

審議結果報告書

令和3年9月10日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] タブネオスカプセル10mg
[一般名] アバコパン
[申請者名] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年2月26日

[審議結果]

令和3年9月6日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販売名] タブネオスカプセル 10 mg
[一般名] アバコパン
[申請者] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年2月26日

令和3年8月26日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
16	下から5	<u>カニクイザル</u> を用いた	<u>カニクザル</u> を用いた
23	下から3~2	空腹時に単回投与 <u>したときの</u> 薬物動態が検討され、	空腹時に単回投与 <u>したときの</u> <u>したときの</u> 薬物動態が検討され、
37	表43	<u>末梢性浮腫</u>	<u>末梢神経浮腫</u>
37	表43	<u>プレドニゾン</u> 群	<u>プレドニン</u> 群
38	表44	<u>プレドニゾン</u> 群	<u>プレドニン</u> 群

(下線部変更)

以上

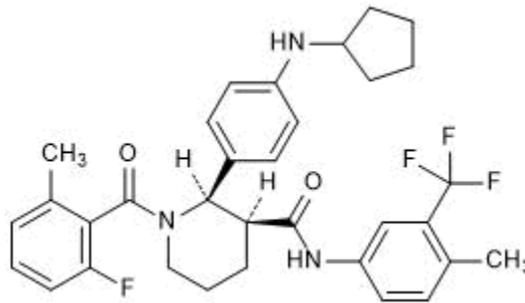
審査報告書

令和3年8月26日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] タブネオスカプセル 10 mg
[一般名] アバコパン
[申請者] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年2月26日
[剤形・含量] 1カプセル中にアバコパン 10 mg を含有する硬カプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{33}H_{35}F_4N_3O_2$

分子量： 581.64

化学名：

- (日本名) (2*R*,3*S*)-2-[4-(シクロペンチルアミノ)フェニル]-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-*N*-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキシアミド
(英名) (2*R*,3*S*)-2-[4-(Cyclopentylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)-*N*-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidine-3-carboxamide

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (31 薬) 第 430 号、平成 31 年 3 月 4 日付け薬生薬審発 0304 第 1 号)
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[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

[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。

[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。

審査報告 (1)

令和3年8月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] タブネオスカプセル 10 mg
[一般名] アバコパン
[申請者] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年2月26日
[剤形・含量] 1カプセル中にアバコパン 10 mg を含有する硬カプセル剤

[申請時の効能・効果] 顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症

[申請時の用法・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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	53
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	53
10. その他	54

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「タブネオスカプセル 10 mg」の有効成分であるアバコパンは、米国 ChemoCentryx 社によって創製された経口投与可能な選択的補体 C5a 受容体 (C5aR) 拮抗薬である。

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 及び多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) は、好中球に発現する抗原であるミエロペルオキシダーゼ (MPO) 及びプロテイナーゼ 3 (PR3) に対する自己抗体である抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の産生を特徴とし、主に中小型血管が障害される全身性の壊死性血管炎であり、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) とともに ANCA 関連血管炎に分類される (国内診療ガイドライン)。MPA は、病理学的に血管壁に免疫複合体の沈着を認めず、肉芽腫を伴わない壊死性小型血管炎と定義され、発熱、易疲労感等の全身症状と共に腎障害を主とする様々な臓器病変を合併する。GPA は病理学的に上気道及び肺における壊死性肉芽腫性病変、腎臓での壊死性糸球体腎炎、全身の中小動脈の壊死性血管炎を特徴とし、眼窩、副鼻腔、中耳等での炎症を初発として、気管、気管支、肺等の下気道に炎症を起こし、さらに腎障害等をきたす (日耳鼻 2016; 119: 81-6)。なお、両疾患ともに平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号にて指定難病 (告示番号 43 及び 44) とされており、令和元年度における特定医療費受給者証の所持者数は、MPA 患者 9486 名、GPA 患者 2879 名であった。

MPA 及び GPA に対する治療はグルココルチコイド (GC) 及び免疫抑制薬の併用が基本とされており、寛解導入療法の標準的治療としては高用量 GC 及びシクロホスファミド (CY) 又はリツキシマブ (RTX) の併用が、寛解維持療法の標準的治療としては低用量 GC 及びアザチオプリン (AZA) 等の併用がそれぞれ推奨されているが、GC、免疫抑制薬ともに感染症をはじめとする重篤な副作用のリスクが知られている (国内診療ガイドライン)。

MPA 及び GPA の発症機序は完全には解明されていないが、補体系の活性化の最終段階で産生される C5a が重要な役割を担うと考えられており、C5a は C5aR を介して血中の好中球をプライムし、このプライムされた好中球が血管炎を誘導することが報告されている (Nat Rev Rheumatol 2014; 10: 463-73, Nat Rev Nephrol 2017; 13: 359-67)。本剤は、C5aR と結合することにより C5a の作用を阻害することから、MPA 及び GPA への治療効果が期待され、開発が進められた。

海外においては、本剤の MPA 及び GPA に対する臨床開発は 2011 年 9 月より開始され、2021 年 7 月現在、米国及び欧州で審査中である。本邦では、本剤の MPA 及び GPA に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は 2019 年 3 月 4 日に、「顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている [指定番号: (31 薬) 第 430 号]。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のアバコパンは、米国 Hovione LLC により MF 登録番号 303MF10022 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数、 について検討されている。原薬には、少なくとも 2 種類の結晶形 [結晶形 I ()、II ()] が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 I () のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、NMR (¹H-、¹³C-、¹⁹F-NMR)、質量分析、単結晶 X 線構造解析、粉末 X 線回折、熱分析（示差走査熱量分析）及び元素分析により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、XXXXXXXXXX、残留溶媒（GC）、XXXXXXXXXX〕、XXXXXX、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 5 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重） + 高密度ポリエチレンドラム	■ カ月
加速試験	実生産 5 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、高密度ポリエチレンドラムで室温保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 10 mg 含有し、XXXXXXした添加剤中に原薬をXXXXXXXXXXさせXXXXXX製剤とした硬カプセル剤である。製剤のカプセルXXXXXXにはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 及びマクロゴール 4000NF が、カプセルXXXXXXにはゼラチン及びポリソルベート 80 が、添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤はXXXXXX、溶解、カプセル充填XXXXXX及び包装・表示からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX工程及びXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- ・ 重要品質特性の特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータ及び重要物質特性の特定

表2 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
性状、含量、類縁物質、溶出性、製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
確認試験、 、微生物限度	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外可視吸収スペクトル）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、微生物限度試験、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、微生物限度が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表3のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産3ロット	25℃	60%RH	PTP包装+アルミ袋包装+紙箱	 カ月
加速試験	実生産3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（橙色のポリプロピレンフィルム／アルミ箔）包装品をアルミ袋で包装し、紙箱に入れて遮光し室温保存するとき、 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構においてMFに関する資料に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、本邦の公定書収載規格によらない新添加剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40及びマクロゴール4000NFが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、いずれの新添加剤についても規格及び試験方法並びに安定性について問題は無いと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、以下の安全性評価の結果を踏まえ、いずれの新添加剤についても本剤の使用量及び使用方法において、安全性上の懸念は低いと判断した。

- ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40

当該添加剤のラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験（最大 6 カ月間）において、最高用量（ラット 5700 mg/kg、イヌ 1500 mg/kg）まで全身毒性は認められず、Ames 試験、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験の結果はいずれも陰性であり、マウス及びラットを用いた胚・胎児発生試験における胚・胎児発生に対する無毒性量は、マウス 10000 mg/kg 超、ラット 2270 mg/kg であったことから、本剤投与時の 1 日最大使用量（ mg/日）は十分な安全性を有する。なお、海外既承認の経口製剤（NEORAL® Soft Gelatin Capsules）ではあるが、本剤投与時の 1 日最大使用量を超える使用前例（3645 mg/日）がある。

- マクロゴール 4000NF

マクロゴールの経口投与における毒性は、分子量が小さいほど強く発現することが報告されており（J Am Pharm Assoc Sci Ed 1955; 44: 27-30）、本剤投与時の 1 日最大使用量（ mg/日）は、分子量の小さい日本薬局方適合品であるマクロゴール 400 の使用前例（2310 mg/日）範囲内であることから安全性上の懸念は低い。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、C5a と C5aR との結合に対する作用、C5aR に対する拮抗作用等を検討した試験の成績が提出された。副次的薬理試験として、各種受容体等に対する阻害作用並びに GC 及び CY の作用への影響を検討した試験の成績が提出された。安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸系、心血管系及び腎機能に対する影響を検討した試験の成績が提出された。

なお、本項に記載した C5a 及び C5aR は、ヒト由来の場合は種名を省略する。また、薬理的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 C5a と C5aR との結合に対する作用（CTD 4.2.1.1.1）

ヒト単球系細胞株（U937 細胞）を用いた放射性リガンド結合試験において、本薬は C5aR と ¹²⁵I で標識した C5a との結合を競合的に阻害し、IC₅₀ は 0.45 nmol/L であった。

3.1.2 C5aR に対する拮抗作用（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3、4.2.1.1.5 及び 4.2.1.1.7）

各種 *in vitro* 試験系において、C5a 刺激による細胞走化性及び細胞内 Ca²⁺濃度の上昇等に対する本薬及び本薬のヒト主要代謝物である M1（6.2.1.3 参照）の作用が検討され、結果は表 4 のとおりであった。

表4 各種試験系における C5aR に対する本薬の拮抗作用

試験系 (細胞等)	評価項目	A ₂ ^{a)} (nmol/L)		添付資料 CTD
		本薬	M1	
ヒト単球系細胞株 (U937 細胞)	C5a 刺激による細胞走化性に対する抑制作用	0.25	0.3	4.2.1.1.1
	C5a 刺激による細胞内 Ca ²⁺ 濃度の上昇に対する抑制作用	0.1	—	4.2.1.1.5
ヒト全血の好中球	C5a 刺激による細胞走化性に対する抑制作用	1.7	3	4.2.1.1.1 4.2.1.1.5
	C5a 刺激による CD11b 発現上昇に対する抑制作用	—	7	4.2.1.1.5
単離ヒト好中球	C5a 刺激による細胞内 Ca ²⁺ 濃度の上昇に対する抑制作用	0.2 ^{b)}	—	4.2.1.1.1
C5aR-KI マウス ¹⁾ のチオグリコール酸誘発腹腔内浸出白血球	C5a 刺激による細胞走化性に対する抑制作用	13	—	4.2.1.1.3
本薬経口投与 C5aR-KI マウス全血の好中球	C5a 刺激による CD11b 発現上昇に対する抑制作用 ^{c)}	4.75	—	4.2.1.1.7

—: 実施なし

a) C5a 単独存在下での濃度-反応曲線を 2 倍高用量側に移動させるために必要な本薬の濃度、b) IC₅₀、c) 本薬 0.1~5 mg/kg を経口投与 1 時間後の C5aR-KI マウス全血に C5a を添加 (10 pmol/L~1 μmol/L) し、好中球表面の CD11b 発現量を測定

3.1.3 各種動物の C5aR に対する拮抗作用 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.5、4.2.1.1.8 及び 4.2.1.1.9)

各種動物の好中球又は白血球及び C5a²⁾を用いて、C5a 刺激による細胞走化性に対する本薬及び代謝物 M1 の作用が検討され、結果は表 5 のとおりであった。

表5 各種動物における C5a 刺激による細胞走化性に対する本薬の作用

動物種	細胞種	A ₂ ^{a)} (nmol/L)		添付資料 CTD
		本薬	M1	
ヒト	全血中の好中球	1.7	3	4.2.1.1.1 4.2.1.1.5
カニクイザル		18	2.6	4.2.1.1.2 4.2.1.1.8
ハムスター	全血中の白血球	14	10	4.2.1.2.9
ウサギ		4000	3000	
ラット	チオグリコール酸誘発腹腔内浸出白血球	>10000	>1000	4.2.1.1.2
マウス		>10000	>1000	4.2.1.1.8

a) C5a 単独存在下での濃度-反応曲線を 2 倍高用量側に移動させるために必要な本薬の濃度

3.1.4 C5a 誘発好中球減少に対する作用 (CTD 4.2.1.1.3 及び 4.2.1.1.4)

カニクイザルに本薬 3 又は 30 mg/kg を経口投与した 90 分後及び 220 分後の C5a (10 μg/kg の静脈内投与) による血中の好中球減少は、本薬用量依存的に抑制された。また、C5aR-KI マウス¹⁾に本薬 0.03~30 mg/kg を経口投与した 60 分後の C5a (20 μg/kg の静脈内投与) による血中の白血球減少は、本薬用量依存的に抑制された。

3.1.5 抗 MPO 抗体誘発マウス糸球体腎炎モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1.6)

本薬投与 C5aR-KI マウス¹⁾ (本薬 0 (溶媒)、0.1、1 若しくは 37.5 mg/kg を 1 日 1 回、又は 5 mg/kg を 1 日 2 回、1 週間経口投与) に、抗 MPO 抗体 (本薬投与 2 日目、50 mg/kg の静脈内投与) により糸球体腎炎を誘発させたとき、本薬投与 1 週時における糸球体腎炎及び腎機能障害の発現は本薬用量依存的に抑制された。溶媒投与群に対して、本薬 37.5 mg/kg 1 日 1 回投与群及び 5 mg/kg 1 日 2 回投与群では、糸球体の半月体形成がそれぞれ 85% 及び 93%、糸球体の壊死³⁾がそれぞれ 79% 及び 100% 減少した。また、溶媒投与群に対して、本薬 37.5 mg/kg 1 日 1 回投与群及び 5 mg/kg 1 日 2 回投与群では、尿蛋白、尿白血

¹⁾ マウス C5aR 遺伝子をヒト C5aR 遺伝子で置換したノックインマウス

²⁾ ヒト、カニクイザル、ハムスター及びウサギにおける検討ではヒト遺伝子組換え C5a が、ラット及びマウスにおける検討ではマウス遺伝子組換え C5a がそれぞれ用いられた

³⁾ 病理組織学的検査の画像解析により測定

球及び尿潜血のスコア⁴⁾の改善がみられた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ケモカイン受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1 及び 4.2.1.2.6)

ケモカイン受容体 (23 種類⁵⁾) に対する作用の検討において、本薬は CCR5 及び CCR10 のみに阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 6.7 及び 8.0 µmol/L であった。また、M1 では、検討された最高濃度である 10 µmol/L までケモカイン受容体 (17 種類⁶⁾) に対する阻害作用は示さなかった。

3.2.2 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用 (CTD 4.2.1.2.2 及び 4.2.1.2.6)

55 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用の検討において、50%以上の阻害作用を示したものは、本薬 (10 µmol/L) では Na⁺チャネル (site 2) のみ、M1 (10 µmol/L) ではカンナビノイド受容体 1 型、Na⁺チャネル (site 2) 及び Cl⁻チャネル (GABA-gated) であった。

3.2.3 GC 及び CY の作用に対する影響 (CTD 4.2.1.2.3~6)

本薬及び M1 (いずれも 10 µmol/L まで) は GC 受容体への結合は認められなかった。また、ヒトの肝臓及び腎臓ミクロソームにおいて、本薬及び M1 (それぞれ 0.01~10 µmol/L) は、GC 代謝酵素 (11β-HSD1 及び 11β-HSD2) に対する阻害作用を示さなかった。さらに、本薬及び M1 (いずれも 300 nmol/L) は、ヒト末梢血単核細胞の細胞増殖及び CY (0.5~1000 µmol/L) による細胞増殖抑制のいずれに対しても影響を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の安全性薬理試験の結果は表 6 のとおりであった。なお、本薬はラットの C5aR に対して薬理活性を示さなかったため (3.1.3 参照)、ラットを用いた評価については、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) とあわせて検討され、本薬投与による中枢神経系、呼吸系及び腎機能への影響は認められないと判断されている。

⁴⁾ 尿試験紙法 (dip stick) によるスコア (尿蛋白及び尿白血球: 0~4 点、尿潜血: 0~5 点)

⁵⁾ CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR12、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、C5L2 (C5aR2)、C3aR、ChemR23、GPR1 及び FPR1

⁶⁾ CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR9、CCR12、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR6、CXCR7、C3aR 及び FPR1

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	ラット (SD) (雄各群 6 例)	自律神経系反応及び一般行動評価 (Irwin 変法)、体温	本薬: 0 ^{a)} 、5、25、100 mg/kg	経口	影響なし 無毒性量: 73 mg/kg ^{b)}	4.2.1.3.2
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流 (パッチクランプ法)	本薬: 0.6、1.2、2.3、6.9 μmol/L M1: 1、3、10、15.8 μmol/L	in vitro	IC ₅₀ : 2.3 μmol/L 超 ^{c)} 0.6~2.3 μmol/L で 4.5~25.9%抑制 IC ₅₀ : 3 μmol/L 超 ^{c)} 1~3 μmol/L で 15.4~37.5%抑制	4.2.1.3.1 4.2.1.3.6 (参考)
	カニクイザル (雄 4 例)	血圧、心拍数、心電図及び一般状態 (テレメトリー法、無麻酔下)	本薬: 0 ^{a)} 、5、15、50 mg/kg	経口	影響なし 無毒性量: 50 mg/kg	4.2.1.3.3
呼吸系	ラット (SD) (雄各群 8 例)	1 回換気量、呼吸数及び分時換気量 (無麻酔下)	本薬: 0 ^{a)} 、5、25、100 mg/kg	経口	影響なし 無毒性量: 73 mg/kg ^{b)}	4.2.1.3.4
腎機能	ラット (SD) (雄各群 8 例)	電解質、尿量、摂水量、血漿クレアチニン及び尿パラメータ (総タンパク質、尿比重、浸透圧、pH、クレアチニン及び尿素窒素)	本薬: 0 ^{a)} 、5、25、100 mg/kg	経口	影響なし 無毒性量: 100 mg/kg	4.2.1.3.5

a) 溶媒: ポリエチレングリコール 400/ポリエチレングリコール (15) -ヒドロキシステアリン酸 (■■■■, v/v)、b) 実投与量、c) 被験成分の溶解度を超えるため、当該添加濃度以上の検討はできなかった

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

機構は、提出された資料より、本薬による C5aR 結合を介した C5a の生物活性抑制作用は示唆されており、C5a-C5aR シグナル経路が病態形成に関与すると考えられる MPA 及び GPA に対する本薬の効果は、薬理的観点から期待できると判断した。

3.R.2 本薬の免疫系及び凝固系への影響について

機構は、種々の C5a による自然免疫系及び獲得免疫系の活性化は、本薬が作用しない C3a-C3aR 経路によって相補的に機能するとされており (Annu Rev Immunol 2005; 23: 821-52、Immunity 2008; 28: 425-35 等)、本薬の毒性試験において免疫毒性や血液凝固系異常等の所見は認められていないものの (5.2 及び 5.4 参照)、抗 C5 モノクローナル抗体では C5 開裂阻害に伴う終末補体複合体 C5b-9 形成の抑制が髄膜炎菌感染症の発症リスクを増加させると報告されていること (Blood 2017; 130:891-99) 等を踏まえ、ヒトへの本薬投与時の免疫系に係る安全性については臨床試験成績も踏まえて検討したいと考える (7.R.3 参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ及びサルを用いた経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬、本薬 ¹⁴C 標識体を用いられ、本薬又は代謝物の血漿中濃度は LC-MS/MS (定量下限: 1 又は 2 ng/mL) により測定され、試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター又は放射能検出器付き HPLC により検出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.2~4、4.2.2.2.9、4.2.2.2.11、4.2.2.2.13)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。本薬経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、マウスへの本薬 2.0

及び 30 mg/kg 投与時でそれぞれ 17 及び 87%、ラットへの本薬 2.0、30 及び 100 mg/kg 投与時でそれぞれ 27、104 及び 55%であった。

表 7 本薬単回経口又は静脈内投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)
マウス	経口	2.0 ^{a)}	雌 3/時点	75	240	1.0	—	—	2.9
		30 ^{b)}	雌 3/時点	4630	18600	1.0	—	—	5.6
	静脈内	0.5	雌 3/時点	—	343	—	26.6	1.5	1.8
ラット	経口	2.0 ^{a)}	雄 2	186, 117	555, 314	1.0, 1.0	—	—	1.7, 2.9
		30 ^{b)}	雄 3	2530 ± 256	24600 ± 7450	1.5 ± 0.0	—	—	4.6 ± 0.8
		100 ^{b)}	雄 3	3810 ± 555	43300 ± 9730	1.7 ± 0.3	—	—	4.1 ± 0.2
	静脈内	0.5	雄 2	—	382, 413	—	22.2, 20.2	1.9, 1.7	2.0, 1.9
ウサギ	経口	50 ^{b)}	雌 3	603 ± 53.9	3950 ± 674 ^{c)}	4.0 ± 0.0	—	—	—
		100 ^{b)}	雌 3	727 ± 154	4300 ± 754 ^{c)}	2.7 ± 1.2	—	—	—
		200 ^{b)}	雌 3	280 ± 144	3290 ± 1300 ^{c)}	3.3 ± 1.2	—	—	—
		300 ^{b)}	雌 3	422 ± 81.8	2880 ± 741 ^{c)}	3.3 ± 1.2	—	—	—
		1000 ^{b)}	雌 3	144 ± 16.3	1800 ± 473 ^{c)}	4.0 ± 0.0	—	—	—
イヌ	静脈内	0.5	雄 3	—	711 ± 112 ^{c)}	—	11.9 ± 1.9	4.7 ± 1.9	14.2 ± 3.5
サル	経口	15 ^{b)}	雄 3	815 ± 38.8	8840 ± 2550	5.3 ± 2.3	—	—	4.5 ± 0.5

—：算出なし

平均値±標準偏差、2例の場合は個別値

a) 溶媒：1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液、b) 溶媒：ポリエチレングリコール 400/ポリエチレングリコール (15) - ヒドロキシステアリン酸 (■, v/v)、c) AUC₀₋₂₄

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.2.2.6、4.2.2.2.8、4.2.2.2.12、4.2.3.2.3、4.2.3.2.4、4.2.3.2.7）

ラット、ハムスター及びサルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬を反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。本薬及び M1 の曝露量の増加は、ラット 26 週反復投与毒性試験及びハムスター 13 週反復投与毒性試験の 30～100 mg/kg では用量の増加比を下回り、ハムスター 13 週反復投与毒性試験の 10～30 mg/kg 及びサル 44 週反復投与毒性試験では用量の増加比と同様であった。また、いずれの動物種でも顕著な性差は認められなかった。

表 8 本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	例数	測定時点 (日)	投与量 (mg/kg/日)	本薬				M1			
				C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	雌雄 3 /時点	1	5	515	672	5270	5450	34.5	44.7	409	323
			15	1780	1630	13400	15400	115	65.6	649	934
			100	4980	3870	53200	52600	95.9	130	1520	1720
			200 ^{a)}	3120	2620	43600	32400	206	85.7	2390	1350
	182	5	1070	1190	9780	9360	138	45.4	1490	403	
		15	4000	3650	29800	32300	292	67.2	1690	1100	
		100	5430	11500	60400	85900	177	198	2420	2500	
ハムスター	雌雄 3 /時点	1	10	893	632	5220	4240	34.5	22.9	319	230
			30	1940	1520	13400	12100	80.7	50.6	936	849
			100	4340	3500	25400	29800	90.4	122	1450	1730
			1000 ^{b)}	1230	1530	16900	24400	49.0	102	944	1400
	91	10	1000	1420	6280	6610	39.9	35.1	427	352	
		30	3060	4700	18000	21400	101	112	1300	1170	
		100	4650	4790	40600	39200	186	159	2600	2350	
サル	雌雄 4	1	5/7.25 ^{c)}	159 ± 88.3	109 ± 61.0	799 ± 435	531 ± 182	82.1 ± 23.2	73.4 ± 18.0	867 ± 292	733 ± 237
			15/22.5 ^{c)}	537 ± 134	456 ± 186	3240 ± 1360	2980 ± 987	241 ± 108	259 ± 76.9	2470 ± 1190	2510 ± 437
			30/45 ^{c)}	377 ± 233	406 ± 280	3990 ± 2050	3990 ± 2550	192 ± 88.2	148 ± 67.4	3040 ± 1430	2110 ± 998
			5/7.25 ^{c)}	220 ± 48.8	299 ± 199	1380 ± 433	1490 ± 548	127 ± 39.6	131 ± 27.7	1300 ± 465	1240 ± 255
	雌雄 4	36	15/22.5 ^{c)}	704 ± 213	905 ± 473	5740 ± 1570	7610 ± 4730	288 ± 98.1	325 ± 101	3540 ± 1270	4120 ± 1800
			30/45 ^{c)}	1130 ± 446	1230 ± 349	16300 ± 5920	14100 ± 4700	464 ± 144	394 ± 98.4	8100 ± 2710	6360 ± 1820
			5/7.25 ^{c)}	118 ± 52.3	150 ± 95.5	1030 ± 336	1200 ± 588	90.7 ± 21.8	97.1 ± 36.9	1030 ± 340	1130 ± 372
			15/22.5 ^{c)}	387 ± 141	608 ± 240	3920 ± 1490	6310 ± 2390	194 ± 49.6	227 ± 17.6	2590 ± 623	3150 ± 662
	雌雄 4	126	30/45 ^{c)}	743 ± 376	1010 ± 371	7750 ± 3670	11100 ± 3500	239 ± 118	267 ± 46.9	4050 ± 1950	4590 ± 783
			5/7.25 ^{c)}	522 ± 204	267 ± 53.8	3930 ± 1950	2880 ± 1110	213 ± 89.1	140 ± 42.2	2540 ± 1210	2070 ± 880
			15/22.5 ^{c)}	1090 ± 252	1710 ± 1030	13700 ± 4970	19700 ± 11500	363 ± 53.2	445 ± 181	5430 ± 1110	6790 ± 2970
			30/45 ^{c)}	2200 ± 934	2470 ± 1230	26400 ± 9760	32200 ± 12800	538 ± 166	548 ± 128	9330 ± 3180	9840 ± 2470

平均値又は平均値±標準偏差

a) 100 mg/kg を 1 日 2 回、b) 500 mg/kg を 1 日 2 回、

c) 1～25 週目の投与量/26～44 週目の投与量 (1～5 週目は経鼻胃内投与、6～44 週目は経口投与)

4.1.3 *in vitro* 膜透過性 (CTD 4.2.2.2.1)

Caco-2 細胞単層膜を用いた検討において、本薬 5 μmol/L 添加時の efflux 比⁷⁾ は 1.08 であり、高い膜透過性が認められた。

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.1～4.2.2.3.3)

マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿に本薬又は M1 2.5～50 μmol/L を添加したときの血漿タンパク結合率 (平衡透析法) は、いずれも 99.9% 以上であった。また、ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクに本薬又は M1 5 又は 10 μmol/L を添加したとき、結合は可逆的であり、M1 と α1-酸性糖タンパクの結合率は約 99%、その他は 99.9% 以上であった。

4.2.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.3.5)

マウス⁸⁾、ラット、イヌ及びヒト全血に本薬又は M1 5 μmol/L を添加したとき、赤血球/血漿中濃度比は、本薬でそれぞれ 0.45、0.60、0.27 及び 0.42、M1 でそれぞれ 0.76、0.37 及び 0.30 であった。

⁷⁾ 頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比

⁸⁾ マウスは本薬のみ検討された

4.2.3 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.4)

白色ラット及び有色ラット (いずれも雌雄各 1 例/時点⁹⁾) に本薬 ¹⁴C 標識体を 15 mg/kg 単回経口投与したときの放射能の組織分布が、定量的オートラジオグラフィにより検討され、放射能濃度は多くの組織で投与 4 又は 8 時間後に最高濃度を示した。高い放射能濃度が検出された組織は、白色ラットでは褐色脂肪、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)、有色ラットでは褐色脂肪、肝臓、白色脂肪、副腎、ハーダー腺、膵臓、腎臓及び腎臓髄質/皮質 (雄)、盲腸 (雌) 及び小腸 (雌) の順であった。

有色ラットでは、投与 336 時間後には副腎、血液、ぶどう膜、脂肪、腎臓、肝臓、包皮腺、脾臓、皮膚、小腸、子宮及び心筋で低濃度の放射能が検出されたが、大半の組織において放射能は定量下限未満であった。

メラニン含有組織への分布について、有色ラットの有色及び非有色皮膚からの放射能の消失は同程度であったのに対し、有色ラットのぶどう膜の放射能の消失は白色ラットより遅い傾向が認められたことから、本薬は眼のメラニン含有組織への親和性を有することが示唆されたが、検出された放射能は経時的に低下しているため可逆的なものであると判断されている。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.4.1~5)

マウス、ラット、イヌ、サル又はヒトの凍結肝細胞と本薬 0.2 µmol/L をインキュベートしたとき、代謝クリアランスはそれぞれ 20.6±1.7、45.3±4.5、36.0±1.2、33.4±2.7 及び 10.9±0.7 µL/10⁶ cells/min であった。

ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、サル又はヒトから調製された肝細胞若しくは肝ミクロソームと本薬をインキュベートしたとき、未変化体の他に M1、M3 及び M6 を含む 11 種類の代謝物が検出された。

ヒト肝ミクロソームと本薬又は M1 を各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4) 特異的阻害剤¹⁰⁾存在下でインキュベートしたときの本薬及び M1 の代謝阻害率より、本薬の代謝には CYP3A4 及び CYP2B6 が、M1 の代謝には CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C19 がそれぞれ関与することが示唆された。

遺伝子組換えヒト CYP (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4) と本薬又は M1 をインキュベートしたとき、本薬からは M1、M3 及び M6 を含む少なくとも 9 種類の代謝物、M1 からは M3 及び M26 を含む少なくとも 5 種の代謝物がそれぞれ検出され、いずれの代謝物の生成にも CYP3A4 が関与しており、その他の CYP 分子種も代謝物の生成に関与することが示唆された (表 9)。

⁹⁾ 白色ラットでは 1、2、4、8、24 及び 72 時間、有色ラットでは 1、2、4、8、24、72、168 及び 336 時間にそれぞれ測定された

¹⁰⁾ 各 CYP 分子種に対する阻害薬として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2：フラフィリン、CYP2B6：チオテパ、CYP2C8：ケルセチン、CYP2C9：スルファフェナゾール、CYP2C19：チクロピジン、CYP2D6：キニジン、CYP3A4：ケトコナゾール

表9 本薬又は M1 の代謝物及びその生成に関与する CYP 分子種の寄与

代謝物	各代謝物の生成における各 CYP 分子種の寄与率 (%)													
	本薬							M1 ^{a)}						
	3A4	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2C8	3A4	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2C8
M1	68.9	2.5	0.2	0.1	9.0	17.6	1.7	/	/	/	/	/	/	/
M3	84.3	0	0	0	0	13.8	1.9	56.5	0	2.8	0	10.3	19.5	10.7
M6	9.5	3.2	19.5	3.3	30.6	17.7	16.1	/	/	/	/	/	/	/
M26	100	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0
M8/M17/M18	90.8	0	0	0.4	2.6	4.4	1.9	/	/	/	/	/	/	/
M9	92.0	0	3.0	0	2.3	2.8	0	/	/	/	/	/	/	/
M10/M11	98.3	0	0	0	0	1.7	0	92.7	0.1	0	0.5	0.2	2.5	3.9
M16	100	0	0	0	0	0	0	92.2	0	0	0	0	1.7	6.1
M19	100	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0

a) M1 の代謝物として M1、M6、M8/M17/M18 及び M9 は検出されなかった

4.3.2 in vivo 試験 (4.2.2.4.6、4.2.2.4.7)

ラット又はサルに本薬 ¹⁴C 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したときの各試料中の代謝物は表 10 のとおりであった。

表 10 各種動物における本薬の代謝物プロファイル

動物種	用法・用量	被験物質	例数	血漿中	胆汁中	糞中	尿中	添付資料 CTD
ラット	15 mg/kg 単回経口	本薬 ¹⁴ C 標識体	雌雄 3 /時点	投与 168 時間まで 未変化体、M1、M3、 M6、M15		投与 72 時間まで 未変化体、M15、M3、 M25、M1、M6 ^{a)}	投与 72 時間まで M3 ^{b)} 、M15 ^{b)}	4.2.2.4.6
			雌雄 3 ^{c)} /時点		投与 48 時間まで M2、M24、M3、M5、 M25、M6、未変化体			
サル	15 mg/kg 単回経口	本薬 ¹⁴ C 標識体	雌雄 3	投与 168 時間まで M1、未変化体、 M10/M11、M12		投与 96 時間まで 未変化体、M1、 M10/M11、M16、 M23、M9	投与 120 時間まで 未変化体、M1、 M10/11、M16	4.2.2.4.7

a) 雄のみで検出、b) 雌のみで検出、c) 胆管カニューレ挿入ラット

以上の検討より、本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

雌 24.8%が排泄された。各試料中に主に認められた成分（総投与放射能に占める割合）は、投与 120 時間後までの尿中で未変化体（26%）、M1（3.7%）、M10/M11（2.1%）及び M16（1.6%）、投与 96 時間後までの糞中で未変化体（31.0%）、M1（14.6%）、M10/11（9%）、M16（3.3%）、M23（1.9%）及び M9（1.7%）であった。なお、ケージのすすぎ液等から、投与媒体中の PEG-400 に起因する液状便由来と考えられる放射能（雄 38.1%、雌 35.5%）が回収されていることから、実際の放射能回収率や糞中排泄率はより高い可能性があるとして申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導（CTD 4.2.2.6.1～7）

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）に対する本薬及び M1 の阻害作用の検討¹²⁾において、M1 の CYP2C9 に対する阻害作用（IC₅₀；4.7 µmol/L）を除き、臨床的に影響を及ぼし得る阻害作用は認められなかった。また、CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の活性に対する本薬又は M1 の時間依存的阻害作用に関する検討¹³⁾において、本薬及び M1 ともに CYP3A4 活性に対してのみ時間依存的阻害作用が認められた。

ヒト肝細胞を用いた CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A4）に対する本薬（0.03～30 µmol/L）及び M1（10 µmol/L）の酵素活性並びに本薬（0.03～30 µmol/L）の mRNA 発現量に対する誘導作用の検討¹⁴⁾において、CYP1A2 及び CYP2B6 に対し、本薬及び M1 はいずれの条件でも誘導作用は示さなかった。一方、CYP3A4 について、本薬又は M1 非添加時と比較した酵素活性はいずれも低下したものの、本薬非添加時と比較した mRNA 発現量は 1.11～7.51 倍（陽性対象であるリファンピシンの 30～40%の誘導能）となり、本薬は CYP3A4 に対する誘導作用を有することが示唆された。

4.5.2 薬物トランスポーターの阻害及び基質性（CTD 4.2.2.6.8）

ヒト MDR1/P-gp 又は BCRP を発現させた MDCKII 細胞、ヒト MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCKII-Fin 細胞、並びにヒト OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討において、本薬及び M1 は、いずれのトランスポーター¹⁵⁾に対しても阻害作用を示さなかった。

ヒト MDR1/P-gp 又は BCRP を発現させた MDCKII 細胞並びに OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討¹⁶⁾において、M1 は MDR1/P-gp の基質であることが示唆された。なお、本薬及び M1 の尿中排泄は消失への寄与が小さいため、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質性については検討されていない。

¹²⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2：フェナセチン、CYP2B6：プロピオン、CYP2C8：パクリタキセル、CYP2C9：ジクロフェナク、CYP2C19：*S*-メフェニトイン（本薬）/オメプラゾール（M1）、CYP2D6：デキストロメトルファン、CYP3A4：ミダゾラム、テストステロン

¹³⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2：フェナセチン、CYP2B6：プロピオン、CYP2C8：アモジアキシン、CYP2C9：ジクロフェナク、CYP2C19：*S*-メフェニトイン、CYP2D6：デキストロメトルファン、CYP3A4：ミダゾラム

¹⁴⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2：フェナセチン、CYP2B6：プロピオン、CYP3A4：テストステロン

¹⁵⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp：ジゴキシン、BCRP：プラゾシン、MATE1、MATE2-K 及び OCT2：メトホルミン、OAT1：テノホビル、OAT3：メトトレキサート、OATP1B1：エストラジオール-17β グルクロニド、OATP1B3：コレシストキニンオクタペプチド

¹⁶⁾ 各トランスポーターに対する阻害剤として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp：パルスボダール、BCRP：Ko143、OATP1B1 及び OATP1B3：リファンピシン

4.5.3 その他の薬物相互作用 (CTD 4.2.1.2.4、4.2.1.2.5、4.2.2.6.9)

ANCA 関連血管炎の治療において一般的に処方される薬剤であるプレドニゾロン、CY、AZA 及びミコフェノール酸との薬物相互作用について検討された。

GC の代謝に関与する酵素である 11 β -水酸化ステロイド脱水素酵素 1 型 (11 β -HSD1) 及び 2 型 (11 β -HSD2) の活性に対し、本薬及び M1 は阻害作用を示さなかった。また、本薬 1 μ mol/L の添加により、ヒト血漿中のプレドニゾン及びプレドニゾロンの非結合型画分比率 (平衡透析法) に影響は認められなかった。

in vitro 試験において、本薬 (300 nmol/L) 及び M1 (300 nmol/L) は、CY の末梢血単核細胞に対する抗増殖作用を抑制しなかった。

なお、申請者は AZA 及びミコフェノール酸は CYP 以外の代謝酵素により代謝されることから、本薬との薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考察している。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の胎盤移行性及び乳汁中排泄について、以下のように説明している。

● 胎盤移行性について

本薬の胎盤移行性の検討は行っていないが、本薬のハムスターを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量の約 5 倍の曝露量で短小過剰肋骨発現頻度の上昇が認められていることから (5.5 参照)、胎盤を通過した本薬が胎児に影響を及ぼした可能性は否定できない。

また、本薬は膜透過性が高い (4.1.3 参照) ことに加え、胎盤の刷子縁膜に発現し胎児への薬物の移行を妨げる排出トランスポーター (MDR1/P-gp 及び BCRP) の基質とはならないことから (4.5.2 参照)、単純拡散により血液胎盤関門を通過し、胎児へ移行する可能性が高いと考えられる。

なお、ハムスター及びウサギを用いた胚・胎児発生試験の結果 (5.5 参照) も踏まえ、妊婦への投与は推奨されない旨、添付文書にて注意喚起を行う予定である。

● 乳汁中排泄について

本薬の乳汁中排泄についての検討は行っていないが、本薬のハムスターを用いた生殖発生毒性試験において、本薬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本薬濃度を測定した結果、いずれの血漿中にも本薬の存在が確認されたため (5.5 参照)、本薬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る。したがって、授乳婦に対し、治療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べき旨、添付文書にて注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。以上の検討及び提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の毒性試験 (免疫毒性試験、光毒性試験、不純物に関する評価) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、溶媒としてポリエチレングリコール 400/ポリエチレングリコール (15) -ヒドロキシステアリン酸 (■■■■, v/v) が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた経口又は経鼻胃内経路における毒性試験により概略の致死量及び急性毒性が評価され（表 11）、ラット及びカニクイザルにおける概略の致死量は、それぞれ 100 mg/kg 超及び 120 mg/kg 超と判断された。ラット及びカニクイザルとも急性症状は認められなかった。なお、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験（5.2 項）では、本薬 200 mg/kg/日が投与され、当該試験においても初回投与時に死亡例及び急性症状は認められなかった。

表 11 単回投与毒性試験／評価成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0、5、25、100	なし	100 超	4.2.3.1.1
雌雄カニクイザル	経鼻胃内	3 ^{a)} 、50 ^{a)} 、65 ^{a)} 、80 ^{b)} 、120 ^{b)}	なし	120 超	4.2.3.2.10

a) 4 日間投与、b) 2 日間投与

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた経口経路における反復投与毒性試験が実施された（表 12）。本薬投与により表 12 に示す異常値又は所見が認められたが、関連する変化が認められないこと等により、いずれも毒性学的意義は低いと判断されている。

ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量は、雌雄とも 200 mg/kg/日と判断され、このときの本薬の AUC_{0-24h}（雄：82700 ng・h/mL、雌：106000 ng・h/mL）は、臨床曝露量¹⁷⁾（AUC_{0-24h}：6932 ng・h/mL）の約 12 倍（雄）及び約 15 倍（雌）であった。

表 12 ラット反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	強制経口	4 週間 (1 回/日) + 回復 2 週	0、5、25、100	≥25：プロトロンビン時間高値（雄） 回復期間 なし	100	4.2.3.2.1
雌雄ラット (SD)	強制経口	13 週間 (1 回/日) + 回復 4 週	0、3、15、100	≥3：流涎 ^{a)} （雌雄） 回復期間 なし	100	4.2.3.2.2 4.2.2.4.8
雌雄ラット (SD)	強制経口	26 週間 + 回復 6 週	0 ^{c)} 、5 ^{c)} 、15 ^{c)} 、100 ^{c)} 、0 ^{d)} 、200 ^{d)}	≥15：白血球数高値（雌） ≥100：血中リンパ球数高値 ^{b)} （雌雄）、血中カルシウム低値（雌） 200：尿量高値（雄）、平均赤血球容積・平均赤血球ヘモグロビン量低値、ALT 高値（雌） 回復期間 なし	200	4.2.3.2.3

a) 3 mg/kg 雌除く、b) 100 mg/kg 雌除く、c) 1 日 1 回投与、d) 1 日 2 回投与

カニクイザルを用いた経口又は経鼻胃内経路における反復投与毒性試験が実施された（表 13）。本薬投与による異常所見として、4 週間反復投与毒性試験において肝臓体重比重量の軽度高値が認められたが、関連する変化が認められず毒性学的意義は低いと判断されている。

カニクイザルを用いた 44 週間反復投与毒性試験における無毒性量は、雌雄とも 30/45 mg/kg/日と判断され、このときの本薬の AUC_{0-24h}（雄：26400 ng・h/mL、雌：32200 ng・h/mL）は、臨床曝露量（AUC_{0-24h}：

¹⁷⁾ ANCA 関連血管炎患者に本剤 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中曝露量

6932 ng・h/mL) の約 3.8 倍 (雄) 及び約 4.6 倍 (雌) であった。また、本薬の高用量群における代謝物 M1 の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、9330 ng・h/mL (雄) 9840 ng・h/mL (雌) であった。

表 13 カニコイザル反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 カニコイザル	強制経口	4 週間 (1 回/日) +回復 2 週	0、5、15、50	50 : 肝臓重量軽度高値 (雌)	50	4.2.3.2.5
				回復期間 なし		
雌雄 カニコイザル	強制経口	20 週間 (1 回/日) +回復 4 週	0、5、15、30	なし	30	4.2.3.2.6 4.2.2.4.8
				回復期間 なし		
雌雄 カニコイザル	経鼻 胃内 ^{a)} / 強制 経口 ^{b)}	44 週間 +回復 6 週	投与 25 週まで 0 ^{c)} 、0 ^{d)} 、5 ^{c)} 、15 ^{c)} 、30 ^{d)} 投与 26~44 週 0 ^{c)} 、0 ^{d)} 、7.25 ^{c)} 、22.5 ^{c)} 、45 ^{d)}	なし	30/45	4.2.3.2.7
				回復期間 なし		

a) 投与 1~5 週目、b) 投与 6~44 週目、c) 1 日 1 回投与、d) 1 日 2 回投与

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として Ames 試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた前進遺伝子突然変異能試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験が実施され (表 14)、本薬の遺伝毒性は陰性と判断された。ラットを用いた骨髄小核試験においては 500 mg/kg/日投与時に最大曝露が認められ、当該用量投与時の C_{max} (5060 ng/mL) は、臨床曝露量 (C_{max} : 349 ng/mL) の約 14.5 倍であった。

表 14 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> : WP2uvrA	S9-/+ 0、33.3、100、333、1000、3330、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1 4.2.3.7.5.1
	前進突然変異能試験	L5178Y TK ^{+/+} マウス リンフォーマ細胞	S9- (24 時間) 0、1.56、3.13、25.0、50.0、100、200、300、400、 500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9-/+ (4 時間) 0、0.781、1.56、3.13 ^{a)} 、6.25、12.5、25.0 ^{a)} 、50.0、 100、200、300 ^{a)} 、400、500 µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	ラット 小核試験	雄ラット (SD) 骨髄	0、500、1000、2000 mg/kg/日 (経口、2 日間反復)	陰性	4.2.3.3.2.1 4.2.2.2.5

in vitro 試験溶媒 : DMSO

a) S9+のみ

5.4 がん原性試験

ラットを用いた経口経路におけるがん原性試験が実施された (表 15)。本薬投与に関連する腫瘍発生は認められなかった。溶媒対照群に認められなかった又は溶媒対照群と比較して発生頻度の高い傾向が認められた表 15 に示す腫瘍性病変について、使用動物の背景値情報の範囲内であることから、本薬投与との関連性は低いと判断されている。

以上より、非発がん量は 100 mg/kg と判断された。当該試験においては本薬 30 mg/kg/日投与時に最大曝露が認められ、当該用量の 4 週反復投与時の AUC_{0-24h} (雄 : 25600 ng・h/mL、雌 : 33400 ng・h/mL) は、臨床曝露量 (AUC_{0-24h} : 6932 ng・h/mL) の約 3.7 倍 (雄) 及び約 4.8 倍 (雌) であった。また、代謝物 M1

の最大曝露が認められた本薬 100 mg/kg/日（雄）及び 10 mg/kg/日（雌）投与における代謝物 M1 の曝露量（AUC_{0-24h}）は、1440 ng・h/mL（雄）及び 3670 ng・h/mL（雌）であった。

表 15 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性/匹	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					対照 I	対照 II	本薬				
					0	0	10	30	100		
雌雄ラット (SD)	強制経口	2年間	腫瘍性病変							100	4.2.3.4.1.1
			甲状腺/C細胞腺腫	雄	7	6	9	9	13		
				雌	5	5	8	10	4		
			副腎/悪性褐色細胞腫	雄	2	1	0	0	1		
				雌	0	1	0	3	0		
			皮膚/繊維肉腫	雄	1	1	5	3	0		
				雌	1	0	0	1	1		
			血液リンパ細網系腫瘍	雄	1	0	4	2	0		
				雌	2	2	1	0	0		
			血液リンパ細網系/組織球肉腫	雄	0	0	3	1	0		
				雌	1	2	0	0	0		
			増殖性病変								
			甲状腺/C細胞過形成	雄	6	6	6	7	11		
				雌	14	11	10	16	10		
その他所見											
生存率 (%)	雄	45.6	35.1	36.8	36.8	47.4					
	雌	35.1	50.9	49.1	45.6	45.6					

対照 I : ポリエチレングリコール 400/ポリエチレングリコール (15) -ヒドロキシステアリン酸 (, v/v) 、対照 II : 水

ハムスターを用いた経口経路におけるがん原性試験が実施された（表 16）。本薬投与に関連する腫瘍の発生は認められなかった。溶媒対照群に認められなかった又は溶媒対照群と比較して発生頻度の高い傾向が認められた表 16 に示す腫瘍性病変について、使用動物の背景値情報の範囲内であることから、本薬投与との関連性は低いと判断されている。また、非腫瘍性病変として、本薬投与群では卵巣の鉍物沈着の発生頻度及び程度の上昇が認められた。

以上より、本薬の非発がん量は 100 mg/kg/日と判断され、当該用量の投与 26 週目の AUC_{0-24h}（雄：42000 ng・h/mL、雌：35600 ng・h/mL）は、臨床曝露量（AUC_{0-24h}：6932 ng・h/mL）の約 6.1 倍（雄）及び約 5.1 倍（雌）であった。また、本薬 100 mg/kg/日投与における代謝物 M1 の曝露量（AUC_{0-24h}）は、2850 ng・h/mL（雄）及び 2500 ng・h/mL（雌）であった。

表 16 ハムスターを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性/匹	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					対照 I	対照 II	本薬				
					0	0	10	30	100		
雌雄ハムスター (Golden Syrian)	強制経口	2年間	腫瘍性病変							100	4.2.3.4.1.2
			副腎/皮質腺腫	雄	5	21	13	7	8		
				雌	10	11	9	10	8		
			甲状腺/C細胞腺腫・がん	雄	0	1	0	1	2		
				雌	3	3	9	6	3		
			副甲状腺/腺腫	雄	2	1	0	3	2		
				雌	9	18	16	17	12		
			子宮/腺腫	雄	—	—	—	—	—		
				雌	1	0	1	1	4		
			悪性リンパ腫 (多形性)	雄	0	0	1	0	0		
				雌	0	3	0	1	3		

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
				対照 I	対照 II	本薬					
				0	0	10	30	100			
			性/匹	雌雄各 65							
			腫／扁平上皮乳頭腫	雄 雌	— 0	— 2	— 3	— 2	— 4		
			その他所見								
			卵巣／鉍物沈着	雄 雌	— 2	— 4	— 5	— 15	— 32		
			生存率 (%)	雄 雌	30.8 33.8	63.1 30.8	40.0 40.0	40.0 27.7	40.0 30.8		

対照 I : ポリエチレングリコール 400/ポリエチレングリコール (15) -ヒドロキシステアリン酸 (, v/v) 、対照 II : 水

5.5 生殖発生毒性試験

経口経路による雌雄ハムスターを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ハムスター及びウサギを用いた胚・胎児発生試験、ハムスターを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 17)。ハムスターを用いた胚・胎児発生試験では、本薬投与により短小過剰肋骨発現頻度の上昇が認められた。ウサギを用いた胚・胎児発生試験において認められた流産発生動物数の増加は母動物への毒性による二次的变化と判断されている。ハムスターを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において認められたハムスターF₁ 出生児の陰茎亀頭・包皮分離遅延は、その他の毒性試験において性ホルモン変動に関連した所見が認められず、毒性学的意義は低いと判断されている。

雌雄の授胎能及び初期胚発生に対する無毒性量 (雌雄 : 1000 mg/kg/日) 投与時の AUC_{0-24h} (雄 : 47340 ng·h/mL、雌 : 35100 ng·h/mL¹⁸⁾) は、臨床曝露量 (AUC_{0-24h} : 6932 ng·h/mL) の約 6.8 倍 (雄)、約 5.1 倍 (雌) であった。また、胚・胎児発生試験での無毒性量 (ハムスター 1000 mg/kg/日、ウサギ 200 mg/kg/日) 投与時に認められた最大曝露量 (AUC_{0-24h} : ハムスター 36400 ng·h/mL [妊娠 12 日目]、ウサギ 4180 ng·h/mL [妊娠 18 日目]) は、臨床曝露量 (AUC_{0-24h} : 6932 ng·h/mL) の約 5.3 倍 (ハムスター) 及び約 0.6 倍 (ウサギ) であった。また、胚・胎児発生試験において認められた本薬の代謝物 M1 の最大曝露量 (AUC_{0-24h}) は、ハムスターで 1680 ng·h/mL、ウサギで 780 ng·h/mL であった。出生前及び出生後の発生及び母体機能試験においては本薬 100 mg/kg/日投与時に最大曝露が認められ、当該用量投与時の AUC_{0-24h} (43800 ng·h/mL [分娩 15 日目]) は、臨床曝露量 (AUC_{0-24h} : 6932 ng·h/mL) の約 6.3 倍であった。

¹⁸⁾ ハムスターを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (5.6.4 参照) の無毒性量 (1000 mg/kg) 投与 4 週時の血漿中曝露量

表 17 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ハムスター (Golden Syrian)	強制経口	雄: 交配 28 日前 ~ 剖検前日 雌: 交配前 15 日 ~ 妊娠 12 日	0 ^{a)} 、10 ^{a)} 、30 ^{a)} 、100 ^{a)} 0 ^{b)} 、1000 ^{b)}	親動物 なし 生殖能 なし 初期胚発生 なし	親動物 (一般毒性): 1000 親動物 (生殖能): 1000 受胎能・初期胚発生: 1000	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生試験	雌ハムスター (Golden Syrian)	強制経口	妊娠 6 日 ~ 妊娠 12 日 帝王切開: 妊娠 15 日	0 ^{a)} 、10 ^{a)} 、30 ^{a)} 、100 ^{a)} 0 ^{b)} 、1000 ^{b)}	母動物 なし 胚・胎児発生 1000: 短小過剰肋骨有母体・胎児発現頻度増加	母動物 (一般毒性 / 生殖能): 1000 胚・胎児発生: 1000	4.2.3.5.2.1
	雌ウサギ (NZW)	強制経口	妊娠 6 日 ~ 妊娠 18 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 29 日	0、10、30、200	母動物 200: 便量減少、削瘦、赤色娩出組織、赤色流産物、流産動物数高値 胚・胎児発生 なし	母動物 (一般毒性 / 生殖能): 30 胚・胎児発生: 200	4.2.3.5.2.2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ハムスター (Golden Syrian)	強制経口	母動物: 妊娠 6 日 ~ 分娩後 20 日	0 ^{a)} 、10 ^{a)} 、30 ^{a)} 、100 ^{a)} 0 ^{b)} 、1000 ^{b)}	母動物 なし F ₁ 出生児 ≥ 30: 陰茎亀頭・包皮分離遅延	母動物 (一般毒性): 1000 母動物 (生殖能): 1000 F ₁ 出生児 (一般毒性): 1000	4.2.3.5.3.1

a) 1 日 1 回投与、b) 1 日 2 回投与 (本薬: 500 mg/kg × 2 回)

5.6 その他の試験

5.6.1 免疫毒性試験

ラットを用いた免疫毒性試験が実施され (表 18)、KLH による IgG 及び IgM 抗体産生能への本薬の影響は認められなかった。また、サルを用いた 44 週間反復投与毒性試験 (表 13) においても、KLH による IgG 及び IgM 抗体産生能及びリンパ球サブセットに影響は認められなかった。

表 18 免疫毒性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Fisher)	本薬 0、3、15、100 mg/kg を 1 日 1 回、4 週間反復経口投与。 投与 15 日に KLH で免疫し、抗 KLH 抗体濃度を投与 20 (IgM) 及び 29 日 (IgG) に測定	なし	4.2.3.7.2.1

陽性対照として、CY 10 mg/kg を反復経口投与。

5.6.2 光毒性試験

本薬は 290~370 nm に光吸収が認められ、290 nm におけるモル吸光度係数は 2989 L mol⁻¹cm⁻¹であったことから、マウス線維芽細胞を用いた NRU 光毒性試験が実施され (表 19)、本薬の光毒性は陰性と判断されている。

表 19 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (BALB/c 3T3)	0 ^{a)} 、0.18、0.32、0.56、1.0、1.78、3.16、5.62、10 µg/mL UVA 5 J/cm ² 、UVB 21 - 22 mJ/cm ² 照射	なし (光毒性係数：1 ^{b)} 、1 ^{b)} 、平均光作用：-0.002、0.000)	4.2.3.7.7.1

a) 溶媒：1%DMSO 含む PBS 溶液、b) 毒性が認められないため算出できず代用の数字で表記

5.6.3 代謝物の毒性評価

ヒトへの本薬 30 mg 1 日 2 回投与時に薬物関連物質の総曝露量の 10%を超える代謝物として M1 が同定された (6.2.1.3 参照)。M1 の安全性に関する特徴付けは、カニクイザルを用いた 44 週間反復経口投与毒性試験、ラットを用いたがん原性試験及びハムスターを用いた胚・胎児発生試験で臨床曝露量の少なくとも 50%以上の曝露条件下で評価され、代謝物特有の毒性所見は認められなかった。

5.6.4 不純物の毒性評価

原薬の申請製造方法において認められた不純物のうち、規格に設定すべき不純物¹⁹⁾として不純物A*、不純物B*、不純物C* が同定されている。不純物A*(代謝物 ■■■ と同構造) については Ames 試験が実施され、変異原性は陰性と判断された。不純物B*は *in silico* 変異原性評価により変異原性は否定され、不純物C* は本薬の鏡像異性体であることから、いずれも非変異原性不純物と判断された。安全性確認が必要な不純物¹⁹⁾として不純物A* が同定され、当該不純物を 0.2%含む原薬のハムスターを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験が実施された (表 20)。不純物を含む原薬投与時の異常所見として、血中中性脂肪、AST、ALT 及び無機リンの上昇が認められたが、中性脂肪の上昇は、C5aR への選択的拮抗作用に関連する変化 (Immunology 2016; 221:822-32、PLoS ONE 2013; 8: e62531) の可能性が高く、その他の異常値は関連する変化が認められないことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断されている。これらの他にも原薬中に潜在の変異原性不純物は認められておらず、原薬中に含まれる不純物について安全性上の懸念は認められていない。

また、本薬の製造工程で生じ得る潜在的な不純物について *in silico* 変異原性評価が実施され、14 化合物が変異原性を否定できない潜在的な不純物と判断されている。この他、不純物D* 及び不純物E* が既知の遺伝毒性不純物と特定された。潜在的な不純物のうち製造中間体不純物F*については Ames 試験が実施され、変異原性は陰性と判断された。変異原性が否定されなかった潜在的な不純物及び既知の遺伝毒性不純物については、製造工程等によりヒトへの曝露量が潜在的な変異原性不純物に対する毒性学的閾値未満となるよう管理することとされた。以上より、本薬に含まれる可能性のある不純物について、安全性上の懸念は低いと判断された。

表 20 不純物含有の原薬を用いた反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ハムスター (Golden Syrian)	強制経口	13 週間 +回復 4 週	0 ^{a)} 、10 ^{a)} 、30 ^{a)} 、 100 ^{a)} 0 ^{b)} 、1000 ^{b)}	≥100：血中中性脂肪高値 (雌雄) 1000：血中 AST・ALT・無機リン高値 (雄)	1000	4.2.3.2.4

a) 1 日 1 回投与、b) 1 日 2 回投与 (本薬：500 mg/kg×2 回)

¹⁹⁾ 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について (平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 卵巣の鉍物沈着について

申請者は、ハムスターを用いたがん原性試験における本薬投与で認められた卵巣の鉍物沈着の発生頻度上昇について、異栄養性に関連した所見（細胞の変性又は壊死等）及びカルシウム血症を示唆する検査値の異常並びに卵巣以外の器官・組織における鉍物沈着所見は認められておらず、またラットを用いたがん原性試験及びサルを用いた 44 週間反復投与毒性試験におけるヒト臨床曝露量を上回る曝露条件下で、同様の所見が認められていないことから、発生原因は不明であるものの有害性は低いと説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 胎児骨格形成への影響について

申請者は、ハムスターを用いた胚・胎児発生試験における本薬投与で認められた短小過剰肋骨発現頻度の上昇について、短小過剰肋骨は発生段階で椎弓に吸収され（J Appl Toxicol 1988; 8: 91-4, J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2004; 7: 437-49）、催奇形性を示唆する異常ではないこと（Teratology 1973; 8: 309-16）及び C5aR への選択的拮抗作用と催奇形性の関連性を示唆する公知情報も現時点で認められていないことから、有害性は低いと考えるが、その発生原因が明確ではないことを踏まえ、添付文書にて注意喚起を行うと説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料又は参考資料として、食事の影響の検討（CCX1101 試験 [CTD 5.3.3.1.1]、CL007_168 試験 [CTD 5.3.1.1.1]）等の成績が提出された。

本薬又は代謝物の血漿中濃度は LC-MS/MS（定量下限：0.2 又は 1 ng/mL）により測定された。なお、特に記載のない限り、測定値及び薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 食事の影響（参考 CTD 5.3.1.1.1：CL007_168 試験 [20 年 月～20 年 月]、CTD 5.3.3.1.1：CCX1101 試験 [20 年 月～20 年 月]）

外国人健康成人を対象とした非盲検 2 処置 2 期クロスオーバー試験において本剤 30 mg を空腹時又は高脂肪²⁰⁾食後に単回経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

²⁰⁾ 脂肪が総カロリー量の約 50%

表 21 本剤 30 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

測定対象	投与条件	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値比 [90%信頼区間] (高脂肪食後/空腹時)		
								C _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-inf}
本薬	高脂肪食後	16	132 ± 32.5	1460 ± 418	1710 ± 490	6.00 [2.00, 8.01]	97.6 ± 40.1	1.08 [0.92, 1.27]	1.71 [1.51, 1.93]	1.72 [1.47, 2.00]
	空腹時	16	123 ± 35.5	902 ± 440	1050 ± 621 ^{a)}	2.01 [1.50, 4.00]	73.5 ± 35.5 ^{a)}			
M1	高脂肪食後	16	20.8 ± 4.31	532 ± 147	632 ± 175	6.00 [2.51, 12.00]	55.6 ± 17.3	0.49 [0.45, 0.54]	0.87 [0.83, 0.91]	0.89 [0.86, 0.93]
	空腹時	16	42.2 ± 8.91	613 ± 182	707 ± 194	3.00 [2.00, 4.01]	51.3 ± 22.1			

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

a) 14 例

日本人健康成人を対象とした無作為化単盲検試験において、本剤 30 mg を空腹時又は低脂肪²⁾食後に単回経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 本剤 30 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

測定対象	投与条件	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値比 [90%信頼区間] (低脂肪食後/空腹時)		
								C _{max}	AUC _{0-last}	AUC _{0-inf}
本薬	低脂肪食後	8	139 ± 43.0	1086 ± 394	1380 ± 504	2.50 [1.50, 3.00]	109 ± 50.6	1.08 [0.96, 1.22]	1.93 [1.85, 2.02]	2.11 [1.92, 2.32]
	空腹時	8	129 ± 40.7	559 ± 203	653 ± 245	1.50 [1.00, 2.00]	44.3 ± 18.7			
M1	低脂肪食後	8	34.1 ± 10.0	608 ± 233	699 ± 229	3.00 [2.50, 4.00]	45.2 ± 14.8	0.60 [0.55, 0.66]	1.11 [1.01, 1.21]	1.12 [1.03, 1.21]
	空腹時	8	56.1 ± 13.1	539 ± 164	631 ± 211	2.25 [2.00, 2.50]	31.1 ± 8.41			

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (CCX1101 試験 [CTD 5.3.3.1.1])、ANCA 関連血管炎患者を対象とした海外第 II 相試験 (CL003_168 試験 [CTD 5.3.5.1.2])、国際共同第 III 相試験 (CL010_168 試験 [CTD 5.3.5.1.3])、QT/QTc 評価 (CL014_168 試験 [CTD 5.3.5.4.1]) 等の成績が提出された。参考資料として、海外健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CL001_168 試験 [CTD 5.3.3.1.2])、肝機能障害を有する患者での検討 (CL013_168 試験 [CTD 5.3.2.2.1])、相互作用の検討 (CL008_168 試験 [CTD 5.3.3.4.1])、マスバランス試験 (CL004_168 試験 [CTD 5.3.4.1.1])、母集団薬物動態解析等の成績が提出された。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : CCX1101 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

健康成人を対象とした無作為化単盲検試験において、本剤 10、30 又は 100 mg を空腹時に単回経口投与したときのしたときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。また、本剤 30 又は 50 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与したときの薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。

²⁾ 脂肪が総カロリー量の約 30%

表 23 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

測定対象	投与量 (mg)	集団	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h/kg)	V _z /F (L/kg)
本薬	10	日本人	8	38.1 ± 7.29	123 ± 46.8	1.5 [1.0, 3.0]	4.08 ± 1.31	1.36 ± 0.356	7.83 ± 3.12
		外国人	8	40.4 ± 9.42	139 ± 55.7	1.5 [1.0, 2.0]	4.77 ± 1.48	1.16 ± 0.38	7.42 ± 2.32
	30	日本人	8	129 ± 40.7	653 ± 245	1.5 [1.0, 2.0]	44.3 ± 18.7	0.870 ± 0.363	48.7 ± 15.6
		外国人	8	119 ± 42.2	686 ± 234	2.0 [1.5, 2.5]	48.8 ± 24.9	0.705 ± 0.307	40.9 ± 11.8
	100	日本人	8	522 ± 86.3	4150 ± 1010	2.0 [1.5, 3.0]	81.4 ± 12.7	0.407 ± 0.114	46.4 ± 9.30
M1	10	日本人	8	18.0 ± 3.69	152 ± 53.3	1.75 [1.5, 3.0]	16.0 ± 5.14	—	—
		外国人	8	17.1 ± 2.92	178 ± 45.8	2.0 [1.5, 2.5]	26.3 ± 10.8	—	—
	30	日本人	8	56.1 ± 13.1	631 ± 211	2.25 [2.0, 2.5]	31.1 ± 8.41	—	—
		外国人	8	42.1 ± 7.91	509 ± 136	2.5 [2.0, 3.0]	30.1 ± 12.8	—	—
	100	日本人	8	170 ± 15.4	2610 ± 491	2.5 [2.0, 4.0]	41.0 ± 9.02	—	—

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、—：算出なし

表 24 本剤反復投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

測定対象	投与量 (mg)	集団	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h/kg)	V _z /F (L/kg)
本薬	30	日本人	1	8	139 ± 28.1	648 ± 178	2.5 [2.0, 4.0]	6.22 ± 2.16	0.640 ± 0.194	5.93 ± 3.02
			7	8	252 ± 55.2	1550 ± 472	2.75 [2.0, 4.0]	150 ± 33.1	0.330 ± 0.110	72.8 ± 36.3
		外国人	1	8	106 ± 32.6	485 ± 158	2.5 [1.5, 4.0]	6.91 ± 2.89	0.765 ± 0.228	7.50 ± 3.11
			7	8	184 ± 45.2	1020 ± 267	2.5 [2.0, 3.0]	154 ± 44.6	0.428 ± 0.093	91.3 ± 17.1
	50	日本人	1	8	205 ± 45.1	1000 ± 78.0	2.5 [2.0, 6.0]	7.82 ± 3.00	0.627 ± 0.108	7.25 ± 3.58
			7	8	478 ± 120	2800 ± 765	2.5 [2.0, 4.0]	145 ± 46.4	0.300 ± 0.066	62.1 ± 23.5
M1	30	日本人	1	8	37.0 ± 5.60	249 ± 37.5	2.5 [2.0, 4.0]	14.0 ± 3.74	—	—
			7	8	81.1 ± 14.7	718 ± 160	4.0 [2.5, 4.0]	63.8 ± 5.02	—	—
		外国人	1	8	30.0 ± 4.15	195 ± 28.6	3.5 [2.0, 4.0]	12.9 ± 4.09	—	—
			7	8	56.7 ± 9.83	497 ± 95.6	4.0 [3.0, 4.0]	63.8 ± 7.51	—	—
	50	日本人	1	8	56.0 ± 9.39	392 ± 54.5	3.5 [2.5, 6.0]	15.8 ± 4.18	—	—
			7	8	132 ± 14.5	1220 ± 186	4.0 [2.5, 6.0]	66.3 ± 14.5	—	—

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、—：算出なし

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.2 : CL001_168 試験 [2009 年 12 月~2010 年 9 月])

外国人健康成人を対象とした無作為化単盲検試験において、本薬液剤²²⁾1、3、10、30 又は 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。また、本薬カプセル剤²³⁾30 又は 50 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。

表 25 本薬液剤単回投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

測定対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
本薬	1	5	1.84 ± 0.889	6.14 ± 3.25	1.0 [1.0, 1.5]	2.03 ± 0.721	195 ± 79.7	518 ± 131
	3	6	9.17 ± 1.98	25.2 ± 9.58	1.0 [1.0, 1.5]	1.92 ± 1.02	131 ± 38.5	324 ± 99.7
	10	6	25.3 ± 5.71	130 ± 39.4	1.5 [1.5, 2.0]	22.9 ± 7.33	87.0 ± 40.8	2620 ± 722
	30	6	78.7 ± 35.6	643 ± 218 ^{a)}	1.8 [1.0, 2.0]	81.2 ± 26.0 ^{b)}	51.1 ± 16.6 ^{b)}	5600 ± 1610 ^{a)}
	100	6	197 ± 157	2030 ± 1070	1.8 [1.0, 6.0]	64.0 ± 22.1	62.4 ± 34.0	5260 ± 2370

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、—：算出なし

a) 5 例

²²⁾ 溶媒A* 又は 溶媒B* に溶解した液剤が 3 例ずつ投与された (1 mg では 溶媒A* に溶解した液剤の投与例は 2 例)

²³⁾ 溶媒C* 又は 溶媒D* (本剤と同一処方) を用いたカプセル剤が 3 例ずつ投与された

表 26 本薬カプセル剤反復投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

測定対象	投与量 (mg)	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
本薬	30	1 (午前)	6	97.2 ± 16.4	380 ± 89.3	2.0 [1.0, 2.0]	—	—	—
		1 (午後)	6	274 ± 69.9	695 ± 171	2.0 [2.0, 2.0]	—	—	—
		7 (午前)	6	161 ± 22.9	880 ± 230	2.0 [2.0, 3.0]	—	—	—
		7 (午後)	6	191 ± 60.2	966 ± 243	2.0 [1.0, 4.0]	129 ± 30.7	5.86 ± 2.09	1080 ± 436
	50	1 (午前)	6	202 ± 66.1	820 ± 274	2.0 [2.0, 2.0]	—	—	—
		1 (午後)	6	423 ± 204	1400 ± 728	2.0 [2.0, 3.0]	—	—	—
		7 (午前)	6	425 ± 156	2340 ± 885	2.0 [2.0, 3.0]	—	—	—
		7 (午後)	6	359 ± 139	2180 ± 811	2.5 [2.0, 4.0]	120 ± 19.5	4.05 ± 1.02	695 ± 165

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]、—：算出なし

6.2.1.3 マスバランス試験 (参考 CTD 5.3.4.1.1 : CL004_168 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

外国人健康成人 (6 例) に本薬 ¹⁴C 標識体 100 mg を単回経口投与したときのマスバランスが検討され、血漿中本薬、血漿中放射能及び全血中放射能の C_{max} は 432 ± 129 ng/mL、997 ± 201 及び 588 ± 122 ng eq/mL、t_{max} (中央値) は 2.50、3.00 及び 3.00 時間、t_{1/2} は 225 ± 105、127 ± 30.0 及び 111 ± 60.0 時間であり、総放射能の全血中と血漿中の C_{max} の平均比は 0.6 であった。投与 336 時間後までの放射能の総回収率は 86.7 ± 4.04% であり、尿中に 9.5 ± 0.88%、糞中に 77.2 ± 3.71% が排泄された。未変化体の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 0.02% 及び 6.7% であり、尿中及び糞中の放射能の大部分が代謝物由来であった。血漿中に認められた構造が同定された 7 種類の代謝物のうち、血漿中総曝露量に占める割合が単独で 10% を超えた代謝物は M1 のみであった。

6.2.2 ANCA 関連血管炎患者における検討

6.2.2.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : CL003_168 試験 [2015 年 2 月 ~ 2016 年 7 月])

ANCA 関連血管炎患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (7.1.2 参照) において、本剤 10 mg 又は 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 1 日後の薬物動態パラメータは表 27 のとおりであった。また、本剤反復経口投与時の血漿中トラフ濃度の推移は表 28 のとおりであった。

表 27 本剤投与 1 日後の薬物動態パラメータ (ANCA 関連血管炎患者)

測定対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)
本薬	10 mg	13	51.2 ± 32.0	2.00 [1.00, 4.00]	146 ± 79.7
	30 mg	16	177 ± 92.0	2.00 [0.92, 3.00]	542 ± 257
M1	10 mg	13	12.1 ± 6.12	3.00 [1.00, 4.00]	41.2 ± 18.9
	30 mg	16	31.6 ± 17.7	2.05 [1.00, 6.00]	112 ± 46.1

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

表 28 本剤反復投与時の血漿中トラフ濃度 (ng/mL) の推移 (ANCA 関連血管炎患者)

測定対象	投与量 (mg)	例数	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	6 週後	8 週後	10 週後	12 週後
本薬	10 mg	13	15.9 ± 10.1 (11)	20.9 ± 9.12 (10)	28.7 ± 15.2 (12)	42.5 ± 28.9 (8)	59.4 ± 32.9 (6)	44.8 ± 28.8 (6)	59.3 ± 28.0 (10)	65.4 ± 32.0 (7)
	30 mg	16	105 ± 87.7 (15)	111 ± 55.6 (12)	108 ± 74.0 (13)	161 ± 106 (10)	169 ± 139 (10)	220 ± 169 (11)	225 ± 150 (10)	238 ± 158 (12)
M1	10 mg	13	13.1 ± 4.68 (11)	15.5 ± 5.56 (10)	17.6 ± 6.72 (12)	21.2 ± 8.59 (8)	26.2 ± 6.44 (6)	22.5 ± 9.88 (6)	27.3 ± 6.88 (10)	30.0 ± 6.21 (7)
	30 mg	16	51.4 ± 32.8 (15)	58.1 ± 23.4 (12)	56.9 ± 28.2 (13)	75.1 ± 40.8 (10)	66.8 ± 51.0 (10)	77.6 ± 41.5 (11)	82.7 ± 49.0 (10)	87.8 ± 50.3 (12)

平均値 ± 標準偏差 (測定例数)

6.2.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : CL010_168 試験 [2017年3月～2019年11月])

MPA 及び GPA 患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (7.2 参照) において、本剤 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中トラフ濃度の推移は表 29 のとおりであった。

表 29 本剤 30 mg 反復投与時の血漿中トラフ濃度 (ng/mL) の推移 (MPA 及び GPA 患者)

測定対象	集団	例数	1 週後	2 週後	4 週後	7 週後	13 週後	26 週後	39 週後	52 週後
本薬	全体集団	142	83.0 ± 40.8 (97)	122 ± 61.7 (102)	164 ± 79.9 (90)	187 ± 83.5 (75)	229 ± 108 (92)	252 ± 125 (80)	260 ± 153 (63)	271 ± 199 (62)
	CY/AZA 併用集団	48	72.5 ± 30.8 (29)	118 ± 53.3 (33)	144 ± 58.8 (37)	187 ± 92.2 (32)	217 ± 112 (33)	234 ± 131 (28)	244 ± 178 (23)	222 ± 150 (22)
	RTX 併用集団	94	87.5 ± 43.9 (68)	124 ± 65.6 (69)	179 ± 89.4 (53)	187 ± 77.6 (43)	235 ± 106 (59)	262 ± 115 (52)	269 ± 139 (40)	298 ± 218 (40)
	日本人 部分集団	11	139 ± 72.1 (8)	198 ± 73.2 (9)	265 ± 72.8 (8)	262 ± 46.1 (3)	451 ± 156 (4)	322, 447	314	364 ± 80.4 (3)
M1	全体集団	142	50.0 ± 20.9 (97)	65.1 ± 26.4 (102)	77.3 ± 34.9 (90)	78.3 ± 32.2 (75)	95.8 ± 39.0 (92)	101 ± 45.9 (80)	99.3 ± 47.9 (63)	101 ± 52.6 (60)
	CY/AZA 併用集団	48	46.5 ± 17.9 (29)	63.1 ± 22.9 (33)	68.1 ± 26.5 (37)	74.1 ± 30.2 (32)	89.5 ± 40.1 (33)	93.3 ± 44.9 (28)	88.4 ± 42.4 (23)	85.4 ± 44.1 (22)
	RTX 併用集団	94	51.5 ± 22.0 (68)	66.0 ± 28.1 (69)	83.6 ± 38.7 (53)	81.4 ± 33.7 (43)	99.3 ± 38.2 (59)	105 ± 46.4 (52)	105 ± 50.2 (40)	110 ± 55.6 (38)
	日本人 部分集団	11	91.5 ± 24.2 (8)	110 ± 29.1 (9)	136 ± 36.0 (8)	138 ± 27.1 (3)	173 ± 38.2 (4)	158, 158	143	157 ± 56.8 (3)

平均値 ± 標準偏差 (測定例数)、2 例以下の場合は個別値

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能障害被験者を対象とした試験 (参考 CTD 5.3.2.2.1 : CL013_168 試験 [20 年 月～20 年 月])

軽度～中等度の肝機能障害を有する外国人被験者 (Child-Pugh A、B) 及び正常な肝機能を有する外国人被験者を対象に本薬 30 mg を単回経口投与したときの薬物動態が検討され、本薬の薬物動態パラメータは表 30 のとおりであった。

表 30 本剤 30 mg 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

測定対象	肝機能障害 の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	最小二乗幾何平均値比 [90%信頼区間] (肝機能障害/正常肝機能)	
					C _{max}	AUC _{0-last}
本薬	中等度	8	106 ± 31.7	1000 ± 317	0.83 [0.66, 1.03]	1.02 [0.78, 1.33]
	軽度	7 ^{a)}	110 ± 24.1	1050 ± 239	0.87 [0.70, 1.10]	1.09 [0.83, 1.44]
	正常	8	125 ± 24.8	988 ± 317		
M1	中等度	8	42.0 ± 12.4	818 ± 306	0.84 [0.66, 1.06]	1.17 [0.90, 1.52]
	軽度	7 ^{a)}	47.2 ± 11.0	788 ± 211	0.95 [0.75, 1.22]	1.15 [0.88, 1.51]
	正常	8	49.6 ± 12.1	694 ± 210		

平均値 ± 標準偏差

a) 他の被験者の約 2 倍の曝露量が認められた 1 例を除外

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討 (参考 CTD 5.3.3.4.1 : CL008_168 試験 [20 年 月～20 年 月])

本剤と他の薬剤を併用したときの薬物相互作用が検討され、本薬又は併用薬の薬物動態パラメータの単独投与時に対する併用投与時の最小二乗幾何平均の比は表 31 及び表 32 のとおりであった。強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールとの併用投与時には本薬の曝露量の増加 (C_{max}、AUC_{0-inf} とともに約 2 倍) が認められ、強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンの併用投与時には本薬の曝露量の著しい低下 (C_{max} : 79% 低下、AUC_{0-inf} : 93% 低下) が認められた。CYP3A4 基質であるミダゾラムとの併用

投与時及び CYP2C9 基質であるセレコキシブとの併用投与時には、これらの基質の曝露量の増加が認められたが、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} いずれも 2 倍未満の増加であった。

表 31 本薬の薬物動態パラメータに対する併用薬の影響

用法・用量		解析例数	測定対象	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
被験薬	併用薬			C_{max}	AUC_{0-inf}
本薬 30 mg 1 日 2 回	イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回	16	本薬	1.87 [1.70, 2.06]	2.19 [2.00, 2.41] ^{a)}
			M1	1.03 [0.95, 1.11]	1.19 [1.11, 1.28] ^{a)}
本薬 30 mg 単回	リファンピシン 600 mg 1 日 1 回	16	本薬	0.21 [0.18, 0.25]	0.074 [0.058, 0.095]
			M1	0.27 [0.23, 0.31]	0.074 [0.062, 0.089]

a) AUC_{0-tau}

表 32 併用薬の薬物動態パラメータに対する本剤の影響

用法・用量		解析例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
被験薬	併用薬		C_{max}	AUC_{0-inf}
ミダゾラム 2 mg 単回	本薬 30 mg 1 日 2 回	16	1.55 [1.41, 1.69]	1.81 [1.65, 1.98]
セレコキシブ 200 mg 単回	本薬 30 mg 1 日 2 回	16	1.64 [1.34, 2.00]	1.15 [1.03, 1.28]

6.2.5 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.5.4.1 : CL014_168 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

外国人健康成人を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤投与による QT 間隔への影響が検討された。本剤 30 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与後、続けて 100 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与、又はプラセボ若しくはモキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) を単回経口投与したとき、Fridericia 式による補正 QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量に関する本薬群とプラセボ群との差 ($\Delta\Delta QTcF$) (最小二乗平均) は各測定時点²⁴⁾で -1.0~4.9 msec の範囲内であり、 $\Delta\Delta QTcF$ の 90% 信頼区間の上限値は、すべて 10 msec 未満であった。

また、当該試験から得られた本薬及び M1 の血漿中薬物濃度並びに QTcF のベースラインからの変化量を用いて曝露量-反応解析が実施され、本剤 30 mg 又は 100 mg を 1 日 2 回投与したときの本薬及び M1 の C_{max} (幾何平均値) 及び $\Delta\Delta QTcF$ (最小二乗平均 [90% 信頼区間]) は、本剤 30 mg 投与で本薬 : 203.0 ng/mL、M1 : 83.1 ng/mL 及び 1.46 [-0.17, 3.09] msec、本剤 100 mg 投与で本薬 : 779.8 ng/mL、M1 : 231.4 ng/mL 及び 0.82 [-2.41, 4.05] であった。以上の検討より、 $\Delta\Delta QTcF$ が 10 msec を超える影響を与える可能性は低く、本剤の QT 間隔延長リスクは陰性と判断されている。

6.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1、5.3.4.2.1)

健康成人又は ANCA 関連血管炎患者を対象とした 7 つの臨床試験²⁵⁾から得られた本薬及び M1 の血漿中濃度データ (計 368 例、本薬 : 5682 測定点、M1 : 5409 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された (Phoenix NLME ver.8.2)。

本薬及び M1 とともに 0 次吸収及び生体内変換を伴う 3-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、本薬では、 CL/F に対して体重、年齢、ALT 値及び eGFR、 V/F に対して体重及びアルブミン、M1 では、 CL/F に対して体重、年齢及び eGFR、 V/F に対して体重がそれぞれ共変量²⁶⁾として選択された。

最終モデルから推定された母集団薬物動態パラメータ [95% 信頼区間] は、本薬について CL/F : 16.3 [13.1, 21.1] L/h、 V/F : 345 [290, 421] L、M1 について CL/F : 28.5 [26.5, 31.1] L/h、 V/F : 840 [837, 974] L であった。

²⁴⁾ 投与 0.5、1、2、3、4、5、6、9、12、24 時間後に測定された

²⁵⁾ 第 I 相試験 (CCX1101、CL007_168、CL008_168 及び CL013_168 試験)、第 II 相試験 (CL002_168 及び CL003_168 試験)、第 III 相試験 (CL010_168 試験)

²⁶⁾ 共変量として、年齢、性別、人種、体重、BMI、eGFR 及びその他の腎及び肝機能の指標が検討された

6.4 曝露－反応解析 (CTD 5.3.4.1.1)

CL001_168 試験で得られた C5a 誘発好中球 CD11b 発現上昇と血漿中本薬濃度データを用いて、曝露－反応関係が検討され、C5aR 阻害率は次式で表された。

$$\% \text{ C5aR inhibition} = (1 - [1 / x\text{-fold shift}]) \times 100$$

本剤 30 mg 1 日 2 回又はプラセボ投与時の C5a 誘発好中球 CD11b 発現上昇の濃度－反応曲線は、図 2 のとおりであり、投与後 2 時間の血漿中本薬濃度において、濃度－反応曲線が 20 倍高濃度側 (C5aR 阻害率約 95%に相当) ヘシフトしたことから、本剤 30 mg 1 日 2 回、7 日間投与したときの投与 2 時間後の平均血漿中濃度である 150.9 ng/mL が C5aR を約 95%阻害するために必要な濃度であることが示唆された。

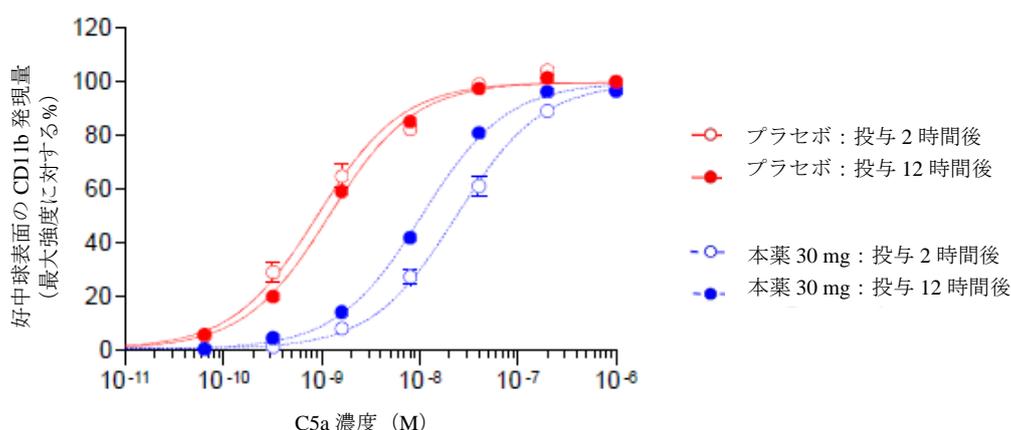


図 2 本剤 30 mg 1 日 2 回又はプラセボ投与時の C5a 誘発好中球 CD11b 発現上昇の濃度-反応曲線

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (CCX1101 試験) (6.2.1.1 参照) において、本剤 30 mg 反復投与時の本薬及び M1 の曝露量が外国人と比較し日本人で高い傾向が認められたが、日本人で観測された曝露量の分布 (投与 7 日後の C_{max} の範囲：本薬 [169, 335] ng/mL、M1 [61.1, 98.9] ng/mL、投与 7 日後の AUC_{tau} の範囲：本薬 [712, 2340] ng·h/mL、M1 [449, 891] ng·h/mL) は、外国人で観測された分布 (投与 7 日後の C_{max} の範囲：本薬 [144, 278] ng/mL、M1 [44.3, 77.4] ng/mL、投与 7 日後の AUC_{tau} の範囲：本薬 [803, 1600] ng·h/mL、M1 [381, 670] ng·h/mL) と概ね重複していた。また、母集団薬物動態解析 (6.3 参照) においても、人種は有意な共変量として選択されていない。日本人及び外国人の安全性に明らかな差異は認められていないこと (7.R.3 参照) 等を踏まえ、日本人と外国人の間で認められた曝露量の差は、臨床的に意義のある差ではないと判断した。

機構は、以上の説明を了承し、日本人 MPA 及び GPA 患者が参加した国際共同試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

6.R.2 腎機能障害者に対する用量調節の必要性について

申請者は、腎機能障害者に対する用量調節の必要性について、以下のとおり説明している。

母集団薬物動態解析に用いた 7 つの臨床試験に含まれる被験者 367 例の腎機能障害の程度の内訳は、正常な腎機能を有する者 128 例、軽度腎機能障害者 85 例、中等度腎機能障害者 90 例、重度腎機能障害者（透析患者含む）62 例、不明 3 例であった。当該母集団薬物動態解析では、eGFR が本薬の共変量として選択されており、中等度及び重度の腎機能障害は本薬の CL/F をそれぞれ 15～34% 及び 34～49% 低下させると推測された。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、構築した母集団薬物動態モデルを用いた経験ベイズ推定により本薬の定常状態の 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ことから、腎機能の程度に応じた本剤の用量調節は必要ないと考えている。

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.3 本剤にかかる薬物動態学的相互作用について

申請者は、薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験における、本剤とリファンピシン、イトラコナゾール、ミダゾラム、セレコキシブとの併用時の薬物動態を踏まえ（6.2.4 参照）、強力な CYP3A4 の誘導剤及び強力な CYP3A4 阻害剤となる薬剤との相互作用について、添付文書等で注意喚起する予定であると説明している。また申請者は、リファンピシンとの併用により認められた、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の 79% 及び 93% の低下（表 31）について、リファンピシンが有する CYP3A4 誘導以外の薬物代謝酵素及びトランスポーターへの作用、ヒト C5aR に対して本薬とともに阻害作用を有する M1 の寄与等も考慮に入れた上で、その要因を以下のように考察している。

リファンピシンは CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び MDR1/P-gp を誘導し、OATP1B1 及び OATP1B3 を誘導又は阻害することが報告されている（「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）、Clin Pharmacol Ther.2011;89:234-42）。一方、本薬は、主に CYP3A4 により代謝され、次いで CYP2D6 及び CYP2C19 も本薬の代謝に寄与する可能性があることが示されており（4.3.1 参照）、OATP1B1、OATP1B3、MDR1/P-gp 及び BCRP の基質ではなかった（4.5.2 参照）。リファンピシンが誘導又は阻害する薬物トランスポーターのうち、本薬が基質となるものはないことから、リファンピシンとの併用による本薬の曝露量の低下は、主に CYP3A4 誘導作用に起因するものであると考えられる。

また、M1 は CYP3A4 によって生成され、代謝されることが示されており（4.3.1 参照）、リファンピシンとの併用により、M1 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} もそれぞれ 73% 及び 93% 低下（表 25）と、本薬と同程度に曝露量が低下していることから、別途 M1 の薬効の寄与について考慮する必要はないと考えている。

以上より、リファンピシンとの併用で本薬の曝露量が低下した要因としては主に CYP3A4 誘導作用が関与していると考えられることから、中程度の CYP3A4 の誘導剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響については未検討であるものの、強力な CYP3A4 の誘導剤とともに中程度の CYP3A4 誘導剤となる薬剤との相互作用についても、添付文書等で注意喚起する予定である。

機構は、以下のとおり考える。

中程度の CYP3A4 誘導剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響については未検討であるものの、リファンピ

シンと併用した時に本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} が 79%及び 93%低下しており、この曝露量の低下は主に CYP3A4 によるものであるとの説明を踏まえれば、強力な CYP3A4 誘導剤及び強力な CYP3A4 阻害剤とともに、中程度の CYP3A4 誘導剤との相互作用についても、添付文書にて注意喚起することは適切である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性の評価資料として、表 33 に示す試験成績が提出された。

表 33 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	割付例数	用法・用量	主な評価項目
海外	CL002_168 試験	II	MPA 患者、GPA 患者又は腎限局型血管炎患者	①22 例 ②22 例 ③23 例	免疫抑制薬 ^{a)} 併用下、 ① 本剤 30 mg 1 日 2 回経口投与 ② 本剤 30 mg 1 日 2 回経口投与+低用量プレドニゾン ^{b)} ③ プラセボ+高用量プレドニゾン ^{c)}	有効性 安全性
海外	CL003_168 試験	II	MPA 患者、GPA 患者又は腎限局型血管炎患者	①13 例 ②16 例 ③13 例	免疫抑制薬 ^{a)} 併用下、 ① 本剤 10 mg 1 日 2 回経口投与+高用量プレドニゾン ^{e)} ② 本剤 30 mg 1 日 2 回経口投与+高用量プレドニゾン ^{e)} ③ プラセボ 1 日 2 回経口投与+高用量プレドニゾン ^{e)}	有効性 安全性
国際共同	CL010_168 試験	III	MPA 患者又は GPA 患者	①166 例 ②165 例	免疫抑制薬 ^{a)} 併用下、 ① 本剤 30 mg 1 日 2 回経口投与 ② 高用量プレドニゾン ^{g)}	有効性 安全性

a) 静注 CY、静注 CY/AZA、又は RTX

b) プレドニゾン 20 mg/日 (体重 55 kg 以上の場合) 若しくは 15 mg/日 (体重 55 kg 未満の場合) を開始用量とし、14 週かけて 0 mg となるよう事前に決められた漸減規定に従い経口投与

c) プレドニゾン 60 mg/日 (体重 55 kg 以上の場合) 若しくは 45 mg/日 (体重 55 kg 未満の場合) を開始用量とし、20 週かけて 0 mg となるよう事前に決められた漸減規定に従い経口投与

d) 静注 CY/AZA、又は RTX

e) プレドニゾン 60 mg/日を開始用量とし、20 週かけて 0 mg となるよう事前に決められた漸減規定に従い経口投与

f) CY (静注又は経口) /AZA、又は RTX

g) プレドニゾン 60 mg/日 (18 歳以上かつ体重 55 kg 以上の場合)、45 mg/日 (18 歳以上かつ体重 55 kg 未満、又は 18 歳未満かつ体重 37 kg 超の場合) 又は 30 mg/日 (18 歳未満かつ体重 37 kg 以下の場合) を開始用量とし、20 週かけて 0 mg となるよう事前に決められた漸減規定に従い経口投与

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : CL002_168 試験 [2011 年 9 月~2016 年 1 月])

CY 又は RTX による治療を要する MPA 患者、GPA 患者又は腎限局型血管炎患者 (目標例数 60 例 [各群 20 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プレドニゾンの漸減投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験がドイツ、フランス、英国等の 11 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択基準は表 34 のとおりであった。

表 34 主な選択基準

1. Chapel Hill Consensus Conference 分類 (2012 年改訂) に基づき MPA、GPA 又は腎限局型血管炎と診断されている
2. CY 又は RTX による治療を要する、新規診断又は再燃患者
3. 間接蛍光抗体法で核周囲型若しくは細胞質型 ANCA 陽性、又は酵素結合免疫測定法で抗 MPO 若しくは抗 PR3 抗体陽性であり、間接蛍光抗体法のみ陽性の場合は過去に酵素結合免疫測定法で陽性であった記録がある
4. BVAS version 3 の主要項目 1 つ以上、主要項目以外の項目 3 つ以上、又は蛋白尿及び血尿に関する腎臓項目 2 つ以上のいずれかに該当する
5. eGFR 20 mL/min/1.73m ² 以上
6. 18 歳以上

本試験はステップ 1~3 (いずれのステップも治療期 [12 週] 及び追跡調査期 [12 週] から成る) から

構成された。ステップ 1 における用法・用量は以下の②又は③、ステップ 2²⁷⁾における用法・用量は以下の①又は③と設定され、試験期間をとおして静注 CY を併用²⁸⁾することとされた。ステップ 3²⁷⁾における用法・用量は、以下の①、②又は③と設定され、試験期間をとおして静注 CY 及び AZA の順次投与²⁹⁾又は RTX³⁰⁾を併用することとされた。また、いずれのステップにおいても、症状悪化が認められた場合³¹⁾には救済治療として GC の投与が許容された³²⁾。

- ① 本剤 30 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与（本剤群）
- ② プレドニゾン 20 mg/日（体重 55 kg 以上の場合）若しくは 15 mg/日（体重 55 kg 未満の場合）を開始用量とし、14 週かけて 0 mg となるよう事前に決められた漸減規定に従い経口投与下、本剤 30 mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与（本剤＋低用量プレドニゾン群）
- ③ プレドニゾン 60 mg/日（体重 55 kg 以上の場合）若しくは 45 mg/日（体重 55 kg 未満の場合）を開始用量とし、20 週かけて 0 mg となるよう事前に決められた漸減規定に従い経口投与（高用量プレドニゾン群）

ステップ 3 までに無作為化³³⁾された 67 例（本剤群 22 例、本剤＋低用量プレドニゾン群 22 例、高用量プレドニゾン群 23 例）全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、治験薬投与後に BVAS が得られなかった 4 例を除く 63 例（本剤群 21 例、本剤＋低用量プレドニゾン群 22 例、高用量プレドニゾン群 20 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 18.2%（4/22 例）、本剤＋低用量プレドニゾン群 13.6%（3/22 例）、高用量プレドニゾン群 21.7%（5/23 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群 9.1%〔2/22 例〕、本剤＋低用量プレドニゾン群 9.1%〔2/22 例〕、高用量プレドニゾン群 8.7%〔2/23 例〕）、同意撤回（本剤群 4.5%〔1/22 例〕、高用量プレドニゾン群 13.0%〔3/23 例〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後における治療反応率（定義は 10 項参照）は表 35 のとおりであった。

表 35 投与 12 週後における治療反応率（ITT 集団、LOCF）

	本剤群	本剤＋ 低用量プレドニゾン群	高用量プレドニゾン群
治療反応率	81.0 (17/21)	86.4 (19/22)	70.0 (14/20)
高用量プレドニゾン群との差 [90%信頼区間]	11.0 [-11.0, 32.9]	16.4 [-4.3, 37.1]	

%（例数）、救済治療が実施された場合にはノンレスポンドとされた

²⁷⁾ 直前のステップで、次の基準をいずれも満たす場合に開始することとされた：①本剤投与例において、データモニタリング委員会により本剤との関連性が高いと判定された未知重篤の副作用が 1 件以下、②本剤投与例の過半数で、救済薬（GC）を使用せずに腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の疾患活動性がコントロールされたとデータモニタリング委員会が判断

²⁸⁾ CY 15 mg/kg（最大 1.2 g まで）を治験薬投与開始時、2、4 及び 8 週後に静脈内投与することとされ、投与 12、16、20 及び 24 週後は治験責任医師が判断した用量の CY を静脈内投与することとされた

²⁹⁾ CY 15 mg/kg（最大 1.2 g まで）を治験薬投与開始時、2、4、8 及び 12 週後に静脈内投与後、投与 14 週後以降、AZA 2 mg/kg/日を投与 24 週後まで経口投与することとされた

³⁰⁾ 375 mg/m² を治験薬投与開始時、1、2 及び 3 週後に静脈内投与することとされた

³¹⁾ 次の①～④のいずれかの場合：①eGFR の悪化が 3 日超連続して認められており、追加の治療介入を行わなければ腎機能が悪化し続けると治験責任医師が判断した場合、②治療期又は追跡調査期に eGFR がベースラインから 10 mL/min 超悪化した場合、③BVAS の腎臓以外の主要項目の症状の持続又は新規発現が認められた場合、④GC による救済治療が患者にとって最も有益だと医師が判断する場合

³²⁾ メチルプレドニゾン 500 mg を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与後、経口 GC を地域の標準的な治療方法に従って投与することとされた

³³⁾ ステップ 3 では、病期（新規診断又は再燃）、ANCA の種類（抗 MPO 又は抗 PR3 抗体陽性）、基礎治療（CY 又は RTX）が層別因子とされた

全期間における有害事象は、本剤群 95.5% (21/22 例)、本剤+低用量プレドニゾン群 95.5% (21/22 例)、高用量プレドニゾン群 91.3% (21/23 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 45.5% (10/22 例)、本剤+低用量プレドニゾン群 36.4% (8/22 例)、高用量プレドニゾン群 21.7% (5/23 例) に認められ、このうち本剤群 2 例 (腎機能障害、肝酵素上昇/膵酵素増加各 1 例) 及び高用量プレドニゾン群 1 例 (肺炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 13.6% (3/22 例)、本剤+低用量プレドニゾン群 4.5% (1/22 例)、高用量プレドニゾン群 8.7% (2/23 例) に認められた。

副作用は、本剤群 54.5% (12/22 例)、本剤+低用量プレドニゾン群 31.8% (7/22 例)、高用量プレドニゾン群 43.5% (10/23 例) に認められた。

表 36 いずれかの群で 5.0%以上の発現が認められた有害事象（全期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (22 例)	本剤＋ 低用量プレドニゾン群 (22 例)	高用量プレドニゾン群 (23 例)
高血圧	6 (27.3)	2 (9.1)	2 (8.7)
悪心	5 (22.7)	7 (31.8)	6 (26.1)
鼻咽頭炎	5 (22.7)	4 (18.2)	5 (21.7)
嘔吐	5 (22.7)	4 (18.2)	1 (4.3)
関節痛	5 (22.7)	3 (13.6)	2 (8.7)
頭痛	4 (18.2)	3 (13.6)	3 (13.0)
疲労	4 (18.2)	0	3 (13.0)
鼻出血	3 (13.6)	4 (18.2)	2 (8.7)
下痢	3 (13.6)	3 (13.6)	3 (13.0)
発疹	3 (13.6)	1 (4.5)	1 (4.3)
悪寒	3 (13.6)	1 (4.5)	0
紫斑	3 (13.6)	0	1 (4.3)
口腔ヘルペス	3 (13.6)	0	1 (4.3)
便秘	2 (9.1)	3 (13.6)	5 (21.7)
咳嗽	2 (9.1)	3 (13.6)	2 (8.7)
血管炎	2 (9.1)	3 (13.6)	2 (8.7)
鼻炎	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (4.3)
気道感染	2 (9.1)	2 (9.1)	0
末梢性浮腫	2 (9.1)	1 (4.5)	5 (21.7)
上腹部痛	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.3)
発熱	2 (9.1)	0	3 (13.0)
気管支炎	2 (9.1)	0	1 (4.3)
高コレステロール血症	2 (9.1)	0	1 (4.3)
頸部痛	2 (9.1)	0	0
無力症	2 (9.1)	0	0
錯感覚	1 (4.5)	3 (13.6)	3 (13.0)
消化不良	1 (4.5)	2 (9.1)	2 (8.7)
不眠症	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (4.3)
ウイルス性上気道感染	1 (4.5)	2 (9.1)	0
筋骨格系胸痛	1 (4.5)	2 (9.1)	0
四肢痛	1 (4.5)	2 (9.1)	0
筋痙縮	1 (4.5)	1 (4.5)	5 (21.7)
背部痛	1 (4.5)	1 (4.5)	5 (21.7)
血中クレアチニン増加	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (8.7)
腎血管炎	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (8.7)
多汗症	1 (4.5)	0	2 (8.7)
夜間頻尿	0	3 (13.6)	1 (4.3)
食欲減退	0	3 (13.6)	0
労作性呼吸困難	0	2 (9.1)	2 (8.7)
腹部不快感	0	2 (9.1)	1 (4.3)
上気道感染	0	2 (9.1)	0
呼吸音異常	0	1 (4.5)	2 (8.7)
深部静脈血栓症	0	1 (4.5)	2 (8.7)
貧血	0	1 (4.5)	2 (8.7)
不安	0	0	3 (13.0)
ウイルス感染	0	0	2 (8.7)
腹痛	0	0	2 (8.7)
紅斑	0	0	2 (8.7)
浮動性めまい	0	0	2 (8.7)
振戦	0	0	2 (8.7)

例数 (%)

7.1.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.2：CL003_168 試験〔2015年2月～2016年7月〕）

CY 又は RTX による治療を要する MPA 患者、GPA 患者又は腎限局型血管炎患者（目標例数 45 例〔各群 15 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及びカナダで実施された。本試験の主な選択基準は表 37 のとおりであった。

表 37 主な選択基準

1.	Chapel Hill Consensus Conference 分類（2012 年改訂）に基づき MPA、GPA 又は腎限局型血管炎と診断されている
2.	CY 又は RTX による治療を要する、新規診断又は再燃患者
3.	間接蛍光抗体法で核周囲型若しくは細胞質型 ANCA 陽性、又は酵素結合免疫測定法で抗 MPO 若しくは抗 PR3 抗体陽性であり、間接蛍光抗体法のみ陽性の場合は過去に酵素結合免疫測定法で陽性であった記録がある
4.	BVAS version 3 の主要項目 1 つ以上、主要項目以外の項目 3 つ以上、又は腎臓項目 2 つ以上のいずれかに該当する
5.	eGFR 20 mL/min/1.73m ² 以上
6.	18 歳以上

本試験は治療期（12 週）及び追跡調査期（12 週）から構成され、用法・用量は、プレドニゾン 60 mg/日を開始用量とし 20 週かけて 0 mg となるよう事前に決められた漸減規定に従い経口投与下、本剤 10 mg、30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与することと設定され、試験期間をとおして静注 CY 及び AZA の順次投与³⁴⁾又は RTX³⁵⁾を併用することとされた。また、症状悪化が認められた場合³⁶⁾には救済治療として GC の投与が許容された³⁷⁾。

無作為化³⁸⁾された 42 例（本剤 10 mg 群 13 例、本剤 30 mg 群 16 例、プラセボ群 13 例）全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、治験薬投与後に BVAS が得られなかった 2 例を除く 40 例（本剤 10 mg 群 12 例、本剤 30 mg 群 15 例、プラセボ群 13 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 10 mg 群 7.7%（1/13 例）、本剤 30 mg 群 6.3%（1/16 例）に認められ、中止理由はいずれも有害事象であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後における治療反応率（定義は 10 項参照）は表 38 のとおりであった。

表 38 投与 12 週後における治療反応率（ITT 集団、LOCF）

	本剤 10 mg 群	本剤 30 mg 群	プラセボ群
治療反応率	91.7 (11/12)	80.0 (12/15)	84.6 (11/13)
プラセボ群との差 [90%信頼区間]	7.1 [-14.0, 28.1]	-4.6 [-28.3, 19.0]	

%（例数）、救済治療が実施された場合にはノンレスポnderとされた

全期間における有害事象は、本剤 10 mg 群 92.3%（12/13 例）、本剤 30 mg 群 93.8%（15/16 例）、プラセボ群 100%（13/13 例）に認められ、主な事象は表 39 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 10 mg 群 15.4%（2/13 例）、本剤 30 mg 群 25.0%（4/16 例）、プラセボ群 23.1%（3/13 例）に認められ、このうち本剤 10 mg 群 1 例（四肢膿瘍／直腸周囲膿瘍）及び本剤 30 mg 群の 3 例（心房細動、敗血症、尿路感染各 1 例）については治験薬との因果関連が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤 10 mg 群 7.7%（1/13 例）、本剤 30 mg 群 18.8%（3/16 例）、プラセボ群 15.4%（2/13 例）に認められた。

³⁴⁾ CY 15 mg/kg（最大 1.2 g まで）を治験薬投与開始時、2、4、8 及び 12 週後に静脈内投与後、投与 14 週後以降、AZA 2 mg/kg/日を投与 24 週後まで経口投与することとされた

³⁵⁾ 375 mg/m²を治験薬投与開始時、1、2 及び 3 週後に静脈内投与することとされた

³⁶⁾ 次の①～④のいずれかの場合：①eGFR の悪化が 3 日超連続して認められており、追加の治療介入を行わなければ腎機能が悪化し続けると治験責任医師が判断した場合、②治療期又は追跡調査期の間 eGFR がベースラインから 10 mL/min 超悪化した場合、③BVAS の腎臓以外の主要項目の症状の持続又は新規発現が認められた場合、④GC による救済治療が患者にとって最も有益だと医師が判断する場合

³⁷⁾ メチルプレドニゾン 500 mg を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与後、経口 GC を地域の標準的な治療方法に従って投与することとされた

³⁸⁾ 病期（新規診断又は再燃）、ANCA の種類（抗 MPO 又は抗 PR3 抗体陽性）、基礎治療（CY 又は RTX）が層別因子とされた

副作用は、本剤 10 mg 群 38.5% (5/13 例)、本剤 30 mg 群 25.0% (4/16 例)、プラセボ群 38.5% (5/13 例) に認められた。

表 39 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (全期間、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 10 mg 群 (13 例)	本剤 30 mg 群 (16 例)	プラセボ群 (13 例)
高血圧	3 (23.1)	4 (25.0)	4 (30.8)
鼻咽頭炎	3 (23.1)	0	0
末梢性浮腫	2 (15.4)	4 (25.0)	1 (7.7)
悪心	2 (15.4)	2 (12.5)	1 (7.7)
疲労	2 (15.4)	1 (6.3)	3 (23.1)
注入に伴う反応	2 (15.4)	1 (6.3)	0
筋肉痛	1 (7.7)	3 (18.8)	1 (7.7)
頭痛	1 (7.7)	2 (12.5)	2 (15.4)
転倒	1 (7.7)	2 (12.5)	2 (15.4)
斑状出血	1 (7.7)	2 (12.5)	1 (7.7)
不眠症	1 (7.7)	2 (12.5)	0
浮動性めまい	0	3 (18.8)	0
背部痛	0	2 (12.5)	2 (15.4)
口腔咽頭痛	0	2 (12.5)	1 (7.7)
関節痛	0	2 (12.5)	0
下痢	0	2 (12.5)	0
鼓腸	0	2 (12.5)	0
血中クレアチニン増加	0	2 (12.5)	0
頻脈	0	2 (12.5)	0
咳嗽	0	0	3 (23.1)
痂皮	0	0	2 (15.4)
体重増加	0	0	2 (15.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	2 (15.4)
鼻出血	0	0	2 (15.4)
副鼻腔不快感	0	0	2 (15.4)

例数 (%)

7.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : CL010_168 試験 [2017 年 3 月~2019 年 11 月])

CY 又は RTX による治療を要する MPA 患者又は GPA 患者 (目標例数 300 例 [各群 150 例]³⁹⁾ を対象に、プレドニゾンの漸減投与に対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プレドニゾンの漸減投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ドイツ、米国等の 18 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択基準は表 40 のとおりであった。

表 40 主な選択基準

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Chapel Hill Consensus Conference 分類 (2012 年改訂) に基づき MPA 又は GPA と診断されている 2. CY 又は RTX による治療を要する、新規診断又は再燃患者 3. 抗 MPO 又は抗 PR3 抗体陽性 4. BVAS version 3 の主要項目 1 つ以上、主要項目以外の項目 3 つ以上、又は蛋白尿及び血尿に関する腎臓項目 2 つ以上のいずれかに該当する 5. eGFR 15 mL/min/1.73m² 以上 6. 12 歳以上 |
|--|

本試験は治療期 (52 週) 及び追跡調査期 (8 週) から構成され、用法・用量は、本剤 30 mg を 1 日 2 回 52 週間経口投与、又はプレドニゾン 60 mg/日 (18 歳以上かつ体重 55 kg 以上の場合)、45 mg/日 (18 歳以上かつ体重 55 kg 未満、18 歳未満かつ体重 37 kg 超の場合) 若しくは 30 mg/日 (18 歳未満かつ体重 37

³⁹⁾ 主要評価項目である投与 52 週後の寛解維持達成率の本剤群の期待値を 63%、プレドニゾン群の期待値を 45% と仮定し、有意水準を片側 2.5% とした下で 1 群 150 例 (2 群 300 例) とした場合の検出力は 85% であった

kg 以下の場合) を開始用量とし 20 週かけて 0 mg となるよう事前に決められた漸減規定に従い経口投与することと設定され、本剤群で前治療薬として GC を使用している場合には本剤投与 4 週間までに GC を中止することとされた⁴⁰⁾。また試験期間をとおして、CY 及び AZA の順次投与⁴¹⁾又は RTX⁴²⁾を併用することとされた。また、再燃(定義は 10 項参照)が認められた場合には救済治療として GC⁴³⁾又は免疫抑制薬の投与が許容された。

無作為化⁴⁴⁾された 331 例(本剤群 166 例、プレドニゾン群 165 例)のうち、治験薬未投与例 1 例を除く 330 例(本剤群 166 例、プレドニゾン群 164 例)が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤群 9.0% (15/166 例)、プレドニゾン群 9.1% (15/164 例)であり、主な中止理由は同意撤回(本剤群 3.6% [6/166 例]、プレドニゾン群 1.8% [3/164 例])、有害事象(本剤群 1.8% [3/166 例]、プレドニゾン群 3.6% [6/164 例])であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 21 例(本剤群 11 例、プレドニゾン群 10 例)であり、中止例は本剤群及びプレドニゾン群の各 1 例(いずれも医師判断)であった。

有効性の主要評価項目⁴⁵⁾である投与 52 週後の寛解維持達成率(定義は 10 項参照)は表 41 のとおりであり、本剤群とプレドニゾン群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プレドニゾンの漸減投与に対する本剤の優越性が検証された。また、日本人部分集団の成績は表 42 のとおりであった。

表 41 投与 52 週後の寛解維持達成率 (ITT 集団、NRI)

	本剤群	プレドニゾン群
寛解維持達成率	65.7 (109/166)	54.9 (90/164)
プレドニゾン群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	12.5 [2.6, 22.3]	
p 値 ^{b)}	0.0066	

% (例数)

- a) 層別因子(基礎治療、ANCA の種類、病期)に基づく要約スコア推定量 (Categorical data analysis. John Wiley & Sons; 2013. p231) 及び Miettinen-Nurminen 法に基づく信頼区間
b) 有意水準は片側 2.5%、層別因子(基礎治療、ANCA の種類、病期)に基づく要約スコア推定量における Wald 検定

表 42 投与 52 週後の寛解維持達成率 (ITT 集団、日本人部分集団、NRI)

	本剤群	プレドニゾン群
寛解維持達成率	72.7 (8/11)	40.0 (4/10)
プレドニゾン群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	32.7 [-7.5, 72.9]	

% (例数)

- a) Wald 法による信頼区間

全期間における有害事象は、本剤群 98.8% (164/166 例)、プレドニゾン群の 98.2% (161/164 例)に認められ、主な事象は表 43 のとおりであった。

死亡は、本剤群 2 例(肺炎、多発血管炎を伴う肉芽腫症各 1 例)、プレドニゾン群 4 例(下痢/嘔吐/

⁴⁰⁾ 結果として、本剤群の 75.3% (125/166 例)が前治療から投与 4 週間までに GC を併用した

⁴¹⁾ CY 15 mg/kg (最大 1.2 g まで)を治験薬投与開始時、2、4、7、10 及び 13 週後に静脈内投与、又は CY 2 mg/kg/日 (最大 200 mg まで)を 14 週間経口投与した後、投与 15 週後以降、AZA 最大 2 mg/kg/日、ミコフェノール酸モフェチル最大 2 g/日、又はミコフェノール酸ナトリウム最大 1440 mg/日を試験終了まで経口投与することとされた

⁴²⁾ 375 mg/m²を 1 週間隔で 4 週間静脈内投与することとされた

⁴³⁾ メチルプレドニゾン 0.5~1 mg/日の 3 日間静脈内投与、又は経口 GC を患者の状態に応じて漸減投与することとされた

⁴⁴⁾ 基礎治療 (RTX、静注 CY 又は経口 CY)、ANCA の種類 (抗 MPO 又は抗 PR3 抗体陽性)、病期 (新規診断又は再燃)が層別因子とされた

⁴⁵⁾ ■では、主要評価項目は投与 26 週後の寛解達成率と設定され、本剤群 72.3% (120/166 例)、プレドニゾン群 70.1% (115/164 例)であり、プレドニゾンに対する本剤の非劣性が示された

真菌感染、感染性胸水、急性心筋梗塞、死亡各1例)に認められ、このうちプレドニゾン群1例(下痢/嘔吐/真菌感染)については治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 42.2% (70/166 例)、プレドニゾン群 45.1% (74/164 例) に認められ、このうち本剤群 20 例(肺炎 2 例、血管浮腫、上腹部痛、肝機能検査値上昇、肝機能異常/無顆粒球症、尿路性敗血症/尿路感染、間質性肺疾患、関節痛、肝細胞損傷、気管支肺炎、肝炎/胆汁うっ滞性肝炎、皮膚壊死、薬物過敏症、処置後敗血症、第一度房室ブロック、肝酵素上昇、カンピロバクター胃腸炎、B 型肝炎、肝機能異常各 1 例)及びプレドニゾン群 25 例(トランスアミナーゼ上昇、紫斑/血小板減少症、深部静脈血栓症、胃腸障害、下痢/嘔吐/真菌感染、下痢/脱水、細菌性肺炎、帯状疱疹、無顆粒球症/肺炎、十二指腸炎、リンパ球減少症、サイトメガロウイルス性肺炎、尿路感染/うつ病、関節痛/筋肉痛/神経系障害、下気道感染、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、発熱、肺炎、嘔吐/上腹部痛、貧血、ウイルス性気道感染、敗血症、肺炎/菌血症/髄膜炎、細菌性肺炎、肝酵素上昇各 1 例)については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 16.3% (27/166 例)、プレドニゾン群 17.1% (28/164 例) に認められた。

副作用は、本剤群 60.2% (100/166 例)、プレドニゾン群 62.8% (103/164 例) に認められた。

表 43 いずれかの群で 5.0%以上の発現が認められた有害事象 (全期間、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (166 例)	プレドニゾン群 (164 例)	事象名	本剤群 (166 例)	プレドニゾン群 (164 例)
悪心	39 (23.5)	34 (20.7)	尿路感染	12 (7.2)	23 (14.0)
末梢神経浮腫	35 (21.1)	40 (24.4)	高コレステロール血症	12 (7.2)	20 (12.2)
頭痛	34 (20.5)	23 (14.0)	白血球減少症	12 (7.2)	14 (8.5)
関節痛	31 (18.7)	36 (22.0)	便秘	11 (6.6)	11 (6.7)
高血圧	30 (18.1)	29 (17.7)	肺炎	11 (6.6)	11 (6.7)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	26 (15.7)	34 (20.7)	上腹部痛	11 (6.6)	10 (6.1)
咳嗽	26 (15.7)	26 (15.9)	浮動性めまい	11 (6.6)	10 (6.1)
鼻咽頭炎	25 (15.1)	30 (18.3)	副鼻腔炎	10 (6.0)	12 (7.3)
下痢	25 (15.1)	24 (14.6)	そう痒症	10 (6.0)	10 (6.1)
嘔吐	25 (15.1)	21 (12.8)	血中クレアチニン増加	10 (6.0)	8 (4.9)
上気道感染	24 (14.5)	24 (14.6)	錯感覚	9 (5.4)	7 (4.3)
発疹	19 (11.4)	13 (7.9)	呼吸困難	8 (4.8)	11 (6.7)
筋痙縮	18 (10.8)	37 (22.6)	脱毛症	7 (4.2)	12 (7.3)
疲労	17 (10.2)	15 (9.1)	内出血発生の増加傾向	7 (4.2)	10 (6.1)
筋肉痛	16 (9.6)	22 (13.4)	リンパ球減少症	6 (3.6)	18 (11.0)
背部痛	16 (9.6)	22 (13.4)	口腔咽頭痛	6 (3.6)	12 (7.3)
発熱	15 (9.0)	19 (11.6)	気管支炎	5 (3.0)	10 (6.1)
鼻出血	14 (8.4)	21 (12.8)	消化不良	5 (3.0)	10 (6.1)
不眠症	13 (7.8)	25 (15.2)	クッシング様症状	3 (1.8)	9 (5.5)
貧血	13 (7.8)	18 (11.0)	振戦	2 (1.2)	10 (6.1)
四肢痛	13 (7.8)	13 (7.9)	体重増加	1 (0.6)	17 (10.4)

例数 (%)

全期間での日本人部分集団における有害事象は、本剤群 100% (11/11 例)、プレドニゾン群 100% (10/10 例) に認められ、主な事象は表 44 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は本剤群で 36.4% (4/11 例、急性膵炎/遠隔転移を伴う膵癌、B 型肝炎、肝酵素上昇、肝機能異常各 1 例)、プレドニゾン群で 50.0% (5/10 例、肺炎/菌血症/髄膜炎、間質性肺疾患/細菌性肺炎、下痢/直腸脱、肝酵素上昇/多発血管炎を伴う肉芽腫症、肝酵素上昇/帯状疱疹/大腸ポリープ各 1 例)に認められ、このうち本剤群 2 例(B 型肝炎、肝機能異常各 1 例)及びプレドニゾン群 3 例(肺炎

／菌血症／髄膜炎、細菌性肺炎、肝酵素上昇各 1 例) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 27.3% (3/11 例)、プレドニゾン群 30.0% (3/10 例) であった。副作用は、本剤群 81.8% (9/11 例)、プレドニゾン群 70.0% (7/10 例) に認められた。

表 44 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (全期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	本剤群 (11 例)	プレドニン群 (10 例)	事象名	本剤群 (11 例)	プレドニン群 (10 例)
高血圧	4 (36.4)	6 (60.0)	血中クレアチニン増加	2 (18.2)	0
肝酵素上昇	3 (27.3)	3 (30.0)	食欲減退	2 (18.2)	0
白血球数減少	3 (27.3)	0	腎性貧血	2 (18.2)	0
下痢	2 (18.2)	2 (20.0)	低 γ グロブリン血症	2 (18.2)	0
嘔吐	2 (18.2)	2 (20.0)	肝機能異常	2 (18.2)	0
便秘	2 (18.2)	1 (10.0)	尿路感染	1 (9.1)	2 (20.0)
口内炎	2 (18.2)	1 (10.0)	低カリウム血症	1 (9.1)	2 (20.0)
全身性そう痒症	2 (18.2)	1 (10.0)	齲歯	0	2 (20.0)
全身性皮疹	2 (18.2)	1 (10.0)	関節痛	0	2 (20.0)
リンパ球数減少	2 (18.2)	1 (10.0)	筋痙縮	0	2 (20.0)
貧血	2 (18.2)	1 (10.0)	皮下出血	0	2 (20.0)
中耳炎	2 (18.2)	0	頭痛	0	2 (20.0)
サイトメガロウイルス感染	2 (18.2)	0	血中コレステロール増加	0	2 (20.0)
末梢性浮腫	2 (18.2)	0	不眠症	0	2 (20.0)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本邦における MPA 及び GPA の診断には、血管炎の国際分類である Chapel Hill Consensus Conference 分類 (2012 年改訂) の考え方を基本に作成された厚生労働省診断基準が用いられており、MPA 及び GPA の診断に国内外で本質的な差異はない。また、国内外の診療ガイドラインにおいて、MPA 及び GPA に対する治療は GC 及び免疫抑制薬の併用が基本とされており、寛解導入療法の標準的治療としては高用量 GC 及び CY 又は RTX の併用が、寛解維持療法の標準的治療としては低用量 GC 及び AZA 等の併用がそれぞれ推奨されている点や、GC は漸減しながら投与し治療目標達成後には必要最小用量での維持 (可能であれば中止) が望まれている点等、MPA 及び GPA の治療体系についても国内外で同様である (国内診療ガイドライン、Rheumatology 2014; 53: 2306-9)。さらに、本剤の薬物動態に臨床的に意義のある民族差は認められていないこと等を踏まえ (6.R 参照)、本邦を含めた国際共同試験 (CL010_168 試験) を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 MPA 及び GPA 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

● 第Ⅲ相試験における有効性評価項目について

MPA 及び GPA の治療目標は寛解導入及び寛解維持とされており、臓器障害の蓄積の一因となり死亡リスクを高める再燃を防止又は軽減することや、長期的予後を改善する上で早期に炎症を抑制することが重要とされている (国内診療ガイドライン)。以上の治療目標や、MPA 及び GPA 患者を対象とした他剤の臨床試験 (N Engl J Med 2010; 363: 221-32、Medicine 2007; 86: 269-77 等) における有効性評価項目等を参考に、CL010_168 試験では、投与 52 週後の寛解維持達成率を主要評価項目として設定し、投与 26 週後の寛解達成率も併せて評価することにより、寛解導入及び寛解維持のいずれの療法としても本剤の有

効性を評価できる計画とした。

寛解及び寛解維持は、全身性血管炎の疾患活動性の指標として国際的に用いられている BVAS 及び GC の使用状況に基づき定義することとし、MPA 及び GPA 患者を対象とした臨床試験 (N Engl J Med 2010; 363: 221-32、Medicine 2007; 86: 269-77 等) において広く用いられている寛解の定義を参考に、欧州リウマチ学会が全身性血管炎患者を対象とした臨床試験において推奨している寛解の定義「BVAS=0 かつ GC の用量がプレドニゾン換算で 7.5 mg/日以下」 (Ann Rheum Dis 2007; 66: 605-17) よりも GC の基準を厳格にした、以下の状態と定義することとした (詳細は 10 項参照)。なお、BVAS=0 は、全身症状及び諸臓器の病変が消失し、4 週間以内に新規発現又は増悪が認められない状態を示す。

- 投与 26 週後の寛解：投与 26 週後に BVAS=0 を達成し、4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のために GC を使用していない状態
- 投与 52 週後の寛解維持：投与 26 週後及び 52 週後に寛解を達成し、投与 26 週後から 52 週後において再燃がなく、4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のために GC を使用していない状態

● 第Ⅲ相試験における用法・用量について

CY 又は RTX による治療を要する MPA 患者、GPA 患者又は腎限局型血管炎患者を対象に、高用量プレドニゾンの漸減投与及び免疫抑制薬の併用下、本剤 10 mg 及び 30 mg の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ相試験 (CL003_168 試験) において、有効性の主要評価項目である投与 12 週後における治療反応率については投与群間で差が認められなかったものの (表 38)、投与 4 週後の BVAS=0 達成割合、ベースライン時に腎血管炎が認められた集団における eGFR の変化量等のその他の評価項目については 30 mg 群の改善が 10 mg 群を上回る傾向⁴⁰⁾が認められ、安全性については 10 mg と 30 mg に明らかな差は認められなかったことから、第Ⅲ相試験における用法・用量は 30 mg の 1 日 2 回経口投与とした。

● 第Ⅲ相試験における対象患者、対照薬及び併用薬について

先に述べた MPA 及び GPA の治療体系等を踏まえ、第Ⅲ相試験では、寛解導入が必要な患者として、CY 又は RTX による治療を要する新規診断又は再燃患者で、BVAS の主要項目 1 つ以上、主要項目以外の項目 3 つ以上、又は蛋白尿及び血尿に関する腎臓項目 2 つ以上のいずれかに該当する MPA 又は GPA 患者を対象とし、免疫抑制薬の併用下、GC の漸減投与を対照として本剤の有効性及び安全性を検討することとした。

なお、CL010_168 試験では国内未承認の GC であるプレドニゾンが対照薬として使用されたが、プレドニゾンは本邦で汎用されている GC であるプレドニゾロンのプロドラッグであり、投与後速やかにプレドニゾロンに代謝されること、GC としての力価・対応量 (mg) とともにプレドニゾン及びプレドニゾロンで同一であること等を踏まえ (日本臨床免疫学会会誌 2011; 34: 464-75)、国内未承認のプレドニゾンを対照薬に使用した当該試験の成績から、日本人 MPA 患者及び GPA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

併用する免疫抑制薬については、以下の理由から、患者毎に CY 及び AZA の順次投与又は RTX を選択可能な計画とした。

⁴⁰⁾ 投与 4 週後における BVAS=0 達成割合 (ITT 集団)：本剤 10 mg 群 8.3% (1/12 例)、本剤 30 mg 群 33.3% (5/15 例)、プラセボ群 15.4% (2/13 例)、投与 12 週後における eGFR のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差 [例数]) (ベースライン時に腎血管炎が認められた集団)：本剤 10 mg 群 1.3±9.8 (8 例)、本剤 30 mg 群 6.2±22.2 (10 例)、プラセボ群 2.0±10.7 (9 例)、腎臓に対する奏効率：本剤 10 mg 群 40.0% (2/5 例)、本剤 30 mg 群 62.5% (5/8 例)、プラセボ群 16.7% (1/6 例)

- 寛解導入療法において高用量 GC の漸減投与と併用する免疫抑制薬として、海外の診療ガイドラインでは CY と RTX の推奨レベルに差はなく (Ann Rheum Dis 2016; 75: 1583-94)、国内では RTX よりも CY の推奨度が高いものの、RTX 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 RTX を使用してもよいとされている (国内診療ガイドライン)。また、ANCA 関連血管炎患者を対象として CY と RTX の有効性を比較した無作為化臨床試験において、死亡、腎機能、再発のいずれの評価指標においても両剤に差は認められていないとの報告がある (Ann Rheum Dis 2015; 74: 1178-82)

なお、CY は長期投与により性腺機能障害、二次性悪性腫瘍のリスクが増加することから総投与期間は 6 カ月以内とすることが推奨されていること (国内診療ガイドライン) 等を踏まえ、CY 併用例においては、静注 CY は 13 週時まで、経口 CY は 14 週時まで併用した後、治験薬投与 15 週後以降は AZA 等を試験終了まで経口投与することとされた。一方、海外における現在の RTX の承認用法・用量には寛解維持療法としての用法・用量が規定されているものの、CL010_168 試験開始時には寛解導入療法である「375 mg/m²を 1 週間隔で 4 週間静脈内投与」のみが承認されていたことから、当該試験において寛解維持療法としての 2 クール目の RTX の投与は規定せず、さらに、当該試験の中で免疫抑制薬非併用下での本剤の寛解維持の効果について評価できるよう、RTX 併用例においては、治療期後半に他の免疫抑制薬の併用を規定しないこととした。

● 主たる解析対象について

以下に示す MPA 及び GPA の類似性や、C5a と C5aR との結合阻害を介した好中球活性化抑制という薬理作用の観点から、本薬は MPA 及び GPA のいずれにも有効と考えられること等を踏まえ、MPA 及び GPA をまとめて本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考え、CL010_168 試験では両疾患をまとめた全体集団を対象に、主たる解析を実施することとした。

- Chapel Hill Consensus Conference 分類 (2012 年改訂) において小型血管炎に分類される ANCA 関連血管炎の主な病型は MPA 及び GPA であり、いずれも好中球発現抗原である MPO 及び PR3 に対する自己抗体の産生を特徴とし、補体活性化及び C5a 産生が病態に関与している
- MPA 及び GPA は、ともに皮膚症状、糸球体腎炎や生命を脅かす肺出血まで様々な症状を呈し、なかでも小血管が豊富な腎臓に障害をきたすことが多く、ときに重篤になりうる疾患であること等、多くの点で臨床症状・病態が共通する
- 先に述べたとおり MPA 及び GPA の治療体系に差異はなく、疾患活動性の評価に用いられる指標も共通している
- 一般的に、MPA は GPA と比較して予後不良であるが、MPA 及び GPA の治療目標である寛解導入及び寛解維持に対する効果の検証を主たる目的とする CL010_168 試験においては、当該差異の影響は小さいと考えられる

機構は、以下のように考える。

有効性評価項目、用法・用量、対象患者、対照薬を上記のとおり設定した国際共同第Ⅲ相試験 (CL010_168 試験) の成績に基づき、日本人 MPA 患者及び GPA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。疾患別 (MPA/GPA) の部分集団解析結果から各疾患における有効性及び安全性を確認する必要はあるものの、MPA 及び GPA の症状・病態が類似している点や患者数が限られていること

も踏まえ、MPA 患者と GPA 患者をまとめた集団を主たる解析の対象としたことについても理解可能である。また、患者毎に CY 及び AZA の順次投与又は RTX を選択可能な計画としたことについては理解可能であるが、RTX 併用例のみ治療期の後半に免疫抑制薬を併用しない計画とされている点を踏まえ、MPA 及び GPA に対する本剤の有効性については、CY 及び AZA の順次投与が行われた集団及び RTX を併用した集団それぞれの成績を踏まえて検討したい（7.R.2 参照）。

7.R.2 有効性について

申請者は、MPA 及び GPA に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

● 寛解達成率及び寛解維持達成率について

CL010_168 試験において、投与 26 週後に本剤群でプレドニゾン群と同程度の寛解達成率が認められ（表 45）、有効性の主要評価項目である投与 52 週後の寛解維持達成率についてプレドニゾンに対する本剤の優越性が検証された（表 41）。また、疾患別（MPA/GPA）の投与 26 週後の寛解達成率及び投与 52 週後の寛解維持達成率は表 45 のとおりであり、いずれの疾患においても、投与 26 週後に本剤群でプレドニゾン群と同程度の寛解達成率が認められ、投与 52 週後の寛解維持達成率については本剤群がプレドニゾン群を上回る傾向が認められた。

表 45 疾患別の寛解達成率及び寛解維持達成率（CL010_168 試験、ITT 集団、NRI）

評価項目	集団	本剤群	プレドニゾン群	群間差 [95%信頼区間]
投与 26 週後の寛解達成率	全体集団	72.3 (120/166)	70.1 (115/164)	3.4 [-6.0, 12.8] ^{a)}
	MPA 患者	73.3 (55/75)	67.6 (50/74)	5.8 [-8.9, 20.4] ^{b)}
	GPA 患者	71.4 (65/91)	72.2 (65/90)	-0.8 [-13.9, 12.3] ^{b)}
投与 52 週後の寛解維持達成率	全体集団	65.7 (109/166)	54.9 (90/164)	12.5 [2.6, 22.3] ^{a)}
	MPA 患者	70.7 (53/75)	51.4 (38/74)	19.3 [4.0, 34.7] ^{b)}
	GPA 患者	61.5 (56/91)	57.8 (52/90)	3.8 [-10.5, 18.0] ^{b)}

% (例数)

a) 層別因子（基礎治療、ANCA の種類、病期）に基づく要約スコア推定量（Categorical data analysis. John Wiley & Sons; 2013. p231）及び Miettinen-Nurminen 法に基づく信頼区間

b) Wald 法による信頼区間

● 病変部位別の有効性について

CL010_168 試験における疾患別（MPA/GPA）の BVAS 総スコア及び病変部位別の BVAS スコアの推移は表 46 及び表 47 のとおりであり、いずれの疾患においても BVAS 総スコアについて本剤群でプレドニゾン群を上回る改善傾向が認められ、一部の病変部位別の BVAS スコアでも本剤群でプレドニゾン群を上回る改善傾向が示されており、MPA 及び GPA の病変部位を問わず本剤は有効であることが示唆された。また、当該改善傾向は投与 10 週後には認められ、投与 52 週後まで維持された。

表 46 MPA 患者における BVAS の推移 (CL010_168 試験、ITT 集団、OC)

評価変数	投与群	ベースライン	投与 10 週後	投与 16 週後	投与 26 週後	投与 52 週後
BVAS 総スコア	本剤群					
	プレドニゾン群					
病変部位別	全身症状	本剤群				
		プレドニゾン群				
	皮膚病変	本剤群				
		プレドニゾン群				
	粘膜/眼病変	本剤群				
		プレドニゾン群				
	耳・鼻・咽頭 (ENT) 病変	本剤群				
		プレドニゾン群				
	胸部	本剤群				
		プレドニゾン群				
	心血管病変	本剤群				
		プレドニゾン群				
	腹部	本剤群				
		プレドニゾン群				
	腎病変	本剤群				
		プレドニゾン群				
	神経系病変	本剤群				
		プレドニゾン群				

平均値±標準偏差 (例数)

表 47 GPA 患者における BVAS の推移 (CL010_168 試験、ITT 集団、OC)

評価変数	投与群	ベースライン	投与 10 週後	投与 16 週後	投与 26 週後	投与 52 週後
BVAS 総スコア	本剤群					
	プレドニゾン群					
病変部位別	全身症状	本剤群				
		プレドニゾン群				
	皮膚病変	本剤群				
		プレドニゾン群				
	粘膜/眼病変	本剤群				
		プレドニゾン群				
	耳・鼻・咽頭 (ENT) 病変	本剤群				
		プレドニゾン群				
	胸部	本剤群				
		プレドニゾン群				
	心血管病変	本剤群				
		プレドニゾン群				
	腹部	本剤群				
		プレドニゾン群				
	腎病変	本剤群				
		プレドニゾン群				
	神経系病変	本剤群				
		プレドニゾン群				

平均値±標準偏差 (例数)

また、CL010_168 試験における疾患別 (MPA/GPA) の、ベースライン時に BVAS に基づく腎病変が認められた集団における eGFR のベースラインからの変化量は表 48 のとおりであり、いずれの疾患についても本剤群でプレドニゾン群を上回る改善が認められた。

表 48 疾患別の eGFR (mL/min/1.73m²) のベースラインからの変化量 (CL010_168 試験、腎病変が認められた集団、OC)

疾患 投与群	MPA		GPA	
	本剤群	プレドニゾン群	本剤群	プレドニゾン群
ベースライン	32.1 ± 15.8 (67)	37.3 ± 21.0 (71)	57.6 ± 31.3 (64)	54.8 ± 30.6 (63)
投与 26 週後	40.3 ± 17.7 (63)	43.1 ± 20.8 (66)	63.3 ± 28.3 (58)	55.6 ± 24.3 (61)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	8.2 [5.9, 10.5]	4.6 [2.3, 6.8]	3.4 [0.0, 6.9]	0.8 [-2.7, 4.2]
投与 52 週後	45.0 ± 18.9 (63)	44.2 ± 19.3 (65)	62.4 ± 26.0 (56)	57.3 ± 23.1 (60)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	11.9 [9.6, 14.2]	5.4 [3.1, 7.7]	2.6 [-0.9, 6.1]	2.4 [-1.1, 5.8]

平均値 ± 標準偏差 (例数)、変化量は最小二乗平均 [95%信頼区間]

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を因子、ベースラインを共変量とした MMRM

● 再燃割合及び再燃までの期間について

CL010_168 試験の投与 26 週後の寛解達成例における ANCA 関連血管炎の再燃 (定義は 10 項参照) 割合は、本剤群 7.5% (9/120 例)、プレドニゾン群 12.2% (14/115 例) であった。また、当該試験の任意の時点での BVAS=0 達成後の再燃例数及び BVAS=0 達成時点から再燃までの期間は表 49、Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであり、本剤群ではプレドニゾン群と比較し再燃までの期間が長かった。

表 49 BVAS=0 達成後の再燃例数及び BVAS=0 達成時点から再燃までの期間 (CL010_168 試験、BVAS=0 を達成した集団)

	本剤群 (158 例)	プレドニゾン群 (157 例)
BVAS=0 達成後の再燃例数 (%)	16 (10.1)	33 (21.0)
再燃までの期間の中央値 (日) [95%信頼区間] ^{a)}	NE [NE]	NE [NE]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.46 [0.25, 0.84]	

NE : 推定不可

a) Kaplan-Meier法

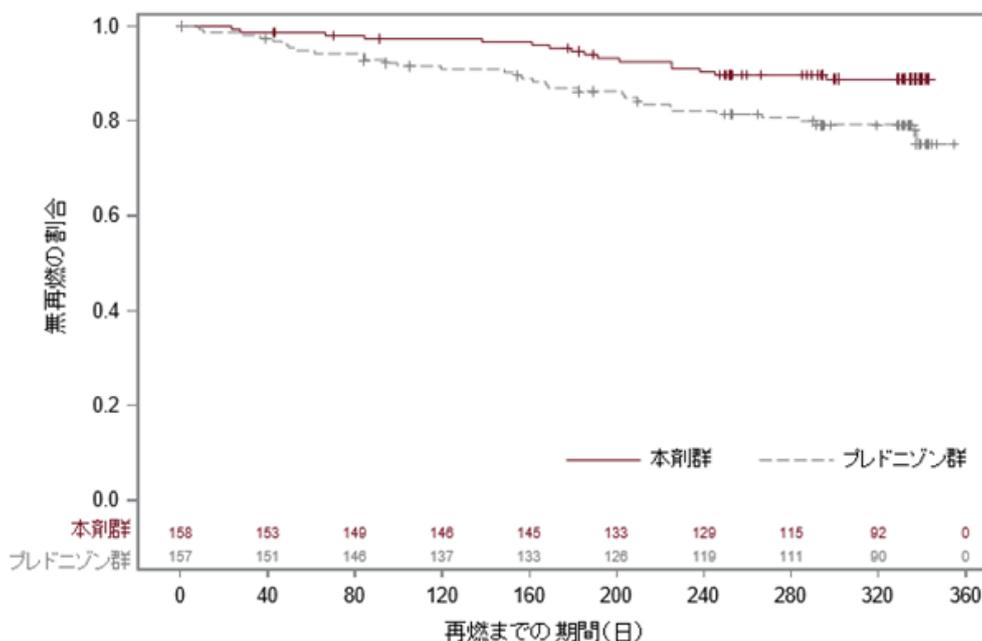


図 3 初回の ANCA 関連血管炎の再燃をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

● 日本人 MPA 患者及び GPA 患者における有効性について

CL010_168 試験の有効性の主要評価項目である投与 52 週後の寛解維持達成率について、日本人部分集団においても全体集団と同様に、本剤群がプレドニゾン群を上回る傾向が認められた (表 42)。日本人部分集団における投与 26 週後の寛解達成率及び投与 52 週後の寛解維持達成率は表 50 のとおりであり、日本人の検討例数は限られているため結果の解釈には注意を要するが、いずれの評価項目についても本

剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められ、また、いずれの疾患においても、投与 26 週後の寛解達成率について本剤群がプレドニゾン群を明らかに下回る傾向は認められず、投与 52 週後の寛解維持達成率については本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 50 疾患別の寛解達成率及び寛解維持達成率 (CL010_168 試験、日本人部分集団、NRI)

評価項目	集団	本剤群	プレドニゾン群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
投与 26 週後の寛解達成率	日本人全体	81.8 (9/11)	70.0 (7/10)	11.8 [-24.6, 48.2]
	MPA 患者	71.4 (5/7)	77.8 (7/9)	-6.3 [-49.5, 36.8]
	GPA 患者	100 (4/4)	0 (0/1)	100 [100, 100]
投与 52 週後の寛解維持達成率	日本人全体	72.7 (8/11)	40.0 (4/10)	32.7 [-7.5, 72.9]
	MPA 患者	71.4 (5/7)	44.4 (4/9)	27.0 [-19.6, 73.6]
	GPA 患者	75.0 (3/4)	0 (0/1)	75.0 [32.6, 100]

% (例数)

a) Wald 法による信頼区間

また、CL010_168 試験において日本人部分集団と全体集団で異なる傾向が認められた背景因子は、年齢（日本人平均 72.7 歳、全体平均 60.9 歳）、性別（女性の割合：日本人 71.4%、全体 43.5%）、BMI（日本人平均 20.9 kg/m²、全体平均 26.8 kg/m²）、ANCA の種類（抗 MPO 抗体陽性例の割合：日本人 95.2%、全体 57.0%）、病型（MPA の割合：日本人 76.2%、全体 45.2%）、ベースラインの eGFR（日本人平均 38.8 mL/min/1.73m²、全体平均 51.8 mL/min/1.73m²）、間質性肺疾患の合併割合（日本人 57.1%、全体 7.0%）であった。CL010_168 試験における上記の背景因子及び人種別の投与 26 週後の寛解達成率及び投与 52 週後の寛解維持達成率は表 51 のとおりであり、一部の部分集団は例数が限られているため結果の解釈には注意を要するが、いずれの部分集団においても全体集団と明らかに異なる傾向は認められず、背景因子が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低く、全体集団の成績に基づき日本人 MPA 患者及び GPA 患者に対する本剤の有効性を評価することは可能と考える。

表 51 背景因子別の投与 26 週後の寛解達成率及び投与 52 週後の寛解維持達成率 (CL010_168 試験、ITT 集団、NRI)

背景因子	投与 26 週後の寛解達成率		投与 52 週後の寛解維持達成率		
	本剤群	プレドニゾン群	本剤群	プレドニゾン群	
年齢	65 歳未満	72.5 (58/80)	70.0 (63/90)	66.3 (53/80)	54.4 (49/90)
	65 歳以上	72.1 (62/86)	70.3 (52/74)	65.1 (56/86)	55.4 (41/74)
性別	男	74.5 (73/98)	73.9 (65/88)	68.4 (67/98)	56.8 (50/88)
	女	69.1 (47/68)	65.8 (50/76)	61.8 (42/68)	52.6 (40/76)
BMI	30 kg/m ² 未満	72.1 (93/129)	68.3 (82/120)	67.4 (87/129)	54.2 (65/120)
	30 kg/m ² 以上	72.2 (26/36)	74.4 (32/43)	58.3 (21/36)	55.8 (24/43)
ANCA の種類	抗 PR3 抗体陽性	70.8 (51/72)	71.4 (50/70)	59.7 (43/72)	57.1 (40/70)
	抗 MPO 抗体陽性	73.4 (69/94)	69.1 (65/94)	70.2 (66/94)	53.2 (50/94)
病型	MPA	73.3 (55/75)	67.6 (50/74)	70.7 (53/75)	51.4 (38/74)
	GPA	71.4 (65/91)	72.2 (65/90)	61.5 (56/91)	57.8 (52/90)
ベースラインの eGFR	30 mL/min/1.73m ² 未満	69.2 (36/52)	68.8 (33/48)	67.3 (35/52)	60.4 (29/48)
	30~59 mL/min/1.73m ²	80.4 (45/56)	70.2 (40/57)	71.4 (40/56)	54.4 (31/57)
	59 mL/min/1.73m ² 超	65.5 (36/55)	72.4 (42/58)	56.4 (31/55)	51.7 (30/58)
間質性肺疾患の合併	有	72.7 (8/11)	91.7 (11/12)	63.6 (7/11)	66.7 (8/12)
	無	72.3 (112/155)	68.4 (104/152)	65.8 (102/155)	53.9 (82/152)
人種	アジア人	76.5 (13/17)	66.7 (10/15)	70.6 (12/17)	46.7 (7/15)
	白人	71.7 (99/138)	70.0 (98/140)	65.9 (91/138)	55.0 (77/140)
	その他	72.7 (8/11)	77.8 (7/9)	54.5 (6/11)	66.7 (6/9)

% (例数)

以上より、CL010_168 試験における日本人例数は限られているものの、日本人 MPA 患者及び GPA 患者においても、本剤の有効性は期待できると考える。

● 併用する免疫抑制薬別の有効性について

CL010_168 試験において併用した免疫抑制薬別 (CY/AZA 又は RTX) の有効性に関する部分集団解析結果は表 52 のとおりであり、投与 26 週後では両集団ともに本剤群とプレドニゾン群で同様の寛解達成率であったが、投与 52 週後における寛解維持達成率は、RTX 併用集団では本剤群がプレドニゾン群を上回った一方で CY/AZA 併用集団では両群に差はなく、部分集団間で異なる傾向が認められた。しかしながら、当該傾向が認められた要因としては、CY/AZA 併用集団では投与 26 週後以降に救済治療として免疫抑制薬を使用した患者割合がプレドニゾン群と比較し本剤群で低かった⁴⁷⁾ことにより、寛解維持達成率の群間差が見かけ上小さくなった可能性が考えられ、副次評価項目では RTX 併用集団と概ね同様の傾向が認められたことから (表 53)、CY/AZA 併用例に対しても本剤の有効性は期待できる。

表 52 併用した免疫抑制薬別の投与 26 週後の寛解達成率及び投与 52 週後の寛解維持達成率 (CL010_168 試験、ITT 集団、NRI)

併用薬	投与 26 週後の寛解達成率		投与 52 週後の寛解維持達成率	
	本剤群	プレドニゾン群	本剤群	プレドニゾン群
CY/AZA	62.7 (37/59)	59.6 (34/57)	55.9 (33/59)	52.6 (30/57)
RTX	77.6 (83/107)	75.7 (81/107)	71.0 (76/107)	56.1 (60/107)

% (例数)

表 53 併用した免疫抑制薬別の副次評価項目の成績 (CL010_168 試験、ITT 集団、OC)

評価項目	CY/AZA		RTX	
	本剤群	プレドニゾン群	本剤群	プレドニゾン群
再燃割合	13.0 (7/54)	22.6 (12/53)	8.7 (9/104)	20.2 (21/104)
投与 4 週後の BVAS=0 達成割合	66.1 (73/107)	68.4 (39/57)	58.9 (63/107)	68.2 (73/107)
投与 52 週後の eGFR のベースラインからの変化量	10.9 ± 19.5 (43)	6.3 ± 19.6 (46)	5.9 ± 15.2 (76)	3.2 ± 13.9 (79)
投与 4 週後の UACR のベースラインからの変化率 (%) ^{a)}	-38.1 [-50.4, -22.8] (47)	-6.3 [-25.7, 18.2] (50)	-43.4 [-53.8, -30.6] (74)	8.3 [-13.9, 36.3] (74)
投与 52 週後の尿中 MCP-1 : クレアチニン比のベースラインからの変化率 (%) ^{a)}	-75.5 [-80.9, -68.5] (39)	-73.2 [-81.2, -62.0] (41)	-71.3 [-77.2, -63.9] (67)	-68.0 [-74.2, -60.3] (67)
投与 52 週後の VDI のベースラインからの変化量	1.73 ± 1.59 (51)	1.65 ± 1.04 (51)	1.06 ± 1.09 (99)	1.05 ± 1.01 (100)
投与 26 週後の GTI-CWS	45.6 ± 45.5 (52)	64.4 ± 58.2 (51)	36.8 ± 36.6 (102)	52.9 ± 49.7 (102)
投与 26 週後の GTI-AIS	12.2 ± 45.6 (52)	32.6 ± 47.8 (51)	11.7 ± 34.6 (102)	19.8 ± 43.5 (102)
投与 52 週後の SF-36 PCS のベースラインからの変化量	3.4 ± 11.4 (50)	3.2 ± 10.3 (49)	6.3 ± 10.7 (97)	3.6 ± 11.4 (95)
投与 52 週後の SF-36 MCS のベースラインからの変化量	6.4 ± 12.9 (50)	5.9 ± 13.3 (49)	7.1 ± 11.9 (98)	6.5 ± 13.6 (95)
投与 52 週後の EQ-5D-5L VAS のベースラインからの変化量	11.8 ± 20.2 (51)	7.1 ± 20.8 (50)	13.9 ± 19.2 (98)	10.0 ± 24.1 (96)

% (例数) 又は平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 幾何平均 [95%信頼区間] (例数)

機構は、以下のように考える。

CY 又は RTX による治療を要する MPA 患者又は GPA 患者を対象とした CL010_168 試験において、主要評価項目である投与 52 週後の寛解維持達成率についてプレドニゾンの漸減投与に対する本剤の優越性が検証され、その他、寛解達成、病変部位別の症状、再燃等に関する評価項目でも本剤でプレドニゾン漸減投与と同程度又はそれを上回る結果が得られたことから、寛解導入及び寛解維持のいずれの療法としても MPA 及び GPA に対する本剤の有効性は示されている。また、CL010_168 試験の日本人部分集団における検討例数は限られているものの、全体集団と同様に、主要評価項目である投与 52 週後の寛解維持達成率及びその他の複数の評価項目において、全体集団と明らかに異なる傾向は認められていないことから、日本人 MPA 患者及び GPA 患者における本剤の有効性が期待できる。

併用した免疫抑制薬別の有効性に関して、投与 52 週後の寛解維持達成率について、RTX 併用集団と比

⁴⁷⁾ 投与 26 週後以降に救済治療として免疫抑制薬を使用した患者割合：CY/AZA 併用集団の本剤群 6.8% (4/59 例)、CY/AZA 併用集団のプレドニゾン群 14.0% (8/57 例)、RTX 併用集団の本剤群 15.0% (16/107 例)、RTX 併用集団のプレドニゾン群 18.7% (20/107 例)

較し CY/AZA 併用集団で有効性が低い傾向が認められているものの、CY/AZA 併用集団においても複数の評価指標で標準的治療である GC を上回る結果が得られていることを踏まえると、免疫抑制薬の種類を問わず本剤の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、ANCA 関連血管炎患者を対象とした本剤の臨床試験 3 試験（CL002_168 試験、CL003_168 試験及び CL010_168 試験）を併合した安全性の成績（3 試験併合データ）等に基づき、本剤の安全性について以下のように説明している。

3 試験併合データにおける本剤の安全性の概要は表 54 のとおりであった。死亡は、本剤群 0.8%（2/239 例、肺炎、多発血管炎を伴う肉芽腫症各 1 例）、プレドニゾン群 2.0%（4/200 例、下痢／嘔吐／真菌感染、感染性胸水、急性心筋梗塞、死亡各 1 例）に認められ、このうちプレドニゾン群 1 例（下痢／嘔吐／真菌感染）については治験薬との因果関係は否定されなかった。日本人部分集団の検討例数は限られているため比較には限界があるが、全体集団と明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 54 本剤の安全性の概要（3 試験併合データ、安全性解析対象集団）

疾患	ANCA 関連血管炎 ^{a)}		疾患別				
	投与群	本剤	プレドニゾン	MPA		GPA	
				本剤	プレドニゾン	本剤	プレドニゾン
全体集団	例数	239	200	101	87	134	109
	総曝露期間（人・年）	212.3	195.7	93.5	85.7	117.0	108.7
	有害事象	233 (97.5) 1328.5	195 (97.5) 1626.5	100 (99.0) 2205.6	85 (97.7) 2248.1	129 (96.3) 1013.5	107 (98.2) 1306.6
	重篤な有害事象	94 (39.3) 61.6	82 (41.0) 60.1	45 (44.6) 71.5	46 (52.9) 88.6	48 (35.8) 54.6	35 (32.1) 41.9
	死亡	2 (0.8) 0.9	4 (2.0) 2.0	1 (1.0) 1.1	3 (3.4) 3.5	1 (0.7) 0.9	1 (0.9) 0.9
	中止に至った有害事象	35 (14.6) 18.2	32 (16.0) 18.0	20 (19.8) 24.5	17 (19.5) 22.4	15 (11.2) 13.8	15 (13.8) 14.9
	副作用	168 (70.3) 175.7	137 (68.5) 159.3	68 (67.3) 156.7	60 (69.0) 170.3	96 (71.6) 184.7	74 (67.9) 145.9
日本人部分集団	例数	11	10	7	9	4	1
	総曝露期間（人・年）	12.3	10.9	8.1	9.7	4.2	1.2
	有害事象	11 (100) 6277.7	10 (100) 2898.8	7 (100) 9469.4	9 (100) 2883.6	4 (100) 3948.6	1 (100) 3043.8
	重篤な有害事象	4 (36.4) 42.6	5 (50.0) 76.2	2 (28.6) 28.8	4 (44.4) 61.7	2 (50.0) 82.2	1 (100) 1304.5
	死亡	0	0	0	0	0	0
	中止に至った有害事象	3 (27.3) 30.2	3 (30.0) 35.4	2 (28.6) 33.1	2 (22.2) 23.8	1 (25.0) 25.6	1 (100) 1304.5
	副作用	9 (81.8) 185.7	7 (70.0) 174.3	6 (85.7) 234.4	7 (77.8) 244.2	3 (75.0) 131.2	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 全体集団では、MPA 及び GPA の他、腎限局型血管炎及びその他の疾患 8 例（本剤群 4 例、プレドニゾン群 4 例）を含む

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった症例については投与期間）の集計

3 試験併合データにおける主な有害事象は表 55 のとおりであり、ANCA 関連血管炎患者及び GPA 患者において、本剤群の発現割合がプレドニゾン群を明らかに上回る事象は認められなかった。MPA 患者において、プレドニゾン群と比較し本剤群で頭痛が多く認められたが、重篤な事象は認められておらず、忍容性は許容可能と考えられた。

表 55 ANCA 関連血管炎患者における本剤群で 5.0%以上の発現が認められた有害事象（3 試験併合データ、安全性解析対象集団）

疾患	ANCA 関連血管炎 ^{a)}		疾患別			
			MPA		GPA	
投与群	本剤	プレドニゾン	本剤	プレドニゾン	本剤	プレドニゾン
例数	239	200	101	87	134	109
総曝露期間（人・年）	212.3	195.7	93.5	85.7	117.0	108.7
悪心	55 (23.0) 31.7	41 (20.5) 25.4	23 (22.8) 30.5	15 (17.2) 20.3	30 (22.4) 30.9	25 (22.9) 28.8
高血圧	45 (18.8) 24.3	35 (17.5) 20.9	21 (20.8) 26.6	19 (21.8) 26.8	23 (17.2) 22.0	16 (14.7) 16.8
末梢性浮腫	44 (18.4) 24.6	45 (22.5) 28.0	23 (22.8) 30.2	23 (26.4) 33.1	21 (15.7) 20.8	20 (18.3) 22.1
頭痛	44 (18.4) 24.7	28 (14.0) 15.9	26 (25.7) 35.6	11 (12.6) 13.8	17 (12.7) 16.5	16 (14.7) 16.7
関節痛	41 (17.2) 21.7	38 (19.0) 22.1	16 (15.8) 18.8	14 (16.1) 17.9	25 (18.7) 24.6	24 (22.0) 25.9
鼻咽頭炎	37 (15.5) 19.2	35 (17.5) 20.4	20 (19.8) 25.0	21 (24.1) 29.4	16 (11.9) 14.4	14 (12.8) 14.2
嘔吐	36 (15.1) 19.1	22 (11.0) 12.1	18 (17.8) 22.3	9 (10.3) 11.3	15 (11.2) 13.9	13 (11.9) 13.0
下痢	33 (13.8) 17.6	27 (13.5) 15.3	18 (17.8) 22.6	17 (19.5) 23.3	15 (11.2) 14.2	10 (9.2) 9.7
咳嗽	31 (13.0) 16.0	31 (15.5) 17.8	15 (14.9) 18.0	10 (11.5) 12.8	15 (11.2) 13.8	21 (19.3) 22.1
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	27 (11.3) 13.8	34 (17.0) 19.5	13 (12.9) 15.4	18 (20.7) 24.0	14 (10.4) 12.8	16 (14.7) 16.3
上気道感染	27 (11.3) 13.8	25 (12.5) 13.8	9 (8.9) 10.4	8 (9.2) 9.8	17 (12.7) 15.9	17 (15.6) 17.2
疲労	24 (10.0) 12.3	21 (10.5) 11.5	11 (10.9) 13.1	9 (10.3) 11.3	13 (9.7) 11.9	11 (10.1) 10.9
発疹	23 (9.6) 11.7	14 (7.0) 7.6	14 (13.9) 17.0	5 (5.7) 6.0	8 (6.0) 7.1	9 (8.3) 8.9
鼻出血	21 (8.8) 10.5	25 (12.5) 14.3	2 (2.0) 2.2	8 (9.2) 10.3	17 (12.7) 15.8	16 (14.7) 16.8
筋肉痛	21 (8.8) 10.5	24 (12.0) 13.2	8 (7.9) 8.9	9 (10.3) 11.0	13 (9.7) 12.0	15 (13.8) 15.3
筋痙縮	20 (8.4) 10.3	43 (21.5) 27.3	16 (15.8) 20.2	20 (23.0) 28.6	4 (3.0) 3.5	22 (20.2) 25.4
背部痛	20 (8.4) 10.0	29 (14.5) 15.9	12 (11.9) 14.0	18 (20.7) 23.0	8 (6.0) 7.1	11 (10.1) 10.7
不眠症	19 (7.9) 9.5	26 (13.0) 15.3	7 (6.9) 7.8	14 (16.1) 19.8	11 (8.2) 10.2	12 (11.0) 12.2
発熱	18 (7.5) 9.1	22 (11.0) 12.1	9 (8.9) 10.4	12 (13.8) 15.5	9 (6.7) 8.3	9 (8.3) 8.7
四肢痛	17 (7.1) 8.4	13 (6.5) 6.9	9 (8.9) 10.0	8 (9.2) 10.0	7 (5.2) 6.3	5 (4.6) 4.7
便秘	16 (6.7) 8.0	16 (8.0) 8.7	7 (6.9) 8.0	6 (6.9) 7.5	8 (6.0) 7.3	9 (8.3) 8.8
上腹部痛	16 (6.7) 7.9	12 (6.0) 6.4	8 (7.9) 9.2	5 (5.7) 6.1	7 (5.2) 6.2	7 (6.4) 6.8
尿路感染	15 (6.3) 7.4	24 (12.0) 13.3	11 (10.9) 12.8	12 (13.8) 15.5	4 (3.0) 3.5	12 (11.0) 11.8
錯感覚	15 (6.3) 7.4	10 (5.0) 5.3	8 (7.9) 9.1	4 (4.6) 4.8	7 (5.2) 6.2	5 (4.6) 4.8
高コレステロール血症	14 (5.9) 7.0	21 (10.5) 11.9	9 (8.9) 10.5	8 (9.2) 10.3	5 (3.7) 4.4	13 (11.9) 13.4
貧血	14 (5.9) 7.0	20 (10.0) 11.0	9 (8.9) 10.5	12 (13.8) 15.5	5 (3.7) 4.4	8 (7.3) 7.8
浮動性めまい	14 (5.9) 7.0	12 (6.0) 6.5	9 (8.9) 10.6	4 (4.6) 4.8	5 (3.7) 4.4	8 (7.3) 7.9
血中クレアチニン増加	14 (5.9) 6.9	10 (5.0) 5.3	9 (8.9) 10.3	4 (4.6) 4.8	5 (3.7) 4.4	6 (5.5) 5.7
白血球減少症	12 (5.0) 5.9	14 (7.0) 7.5	7 (6.9) 8.0	10 (11.5) 12.8	5 (3.7) 4.4	4 (3.7) 3.7

上段：例数（%）、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) MPA 及び GPA の他、腎限局型血管炎及びその他の疾患 8 例（本剤群 4 例、プレドニゾン群 4 例）を含む

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった症例については投与期間）の集計

本剤投与に関連する可能性のある有害事象に関して、本剤の薬理作用、MPA 患者及び GPA 患者における疾患特性等を踏まえて、以下の事象について重点的に検討を行った。

7.R.3.1 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

3 試験併合データにおける感染症の発現状況は表 56 のとおりであり、いずれの事象も投与群間で概ね同様の発現状況であった。重篤な感染症は本剤群 12.1% (29/239 例)、プレドニゾン群 14.0% (28/200 例) に認められ、このうち本剤群 9 例 (肺炎 2 例、四肢膿瘍/直腸周囲膿瘍、敗血症、尿路感染、尿路性敗血症/尿路感染、処置後敗血症、カンピロバクター胃腸炎、B 型肝炎各 1 例)、プレドニゾン群 13 例 (肺炎 3 例、細菌性肺炎 2 例、真菌感染、帯状疱疹、サイトメガロウイルス性肺炎、尿路感染、下気道感染、ウイルス性気道感染、敗血症、肺炎/菌血症/髄膜炎各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。結核が本剤群 2 例に認められたが、いずれの症例もスクリーニング結果により特定された潜伏結核であり、治験薬との因果関係は否定されている。B 型肝炎は各群 1 例に認められ、プレドニゾン群の B 型肝炎発現例については治験薬との因果関係は否定されたが、本剤群で認められた B 型肝炎は追跡期間中に発現した B 型肝炎再活性化であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。日本人部分集団の検討例数は限られているため比較には限界があるが、感染症の発現状況について全体集団と明らかに異なる傾向は認められなかった。

以上のおり、本剤投与時に重篤な感染症が認められていること等から、本剤投与時は十分な観察を行い、当該事象が認められた場合は適切な処置を行う旨を添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。また、臨床試験においてニューモシスチス感染は認められていないものの、ニューモシスチ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投与経験はないこと等を踏まえ、添付文書において、本剤投与時にはニューモシスチス肺炎に対する適切な予防措置を考慮する旨を注意喚起する予定である。なお、抗 C5 抗体製剤で報告されている髄膜炎菌感染症については、本剤の臨床試験では認められていないこと、及び髄膜炎菌等の莢膜形成細菌による感染症への防御機能に関与する C5b-9 に対して本薬は影響を及ぼさないこと等を踏まえ、特段の注意喚起は不要と考える。

表 56 感染症の発現状況 (3 試験併合データ、安全性解析対象集団)

疾患	ANCA 関連血管炎 ^{a)}		疾患別				
			MPA		GPA		
	投与群	本剤	プレドニゾン	本剤	プレドニゾン	本剤	プレドニゾン
全体集団	例数	239	200	101	87	134	109
	総曝露期間 (人・年)	212.3	195.7	93.5	85.7	117.0	108.7
	感染症	151 (63.2) 139.1	139 (69.5) 148.5	69 (68.3) 164.3	67 (77.0) 189.0	79 (59.0) 120.4	70 (64.2) 121.8
	重篤な感染症	29 (12.1) 14.9	28 (14.0) 15.6	20 (19.8) 24.8	19 (21.8) 25.7	8 (6.0) 7.1	8 (7.3) 7.7
	肺炎	20 (8.4) 9.9	24 (12.0) 13.0	13 (12.9) 15.2	11 (12.6) 13.5	7 (5.2) 6.1	11 (10.1) 10.7
	結核	2 (0.8) 0.9	0	0	0	2 (1.5) 1.7	0
	日和見感染 ^{b)}	18 (10.8) 10.6	27 (16.5) 16.4	14 (18.7) 18.7	17 (23.0) 24.0	4 (4.4) 4.2	10 (11.1) 10.6
	深在性真菌感染症	0	0	0	0	0	0
	ニューモシスチス肺炎	0	0	0	0	0	0
	B 型肝炎	1 (0.4) 0.5	1 (0.5) 0.5	1 (1.0) 1.1	0	0	0
	C 型肝炎	0	0	0	0	0	0
	髄膜炎菌感染症 (敗血症含む)	0	0	0	0	0	0
	日本人部分集団	例数	11	10	7	9	4
総曝露期間 (人・年)		12.3	10.9	8.1	9.7	4.2	1.2
感染症		9 (81.8) 191.9	6 (60.0) 113.7	6 (85.7) 340.8	6 (66.7) 145.4	3 (75.0) 102.4	0
重篤な感染症		1 (9.1) 8.2	3 (30.0) 33.0	1 (14.3) 12.5	3 (33.3) 37.7	0	0
肺炎		2 (18.2) 18.4	2 (20.0) 19.9	2 (28.6) 29.8	2 (22.2) 22.4	0	0
結核		0	0	0	0	0	0
日和見感染		2 (18.2) 18.0	2 (20.0) 21.2	2 (28.6) 28.7	2 (22.2) 24.1	0	0
深在性真菌感染症		0	0	0	0	0	0
ニューモシスチス肺炎		0	0	0	0	0	0
B 型肝炎		1 (9.1) 8.2	0	1 (14.3) 12.5	0	0	0
C 型肝炎		0	0	0	0	0	0
髄膜炎菌感染症 (敗血症含む)		0	0	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：曝露期間^{c)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 全体集団では、MPA 及び GPA 患者の他、腎限局型血管炎及びその他の疾患 8 例 (本剤群 4 例、プレドニゾン群 4 例) を含む

b) CL010_168 試験のみ集計、各群の例数/総曝露期間は次のとおり：本剤群 (MPA 及び GPA) 166 例/180.0 人・年、プレドニゾン群 (MPA 及び GPA) 164 例/180.1 人・年、本剤群 (MPA) 75 例/82.5 人・年、プレドニゾン群 (MPA) 74 例/80.2 人・年、本剤群 (GPA) 91 例/97.5 人・年、プレドニゾン群 (GPA) 90 例/99.9 人・年

c) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった症例については投与期間) の集計

7.R.3.2 肝機能障害

申請者は、本剤投与時の肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

3 試験併合データにおける肝機能障害の発現状況は表 57 のとおりであり、ANCA 関連血管炎患者及び GPA 患者ではいずれの事象も投与群間で概ね同様の発現状況であったが、MPA 患者ではプレドニゾン群と比較し本剤群で肝機能障害全般及び重篤な肝機能障害の発現が多い傾向が認められた。重篤な肝機能障害は本剤群 4.2% (10/239 例)、プレドニゾン群 3.0% (6/200 例) に認められ、このうち本剤群 7 例 (肝酵素上昇 2 例、肝機能異常 2 例、肝機能検査値上昇、肝細胞損傷、胆汁うっ滞性肝炎各 1 例)、プレドニゾン群 2 例 (トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇各 1 例) については治験薬との因果関係は否定され

なかった。日本人部分集団の検討例数は限られているため比較には限界があるが、肝機能障害の発現状況について全体集団と明らかに異なる傾向は認められなかった。

本剤の臨床試験で認められた重篤な肝機能障害の多くは、肝機能障害を引き起こす他の要因（併用薬、アルコール又はウイルス性疾患）を有する背景下で生じたものであったため、本剤との明確な因果関係は不明であるものの、上記のとおり、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な肝機能障害はプレドニゾン群と比較し本剤群で多く認められていること等を踏まえ、本剤の投与開始前及び投与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旨、及び当該事象が認められた場合は適切な処置を行う旨等を添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。

表 57 肝機能障害の発現状況（3 試験併合データ、安全性解析対象集団）

疾患	ANCA 関連血管炎 ^{a)}		疾患別					
	本剤	プレドニゾン	MPA		GPA			
			本剤	プレドニゾン	本剤	プレドニゾン		
投与群								
例数	239	200	101	87	134	109		
総曝露期間（人・年）	212.3	195.7	93.5	85.7	117.0	108.7		
全体集団	肝機能障害	28 (11.7) 14.7	22 (11.0) 12.3	13 (12.9) 15.8	7 (8.0) 8.7	15 (11.2) 14.0	14 (12.8) 14.4	
	重篤な肝機能障害	10 (4.2) 4.9	6 (3.0) 3.2	6 (5.9) 6.8	3 (3.4) 3.6	4 (3.0) 3.5	3 (2.8) 2.8	
	肝酵素上昇	6 (2.5) 2.9	7 (3.5) 3.7	4 (4.0) 4.4	2 (2.3) 2.4	2 (1.5) 1.7	5 (4.6) 4.8	
	肝機能異常	3 (1.3) 1.4	0	2 (2.0) 2.2	0	1 (0.7) 0.9	0	
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.3) 3.9	7 (3.5) 3.7	2 (2.0) 2.2	1 (1.1) 1.2	6 (4.5) 5.3	6 (5.5) 5.8	
	血中ビリルビン増加	3 (1.3) 1.4	1 (0.5) 0.5	0	0	3 (2.2) 2.6	1 (0.9) 0.9	
	肝機能検査値上昇	3 (1.3) 1.4	1 (0.5) 0.5	1 (1.0) 1.1	0	2 (1.5) 1.7	1 (0.9) 0.9	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.1) 2.4	4 (2.0) 2.1	2 (2.0) 2.2	1 (1.1) 1.2	3 (2.2) 2.6	3 (2.8) 2.8	
	トランスアミナーゼ上昇	2 (0.8) 1.0	4 (2.0) 2.1	2 (2.0) 2.2	1 (1.1) 1.2	0	2 (1.8) 1.9	
	薬物性肝障害	1 (0.4) 0.5	0	0	0	1 (0.7) 0.9	0	
	日本人部分集団	例数	11	10	7	9	4	1
		総曝露期間（人・年）	12.3	10.9	8.1	9.7	4.2	1.2
		肝機能障害	5 (45.5) 67.4	4 (40.0) 54.3	4 (57.1) 91.9	3 (33.3) 41.2	1 (25.0) 32.6	1 (100.0) 1304.5
重篤な肝機能障害		2 (18.2) 19.8	2 (20.0) 23.1	1 (14.3) 14.2	1 (11.1) 11.6	1 (25.0) 32.6	1 (100.0) 1304.5	
肝酵素上昇		3 (27.3) 31.7	3 (30.0) 37.4	2 (28.6) 31.2	2 (22.2) 25.2	1 (25.0) 32.6	1 (100.0) 1304.5	
肝機能異常		2 (18.2) 19.6	0	2 (28.6) 33.1	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	
血中ビリルビン増加		0	0	0	0	0	0	
肝機能検査値上昇		0	0	0	0	0	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	0	0	0	0	0	
トランスアミナーゼ上昇		0	0	0	0	0	0	
薬物性肝障害		0	0	0	0	0	0	

上段：例数（%）、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

- a) 全体集団では、MPA 及び GPA 患者の他、腎限局型血管炎及びその他の疾患 8 例（本剤群 4 例、プレドニゾン群 4 例）を含む
b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった症例については投与期間）の集計

以上、7.R.3.1 及び 7.R.3.2 における検討より、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、MPA 及び GPA 患者における本剤の安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、認められた有害事象は管理可能である。感染症及び肝機能障害については、臨床試験において本剤との因果関係が否定されなかった重篤な事象が一定数認められていることから、添付文書において本剤投与時の当該事象の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。また、臨床試験における日本人 MPA 患者及び GPA 患者の検討例数は限られていること等を踏まえ、製造販売後の調査等において本剤の安全性情報を引き続き集積し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、MPA 及び GPA 治療において想定される本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

MPA 及び GPA の治療目標は寛解導入及び寛解維持とされており、臓器障害の蓄積の一因となり死亡リスクを高める再燃を防止又は軽減することも重要とされている（国内診療ガイドライン、Rheumatology 2014; 53: 2306-9、Am J Kidney Dis 2019; 7: 124-37）。国内診療ガイドラインでは、寛解導入療法の標準的治療は高用量 GC の漸減投与及び CY の併用が初期治療として推奨され、RTX 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高用量 GC の漸減投与及び RTX の併用も記載されており、高齢者、透析を要する腎障害、易感染等の副作用リスクが高いと考えられる場合や限局型で重症臓器病変がない場合等の治療選択肢として GC 単独投与についても言及されている。寛解維持療法の標準的治療としては、低用量 GC 及び AZA 等の併用が推奨されている。なお、高用量 GC は感染症、骨壊死、精神障害等のリスクがあるため漸減しながら投与することとされており、中～低用量 GC でも長期的な使用により骨粗鬆症、白内障・緑内障、高血糖・糖尿病等のリスクが高いことから、治療目標達成後には GC は必要最小用量での維持、可能であれば中止が望まれている（国内診療ガイドライン）。

上記の MPA 及び GPA に対する治療体系を踏まえ、CY 又は RTX による治療を要する MPA 患者又は GPA 患者を対象とした CL010_168 試験を実施し、CY 及び AZA の順次投与又は RTX の併用下での本剤の有効性及び安全性について高用量プレドニゾンの漸減投与と比較検討を行った。その結果、投与 26 週後に本剤群でプレドニゾン群と同程度の寛解達成率が認められ、有効性の主要評価項目である投与 52 週後の寛解維持達成率についてプレドニゾンに対する本剤の優越性が検証された（表 45）。

また、CL010_168 試験では ANCA 陽性の患者を対象としたため、ANCA 陰性患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性に関する情報は得られていないが、以下の報告を踏まえると、ANCA 陽性の患者に限定せず、MPA 及び GPA に対する本剤の有効性及び安全性は期待できると考える。ただし、製造販売後調査等では患者背景として ANCA の情報を収集し、ANCA 陰性患者での有効性及び安全性を引き続き検討する予定である。

- 近年、ANCA 陰性 ANCA 関連血管炎という概念（血清学的に ANCA 検査結果が陰性でも、その他 ANCA 関連血管炎の定義を満たす状態）が提唱されており、例えば、抗 MPO 抗体陽性の ANCA 関連血管炎の臨床像を呈しているにもかかわらず、ANCA が検出されない症例においては、血清中で

50 kDa のセルプラスミン分解産物が ANCA に結合しているために臨床検査では ANCA が偽陰性となる可能性が指摘されている（国内診療ガイドライン）。

以上を踏まえ、本剤は、ANCA の有無に依らず使用可能であり、MPA 及び GPA の寛解導入及び寛解維持における新たな治療選択肢になると考える。ただし、MPA 及び GPA の治療においては、血管炎の重症度、年齢、合併症等の個々の患者の状態や使用時期に応じて薬剤が選択されることが重要であり、本疾患の治療に精通した医師が個々の患者の状態に応じて、本剤投与開始の適否や併用薬について判断されるものと考え、本剤の投与にあたっては、MPA 及び GPA に対する治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用されるよう添付文書等で注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

CL010_168 試験の試験計画及び試験成績、その他現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイル等を踏まえると、MPA 及び GPA の治療体系において、本剤は、寛解導入療法としては高用量 GC と同様の位置付け、寛解維持療法としては低用量 GC と同様の位置付けとなるものと考えられ、副作用が懸念される GC の投与量の節減又は短期的な使用を可能とし、再燃の抑制が期待される新たな治療選択肢となるものと想定される。MPA 及び GPA の治療においては免疫抑制薬、GC 等の様々な薬剤と併用されうる点を踏まえると、本剤の投与にあたっては、MPA 及び GPA の治療に精通している医師が、臨床試験の対象患者、併用薬等も含めた臨床試験成績等を理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、本剤投与開始の適否や併用薬について判断することが重要である。また、CL010_168 試験では ANCA 陰性患者に対する有効性及び安全性は検討されていないが、臨床検査における ANCA 偽陰性例の存在に関する申請者の説明や、ANCA 陽性及び ANCA 陰性で臨床的特徴や治療方針に基本的な差異はないこと等を踏まえると、本剤の投与対象を ANCA 陽性患者に限定する必要性は低いと考える。

なお、MPA 及び GPA の新たな治療体系及び本剤の位置付けは、これまでに得られている臨床試験成績に加え、製造販売後の調査等で得られる情報等も踏まえ、今後、関連学会等において議論されていくことが望まれる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり、「顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症」と設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の MPA 及び GPA に対する用法・用量を申請のとおり、1回 30 mg の 1日 2回経口投与と設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤長期投与時を含めた安全性及び有効性を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 の項における検討のとおり、現時点では、本剤の安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、MPA 及び GPA 患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験では、ANCA 陰性の患者への投与時の本剤の有効性及び安全性に関する情報は得られていないこと、日本人 MPA 患者及び GPA 患者での検討は限られていること等から、日本人 MPA 患者及び GPA 患者における本剤長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において引き続き検討する必要がある。

また、本剤の投与は、MPA 及び GPA の治療に精通している医師のもとで行う旨等の注意喚起を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の MPA 及び GPA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は MPA 及び GPA 治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また、製造販売後の調査等において、日本人 MPA 患者及び GPA 患者における使用実態下での本剤の安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義																																										
全試験共通																																											
BVAS	全身性血管炎の疾患活動性を評価する指標であり、全身及び 8 つの臓器における 56 症状／徴候を点数化し、臓器別の点数を加算した総点数（範囲 0～63：高値ほど疾患活動性が高く、BVAS=0 は疾患活動性が消失した状態）																																										
	BVAS version 3 での評価項目																																										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">臓器</th> <th rowspan="2">評価項目</th> <th colspan="2">最大点数</th> </tr> <tr> <th>持続^{a)}</th> <th>新規/増悪^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身症状</td> <td>筋痛、関節痛／関節炎、38.0℃以上の発熱、2kg 以上の体重減少</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>皮膚病変</td> <td>梗塞、紫斑、潰瘍、壊疽、他の皮膚血管炎</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>粘膜／眼病変</td> <td>口腔潰瘍／口腔内肉芽腫、陰部潰瘍、唾液腺炎又は涙腺炎、眼球突出、上／強膜炎、結膜炎／眼瞼炎／角膜炎、霧視、突然の失明、ブドウ膜炎、網膜変化（血管炎／血栓症／滲出物／出血）</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>耳・鼻・咽頭病変</td> <td>鼻出血／痂皮形成／鼻腔内潰瘍／肉芽腫、副鼻腔病変、声門下狭窄、伝音性難聴、感音性難聴</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>胸部</td> <td>喘鳴、結節又は空洞、胸水／胸膜炎、浸潤影、気管内の偽腫瘍／潰瘍病変、大量喀血／肺胞出血、呼吸不全</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>心血管病変</td> <td>脈拍消失、心弁膜症、心外膜炎、狭心痛、心筋症、うっ血性心不全</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>腹部</td> <td>腹膜炎、血性下痢、虚血による腹痛</td> <td>4</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>腎病変</td> <td>高血圧（拡張期血圧>95 mmHg）、蛋白尿（>1+又は>0.2 g/日）、血尿（>1+又は>10 赤血球/hpf）、SCr 上昇（≥1.4 mg/dL）、SCr 増加（>30%）又は CCr 低下（>25%）</td> <td>6</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>神経系病変</td> <td>頭痛、髄膜炎、器質性錯乱、痙攣、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</td> <td>6</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table>	臓器	評価項目	最大点数		持続 ^{a)}	新規/増悪 ^{b)}	全身症状	筋痛、関節痛／関節炎、38.0℃以上の発熱、2kg 以上の体重減少	2	3	皮膚病変	梗塞、紫斑、潰瘍、壊疽、他の皮膚血管炎	3	6	粘膜／眼病変	口腔潰瘍／口腔内肉芽腫、陰部潰瘍、唾液腺炎又は涙腺炎、眼球突出、上／強膜炎、結膜炎／眼瞼炎／角膜炎、霧視、突然の失明、ブドウ膜炎、網膜変化（血管炎／血栓症／滲出物／出血）	3	6	耳・鼻・咽頭病変	鼻出血／痂皮形成／鼻腔内潰瘍／肉芽腫、副鼻腔病変、声門下狭窄、伝音性難聴、感音性難聴	3	6	胸部	喘鳴、結節又は空洞、胸水／胸膜炎、浸潤影、気管内の偽腫瘍／潰瘍病変、大量喀血／肺胞出血、呼吸不全	3	6	心血管病変	脈拍消失、心弁膜症、心外膜炎、狭心痛、心筋症、うっ血性心不全	3	6	腹部	腹膜炎、血性下痢、虚血による腹痛	4	9	腎病変	高血圧（拡張期血圧>95 mmHg）、蛋白尿（>1+又は>0.2 g/日）、血尿（>1+又は>10 赤血球/hpf）、SCr 上昇（≥1.4 mg/dL）、SCr 増加（>30%）又は CCr 低下（>25%）	6	12	神経系病変	頭痛、髄膜炎、器質性錯乱、痙攣、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	6	9
	臓器			評価項目	最大点数																																						
		持続 ^{a)}	新規/増悪 ^{b)}																																								
	全身症状	筋痛、関節痛／関節炎、38.0℃以上の発熱、2kg 以上の体重減少	2	3																																							
	皮膚病変	梗塞、紫斑、潰瘍、壊疽、他の皮膚血管炎	3	6																																							
	粘膜／眼病変	口腔潰瘍／口腔内肉芽腫、陰部潰瘍、唾液腺炎又は涙腺炎、眼球突出、上／強膜炎、結膜炎／眼瞼炎／角膜炎、霧視、突然の失明、ブドウ膜炎、網膜変化（血管炎／血栓症／滲出物／出血）	3	6																																							
	耳・鼻・咽頭病変	鼻出血／痂皮形成／鼻腔内潰瘍／肉芽腫、副鼻腔病変、声門下狭窄、伝音性難聴、感音性難聴	3	6																																							
	胸部	喘鳴、結節又は空洞、胸水／胸膜炎、浸潤影、気管内の偽腫瘍／潰瘍病変、大量喀血／肺胞出血、呼吸不全	3	6																																							
心血管病変	脈拍消失、心弁膜症、心外膜炎、狭心痛、心筋症、うっ血性心不全	3	6																																								
腹部	腹膜炎、血性下痢、虚血による腹痛	4	9																																								
腎病変	高血圧（拡張期血圧>95 mmHg）、蛋白尿（>1+又は>0.2 g/日）、血尿（>1+又は>10 赤血球/hpf）、SCr 上昇（≥1.4 mg/dL）、SCr 増加（>30%）又は CCr 低下（>25%）	6	12																																								
神経系病変	頭痛、髄膜炎、器質性錯乱、痙攣、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	6	9																																								
<p>hpf：400 倍強拡大 1 視野、SCr：血清クレアチニン値、CCr：クレアチニンクリアランス a) 4 週間以前より認められる場合 b) 4 週間以内に新たに出現した場合</p>																																											
第Ⅱ相試験（CL002_168 試験、CL003_168 試験）																																											
治療反応率	BVAS がベースラインから 50%以上低下し、かついずれの項目でも悪化が認められない患者の割合																																										
第Ⅲ相試験（CL010_168 試験）																																											
寛解	以下をいずれも満たす状態 <ul style="list-style-type: none"> ・ BVAS=0 を達成 ・ 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のために GC を使用していない ・ 4 週間以内に BVAS が 0 を超えていない（規定外来院で評価された場合） 																																										
寛解達成率	寛解を達成した患者の割合																																										
寛解維持	以下をいずれも満たす状態 <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 26 週後及び 52 週後に寛解を達成 ・ 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のために GC を使用していない ・ 投与 26 週後から 52 週後の間に再燃が認められない 																																										
寛解維持達成率	寛解維持を達成した患者の割合																																										
再燃	寛解達成後に、BVAS の主要項目 1 つ以上、主要項目以外の項目 3 つ以上、又は 2 回の連続する規定来院時に BVAS の主要項目以外の項目 1 つ以上、のいずれかに該当した場合																																										
EQ-5D-5L VAS	QOL 全般を評価するための一般的な健康関連 QOL 尺度であり、5 項目（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）の質問に対する患者による評価から、換算表を用いて算出されるスコア（範囲 0～100、高値ほど QOL 良好）																																										

項目	定義	
GTI	GCの使用に伴う毒性の評価尺度であり、13項目（BMI、耐糖能、血圧、脂質、骨密度、ステロイド性ミオパチー、皮膚毒性、精神神経毒性、感染、内分泌、胃腸、筋骨格、眼症状）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	
	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
SF-36	非疾患特異的な健康関連 QOL 尺度であり、36項目の質問に対する患者による評価から算出されるスコア	
	SF-36 MCS	SF-36のうち、精神的 QOL に関する要約スコア（範囲 0～100：高値ほど精神状態が良い）
	SF-36 PCS	SF-36のうち、身体的 QOL に関する要約スコア（範囲 0～100：高値ほど健康状態が良い）
VDI	血管炎発症以降の器官損傷を評価する尺度であり、11臓器（筋骨格、皮膚／粘膜、眼、耳・鼻及び咽頭、肺、心血管、末梢血管疾患、胃腸、腎臓、精神神経、その他）の64項目について症状を確認し、該当する項目の数を加算したときの合計スコア	

以上

審査報告 (2)

令和3年8月26日

申請品目

[販売名] タブネオスカプセル 10 mg
[一般名] アバコパン
[申請者] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年2月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本邦のMPA及びGPA治療ではGCを投与開始から20週後までに中止することは少ないが、再燃時にはGCや免疫抑制薬の投与が許容されていたことを踏まえると、CL010_168試験の規定は日常診療と大きく乖離はしておらず、CL010_168試験の成績から、日本人MPA患者及びGPA患者に対する本剤の有効性は期待できると考えられる。
- CL010_168試験では、免疫抑制薬非併用下での本剤の寛解導入療法としての有効性は検討されておらず、また本剤群の75.3%(125/166例)で前治療から投与4週後までGCが併用されたこと、本邦のMPA及びGPA治療では免疫抑制薬を使用できない高齢者等に対してGCの単独投与が行われる場合も多いことを考慮すると、製造販売後には、寛解導入も含めた本剤単独投与時(GCの一時的な併用を含む)の有効性及び安全性に関する情報収集の必要があると考えられる。また、RTX併用で寛解導入した集団に比べ、CY併用で寛解導入した集団では本剤投与52週後の寛解維持達成率が低い傾向を示したことから、本剤の有効性に併用薬が与える影響についても製造販売後の情報収集が必要と考えられる。
- 本剤はGCと同様の位置付けの治療薬になるものと想定されるが、発症時から透析療法を要するような高度の腎障害患者や重篤な肺胞出血が認められる患者等の最重症例における本剤投与時の検討は限られていることを踏まえると、寛解導入時に本剤よりも高用量GCの使用が適切となる症例も考えられる。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性、製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、本剤の使用方法を関連学会等で議論していくために製造販売後も引き続き情報収集すべき課題として、前項に提示した本剤単独投与時の有効性及び安全性並びに併用薬が本剤の有効性へ与える影響等に関する意見が出された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 58 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 59 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 58 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 重篤な感染症 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

表 59 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

申請者は、以下のとおり説明した。

表 60 のとおり、MPA 及び GPA 患者を対象に、観察期間を 2 年間、目標例数を 250 例とする特定使用成績調査を実施し、肝機能障害及び重篤な感染症を安全性検討事項として、使用実態下における本剤の長期安全性及び有効性について検討する。また、臨床試験で検討されていない ANCA 陰性の患者及び免疫抑制薬非併用で本剤を投与開始する患者、臨床試験で検討が限られている本剤を単独投与（一時的な GC 併用を含む）する患者等の情報を一定以上収集し、併用薬の影響も含め、安全性及び有効性についてさらに検討する。

表 60 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性に関する情報の収集、把握
調査方法	連続調査方式
対象患者	MPA 及び GPA 患者
観察期間	2 年間
予定症例数	250 例（安全性解析対象として 227 例） うち、寛解導入例として 50 例以上
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項：肝機能障害、重篤な感染症 患者背景（体重、年齢、疾患活動性、罹病期間、既往歴・合併症等） 本剤の投与状況 原疾患に対する前治療歴 併用薬剤、併用療法 臨床検査 有害事象 有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症

[用法・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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AIS	Aggregate improvement score	—
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Ames 試験	—	細菌を用いた復帰突然変異試験
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
AST	Asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection)	投与開始から最終測定時点 (t) までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与開始から投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval	1 投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
BVAS	Birmingham vasculitis activity score	バーミンガム血管炎活動性スコア
Caco-2	Human colorectal adenocarcinoma cell line	ヒト結腸癌由来細胞株
CL	Total clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CWS	Cumulative worsening score	—
CY	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
C3a	Complement 3a	補体成分 3a
C3aR	Complement 3a receptor	補体成分 3a 受容体
C5a	Complement 5a	補体成分 5a
C5aR	Complement 5a receptor	補体成分 5a 受容体
C5b-9	Complement 5b, 6, 7, 8, and 9 complex	膜侵襲複合体
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過率
GC	Glucocorticoid	グルココルチコイド
GPA	Granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
GTI	Glucocorticoid toxicity index	—
HEK293	Human embryonic kidney 293 cell	—
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	安定性データの評価に関するガイドライン (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ITT	Intent to treat	—
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による補完法
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出輸送体
MCP	Monocyte chemoattractant protein	単球走化性タンパク
MCS	Mental component summary	精神的側面の QOL サマリースコア

略語	英語	日本語
MDCK	Madin-Darby canine kidney cell	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞
MDR1	Multi drug resistance associated protein	多剤耐性タンパク質 1 (P糖タンパク質)
MF	Master file	原薬等登録原簿
MMRM	Mixed model for repeated measures	—
MPA	Microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
MPO	Myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NRI	Non responder imputation	ノンレスポonder補完法
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed cases	実観測値による解析
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PCS	Physical component summary	身体的側面の QOL サマリースコア
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
PR3	Protease 3	プロテアーゼ 3
PTP	Press through packaging	—
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
RTX	Rituximab (Genetical Recombination)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
SD	Sprague dawley	—
SF-36	Medical outcome short form 36-item health survey	—
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
UACR	Urinary albumin:creatinine ratio	尿中アルブミン : クレアチニン比
VAS	Visual analog scale	—
VDI	Vasculitis damage index	—
V_{dss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution of the drug	見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 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) 難治性血管炎に関する調査研究班 / 難治性腎疾患に関する調査研究班 / びまん性肺疾患に関する調査研究班編
本剤	—	タブネオスカプセル 10 mg
本薬	—	アバコパン