

ボノピオンパックに係る

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

ボノピオンパックに係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ボノピオンパック	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、 メトロニダゾール
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		令和3年9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	8	なし	8
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（剥脱性皮膚炎）	4				
急性腎障害等の重篤な腎障害	5				
汎血球減少、無顆粒球症、顆粒球減少、好中球減少、白血球減少、血小板減少	5				
偽膜性大腸炎、出血性大腸炎	5				
肝機能障害、黄疸	6				
間質性肺炎、好酸球性肺炎	6				
無菌性髄膜炎	6				
末梢神経障害	7				
中枢神経障害	7				
急性膵炎	8				
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		9 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	10
追加の医薬品安全性監視活動	
なし	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	11

↓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	12
追加のリスク最小化活動	
なし	12

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3年9月3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	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	22800AMX00362000
国際誕生日	2016年2月25日		
販売名	ボノピオンパック		
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、メトロニダゾール		
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、 タケキャブ錠 20 mg 2錠、<u>アモキシシリンカプセル 250 mg 「武田テバ」</u> 6カプセル、 フラジール内服錠 250 mg 2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） ・<u>アモキシシリンカプセル 250 mg 「武田テバ」</u>〔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〕 ・フラジール内服錠 250 mg（1錠中にメトロニダゾールとして 250 mg を含有する糖衣錠） 		
用法及び用量	<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</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>〈適応菌種〉 アモキシシリン、メトロニダゾールに感性のヘリコバクター・ピロリ</p> <p>〈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>		
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	<ol style="list-style-type: none">1. 国際誕生日は、ボノピオンパック（以下、本製品）の承認年月日を記載した。2. 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実施した使用成績調査を通じて評価した。
--------	--

変更の履歴

前回提出日

令和2年11月16日

変更内容の概要：

「品目の概要」及び「1.1 安全性検討事項」の項における製剤名の変更（軽微変更）。

変更理由：

アモリンカプセル 250 製剤の販売名が変更されたため。

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：	<p>本製品に含まれるタケキャブ及びアモキシシリン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。</p> <p>ボノプラザンフマル酸塩及びアモキシシリン水和物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>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>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】</p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>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ため。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行うため。</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）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症及び紅皮症（剥脱性皮膚炎）	
重要な特定されたリスクとした理由：	<p>本製品に含まれるタケキャブの重大な副作用の項に、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）及び多形紅斑が記載されている。また、アモキシシリンの重大な副作用の項に、TEN、SJS、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症及び紅皮症（剥脱性皮膚炎）が、フラジールについては TEN 及び SJS が記載されている。</p> <p>タケキャブの国内臨床試験において、TEN、SJS 及び多形紅斑は認められなかったが、タケキャブの製造販売後の自発報告として、重篤症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、TEN、SJS 及び多形紅斑をタケキャブの重要な特定されたリスクとした。なお、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの副作用自発報告として、TEN、SJS、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症及び紅皮症（剥脱性皮膚炎）の重篤症例が報告されている。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>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】</p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>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ため。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行うため。</p>

急性腎障害等の重篤な腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本製品に含まれるアモキシシリンの重大な副作用の項に、急性腎障害等の重篤な腎障害が記載されている。</p> <p>アモキシシリン水和物の副作用自発報告として、急性腎障害等の重篤な腎障害が報告されている。</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 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 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</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ため。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行うため。</p>
汎血球減少、無顆粒球症、顆粒球減少、好中球減少、白血球減少、血小板減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本製品に含まれるタケキャブの重大な副作用の項に、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少及び血小板減少が記載されている。また、本製品に含まれるアモキシシリンの重大な副作用の項に顆粒球減少及び血小板減少が、フラジールについては白血球減少及び好中球減少が記載されている。</p> <p>タケキャブの製造販売後の副作用報告として、重篤症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ため、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少及び血小板減少をタケキャブの重要な特定されたリスクとした。なお、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾール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 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 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</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ため。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行うため。</p>
偽膜性大腸炎、出血性大腸炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本製品に含まれるアモキシシ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、フラジールについては出血性大腸炎が記載されている。</p> <p>アモキシシリン水和物及びメトロニダゾール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>なお、タケキャブ錠では、クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染が「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：</p> <p>【内容】 通常の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 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ため。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行うため。</p>
肝機能障害、黄疸	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本製品に含まれるタケキャブの重大な副作用の項に肝機能障害が、<u>アモキシシリン</u>の重大な副作用の項に肝機能障害及び黄疸が、また、フラジールについては肝機能障害が記載されている。ボノプラザンフマル酸塩、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾール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 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ため。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行うため。</p>
間質性肺炎、好酸球性肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本製品に含まれる<u>アモキシシリン</u>の重大な副作用の項に、間質性肺炎及び好酸球性肺炎が記載されている。</p> <p>アモキシシリン水和物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 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ため。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行うため。</p>
無菌性髄膜炎	

	<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キシシリン及びフラジール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おり、メトロニダゾールの副作用自発報告として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 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常 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 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ため。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行うため。</p>
末梢神経障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるフラジールの重大な副作用の項に、末梢神経障害が記載されている。 メトロニダゾールの副作用自発報告として、末梢神経障害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 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常 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 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ため。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行うため。</p>
中枢神経障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本製品に含まれるフラジールの重大な副作用の項に、中枢神経障害が記載されている。 メトロニダゾールの副作用自発報告として、中枢神経障害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 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常 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ため。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行うため。</p>
<p>急性膵炎</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本製品に含まれるフラジールの重大な副作用の項に、急性膵炎が記載されている。 メトロニダゾールの海外副作用症例及び副作用自発報告として、急性膵炎又は膵炎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ため。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起も併せて行うため。</p>

<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>肺炎</p>	
<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錠では、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。 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>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

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3剤除菌療法の有効性を検討する。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 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： 添付文書及び患者向医薬品ガイド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
使用成績調査	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（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	500例／500例	調査終了1年4ヵ月後（最終報告書作成時）	終了	作成済（2018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
添付文書及び患者向医薬品ガイド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