전문의약품

정맥주사용

킨텔레스®주
300 mg 베돌리주맙

[원료약품 및 분량] 1 바이알 중

주성분 : 베돌리주맙(별규)	300 mg
• 안정제 : L-아르기닌염산염(EP)	131.65 mg
• 안정제 : 백당(EP)	500 mg
• 안정제 : 폴리소르베이트80(EP)	3 mg
• 첨가제 : L-히스티딘, L-히스티딘염산염	

[성 상]
백색 내지 회백색의 동결건조 덩어리(케이크) 또는 가루가 무색투명한 바이알에 들어있는 녹여 쓰는 주사제로, 용해 후에는 투명 내지 갈색을 띠는 노란색의 액체이다.

[효능 · 효과]
1) 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료
2) 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료

[용법 · 용량]
1) 궤양성 대장염
이 약 300 mg을 제0주, 제2주, 제6주, 이후 매 8주마다 정맥 주입한다.
이 약 투여 후 14주가 되는 시점에 치료적 유익성을 보이지 않을 경우 투여를 지속하는 것을 신중히 재고해야 한다.
반응성이 감소된 환자들에게서 투여 빈도를 매 4주로 증가시켰을 때 유익성이 나타날 수 있다.
2) 크론병
이 약 300 mg을 제0주, 제2주, 제6주, 이후 매 8주마다 정맥 주입한다.
이 약 투여 후 14주가 되는 시점에 치료적 유익성을 보이지 않을 경우 투여를 지속하는 것을 신중히 재고해야 한다.
반응성이 감소된 환자들에게서 투여 빈도를 매 4주로 증가시켰을 때 유익성이 나타날 수 있다.

궤양성대장염이나 크론병에서 이 약에 반응을 보인 환자들에게는 치료 기준에 따라 코르티코스테로이드제를 투여하는 것을 줄이거나 중단할 수 있다.

[사용상의 주의사항]
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 :
1) 이 약 또는 이 약 구성 성분에 과민한 자(예 : 호흡곤란, 기관지경련, 두드러기, 발적 및 심장 박동수 증가)
2) 결핵, 패혈증, 거대세포바이러스, 리스테리아증 및 진행성 다병소성 백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)과 같은 기회감염과 같이 심각한 활성의 감염 상태에 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것:
이 약은 아나필락시스를 포함하는 과민반응에 대처하기 위해 의료전문가가 투여해야 한다. 이 약을 투여할 때 적절한 모니터링 및 의료적인 처치를 바로 사용할 수 있도록 준비되어야한다. 주입하는 동안 주입이 완료될 때까지 환자를 주의 깊게 관찰한다.

3. 약물이상반응
궤양성 대장염(GEMINI Ⅰ) 또는 크론병(GEMINI Ⅱ 및 Ⅲ)을 앓고 있는 환자를 대상으로 하는 3건의 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 두 건의 52주 임상시험(GEMINI Ⅰ 및 GEMINI Ⅱ)에서 1,434명의 환자는 이 약 300 mg을 제0, 2주에, 그 이후 52주까지 매 8주 또는 매 4주마다 투여받았으며, 297명의 환자들은 52주까지 위약을 투여 받았다. 이 약을 투여 받은 환자 중 84%가 이상사례를 보고하였으며 위약을 투여 받은 환자 중 78%가 이상사례를 보고하였다. 52주에 걸쳐서 이 약을 투여 받은 환자 중 19%가 중대한 이상사례를 경험하였으며 위약을 투여 받은 환자는 13%가 중대한 이상사례를 경험하였다. 매 4주 간격으로 이 약을 투여 받은 군과 매 8주 간격 투여 받은 군을 비교했을 때 유사한 이상사례 발생률을 보였다.
이상사례로 인해 투약을 중지한 시험대상자의 비율은 이 약 투여 환자는 9%였으며 위약 투여 환자는 10%였다. 궤양성 대장염 및 크론병에 대한 52주 시험 2건을 통합하였을 때 5% 이상 발생한 이상사례는 구역, 비인두염, 상기도감염, 관절통, 발열, 피로감, 두통 및 기침이었다.
주입관련반응은 이 약을 투여 받은 환자의 4%에서 보고되었다.
크론병 환자에 대한 10주 위약 대조 유도 임상시험에서 보고된 이상사례의 종류는 52주 임상시험과 유사하였으나 낮은 빈도로 나타났다.
279명의 환자가 0주 및 2주되는 시점에는 이 약을 투여하고 이후 52주까지 위약을 투여하였다. 이들 환자 중 84%가 이상사례를 경험하였으며 15%가 중대한 이상사례를 경험하였다. 이전에 진행된 2상 및 3상 임상시험에 등록한 환자 1,822명은 진행 중인 공개임상시험에 등록할 수 있었으며 매 4주 간격으로 이 약 300 mg 투여받았다.

다음은 기관계(System Organ Class) 및 빈도에 따른 분류에 따라 임상시험을 기반으로 이상사례를 나열하였다.
• 매우 흔하게 : 1/10
• 흔하게 : ≥1/1000에서 <1/10
• 흔하지 않게 : ≥1/1,000에서 <1/100

각 그룹에서 이상사례는 중증도가 줄어드는 순서로 나열되었다.

기관계	빈도	이상사례
감염 및 기생충감염	매우 흔하게	비인두염,
	흔하게	기관지염, 위장염, 상기도감염, 인플루엔자, 부비강염, 인후염,
	흔하지 않게	상기도감염, 외음부질 칸디다증, 구내칸디다증
신경계	매우 흔하게	두통
	흔하게	감각이상
순환계	흔하게	고혈압
호흡계, 가슴 및 종격계 이상	흔하게	구강인두의 통증, 비충혈, 기침
소화기계 이상	흔하게	항문농양, 치열, 구역, 소화불량, 변비, 복부팽창, 복부팽만, 치질
피부 및 피하조직의 이상	흔하게	발진, 가려움증, 습진, 홍반, 도한, 여드름
	흔하지 않게	모낭염
근골격계 및 결합조직의 이상	매우 흔하게	관절통
	흔하게	근경련, 요통, 근력 약화, 피로
일반적 이상 및 투여부위	흔하게	발열
	흔하지 않게	주입부위반응(주입부위 통증 및 주입부위 자극 포함), 주입 관련 반응, 오한, 냉감

1) 주입관련반응
궤양성 대장염과 크론병 환자에 대한 52주 대조 임상시험들에서 이 약을 투여한 환자의 4%, 위약을 투여한 환자의 3%가 연구지가 주입관련반응(INFR)이라고 정의한 이상사례를 경험했다. 1%를 초과하여 발생한 주입관련반응 사례들은 없었다. 주입관련반응의 대부분은 경증 또는 중등도였고 투여를 중단한 사례는 1% 미만이었다. 관찰된 주입관련 반응은 일반적으로 주입 후 치료를 하지 않거나 최소한의 치료로 해결되었다. 대부분의 주입관련 반응은 처음 2시간 이내에 발생하였다. 주입관련반응이 발생한 환자들은 위약 투여군에 비해 이 약을 투여한 군에서 처음 2시간 이내에 더 많이 발생하였다. 대부분의 주입관련 반응은 심각하지 않았으며 주입하는 동안 또는 주입 완료 후 1시간 이내에 발생하였다.
2) 감염
궤양성 대장염과 크론병에 대한 52주 대조 임상시험 2건에서 이 약을 투여 받은 환자에서의 감염률은 0.85/환자-년(patient-year)이었으며 위약을 투여 받은 환자에서의 감염률은 0.7/환자-년이었다. 감염은 주로 비인두염, 상기도감염, 부비강염 및 요도감염이었다. 대부분의 환자들은 감염 증상이 사라진 후에 이 약을 계속 투여 받았다.
궤양성 대장염과 크론병에 대한 52주 대조임상시험 2건에서 심각한 감염의 발생률은 이 약을 투여 받은 환자에서 0.07/환자-년이었으며 위약을 투여 받은 환자에서 0.06/환자-년이었다. 전 기간에 걸쳐서 심각한 감염의 발생률은 유의하게 증가하지 않았다. 대조 및 공개라벨 임상시험들에서 이 약을 성인에게 투여하였을 때 결핵, 패혈증(일부는 치명적), 살모넬라 패혈증, 리스테리아 수막염 및 거대세포바이러스 대장염을 포함한 심각한 감염이 보고되었다.
3) 면역원성
궤양성 대장염과 크론병에 대한 52주 대조 임상시험 2건에서 이 약 투여군은 4%의 면역원성 발생률을 보였다(이 약을 지속적으로 투여 받은 1,434명의 시험대상자 중 56명에서 투여 기간 동안 항-베돌리주맙 항체 양성 반응을 보였다). 56명의 시험대상자 중 9명은 지속적인 양성 반응을 보였고(방문 시 2회 이상의 항-베돌리주맙 항체 양성) 33명에게서 항-베돌리주맙 중화항체가 발생하였다.
52주 대조 임상시험에서 이 약을 마지막으로 투여한 후 16주째 되는 시점(마지막 투여 이후 5번의 반감기)가 지난 시점에 시험대상자에서 검출되는 항-베돌리주맙 항체의 빈도는 대략 10% 이었다.
궤양성 대장염과 크론병에 대한 52주 대조 임상시험 2건에서 연구자에 의해 주입관련 반응으로 평가된 이상사례를 가진 시험대상자의 5%(61명 중 3명)은 지속적인 항-베돌리주맙 항체 양성을 보였다.
전반적으로 임상적 반응 또는 이상사례에 대한 항-베돌리주맙 항체의 발생의 분명한 연관성은 없었다. 그러나 명확한 평가를 하기에는 항-베돌리주맙 항체를 가지고 있는 시험대상자 수는 매우 제한적이었다.
4) 악성종양
전반적으로, 현재까지의 임상프로그램으로부터의 결과에서는 이 약을 투여함으로써 악성종양의 위험이 증가한다고 시사하지는 않는다. 그러나 악성종양의 수는 적고 장기간 노출에 대한 정보는 제한적이다. 장기투여 안전성에 대한 평가는 현재 진행 중이다.

4. 일반적 주의
1) 주입관련반응(Infusion Related Reaction, IRR)
임상시험동안 대부분 경미하거나 중등도의 주입관련반응 및 과민반응이 보고되었다. 만약 중증의 주입관련반응, 아나필락시스반응 또는 기타의 중증의 반응이 발현되면 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 처치(예 : 에피네프린 및 항히스타민제 투여)를 해야 한다. 만약 경미하거나 중등도의 주입관련반응이 발현되면, 주입속도를 낮추거나 또는 중단시키고 적절한 처치(예 : 에피네프린 및 항히스타민제)를 할 수 있다. 일단 경미하거나 중등도의 주입관련반응 등이 가라앉으면 주입을 계속한다. 이러한 위험을 줄이기 위해 의사는 이 약 투여 시 경미하거나 중등도의 약물주입반응을 보인 적이 있는 환자들에게서는 이약 주입하기 전에 전처치(예 : 항히스타민제, 히드로코르티손제 및/또는 파라세타몰)를 고려해야 한다.
2) 감염
이 약은 확인된 전신면역억제 효과가 없는 소화관-선택적인 인테그린 저해제이다.
소화관은 방어 장벽이기 때문에 의사는 잠재적으로 증가된 기회감염 또는 감염의 위험을 인지하고 있어야 한다. 활성, 중증의 감염 질환자(예 : 결핵, 패혈증, 거대세포바이러스, 리스테리아증, 기회감염)는 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 시작해서는 안 된다. 조절되고 있는 만성의 중증 감염이나 중증의 감염이 재발된 이력이 있는 환자들에게 이 약을 사용하고자 할 때는 주의가 필요하다.
이 약을 투여하기 전, 투여하는 동안, 투여 이후 전반에 걸쳐서 감염에 대해 환자들을 주의 깊게 모니터링 해야 한다.
이 약 투여를 시작하기 전에 결핵에 대한 스크리닝을 고려해야 한다.
일부 인테그린 저해제와 일부 전신면역억제제의 경우 JCV에 의해 드물게 야기되는 치명적 기회감염인 PML과 관련이 있었다. 이 약은 소화관 귀소 림프구(gut-homing lymphocyte)에 발현되는 α4β7 인테그린에 결합함으로써 소화관에 면역억제효과를 발휘한다. 건강한 성인에서의 전신면역억제효과가 없다고 알려져 있지만, 염증성 장질환이 있는 환자들의 전신면역계기능에 대한 영향은 확인된 바 없다.
이 약의 임상시험에서 PML의 발병이 보고된 사례는 없다. 그러나 의료 전문가들은 이 약을 환자에게 투여할 때 신경학적 증상 및 징후의 악화나 새로운 증상발생을 모니터링 해야 하고, 이러한 증상이나 징후가 발생했을 경우에는 신경과 진단을 고려한다. 만약 PML이 의심된다면 이 약의 투약을 반드시 중지해야 하며 PML로 확인되었다면 이 약의 투약을 영구적으로 중단해야 한다.
PML과 연관된 일반적인 징후와 증상은 다양하고, 수일에서 수주 이내에 진행되며 신체 일부의 진행성 약화, 팔 동작의 서투름(clumsiness), 시력의 이상, 사고, 기억 및 혼란을 일으키고 성격변화를 야기하는 성향의 변화가 나타난다. 질환이 계속되면 수주 또는 수개월 사이에 보통 사망에 이르거나 심각한 장애를 일으키게 된다.
3) 악성종양
궤양성 대장염이나 크론병 환자들에게서는 악성종양의 위험이 증가되어 있다.
면역조절제는 악성종양의 위험을 증가시킬 수 있다
4) 생물의약품의 이전 투여 경험 및 병용 투여
이전에 나탈리주맙이나 리툭시맙을 투여한 적이 있는 환자들을 대상으로 한 임상시험 자료는 없다. 이들 환자들에게 이 약을 사용을 고려할 때는 주의해야 한다.
나탈리주맙을 투여 받은 적이 있는 환자들은 이 약의 투여를 시작하기 전 최소 12주의 간격을 두어야 한다. 다른 생물학적 면역억제제와 이 약을 동시 투여한 임상시험은 실시되지 않았다. 따라서 이들 환자들에게 이 약을 사용하는 것은 권장하지 않는다.
5) 백신 접종
이 약 투여를 시작하기 전에 모든 환자들은 권장되는 모든 백신접종을 실시해야 한다.
이 약을 투여 중인 환자들은 비(非)생백신 (예 : 아단위 백신 또는 불활화백신)을 투여할 수 있으며 위험 대비 이익이 상회할 때만 생백신을 투여할 수 있다.
건강한 성인을 대상으로 하는 위약 대조 임상시험에서 이 약 750 mg을 단회 투여한 경우, 재조합 B형 간염 표면항원을 3회 근육 주사한 시험대상자의 B형 간염 바이러스에 대한 방어면역률을 낮추지 않았다. 이 약에 노출된 시험대상자들은 경구용 콜레라 사백신을 투여 받은 후 낮은 혈청 전환률을 보였다. 다른 주사용, 경구용 및 비강용 백신에 대한 영향은 알려진 바 없다.

5. 상호작용
1) 이 약을 다른 의약품과 병용투여 시 그 의약품에 미치는 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
2) 이 약은 궤양성 대장염 및 크론병 환자에서 코르티코스테로이드제, 면역조절제(아지티오프린, 6-메르캅토푸린, 메토트렉세이트) 및 아미노살리실산계 약물과 병용투여하였다. 집단 약동학 분석 결과 이들 약제와의 병용 투여는 이 약의 약동학에 임상적으로 의미있는 영향을 주지는 않았다.
3) 생백신, 특히 경구용 생백신과 이 약을 함께 사용할 때 주의해서 투여해야 한다.

6. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 가임여성은 적절한 피임법을 사용할 것과 이 약 마지막 투여 후 18주 이상 피임법을 사용하는 것이 강력히 권장된다.
2) 임부를 대상으로 실시된 임상시험은 없다. 토끼와 원숭이에 사람 권장용량의 20배 이상을 투여한 생식발생독성 시험에서 태자에 대한 위해성은 관찰되지 않았다.
동물을 이용한 생식발생독성시험이 항상 사람에 대한 반응을 예측하지는 않으므로 태아에 대한 위험보다 임부에게 대한 이익이 상회하다고 판단되는 경우에만 임부에게 사용해야 한다.
3) 이 약이 유즙으로 분비되는지 또는 모유 후 전신적으로 흡수되는지에 대해서 알려진 바 없다. 동물시험의 약동학 및 독성학 결과 이 약이 유즙에서 검출되었다.
모체의 항체들(IgG)이 유즙으로 분비되기 때문에 수유 시의 이득과 모체 치료 시의 이득을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할 것을 결정할 것이 권고된다.
4) 사람의 수태능에 대한 이 약의 영향에 대한 자료는 없다. 이 약이 남성 및 여성의 수태에 미치는 영향에 대해서는 동물시험에서 정식으로 평가되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여
0~17세의 소아를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성에 대해서는 연구된 바 없다.

8. 고령자에 대한 투여
고령자에 대해 투여 용량을 조절할 필요는 없다. 집단 약동학 분석 시 연령에 따른 영향은 없었다.

9. 신장 또는 간 손상 환자에 투여
이 약은 신장 또는 간 손상 환자에 대해 연구된 바 없다. 권장되는 투여 용량은 없다.

10. 운전 및 기계 조작에 대한 영향
이 약 투여 시 일부 환자들에게서 어지러움이 보고되었기 때문에 운전이나 기계 조작에 경미한 영향을 미칠 수 있다.

11. 과량투여
임상시험에서 10 mg/kg(권장 투여량의 약 2.5배)까지 투여되었다. 용량 제한 독성은 임상시험에서 보이지 않았다.

12. 적용상의 주의
1) 이 약은 반드시 정맥주입(IV infusion)으로만 사용해야 한다.
2) 이 약을 정맥주입하기 전에 용해한 후 희석하는 과정이 필요하다. 이 약은 주사용수로 용해한 후 250 mL의 생리식염주사액으로 희석해야 한다.
3) 이 약은 정맥주입으로 30분에 걸쳐서 투여되어야 한다. 이 약의 투여가 끝난 후 주사용 0.9% 염화나트륨 용액 30 mL로 씻는다(flush).
4) 이 약을 일시적 정맥주사(IV push 또는 IV bolus)로 투여하지 않는다.
5) 이 약을 투여하는 동안 주입이 완료되기 전까지 환자를 주의 깊게 관찰하여야 한다.
6) 용해 및 희석방법
이 약은 희석할 때 실온(20~25℃)상태에 둔다.
① 이 약은 정맥주입용이기 때문에 무균기법을 사용하여 준비한다. 바이알에서 플립-오프(flip-off) 마개를 제거한 후 알콜솜으로 덮아준다. 21~25 게이지의 바늘을 사용하여 4.8 mL의 주사용수로 이 약을 용해시킨다.
② 주사기 바늘을 고무마개의 중앙에 찌른 후, 바이알의 기벽에 대고 거품이 생기지 않게 주의하면서 주사용수를 넣어준다.
③ 부드럽게 바이알을 약 15초간 흔들어준다. 너무 세게 흔들거나 바이알을 뒤집지 않는다.
④ 바이알을 최대 20분까지 그대로 두고 거품이 사라질 때까지 기다린다. 기다리는 동안 바이알을 살짝 돌리거나 관찰 할 수 있다. 20분 이내에 완전히 용해되지 않으면 10분 동안 더 관찰할 수 있다. 이 약이 30분 이내에 녹지 않을 경우 사용해서는 안 된다.
⑤ 용해된 액을 관찰하여 눈에 보이는 입자나 변색이 있는지 관찰한다. 용해된 액은 맑거나 유백광이어야 하며, 무색내지 옅은 황색이어야 한다. 이물이 관찰되거나 색상 등에 이상이 있을 경우 사용해서는 안 된다.
⑥ 용해된 액을 바이알에서 취하기 전에 부드럽게 바이알을 3번 뒤집어준다.
⑦ 용해된 액 5 mL(베돌리주맙으로 300 mg)을 21~25 게이지의 주사바늘을 이용하여 취한다.
⑧ 용해된 액 5 mL(베돌리주맙으로 300 mg)을 생리식염주사액 250 mL과 혼합한 후, 부드럽게 흔들어준다(베돌리주맙을 넣어 주기 전에 생리식염주사액 5 mL을 수액백으로부터 취할 필요는 없다). 주입용액이나 정맥주입세트를 준비하기 위해 기타 다른 의약품과 섞어서 사용하지 않는다. 이 약은 정맥으로만 30분에 걸쳐서 투약한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
3) 배합적합성에 대한 연구는 진행된 바 없으므로 이 약을 다른 의약품과 혼합하여 사용하지 않도록 한다.
4) 이 약은 냉장 보관한다(2~8℃). 이 약은 직사광선으로부터 피하기 위해 바이알을 외부 포장에 넣은 상태로 보관한다.
5) 이 약은 보존제를 포함하고 있지 않다. 따라서 일단 용해한 후에는 가능한 빨리 사용할 수 있도록 한다.
6) 이 약을 용해한 액 및 희석액에 대한 사용 중 안정성은 20~25℃에서 12시간동안, 2~8℃에서 24시간동안 확인이 되었으나 미생물적 관점에서 바로 사용해야 한다. 이 약을 용해한 액 및 희석액은 얼리지 않는다. 만약 바로 사용할 수 없을 경우에는 사용 전까지의 보관시간 및 조건에 대한 책임은 사용자에 있으며 총 24시간을 초과해서는 안 된다. 이 24시간은 20~25℃에서의 12시간까지의 보관을 포함할 수 있으나 이후 추가적인 보관은 2~8℃에서 실시되어야 한다.
7) 사용하지 않고 남은 액은 보관하지 않으며 재사용하지 않는다.
8) 바이알은 일회용이다. 사용하고 남은 약액은 지역별 지침에 따라 폐기하여야 한다.

[포장단위] 1 포장단위(carton) 당, 1 바이알

[저장방법] 밀봉용기, 차광하여 냉장 (2~8℃) 보관

[기타]
※ 의약품을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고 의약품과 함께 보관하십시오.
※ 사용(유효)기간이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 바꾸어 드립니다.
※ 본 설명서의 개정일 이후의 최신허가사항은 식품의약품안전처 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr) 또는 한국다케다제약 홈페이지(http://www.takeda.co.kr)의 제품정보를 참조하시기 바랍니다.
※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 알리거나 한국 다케다제약(02-3484-0800)으로 연락 바랍니다.

[제조의뢰자]
Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, 덴마크

[제조자] 일부공정위탁제조
Abbvie Bioresearch center
100 Research Drive Worcester, MA 01605-4314, 미국(원료의약품 제조소)

[제조자] 일부공정위탁제조
Hospira Inc.
1776 North Centennial Drive, McPherson, Kansas 67460, 미국(완제의약품 충전)

[제조자] 일부공정위탁제조
Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25, 4020 Linz, 오스트리아 (완제의약품 라벨링 및 2차 포장)

[수입자] 한국다케다제약주식회사
서울특별시 강남구 테헤란로98길 8, 12층 전화) 02-3484-0800

첨부문서 개정년월일 : 2016년 4월30일

Takeda