

再審査報告書

令和 6 年 6 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① タケキャブ錠 10 mg ② タケキャブ錠 20 mg ③ タケキャブ OD 錠 10 mg ④ タケキャブ OD 錠 20 mg
有 効 成 分 名	ボノプラザンフマル酸塩
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、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 2. 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	<胃潰瘍、十二指腸潰瘍> 通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、通常、胃潰瘍では 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> 通常、成人にはボノプラザンとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、通常 4 週間までの投与とし、効果不十分の場合は 8 週間まで投与することができる。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 mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。 <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、成人にはボノプラザンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。 <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、成人にはボノプラザンとして 1 回 10 mg 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、成人にはボノプラザンとして 1 回 20 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。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。 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、成人にはボノプラザンとして 1 回 20 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 平成 26 年 12 月 26 日 ③④ 令和 4 年 3 月 15 日（剤形の追加）
再 審 査 期 間	①② 8 年 ③④ ①②の残余期間（令和 4 年 3 月 15 日～令和 4 年 12 月 25 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。
備 考	

提出された資料から、本品目については、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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

タケキャブ錠 10 mg、同錠 20 mg、同 OD 錠 10 mg 及び同 OD 錠 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。再審査期間中に、重要な特定されたリスクとして、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis、以下、「TEN」）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群、以下、「SJS」）、多形紅斑、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、ショック及びアナフィラキシーが新たに追加され、肝機能障害が重要な潜在的リスクから変更された¹⁾。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

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
● ショック、アナフィラキシー ● 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 ● 肝機能障害 ● TEN、SJS 及び多形紅斑	● 骨折 ● クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染 ● 血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍 ● 肺炎	● 該当なし
有効性に関する検討事項		
● 長期投与における有効性		

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
● 使用成績調査（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎） ● 使用成績調査（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） ● 特定使用成績調査（逆流性食道炎の維持療法：長期使用） ● 特定使用成績調査（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：長期使用） ● 特定使用成績調査（非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAIDs」）投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：長期使用）	● 使用成績調査（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎） ● 使用成績調査（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助） ● 特定使用成績調査（逆流性食道炎の維持療法：長期使用） ● 特定使用成績調査（LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：長期使用） ● 特定使用成績調査（NSAIDs 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：長期使用）	● 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す使用成績調査、表 5～表 7 に示す特定使用成績調査が実施された。

¹⁾ 以下の添付文書の改訂に基づく。

- TEN、SJS、多形紅斑：平成 31 年 3 月 19 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による追記
- 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少：令和元年 10 月 29 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による追記
- ショック、アナフィラキシー、肝機能障害：令和 2 年 10 月 6 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による追記

表 3 使用成績調査Ⅰの概要

使用成績調査Ⅰ（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）	
目的	使用実態下での胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎患者に対する本剤の安全性及び有効性の検討。
安全性検討事項	肝機能障害、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染
有効性に関する検討事項	使用実態下における本剤の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎患者
実施期間	平成 28 年 3 月から平成 30 年 10 月
目標症例数	3,000 例（胃潰瘍、十二指腸潰瘍はそれぞれ 500 例以上、逆流性食道炎は 1,000 例以上とした）
観察期間	胃潰瘍、逆流性食道炎は 8 週間、十二指腸潰瘍は 6 週間とした。
実施施設数	291 施設
収集症例数	3,170 例
安全性解析対象症例数	3,125 例
有効性解析対象症例数	3,074 例
備考	

表 4 使用成績調査Ⅱの概要

使用成績調査Ⅱ（ヘリコバクター・ピロリ（以下、「 <i>H. pylori</i> 」）の除菌の補助）	
目的	使用実態下における本剤を含む一次除菌療法及び二次除菌療法（以下、「3 剤除菌療法」）を実施する患者に対する安全性及び有効性の検討。
安全性検討事項	肝機能障害、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染
有効性に関する検討事項	使用実態下における本剤の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	3 剤除菌療法による <i>H.pylori</i> の除菌を実施する以下の患者。 ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃粘膜関連リンパ組織（以下、「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、 <i>H.pylori</i> 感染胃炎 なお、一次除菌療法として本調査に登録した患者が除菌不成功の場合、二次除菌療法として本調査に再度登録することは可能とした。
実施期間	平成 27 年 9 月から平成 29 年 4 月
目標症例数	500 例
観察期間	3 剤除菌療法の期間（7 日間）に加えて 3 剤除菌療法終了後から除菌判定まで。ただし、除菌判定は 3 剤除菌療法終了後 4 週以降 2 カ月以内を目安とした。
実施施設数	58 施設
収集症例数	554 例
安全性解析対象症例数	550 例（内訳：胃潰瘍 50 例、十二指腸潰瘍 31 例、胃 MALT リンパ腫 0 例、特発性血小板減少性紫斑病 12 例、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃 12 例、 <i>H.pylori</i> 感染胃炎 476 例、重複集計）
有効性解析対象症例数	513 例（内訳：胃潰瘍 46 例、十二指腸潰瘍 27 例、胃 MALT リンパ腫 0 例、特発性血小板減少性紫斑病 7 例、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃 10 例、 <i>H.pylori</i> 感染胃炎 406 例、重複集計）
備考	

表 5 特定使用成績調査Ⅰの概要

特定使用成績調査Ⅰ（逆流性食道炎の維持療法：長期使用）	
目的	使用実態下で、逆流性食道炎の維持療法として本剤を長期投与した際の安全性及び有効性の検討。
安全性検討事項	肝機能障害、骨折、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染、血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍
有効性に関する検討事項	使用実態下における本剤の長期投与時の有効性
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に対して維持療法が必要な患者。 なお、本調査に一度登録した患者は、維持療法としての再投与があった場合でも再登録を不可とした。
実施期間	平成 28 年 3 月から平成 30 年 8 月

目標症例数	1,000 例
観察期間	12 カ月
実施施設数	122 施設
収集症例数	1,228 例
安全性解析対象症例数	1,174 例
有効性解析対象症例数	1,141 例
備考	

表 6 特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査Ⅱ（LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：長期使用）	
目的	使用実態下で、LDA 投与中の患者に本剤を最長 12 カ月間投与した際の安全性及び有効性の検討。
安全性検討事項	肝機能障害、骨折、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染、血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍
有効性に関する検討事項	使用実態下における本剤の長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	血栓・塞栓の形成抑制のために LDA を投与中の患者（LDA 投与開始と同日から本剤を投与開始した患者を含む）
実施期間	平成 28 年 9 月から令和元年 8 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	12 カ月間
実施施設数	121 施設
収集症例数	1,105 例
安全性解析対象症例数	1,059 例
有効性解析対象症例数	1,038 例
備考	

表 7 特定使用成績調査Ⅲの概要

特定使用成績調査Ⅲ（NSAIDs 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：長期使用）	
目的	使用実態下で、NSAIDs 投与中の患者に本剤を最長 12 カ月間投与した際の安全性及び有効性の検討。
安全性検討事項	肝機能障害、骨折、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染、血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍
有効性に関する検討事項	日常診療の使用実態下における本剤の長期投与時の有効性
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のために NSAIDs（LDA を除く）を投与中の患者（NSAIDs 投与開始と同日から本剤を投与開始する患者を含む）
実施期間	平成 28 年 9 月から令和 2 年 4 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	12 カ月間
実施施設数	145 施設
収集症例数	1,286 例
安全性解析対象症例数	1,268 例
有効性解析対象症例数	1,245 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. 安全性検討事項

使用成績調査及び特定使用成績調査における副作用発現割合は表 8 のとおりであり、主な副作

用は下痢、悪心、便秘、発疹、薬疹等であった。使用成績調査及び特定使用成績調査における副作用発現割合は、承認時までの臨床試験²⁾における副作用発現割合を上回らなかった。

本剤の重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査及び特定使用成績調査における発現状況は表 8 のとおりであり、承認時以降の措置報告及び研究報告も含めて検討した結果、追加の対応は不要と申請者は判断した。また、審査時に製造販売後調査で収集することとされた、本剤とクロピドグレルの併用時の心血管系及び脳血管系イベントの有無について、特定使用成績調査Ⅱにおける併用症例 175 例において、該当するイベントは認められなかった。なお、特定使用成績調査Ⅰ～Ⅲにおいて、長期投与（12 カ月以上の投与と定義し、該当症例はそれぞれ 801 例、837 例、1,012 例であった）に伴う副作用発現割合の増加及び特徴的な副作用が発現する傾向は認められなかった。

表 8 使用成績調査及び特定使用成績調査における副作用発現状況

調査名	使用成績調査Ⅰ		使用成績調査Ⅱ	
安全性解析対象症例数	3,125 例		550 例	
副作用発現割合（発現例数）	0.9% (29)		3.1% (17)	
承認時までの副作用発現割合 （発現例数／安全性解析対象例数）	6.7% (104/1,560)		19.8% (75/379)	
安全性検討事項※	発現症例数（発現割合%）		発現症例数（発現割合%）	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
重要な潜在的リスク				
肝機能障害	1 (<0.1)	4 (0.1)	0	0
クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染	0	0	0	0
MedDRA/J version	21.1		20.0	
調査名	特定使用成績調査Ⅰ		特定使用成績調査Ⅱ	特定使用成績調査Ⅲ
安全性解析対象症例数	1,174 例		1,059 例	1,268 例
副作用発現割合（発現例数）	2.3% (27)		1.8% (19)	0.7% (9)
承認時までの副作用発現割合 （発現例数／安全性解析対象例数）	11.5% (82/711)		16.9% (73/431)	17.0% (78/460)
安全性検討事項※	発現症例数 （発現割合%）		発現症例数 （発現割合%）	発現症例数 （発現割合%）
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
重要な潜在的リスク				
肝機能障害	0	4 (0.3)	0	1 (0.1)
骨折	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染	0	0	0	0
血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
MedDRA/J version	21.1		22.0	23.0

※ 表 1 の再審査申請時点の医薬品リスク管理計画書に設定されている重要な特定されたリスクについては、いずれも表 8 の各調査終了後に設定された。なお、安全性検討事項の各リスクの定義については、別添参照。

再審査期間中における、使用成績調査及び特定使用成績調査の安全性検討事項以外の、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク「肺炎」の収集状況は表 9 のとおりであった。重要な特定されたリスクについて、添付文書の重大な副作用で注意喚起を行っており、本剤との

²⁾ 各調査の比較対照とする試験は以下のとおり。

使用成績調査Ⅰ：国内第Ⅱ相試験（CCT-001）及び国内第Ⅲ相試験（CCT-002、CCT-003、CCT-101、CCT-102）

使用成績調査Ⅱ：国内第Ⅲ相試験（CCT-401） 特定使用成績調査Ⅰ：国内第Ⅲ相試験（CCT-003、OCT-001）

特定使用成績調査Ⅱ：国内第Ⅲ相試験（CCT-302、OCT-304） 特定使用成績調査Ⅲ：国内第Ⅲ相試験（CCT-301、OCT-303）

関連が示唆される死亡症例は認められていないことから、現時点で安全対策に係る新たな措置は不要と判断した。重要な潜在的リスク「肺炎」については、転帰が死亡となった症例（10例）を含む重篤な症例が認められたが、本剤との関連性を強く示唆する症例は集積しておらず、再審査期間中に本剤投与による肺炎の発現リスクを示す新たな情報は集積されなかった。

表 9 再審査期間中の安全性検討事項に関する副作用の発現状況

安全性検討事項	重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数
重要な特定されたリスク				
ショック、アナフィラキシー	33	34	1	1
汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少	155	168	257	277
TEN、SJS 及び多形紅斑	98	104	28	28
重要な潜在的リスク				
肺炎	25	26	7	7

各リスクの定義は別添参照

MedDRA/J version 25.1

以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、現時点では特段の対応は不要と判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用に関する症例報告のうち、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 399 例 425 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 1,397 例 1,949 件、未知の非重篤な副作用は 5,715 例 7,551 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 100 件以上の副作用の発現状況は表 10 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、原疾患、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる症例の報告や、情報不足により評価が困難な症例、本剤の薬理作用による検査値の変動の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が集積している副作用事象は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」へは追記せず、今後も情報収集に努めることとした。

表 10 「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	6,880	9,500	1,397	1,949	5,715	7,551
代謝および栄養障害	347	376	74	85	279	291
食欲減退	137	137	5	5	132	132
神経系障害	745	801	71	77	677	724
頭痛	113	115	3	3	110	112
浮動性めまい	149	155	3	3	146	152
味覚不全	170	172	2	2	168	170
胃腸障害	2,816	3,421	477	544	2,379	2,877
胃ポリープ	275	300	15	15	260	285
胃粘膜病変	100	106	2	2	98	104
胃食道逆流性疾患	124	125	2	2	122	123
腹部不快感	208	212	2	2	206	210
腹痛	175	176	4	4	171	172
上腹部痛	170	173	4	4	166	169
消化不良	154	155	1	1	153	154

悪心	157	158	0	0	157	158
嘔吐	187	188	5	5	182	183
口内炎	134	136	2	2	132	134
皮膚および皮下組織障害	500	520	163	167	339	353
そう痒症	190	190	2	2	188	188
一般・全身障害および投与部位の状態	1,146	1,247	136	145	1,013	1,102
発熱	140	142	24	24	116	118
状態悪化	132	137	30	31	103	106
異常感	114	114	0	0	114	114
口渇	128	128	0	0	128	128
臨床検査	734	776	104	116	634	660
血中ガストリン増加	282	283	39	39	243	244

MedDRA/J version 25.1

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 I（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）

有効性解析対象 3,074 例のうち、本剤投与開始時及び最終評価時³⁾ に内視鏡検査所見の記載がある症例において、内視鏡によって胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎の治癒が確認された症例の割合は表 11 のとおりであった。承認時までの国内臨床試験で報告された治癒症例割合 93.5% (216/231 例、CCT-101 試験：胃潰瘍)、95.5% (170/178 例、CCT-101 試験：十二指腸潰瘍) 及び 99.0% (203/205 例、CCT-002 試験：逆流性食道炎) と比較して使用成績調査 I で示された有効性は低かったが、使用実態下では自覚症状が改善すると内視鏡検査を実施しない（調査における判定不能）ケースが多く、治癒症例割合の算出に用いられなかったために、治癒症例割合が低くなったと考えた。なお、最終評価時の自覚症状の改善症例割合は表 12 のとおりであり、いずれの疾患においても全ての自覚症状で改善が認められた。

以上の検討から、本剤の有効性に特段の懸念は示されていないと判断した。

表 11 内視鏡検査による治癒症例の割合（疾患別）

疾患名	症例数※ ¹	治癒症例数※ ²	治癒症例割合※ ² (%)	判定不能例
胃潰瘍	484	381	78.7	576
十二指腸潰瘍	234	207	88.5	343
逆流性食道炎	226	147	65.0	1,301

※¹ 該当疾患患者から判定不能症例を除いた症例数

※² 内視鏡所見について、胃潰瘍・十二指腸潰瘍では「崎田・三輪の内視鏡的病気分類」の癒痕期 (S1/S2) を、逆流性食道炎では「ロサンゼルス分類（星原改訂）による粘膜障害分類」の Grade N（正常）、M（色調変化のみ）を治癒とした。

表 12 最終評価時の自覚症状の改善割合（疾患別）

疾患名	自覚症状	症例数※ ¹	改善症例数※ ²	改善症例割合 (%)
胃潰瘍	胸やけ	211	204	96.7
	胃酸の逆流	159	154	96.9
	食後のもたれ感	307	295	96.1
	早期飽満感	171	166	97.1
	心窩部痛	654	646	98.8
	心窩部灼熱感	168	164	97.6
	腹部膨満感	207	198	95.7

³⁾ 胃潰瘍、逆流性食道炎の場合は 8 週間、十二指腸潰瘍の場合は 6 週間とし、その前に本剤投与を中止した場合には投与中止時とした。

	悪心・嘔吐	242	236	97.5
	げっぷ	120	110	91.7
	食欲不振	337	331	98.2
十二指腸潰瘍	胸やけ	98	95	96.9
	胃酸の逆流	72	70	97.2
	食後のもたれ感	138	132	95.7
	早期飽満感	82	81	98.8
	心窩部痛	351	346	98.6
	心窩部灼熱感	67	67	100
	腹部膨満感	97	91	93.8
	悪心・嘔吐	130	126	96.9
	げっぷ	62	58	93.5
	食欲不振	143	142	99.3
逆流性食道炎	胸やけ	1,027	988	96.2
	胃酸の逆流	776	732	94.3
	食後のもたれ感	546	509	93.2
	早期飽満感	236	218	92.4
	心窩部痛	522	500	95.8
	心窩部灼熱感	396	383	96.7
	腹部膨満感	281	253	90.0
	悪心・嘔吐	265	253	95.5
	げっぷ	405	362	89.4
	食欲不振	265	249	94.0

※1 投与開始時に症状のない症例を除き、かつ、投与開始時及び最終評価時の両方のデータが揃っている（不明・欠測値例を除く）症例を対象とした。

※2 患者が「軽度：時々又は少し症状があった、中等度：症状がかなりあった、重度：症状があり耐えがたかった」で評価した症状について、投与開始時から一段階以上改善の見られた症例を改善とした。

5.2. 使用成績調査Ⅱ（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助）

有効性解析対象 513 例において、一次除菌症例（469 例）及び二次除菌症例（44 例）における *H.pylori* 除菌率⁴⁾並びに疾患別の *H.pylori* 除菌率は表 13 のとおりであった。承認時までの国内第Ⅲ相試験（CCT-401）における *H.pylori* の一次除菌率 92.6%（300/324 例）及び二次除菌率 98.0%（49/50 例）と比較して大きな差はなく、本剤の有効性に特段の懸念は示されていないと判断した。なお、臨床試験では対象としなかった疾患（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及び *H.pylori* 感染胃炎）における本剤の有効性については、胃 MALT リンパ腫の患者の登録がなく、当該患者での有効性は検討できなかったが、他の疾患について新たな懸念事項はないと判断した。

表 13 疾患別の *H.pylori* 除菌率

対象疾患	症例数※	陰性症例数 (<i>H.pylori</i> 除菌率%)	判定不能例数
一次除菌症例全体	469	427 (91.2)	1
胃潰瘍	46	43 (93.5)	0
十二指腸潰瘍	27	26 (96.3)	0
胃 MALT リンパ腫	0	—	—
特発性血小板減少性紫斑病	7	6 (85.7)	0
早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃	10	9 (100)	1
<i>H.pylori</i> 感染胃炎	406	368 (90.6)	0
二次除菌症例全体	44	42 (95.5)	0
胃潰瘍	1	1 (100)	0
十二指腸潰瘍	0	—	—

⁴⁾ *H.pylori* 陰性症例数／除菌判定が行われた症例数×100（%）（ただし、判定不能例は分母から除く）。陰性・陽性の判定は医師の報告による。

胃 MALT リンパ腫	0	—	—
特発性血小板減少性紫斑病	1	1 (100)	0
早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃	1	1 (100)	0
<i>H.pylori</i> 感染胃炎	42	40 (95.2)	0

※疾患の重複有り

5.3. 特定使用成績調査Ⅰ（逆流性食道炎の維持療法：長期使用）

有効性解析対象 1,141 例のうち、本剤投与開始時及び最終評価時（12 カ月後又は投与中止時）の内視鏡検査所見の記載がある症例において、内視鏡により再発が確認された症例⁵⁾の割合は 4.0%（17/425 例）であった。承認時までの国内第Ⅲ相試験（CCT-003）における本剤 20 mg 投与群の 24 週後の再発割合は 2.0%（4/201 例）であり、本調査が投与 12 カ月後であることを勘案すると本剤の有効性に特段の懸念は示されていないと判断した。また、消化器の自覚症状が消失⁶⁾した症例の推移は表 14 のとおりであり、すべての自覚症状が経時的に改善した。

表 14 消化器自覚症状の消失症例の推移

有効性解析対象例※	1,141 例	927 例	761 例
自覚症状\評価時期	投与開始時	投与 6 カ月後	投与 12 カ月後
胸やけ	455 (39.9)	760 (82.0)	664 (87.3)
胃酸の逆流	620 (54.3)	796 (85.9)	687 (90.3)
食後のもたれ感	795 (69.7)	828 (89.3)	701 (92.1)
早期飽満感	965 (84.6)	859 (92.7)	720 (94.6)
心窩部痛	857 (75.1)	834 (90.0)	702 (92.3)
心窩部灼熱感	929 (81.4)	869 (93.7)	735 (96.6)
腹部膨満感	956 (83.8)	850 (91.7)	713 (93.7)
悪心・嘔吐	999 (87.6)	861 (92.9)	725 (95.3)
げっぷ	880 (77.1)	828 (89.3)	690 (90.7)
食欲不振	988 (86.6)	852 (91.9)	728 (95.7)

※：投与開始時及び評価時点で自覚症状の程度が記載された症例を対象とした。

5.4. 特定使用成績調査Ⅱ（LDA 投与時における胃潰瘍／十二指腸潰瘍の再発抑制：長期使用）

有効性解析対象 1,038 症例において、最終評価時（12 カ月後又は投与中止時）の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変の発症割合は 1.1%（11/1,038 例）であり、その内訳は、胃潰瘍 0.7%（7/1,038 例）、十二指腸潰瘍 0.2%（2/1,038 例）、胃の出血性病変 0.2%（2/1,038 例）であった。承認時までの国内第Ⅲ相試験（OCT-302 試験）における本剤投与 12 カ月後の胃又は十二指腸潰瘍の再発割合 0.5%（1/197 例）及び出血性病変の発症割合 0.5%（1/196 例）と比較し、大きな差はなく、本剤の有効性に特段の懸念は示されていないと判断した。

5.5. 特定使用成績調査Ⅲ（NSAIDs 投与時における胃潰瘍／十二指腸潰瘍の再発抑制：長期使用）

有効性解析対象 1,245 症例において、最終評価時（12 カ月後又は投与中止時）の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変の発症割合は 1.0%（13/1,245 例）であり、その内訳は、胃潰瘍 0.6%（7/1,245 例）、十二指腸潰瘍 0.2%（2/1,245 例）、胃の出血性病変 0.2%（3/1,245 例）、十二指腸の出血性病変 0.1%（1/1,245 例）であった。この値は、承認時までの国内第Ⅲ相試験（CCT-

⁵⁾ 内視鏡検査における食道炎を 6 段階に分類したロサンゼルス分類（Grade N：変化なし。M：色調の変化のみの微小変化型、A、B：軽症型、C、D：重症型食道炎）の Grade A～D と判定された症例を再発例とした。

⁶⁾ 「症状なし、軽度：時々又は少し症状があった、中等度：症状がかなりあった、重度：症状があり耐えがたかった」により患者自身が評価し、「症状なし」（投与開始時からの症状なし症例を含む）を消失とした。

301) における本剤 10 mg 投与群の 52 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発割合 3.8% (8/209 例) を上回っておらず、本剤の有効性に特段の懸念は示されていないと判断した。

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 8 件、研究報告は 23 件であり、その概要は表 15 のとおりであった。措置報告⑤については、平成 31 年 3 月 19 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき、添付文書の「重大な副作用」の項に TEN、SJS 及び多形紅斑を追加し、RMP の重要な特定されたリスクとした。その他の報告についても情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行っており、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 15 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 薬剤性間質性腎炎と最も多く関連した薬剤として、抗生物質、NSAIDs 及びプロトンポンプインヒビター (PPI) の注意喚起 (ニュージーランド、平成 27 年 6 月)。 ② 欧州医薬品庁のファーマコビジランス・リスク評価委員会による、PPI の亜急性皮膚エリテマトーデスのリスク及びその対応に関する、欧州製品概要の改訂の勧告 (3 件、英国、平成 27 年 8 月～9 月)。 ③ PPI の使用と消化器感染リスクの増加について、医療関係者及び患者への情報提供 (台湾、平成 27 年 8 月)。 ④ Health Canada は、PPI によるクロストリジウム・ディフィシル感染リスクの関連性についてレビューを行い、関連性の立証にはエビデンスが限られていると結論づけた (カナダ、平成 28 年 5 月)。 ⑤ 企業中核データシートへの「偽膜性大腸炎を含むクロストリジウム・ディフィシルに関連する下痢」、「骨折」、「多形紅斑」、「SJS」、「TEN」の追記 (米国、平成 31 年 2 月)。 ⑥ マレーシアで入手可能な全ての PPI に対する、顕微鏡的大腸炎に関する Alert Letter の発出 (マレーシア、令和 2 年 6 月)。
研究報告	① PPI に関する以下の報告 A) 長期投与による転倒及び骨折関連の入院リスク (平成 27 年 4 月) B) 長期投与が胃底腺ポリープのリスク因子である (平成 27 年 6 月) C) 非外傷性頭蓋内出血患者における肺炎リスク (平成 27 年 2 月) D) 低マグネシウム血症のリスク (平成 27 年 2 月) E) 非チフス性サルモネラ症発現との関連性 (平成 27 年 4 月) F) 肝硬変患者における、特発性細菌性腹膜炎、重篤な感染症リスクとの関連性 (3 件、平成 27 年 2 月～11 月) G) 頭痛との関連性 (平成 27 年 3 月) H) ビスホスホネート製剤との併用による骨折リスク (平成 27 年 7 月) I) 心筋梗塞リスク (平成 27 年 7 月) J) クロピドグレルとの併用時の心血管イベント発現リスク (平成 28 年 4 月) K) 慢性腎臓病及び末期腎不全との関連性 (5 件：平成 27 年 11 月～平成 28 年 8 月) L) 認知機能への影響及びアルツハイマー病との関連性 (2 件：平成 28 年 3 月、5 月) M) 長期投与による膨大部領域癌の発現リスク (平成 28 年 7 月) N) LDA との併用時の小腸粘膜障害リスク (平成 28 年 8 月) ② NSAIDs、PPI 又は選択的セロトニン再取込阻害薬と顕微鏡的大腸炎に関する報告 (平成 28 年 8 月) ③ レセプトデータベースを用いた後向きケースコントロール研究結果による、ボノプラザン投与とクロストリジウム・ディフィシル感染症の関連性の報告 (令和 3 年 11 月)

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、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義
ショック、アナフィラキシー	SMQ「アナフィラキシー反応」(狭域)に包含される PT
汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少	SMQ「造血障害による血小板減少症」(狭域)、「造血障害による2種以上の血球減少症」(狭域)、「造血障害による白血球減少症」(狭域)又は「無顆粒球症」(狭域)に包含される PT
肝機能障害	SMQ「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」(狭域)に包含される PT
TEN、SJS 及び多形紅斑	SMQ「重症皮膚副作用」(狭域)に包含される PT
骨折	PT：寛骨臼骨折、足関節部骨折、非定型大腿骨骨折、非定型骨折、剥離骨折、骨亀裂、骨の分断化、頸椎骨折、チャンス骨折、鎖骨骨折、粉碎骨折、複雑骨折、圧迫骨折、頭蓋顔面骨折、立方骨症候群（特定使用成績調査Ⅰでは含まない）、陥没骨折、骨端骨折、顔面骨折、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、足骨折、前腕骨折、骨折、骨折水疱、転位骨折、骨折の変形治癒、骨折による偽関節、分娩時外傷による鎖骨骨折、尾骨骨折、仙骨骨折、頭蓋骨陥没骨折、若木骨折、手骨折、股関節部骨折、上腕骨折、腸骨骨折、嵌入骨折、顎の骨折、四肢骨折、下肢骨折、腰椎骨折、メゾヌーブ骨折、骨幹端骨折、多発骨折、神経原性骨折、開放骨折、骨棘骨折、骨粗鬆症性骨折、膝蓋骨骨折、病的骨折、骨盤骨折、橈骨骨折、肋骨骨折、仙腸関節骨折、肩甲骨骨折、頭蓋骨骨折、頭蓋底骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折、脊椎癒合部骨折、あぶみ骨骨折、胸骨骨折、ストレス骨折、軟骨下機能不全骨折、胸椎骨折、脛骨骨折、隆起骨折、外傷性骨折、尺骨骨折、上肢骨折、手首関節骨折（特定使用成績調査Ⅰ及びⅡでは、坐骨骨折、恥骨骨折を含む）
クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染	SMQ「偽膜性大腸炎」(狭域)に包含される PT
血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍	SMQ「悪性疾患」(狭域)に包含される PT
肺炎	SMQ「感染性肺炎」(狭域)に包含される基本語

SMQ：MedDRA 標準検索式、PT：基本語