性上皮癌の一次治療に対する迅速承認の検証的試験において、OS 及び無増悪生存期間（以下、「PFS」）のいずれの主要評価項目も基準を満たさなかったため、迅速承認時の適応の一部が正式承認に含まれなかったとの情報（令和 3 年 9 月）*</li> <li>⑦ 米国での臨床試験（前立腺癌患者を対象としたオラパリブとの併用療法）の中間解析において、併用療法のベネフィットは示されず、有害事象の発現割合が高かったことから本試験が中止になったとの情報（令和 4 年 3 月）</li> <li>⑧ 米国での臨床試験において、本剤と化学療法併用投与群はプラセボと化学療法併用投与群と比較して、有益性を示さなかったことから盲検が解除になったとの情報（令和 4 年 8 月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 外国での臨床試験において、本剤とイピリムマブとの併用療法群は本剤単独投与群と比較して、事前に設定した OS 及び PFS の基準を満たさず、重篤な有害事象の発現割合が高かったとする研究報告（令和 2 年 11 月）</li> </ul>
備考	*：重複あり

## 8. 機構の評価

機構は、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施した 2 つの第 II 相試験（6.1 及び 6.2 参照）について確認した結果、本剤の有効性が承認時と大きく

異なることはなく、新たな安全性上の懸念は認められていないと判断した。また、上記の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

本品目は、条件付き早期承認制度の適用対象（平成 30 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 2 号）であり、承認条件として (1)、(3) 及び (4) が付与されている。機構は、本品目の承認条件 (1) である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。承認条件 (3) 及び (4) については、製造販売後における調査等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

## 安全性検討事項の集計に用いた定義

重要な特定されたリスク	リスクの定義
間質性肺疾患	PT：間質性肺疾患、肺臓炎、急性間質性肺臓炎、器質化肺炎、免疫性肺疾患
大腸炎・重度の下痢	PT：大腸炎、下痢（Grade3以上）、腸炎、出血性腸炎、壊死性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、びらん性大腸炎、自己免疫性大腸炎、免疫性腸炎
肝機能障害・硬化性胆管炎	SMQ：薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（広域）、肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域） PT：硬化性胆管炎、免疫介在性胆管炎、自己免疫性胆管炎
腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）	HLT：糸球体腎炎およびネフローゼ症候群 PT：腎不全、尿管間質性腎炎、急性腎障害
内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）	PT：副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、バセドウ病、甲状腺機能亢進症、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、粘液水腫、原発性甲状腺機能低下症、続発性副腎皮質機能不全、甲状腺障害、甲状腺炎、急性甲状腺炎、甲状腺中毒クリーゼ、自己免疫性甲状腺炎、甲状腺機能低下性甲状腺腫、粘液水腫性昏睡、下垂体炎、リンパ球性下垂体炎、自己免疫性甲状腺機能低下症、無痛性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺障害、免疫性甲状腺炎、免疫性甲状腺機能低下症、免疫性甲状腺機能亢進症、免疫性下垂体炎、免疫介在性副腎機能不全
1型糖尿病	PT：糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、ケトアシドーシス傾向糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病、1型糖尿病、劇症1型糖尿病、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス
ぶどう膜炎	PT：脈絡網膜炎、脈絡膜剥離、脈絡膜炎、毛様体炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、漿液性網膜剥離、ぶどう膜炎、脈絡膜滲出、自己免疫性ぶどう膜炎、免疫性ぶどう膜炎
筋炎・横紋筋融解症	PT：皮膚筋炎、ミオパチー、筋炎、多発性筋炎、横紋筋融解症、壊死性筋炎、自己免疫性筋炎、免疫性筋炎
睪炎	PT：睪炎、急性睪炎、出血性睪炎、壊死性睪炎、自己免疫性睪炎、免疫性睪炎
神経障害（ギラン・バレー症候群等）	PT：軸索型ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、末梢性ニューロパチー、特発性進行性多発ニューロパチー、ミラー・フィッシャー症候群、脱髄性多発ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー、亜急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー
重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）	PT：多形紅斑、皮膚粘膜眼症候群、類天疱瘡、ステイヴンズ・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、SJS-TEN オーバーラップ、粘膜炎類天疱瘡
脳炎・髄膜炎	SMQ：非感染性脳炎（狭域）のうち PT：難治頻回部分発作重積型急性脳炎及び可逆性脳梁膨大部病変症候群を除く、非感染性髄膜炎（狭域）のうち PT：軟膜・髄膜骨髄腫症及び羞明を除く PT：リンパ性脈絡髄膜炎、オーストラリア脳炎、カリフォルニア脳炎、サイトメガロウイルス性脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎 B 型、髄膜炎菌性脳炎、ムンプス脳炎、ペネズエラウマ脳炎、ウイルス性脳炎、西部ウマ脳炎、風疹性脳脊髄炎、単純ヘルペス脳炎、単純ヘルペス髄膜炎、細菌性髄膜炎、カンジダ性髄膜炎、コクシジオイデス性髄膜炎、コクサッキーウイルス性髄膜炎、クリプトコッカス性髄膜炎、エコーウイルス性髄膜炎、腸球菌性髄膜炎、エンテロウイルス性髄膜炎、真菌性髄膜炎、淋菌性髄膜炎、ヘモフィルス性髄膜炎、ヘルペス性髄膜炎、ヒストプラズマ性髄膜炎、レプトスピラ性髄膜炎、リステリア菌性髄膜炎、髄膜炎菌性髄膜炎、ムンプス性髄膜炎、肺炎球菌性髄膜炎、サルモネラ菌性髄膜炎、ブドウ球菌性髄膜炎、レンサ球菌性髄膜炎、トリパノソーマ性髄膜炎、結核性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、ヘルペス性髄膜炎、灰白脳炎、セントルイス脳炎、亜急性硬化性全脳炎、ダニ媒介ウイルス脳炎、トキソプラズマ性髄膜炎、ボレリア性髄膜炎、細菌性髄膜炎、嗜眠性脳炎、新生児単純ヘルペス髄膜炎、マレー溪谷脳炎、リステリア性脳炎、コクシジオイデス性脳炎、インフルエンザ脳炎、原虫性脳炎、リケッチア性脳炎、アメーバ性髄膜炎、エンテロウイルス性脳炎、真菌性脳炎、蠕虫性髄膜炎、寄生虫性脳炎、クロノバクター性髄膜炎、アスペルギルス性髄膜炎、エクセロヒルム性髄膜炎、緑膿菌性髄膜炎、単純ヘルペス性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、アデノウイルス性脳脊髄神経根炎
重症筋無力症	PT：重症筋無力症、筋無力症候群、眼筋無力症、重症筋無力症クリーゼ
心筋炎	HLT：非感染性心筋炎 PT：免疫性心筋炎
免疫性血小板減少性紫斑病	PT：免疫性血小板減少症
溶血性貧血	PT：冷式溶血性貧血、クームス試験陽性溶血性貧血、溶血性貧血、温式溶血性貧血、エヴァンズ症候群、自己免疫性溶血性貧血
赤芽球癆	PT：赤芽球癆
Infusion reaction	PT：アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、薬物過敏症、過敏症、血清病、血清病様反応、注入に伴う反応、サイトカイン放出症候群、輸注関連過敏反応

SMQ：標準検索式、HLT：高位語、PT：基本語