

再審査報告書

令和6年6月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ボノサップパック 400 ボノサップパック 800
有 効 成 分 名	ボノプラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<適応菌種> アモキシシリン、クラリスロマイシンに感性的ヘリコバクター・ピロリ <適応症> 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ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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。
承 認 年 月 日	平成 28 年 2 月 25 日
再 審 査 期 間	タケキャブ錠の残余期間（平成 28 年 2 月 25 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	※ ボノプラザンフマル酸塩を有効成分とするタケキャブ錠 10 mg、同錠 20 mg（平成 26 年 12 月 26 日付承認）の残余期間とされた。

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

ボノサップパック 400 及び同パック 800 (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、重要な特定されたリスクのアレルギー性紫斑病は IgA 血管炎に変更され、重要な特定されたリスクとしてアレルギー反応に伴う急性冠症候群が新たに追加された。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
<ul style="list-style-type: none"> ● ショック、アナフィラキシー ● アレルギー反応に伴う急性冠症候群 ● QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)、心室細動 ● 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全 ● 汎血球減少、無顆粒球症、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少、溶血性貧血 ● 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、急性汎発性発疹性膿疱症 (以下、「AGEP」) 及び紅皮症 (剥脱性皮膚炎) ● 間質性肺炎、好酸球性肺炎 ● 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎 ● 無菌性髄膜炎 ● 横紋筋融解症 ● 痙攣 ● 急性腎障害等の重篤な腎障害、尿細管間質性腎炎 ● IgA 血管炎 ● 薬剤性過敏症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ● 肺炎 	<ul style="list-style-type: none"> ● 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ● 使用実態下における有効性 		

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 (タケキャブ錠)	● 使用成績調査 (タケキャブ錠)	● 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

本剤はタケキャブ錠 20 mg (2 錠)、日局アモキシシリンカプセル 250 mg (6 カプセル) 及びクラリス錠 200 mg (2 錠又は 4 錠) を 1 シートに包装した製剤であり、本剤の申請時には当該 3 剤の併用療法はタケキャブ錠において既に承認され、併用療法に係る製造販売後調査が実施中であったことから、本剤が使用された症例も当該調査に組み入れて実施された。その使用成績調査の概要は表 3 のとおりであった。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査 (ヘリコバクター・ピロリ (以下、「 <i>H. pylori</i> 」) の除菌の補助：タケキャブ錠の使用成績調査)	
目的	日常診療の使用実態下におけるタケキャブ錠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を検討する。
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	<i>H. pylori</i> 除菌率
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。 <ul style="list-style-type: none"> 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（うち、本剤と同じ薬剤組合せの症例 [※] は 497 例。内訳〔重複あり〕：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）
有効性解析対象症例数	513 例（うち、本剤と同じ薬剤組合せの症例 [※] は 469 例。内訳〔重複あり〕：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）
備考	※：本剤以外に、タケキャブ錠と既承認のアモキシシリン水和物製剤及びクラリスロマイシン製剤を組み合わせて使用した症例が含まれる。

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

使用成績調査において、安全性解析対象 550 例のうち一次除菌症例である 497 例が本剤と同じ組合せを使用した症例であり、そのうち 16 例に 25 件の副作用が認められ、主な副作用は悪心 4 例、下痢及び味覚異常 3 例等であった。本剤と同じ組合せ症例における副作用発現割合は 3.2%（16/497 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験：CCT-401 試験）における副作用発現割合 20.4%（67/329 例）を上回らなかった。また、使用成績調査におけるタケキャブ錠の安全性検討事項¹⁾に該当する副作用は認められなかった。

再審査期間における、本剤の安全性検討事項（定義は別添参照）に関する副作用の発現状況は表 4 のとおりであった。重要な特定されたリスクについては、添付文書の重大な副作用にて注意喚起を行っており、本剤との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である肺炎については、いずれも本剤との関連性を評価するための詳細情報が不足した症例であった。

以上の検討から、本剤の安全性について現時点では新たな対策は不要と判断した。

¹⁾ 「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 MedDRA 基本語。「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 MedDRA 基本語。
SMQ：MedDRA 標準検索式。

表 4 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	27	28	0	0
アレルギー反応に伴う急性冠症候群	0	0	0	0
QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)、心室細動	3	3	2	2
劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全	15	16	28	31
汎血球減少、無顆粒球症、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少、溶血性貧血	3	4	4	4
TEN、SJS、多形紅斑、AGEP 及び紅皮症 (剥脱性皮膚炎)	154	158	27	27
間質性肺炎、好酸球性肺炎	0	0	0	0
偽膜性大腸炎、出血性大腸炎	15	15	4	4
無菌性髄膜炎	0	0	0	0
横紋筋融解症	4	4	0	0
痙攣	1	1	0	0
急性腎障害等の重篤な腎障害、尿細管間質性腎炎	9	11	6	6
IgA 血管炎	0	0	2	2
薬剤性過敏症症候群	3	3	0	0
重要な潜在的リスク				
肺炎	2	2	2	2

MedDRA/J version 25.1

4.2. 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 203 例 211 件、予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 295 例 408 件、未知の非重篤な副作用は 603 例 738 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 5 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応の必要性を検討した結果、本剤との関連を強く示唆する症例報告が認められた副作用については以下のとおり考え、現時点での新たな安全対策は不要と判断した。

- 呼吸困難：本剤との関連を強く示唆する症例は 2 例であった (以下、副作用名と共に例数のみ記載)。薬物アレルギーに関連する症状と考えられた。薬物アレルギーについては「重大な副作用」としてショック、アナフィラキシーを注意喚起している。
- 薬疹 (12 例)、発疹 (5 例)、中毒性皮疹 (1 例)：本剤の添付文書において、「重大な副作用」として重篤な薬疹、発疹、中毒性皮疹を生じ得る TEN、SJS、AGEP、多形紅斑、紅皮症 (剥脱性皮膚炎) を記載している。

その他の未知の副作用については、いずれも本剤との関連性が明確な症例報告は集積していないことから、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 5 「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	859	1,146	295	408	603	738
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61	63	14	14	47	49
呼吸困難	20	20	8	8	12	12
胃腸障害	205	237	50	62	158	175
血便排泄	19	19	4	4	15	15
胃食道逆流性疾患	21	21	0	0	21	21
変色便	18	18	0	0	18	18

皮膚および皮下組織障害	229	253	168	188	61	65
薬疹	70	73	70	73	0	0
発疹	49	51	49	51	0	0
中毒性皮疹	15	15	15	15	0	0
腎および尿路障害	36	37	4	4	32	33
着色尿	15	15	1	1	14	14
一般・全身障害および投与部位の状態	139	151	24	28	118	123
異常感	31	31	0	0	31	31
体調不良	19	19	0	0	19	19

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。

有効性解析対象 513 例のうち、一次除菌症例 469 例に本剤と同じ組合せの薬剤での 3 剤除菌療法が施行された。原疾患別の *H.pylori* 除菌率²⁾は表 6 のとおりであり、一次除菌症例全体における *H.pylori* 除菌率は、承認時までの臨床試験 (CCT-401 試験) における *H.pylori* 除菌率 92.6% (300/324 例) と大きく異ならなかった。胃 MALT リンパ腫の患者の登録はなく、当該患者における検討はできなかったが、その他原疾患別の *H.pylori* 除菌率に異なる傾向は認められなかった。

以上より、現時点で本剤による 3 剤除菌療法の有効性に懸念事項はないと考えた。

表 6 一次除菌症例の疾患別の *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

^{*}疾患の重複有り

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 12 件、研究報告は 32 件であった。その概要は表 7 のとおりであり、措置報告⑤及び⑩に対しては、以下の対応³⁾を行った。

- 措置報告⑤：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、添付文書のボノプラザンフマル酸塩の「副作用 (1) 重大な副作用」の項に TEN、SJS 及び多形紅斑に関する注意喚起を追記した。

²⁾ *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。

³⁾ 添付文書の対応内容は旧記載要領の項目名を記載している。なお、令和 5 年 4 月に新記載要領に移行している。

- 措置報告⑩：令和4年11月16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、添付文書のアモキシシリンの「重要な基本的注意」及び「副作用(1) 重大な副作用」の項にアレルギー反応に伴う急性冠症候群に関する注意喚起を追記した。

上記以外の措置報告については、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7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① マクロライド系抗菌薬とクマリン系抗凝固薬の併用には厳密なモニタリングを行うべきとの Medicine Adverse Reactions Committee の勧告（ニュージーランド、平成28年11月）。 ② クラリスロマイシン製剤の米国添付文書（USPI）への、AGEP 発現のリスク及び冠動脈疾患患者の薬剤曝露1～10年後の死亡リスク上昇に関する注意事項の追記。また、欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）により、AGEPに関する欧州製品概要（SmPC）等の改定案を提示すべきとの勧告及び改訂案の公表（2件、米国、平成29年6月、同年11月）。 ③ EMA の PRAC の検討結果に基づく、アモキシシリン含有医薬品の添付文書等への好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）の追記の勧告（英国、平成29年8月）。 ④ EMA の PRAC の評価の結果、マクロライド系抗生物質に関する不整脈、心筋梗塞、心血管（CV）死亡のリスクの SmPC への追記が必要と判断された（英国、平成30年2月）。 ⑤ ボノプラザンフマル酸塩の企業中核データシートの改訂（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 クラリスロマイシン製剤とドンペリドンの併用が禁忌であること、及びマクロライド系抗生物質による CV リスクの更新情報が掲載され、添付文書に追記された旨の医療従事者へ注意喚起（カナダ、平成31年2月）。 ⑦ すべてのプロトンポンプ阻害薬（PPI）について、顕微鏡的大腸炎に関する Alert Letter が発出された（マレーシア、令和2年6月）。 ⑧ クラリスロマイシンの添付文書に電解質障害（低カリウム血症又は低マグネシウム血症）を有する患者への使用が禁忌と設定された旨の注意喚起（カナダ、令和4年2月）。 ⑨ クラリスロマイシンの添付文書への、ヒドロキシクロロキン又はクロロキンとクラリスロマイシンとの併用時の CV イベント及び CV 死亡リスク上昇の追記（英国、令和4年2月）。 ⑩ オメプラゾール、アモキシシリン及びクラリスロマイシンのパッケ製品の USPI への SJS、TEN、DRESS、AGEP 等の重度の皮膚有害反応に関する注意事項の追記、並びにアモキシシリン、オメプラゾールマグネシウム及びリファブチン配合剤の USPI への DRESS 及び無菌性髄膜炎に関する注意事項の追記（米国、令和4年3月）。 ⑪ アモキシシリン及びクラブラン酸の配合剤の添付文書へのコーニス症候群に関する注意事項の追記（オーストラリア、令和4年11月）。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① マクロライド系抗生物質又はクラリスロマイシンに関連する報告（24件、③と重複あり：脳血管疾患、心筋梗塞、不整脈、CV 死及び肝不全のリスク、大出血及び CV イベントによる入院リスク、小児の肝障害リスク、妊娠初期の自然流産、胎児奇形のリスク、スタチン併用時における急性腎障害、高カリウム血症又は横紋筋融解症による入院リスク並びに死亡リスク、レナリドミド・デキサメタゾン併用時の無力症及びステロイド関連有害事象のリスク、クエチアピン併用時の死亡リスク及びチカグレロル、タクロリムス、エベロリムスそれぞれの併用時の再入院リスク、パクリタキセルとの相互作用、ラット慢性心不全モデルにおける突然死リスク等）（平成28年9月～令和4年11月） ② PPI 又はボノプラザンフマル酸塩に関連する報告（6件：膨大部領域癌、顕微鏡的大腸炎、慢性腎臓病及びクロストリジウム・ディフィシル感染症の発現リスク、末期腎不全への進行リスク、低用量アスピリン併用時の小腸粘膜障害のリスク）（平成28年7月～令和3年11月） ③ アモキシシリンに関連する報告（3件、①と重複あり：気道疾患のリスク、結腸癌リスク、小児の肝障害リスク）（平成29年5月～令和2年3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

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において、MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
重要な特定されたリスク	
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
アレルギー反応に伴う急性冠症候群	SMQ：「アナフィラキシー反応」(狭域)に包含される PT を有し、かつ、「心筋梗塞」(狭域)に包含される PT も有する症例、又は PT：コーニス症候群に該当する症例
QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)、心室細動	SMQ：「トルサード ド ポアント/QT 延長」(広域)に包含される PT
劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全	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
汎血球減少、無顆粒球症、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少、溶血性貧血	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 及び PT：溶血性貧血
TEN、SJS、多形紅斑、AGEP 及び紅皮症 (剥脱性皮膚炎)	SMQ：「重症皮膚副作用」(狭域)に包含される PT
間質性肺炎、好酸球性肺炎	SMQ：「間質性肺疾患」(狭域)又は「好酸球性肺炎」(狭域)に包含される PT
偽膜性大腸炎、出血性大腸炎	SMQ：「偽膜性大腸炎」(狭域)に包含される PT 又は PT：出血性腸炎
無菌性髄膜炎	SMQ：「非感染性髄膜炎」(狭域)に包含される PT
横紋筋融解症	SMQ：「横紋筋融解症/ミオパチー」(狭域)に包含される PT
痙攣	SMQ：「痙攣」(狭域)に包含される PT
急性腎障害等の重篤な腎障害、尿管間質性腎炎	SMQ：「急性腎不全」(広域)に包含される PT
IgA 血管炎	PT：ヘノッホ・シェーンライン紫斑病又はヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎
薬剤性過敏症症候群	SMQ：「好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群」(狭域)に包含される PT
重要な潜在的リスク	
肺炎	SMQ：「感染性肺炎」(狭域)に包含される PT