

再審査報告書

令和4年9月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ネキシウムカプセル 10 mg ② ネキシウムカプセル 20 mg ③ ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg ④ ネキシウム懸濁用顆粒分包 20 mg
有 効 成 分 名	エソメプラゾールマグネシウム水和物
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ネキシウムカプセル 10 mg、ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg 1. <u>胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、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、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> 2. <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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</u> ネキシウムカプセル 20 mg、ネキシウム懸濁用顆粒分包 20 mg 1. <u>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、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> 2. <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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	別添参照
承 認 年 月 日	①②1.2. 平成 23 年 7 月 1 日※ ¹ ①②1. 平成 24 年 6 月 22 日（ <u>効能・効果の追加：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> ） ①②2. 平成 25 年 2 月 21 日（ <u>効能・効果の追加：ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</u> ） ①②③④1.2. 平成 30 年 1 月 19 日（ <u>剤形追加、及び 1 歳以上の幼児及び小児の用法・用量の追加：胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群</u> ）
再 審 査 期 間	①②1.2. 10 年※ ² ①②1. 残余期間（平成 24 年 6 月 22 日～令和 3 年 6 月 30 日） ①②2. 残余期間（平成 25 年 2 月 21 日～令和 3 年 6 月 30 日） ①②③④1.2. 4 年、ただし、③④の成人の効能・効果については①②1.2.の残余期間（平成 30 年 1 月 19 日～令和 3 年 6 月 30 日）
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 初回承認の効能・効果は次のとおり。 1. <u>胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、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（ただし、非びらん性胃食道逆流症は 10 mg 製剤のみの効能・効果）</u> 2. <u>下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</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 ※2 「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」、「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」及び「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・効果に対する小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握することを目的とした臨床試験の実施が計画され、当該試験期間等を勘案し、平成 30 年 5 月 18 日付けで再審査期間が 8 年から 10 年に延長された。 ※3 承認事項一部変更承認時（平成 30 年 1 月 19 日）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、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が適切に実施されたものと判断した。

承認の用法・用量

<①ネキシウムカプセル 10mg>

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。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。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20kg 未満では 1 回 10mg を、体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。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。

逆流性食道炎成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20kg 未満では 1 回 10mg を、体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

非びらん性胃食道逆流症成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 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。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、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。

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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。

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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、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。

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、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、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。

<②ネキシウムカプセル 20mg>

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。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。

小児

通常、体重 20kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20mg を 1

日 1 回経口投与する。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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、体重 20kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。

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

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、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。

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、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg、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。

<③ネキシウム懸濁用顆粒分包 10mg>

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。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。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20kg 未満では 1 回 10mg を、体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

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 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20kg 未満では 1 回 10mg を、体重 20kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

非びらん性胃食道逆流症

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 10mg を用時水で懸濁して 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。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回 10mg を用時水で懸濁して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。

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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して、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。

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、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して、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。

<④ネキシウム懸濁用顆粒分包 20mg>

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。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。

小児

通常、体重 20kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回 10～20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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 10～20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、体重 20kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回 10～20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

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

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して、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。

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、成人にはエソメプラゾールとして1回 20mg を用時水で懸濁して、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。

下線部：今回の再審査対象

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg、同懸濁用顆粒分包 10 mg 及び同懸濁用顆粒分包 20 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等が設定されている。

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
● 汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少 ● ショック、アナフィラキシー ● 肝障害（劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全） ● 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑を含む重症皮膚障害 ● 間質性腎炎 ● 間質性肺炎 ● 横紋筋融解症 ● 低ナトリウム血症 ● 錯乱状態	● 溶血性貧血 ● 視力障害 ● 急性腎障害 ● 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	● 該当なし
有効性に関する検討事項		
● 使用実態下における小児での有効性		

下線部：今回の再審査対象

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
● 小児に対する特定使用成績調査※	● 小児に対する特定使用成績調査※	● 該当なし

※ いずれも今回の再審査の対象外である。

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4～表 8 に示す特定使用成績調査が実施された。なお、これらすべての調査は医薬品リスク管理計画の策定前に完了している。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下において、本剤を使用した症例における 1) 使用上の注意から予測できない副作用の発生状況、2) 副作用の発生状況、及び 3) 安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果のうち「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群」に対し、本剤が初めて使用された患者
実施期間	平成 23 年 9 月から平成 28 年 4 月
目標症例数	3,000 例

表 3 使用成績調査の概要（続き）

観察期間	胃潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群：8 週間 十二指腸潰瘍：6 週間 逆流性食道炎：8 週間 非びらん性胃食道逆流症：4 週間
実施施設数	975 施設
収集症例数	3,671 例
安全性解析対象症例数	3,394 例
有効性解析対象症例数	3,038 例
備考	

表 4 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I（ヘリコバクター・ピロリ除菌療法）	
目的	使用実態下において、ヘリコバクター・ピロリ（以下、「 <i>H. pylori</i> 」）除菌における本剤、アモキシシリン（以下、「AMPC」）製剤及びクラリスロマイシン製剤、又は本剤、AMPC 製剤及びメトロニダゾール製剤の 3 剤併用療法（以下、「3 剤併用療法」）について、1) 有効性（ <i>H. pylori</i> 除菌率）、2) 副作用の発生状況、及び 3) 有効性・安全性に影響を与えると考えられる要因を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	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 <i>H. pylori</i> の除菌の補助に対し、3 剤併用療法を開始する患者。ただし、3 剤併用療法開始前の <i>H. pylori</i> 感染診断陰性の患者は除く。
実施期間	平成 23 年 9 月から平成 26 年 6 月
目標症例数	300 例
観察期間	3 剤併用療法開始より除菌判定されるまでの期間 なお、1 症例ごとに「除菌療法期間（7 日間）＋除菌判定までの期間」を観察期間とするため各症例で観察期間は異なる。
実施施設数	110 施設
収集症例数	364 例
安全性解析対象症例数	352 例
有効性解析対象症例数	316 例
備考	

表 5 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II（長期使用：非ステロイド性抗炎症薬投与時の胃潰瘍／十二指腸潰瘍の再発抑制）	
目的	使用実態下において、非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAID」）投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対し本剤を長期使用した症例における 1) 有効性（消化性潰瘍の非再発率）、2) 副作用の発生状況、及び 3) 安全性及び有効性（消化性潰瘍の非再発率）に影響を与えると考えられる要因について確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために NSAID を長期継続投与している患者で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制目的で本剤を初めて使用する患者。なお、過去に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の治療に本剤を使用した患者は登録可とし、本剤の投与開始時に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を有する患者は除外する。
実施期間	平成 24 年 4 月から平成 29 年 5 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	1 年間、1 年以内に本剤又は NSAID の投与を終了・中止した場合（再来院しなくなった場合を含む）は、その日付及び理由を確認し、その時点までを観察期間とする。
実施施設数	282 施設
収集症例数	1,611 例
安全性解析対象症例数	1,521 例
有効性解析対象症例数	1,303 例
備考	

表 6 特定使用成績調査 III の概要

特定使用成績調査 III（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎）	
目的	使用実態下において、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に対し本剤を使用した症例における 1) 有効性（逆流性食道炎の非再発率）、2) 副作用の発生状況、3) 安全性及び有効性（逆流性食道炎の非再発率）に影響を与えると考えられる要因、及び 4) 維持用量 20 mg 使用患者の有効性及び安全性について確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎患者（開始時にロサンゼルス分類 ¹⁾ の Grade A～D 該当症例を除く）に対し、維持療法として本剤を初めて使用する患者（過去に逆流性食道炎の初期治療に本剤を使用した患者は登録可とする）
実施期間	平成 24 年 4 月から平成 28 年 4 月
目標症例数	600 例
観察期間	6 カ月
実施施設数	225 施設
収集症例数	631 例
安全性解析対象症例数	601 例
有効性解析対象症例数	496 例 [※]
備考	※ 開始時に逆流性食道炎を有した症例 90 例及び臨床経過データが記載されていない症例 15 例の計 105 例を除外した。

表 7 特定使用成績調査 IV の概要

特定使用成績調査 IV（長期使用：低用量アスピリン投与時の胃潰瘍／十二指腸潰瘍の再発抑制）	
目的	使用実態下において、低用量アスピリン（以下、「LDA」）投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対し本剤を長期使用した症例における 1) 有効性（消化性潰瘍の非再発率）、2) 副作用の発生状況、及び 3) 安全性及び有効性（消化性潰瘍の非再発率）に影響を与えると考えられる要因について確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	血栓・塞栓の形成抑制のために LDA を継続投与している患者で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制目的で本剤を初めて使用する患者（崎田・三輪の内視鏡的病期分類 ²⁾ で、A1, A2, H1 及び H2 の症例を除く）。なお、過去に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の治療に本剤を使用した患者は登録可とする。
実施期間	平成 25 年 1 月から平成 29 年 6 月
目標症例数	2,000 例

1) ロサンゼルス分類

Grade N	内視鏡的に変化を認めないもの
Grade M	色調が変化しているもの
Grade A	長径が 5mm を越えない粘膜障害で粘膜ひだに局限されるもの
Grade B	少なくとも 1 カ所の粘膜障害が 5 mm 以上あり、それぞれ別の粘膜ひだ上に存在する粘膜障害が互いに連続していないもの
Grade C	少なくとも 1 カ所の粘膜障害が 2 条以上のひだに連続して広がっているが、全周性でないもの
Grade D	全周性の粘膜障害

2) 崎田・三輪の内視鏡的病期分類

活動期	A ₁	厚苔をつけていて周囲粘膜部が浮腫状にふくらみ、再生上皮が全くみられない時期。
	A ₂	周囲の浮腫が減退し、潰瘍縁が明確にふちどられ、潰瘍縁においてわずかに再生上皮がでている。潰瘍縁の紅量や潰瘍底に純白の苔がみられることが多い。潰瘍縁まで粘膜ひだの集中を追い得るようになった時期。
治癒期	H ₁	白苔は薄くなりはじめ再生上皮が潰瘍内へせり出してきている。辺縁部から潰瘍底への粘膜の傾斜は緩やかになる。潰瘍としての粘膜欠損は明らかで潰瘍縁の線は明確にふちどられている時期。
	H ₂	H ₁ がさらに縮小し潰瘍のほとんどが再生上皮で覆われているが、わずかに白苔が残っている時期。
瘢痕期	S ₁	白苔が消失し潰瘍の表面が再生上皮で覆われ粘膜の発赤が強い時期（red scar）。
	S ₂	発赤が消失し周囲の粘膜と同様か、いくぶん白色気味になった時期（white scar）。

表 7 特定使用成績調査 IV の概要（続き）

観察期間	2 年間、本剤又は LDA の投与を終了・中止した場合（再来院しなくなった場合を含む）は、その日付及び理由を確認し、その時点までを観察期間とする。
実施施設数	415 施設
収集症例数	2,311 例
安全性解析対象症例数	2,295 例
有効性解析対象症例数	2,104 例
備考	

表 8 特定使用成績調査 V の概要

特定使用成績調査 V（逆流性食道炎患者の治療反応性）	
目的	使用実態下において、逆流性食道炎患者における本剤の治療後の治療反応性を調査するとともに、1) 逆流性食道炎の治療薬に対する患者満足度、2) 健康関連の生活の質、3) 医師による患者の自覚症状の重症度及びその頻度、4) 内視鏡的治癒率、及び 5) 副作用の発生状況について確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	症状を有する逆流性食道炎患者のうち、1) 20 歳以上、2) 過去もしくは調査時、医師により逆流性食道炎と診断され、3) 投与開始時に GerdQ の質問項目 1、2、5 及び 6 のうち、1 つ以上の項目で「2 ～ 3 日」又は「4 ～ 7 日」に該当、4) 逆流性食道炎に対して、本剤 1 回 20 mg を 1 日 1 回使用、及び 5) 文書で同意のすべてを満たす患者とした。 なお、①医師により調査の指示に従う能力が低いと判断された患者、②本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者、③アタザナビル硫酸塩、リルビピリン塩酸塩を投与中の患者、及び④過去 8 週間以内に逆流性食道炎の治療のために本剤が投与された患者のいずれかに該当する患者は除外した。
実施期間	平成 27 年 7 月から平成 29 年 6 月
目標症例数	1,500 例
観察期間	8 週間
実施施設数	341 施設
収集症例数	1,590 例
安全性解析対象症例数	1,367 例
有効性解析対象症例数	1,307 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。

4.1. 使用成績調査

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 1.3%（45/3,394 例）、副作用発現件数は 58 件であり、MedDRA 基本語別で発現割合が 0.3%以上の副作用はなかった。また、疾患別では、消化性潰瘍症例及び胃食道逆流症症例における副作用発現割合はそれぞれ 1.5%（19/1,240 例）及び 1.2%（26/2,151 例）であった。承認時までの 5 つの臨床試験の集計³⁾における副作用発現割合は 12.2%（118/970 例）であり、本調査結果はこれを上回ることはなく、また、副作用の種類に著しい違い

³⁾ 逆流性食道炎患者における国内第 III 相比較試験、逆流性食道炎治療患者における国内第 III 相比較試験、NSAID 継続投与患者における国内第 III 相比較試験、NSAID 継続投与患者における国内長期投与試験及び低用量アスピリン継続投与患者におけるアジア共同第 III 相比較試験の集計。

はなかったことから、新たな対応は不要と考えた。

4.2. 特定使用成績調査Ⅰ（ヘリコバクター・ピロリ除菌療法）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 3.4%（12/352 例）、副作用発現件数は 14 件であり、MedDRA 基本語別で複数例に発現した副作用は味覚異常 0.9%（3 例）及び下痢 2.0%（7 例）のみであった。以上から、新たな対応は不要と考えた。

4.3. 特定使用成績調査Ⅱ（長期使用：NSAID 投与時の胃潰瘍／十二指腸潰瘍の再発抑制）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 1.7%（26/1,521 例）、副作用発現件数は 38 件であり、MedDRA 基本語別で発現割合が 0.3%以上の副作用はなかった。承認時までの日本人 NSAID 継続投与患者における第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験における副作用発現割合は 15.2%（46/303 例）であり、本調査結果はこれを上回ることなく、また、副作用の種類に著しい違いはなかったことから、新たな対応は不要と考えた。

4.4. 特定使用成績調査Ⅲ（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 1.7%（10/601 例）、副作用発現件数は 15 件であり、MedDRA 基本語別で複数例に発現した副作用は上腹部痛 0.3%（2 例）のみであった。以上から、新たな対応は不要と考えた。

4.5. 特定使用成績調査Ⅳ（長期使用：LDA 投与時の胃潰瘍／十二指腸潰瘍の再発抑制）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 2.7%（63/2,295 例）、副作用発現件数は 85 件であり、MedDRA 基本語別で発現割合が 0.3%以上の副作用は便秘 0.3%（8 例）のみであったことから、新たな対応は不要と考えた。

4.6. 特定使用成績調査Ⅴ（逆流性食道炎患者の治療反応性）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 2.1%（29/1,367 例）、副作用発現件数は 34 件であり、MedDRA 基本語別で発現割合が 0.3%以上の副作用はなかったことから、新たな対応は不要と考えた。

4.7. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 548 例 662 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 297 例 459 件、未知の非重篤な副作用は 1,416 例 1,884 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 15 件以上の副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。未知の副作用について、低カリウム血症及び 15 件未満のため表 6 には示していないが、低カルシウム血症（総数 13 例 14 件）については、集積状況を鑑み、再審査申請後の令和 4 年 7 月に添付文書の 11.副作用の項を改訂した。その他の副作用については、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも、原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との

関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「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 6 「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	1,666	2,343	297	459	1,416	1,884
感染症および寄生虫症	80	93	29	36	55	57
上咽頭炎	17	17	0	0	17	17
血液およびリンパ系障害	66	69	31	33	35	36
貧血	36	36	16	16	20	20
代謝および栄養障害	136	154	36	48	101	106
低カリウム血症	18	18	10	10	8	8
食欲減退	60	60	5	5	55	55
神経系障害	127	138	29	33	98	105
感覚鈍麻	34	35	1	1	33	34
心臓障害	54	59	20	22	35	37
動悸	17	17	0	0	17	17
呼吸器、胸郭および縦隔障害	150	182	34	40	117	142
咳嗽	26	26	3	3	23	23
呼吸困難	30	30	4	4	26	26
胃腸障害	496	554	53	60	446	494
消化不良	49	50	0	0	49	50
嚥下障害	43	43	0	0	43	43
変色便	41	41	1	1	40	40
白色便	15	15	0	0	15	15
胃ポリープ	42	42	4	4	38	38
胃食道逆流性疾患	29	30	3	3	26	27
舌痛	16	16	0	0	16	16
舌変色	16	16	1	1	15	15
口の感覚鈍麻	25	25	0	0	25	25
腎および尿路障害	128	135	11	13	118	122
着色尿	48	49	0	0	48	49
一般・全身障害および投与部位の状態	185	205	43	44	142	161
胸部不快感	14	15	1	1	13	14
胸痛	15	15	1	1	14	14
薬物相互作用	16	16	1	1	15	15
異常感	20	20	0	0	20	20
発熱	44	45	16	16	28	29
臨床検査	215	230	24	24	192	206
血圧上昇	19	19	0	0	19	19
好酸球数増加	21	21	1	1	20	20
体重減少	19	19	2	2	17	17

MedDRA/J version 24.0

※同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

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。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例において、本剤投与開始前及び観察期間終了時の双方に内視鏡所見がある症例における各疾患の内視鏡治癒率（消化性潰瘍の場合は崎田・三輪の内視鏡的病期分類の癒痕

期（S1/S2）、逆流性食道炎の場合はロサンゼルス分類で Grade N、Grade M となった症例の割合）は表 7 のとおりであった。承認時までの逆流性食道炎に関する国内第 III 相比較試験における内視鏡治癒率は 87.3%（165/189 例）であり、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、本調査結果はこれと同程度であり、本剤の有効性に特に問題はないと判断した。なお、承認時までに胃潰瘍及び十二指腸潰瘍を対象とした臨床試験は実施していないが、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対する本剤のラセミ体であるオメプラールの臨床試験における内視鏡治癒率はそれぞれ、92.5%（359/388 例）及び 95.7%（223/233 例）（いずれもオメプラール錠の添付文書より）であり、患者背景、治療因子及び内視鏡検査時期等が異なるため直接比較することは困難なものの、本調査結果はこれらの報告と同程度であり、本剤の有効性に特に問題はないと考えた。

表 7 使用成績調査における内視鏡治癒率

疾患	開始時活動期症例数	終了時治癒症例数	内視鏡治癒率%
胃潰瘍※1	309	254	82.2
十二指腸潰瘍※1	107	98	91.6
吻合部潰瘍※1	2	0	—※3
逆流性食道炎※2	152	120	78.9
Zollinger-Ellison 症候群※2	1	1	—※3

※1 治癒は、投与開始時に活動期（A1/A2/H1/H2）の症例が癒痕期（S1/S2）となったものとした。

※2 治癒は、投与開始時に Grade A～Grade D の症例が Grade N 又は Grade M となったものとした。

※3 対象の症例数が 5 例未満と少ないため治癒率は表示していない。

有効性解析対象症例において、本剤の自覚症状の改善症例及び悪化症例の割合⁴⁾は表 8 のとおりであった（症例数の少ない吻合部潰瘍及び Zollinger-Ellison 症候群を除く）。自覚症状を有する症例の 90%前後に改善が認められたことから、本剤の有効性に特に問題はないと考えた。

表 8 使用成績調査における自覚症状の改善症例及び悪化症例の割合

	胃潰瘍症例							
	症状あり 症例数	改善症例 数	改善症例 割合 (%)	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)	症状なし 症例数	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)
心窩部痛	598	588	98.3	1	0.2	159	3	1.9
食欲不振	436	423	97.0	1	0.2	314	3	0.9
腹部膨満感	289	273	94.5	1	0.3	463	5	1.1
胸やけ	281	271	96.4	0	0	471	2	0.4
悪心	292	284	97.3	0	0	460	2	0.4
嘔吐	98	97	99.0	0	0	655	3	0.5
げっぷ	172	161	93.6	0	0	580	3	0.5
	十二指腸潰瘍症例							
	症状あり 症例数	改善症例 数	改善症例 割合 (%)	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)	症状なし 症例数	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)
心窩部痛	293	285	97.3	0	0	65	0	0
食欲不振	196	191	97.4	0	0	158	1	0.6
腹部膨満感	136	127	93.4	0	0	218	1	0.5
胸やけ	117	111	94.9	0	0	237	2	0.8
悪心	125	121	96.8	1	0.8	228	2	0.9
嘔吐	47	47	100	0	0	306	1	0.3
げっぷ	78	75	96.2	0	0	274	3	1.1

4) 自覚症状の程度を重度、中等度、軽度及び症状なしの 4 段階で判定し、投与開始時の段階より 1 段以上改善した場合を「改善」、変化がない場合を「不変」、1 段以上悪化した場合を「悪化」とし、改善症例割合又は悪化症例割合は対象集団に占める「改善」又は「悪化」症例の割合 (%) とした。

表 8 使用成績調査における自覚症状の改善症例及び悪化症例の割合（続き）

逆流性食道炎症例								
	症状あり 症例数	改善症例 数	改善症例 割合 (%)	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)	症状なし 症例数	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)
胸やけ	1,379	1,285	93.2	3	0.2	178	4	2.2
吞酸	965	897	93.0	1	0.1	552	5	0.9
心窩部痛	804	759	94.4	1	0.1	722	9	1.2
げっぷ	848	750	88.4	3	0.4	672	7	1.0
悪心	552	509	92.2	3	0.5	965	15	1.6
嘔吐	182	170	93.4	2	1.1	1,334	7	0.5
嚥下困難	215	195	90.7	0	0	1,299	2	0.2
胃部不快感	962	866	90.0	0	0	567	8	1.4
食欲不振	449	415	92.4	1	0.2	1,066	7	0.7
非びらん性胃食道逆流症症例								
	症状あり 症例数	改善症例 数	改善症例 割合 (%)	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)	症状なし 症例数	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)
胸やけ	237	213	89.9	0	0	48	0	0
吞酸	167	154	92.2	0	0	111	0	0
心窩部痛	128	119	93.0	0	0	153	1	0.7
げっぷ	141	126	89.4	0	0	139	3	2.2
悪心	89	81	91.0	0	0	188	1	0.5
嘔吐	19	18	94.7	0	0	259	1	0.4
嚥下困難	40	38	95.0	0	0	237	2	0.8
胃部不快感	184	158	85.9	1	0.5	97	5	5.2
食欲不振	76	71	93.4	0	0	203	0	0

5.2. 特定使用成績調査Ⅰ（ヘリコバクター・ピロリ除菌療法）

有効性解析対象症例において、3 剤併用療法後に *H.pylori* の検査結果が陰性と判定された症例の割合を *H.pylori* 除菌率としたときの結果は表 9 のとおりであった。これらの数値は「*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編）に記載されている 3 剤併用療法の除菌率の範囲内にあることから、本剤の有効性に特に問題はないと考えた。

表 9 3 剤併用療法後の *H.pylori* 除菌率

	症例数	除菌された症例数	除菌率%	95%信頼区間
解析対象症例数	316	258	81.6	[76.9, 85.8]
一次除菌	285	232	81.4	[76.4, 85.7]
二次除菌	31	26	83.9	[66.3, 94.5]

5.3. 特定使用成績調査Ⅱ（長期使用：NSAID 投与時の胃潰瘍／十二指腸潰瘍の再発抑制）

有効性解析対象症例における本剤の自覚症状の改善症例及び悪化症例の割合は表 10 のとおりであった。また、本剤投与開始後に内視鏡検査が実施された症例は 205 例（有効性解析対象症例の 15.7%）と少ないものの、崎田・三輪分類で消化性潰瘍（A1、A2、H1、H2）が認められなかった症例の割合は 91.2%（187/205 例）であった。以上より、本剤の長期投与によっても、有効性に特段の問題はないと判断した。

表 10 特定使用成績調査 II における自覚症状の改善症例及び悪化症例の割合

NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制								
	症状あり 症例数	改善症例 数	改善症例 割合 (%)	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)	症状なし 症例数	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)
心窩部痛	323	302	93.5	2	0.6	968	17	1.8
食欲不振	330	289	87.6	2	0.6	954	13	1.4
腹部膨満感	296	260	87.8	0	0	987	14	1.4
胸やけ	390	363	93.1	2	0.5	895	10	1.1
悪心	190	175	92.1	0	0	1,093	11	1.0
嘔吐	66	63	95.5	0	0	1,216	10	0.8
げっぷ	197	171	86.8	0	0	1,083	7	0.6

5.4. 特定使用成績調査 III (再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎)

有効性解析対象症例における本剤の自覚症状の改善症例及び悪化症例の割合は表 11 のとおりであった。また、維持療法開始後から観察期間終了時又は投与中止時まで一度でも内視鏡検査が行われた症例は 105 例 (21.2%) であり、このうち逆流性食道炎の再発症例は 14 例であり、非再発率は 86.7% (91/105 例) であった。以上から、本剤の有効性に特に問題はないと判断した。

表 11 特定使用成績調査 III における自覚症状の改善症例及び悪化症例の割合

NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制								
	症状あり 症例数	改善症例 数	改善症例 割合 (%)	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)	症状なし 症例数	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)
胸やけ	349	317	90.8	3	0.9	147	5	3.4
吞酸	229	209	91.3	1	0.4	258	4	1.6
心窩部痛	187	168	89.8	3	1.6	300	6	2.0
げっぷ	203	174	85.7	0	0	285	8	2.8
悪心	103	95	92.2	0	0	384	6	1.6
嘔吐	21	17	81.0	1	4.8	466	1	0.2
嚥下困難	48	41	85.4	2	4.2	440	2	0.5
胃部不快感	252	216	85.7	2	0.8	236	10	4.2
食欲不振	107	94	87.9	0	0	380	4	1.1

5.5. 特定使用成績調査 IV (長期使用 : LDA 投与時の胃潰瘍／十二指腸潰瘍の再発抑制)

有効性解析対象症例 2,104 例のうち、本剤投与期間中に一度でも内視鏡検査が行われた症例は 553 例 (26.3%) であり、このうち崎田・三輪分類で消化性潰瘍が認められなかった症例の割合は 52 週後で 96.7% (535/553 例)、104 週後で 95.5% (528/553 例) であった。また、本剤の自覚症状の改善症例及び悪化症例の割合は表 12 のとおりであった。以上より、本剤の長期投与によっても、有効性に特段の問題はないと判断した。

表 12 特定使用成績調査 IV における自覚症状の改善症例及び悪化症例の割合

NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制								
	症状あり 症例数	改善症例 数	改善症例 割合 (%)	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)	症状なし 症例数	悪化症例 数	悪化症例 割合 (%)
心窩部痛	354	316	89.3	2	0.6	1,731	13	0.8
食欲不振	318	268	84.3	6	1.9	1,762	31	1.8
腹部膨満感	308	263	85.4	2	0.6	1,770	13	0.7
胸やけ	509	465	91.4	2	0.4	1,572	14	0.9
悪心	166	152	91.6	0	0	1,913	15	0.8
嘔吐	62	57	91.9	1	1.6	2,017	11	0.5
げっぷ	266	232	87.2	3	1.1	1,814	7	0.4

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

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」）に報告した外国の措置報告は7件、研究報告は100件であった。その概要は表13のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可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13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① カナダ保健省は、抗凝固薬クロピドグレルの有効性を著しく若しくは中等度に低下させることが知られているプロトンポンプ阻害剤（PPI）は避けるべき等の勧告について、医療専門家及び患者に対して通知した（平成23年10月）。 ② 米国食品医薬品局及びカナダ保健省は、PPIとして知られる胃酸抑制薬の使用が <i>Clostridium difficile</i> 関連の下痢リスクの増加と関係している可能性について通知した（2件）。 ③ ドイツ当局は、PPIと骨折及び低マグネシウム血症のリスクに関し、製品情報の改訂を要請した（平成24年8月）。 ④ 米国の添付文書にクロピドグレルとの相互作用に関する注意が追記された（平成24年10月）。 ⑤ カナダ保健省はメトトレキサート及びPPIの表示が改訂され、これらの相互作用の可能性についての情報が追加されることについて、国民及び医療従事者に対し情報提供した（平成24年10月）。 ⑥ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee はPPIによる亜急性皮膚エリテマトーデスを製品情報に追加し、改訂するよう勧告した（平成27年8月）。
研究報告	① 腎機能障害（急性5件、慢性13件、他、（重複あり））に関する報告（14件） ② 薬物相互作用（クロピドグレル6件、ミコフェノール3件、他）に関する報告（14件） ③ クロストリジウム・ディフィシル感染に関する報告（12件） ④ 消化管障害に関する報告（9件、⑩と重複あり） ⑤ 心血管系関連事象に関する報告（9件） ⑥ 骨折関連事象に関する報告（8件） ⑦ 肺炎関連事象に関する報告（7件） ⑧ 肝機能障害に関する報告（4件） ⑨ 認知障害に関する報告（4件） ⑩ 癌（胃がん、肝臓がん）のリスクに関する報告（4件、④と重複あり） ⑪ 低マグネシウム血症に関する報告（3件） ⑫ COVID-19感染に関する報告（2件） ⑬ 特発性細菌性腹膜炎に関する報告（2件） ⑭ その他（貧血、ビタミンB₁₂欠乏症、日常生活の低下、非チフス性サルモネラ症、肝硬変患者での感染症、等、各1件）
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、本剤の医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が適切に実施されたものと判断した。

以上