

再審査報告書

令和 7 年 6 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① オブジーボ点滴静注 20 mg ② オブジーボ点滴静注 100 mg ③ オブジーボ点滴静注 240 mg ④ オブジーボ点滴静注 120 mg
有 効 成 分 名	ニボルマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
承 認 の 効能・効果※1	1. 悪性黒色腫※2 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌※3 3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌※4 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫※5 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌※6 6. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌※7 7. 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫※8 8. がん化学療法後に増悪した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※9 9. 根治切除不能な進行・再発の食道癌※9 10. 食道癌における術後補助療法 11. 原発不明癌 12. 尿路上皮癌における術後補助療法 13. 非小細胞肺癌における術前補助療法 14. 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く） 15. 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
承 認 の 用法・用量※1	別添 1 参照
承認年月日※1	1.①② 平成 26 年 7 月 4 日※2 2.①② 平成 27 年 12 月 17 日（効能・効果の追加、用法・用量の追加）※3 1.①② 平成 28 年 2 月 29 日（用法・用量の変更） 3.①② 平成 28 年 8 月 26 日（効能・効果の追加）※4 4.①② 平成 28 年 12 月 2 日（効能・効果の追加）※5 5.①② 平成 29 年 3 月 24 日（効能・効果の追加）※6 6.①② 平成 29 年 9 月 22 日（効能・効果の追加）※7 1.①② 平成 30 年 5 月 25 日（用法・用量の変更） 1.①② 平成 30 年 8 月 21 日（効能・効果の追加、用法・用量の変更） 2.~6.①② 平成 30 年 8 月 21 日（用法・用量の変更） 7.①② 平成 30 年 8 月 21 日（効能・効果の追加）※8 ③ 平成 30 年 9 月 21 日（剤形の追加） 8.9.①②③ 令和 2 年 2 月 21 日（効能・効果の追加）※9 ④ 令和 2 年 8 月 28 日（剤形の追加） 1.~9.①~③ 令和 2 年 9 月 25 日（用法・用量の変更） 1.~9.④ 令和 2 年 11 月 6 日（用法・用量の変更） 2.①~④ 令和 2 年 11 月 27 日（用法・用量の変更） 7.①~④ 令和 3 年 5 月 27 日（効能・効果の追加、用法・用量の追加） 3.①~④ 令和 3 年 8 月 25 日（用法・用量の変更） 4.①~④ 令和 3 年 9 月 27 日（小児の用法・用量の追加） 6. 10.①~④ 令和 3 年 11 月 25 日（効能・効果の追加、用法・用量の追加） 11.①~④ 令和 3 年 12 月 24 日（効能・効果の追加） 12.①~④ 令和 4 年 3 月 28 日（効能・効果の追加） 9. ①~④ 令和 4 年 5 月 26 日（効能・効果の追加及び用法・用量の変更） 13.①~④ 令和 5 年 3 月 27 日（効能・効果の追加）

	14.①～④ 令和5年11月24日（効能・効果の追加） 15.①～④ 令和6年2月9日（効能・効果の追加）
再 審 査 期 間	1.①② 10年 2.①② 5年10カ月（平成27年12月17日～令和3年10月16日） 3.①② 2.の残余期間（平成28年8月26日～令和3年10月16日） 4.①② 10年 5.①② 2.の残余期間（平成29年3月24日～令和3年10月16日） 6.①② 2.の残余期間（平成29年9月22日～令和3年10月16日） 7.①② 10年 ③ 各効能・効果の残余期間 8.9.①～③ 2.の残余期間（令和2年2月21日～令和3年10月16日） ④ 各効能・効果の残余期間 4.①～④ 6年1日（小児の用法・用量）（令和3年9月27日～令和9年9月27日） 10.①～④ なし 11.①～④ 10年 12.①～④ なし 13.①～④ なし 14.①～④ 10年 15.①～④ 10年
承認条件※10	<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。※11</u> <u><悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫></u> <u>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。※12</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、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回2 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。」であった。 ※3 承認事項一部変更承認時の用法・用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」であった。 ※4 承認事項一部変更承認時の用法・用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」であった。 ※5 承認事項一部変更承認時の用法・用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」であった。 ※6 承認事項一部変更承認時の用法・用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」であった。 ※7 承認事項一部変更承認時の効能・効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」で、用法・用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」であった。 ※8 承認事項一部変更承認時の効能・効果は「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」で、用法・用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。」であった。 ※9 承認事項一部変更承認時の用法・用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240 mgを2週間間隔で点滴静注する。」であった。また、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根治切除不能な進行・再発の食道癌」であった。 ※10 再審査申請時点の承認条件及び今回の再審査対象を記載している。 ※11 承認事項一部変更承認時（平成27年12月17日）に承認条件「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付された。 ※12 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、根治切除不能な悪性黒色腫及び成人を対象とした再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の承認時に付された承認条件「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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生

	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、承認条件を満たしたものと判断されている（それぞれ、令和2年11月20日付け、令和3年2月12日付け、令和3年2月12日付け、令和3年9月7日付け及び令和5年2月28日付け事務連絡）。
--	--

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、カテゴリー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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、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。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 240 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、再審査期間中における安全性検討事項の変更の経緯については別添 2 に示す。

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
・<u>間質性肺疾患</u> ・<u>重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症</u> ・<u>大腸炎、小腸炎、重度の下痢</u> ・<u>1 型糖尿病</u> ・<u>劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎</u> ・<u>内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）</u> ・<u>神経障害</u> ・<u>腎障害</u> ・<u>脳炎、髄膜炎、脊髄炎^(注)</u> ・<u>重度の皮膚障害</u> ・<u>静脈血栓塞栓症</u> ・<u>Infusion reaction</u> ・<u>重篤な血液障害</u> ・<u>血球貪食症候群</u> ・<u>結核</u> ・<u>膵炎</u> ・<u>重度の胃炎</u> ・<u>ぶどう膜炎</u> ・<u>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</u>	・<u>過度の免疫反応</u> ・<u>胎児毒性</u> ・<u>心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）</u> ・<u>赤芽球瘍</u> ・<u>腫瘍出血</u> ・<u>瘻孔</u> ・本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加〔造血器腫瘍〕	該当なし
有効性に関する検討事項		
・根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象とした使用実態下における本剤の有効性		

下線部：今回の再審査対象

(注) 脊髄炎については、再審査期間終了から再審査申請時までの期間に、重要な特定されたリスクとして新たに設定されている。

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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） ・再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） ・再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） ・がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査 ・根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象としたイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「IPI」）との併用による特定使用成績調査 ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査 ・がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査 ・小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） ・原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌）患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・フルオロピリミジン系薬剤及び	・根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査） ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） ・根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） ・再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） ・再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査） ・がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査 ・根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍のうち有棘細胞癌以外の病理組織型の患者を対象とした特定使用成績調査 ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌）患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド単剤療法版・併用療法版）の作成・提供（単剤療法版：悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、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、食道癌、原発不明癌、上皮系皮膚悪性腫瘍、併用療法版：悪性黒色腫、腎細胞癌、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、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫、胃癌） ・患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成・提供 ・劇症1型糖尿病に関する適正使用のお願いの作成・提供 ・適正使用のお願い（オプジーボの適正使用について）の作成・提供

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
プラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 ・フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験(2) ・標準治療に不応又は不耐の食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験		

下線部：今回の再審査対象

*：患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施した製造販売後臨床試験については、通知に基づき医薬品リスク管理計画書から削除したため、本表には記載していない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査	
目的	根治切除不能な悪性黒色腫の患者に対し、本剤の製造販売後における副作用（有害事象）、特に医薬品リスク管理計画書に重要な特定されたリスクとして記載している事象の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行うことを目的とする。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球瘡
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式による全例調査方式
対象患者	根治切除不能な悪性黒色腫の患者
実施期間	平成 26 年 7 月～令和 3 年 9 月
目標症例数	1,700 症例
観察期間	本剤使用開始から 12 カ月間とする。ただし、12 カ月に満たない時点で本剤の使用を終了・中止した患者については、本剤使用患者の転帰を観察期間終了時（本剤使用開始 12 カ月後）まで可能な限り追跡する。
実施施設数	343 施設
収集症例数	2,013 症例
安全性解析対象症例数	2,009 症例
有効性解析対象症例数	1,986 症例
備考	重点調査項目： 間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）

表 4 特定使用成績調査の概要

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査	
目的	根治切除不能な悪性黒色腫の患者に対し、本剤及び IPI を併用した場合の製造販売後における副作用（有害事象）、主に「大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」の発現状況を把握し、発現時の対処法（本剤若しくは IPI の投与の中止及び休薬又は薬物治療等）の検討と、本剤の固定用量と IPI を併用した場合の安全性情報の収集を目的とする。
安全性検討事項	大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔、肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	根治切除不能な悪性黒色腫を有し、本剤及び IPI による併用療法を新たに開始する患者
実施期間	平成 30 年 9 月～令和 3 年 4 月
目標症例数	100 症例
観察期間	本併用療法開始から 13 週間とする。ただし、13 週に満たない時点で本併用療法を終了・中止した患者の場合でも、患者転帰及び有害事象を可能な限り観察期間終了時（本併用療法開始 13 週後）まで報告する。
実施施設数	38 施設
収集症例数	181 症例
安全性解析対象症例数	173 症例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5～表 8 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 「医療従事者向け資材の作成・提供」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド単剤療法版・併用療法版）の作成・提供	
目的	本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、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（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、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、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球病、本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍]、腫瘍出血、瘻孔
具体的な方法	企業及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）ホームページに掲載する。納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。
実施期間	本剤の販売開始（平成 26 年 9 月 2 日）以降、実施中。
備考	

表 6 「患者向け資材の作成・提供」の概要

患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成・提供	
目的	本剤の安全性に関する包括的な情報、副作用の注意喚起及び早期検出のための情報等を提供する。
安全性検討事項	間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、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（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、髄膜炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、重度

	の胃炎、ぶどう膜炎、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）
具体的な方法	企業及び機構ホームページに掲載する。納入時に MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。
実施期間	本剤の販売開始（平成 26 年 9 月 2 日）以降、実施中。
備考	

表 7 「劇症 1 型糖尿病に関する適正使用のお願いの作成・提供」の概要

劇症 1 型糖尿病に関する適正使用のお願いの作成・提供	
目的	劇症 1 型糖尿病に対し、更なる注意喚起を徹底するため。
安全性検討事項	1 型糖尿病
具体的な方法	企業及び機構ホームページに掲載する。MR が提供・説明を実施する。PMDA メディナビにて周知する。
実施期間	平成 28 年 1 月 28 日～平成 28 年 2 月 2 日
備考	

表 8 「適正使用のお願い（オプジーボの適正使用について）の作成・提供」の概要

適正使用のお願い（オプジーボの適正使用について）の作成・提供	
目的	本剤の効能・効果及び用法・用量の範囲内での使用を注意喚起するため。
安全性検討事項	—
具体的な方法	企業及び機構ホームページに掲載する。MR が提供・説明を実施する。
実施期間	平成 28 年 7 月 19 日～平成 28 年 7 月 29 日
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

使用成績調査において、安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的风险に関連する副作用等について、使用成績調査及び特定使用成績調査における発現状況は、それぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。製造販売後において、副作用発現傾向に新たな懸念は認められていないことから、現時点で追加の安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

表 9 使用成績調査における副作用・感染症発現状況（注）

安全性解析対象症例数	2,009	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
間質性肺疾患	86（4.3）	15（0.7）
重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症	14（0.7）	4（0.2）
大腸炎・重度の下痢	59（2.9）	69（3.4）
1 型糖尿病	18（0.9）	1（0.0）
肝機能障害	95（4.7）	319（15.9）
甲状腺機能障害	78（3.9）	422（21.0）
神経障害	4（0.2）	6（0.3）
腎障害	15（0.7）	7（0.3）
副腎障害	22（1.1）	2（0.1）
脳炎	1（0.0）	0
重度の皮膚障害	16（0.8）	3（0.1）
静脈血栓塞栓症	4（0.2）	1（0.0）
Infusion reaction	13（0.6）	110（5.5）

免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)	3 (0.1)	0
重要な潜在的リスク	—	—
心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)	11 (0.5)	6 (0.3)

MedDRA/J version (23.0)

(注)：本調査で重点調査項目として設定した事項を集計対象とした。リスクの定義については別添3を参照。

表 10 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況 (注)

安全性解析対象症例数	173	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—
大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔	24 (13.9)	10 (5.8)
肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	37 (21.4)	28 (16.2)
重要な潜在的リスク	—	—
該当なし		

MedDRA/J version (24.0)

(注)：リスクの定義については別添4を参照。

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、単剤療法及び併用療法別に、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、それぞれ 1,347 例 1,825 件及び 696 例 1,150 件、予測できない重篤な副作用は 572 例 818 件及び 281 例 433 件、予測できない非重篤な副作用は 300 例 350 件及び 83 例 121 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、単剤療法及び併用療法別に MedDRA 基本語別で総数 10 件以上収集された主な副作用は表 11 及び表 12 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、本剤以外の要因（原疾患、合併症、前治療等）が示唆されること、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「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表 11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（単剤療法）

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	810	1,168	572	818	300	350
感染症および寄生虫症	129	142	104	115	27	27
肺炎	21	21	21	21	0	0
敗血症	12	12	12	12	0	0
細菌性肺炎	10	10	10	10	0	0
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）	46	47	41	42	5	5
悪性新生物進行	11	11	11	11	0	0
血液およびリンパ系障害	43	45	39	40	5	5
播種性血管内凝固	14	14	14	14	0	0
免疫系障害	27	28	16	17	11	11
免疫介在性副作用	13	13	2	2	11	11
代謝および栄養障害	58	62	55	59	3	3
食欲減退	16	16	16	16	0	0
神経系障害	73	85	56	64	21	21

脳出血	10	10	10	10	0	0
筋骨格系および結合組織障害	66	77	57	67	10	10
関節痛	10	10	10	10	0	0
多発性関節炎	11	11	11	11	0	0
リウマチ性多発筋痛	11	11	11	11	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	91	98	55	61	36	37
死亡	35	35	35	35	0	0
倦怠感	11	11	11	11	0	0
臨床検査	89	107	33	36	57	71
血小板数減少	15	15	15	15	0	0

MedDRA/J version (27.0)

表 12 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（併用療法）

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	327	554	281	433	83	121
血液およびリンパ系障害	30	35	30	34	1	1
播種性血管内凝固	11	11	11	11	0	0
代謝および栄養障害	42	46	38	41	4	5
食欲減退	16	16	16	16	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	46	50	42	45	5	5
死亡	23	23	23	23	0	0
倦怠感	14	14	14	14	0	0

MedDRA/J version (27.0)

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。

5.1. 使用成績調査

安全性解析対象症例 2,009 例のうち、効能・効果外 23 例（XXXXXXXXXX）を除いた 1,986 例を有効性解析対象症例とした。

本剤投与前後の腫瘍縮小効果について、主治医判定に基づき「著効、有効、不変、悪化、判定不能」の 5 区分で評価を行った。最終評価時までの最良時の抗腫瘍効果は、「著効」7.0%（139/1,986 例）、「有効」16.6%（329/1,986 例）、「不変」22.4%（444/1,986 例）、「悪化」46.2%（918/1,986 例）、「判定不能」7.9%（156/1,986 例）であり、奏効率（「著効」＋「有効」の割合）は 23.6%（468/1,986 例）であった。

承認時までの試験とは、患者背景や評価方法等が異なるため厳密な比較には限界があるが、国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験（合算）における RECIST¹⁾に基づく奏効率（「完全奏効」＋「部分奏効」の割合）は、36.3%（141/388 例）であり、本調査の奏効率は承認時までの試験の奏効率と比較して低かった。本調査においては、承認時までの試験で対象外であった Performance Status が 2～4 の症例が 13.3%（264/1,986 例）、脳転移を有する患者が 11.2%（223/1,986 例）含まれていることなど、患者背景が異なることが奏効率に影響を及ぼしたものと考えられ、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。

¹⁾ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形癌の治療効果判定基準

6. 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。

再審査期間中に機構報告した外国の措置報告は 25 件、研究報告は 5 件あった。それらの概要を表 13 に示す。措置報告⑧等を踏まえ、脊髄炎の発現リスクについて注意喚起することが適当と判断し添付文書に追記することとした（再審査期間終了後の令和 6 年 7 月に添付文書改訂）。その他については、いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要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	① 企業中核データシート（以下、「CCDS」）及び米国添付文書（以下、「USPI」）に中毒性表皮壊死融解症及び脳炎が追記されたとの改訂情報（平成 27 年 7 月） ② オーストラリアにおいて <i>EGFR</i> 又は <i>ALK</i> ゲノム異常の患者に対する本剤の使用、IPI 併用時のインフルエンザワクチン接種等に関する Dear healthcare professional letter が発出されたとの情報（2 件） ③ 米国において、臨床試験に関する Dear investigator letter（以下、「DIL」）が発出されたとの情報（8 件） ④ 休薬・中止基準の改訂や重篤な免疫関連性有害事象が発生する可能性の追記等の USPI の改訂情報（4 件） ⑤ 米国において、臨床試験に関する DIL が発出及び Partial Clinical Hold が通知されたとの情報（2 件） ⑥ CCDS に心筋炎が追記されたとの改訂情報（令和元年 8 月） ⑦ 米国において、上述（⑤）の Partial Clinical Hold が解除されたとの情報（令和元年 12 月） ⑧ 欧州製品概要に心筋炎、脊髄炎が追記されたとの情報（2 件） ⑨ カナダ製品モノグラフに自己免疫性溶血性貧血が追記されたとの情報（令和 3 年 6 月） ⑩ オーストラリア添付文書に自己免疫性溶血性貧血が追記されたとの情報（令和 5 年 11 月） ⑪ 英国医薬品医療製品規制庁が特定バッチの使用中止及び回収に関する通知を発出したとの情報（令和 6 年 4 月） ⑫ 米国国立がん研究所における治験中止情報（令和 6 年 4 月）
研究報告	① ONO-4578 と本剤を併用した非臨床試験（カニクイザル）における ████████ に関する研究報告（平成 29 年 3 月） ② FDA Adverse Event Reporting System（FAERS）に登録された有害事象における本剤の移植片対宿主病発現に関する研究報告（平成 29 年 11 月） ③ 本剤を投与した非小細胞肺癌患者における死亡の要因解析によるリスク因子に関する研究報告（平成 30 年 4 月） ④ VigiBase*を用いた、免疫チェックポイント阻害剤使用例で筋炎を発現した症例における死亡に関する研究報告（平成 30 年 11 月） ⑤ 免疫チェックポイント阻害剤による死亡を統合解析した研究報告（平成 30 年 11 月）
備考	*世界保健機関（WHO）のグローバルデータベース

7. 機構の評価

機構は、以上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。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効

果、用法・用量については、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。

以上

承認の用法・用量

用法・用量	
〈1.悪性黒色腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 80 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。	
〈2.切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、6.治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。	
〈3.根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。	
〈4.再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。 なお、体重 40 kg 以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注することもできる。	
〈5.再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、11.原発不明癌、14.悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、15.根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。	
〈7.切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。	
〈8.がん化学療法後に増悪した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〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。	
〈9.根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔、1回 360 mg を 3 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。	
〈10.食道癌における術後補助療法、12.尿路上皮癌における術後補助療法〉 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。	
〈13.非小細胞肺癌における術前補助療法〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。	

下線部：今回の再審査対象

(別添2)

安全性検討事項の変更の経緯

活動項目	変更の概要	変更年月
重要な特定されたリスク	重症筋無力症、筋炎、大腸炎及び重度の下痢を追記	平成 27 年 10 月
	1 型糖尿病、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害及び静脈血栓塞栓症を追記	平成 27 年 12 月
	心筋炎、横紋筋融解症及び免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）を追記	平成 28 年 12 月
	硬化性胆管炎を追記	平成 29 年 7 月
	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を追記	平成 29 年 9 月
	重度の皮膚障害に類天疱瘡を追記	平成 30 年 4 月
	免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）を重篤な血液障害に変更、重要な潜在的リスクの溶血性貧血を重篤な血液障害に統合、血球貪食症候群を追記	平成 31 年 3 月
	肝不全、肝炎、下垂体機能障害及び結核を追記	令和元年 6 月
	小腸炎を追記	令和元年 9 月
	甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害を内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）として統合、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）に糸球体腎炎を追記し腎障害に変更、膵炎を追記	令和 2 年 2 月
	劇症肝炎を追記	令和 2 年 11 月
	重篤な血液障害に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤、カルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ（遺伝子組換え）併用療法における発熱性好中球減少症に関する内容を追記	令和 3 年 7 月
	重度の胃炎を追記	令和 4 年 7 月
	ぶどう膜炎を追記	令和 4 年 11 月
	髄膜炎を追記	令和 5 年 7 月
重要な潜在的リスク	胚胎児毒性を追記	平成 27 年 12 月
	心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）を追記	平成 28 年 2 月
	溶血性貧血を追記	平成 28 年 12 月
	本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加〔造血器腫瘍〕を追記	平成 29 年 9 月
	赤芽球癆を追記	平成 31 年 3 月
	腫瘍出血及び瘻孔を追記	令和 2 年 2 月

リスクの定義 (使用成績調査)

リスクの名称	リスクの定義
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (SMQ 広域) PT: 肺障害
重症筋無力症・心筋炎・ 筋炎・横紋筋融解症	PT: 筋壊死、ミオパチー、中毒性ミオパチー、横紋筋融解症、壊死性筋炎、筋炎、筋炎様症候群、多発性筋炎、骨化性筋炎、限局性骨化性筋炎、重症筋無力症、筋無力症候群、重症筋無力症クリーゼ、好酸球性心筋炎、心筋炎、自己免疫性心筋炎、感染後心筋炎、ループス心筋炎、過敏性心筋症
大腸炎・重度の下痢	虚血性大腸炎 (SMQ 広域)、非感染性下痢 (SMQ 狭域) PT: 大腸潰瘍、直腸炎、自己免疫性大腸炎
1 型糖尿病	PT: 糖尿病性ケトアシドーシス、1 型糖尿病、劇症 1 型糖尿病
肝機能障害	肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (SMQ 広域)、肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (SMQ 広域)、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ 広域)、非感染性肝炎 (SMQ 広域)
甲状腺機能障害	甲状腺機能障害 (SMQ 広域)
神経障害	脱髄 (SMQ 狭域)、末梢性ニューロパチー (SMQ 狭域)
腎障害	急性腎不全 (SMQ 広域)
副腎障害	PT: 副腎皮質形成不全、副腎皮質壊死、副腎障害、副腎球状層異常、副腎機能不全、副腎髄質機能亢進、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、クッシング症候群、クッシング様症状、副腎機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、高アルドステロン症、低アルドステロン症、偽アルドステロン症、続発性副腎皮質機能不全、続発性アルドステロン症、副腎脳白質ジストロフィー、副腎性器症候群、副腎炎、グルココルチコイド欠乏症、ミネラルコルチコイド欠乏症、副腎アンドロゲン欠乏、副腎アンドロゲン過剰
脳炎	非感染性脳炎 (SMQ 狭域)
重度の皮膚障害	重症皮膚副作用 (SMQ 狭域) PT: 類天疱瘡、眼類天疱瘡
静脈血栓塞栓症	静脈の塞栓および血栓 (SMQ 広域)
Infusion reaction	アナフィラキシー反応 (SMQ 広域) PT: 過敏症、注入に伴う反応、サイトカイン放出症候群
免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)	PT: 免疫性血小板減少症
心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)	SOC: 心臓障害

SMQ: 標準検索式、SOC: 器官別大分類、PT: 基本語

リスクの定義 (特定使用成績調査)

リスクの名称	リスクの定義 (PT)
大腸炎・小腸炎・下痢・消化管穿孔	安全性検討事項の定義に該当する事象及び収集された事象から社内医学専門家が該当すると判断したもの^(※) 大腸炎、潰瘍性大腸炎、下痢、小腸炎、腸炎、排便回数増加、消化管穿孔、腸管穿孔、大腸潰瘍、大腸穿孔、直腸炎、潰瘍性直腸炎、小腸穿孔、びらん性大腸炎、自己免疫性大腸炎、血便排泄^(※)、免疫性腸炎^(※)、軟便^(※)、憩室穿孔^(※)、十二指腸炎^(※)
肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	安全性検討事項の定義に該当する事象 妊娠時の急性脂肪肝、急性肝不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アルコール性肝疾患、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、固定姿勢保持困難、自己免疫性肝炎、胆管結石、胆汁性肝硬変、胆道仙痛、胆管線維症、胆管瘻、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、パッドキアリ症候群、細胆管炎、胆管炎、急性胆管炎、硬化性胆管炎、胆嚢炎、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、胆石症、閉塞性胆石症、胆汁うっ滞、慢性肝炎、アルコール性肝硬変、肝性昏睡、アルコール性脂肪肝、胆嚢コレステリン沈着症、胆嚢障害、胆嚢瘻、胆嚢閉塞、胆嚢浮腫、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肉芽腫性肝疾患、肝動脈瘤、肝動脈血栓症、肝動脈血栓症、肝萎縮、肝硬変、肝嚢胞、肝性脳症、肝不全、肝線維症、肝機能異常、肝血腫、肝出血、肝梗塞、肝壊死、肝臓痛、脂肪肝、肝静脈血栓症、肝炎、急性肝炎、アルコール性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、慢性活動性肝炎、慢性持続性肝炎、劇症肝炎、新生児肝炎、中毒性肝炎、新生児肝細胞障害、肝細胞損傷、肝腫大、肝腎不全、肝腎症候群、肝脾腫大、新生児肝脾腫大、肝毒性、高ビリルビン血症、新生児高ビリルビン血症、過形成性胆嚢症、虚血性肝炎、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝外閉塞性黄疸、肝細胞性黄疸、肝障害、肝機能検査異常、肝圧痛、ルポイド肝硬変症、肝臓紫斑病、胆管穿孔、門脈周囲洞拡張症、門脈圧亢進症、門脈シャント、門脈炎、門脈血栓症、ライ症候群、静脈閉塞性肝疾患、ジープ症候群、胆血症、妊娠時胆汁うっ滞、肝細胞融解、胆嚢胆管炎、胆嚢ポリープ、新生児肝腫大、陶器様胆嚢、結節性再生性過形成、肝動脈狭窄、胆管狭窄、肝偏位、肝鉄症、門脈狭窄、肝静脈狭窄、胆汁過多、肝動脈閉塞、後天性肝内胆管拡張症、胆管嚢胞、肝硬結、肝性口臭、非アルコール性脂肪性肝炎、肝細胞泡沫細胞症候群、後天性胆管拡張症、肝嚢胞破裂、肝周囲不快感、胆管消失症候群、トランスアミナーゼ上昇、心臓性肝硬変、肝異形成、肝虚血、新生児胆汁うっ滞、胆道ジスキネジア、亜急性肝不全、水腫性胆嚢炎、肝腫瘍、胆管拡張、胆嚢摘出術後症候群、慢性肝不全、胆嚢粘液嚢胞、黄疸眼、肝臓脱、胆管虚血、胆管壊死、血性胆汁、門脈閉塞、肝静脈閉塞、胆汁性嚢胞、胆嚢壊死、血中アルカリホスファターゼ増加、肝酵素上昇、胆道障害、ビリルビン排泄障害、慢性胆管炎、肝病変、肝胆道系疾患、胆嚢腫大、特発性肝硬変、肝好酸球浸潤、肝石灰化、胆道気腫、肝分離、オッディ括約筋機能不全、混合型肝損傷、偽胆石症、レンメル症候群、肝損傷、門脈逆流、ファーター膨大部狭窄、ループス肝炎、出血性肝嚢胞、胆汁うっ滞性肝損傷、高トランスアミナーゼ血症、胆道ポリープ、肝サルコイドーシス、門脈周囲浮腫、脱落胆石、スタウファー症候群、肝静脈拡張、急性黄色肝萎縮、胆道鋳造物症候群、アレルギー性肝炎、糖尿病性肝障害、胆汁分泌不全、胆汁性嚢胞破裂、薬物性肝障害、胆嚢静脈瘤、石灰乳胆汁症候群、肝内門脈肝静脈瘻、門脈拡張、門脈海綿状変化、胆嚢軸捻転、肝血管血栓症、門脈線維症、肝アミロイドーシス、門脈域の炎症、特発性肝内門脈体循環静脈シャント、肝肥大、脂肪性肝炎、偽性肝硬変、脂肪肝-線維症、非硬変性門脈圧亢進症、慢性肝不全の急性増悪、門脈脾静脈腸間膜静脈血栓症、肝機能検査値上昇、胆汁性消化不良、胆嚢線維症、肝静脈塞栓症、免疫性肝炎、肝リンパ球浸潤、肝胆道系嚢胞、胆管気管支瘻、原発性胆汁性胆管炎、肝ヘルニア、同種免疫性肝炎、鉄沈着再生肝結節、後天性肝脳変性症、胆嚢機能亢進、胆嚢機能低下、胆嚢破裂、悪性胆管閉塞、門脈塞栓症、出血性胆嚢炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、肝硬度増加、心肝症候群、肝被膜下血腫、免疫介在性胆管炎、免疫介在性肝障害、自己免疫性胆管炎、肝血流障害、アルパース病、虚血性胆嚢炎、うっ血性肝障害、肝陰影、胆道閉塞、胆嚢憩室、ファーター膨大部硬化症、胆嚢腫瘍、肝低灌流、免疫性胆汁うっ滞、フラッド症候群

PT：基本語