

再審査報告書

平成 28 年 8 月 9 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	タケプロン静注用 30mg
有 効 成 分 名	ランソプラゾール
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	経口投与不可能な下記の疾患 出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には、ランソプラゾールとして 1 回 30mg を、日局生理食塩液又は 日局 5%ブドウ糖注射液に混合して 1 日 2 回点滴静注する、或いは日局生理食塩 液又は日局 5%ブドウ糖注射液 20mL に溶解して 1 日 2 回緩徐に静脈注射する。
承 認 年 月 日	平成 18 年 10 月 20 日
再 審 査 期 間	6 年
備 考	

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査①（止血効果、再出血率の検討）として、タケプロン静注用 30mg（以下、「本剤」）について、経口投与不可能な出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変患者に対する本剤投与時の安全性及び有効性（止血効果、再出血率）の検討を目的として、平成 19 年 1 月から平成 22 年 3 月までの期間に連続調査方式にて実施され、国内 172 施設から 1,094 例が収集された。また、特定使用成績調査②（急性ストレス潰瘍、急性胃粘膜病変の検討）として、急性ストレス潰瘍、急性胃粘膜病変にかかる情報を補完するために、経口投与不可能な出血を伴う急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変患者に対する本剤投与時の安全性及び有効性（止血効果、再出血率）の検討を目的として、平成 19 年 1 月から平成 22 年 3 月までの期間に連続調査方式にて実施され、国内 14 施設より 58 例が収集された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 特定使用成績調査①（止血効果・再出血率の検討）

2-1-1. 安全性

安全性については、収集された 1,094 例から、計 10 例（手続き違反 8 例、契約期間外、未投与各 1 例）を除外した 1,084 例（胃潰瘍 768 例、十二指腸潰瘍 221 例、胃・十二指腸潰瘍 23 例、急性ストレス潰瘍 8 例、急性胃粘膜病変 60 例、その他の疾患 4 例）が安全性解析対象とされた。本調査において 35 例に 42 件の副作用が見られ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 3.2%（35/1,084 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 14.0%（31/221 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、胃腸障害 1.3% (14/1,084 例)、肝胆道系障害 0.6% (7 例)、臨床検査 0.6% (6 例) で、発現した主な副作用は、胃出血 7 件、下痢、肝機能異常、肝障害、発熱及び白血球減少が各 3 件であり、承認時までの試験成績と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子を検討した結果、「既往歴の有無」、「高血圧既往歴の有無」、「その他既往歴の有無」、「併用薬剤の内訳：糖尿病用薬の有無」、「併用薬剤の内訳：抗生物質製剤の有無」、「その他治療の有無」、「本剤投与日数」において副作用発現率に差が認められた。これら差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

「既往歴の有無」では、既往歴ありの副作用発現率は 4.4% (25/574 例) であり、既往歴なしの副作用発現率 2.0% (10/510 例) と比べて高かった。また、既往歴の内訳で差を認めた要因は「高血圧」の有無であった。「高血圧既往歴あり」の副作用発現率は 9.1% (5/55 例) であり、「高血圧既往歴なし」の副作用発現率 2.9% (30/1,029 例) と比べて高かった。「高血圧既往歴あり」の症例で発現した副作用は「不眠症」、「抑うつ症状」、「味覚減退」、「下痢」、「出血性十二指腸潰瘍」、「肝障害」及び「薬疹」が各 1 件であり、「不眠症」、「下痢」、「肝障害」については、「高血圧既往歴なし」でも発現していた。なお、「出血性十二指腸潰瘍」を除くいずれの副作用も「使用上の注意」から予測できる事象であった。「出血性十二指腸潰瘍」は原疾患による自然経過と考えられた症例であった。

「併用薬剤の内訳：糖尿病用薬あり」の副作用発現率は 17.2% (5/29 例) であり、「併用薬剤の内訳：糖尿病用薬なし」の副作用発現率 2.8% (30/1,055 例) と比べて高かった。「併用薬剤の内訳：糖尿病用薬あり」で発現した副作用は「貧血」、「落ち着きのなさ」、「意識レベルの低下」、「胃出血」、「小腸出血」、「肝機能異常」及び「筋力低下」が各 1 件であり、「胃出血」、「肝機能異常」については、「併用薬剤の内訳：糖尿病用薬なし」でも発現していた。「貧血」、「肝機能異常」は「使用上の注意」から予測できる副作用であった。「胃出血」、「小腸出血」は原疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍）の自然経過によるもので、本剤との関連は考えにくい症例であった。また、「落ち着きのなさ」、「意識レベルの低下」、「筋力低下」は同一症例での報告であるが、糖尿病用薬以外にも複数の薬剤が併用されていることから併用薬との関連も考えられる症例であった。

「併用薬剤の内訳：抗生物質製剤あり」の副作用発現率は 7.5% (6/80 例) であり、「併用薬剤の内訳：抗生物質製剤なし」の副作用発現率 2.9% (29/1,004 例) と比べて高かった。「併用薬剤の内訳：抗生物質製剤あり」で発現した副作用は「下痢」、「胃出血」、「胆管炎」、「肝障害」、「発熱」、「血小板数減少」及び「白血球数減少」が各 1 件であり、「下痢」、「胃出血」、「肝障害」、「発熱」、「白血球数減少」については、「併用薬剤の内訳：抗生物質製剤なし」でも発現していた。また、「下痢」、「肝障害」、「発熱」、「血小板数減少」、「白血球数減少」は「使用上の注意」から予測できる事象であった。「胃出血」は原疾患の自然経過によるもので本剤との関連性は考えにくい症例であり、「胆管炎」は合併症との関連も考えられる症例であった。

「本剤投与日数」では、「8 日以上」投与の症例において副作用発現率が 13.3% (13/98 例) と高かった。「本剤投与日数：8 日以上」で発現した副作用は「胃出血」が 4 件、「肝機能異常」、「肝障害」、「白血球数減少」が各 2 件、「下痢」、「出血性十二指腸潰瘍」、「胆管炎」、「発熱」が各 1 件であり、「胃出血」、「肝機能異常」、「肝障害」、「白血球数減少」、「下痢」、「発熱」については、「本剤投与日数：7 日以下」でも発現した。また、発現した副作用の内訳では、「胃腸障害：胃出血」

の発現率が高い傾向であったが、原疾患の自然経過によるもので本剤との関連性は考えにくい症例であった。

以上より、背景要因に特徴的な副作用は認められず、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「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が必要な特段の問題はないと判断した。

2-1-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 4 例（適応外疾患）を除いた 1,080 例が解析対象とされた。有効性の主要評価項目である止血効果¹⁾は、内視鏡による検査が行われた 898 例で、「著効」451 例、「有効」240 例、「やや有効」130 例、「無効」75 例及び「判定不能」2 例であり、判定不能例を除いた「有効」以上の症例率は 77.1%（691/896 例）であった。有効性評価基準も本調査とは異なっていることから、有効率を直接比較することは困難と考えるが、参考までに承認時までの試験における有効性の評価では、内視鏡による効果判定が行なわれた CCT-302 試験において、止血効果が「有効」以上の率は、本剤群で 96.2%（127/132 例）であった。

また、本剤投与期間中のいずれかの時点において内視鏡検査により止血が確認された 745 例について、本剤投与期間中の再出血率は 1.2%（9/745 例）であった。本剤投与期間中の最終確認時点において内視鏡検査により止血が確認され、本剤投与終了後に止血の有無の確認が内視鏡的に行われた 389 例について、本剤投与終了 8 週間までのカプランマイヤー法による累積再出血率は 7.1%であり、多くが本剤投与終了後 7 日以内の再出血であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、患者背景から、「合併症 肝機能障害の有無」、「*H. pylori* 感染」、「本剤投与前 1 カ月間の凝固系に影響する薬剤の服用の有無とその内訳」、出血の内容から「出血の程度」、「露出血管の有無」、「止血処置の有無」について検討された。その結果、「露出血管の有無」（有：有効率 82.1%、492/599 例、無：有効率 68.7%、206/300 例）及び「止血処置の有無」（有：有効率 82.9%、559/674 例、無：有効率 62.1%、141/227 例）で有効率に 10%以上の差が認められたが、CCT-302 試験と同様に内視鏡検査により止血確認時期が評価できた症例のみを対象に背景因子を検討した場合には、露出血管の有無及び止血処置の有無については、いずれの因子においても同程度の止血効果を示し、差はみられなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効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。

2-1-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者）について、特定使用成績調査①として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が

¹⁾ 内視鏡検査による止血確認までの時間を 4 段階で判定。「著効」：36 時間以内に止血、「有効」：72 時間以内に止血、「やや有効」：7 日以内に止血、「無効」：7 日以内に止血が得られない又は他の治療に変更

行われた。本調査において、小児症例は収集されず、女性 350 例のうち 1 例で妊娠の有無が不明の他は妊婦への投与例はなかった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

高齢者（65 歳以上）：高齢者での副作用発現率は 3.4%（21/623 例）であり、65 歳未満での副作用発現率 3.0%（14/461 例）との間に差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者における副作用発現率は 3.3%（2/61 例）であり、腎機能障害を有しない患者における副作用発現率 3.3%（33/1,023 例）との間に差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者における副作用発現率は 6.1%（7/115 例）であり、肝機能障害を有しない患者における副作用発現率 2.9%（28/969 例）との間に差は認められなかった。

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（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、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

2-2. 特定使用成績調査②（急性ストレス潰瘍・急性胃粘膜病変の検討）

2-2-1. 安全性

安全性については、収集された 58 例（急性ストレス潰瘍 46 例、急性胃粘膜病変 12 例）から、除外例は無く、全例が解析対象とされた。副作用発現症例はみられなかった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 14.0%（31/221 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

また、特定使用成績調査①で集積された、急性ストレス潰瘍 8 例及び急性胃粘膜病変 60 例と併せた合計 126 例（急性ストレス潰瘍 54 例、急性胃粘膜病変 72 例）についても検討が実施されたが、副作用の発現はみられなかった。

機構は、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。

2-2-2. 有効性

有効性については、特定使用成績調査①と合算された 126 例（急性ストレス潰瘍 54 例、急性胃粘膜病変 72 例）からの除外例は無く、全例が解析対象とされた。有効性の主要評価項目である止血効果¹⁾は、特定使用成績調査①と合算された症例において、内視鏡による検査が行われた 74 例についての判定で、「著効」40 例、「有効」20 例、「やや有効」9 例、「無効」5 例で「判定不能」はなかった。「有効」以上の症例率は 81.1%（60/74 例）であった。疾患別では、急性ストレス潰瘍で「著効」27 例、「有効」9 例、「やや有効」3 例、「無効」1 例で、「有効」以上の症例率は 90.0%（36/40 例）であり、急性胃粘膜病変で「著効」13 例、「有効」11 例、「やや有効」6 例、「無効」4 例で、「有効」以上の症例率は 70.6%（24/34 例）であった。

有効性評価対象のうち、本剤投与期間中のいずれかの時点において内視鏡検査により止血が確認され、本剤投与期間中に再出血有無の確認が行われた 64 例において、止血後の再出血は、急性ストレス潰瘍では認められず、急性胃粘膜病変の 1 例でみられた。

本剤投与期間中の最終確認時点で内視鏡検査により止血が確認され、本剤投与終了後に止血の有無の確認が行われた 29 例において、投与終了 8 週後までの再出血は急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変のいずれの症例においてもみられなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効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。

2-2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者）について、特定使用成績調査①）との併合集計として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。本調査において、小児症例、妊婦への投与例はなかった。合計 126 例において副作用の発現はみられず、有効率にも大きな差はみられなかった。

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における本剤の急性ストレス潰瘍・急性胃粘膜病変に対する安全性及び有効性について現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された副作用症例は 53 例 67 件であった。内訳は、特定使用成績調査 9 例 13 件、副作用・感染症自発報告 39 例 47 件、文献情報 4 例 6 件及び治験例 1 例 1 件であった。転帰は、回復 27 件、軽快 18 件、未回復 5 件、死亡 14 件、不明 3 件であった。

主な重篤な副作用は、血小板減少症、胃出血及び中毒性表皮壊死融解症各 4 例、無顆粒球症、間質性肺疾患及び白血球数減少各 3 例であった。また、転帰が死亡と報告された症例は 9 例であり、中毒性表皮壊死融解症 2 例、敗血症及び中毒性表皮壊死融解症、溶血性貧血、血小板減少症、白血球減少症及び薬物相互作用、白血球減少症、脳梗塞及び間質性肺疾患、急性心筋梗塞及び多臓器不全及びショック各 1 例であった。重篤な副作用で、「使用上の注意」から予測できない副作用は 26 件、予測できるものが 41 件であった。これらの「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用については、本剤の直接の関与を示唆するものではなく、また、「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用については、「使用上の注意」への記載など既に必要な対応が行われていることから、新たな対応は必要ないと考えるが、今後も同様の副作用報告には十分に留意し、適切に対応する考えであると申請者は説明した。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤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。

4. 相互作用

再審査期間中に、「薬物相互作用」及び「薬物相互作用、薬物濃度増加」が各 1 例収集されている。「薬物相互作用」については、ペースメーカー挿入に伴う感染防止のため抗生剤を投与中の患者に本剤が併用されて、血小板減少及び白血球減少が認められ、薬物相互作用として報告されたが、血中濃度等の詳細情報は不明である。「薬物相互作用、薬物濃度増加」については、本剤とシ

ロリムスとの併用によりシロリムスの血中濃度が上昇したとの報告であるが、薬剤の投与状況等の詳細情報が不明である。

以上、薬物相互作用については、薬物血中濃度もしくは薬剤投与状況等の詳細情報が不明の症例であり、現時点での対応は不要と考えるが、今後も同様事象の報告に留意する考えであると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の相互作用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。

5. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に国内において緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は講じられなかった。なお、外国の措置調査報告は 13 報あり、再審査期間中に 12 報、再審査期間終了後に 1 報報告されている。これらについて、申請者は以下のように説明した。「クロピドグレルとの薬物相互作用」については、「使用上の注意」に未記載であるが、米国で実施されたランソプラゾールを含むプロトンポンプインヒビター（以下、「PPI」）とクロピドグレルとの薬物相互作用試験の結果において、クロピドグレルの活性代謝物の血中濃度及び、クロピドグレルの抗血小板凝集作用に関して、ランソプラゾールとの併用により臨床的に重要な影響は認められなかったことから、現時点で「使用上の注意」の改訂は不要と考える。

その他の措置報告については、既に国内添付文書の「使用上の注意」に記載済みであり、新たな対応の必要はないと考えるが、今後も情報収集に留意する考えである。

以上より、機構は、本剤の措置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。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告した研究報告は 40 報あり、薬物相互作用に関する報告が 12 報（クロピドグレル 7 報、メトトレキサート 2 報、ワルファリン 2 報、アスピリン 1 報）、PPI 使用と感染リスク上昇との関連を示唆する報告が 12 報（クロストリジウム・ディフィシル 4 報、肺炎 4 報、特発性細菌性腹膜炎 2 報、細菌性胃腸炎 1 報、呼吸器系疾患 1 報）、PPI 使用と骨折リスク上昇との関連を示唆する報告が 7 報、ランソプラゾール及びその光学異性体の遺伝子突然変異試験（Ames 試験）に関する報告が 5 報、妊娠中の PPI 使用の安全性に関する報告が 4 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。

メトトレキサートとの薬物相互作用については、「使用上の注意」の「併用注意」の項に、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染リスクの上昇及び骨折リスクの上昇については、「その他の注意」の項に、また、妊娠中の PPI 使用の安全性については、本剤の「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、それぞれ記載していることから、新たな対応は必要ないと考える。ランソプラゾール光学異性体の Ames 試験に関する報告については、ラセミ体であるランソプラゾールのがん原性が否定されていること、及び、ランソプラゾールの国内外での臨床使用成績、動物での試験成績からも、本剤の臨床使用での危険性を示すものではないと判断

されたことから、現時点では対応不要と考える。その他の研究報告については、ランソプラゾールとの関連を結論づける情報ではなく、現時点では対応不要と考えるが、今後も情報収集に留意する考えである。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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（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。

以上