

ボノサップパック 400
ボノサップパック 800

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、武田薬品工業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。

武田薬品工業株式会社

ボノサップパック 400 他に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ボノサップパック 400、同 800	有効成分	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
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87619
提出年月		平成 28 年 4 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	4	肺炎	10	なし	10
QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)、心室細動	4				
劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全	5				
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	5				
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)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)	6				
間質性肺炎、好酸球性肺炎	6				
偽膜性大腸炎、出血性大腸炎	7				
無菌性髄膜炎	7				
横紋筋融解症	8				
痙攣	8				
急性腎不全等の重篤な腎障害、尿管間質性腎炎	8				
アレルギー性紫斑病	9				
薬剤性過敏症症候群	9				

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	10		
--------------	----	--	--

↓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	11
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	11
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査	12

↓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	13
追加のリスク最小化活動	
なし	13

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 4 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏名：武田薬品工業株式会社

代表取締役社長 クリストフ ウェバー

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	2016年2月25日	薬効分類	87619
再審査期間	2016年2月25日～ 2022年12月25日	承認番号	①22800AMX00360000 ②22800AMX00361000
国際誕生日	2016年2月25日		
販売名	①ボノサップパック 400、②ボノサップパック 800		
有効成分	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		
含量及び剤型	<p>以下の3製剤を組み合わせたものである。</p> <p>1シート（1日分）中、</p> <p>①タケキャブ錠 20 mg 2錠、アモリンカプセル 250 6カプセル、クラリス錠 200 2錠</p> <p>②タケキャブ錠 20 mg 2錠、アモリンカプセル 250 6カプセル、クラリス錠 200 4錠</p> <p>3製剤各々の含量及び剤型は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> タケキャブ錠 20 mg（1錠中にボノプラザンとして 20 mg を含有する両面割線入りのフィルムコーティング錠） アモリンカプセル 250 [1カプセル中にアモキシシリン水和物として 250 mg（力価）を含有する硬カプセル剤] クラリス錠 200 [1錠中にクラリスロマイシンとして 200 mg（力価）を含有するフィルムコーティング錠] 		
用法及び用量	<p>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。</p>		

<p>効能又は効果</p>	<p>〈適応菌種〉 アモキシシリン、クラリスロマイシン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</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>再審査期間中 国際誕生日は、本製品の承認年月日を記載した。 本製品については、本製品に含まれるタケキャブ錠において計画・実施 中の使用成績調査を通じて評価する。</p>

変更の履歴	
前回提出日	該当せず
変更内容の概要：	該当せず
変更理由：	該当せず

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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるアモリン及びクラリスの重大な副作用の項に、ショック及びアナフィラキシーが記載されている。 アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの副作用自発報告として、これらの副作用の重篤症例が報告されている。</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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。</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 【選択理由】 重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。</p>
QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室細動	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるクラリスの重大な副作用の項に、QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）及び心室細動が記載されている。 クラリスロマイシンの副作用自発報告として、これらの副作用の重篤症例が報告されている。</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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。</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 【選択理由】 重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。</p>

劇症肝炎、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： 本製品に含まれるアモリンの重大な副作用の項に肝機能障害及び黄疸が、また、クラリスについては劇症肝炎、肝機能障害、黄疸及び肝不全が記載されている。 アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの副作用自発報告として、これらの副作用の重篤症例が報告されている。 タケキャブでは、肝機能障害が「重要な潜在的リスク」とされている。</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：使用成績調査 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。また、使用成績調査により、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）における肝機能障害の発現状況（発現頻度、発現時期、重症度及び危険因子等）を詳細に把握するため。</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 【選択理由】 重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。</p>
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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるアモリンの重大な副作用の項に顆粒球減少が、また、クラリスについては血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少及び無顆粒球症が記載されている。 アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの副作用自発報告として、これらの副作用の重篤症例が報告されている。</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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。</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 【選択理由】 重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。</p>

<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）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症（剝脱性皮膚炎）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるアモリンの重大な副作用の項に、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）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症及び紅皮症（剝脱性皮膚炎）が、また、クラリスについては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）及び多形紅斑が記載されている。 アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの副作用自発報告として、これらの副作用の重篤症例が報告されている。</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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。</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 【選択理由】 重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。</p>
<p>間質性肺炎、好酸球性肺炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるアモリンの重大な副作用の項に間質性肺炎及び好酸球性肺炎が、また、クラリスについては PIE 症候群及び間質性肺炎が記載されている。 アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの副作用自発報告として、これらの副作用の重篤症例が報告されている。</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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。</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 【選択理由】 重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。</p>

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎

重要な特定されたリスクとした理由：

本製品に含まれるアモリンの重大な副作用の項に偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎が、また、クラリスについては偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎が記載されている。

アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの副作用自発報告として、これらの副作用の重篤症例が報告されている。

なお、タケキャブでは、クロストリジウム・ディフィシル（以下、CD）による胃腸感染が「重要な潜在的リスク」とされている。

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 of 医薬品安全性監視活動：使用成績調査

【選択理由】

通常 of 医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。また、使用成績調査により、3 剤除菌療法における CD による胃腸感染の発現状況（発現頻度、発現時期、重症度及び危険因子等）を詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常 of リスク最小化活動

【選択理由】

重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。

無菌性髄膜炎

重要な特定されたリスクとした理由：

本製品に含まれるアモリンの重大な副作用の項に、無菌性髄膜炎が記載されている。

アモキシシリン水和物の海外副作用症例として、無菌性髄膜炎が報告されている。

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

【選択理由】

通常 of 医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常 of リスク最小化活動

【選択理由】

重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。

横紋筋融解症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるクラリスの重大な副作用の項に、横紋筋融解症が記載されている。 クラリスロマイシンの副作用自発報告として、横紋筋融解症の重篤症例が報告されている。</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 【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。</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 of リスク最小化活動 【選択理由】 重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。</p>
痙攣	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるクラリスの重大な副作用の項に、痙攣が記載されている。 クラリスロマイシンの副作用自発報告として、痙攣の重篤症例が報告されている。</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 【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。</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 of リスク最小化活動 【選択理由】 重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。</p>
急性腎不全等の重篤な腎障害、尿細管間質性腎炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるアモリンの重大な副作用の項に急性腎不全等の重篤な腎障害が、また、クラリスについては急性腎不全及び尿細管間質性腎炎が記載されている。 アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの副作用自発報告として、これらの副作用の重篤症例が報告されている。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。</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】 通常 of リスク最小化活動</p> <p>【選択理由】 重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。</p>
アレルギー性紫斑病	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるクラリスの重大な副作用の項に、アレルギー性紫斑病が記載されている。 クラリスロマイシンの副作用自発報告として、アレルギー性紫斑病の重篤症例が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。</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】 通常 of リスク最小化活動</p> <p>【選択理由】 重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。</p>
薬剤性過敏症症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるクラリスの重大な副作用の項に、薬剤性過敏症症候群が記載されている。 クラリスロマイシンの副作用自発報告として、薬剤性過敏症症候群の重篤症例が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。</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】 通常のリスク最小化活動</p> <p>【選択理由】 重大な副作用として添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行う。</p>

重要な潜在的リスク	
肺炎	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本製品に含まれるタケキャブでは、下記の理由により肺炎が「重要な潜在的リスク」とされている。</p> <p>他の酸分泌抑制剤〔プロトンポンプインヒビター（以下、PPI）〕において、肺炎リスク上昇が報告されている。しかし、リスクを上昇させないとの報告もあり（Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010: 792）、PPI と肺炎リスク上昇との関連については評価が確定していない。また、PPI が肺炎リスクを上昇させる機序は明らかではない。</p>	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動において、収集された関連情報を評価する。</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】 なし</p> <p>【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合に検討する。</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有効性	
<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>日常診療の使用実態下における 3 剤除菌療法の有効性を検討する。</p>	
<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>使用成績調査</p>	
<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>使用実態下における有効性の検討を目的とし、除菌判定を有効性評価項目に設定し、除菌率の集計を行う。詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。</p>	

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置情報等 of 収集・評価・分析を実施し、それら of 結果に基づき安全対策 of 検討を行う。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none">• 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全• 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎 <p>【目的】</p> <p>日常診療 of 使用実態下における 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。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：2015 年 9 月～2017 年 4 月 30 日 患者登録期間：2015 年 9 月～2017 年 2 月 28 日 調査予定症例数：500 例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は、3 剤除菌療法 of 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。</p> <p>【実施計画 of 設定根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">• 使用実態下における副作用発現状況及び安全性に影響を与える要因を検討するため本調査を計画した。本調査の中で肝機能障害及びクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染 of 発現時には、詳細情報を可能な限り収集する。• 国内臨床試験及び使用成績調査でみられたランソプラゾールと抗菌薬（アモキシシリン及びクラリスロマイシン）併用による <i>H.pylori</i> 除菌療法 of 安全性プロファイルは、酸関連疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）に対するランソプラゾール of 国内臨床試験及び使用成績調査結果及び抗菌薬 of 添付文書 of 記載内容 of それぞれから予測できるものであった。 タケキャブ錠と抗菌薬 of 併用による <i>H.pylori</i> の除菌を目的とした臨床試験でみられた一次除菌療法 of 安全性プロファイルは、酸関連疾患を対象として実施したタケキャブ錠 of 臨床試験結果及び抗菌薬 of 添付文書 of 記載内容 of それぞれから予測できるものであった。 そのため、<i>H.pylori</i> の除菌を目的としたタケキャブ錠と抗菌薬併用 of 日常診療 of 使用実態下における一次除菌療法 of 安全性プロファイルは、酸関連疾患患者を対象とするタケキャブ錠 of 使用成績調査（3,000 例）で確認予定 of 安全性プロファイル及び抗菌薬 of 添付文書 of 記載内容 of それぞれから推測できると考える。

また、PPI の特定使用成績調査でみられた PPI と抗菌薬（アモキシシリン及びメトロニダゾール）併用による *H.pylori* 除菌療法の副作用は、PPI と抗菌薬（アモキシシリン及びクラリスロマイシン）を用いた *H.pylori* 除菌療法で報告されている副作用とはほぼ同様であることが確認されている。また、タケキャブ錠と抗菌薬併用による臨床試験における *H.pylori* の二次除菌療法において発現した副作用の大半は、一次除菌療法でもみられており、*H.pylori* の除菌を目的としたタケキャブ錠と抗菌薬の併用により発現する副作用は、一次除菌療法と二次除菌療法とで大きく異なるものと推測する。そのため、*H.pylori* の除菌を目的とした 3 剤除菌療法の使用成績調査は、一次除菌療法及び二次除菌療法をまとめて実施する。

以上のことから、*H.pylori* の除菌を目的としたタケキャブ錠を含む 3 剤除菌療法例を 500 例収集し、タケキャブ錠の酸関連疾患患者を対象とする使用成績調査（合計 3,000 例）で得られる安全性情報及び抗菌薬の添付文書の記載内容のそれぞれとを比較し、新たな安全性の懸念事項の有無を確認する（目標症例数である 500 例は、統計学的に算出したものではない）。

なお、本調査では、臨床試験では対象としなかった胃 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* 感染胃炎の症例も対象とする。

【節目となる予定時期及びその根拠】

- 調査終了後の最終集計時：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施する。
なお、安全性定期報告時にも、安全性情報の報告状況について集計する。

【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】

- 3 剤除菌療法に関して、安全性の問題が認められた場合には、添付文書の改訂等を検討する。
- 節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直しを行い、新たな安全性検討事項の有無を検討する。新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク最小化計画の策定の要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。

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： 添付文書により情報提供及び注意喚起を行う。
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 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性 監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
使用成績調査	500 例／500 例	安全性定期報告時 調査終了1年 4ヵ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了1年 4ヵ月後（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 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
使用成績調査	500 例／500 例	調査終了1年 4ヵ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了1年 4ヵ月後（最終報告書作成時）

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動
添付文書（作成、改訂）による医療従事者への情報提供
追加 of リスク最小化活動
該当なし