

再審査報告書

令和 5 年 12 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① サーティカン錠 0.25 mg ② サーティカン錠 0.5 mg ③ サーティカン錠 0.75 mg
有 効 成 分 名	エベロリムス
申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<u>下記の臓器移植における拒絶反応の抑制</u> 心移植、腎移植、 <u>肝移植</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 心移植の場合 通常、成人にはエベロリムスとして 1.5 mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、開始用量は 1 日量として 3 mg までを用いることができる。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。 2. 腎移植の場合 通常、成人にはエベロリムスとして 1.5 mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。 3. 肝移植の場合 <u>通常、成人にはエベロリムスとして 2.0 mg を、1 日 2 回に分けて経口投与する。患者の状態やトラフ濃度によって適宜増減する。なお、原則、エベロリムスの投与開始は移植後 4 週以降とする。</u>
承 認 年 月 日	1. 平成19年1月26日 2. 平成23年12月22日 3. <u>平成 30 年 2 月 23 日</u>
再 審 査 期 間	1. 10年（平成19年1月26日～平成29年1月25日） 2. 1.の残余期間（平成23年12月22日～平成29年1月25日） 3. <u>4 年（平成 30 年 2 月 23 日～令和 4 年 2 月 22 日）</u>
承 認 条 件	<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>
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、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、承認条件の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及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は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

サーティカン錠 0.25 mg、同錠 0.5 mg 及び同錠 0.75 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書について、再審査申請時点における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を表 1 に示す。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

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"> ・腎機能障害 ・創傷治癒不良 ・脂質代謝異常 ・糖尿病 ・血栓性微小血管症 (TMA) ・間質性肺疾患 ・感染症 ・肺塞栓症、深部静脈血栓症 ・CYP3A4 及びP-gp に関する薬物相互作用 ・移植腎血栓症 (腎移植) ・心嚢液貯留 ・血球減少 (汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少) 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍 ・男性性腺機能低下 ・進行性多巣性白質脳症 ・BKウイルス腎症 ・肺胞蛋白症 ・急性呼吸窮迫症候群 ・肝動脈血栓症 (肝移植) 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験 (CRAD001H2307E1) ・特定使用成績調査 (CRAD001H1401) 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし

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 に示す特定使用成績調査及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査 (CRAD001H1401) の概要

サーティカン錠 特定使用成績調査 (肝移植患者、CRAD001H1401)	
目的	肝移植患者に対して、本剤を52週投与したときの本剤の効能・効果における使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を収集・評価する。
安全性検討事項	腎機能障害、尿蛋白、創傷治癒不良、脂質代謝異常、糖尿病、血栓性微小血管症 (TMA)、間質性肺疾患、感染症、肺塞栓症、深部静脈血栓症、CYP3A4 及び P-糖蛋白 (P-gp) に関する薬物相互作用、血球減少 (汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少)、悪性腫瘍、男性性腺機能低下、進行性多巣性白質脳症、BK ウイルス腎症、肺胞蛋白症、急性呼吸窮迫症候群、肝動脈血栓症、浮腫 (末梢性浮腫を含む)、血管浮腫、催奇形性
有効性に関する検討事項	有効性の評価項目は本剤投与開始から投与終了日までの以下の評価項目とした。 <ul style="list-style-type: none"> ・移植肝の急性拒絶反応の発現割合 ・移植肝廃絶の発現割合 ・死亡率

調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用した肝移植患者を対象
実施期間	平成30年4月～令和3年9月
目標症例数	120例
観察期間	本剤投与開始日を1日目として、365日目（52週後）までを観察期間とした。 ただし、観察期間満了前に本剤の投与を中止・終了した場合は、本剤投与終了日を0日目として30日目までを観察期間とした。
実施施設数	13施設
収集症例数	124例
安全性解析対象症例数	124例
有効性解析対象症例数	124例
備考	

表4 製造販売後臨床試験（CRAD001H2307E1）の概要

生体肝移植患者を対象に、エベロリムス（血液中濃度に基づいて投与量を調節する）と減量タクロリムスとの併用療法の有効性及び安全性を、標準量タクロリムスを対照に比較評価する、24カ月間、非盲検、ランダム化、比較対照試験（CRAD001H2307試験）の日本人を対象にした継続投与試験*	
目的	本継続投与試験の目的は、CRAD001H2307試験を完了した日本人生体肝移植患者を対象に、エベロリムス（血液中濃度に基づいて投与量を調節する）と減量タクロリムスを36カ月間併用投与したときの長期の有効性及び安全性を、標準量タクロリムスを対照として比較評価することである。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・感染症を含む有害事象及び重篤な有害事象及び重篤な感染症の発現率 ・副作用及びその他の注目すべき有害事象の発現率
有効性に関する検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・効果不十分の複合評価項目を構成する各事象の発現率 ・移植肝廃絶又は死亡からなる複合評価項目の発現率 ・生検で確認された急性拒絶反応、治療を要した急性拒絶反応及び急性拒絶反応の発現率
試験デザイン	多施設共同、非盲検、ランダム化、比較対象試験（CRAD001H2307試験）の継続投与試験
対象患者	治験対象集団は、生体ドナーから初回の同所性同種肝移植を受け、CRAD001H2307試験の24カ月間の治療を完了した20歳以上の男女の日本人患者
実施期間	平成30年2月（承認日）～平成30年4月
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・減量タクロリムスと併用したエベロリムス群（Group1）：エベロリムス＋減量タクロリムス＋ステロイド ・標準量タクロリムス群（Group2）：標準量タクロリムス＋ステロイド ・エベロリムス：1日2回経口投与、12時間間隔でタクロリムスと同時に服薬する。血液中トラフ濃度が3～8 ng/mLの範囲内に維持されるように用量を調整する。 ・タクロリムス：1日2回経口投与、血液中トラフ濃度（Group1：3-5 ng/mL、Group2：6-10 ng/mL）に基づいて用量を調整する。
観察期間	<ul style="list-style-type: none"> ・Group2のすべての被験者では12カ月（移植36カ月後のEOSまで）。 ・Group1の被験者では治験期間が被験者により異なり、最長で約36カ月（移植後約60カ月後まで）。減量タクロリムスと併用したエベロリムス群（Group1）の治験治療は、肝移植の適応症に対してエベロリムスが本邦で承認され、市販薬に切り替えた時点まで。
予定症例数	18例
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性評価項目：有害事象、感染症、重篤な有害事象、腎機能、臨床検査値、バイタルサイン ・有効性評価項目：急性拒絶反応、移植肝廃絶及び死亡からなる複合評価項目
投与症例数	<ul style="list-style-type: none"> ・日本人症例18例（エベロリムス＋減量タクロリムス群13例、標準量タクロリムス群5例） ・製造販売後臨床試験に移行した症例14例（エベロリムス＋減量タクロリムス群12例、標準量タクロリムス群2例）
安全性解析対象症例数	18例
有効性解析対象症例数	18例
備考	*本試験は治験（CRAD001H2307試験）から、承認日以降は製造販売後臨床試験として継続実施した試験である。CRAD001H2307試験を完了した28例のうち18例（エベロリムス＋減量タクロリムス群13例、標準量タクロリムス群5例）はCRAD001H2307E1試験に移行し、H2307試験で割り付けられた治験薬を継続投与した。標準タクロリムス群は12カ月（移植36カ月後のend of Study）まで、エベロリムス＋減量タクロリムス群は本剤の製造販売承認後市販薬に切り替わるまで、最長で約36カ月（移植後約60カ月後）まで継続投与した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

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

特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の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リスクの発現状況は表5のとおりであった。これらのリスクについては、添付文書にて記載し、注意喚起済みであり、再審査期間中に発現傾向に著しい変化は認められなかったことから、追加の安全対策は不要と考えた。なお、重要な特定されたリスクである心嚢液貯留に関して、製造販売後調査等では安全性検討事項として設定しなかったが、心嚢液貯留に関する副作用の発現はなく、再審査期間中に本剤を投与した肝移植患者には心嚢液貯留の副作用の発現は認められなかった。

表5 特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験における副作用・感染症発現状況

項目	特定使用成績調査 (CRAD001H1401)		製造販売後臨床試験 (CRAD001H2307E1)			
			Group1 減量タクロリムスと 併用した本剤群		Group2 標準量タクロリムス群	
安全性解析対象症例数	124		11		2	
安全性検討事項*	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	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*						
腎機能障害	1 (0.8)	9 (7.3)	0	0	0	0
創傷治癒不良	1 (0.8)	0	0	0	0	0
脂質代謝異常	0	4 (3.2)	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0
血栓性微小血管症 (TMA)	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.8)	0	0	0	0	0
感染症	3 (2.4)	2 (1.6)	1 (9.1)	0	0	0
肺塞栓症、深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
薬物相互作用 (CYP3A4及びP-gpに関するもの)	0	0	0	0	0	0
血球減少 (汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、好中球減少)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
重要な潜在的リスク*						
悪性腫瘍	0	0	1 (9.1)	0	0	0
男性性腺機能低下	0	0	0	0	0	0
進行性多巣性白質脳症	0	0	0	0	0	0
BKウイルス腎症	0	0	0	0	0	0
肺胞蛋白症	0	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	0
肝動脈血栓症 (肝移植)	0	0	0	0	0	0

*安全性検討事項の各リスクの定義は別添参照。

MedDRA/J version 24.1

特定使用成績調査 (CRAD001H1401) における副作用発現割合は37.1% (46/124例) であり、新

規患者¹⁾及び維持期患者²⁾での副作用発現割合は、それぞれ34.3% (12/35例) 及び38.2% (34/89例)と同程度であった。2例以上に認められた副作用は、口内炎16.1% (20/124例)、蛋白尿5.6% (7/124例)、高コレステロール血症及び薬物濃度増加が各2.4% (3/124例)、高脂血症、肝機能異常及び尿中蛋白陽性が各1.6% (2/124例)であった。本調査の副作用発現割合は、承認時までの臨床試験〔国際共同第Ⅲ相試験 (CRAD001H2307試験)〕の副作用発現割合57.0% (81/142例)〔日本人症例の副作用発現割合：80.0% (12/15例)〕を上回らず、副作用の種類も同様であった。

製造販売後臨床試験 (CRAD001H2307E1)³⁾における有害事象の発現割合は、Group1 (エベロリムス+減量タクロリムス群) 100% (13/13例)、Group2 (標準量タクロリムス群) 80.0% (4/5例)であった。主な有害事象 (発現割合15.0%以上) は、Group1では、鼻咽頭炎 30.8% (4/13例)、便秘15.4% (2/13例)、発熱及び処置による疼痛各23.1% (3/13例)、Group2では、鼻咽頭炎60.0% (3/5例)、便秘、小腸炎、発熱、蜂巣炎、創合併症及びヘルペス後神経痛各20.0% (1/5例)に発現した。重篤な有害事象は、Group1で38.5% (5/13例)に発現した。重篤な有害事象のうち、本剤との因果関係が否定されなかった副作用は心不全1例で、当該事象により本剤の投与が中止された。死亡は、Group1で1例に発現し、死因は胸水 (薬剤と因果関係あり) 及び呼吸不全 (薬剤と因果関係なし)であった。移植後24カ月目以降の期間で新たな安全性に関する知見は得られなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した副作用は、未知⁴⁾・重篤 21例 26件、既知⁵⁾・重篤 28例 31件、未知・非重篤 29例 33件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 47例 59件であり、主な副作用⁶⁾の発現状況は表6のとおりであった。いずれの副作用に関しても、情報不足により評価が困難な症例の報告、合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、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6 「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	47	59	21	26	29	33
代謝および栄養障害	5	6	2	2	4	4
低アルブミン血症	3	3	1	1	2	2
眼障害	2	3	0	0	2	3
霧視	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	12	12	7	7	5	5
腹水	3	3	3	3	0	0

¹⁾ 移植日から本剤投与開始までの経過期間が12週以下

²⁾ 移植日から本剤投与開始までの経過期間が12週超

³⁾ 製造販売後承認日以降から CRAD001H2307E1 試験終了時までの期間に限定した集計は実施していない。このため、CRAD001H2307E1 試験の安全性及び有効性結果は、製造販売後臨床試験移行前のデータも含む CRAD001H2307E1 試験全体の結果として示した。

⁴⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁵⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁶⁾ 総数あるいは重篤な副作用の発現件数が2件以上の事象を表にまとめた。

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	47	59	21	26	29	33
肝胆道系障害	6	8	4	6	2	2
胆石症	2	2	1	1	1	1
脂肪肝	2	2	1	1	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	2	2	2	2
倦怠感	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version 24.1

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 特定使用成績調査 (CRAD001H1401)

有効性に関する検討事項は、移植肝の急性拒絶反応の発現割合、移植肝廃絶の発現割合、死亡の発現割合とした。本調査の有効性評価項目は、本剤投与開始から投与終了日までに各評価項目が発現した症例数及び症例割合を算出した。

本調査の有効性の結果は表7のとおりであった。移植肝廃絶の発現症例はなく、急性拒絶反応の発現割合は、移植後12週以内に本剤の投与開始した新規患者では11.4%、移植後12週を超えてから本剤を投与した維持期患者では5.6%であり、維持期患者に比べて新規患者で発現割合が高かった。2例の死亡があったが、いずれも維持期患者での発現であり、原疾患（肝癌及び膵癌各1例）の増悪と報告された症例であった。

一般的に急性拒絶反応は、移植後早期に発現するものであり維持期患者に比べて新規患者での発現割合が高い。本調査の新規患者の急性拒絶反応の発現割合（全体7.3%）は、日本人が参加した国際共同第Ⅲ相試験（CRAD001H2307試験）での移植後12カ月までの急性拒絶反応の割合6.3%（9/142例）と比較すると、同程度であり、有効性に特段の懸念はないと考えた。

表7 有効性評価項目の発現症例数及び発現割合

有効性評価項目	全体 (124例)	移植～投与開始：12週以下 (35例)	移植～投与開始：12週超 (89例)
	発現例数 (発現割合%)	発現例数 (発現割合%)	発現例数 (発現割合%)
急性拒絶反応	9 (7.3)	4 (11.4)	5 (5.6)
移植肝廃絶	0	0	0
死亡	2 (1.6)	0	2 (2.2)

5.2 製造販売後臨床試験 (CRAD001H2307E1) ⁷⁾

有効性は、移植後24カ月目から36カ月目までの効果不十分（移植肝の急性拒絶反応及び移植肝廃絶、死亡）の発現割合を評価項目とした。

本試験の結果は、表8のとおりであった。Group1における1例の効果不十分は、急性拒絶反応及び死亡であったが、いずれの事象も本剤投与中止後に発現した症例であった。また、Group1で移植後36カ月目以降に効果不十分に該当する事象は発現しなかった。なお、先行するCRAD001H2307

⁷⁾ 製造販売後承認日以降から CRAD001H2307E1 試験終了時までの期間に限定した集計は実施していない。このため、CRAD001H2307E1 試験の安全性及び有効性結果は、製造販売臨床試験移行前のデータも含む CRAD001H2307E1 試験全体の結果として示した。

試験及びCRAD001H2307E1試験データを併合した日本人肝移植患者（28例）における移植後36カ月までの効果不十分の発現割合（Kaplan-Mayer推定値）は、Group1：14.4%（2/16例）、Group2：9.1%（1/12例）であり、両群間に差は認められなかった。

表8 有効性の評価項目の発現症例数及び発現割合

有効性評価項目	Group1 エベロリムス+減量タクロリムス群（13例）	Group2 標準量タクロリムス群（5例）
	発現例数（発現割合%）	発現例数（発現割合%）
急性拒絶反応	1（7.7）	0
移植肝廃絶	0	0
死亡	1（7.7）	0

6. 措置報告及び研究報告

本剤の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等の配布、回収、出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

再審査期間中において、外国の措置報告は2件、研究報告はなかった（表9）。

情報入手時点で添付文書改訂や製品回収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9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国の添付文書において、創傷治癒不良に関する記載を改訂した報告（令和2年3月） ② 重篤な放射線反応に関して、企業中核データシートを改訂した報告（令和2年8月）
研究報告	該当なし
備考	

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、本剤の承認条件の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及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施されたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA/Jの器官別大分類をSOC、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。)
腎機能障害、蛋白尿	PT：アルブミン尿、尿中アルブミン陽性、無尿、高窒素血症、血中クレアチニン異常、血中クレアチニン増加、血中尿素異常、血中尿素増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、糸球体濾過率異常、糸球体濾過率減少、血液透析、中毒性ネフロパシー、ネフローゼ症候群、乏尿、腹膜透析、蛋白尿、腎不全、新生児腎不全、腎尿素クリアランス減少、新生児腎障害、新生児無尿、血液濾過、尿中蛋白陽性、尿中蛋白/クレアチニン比増加、尿中蛋白/クレアチニン比異常、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中アルブミン/クレアチニン比異常、術後腎不全、尿量減少、透析、腎機能検査異常、腎機能障害、高クレアチニン血症、慢性移植腎症、慢性腎臓病、持続的血液透析濾過、腎クレアチニン・クリアランス異常、急性腎障害、末期腎疾患、低ナトリウム尿症
創傷治癒不良	PT：心タンポナーデ、創傷培養陽性、吻合不全、大腿ヘルニア修復、血胸、ヘルニア、治癒不良、埋没組織壊死、嵌頓ヘルニア、嵌頓ヘルニア修復、瘻痕ヘルニア、壊疽性瘻痕ヘルニア、瘻痕ヘルニア修復、閉塞性瘻痕ヘルニア、単径部ヘルニア修復、リンパ管拡張症、腸管リンパ管拡張症、リンパ管炎、リンパ浮腫、心嚢ドレナージ、心嚢液貯留、心膜切除、心嚢内出血、心膜炎、胸水、胸膜切除、胸膜癒着術、術後縫合による膿瘍、術後創感染、処置部位反応、創傷治癒の促進、腎血腫、腎出血、漿液腫、シャント閉塞、胸骨鋼線結紮固定、縫合糸膿瘍、絞扼性ヘルニア、絞扼性ヘルニア修復、臍ヘルニア修復、尿管修復、術後尿道狭窄、創離開、創傷感染、縫合部離開、胸水症、創部分泌、リンパ嚢腫、心膜線維症、心膜気腫、ヘルニア痛、切開部位膿瘍、膀胱尿道吻合部狭窄、心膜摩擦音、尿貯留腫、創部ドレナージ、吻合部漏出、臍周囲液貯留、リンパ漏、処置後出血、切開部位出血、術後膿瘍、乳び胸、吻合部狭窄、創傷出血、切開排膿、処置後蜂巣炎、腹部絞扼性ヘルニア、創腐敗、胸骨胸水除去、創合併症、創壊死、胸腔ドレナージ、術後イレウス、創部内臓脱出、処置後不快感、創部炎症、出血、心膜切開、吻合部出血、内臓ヘルニア、処置後胆汁漏出、処置後尿漏出、心膜石灰化、創傷閉鎖、処置後分泌物、シャント感染、膿創、創部膿瘍、切開部位痛、処置後合併症、吻合合併症、切開部位合併症、シャント狭窄、シャント血栓症、縫合関連合併症、胆汁性嚢胞、腎周囲液貯留、リンパうっ滞、切開部位血腫、感染性リンパ嚢腫、胸膜心膜炎、切開部位そう痒感、ブドウ球菌性創感染、シェードモナス性創感染、腎リンパ嚢腫、腹部ヘルニア修復、壊疽性腹部ヘルニア、閉塞を伴う腹部ヘルニア、術後癒着、腹部ヘルニア、動脈出血、壊疽性ヘルニア、閉塞性ヘルニア、リンパ管障害、心膜疾患、術後創合併症、処置後瘻孔、ヘルニア修復、シャント機能不全、胆管吻合合併症、創傷治療、処置後炎症、処置後血腫、臍液漏出、処置後浮腫、切開部位蜂巣炎、シャント瘤、処置による疼痛、切開部位炎症、細菌性創感染、ウイルス性創感染、真菌性創感染、蠕虫性創感染、静脈出血、切開部位浮腫、切開部位紅斑、咽頭吻合部漏出、ウロストミー合併症、胃腸吻合部漏出、腹部創離開、処置後腫脹、処置後敗血症、尿管吻合合併症、直腸尿道瘻、胸骨安定化、処置後感染、肝性胸水、デブリードマン、腸管吻合合併症、創傷汚染、吻合部瘻孔、腫瘍自潰創、切開部位知覚低下、リンパ瘻、胸腔洗浄、心嚢内血栓、皮膚粘膜弁壊死、処置による出血、創傷血腫、尿管周囲液貯留、脱出臓器還納、処置後ドレーン排液持続、切開部位皮膚炎、切開部位発疹、切開部位潰瘍、切開部位知覚過敏、切開部位小水疱、肺リンパ管拡張症、腹部ヘルニア穿孔、胃腸吻合合併症、リヒターヘルニア、感染性漿液腫、切開部位腫脹、嵌頓腹部ヘルニア、尿性腹水、ヘルニア穿孔、切開部位びらん、瘻痕ヘルニア嵌頓、腹膜皮膚瘻、切開部位血管閉塞、肝漿液腫、腹部ヘルニア感染、穿刺部位ヘルニア、皮膚培養陽性、穿刺部位蜂巣炎、ストーマヘルニア修復
脂質代謝異常	SMQ：脂質異常症
糖尿病	PT：糖尿病を合併する妊娠、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高浸透圧をとまなう糖尿病、糖尿病性昏睡、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、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、妊娠糖尿病、インスリン抵抗性糖尿病、ケトアシドーシス傾向糖尿病、新生児糖尿病、臍性糖尿病、インスリン必要2型糖尿病、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、成人潜在性自己免疫性糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病性肝障害、劇症1型糖尿病、3型糖尿病、後天性脂肪萎縮性糖尿病、糖尿病性代謝代償不全、単一遺伝子性糖尿病、糖尿病性動脈炎、ウォルフラム症候群、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、ステロイド糖尿病、移植後発症糖尿病、グリコアルブミン増加
血栓性微小血管症 (TMA)	PT：溶血性尿毒症症候群、微小血管症性溶血性貧血、血栓性微小血管症、血栓性血小板減少性紫斑病、脳微小血管症、非定型溶血性尿毒症症候群、腎臓限局型血栓性微小血管症
間質性肺疾患	SMQ (Narrow)：間質性肺疾患
感染症	SOC：感染症および寄生虫症
肺塞栓症、深部静脈血栓症	PT：骨盤静脈血栓症、肺塞栓症、肺梗塞、肺微小塞栓、深部静脈血栓症
薬物相互作用 (CYP3A4 及び P-gp に関するもの)	PT：アルコール相互作用、医療機器間相互作用、薬物相互作用、食物との相互作用、酵素誘導、酵素阻害、化学的薬物配合禁忌、生理学的薬物配合禁忌、治療的薬物配合禁忌、タバコ相互作用、放射線相互作用、抑制的薬物相互作用、増強的薬物相互作用、ハーブ相互作用、薬物-疾患相互作用、薬物-医療機器相互作用、治療薬-診断検査相互作用
血球減少 (汎血球減少、白血球減少、貧血、血小板減少)	PT：無顆粒球症、貧血、新生児貧血、白血球百分率数異常、好酸球減少症、発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球異常、顆粒球減少症、新生児顆粒球減少症、ヘモグロビン減少、白

好中球減少)	血球減少症、新生児リンパ球減少症、リンパ球減少症、単球減少症、骨髓系成熟停止、好中球減少症、新生児好中球減少症、好中球数減少、汎血球減少症、血小板数減少、血小板減少症、白血球数減少、好中球減少性敗血症、顆粒球成熟停止、骨髓芽球数減少、後骨髓球数減少、骨髓球数減少、前骨髓球数減少、特発性好中球減少症、好中球百分率減少、骨髓芽球百分率減少、骨髓球百分率減少、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、好中球減少性感染、好中球数異常、好中球減少性大腸炎、真性白血球系無形成、結膜蒼白、好塩基球減少症、B細胞無形成、特発性CD4リンパ球減少症
悪性腫瘍	SMQ：悪性または詳細不明の腫瘍
男性性腺機能低下	PT：無精液症、補助受精、無精子症、血中テストステロン異常、染色体分析異常、配偶子卵管内移植、ゴナドトロピン欠乏症、血精液症、男性性腺機能低下、不妊症、男性不妊症、精子減少症、精液pH低下、精液pH上昇、フィラデルフィア染色体陽性、精液中赤血球陽性、精液液化延長、精液液化短縮、精液粘度減少、精液粘度増加、精液量異常、精液量減少、精液量増加、精子検査異常、精子形成異常、精液漏、精子異常、精子形態異常、精子運動性異常、精子運動性低下、精巣萎縮、精巣障害、精巣機能不全、術後精巣機能不全、原発性精巣機能不全、精巣梗塞、精索静脈瘤、精液中白血球陽性、精巣壊死、奇形精子症、精巣損傷、精液変色、精液中フルクトース減少、精液中フルクトース増加、原発性性腺機能低下、精子提供、前立腺液中白血球増加、性腺機能亢進、体外受精、性腺機能低下、続発性性腺機能低下、核型分析異常、アンドロゲン減少、不妊症検査異常、精液pH異常、精液液化異常、精液粘度異常、習慣流産、抗精子抗体陽性、精液過少症、精子無力症、脂肪性器性ジストロフィー、精液検査異常、不妊症のパートナー、精子濃度減少、精子濃度増加、精子濃度異常、精子濃度ゼロ、総精子数減少、黄体形成ホルモン欠損症、卵胞刺激ホルモン欠損症、精子形成促進、遊離アンドロゲン指数低下、ヒト絨毛性ゴナドトロピン異常、ヒト絨毛性ゴナドトロピン減少、濃精液症、生殖器毒性、精子吸引、生殖器萎縮、精子死滅症、精囊萎縮、胚生存能力低下、精巣破裂、乏精子・精子無力・奇形精子症、乏精子・精子無力症、小精巣、ミューラー管遺残症候群、巨大精巣、射精管拡張術
進行性多巣性白質脳症	PT：JCウイルス感染、進行性多巣性白質脳症、JCウイルスによる顆粒細胞障害
BK ウイルス腎症	PT：ポリオーマウイルス関連腎症
肺胞蛋白症	PT：肺胞蛋白症
急性呼吸窮迫症候群	PT：急性呼吸窮迫症候群、新生児呼吸促迫、新生児呼吸窮迫症候群、酸素飽和度低下
肝動脈血栓症（肝移植）	PT：肝動脈血栓症、肝血管血栓症

MedDRA/J version 24.0