

タケキャブ錠 10 mg
タケキャブ錠 20 mg
タケキャブ OD 錠 10 mg
タケキャブ OD 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 タケキャブ OD 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		令和 4 年 3 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	骨折	6	なし	7
汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少	4	クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染	6		
肝機能障害	4	血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍	6		
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	5	肺炎	7		
1.2 有効性に関する検討事項					
長期投与における有効性	8 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		9
追加の医薬品安全性監視活動		
なし		9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
なし		10

↓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		11
追加のリスク最小化活動		
なし		11

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

令和4年3月30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	①②2014年12月26日 ③④2022年3月15日	薬効分類	87232
再審査期間	①②8年 ③④2022年3月15日～2022年12月25日(①②の残余期間)	承認番号	①22600AMX01389000 ②22600AMX01390000 ③30400AMX00165000 ④30400AMX00166000
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、③タケキャブOD錠10mg、④タケキャブOD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 ③1錠中にボノプラザンとして10mgを含有する素錠(口腔内崩壊錠) ④1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素錠(口腔内崩壊錠)		
用法及び用量	○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。 ○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。 ○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。 ○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>○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合</p> <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>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 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。</p>
効能又は効果	<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</p> <p>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>
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	<u>2022年3月15日にタケキャブ OD錠 10mg 及びタケキャブ OD錠 20mg の剤形について、製造販売承認を取得。</u>

変更の履歴

前回提出日

2020年11月16日

変更内容の概要：

1. 「品目の概要」における口腔内崩壊錠の剤形追加承認に関する追記。
2. 「1.1 安全性検討事項」の「肝機能障害」、「骨折」、「クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染」、「血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍」の医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由の変更。
3. 「1.2 有効性に関する検討事項」の「長期投与における有効性」の有効性に関する調査・試験の名称及び調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由の削除。
4. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動及び「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」として設定していた「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）」の削除。
5. 「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（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）」において、「実施状況」及び「報告書の作成予定日」の変更。

変更理由：

1. 口腔内崩壊錠の製造販売承認取得のため。
- 2~5. 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）が終了し、報告書を提出したため。

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	
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：	機序は不明であるが、製造販売後の副作用報告として、重篤例を含む因果関係が否定できないショック、アナフィラキシーが報告されており、これらの臨床症状や転帰を考慮したため。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 ショック、アナフィラキシーの発現はまれであることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行うため。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】 通常のリスク最小化活動として添付文書の「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【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、製造販売後の副作用報告からショック、アナフィラキシーのリスク上昇の可能性が考えられることから、添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行うため。</p>
汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少	
重要な特定されたリスクとした理由：	機序は不明であるが、製造販売後の副作用報告として、重篤例を含む因果関係が否定できない汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少及び血小板減少が報告されている。これらの臨床症状や転帰を考慮したため。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少及び血小板減少の発現はまれであることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行うため。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】 通常のリスク最小化活動として添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 製造販売後の副作用報告から汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少及び血小板減少のリスク上昇の可能性が考えられることから、添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行うため。</p>
肝機能障害	
重要な特定されたリスクとした理由：	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。

<p>機序は不明であるが、製造販売後の副作用報告として、重篤例を含む因果関係が否定できない肝機能障害が報告されており、これらの臨床症状や転帰を考慮したため。</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 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 使用成績調査及び特定使用成績調査で一定の情報が得られていることにより、<u>通常 医薬品安全性監視活動で監視を行うため。</u></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 リスク最小化活動として添付文書の「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【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及び製造販売後の副作用報告から肝機能障害のリスク上昇の可能性が考えられることから、添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行うため。</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）及び多形紅斑</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験において、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）及び多形紅斑は認められなかったが、製造販売後の自発報告として、重篤例を含む因果関係が否定できない TEN、SJS 及び多形紅斑が報告されている。これらの臨床症状や転帰を考慮したため。</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 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 TEN、SJS 及び多形紅斑の発現はまれであることから、通常 医薬品安全性監視活動により情報収集を行うため。</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】 通常 リスク最小化活動として添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 製造販売後の自発報告から TEN、SJS 及び多形紅斑のリスク上昇の可能性が考えられることから、添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行うため。</p>	

重要な潜在的リスク	
骨折	
	<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〔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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 <u>特定使用成績調査で一定の情報が得られていることにより、通常 of 医薬品安全性監視活動で監視を行うため。</u></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 リスク最小化活動として添付文書の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 骨折リスク上昇の可能性が考えられることから、添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行うため。</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：</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 <u>使用成績調査及び特定使用成績調査で一定の情報が得られていることにより、通常 of 医薬品安全性監視活動で監視を行うため。</u></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 リスク最小化活動として添付文書の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 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、添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行うため。</p>
血清ガストリン値の上昇による神経内分泌腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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。</p>

	<p>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。</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】 <u>特定使用成績調査で一定の情報が得られていることにより、通常 of 医薬品安全性監視活動で監視を行うため。</u></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 リスク最小化活動として、添付文書の「15. その他の注意」の項にがん原性試験成績を、「17. 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。</p> <p>【選択理由】 添付文書に記載し、医療従事者への情報提供を行うため。</p>
<p>肺炎</p>	
	<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、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】 肺炎の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</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>

<p style="text-align: center;">重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	

1.2 有効性に関する検討事項

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： <u>該当なし</u>
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u>

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： 自発報告、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を検討し、実行する。 本剤は、新規作用機序 of 薬剤であることから、予測できない副作用 of 発現には特に留意し、頻回 of 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 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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を検討し、実行する。				
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	販売開始 6ヵ月後	終了	作成済（2015年10月提出）
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	終了	作成済（2020年3月提出）
		調査終了10ヵ月後（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	終了	作成済（2018年3月提出）
		調査終了1年4ヵ月後（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	終了	作成済（2020年3月提出）
		調査終了10ヵ月後（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	終了	作成済（2020年3月提出）
		調査終了10ヵ月後（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	終了	作成済（2022年3月提出）
		調査終了10ヵ月後（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（報告書作成時）	終了	作成済（2020 年 3 月提出）
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）	終了	作成済（2018 年 3 月提出）
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（報告書作成時）	終了	作成済（2020 年 3 月提出）
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（報告書作成時）	終了	作成済（2020 年 3 月提出）
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（報告書作成時）	終了	作成済（2022 年 3 月提出）

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		
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	販売開始 6 ヶ月後	終了