

再審査報告書

令和 6 年 7 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	プレジコビックス配合錠
有 効 成 分 名	ダルナビル エタノール付加物／コビススタット
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	HIV 感染症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 回 1 錠（ダルナビルとして 800 mg、コビススタットとして 150 mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。
承 認 年 月 日	平成 28 年 11 月 22 日
再 審 査 期 間	スタリビルド配合錠の残余期間（平成 28 年 11 月 22 日～令和 5 年 3 月 24 日まで）※ ¹
承 認 条 件 ※ ²	<ul style="list-style-type: none"> (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 (2) 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。 (3) 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 (4) 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。
備 考	<p>※¹ 本品目の有効成分の一つであるコビススタットを含有する「スタリビルド配合錠」の残余期間とされた。</p> <p>※² 承認時に付された承認条件「日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。」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（平成 30 年 11 月 28 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）。</p>

提出された資料から、本品目については、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、承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明を踏まえ、いずれも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

プレジコビックス配合錠（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"> 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症 肝機能障害、黄疸 高血糖、糖尿病 脂質異常 急性膵炎 免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS) 	<ul style="list-style-type: none"> 冠動脈イベント 痙攣 	<ul style="list-style-type: none"> 日本人ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症患者における安全性 妊婦又は授乳婦への投与時の安全性 長期使用
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 日本人 HIV 感染症患者における有効性 長期使用における有効性（薬剤耐性の構築を含む） 		

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"> 使用成績調査 特定使用成績調査（妊産婦） 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 製造販売後臨床試験（日本人における本剤の薬物動態） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4 に示す特定使用成績調査、及び表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（全例調査）	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、肝機能障害、黄疸、高血糖、糖尿病、脂質異常、急性膵炎、IRIS <重要な潜在的リスク> 冠動脈イベント、痙攣 <重要な不足情報> 日本人 HIV 感染症患者における安全性、妊婦又は授乳婦への投与時の安全性、長期使用
有効性に関する検討事項	日本人 HIV 感染症患者における有効性、長期使用における有効性（薬剤耐性の構築を含む）
調査方法	HRD 共同調査※として、中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤が投与された HIV 感染症患者（全例）
実施期間	平成 29 年 1 月から令和 4 年 3 月
目標症例数	全例調査のため設定していない。
観察期間	全ての登録患者について、本剤による治療を継続している間、規定の情報収集を行う。

実施施設数	19 施設
収集症例数	134 例
安全性解析対象症例数	134 例
有効性解析対象症例数	134 例
備考	* HIV 感染症治療薬製造・販売会社が共同で実施する製造販売後調査

表 4 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（妊産婦対象調査）	
目的	使用実態下において、妊娠中に本剤が投与された患者における有害事象の発生状況等、安全性に影響を与える要因、出生児への影響等に関する情報を収集・検討する。
安全性検討事項	妊婦又は授乳婦への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	HRD 共同調査として実施
対象患者	妊娠中に本剤が投与された HIV 感染症患者で、妊娠転帰が確認可能な患者
実施期間	平成 29 年 1 月から令和 5 年 3 月
目標症例数	妊娠中の本剤の投与情報を入手した場合に調査を実施するため、目標症例数は設定していない。
観察期間	妊産婦調査については妊娠の転帰を確認後に情報収集を行う。出生児追跡調査については出生後 12 カ月の経過観察後に情報収集を行う。
実施施設数	2 施設
収集症例数	2 例
安全性解析対象症例数	2 例
備考	

表 5 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（薬物動態（PK）試験）	
目的	主要目的：日本人健康成人を対象に本剤を単回経口投与したときのダルナビル（DRV）／コビシタット（COBI）の薬物動態（PK）を評価する。 副次的目的：DRV／COBI の安全性を評価する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	単施設、非盲検、単回経口投与試験
対象患者	日本人健康成人
実施期間	平成 29 年 4 月から平成 29 年 5 月
用法・用量	本剤 1 錠を食後に単回経口投与する。
観察期間	スクリーニング期、入院期、及び事後検査を含めて最長 31 日間
予定症例数	8 例
評価項目	薬物動態評価：DRV/COBI 配合錠の各成分の血漿中濃度、及び薬物動態パラメータ 安全性評価：有害事象、臨床検査、標準 12 誘導心電図、バイタルサイン、身体所見
投与症例数	8 例
安全性解析対象症例数	8 例
備考	

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

使用成績調査の安全性解析対象 134 例のうち 21 例に副作用が認められ、発現した副作用は、糖尿病、高トリグリセリド血症及び下痢各 3 例、高尿酸血症、薬疹及び発疹各 2 例等であった。副作用発現割合は 15.7% (21/134 例) であり、承認時までの臨床試験（海外第Ⅲ相試験：GS-US-216-0130 試験）における副作用発現割合 66.5% (208/313 例) を上回らなかった。

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用の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。承認時までの臨床試験（海外第Ⅲ相試験）と比較し、発現頻度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発現状況

安全性解析対象症例数	134 例	
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		
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症	2 (1.5)	3 (2.2)
肝機能障害、黄疸	0	2 (1.5)
高血糖、糖尿病	2 (1.5)	1 (0.7)
脂質異常	0	4 (3.0)
急性膵炎	0	0
免疫再構築炎症反応症候群	0	0
重要な潜在的リスク		
冠動脈イベント	0	0
痙攣	0	0

各リスクの定義は別添参照。

MedDRA/J version 25.1

重要な不足情報のうち、長期投与時の副作用発現状況は表 7 のとおりであり、投与期間別の副作用発現状況に問題は認められず、投与の長期化に伴い特徴的な副作用が発現する傾向も認められなかった。また、日本人患者における副作用発現割合 16.4% (20/122 例) は海外の第Ⅲ相試験（GS-US-216-0130 試験）における副作用発現割合 66.5% (208/313 例) を上回るものではなかった。妊婦又は授乳婦への投与時の安全性について、特定使用成績調査に登録された 2 例の患者に副作用は認められず、当該患者の児においても副作用は認められなかった。なお、承認時に製造販売後に収集することとされた、腎機能障害（臨床検査値異常を含む）の発現又は悪化については、尿蛋白 1 例（非重篤）のみであった。

表 7 使用成績調査における重要な不足情報の検討

安全性解析対象症例数		134 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数（発現割合）
長期投与※ （本剤投与期間別）	180 日以下	132	12 (9.1)
	180 日超 365 日以下	112	4 (3.6)
	365 日超	95	5 (5.3)

※不明・未記載は除外している。

以上の検討から、本剤の安全性について特段の懸念はないと判断した。

1) 本剤の投与期間が 1 年以上と定義した。

4.2. 製造販売後臨床試験（PK 試験）

安全性解析対象症例 8 例において、副作用発現は認められなかった。なお、本試験で得られた日本人健康成人の PK データは平成 31 年 3 月に添付文書に反映済みである。

4.3. 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、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 10 例 11 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 9 例 15 件、未知の非重篤な副作用は 27 例 41 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 2 件以上の副作用の発現状況は表 7 のとおりであった。11 件が収集された糸球体濾過率減少については、本剤に含まれるコビスタットに関して、尿細管からのクレアチニン分泌を阻害することでクレアチニンクリアランスを低下させる場合があることは添付文書の「重要な基本的注意」で注意喚起しており、また、「その他の副作用」の項でも血中クレアチニン増加を記載し、注意喚起していることから、現時点で糸球体濾過率減少に対する追加の安全対策は不要と判断した。その他の未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、集積数も少なく、問題と考えられる症例もなかったことから、現時点では新たな対応は不要と判断し、今後も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	34	56	9	15	27	41
代謝および栄養障害	4	6	2	2	3	4
高尿酸血症	2	2	0	0	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	1	1	4	4
異常感	2	2	0	0	2	2
臨床検査	14	14	1	1	13	13
糸球体濾過率減少	11	11	1	1	10	10

※2 件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す

MedDRA/J version 25.1

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。

使用成績調査の有効性解析対象症例 134 例のうち、本剤投与前後の検査値がある症例の CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA コピー数の推移はそれぞれ表 8 及び表 9 のとおりであった。抗 HIV 薬による治療歴がない（以下、「未治療」）症例では、本剤投与後に CD4 陽性リンパ球数は増加し、HIV-RNA コピー数は減少した。抗 HIV 薬による治療歴がある（以下、「既治療」）症例では、投与開始時から、CD4 陽性リンパ球数、HIV-RNA コピー数が維持されていた。承認時までの臨床試験（GS-US-216-0130 試験）では本剤投与 48 週（12 カ月）後の HIV-RNA 量の陰性化²⁾達成割合により評価しており、患者背景等の違いから直接比較は困難であるものの、使用成績調査における当該陰性化達成割合（表 10）は、未治療患者で承認時までと同程度であり、既治療患者では承認時の成績を下回ることはなかった。なお、使用成績調査において本剤及び他の抗 HIV 薬に対する耐

²⁾ HIV-RNA 量 50 copies/mL 未満と定義

性変異は認められなかった³⁾。

以上より、有効性プロファイルに影響を与えるような特異的な傾向は認められなかったことから、本剤の有効性について特段の懸念はないものと考えた。

表 8 CD4 陽性リンパ球数の推移

評価時期	抗 HIV 薬による治療歴なし		抗 HIV 薬による治療歴あり	
	症例数	CD4 陽性リンパ球数※	症例数	CD4 陽性リンパ球数※
開始時	16	235±170	64	487±206
3 カ月後	8	397±228	35	475±201
6 カ月後	9	432±289	30	504±194
12 カ月後	4	569±124	27	539±250
18 カ月後	4	544±243	25	527±228
24 カ月後	4	485±8	21	577±221

※単位は個/mm³、平均値±標準偏差を示す。

表 9 HIV-RNA コピー数の推移

評価時期	抗 HIV 薬による治療歴なし		抗 HIV 薬による治療歴あり	
	症例数	HIV-RNA コピー数※	症例数	HIV-RNA コピー数※
開始時	16	5.2±0.9	64	1.7±1.0
3 カ月後	8	2.5±1.2	35	1.6±0.6
6 カ月後	9	1.8±1.0	30	1.4±0.4
12 カ月後	4	1.4±0.3	27	1.3±0.1
18 カ月後	4	1.3±0.1	25	1.4±0.3
24 カ月後	4	1.5±0.3	21	1.4±0.2

※単位は Log コピー数/mL、平均値±標準偏差を示す。

表 10 投与 12 カ月後の HIV-RNA 陰性化達成割合

対象集団	抗 HIV 薬による治療歴なし	抗 HIV 薬による治療歴あり
	陰性化達成割合 (達成例数/症例数)	陰性化達成割合 (達成例数/症例数)
全体	80.0 (4/5)	94.1 (32/34)
ベースライン時の HIV-RNA 量		
1,000 copies/mL 未満	—※	96.2 (25/26)
1,000 copies/mL 以上	75.0 (3/4)	100 (1/1)
未測定	100 (1/1)	85.7 (6/7)
承認時までの臨床試験 (GS-US-216-0130 試験) の本剤投与 48 週時の成績		
ベースラインの HIV-RNA 量 1,000 copies/mL 以上	83.1 (245/295)	44.1 (8/18)

※該当症例なし

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」）に報告した外国の措置報告は 9 件、研究報告は 2 件であった。その概要は表 11 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂、製品回収の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

³⁾ HRD 共同調査の調査票の有害事象調査において、薬剤耐性（定義は別添参照）に該当する事象が報告された場合を耐性変異とした。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<p>① 欧州製品概要 (SmPC) の改訂 (併用禁忌へのルラシドン、エルバスビル／グラゾプレビル及び alfuzocin の追加、抗狭心症剤／抗不整脈剤との相互作用の機序として CYP2D6 阻害作用を追加) (英国、平成 29 年 4 月)</p> <p>② ダルナビル製剤の米国添付文書 (USPI) の改訂 (併用禁忌へのエルバスビル／グラゾプレビルの追加、相互作用への全身性副腎皮質ステロイドの追加と boceprevir の削除) (米国、平成 29 年 7 月)</p> <p>③ 妊婦の PK データ (妊娠第二期及び第三期の DRV 及び COVI の低曝露) に基づく欧州、カナダにおける Dear Doctor Letter の作成、本剤の企業中核データシート、SmPC 及び USPI の改訂 (6 件、英国等、平成 30 年 6 月～同年 12 月)</p> <p>④ DRV エタノール付加物、COBI、エムトリシタビン、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の配合錠の偽造薬流通 (米国、令和 3 年 1 月)</p>
研究報告	<p>① HIV 陽性患者におけるプロテアーゼ阻害剤と心血管障害の関連性の報告 (平成 29 年 3 月)</p> <p>② 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV-2) に罹患した患者における、本剤投与と死亡リスク増加との関連性の報告 (令和 3 年 11 月)</p>

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、本剤の承認条件については以下の製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明を踏まえ、いずれも満たされたものと判断した。

- 承認条件 (1) : 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が適切に実施された。
- 承認条件 (2) : 本剤を投与される患者に対してインフォームドコンセントが徹底されるよう、本剤の使用成績調査の実施要綱で、副作用の内容等について十分な説明を行い、治療に対する同意を得て本剤を使用することを規定した上で使用成績調査が実施された。
- 承認条件 (3) : 海外の試験成績報告書が平成 30 年 8 月 29 日、令和 4 年 9 月 7 日に厚生労働省に提出された。
- 承認条件 (4) : 本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査 (全例調査) が適切に実施され、安全性定期報告時に本剤の使用実態等に関する情報を報告し、当該調査結果が再審査時に提出された。

以上

(別添)

安全性検討事項等の定義

安全性検討事項等	定義（各リスクの定義において、MedDRA を省略し、基本語を PT と略す。）
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症	PT：水疱、水疱性膿痂疹、結膜炎、皮膚血管炎、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、薬疹、表皮水疱症、多形紅斑、固定疹、性器潰瘍形成、口腔内潰瘍形成、皮膚粘膜潰瘍形成、粘膜小水疱、粘膜潰瘍、ニコルスキー現象、皮膚粘膜眼症候群、口腔粘膜水疱形成、口内丘疹、類天疱瘡、天疱瘡、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚壊死、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、ステイーヴンス・ジョンソン症候群、口内炎、中毒性表皮壊死融解症、腔潰瘍、女性外陰部潰瘍、急性汎発性発疹性膿疱症、外陰腔潰瘍、後天性表皮水疱症、中毒性皮疹、表皮壊死、皮膚毒性、粘膜びらん、口唇上皮剥脱、陰茎皮膚剥脱、粘膜剥脱、口腔粘膜剥脱、舌粘膜剥脱、角膜落屑、剥脱性発疹、口腔咽頭水疱形成、粘膜壊死、外陰腔発疹、水疱破裂、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、非感染性結膜炎、HLA-B*1502 検査陽性、HLA-B*5801 検査陽性、下咽頭癒着、対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹、標的状皮膚病変、鼻粘膜水疱形成、肛門水疱、紅皮症型アトピー性皮膚炎、SJS-TEN オーバーラップ、外陰腔皮膚粘膜剥脱、水疱性出血性皮膚症、口腔苔癬様反応、自己免疫性水疱性疾患、水疱性丹毒、汎発性水疱性固定薬疹、重症皮膚副作用、無菌性膿疱、粘膜類天疱瘡、皮膚粘膜毒性、扁平苔癬類天疱瘡、全身性接触皮膚炎、肢端疼痛症、温熱性紅斑、持続性隆起性紅斑、新生児中毒性紅斑、紅斑、顔面播種状粟粒性狼瘡、皮膚粘膜発疹、壊死融解性游走性紅斑、紅斑性皮疹、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、新生児発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、風疹状皮疹、猩紅熱様発疹、バンコマイシン注入反応又は小水疱性皮疹
肝機能障害、黄疸	PT：5-スクレオチダーゼ上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アンモニア異常、アンモニア増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、抱合ビリルビン増加、肝生検異常、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、血中コリンエステラーゼ異常、血中コリンエステラーゼ減少、プロモスルフォタレイン検査異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘパプラスチン異常、ヘパプラスチン減少、肝機能異常、肝臓痛、肝腫大、肝脾腫大、高アンモニア血症、低アルブミン血症、カイザー・フライシャー輪、ロイシニアミノペプチダーゼ上昇、肝機能検査異常、肝圧痛、肝超音波検査異常、レチノール結合蛋白減少、グルタミン酸脱水素酵素増加、尿中ビリルビン増加、グアナゼ増加、胆汁量減少、胆汁量異常、胆汁過多、肝硬結、肝性口臭、肝周囲不快感、トランスアミナーゼ上昇、肝胆道X線異常、肝腫瘤、血中ビリルビン異常、血中アルカリホスファターゼ増加、血中アルカリホスファターゼ異常、ガラクトース排泄能検査異常、ガラクトース排泄能検査値減少、血性腹水、肝腎ミクロソーム抗体陽性、肝酵素低下、肝酵素上昇、肝スキャン異常、肝酵素異常、トランスアミナーゼ異常、総胆汁酸増加、m-AST 増加、門脈圧上昇、胆道気腫、肝胆道スキャン異常、肝分離、総分岐鎖アミノ酸／チロシンモル比、門脈血流減少、抱合ビリルビン異常、高トランスアミナーゼ血症、チャイルド・ビュー・ターコットスコア増加、肝血管抵抗増加、サイトケラチン 18 増加、門脈周囲浮腫、肝動脈血流減少、腹腔液蛋白増加、腹腔液蛋白減少、腹腔液蛋白異常、尿中ウロビリノーゲン増加、尿中ウロビリノーゲン減少、肝線維化マーカー異常、胆汁性腹水、肝内鉄濃度異常、肝内鉄濃度増加、肝線維化マーカー上昇、肝触知、肝肥大、チャイルド・ビュー・ターコットスコア異常、末期肝疾患モデルスコア異常、末期肝疾患モデルスコア増加、尿中ビリルビン陽性、肝機能検査値低下、肝機能検査値上昇、肝コンピュータ断層撮影異常、肝リンパ球浸潤、グリコール酸増加、磁気共鳴プロトン密度脂肪率測定、オステオポンチン増加、AST/ALT 比異常、肝静脈圧較差増加、肝静脈圧較差異常、うっ血性肝障害、肝陰影、AST/血小板比指数増加、肝低灌流、肝胆道磁気共鳴画像異常、後天性第 V 因子欠乏症、B 型肝炎免疫確立、A 型肝炎免疫確立、E 型肝炎免疫確立、抗肝サイトゾル抗体 1 型陽性、胆汁うっ滞、高ビリルビン血症、黄疸指数上昇、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝細胞性黄疸、黄色皮膚、胆血症、黄疸眼、ビリルビン排泄障害、胆汁うっ滞性そう痒症、胆汁分泌不全、非経口栄養関連肝障害、自己免疫性肝炎、慢性肝炎、肉芽腫性肝疾患、肝炎、急性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、慢性活動性肝炎、慢性持続性肝炎、中毒性肝炎、虚血性肝炎、放射線肝炎、肝移植片対宿主病、急性肝移植片対宿主病、ループス肝炎、肝サルコイドーシス、アレルギー性肝炎、慢性肝移植片対宿主病、門脈域の炎症、免疫性肝炎、同種免疫性肝炎、急性肝不全、腹水、固定姿勢保持困難、胆汁性肝硬変、胆管線維症、肝性昏睡、移植肝の合併症、肝萎縮、肝硬変、肝性脳症、肝不全、肝線維症、肝壊死、脂肪肝、劇症肝炎、肝細胞損傷、肝腎不全、肝腎症候群、肝毒性、肝障害、肝移植、肝移植拒絶反応、ルポイド肝硬変症、非アルコール性脂肪肝、食道静脈瘤出血、門脈圧亢進症、門脈シャント、ライ症候群、くも状母斑、脾腎シャント、肝細胞融解、肝疾患による浮腫、門脈圧亢進性胃障害、十二指腸静脈瘤、胃静脈瘤、結節性再生性過形成、肝臓移植拒絶反応、肝肺症候群、肝腎移植、腹腔静脈シャント、非アルコール性脂肪性肝炎、肝細胞泡沫細胞症候群、食道静脈瘤、亜急性肝不全、胃静脈瘤出血、慢性肝不全、特発性細菌性腹膜炎、肝切除、肝病変、肝胆道系疾患、肝臓手術、特発性肝硬変、肝好酸球浸潤、肝石灰化、胃食道静脈瘤出血予防、肝性脳症予防、混合型肝損傷、肝損傷、門脈肺高血圧症、門脈逆流、肝性胸水、脾静脈瘤、胆汁うっ滞性肝損傷、細菌感染腹水、脾静脈瘤出血、門脈圧亢進性腸症、肛門直腸静脈瘤、肛門直腸静脈瘤出血、肝過小グラフト症候群、急性黄色肝萎縮、レイノルズ症候群、糖尿病性肝障害、腸静脈瘤、薬物性肝障害、腹壁静脈瘤、胆嚢静脈瘤、肝内門脈肝静脈瘻、門脈拡張、脾周囲静脈瘤、門脈海綿状変化、門脈線維症、ストーマ静脈瘤、胃静脈瘤結紮、特発性肝内門脈体循環静脈シャント、脂肪性肝炎、肝透析、脂肪肝一線維症、非硬変性門脈圧亢進症、脾腎シャント術、慢性肝不全の急性増悪、門脈シャント術、腸静脈瘤出血、白色乳頭様所見、門脈圧亢進性結腸疾患、原発性胆汁性胆管炎、鉄沈着再生肝結節、後天性肝脳変性症、肝硬度増加、多内臓移植、心肝症候群、杉浦法、肝移植不全、免疫介在性胆管炎、免疫介在性肝障害、脾動脈塞栓術、肝灌流障害、フラッド症候群、大網浮腫又は門脈圧亢進性胆道症

高血糖、糖尿病	PT：血中ブドウ糖増加、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、高浸透圧をともなう糖尿病、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、糖尿病性ケトシス、フルクトサミン増加、妊娠糖尿病、耐糖能障害、妊娠時の耐糖能障害、糖尿、妊娠糖尿、尿中ブドウ糖陽性、グリコヘモグロビン異常、グリコヘモグロビン増加、高血糖、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性糖尿病、ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトシス、ケトシス傾向糖尿病、新生児糖尿病、臍性糖尿病、インスリン必要 2 型糖尿病、空腹時血中ブドウ糖不良、尿中ケトン体陽性、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、血中 1,5-アンヒドログルシトール減少、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、高血糖性意識消失、高血糖性痙攣、劇症 1 型糖尿病、3 型糖尿病、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、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性冠微小血管症、糖尿病創傷、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、肝性糖尿病、難聴を伴う母系遺伝糖尿病、新生児高血糖、血清糖化蛋白増加、高血糖クリーゼ、後天性全身性リポジストロフィー又は偽性糖尿病
脂質異常	PT：血中コレステロール異常、血中コレステロール減少、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド異常、血中トリグリセリド減少、血中トリグリセリド増加、高比重リポ蛋白異常、高比重リポ蛋白減少、高比重リポ蛋白増加、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低トリグリセリド血症、脂質異常、脂質減少、脂質増加、低比重リポ蛋白異常、低比重リポ蛋白減少、低比重リポ蛋白増加、レムナント高脂血症、2 型高脂血症、2a 型高脂血症、2b 型高脂血症、超低比重リポ蛋白異常、超低比重リポ蛋白減少、超低比重リポ蛋白増加、LDH/HDL 比増加、代謝症候群、LDH/HDL 比減少、リポ蛋白 (a) 増加、リポ蛋白 (a) 減少、リポ蛋白 (a) 異常、脂質異常症、総コレステロール/HDL 比増加、総コレステロール/HDL 比減少、総コレステロール/HDL 比異常、家族性高トリグリセリド血症、1 型高脂血症、3 型高脂血症、4 型高脂血症、5 型高脂血症、脂質代謝障害、高脂血症、非高比重リポ蛋白コレステロール増加、非高比重リポ蛋白コレステロール減少、中間比重リポ蛋白増加、中間比重リポ蛋白減少、アポリポ蛋白 B/アポリポ蛋白 A-I 比増加、低 HDL コレステロール血症、糖尿病性脂質異常症、後天性混合型高脂血症、血中コレステロールエステラーゼ増加、自己免疫性高脂血症、レムナント様リポ蛋白増加、脂肪過負荷症候群、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症、原発性高コレステロール血症、家族性高比重リポ蛋白欠損症、リポ蛋白増加、リポ蛋白異常又はリポ蛋白代謝障害
急性膵炎	PT：膵臓出血、膵仮性嚢胞、膵仮性嚢胞ドレナージ、膵炎、急性膵炎、出血性膵炎、壊死性膵炎、再発性膵炎、膵膿瘍、浮腫性膵炎、膵腎症候群、膵フレグモーネ、カレン徴候、虚血性膵炎、グレイ・ターナー徴候、出血性壊死性膵炎、膵仮性動脈瘤、膵嚢胞ドレナージ、免疫性膵炎、膵仮性嚢胞破裂、膵仮性嚢胞出血、亜急性膵炎又は被包化膵壊死
IRIS	PT：マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス免疫再構築疾患又は免疫再構築炎症反応症候群
冠動脈イベント	PT：急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、冠血管造影異常、冠動脈硬化症、冠動脈攣縮、血中クレアチンホスホキナーゼ異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 異常、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加、冠動脈バイパス、冠動脈疾患、冠動脈塞栓症、冠動脈閉塞、冠動脈狭窄、冠動脈手術、冠動脈血栓症、冠動脈内膜剥離術、冠動脈入口部狭窄、心電図 ST 部分異常、心電図 ST 部分下降、心電図 ST 部分上昇、心電図 T 波逆転、運動負荷心電図異常、運動試験異常、心筋梗塞、心筋虚血、心筋壊死、乳頭筋梗塞、プリンツメタル狭心症、冠動脈解離、虚血性心筋症、移植血管閉塞、心電図 ST-T 部分下降、心電図 ST-T 部分上昇、無症候性心筋梗塞、冠動脈血行再建、冠動脈形成、心電図異常 T 波、心電図異常 Q 波、急性冠動脈症候群、心筋再灌流障害、冠動脈ステント挿入、心電図 ST-T 部分異常、冠動脈不全、冠動脈再閉塞、心臓負荷試験異常、冠動脈出血、冠動脈再狭窄、梗塞後狭心症、心内膜下虚血、トロポニン増加、トロポニン I 増加、トロポニン T 増加、心筋虚血の心電図所見、冠動脈バイパス血栓症、冠動脈コンピュータ断層撮影異常、梗塞、心筋血流スキャン異常、心電図 U 波逆転、血管ステント血栓症、心血管障害予防、鎖骨下冠動脈スチール症候群、経皮的冠インターベンション、ストレス心筋症、処置後心筋梗塞、体外カOUNTERパルセーション、冠動脈ノーリフロー現象、コーニス症候群、負荷心エコー図異常、気絶心筋、心電図の電気的無活動領域、微小血管性冠動脈疾患、心肺運動試験異常、冠血管グラフト閉塞、心筋壊死マーカー上昇、心筋梗塞の心電図所見、狭心症相当症状、冠血管近距離照射療法、心室瘻痕、血管ステント閉塞、血管ステント狭窄、血管形成後再狭窄、冠血管グラフト狭窄、冠動脈バイパス狭窄、虚血性僧帽弁逆流、心筋低酸素症、壁運動スコア指数異常、周術期心筋梗塞、冠動脈圧迫、ウェレンス症候群、糖尿病性冠微小血管症、急性心イベント、心電図 PR 部分下降、再狭窄、血管弾性反跳合併症、心筋低灌流、心筋血流欠損、冠動脈スチール症候群、動脈血行再建又は慢性冠症候群

痙攣	<p>PT：脱力発作、てんかん性自動症、局在性痙攣、痙攣閾値低下、既視感、夢幻状態、薬物離脱性痙攣、子痙、持続性部分てんかん、てんかん、てんかんの前兆、熱性痙攣、全身性強直性間代性発作、点頭てんかん、小発作てんかん、外傷後てんかん、痙攣発作、無酸素性発作、単純部分発作、てんかん重積状態、側頭葉てんかん、強直性痙攣、鉤発作、発作後状態、低血糖性痙攣、レノックス・ガストー症候群、前頭葉てんかん、自律神経発作、強直性間代性運動、後天性てんかん性失語症、小児痙攣、発作後麻痺、発作後頭痛、間代性痙攣、ラフォラ・ミオクロニーてんかん、ミオクロニーてんかん、バルト型ミオクロニーてんかん、二次性全般化を伴う部分発作、アルコール性痙攣、非定型良性部分てんかん、てんかん精神病、部分発作、てんかんにおける原因不明の突然死、良性家族性新生児痙攣、モリブデン補因子欠損症、赤色ぼろ線維・ミオクロニーてんかん症候群、良性ローランドてんかん、発作後精神病、発作様現象、特発性全般てんかん、若年性ミオクロニーてんかん、群発発作、高血糖性痙攣、ビオチニダーゼ欠損症、サプレッションバーストを伴う早期乳児てんかん性脳症、低カルシウム血症性痙攣、低ナトリウム血症性痙攣、裂脳症、脳回切除、多小脳回、二重皮質症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、強直肢位、発作症状の変化、片頭痛により誘発される痙攣、難治頻回部分発作重積型急性脳炎、脳卒中後痙攣発作、脳卒中後てんかん、片側巨脳症、グルコーストランスポーター1欠損症候群、CSWS 症候群、2-ヒドロキシグルタル酸尿症、アスパラギン酸グルタミン酸輸送体欠損症、認知障害発作、熱性感染症関連てんかん症候群、てんかん手術、軟膜下皮質多切術、結節性硬化症複合体、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、一過性てんかん性健忘、新生児痙攣、新生児てんかん発作、異所性灰白質、1p36欠失症候群、先天性両側性傍シルビウス裂症候群、笑い発作、CDKL5欠損障害、全般起始非運動発作、CEC 症候群、アルパース病、GM2 ガングリオシドーシス、顔面上肢ジストニア発作、ジェボンズ症候群、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群、若年欠神てんかん、頭頂葉てんかん、PURA 症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、光感受性発作、睡眠関連過運動発作てんかん、進行性脳症浮腫ヒプスアリスミア視神経萎縮症候群、熱性てんかん重積状態、PCDH19 遺伝子関連てんかん、初発難治性てんかん重積状態、遅発性発作、てんかん性めまい（回転性）、てんかん発作時頭痛</p>
薬剤耐性	<p>PT：薬効欠如、薬物濃度減少、薬物特異性抗体陽性、タキフィラキシー、治療効果減弱、予防接種の効果不良、多剤耐性、薬剤逆説反応、薬物半減期短縮、治療ノンレスポンス、未承認適応に対する薬効欠如、薬物耐性、薬物耐性上昇、治療効果遅延、医療機器不具合、薬剤耐性、医療機器無効、治療用製品無効、未承認適応に対する治療用製品無効、治療反応時間減少、ウイルス学的失敗、治療不成功、人工心臓弁不具合、医療機器欠陥、治療効果変化、食事制限不成功、寛解未達成、部分的治療レスポンス、治療効果短縮、医療機器効果遅延、医療機器効果減弱、医療機器効果不十分、医療機器効果変動、治療直後反応なし、用量反応関係なし、非定型用量反応関係、薬物濃度異常、治療用製品効果不十分、治療用製品効果減弱、治療用製品効果遅延、治療用製品効果変動、医療機器による無効なショック伝達、予想を下回る薬効、治療反応性の消失、血中 HIV-RNA 増加、薬剤耐性遺伝子型検査異常、薬剤耐性遺伝子型検査陽性、病原体耐性、ウイルス量増加</p>