

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

選択的 C5a 受容体拮抗薬
アバコパンカプセル

タブネオス[®]カプセル 10mg
TAVNEOS[®] Capsules 10mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。
規格・含量	1 カプセル中 アバコパン 10mg
一般名	和名：アバコパン (JAN) 洋名：Avacopan (JAN)、avacopan (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年9月27日 薬価基準収載年月日：2022年5月25日 販売開始年月日：2022年6月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 タブネオス専用ダイヤル：0120-075-168 受付時間：土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ https://med.kissei.co.jp/

本 IF は 2023 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日

病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	35
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	35
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	35
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	36
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	37
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	37
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	37
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	37
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	39
5. 化学名(命名法)又は本質	3	8. 副作用	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	46
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	46
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	46
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	47
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	47
1. 剤形	6	2. 毒性試験	47
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	50
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	50
4. 力価	6	2. 有効期間	50
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	50
6. 製剤の各種条件下における安定性 ⁴⁾	7	4. 取扱い上の注意	50
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	50
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	6. 同一成分・同効薬	50
9. 溶出性	8	7. 国際誕生年月日	50
10. 容器・包装	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	50
11. 別途提供される資材類	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	50
12. その他	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
V. 治療に関する項目	9	11. 再審査期間	51
1. 効能又は効果	9	12. 投薬期間制限に関する情報	51
2. 効能又は効果に関連する注意	9	13. 各種コード	51
3. 用法及び用量	9	14. 保険給付上の注意	51
4. 用法及び用量に関連する注意	10	XI. 文献	52
5. 臨床成績	10	1. 引用文献	52
VI. 薬効薬理に関する項目	28	2. その他の参考文献	53
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28	XII. 参考資料	54
2. 薬理作用	28	1. 主な外国での発売状況	54
VII. 薬物動態に関する項目	31	2. 海外における臨床支援情報	56
1. 血中濃度の推移	31	XIII. 備考	58
2. 薬物速度論的パラメータ	33	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	58
3. 母集団(ポピュレーション)解析	33	2. その他の関連資料	58
4. 吸収	33		
5. 分布	33		
6. 代謝	34		
7. 排泄	35		

略語表

略語	略語内容
AAV	ANCA 関連血管炎
ANCA	抗好中球細胞質抗体 (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody)
AUC _{0-24hr}	0-24 時間の濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	0 から最終濃度観測時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳がん耐性蛋白質 (Breast cancer resistance protein)
BVAS	バーミングガム血管炎活動性スコア (Birmingham vasculitis activity score)
CL/F	経口クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CMV	サイトメガロウイルス
EBV	Epstein-Barr ウイルス
eGFR	推算糸球体濾過量 (Estimated glomerular filtration rate)
EQ-5D-5L	Euro quality of life-5Dimension-5Levels
GPA	多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with polyangiitis)
GTI-AIS	Glucocorticoid Toxicity Index-Aggregate Improvement Score
GTI-CWS	Glucocorticoid Toxicity Index-Cumulative Worsening Score
HBV	B 型肝炎ウイルス
hC5aR	ヒト補体成分 5a 受容体
hC5aR KI	ヒト C5aR ノックイン
ITT	Intent-to-treat
KLH	キーホールリンペットヘモシアニン
LC-MS/MS	液体クロマトグラフトンデム質量分析法
LE	Long Evans
MATE1	多剤及び毒素排出トランスポーター1 (Multidrug and toxin extrusion 1)
MATE2-K	多剤及び毒素排出トランスポーター2-K (Multidrug and toxin extrusion 2-K)
MCP-1	単球走化性蛋白-1 (Monocyte chemoattractant protein-1)
MDR1/P-gp	P-糖蛋白質
MRRM	反復測定混合効果モデル
MPA	顕微鏡的多発血管炎
MPO	ミエロペルオキシダーゼ
OAT1	有機アニオントランスポーター1 (Organic anion transporter 1)
OAT3	有機アニオントランスポーター3 (Organic anion transporter 3)
OATP1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 (Organic anion transporting polypeptides 1B1)
OATP1B3	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3 (Organic anion transporting polypeptides 1B3)
OCT2	有機カチオントランスポーター2 (Organic cation transporter 2)
PR3	プロテインナーゼ 3
QOL	生活の質 (Quality of life)
RLV	腎限局型血管炎
SD	Sprague-Dawley
SF-36	Short Form 36
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間

略語	略語内容
UACR	尿中アルブミン：クレアチニン比 (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio)
VAS	視覚的アナログ尺度 (Visual analogue scale)
V _c /F	中心コンパートメントにおける分布容積
VDI	Vasculitis damage index
V _z /F	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タブネオス（一般名：アバコパン）は、米国 ChemoCentryx, Inc. によって創製され、キッセイ薬品工業株式会社が日本で開発した経口投与可能な選択的 C5a 受容体 (C5aR) 拮抗薬である。補体活性化の最終段階で産生される補体成分であるアナフィラトキシン C5a は C5a 受容体を活性化し、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の病態進行に深く関わると考えられている。

ANCA 関連血管炎は小型血管炎に分類される壊死性血管炎であり、主な病型に顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 及び多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) がある。ANCA 関連血管炎はミエロペルオキシダーゼ (MPO) やプロテイナーゼ 3 (PR3) などを対応抗原とする ANCA の出現を特徴とし、臨床的には、皮膚、腎、肺など様々な臓器に、多様な重症度の病変を呈する。

ANCA 関連血管炎の病態の 1 つである GPA 患者は、未治療のままでは発症から 2 年以内に 93% が死亡するとされている。また、GPA 患者より MPA 患者の生存率は低いことが示されている¹⁾。現在の ANCA 関連血管炎の標準治療として、海外ではシクロホスファミド+グルココルチコイド又はリツキシマブ+グルココルチコイドが用いられている。本邦ではシクロホスファミド+グルココルチコイドが初期治療として推奨されているものの、リツキシマブの使用が適切と判断される症例においては、ANCA 関連血管炎の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、リツキシマブ+グルココルチコイドを用いてもよいとされており、ANCA 関連血管炎の標準治療に国内外で大きな差はない。

これらの標準治療が導入されて以降、ANCA 関連血管炎患者の死亡率は改善してはいるものの依然高いままであり、診断後 1 年以内に約 11% が死亡する^{2), 3)}。

ANCA 関連血管炎の治療においては、疾患活動性の長期抑制、再燃率の低下、腎機能の改善、健康関連 QOL の改善、並びにグルココルチコイド等による治療関連副作用の最小化が大きな課題であり、アンメットメディカルニーズを満たす新しい安全な治療法が求められている。

アバコパンは 2011 年 9 月から海外で MPA 及び GPA に対する臨床試験が開始され、第 III 相試験は国際共同治験として 2017 年から開始された。本邦では 2017 年 6 月に、キッセイ薬品工業株式会社が、米国を除く全世界の商業権を保有するスイスの Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 社より、日本国内におけるアバコパンの開発権及び販売権を取得した。その後、国内第 I 相試験を実施し、日本人及び白人健康成人男性におけるアバコパンの薬物動態及び安全性に大きな違いがないことが確認されたため、国際共同第 III 相試験に日本人患者 21 例を組み入れた。その結果、ANCA 関連血管炎に対するアバコパンの有効性及び安全性が確認されたことから、2021 年 2 月に製造販売承認申請を行い、2021 年 9 月に「顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

なお、本剤は 2019 年 3 月に希少疾病用医薬品（指定番号：(31 薬) 第 430 号) の指定を受けている。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 補体活性化の最終段階で産生される C5aR を選択的に阻害する経口薬である。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 2) 国際共同第 III 相試験 (ADVOCATE 試験)^{※1}において、アバコパンのプレドニゾン^{注)}群に対する 26 週時の寛解^{※2}割合における非劣性 (p<0.0001) 及び日本の承認時での主要評価項目である 52 週時の寛解維持^{※3}割合における優越性 (p=0.0066) が検証された。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 3) 主要な消失経路は第一相反応による酸化代謝とそれに続く代謝物の胆汁排泄（糞中：約 77%、尿中：約 10%）である。（「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照）
- 4) 重大な副作用として肝機能障害、重篤な感染症が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

注) 国内未承認

※1：活動性の MPA 及び GPA 患者 331 例（日本人 21 例含む）を対象に、アバコパンとプレドニゾンを比較した 52 週間の無作為化二重盲検実薬対照の臨床試験

※2：26 週時にバーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS) =0 を達成し、26 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のため

にグルココルチコイドを使用していない場合と定義

※3：26週時に寛解を達成し、52週時まで再燃がない場合（52週時にBVAS=0であり、52週時の前4週間以内にANCA関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していないこと）と定義

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成 されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症」を予定効能・効果として2019年3月4日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(31薬)第430号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I.6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
肝機能障害 重篤な感染症	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査 特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タブネオスカプセル 10mg

(2) 洋名

TAVNEOS Capsules 10mg

(3) 名称の由来

Target ANCA Vasculitis と” NEOS”（ギリシャ語で新しいを意味する言葉）からタブネオス（TAVNEOS）とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アバコパン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Avacopan（JAN）

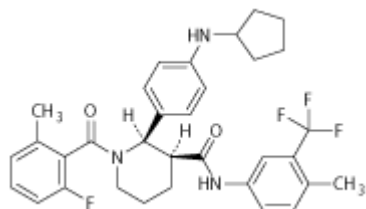
avacopan（INN）

(3) ステム

補体受容体拮抗薬/補体阻害薬：-copan

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₃H₃₅F₄N₃O₂

分子量：581.64

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：(2*R*, 3*S*)-2-[4-(Cyclopentylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)-*N*'-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：CCX168

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の固体である。

(2) 溶解性

水にほとんど溶けない。

溶媒	溶解度 (mg/mL)
アセトニトリル	26.83
メチル t-ブチル エーテル	6.97
エタノール	21.59
メタノール	28.43
トルエン	49.21

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：214～217℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.7

(6) 分配係数

log P_{ow} : ≥4.91 (pH6、7)、log P_{ow} ≥4.90 (pH9)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +133.88° (C=10、CHCl₃)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 ^{※1}	25	60	遮光	24 ヶ月 (継続中)	低密度ポリエチレン袋＋ 高密度ポリエチレン容器	変化なし
加速試験 ^{※1}	40	75	遮光	6 ヶ月	低密度ポリエチレン袋＋ 高密度ポリエチレン容器	変化なし
光 ^{※2}	25	60	白色蛍光 ランプ及び 近紫外蛍光 ランプ	総照度 120 万 lx・hr 以上 ^{※3}	開放	変化なし
					遮光	変化なし

※1：測定項目：性状、含量、類縁物質、光学純度、水分

※2：測定項目：性状、確認試験、含量、類縁物質

※3：総近紫外放射エネルギー：200W・h/m²以上

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

定量法：

液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

色調	頭部：不透明な橙色／胴部：不透明な黄色	
外形		
大きさ	長径	約 22mm
	短径	約 8mm
質量	約 601mg	

(3) 識別コード

表示部位：カプセル、PTP シート

表示内容：CCX168

(4) 製剤の物性

内容物の性状：不透明な白色～淡黄色のろう状の固体

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

有効成分	1 カプセル中アバコパン 10mg
添加剤	内容物：マクロゴール 4000NF、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 カプセル本体：黒酸化鉄、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ゼラチン、ポリソルベート 80

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

1) タブネオスカプセル 10 mg の各種条件下における安定性⁴⁾

試験名	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25	60	遮光	36 ヶ月	PTP シート + アルミ袋包装品 ^{※1}	変化なし
加速試験	40	75	遮光	6 ヶ月	PTP シート + アルミ袋包装品 ^{※1}	変化なし
光	25	60	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	総照度 120 万 lx・hr 以上 ^{※2}	開放	製剤：類縁物質の増加（規格外 ^{※3} ） カプセル内容物：含量の低下（規格外）、類縁物質の増加（規格外）
					遮光	いずれも変化なし

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、含量、溶出性、水分

※1：PTP シートのアルミ袋包装品を紙箱に入れた形態

※2：総近紫外放射エネルギー：200W・h/m²以上

※3：本剤は光により類縁物質が増加するため、アルミ袋包装（遮光）を施している。医療機関での取り扱い状況を鑑みて D65 ランプによる光安定性試験を別途実施（「2」参照）。

2) タブネオスカプセル 10 mg の無包装及びアルミ袋包装開封後の安定性⁵⁾

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）（日本病院薬剤師会）（平成 11 年 8 月 20 日付）」の評価方法に準じた安定性情報を以下に示す。

条件	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光	保存期間	保存形態	結果
湿度	25	75	遮光	3 ヶ月	開放	変化なし
	30	75	遮光	6 ヶ月	PTP シート ^{※1}	変化なし
光	25	成り行き	D65 ランプ	総照度 124 万 lx・hr ^{※2}	開放	類縁物質の増加（規格内） その他変化なし
					PTP シート ^{※1}	類縁物質の増加（規格内） その他変化なし

測定項目：性状（外観）、含量、溶出性、類縁物質

※1：アルミ袋包装を開封した状態であり、PTP シートは橙色に着色されている。

※2：総近紫外放射エネルギー：200W・h/m²以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

30 分間の溶出率は 80%以上であった（日局 溶出試験 パドル法）。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

60 カプセル [6 カプセル (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレンフィルム（橙色）、アルミニウム箔

アルミ袋：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

抗好中球細胞質抗体陰性の顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした臨床試験は実施していないため、ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
[17.1.1 参照]

(解説)

抗好中球細胞質抗体陰性の顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。

ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはアバコパンとして1回30mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

- 1) 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験の結果から、アバコパンは平均血漿中濃度 150.9ng/mL において、C5a による好中球の反応 (CD11b アップレギュレーション) を約 95%阻害することが示された。
- 2) 日本人及び白人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験の結果から、日本人と白人の薬物動態に大きな違いはないことが示された。
- 3) 第 II 相比較試験の結果から、アバコパン 30mg 1日2回の投与方法によってアバコパンの平均血漿中トラフ濃度は 204ng/mL となり、BVAS 及び他の有効性の測定項目に基づく有効性と関連していたことが示された。
- 4) 第 II 相用量評価試験の結果から、アバコパン 30mg 1日2回の投与方法により、第 II 相比較試験と同等に、アバコパンの平均血漿中トラフ濃度は 223ng/mL となり、第 II 相比較試験と同等に維持されることが示された。また、アバコパン 10mg 1日2回の投与方法と比較して、アバコパン 30mg 1日2回の投与方法は、より良好な有効性プロファイルを示すと考えられた。
- 5) 第 III 相試験の結果から、アバコパン 30mg 1日2回の投与方法により、定常状態におけるアバコパンの血漿中トラフ濃度の中央値は 236ng/mL となり、寛解及び他の有効性の測定項目に基づく有効性と関連していたことが示された。また、第 III 相試験に登録された日本人集団の有効性の結果は、全体集団と同様の傾向であることが示された。

以上より、アバコパン 30mg を 1日2回投与することにより、アバコパンの血漿中濃度を約 200ng/mL に維持することができ、この濃度により、第 I 相試験の健康被験者における妥当な薬力学的効果、第 II 相試験の ANCA 関連血管炎患者における疾患活動性の早期改善及び第 III 相試験における有効性の明確なエビデンスが示された。これより、本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはアバコパンとして1回30mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

< 評価資料 >

	試験名 (試験番号)	試験デザイン 及び目的	被験者数 (日本人)	アバコパン 投与例数 (日本人)	剤形	投与量及び投与期間
第 I 相試験	国内第 I 相試験 (CCX1101)	単盲検、 プラセボ対照、 単回及び 反復投与	健康被験者 80 例 (50 例)	64 例 (40 例)	経口 カプセル剤	【日本人】 10、30、100mg 単回投与 30、50mg BID 7 日間反復投与 【白人】 10、30mg 単回投与 30mg BID 7 日間反復投与
	QT/QTc 評価試験 (CL014_168)	二重盲検、 プラセボ対照、 陽性対照、 QT/QTc 評価	健康被験者 コホート 1 29 例 コホート 2 29 例	29 例	経口 カプセル剤	【コホート 1】 30、100mg BID 7 日間反復投与 【コホート 2】 プラセボ及びモキシフロキサシン
第 II 相試験	第 II 相比較試験 (CL002_168)	二重盲検、 有効性及び 安全性	ANCA 関連 血管炎患者 67 例	44 例	経口 カプセル剤	30mg BID+CY/RTX+Low-Dose GC 30mg BID+CY/RTX+No GC プラセボ+CY/RTX+Full-Dose GC 12 週間
	第 II 相用量評価 試験 (CL003_168)	二重盲検、 安全性及び 有効性	ANCA 関連 血管炎患者 42 例	29 例	経口 カプセル剤	10mg BID+CY/RTX+GC 30mg BID+CY/RTX+GC プラセボ+CY/RTX+GC 12 週間
第 III 相試験	第 III 相国際共同 試験 (北米、欧 州、オーストラ リア、ニュージー ランド、日本) (CL010_168)	二重盲検、 有効性及び 安全性	ANCA 関連 血管炎患者 331 例 (21 例)	166 例 (11 例)	経口 カプセル剤	30mg BID+CY/RTX+GC プラセボ アバコパンプラセボ+CY/RTX+GC 52 週間

BID : 1 日 2 回投与、CY : シクロホスファミド、GC : グルココルチコイド、RTX : リツキシマブ

< 参考資料 >

	試験名 (試験番号)	試験デザイン 及び目的	被験者数	アバコパン 投与例数	剤形	投与量及び投与期間
第 I 相試験	海外第 I 相試験 (CL001_168)	二重盲検、 プラセボ対照、 単回及び 反復投与	健康被験者 48 例	35 例	経口服液剤	1、3、10、30、100mg 単回投与 1、3、10mg QD 7 日間反復投与
					経口 カプセル剤	30、50mg BID 7 日間反復投与
	マスバランス試験 (CL004_168)	非盲検、 マスバランス	健康被験者 6 例	6 例	経口服液剤	100mg/400 μCi [¹⁴ C]アバコパン単回投与
	食事の影響 評価試験 (CL007_168)	非盲検、 食事の影響 及び 心臓安全性評価	健康被験者 16 例	16 例	経口服液剤	3mg 単回投与
					経口 カプセル剤	30mg 単回投与 100mg BID 7 日間反復投与
薬物相互作用試験 (CL008_168)	非盲検、 薬物相互作用	健康被験者 32 例	32 例	経口 カプセル剤	【コホート A】 30mg 単回投与 30mg BID 16 日間反復投与 【コホート B】 30mg 単回投与 (CYP3A4 基質、CYP2C9 基質、 CYP3A4 阻害薬又は CYP3A4 誘導薬との 併用)	
肝機能低下者試験 (CL013_168)	非盲検、 肝機能低下	軽度又は 中等度 肝機能低下者、 健康被験者 24 例	24 例	経口 カプセル剤	30mg 単回投与	

BID：1日2回投与、QD：1日1回投与

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（単回、反復）⁶⁾

日本人健康成人男性 24 例にアバコパン 10、30 及び 100mg を空腹時又は食後に単回経口投与した結果、10mg を投与された 1 例に胃腸炎の有害事象（本剤との因果関係なし）が発現した。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に異常所見及び変化は認められなかった。

また、日本人健康成人男性 16 例にアバコパン 30 及び 50mg を食後に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した結果、30mg を投与された 1 例に発疹の有害事象（本剤との因果関係なし）が発現した。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に異常所見及び変化は認められなかった。

以上より、アバコパンは日本人健康成人男性に対して、単回及び反復投与のいずれも忍容性を認めた。日本人集団に特有の新たな安全性上の懸念は確認されなかった。また、日本人被験者と白人被験者との間で安全性プロファイルに大きな差は認められなかった。

2) 薬力学的試験⁷⁾

外国人健康成人 40 例を対象にアバコパンを投与した被験者の血液検体を用いた *ex vivo* 試験において、C5a によって誘発される好中球の反応が阻害されたことから、アバコパンの投与により C5aR が阻害されることが示唆された。阻害の程度は、単回投与（アバコパン 10、30 及び 100mg）及び反復投与（アバコパン 30mg 1 日 2 回）の各コホートにおけるアバコパンの血漿中濃度と強く相関した。

アバコパン 30mg を 1 日 2 回投与したとき、C5aR の阻害作用は持続した（>12 時間）。C5aR 阻害に必要なアバコパン血漿中濃度は、*in vitro* 薬理試験において C5aR を阻害するのに必要なアバコパン濃度と一致した。

3) QT/QTc 評価試験⁸⁾

外国人健康成人 58 例を対象にアバコパンの臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量における QTc 間隔への影響をアバコパン、モキシフロキサシン及びプラセボ投与による無作為化二重盲検プラセボ対照試験で評価した。健康被験者を 2:1:1（コホート 1：アバコパン、コホート 2A：モキシフロキサシン／プラセボ、コホート 2B：プラセボ／モキシフロキサシン）に無作為に割り付けた。アバコパン 30mg 1 日 2 回を 7 日間反復投与した後、100mg 1 日 2 回を 7 日間反復経口投与した結果、アバコパンは心室の再分極（QT/QTc 間隔）、PR 間隔及び QRS 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。薬物濃度-QTc 解析結果より、アバコパンは 1220ng/mL までの濃度範囲において $\Delta \Delta QTcF$ が 10ms を超える可能性は低いと考えられた。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはアバコパンとして 1 回 30mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。」である。

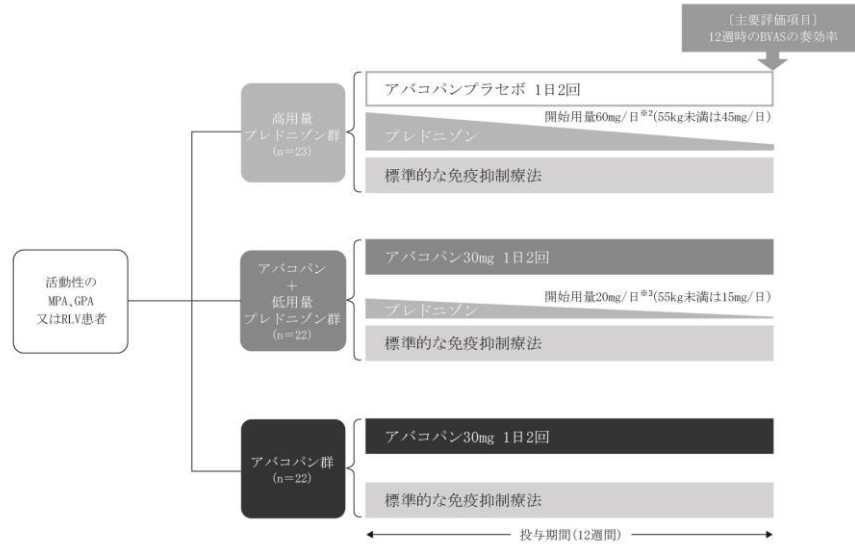
(3) 用量反応探索試験

1) 海外第 II 相比較試験（CLEAR 試験/CL002_168 試験）^{9),10)}

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照試験
対象	シクロホスファミド又はリツキシマブ投与中の ANCA 関連血管炎患者 [顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 及び腎限局型血管炎 (RLV) 患者] 67 例 (高用量プレドニゾン ^{注)} 群 23 例、アバコパン+低用量プレドニゾン群 22 例、アバコパン群 22 例) 注) 国内未承認
主な選択基準	・チャペルヒル・コンセンサス会議 (CHCC) の定義に従い、GPA、MPA 又は RLV の臨床診断を受けた患者 ・男性及び閉経後 (他に説明がつかない 2 年以上月経欠如) 又は外科的に不妊となった女性被験者 (50 歳未満の女性は、関連するホルモン検査により閉経後の状態を確認) ・18 歳以上 ・シクロホスファミド又はリツキシマブによる治療が必要とされる新規 (スクリーニング前 4 週間以内) 又は再燃 ANCA 関連血管炎患者
主な除外基準	急速進行性糸球体腎炎に伴う重症疾患又は他の多系統型自己免疫疾患

試験方法

高用量プレドニゾン群にはアバコパンプラセボ1日2回+高用量プレドニゾン（開始用量60mg/日）、アバコパン+低用量プレドニゾン群にはアバコパン30mg 1日2回+低用量プレドニゾン（開始用量20mg/日）、アバコパン群にはアバコパン30mg 1日2回（プレドニゾンなし※¹）が12週間投与された。なお、すべての患者に標準的な免疫抑制療法として静注シクロホスファミド [15mg/kg（最大1.2g）を2～4週間ごと] 又は静注リツキシマブ（375mg/m²を週1回、4週間）が投与された。



※1：プレドニゾンプラセボを投与

※2：試験デザインに沿ってプレドニゾンを12週間かけて60mg/日から10mg/日になるよう漸減投与した。

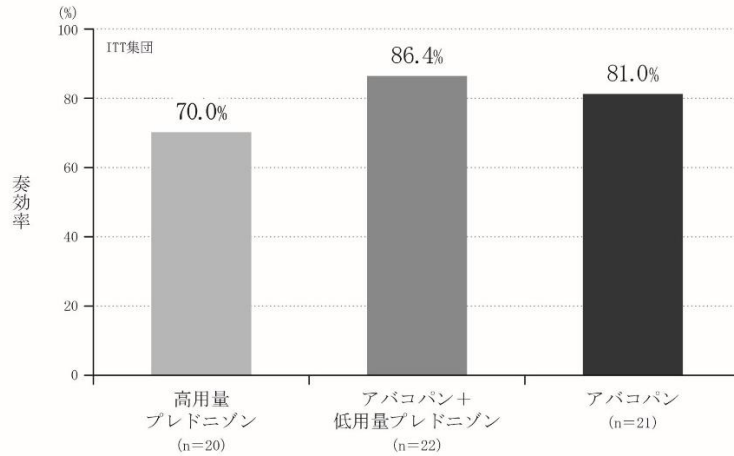
※3：試験デザインに沿ってプレドニゾンを12週間かけて20mg/日から5mg/日になるよう漸減投与した。

評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12週時に原疾患に対する奏功^{*1}を達成した被験者の割合 ※1: ベースラインからのBVASの低下率が50%以上であり、かついずれの項目にも悪化が認められない場合と定義 <p>2) その他の有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12週時に腎臓への奏効^{*2}を達成した被験者の割合 ※2: 12週時にeGFR、血尿及びアルブミン尿の改善が認められた場合と定義（腎血管炎パラメータの改善と定義） <ul style="list-style-type: none"> a. ベースラインから12週までのeGFR（MDRD血清クレアチニン式*）の増加 b. ベースラインから12週までの血尿（中央検査による尿中赤血球数の顕微鏡測定）の減少 c. ベースラインから12週までのアルブミン尿（早朝尿のUACR）の減少 * MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 式 eGFR (mL/min/1.73m²) = 175 × 血清クレアチニン (mg/dL)^{-1.154} × 年齢^{-0.203}（女性の場合: ×0.742、黒人の場合: ×1.212） - 12週間に原疾患の寛解^{*3}を達成した被験者の割合 ※3: BVASが0又は1、かつeGFRの悪化がなく、尿中赤血球数が10/hpf未満と定義 - BVASのベースラインから12週までの変化率 - eGFRのベースラインから12週までの変化量及び変化率 - ベースライン時に5RBCs/hpf超の血尿が認められた被験者における、12週時までのいずれかの時点で尿中赤血球数が5/hpf以下に初めて到達した被験者の割合及び時間 - ベースライン時に30RBCs/hpf以上の血尿が認められた被験者における、12週時までのいずれかの時点で尿中赤血球数が30/hpf未満に初めて到達した被験者の割合及び時間 - ベースライン時に血尿が認められた被験者における、ベースラインから12週時までの尿中赤血球数の変化率 - ベースライン時にアルブミン尿が認められた被験者における、ベースラインから12週時までのUACRの変化率 - 尿中MCP-1: クレアチニン比のベースラインから12週時までの変化率 - 静注又は経口グルココルチコイド治療によるレスキューを必要とした被験者の割合 - VDIのベースラインから12週までの変化量 - SF-36及びEQ-5D-5Lで測定した健康関連QOLのベースラインから12週時までの変化量 <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> - 有害事象、身体検査の異常、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、心電図 - グルココルチコイド使用に関連する可能性がある事象（重篤な感染、糖尿病/高血糖の新規発症、骨折、消化性潰瘍疾患、白内障、高血圧の新規発症/悪化、10kgを超える体重増加、精神障害） - 感染、重篤な感染、重度の感染（グレード3）及び治験中止に至った感染の発現率 - すべての安全性の臨床検査パラメータのベースラインからの変化 - バイタルサインのベースラインからの変化 - 臨床的意義のある心電図のベースラインからの変化の発現率
------	---

<有効性>

主要評価項目：

ITT集団における12週時のBVASの奏効割合は高用量プレドニゾン群で70.0%、アバコパン+低用量プレドニゾン群で86.4%、アバコパン群で81.0%であった。非劣性検定の結果、高用量プレドニゾン群とアバコパン+低用量プレドニゾン群あるいはアバコパン群の両側90%CIの下限值が事前に設定した非劣性マージンである-0.20を上回ったため（それぞれp=0.0019、p=0.0102）、それぞれプレドニゾンに対する非劣性が示された。



高用量プレドニゾン群との群間差 [両側90%CI]		16.4% [-4.3, 37.1]	11.0% [-11.0, 32.9]
p値	非劣性※1	0.0019	0.0102
	優越性※2	0.0969	0.2061

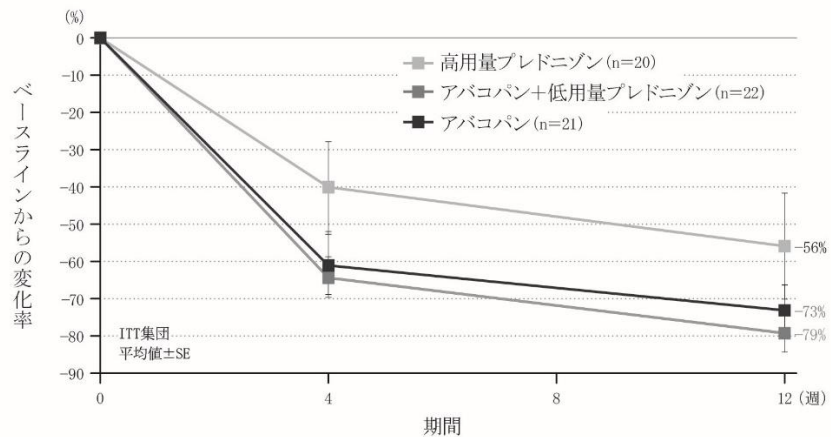
※1：群間差の両側90%CIの下限值が-20%を上回った場合、それぞれのアバコパン群は高用量プレドニゾン群に対して非劣性を示したと判断した。

※2：群間差の両側90%CIの下限值が0.0%を上回った場合、それぞれのアバコパン群は高用量プレドニゾン群に対して優越性を示したと判断した。

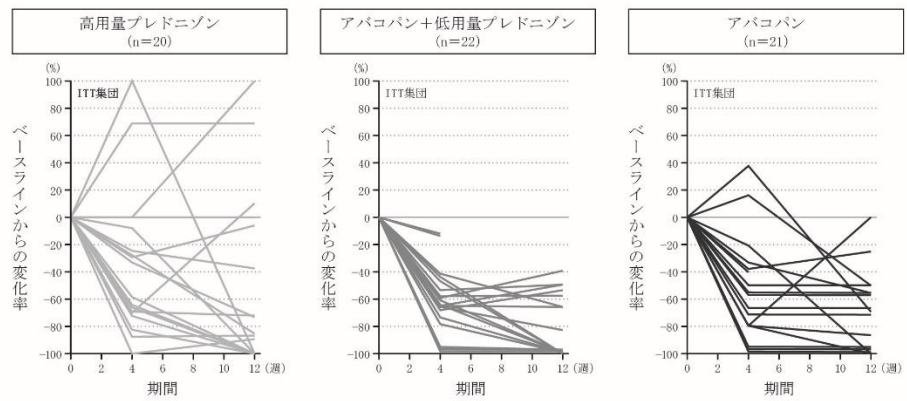
結果

その他の主な有効性評価項目：

- 12週時に腎臓への奏効を達成した被験者の割合は高用量プレドニゾン群40.0%、アバコパン+低用量プレドニゾン群55.6%、アバコパン群33.3%であった。
- BVASの変化率は、4週時には高用量プレドニゾン群で-40%、アバコパン+低用量プレドニゾン群で-64%、アバコパン群で-61%、12週時にはそれぞれ-56%、-79%、-73%であった。



12週間における患者別のBVASの変化率の推移



- 3) 12週時の尿中赤血球数の変化率は高用量プレドニゾン群で-92%、アバコパン+低用量プレドニゾン群で-83%、アバコパン群で-85%であった。
- 4) 12週時のUACRの変化率は高用量プレドニゾン群で-21%、アバコパン+低用量プレドニゾン群で-56%、アバコパン群で-43%であり、高用量プレドニゾン群とアバコパン+低用量プレドニゾン群の間に有意差が認められた (p<0.01)。
- 5) 12週時の尿中MCP-1：クレアチニン比の平均変化率は高用量プレドニゾン群-43%、アバコパン+低用量プレドニゾン群-70%、アバコパン群-50%であり、高用量プレドニゾン群とアバコパン+低用量プレドニゾン群の間に有意差が認められた (p<0.001)。

<安全性>

副作用は高用量プレドニゾン群34.8% (8/23例)、アバコパン+低用量プレドニゾン群31.8% (7/22例)、アバコパン群50.0% (11/22例) に認められた。その内訳は以下の通り。

	高用量プレドニゾン群 (n=23)	アバコパン+低用量プレドニゾン群 (n=22)	アバコパン群 (n=22)
副作用	8 (34.8)	7 (31.8)	11 (50.0)
副作用の内訳			
悪心	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)
下痢	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)
腹部不快感	1 (4.3)	1 (4.5)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
外陰陰真菌感染	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
咳嗽	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
腓酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
白血球数増加	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

	高用量プレドニゾン群 (n=23)	アバコパン+低用量プレドニゾン群 (n=22)	アバコパン群 (n=22)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
ざ瘡	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮膚疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
高血圧	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
末梢冷感	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
疲労	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (4.3)	1 (4.5)	0 (0.0)
体温変動感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
錯感覚	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (4.5)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
夜間頻尿	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
食欲減退	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)
近視	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
神経過敏	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)

例数 (%)

重篤な有害事象は高用量プレドニゾン群17.4% (4/23例)、アバコパン+低用量プレドニゾン群13.6% (3/22例)、アバコパン群36.4% (8/22例) に認められた。内訳は以下の通り。

	高用量プレドニゾン群 (n=23)	アバコパン+低用量プレドニゾン群 (n=22)	アバコパン群 (n=22)
重篤な有害事象	4 (17.4)	3 (13.6)	8 (36.4)
重篤な有害事象の内訳			
血管炎	1 (4.3)	1 (4.5)	3 (13.6)
感染症	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.5)
背部痛及び脊椎骨折	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
脱水	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
肝酵素上昇及び膵酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)

例数 (%)

2) 海外第 II 相用量評価試験 (CLASSIC 試験/CL003_168 試験)^{11), 12)}

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	シクロホスファミド又はリツキシマブ+グルココルチコイド (プレドニゾン ^注) による標準治療を受けている新規又は再燃ANCA関連血管炎患者 (MPA及びGPA患者42例 (標準治療群13例、アバコパン10mg+標準治療群13例、アバコパン30mg+標準治療群16例) 注) 国内未承認

<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・CHCCの定義に従い、MPA、GPA又は腎限局型血管炎の臨床診断を受けた患者 ・18歳以上の男性及び女性、シクロホスファミド又はリツキシマブによる治療が必要とされる新規（一般的にはスクリーニング前4週間以内）又は再燃ANCA関連血管炎患者 ・妊娠可能な女性患者は、試験期間中、シクロホスファミドの最終投与後から少なくとも6ヵ月間（シクロホスファミドを投与されている場合）及びリツキシマブの最終投与後から少なくとも12ヵ月間（リツキシマブを投与されている場合）に適切な避妊が行われる患者 ・妊娠可能なパートナーを有する男性患者は、無作為化の6ヵ月以上前に精管切除を行った場合、又は試験中、シクロホスファミドの最終投与後から少なくとも6ヵ月間（シクロホスファミドを投与されている場合）及びリツキシマブの最終投与後から少なくとも12ヵ月間（リツキシマブを投与されている場合）に適切な避妊が行われる患者
<p>主な除外基準</p>	<p>腎代替療法の開始が7日以内に予想される急速進行性糸球体腎炎又はグレード3以上の低酸素症に至る肺出血を伴う重症疾患、又は他の多系統型自己免疫疾患</p>
<p>試験方法</p>	<p>標準治療群にはアバコパンプラセボ1日2回+シクロホスファミド/リツキシマブ+グルココルチコイド、アバコパン10mg+標準治療群にはアバコパン10mg 1日2回+シクロホスファミド/リツキシマブ+グルココルチコイド、アバコパン30mg+標準治療群にはアバコパン30mg 1日2回+シクロホスファミド/リツキシマブ+グルココルチコイドが12週間投与された。</p> <p>※1：試験デザインに沿ってプレドニゾンを12週間かけて60mg/日から10mg/日になるよう漸減投与した。</p>

評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12週時に原疾患に対する奏効^{※1}を達成した被験者の割合 ※1: ベースラインからのBVASの低下率が50%以上であり、かついずれの項目にも悪化が認められない場合と定義 <p>2) その他の有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12週時に腎臓への奏効^{※2}を達成した被験者の割合 ※2: 12週時にeGFR、血尿及びアルブミン尿の改善が認められた場合と定義（腎血管炎パラメータの改善と定義） <ul style="list-style-type: none"> a. ベースラインから12週までのeGFR（MDRD血清クレアチニン式*）の増加 b. ベースラインから12週までの血尿（中央検査による尿中赤血球数の顕微鏡測定）の減少 c. ベースラインから12週までのアルブミン尿（早朝尿のUACR）の減少 * MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 式 $eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 175 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203}$ （女性の場合：×0.742、黒人の場合：×1.212） - 12週時に原疾患の寛解^{※3}を達成した被験者の割合 ※3: 原疾患の寛解は、BVAS=0と定義 - 4週時及び12週時に原疾患の早期寛解（BVAS=0）を達成した被験者の割合 - BVASのベースラインから12週までの変化率 - eGFRのベースラインから12週までの変化量及び変化率 - ベースライン時に血尿が認められた被験者における、ベースラインから12週時までの尿中赤血球数の変化率 - ベースライン時にアルブミン尿が認められた被験者における、ベースラインから12週時までのUACRの変化率 - 尿中MCP-1：クレアチニン比のベースラインから12週時までの変化率 - グルココルチコイド治療によるレスキューを必要とした被験者の割合 - VDIのベースラインから12週時までの変化量 - SF-36及びEQ-5D-5Lで評価した健康関連QOLのベースラインから12週時までの変化量 <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> - 有害事象、身体検査、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、心電図 - グルココルチコイド使用に関連する可能性がある事象（重篤な感染、糖尿病/高血糖の新規発症、骨折、消化性潰瘍疾患、白内障、高血圧の新規発症/悪化、10kgを超える体重増加、精神障害） - 感染、重篤な感染、重度の感染（グレード3）及び治験中止に至った感染の発現率 - すべての安全性の臨床検査パラメータのベースラインからの変化量 - バイタルサインのベースラインからの変化量 - 臨床的意義のある心電図のベースラインからの変化の発現率
------	---

結果

<有効性>

主要評価項目：

1) 12週時のBVASの奏効割合は標準治療群で84.6%、アバコパン10mg+標準治療群で91.7%、アバコパン30mg+標準治療群で80.0%であった。

その他の主な有効性評価項目：

- 1) 12週時に腎臓への奏効を達成した被験者の割合は標準治療群16.7%、アバコパン10mg+標準治療群40.0%、アバコパン30mg+標準治療群62.5%であった。
- 2) 4週時及び12週時にBVAS=0を達成した被験者の割合は、標準治療群15.4%、アバコパン10mg+標準治療群8.3%、アバコパン30mg+標準治療群33.3%であった。
- 3) eGFRにおける12週間のベースラインからの変化量は標準治療群2.0mL/min/1.73m²、アバコパン10mg+標準治療群1.3mL/min/1.73m²、アバコパン30mg+標準治療群6.2mL/min/1.73m²であった。

<安全性>

副作用は標準治療群38.5% (5/13例)、アバコパン10mg+標準治療群38.5% (5/13例)、アバコパン30mg+標準治療群25.0% (4/16例) に認められた。その内訳は以下の通り。

	標準治療群 (n=13)	アバコパン10mg+ 標準治療群 (n=13)	アバコパン30mg+ 標準治療群 (n=16)
副作用	5 (38.5)	5 (38.5)	4 (25.0)
副作用の内訳			
疲労	0	1 (7.7)	1 (6.3)
口渇	0	1 (7.7)	0
そう痒性皮疹	0	1 (7.7)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (7.7)	0	0
痂皮	1 (7.7)	0	0
皮膚変色	1 (7.7)	0	0
上腹部痛	0	1 (7.7)	0
下痢	0	0	1 (6.3)
口内乾燥	0	0	1 (6.3)
高血圧	0	1 (7.7)	0
四肢腫瘍	0	1 (7.7)	0
カンジダ感染	0	0	1 (6.3)
直腸周囲膿瘍	0	1 (7.7)	0
敗血症	0	0	1 (6.3)
尿路感染	0	0	1 (6.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (7.7)	0	0
帯状疱疹	1 (7.7)	0	0
アミラーゼ増加	1 (7.7)	1 (7.7)	0
リパーゼ増加	1 (7.7)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (7.7)	0	0
変形性関節症	0	1 (7.7)	0
運動失調	0	1 (7.7)	0
失神	0	0	1 (6.3)
挫傷	0	1 (7.7)	0
転倒	0	1 (7.7)	0
精神緩慢	0	1 (7.7)	0
心房細動	0	0	1 (6.3)
回転性めまい	0	0	1 (6.3)

例数 (%)

重篤な有害事象は標準治療群15.4% (2/13例)、アバコパン10mg+標準治療群15.4% (2/13例)、アバコパン30mg+標準治療群18.8% (3/16例) に認められた。内訳は以下の通り。			
	標準治療群 (n=13)	アバコパン10mg+ 標準治療群 (n=13)	アバコパン30mg+ 標準治療群 (n=16)
重篤な有害事象	2 (15.4)	2 (15.4)	3 (18.8)
重篤な有害事象の内訳			
メトヘモグロビン血症	1 (7.7)	0	0
壊疽	1 (7.7)	0	0
好中球減少症	0	1 (7.7)	0
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	1 (7.7)	0
四肢膿瘍	0	1 (7.7)	0
直腸周囲膿瘍	0	1 (7.7)	0
心房細動	0	0	1 (6.3)
敗血症	0	0	1 (6.3)
尿路感染	0	0	1 (6.3)
例数 (%)			

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはアバコパンとして1回30mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

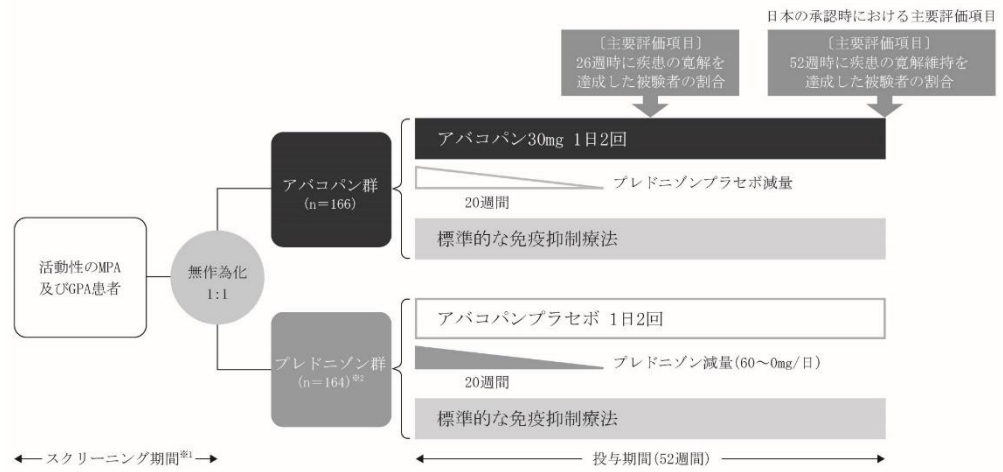
1) 有効性検証試験

<国際共同第 III 相試験 (ADVOCATE 試験/CL010_168 試験) : 検証的試験>^{13), 14)}

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照試験
対象	活動性のANCA関連血管炎患者 (MPA及びGPA患者) 331例 (アバコパン群166例、プレドニゾン ^{注)} 群165例) 注) 国内未承認
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・CHCCの定義に従い、MPA又はGPAの臨床診断を受けた患者 ・ANCA関連血管炎と新たに診断を受けた又はANCA関連血管炎が再燃し、シクロホスファミド又はリツキシマブによる治療が必要とされる18歳以上の患者 [許可された場合には青年期患者 (12~17歳) の登録も可能] ・BVASの主要項目1個以上、主要項目以外の項目3個以上、又は蛋白尿及び血尿に関する腎臓項目2個以上のいずれかに該当する、疾患活動性を有する患者 (BVASの主要項目は、壊疽、上/強膜炎、網膜変化 (血管炎/血栓症/滲出物/出血)、感音性難聴、大量喀血/肺泡出血、呼吸不全、虚血による腹痛、血清クレアチニン増加>30%あるいはクレアチニンクリアランス低下>25%、髄膜炎、脳卒中、脊髄病変、脳神経麻痺、感覚性末梢神経障害、運動性多発性単神経炎、赤血球円柱及び/又は糸球体腎炎と設定した。) ・eGFRが15mL/min/1.73m²以上 (成人患者ではMDRD式^{※1}、青年期患者では修正したSchwartz式^{※2}を使用した) の患者 <p>※1 : MDRD式 $eGFR (mL/min/1.73m^2) = 175 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203}$ (女性の場合 : $\times 0.742$、黒人の場合 : $\times 1.212$)</p> <p>※2 : 修正したSchwartz式 $eGFR = (0.413 \times \text{身長[cm]}) / \text{血清クレアチニン (mg/dL)}$ 【日本の成人におけるeGFRの計算式は日本特有のプロトコル補遺で次のように定義】 $eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (女性の場合 : $\times 0.739$)</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・肺泡出血のため、侵襲的な肺換気補助を要する患者 ・日本人については、重症の間質性肺炎を合併する患者

試験方法

アバコパン群にはアバコパン30mg 1日2回を52週間投与し、プレドニゾンプラセボを20週間投与した。プレドニゾン群にはアバコパンプラセボを52週間投与し、プレドニゾンを20週間かけて60mg/日から0になるよう漸減投与した。すべての被験者は、標準的な免疫抑制療法（静注シクロホスファミド13週間、経口シクロホスファミド14週間、又は静注リツキシマブ4週間）のいずれかが投与された。シクロホスファミドを投与された被験者は、シクロホスファミドに続けてアザチオプリン又はミコフェノール酸モフェチルが投与された。



※1：スクリーニング期間は14日以内とし、スクリーニング前及びスクリーニング期間中にメチルプレドニゾン換算で累積投与量が最大3gまでグルココルチコイドの静脈内投与を許容した。スクリーニング期間に経口グルココルチコイドが投与された場合、Day1までにプレドニゾン換算で20mg/日以下に漸減することとした。

※2：プレドニゾン群では164例が治験薬を1回以上投与され、アバコパン群では全166例が治験薬を投与された。治験薬を投与されなかったプレドニゾン群の1例は、腎生検の結果から血管炎と明確に診断されなかったため、治験担当医師の再考により治験を中止した。

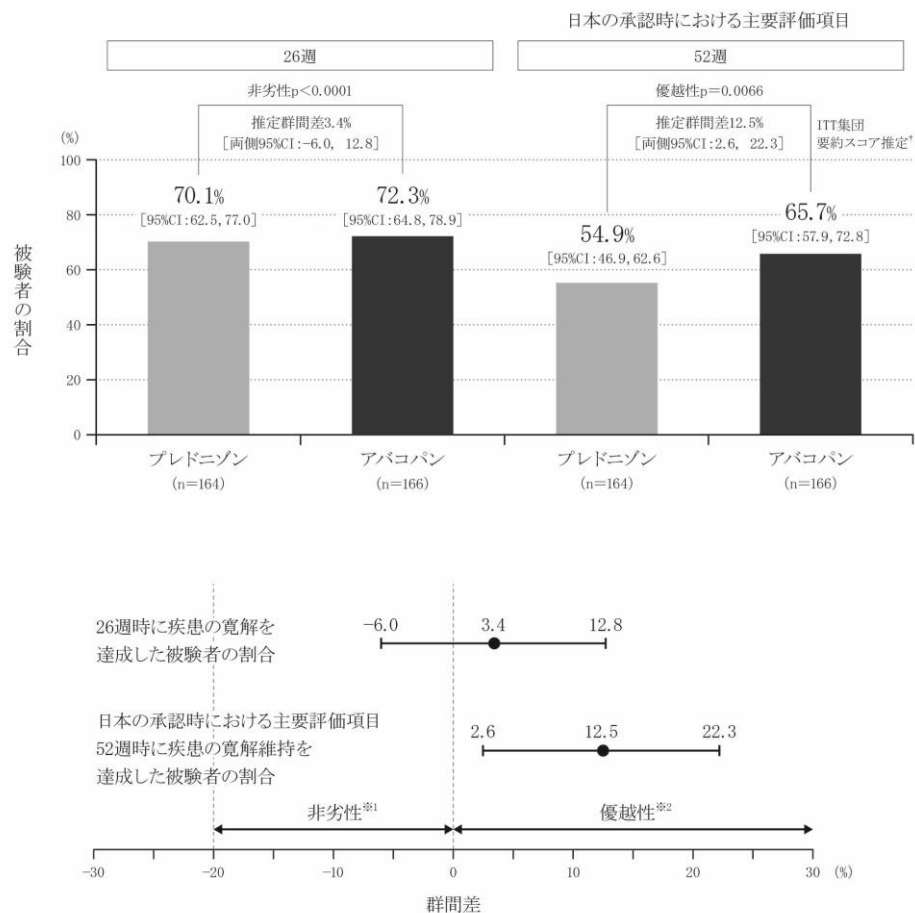
評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> - 26週時に疾患の寛解を達成した被験者の割合 26週時の疾患の寛解は以下のように定義した。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 外部審査委員会 (AC) により判定されたBVASが0を達成すること ・ 26週時の前4週間以内にANCA関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していないこと ・ 26週時の前4週間にBVASが0を超えていないこと (規定外で評価された場合) - 52週時に疾患の寛解維持を達成した被験者の割合 (日本の承認時における主要評価項目) 52週時の疾患の寛解維持は以下のように定義した。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 26週時に疾患の寛解 (定義は上述のとおり) を達成すること ・ 52週時に疾患の寛解 (ACにより判定されたBVASが0、かつ52週時の前4週間以内にANCA関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していないことと定義) を達成すること ・ ACの判定により26週時から52週時の間に疾患の再燃が認められないこと <p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> - ベースラインから26週間におけるGlucocorticoid Toxicity Index (GTI-CWS、GTI-AIS) ※ によって測定したグルココルチコイド誘発毒性 ※GTI: グルココルチコイドの使用に伴う毒性の評価尺度であり、8項目 (BMI、耐糖能、血圧、脂質、ステロイド性ミオパチー、皮膚毒性、精神神経毒性、感染) についてベースラインと比較し、各項目に規定された相対的な重み付けに従い算出されるスコア (version 2 改変) GTI-CWS: 経時的な累積毒性を記録したスコア GTI-AIS: 毒性の経時的な改善及び悪化を記録したスコア - 4週時のBVAS=0 (被験者が本期間中にグルココルチコイドを投与されたかどうかにかかわらずない。ACによる評価に基づく) - SF-36の各コンポーネントスコア及びドメインスコア並びにEQ-5D-5Lの視覚的アナログ尺度 (VAS) 及びIndexスコアによって測定した、ベースラインから52週間における健康関連QOLの変化量 - 26週時の寛解達成後に再燃した被験者の割合及び再燃までの期間 再燃は、26週時の寛解 (BVAS=0かつ26週時の前4週間以内にANCA関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していない) を達成した後に、BVASの主要項目1個以上、BVASの主要項目以外の項目3個以上、又は連続2回の来院時に主要項目以外の項目1個若しくは2個に該当した場合と定義した。 - ベースライン時に腎病変を有する被験者 (BVASの腎臓項目に基づく) のベースライン時から52週間におけるeGFRの変化量 - ベースライン時に腎病変を有する被験者 (BVASの腎臓項目に基づく) のベースライン時から52週間におけるUACRの変化率 - ベースライン時に腎病変を有する被験者 (BVASの腎臓項目に基づく) のベースライン時から52週間における尿中MCP-1対クレアチニン比の変化率 - ベースライン時から52週間 (26週時及び52週時) におけるVDIの変化量 <p><安全性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> - 試験治療下で発現した重篤な有害事象、有害事象、有害事象による中止の発現割合 - 安全性検査項目のベースラインからの変化量及びベースラインからのシフト - バイタルサインのベースラインからの変化量 - ベースラインからの臨床的に問題となる心電図の変化の発生割合 - 治験担当医師の判定による有害事象とアパコパン/プラセボ、グルココルチコイド、シクロホスファミド、リツキシマブ、並びにアザチオプリン又はミコフェノール酸との関連 - 特に注目すべき有害事象 (感染、肝機能検査値異常、白血球数減少及び過敏症)
------	---

被験者背景は両投与群で全体的によくバランスがとれていた。平均年齢は60.9歳であった。12～17歳の被験者が3例（0.9%）登録され、51～75歳の被験者が224例（67.7%）と大多数を占めた。女性と比較して男性が多かった。ほとんどの被験者は白人であった。登録地域別では欧州が70.1%と多く、北米が18.1%、日本が6.3%（21例（アバコパン群11例、プレドニゾン群10例））であった。国別では、ドイツ16.3%、米国14.2%、フランス12.1%、英国12.1%で被験者が多く登録された。

<有効性>

主要評価項目：

- 1) 日本の承認時における主要評価項目は、「52週時に疾患の寛解維持を達成した被験者の割合」であり、その被験者割合はプレドニゾン群で54.9%、アバコパン群で65.7%であった。優越性検定の結果、統計学的に有意であり（ $p=0.0066$ ）、アバコパンのプレドニゾン漸減投与群に対する優越性が検証された。
- 2) 26週時に疾患の寛解を達成した被験者の割合はプレドニゾン群で70.1%、アバコパン群で72.3%であった。非劣性検定の結果、プレドニゾン群とアバコパン群との群間差の片側信頼区間の下限値は、事前に設定した非劣性マージンである-0.20を上回ったため、統計学的に有意であり（ $p<0.0001$ ）、アバコパンのプレドニゾン漸減投与群に対する非劣性が検証された。



結果

†：層別因子は、無作為化の層別化で用いた因子と同じで、標準的な基礎治療（リツキシマブ又はシクロホスファミド）、ANCAの種類（MPO又はPR3陽性）、ANCA 関連血管炎の病期（新規診断又は再燃）とした。

※1：群間差の両側95%CIの下限値が-20%を上回った場合、アバコパン群はプレドニゾン群に対して非劣性を示したと判断した。

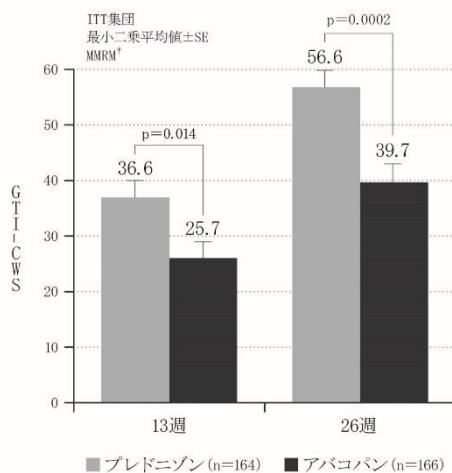
※2：群間差の両側95%CIの下限値が0.0%を上回った場合、アバコパン群はプレドニゾン群に対して優越性を示したと判断した。

- 3) 日本人集団における26週時に疾患の寛解を達成した被験者の割合はプレドニゾン群で70.0%、アバコパン群で81.8%であった。また、日本人集団における52週時に疾患の寛解維持を達成した被験者の割合はプレドニゾン群で40.0%、アバコパン群で72.7%であった。

主な副次評価項目：

- 1) GTI-CWSの最小二乗平均値は、13週時にはプレドニゾン群で36.6、アバコパン群で25.7、26週時にはそれぞれ56.6、39.7であり、13週時及び26週時のいずれも統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $p=0.014$ 、 $p=0.0002$ 、MMRM）。

26週間におけるGTI-CWSによって測定したグルココルチコイド誘発毒性

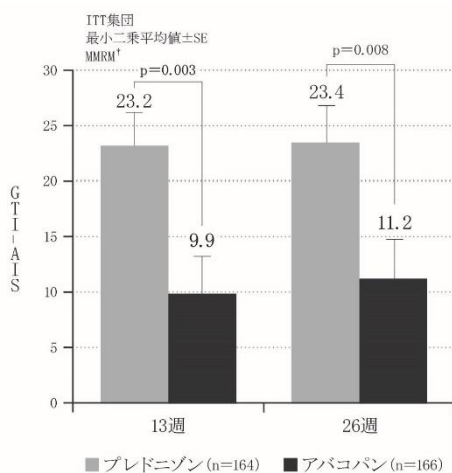


†：投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び層別因子 [標準的な基礎治療（リツキシマブ又はシクロホスファミド）、ANCAの種類（MPO又はPR3陽性）、ANCA関連血管炎の病期（新規診断又は再発）] を共変量とした。

日本人集団におけるGTI-CWSの平均値は、13週時にはプレドニゾン群で60.0、アバコパン群で29.5、26週時にはそれぞれ87.4、44.9であった。

- 2) GTI-AISの最小二乗平均値は、13週時にはプレドニゾン群で23.2、アバコパン群で9.9、26週時にはそれぞれ23.4、11.2であり、13週時及び26週時のいずれも統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $p=0.003$ 、 $p=0.008$ 、MMRM）。

26週間におけるGTI-AISによって測定したグルココルチコイド誘発毒性

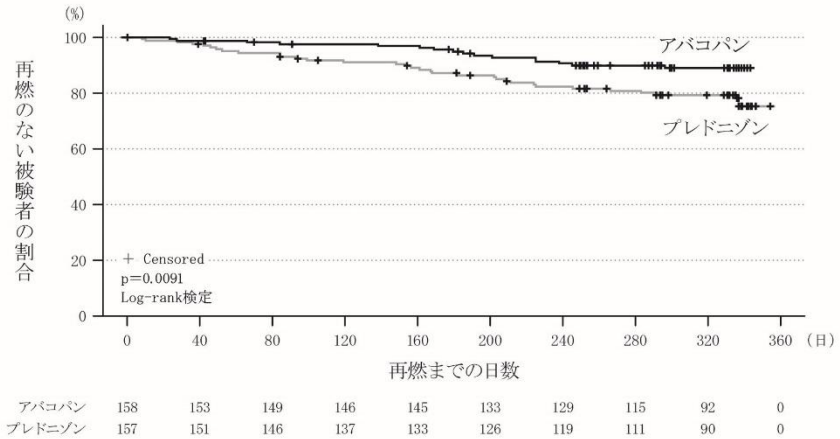


†：投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び層別因子 [標準的な基礎治療（リツキシマブ又はシクロホスファミド）、ANCAの種類（MPO又はPR3陽性）、ANCA関連血管炎の病期（新規診断又は再発）] を共変量とした。

日本人集団におけるGTI-AISの平均値は、13週時にはプレドニゾン群で50.6、アバコパン群で5.7、26週時にはそれぞれ44.5、7.3であった。

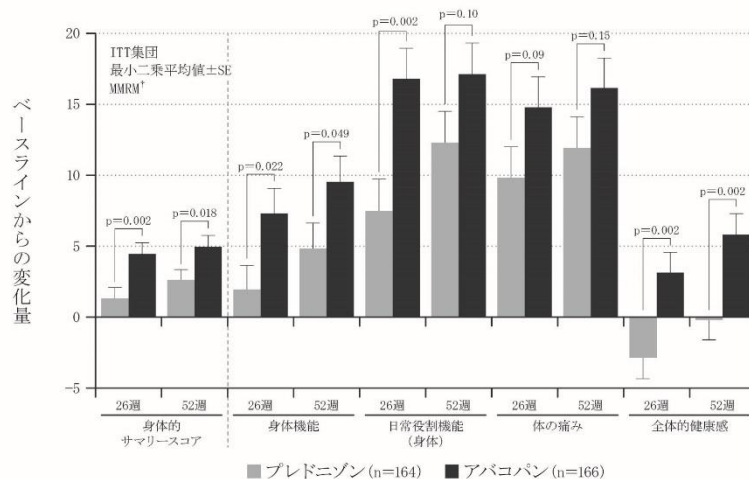
- 3) 26週時に寛解を達成した後、再燃した被験者の割合は、プレドニゾン群で12.2%、アバコパン群で7.5%であり、統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.081$ 、要約スコア推定)。BVAS=0を達成した後、試験中の任意の時点で再燃した被験者の割合は、プレドニゾン群で21.0%、アバコパン群で10.1%であり、BVAS=0を達成してから再燃するまでの期間において統計学的に有意な差が認められた ($p=0.0091$ 、Log-rank検定)。再燃までの期間の両投与群のハザード比は0.46 (95%CI : 0.25, 0.84) であり、プレドニゾン群と比較してアバコパン群では再燃リスクが54%減少すると推定された。

再燃までの期間のKaplan-Meierプロット
(BVAS=0を達成した後、試験中の任意の時点で再燃した被験者)



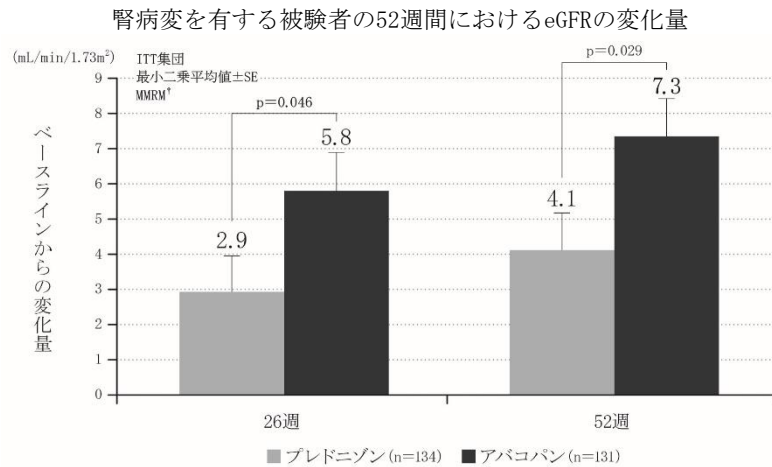
- 4) 身体的サマリースコアのベースラインからの変化量は、26週時にはプレドニゾン群で1.344、アバコパン群で4.445、52週時にはそれぞれ2.626、4.980であり、26週時及び52週時のいずれも統計学的に有意な差が認められた (それぞれ $p=0.002$ 、 $p=0.018$ 、MMRM)。身体機能、全体的健康感ドメインスコアは26週時及び52週時のいずれも統計学的に有意な差が認められ (身体機能：それぞれ $p=0.022$ 、 $p=0.049$ 、全体的健康感：それぞれ $p=0.002$ 、 $p=0.002$ 、MMRM)、日常役割機能 (身体) ドメインスコアは26週時において統計学的に有意な差が認められた ($p=0.002$ 、MMRM)。

52週間におけるSF-36 version 2の変化量：身体的サマリースコア及び身体ドメインスコア



†：投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び層別因子 [標準的な基礎治療 (リツキシマブ又はシクロホスファミド)、ANCAの種類 (MPO又はPR3陽性)、ANCA関連血管炎の病期 (新規診断又は再発)]、ベースライン値を共変量とした。

5) eGFRのベースラインからの変化量は、26週時にはプレドニゾン群で2.9mL/min/1.73m²、アバコパン群で5.8mL/min/1.73m²、52週時にはそれぞれ4.1mL/min/1.73m²、7.3mL/min/1.73m²であり、26週時及び52週時のいずれも統計学的に有意な差が認められた（それぞれp=0.046、p=0.029、MMRM）。



†: 投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び層別因子 [標準的な基礎治療 (リツキシマブ又はシクロホスファミド)、ANCAの種類 (MPO又はPR3陽性)、ANCA関連血管炎の病期 (新規診断又は再発)] ベースライン値を共変量とした。

<安全性>

副作用はプレドニゾン群62.8% (103/164例)、アバコパン群60.2% (100/166例) に認められた。主なもの (いずれかの群で発現割合が3%以上に認められた副作用) は以下の通り。

	プレドニゾン (n=164)	アバコパン (n=166)
副作用	103 (62.8)	100 (60.2)
いずれかの群で割合が3%以上に認められた副作用		
悪心	1 (0.6)	11 (6.6)
上気道感染	8 (4.9)	10 (6.0)
頭痛	3 (1.8)	10 (6.0)
嘔吐	7 (4.3)	7 (4.2)
関節痛	7 (4.3)	7 (4.2)
下痢	6 (3.7)	7 (4.2)
鼻咽頭炎	7 (4.3)	6 (3.6)
上腹部痛	3 (1.8)	5 (3.0)
浮動性めまい	1 (0.6)	5 (3.0)
尿路感染	10 (6.1)	4 (2.4)
リンパ球減少症	9 (5.5)	4 (2.4)
白血球減少症	5 (3.0)	4 (2.4)
高血圧	5 (3.0)	4 (2.4)
不眠症	7 (4.3)	3 (1.8)
肺炎	5 (3.0)	3 (1.8)
筋痙縮	7 (4.3)	2 (1.2)
高コレステロール血症	7 (4.3)	2 (1.2)
末梢性浮腫	6 (3.7)	2 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.0)	2 (1.2)
振戦	5 (3.0)	0 (0.0)

例数 (%)

重篤な有害事象はプレドニゾン群45.1% (74/164例)、アバコパン群42.2% (70/166例) に認められた。主なもの (いずれかの群で3例以上に認められた重篤な有害事象) は以下の通り。		
	プレドニゾン (n=164)	アバコパン (n=166)
重篤な有害事象	74 (45.1)	70 (42.2)
いずれかの群で3例以上に認められた重篤な有害事象		
ANCA関連血管炎	20 (12.2)	12 (7.2)
肺炎	6 (3.7)	8 (4.8)
多発血管炎を伴う肉芽腫症	1 (0.6)	5 (3.0)
急性腎障害	1 (0.6)	3 (1.8)
尿路感染	2 (1.2)	3 (1.8)
肝酵素上昇	3 (1.8)	2 (1.2)
発熱	3 (1.8)	2 (1.2)
リンパ球減少症	3 (1.8)	1 (0.6)
下痢	3 (1.8)	0 (0.0)
肺塞栓症	3 (1.8)	0 (0.0)
例数 (%)		

2) 安全性試験

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

長期使用に関する特定使用成績調査 (実施中)

顕微鏡的多発血管炎又は多発血管炎性肉芽腫症患者を対象として、本剤の使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

A₁₀ 値はそれぞれ 1.7 及び 15.4nmol/L であった。

③hC5aR ノックイン (KI) マウス C5aR に対する拮抗作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

アバコパンは hC5aR KI マウス由来白血球に対して hC5a 刺激による走化性を抑制し、その A₂ 値及び A₁₀ 値はそれぞれ 13 及び 130nmol/L であった。

2) 好中球のプライミングに対する作用

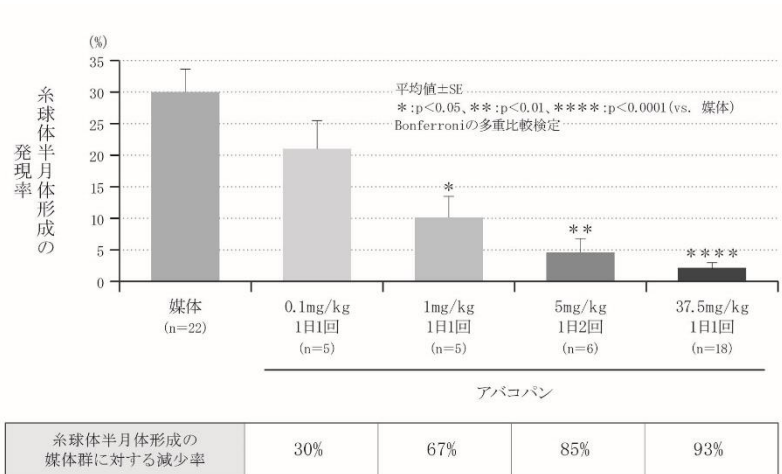
<hC5aR KI マウスにおける C5a 誘発白血球 CD11b アップレギュレーションに対する作用 (*ex vivo*) >²⁰⁾

アバコパン経口投与後の hC5aR KI マウスから採取した血中白血球を用いて、C5a で誘発される CD11b アップレギュレーションに対する作用を評価した。アバコパンは C5a 誘発 CD11b アップレギュレーションを抑制し、その A₂ 値及び A₁₀ 値はそれぞれ 4.75 及び 38nmol/L であった。

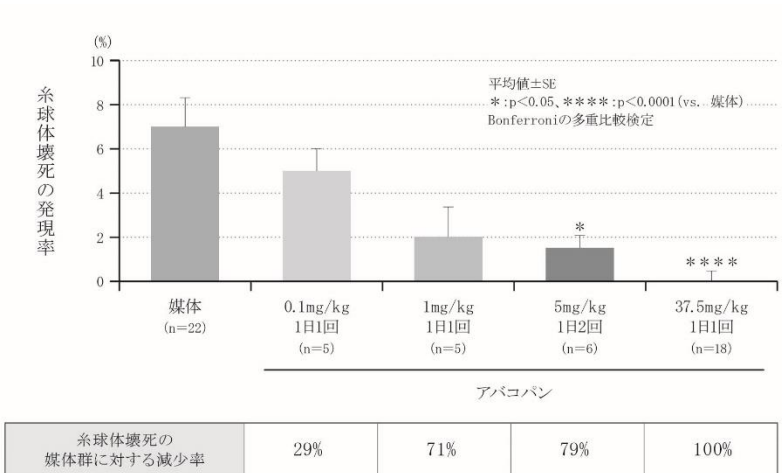
3) 抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルマウスに対する作用 (*in vivo*)²¹⁾

ANCA 関連血管炎モデルとして、hC5aR KI マウスを用いて抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルを作製し、アバコパンの経口投与後の作用を評価した。アバコパン 5mg/kg 1日2回投与群及び 37.5mg/kg 1日1回投与群では媒体投与群と比較して糸球体の半月体形成及び壊死の発現率が有意に減少した。また、アバコパン 5mg/kg 1日2回投与群及び 37.5mg/kg 1日1回投与群においては腎機能障害の指標である尿蛋白、尿白血球及び尿潜血のスコアが有意に減少した。

糸球体半月体形成に対するアバコパンの作用



糸球体壊死に対するアバコパンの作用



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

測定法：血漿中アバコパン濃度はLC-MS/MSを用いて測定した。

1) 単回投与（健康成人）⁶⁾

日本人健康成人男性 24 例に本剤 10～100mg を空腹時に単回経口投与したとき、アバコパン及び主要代謝物である M1 の血漿中薬物動態パラメータは以下の通りであった。

日本人健康成人男性に本剤 10～100mg を単回投与した場合の薬物動態パラメータ

	用量	T _{max} ^{**} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
アバコパン	10mg	1.50 (1.00–3.00)	37.5 (19.6)	117.3 (33.7)	3.89 (34.3)
	30mg	1.50 (1.00–2.00)	122.5 (36.4)	607.3 (44.7)	39.36 (63.8)
	100mg	2.00 (1.50–3.00)	515.4 (17.4)	4036.1 (27.0)	80.52 (15.3)
M1	10mg	1.75 (1.50–3.00)	17.6 (23.9)	146.1 (29.9)	15.40 (29.7)
	30mg	2.25 (2.00–2.50)	54.6 (26.7)	594.8 (40.1)	30.07 (28.0)
	100mg	2.50 (2.00–4.00)	169.0 (9.0)	2568.5 (20.4)	40.08 (23.5)

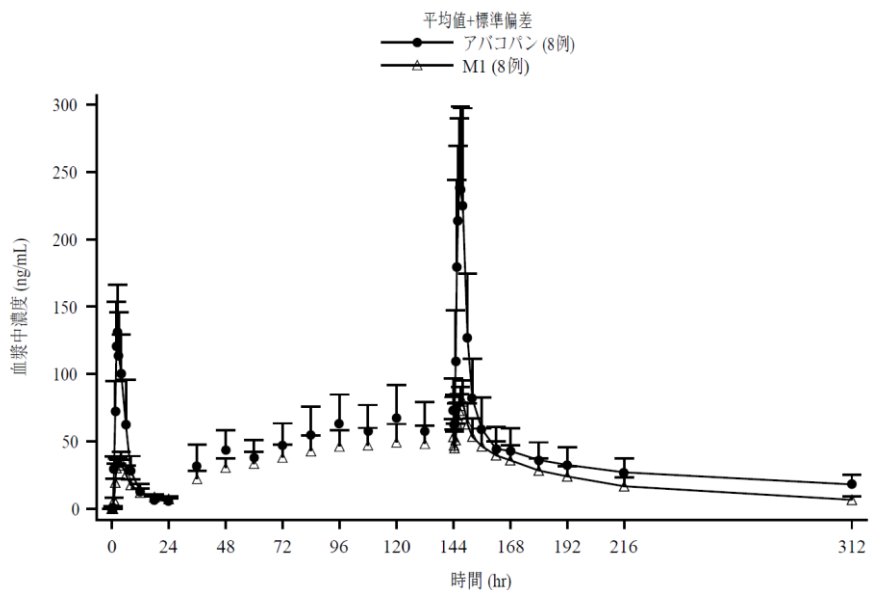
8 例の幾何平均値（幾何 CV%）を示す。 ※：中央値（最小値–最大値）

日本人健康成人男性 16 例及び白人健康成人男性 16 例に本剤 10 及び 30mg を単回投与したとき、平均 C_{max} 及び AUC_{0-∞} は日本人と白人で同等であった。

2) 反復投与（健康成人）⁶⁾

日本人健康成人男性 8 例に本剤 30mg を食後に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中アバコパン濃度は投与 5 日目に定常状態に達した。投与 1 日目及び 7 日目におけるアバコパン及び M1 の薬物動態パラメータ及び 7 日間反復投与におけるアバコパン及び M1 の血漿中濃度推移は以下の通りであった。

日本人健康成人男性に本剤 30mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときのアバコパン及び M1 の血漿中濃度推移



日本人健康成人男性に本剤 30mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した場合の
投与 1 日目及び 7 日目における薬物動態パラメータ

		T_{max}^{**} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
アバコパン	投与 1 日目	2.50 (2.00-4.00)	136.3 (19.4)	624.4 (30.8)	5.93 (32.7)
	投与 7 日目	2.75 (2.00-4.00)	246.6 (23.3)	1479.3 (36.0)	146.9 (22.3)
M1	投与 1 日目	2.50 (2.00-4.00)	36.6 (14.7)	246.4 (15.8)	13.51 (28.5)
	投与 7 日目	4.00 (2.50-4.00)	79.9 (19.1)	700.1 (25.0)	63.63 (7.9)

8 例の幾何平均値（幾何 CV%）を示す。 ※：中央値（最小値-最大値）

日本人健康成人男性 8 例及び白人健康成人男性 8 例に本剤 30mg を反復投与したとき、日本人におけるアバコパンの平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は白人と比較してわずかに高かったが、個々の被験者におけるアバコパンの薬物動態パラメータの範囲は人種間でおおむね重複していた。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはアバコパンとして 1 回 30mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

日本人健康成人男性 8 例に本剤 30mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの食事（低脂肪食）の影響を検討した結果、 T_{max} （空腹時：1.50 時間、食後：2.50 時間）及び $t_{1/2}$ （空腹時：44.3 時間、食後：109 時間）に影響を及ぼし、食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時投与に比較してそれぞれ約 1.08 倍及び 2.11 倍であった⁶⁾。

白人健康成人男性 16 例に本剤 30mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの食事（高脂肪食）の影響を検討した結果、 T_{max} （空腹時：2.01 時間、食後：6.00 時間）及び $t_{1/2}$ （空腹時：73.5 時間、食後：97.6 時間）に影響を及ぼし、食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時投与に比較してそれぞれ約 1.08 倍及び 1.72 倍であった（外国人データ）²²⁾。

2) 併用薬の影響（外国人データ）²³⁾

①リファンピシン

外国人健康成人 16 例に本剤 30mg（単回投与）と強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン 600mg（1 日 1 回反復投与）を併用投与したとき、アバコパン及び M1 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はアバコパンを単独投与したときと比べて、アバコパンでそれぞれ 93%及び 79%低下し、M1 でそれぞれ 93%及び 73%低下した。

②イトラコナゾール

外国人健康成人 16 例に本剤 30mg（単回投与）と強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾール 200mg（1 日 1 回反復投与）を併用投与したとき、アバコパン及び M1 の AUC_{τ} 及び C_{max} はアバコパンを単独投与したときと比べて、アバコパンでそれぞれ 2.19 倍及び 1.87 倍、M1 でそれぞれ 1.19 倍及び 1.03 倍であった。

③ミダゾラム

外国人健康成人 16 例に本剤 30mg（1 日 2 回反復投与）と CYP3A4 基質であるミダゾラム 2mg（単回投与）を併用投与したとき、ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はミダゾラムを単独投与したときと比べて、それぞれ 1.81 倍及び 1.55 倍であった。

④セレコキシブ

外国人健康成人 16 例に本剤 30mg（1 日 2 回反復投与）と CYP2C9 基質であるセレコキシブ 200mg（単回投与）を併用投与したとき、セレコキシブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はセレコキシブを単独投与したときと比べて、それぞれ 1.15 倍及び 1.64 倍であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

個々の臨床薬理試験におけるアバコパンの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス⁶⁾

日本人健康成人に本剤 30mg を空腹時単回経口投与したときの経口クリアランス (CL/F) は 49.4L/hr であった。

(5) 分布容積⁶⁾

日本人健康成人に本剤 30mg を食後に単回経口投与したときの見かけの分布容積 (V_z/F) は 3351.3L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

0 次吸収、ラグタイム及び一次消失過程を含む 3-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因^{24), 25)}

日本人及び外国人被験者 368 例 (ANCA 関連血管炎患者 232 例を含む) を対象として母集団薬物動態解析を行った。評価した共変量のうち、曝露量の差が 20%を超えた共変量はアバコパンの CL/F 及び V_c/F に対する体重の影響及び CL/F に対する腎機能 (eGFR) の影響であった。しかしながら ANCA 関連血管炎患者における平均曝露量は、体重又は腎機能の程度によらず同様であったため、いずれも曝露への影響は小さく、臨床的に考慮すべき影響とはみなされなかった。

4. 吸収

健康成人男性 6 例に [¹⁴C]アバコパンを経口投与したとき、吸収率は約 93%であった (外国人データ)²⁶⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考: ラット>²⁷⁾

ラットに 15mg/kg の [¹⁴C]アバコパンを単回経口投与したとき、脳及び脊髄に低い放射能が検出されたが (250ng eq./g 未満)、投与後 24~72 時間までに定量下限未満 (49.2ng eq./g 未満) に低下したことから、中枢神経系組織への分布は限定的であると考えられた。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考: ハムスター>²⁸⁾

ハムスターにおける生殖発生毒性試験において、アバコパンを経口投与した分娩後 15 日目の母動物及びその出生

児の血漿中アバコパン濃度を測定した結果、いずれの血漿中にもアバコパンの存在が確認された。したがって、アバコパンは授乳ハムスターの乳汁中へ移行する可能性が高いと考えられた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性^{26), 27)}

<血球移行性>

健康成人男性 6 例に^[14C]アバコパン 100mg を単回経口投与し、アバコパンの血球移行性を検討した結果、血漿中放射能濃度に比較し血液中放射能濃度は低く、アバコパンの血球移行性が低いことが示された。血液/血漿中濃度比の幾何平均値は約 0.6 であった (外国人データ)。

ラットに 15mg/kg の^[14C]アバコパンを単回経口投与したとき、放射能は速やかに大部分の組織及び臓器に広範に分布し、アルビノ (SD) ラット及び有色 (LE) ラットにおける組織分布はほぼ同様であった。雌雄のアルビノラットにおいて放射能が高濃度に分布した組織は、褐色脂肪、肝臓、白色脂肪、副腎、膀胱 (雄)、ハーダー腺 (雄)、包皮腺 (雄)、膵臓 (雌)、心筋 (雌) 及び唾液腺 (雌) であった。雌雄の有色ラットにおいて放射能が高濃度に分布した組織は、褐色脂肪、肝臓、白色脂肪、副腎、ハーダー腺、膵臓、腎臓及び腎臓髓質/皮質 (雄)、盲腸 (雌) 及び小腸 (雌) であった。雌雄の有色ラットでは、ほとんどの組織において放射能濃度は投与後 4 又は 8 時間に最高値に達し、ほぼ同様に投与後 336 時間までに定量下限未満 (BLQ) に低下した。投与後 336 時間に低濃度の放射能が検出された組織は、副腎、血液、ブドウ膜、脂肪、腎臓、肝臓、包皮腺、膵臓、皮膚 (有色及び非有色)、小腸、子宮及び心筋であった。また、投与後 336 時間におけるこれら組織の放射能濃度は、 T_{max} における放射能と比較して明らかに低かった。投与後 8~336 時間では、白色脂肪における^[14C]アバコパンの放射能濃度は、その他多くの組織に比べて高かった (ラット)。

アバコパンの赤血球への移行性をヒト血液及び血漿を用いて評価した結果、アバコパンの赤血球への移行はわずかであったことから、アバコパンは赤血球へほぼ移行しないと考えられた (*in vitro*)。

(6) 血漿蛋白結合率²⁹⁾

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクに対するアバコパンの結合率は 99.9%超であり、活性代謝物である M1 の結合率は、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパクでは約 99%、ヒト血漿及びヒト血清アルブミンでは 99.9%超であった (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁰⁾

ヒト肝細胞又は肝ミクロソームとアバコパン (CCX168) をインキュベートしたとき、アバコパンの代謝物が複数生成し、それらは主に第一相反応による代謝物であった。最も多く生成した代謝物の 1 つは、アバコパンのメチル基が水酸化された M1 であった (*in vitro*)。ラット、サル及びヒトに^[14C]アバコパンを経口投与し代謝物検索を行った結果、いずれの動物種においても血漿中で最もアバコパン及び M1 が多かった。M1 は、ヒト循環血中において唯一の主要代謝物 (アバコパン関連物質の総曝露量に対し 10%超) であった (外国人データ)。アバコパンから M1 生成までの代謝経路について、ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト CYP 分子種を用いて検討した結果、M1 生成に CYP3A4 が主に関与し、次いで CYP2D6 及び CYP2C19 も寄与する可能性があると考えられた (*in vitro*)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率³⁰⁾

アバコパンは主に CYP3A4、その他 2D6、2C19、2C8、2B6 等を介して肝臓で酸化的に代謝された (*in vitro*)。CYP3A4 はアバコパンの代謝及び主要代謝物 M1 (メチル基の水酸化体) の生成と代謝を担う主要な酵素である。

1) CYP 阻害作用

アバコパンはいずれの CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対して可逆的な阻害作用は示さなかったが、CYP3A4 に対し時間依存的阻害作用を示した (*in vitro*)。

2) CYP 誘導作用

アバコパンは CYP1A2 及び 2B6 に対してほぼ誘導作用を示さなかったが、CYP3A4 に対し誘導作用を示した (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率^{26),30)}

健康成人男性に¹⁴C]アバコパン 100mg を空腹時に単回経口投与したとき、M1 がヒト循環血中において唯一の主要代謝物であり、血漿中総放射能に対して血漿中のアバコパン及びM1 の占める割合は、それぞれ約 18%及び約 12%であった（外国人データ）。主要代謝物である M1 はアバコパンと同程度の薬理活性を示した。

7. 排泄

健康成人男性 6 例に¹⁴C]アバコパン 100mg を空腹時に単回経口投与したとき、放射能の尿中総排泄率は投与量の約 10%、糞中総排泄率は投与量の約 77%であった。また、アバコパン（未変化体）の尿及び糞中総排泄率は、それぞれ 0.1%未満及び 7%であった（外国人データ）²⁶⁾。

8. トランスポーターに関する情報

<薬物トランスポーターの阻害能及び基質性 (*in vitro*) >³¹⁾

アバコパン及びM1 の薬物トランスポーター (BCRP、MDR1/P-gp、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2) に対する阻害能、並びに肝取込みトランスポーター (OATP1B1 及び OATP1B3) 及び排出トランスポーター (MDR1/P-gp 及び BCRP) に対する基質性を評価した。なお、アバコパン及びM1 の尿中排泄は消失への寄与が小さいため、尿中排泄に関与する薬物トランスポーター (MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2) に対するアバコパン及びM1 の基質性は評価しなかった。その結果、アバコパン及びM1 はいずれの薬物トランスポーターによる輸送も明らかに阻害しなかった。また、アバコパンは OATP1B1、OATP1B3、MDR1/P-gp 及び BCRP の基質ではなく、M1 は OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP の基質ではなかったが、MDR1/P-gp の基質であった。ヒト代謝物検索試験、*in vitro* 代謝試験及びビトラコナゾール併用臨床薬物相互作用試験の結果に基づいて、M1 は胆汁排泄ではなく主に代謝により消失するため、MDR1/P-gp は M1 の消失に大きく寄与していないと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害（外国人データを含む）²⁵⁾

本剤を投与された 368 例（日本人 51 例を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果より、腎機能 (eGFR) の影響はアバコパンの CL/F に対する共変量であり、中等度及び重度の腎機能障害は CL/F 値をそれぞれ 15~34%及び 34~49%低下させることが示された。一方で、第 III 相試験に組み込まれた ANCA 関連血管炎患者の 85%以上が軽度から重度の腎機能障害を有していることから、母集団薬物動態解析を用いたベイズ推定によりアバコパンの定常状態における AUC_{0-12h}、C_{max} 及び C_{min} と腎機能障害の程度との関係性を検討したところ、各薬物動態パラメータの推定値は、腎機能障害の程度によらず正常な腎機能を有する者の 1.25 倍の範囲内であった。

2) 肝機能障害（外国人データ）³²⁾

軽度から中等度の肝機能障害患者 15 例（Child-Pugh 分類：A 及び B）に本剤 30mg を空腹時に単回経口投与したとき、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は肝機能正常者と比較して、いずれも 1.3 倍以内の増加であった。

肝機能障害患者にアバコパン 30mg を単回投与した場合の薬物動態パラメータ

		正常 (n=8)	軽度 (n=7)	中等度 (n=8)
アバコパン	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	1220 (37.0) ^{※1}	1370 (30.4) ^{※2}	1360 (0.4) ^{※3}
	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	940 (35.5)	1030 (22.7)	955 (35.0)
	C_{max} (ng/mL)	123 (21.8)	107 (21.5)	102 (33.0)
M1	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	799 (36.0)	885 (26.6)	943 (36.5)
	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	665 (32.7)	766 (25.4)	776 (34.7)
	C_{max} (ng/mL)	48.2 (27.1)	46.0 (25.4)	40.4 (31.5)

幾何平均値（幾何 CV%）を示す。※1：n=6 ※2：n=4 ※3：n=2

3) 高齢者（外国人データを含む）³³⁾

日本人及び外国人被験者 368 例（ANCA 関連血管炎患者 232 例を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果より、アバコパンの血漿中濃度に対して臨床的に考慮すべき年齢の影響はみられなかった。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため、過敏症の既往が判明した患者には、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.1 参照]

8.3 本剤の投与中はニューモシスティス肺炎に対する適切な予防措置を考慮すること。[11.1.2 参照]

（解説）

8.1 :

本剤を投与する医師には、診断基準等に基づき適切な患者選択を行い、患者の状態に応じて適切な治療を行う等、顕微鏡的多発血管炎や多発血管炎性肉芽腫症の治療に精通していることが必要と考えられたため、適正使用の観点から、重要な基本的注意として設定した。

国内における本剤の使用経験は限られているため、本剤の投与が適切な患者に対し、疾患の診断や治療に十分な知識と経験を有する医師のもとで開始することが推奨される。

8.2 :

本剤の投与により肝機能検査値が上昇するおそれがあるため設定した。

本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合には本剤投与の休薬等を考慮すること。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

8.3 :

第 III 相試験は、ニューモシスティス感染に対する抗生物質の予防投与を治験期間中に行うことが、治験実施計画書に規定されていた。同試験ではニューモシスティス感染は認められなかったものの、ニューモシスティス感染に対する予防投与を行っていない状況下での本剤の使用経験はないため、設定した。本剤の投与中にはニューモシス

ティス肺炎に対する予防措置の実施を考慮すること。

顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症に関する診療ガイドラインである「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2017（厚生労働省難治性疾患克服研究事業、2017年2月発行）³⁴⁾」において、血管炎患者が強力な免疫抑制療法によりニューモシスティス肺炎を発症するおそれがあることが述べられており、ニューモシスティス肺炎発症予防のため、ST 合剤投与など積極的な予防措置が推奨されている。本剤と免疫抑制剤との併用が想定されることから、本剤投与中にニューモシスティス肺炎に対する予防措置の実施を考慮する必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類：C）のある患者

肝機能が悪化するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。本剤は主に肝臓で代謝される。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類：C）を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.1、16.4 参照]

（解説）

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類：C）に対する使用経験がないため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

投与しないことが望ましい。ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、骨格変異の増加が認められている。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、流産の増加が認められている³⁵⁾。

（解説）

妊婦での本剤の使用に関するデータはないため設定した。妊婦には投与しないことが望ましい。

ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、1000mg/kg で短小過剰肋骨（骨格変異）の増加が認められたが、本所見は成長とともに消失することが知られていることから、毒性とはみなされていない。

ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、200mg/kg で母体毒性に伴う流産の増加が認められた。

（「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、本剤を母動物に強制経口投与すると出生児の血漿中にアバコパンが検出されている³⁵⁾。

（解説）

ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、本剤を母動物に強制経口投与すると出生児の血漿中にアバコパンが検出されたため設定した。

（「VII.5.(3) 乳汁への移行性」の項及び「IX.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

12歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。また、12歳以上18歳未満の患者の投与データは限られていることから設定した。

第III相試験の組み入れ基準においては、許可された場合には青年期患者(12~17歳)の登録を可能としており、登録された青年期の被験者はアバコパン群で2例のみであった。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4により代謝される。また、CYP3A4に対して弱い阻害作用を有する。[16.4、16.7.3参照]

(解説)

本剤の代謝には、主として薬物代謝酵素CYP3A4が関与している。そのため、これらの代謝酵素に影響を与える薬剤と併用した場合、本剤の作用に影響する可能性がある。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A4誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン 等 セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) [16.7.1参照]	アバコパンの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性があるため、これらの薬剤との併用は避け、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等のCYP3A4誘導作用による。
強いCYP3A4阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン リトナビル 等 グレープフルーツジュース [16.7.2参照]	アバコパンの血漿中濃度が増加する可能性がある。 併用時には患者の状態を十分観察すること。	これらの薬剤及びグレープフルーツジュースの強いCYP3A4阻害作用による。
シクロスポリン シロリムス タクロリムス 等 [16.7参照]	治療域が狭くCYP3A4で代謝される薬剤を併用する場合は、必要に応じて適切に血漿中濃度をモニタリングすること。	アバコパンはCYP3A4の弱い阻害作用を有する。

(解説)

● 強いCYP3A4誘導剤

薬物相互作用試験において、強いCYP3A4誘導剤であるリファンピシンによるアバコパンの代謝への影響を検討した結果、アバコパンの C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ の減少が確認された。

したがって、強い CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、エンザルタミド、フェノバルビタール、ミトタン、セント・ジョーンズ・ワート等）との併用により、アバコパンの血漿中濃度が大幅に低下し、アバコパンの効果が減弱する可能性があるため、併用を避けるべきである。CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。

- 中程度の CYP3A4 誘導剤
中程度の CYP3A4 誘導剤がアバコパンの薬物動態に及ぼす影響については未検討である。しかし、中程度の CYP3A4 誘導剤の併用によりアバコパンの血漿中濃度が低下し、薬効が減弱することが推定されることから設定した。これらの薬剤との併用は避け、CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。
- 強い CYP3A4 阻害剤
薬物相互作用試験において、強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールによるアバコパンの代謝への影響を検討した結果、アバコパンの C_{max} と AUC_{τ} の増加が確認された。
したがって、強い CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン、ネルフィナビル、ポリコナゾール、グレープフルーツジュース等）との併用により、アバコパンの血漿中濃度が増加し、副作用が増強する可能性があるため、併用する際は注意が必要であり、患者の状態を十分観察すること。
- 治療域が狭く CYP3A4 で代謝される薬剤
薬物相互作用試験において、アバコパンによる CYP3A4 基質であるミダゾラムの代謝への影響を検討した結果、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加が確認された。
したがって、アバコパンとの併用により CYP3A4 を基質とする薬剤の血漿中濃度が増加する可能性があるため、治療域が狭く CYP3A4 で代謝される薬剤を併用する場合は、必要に応じてこれらの薬剤の血漿中濃度を適切にモニタリングすること。
（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1.1 肝機能障害

肝細胞損傷（0.6%）、胆汁うっ滞性肝炎（0.6%）等の重篤な肝胆道系障害（2.4%）、および重篤な肝機能検査値上昇（1.2%）があらわれることがある。[8.2、9.3.1 参照]

11.1.2 重篤な感染症

肺炎（1.2%）等の重篤な感染症があらわれることがある。[8.3 参照]

（解説）

11.1.1 :

第 III 相試験で、重篤な肝胆道系障害が 2.4%、重篤な肝機能検査値上昇が 1.2%に認められたことから設定した。承認時までに実施された臨床試験においてプレドニゾン群と比較してアバコパン群で肝機能障害の発現割合が高く、重篤な肝機能障害が報告されている。

定期的に肝機能検査を行って患者さんの状態を十分に観察し、肝機能検査値異常がみとめられた場合には、必要に応じて本剤の休薬、中止を含む、処置の実施を検討すること。

◆第 III 相試験の結果

肝機能障害に関連する有害事象及び肝機能障害に関連する重篤な有害事象の発現割合は下表のとおり。

	プレドニゾン群 (N=164)		アバコパン群 (N=166)	
	例数	%	例数	%
肝機能障害に関連する有害事象	19	11.6	22	13.3
肝機能障害に関連する重篤な有害事象	6	3.7	9	5.4

◆重篤な肝機能障害 副作用一覧 (第 II 相、第 III 相試験)

治験担当医師によりアバコパンとの因果関係が否定できないと判断された重篤な肝機能障害の一覧 - CL002_168 試験

	性別	年齢	AAV 分類	事象名 ^{注1}	発 現 ま で の 日 数 ^{注2}	転 帰 ま で の 日 数 ^{注2}	重 症 度	転 帰	本 剤 の 処 置	因果関係
CCX168 + No Prednisone										
症例 1	男	81	MPA	肝酵素上昇	22	134	重度	回復	中止	関連があるか もしれない

注 1: 事象名は ICH 国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J version 19.1) を用いてコード化した。

注 2: 発現及び転帰までの日数は日付-初回投与日 (日付 \geq 初回投与日の場合は+1) で計算

治験担当医師によりアバコパンとの因果関係が否定できないと判断された重篤な肝機能障害の一覧 - CL010_168 試験

	性別	年齢	AAV 分類	事象名 ^{注1}	発 現 ま で の 日 数 ^{注2}	転 帰 ま で の 日 数 ^{注2}	重 症 度	転 帰	本 剤 の 処 置	因果関係
Avacopan + Standard of Care										
症例 1	女	65	MPA	肝機能検査値上 昇	50	65	重度	回復	中止	関連があるか もしれない
症例 2	女	62	GPA	肝機能異常	114	225	重度	回復	中止	関連があるか もしれない
症例 3	女	80	MPA	肝細胞損傷	37	119	重度	回復	中止	関連があるか もしれない
症例 4	女	54	MPA	胆汁うっ滞性肝 炎	93	113	重度	回復	中止	関連があるか もしれない
症例 5	女	79	MPA	肝酵素上昇	103	131	中 等 度	回復	中止	関連があるか もしれない
症例 6	女	81	MPA	肝機能異常	43	113	重度	回復	中止	関連があるか もしれない

注 1: 事象名は ICH 国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J version 19.1) を用いてコード化した。

注 2: 発現及び転帰までの日数は日付-初回投与日 (日付 \geq 初回投与日の場合は+1) で計算した。

11.1.2:

第 III 相試験で、肺炎 (1.2%) 等の重篤な感染症が認められたことから設定した。第 III 相試験においてプレドニゾン群と比べアバコパン群で感染症の発現割合は低かったものの、アバコパン群においても感染症が高頻度に認められた。

患者さんの状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

◆第 III 相試験の結果

感染症に関連する有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は下表のとおり。

	プレドニゾン群 (N=164)		アバコパン群 (N=166)	
	例数*	%	例数*	%
感染症に関連する有害事象	124	75.6	113	68.1
感染症に関連する重篤な有害事象	25	15.2	22	13.3

*ICH 国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J version 19.1) の器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象を発現した症例数を示している。

◆重篤な感染症 副作用一覧 (第 II 相、第 III 相試験)

治験担当医師によりアバコパンと因果関係が否定できないと判断された重篤な感染症の一覧 - CL003_168 試験

	性別	年齢	AAV 分類	事象名 ^{注1}	発 現 ま で の 日 数 ^{注2}	転 帰 ま で の 日 数 ^{注2}	重症度	転帰	本剤の処 置	因果関係	原因 菌
CCX168 10 mg BID + Standard of Care											
症例 1	男	54	MPA	四肢膿瘍	43	48	重度	回復した が後遺症 あり	中止	関連があ るかもし れない	—
				直腸周囲 膿瘍	43	48	重度	回復した が後遺症 あり	中止	関連があ るかもし れない	—
CCX168 30 mg BID + Standard of Care											
症例 2	男	70	MPA	敗血症	66	77	生命を 脅かす もの	回復	中止	関連があ るかもし れない	—
症例 3	女	58	MPA	尿路感染	71	75	軽度	回復	投与量変 更せず	関連があ るかもし れない	—

BID : 1 日 2 回投与

注 1: 事象名は ICH 国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J version 19.1) を用いてコード化した。

注 2: 発現及び転帰までの日数は日付-初回投与日 (日付≧初回投与日の場合は+1) で計算した。

治験担当医師によりアバコパンと因果関係が否定できないと判断された重篤な感染症の一覧 - CL010_168 試験

	性別	年齢	AAV 分類	事象名 ^{注1}	発 現 ま で の 日 数 ^{注2}	転 帰 ま で の 日 数 ^{注2}	重症度	転帰	本剤の処 置	因果関係	原因菌
Avacopan + Standard of Care											
症例 1	男	73	MPA	尿路性敗 血症	176	204	重度	回復	投与中断	関連があ るかもし れない	不明
				尿路感染	243	249	中等度	回復	投与中断	関連があ るかもし れない	不明
症例 2	男	79	MPA	肺炎	78	85	中等度	回復	投与量変 更せず	関連があ るかもし れない	未特定
症例 3	男	72	MPA	処置後敗 血症	233	242	重度	回復	投与中断	関連があ るかもし れない	不明
症例 4	女	69	MPA	肺炎	43	63	中等度	回復	投与量変 更せず	関連があ るかもし れない	未特定*
症例 5	男	46	MPA	カンピロ バクター 胃腸炎	143	152	重度	回復	投与量変 更せず	関連があ るかもし れない	カンピロ バクテ ー・ジェ ジュニ

	性別	年齢	AAV分類	事象名 ^{注1}	発現までの日数 ^{注2}	転帰までの日数 ^{注2}	重症度	転帰	本剤の処置	因果関係	原因菌
症例6	男	79	MPA	B型肝炎	391	523	生命を脅かすもの	回復	無処置	関連があるかもしれない	HBV

注1：事象名はICH国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J version 19.1) を用いてコード化した。

注2：発現及び転帰までの日数は日付-初回投与日 (日付≧初回投与日の場合は+1) で計算した。

* 症例4：CMV DNA 陰性、EBV IGM 陰性、血液培養 (好気性、嫌気性) 陰性

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1%以上～10%未満	1%未満
感染症および寄生虫症	上気道感染、鼻咽頭炎、鼻炎	
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐、上腹部痛	
神経系障害	頭痛	
皮膚および皮下組織障害		血管浮腫
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数減少	

(解説)

第III相試験で認められた有害事象の発現状況に基づき設定した。

◆項目別副作用発現頻度一覧 (第III相試験)

	全体	日本人
対象症例数	166	11
副作用発現例数	100	9
副作用発現割合	60.2%	81.8%

副作用の種類 ^{注1,2}	全体		日本人	
	例数	(%)	例数	(%)
感染症および寄生虫症	51	(30.7)	5	(45.5)
上気道感染	10	(6.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	6	(3.6)	0	(0.0)
尿路感染	4	(2.4)	0	(0.0)
膀胱炎	3	(1.8)	0	(0.0)
下気道感染	3	(1.8)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	3	(1.8)	0	(0.0)
肺炎	3	(1.8)	0	(0.0)
副鼻腔炎	3	(1.8)	0	(0.0)
帯状疱疹	2	(1.2)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	2	(1.2)	1	(9.1)
鼻炎	2	(1.2)	0	(0.0)
歯膿瘍	2	(1.2)	0	(0.0)
歯感染	2	(1.2)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.6)	0	(0.0)
カンピロバクター胃腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)
蜂巣炎	1	(0.6)	0	(0.0)
結膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)
サイトメガロウイルス感染	1	(0.6)	1	(9.1)

副作用の種類 ^{注1,2}	全体		日本人	
	例数	(%)	例数	(%)
涙囊炎	1	(0.6)	0	(0.0)
感染性腸炎	1	(0.6)	1	(9.1)
皮膚真菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)
せつ	1	(0.6)	0	(0.0)
B型肝炎	1	(0.6)	1	(9.1)
インフルエンザ	1	(0.6)	0	(0.0)
ウイルス性下気道感染	1	(0.6)	0	(0.0)
爪囲炎	1	(0.6)	0	(0.0)
細菌性肺炎	1	(0.6)	1	(9.1)
処置後敗血症	1	(0.6)	0	(0.0)
歯髄炎	1	(0.6)	0	(0.0)
膿疱性皮膚疹	1	(0.6)	0	(0.0)
足部白癬	1	(0.6)	1	(9.1)
真菌性舌感染	1	(0.6)	0	(0.0)
尿路性敗血症	1	(0.6)	0	(0.0)
ウイルス性副鼻腔炎	1	(0.6)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	1	(0.6)	0	(0.0)
外陰腔真菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)

副作用の種類 ^{注1,2}	全体	日本人
	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	30 (18.1)	2 (18.2)
悪心	11 (6.6)	0 (0.0)
下痢	7 (4.2)	2 (18.2)
嘔吐	7 (4.2)	0 (0.0)
上腹部痛	5 (3.0)	0 (0.0)
鼓腸	2 (1.2)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	2 (1.2)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	2 (1.2)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.6)	0 (0.0)
便秘	1 (0.6)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)
消化不良	1 (0.6)	0 (0.0)
軟便	1 (0.6)	0 (0.0)
歯周病	1 (0.6)	0 (0.0)
歯の知覚過敏	1 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査	28 (16.9)	5 (45.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.8)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	3 (1.8)	1 (9.1)
リパーゼ増加	3 (1.8)	0 (0.0)
白血球数減少	3 (1.8)	1 (9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (1.2)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	2 (1.2)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	2 (1.2)	0 (0.0)
好中球数減少	2 (1.2)	1 (9.1)
アミラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
抗好中球細胞質抗体陽性	1 (0.6)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.6)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.6)	1 (9.1)
心電図QT延長	1 (0.6)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.6)	1 (9.1)
肝酵素上昇	1 (0.6)	0 (0.0)
B型肝炎DNA測定陽性	1 (0.6)	1 (9.1)
リンパ球数減少	1 (0.6)	1 (9.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)	0 (0.0)
尿沈渣陽性	1 (0.6)	0 (0.0)
ウェスト周囲径増加	1 (0.6)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.6)	0 (0.0)

副作用の種類 ^{注1,2}	全体	日本人
	例数 (%)	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	23 (13.9)	2 (18.2)
脱毛症	4 (2.4)	0 (0.0)
そう痒症	4 (2.4)	1 (9.1)
発疹	3 (1.8)	0 (0.0)
皮膚乾燥	2 (1.2)	0 (0.0)
紫斑	2 (1.2)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (1.2)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.6)	0 (0.0)
血管浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)
薬疹	1 (0.6)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.6)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.6)	0 (0.0)
黒皮症	1 (0.6)	0 (0.0)
痒疹	1 (0.6)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.6)	1 (9.1)
皮膚壊死	1 (0.6)	0 (0.0)
蕁麻疹様血管炎	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害	22 (13.3)	0 (0.0)
頭痛	10 (6.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	5 (3.0)	0 (0.0)
味覚異常	4 (2.4)	0 (0.0)
健忘	1 (0.6)	0 (0.0)
嗜眠	1 (0.6)	0 (0.0)
睡眠の質低下	1 (0.6)	0 (0.0)
精神運動亢進	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	16 (9.6)	0 (0.0)
関節痛	7 (4.2)	0 (0.0)
筋肉痛	4 (2.4)	0 (0.0)
筋痙縮	2 (1.2)	0 (0.0)
滑液包炎	1 (0.6)	0 (0.0)
椎間板突出	1 (0.6)	0 (0.0)
筋肥大	1 (0.6)	0 (0.0)
骨粗鬆症	1 (0.6)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.6)	0 (0.0)
弾発指	1 (0.6)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	13 (7.8)	0 (0.0)
白血球減少症	4 (2.4)	0 (0.0)
リンパ球減少症	4 (2.4)	0 (0.0)
内出血発生の増加傾向	2 (1.2)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (1.2)	0 (0.0)
無顆粒球症	1 (0.6)	0 (0.0)
貧血	1 (0.6)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (6.6)	0 (0.0)
疲労	3 (1.8)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (1.2)	0 (0.0)
発熱	2 (1.2)	0 (0.0)
悪寒	1 (0.6)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.6)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)
活動状態低下	1 (0.6)	0 (0.0)

副作用の種類 ^{注1,2}	全体		日本人	
	例数	(%)	例数	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(6.6)	0	(0.0)
呼吸困難	3	(1.8)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	2	(1.2)	0	(0.0)
気管支肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)
カタル	1	(0.6)	0	(0.0)
咳嗽	1	(0.6)	0	(0.0)
発声障害	1	(0.6)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	1	(0.6)	0	(0.0)
間質性肺疾患	1	(0.6)	0	(0.0)
萎縮性鼻炎	1	(0.6)	0	(0.0)
鼻漏	1	(0.6)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	9	(5.4)	2	(18.2)
食欲減退	4	(2.4)	2	(18.2)
高コレステロール血症	2	(1.2)	0	(0.0)
血液量増加症	1	(0.6)	0	(0.0)
食欲亢進	1	(0.6)	0	(0.0)
鉄欠乏	1	(0.6)	0	(0.0)
代謝性アシドーシス	1	(0.6)	0	(0.0)
血管障害	7	(4.2)	1	(9.1)
高血圧	4	(2.4)	1	(9.1)
多発血管炎を伴う肉芽腫症	1	(0.6)	0	(0.0)
ほてり	1	(0.6)	0	(0.0)
間欠性跛行	1	(0.6)	0	(0.0)
肝胆道系障害	6	(3.6)	2	(18.2)
肝機能異常	3	(1.8)	2	(18.2)
肝炎	2	(1.2)	0	(0.0)
胆汁うっ滞	1	(0.6)	0	(0.0)
胆汁うっ滞性肝炎	1	(0.6)	0	(0.0)
肝細胞損傷	1	(0.6)	0	(0.0)
耳および迷路障害	5	(3.0)	0	(0.0)
聴力低下	1	(0.6)	0	(0.0)
中耳の炎症	1	(0.6)	0	(0.0)
耳鳴	1	(0.6)	0	(0.0)

副作用の種類 ^{注1,2}	全体		日本人	
	例数	(%)	例数	(%)
回転性めまい	1	(0.6)	0	(0.0)
頭位性回転性めまい	1	(0.6)	0	(0.0)
免疫系障害	5	(3.0)	0	(0.0)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	2	(1.2)	0	(0.0)
薬物過敏症	1	(0.6)	0	(0.0)
過敏症	1	(0.6)	0	(0.0)
低 γ グロブリン血症	1	(0.6)	0	(0.0)
精神障害	5	(3.0)	0	(0.0)
不眠症	3	(1.8)	0	(0.0)
激越	1	(0.6)	0	(0.0)
うつ病	1	(0.6)	0	(0.0)
睡眠障害	1	(0.6)	0	(0.0)
心臓障害	4	(2.4)	0	(0.0)
第一度房室ブロック	1	(0.6)	0	(0.0)
心膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)
洞性徐脈	1	(0.6)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)
腎および尿路障害	3	(1.8)	0	(0.0)
血尿	2	(1.2)	0	(0.0)
排尿困難	1	(0.6)	0	(0.0)
蛋白尿	1	(0.6)	0	(0.0)
眼障害	2	(1.2)	0	(0.0)
羞明	1	(0.6)	0	(0.0)
霧視	1	(0.6)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(1.2)	0	(0.0)
肛門性器疣贅	1	(0.6)	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	1	(0.6)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.6)	0	(0.0)
四肢損傷	1	(0.6)	0	(0.0)

注1：第III相試験において、治験担当医師がアバコパンと「関連があるかもしれない」と判断した有害事象を集計

注2：事象名はICH国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J version 19.1) を用いて表示

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。「PTP の誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号)及び「PTP の誤飲対策について(改訂)」(平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号)に従い設定した。

誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている。また、PTP シートの誤飲により食道穿孔等の非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁶⁾

アバコパンの中樞神経系、心血管系、呼吸系及び腎機能への潜在的作用を評価するため、一連の安全性薬理試験を実施した。ラットに 100mg/kg までの投与量で単回経口投与した結果、中枢神経系、呼吸系及び腎機能に特記すべき作用は認められなかった。サル反復投与毒性試験 (IX. 2. (2)「反復投与毒性試験」の項参照) においても、行動、呼吸数及び腎機能に特記すべき作用は認められなかった。また、テレメトリー装置を装着した覚醒サルに 50mg/kg まで単回経口投与した結果、心血管系に特記すべき作用は認められなかった。加えて、サル反復投与毒性試験 (IX. 2. (2)「反復投与毒性試験」の項参照) においても心電図異常は認められなかった。hERG 試験では、アバコパン及び M1 の hERG 電流の 50%阻害濃度 (IC₅₀) は、それぞれ 2.3 μmol/L 超、3 μmol/L 超であり、臨床用量 (アバコパンの 30mg を 1 日 2 回) 投与時の ANCA 関連血管炎患者の血漿中蛋白非結合形アバコパン及び M1 の C_{max} と比較したとき、それぞれ約 3800 倍及び約 14000 倍であった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁷⁾

ラット単回経口投与毒性試験において忍容性は良好であり、アバコパン投与に関連した変化又は毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

動物種	性	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主要な所見
ラット	雌雄	経口	5、25、100	死亡なし 概略の致死量：>100mg/kg/日

(2) 反復投与毒性試験³⁸⁾

1) ラット

4、13 及び 26 週間反復投与毒性試験において、忍容性は良好であり、毒性学的に意義のある所見及び回復性を伴わない所見は認められなかった。

2) ハムスター

13 週間反復投与毒性試験において、血清中の中性脂肪の高値が 100 及び 1000mg/kg/日群の雌雄で認められた。しかしながら、4 週間の休薬により正常値に回復し、関連する剖検及び病理組織所見を伴っていなかったことから、毒性とは判断されなかった。忍容性は良好であり、毒性学的に意義のある所見及び回復性を伴わない所見は認められなかった。

3) サル

4、20 及び 44 週間反復投与毒性試験において、忍容性は良好であり、毒性学的に意義のある所見及び回復性を伴わない所見は認められなかった。

動物種	投与期間及び回復期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) [臨床曝露比]	主な毒性所見
ラット	4 週間及び 2 週間回復	経口	5、25、100 q. d.	100	毒性学的に問題となる所見なし
	13 週間及び 4 週間回復	経口	3、15、100 q. d.	100	毒性学的に問題となる所見なし
	26 週間及び 6 週間回復	経口	5、15、100 q. d. 200 (100 b. i. d.)	200 雄 [12 倍]、 雌 [15 倍]	毒性学的に問題となる所見なし
ハムスター	13 週間及び 4 週間回復	経口	10、30、100 q. d. 1000 (500 b. i. d.)	1000 雄 [4.6 倍]、 雌 [4.8 倍]	毒性学的に問題となる所見なし
サル	4 週間及び 2 週間回復	経鼻 胃内	5、15、50 q. d.	50	毒性学的に問題となる所見なし
	20 週間及び 4 週間回復	経口/経鼻 胃内 ^{a)}	5、15、30 q. d.	30	毒性学的に問題となる所見なし
	44 週間及び 6 週間回復	経鼻 胃内/ 経口 ^{b)}	5/7.25、 15/22.5 q. d.、 30/45 (15/22.5 b. i. d.) ^{c)}	30/45 雄 [3.8 倍]、 雌 [4.6 倍]	毒性学的に問題となる所見なし

q. d. : 1 日 1 回投与、b. i. d. : 1 日 2 回投与

[] : アバコパンの 30mg を 1 日 2 回投与した ANCA 関連血管炎患者の PK データ (AUC_{0-24hr} ; 6932ng hr/mL) に対する安全域

a) : 投与方法を変更 (強制経口投与 ; 投与 1~38 日目、経鼻胃内投与 ; 投与 39 日目以降)

b) : 投与方法を変更 (経鼻胃内投与 ; 投与 1~5 週目、強制経口投与 ; 投与 6 週目以降)

c) : 投与量を変更 (5、15、30 mg/kg/日 ; 投与 1~25 週目、7.25、22.5 及び 45 mg/kg/日 ; 投与 26 週目以降)

(3) 遺伝毒性試験³⁹⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、及びラット骨髄小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった。

試験種	試験系	濃度又は投与量	結果
復帰突然変異	ネズミチフス菌/大腸菌	33.3~5000 µg/plate	陰性
染色体異常	マウスリンバ腫細胞 L5178Y TK ^{+/−}	0.781~500 µg/mL	陰性
骨髄小核	ラット	500、1000、2000mg/kg	陰性 [13.8 倍]

[] : アバコパンの 30mg を 1 日 2 回投与した ANCA 関連血管炎患者の PK データ (AUC_{0-24hr} ; 6932 ng hr/mL) に対する最大安全域

(4) がん原性試験⁴⁰⁾

ラット及びハムスターの 2 年間がん原性試験において、アバコパン投与に関連する腫瘍性病変及び有害な非腫瘍性病変の増加は認められなかった。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	非発がん用量 (mg/kg/日) [臨床曝露比]
ラット	経口	10、30、100	100 雄 [3.7 倍]、雌 [4.8 倍]
ハムスター	経口	10、30、100	100 雄 [6.1 倍]、雌 [5.1 倍]

[] : 発がん性を示さない用量とアバコパンの 30mg を 1 日 2 回投与した ANCA 関連血管炎患者の PK データ (AUC_{0-24hr} ; 6932ng hr/mL) に対する最大安全域

(5) 生殖発生毒性試験³⁵⁾

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験 (ハムスター)

雌雄のハムスターにおいて、生殖機能に影響は認められなかった。無毒性量は 1000mg/kg/日 (500mg/kg/回の 1 日 2 回投与) と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ハムスター、ウサギ)

ハムスターにおいて、胎児の外表、内臓及び骨格にアバコパン投与に起因する所見は認められなかった。1000mg/kg/日群の胎児で成長とともに消失することが知られている短小過剰肋骨(骨格変異)の増加が認められた。母動物及び胚胎児発生に対する無毒性量は、1000mg/kg/日 (500mg/kg/回の 1 日 2 回投与) と判断された。

ウサギにおいて、胎児の外表、内臓及び骨格にアバコパン投与に起因する所見は認められなかったが、200mg/kg/日群において母体毒性に伴う流産数の増加が認められた。母動物に対する無毒性量は 30mg/kg/日、胚胎児発生に対する無毒性量は 200mg/kg/日と判断された。

ハムスター及びウサギの胚・胎児発生に関する試験結果からアバコパンに催奇形性はないと考えられた。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (ハムスター)

ハムスターにおいて、母動物並びに出生児の発生、行動及び生殖機能にアバコパン投与に起因する所見は認められず、無毒性量は 1000mg/kg/日 (500mg/kg/回の 1 日 2 回投与) と判断された。

試験種	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)		
				F0 一般毒	F0 生殖機能	F1
受胎能及び初期胚発生	ハムスター	経口	10、30、100 q. d. 1000 (500 b. i. d.)	1000	1000	1000
胚・胎児発生	ハムスター	経口	10、30、100 q. d. 1000 (500 b. i. d.)	1000	1000	1000
	ウサギ	経口	10、30、200 q. d.	30	30	200
出生前及び出生後の発生並びに母体機能	ハムスター	経口	10、30、100 q. d. 1000 (500 b. i. d.)	1000	1000	1000

q. d. : 1 日 1 回投与、b. i. d. : 1 日 2 回投与

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性⁴¹⁾

1) 免疫毒性 (ラット、サル)

ラット 13 週間反復投与毒性試験及び 28 日間反復投与免疫毒性試験において、KLH 抗原による T 細胞依存性抗体産生応答に影響は認められなかった。

サル 44 週間反復投与毒性試験において、リンパ球サブセット解析及び KLH 抗原による T 細胞依存性抗体産生応答に影響は認められなかった。

2) 光毒性 (*in vitro*)

BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞の紫外線照射時と非照射時の細胞生存率を比較したところ、アバコパンは光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：タブネオスカプセルを服用される患者さまへ

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

2021年9月27日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
タブネオス カプセル 10mg	2021年9月27日	30300AMX00453000	2022年5月25日	2022年6月7日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

再審査期間 10 年 : 2021 年 9 月 27 日 ~ 2031 年 9 月 26 日 (希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
タブネオス カプセル 10mg	3999056M1026	3999056M1026	128750901	622875001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	ID	PMID
1) Mukhtyar C, et al. : Ann Rheum Dis. 2008 ; 67 : 1004-1010	000269	17911225
2) Little MA, et al. : Ann Rheum Dis. 2010 ; 69(6) : 1036-1043	000898	19574233
3) Flossmann O, et al. : Ann Rheum Dis. 2011 ; 70(3) : 488-494	000897	21109517
4) 社内資料 : 安定性 (タブネオスカプセル、カプセル剤)	000292	
5) 社内資料 : タブネオスカプセル 無包装状態の安定性	000293	
6) 社内資料 : 国内第 I 相試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.3)	000278	
7) 社内資料 : 海外第 I 相試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.4)	000294	
8) 社内資料 : QT/QTc 試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.10)	000295	
9) 社内資料 : 海外第 II 相比較試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.7)	000296	
10) Jayne DRW, et al. : J Am Soc Nephrol. 2017 ; 28(9) : 2756-2767	93222	28400446
11) 社内資料 : 第 II 相用量評価試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.8)	000297	
12) Merkel PA, et al. : ACR Open Rheumatol. 2020 ; 2(11) : 662-671	93202	33128347
13) 社内資料 : 第 III 相試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.9)	000286	
14) Jayne DRW, et al. : N Eng J Med. 2021 ; 384(7) : 599-609	93198	33596356
15) 社内資料 : 効力を裏付ける試験 (作用機序) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.2.2.6)	000287	
16) Chen M, et al. : Nat Rev Nephrol. 2017 ; 13(6) : 359-367	000353	28316335
17) 社内資料 : 効力を裏付ける試験 (<i>In vitro</i> 薬理試験 : hC5aR に対する結合作用) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.2.2.1.1)	000298	
18) 社内資料 : 効力を裏付ける試験 (<i>In vitro</i> 薬理試験 : hC5aR に対する拮抗作用) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.2.2.1.2)	000288	
19) 社内資料 : 効力を裏付ける試験 (<i>In vitro</i> 薬理試験 : hC5aR KI マウス C5aR に対する拮抗作用) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.2.2.1.4)	000289	
20) 社内資料 : 効力を裏付ける試験 (<i>Ex vivo</i> 薬理試験 : hC5aR KI マウスにおける C5a 誘発白血球 CD11b アップレギュレーションに対する作用) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.2.2.2.1)	000299	
21) 社内資料 : 効力を裏付ける試験 (<i>In vivo</i> 薬理試験 : 抗 MPO 抗体誘発糸球体腎炎モデルマウスに対する作用) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.2.2.3.3)	000291	
22) 社内資料 : 食事の影響評価試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.1)	000279	
23) 社内資料 : 薬物相互作用試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.5)	000285	
24) 社内資料 : 臨床薬物動態プロファイル (内因性要因の影響 : 体重) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.3.2.6.2)	000300	
25) 社内資料 : 臨床薬物動態プロファイル (内因性要因の影響 : 腎機能障害) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.3.2.6.3)	000283	
26) 社内資料 : マスバランス試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.6)	000282	
27) 社内資料 : 分布 (組織分布) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.4.4.3)	000301	
28) 社内資料 : 排泄 (乳汁中排泄) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.4.6.2)	000302	
29) 社内資料 : 分布 (血漿蛋白結合) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.4.4.1)	000280	
30) 社内資料 : 代謝 (種差と代謝経路) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.4.5.1)	000281	
31) 社内資料 : 薬物動態学的薬物相互作用 (薬物トランスポーターの阻害能及び基質性) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.4.7.2)	000303	
32) 社内資料 : 肝機能低下者試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.2)	000284	
33) 社内資料 : 臨床薬物動態プロファイル (内因性要因の影響 : 人種、性別、	000304	

	ID	PMID
年齢) (2021年9月27日承認、CTD 2.7.2.3.2.6.1)		
34) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 編: ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017, 142, 2018	000276	
35) 社内資料: 生殖発生毒性試験 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6.6)	000277	
36) 社内資料: 安全性薬理試験 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.4)	000305	
37) 社内資料: 単回投与毒性試験 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6.2)	000306	
38) 社内資料: 反復投与毒性試験 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6.3)	000307	
39) 社内資料: 遺伝毒性試験 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6.4)	000308	
40) 社内資料: がん原性試験 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6.5)	000309	
41) 社内資料: その他の毒性試験 (2021年9月27日承認、CTD 2.6.6.8)	000310	

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<効能又は効果>

顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症

<効能又は効果に関連する注意>

抗好中球細胞質抗体陰性の顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした臨床試験は実施していないため、ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

[17.1.1 参照]

<用法及び用量>

通常、成人にはアバコパンとして1回30 mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。

海外での承認状況（2022年4月時点）

<米国（2021年10月承認）>

会社名	ChemoCentryx, Inc
販売名	TAVNEOS
剤形・規格	Capsules: 10 mg
発売年月	2021年10月
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE TAVNEOS is indicated as an adjunctive treatment of adult patients with severe active antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis (granulomatosis with polyangiitis [GPA] and microscopic polyangiitis [MPA]) in combination with standard therapy including glucocorticoids. TAVNEOS does not eliminate glucocorticoid use.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommended Evaluations Prior to Treatment Initiation Before initiating TAVNEOS, consider performing the following evaluations: ·Liver Function Tests: Obtain liver test panel (serum alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase, and total bilirubin) before initiating TAVNEOS. TAVNEOS is not recommended for use in patients with cirrhosis, especially those with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) [see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.7)]. ·Hepatitis B (HBV) Serology: Screen patients for HBV infection by measuring HBsAg and anti-HBc. For patients with evidence of prior or current HBV infection, consult with a physician with expertise in managing hepatitis B regarding monitoring and consideration for HBV antiviral therapy before or during treatment with TAVNEOS [see Warnings and Precautions (5.3)]. 2.2 Recommended Dosage and Administration The recommended dose of TAVNEOS is 30 mg (three 10 mg capsules) twice daily, with food. Advise patients that TAVNEOS capsules should not be crushed, chewed or opened. If a dose is missed, instruct the patient to wait until the usual scheduled time to take the next regular dose. Instruct the patient not to double the next dose. 2.3 Dosage Modifications Due to CYP3A4 Inhibitors

	Reduce the dosage of TAVNEOS to 30 mg once daily when used concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors.
--	---

<EU (2022年1月承認)>

会社名	Vifor Fresenius Medical care Renal Pharma France
販売名	Tavneos 10 mg hard capsules
剤形・規格	Each hard capsule contains 10 mg of avacopan
発売年月	2022年2月(ドイツ) 2022年3月(オーストリア)
効能又は効果	4.1 Therapeutic indications Tavneos, in combination with a rituximab or cyclophosphamide regimen, is indicated for the treatment of adult patients with severe, active granulomatosis with polyangiitis (GPA) or microscopic polyangiitis (MPA) (see section 4.2).
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration Treatment should be initiated and monitored by healthcare professionals experienced in the diagnosis and treatment of GPA or MPA. <u>Posology</u> The recommended dose is 30 mg Tavneos (3 hard capsules of 10 mg each) taken orally twice daily, morning and evening, with food. Tavneos should be administered in combination with a rituximab or cyclophosphamide regimen as follows: ·rituximab for 4 weekly intravenous doses or, ·intravenous or oral cyclophosphamide for 13 or 14 weeks, followed by oral azathioprine or mycophenolate mofetil and, ·glucocorticoids as clinically indicated. For details on doses, concomitant glucocorticoids and data on efficacy and safety for the combinations, please see sections 4.8 and 5.1. Clinical study data are limited to 52 weeks of exposure followed by 8 weeks of observation. <i>Missed doses</i> If a patient misses a dose, the missed dose is to be taken as soon as possible, unless within three hours of the next scheduled dose. If within three hours, then the missed dose is not to be taken. <i>Dose management</i> Treatment must be re-assessed clinically and temporarily stopped if: ·alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) is more than 3 times the upper limit of normal (ULN). Treatment must be temporarily stopped if: ·ALT or AST > 5 × ULN, ·a patient develops leukopenia (white blood cell count < 2 × 10 ⁹ /L) or neutropenia (neutrophils < 1 × 10 ⁹ /L), or lymphopenia (lymphocytes < 0.2 × 10 ⁹ /L), ·a patient has an active, serious infection (i.e. requiring hospitalisation or prolonged hospitalisation). Treatment may be resumed: ·upon normalisation of values and based on an individual benefit/risk assessment. If treatment is resumed, hepatic transaminases and total bilirubin are to be monitored closely. Permanent discontinuation of treatment must be considered if: ·ALT or AST > 8 × ULN, ·ALT or AST > 5 × ULN for more than 2 weeks,

	<ul style="list-style-type: none"> ·ALT or AST > 3 × ULN and total bilirubin > 2 × ULN or international normalised ratio (INR) > 1.5, ·ALT or AST > 3 × ULN with the appearance of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, and/or eosinophilia (> 5%), ·an association between avacopan and hepatic dysfunction has been established.
--	--

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及び EU（SmPC）とは異なる。なお、オーストラリア分類の情報はない。

<本邦における使用上の注意>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

投与しないことが望ましい。ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、骨格変異の増加が認められている。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、流産の増加が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、本剤を母動物に強制経口投与すると出生児の血漿中にアバコパンが検出されている。

<FDA（米国添付文書の記載）（2021年10月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies with TAVNEOS in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal reproduction studies, oral administration of avacopan to pregnant hamsters and rabbits during the period of organogenesis produced no evidence of fetal harm with exposures up to approximately 5 and 0.6 times, respectively, the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 30 mg twice daily (on an area under the curve [AUC] basis). Avacopan caused an increase in the number of abortions in rabbits at an exposure 0.6 times the MRHD (see Animal Data).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study with pregnant hamsters dosed by the oral route during the period of organogenesis from gestation days 6 to 12, avacopan produced an increase in the incidence of a skeletal variation, described as supernumerary ribs, at an exposure that was 5 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 1000 mg/kg/day). No structural abnormalities were noted with exposures up to 5 times the MRHD (on an AUC basis with maternal oral doses up to 1000 mg/kg/day).

In an embryo-fetal development study with pregnant rabbits dosed by the oral route during the period of organogenesis from gestation days 6 to 18, avacopan caused an increase in the number of abortions at an exposure 0.6 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 200 mg/kg/day), however, no evidence of fetal harm was observed with such exposures. Maternal toxicity, as evidenced by decreased body weight gains, was observed at exposures 0.6 times and higher than the MRHD (on an AUC basis with maternal oral doses of 30 mg/kg/day and higher).

In a prenatal and postnatal development study with pregnant hamsters dosed by the oral route during the periods of gestation and lactation from gestation day 6 to lactation day 20, avacopan had no effects on the growth and development of offspring with exposures up to approximately 5 times the MRHD (on an AUC basis with maternal oral doses up to 1000 mg/kg/day).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the effects of avacopan on the breastfed child or on milk production. It is unknown whether avacopan is secreted in human milk. Avacopan was detected in the plasma of undosed hamster pups nursing from drug-treated dams (see Animal Data). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TAVNEOS and any potential adverse effects on the breast-fed infant from TAVNEOS or from the underlying maternal condition.

Animal Data

Avacopan has not been measured in the milk of lactating animals; however, it was detected in the plasma of nursing offspring in a pre- and post-natal development study with hamsters at a pup to maternal plasma ratio of 0.37. This finding suggests that avacopan is secreted into the milk of lactating hamsters.

2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及びEU（SmPC）とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<FDA（米国添付文書の記載）（2021年10月）>

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TAVNEOS in pediatric patients have not been established.

<EU（SmPCの記載）（2022年1月）>

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

The safety and efficacy of avacopan in adolescents (12 to 17 years of age) have not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made. The safety and efficacy of avacopan in children below 12 years of age have not yet been established. No data are available.

4.8 Undesirable effects

Special populations

Paediatric population

A total of 3 adolescents were studied in the phase 3 study, one in the prednisone group and two in the avacopan group. There are no data in children below 12 years of age (see section 5.1).

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

A total of 3 adolescents were studied in the pivotal phase 3 ADVOCATE study, two in the avacopan group and one in the comparator group. One adolescent in the avacopan group discontinued treatment due to worsening renal vasculitis. The second adolescent patient who received avacopan completed treatment, achieved both remission at week 26 and sustained remission at week 52.

The adolescent in the comparator group discontinued treatment due to non-adherence to contraception. The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with avacopan in one or more subsets of the paediatric population in treatment of ANCA-associated vasculitis (see section 4.2 for information on paediatric use).

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その3）」

令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

内服薬 経管投与ハンドブック（(株)じほう）を参考にした評価結果を以下に示す。

タブネオスカプセル 10 mg 1 個をディスペンサーに入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り、5 分間放置し、90 度 15 往復横転したところ、崩壊・懸濁しなかったが、同様の操作を繰り返したところ、合計 20 分間放置後に崩壊・懸濁した。また、タブネオスカプセル 10 mg 1 個をディスペンサーに入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り、5 分間放置後に 10 秒間上下に激しく振り混ぜる操作に変更したところ、合計 10 分間放置後に崩壊・懸濁した。なお、いずれの方法でもカプセル剤皮はわずかに溶解残りを認めた。

上記の崩壊・懸濁した液を、ディスペンサーを用いて 8Fr チューブ及び 18Fr チューブにそれぞれ注入し、その通過性を検討した結果、いずれも通過可能であった。

注：懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、安定性、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の懸濁投与は推奨しない。

2. その他の関連資料

該当資料なし

