

再審査報告書

平成 25 年 2 月 22 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	パリエット錠 10mg
有効成分名	ラベプラゾールナトリウム
申 請 者 名	エーザイ株式会社
承認の 効能・効果	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症 <u>下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</u> <u>胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃</u>
承認の 用法・用量	[胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群] 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 [逆流性食道炎] 逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1 回 10mg 又は 1 回 20mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間経口投与することができる。ただし、1 回 20mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。 [非びらん性胃食道逆流症] 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。 [ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助] <u>通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。</u> プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

承認年月日 承認事項の 一部変更年 月日及びそ の事項	平成9年10月14日 製造販売承認取得。 <u>平成19年1月26日</u> 効能・効果に「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」が追加され、同効能・効果の用法・用量（アモキシシリン水和物とクラリスロマイシン併用時）が追加。 平成19年8月23日 「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の用法・用量が一部変更され、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾール併用時の用法・用量が追加。 平成22年6月18日 効能・効果に「非びらん性胃食道逆流症」が追加され、同効能・効果の用法・用量が追加。 効能・効果に「下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃」が追加。 平成22年12月21日 「逆流性食道炎」の用法・用量が一部変更され、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合の用法・用量が追加。
再審査期間	<u>4年（平成19年1月26日～平成23年1月25日）</u>

下線部：今回の再審査対象

販 売 名	①パセトシンカプセル 125 ②パセトシンカプセル 250 ③パセトシン錠 250 ④パセトシン細粒 10%
有 効 成 分 名	アモキシシリン水和物
申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<パセトシンカプセル 125、パセトシンカプセル 250、パセトシン錠 250> <適応菌種> <u>本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ</u> <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、<u>胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</u> <パセトシン細粒 10%> <適応菌種> <u>本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ</u> <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、<u>胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<パセトシンカプセル 125、パセトシンカプセル 250、パセトシン錠 250> [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] アモキシシリン水和物として、通常、成人1回250mg（力価）を1日3～4回経口投与する。小児は1日20～40mg（力価）/kgを3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 [ヘリコバクター・ピロリ感染症] ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合 <u>通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回200mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</u> <u>なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。</u> ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750mg（力価）、メトロニダゾールとして1回250mg及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 【用法・用量に関連する使用上の注意】 <u>パセトシンカプセル 125、パセトシンカプセル 250 あるいはパセトシン錠 250</u>

	<u>をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして 1 回 30mg、オメプラゾールとして 1 回 20mg 又はラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg のいずれか 1 剤を選択する。</u> <パセトシン細粒 10%> <u>[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症]</u> ・アモキシシリン水和物として、通常、成人 1 回 250mg（力価）を 1 日 3～4 回経口投与する。小児は 1 日 20～40mg（力価）/kg を 3～4 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>[胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症]</u> ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びランソプラゾールとして 1 回 30mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。 ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。 ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。 ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。
承認年月日 承認事項の一部 変更年月日 及びその事項	昭和 49 年 9 月 6 日 パセトシンカプセル、パセトシン細粒：製造販売承認取得。 昭和 54 年 6 月 7 日 パセトシン錠 250：製造販売承認取得。 <u>平成 19 年 1 月 26 日</u> <u>パセトシンカプセル、パセトシン錠 250、パセトシン細粒の「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用）」の用法・用量が追加。</u> 平成 19 年 1 月 31 日 パセトシンカプセル、パセトシン錠の「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用）」の用法・用量が変更。 平成 19 年 8 月 23 日 パセトシンカプセル、パセトシン錠 250 の「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（メトロニダゾール及びプロトンポンプインヒビター併用）」の用法・用量が追加。 平成 19 年 11 月 21 日 「平成 12 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号 医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき、「パセトシンカプセル」及び「パセトシン細粒」の販売名変更代替新規申請を行い、「パセトシンカプセル 125」、「パセトシンカプセル 250」及び「パセトシン細粒 10%」に変更。 平成 22 年 6 月 18 日 パセトシンカプセル 125、パセトシンカプセル 250、パセトシン錠 250 の効能・効果に「胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症」が追加。
再審査期間	<u>4 年（平成 19 年 1 月 26 日～平成 23 年 1 月 25 日）</u>

下線部：今回の再審査対象

販 売 名	①サワシリンカプセル 250 ②サワシリン細粒 10% ③サワシリン錠 250 ④サワシリンカプセル 125
有 効 成 分 名	アモキシシリン水和物
申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<サワシリンカプセル 125、サワシリンカプセル 250、サワシリン錠 250> <適応菌種> <u>本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ</u> <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合組織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、<u>胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</u> <サワシリン細粒 10%> <適応菌種> <u>本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ</u> <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合組織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、<u>胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<サワシリンカプセル 125、サワシリンカプセル 250、サワシリン錠 250> [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] アモキシシリン水和物として、通常成人 1 回 250mg（力価）を 1 日 3～4 回経口投与する。小児は 1 日 20～40mg（力価）/kg を 3～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 [ヘリコバクター・ピロリ感染] ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合 <u>通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。</u> <u>なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。</u> ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）、メトロニダゾールとして 1 回 250mg 及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 【用法・用量に関連する使用上の注意】 <u>サワシリンカプセル 125、サワシリンカプセル 250 あるいはサワシリン錠 250 をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビタ</u>

	<u>一はランソプラゾールとして 1 回 30mg、オメプラゾールとして 1 回 20mg 又はラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg のいずれか 1 剤を選択する。</u> ＜サワシリン細粒 10%＞ [ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] アモキシシリン水和物として、通常成人 1 回 250mg（力価）を 1 日 3～4 回経口投与する。小児は 1 日 20～40mg（力価）/kg を 3～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 [胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症] ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びランソプラゾールとして 1 回 30mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。 ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。
承認年月日 承認事項の一部変更年月日 及びその事項	昭和 49 年 9 月 6 日 サワシリンカプセル：製造販売承認取得。 昭和 54 年 5 月 8 日 サワシリン錠 250：製造販売承認取得。 平成 19 年 1 月 26 日 <u>サワシリンカプセル、サワシリン錠 250 の「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用）」の用法・用量が追加。</u> 平成 19 年 1 月 31 日 サワシリンカプセル、サワシリン錠 250 の「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用）」の用法・用量が変更。 平成 19 年 8 月 23 日 サワシリンカプセル、サワシリン錠 250 の「ヘリコバクター・ピロリ感染症（メトロニダゾール及びプロトンポンプインヒビター併用）」の用法・用量が追加。 平成 20 年 4 月 15 日 「平成 12 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号 医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき、「サワシリンカプセル」及び「サワシリン細粒」の販売名変更代替新規申請を行い、「サワシリンカプセル 250」及び「サワシリン細粒 10%」に変更。 平成 22 年 6 月 18 日 サワシリンカプセル 250、サワシリン錠 250 の効能・効果に「胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症」が追加。 平成 22 年 11 月 5 日 サワシリンカプセル 125 が後発品の規格揃えの通知対応により追加承認。
再審査期間	①②③：4 年（平成 19 年 1 月 26 日～平成 23 年 1 月 25 日） ④：①②③の残余期間（平成 22 年 11 月 5 日～平成 23 年 1 月 25 日）

下線部：今回の再審査対象

販 売 名 *	アモキシシリンカプセル 250mg 「NP」
有 効 成 分 名	アモキシシリン水和物
申 請 者 名	ニプロファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、<u>ヘリコバクター・ピロリ</u>、梅毒トレポネーマ <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、<u>胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] アモキシシリン水和物として、通常成人 1 回 250mg（力価）を 1 日 3～4 回経口投与する。小児は 1 日 20～40mg（力価）/kg を 3～4 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 [<u>ヘリコバクター・ピロリ感染症</u>] ・<u>アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合</u> 通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）、クラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 <u>なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。</u> ・アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）、メトロニダゾールとして 1 回 250mg 及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 【用法・用量に関連する使用上の注意】 <u>本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして 1 回 30mg、オメプラゾールとして 1 回 20mg 又はラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg のいずれか 1 剤を選択する。</u>

承認年月日 承認事項の 一部変更年 月日及びそ の事項	平成7年11月27日 製造販売承認取得。 平成19年1月26日 「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（クラリスロマイシン及びラベプラゾールナトリウム併用）」の用法・用量が追加。 平成19年3月23日 「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用）」の用法・用量が追加。 平成19年8月23日 「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（メトロニダゾール及びプロトンポンプインヒビター併用）」の用法・用量が追加。 平成22年10月12日 先発医薬品の効能・効果に合わせるため、一部変更。また、効能・効果の変更に伴い、用法・用量の記載変更。
再審査期間	4年間（平成19年1月26日～平成23年1月25日）
備考	*平成24年12月11日：「平成24年1月25日付 薬食審査発0125第1号/薬食安発0125第1号 医療事故防止のための販売名変更に係る代替新規承認申請の取扱いについて」に基づき、「アモペニキシнкаプセル 250」の販売名変更代替新規申請を行い、[アモキシシリンカプセル 250mg「NP」]に変更。

下線部：今回の再審査対象

販 売 名	クラリス錠 200
有 効 成 分 名	クラリスロマイシン
申 請 者 名	大正製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	○一般感染症 <適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属 <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎 ○非結核性抗酸菌症 <適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症> マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症 ○ヘリコバクター・ピロリ感染症 <適応菌種> 本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ <適応症> <u>胃潰瘍・十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	[一般感染症] 通常、成人にはクラリスロマイシンとして 1 日 400mg（力価）を 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 [非結核性抗酸菌症] 通常、成人にはクラリスロマイシンとして 1 日 800mg（力価）を 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 [ヘリコバクター・ピロリ感染症] <u>通常、成人にはクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。</u> <u>なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。</u> 【用法・用量に関連する使用上の注意】 <u>本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして 1 回 30mg、オメプラゾールとして 1 回 20mg 又はラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg のいずれか 1 剤を選択する。</u>

承認年月日 承認事項の一部 変更年月日 及びその事項	平成 3 年 3 月 29 日 製造販売承認取得。 <u>平成 19 年 1 月 26 日</u> 「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（アモキシシリン水和物及びラベプラゾールナトリウム併用）」の用法・用量が追加。 平成 19 年 1 月 31 日 「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（アモキシシリン水和物及びオメプラゾール併用）」の用法・用量が変更。 平成 20 年 8 月 29 日 効能・効果に「非結核性抗酸菌症」が追加。 平成 22 年 6 月 18 日 「ヘリコバクター・ピロリ感染症」における効能・効果に「胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃」が追加及び用法・用量が変更。
再 審 査 期 間	<u>4 年（平成 19 年 1 月 26 日～平成 23 年 1 月 25 日）</u>

下線部：今回の再審査対象

販 売 名	クラリシッド錠 200mg
有 効 成 分 名	クラリスロマイシン
申 請 者 名	アボット ジャパン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	○一般感染症 <適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属 <適応症> ・表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症 ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ・肛門周囲膿瘍 ・咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染 ・尿道炎 ・子宮頸管炎 ・感染性腸炎 ・中耳炎、副鼻腔炎 ・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎 ○非結核性抗酸菌症 <適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症> マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症 ○ヘリコバクター・ピロリ感染症 <適応菌種> 本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ <適応症> 胃潰瘍・十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	【一般感染症】 通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日 400mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 【非結核性抗酸菌症】 通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日 800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 【ヘリコバクター・ピロリ感染症】 通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回 200mg（力価）、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400mg（力価）1日2回を上限とする。 【用法・用量に関連する使用上の注意】 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回 30mg、オメプラゾールとして1回 20mg 又はラベプラゾールナトリウムとして1回 10mg のいずれか1剤を選択する。

承認年月日 承認事項の一部 変更年月日 及びその事項	平成 3 年 3 月 29 日 製造販売承認取得。 <u>平成 19 年 1 月 26 日</u> 「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（アモキシシリン水和物及びラベプラゾールナトリウム併用）」の用法・用量が追加。 平成 19 年 1 月 31 日 「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症（アモキシシリン水和物及びオメプラゾール併用）」の用法・用量が変更。 平成 20 年 8 月 29 日 効能・効果に「非結核性抗酸菌症」が追加。 平成 22 年 6 月 18 日 「ヘリコバクター・ピロリ感染症」における効能・効果に「胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃」が追加及び用法・用量が変更。
再 審 査 期 間	<u>4 年（平成 19 年 1 月 26 日～平成 23 年 1 月 25 日）</u>

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ヘリコバクター・ピロリ（以下、「*H. pylori*」という。）陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍患者を対象に、ラベプラゾールナトリウム（以下、「RPZ」という。）製剤（パリエット錠 10mg）、アモキシシリン水和物（以下、「AMPC」という。）製剤（パセトシンカプセル 125、パセトシンカプセル 250、パセトシン細粒 10%、パセトシン錠 250、サワシリンカプセル 250、サワシリン細粒 10%、サワシリン錠 250、アモキシシリンカプセル 250mg「NP」）、クラリスロマイシン（以下、「CAM」という。）製剤（クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg）の3剤併用による *H. pylori* 一次除菌療法（以下、「RAC 療法」という。）の使用実態下での副作用発現状況、安全性又は有効性に影響を及ぼす要因を把握することを目的に、平成 19 年 2 月より平成 21 年 7 月までに目標症例数 3,000 例の調査が中央登録方式で実施された。754 施設で調査実施契約を締結し 4,144 例が登録され、659 施設より 4,077 例の調査票が回収された。なお、本承認は、併用療法に関わるものであることから、新医療用医薬品の製造販売後調査等基本計画書はエーザイ株式会社、協和発酵キリン株式会社、アステラス製薬株式会社、ニプロファーマ株式会社、大正製薬株式会社、アボット ジャパン株式会社がそれぞれ提出し、本調査はエーザイ株式会社が実施した。AMPC 製剤及び CAM 製剤の承認取得会社は、使用成績調査の集計結果等について、エーザイ株式会社より情報提供を受けた。RAC 療法に係る副作用症例については、情報入手した会社が自社の製造販売後調査業務手順書の規定に基づき対応を行うとともに、薬事法第 77 条 4 の 2 に基づき厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）への報告を行ったものについては、併用被疑薬の該当会社へも連絡し、情報共有した。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 4,077 例から 288 例（RAC 療法開始日以降来院せず 217 例、調査対象外薬剤の処方 49 例、登録違反 29 例、服薬せず 1 例（重複あり））を除外した 3,789 例が安全性解析対象症例とされた。

使用成績調査での副作用の取扱いは、RAC療法開始後から除菌判定時までに発現した医学的に好ましくないすべての症状・所見（臨床検査値の異常変動、偶発症等を含む）のうち、報告医又は企業のいずれかがRAC療法で投与された3剤のうち1剤でも因果関係を否定していない事象が副作用とされた。本調査の副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、4.4%（166/3,789 例、195件）であり、承認時までの副作用発現率40.4%（205/508例）と比較して高い傾向は認められなかった。

発現した副作用の主な器官別大分類は、胃腸障害 105 例 110 件、皮膚および皮下組織障害 30 例 30 件及び神経系障害 24 例 25 件であり、承認時までの臨床試験や *H. pylori* 除菌療法の副作用としてこれまでに報告されている内容と同様であった^{1, 2, 3, 4, 5}。また、主な副作用は、下痢 80 件、味

¹ 坂本繁、千野文雄、大窪久夫、高橋陽子、青木寛、森田敬ほか. ヘリコバクター・ピロリ陽性消化性潰瘍に対するランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン併用による除菌療法の検討ー使用成績調査による安全性および有効性の検討ー. 臨床医薬. 2006;22:21-30.

² Kuwayama H, Asaka M, Sugiyama T, Fukuda Y, Aoyama N, Hirai Y, *et al.* Rabeprazole-based eradication therapy for *Helicobacter pylori*: a large-scale study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1105-13.

³ Asaka M, Sugiyama T, Kato M, Satoh K, Kuwayama H, Fukuda Y, *et al.* A multicenter, double-blind study on triple therapy with

覚異常 20 件及び発疹 16 件であった。これらの副作用のうち承認時と比較して発現率が特に高くなる副作用は認められなかった。副作用発現までの日数は、「3 日未満」51.3% (100 件/195 件)、「3 日以上 7 日未満」29.7% (58 件/195 件) 及び「7 日以上」19.0% (37 件/195 件) であり、開始後早期に副作用が発現する傾向であった。副作用の転帰は「回復」80.0% (156 件/195 件)、「軽快」12.3% (24 件/195 件)、「未回復」1.0% (2 件/195 件) 及び「不明」6.7% (13 件/195 件) であり、「後遺症あり」及び「死亡」の症例はなかった。

なお、安全性解析対象除外症例 288 例において、副作用は 2 例 2 件（下痢（非重篤、回復）、便秘（非重篤、軽快）各 1 例 1 件）に認められたが、いずれも既知の事象であった。

申請者は、本調査で承認時までと比較して副作用発現率が低かった要因は不明であったと説明した。また、発現頻度の高かった下痢、味覚異常について、一般的に *H. pylori* 除菌療法による下痢は AMPC による腸内細菌叢の変化によると考えられていること、味覚異常は CAM による唾液中への分泌によると考えられており⁶、*H. pylori* 除菌療法では 3 種類の薬剤を同時に 1 日 2 回服用することから、これらの事象が多く認められたと考えられ、現時点で新たな対応は必要ないと考えるとした。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「副作用及び感染症」の項にて検討する。

2-1-1 安全性に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼす要因⁷について検討した結果、「性別」、「アレルギー歴有無」、「CAM 1 日量」で副作用発現率に差が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

性別について、女性の副作用発現率 5.8% (84/1,457 例) は、男性の 3.5% (82/2,332 例) と比較して高かった。男性に比べて女性で多く発現した副作用の主な器官別大分類は、神経系障害（女性：1.4% (20/1,457 例)、男性：0.2% (4/2,332 例)）、皮膚および皮下組織障害（女性：1.4% (20/1,457 例)、男性：0.4% (10/2,332 例)）であり、事象としては、味覚異常（女性：17 件、男性 3 件）及び発疹（女性：11 件、男性：5 件）が多かった。体重が測定された症例で性別に体重分布を検討した結果、「50kg 未満」の割合が、男性よりも女性で高い傾向が認められた。一般に低体重者では体重当たりの投与量が多くなり、副作用発現率が高くなると考えられる。患者背景因子別の副作用発現状況では、体重別の副作用発現率では「50kg 未満」の低体重者で副作用発現率が高い傾向が認められている。女性の低体重者の割合が高いことが副作用発現に影響を与える要因として性別が挙げられた原因の一つと考えられたが、女性で特定の副作用（味覚異常及び発疹）が多く発現した原因等、詳細は不明であった。

lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter*. 2001;6:254-61.

⁴ Kuwayama H, Luk G, Yoshida S, Nakamura T, Kubo M, Uemura N, *et al.* Efficacy of a low-dose omeprazole-based triple-therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication independent of cytochrome P450 genotype—the Japanese MACH study—. *Clin Drug Invest.* 2005;25:293-305.

⁵ Higuchi K, Maekawa T, Nakagawa K, Chouno S, Hayakumo T, Tomono N, *et al.* Efficacy and Safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and high- and low-dose clarithromycin in Japanese patients—a randomised, double-blind, multicentre study. *Clin Drug Invest.* 2006;26:403-14.

⁶ 武田宏司. 一次除菌療法 我が国の保険診療適用の 3 剤併用療法. 日本臨床. 2005;63 Suppl 11:409-13.

⁷ 安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、体重、診療区分（外来又は入院）、合併症有無、併用薬有無、肝機能障害有無、腎機能障害有無、喫煙有無、アレルギー歴有無、上部消化管切除術施行歴有無、迷走神経切離術施行歴有無、診断名、潰瘍歴、潰瘍の状態、*H. pylori* 除菌療法の既往、CAM 1 日量（平均投与量/日）が検討された。

アレルギー歴の有無については、アレルギー歴「有」症例での副作用発現率は 12.6% (22/175 例) であり、「無」症例の 3.8% (130/3,453 例) と比較して高い傾向が認められた (アレルギー歴不明 161 例)。アレルギー歴「無」症例と比較して「有」症例で多く発現した副作用の主な器官別大分類は胃腸障害 (「無」: 2.4% (84/3,453 例)、「有」: 7.4% (13/175 例))、皮膚および皮下組織障害 (「無」: 0.7% (23/3,453 例)、「有」: 2.3% (4/175 例)) であった。アレルギー歴「無」に比べて「有」で多く発現した主な副作用は、下痢及び悪心であったが、アレルギー歴「有」症例で下痢及び悪心が多く発現した原因等、詳細は不明であった。なお、RPZ と同じプロトンポンプインヒビター (以下、「PPI」という。) であるランソプラゾールも、AMPC、CAM との併用による *H. pylori* 除菌療法の承認後に本調査と同様の使用成績調査¹を実施し、「過敏症素因」の有無別に副作用発現に影響を与える因子を検討したところ、過敏症素因「無」と比較して過敏症素因「有」で副作用発現率が高かった。

CAM 1 日量については、「800mg」の副作用発現率は 6.7% (73/1,091 例) であり、「400mg」3.5% (93/2,698 例) に比べ高い傾向が認められた。「400mg」に比べて「800mg」で多く発現した副作用の主な器官別大分類は、胃腸障害 (「400mg」2.2% (58/2,698 例)、「800mg」4.3% (47/1,091 例))、神経系障害 (「400mg」0.4% (10/2,698 例)、「800mg」1.3% (14/1,091 例)) であった。「400mg」に比べて「800mg」で多く発現した主な副作用は、下痢及び味覚異常であった。CAM の 1 日量が多いことにより、抗菌薬の一般的な副作用である下痢や CAM の唾液中の分泌により発生すると考えられる味覚異常が多く発現したと考えられた。なお、承認時までの臨床試験では、「400mg」で 31.0% (40/129 例)、「800mg」で 44.7% (55/123 例) と CAM 高用量で副作用発現率が高い傾向が認められ、本調査においても、これまでの報告と異なるものではなかった。

機構は、女性やアレルギー歴「有」の症例において、特定の副作用が多く発現しており、原因等が不明であることから、今後も情報収集し、必要に応じて対応すべきと考えるものの、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性の評価は、RAC 療法終了後又は PPI 投与終了後 4 週以降に、迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、尿素呼気試験、抗 *H. pylori* 抗体測定及び便中 *H. pylori* 抗原測定のいずれかの検査法にて除菌判定を実施し、「陽性」、「陰性」及び「判定不能」で評価された。複数の検査法を実施した場合はそれらの結果を総合して判定された。*H. pylori* 除菌率は「陰性」と判定された症例の有効性解析対象症例に対する割合 (%) とされた。なお、「判定不能」と評価された症例は有効性解析対象症例から除外された。

有効性については、安全性解析対象症例 3,789 例から計 627 例 (除菌判定未実施 390 例、RAC 療法終了後又は PPI 投与終了後 4 週以内に除菌判定実施 231 例、除菌判定が判定不能 3 例、調査対象外用量の投与 3 例) を除いた 3,162 例が有効性解析対象症例とされた。

使用成績調査での *H. pylori* 除菌率 80.7% (2,551/3,162 例) は、承認時の除菌率 87.3% (199/228 例) と比較して低い傾向が認められた (表 1)。

表 1. 承認時と使用成績調査での *H. pylori* 除菌率

項目		症例数	<i>H. pylori</i> 陰性症例数	除菌率 (%)
全体	承認時	228	199	87.3
	使用成績調査	3,162	2,551	80.7
CAM 1 日量 400mg	承認時	119	102	85.7
	使用成績調査	2,241	1,814	81.0
CAM 1 日量 800mg	承認時	109	97	89.0
	使用成績調査	921	737	80.0

以上の結果について、申請者は以下のように説明した。

近年、日本では *H. pylori* の CAM に対する耐性菌が年々増加し⁸、CAM 耐性菌率は、平成 14 年～平成 15 年では 18.9%、平成 15 年～平成 16 年では 21.1%、平成 16 年～平成 17 年では 27.7%、平成 17 年～平成 18 年では 29.0%、平成 18 年～平成 19 年では 27.2% であり⁹、最近では 30%^{10, 11}と報告されている。また、CAM 耐性菌率の増加に伴い PAC 療法（PPI+AMPC+CAM による 3 剤併用療法）の *H. pylori* 除菌率の低下が懸念されており、近年は 60～70% 台¹²、70% 程度¹⁰とする報告もある。承認時までと比較して本調査の *H. pylori* 除菌率は低かったが、近年の CAM 耐性菌率及び PAC 療法の除菌率を考慮すると本調査で得られた 80% の *H. pylori* 除菌率は良好であると考えられた。

機構は以上の申請者の説明を了承するが、CAM 耐性菌率の増加については、今後も留意する必要があると考える。

2-2-1 有効性に影響を及ぼす要因

有効性に影響を及ぼす要因¹³について検討した結果、「性別」、「泌尿器疾患の有無」、「呼吸器疾患の有無」、「服薬回数」、「*H. pylori* 除菌療法の既往」及び「投与開始時期（年）」が *H. pylori* 除菌率に影響を及ぼす要因として挙げられた。これらについて申請者は以下のように説明した。

性別の *H. pylori* 除菌率は、「男性」81.5%（1,577/1,934 例）、「女性」79.3%（974/1,228 例）であった。性別が *H. pylori* 除菌率に影響を及ぼす因子として挙げられた原因等、詳細は不明であったが、*H. pylori* 除菌率は共に約 80% と良好であることから、临床上、特に問題となる内容ではないと考えられた。

泌尿器疾患の有無別の *H. pylori* 除菌率は「無」80.9%（2,526/3,124 例）、「有」65.8%（25/38 例）であった。本調査で合併症として報告された主な泌尿器疾患は良性前立腺肥大症（28 例）であり、*H. pylori* 除菌率は 75.0%（21/28 例）であった。その他の泌尿器疾患の合併症とその *H. pylori* 除菌率は、緊張性膀胱 100%（3/3 例）、神経因性膀胱 0%（0/3 例）、前立腺癌 33.3%（1/3 例）、膀胱癌 100%（1/1 例）、尿管結石 0%（0/1 例）、尿路結石 100%（1/1 例）、尿路感染 100%（1/1 例）であ

⁸ 小林寅喆、村上和成、加藤元嗣、加藤晴一、東健、高橋信一ほか、わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状 平成 18 年度耐性菌サーベイランス集計および 5 年間の集計報告。日本ヘリコバクター学会誌。2009;10:98-103.

⁹ Kobayashi I, Murakami K, Kato M, Kato S, Azuma T, Takahashi S, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. J Clin Microbiol. 2007;45:4006-10.

¹⁰ 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌. 2009;10 Suppl:1-25.

¹¹ Horiki N, Omata F, Uemura M, Suzuki S, Ishii N, Iizuka Y, et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates from 1996 through 2008 in Japan. Helicobacter. 2009;14:86-90.

¹² 川上浩平、河合隆、鈴木秀和、正岡建洋、永原章仁、大草敏史ほか. 3 剤療法による *Helicobacter pylori* 除菌率の経年的推移—東京都多施設における共同調査結果から— 第 15 回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集. 2009;p.128.

¹³ 有効性に影響を及ぼす要因として、安全性に影響を及ぼす要因として検討された項目に加え、服薬回数、投与開始時期（年）が検討された。

ったが、各疾患の例数が少ないため泌尿器疾患の有無が *H. pylori* 除菌率に影響を及ぼす因子として挙げられた原因等、詳細は不明であった。

呼吸器疾患の有無別の *H. pylori* 除菌率は、「無」81.3% (2,516/3,094 例)、「有」51.5% (35/68 例)であった。本調査で合併症として報告された主な呼吸器疾患とその *H. pylori* 除菌率は、喘息 40.0% (10/25 例)、アレルギー性鼻炎 76.9% (10/13 例)、慢性気管支炎 25.0% (2/8 例)、肺気腫 75.0% (6/8 例)であった。各疾患の例数が少ないため、*H. pylori* 除菌率への影響は明確にはなっていないが、CAM は *H. pylori* 除菌療法以外にも小児科、呼吸器科、耳鼻科領域の感染症にも広く処方されており、これらの疾患の中には過去に CAM が処方され *H. pylori* が CAM に対する耐性を獲得していた可能性も考えられた。なお、本調査では過去の CAM の使用状況及び CAM 感受性検査を調査項目としていないため詳細は不明であった。以上より、呼吸器疾患の合併の有無が *H. pylori* 除菌率に影響を及ぼす因子として挙げられた原因は特定できなかった。

服薬回数については、*H. pylori* 除菌率は「14回」80.9% (2,470/3,054 例)、「14回未満」68.8% (44/64 例)であった。*H. pylori* 除菌療法では、服薬コンプライアンスが除菌の成否に大きく影響し、服薬コンプライアンスが60%を上回る場合と比較し、60%を下回った場合の除菌率は96%から69%に低下することが報告されている¹⁴。本調査においても服薬コンプライアンス不良の場合、除菌率は80.9%から68.8%に低下していた。以上のことから、*H. pylori* 除菌療法の実施にあたり患者に十分な服薬指導を実施することが重要であると考えられた。

H. pylori 除菌療法の既往の有無別の *H. pylori* 除菌率は既往歴「無」81.4% (2,445/3,003 例)、「有」48.0% (36/75 例)であった。*H. pylori* 除菌成功後に *H. pylori* に再感染する確率は低いとされている¹⁵ことから、*H. pylori* 除菌療法の既往歴「有」例は過去に除菌不成功であったと考えられる。過去の除菌療法の結果は、過去に除菌療法を実施した症例のうち約8割（結果不明の症例を除くと9割以上）が除菌不成功であった（表2）。除菌不成功例ではCAM耐性を獲得し、CAM耐性例では除菌率が著明に低下することが報告されている^{16, 17}ことから、過去に *H. pylori* 除菌療法を実施した症例の有無が除菌率に影響を及ぼす因子と考えられたが、本調査ではCAM感受性検査を調査項目としていないため詳細は不明であった。

投与開始時期（年）別の *H. pylori* 除菌率は、「平成19年」79.2% (1,166/1,473 例)、「平成20年」82.0% (1,385/1,689 例)であった。2-2 有効性の項に示したとおり、*H. pylori* のCAMに対する耐性菌率は年々増加していたが、本調査ではCAM感受性検査を調査項目としていないため、投与開始時期（年）が除菌率に影響を及ぼす因子として挙げられた原因等、詳細は不明であった。なお、*H. pylori* 除菌率は共に約80%と良好であることから、臨床上、特に問題となる内容ではないと考えられた。

機構は申請者の説明を了承した。

¹⁴ Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, *et al.* Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992;102:493–6.

¹⁵ Okimoto T, Murakami K, Sato R, Miyajima H, Nasu M, Kagawa J, *et al.* Is the recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy resultant from recrudescence or reinfection, in Japan. *Helicobacter*. 2003;8:186–91.

¹⁶ Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19:67–70.

¹⁷ 村上和成、藤岡利生. わが国における *Helicobacter pylori* 除菌治療と薬剤耐性. *Helicobacter Research*. 1998;2:423–8.

表 2. *H. pylori* 除菌療法の既往別 *H. pylori* 除菌判定結果

項目				<i>H. pylori</i> 除菌判定結果					
				全体		陰性		陽性	
				症例数	分布 (%)	症例数	分布 (%)	症例数	分布 (%)
全体				3,162	100.0	2,551	80.7 ^{a)}	611	19.3 ^{a)}
<i>H. pylori</i> 除菌療法 の既往	なし			3,003	95.0 ^{b)}	2,445	81.4 ^{d)}	558	18.6 ^{d)}
	あり			75	2.4 ^{b)}	36	48.0 ^{d)}	39	52.0 ^{d)}
	<i>H. pylori</i> 除菌療法 の結果	成功		4	5.3 ^{c)}	4	100.0 ^{e)}	0	0.0 ^{e)}
		失敗		59	78.7 ^{c)}	24	40.7 ^{e)}	35	59.3 ^{e)}
		結果不明		12	16.0 ^{c)}	8	66.7 ^{e)}	4	33.3 ^{e)}
	不明			84	2.7 ^{b)}	70	83.3 ^{d)}	14	16.7 ^{d)}

a) 症例分布 (%) (*H. pylori* 除菌判定結果別)

= (*H. pylori* 除菌判定結果別の症例数 / 全体の症例数) × 100

b) 症例分布 (%) (*H. pylori* 除菌療法の既往別)

= (*H. pylori* 除菌療法の既往別の症例数 / 全体の症例数) × 100

c) 症例分布 (%) (過去の *H. pylori* 除菌療法の結果別)

= (*H. pylori* 除菌療法の結果別の症例数 / *H. pylori* 除菌療法の既往「あり」の症例数) × 100

d) 症例分布 (%) (*H. pylori* 除菌判定結果別・*H. pylori* 除菌療法の既往別)

= (*H. pylori* 除菌療法判定結果別・*H. pylori* 除菌療法の既往別の症例数 / *H. pylori* 除菌療法の既往別の症例数) × 100

e) 症例分布 (%) (*H. pylori* 除菌判定結果別・*H. pylori* 除菌療法の結果別)

= (*H. pylori* 除菌療法判定結果別・*H. pylori* 除菌療法の結果別の症例数 / *H. pylori* 除菌療法の結果別の症例数) × 100

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、本調査で収集された症例より該当する患者を抽出し、それぞれ安全性及び有効性が検討された。なお、本調査において妊産婦は収集されなかった。また、*H. pylori* 除菌療法の投与期間は 7 日間であり、長期投与の対象となる用法・用量ではないため、長期使用に関する調査は実施していない。特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 1 例が収集された。副作用は認められなかったため、小児の安全性は検討することはできなかった。また、この症例は除菌判定未実施により有効性解析対象除外症例となったため、有効性を検討することはできなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 1,079 例収集された。副作用発現率は高齢者で 4.5%（49/1,079 例）であり、非高齢者の 4.3%（117/2,710 例）と比較して顕著な差は認められなかった。高齢者で主に発現した副作用は、下痢、味覚異常及び発疹であった。重篤な副作用として高カリウム血症が 1 例 1 件に認められたが、転帰は軽快であった。高齢者で発現率が高くなる特筆すべき副作用は認められなかった。再審査申請時の「使用上の注意」では慎重投与の項に「高齢者」を記載し注意喚起を行っていることから、更なる安全確保措置を実施する必要はないと判断した。有効性解析対象症例として 897 例収集された。高齢者の *H. pylori* 除菌率は 77.9%（699/897 例）で非高齢者の 81.8%（1,852/2,265 例）であり、顕著な差は認められなかった。以上より高齢者の安全性及び有効性について特に問題はないと判断した。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 27 例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 3.7%（1/27 例）で、腎機能障害を有しない患者 4.4%（165/3,762 例）と比較し高くなかった。発現した副作用は血圧低下 1 件であったが、非重篤であった。また、腎機能障害を有する患者で発現率が高くなる特筆すべき副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として 20 例が収集された。腎機能障害を有する患者の *H. pylori* 除菌率は 90.0%（18/20 例）で

腎機能障害を有しない患者の 80.6% (2,533/3,142 例) に比べ低くはなかった。以上より腎機能障害を有する患者の安全性及び有効性について特に問題はないと判断した。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 131 例収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 4.6% (6/131 例) で、肝機能障害を有しない患者 4.4% (160/3,658 例) と比較し顕著な差は認められなかった。発現した副作用は 6 例 6 件で、その内訳は下痢 3 件、舌炎、口の錯感覚及び蕁麻疹が各 1 件であった。肝機能障害に関連する副作用は認められず、発現した副作用はすべて非重篤であった。肝機能障害を有する患者で発現率が高くなる特筆すべき副作用は認められず、再審査申請時の「使用上の注意」で、慎重投与の項に「肝障害のある患者」を記載し注意喚起を行っていることから、更なる安全確保措置を実施する必要はないと判断した。有効性解析対象症例として 105 例が収集された。肝機能障害を有する患者の *H. pylori* 除菌率は 79.0% (83/105 例) で肝機能障害を有しない患者の 80.7% (2,468/3,057 例) に比べ顕著な差は認められなかった。以上より肝機能障害を有する患者の安全性及び有効性について特に問題はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性については、現時点で新たな対応を必要とするような特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

副作用及び感染症については、薬剤毎に検討した。

[RPZ]

再審査期間中に厚生労働省及び機構に報告された副作用は 176 例 213 件であり、情報源別の内訳は、副作用・感染症自発報告（文献・学会からの報告、医薬品副作用被害救済制度からの報告を含む）からの報告が 169 例 206 件、使用成績調査からの報告が 1 例 1 件、本再審査対象でない調査（特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験）からの報告が 6 例 6 件であった。

このうち RAC 療法による重篤な副作用は 13 例 19 件（自発報告等 12 例 18 件、使用成績調査 1 例 1 件）であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

「使用上の注意」から予測できる（既知）・重篤副作用は、多形紅斑 2 件、浮動性めまい、眼瞼浮腫、肝障害、スティーブンス・ジョンソン症候群、顔面腫脹、丘疹性皮疹、全身紅斑、皮膚粘膜眼症候群、薬疹及び白血球数増加各 1 件であった。これらの転帰は、肝障害、多形紅斑及び白血球数増加各 1 件が不明であったが、他は軽快及び回復であった。また、「使用上の注意」のその他の副作用の項に記載されている浮動性めまい、眼瞼浮腫、顔面腫脹、丘疹性皮疹、薬疹及び白血球数増加については、内容から、重大な副作用の項に改訂が必要な情報は得られていない。以上より、既知・重篤副作用の添付文書の記述の改訂は必要ないと判断した。

再審査期間中に収集したすべての副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない（未知）・重篤副作用は、RAC 療法において、5 例 8 件あった。高カリウム血症、食欲減退、譫妄、低血糖昏睡、耳鳴、出血性腸炎、倦怠感及び C-反応性蛋白増加各 1 件であった。いずれの未知・重篤な副作用も、各 1 件ずつの累積であること、RPZ との因果関係が明確ではない、報告件数が多くない等の理由から、現段階では「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと判

断した。今後も引き続き同様の副作用の発現に注意し、必要に応じて「使用上の注意」を改訂するなど、さらなる安全確保に努める。

RAC 療法での未知・非重篤副作用は、26 例 27 件であった。主な副作用は舌変色及び嘔吐の各 3 件であった。いずれも RPZ との因果関係が明確でない、各々の報告件数が多くない等の理由から、現段階では「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと判断した。今後も引き続き同様の副作用の発現に注意し、必要に応じて「使用上の注意」を改訂するなど、更なる安全確保に努める。

再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 18 日までに機構に報告した副作用は、57 例 76 件であった。RAC 療法では、既知・重篤な副作用は 3 例 3 件であった。これらについて申請者は以下のように説明した。副作用の内訳は、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑及び中毒性皮疹各 1 件でいずれも皮膚および皮下組織障害に関する副作用であった。いずれも RAC 療法承認時より「使用上の注意」の重大な副作用の項に記載し、注意喚起している。また、経過情報を含め、上記症例から更なる安全確保措置を実施する必要はないと判断した。

再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 18 日までに集積された未知の副作用は 53 例 66 件であった。RAC 療法では、3 例 3 件で、すべて重篤な副作用であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。副作用の内訳は貧血、一過性脳虚血発作及び意識消失各 1 件であった。貧血、意識消失については、詳細な情報が不足しており、評価困難な症例であった。一過性脳虚血発作については、原疾患や併用薬の影響等により、服薬との関連性を特定することが困難な症例であった。

それぞれの事象に関する累積件数は本症例を含め、貧血 3 件、一過性脳虚血発作 1 件、意識消失 1 件と少なく、現段階では「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと判断した。今後も引き続き同様の副作用の発現に注意し、必要に応じて「使用上の注意」を改訂するなど、更なる安全確保に努める。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 18 日までに感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用・感染症について、今回の調査の範囲では安全性において現時点で新たな対応を必要とするような特段の問題はないと判断した。

[AMPC]

(1) パセトシン

再審査期間中に、RAC 療法として機構に報告された副作用は 3 例 3 件（すべて自発報告）であった。報告された副作用は、多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、出血性腸炎各 1 例 1 件であり、転帰はすべて回復であった。また、未知・重篤な副作用はなかった。申請者は、重篤な副作用について、いずれも既知の副作用であり、既に「使用上の注意」に記載を行っているため、特に対応は行わなかったと説明した。

未知・非重篤な副作用は口腔咽頭痛及び疼痛各 1 件であり、同一症例で発現した。これらにつ

いて申請者は、未知の副作用はいずれも初めての報告であり、パセトシンとの関連性は低いと考えられたため、現時点では更なる安全対策は不要と判断すると説明した。

再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 25 日までに、機構に報告した重篤な副作用及び未知の副作用はなかった。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 25 日までに感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、今回の調査の範囲では安全性において現時点で新たな対応を必要とするような特段の問題はないと判断した。

(2) サワシリン

再審査期間中に機構に報告された副作用は 13 例 15 件（使用成績調査 1 例 1 件、副作用・感染症自発報告（文献・学会からの情報、医薬品副作用被害救済制度からの情報を含む）12 例 14 件）であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

再審査申請時の既知・重篤な副作用は、多形紅斑 4 件、薬疹 3 件、アナフィラキシーショック、眼瞼浮腫、肝障害、紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、顔面腫脹各 1 件の 13 件であった。いずれの副作用も既に「使用上の注意」の重大な副作用の項に記載している副作用であり、転帰が不明な肝障害、多形紅斑各 1 件を除き、すべての副作用が回復もしくは軽快に至っていた。

未知の副作用は、腹部不快感 4 件、血圧低下 2 件、膀胱炎、重複感染、高カリウム血症、譫妄、低血圧、呼吸困難、異常便、変色便、鼓腸、血便排泄、口唇腫脹、口腔内不快感、舌変色、口唇のひび割れ、口の錯感覚、悪寒各 1 件の 19 例 22 件であった。重篤度別では、重篤 2 件、非重篤 20 件であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

未知・重篤な副作用は、高カリウム血症、呼吸困難の各 1 例 1 件であり、転帰はそれぞれ軽快、回復である。高カリウム血症については、RAC 療法実施中に発現していることからサワシリンを含む 3 剤との関連性は否定できないと考えられたが、過去に PPI 単独でもカリウム値が上昇したことがあること、RAC 療法中止後も一時的なカリウム値の上昇が認められていることから PPI の影響や、薬剤以外の影響も考えられる症例であった。呼吸困難については、時間的経過よりサワシリンを含む 3 剤との関連性は否定できないと考えられたが、全身性発疹と呼吸困難が同時期に発現していることから、既に「使用上の注意」に記載済みのアナフィラキシー様症状であった可能性も考えられた。未知・重篤な副作用は、いずれも集積件数が少なく、因果関係を評価する上においては、さらなる情報の収集が必要である。未知・非重篤な副作用のうち、報告件数の多かった腹部不快感、血圧低下（低血圧を含める）、異常便関連（異常便、変色便）については、いずれも併用薬による影響が考えられる症例や情報不足のため評価困難な症例、因果関係が明確ではないことから、現時点で安全対策の必要性はないと考えられた。その他の副作用については、集積件数が少なく、因果関係を評価する上においては、さらなる情報の収集が必要である。

以上より、現時点では「使用上の注意」の改訂の必要性はないと考えられるが、今後も類似事象の発現状況に留意し、適切な安全確保措置を継続的に検討していきたいと考える。

再審査期間終了後から平成 23 年 12 月 31 日までに機構に報告された重篤な副作用は 6 例 7 件、未知の副作用は 5 例 5 件であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

既知・重篤な副作用は3例4件（多形紅斑2件、肝障害、中毒性皮疹各1件）であった。これらの副作用は既に「使用上の注意」の重大な副作用の項に記載されており、現時点において新たな対応の必要性はないと判断した。

未知の副作用は5例5件（舌変色、貧血、意識消失、一過性脳虚血発作、低血糖症各1件）で、そのうち、重篤な副作用は3例3件（貧血、意識消失、一過性脳虚血発作各1件）であった。舌変色1件を除きいずれも回復もしくは軽快であった。舌変色については、再審査期間中に集積された症例も含めると2例2件の集積となるが、いずれも情報不足のため評価困難な症例でありサワシリンとの因果関係は明確でなかった。その他の副作用については、再審査期間中に集積された症例も含めて各1例1件のみであった。以上より、現時点において新たな対応の必要性はないと判断した。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成23年12月31日までに感染症に関する報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用・感染症について、今回の調査の範囲では安全性において現時点で新たな対応を必要とするような特段の問題はないと判断した。

（3）アモキシシリンカプセル「NP」

再審査期間中に、機構に報告された重篤な副作用は6例7件（重複症例1例）であり、全て自発報告によるものであった。その内訳は、偽膜性大腸炎2件、サイトメガロウイルス感染、出血性腸炎、メレナ、肝障害及び好酸球増加と全身症状を伴う薬疹の各1件であり、死亡症例は認められなかった。このうち既知・重篤な副作用は、偽膜性大腸炎2件、出血性腸炎及び肝障害の各1件であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

既知・重篤な副作用の発現症例数が少なく、死亡症例が認められなかったこと。また、詳細不明であった肝障害を除き、回復又は軽快していることから、現在の添付文書の「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと判断した。

また、未知・重篤な副作用は、サイトメガロウイルス感染、メレナ及び好酸球増加と全身症状を伴う薬疹各1件であり、死亡症例は認められなかった。未知・非重篤副作用として報告された症例は、1例2件（重複症例）認められ、口の感覚鈍麻及び異常感各1件であった。これら未知の副作用について、申請者は以下のように説明した。

これらの未知副作用は、これまでの集積状況でも初めての報告であることから、「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと判断した。

再審査期間終了後から平成24年1月18日までに、機構に報告された重篤な副作用は出血性腸炎、貧血、肝障害各1例であり、転帰は回復2例、不明1例であった。なお、未知の副作用はなかった。申請者はこれらについて、以下のように説明した。いずれも添付文書の「使用上の注意」から予測できる副作用であることから、「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと判断した。今後とも、同様に副作用症例の収集・報告に努める。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成24年1月18日までに感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用・感染症について、今回の調査の範囲では安全性において現時点で新たな対応を必要とするような特段の問題はないと判断した。

〔CAM〕（クラリス及びビクラリシッド）

再審査期間中に、RAC療法の症例において、厚生労働省及び機構に報告した重篤な副作用症例は、15例20件であった。このうち使用成績調査によるものは1例1件、自発報告によるものは14例19件であった。報告した副作用は、多形紅斑が4件、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼瞼浮腫、顔面腫脹が各2件、耳鳴、回転性めまい、出血性腸炎、薬物相互作用（スルホニル尿素系血糖降下剤）、肝障害、アナフィラキシーショック、高カリウム血症、譫妄、呼吸困難、薬疹が各1件であった。なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成24年1月25日までに感染症報告はなかった。

既知・重篤な副作用は、多形紅斑が4件、スティーブンス・ジョンソン症候群が2件、耳鳴、回転性めまい、眼瞼浮腫、出血性腸炎、薬物相互作用（スルホニル尿素系血糖降下剤）、肝障害、アナフィラキシーショック、譫妄、発疹、顔面腫脹が各1件であり、いずれも承認時の「使用上の注意」に記載し注意喚起を行っている。また、再審査期間中にRAC療法の症例から収集した副作用のうち、CAMとの関連性が否定できない転帰死亡の事象はなかった。

再審査期間中にRAC療法の症例から収集した副作用のうち未知の副作用は11例13件であった。このうち使用成績調査によるものは9例10件、自発報告によるものは2例3件であった。未知の副作用のうち、重篤な副作用は高カリウム血症、眼瞼浮腫、呼吸困難、顔面腫脹が3例4件あった。未知・重篤及び非重篤な副作用について申請者は以下のように説明した。

高カリウム血症は、RAC療法実施中にカリウム値の上昇が見られたことからRAC療法の関与を完全には否定できないが、除菌療法開始前及び中止後もカリウム値が変動していることから、RAC療法以外の要因も考えられる症例であった。呼吸困難については、RAC療法開始当日に発現した多形紅斑に続発して発現し、その回復とともに消失していることから、過敏症反応（多形紅斑）の随伴症状である可能性が強いと考えられるが、RAC療法開始後の発現であることから関連性は否定できない。眼瞼浮腫及び顔面腫脹は同一症例に発現した事象であり、RAC療法開始後に目と顔が腫れ、RAC療法を中止し、治療により回復した。治療のための入院はなかったが、報告医は重篤症例として報告した。RAC療法開始後に発現していることから関連性は否定できないが、アナフィラキシー症状の随伴症状である可能性も考えられる症例であった。「使用上の注意」のその他の副作用の項にて「浮腫」を記載しているが、重篤症例であるため重篤性が予測できない未知の事象として評価した。

非重篤な副作用は、膀胱炎、低血圧、口腔咽頭痛、口の錯感覚、悪寒、疼痛、血圧低下、赤血球数減少、単球数増加が各1件報告されたが、いずれも薬剤以外の発現要因が疑われる症例や因果関係を評価することが困難な症例が多かった。

「使用上の注意」から予測できない未知の副作用については、いずれの事象も報告例数が少ないこと、薬剤以外の発現要因が疑われる症例や因果関係を評価することが困難な症例が多いことなどから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の対応は行わず、今後の集積状況を踏まえて対

応する予定である。

再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 25 日までに、機構に報告された重篤な副作用は、クラリスは、貧血（転帰：回復）、全身性皮疹（転帰：軽快）各 1 件、クラリシッドは、多形紅斑（転帰：回復）、貧血（転帰：回復）各 1 件であった。また、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は、2 例 2 件あった。その内訳は、重篤な「貧血（転帰：回復）」が 1 件、重篤でない「一過性脳虚血発作（転帰：回復）」が 1 件であった。未知の副作用について申請者は、以下のように説明した。

「使用上の注意」の「*H. pylori* 感染症に対する除菌療法（3 剤併用）で認められた副作用」に貧血を記載しているが、重篤症例であるため重篤性が予測できない未知の事象として報告した。重篤な貧血の集積は本症例が 2 件目である。また、一過性脳虚血発作については、処方医は、患者には合併症として、糖尿病（コントロール不良）、高血圧、腎機能異常があり、これに下痢が加わり、脱水を助長した結果、一過性脳虚血発作を起こしたものと推察されるとコメントしているが、CAM 投与中の発現であるため CAM との関連性は否定できない。一過性脳虚血発作の集積は本症例が 1 件目である。以上、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用については、関連性の高い症例の集積が少ないことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の対応は行わず、今後の集積状況を踏まえて対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用・感染症について、今回の調査の範囲では安全性において現時点で新たな対応を必要とするような特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

相互作用については、薬剤毎に検討した。

[RPZ]

再審査期間中に収集した使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、副作用・感染症自発報告、文献・学会等からの情報の中で、報告者が相互作用を来した症例として報告した報告及び報告者の記載コメントから報告者が相互作用の可能性を疑っていることが示唆される報告として 6 例を収集した（表 3）。

表 3. 薬物相互作用の可能性が示唆された報告一覧（国内）

番号	相手薬剤名（一般的名称）	報告副作用名（MedDRA/J version 13.1, PT）
1	クラリスロマイシンとグリベンクラミド	低血糖昏睡
2	クラリスロマイシンとワルファリンカリウム	INR 増加
3	クラリスロマイシンとニフェジピン	低血圧
4	アルコール	発疹
5	ワルファリンカリウム	血尿
6	ワルファリンカリウム	INR 増加

これらについて申請者は以下のように説明した。

1～3 報目は RAC 療法の症例で、いずれも RPZ と併用した CAM との相互作用の情報であり、CAM の添付文書では、相互作用の項でグリベンクラミド、ワルファリンカリウム、ニフェジピンを注意喚起しており、RPZ との相互作用を示唆する報告ではないと判断した。4 報目は RPZ ない

しアルコールの血中濃度が変化した等の相互作用を示す客観的な所見は得られていない。過去に類似の報告がなく、今回の報告は具体的内容に乏しいことから、RPZ との相互作用を示唆する報告ではないと判断した。5、6 報目はワルファリンカリウムとの相互作用の情報である。RPZ の最新の PSUR では、相互作用の可能性を検討するために実施した健康成人での PK 試験の結果から、RPZ はワルファリンカリウムの臨床効果を増強する可能性は少ないとしている。また、プラセボ対照比較試験¹⁸で、ワルファリンカリウム服用中の患者に RPZ を 7 日間投与し、投与前後のプロトロンビン時間及びワルファリンカリウムの PK を比較した結果、著しい変化は認められなかった。更に、製造販売後の自発報告では、相互作用を示す客観的な所見が得られていない。臨床試験の結果で経口の抗血小板薬との相互作用のエビデンスは得られていないことから、RPZ との相互作用を示唆する報告ではないと判断した。

以上より、「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと判断した。しかし、引き続き情報の収集に努め、相互作用を示唆する報告の集積状況に留意し、安全確保に努める。

なお、再審査期間終了以降平成 24 年 1 月 18 日までに、RPZ と沈降炭酸カルシウムとの相互作用の 1 件を収集したが、RAC 療法に関連した症例ではなかった。これについて申請者は以下のように説明した。

逆流性食道炎治療目的に RPZ を服用中、沈降炭酸カルシウムとの相互作用により血中リン増加を生じたとされている。RPZ を含め 18 剤を内服しており、患者は透析治療中であり、透析患者における血中リンのコントロールに重要な食事に関する情報もなく、因果関係を特定することは困難な症例であった。沈降炭酸カルシウムとの相互作用の報告が今回初めてであることから、現段階では「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと判断した。今後も引き続き同様の副作用の発現に注意し、必要に応じて「使用上の注意」を改訂するなど、更なる安全確保に努める。

機構は申請者の説明を了承した。

[AMPC]

(1) パセトシン

再審査期間中及び再審査期間終了以降平成 24 年 1 月 25 日までに、RAC 療法において相互作用に関する報告はなかった。

(2) サワシリン

再審査期間中及び再審査期間終了以降平成 23 年 12 月 31 日までに、RAC 療法において相互作用に関する報告はなかった。

(3) アモキシシリンカプセル「NP」

再審査期間中に、RAC 療法において相互作用に関する報告はなかった。

なお、再審査期間終了以降平成 24 年 1 月 18 日までに、相互作用による報告は 1 件であった。これについて申請者は以下のように説明した。

¹⁸ Humphries TJ, Nardi RV, Spera AC, Lazar JD, Laurent AL, Spanyers SA. Coadministration of rabeprazole sodium(E3810) dose not effect the pharmacokinetics of anhydrous theophylline or warfarin. Gastroenterology. 1996;110(Suppl), A139.

米国にて AMPC と経口抗凝固薬を投与された患者で、プロトロンビン時間の異常な延長がまれに報告されている。抗凝固薬を同時に処方された場合には、適切なモニタリングを行うべきである。望ましい抗凝固レベルを維持するためには、経口抗凝固薬の用量の調整が必要かもしれないのと報告であった。「相互作用によるプロトロンビン時間の延長」は、添付文書の「使用上の注意」から予測でき、かつ重篤な副作用に関わる改訂内容ではないことから、現時点において「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと判断したが、今後とも情報収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

[CAM] (クラリス及びクラリシッド)

再審査期間中に、RAC 療法の症例において、厚生労働省・機構に報告した相互作用は 1 例 1 件であった。申請者は以下のように説明した。

「薬物相互作用（スルホニル尿素系血糖降下剤）」は自発報告からの症例である。グリベンクラミド及びピオグリタゾンを服用中の糖尿病患者に RAC 療法を開始したところ、低血糖性の昏睡を発現した。スルホニル尿素系血糖降下剤との相互作用については、「使用上の注意」の「併用注意」の項に、「スルホニル尿素系血糖降下剤（グリベンクラミド等）：低血糖（意識障害に至ることがある）」を記載済みである。

再審査期間終了以降平成 24 年 1 月 25 日までに、RAC 療法の症例において相互作用に関する報告はなかった。

機構は申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

重大な措置、海外からの情報については、薬剤毎に検討した。

[RPZ]

RPZ は、平成 23 年 7 月 31 日時点で、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、*H. pylori* の除菌の補助等を効能又は効果として 110 カ国で承認され、99 カ国で販売されている。また、RPZ と抗菌薬による *H. pylori* の除菌療法は、平成 21 年 10 月時点で米国、英国、フランス、ドイツ、カナダ等 67 カ国で承認されている。

再審査期間中に、海外における措置報告が 3 報報告された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

1 報目は、FDA より「PPI の使用と骨折リスク上昇」を示唆する 6 つの疫学調査結果に基づく PPI のクラスラベリングの指示を受け、平成 22 年 9 月に米国添付文書の「WARNING and PRECAUTIONS」と「FULL PRESCRIBING INFORMATION TABLE OF CONTENTS」の項を改訂したものである。本措置に関し、疫学調査の結果には限界があること、また、RPZ の臨床試験の結果から骨折リスクが上昇するというエビデンスは得られていないこと、更に、国内で本件に関する症例報告がないことから、RPZ と骨折の関連性について結論づけることはできないと考えたが、PPI のクラスラベリングとして添付文書のその他の注意の項に海外において PPI による治療において骨折リスクの増加が報告されている旨を追記した。

2 報目は、カナダ当局より、RPZ を含む PPI の製品情報書の抗菌薬治療と大腸炎に関する記載内容について、すべての PPI で *Clostridium difficile* 感染（CDI）の可能性に関する情報を一致させるよう要望されたものである。これを受け、平成 22 年 9 月に「PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION」の「WARNINGS AND PRECAUTIONS General」の項と「PART III: CONSUMER INFORMATION」の「SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM」の項を改訂した。3 報目は、欧州の MHRA より、PPI に関連する胃腸感染症（CDI を含む）のリスク増加の可能性について、SmPC に既に記載がある感染症と尿路感染症に加えて、胃腸感染症のリスク増加に関する記載を追加すべきであると照会事項を受けたものである。カナダ同様に PPI で表記を統一する目的があることから、RPZ の SmPC の「CLINICAL PARTICULARS」の項と「PHARMACOLOGICAL PROPERTIES」の項を改訂した。

上記 2 報目、3 報目に関して、RPZ の CDI を含む胃腸感染症の副作用報告は国内では 2 件（*H. pylori* 除菌による偽膜性大腸炎）のみであり本剤との因果関係は特定されておらず、海外でも報告が稀である。また、根拠とされる院内及び市中での CDI リスクに関する論文は、いずれもランダム化試験ではなく観察研究による結果であり、影響を与える因子の検討が必ずしも十分とは言えないと考えるが、PPI のクラスラベリングとして、その他の注意の項に「海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。」を追記した。

再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 18 日までに海外からの措置報告が 1 報提出された。これについて申請者は以下のように説明した。

平成 23 年 3 月 3 日に FDA は、PPI の長期投与（多くの場合 1 年以上）の使用により血清マグネシウムレベルが低下（低マグネシウム血症）する可能性について、クラスラベリングとして PPI の処方薬及び OTC 薬のラベルに記載する旨のアナウンスをした。これを受け、US-PI 及び CCDS の改訂を行った。FDA が根拠として示した文献には RPZ の症例は 1 例のみで、RPZ 以外の要因も考えられる評価困難な内容であった。また、日本国内において集積した RPZ の症例は、低マグネシウム血症の 1 例があるが、本症例は事象発現前の臨床検査値を含め、RPZ との関連性を評価できる経過情報は何も示しておらず、RPZ との因果関係は評価困難であったが、PPI のクラスラベリングとして、その他の副作用の項に「低マグネシウム血症」を追記することとなった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

[AMPC]

AMPC 製剤は、平成 24 年 3 月 28 日時点において世界 40 カ国以上で承認されている。*H. pylori* 除菌療法としては、世界 5 カ国以上で承認されている。

(1) パセトシン

再審査期間中に、海外における措置報告が 6 報報告されたが、そのうち 5 報は米国又は英国における回収に関する報告であり、パセトシンの製造会社とは関係がない会社での回収措置であることから、特に対応は行っていない。

残りの 1 報は米国における Safety Labeling Change に関する情報である。AMPC 及び AMPC・クラブラン酸カリウムの「WARNINGS」及び「PRECAUTIONS」に CDI 関連下痢に関する記載が追記

された。国内においては既に「使用上の注意」に記載している内容であったため、本報告による対応は不要と判断した。

再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 25 日までに新たな措置報告が 5 件あったが、いずれもパセトシンの製造会社とは関係がない会社での回収措置であることから、対応は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(2) サワシリン

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 23 年 12 月 31 日までに、国内及び海外における重大な措置報告はなかった。

(3) アモキシシリンカプセル「NP」

再審査期間中に、海外における措置報告はなかったが、再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 18 日までに、相互作用に関わる報告が 1 件あった（4. 相互作用の項参照）。

[CAM]（クラリス及びクラリシッド）

CAM は、平成 24 年 1 月 27 日現在、世界 128 カ国で承認されている。*H.pylori* 除菌三剤併用療法については、ブルガリア、フランス、英国、米国等で承認されている。

再審査期間中に、厚生労働省・機構に報告された海外における措置報告が 2 報報告された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

1 報目は、経口コルヒチン製剤使用に関連した安全性の懸念に関する報告で、FDA はコルヒチンと CYP3A4 阻害剤及び P 糖蛋白阻害剤を併用することによる致死的なコルヒチン毒性に関する注意喚起を医療専門家に通知した。当該通知において CYP3A4 阻害剤の代表的な薬剤として CAM が挙げられていた。なお、国内において CAM とコルヒチンとの相互作用については既に「併用注意」の項に記載済みである。

2 報目は、スタチンとマクロライド系抗生剤併用に関連した医療従事者への注意喚起に関する報告で、オーストラリア TGA は、平成 22 年 7 月までに、マクロライド系抗生剤及びスタチンが処方された患者において横紋筋融解の報告を 25 件受領したことを受け、スタチンとマクロライド系抗生剤との併用を避けるよう、医療従事者へ注意喚起を行った。報告された症例の 80% はスタチン誘発ミオパチーのリスク因子（高齢、スタチンの高用量服用、ジルチアゼム、シクロスポリン、ゲムフィブロジルとの併用、甲状腺機能低下症及び糖尿病）を少なくとも 1 つ以上有しており、症例の 50% は 2 つ以上のリスク因子を有していた。シンバスタチン又はアトルバスタチンカルシウム水和物においては CYP3A4 で代謝され、その代謝は CAM、エリスロマイシンで阻害されることから、スタチンを使用中の患者に CAM、エリスロマイシンを処方する場合は、スタチンの休薬、あるいは、他の系統の抗生剤へ変更することを推奨した。本注意喚起がなされた背景には、オーストラリアにおけるスタチンの使用用量が国内のそれより高いことも考えられる。CAM とシンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物との併用による横紋筋融解症については、「併用注意」の項に記載済みである。

再審査期間中に収集した措置報告において、特に緊急に対応を要する要因及び事象は認められていないため、「使用上の注意」の改訂等の対応は必要ないと判断した。今後も国内外の安全性情報の収集に努め、対応が必要となった場合には適切な安全確保措置を講じる。

再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 25 日までに、海外措置報告はクラリス錠からは 3 件（3～5 報目）、クラリシッド錠からは 1 件（6 報目）が報告された。

3 報目は、米国の CAM の添付文書が改訂され、「本剤による肝機能障害／胆汁うっ滞性黄疸の既往歴のある患者への投与」が「CONTRAINDICATIONS」の項に追記された。国内においては、CAM による肝機能障害の既往歴において再投与、再発し重篤となった症例は 1 例（転帰：回復）のみであり、肝機能障害患者に対する注意喚起については「慎重投与」の項に記載済みであることから、現時点においては米国添付文書改訂に対する対応は必要ないものと判断した。

4 報目、5 報目及び 6 報目は、シンバスタチンと CAM 併用に関する報告である。

4 報目は、FDA が筋損傷リスクの増大により、シンバスタチンの最大承認用量（80mg）での使用に制限（新たな禁忌、特定の医薬品との併用時における用量制限）を設けるように医療専門家に通知した（平成 23 年 6 月 8 日付）というものである。当該通知において、シンバスタチン（80mg）投与患者のミオパチーリスク増大の多くの場合が CAM を含む特定の医薬品との相互作用によるものであり、CAM は「薬剤の併用を避けること」から「併用禁忌」の項への記載を要求された。

5 報目は、オーストラリア TGA が、シンバスタチンによるミオパチー及び横紋筋融解症のリスクについて、医療従事者に対し CYP3A4 を阻害する可能性のある医薬品との併用を禁忌にすることを勧告した（平成 23 年 12 月 6 日付）というものである。4 報目の米国の措置と同様の内容であり、2 報目（スタチンとマクロライド系抗生剤併用に関連した医療従事者への注意喚起に関する報告）の追加報告である。当該通知において、新たな併用禁忌として「強力な CYP3A4 阻害剤（CAM を含む）」が追加され、シンバスタチンの投与量に関係なく CAM 併用禁忌となった。

6 報目は、4 報目及び 5 報目と同様の内容である。オーストラリア TGA は、シンバスタチンによるミオパチー及び横紋筋融解症リスクに関し、CAM を含む強力な CYP3A4 阻害剤として知られている薬剤との併用を禁忌とした旨を医療専門家に勧告した。平成 23 年 6 月に米国 FDA において、同様の勧告がなされている。

シンバスタチンと CAM 併用に関する報告については、機構との面談の結果、国内症例が少なく死亡例はないこと、海外の用量と日本の用量は異なること、シンバスタチンとの併用については「併用注意」の項において既に注意喚起していることから、現時点では「使用上の注意」改訂等の対応は不要との結論に至っている。

以上、再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 25 日時点までにおいて収集した措置報告において、特に緊急に対応を要する要因及び事象は認められていない。今後も国内外の安全性情報の収集に努め、対応が必要となった場合には適切な安全確保措置を講じる。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も情報収集に努め、安全確保措置の要否等について適切に判断し、対応する必要があると考える。

6. 研究報告

研究報告については、薬剤毎に検討した。

[RPZ]

再審査期間中に、RPZ の安全性に関する研究報告が機構に 44 報提出された。なお、本再審査申請の対象である RAC 療法を含む *H. pylori* 除菌療法に関する研究報告はなかった。なお、「当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用による症例等若しくはそれらの使用による感染症の発生傾向が著しく変化したことを示す」に該当する研究報告はなかった。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

44 報の内訳は、CDI 関連疾患が 8 報、肺炎 9 報、骨折 8 報、クロピドグレルとの相互作用 9 報、その他 10 報（がん 2 報、細菌性腸炎 3 報、特発性細菌性腹膜炎 1 報、体重増加 1 報、アルツハイマー型認知症 1 報、喘息 1 報、下痢 1 報）であった。特に累積報告件数が多い CDI 関連疾患、肺炎、骨折、クロピドグレルとの相互作用を中心に検討した結果、リスクを評価する上で重要な交絡因子が含まれていることに加え、国内では臨床試験、使用成績調査等から得られた報告はないこと等から、いずれも非常に重要な報告であると考えるが、直ちに RPZ の安全性プロファイルに変化をもたらすものではなく、現時点で「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと判断した。

引き続き情報の収集に努め、上記疾患に関する報告に留意し、RPZ の安全確保に努める。

再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 18 日までに、新たな研究報告は 15 報提出された。内訳は、CDI 関連疾患が 2 報、肺炎 1 報、骨折 1 報、クロピドグレルとの相互作用 8 報、その他 3 報であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

累積報告件数が多い CDI 関連疾患、肺炎、クロピドグレルとの相互作用を中心に検討した結果、いずれも直ちに RPZ の安全性プロファイルに変化をもたらすものではなく、現時点で「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を実施する必要はないと判断したが、CDI 関連疾患については、PPI のクラスラベリングとして、「使用上の注意」のその他の注意に記載し、情報提供を行った。骨折リスク増加についても、PPI のクラスラベリングとして「使用上の注意」のその他の注意に記載し、情報提供を行った。

引き続き情報の収集に努め、上記疾患に関する報告に留意し、RPZ の安全確保に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も引き続き公表論文等からの情報を収集し、必要に応じて適宜医療現場に情報提供する必要があると考える。

[AMPC]

(1) パセトシン

再審査期間中に、安全性に関する研究報告が 1 報、有効性に関する研究報告が機構に 1 報提出された。なお、本再審査申請の対象である RAC 療法を含む *H. pylori* 除菌療法に関する研究報告はなかった。

これについて、申請者は以下のように説明した。

安全性に関する研究報告は、早産時の破水のない AMPC・クラブラン酸カリウム及びエリスロマイシンの投与の影響を検討した調査の報告である。破水のない早産例のうち、抗生物質の投与

をうけた母親の出生児において、軽度の機能障害又は脳性麻痺がわずかに多かった。また、AMPC・クラブラン酸カリウムを予防投与した前期破水例では、新生児壊死性腸炎のリスクの増大が認められた。本邦において、これまで本剤を妊婦又は産婦に投与し、児に影響を及ぼした報告は集積されていないこと、本報告は AMPC・クラブラン酸カリウムの報告であること、また、「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を記載していることから、特に対応は行わず、今後も情報収集に努める。

有効性に関する報告は、ケニアにおいて実施された急性気管支炎に対する AMPC とプラセボとの同等性試験の報告である。試験の結果、AMPC はプラセボと同等であったと報告された。本報告以外にこれまで承認された効能及び効果を有しないとする試験等の報告は集積されなかったことより、特に対応は行わず、今後も情報収集に努める。

再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 25 日までに、安全性に関する研究報告及び有効性に関する研究報告がそれぞれ 1 件の研究報告があった。これらについて申請者は以下のように説明した。

安全性に関する報告については、AMPC 及び AMPC・クラブラン酸カリウムと Phenprocoumon（ビタミン K アンタゴニスト）の薬物相互作用による重篤な出血リスクの増加に関する報告であるが、Phenprocoumon は本邦では販売されていないこと、ビタミン K アンタゴニストであるワルファリンカリウムとの相互作用については、既に「使用上の注意」に記載し、注意喚起を行っていることから、特に対応は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

有効性に関する報告については、パキスタンでのランダム化二重盲検プラセボ対照試験において、WHO が定義する非重度の肺炎を発症し AMPC が投与された生後 2～59 ヶ月の小児における治療非奏効率は、非重度の肺炎を発症しプラセボが投与された小児と同等であったという報告である。本報告以外に AMPC が肺炎に対して効能を有しないとする試験等の報告は集積していないこと、起因菌が同定されていない非重篤肺炎に対する報告であることより、現時点では特に対応は行わず、今後も情報収集に努めることとした。なお、本報告は医療従事者や診断施設が十分に整っていないことが多い発展途上国のコミュニティでの肺炎に関連する死亡件数を減少させるために、経験的治療の対象とされる臨床的徴候に基づいて作成された WHO 急性呼吸器疾患ケア管理ガイドラインに対する検証試験であり、肺炎に対して AMPC がこれまで承認された効能及び効果を有しないとする内容ではないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も引き続き公表論文等からの情報を収集し、必要に応じて適宜医療現場に情報提供する必要があると考える。

(2) サワシリン

再審査期間中に、AMPC の安全性に関する研究報告が機構に 3 報提出された。なお、本再審査申請の対象である RAC 療法を含む *H. pylori* 除菌療法に関する研究報告はなかった。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

1 報目は、DNA に及ぼす AMPC の影響を *in vitro* で検討した結果、AMPC が活性酸素種を介した酸化的 DNA 損傷を誘発したとの報告である。本報告については、高濃度の AMPC を用いた *in*

vitro 試験であり、AMPC をヒトに投与した場合の DNA への影響について推測することは困難であること、本邦において癌発現例の報告がないことから、新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

2 報目は、明らかな感染徴候及び破水のない早期自然分娩が見込まれる妊婦に対する抗生物質（AMPC・クラブラン酸カリウム、エリスロマイシン、もしくはその両剤）の投与が、出生児に対し長期的な後遺症を与えるかを検討したものであり、抗生物質投与群の出生児において、脳性麻痺が多く発現したという報告である。本報告については、本邦において脳性麻痺の報告がないこと、また、「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を記載していることから、新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

3 報目は、スペインで報告された薬剤誘発性肝障害の症例データをもとに、年齢、性別、肝障害のパターン等について分析したコホート研究の結果であり、AMPC・クラブラン酸カリウムに関連した肝障害が認められた患者において、60 歳以上は胆汁うっ滞型肝障害発現のリスクが有意に高く、60 歳未満では肝細胞型肝障害発現のリスクが高かったという報告である。本報告については、年齢層によって肝障害のパターンに違いが認められたものの、肝障害の発現頻度に違いが認められたといった報告ではないこと、また、「使用上の注意」の重大な副作用の項に肝障害を記載していることから、新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

以上より、再審査期間中に報告を行った研究報告の内容からは、「使用上の注意」の改訂の必要性はないと考えられるが、今後も類似の報告に留意し、適切な安全確保措置を継続的に検討していきたいと考える。

再審査期間終了後から平成 23 年 12 月 31 日までに新たな研究報告は 1 件であった。これについて申請者は以下のように説明した。

当該報告は、ドイツのデータベースを基に Phenprocoumon と各種薬剤の併用投与における重大な出血事象の発現数について解析した結果、AMPC あるいは AMPC・クラブラン酸カリウムと Phenprocoumon との併用投与により、出血の発現リスクが有意に増加したという報告であった。Phenprocoumon は本邦で発売されておらず、また、ワルファリンカリウムとの相互作用については既に注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応の必要性はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も引き続き公表論文等からの情報を収集し、必要に応じて適宜医療現場に情報提供する必要があると考える。

(3) アモキシシリンカプセル「NP」

再審査期間中に、AMPC の安全性に関する研究報告が機構に 1 報提出された。なお、本再審査申請の対象である RAC 療法を含む *H. pylori* 除菌療法に関する研究報告はなかった。

これについて、申請者は以下のように説明した。

早産妊婦への AMPC 製剤の投与は出生児の脳性麻痺リスクをわずかに高めることを示唆する報告であった。なお、AMPC の「使用上の注意」に以下のとおり「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」について記載し、注意喚起していることから、現時点において「使用上の注意」の改訂等の安全

性確保措置を実施する必要はないと判断した。今後とも同様の報告の収集に努める。

再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 18 日までに新たな研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も引き続き公表論文等からの情報を収集し、必要に応じて適宜医療現場に情報提供する必要があると考える。

[CAM] (クラリス及びクラリシッド)

再審査期間中に、CAM の安全性に関する研究報告が機構に 7 報 (国内報告 2 報、海外報告 5 報) 提出された。なお、本再審査申請の対象である RAC 療法に関する研究報告はなかった。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

1 報目は、ビノレルビンと CAM との併用による相互作用を示唆する報告である。ビノレルビンを含む化学療法が開始された非小細胞肺癌患者に対して、ビノレルビンによる骨髄抑制発現に及ぼす CAM の影響を定量的に評価した結果が報告されたが、両薬剤併用群と非併用群でのビノレルビンの血中濃度を測定しておらず、副作用リスクの変化が薬物相互作用によるものであったか明確ではない。また、ビノレルビン併用患者における相互作用の国内症例報告の集積はない。現時点においては、「使用上の注意」改訂等の措置は不要と判断したが、今後、ビノレルビンとの併用による影響については、注意深く観察していく。

2 報目は、コルヒチンと CAM 等の CYP3A4 阻害剤との致死的な相互作用 (コルヒチン中毒) に関する報告である。重篤なコルヒチン中毒の報告の 4 例中 3 例が転帰は死亡であったが、CAM とコルヒチンとの致死的な相互作用の発生数、発生頻度、発生条件等の発現傾向が著しく変化したことを示唆するものではなかった。なお、CAM とコルヒチンとの相互作用については「併用注意」の項に記載済みである。

3 報目は、「CLARICOR 試験 (虚血性心疾患患者における死亡率、罹患率に関する CAM の治療効果—無作為化プラセボ対照二重盲検多施設臨床試験)」の 6 年間の死亡率に関する追跡調査結果の報告であり、プラセボ/無介入群に対し CAM 群の 6 年間の死亡率が有意に高いことが示されたが、本試験における疾患の重篤度や喫煙状況、両群間ベースライン基準の差等の統計的解析条件が適切ではなく、CAM のリスク・ベネフィットプロファイルを変更させるものではなかった。

4 報目は、ジゴキシンの相互作用に関する報告で、心不全患者のジゴキシンの中毒による入院リスクが併用療法で増大することが示されている。しかし、結論を裏付ける根拠データについては更なる検討や考察の余地がある内容であった。なお、CAM とジゴキシンの相互作用については、既に「併用注意」の項に記載済みである。

5 報目は、コルヒチンとの併用による有害事象、死亡例に関する報告である。なお、CAM とコルヒチンとの相互作用については、「併用注意」の項に記載済みである。

6 報目は、CAM はスルホニル尿素系血糖降下剤 (SU 剤) における低血糖発症のリスクを増大させるとの報告である。CAM と SU 剤との相互作用については、「併用注意」の項に記載済みである。

7 報目は、カルシウム拮抗薬との併用による低血圧、ショックに関する報告である。CAM は CYP3A4 の阻害剤であるため、CYP3A4 で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させる可能性があり、「使用上の注意」においては、カルシウム拮抗薬を「併用注意」の項に記載し注意喚起している。

今回の研究結果は注意喚起の範囲を逸脱する危険性が示されたものではない。

再審査期間終了後から平成 24 年 1 月 25 日までに、新たな研究報告はなかった。

研究報告において、特に緊急に対応を要する要因及び事象は認められていない。今後も国内外の安全性情報の収集に努め、対応が必要となった場合には適切な安全確保措置を講じる。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も引き続き公表論文等からの情報を収集し、必要に応じて適宜医療現場に情報提供する必要があると考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 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。

以上