

## 再審査報告書

平成 29 年 5 月 29 日

医薬品医療機器総合機構

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販 売 名              | ① タケプロンカプセル 15<br>② タケプロン OD 錠 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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<br>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、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制<br>○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助<br>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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 承 認 の<br>用 法 ・ 用 量 | ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合<br>通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。<br>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。<br>○逆流性食道炎の場合<br>通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。<br>なお、通常 8 週間までの投与とする。<br>さらに、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、1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30 mg を経口投与することができる。<br>○非びらん性胃食道逆流症の場合<br>通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。<br>なお、通常 4 週間までの投与とする。<br>○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合<br>通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。<br>○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合<br>通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。<br>○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合<br>通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200 mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。<br>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 400 mg（力価）1 日 2 回を上限とする。<br>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、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30 mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして 1 回 250 mg 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          | ①②<br>(1) 平成 22 年 7 月 23 日（低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制）<br>(2) 平成 22 年 8 月 20 日（非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 再 審 査 期 間          | (1) 4 年<br>(2) (1) の残余期間（平成 26 年 7 月 22 日まで）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 備 考                | なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

下線部：今回の再審査対象

|                    |                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販 売 名              | タケルダ配合錠                                                                                                                                                                                                         |
| 有 効 成 分 名          | アスピリン／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<br>効 能 ・ 効 果 | <p>下記疾患又は術後における血栓・塞栓形成の抑制（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者に限る）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）</li> <li>・ 冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後</li> </ul> |
| 承 認 の<br>用 法 ・ 用 量 | 通常、成人には1日1回1錠（アスピリン／ランソプラゾールとして100 mg / 15 mg）を経口投与する。                                                                                                                                                          |
| 承 認 年 月 日          | 平成26年3月24日                                                                                                                                                                                                      |
| 再 審 査 期 間          | 平成26年3月24日～平成26年7月22日<br>（ランソプラゾールの「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果に係る再審査期間の残余期間）                                                                                                                        |
| 備 考                | なし                                                                                                                                                                                                              |

## 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査①は、タケプロンカプセル 15、同 OD 錠 15（以下、「本剤」）について、低用量アスピリン（以下、「LDA」）服用中の患者に本剤を最長 12 カ月間投与した際の、使用実態下での安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を 3,000 例とし、平成 22 年 8 月から平成 26 年 1 月までの約 3 年半の間に中央登録方式にて実施され、国内 460 施設から 3,315 例の症例が収集された。

特定使用成績調査②は、本剤について、非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAID」）服用中の患者に本剤を最長 12 カ月間投与した際の、使用実態下での安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を 3,000 例とし、平成 22 年 10 月から平成 26 年 3 月までの約 3 年半の間に中央登録方式にて実施され、国内 501 施設から 3,472 例の症例が収集された。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。

また、タケルダ配合錠の本邦の医療実態下における安全性については、本剤の特定使用成績調査①において、ランソプラゾールと LDA の併用時の安全性データが集積されており、当該調査は平成 26 年 1 月に終了したことを踏まえ、使用成績調査等は実施されていない。このため、以下の特定使用成績調査の結果は本剤に関する結果である。

## 2. 特定使用成績調査①の概要

### 2-1 安全性

#### 2-1-1 副作用発現状況

安全性については、収集された 3,315 例から、計 60 例（本剤投与後来院せず 31 例、登録違反 24 例、契約前投与 4 例及び本剤未投与 1 例）を除外した 3,255 例が解析対象とされた。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 1.8 %（60/3,255 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、特定使用成績調査①（以下、「調査①」）におけ

る副作用発現率は、承認時までの副作用発現率 16.2 % (55/339 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類における主な副作用発現率は、「胃腸障害」1.2 % (40 例)、「皮膚および皮下組織障害」0.2 % (7 例)、「神経系障害」0.2 % (5 例)、「臨床検査」0.1 % (3 例)で、主な副作用は、下痢 0.7 % (23 件)、悪心 0.1 % (4 件)、顕微鏡的大腸炎 0.1 % (3 件)、薬疹 0.1 % (3 件)であり、承認時までと比較して、副作用の種類や発現傾向に大きな変化は認められなかった。なお、安全性解析対象除外例における副作用は 2 例 2 件が認められたが、非重篤な便秘及び食欲不振が各々 1 件であり、転帰は軽快及び回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、LDA 投与目的、アレルギー歴、LDA 投与目的疾患以外の合併症の有無及び内訳、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往、投与期間（休薬期間を除く併用期間）、LDA の 1 日投与量、併用薬の有無（有害事象等治療薬は除く）及び内訳について検討された。

性別について、副作用発現率は男性 1.4 % (26/1,856 例) に対して女性 2.4 % (34/1,399 例) であり、男性よりも女性においてやや高い傾向がみられた。主な副作用は下痢であり、男性 0.4 % (7 件) に対して女性 1.1 % (16 件) であった。認められた副作用について、転帰はいずれも回復又は軽快であり、性別で特に問題となる傾向は認められなかった。

承認申請時に、製造販売後調査で確認すべきとされた骨折、市中肺炎、心血管・脳血管イベントについては、次のとおりであった。

骨折、市中肺炎、心血管・脳血管イベントに関する副作用発現率は、骨折に関する副作用として脊椎骨折 0.03 % (1 例)、心血管・脳血管イベントに関する副作用として突然死 0.03 % (1 例) であった。承認時までと比較して、特に問題となる傾向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。

## 2-2 有効性

### 2-2-1 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 45 例（本剤投与開始時に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を有する症例 22 例、本剤投与開始時の投与量が 30 mg の症例 20 例及び本剤投与中に LDA の服薬が確認できない症例 3 例）を除いた 3,210 例が解析対象とされた。有効性の評価は、内視鏡検査又はそれ以外の方法で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症の有無、胃又は十二指腸の出血性病変の発症の有無が評価された。なお、ここでは本剤を投与したにもかかわらず胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸潰瘍の出血性病変の発症が認められた症例を本剤無効例と定義した。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症した本剤無効例は 0.6 % (20/3,210 例)（全例内視鏡検査で診断）、胃又は十二指腸の出血性病変を発症した本剤無効例は 0.3 % (9/3,210 例)（全例内視鏡検査で診断）であった。なお、有効性解析対象のうち、内視鏡検査が実施された症例は 13.6 % (437/3,210 例) であった。

### 2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往、*H.pylori*

感染の有無、飲酒歴、喫煙歴、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃又は十二指腸の出血性病変発現の要因（LDA 以外）、LDA の 1 日投与量、併用薬の有無（有害事象等治療薬は除く）及び内訳について検討されたが、特に一定の傾向は認められなかった。

「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍」又は「胃又は十二指腸の出血性病変」の発症頻度は、ステロイド薬併用例では 5.4 %（2/37 例）、NSAID 併用例では 4.9 %（5/102 例）、その他の抗血小板薬・抗凝固薬併用例では 2.4 %（13/551 例）であり、特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、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。

## 2-3 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、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査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。なお、調査①において小児症例、妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65～74 歳）：安全性解析対象症例として 986 例、有効性解析対象症例として 975 例が収集された。65～74 歳の副作用発現率は 2.0 %（20/986 例）であり、非高齢者（64 歳以下）の副作用発現率 1.4 %（10/720 例）と同程度であった。主な副作用は下痢 8 件で、転帰はいずれの事象も回復又は軽快であり、65～74 歳に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。また、65～74 歳の本剤無効率は 0.8 %（8/975 例）であり、非高齢者の本剤無効率 0.6 %（4/706 例）と同程度であった。

高齢者（75 歳以上）：安全性解析対象症例として 1,549 例、有効性解析対象症例として 1,529 例が収集された。75 歳以上の副作用発現率は 1.9 %（30/1,549 例）であり、非高齢者（64 歳以下）の副作用発現率 1.4 %（10/720 例）と同程度であった。主な副作用は下痢 14 件で、重篤な副作用はなく、また転帰はいずれの事象も回復又は軽快であり、75 歳以上に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。また、75 歳以上の本剤無効率は 0.8 %（12/1,529 例）であり、非高齢者の本剤無効率 0.6 %（4/706 例）と同程度であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 211 例が収集された。肝疾患合併ありの患者の副作用発現率は 1.9 %（4/211 例）であり、肝疾患合併なしの患者の副作用発現率 1.8 %（56/3,044 例）と同程度であった。また、重篤な副作用はなく、転帰はいずれも回復又は軽快であり、肝疾患合併ありの患者に特有な副作用が発現する傾向は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 156 例が収集された。腎疾患合併ありの患者の副作用発現率は 3.8 %（6/156 例）であり、腎疾患合併なしの患者の副作用発現率 1.7 %（54/3,099 例）と差はなかった。腎疾患合併ありの患者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。

機構は、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現時点で特段の問題はないと判断した。

## 3. 特定使用成績調査②の概要

### 3-1 安全性

### 3-1-1 副作用発現状況

安全性については、収集された 3,472 例から、計 170 例（本剤投与後来院せず 141 例、登録違反 27 例、契約期間前投与 2 例）を除外した 3,302 例が解析対象とされた。

副作用発現率は 1.0 % (34/3,302 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、特定使用成績調査②（以下、「調査②」）における副作用発現率は、承認時までの副作用発現率 16.1 % (36/223 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類における主な副作用発現率は、「胃腸障害」0.7 % (22 例)、「皮膚および皮下組織障害」0.1 % (4 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.1 % (3 例) で、主な副作用は、下痢 0.2 % (8 件)、腹部不快感 0.1 % (4 件) であり、承認時までと同様の傾向であった。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として、性別、年齢、NSAID 投与目的、アレルギー歴、合併症の有無、NSAID 投与目的疾患以外の合併症の内訳、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往、投与期間（休薬期間を除く併用期間）、NSAID の分類、本剤投与開始前の NSAID 投与開始時期、有害事象等治療薬以外の併用薬の有無及び内訳について検討された。

性別について、副作用発現率は男性 0.5 % (5/1,034 例) に対して女性 1.3 % (29/2,268 例) であり、男性よりも女性においてやや高い傾向がみられた。主な副作用は、腹部不快感（男性 0 %、女性 0.2 % (4 件)）、下痢（男性 0.2 % (2 件)、女性 0.3 % (6 件)）であった。認められた副作用について、性別で特に問題となる傾向は認められなかった。

承認申請時に、製造販売後調査で確認すべきとされた骨折、市中肺炎、心血管・脳血管イベントについては、次のとおりであった。

骨折、市中肺炎、心血管・脳血管イベントに関する副作用発現率は、心血管・脳血管イベントに関する副作用として心不全 0.03 % (1 例)、心筋虚血 0.03 % (1 例) であった。承認時までと比較して、特に問題となる傾向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、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。

## 3-2 有効性

### 3-2-1 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 54 例（本剤投与中に NSAID の服薬が確認できない症例 29 例、本剤投与開始時の投与量が 30 mg の症例 20 例及び本剤投与開始時に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を有する症例 5 例）を除いた 3,248 例が解析対象とされた。有効性の評価は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症の有無、胃又は十二指腸の出血性病変の発症の有無が評価された。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症した本剤無効例は 0.3 % (9/3,248 例)（7 例は内視鏡検査で、2 例は内視鏡検査以外で診断）、胃又は十二指腸の出血性病変を発症した本剤無効例は 0.1 % (4/3,248 例)（全例内視鏡検査で診断）であった。なお、有効性解析対象のうち、内視鏡検査が実施された症例は 4.6 % (150/3,248 例) であった。

### 3-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往、*H.pylori* 感染の有無、飲酒歴、喫煙歴、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃又は十二指腸の出血性病変発現の要因（NSAID 以外）、CYP2C19 遺伝子型検査の内訳、NSAID の分類、本剤投与開始前の NSAID 投与開始時期、併用薬の有無（有害事象等治療薬は除く）及び内訳について検討されたが、特に一定の傾向は認められなかった。

「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍」又は「胃又は十二指腸の出血性病変」の発症頻度は、重点調査項目であるセレコキシブ使用時では 0.3 % (3/969 例)、その他の NSAID 使用時では 0.4 % (9/2,385 例) であり、大きな違い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、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。

### 3-3 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、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）については、使用成績調査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。なお、調査②において小児症例、妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65～74 歳）：安全性解析対象症例として 861 例、有効性解析対象症例として 843 例が収集された。65～74 歳の副作用発現率は 0.9 % (8/861 例) であり、非高齢者（64 歳以下）の副作用発現率 0.9 % (11/1,190 例) と同程度であった。また、65～74 歳の本剤無効率は 0.5 % (4/843 例) であり、非高齢者の本剤無効率 0.3 % (3/1,171 例) と同程度であった。

高齢者（75 歳以上）：安全性解析対象症例として 1,251 例、有効性解析対象症例として 1,234 例が収集された。75 歳以上の副作用発現率は 1.2 % (15/1,251 例) であり、非高齢者（64 歳以下）の副作用発現率 0.9 % (11/1,190 例) と同程度であった。また、75 歳以上の本剤無効率は 0.3 % (4/1,234 例) であり、非高齢者の本剤無効率 0.3 % (3/1,171 例) と同程度であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 82 例が収集された。肝疾患合併ありの患者の副作用発現率は 2.4 % (2/82 例) であり、肝疾患合併なしの患者の副作用発現率 1.0 % (32/3,220 例) と同程度であった。転帰はいずれの事象も回復であり、肝疾患合併ありの患者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 26 例が収集された。腎疾患合併ありの患者の副作用発現率は 3.9 % (1/26 例) であり、腎疾患合併なしの患者の副作用発現率 1.0 % (32/3,220 例) と同程度であった。重篤な副作用はなく、また転帰は回復であり、腎疾患合併ありの患者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。

機構は、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現時点で特段の問題はないと判断した。

## 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は、本剤については 368 例 520 件であり、その情報源別の内訳は自発報告 275 例 363 件、文献 71 例 128 件、治験 11 例 16 件、特定使用成績調査 8 例 10

件、他社試験 3 例 3 件であった。主な副作用（10 件以上）は、顕微鏡的大腸炎 67 件、間質性肺疾患 23 件、無顆粒球症 22 件、肝機能異常 16 件、多形紅斑 15 件、中毒性表皮壊死融解症 15 件、下痢 14 件、血小板数減少 13 件、スティーブンス・ジョンソン症候群 10 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」から予測できない重篤な副作用は、感染症及び寄生虫症 11 件（敗血症 6 件、腹膜炎 3 件及び敗血症性ショック 2 件）、胃癌 3 件、結腸癌 2 件、抗利尿ホルモン不適合分泌（以下、「SIADH」）3 件、脱水 3 件、トルサード ド ポアント 3 件、横紋筋融解症 6 件等であった。このうち、腹膜炎については「使用上の注意」に記載済みの collagenous colitis が発現して腹膜炎を併発した症例である。脱水については「使用上の注意」に記載済みの下痢に伴い発症したと考えられる症例である。トルサード ド ポアントについては、いずれも併用薬との関連も考えられる症例である。敗血症及び横紋筋融解症については、併用薬との関連も考えられる症例及び詳細情報が入手できず評価困難な症例である。敗血症性ショックについては、併用薬との関連及び手術後の創感染によるものと考えられる症例である。胃癌及び結腸癌については詳細情報が入手できず評価困難な症例である。SIADH については、併用薬との関連及び頭部外傷による影響が否定できない症例である。以上より、現時点では新たな対応は必要ないと考える。

死亡に至った副作用は、中毒性表皮壊死融解症 7 件、敗血症 4 件、胃癌、無顆粒球症、播種性血管内凝固、間質性肺疾患、多臓器不全、死亡各 2 件、急性心筋梗塞、劇症肝炎、横紋筋融解症、急性腎不全、突然死各 1 件であった。このうち、間質性肺疾患については感染症の合併の可能性及び併用薬との関連も考えられる症例である。多臓器不全については心筋梗塞から生じたものであり、急性心筋梗塞とともに、合併症である高血圧及び脂質異常症との関連も考えられる症例である。その他の死亡に至った副作用については、詳細情報が入手できず評価困難な症例である。以上より、現時点では新たな対応は必要ないと考える。

タケルダ配合錠について、再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用はなかった。

なお、本剤及びタケルダ配合錠のいずれについても、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、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。

## 5. 相互作用

再審査期間中に、本剤と他の薬剤について、未知と判断された薬物相互作用が 15 件、薬物濃度増加が 5 件、薬効低下、治療効果減弱、治療効果遷延、薬物濃度減少及び薬物半減期延長が各 1 件収集された。主な相手薬剤は、ポリコナゾール、フェニトインであった。タケルダ配合錠と他の薬剤との相互作用に関する報告はなかった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

ポリコナゾールの血中濃度上昇については、本剤以外の併用薬の影響が考えられる例及び詳細不明の例である。ポリコナゾールは肝薬物代謝酵素 CYP2C19、2C9 及び 3A4 で代謝されるが、CYP2C19 で代謝されるオメプラゾールとの併用はポリコナゾールの薬物動態には影響しないことから、CYP2C19 で代謝されるランソプラゾールとの併用においてもポリコナゾールの血中濃度が上昇するとは考えにくい。

フェニトインの血中濃度上昇については、他の併用薬の影響が考えられる例及び血中濃度の推移が不明でありかつ服薬アドヒアランスが低い例である。

他の薬剤との相互作用については、詳細情報が無いため評価困難であり、現時点では新たな対応は必要ないとする。

機構は、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。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

ランソプラゾールは平成 29 年 4 月時点で米国、英国を含め 100 カ国以上において承認、販売されている。本剤については、再審査期間中に、国内において緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はとられなかった。再審査期間中の外国における措置報告は 9 報であった。その内訳は、骨折リスクに関する報告、低マグネシウム血症に関する報告、クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症に関する報告及びメトトレキサートとの薬物相互作用に関する報告であった。

いずれの措置報告も既に国内添付文書の「使用上の注意」の項に記載済みであり、新たな対応は必要ないとする、と申請者は説明した。

なお、タケルダ配合錠については、国内外での措置報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された本剤の研究報告は 15 報（タケルダ配合錠でも報告された 3 報を含む）であり、全て安全性に関する報告であった。その内訳は、薬物相互作用に関する報告（アスピリン、メトトレキサート、ワルファリン）、感染リスク上昇との関連を示唆する報告（クロストリジウム・ディフィシル、呼吸器疾患、肺炎、非代謝性肝硬変を有する患者での感染リスク、結核感染、特発性細菌性腹膜炎）、小腸傷害発現リスクに関する報告、心血管イベント発症に関する報告、PPI の使用と膵臓癌に関する報告及び PPI の使用とセリアック病に関する報告であった。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、本剤の添付文書の「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感染リスク上昇については「使用上の注意」の「その他の注意」の項に既に記載し注意喚起しているため、現時点で新たな対応は必要ないとする。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付けることは困難であり、現時点では新たな対応は必要ないとする。

また、タケルダ配合錠の配合成分であるアスピリンについて、再審査申請後に安全性に関する 6 報が追加で報告された。その内訳は、加齢黄斑変性に関する報告が 2 報、頭蓋内出血患者における抗血小板薬の投与と死亡に関する報告、頭部損傷を受ける前のアスピリン使用と頭蓋内出血リスク上昇に関する報告、ビタミン K 拮抗薬と抗血小板薬との併用と出血に関する報告、胃潰瘍に関する報告が各 1 報であった。これらについて申請者は、出血、ビタミン K 拮抗薬との相互作用及び胃潰瘍についてはタケルダ配合錠の添付文書の「使用上の注意」の「副作用」あるいは「相互作用」の項に記載しており、加齢黄斑変性についてはアスピリンとの関連を結論づけることが困難である

ことから、現時点で新たな対応は必要ないと考え、と説明した。

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