

パリエット錠 **5 mg**
パリエット錠 **10 mg**
パリエット錠 **20 mg**
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はエーザイ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

パリエットに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|--------|--|--------------|-------------------|
| 販売名 | パリエット錠 5mg パリエット錠 10mg パリエット錠 20mg | 有効成分 | ラベプラゾールナトリウム |
| 製造販売業者 | エーザイ株式会社 | 薬効分類 | 872329 プロトンポンプ阻害剤 |
| 提出年月 | | 平成 29 年 10 月 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | | | | |
|-------------------------------|---|------------------------|----|-----------|----|
| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| ショック, アナフィラキシー | 5 | 視力障害 | 10 | なし | |
| 血液障害 | 5 | 錯乱状態 | 11 | | |
| 肝機能障害 | 6 | 胃癌 | 11 | | |
| 間質性肺炎 | 7 | 骨折 | 12 | | |
| 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 | 7 | クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染 | 12 | | |
| 急性腎不全, 間質性腎炎 | 8 | 肺炎 | 13 | | |
| 低ナトリウム血症 | 9 | | | | |
| 横紋筋融解症 | 9 | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 低用量アスピリンとの長期併用投与時の有効性 | | | | | 15 |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 | 頁 |
|--|----|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | 16 |
| 自発報告, 文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討, 実行 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | 16 |
| 特定使用成績調査 (低用量アスピリンとの長期併用投与に関する調査) | |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 特定使用成績調査 (低用量アスピリンとの長期併用投与に関する調査) | 17 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 | 頁 |
|------------------------|----|
| 通常のリスク最小化活動 | 17 |
| 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| なし | |
| | |
| | |
| | |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 10 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都文京区小石川四丁目 6 番 10 号

氏 名：エーザイ株式会社

代表執行役 CEO 内藤 晴夫

印

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|---|
| 承認年月日 | 錠 5 mg : 2014 年 12 月 26 日 錠 10 mg : 1997 年 10 月 14 日 錠 20 mg : 1997 年 10 月 14 日 | 薬効分類 | 872329 |
| 再審査期間 | | 承認番号 | 錠 5 mg : 22600AMX01382000 錠 10 mg : 20900AMZ00603000 錠 20 mg : 20900AMZ00602000 |
| 国際誕生日 | 1997 年 10 月 14 日 | | |
| 販売名 | パリエット錠 5 mg パリエット錠 10 mg パリエット錠 20 mg | | |
| 有効成分 | ラベプラゾールナトリウム | | |
| 含量及び剤型 | 錠 5 mg : 1 錠中にラベプラゾールナトリウム 5 mg を含有する淡黄色のフィルムコーティング錠 (腸溶錠) 錠 10 mg : 1 錠中にラベプラゾールナトリウム 10 mg を含有する淡黄色のフィルムコーティング錠 (腸溶錠) 錠 20 mg : 1 錠中にラベプラゾールナトリウム 20 mg を含有する淡黄色のフィルムコーティング錠 (腸溶錠) | | |
| 用法及び用量 | ・ 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 吻合部潰瘍, Zollinger-Ellison 症候群 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与するが, 病状により 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。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 <u><治療></u> 逆流性食道炎の治療においては, 通常, 成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与するが, 病状により 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお, 通常, 8 週間までの投与とする。また, プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合, 1 回 10 mg 又は 1 回 20 mg を 1 日 2 回, さらに 8 週間経口投与することができる。ただし, 1 回 20 mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。 | | |

| | |
|---------------|--|
| | <p><維持療法></p> <p>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、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与する。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法においては、1回10mgを1日2回経口投与することができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非びらん性胃食道逆流症 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして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。 ・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。 ・ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、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。 |
| <p>効能又は効果</p> | <p>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 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 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</p> |
| <p>承認条件</p> | <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> |
| <p>備考</p> | <p>効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の承認年月日</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法 用法・用量の一部変更：2003年7月17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（ヘリコバクター・ピロリ一次除菌の補助） 効能・効果、用法・用量の一部変更：2007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（ヘリコバクター・ピロリ二次除菌の補助） 用法・用量の一部変更：2007年8月23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治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 効能・効果、用法・用量の一部変更：2010年6月18日 ・非びらん性胃食道逆流症 効能・効果、用法・用量の一部変更：2010年6月18日 |

- ・プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎
用法・用量の一部変更：2010年12月21日
- ・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
効能・効果の一部変更：2013年2月21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
効能・効果，用法・用量の一部変更：2014年12月26日
- ・プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎
用法・用量の一部変更：2017年9月22日

再審査期間

- ・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
再審査期間：6年（1997年10月14日～2003年10月13日：終了）
- ・再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法
再審査期間：4年（2003年7月17日～2007年7月16日：終了）
- ・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
再審査期間：4年（2007年1月26日～2011年1月25日：終了）
- ・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
再審査期間：4年（2014年12月26日～2018年12月25日）

| 変更の履歴 | |
|---------|--|
| 前回提出日 | : 平成 28 年 8 月 5 日 |
| 変更内容の概要 | : <ul style="list-style-type: none">・「用法及び用量」の項に、「プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法」に関する用法・用量を追加した。・「1.1 安全性検討事項」に記載している有害事象等の発現状況を更新した。 |
| 変更理由 | : <ul style="list-style-type: none">・逆流性食道炎の維持療法における用法及び用量の一部変更承認のため。 |

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|----------------|---|
| ショック, アナフィラキシー | |
| | 重要な特定されたリスクとした理由： 非臨床試験では，抗原性試験（動物種：モルモット，投与量：25 mg/kg 以上）において，弱い感作抗原性が認められたが惹起抗原性は認められなかった。国内臨床試験ではショック，アナフィラキシーの副作用は認められていないが，製造販売後（1997年10月～2016年6月）の自発報告等において <u>10</u> 件（重篤 <u>8</u> 件，非重篤 <u>2</u> 件）の副作用症例が報告されている。本剤との関連性が否定できないショック及びアナフィラキシーの副作用報告が集積していることから設定した。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与） 【選択理由】 既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査，使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが，低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下でのショック，アナフィラキシーの発現状況を把握するために上記調査を実施し，発現状況により新たな注意喚起の要否を検討するため。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 【選択理由】 製造販売後のショック，アナフィラキシー関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用を推進するため。 |
| 血液障害 | |
| | 重要な特定されたリスクとした理由： 非臨床試験では，慢性毒性試験（動物種：イヌ，投与量：5 mg/kg，投与期間：52 週間）において貧血（ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，MCH・MCV の減少）が認められている。国内臨床試験では重篤な血液障害の副作用は認められていないが，胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎，Zollinger-Ellison 症候群患者に対する使用成績調査において 1 件，製造販売後（1997年10月～2016年6月）の自発報告等において <u>235</u> 件の重篤な副作用症例が報告されている。本剤との関連性が否定できない重篤な血液障害に関する副作用報告が集積していることから設定した。 |

| | |
|---------------------|---|
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与） <p>【選択理由】</p> <p>既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが、低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での血液障害の発現状況を把握するために上記調査を実施し、発現状況により新たな注意喚起の可否を検討するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の血液障害関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を推進するため。</p> |
| <p>肝機能障害</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>非臨床試験では、急性毒性試験（動物種：イヌ，投与量：400 mg/kg以上）で肝酵素の上昇，亜急性及び慢性毒性試験（動物種：ラット，投与量：25 mg/kg 以上，投与期間：13 週間又は 52 週間）で肝臓の重量増加，肝細胞の肥大が認められている。国内臨床試験では重篤な肝機能障害の副作用は認められていないが、胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，逆流性食道炎，Zollinger-Ellison 症候群患者に対する使用成績調査，肝障害を有する同疾患の患者に対する特別調査において各 1 件，製造販売後（1997 年 10 月～2016 年 6 月）の自発報告等において 194 件の重篤な副作用症例が報告されている。本剤との関連性が否定できない重篤な肝機能障害に関する副作用報告が集積していることから設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与） <p>【選択理由】</p> <p>既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが、低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での肝機能障害の発現状況を把握するために上記調査を実施し、発現状況により新たな注意喚起の可否を検討するため。</p> |

| | |
|-------------------------------------|---|
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意，重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肝機能障害関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用を推進するため。</p> |
| <p>間質性肺炎</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>非臨床試験において，肺の炎症や線維化を示す知見は得られていないが，国内臨床試験において間質性肺炎の副作用が 1 件発現している。また，製造販売後（1997 年 10 月～<u>2016 年 6 月</u>）では，NSAIDs 潰瘍に対する特別調査において 1 件，逆流性食道炎に対する特定使用成績調査において 2 件，自発報告等において <u>44</u> 件の重篤な副作用症例が報告されている。本剤との関連性が否定できない間質性肺炎に関する副作用報告が集積していることから設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 指定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与） <p>【選択理由】</p> <p>既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査，使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが，低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での間質性肺炎の発現状況を把握するために上記調査を実施し，発現状況により新たな注意喚起の要否を検討するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の間質性肺炎関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用を推進するため。</p> |
| <p>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</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験では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の副作用は認められていないが，製造販売後（1997 年 10 月～<u>2016 年 6 月</u>）の自発報告等において，中毒性表皮壊死融解症 <u>5</u> 件，皮膚粘膜眼症候群 <u>17</u> 件，多形紅斑 <u>24</u> 件等の重篤な皮膚障害の副作用症例が報告されている。本剤との関連性が否定できない中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群等の副作用報告が集積していることから設定した。</p> |

| | |
|--------------------|---|
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与） <p>【選択理由】</p> <p>既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが、低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での重篤な皮膚障害の発現状況を把握するために上記調査を実施し、新たな注意喚起の要否を検討するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の重篤な皮膚障害関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を推進するため。</p> |
| <p>急性腎不全、間質性腎炎</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>非臨床試験では、慢性毒性試験（1）動物種：ラット、投与量：25 mg/kg、投与期間：52 週間、2）動物種：ラット、投与量：100 mg/kg、投与期間：13 週間）において、機能変化及び器質変化を伴わない腎重量の増加が認められている。国内臨床試験では急性腎不全、間質性腎炎の副作用は認められていないが、製造販売後（1997 年 10 月～2016 年 6 月）の自発報告等において急性腎不全 7 件、尿細管間質性腎炎 11 件の重篤な副作用症例が報告されている。本剤との関連性が否定できない急性腎不全及び間質性腎炎の副作用報告が集積していることから設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与） <p>【選択理由】</p> <p>既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが、低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での急性腎不全、間質性腎炎の発現状況を把握するために上記調査を実施し、発現状況により新たな注意喚起の要否を検討するため。</p> |

| | |
|----------|--|
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の急性腎不全，間質性腎炎関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者に及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用を推進するため。</p> |
| 低ナトリウム血症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験では重篤な低ナトリウム血症は認められていないが，製造販売後（1997年10月～2016年6月）の自発報告等において <u>20</u> 件，抗利尿ホルモン不適合分泌（SIADH）1件，ナトリウム減少1件の重篤な副作用症例が報告されている。本剤との関連性が否定できない重篤な低ナトリウム血症に関する副作用報告が集積していることから設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 ・ 追加の実薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与） <p>【選択理由】</p> <p>既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査，使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが，低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での重篤な低ナトリウム血症の発現状況を把握するために上記調査を実施し，新たな注意喚起の要否を検討するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の重篤な低ナトリウム血症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用を推進するため。</p> |
| 横紋筋融解症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験では横紋筋融解症は認められていないが，製造販売後（1997年10月～2016年6月）の自発報告等において <u>22</u> 件の重篤な副作用症例が報告されている。本剤との関連性が否定できない副作用報告が集積していることから設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 ・ 追加の実薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与） <p>【選択理由】</p> <p>既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査，使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが，低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での重篤な横紋筋融解症の発現状況を把握するために上記調査を実施し，新たな注意喚</p> |

| | |
|--|---|
| | 起の要否を検討するため。 |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の横紋筋融解症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を推進するため。</p> |

| 重要な潜在的リスク | |
|-----------|--|
| 視力障害 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験では重篤な視力障害は認められておらず、製造販売後（1997年10月～2016年6月）では、自発報告等において視力障害3件、視力低下1件の重篤な副作用症例が報告されている。報告件数は少ないが、類薬（オメプラゾール）でも報告があることから設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 ・ 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与） <p>【選択理由】</p> <p>既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが、低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での重篤な視力障害の発現状況を把握するために上記調査を実施し、新たな注意喚起の要否を検討するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用（類薬）」の項に投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の重篤な視力障害の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を推進するため。</p> |

| | |
|------|---|
| 錯乱状態 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験及び製造販売後（1997年10月～2016年6月）の自発報告等において錯乱状態は報告されていないが、類薬（オメプラゾール）で報告があることから設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与） 【選択理由】 既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが、低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での錯乱状態の発現状況を把握するために上記調査を実施し、新たな注意喚起の要否を検討するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用（類薬）」の項に投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 【選択理由】 製造販売後の錯乱状態の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を推進するため。</p> |
| 胃癌 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽し、胃癌の発見や治療が遅れる可能性があること、また非臨床試験において、ラットに本薬 5 mg/kg を 2 年間以上投与した毒性試験において、胃カルチノイドの発生が認められていることから設定した。 国内臨床試験においては、13 件の報告があり、製造販売後（1997年10月～2016年6月）では胃潰瘍に対する市販後臨床試験で 16 件、胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対する市販後臨床試験で 1 件、逆流性食道炎に対する市販後臨床試験で 2 件、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群及びヘリコバクター・ピロリ感染に対する一次除菌療法（本剤及びアモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの 3 剤併用療法）に対する使用成績調査において 24 件、逆流性食道炎、NSAIDs 潰瘍に対する特別調査で 4 件の報告があり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与） 【選択理由】 既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが、低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での胃癌の発現状況を把握するために上記調査を実施し、発現状況により新たな注意喚起の要否を検討するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> |

| | |
|------------------------|--|
| | <p>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「本剤投与前に悪性でないことを確認の上投与すること」を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 製造販売後の胃癌関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を推進するため。</p> |
| 骨折 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 海外の疫学調査で、特に高用量及び長期間（1年以上）のプロトンポンプインヒビターによる治療を受けた患者において、プロトンポンプインヒビターの投与と骨粗鬆症に伴う股関節や手関節、脊椎の骨折リスク増加との関連性を示唆する報告があることから設定した。</p> <p>非臨床試験において骨粗鬆症や骨折を示す知見は得られていない。国内臨床試験では骨粗鬆症の報告が 4 件、骨折に関連する報告が 39 件あり、骨折の 1 件を除きいずれの報告においても本剤との因果関係は否定されている。製造販売後（1997 年 10 月～2016 年 6 月）では、逆流性食道炎に対する市販後臨床試験において骨粗鬆症 1 件、骨折 7 件、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群の患者に対する使用成績調査において骨折 2 件、逆流性食道炎に対する特別調査及び特定使用成績調査において骨粗鬆症 4 件、骨折 7 件の有害事象の報告があるが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与）</p> <p>【選択理由】 既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが、低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での骨粗鬆症に伴う骨折の発現状況を把握するために上記調査を実施し、発現状況により新たな注意喚起の可否を検討するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意「その他の注意」に疫学調査から得られた結果の概要を記載する。</p> <p>【選択理由】 製造販売後の骨粗鬆症に伴う骨折関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を推進するため。</p> |
| クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 海外での疫学調査において、プロトンポンプインヒビターの投与とクロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎などの胃腸感染との関連性を示唆する報告があることから設定した。</p> <p>国内臨床試験や製造販売後臨床試験及び調査ではクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染は認められていない。製造販売後（1997 年 10 月～2016 年 6 月）の自発報告等ではヘリコバクター・ピロリ感染に対する一次除菌療法（本剤及びアモキシシリン水</p> |

| | |
|----|--|
| | <p>和物、クラリスロマイシンの3剤併用療法)において偽膜性大腸炎が1件、二次除菌療法(本薬及びアモキシシリン水和物、メトロニダゾールの3剤併用療法)において1件、重篤な副作用として報告されているが、本剤との関連性は十分に示されていない。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査(低用量アスピリンとの長期併用投与) 【選択理由】 既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが、低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下でのクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染の発現状況を把握するために上記調査を実施し、発現状況により新たな注意喚起の可否を検討するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意「その他の注意」に疫学調査から得られた結果の概要を記載する。 【選択理由】 製造販売後のクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染関連事象の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を推進するため。</p> |
| 肺炎 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 海外での疫学調査において、プロトンポンプインヒビターの投与と市中肺炎や感染性肺炎等の肺炎のリスク増加との関連性を示唆する報告があることから設定した。 国内臨床試験では重篤な肺炎の有害事象の報告が1件あるが、本剤との因果関係は否定されている。製造販売後(1997年10月～2016年6月)では、胃潰瘍に対する市販後臨床試験において1件、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群患者に対する使用成績調査、<u>肝障害を有する同疾患の患者に対する特別調査</u>において各1件、逆流性食道炎に対する特別調査及び特定使用成績調査において11件の重篤な市中肺炎、感染性肺炎等の有害事象の報告があるが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。自発報告においては、重篤な肺炎の副作用症例として2件の報告があるが、本剤との関連性は十分に示されていない。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査(低用量アスピリンとの長期併用投与) 【選択理由】 既承認の「効能・効果」ではこれまで市販直後調査、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施して情報収集してきたが、低用量アスピリンとの長期併用投与時の使用実態下での肺炎の発現状況を把握するために上記調査を実施し、発現状況により新たな注意喚起の可否を検討するため。</p> |

| | |
|--|--|
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 現時点では特記すべき注意喚起はないため、新たな情報が得られた場合には適切に検討する。 |
|--|--|

| | |
|------|---------|
| | 重要な不足情報 |
| 該当せず | |

1.2 有効性に関する検討事項

| 低用量アスピリンとの長期併用投与時の有効性 | |
|-----------------------|---|
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は長期投与されることが想定されるが，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係る開発段階では長期投与された症例は限られており，国内での長期投与時の有効性に関する情報が不足しているため。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： ・ 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与に関する調査） |
| | 調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 血栓・塞栓形成の抑制等のために低用量アスピリン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本剤を長期併用投与した際の有効性の検討を目的とし，消化性潰瘍の再発率等に関する情報を収集する。 |

2. 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|--|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | |
| 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づき安全対策を検討し、実行する。 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与に関する調査） | |
| <p>【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</p> <p>【目的】 日常診療において血栓・塞栓形成の抑制等のために低用量アスピリン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、本剤を長期併用投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とする。具体的には以下の事項を検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 未知の副作用 (2) 副作用の発現状況 (3) 安全性に影響を与えると考えられる要因 (4) 有効性（消化性潰瘍の再発率等） (5) 有効性に影響を与えると考えられる要因 <p>【実施計画】 実施期間：2015年3月より開始する。登録期間を2年間、調査期間を3年間とする。 目標症例数：1,400例 実施方法：中央登録方式で実施する。観察期間は52週間。 有効性評価項目：消化性潰瘍の再発率等</p> <p>【実施計画の根拠】 国内での本剤の長期投与時の情報が限られているため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全情報について包括的な検討を行うため。 最終報告書作成時。全例のデータを固定した時点で最終報告書を作成し、提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、肺炎について、リスク要因が明確になった場合には、適正使用ガイドの作成を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて本調査の計画内容の変更要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否を検討する。 | |

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| |
|----------------------------------|
| 特定使用成績調査（低用量アスピリンとの長期併用投与に関する調査） |
|----------------------------------|

| |
|--------------------------------|
| 2.医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。 |
|--------------------------------|

4. リスク最小化計画の概要

| |
|-------------|
| 通常のリスク最小化活動 |
|-------------|

| |
|---------------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動の概要：添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
|---------------------------------------|

| |
|-------------|
| 追加のリスク最小化活動 |
|-------------|

| |
|------|
| 該当なし |
|------|

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|---------------------------------------|----------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------------|
| 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告等より報告される有害事象症例の評価。 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
| 市販直後調査 (低用量アスピリンとの併用投与に関する調査) | 該当せず | パリエット錠 5 mg 販売開始 後 6 ヶ月間 | 終了 | 作成済み (2015 年 10 月 提出) |
| 特定使用成績調査 (低用量アスピリンとの長期併用投与に関する調査) | 1,400 例 | 安全性定期報告時 最終報告書作成時 | 2015 年 3 月 より実施 | 開始後 4 年 (最終報告書 作成時) |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
|-----------------------------------|----------------|----------------------|--------------------|---------------------------|
| 特定使用成績調査 (低用量アスピリンとの長期併用投与に関する調査) | 1,400 例 | 安全性定期報告時 最終報告書作成時 | 2015 年 3 月 より実施 | 開始後 4 年 (最終報告書 作成時) |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|---|--|------|
| 添付文書を作成し，必要に応じて改訂するとともに医療従事者に情報を提供する。 患者向医薬品ガイドを作成し，必要に応じて改訂するとともに医療従事者に情報を提供する。 | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査 (低用量アスピリンとの併用投与) | 実施期間 : パリエット錠 5 mg 販売開始後 6 ヶ月間 報告の予定時期 : 調査終了から 2 ヶ月 以内 | 終了 |