

タケキャブ錠 10 mg

タケキャブ錠 20 mg

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

タケキャブ錠 10 mg 他に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	タケキャブ錠 10 mg、同 20 mg	有効成分	ボノプラザンフマル酸塩
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87232
提出年月		2016 年 11 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
なし	4	肝機能障害	4	なし	7
		骨折	4		
		クロストリジウム・ディ フィシルによる胃腸感染	5		
		血清ガストリン値の上昇 による神経内分泌腫瘍	6		
		肺炎	6		
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	7	長期投与における有効性	7		

↓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	9
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）	9
使用成績調査（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助）	10
特定使用成績調査（逆流性食道炎の維持療法：長期使用）	12
特定使用成績調査（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：長期使用）	13
特定使用成績調査（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：長期使用）	14
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（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）	15
使用成績調査（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助）	15
特定使用成績調査（逆流性食道炎の維持療法：長期使用）	15
特定使用成績調査（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：長期使用）	15
特定使用成績調査（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：長期使用）	15

↓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	15
追加のリスク最小化活動	
なし	15

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

2016年11月7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	2014年12月26日	薬効分類	87232
再審査期間	8年	承認番号	①22600AMX01389000 ②22600AMX01390000
国際誕生日	2014年12月26日		
販売名	①タケキャブ錠10mg、②タケキャブ錠20mg		
有効成分	ボノプラザンフマル酸塩		
含量及び剤型	①1錠中にボノプラザンとして10mgを含有するフィルムコーティング錠 ②1錠中にボノプラザンとして20mgを含有する両面割線入りのフィルムコーティング錠		
用法及び用量	<p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍の場合 通常、成人にはボノプラザンとして1回20mgを1日1回経口投与する。 なお、通常、胃潰瘍では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>○逆流性食道炎の場合 通常、成人にはボノプラザンとして1回20mgを1日1回経口投与する。 なお、通常4週間までの投与とし、効果不十分の場合は8週間まで投与することができる。 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10mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は、1回20mgを1日1回経口投与することができる。</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の場合 通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。</p>		

	<p>○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の場合 通常、成人にはボノプラザンとして1回10mgを1日1回経口投与する。</p> <p>○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合 通常、成人にはボノプラザンとして1回20mg、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、成人にはボノプラザンとして1回20mg、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>
<p>効能又は効果</p>	<p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、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、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</p> <p>○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>再審査期間中</p>

変更の履歴

前回提出日

2016年7月29日

変更内容の概要：

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「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・試験の計画の一覧の特定使用成績調査（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：長期使用）及び特定使用成績調査（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：長期使用）の実施状況を更新。

変更理由：

特定使用成績調査（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：長期使用）及び特定使用成績調査（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：長期使用）を開始したため。

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
該当なし

重要な潜在的リスク

肝機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の国内臨床試験において、肝機能障害の発現頻度は対照薬と同程度であり、特段の懸念は認められていない。しかしながら、他のカリウムイオン競合型アシッドブロッカー（P-CAB）において薬剤性肝機能障害との関連性が報告されており（Pharmacol Ther 2005: 294, Clin Gastroenterol Hepatol 2007: 1385）、また、本剤のイヌ及びラットを用いた非臨床での反復経口投与毒性試験において、トランスアミナーゼの高値が認められている。

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、特定使用成績調査（「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照）

【選択理由】

- 承認後に使用が想定される各患者集団では本剤の投与期間や併用薬が異なることから、各患者集団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。

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「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

- 臨床試験では特段の懸念は認められていないが、非臨床試験においてトランスアミナーゼの高値が認められていることから、「使用上の注意」に記載し、医療従事者への情報提供を行う。

骨折

重要な潜在的リスクとした理由：

他の酸分泌抑制剤〔プロトンポンプインヒビター（PPI）〕において、骨折リスク上昇が報告されており（Am J Gastroenterol 2011: 1209）、添付文書において注意喚起されている。PPI と骨折リスク上昇との関連については評価が確定しておらず、その作用機序は明らかではないが、酸分泌抑制による胃内 pH 上昇がカルシウム

	<p>の吸収に影響することが一因との指摘もあり、本剤についても PPI と同様に骨折リスクを示す可能性が考えられる。</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】</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：特定使用成績調査（「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 骨折の発現状況（発現頻度、発現部位、発現時期等）を詳細に把握するため。 <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「使用上の注意」の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 骨折リスク上昇の可能性が考えられることから、「使用上の注意」に記載し、医療従事者への情報提供を行う。
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：</p> <p>他の酸分泌抑制剤（PPI）において、クロストリジウム・ディフィシル（CD）による胃腸感染リスク上昇が報告されており（Clin Gastroenterol Hepatol 2012: 225）、添付文書において注意喚起されている。PPI と CD による胃腸感染リスクとの関連については評価が確定しておらず、その作用機序は明らかではないが、酸分泌抑制による胃内 pH 上昇が一因との指摘もあり、本剤についても PPI と同様に CD による胃腸感染リスクを示す可能性が考えられる。</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】</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：使用成績調査、特定使用成績調査（「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD による胃腸感染の発現状況（発現頻度、併用薬の投与状況及び入院等の発現時の患者背景等）を詳細に把握するため。 <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「使用上の注意」の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD による胃腸感染リスク上昇の可能性が考えられることから、「使用上の注意」に記載し、医療従事者への情報提供を行う。

血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤のマウス及びラットを用いた非臨床のがん原性試験において、胃の神経内分泌腫瘍が認められている。その発生機序として酸分泌抑制による持続的かつ顕著な高ガストリン血症に基づくものと考えられている。他の酸分泌抑制剤（PPI）のがん原性試験において同様の変化が認められている。

しかしながら、臨床試験において本剤では既存の PPI であるランソプラゾールよりも血清ガストリン値が高い傾向を示していることから、血清ガストリン値の上昇の長期的な影響について情報を収集する。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動：特定使用成績調査（「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照）

【選択理由】

- 神経内分泌腫瘍の発現状況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】

- 通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「その他の注意」にがん原性試験成績を、「臨床成績」の項に血清ガストリン値に及ぼす影響を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

- 「使用上の注意」及び「臨床成績」の項に記載し、医療従事者への情報提供を行う。

肺炎

重要な潜在的リスクとした理由：

他の酸分泌抑制剤（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。

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】

- 肺炎の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- なし

【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。

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

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本剤の有効性を検討する。

有効性に関する調査・試験の名称：

- 使用成績調査（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）
- 使用成績調査（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助）

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

- 使用成績調査（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）
使用実態下における有効性の検討を目的とし、内視鏡検査所見及び自覚症状の程度を有効性評価項目に設定し、内視鏡による治癒率及び自覚症状改善率の集計を行う。詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。
- 使用成績調査（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助）
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。

長期投与における有効性

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本剤の長期投与時の有効性を検討する。

有効性に関する調査・試験の名称：

- 特定使用成績調査（逆流性食道炎の維持療法：長期使用）
- 特定使用成績調査（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：長期使用）
- 特定使用成績調査（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：長期使用）

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（逆流性食道炎の維持療法：長期使用）
使用実態下における長期投与時の有効性の検討を目的とし、内視鏡検査所見及び自覚症状の程度を有効性評価項目に設定し、内視鏡による再発率及び自覚症状の程度の推移の集計を行う。詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。
- 特定使用成績調査（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：長期使用）

使用実態下における長期投与時の有効性の検討を目的とし、本剤投与後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変を有効性評価項目に設定し、本剤投与後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変の発症の有無の集計を行う。詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。

- 特定使用成績調査（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：長期使用）

使用実態下における長期投与時の有効性の検討を目的とし、本剤投与後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変を有効性評価項目に設定し、本剤投与後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、胃又は十二指腸の出血性病変の発症の有無の集計を行う。詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。

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情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策の検討を行う。 本剤は新規作用機序の薬剤であることから、予測できない副作用の発現には特に留意し、頻回の副作用集積評価を実施し、安全対策について検討する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）	
【安全性検討事項】 肝機能障害、CDによる胃腸感染	
【目的】 日常診療の使用実態下での胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。	
【実施計画】 調査期間：2016年3月～2018年4月30日 患者登録期間：2016年3月～2018年2月28日 調査予定症例数：3,000例（胃潰瘍、十二指腸潰瘍はそれぞれ500例以上、逆流性食道炎は1,000例以上とする） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は、胃潰瘍、逆流性食道炎は8週間、十二指腸潰瘍は6週間。	
【実施計画の設定根拠】	
<ul style="list-style-type: none">日常診療の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するために本調査を計画した。本調査の中で肝機能障害、CDによる胃腸感染の発現時には、詳細情報を可能な限り収集する。胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎は、いずれも胃酸によって消化管の粘膜傷害が引き起こされるという共通した病態を有している。各疾患患者を対象とした本剤の国内臨床試験における投与期間は、胃潰瘍及び逆流性食道炎が8週間まで、十二指腸潰瘍が6週間までとほぼ同程度であり、また、副作用の発現頻度、程度及び発現頻度が高い副作用等の安全性プロファイルは類似している。 以上のことから、胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎をまとめて、これら三つの酸関連疾患を対象とした予定症例数3,000例の使用成績調査を実施する。各疾患患者における本剤の安全性評価が可能な患者数として、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者については500例以上を収集することとした。逆流性食道炎患者については、我が国における患者数が年々急速に増加し、本剤の適用となる患者が最も多い疾患と考えられることから、1,000例以上を収集することとした。これに	

	<p>より、日常診療の使用実態下における各疾患別の副作用発現頻度、程度及び主な副作用の相違について検討が可能と考える（例数は、統計学的に算出したものではない）。</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"> 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。 <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> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の使用に関して、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。
<p>使用成績調査（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>肝機能障害、CDによる胃腸感染</p> <p>【目的】</p> <p>日常診療の使用実態下における本剤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。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：2015年9月～2017年4月30日</p> <p>患者登録期間：2015年9月～2017年2月28日</p> <p>調査予定症例数：500例</p> <p>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。</p> <p>【実施計画の設定根拠】</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に本調査を計画した。本調査の中で肝機能障害、CDによる胃腸感染の発現時には、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PPI（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>除菌療法の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の国内臨床試験及び使用成績調査結果及び抗菌薬の添付文書の記載内容のそれぞれから予測できるものであった。 <p>本剤と抗菌薬の併用による<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の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本剤の臨</p>

床試験結果及び抗菌薬の添付文書の記載内容のそれぞれから予測できるものであった。

そのため、*H.pylori* の除菌を目的とした本剤と抗菌薬併用の日常診療の使用実態下における一次除菌療法の安全性プロファイルは、酸関連疾患患者を対象とする本剤の使用成績調査（3,000 例）で確認予定の安全性プロファイル及び抗菌薬の添付文書の記載内容の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ほぼ同様であることが確認されている。また、本剤と抗菌薬併用による臨床試験における *H.pylori* 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本剤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* の除菌の補助を目的とした本剤の使用成績調査は、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* の除菌の補助を目的とした本剤の投与例を 500 例収集し、酸関連疾患患者を対象とする使用成績調査（合計 3,000 例）で得られる本剤の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】

- 本剤の使用に関して、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。

特定使用成績調査（逆流性食道炎の維持療法：長期使用）

【安全性検討事項】

肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染、血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍

【目的】

日常診療の使用実態下で、逆流性食道炎の維持療法として本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。

【実施計画】

調査期間：2016年3月～2018年8月31日

患者登録期間：2016年3月～2017年8月31日

調査予定症例数：1,000例

実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は12ヵ月間。

【実施計画の設定根拠】

- 長期投与における副作用発現状況を確認するため、本調査を計画した。肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染、神経内分泌腫瘍の発現時には、詳細情報を可能な限り収集する。
- 12ヵ月間投与例を300例収集するために、1,000例を目標症例数とする。
タケプロンの製造販売後調査の結果※から、12ヵ月間投与される症例の割合を保守的に30%と見込み、1,000例収集することで、12ヵ月間投与例を300例収集することが可能と考える。
300例収集することで、1%以上の頻度で発現する副作用を95%以上の確率で検出でき、長期投与時に特異的に見られる副作用があるかどうかを検討できる。

※「逆流性食道炎／維持療法3ヵ月以上6ヵ月」：6ヵ月間投与例57%

「低用量アスピリン投与時における潰瘍の再発抑制：長期使用」：12ヵ月間投与例79.1%

「非ステロイド性抗炎症薬投与時における潰瘍の再発抑制：長期使用」：12ヵ月間投与例46.1%

【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】

- 本剤の使用に関して、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。

特定使用成績調査（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：長期使用）

【安全性検討事項】

肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染、血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍

【目的】

日常診療の使用実態下で、低用量アスピリン投与中の患者に本剤を最長 12 ヶ月間投与した際の安全性及び有効性を検討する。

【実施計画】

調査期間：2016年9月～2019年8月31日

患者登録期間：2016年9月～2018年8月31日

調査予定症例数：1,000例

実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は12ヶ月間。

【実施計画の設定根拠】

- 長期投与における副作用発現状況を確認するため、本調査を計画した。肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染、神経内分泌腫瘍、心血管系又は脳血管系イベントの発現時には、詳細情報を可能な限り収集する。
- 12 ヶ月間投与例を 300 例収集するために、1,000 例を目標症例数とする。タケプロンの製造販売後調査の結果*から、12 ヶ月間投与される症例の割合を保守的に 30%と見込み、1,000 例収集することで、12 ヶ月間投与例を 300 例収集することが可能と考える。
300 例収集することで、1%以上の頻度で発現する副作用を 95%以上の確率で検出でき、長期投与時に特異的に見られる副作用があるかどうかを検討できる。

※「逆流性食道炎／維持療法3ヶ月以上6ヶ月」：6ヶ月間投与例 57%

「低用量アスピリン投与時における潰瘍の再発抑制：長期使用」：12ヶ月間投与例 79.1%

「非ステロイド性抗炎症薬投与時における潰瘍の再発抑制：長期使用」：12ヶ月間投与例 46.1%

【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】

- 本剤の使用に関して、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。

特定使用成績調査（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：長期使用）

【安全性検討事項】

肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染、血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍

【目的】

日常診療の使用実態下で、非ステロイド性抗炎症薬投与中の患者に本剤を最長 12 ヶ月間投与した際の安全性及び有効性を検討する。

【実施計画】

調査期間：2016年9月～2019年8月31日

患者登録期間：2016年9月～2018年8月31日

調査予定症例数：1,000例

実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は12ヶ月間。

【実施計画の設定根拠】

- 長期投与における副作用発現状況を確認するため、本調査を計画した。肝機能障害、骨折、CD による胃腸感染、神経内分泌腫瘍の発現時には、詳細情報を可能な限り収集する。
- 12 ヶ月間投与例を 300 例収集するために、1,000 例を目標症例数とする。タケプロンの製造販売後調査の結果*から、12 ヶ月間投与される症例の割合を保守的に 30%と見込み、1,000 例収集することで、12 ヶ月間投与例を 300 例収集することが可能と考える。
300 例収集することで、1%以上の頻度で発現する副作用を 95%以上の確率で検出でき、長期投与時に特異的に見られる副作用があるかどうかを検討できる。

※「逆流性食道炎／維持療法3ヶ月以上6ヶ月」：6ヶ月間投与例 57%

「低用量アスピリン投与時における潰瘍の再発抑制：長期使用」：12ヶ月間投与例 79.1%

「非ステロイド性抗炎症薬投与時における潰瘍の再発抑制：長期使用」：12ヶ月間投与例 46.1%

【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】

- 本剤の使用に関して、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（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）
「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。
使用成績調査（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助）
「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。
特定使用成績調査（逆流性食道炎の維持療法：長期使用）
「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。
特定使用成績調査（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：長期使用）
「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。
特定使用成績調査（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：長期使用）
「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	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	2015年10月報告済み
使用成績調査（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）	3,000例／3,000例	安全性定期報告時 調査終了 10ヵ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了 10ヵ月後（最終報告書作成時）
使用成績調査（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助）	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）
特定使用成績調査（逆流性食道炎の維持療法：長期使用）	1,000例／1,000例	安全性定期報告時 調査終了 10ヵ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了 10ヵ月後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査（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：長期使用）	1,000例／1,000例	安全性定期報告時 調査終了 10ヵ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了 10ヵ月後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査（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：長期使用）	1,000例／1,000例	安全性定期報告時 調査終了 10ヵ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了 10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
使用成績調査（胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎）	3,000 例／3,000 例	調査終了 10 ヶ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了 10 ヶ月後（最終報告書作成時）
使用成績調査（ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助）	500 例／500 例	調査終了 1 年 4 ヶ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了 1 年 4 ヶ月後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査（逆流性食道炎の維持療法：長期使用）	1,000 例／1,000 例	調査終了 10 ヶ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了 10 ヶ月後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査（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：長期使用）	1,000 例／1,000 例	調査終了 10 ヶ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了 10 ヶ月後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査（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：長期使用）	1,000 例／1,000 例	調査終了 10 ヶ月後（最終報告書作成時）	実施中	調査終了 10 ヶ月後（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（作成、改訂）による医療従事者への情報提供		
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	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内 報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内	終了