

タブネオスカプセル10mg 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についての責任はキッセイ薬品工業株式会社にあります。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。

キッセイ薬品工業株式会社

タブネオスカプセル 10mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	タブネオスカプセル10mg	有効成分	アバコパン
製造販売業者	キッセイ薬品工業株式会社	薬効分類	87399
提出年月		令和3年10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
肝機能障害	2	該当なし	3	該当なし	3
重篤な感染症	2				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし		3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	4
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	4
特定使用成績調査	4
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	5

↓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	5
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	5

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年10月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：長野県松本市芳野 19 番 48 号
氏名：キッセイ薬品工業株式会社
代表取締役社長 降旗 喜男

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	令和3年9月27日	薬効分類	87399
再審査期間	10年	承認番号	30300AMX00453000
国際誕生日	令和3年9月27日		
販売名	タブネオスカプセル 10mg		
有効成分	アバコパン		
含量及び剤形	1カプセル中アバコパンとして10mg含有するカプセル		
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。		
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		
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			

変更の履歴	
前回提出日	
変更内容の概要：	
変更理由：	

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	
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 II 相試験及び第 III 相試験の統合解析結果において、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合はプレドニゾン群 11.0% (200 例中 22 例) であったのに対し、アバコパン群で 11.7% (239 例中 28 例) であった。肝機能障害に関連する重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 3.0% (200 例中 6 例)、アバコパン群で 4.2% (239 例中 10 例) であった。 第 III 相試験において、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合はプレドニゾン群 11.6% (164 例中 19 例) であったのに対し、アバコパン群 13.3% (166 例中 22 例) であった。肝機能障害に関連する重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 3.7% (164 例中 6 例)、アバコパン群で 5.4% (166 例中 9 例) であった。このうち、薬剤を中断又は中止した被験者は、プレドニゾン群で 6 例中 3 例、アバコパン群で 9 例中 6 例であった。 <p>重篤な肝機能障害が発現した場合は、本剤の中止を要するなどベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性があり、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>※肝機能障害に関連する有害事象：肝酵素上昇、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、肝機能検査値上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、薬物性肝障害、胆汁うっ滞性肝炎、肝細胞損傷、肝機能検査異常</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、本剤の肝機能障害の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9.3 肝機能障害患者」及び「11.1 重大な副作用」に記載して注意喚起を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後調査を通じて特定された有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、本剤による治療や適正使用に関する知識向上により、適正使用を促すため。</p>
重篤な感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 II 相試験及び第 III 相試験の統合解析結果において、感染症に関連する有害事象の発現割合はプレドニゾン群 69.5% (200 例中 139 例) であったのに対し、アバコパン群で 63.2% (239 例中 151 例) であった。 第 III 相試験において、重篤な感染症の発現割合は、プレドニゾン群で 15.2% (164 例中 25 例)、アバコパン群で 13.3% (166 例中 22 例) であった。なお、「重篤な肺炎/ヘモフィルス肺炎/下気道感染症/細菌性肺炎/サイトメガロウイルス肺炎」は、プレドニゾン群で 5.5% (9 例)、アバコパン群で 5.4% (9 例) であり、「重篤な日和見感染症」は、プレドニゾン群で 6.7% (11 例)、アバコパン群で

重要な特定されたリスク	
	<p>3.6% (6例)であった。髄膜炎菌感染症は報告されなかった。なお、第III相試験で認められた感染症のうち、尿路感染、気管支炎及びインフルエンザはプレドニゾン群よりアバコパン群で発現割合が2%以上低かった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 第III相試験で認められた重篤な感染症のうち、治験担当医師によりアバコパン/プラセボと関連があるかもしれないと判断された事象の発現割合はプレドニゾン群7.3% (164例中12例)、アバコパン群3.6% (166例中6例)であり、因果関係が否定されなかった重篤な感染症がアバコパン群において複数例認められている。 臨床試験においては、免疫抑制剤 (シクロホスファミドやリツキシマブ) が使用されており、これらの薬剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。また、ANCA 関連血管炎 (AAV) では一般集団と比較して感染リスクが高いことが知られている。 <p>臨床試験において、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が、アバコパン群においても感染症が高頻度で発現している。アバコパンとの因果関係が否定されなかった重篤な感染症が認められており、重篤な感染症が発現した場合は、ベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>1) S.H. Sarica et al. Characterizing infection in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: results from a longitudinal, matched-cohort data linkage study. <i>Rheumatology</i> 2020; 59:3014-3022.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、本剤の感染症の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」に記載して注意喚起を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後調査を通じて特定された有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、本剤による治療や適正使用に関する知識向上により、適正使用を促すため。</p>

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 肝機能障害 重篤な感染症</p> <p>【目的】 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。</p> <p>【実施計画】 調査予定期間：調査開始から 6 年間 登録予定期間：調査開始から 3 年間 観察期間：投与開始から 2 年間 調査予定例数：登録症例数として 250 例（安全性解析対象例数として 227 例）、うち寛解導入例として 50 例以上</p> <p><調査予定例数の設定根拠> 第 III 相試験において、本剤投与群の肝機能障害、重篤な感染症に関連する有害事象の発現割合はそれぞれ 13.3% (22/166 例)、13.3% (22/166 例) であった。閾値となる発現割合を 13.3%、仮に市販後の集団における真の発現割合が閾値の 1.5 倍であった場合に、閾値に対する単群の仮説検定を有意水準両側 5%、検出力 80% で実施するために必要な安全性解析対象例数は 227 例となることから、脱落例を考慮して登録症例数を 250 例と設定した。 なお、本剤投与開始時の使用目的別（寛解導入・寛解維持）に検討するため、寛解導入例を 50 例以上とした。</p> <p>実施方法：連続調査方式</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤は長期使用することが想定されることから、特定使用成績調査を実施し、本剤の使用実態下での長期使用時における安全性及び有効性を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 調査終了時：全登録症例の観察期間が終了し、データが固定した段階で最終集計解析を実施し、報告書を作成する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期において、以下の内容等について医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項について、これまでに得られている発現プロファイルと大きく異なる場合は、「使用上の注意」改訂要否、本調査の計画内容の変更要否等について検討を行う。 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内

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 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヶ月後	販売開始時より実施予定	調査終了後 2 ヶ月以内
特定使用成績調査	登録症例数 250 例（安全性解析対象例数 227 例）、うち寛解導入例 50 例以上	・安全性定期報告時 ・調査終了時（最終集計解析）	販売開始後に実施予定	調査終了時（最終集計解析）から 1 年以内

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
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施予定