

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	ボノピオンパック
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、メトロニダゾール
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、メトロニダゾールに感性のヘリコバクター・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	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	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

ボノピオンパック（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顆粒球減少、好中球減少、白血球減少に汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少が追記され、重要な特定されたリスクとして、QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）及び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
● 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 ● 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） ● 急性腎障害等の重篤な腎障害 ● 汎血球減少、無顆粒球症、顆粒球減少、好中球減少、白血球減少、血小板減少 ● 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎 ● 肝機能障害、黄疸 ● 間質性肺炎、好酸球性肺炎 ● 無菌性髄膜炎 ● 末梢神経障害 ● 中枢神経障害 ● 急性脾炎 ● QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）	● 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）及びフラジール内服錠 250 mg（2 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つたことから、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。 ・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 53 例。内訳〔重複あり〕：胃潰瘍 2 例、十二指腸潰瘍 2 例、胃 MALT リンパ腫 0 例、特発性血小板減少性紫斑病 1 例、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃 1 例、 <i>H.pylori</i> 感染胃炎 50 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 44 例。内訳〔重複あり〕：胃潰瘍 1 例、十二指腸潰瘍 0 例、胃 MALT リンパ腫 0 例、特発性血小板減少性紫斑病 1 例、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃 1 例、 <i>H.pylori</i> 感染胃炎 42 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メトロニダゾール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 例のうち二次除菌症例である 53 例が本剤と同じ組合せを使用した症例であり、そのうち 1 例に下痢 1 件の副作用が認められた。二次除菌症例の副作用発現割合は 1.9%（1/53 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 16.0%（8/50 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。また、重要な潜在的リスクである「肺炎」について、再審査期間中の発現は認められなかった。

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 は 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	2	2	0	0
アレルギー反応に伴う急性冠症候群	0	0	0	0
TEN、SJS、多形紅斑、AGEP 及び紅皮症（剥脱性皮膚炎）	3	3	0	0
急性腎障害等の重篤な腎障害	0	0	0	0
汎血球減少、無顆粒球症、顆粒球減少、好中球減少、白血球減少、血小板減少	0	0	0	0
偽膜性大腸炎、出血性大腸炎	15	15	3	4
肝機能障害、黄疸	1	2	1	1
間質性肺炎、好酸球性肺炎	0	0	0	0
無菌性髄膜炎	1	1	0	0
末梢神経障害	0	0	1	1
中枢神経障害	1	1	4	4
急性膵炎	0	0	0	0
QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）	2	2	0	0
重要な潜在的リスク				
肺炎	0	0	0	0

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 165 例 211 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 18 例 23 件、未知の非重篤な副作用は 110 例 118 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 3 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。

- 薬物過敏症：本剤との関連を強く示唆する症例は 2 例であった。「重大な副作用」に「ショック、アナフィラキシー」を記載し、注意喚起を行っている。
- 血便排泄／メレナ：本剤との関連を強く示唆する症例は血便排泄 4 例及びメレナ 1 例であった。「重大な副作用」に「偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎」、「出血性大腸炎」を記載し注意喚起を行っている。
- 腹痛：本剤との関連を強く示唆する症例は 5 例であった。「重大な副作用」に重篤な腹痛を生じ得る疾患として「偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎」、「急性膵炎」、「出血性大腸炎」を記載し、別効能に対する記載ではあるが「その他の副作用」に「腹痛」を記載し、注意喚起を行っている。

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	117	141	18	23	100	118
感染症および寄生虫症	12	12	1	1	11	11
上咽頭炎	4	4	0	0	4	4
免疫系障害	5	5	2	2	3	3
薬物過敏症	3	3	1	1	2	2
胃腸障害	49	58	9	11	41	47
血便排泄	5	5	1	1	4	4
メレナ	4	4	2	2	2	2
腹痛	7	7	0	0	7	7
嘔吐	13	13	0	0	13	13
口唇腫脹	3	3	0	0	3	3
舌変色	3	3	0	0	3	3
腎および尿路障害	9	10	0	0	9	10
着色尿	6	6	0	0	6	6
血尿	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	17	17	1	1	16	16
異常感	6	6	0	0	6	6
体調不良	3	3	0	0	3	3

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、二次除菌症例 44 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、二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 98.0%（49/50 例）と大きく異ならなかった。十二指腸潰瘍及び胃 MALT リンパ腫の患者の登録はなく、胃潰瘍、特発性血小板減少性紫斑病及び早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃の患者も少なく詳細な検討は困難であるが、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 二次除菌症例の原疾患別 *H.pylori* 除菌率

対象疾患	症例数※	陰性症例数 (<i>H.pylori</i> 除菌率%)
二次除菌症例全体	44	42 (95.5)
胃潰瘍	1	1 (100)
十二指腸潰瘍	0	—
胃 MALT リンパ腫	0	—
特発性血小板減少性紫斑病	1	1 (100)
早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃	1	1 (100)
<i>H.pylori</i> 感染胃炎	42	40 (95.2)

※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

²⁾ *H.pylori* 陰性症例数／除菌判定が行われた症例数×100 (%)。陰性・陽性の判定は医師の報告により、医師の判定が判定不能の症例は分母から除く。

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9件、研究報告は13件であった。その概要は表7のとおりであり、措置報告①、⑥及び⑦に対しては、以下の対応³⁾を行った。

- 措置報告①：平成30年6月5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、添付文書のメトロニダゾールの「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「副作用（1）重大な副作用」の項に肝機能障害に関する注意喚起を追加した。
- 措置報告④：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。
- 措置報告⑦：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	① 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）より、メトロニダゾールのコケイン症候群患者における重度の肝毒性リスクが公表され、それに基づく欧州製品概要（SmPC）の改訂勧告、米国添付文書（USPI）の改訂（3件、英国、平成28年11月～平成29年12月）。 ② メトロニダゾールを配合する <i>H. pylori</i> 除菌用剤のUSPIの、メトロニダゾールの癌原性、肝障害を有する患者に投与する際の注意、抗凝固薬、リチウム及びブスルフェンとの相互作用、中枢／末梢神経に及ぼす影響についての追記及び記載内容の変更（米国、平成29年6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 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）。 ⑤ すべてのプロトンポンプ阻害薬（PPI）についての、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）。 ⑥ 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セット製品の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）。 ⑦ 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	① PPI又はボノプラザンフマル酸塩に関連する報告（6件：慢性腎臓病又は末期腎不全、膨大部領域癌、顕微鏡的大腸炎、小腸粘膜障害、クロストリジウム・ディフィシル感染症のリスク）（平成28年7月～令和3年11月） ② メトロニダゾールに関する報告（4件：自然流産又は早産、急性膵炎、神経系有害事象のリスク）（平成29年6月～令和3年8月） ③ アモキシシリンに関する報告（3件：肝障害、気道疾患、結腸癌のリスク）（平成29年5月～令和2年3月）

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。

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

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
TEM、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
急性腎障害等の重篤な腎障害	SMQ : 「急性腎不全」(広域) 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	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
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
肝機能障害、黄疸	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
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
無菌性髄膜炎	SMQ : 「非感染性髄膜炎」(狭域) に包含される PT
末梢神経障害	SMQ : 「末梢性ニューロパチー」(狭域) に包含される PT
中枢神経障害	SMQ : 「痙攣」(狭域) 若しくは 「非感染性脳症／譫妄」(狭域及び広域) に包含される PT、又は、PT : 運動失調、大脳性運動失調、小脳性運動失調、前庭性運動失調若しくは神経系障害
急性膵炎	SMQ : 「急性膵炎」(狭域) に包含される PT
QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)	SMQ : 「トルサード ド ポアント／QT 延長」(広域) 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