



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.14 (2018/07/11)

目 次

各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- HIV治療薬dolutegravir ([‘Juluca’], [‘Tivicay’], [‘Triumeq’]): 神経管先天奇形のリスク
に関してFDAが評価.....2

【シンガポール HSA (Health Sciences Authority)】

- Adverse Drug Reaction News, Dec 2017, Vol.19 No.3
 - バイオシミラー(バイオ後続品)早わかり.....4
- Adverse Drug Reaction News, May 2018, Vol.20 No.1
 - 2017年の医薬品有害事象報告の解析.....9

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関する安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

[‘○○○’]の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

各国規制機関情報

Vol.16(2018) No.14(07/11) R01

【米FDA】

●HIV 治療薬 dolutegravir (['Juluca'], ['Tivicay'], ['Triumeq']): 神経管先天奇形のリスクに関してFDAが評価

FDA to evaluate potential risk of neural tube birth defects with HIV medicine dolutegravir (Juluca, Tivicay, Triumeq)

Drug Safety Communication

通知日: 2018/05/18

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM608127.pdf>

◇要約

FDAは、HIV^Aの治療のためdolutegravirを使用した女性からの出生児で、脳、脊椎、脊髄に関わる神経管奇形の重篤症例が報告されていることについて国民一般に注意喚起する。ボツワナで進行中の観察研究の暫定的結果から、受胎時または妊娠第1三半期の初期にdolutegravirを使用した女性で神経管奇形のリスク上昇が示唆されている。

神経管奇形は、妊娠初期に生じることがある先天異常で、脊髄、脳、およびその関連器官で形成不全が生じる。これまでのところ、この観察研究で、妊娠後期にdolutegravirの使用を開始した女性では、神経管奇形のある出生児は報告されていない。FDAはこの新たな安全性問題を調査・検討中であり、さらに情報が得られれば国民一般に更新情報を通知する予定である。

◇Dolutegravirについて

DolutegravirはFDAの承認を受けた抗レトロウイルス薬であり、他の抗レトロウイルス薬と組み合わせることでHIVの治療に用いられる。Dolutegravirには、HIVインテグラーゼを阻害してHIVの複製を抑制する効果があり、宿主のHIVのウイルス量を減少させることができる。処方者に相談せず自己判断でdolutegravirの使用を中止した場合、HIV感染症が増悪するおそれがある。Dolutegravirは2013年の承認以降5年間販売されており、単一成分製剤(['Tivicay']), および他のHIV薬との固定用量配合剤(['Juluca'], ['Triumeq'])が販売されている。

◇患者向け勧告

処方者に相談せず自己判断でdolutegravirの使用を中止すべきではない。中止した場合、HIV感染症が増悪するおそれがあるためである。さらに以下に留意すること。

- すでに妊娠している場合、他のHIV治療薬に切り替えずにdolutegravirを含むレジメンを中止すると、ウイルス量が増加して胎児がHIVに感染する可能性がある。

^A human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス)。AIDS (後天性免疫不全症候群)を引き起こすことがある。

- 受胎時または妊娠第1三半期にdolutegravirを含むレジメンを受けた場合、出生児に神経管奇形が発現するリスクがある。神経管奇形は、多くの女性が妊娠に気付かない妊娠初期に起こる。このため、出産可能年齢の女性は、dolutegravirを含まない他の抗レトロウイルス療法について担当医と相談すべきである。
- Dolutegravirを含むレジメンの開始前に、患者は妊娠中かどうか、妊娠を計画しているかどうかを担当医に伝えるべきである。担当医は他の治療選択肢について患者に助言することができる。
- 妊娠可能年齢の女性が、dolutegravirを含むレジメンを使用すると決めた場合、HIVの治療中は効果的な避妊法を継続的に使用すべきである。
- Dolutegravirを含むレジメンを開始する前に、妊娠していないことを確認するため妊娠検査を行う必要がある。

◇医療従事者向け勧告

出産可能年齢の女性に対し、受胎時または妊娠初期にdolutegravirを含むレジメンを使用した場合に神経管奇形のリスクがあることを知らせるべきである。さらに以下に留意すること。

- 医療従事者は、出産可能年齢の女性に抗レトロウイルス薬を処方する際、dolutegravirのベネフィットとリスクを比較考量すべきである。また、代替の抗レトロウイルス薬を検討すべきである。適切な代替抗レトロウイルス薬の相対的なリスクとベネフィットについて話し合うこと。
- 医療従事者は、出産可能年齢の女性にdolutegravirを使用すると決定した場合、有効な避妊法を継続的に使用するよう強く推奨すべきである。
- 出産可能年齢の女性にdolutegravirを含むレジメンを開始する前に、妊娠していないことを確認するため妊娠検査を行うこと。

ボツワナの観察研究の中で、進行中のモニタリングが継続される予定である。受胎時にdolutegravirに曝露された妊婦からの出生児で、神経管奇形以外の出産転帰も予想される。FDAは観察研究の結果とともに入手可能な他のデータを総合的にレビューする予定である。新たな情報が得られれば、更新情報を国民一般に通知する。妊婦の出産転帰のモニタリングのため、妊娠中の医薬品曝露についてはAntiretroviral Pregnancy Registryに報告すること。

参考情報

※2018年5月18日付でWHOおよびEMA、5月31日付で豪TGA、6月22日付で英MHRAから同様の通知が発行されている。

http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?ua=1

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002956.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

<http://www.tga.gov.au/alert/dolutegravir>
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/dolutegravir-tivicay-triumeq-juluca-signal-of-increased-risk-of-neural-tube-defects-do-not-prescribe-to-women-seeking-to-become-pregnant-exclude-pregnancy-before-initiation-and-advise-use-of-effective-contraception>

薬剤情報

©Dolutegravir [ドルテグラビルナトリウム, Dolutegravir Sodium, HIV インテグラーゼ阻害剤, 抗 HIV薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.16 (2018) No.14 (07/11) R02

【 シンガポールHSA 】

● バイオシミラー (バイオ後続品) 早わかり

A quick guide on biosimilar products

Adverse Drug Reaction News, Dec 2017, Vol.19 No.3

通知日: 2017/12/07

http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Safety_Alerts_Product_Recalls_Enforcement/Adverse_Drug_Reaction_News/2017/ADR_News_Dec2017_Vol19_No3.pdf

近年、多くの先行バイオ医薬品^Aの特許期間満了により、バイオシミラーが上市されるようになった。バイオシミラーはバイオ医薬品との類似性が高い医薬品である。バイオシミラーは、化学合成のジェネリック医薬品と異なり、構造が非常に複雑であり、正確に複製することは困難である。シンガポールでは、承認を受けて使用されているバイオシミラーが増加しているため、HSA^Bは医療従事者に対し、バイオシミラーとは何か、また製造販売承認のための規制要件や市販後安全性監視策はどのようになっているかについて、最新の情報を提供することとした。以下は、よくある質問への回答をまとめたFAQである。

Q1. バイオ医薬品とは何か？

バイオ医薬品は生物によって産生される物質に由来する医薬品である。Paracetamolなどの低分子医薬品 [先行品と同じ製造工程で、同一性をもつ複製品 (ジェネリック製品) の生産を再現することが可能] とは異なり、バイオ医薬品は生細胞を用いて高度に特化された製造工程で生産される複雑な構造の高分子医薬品である。製造工程にわずかな変化があっても生物由来化合物の構造が変わる可能性があり、バイオ医薬品の有効性、安全性、および品質に影響することがある。

^A biologics

^B Health Sciences Authority (保健科学庁)

Q2. バイオシミラー医薬品とは何か？

バイオシミラー医薬品は先行バイオ医薬品の後続品である。バイオシミラーは、物理化学的特性、生物活性、安全性、および有効性において、先行品〔対照バイオ医薬品 (RBP)^cとも呼ばれる〕との高い類似性 (similarity) を示すことが求められている。バイオシミラー製品の投与経路、用法・用量、および力価はRBPと同じでなければならない。バイオシミラー製品はRBPと「同一 (identical)」ではなく、「類似 (similar)」である。

Q3. バイオシミラー医薬品はジェネリック医薬品と同じか？

バイオシミラー医薬品は、ジェネリック医薬品 (化学合成の後発医薬品) と同じではない。ジェネリック医薬品の場合、その有効成分は対照製剤と同一である。しかし、バイオシミラーの場合、その有効成分はRBPと同一ではない。その理由として、ジェネリック医薬品は構造が単純で特性が十分解析されているため複製が容易であるが、バイオ医薬品は構造や製造工程が複雑であるため複製が難しいからである。したがって、バイオシミラー製品はRBPと類似となり得るが、同一にはならない。

対照となる先行医薬品の安全性・有効性データにもよるが、バイオシミラーとジェネリック医薬品はいずれも、通常、簡略化された臨床開発が行われる。ただ、バイオシミラーの工程はジェネリック医薬品の工程より複雑である。化学合成医薬品の場合、ジェネリック医薬品の製造業者は、ジェネリック医薬品が対照となる化学合成医薬品と生物学的に類似であることを示さなければならないが、臨床的な有効性・安全性を示す試験は通常要求されない。しかしながら、バイオシミラーには、化学合成医薬品での生物学的同等性を示すこのアプローチは適用できない。バイオシミラーの製造業者は、RBPとバイオシミラーとの間に臨床的に意味のある違いがないことを示すために、物理化学的・生物学的特性、安全性および有効性の「同等性/同質性 (comparability)」を示さなければならない。バイオシミラー製品に要求される臨床データの量は、有効成分の複雑さ、特性、承認された適応などによって異なることがある (Q2, 4参照)。

Q4. バイオシミラー製品はどのように承認されるのか？

バイオシミラー製品は、製品の品質 (物理化学的特性)、非臨床試験 (毒性試験や薬理試験)、および臨床試験 (安全性、有効性、および免疫原性) において、科学的に厳密な方法で、段階的に1つ1つRBPとの同等性/同質性 (comparability) を示すことが求められる。同等性/同質性試験は、RBPとバイオシミラー製品の間類似性、および臨床的に意味のある違いがないことを示すようデザインされる。

RBPで承認された適応 (1つまたはそれ以上) についてバイオシミラーが承認を得るためには、RBPの承認適応1つ1つについて臨床試験で比較する必要はなく、RBPの安全性・有効性に依拠してよい。これは、バイオシミラーがRBPと物理化学的類似性をもつこと [分析的・機能的アッセイ (構造、分子量、結合アッセイなど) によりRBPと同じ働きをすることが示される] や、有効性・安全性

^c reference biologic product

を他の適応に外挿できるよう、最も感度の高い臨床条件で実施された臨床試験結果などを考慮した総合的なエビデンスを根拠としている。

Q5. バイオシミラーは対照バイオ医薬品 (RBP) と互換性があるか？

互換性 (interchangeability) とは、患者の治療薬をRBPからバイオシミラーに切り替えても、同一の治療効果および安全性プロファイルを個々の患者で得られることを意味する。

バイオシミラーは、臨床的な効果が完全にRBPと同一でないにしても、有効性・安全性についてはRBPと同等/同質であるべきである。RBPとバイオシミラーとを切り替えても、個々の患者での臨床応答に違いがないことを示すため、特有の臨床試験を実施する必要がある。この試験では、患者は、最初にRBPまたはバイオシミラーを使用し、次にもう一方に切り替えた場合に、臨床的な効果に差がないかを評価する。互換性試験は、すべての製薬会社が行うわけではない。どのような臨床試験が行われたかについての情報は、承認されたバイオシミラーの添付文書を参照すること。添付文書は、HSAのウェブサイトの“Infosearch - Register of Therapeutic Products”^Dで入手できる。

臨床医に対し、患者の治療をバイオシミラーに切り替えると決定した場合、個々の患者の臨床応答を注意深くモニターするよう推奨する。

Q6. シンガポールで承認されたバイオシミラーは何か？

シンガポールでは、次の5品目のバイオシミラー製品が承認されている。

バイオシミラー (販売名)	対照バイオ医薬品 (販売名)	有効成分 (一般名)	承認日
SciTropin A	Genotropin	Somatropin	2009年3月
Nivestim	Neupogen	Filgrastim	2012年7月
Zarzio	Neupogen	Filgrastim	2015年3月
Basaglar	Lantus	Insulin glargine	2016年8月
Remsima	Remicade	Infliximab	2016年3月

Q7. バイオシミラーの使用による有害事象 (AE) の報告時に求められる重要な情報は何か？

バイオシミラーの使用に伴う有害事象 (AE)^E の報告時に求められる重要な情報については、下表を参照。

求められる情報	求められる詳細	論拠
患者の詳細情報	イニシャル、性別、年齢/生年月日	重複した報告を識別するため
報告者の詳細情報	氏名、診療機関の場所、連絡先	フォローアップ情報を得る(必要に応じて)
有害事象の詳細情報	有害事象の発現日/潜伏期間、症状の概略 (発疹のタイプなど)	因果関係の評価のため

^D http://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health_Products_Regulation/Info_search_for_Health_Products_and_Services.html

^E adverse event

関連が疑われるバイオシ ミラー	販売名 , 有効成分, 投与量, 治療 日, 適応症, バッチ/ロット番号	販売名またはバッチ/ロットに関連 する問題を特定するため
併用薬	販売名/有効成分	
その他の関連情報	基礎疾患, アレルギー, 臨床検査値 など	交絡因子があれば特定するため
転帰	回復状態, 後遺症	
有害事象の重篤度	下記の基準のいずれかに当てはまる 場合、「重篤」と分類される。 ・ 患者が有害反応のため死亡 ・ 生命を脅かす ・ 先天性異常 ・ 入院または入院期間の延長 ・ 持続的または重大な障害/機能 不能 ・ 医学的に重大	
治療	行った/行わなかった 行った場合にはその詳細	

AE報告フォーム^Fでは、バイオシミラーの**販売名**および**バッチ/ロット番号**の記入が重要である。バイオ医薬品の性質上(Q2, 3参照)、製造工程のわずかな変化により、同一の製品でも異なるバッチ/ロット間でばらつきが生じることがある。したがって、販売名およびバッチ/ロット番号に特有のAEを検出するため、販売名およびバッチ/ロット番号で製品を明確に識別することが必要である。

Q8. バイオシミラーの安全性をモニターするためどのような市販後対策が設けられているか？

RBPに関する安全性の問題を検出している現行の市販後監視システムが、バイオシミラーにも適用される。市販後監視システムには以下のようなものがある。

- ・ 製造販売承認取得者(製薬会社)または医療従事者は、バイオシミラーの使用に伴う重篤AEをHSAに報告する
- ・ 製造販売承認取得者は、重要な安全性問題、および海外規制機関による安全性に関する措置についての最新情報を適宜提供する
- ・ 製造販売承認取得者は、バイオシミラーに関するベネフィット・リスク評価報告を提出する(要求に応じて)
- ・ 製造販売承認取得者は、市販後安全性研究を実施する(要求に応じて)

RBPの使用に伴う既知のリスクを低減するためのリスク最小化活動は、一般的にバイオシミラーにも適用される。リスク最小化活動には以下のようなものがある。

^F HSA の AE 報告フォームは下記サイトからダウンロードできる。

http://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health_Products_Regulation/Safety_Information_and_Product_Recalls/Report_Adverse_Events_related_to_health_products.html

- ・ 添付文書の「警告および使用上の注意」(治療中の医薬品の切り替えに伴うリスクについての注意書きなど)に記載
- ・ 医師および/または患者向け教育資料の提供(要求に応じて)

結論として、バイオシミラーが販売されるようになったことで、バイオ医薬品を使用する患者は、医療費負担が軽減される治療選択肢が与えられている。しかし、製造販売承認の時点では市販後の安全性に関する知見が限られていることから、バイオシミラーとの関連が疑われる重篤AEに注意を払うこと、またAE報告フォーム^Fを介してHSAのVigilance and Compliance Branchへ報告することを、医療従事者に強く推奨する。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.14 No.26 (2016/12/22), Vol.6 No.24 (2008/11/27)

薬剤情報

- ◎Somatropin〔ソマトロピン(遺伝子組換え), Somatropin (Genetical Recombination), 成長ホルモン(GH)]
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Filgrastim〔{フィルグラスチム(遺伝子組換え), Filgrastim (Genetical Recombination)} (JP), {フィルグラスチム(遺伝子組換え)[フィルグラスチム後続 1][Filgrastim Biosimilar 1]}, {フィルグラスチム(遺伝子組換え)[フィルグラスチム後続 2], Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 2]}, {フィルグラスチム(遺伝子組換え)[フィルグラスチム後続 3], Filgrastim (Genetical Recombination) [Filgrastim Biosimilar 3]}, G-CSF 製剤, 造血薬]国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Insulin glargine〔{インスリン グラルギン(遺伝子組換え), Insulin Glargine (Genetical Recombination)} (JP), インスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 1], Insulin Glargine (Genetical Recombination) [Insulin Glargine Biosimilar 1], インスリン グラルギン(遺伝子組換え)[インスリン グラルギン後続 2], Insulin Glargine (Genetical Recombination) [Insulin Glargine Biosimilar 2], インスリンアナログ製剤, 糖尿病治療薬]国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Infliximab〔インフリキシマブ(遺伝子組換え), Infliximab (Genetical Recombination), インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続 1], Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 1], インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続 2], Infliximab (Genetical Recombination)[Infliximab Biosimilar 2, インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続3], Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 3], 抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤]国内: 発売済 海外: 発売済

参考(国内薬剤情報)

日本では上記に加えて、次の2品目のバイオシミラーも販売されている。

- ◎Epoetin kappa〔エポエチン カッパ(遺伝子組換え)〔エポエチンアルファ後続1〕, Epoetin Kappa (Genetical Recombination) 〔Epoetin Alfa Biosimilar 1〕, エリスロポエチン製剤, 造血薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Etanercept〔エタネルセプト(遺伝子組換え), Etanercept (Genetical Recombination), エタネルセプト(遺伝子組換え)〔エタネルセプト後続1〕, Etanercept (Genetical Recombination)〔Etanercept Biosimilar 1〕, ヒト型可溶性 TNF α /LT α レセプター製剤, 抗リウマチ薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.16(2018) No.14(07/11) R03

【シンガポールHSA】

●2017年の医薬品有害事象報告の解析

Analysis of adverse event reports for year 2017

Adverse Drug Reaction News, May 2018, Vol.20 No.1

通知日: 2018/05/04

http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Safety_Alerts_Product_Recalls_Enforcement/Adverse_Drug_Reaction_News/2018/Analysis%20of%20AE%20reports%20for%20Year%202017_May2018_Vol%20No1.pdf

シンガポール保健科学庁(HSA)^AのAdverse Drug Reaction News 2018年5月号から、2017年の医薬品有害事象報告を概説した記事を紹介する。ワクチンおよび補完医療製品に関する項は省いた。【医薬安全科学部】



(抜粋)

本レビューは、2017年にHSAに報告された、医薬品(化学合成医薬品、バイオ医薬品、ワクチンなど)および補完医療製品(CHP)^Bの使用に伴う有害事象(AE)^Cを解析したものであり、特に医療従事者の興味を引くような報告に焦点を当てた。

^A Health Sciences Authority

^B complementary health product

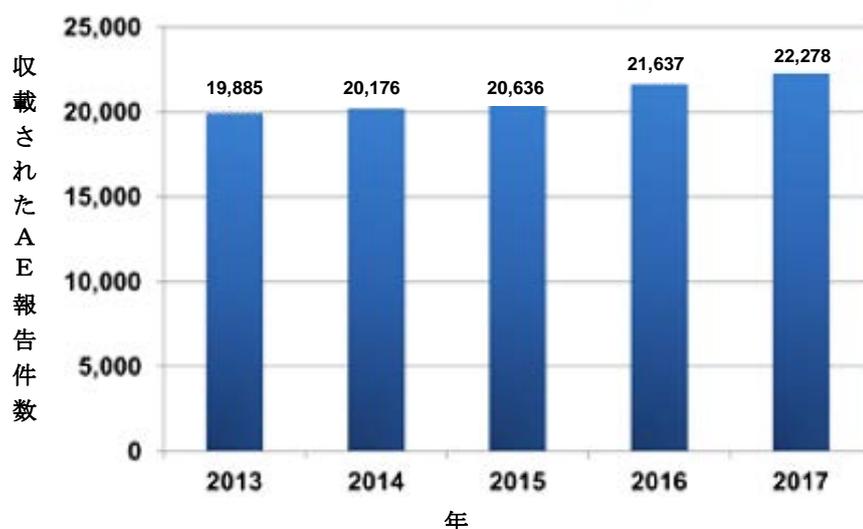
^C adverse event

◇2017年報告解析

(a) 報告件数

HSAは2017年に、医薬品との関連が疑われるシンガポール国内での有効なAE報告 (valid AE report) を22,278件レビューした。過去5年間にわたり、AE報告は年間約20,000件でほぼ一定している(図1)。

図1: 2013～2017年にAEデータベースに収載された報告件数



(b) 報告ソースおよび報告の種類

2017年の報告の大多数は化学合成医薬品に関連していた(96.5%)。次いで、ワクチン(1.5%)、バイオ医薬品(1.1%)、補完医療製品(CHP)^B(0.9%)であった。CHPには、漢方薬(CPM)^D、健康サプリメント、民間伝承薬^E、化粧品などが含まれる。報告元で最も多かったのは、公立の病院/医療機関(55.8%)からで、次いでポリクリニック^F(37.4%)からであった。注目すべきは、GP^Gクリニックからの報告数が過去3年間0.4%であったのが、2017年には3.6%に著しく増加したことである。残りは製造販売業者(2.5%)、民間の病院(0.4%)、民間の専門クリニック(0.2%)からであった。報告者で最も多かったのは医師(83.7%)であり、次いで薬剤師(11.2%)であった。歯科医、看護師、治験コーディネーターからも報告があった。

(c) 人口統計学的データ

シンガポールの副作用(ADR)^H報告での患者プロフィールは、国内の民族分布が密接に反映

^D Chinese Proprietary Medicine

^E traditional medicines

^F 政府系のクリニック。外来診療、予防接種、健康診断、診断・調剤業務など行う。(訳注)

^G general practice (訳注)

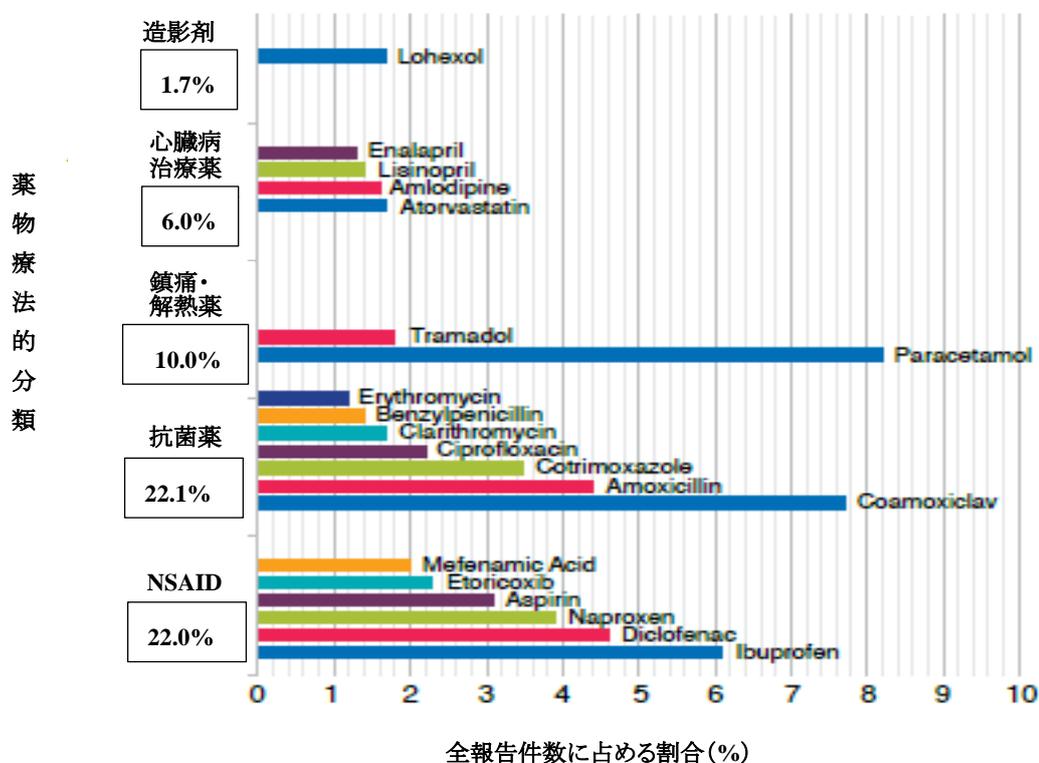
^H adverse drug reaction (訳注)

されていた。AE報告の69.7%を中国系が占め、次いでマレー系(12.9%)、インド系(8.7%)であった。性別では、女性が60.7%を占めていた。報告が最も多かった患者の年齢層は50～59歳(16.8%)で、次いで60～69歳(16.1%)であった。

(d) 被疑薬

AEの被疑薬として報告件数1～20位を占める医薬品が属する薬物療法的分類^Iは、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)^J(22.0%)、抗菌薬(22.1%)、鎮痛・解熱薬(10.0%)、心臓病治療薬^K(6.0%)、および造影剤(1.7%)であった(図2)。

図2:AEの被疑薬1～20位(有効成分別)



(e) 有害事象

報告された有害事象の半分以上が皮膚反応(51.6%)であり、次いで全身性障害(18.5%) (浮腫, アナフィラキシーなど), および胃腸系障害(6.0%)であった。ほとんどが、非重篤有害反応であった(発疹, 眼窩周囲浮腫, 悪心, 嘔吐など)。主な重篤AEおよびその被疑薬を表1に示す。

^I pharmacotherapeutic group
^J nonsteroidal anti-inflammatory agent
^K cardiac therapy agents

表1: 重篤AEの原因であると疑われた医薬品 (有効成分)

症状	WHO基本語 (PT) ^L	被疑薬 2017年 (括弧内の数字は2017年の報告件数を示す) [#]	被疑薬1~10位 2012~2016年 (括弧内の数字は2012~2016年の報告累積件数を示す) [^]
皮膚障害	スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) ^M , 中毒性表皮壊死症 (TEN) ^N	Etoricoxib (6), Omeprazole (5), Allopurinol (5), Lamotrigine (4), Cotrimoxazole (4), Diclofenac (4), Piperacillin/tazobactam (3), Coamoxiclav (3), Sulfasalazine (2), Mefenemic acid (2), Ceftriaxone (2), Meropenem (2), Levetiracetam (2)	Allopurinol (27), Cotrimoxazole (25), Omeprazole (25), Coamoxiclav (20), Phenytoin (14), Carbamazepine (14), Lamotrigine (13), Etoricoxib (13), Diclofenac (11), Ciprofloxacin (11)
全身性の障害	アナフィラキシー反応	Coamoxiclav (14), Naproxen (12), Ibuprofen (10), Ceftriaxone (9), Ciprofloxacin (8), Diclofenac (7), Amoxicillin (6), Iohexol (6), Cefazolin (4), Moxifloxacin (4)	Diclofenac (58), Paracetamol (48), Ibuprofen (47), Coamoxiclav (39), Naproxen (35), Aspirin (34), Ceftriaxone (32), Amoxicillin (23), Ciprofloxacin (21)
腎障害	高窒素血症, クレアチニン・クリアランス減少, 腎尿細管障害, 腎尿細管壊死, 急性/慢性腎不全, 腎機能異常	Enalapril (5), Diclofenac (4), Ciprofloxacin (4), Hydrochlorothiazide (4), Etoricoxib (3), Coamoxiclav (3), Cotrimoxazole (2), Lisinopril (2)	Ciprofloxacin (27), Losartan (23), Enalapril (20), Diclofenac (19), Cotrimoxazole (17), Etoricoxib (13), Lisinopril (12), Hydrochlorothiazide (11), Metformin (9), Omeprazole (9)
肝障害	黄疸, 肝炎, 胆汁うっ滞性肝炎, 肝不全, 肝細胞損傷, 肝損傷, 肝性昏睡	Coamoxiclav (4), Azathioprine (3), Fenofibrate (2), Atorvastatin (2)	Azathioprine (17), Cotrimoxazole (16), Coamoxiclav (15), Atorvastatin (12), Simvastatin (8), Isoniazid (8), Pyrazinamide (7), Valproic acid (7), Phenytoin (6), Allopurinol (5), Ketoconazole (5)

ここでは重篤AEとの関連が2回以上報告された有効成分のみを記載した。1件の重篤AE報告に複数の被疑薬が関わっている場合がある。

^ AEの発現日にもとづく。

^L preferred term

^M Stevens Johnson Syndrome

^N Toxic Epidermal Necrolysis

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子