

ネキシウム[®]カプセル10 mg
ネキシウム[®]カプセル20 mg
ネキシウム[®]懸濁用顆粒分包10 mg
ネキシウム[®]懸濁用顆粒分包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の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、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。

アストラゼネカ株式会社

ネキシウムに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ネキシウム®カプセル 10 mg、20mg ネキシウム®懸濁用顆粒分 10mg、20mg	有効成分	エソメプラゾールマグネシウム水和物
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	872329
提出年月		平成 30 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
汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少	7	溶血性貧血	16	該当なし	23
ショック、アナフィラキシー	8	視力障害	17		
肝障害(劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全)	9	急性腎障害	18		
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	10	骨折	19		
間質性腎炎	11	クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染	21		
間質性肺炎	12	肺炎	22		
横紋筋融解症	13				
低ナトリウム血症	14				
錯乱状態	15				
1.2. 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	24 頁				

↓ 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	
副作用、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(及び実行)	25
追加の医薬品安全性監視活動	
小児に対する特定使用成績調査	25
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
小児に対する特定使用成績調査	26

↓ 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	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	26
追加のリスク最小化活動	
該当なし	26

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30年10月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：大阪市北区大深町3番1号

氏 名：アストラゼネカ株式会社

代表取締役社長 ステファン・ヴォックストラム 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	2011年7月1日	薬効分類	872329
再審査期間	成人：10年 小児：4年	承認番号	①22300AMX00598000 ②22300AMX00599000 ③22300AMX00003000 ④22300AMX00004000
国際誕生日	2000年3月10日		
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	エソメプラゾールマグネシウム水和物		
含量及び剤型	<p><ネキシウムカプセル> 1カプセル中に、エソメプラゾールをそれぞれ 10 mg 又は 20 mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物としてそれぞれ 11.1 mg 又は 22.3 mg) を含むカプセル剤</p> <p><ネキシウム懸濁用顆粒分包> 1包中に、エソメプラゾールをそれぞれ 10 mg 又は 20 mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物としてそれぞれ 11.1 mg 又は 22.3 mg) を含む顆粒剤</p>		
用法及び用量 (破線箇所は懸濁用顆粒分包のみ該当)	<p><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> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群</p> <p>成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg 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。</p> <p>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 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg 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。</p> <p>○逆流性食道炎</p> <p>成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg 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 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。</p>		

	<p>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 20 kg 未満では1回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて1回 10～20 mg 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</p> <p>成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 10 mg 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。</p> <p>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 10 mg 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 20 mg 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 20 mg 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 20 mg を用時水で懸濁して、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、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して、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。</p> <p><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> ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群</p> <p>成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg 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。</p> <p>小児 通常、体重 20 kg 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</p>
--	---

	<p>成人 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg 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 10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。</p> <p>小児 通常、体重 20 kg 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 20 mg 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 20 mg 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 20 mg を用時水で懸濁して、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、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して、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。</p>
--	--

<p>効能又は効果</p>	<p><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> ○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 ○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><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> ○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 ○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>「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・効果追加（承認年月日：2012年6月22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・効果追加（承認年月日：2013年2月21日） 「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」における「1歳以上の幼児および小児」に対する用法・用量追加（承認年月日：2018年1月19日） 「ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg」及び「ネキシウム懸濁用顆粒分包 20 mg」の剤形追加（承認年月日：2018年1月19日）</p>

変更の履歴

前回提出日：

2018年3月26日

変更内容の概要：

1. 「品目の概要」再審査期間：成人/小児毎の再審査期間を明記した。また成人の再審査期間を変更した。
2. 「2.医薬品安全性監視計画の概要：追加の医薬品安全性監視活動」から市販直後調査を削除した。
3. 「4.リスク最小化計画の概要：追加のリスク最小化活動」から市販直後調査による情報提供を削除した。
4. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧：追加の医薬品安全性監視活動」市販直後調査の実施状況及び報告書の作成予定日を変更した。
5. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧：追加の医薬品安全性監視活動」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」小児に対する特定使用成績調査の実施状況を変更した。
6. 「5.3 リスク最小化計画の一覧：追加のリスク最小化活動」市販直後調査による情報提供の実施状況を変更した。

変更理由：

1. 成人の再審査期間が10年に延長されたため。
2. 市販直後調査が終了したため。
3. 市販直後調査が終了したため。
4. 市販直後調査が終了したため。
5. 小児に対する特定使用成績調査が開始されたため。
6. 市販直後調査が終了したため。

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	
汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少について報告された副作用は、国内第Ⅲ相臨床試験で血小板数減少 1 例（0.13%、非重篤）、アジア共同第Ⅲ相比較試験（日本人患者含む）で血小板減少症 1 例（0.5%、非重篤）であり、国内製造販売後においては、汎血球減少症：自発報告 22 例（うち重篤症例 11 例）、無顆粒球症：自発報告 11 例（うち重篤症例 11 例）、血小板減少：自発報告 77 例（うち重篤症例 25 例）及び使用成績調査 2 例（うち重篤症例 1 例）であった（2016 年 3 月 9 日現在）。本剤との関連性が否定できない重篤な症例報告が集積していること、特に無顆粒球症は非常にまれな副作用であるが、生命を脅かす感染をきたす可能性があり、感染により死に至ることもあるためリスクとして設定した。</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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現率は低いものの、製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。</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て注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少が起こる可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

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：

ショック、アナフィラキシーは、国内臨床試験において報告されていないが、国内製造販売後において報告されたショック、アナフィラキシー（アナフィラキシー反応、口唇腫脹、口腔腫脹、口腔浮腫、顔面腫脹、顔面浮腫、血管浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫、薬物過敏症、過敏症を含む）の副作用は、自発報告 54 例（うち重篤症例 15 例）、使用成績調査・特定使用成績調査 2 例（うち重篤症例 0 例）であった（2016 年 3 月 9 日現在）。本剤との関連性が否定できない重篤な症例報告が集積していること、ショック、アナフィラキシー反応（血管浮腫、気管支痙攣等）などの過敏反応は、いずれも生命を脅かす可能性があるためリスクとして設定した。

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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

本事象の発現率は低いものの、製造販売後において広く情報を収集し、可能な限りショック、アナフィラキシーの発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。

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て注意喚起を行う。

【選択理由】

ショック、アナフィラキシーを引き起こす可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

肝障害（劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験において報告された肝障害（肝炎、肝機能検査異常等を含む）の副作用は、国内第Ⅲ相臨床試験で 17 例（2.25%、いずれも非重篤）、アジア共同第Ⅲ相比較試験（日本人患者含む）で 2 例（0.9%、いずれも非重篤）であり、国内製造販売後において報告された重篤な肝障害（劇症肝炎、肝炎、肝機能異常、黄疸、肝不全、肝機能検査異常等を含む）の副作用は、自発報告 85 例であった（2016 年 3 月 9 日現在）。本剤との関連性が否定できない重篤な症例報告が集積していること、重篤な転帰をたどる症例も報告されているためリスクとして設定した。</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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において広く情報を収集し、肝障害の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。</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て注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>肝障害が起こる可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

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

重要な特定されたリスクとした理由：

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）及び多形紅斑を含む重症皮膚障害は、国内臨床試験において報告されていないが、国内製造販売後において報告された重篤な重症皮膚障害の副作用は、自発報告 41 例であった（2016 年 3 月 9 日現在）。TEN 及び SJS は、非常にまれな副作用であるが、本剤との関連性が否定できない重篤な症例報告が集積していること、生命を脅かす可能性があるためリスクとして設定した。

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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

本事象の発現率は低いものの、製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り TEN、SJS 及び多形紅斑を含む重症皮膚障害の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。

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て注意喚起を行う。

【選択理由】

TEN、SJS 及び多形紅斑を含む重症皮膚障害が起こる可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

間質性腎炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>間質性腎炎は、国内臨床試験において報告されていないが、国内製造販売後において報告された間質性腎炎の副作用は、自発報告4例（うち重篤症例3例）であった（2016年3月9日現在）。本剤との関連性が否定できない重篤な症例報告が集積していること、間質性腎炎は、急性腎不全などの重篤な状態になる可能性があるためリスクとして設定した。</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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現率は低いものの、製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り間質性腎炎の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。</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て注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>間質性腎炎が起こる可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

間質性肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>間質性肺炎は、国内臨床試験において報告されていないが、国内製造販売後において報告された間質性肺炎の副作用は、自発報告 29 例（うち重篤症例 24 例）であった（2016 年 3 月 9 日現在）。本剤との関連性が否定できない重篤な症例報告が集積していること、間質性肺炎は、重篤な状態もしくは致命的転帰に至る可能性があるためリスクとして設定した。</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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現率は低いものの、製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り間質性肺炎の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。</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て注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺炎が起こる可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</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>横紋筋融解症は、国内臨床試験において報告されていないが、国内製造販売後において報告された横紋筋融解症の副作用は、自発報告 8 例（うち重篤症例 8 例）であった（2016 年 3 月 9 日現在）。本剤との関連性が否定できない重篤な症例報告が集積していることからリスクとして設定した。</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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現率は低いものの、製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り横紋筋融解症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。</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て注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>横紋筋融解症が起こる可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</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>低ナトリウム血症は、国内臨床試験において報告されていないが、国内製造販売後において報告された低ナトリウム血症の副作用は、自発報告 43 例（うち重篤症例 14 例）であった（2016 年 3 月 9 日現在）。本剤との関連性が否定できない重篤な症例報告が集積していることからリスクとして設定した。</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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現率は低いものの、製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り低ナトリウム血症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。</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て注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>低ナトリウム血症が起こる可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

錯乱状態	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>錯乱状態（錯乱、激越、攻撃性、幻覚等）は、国内臨床試験において報告されていないが、国内製造販売後において報告された錯乱状態の副作用は、自発報告 19 例（うち重篤症例 2 例）であった（2016 年 3 月 9 日現在）。本剤との関連性が否定できない重篤な症例報告が累積していることからリスクとして設定した。</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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現率は低いものの、製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り錯乱状態の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。</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て注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>錯乱状態が起こる可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

重要な潜在的リスク

溶血性貧血

重要な潜在的リスクとした理由：

溶血性貧血は、国内臨床試験において報告されていないが、国内製造販売後において報告された溶血性貧血の副作用は、自発報告 4 例（うち重篤症例 0 例）であった（2016 年 3 月 9 日現在）。

本剤での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リスクとして設定した。

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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り溶血性貧血の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。

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）」の項及び患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。

【選択理由】

溶血性貧血が起こる可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

視力障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>視力障害は、国内臨床試験において報告されていないが、国内製造販売後において報告された視力障害の副作用は、自発報告 28 例（うち重篤症例 4 例）、特定使用成績調査 1 例（うち重篤症例 0 例）であった（2016 年 3 月 9 日現在）。</p> <p>視力障害は、類薬（オメプラゾール）でも報告があることからリスクとして設定した。</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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り視力障害の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。</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）」の項及び患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>視力障害が起こる可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

急性腎障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>急性腎障害は、国内臨床試験において報告されていないが、国内製造販売後において報告された急性腎障害の副作用は、自発報告 5 例（うち重篤症例 5 例）であった（2016 年 3 月 9 日現在）。</p> <p>本剤での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リスクとして設定した。</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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り急性腎障害の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。</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）」の項及び患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>急性腎障害が起こる可能性があることについて医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

骨折	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤と骨粗鬆症の因果関係は確立されていないものの、海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されており、特に、高用量及び長期間（1年以上）の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加したと報告されていることからリスクとして設定した^{1)~8)}。</p> <p>1) Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists are Associated with Hip Fractures among At-Risk Patients. <i>Gastroenterology</i>. 2010;139(1):93-101.</p> <p>2) Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, De Vita F, Bondi G, Corsonello A, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. <i>Bone</i> 2013;57:437-442.</p> <p>3) Soriano LC, Johansson S, García RLA. Risk Factors for Falls with Use of Acid-Suppressive Drugs. <i>Epidemiology</i> 2013; 24(4): 600-607</p> <p>4) Soriano LC, Ruigomez A, Johansson S, García RLA. Study of the Association Between Hip Fracture and Acid-Suppressive Drug Use in a UK Primary Care Setting. <i>Pharmacotherapy</i> 2014; 34(6): 570-581</p> <p>5) Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. <i>CMAJ</i>. 2008;179(4):319-326.</p> <p>6) Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, Goltzman D, Jamal SA, Kreiger N, et al. The Relationship Between Proton Pump Inhibitor Use and Longitudinal Change in Bone Mineral Density: A Population-Based Study [corrected] From the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). <i>Am J Gastroenterol</i> 2012;107(9):1361-1369.</p> <p>7) Targownik L, Luo Y, Goertzen A, Slotboom A, Leslie WD. Comparing Bone Structure and Bone Metabolism Between Long-Term Proton Pump Inhibitor Users and Non-Users. <i>Gastroenterology</i> 2015;148:S-153.</p> <p>8) Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. <i>JAMA</i> 2006;296:2947-2953.</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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り骨折の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。</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「その他の注意」の項にて注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>骨折のリスク増加が考えられることから、医療従事者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
--	---

クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染

重要な潜在的リスクとした理由：

海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されていることからリスクとして設定した^{9)~14)}。

- 9) Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C, Abrams JA. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent Clostridium Difficile Infection Among Inpatients. Am J Gastroenterol 2013;108(11):1794-1801.
- 10) Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, et al. Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;36(2):132-141.
- 11) Garcia RLA, Ruigomez A, Panes J. Use of Acid-Suppressing Drugs and the Risk of Bacterial Gastroenteritis. Clinical Gastroenterology and hepatology 2007;5:1418-23.
- 12) Novack L, Kogan S, Gimpelevich L, Howell M, Borer A, Kelly CP, et al. Acid Suppression Therapy does Not Predispose to Clostridium Difficile Infection: The Case of the Potential Bias. PLoS One 2014;9(10).
- 13) Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017;177(6):784-791.
- 14) Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi M, et al. Association between Proton Pump Inhibitor Therapy and Clostridium Difficile Infection: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2012;7(12).

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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後において広く情報を収集し、可能な限りクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。

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「その他の注意」の項にて注意喚起を行う。

【選択理由】

クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が考えられることから、医療従事者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

肺炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤と肺炎の因果関係は確立されていないものの、海外での疫学調査で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者において、肺炎、特に市中肺炎の発現リスクが増加するとの報告があることから設定した^{15)~19)}。</p> <p>15) Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2015; 42: 607–613</p> <p>16) Hsu WT, Lai CC, Wang YH, Tseng PH, Wang K, Wang CY, et al. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study. <i>PLoS One</i>. 2017;12(8).</p> <p>17) Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS One</i> 2015;10(6).</p> <p>18) Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs. <i>JAMA</i> 2004;292(16):1955–1960.</p> <p>19) Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk for Community-Acquired Pneumonia. <i>Ann Intern Med</i> 2008;149:391–398.</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、小児に対する特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において広く情報を収集し、可能な限り肺炎の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。なお、成人については既に複数の調査を実施済みであるため、追加の医薬品安全性監視活動としては小児の調査のみを設定した。</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> <p>該当なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現在、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。</p>

重要な不足情報

該当なし

1.2 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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 日常診療の使用実態下における小児投与時での有効性を検討する。
	有効性に関する調査・試験の名称： 小児に対する特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討する。

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、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（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
小児に対する特定使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>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</p> <p>【目的】</p> <p>製造販売後の使用実態下において、小児に対しネキシウムカプセルまたはネキシウム懸濁用顆粒分包（以下合わせて、本剤とする）を使用した場合の以下の事項について確認することを目的とする。</p> <p>(1)使用上の注意から予測できない副作用の発生状況</p> <p>(2)副作用の発生状況</p> <p>(3)有効性</p> <p>【実施計画案】</p> <p>調査期間：ネキシウム懸濁用顆粒分包販売開始した翌月 ～ 22 ヶ月</p> <p>登録期間：ネキシウム懸濁用顆粒分包販売開始した翌月 ～ 20 ヶ月</p> <p>目標症例数：200 例（目標登録症例数）</p> <p>実施方法：中央登録方式</p> <p>観察期間：胃潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎：8 週間、十二指腸潰瘍：6 週間、非びらん性胃食道逆流症：4 週間</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内臨床試験から得られた安全性プロファイルは、日本人成人のものと同様であり、日本人小児患者における安全性データは海外の試験及び小児の市販後データ、並びに国内外における成人の市販後データからも支持されるものであったが、国内臨床試験に組み入れられた日本人小児患者（50 例）が少数であり、日本人小児患者における本剤の安全性及び有効性に関する情報が限定的であることから、本調査を実施し本剤の使用実態下における安全性及び有</p>	

	<p>効性を確認することが必要と考えた。日本医療データセンターのデータベース及び類薬の使用成績調査結果から得られた情報より、消化器酸関連疾患を有する小児患者のうち PPI が適応となる患者数が限定的であることが予想されることより、実施可能性から 200 例を目標症例数とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時。定期的に安全性情報、有効性情報について検討を行うため。 ・最終報告書作成時。安全性情報、有効性情報について包括的な検討を行うため。 <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】</p> <p>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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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について検討を行う。 ・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について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

小児に対する特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の小児に対する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・注意喚起
追加のリスク最小化活動
<u>該当なし</u>

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				
副作用、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（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品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	該当せず	小児に対する用法・用量の承認取得から6カ月後	終了	作成済み（2018年8月提出）
小児に対する特定使用成績調査	200例／200例	・安全性定期報告時 ・調査終了11カ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了11カ月後（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
小児に対する特定使用成績調査	200例／200例	・安全性定期報告時 ・調査終了11カ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了11カ月後（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		
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
市販直後調査による情報提供	小児に対する用法・用量の承認 取得から 6 カ月後	<u>終了</u>