

再審査報告書

令和2年3月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	① パリエット錠 10 mg ② パリエット錠 5 mg
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>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</u> 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 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 用法・用量※1	<u>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</u> 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回5mgを1日1回経口 投与するが、効果不十分の場合は1回10mgを1日1回経口投与すること ができる。
承認年月日	1.① 平成9年10月14日※2 2.① 平成15年7月17日（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法 に関する用法・用量の追加） 3.① 平成19年1月26日（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の効能追加） 4.① 平成19年8月23日（胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバク ター・ピロリ除菌の補助に関する用法・用量の一部変更） 5.① 平成22年6月18日（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 ロリの除菌の補助及び非びらん性胃食道逆流症の効能追加） 6.① 平成22年12月21日（逆流性食道炎に関する用法・用量の一部変更） 7.① 平成25年2月21日（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の対象疾 患として、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の追加） 8.①② 平成26年12月26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の効能追加、剤形追加） 9.①② 平成29年9月22日（逆流性食道炎に関する用法・用量の一部変更）
再審査期間	1.① 6年 2.① 4年 3.① 4年 4.①～7.① なし 8.①② 4年 9.①② なし
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。※3
備考	※1 今回の再審査対象となる効能・効果の用法・用量のみを記載している。 ※2 初回承認の効能・効果は「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」 ※3 承認事項一部変更承認時（平成26年12月26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）に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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

れにも該当しない。)と判断した(別紙参照)。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の安全性監視活動が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

パリエット錠 5 mg 及び同錠 10 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・血液障害</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・間質性肺炎</li> <li>・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害</li> <li>・急性腎不全、間質性腎炎</li> <li>・低ナトリウム血症</li> <li>・横紋筋融解症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・視力障害</li> <li>・錯乱状態</li> <li>・胃癌</li> <li>・骨折</li> <li>・クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染</li> <li>・肺炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・低用量アスピリン (以下、「LDA」) との長期併用投与時の有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査 (LDA との長期併用投与に関する調査)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査 (LDA との長期併用投与に関する調査)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査：LDA との長期併用投与に関する調査	
目的	日常診療において血栓・塞栓形成の抑制等のために LDA を継続投与中の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者に対し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制のために本剤を長期併用投与した際の未知の副作用、副作用の発現状況、安全性に影響を与えると考えられる要因、有効性 (消化性潰瘍の再発率等)、有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する。
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー、血液障害、肝機能障害、間質性肺炎、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害、急性腎不全、間質性腎炎、低ナトリウム血症、横紋筋融解症、視力障害、錯乱状態、胃癌、骨折、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染、肺炎
有効性に関する検討事項	LDA との長期併用投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	血栓・塞栓形成の抑制等のために LDA (1 日 1 回 81~324 mg) を継続投与中で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制のために本剤との長期併用投与を必要とする患者 (本剤投与開始時に LDA の投与を開始する患者も含む)
実施期間	平成 27 年 3 月~平成 30 年 3 月
目標症例数	1,400 例
観察期間	52 週間

表3 特定使用成績調査の概要（続き）

実施施設数	477 施設
収集症例数	1,536 例
安全性解析対象症例数	1,513 例
有効性解析対象症例数	1,105 例（うち、内視鏡検査実施：254 例）
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知・重篤 16 例 21 件、既知・重篤 60 例 63 件、未知・非重篤 101 例 122 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 117 例 143 件であり、主な副作用（基本語別で総数 3 件以上）の発現状況は表 4 のとおりであった。いずれも情報が不十分で、本剤投与との因果関係も不明であること等から、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表4 「使用上の注意から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	117	143	16	21	101	122
神経系障害	14	16	2	2	12	14
味覚異常	8	8	0	0	8	8
胃腸障害	32	34	2	2	30	32
おくび	3	3	0	0	3	3
歯肉出血	4	4	0	0	4	4
胃ポリープ	8	8	1	1	7	7
舌変色	3	3	0	0	3	3
生殖系および乳房障害	6	9	0	0	6	9
乳汁漏出症	2	3	0	0	2	3
臨床検査	15	16	1	1	14	15
上部消化管内視鏡検査異常	6	6	0	0	6	6

MedDRA/J version 21.1

安全性解析対象症例数 1,513 例において、安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク「急性腎不全、間質性腎炎」に該当する副作用として腎機能障害 1 例（非重篤、発現割合 0.1%）を認めしたが、その他の重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに該当する副作用は認められなかったことから、特段の対応は不要と判断した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査における有効性解析対象症例のうち、内視鏡検査を実施した 254 例における累積潰瘍再発症例数及び累積再発割合<sup>1)</sup> は表 5 のとおりであり、上部消化管潰瘍出血も認めなかった。これらは承認時までの国内臨床試験における有効性（国内長期投与試験における 52 週時の累積再発割合、5 mg 投与群で 3.7%、10 mg 投与群で 2.2%）と類似の結果であり、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 5 投与 52 週後の累積潰瘍再発割合

投与量	開始時症例数	累積再発症例数	At risk 症例数	累積再発割合 (%) *	95%信頼区間 (%) *
5 mg	165	4	55	3.7	[1.4, 10.0]
10 mg	89	2	41	3.2	[0.8, 12.2]
合計	254	6	96	3.5	[1.6, 7.8]

\* Kaplan-Meier 法による投与 52 週後の累積潰瘍再発割合及び 95%信頼区間

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に機構へ報告した措置報告は 6 件、研究報告は 167 件であり、このうち、今回の審査対象である LDA 併用に関する研究報告は 2 件であった。措置報告及び研究報告の概要は表 6 に示すとおりである。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① 欧州 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) は、PPI が垂急性エリテマトーデスの発現と関連する可能性があること等について、添付文書等を変更するよう勧告した（平成 27 年 8 月）。</li><li>② 米国食品医薬品局 (FDA) は、プロトンポンプ阻害 (PPI) 製剤のクラスラベリングとしてクロストリジウム・ディフィシレ感染リスクの注意喚起について協議中であると公表した（平成 28 年 5 月）。</li><li>③ PRAC は PPI 等の胃酸分泌抑制剤による治療中はクロモグラニン A (CgA) が増加することから CgA 測定前 14 日間は PPI による治療を中止すべきことについて、添付文書等を変更するよう勧告した（平成 29 年 11 月）。</li><li>④ PRAC によるラベプラゾールと顕微鏡的大腸炎に関するレビュー結果に基づき、CMDh (相互認証方式及び分散審査方式の調整グループ) は添付文書等の改訂を行うことを条件に、ラベプラゾール含有医薬品のベネフィット・リスクバランスに変更はないとした（平成 29 年 11 月）。</li><li>⑤ 米国にて、他の PPI の記載との整合性をとるため、霧視、めまい、タクロリムスとの薬物相互作用等を追記し、改訂した（平成 30 年 1 月）。</li><li>⑥ PRAC は、PPI の長期投与中に胃底腺ポリープを認める可能性があることについて、添付文書等を変更するよう勧告した（平成 30 年 6 月）。</li></ul>
------	---

<sup>1)</sup> 内視鏡検査において、直径 3 mm 以上の白苔（出血性病変を含む）を伴う粘膜欠損を「潰瘍所見あり」、それ以外を「潰瘍所見なし」と評価し、潰瘍所見ありを潰瘍再発とした。また、投与 52 週後の累積潰瘍再発割合及び 95%信頼区間を Kaplan-Meier 法により算出した。

表 6 措置報告及び研究報告の概要（続き）

研究報告	<p>安全性検討事項に関連する研究報告</p> <p>① クロストリジウム・ディフィシレによる胃腸感染に関連する研究報告（29 件）</p> <p>② 肺炎に関連する研究報告（13 件）</p> <p>③ 骨折に関連する研究報告（11 件）</p> <p>④ 肝機能障害に関連する研究報告（8 件）</p> <p>⑤ 誤嚥性肺炎、シャルル・ボネ症候群に関連する研究報告（各 1 件）</p> <p>その他の研究報告</p> <p>⑥ 胃腸障害（感染症以外）に関連する研究報告（18 件）</p> <p>⑦ その他の感染症に関連する研究報告（14 件）</p> <p>⑧ 心血管障害に関連する研究報告（11 件）</p> <p>⑨ 腎障害に関連する研究報告（10 件）</p> <p>⑩ 電解質異常に関連する研究報告（10 件）</p> <p>⑪ 癌に関連する研究報告（8 件）</p> <p>⑫ 特定の患者集団（心疾患を有する患者、小児、食事療法中等）に関連する研究報告（7 件）</p> <p>⑬ 併用時の抗悪性腫瘍剤の有効性・安全性に関連する研究報告（6 件）</p> <p>⑭ 認知症・認知機能に関連する研究報告（4 件）</p> <p>⑮ 他剤（抗がん剤以外）併用時の全性に関連する研究報告（4 件）</p> <p>⑯ 併用時の葉酸代謝拮抗剤の安全性に関連する研究報告（2 件）</p> <p>⑰ 妊娠時の投与による小児喘息のリスクに関連する研究報告（2 件）</p> <p>⑱ ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏リスクに関連する研究報告（2 件）</p> <p>⑲ 骨粗鬆症に関連する研究報告（2 件）</p> <p>⑳ インプラントの不具合に関連する研究報告（2 件）</p> <p>㉑ 死亡リスク、虚血性脳卒中及び心筋梗塞のリスク、うつ病リスク、亜急性皮膚エリテマトーデス、高ガストリン血症、鉄欠乏リスク、筋関連の副作用、気管支拡張症に関連する研究報告（各 1 件）</p>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された今回の再審査対象の効能・効果に関する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上