目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 CCX168 の薬理学的分類 4
2.5.1.2 ANCA 関連血管炎の臨床的側面 4
2.5.1.3 ANCA 関連血管炎の病態生理学的側面 6
2.5.1.4 臨床試験実施に関する科学的背景 6
2.5.1.5 臨床開発計画 7
2.5.1.6 規制当局による助言 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 薬物動態 13
2.5.3.2 曝露-反応関係 17
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 第 III 相試験 19
2.5.4.2 第 II 相比較試験 27
2.5.4.3 第 II 相用量評価試験 28
2.5.5 安全性の概括評価 31
2.5.5.1 曝露の程度 31
2.5.5.2 ANCA 関連血管炎を対象とした臨床試験 31
2.5.5.3 第 I 相試験 37
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 38
2.5.6.1 治療の背景 38
2.5.6.2 ベネフィット 38
2.5.6.3 リスク 40
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 40
2.5.7 参考文献 42

略号一覧

略号	略していない表現	内容
AIS	Aggregate Improvement Score	—
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody	抗好中球細胞質抗体
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	Area under the curve from time of dosing to 24 hours post dose	0-24 時間の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6hr}$	Area under the curve from time of dosing to 6 hours post dose	0-6 時間の濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the curve from time zero to infinity	0 から無限大時間時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the curve from time zero to time t	0 から最終濃度観測時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the curve during a dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
BID	Bis in die	1 日 2 回投与
BMI	Body mass index	—
BVAS	Birmingham vasculitis activity score	バーミンガム血管炎活動性スコア
C5a	Complement 5a	補体成分 5a
C5aR	Complement 5a recepter	補体成分 5a 受容体、CD88 とも呼ばれる
C5b	Complement 5b	補体成分 5b
C5b-9	Complement 5b, 6, 7, 8, and 9 complex	補体複合体
CD11b	Cluster of differentiation molecule 11B（cluster designation 11b）	好中球の細胞接着分子、MAC-1α、インテグリンα、CR3
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CWS	Cumulative Worsening Score	—
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過率
EQ 5D 5L	Euro quality of life-5Domains-5Levels	—
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会議
GPA	Granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
GTI	Glucocorticoid Toxicity Index	—
hC5aR	Human complement C5a receptor	ヒト補体成分 5a 受容体
hC5aR KI	Human C5aR knock-in	ヒト C5aR ノックイン
ICH	The International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-to-treat	—
K_I	Concentration at 50% k_{inact}	結合阻害定数
LSM	Least squares mean	最小二乗平均
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性蛋白 1
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
PD	Pharmacodynamics	薬力学

略号	略していない表現	内容
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR3	Proteinase 3	プロテイナーゼ 3
PT	Preferred term	基本語
QD	Quaque die	1 日 1 回投与
QOL	Quality of life	生活の質
SF-36	Short Form 36	—
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
T_{max}	Time of maximum (maximal) concentration	最大血漿中濃度到達時間
U937	Human monocyte cell line	ヒト単球系細胞株
UACR	Urinary albumin:creatinine ratio	尿中アルブミン：クレアチニン比
VAS	Visual analogue scale	視覚アナログスケール
V_z/F	Apparent volume of distribution	消失相における分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 CCX168 の薬理学的分類

CCX168（一般的名称：アバコパン）は、補体活性化経路の最終段階で産生される補体成分5a（C5a）の受容体である C5a 受容体（C5aR）に対する強力かつ選択的な拮抗薬である [1)]（図 2.5.1.1-1）。本剤は抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎に対する新規作用機序の経口治療薬として開発を進めている。

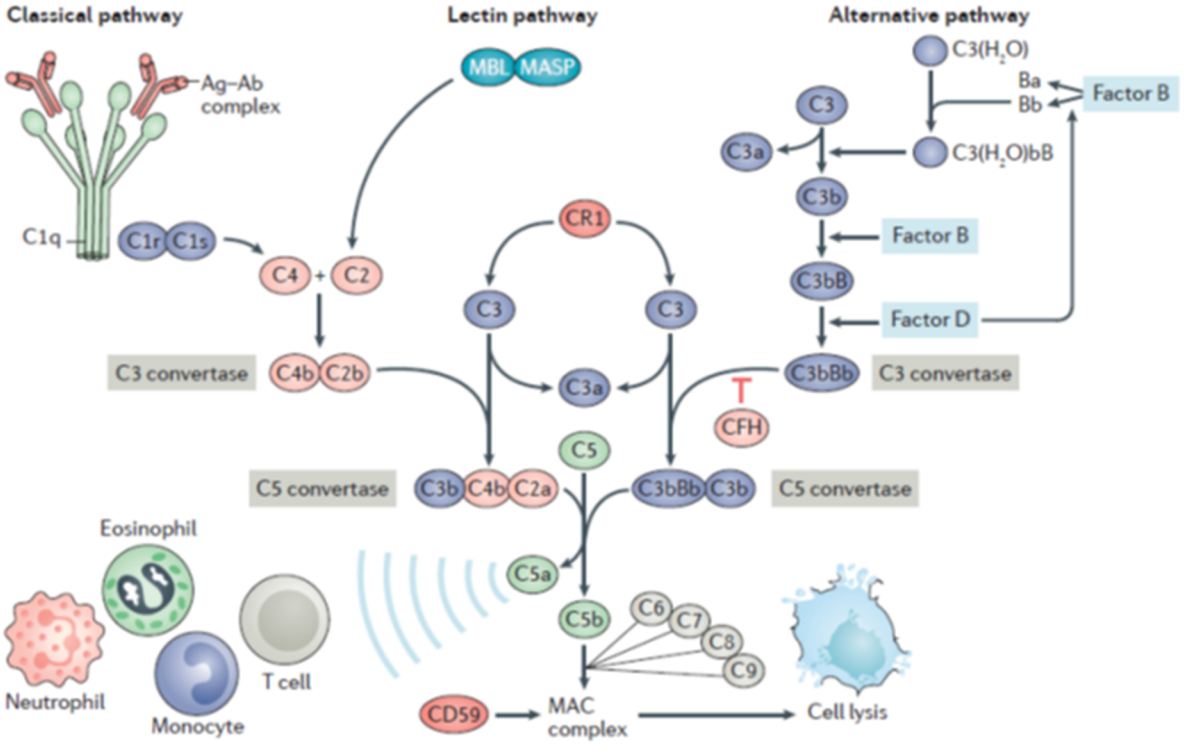


図 2.5.1.1-1　　古典経路、レクチン経路及び代替経路からなる補体カスケード [2)]

2.5.1.2 ANCA 関連血管炎の臨床的側面

ANCA 関連血管炎は小型血管炎群の総称であり、主な病型は顕微鏡的多発血管炎（MPA）及び多発血管炎性肉芽腫症（GPA）である。ANCA 関連血管炎は好中球発現抗原である MPO 及び PR3 に対する自己抗体、すなわち ANCA の産生を特徴とし、補体活性化及び C5a 産生に関与している。臨床的には、ANCA 関連血管炎は皮膚症状から糸球体腎炎や生命を脅かす肺出血まで様々な重症度や症状を呈する。

MPA 及び GPA はいずれも希少疾病であり、本邦における患者数は、MPA が約 9000 名、GPA が約 2700 名であった [3)]。本邦の ANCA 関連血管炎患者の特徴として、高齢者に多いこと、MPO-ANCA の陽性率が高いこと、MPA の罹患率が高いこと、臨床症状として間質性肺炎を伴う患者が多いことが知られている [4),5)]。

MPA 又は GPA 患者は、未治療のままでは疾患発症から 2 年以内に 80%が死亡する [6)]。現在の ANCA 関連血管炎の標準治療として、海外ではシクロホスファミド+グルココルチコイド又はリツキシマブ+グルココルチコイドが用いられている [7)-10)]。本邦ではシクロホスファミド+グ

ルココルチコイドが初期治療として推奨されているものの、リツキシマブの使用が適切と判断される症例においては、ANCA 関連血管炎の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、リツキシマブ+グルココルチコイドを用いてもよいとされており [11]、ANCA 関連血管炎の標準治療に国内外で大きな差はない。これらの標準治療が導入されて以降、ANCA 関連血管炎患者の死亡率は改善したものの依然として高く、GPA 患者では感染症、血管炎、腎疾患に起因して、診断後 1 年以内の死亡リスクが健常人と比較して 9 倍増加することが報告されている [12]。また、ANCA 関連血管炎患者は診断後 1 年以内に 11%が死亡し [13,14]、その死因の大半（59%）は疾患そのものではなく使用された薬剤に起因すると推定されている [13]。

ANCA 関連血管炎の治療には以下の課題が知られており、アンメットメディカルニーズが大きく残されている。

1) 寛解達成後の低い寛解維持率及び高い再燃率

ANCA 関連血管炎患者では寛解達成後の寛解維持率が低い。リツキシマブとシクロホスファミド（アザチオプリンを順次投与）を比較した RAVE 試験では、12 ヵ月後及び 18 ヵ月後の寛解維持率が、リツキシマブ群では 48%及び 39%であり、シクロホスファミド群では 39%及び 33%であった [15]。また、ヨーロッパ 4 ヵ国で実施されたリアルワールドレトロスペクティブ研究では、寛解を達成し 12 ヵ月以上維持した患者は 60%未満であった [16]。

ANCA 関連血管炎患者では再燃率が依然として高い。ANCA 関連血管炎患者の再燃を長期間追跡した試験では、再燃リスクは 5 年時点で 38%であった [17]。また、ANCA 関連血管炎患者の寛解後の再燃予防療法として、リツキシマブ及びグルココルチコイドの併用投与とアザチオプリンの連日経口投与の有効性を比較した RITAZAREM 試験では、リツキシマブ群の再燃率はアザチオプリン群より低かったものの、13%の患者に再燃が認められた（アザチオプリン群では 38%）[18]。また、リツキシマブ群では、重篤な有害事象が 22%（アザチオプリン群では 36%）、リツキシマブの副作用として知られている低ガンマグロブリン血症が 29%、非重篤の感染症が 49%に認められており、安全性についても課題が残されている [18]。リツキシマブの投与により、ANCA 関連血管炎患者では関節リウマチ患者と比べ低ガンマグロブリン血症が多く認められることや [19]、遅発性好中球減少症のリスクが高まることが報告されている [20]。

再燃を認めた患者は、副作用の強いグルココルチコイドで治療されることが多い [7]。また、再燃は慢性的な組織障害及び臓器障害を増加させることが知られている [21]。したがって、再燃率を低下させることは臨床上重要である。

2) 腎機能に対する限られた有効性

GPA 又は MPA 患者では腎病変が多く認められ、腎病変を有する患者は腎病変を有さない患者よりも予後が不良である [22]。診断時に透析を必要とする患者では、6 ヵ月以内に 23%が死亡した [23]。また、診断から 6 ヵ月以内に 8%の患者が末期腎不全に至り長期透析療法が必要となったとの報告や [21]、腎病変を有する患者の 42%が 2 年間で死亡又は末期腎不全に至ったとの報告がなされている [24]。しかしながら、現在の治療法は腎機能に対する有効性は限られている [25]。

3) グルココルチコイドによる健康関連 QOL に及ぼす作用及び強い副作用

ANCA 関連血管炎患者において報告される有害事象の主な原因は、グルココルチコイドに関連するものである。グルココルチコイドにより、うつ病、不安、焦燥感、体重増加及び外見の変化、糖尿病や、家庭及び仕事への影響がみられ、精神的、身体的及び社会的な影響が大きい。グルココルチコイド治療は一般的に高用量から始まるため多幸症を発症しやすく、これが不眠症を引き起こし、日中の疲労につながることがある。他にも、うつ病、不安及び焦燥感の発現により、対人関係に影響が及ぶことがある。また、グルココルチコイドの投与は、空腹感や食欲が増進することによる体重の増加や、いわゆる満月様顔貌（クッシング症候群様症状）を呈することによる外見の変化にもつながる。こうした外見の変化は、ANCA 関連血管炎に対する誤った認識を招く可能性がある。その他のグルココルチコイドの一般的な副作用として、糖尿病の新規発症又は悪化、皮膚脆弱性及び筋力低下が挙げられる [26]。

慢性的なグルココルチコイドの使用は、糖尿病、高脂血症、高血圧及び心血管病の新規発症又は悪化、感染症、ミオパチー、骨粗鬆症、無血管性骨壊死、緑内障、白内障、皮膚障害及び精神障害などの副作用リスクを増加させる [13),21)]。

以上より、ANCA 関連血管炎の治療においては、疾患活動性の長期抑制、再燃率の低下、腎機能の改善、健康関連 QOL の改善、並びに治療関連副作用の最小化が大きな課題であり、アンメットメディカルニーズを満たす新しい安全な治療法が求められている。また、経口グルココルチコイド治療を減量又は不要とする、新しい治療法が必要である。

2.5.1.3 ANCA 関連血管炎の病態生理学的側面

ANCA 関連血管炎の病態進行の要因として補体系の活性化の最終段階で産生されるアナフィラトキシン C5a が重要と考えられている。ANCA 関連血管炎において C5a は C5aR を介して血中の好中球をプライムし、血管内皮細胞への接着を促すとともに、プライムされた好中球において ANCA 抗原である MPO や PR3 が細胞膜上に移行し、細胞外に放出される。ANCA がこれら ANCA 抗原と結合し、さらに好中球上の Fc 受容体と結合すると好中球が活性化する。活性化した好中球は脱顆粒や活性酸素放出により血管内皮細胞を傷害し、また好中球細胞外トラップ形成を引き起こし、炎症を誘導する。この炎症はさらなる補体活性化を誘導し、血管炎を増幅する悪循環を繰り返す [2),27),28)]。このため、C5aR を阻害し、C5a の反応を抑制することは ANCA 関連血管炎の治療に有効であると考えられている [2),27)]。

2.5.1.4 臨床試験実施に関する科学的背景

非臨床試験において CCX168 は C5aR を強力に阻害し、C5a によって誘導される好中球の走化性、並びに好中球のプライミングの指標である CD11b アップレギュレーション及び血中好中球減少を抑制した（2.6.2.2.1、2.6.2.2.2、2.6.2.2.3）。また、マウス ANCA 関連血管炎モデルにおいて、CCX168 は半月体形成壊死性糸球体腎炎の進行を顕著に抑制した（2.6.2.2.3）。以上より CCX168 は C5aR を阻害することで好中球のプライミングを抑制し、好中球によって誘発される炎症及び血管炎の増幅を緩和させ、ANCA 血管炎の病態を改善すると考えられる。

活動期の ANCA 関連血管炎患者においても、血漿中及び尿中 C5a の亢進が報告されている [29),30)]。

以上より、CCX168 は C5a の反応を強力に抑制することで ANCA 関連血管炎に対して有効性を示すことが期待されたため、本適応での臨床開発を推進した。

本申請に含めたすべての臨床試験は、ICH ガイドライン「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する倫理的原則」に従って実施された。

2.5.1.5 臨床開発計画

ANCA 関連血管炎の適応症を目的とした CCX168 の臨床試験は 10 試験完了している（表 2.5.1.5-1）。CCX168 の安全性及び有効性は、第 II 相試験 2 試験、日本人を含む第 III 相試験 1 試験で評価した。本邦では 2 試験（国内第 I 相試験及び第 III 相試験）を実施した。

他の適応症については、[redacted]、[redacted]、[redacted]に対して CCX168 を評価する 3 つの第 II 相試験が海外で完了している。ANCA 関連血管炎及び CCX168 投与に関連する安全性シグナルは認められなかった。現在、海外で C3 腎症（CL011_168）及び化膿性汗腺炎（CL016_168）に対して CCX168 を評価する 2 つの第 II 相二重盲検試験が進行中であるが、盲検下であるため本申請では考察しなかった。

現在、ChemoCentryx 社の監督下で、複数のコンパッショネートユース試験が実施されており、ANCA 関連血管炎に対してもコンパッショネートユース試験が 1 試験実施されている。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在、4 例が世界各国で CCX168 の投与を受けており、1 例が CCX168 の投与を継続している。[redacted]に対しても、コンパッショネートユースが認められている。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在、コンパッショネートユースにより CCX168 の治療を受けている被験者は 34 例（日本人は 0 例）である。

CCX168 の安全性及び有効性を評価した 3 試験間で、有効性の主要評価項目、治療レジメン、治療期間に実質的な違いがあることを考慮し（表 2.5.1.5-2）、3 試験の有効性データは統合しなかった。したがって、今回の申請では、3 試験の有効性の結果を個別に提示した。ピボタル試験である第 III 相試験では、ANCA 関連血管炎における CCX168 の有効性を確立するためのエビデンスが示された。

安全性データについては、2 つの第 II 相試験及び第 III 相試験の試験ごとの報告に加え、すべての死亡、重篤な有害事象、有害事象による治験薬の投与中止、特に注目すべき事象（感染、肝機能検査値異常、白血球数減少（好中球減少症及びリンパ球減少症）及び過敏症）の曝露で補正した発現率を評価するため、第 II 相試験及び第 III 相試験を統合した。

表 2.5.1.5-1　　本申請における臨床データパッケージ

相	試験名 （試験番号） 評価資料／参考資料	評価 ／ 参考	試験デザイン 及び目的	対象 被験者数 （日本人）	CCX168 投与例数 （日本人）	剤形	投与量 投与期間
1	国内第 I 相試験 （CCX1101）	評価	単盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与	健康被験者 80 例（50 例）	64 例 （40 例）	経口カプセル剤	【日本人】 10, 30, 100 mg 単回投与 30, 50 mg BID 7 日間反復投与 【白人】 10, 30 mg 単回投与 30 mg BID 7 日間反復投与
	海外第 I 相試験 （CL001_168）	参考	二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与	健康被験者 48 例	35 例	経口液剤	1, 3, 10, 30, 100 mg 単回投与 1, 3, 10 mg QD 7 日間反復投与
						経口カプセル剤	30, 50 mg BID 7 日間反復投与
	マスバランス試験 （CL004_168）	参考	非盲検、マスバランス	健康被験者 6 例	6 例	経口液剤	100 mg/400 μCi [^{14}C] CCX168 単回投与
	食事の影響評価試験 （CL007_168）	参考	非盲検、食事の影響及び心臓安全性評価	健康被験者 16 例	16 例	経口液剤	3 mg 単回投与
						経口カプセル剤	30 mg 単回投与 100 mg BID 7 日間反復投与
	薬物相互作用試験 （CL008_168）	参考	非盲検、薬物相互作用	健康被験者 32 例	32 例	経口カプセル剤	【コホート A】 30 mg 単回投与 30 mg BID 16 日間反復投与 【コホート B】 30 mg 単回投与 （CYP3A4 基質、CYP2C9 基質、CYP3A4 阻害薬又は CYP3A4 誘導薬との併用）
	肝機能低下者試験 （CL013_168）	参考	非盲検、肝機能低下	軽度又は中等度肝機能低下者、健康被験者 24 例	24 例	経口カプセル剤	30 mg 単回投与
	QT/QTc 評価試験 （CL014_168）	評価	二重盲検、プラセボ対照、陽性対照、QT/QTc 評価	健康被験者 29 例	29 例	経口カプセル剤	【コホート 1】 30, 100 mg BID 7 日間反復投与 【コホート 2】 プラセボ及びモキシフロキサシン
2	第 II 相比較試験 （CL002_168）	評価	二重盲検、有効性及び安全性	ANCA 関連血管炎患者 67 例	44 例	経口カプセル剤	30 mg BID + CY/RTX + Low-Dose GC 30 mg BID + CY/RTX + No GC プラセボ + CY/RTX + Full-Dose GC 12 週間
	第 II 相用量評価試験 （CL003_168）	評価	二重盲検、安全性及び有効性	ANCA 関連血管炎患者 42 例	29 例	経口カプセル剤	10 mg BID + CY/RTX + GC 30 mg BID + CY/RTX + GC プラセボ + CY/RTX + GC 12 週間
3	第 III 相試験 （CL010_168）	評価	二重盲検、有効性及び安全性	ANCA 関連血管炎患者 331 例（21 例）	166 例 （11 例）	経口カプセル剤	30 mg BID + CY/RTX + GC プラセボ CCX168 プラセボ + CY/RTX + GC 52 週間
	合計			1202 例 （71 例）	482 例 （51 例）		

ANCA（antineutrophil cytoplasmic antibody）：抗好中球細胞質抗体、BID（bis in die）：1 日 2 回投与、CY（cyclophosphamide）：シクロホスファミド、GC（glucocorticoid）：グルココルチコイド、QD（quaque die）：1 日 1 回投与、RTX（rituximab）：リツキシマブ

表 2.5.1.5-2　　有効性試験の主なデザインの違い

	第 III 相	第 II 相	
	第 III 相試験 CL010_168	第 II 相比較試験 CL002_168	第 II 相用量評価試験 CL003_168
投与期間	52 週間+ 8 週間の追跡調査	12 週間+ 12 週間の追跡調査	
主要評価項目	26 週時に寛解を達成した被験者の割合（26 週時に BVAS=0 を達成し、26 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していない場合） 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合	12 週時に原疾患に対する奏効を達成した被験者の割合	12 週時に原疾患に対する奏効を達成した被験者の割合
グルココルチコイドの投与量	プレドニゾン群： 高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg/日、55 kg 未満の場合は 45 mg） CCX168 群： 治験薬のプレドニゾンは投与されなかった	プレドニゾン群： 高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg/日、55 kg 未満の場合は 45 mg） CCX168 群： 低用量プレドニゾン（開始用量 20 mg/日、又は治験薬のプレドニゾンは投与されなかった	プレドニゾン群： 高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg/日、55 kg 未満の場合は 45 mg） CCX168 群： 高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg/日、55 kg 未満の場合は 45 mg）

BVAS（Birmingham vasculitis activity score）：バーミンガム血管炎活動性スコア
Source: Section 2.7.3 Table 20

2.5.1.6 規制当局による助言

[redacted]医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との[redacted]相談を[redacted]実施した。[redacted]相談での相談内容、機構の意見及び申請者の対応を以下に記載した。なお、[redacted]に示した。

2.5.1.6.1 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号[redacted]）

相談事項

1) [redacted]について
   (1) [redacted]について
   (2) [redacted]について
   (3) [redacted]について
2) [redacted]について

＜機構の意見＞

[redacted]及び[redacted]を踏まえ、[redacted]は受入れ可能と考える。

また、[redacted]を踏まえ、[redacted]は

受入れ可能と考える。

ただし、

(1) と考える。したがって、 と考える。

(2) と考える。しかしながら、

(3)

＜機構の意見に対する相談者の回答＞

機構の意見を了解し

(1)

(2)

相談事項

3) について

4) について

＜機構の意見＞

と考える。

また、

さらに、 と考える。

(1)

[redacted]と考える。したがって、[redacted]

(2) [redacted]

また、[redacted]

(1) [redacted]

(2) [redacted]

(3) [redacted]

＜機構の意見に対する相談者の回答＞

機構の意見を了解した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

原薬は、水性溶媒への溶解性が低く、高い膜透過性を示す。海外で実施された早期臨床試験では、液剤として CCX168 を投与した（表 2.5.1.5-1）。後期臨床試験では、原薬 10 mg を含む　　溶媒D*　　を充てんしたカプセル剤として CCX168 を投与した。製剤間の差はごくわずかであった。

高脂肪食により $AUC_{0-\infty}$が増加し（空腹時投与に対する食後投与の比 1.72）、吸収が遅延したが（平均 T_{max} が約 3 時間増加）、C_{max} は変わらなかった（CSR CL007_168 Table 11-4）。そのため、添付文書案では CCX168 は食後投与とした。

原薬 10 mg を含む　　溶媒D*　　を充てんしたカプセル剤が、第 II 相試験及び第 III 相試験の治験薬として使用された。この製剤を市販製剤とした。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収

CCX168（液剤）を経口投与したとき、CCX168 は投与後約 2.5 時間（中央値）で C_{max} に到達した（CSR CL004_168 Table 11-1）。吸収率は 93%以上であった（CL004_168_MetID Report Section 5.3）。CCX168 は線形な薬物動態を示し、CCX168 の曝露は 10～100 mg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した（CL001_168 Table 16）。CCX168 を 1 日 2 回 7 日間投与したとき、蓄積率は約 2 倍であった（CSR CL001_168 Table 20 及び Table 21）。高脂肪食により、CCX168 の $AUC_{0-\infty}$は 1.72 倍増加し、T_{max} は約 3 時間遅延したが、C_{max} は変わらなかった（CSR CL007_168 Table 11-4）。したがって、添付文書案では食後投与とした。

2.5.3.1.2 分布

健康被験者に CCX168 30 mg を投与したとき、CCX168 の V_z/F は約 5600 L（平均値）であった（CL001_168 Table 16）。CCX168 はヒト血漿蛋白に可逆的に結合し、ヒトアルブミン及びヒト α_1-酸性糖蛋白質に対する蛋白結合率はいずれも 99.9%超であった（PC0632_168 Table 3、PC0681_168 Table 3、PC0685_168 Table 3）。ラットの組織分布試験結果より、CCX168 は投与後速やかに広範囲の組織及び臓器に分布し、投与後 336 時間までに多くの臓器及び組織において CCX168 濃度は定量下限未満に低下した（PC0641_168 Table 6 及び Table 7）。

2.5.3.1.3 代謝及び排泄

CCX168 は主にシトクロム P450（CYP）3A4 を介した酸化により代謝され、主要代謝物（CCX168-M1）は主に胆汁を介して糞中に排泄された。CCX168 を経口投与したとき、CCX168 が血中で最も多く存在した（CL004_168_MetID Report Table 1）。

CCX168（未変化体）の尿中及び糞中排泄率は、投与量に対してそれぞれ 0.1%未満及び約 7%であり、未変化体の尿中及び胆汁中排泄はわずかであると考えられた（CL004_168_MetID Report Table 1）。一水酸化代謝物である CCX168-M1 はヒト循環血中において唯一の主要代謝物であり、ヒト血漿中総曝露量の約 12%を占めた（CL004_168_MetID Report Table 1）。CCX168-M1 は C5aR に対して CCX168 とほぼ同等の薬理活性を有しており（PC0463_168 Table 1）、非臨床毒性試験で十分な曝露が確認された（2.6.6）。

2.5.3.1.4 活性代謝物の薬物動態

健康被験者に CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、Day 15 の CCX168-M1 の平均 C_{max} は 90.1 ng/mL（15.4% CV）、AUC_{0-12hr} は 819 ng•hr/mL（14.3% CV）であり、CCX168 の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} のそれぞれ 35%及び 46%に相当した。CCX168-M1 の T_{max} は 2～3 時間であった（CSR CL008_168 Table 11-6 及び Table 11-8）。

第 III 相試験において、CCX168 を投与されたすべての被験者の薬物濃度データを用いて薬物動態を評価した。CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中濃度は 13 週時までに定常状態に到達した。13～52 週時に 3 回以上来院した被験者における定常状態のトラフ濃度（個別値）より、全体のトラフ濃度を算出した。その結果、CCX168 及び CCX168-M1 の 13～52 週時の定常状態

のトラフ濃度はそれぞれ 255±120 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）及び 99.6±37.7 ng/mL であり、中央値はそれぞれ 236 ng/mL 及び 91.3 ng/mL であった。青年期の被験者 2 例における Day 1 の CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は、第 II 相比較試験の成人被験者における曝露と同程度であった。CCX168 を投与されたすべての被験者における CCX168 及び CCX168-M1 の定常状態のトラフ濃度は、第 II 相比較試験の値と同程度であり、シクロホスファミドを投与された被験者及びリツキシマブを投与された被験者のトラフ濃度と明らかな違いは認められなかった。したがって、シクロホスファミド及びリツキシマブは、CCX168 及び CCX168-M1 の体内動態に影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.1.5 用量及び時間依存性

海外第 I 相試験において、健康被験者に CCX168 1～100 mg を単回投与したとき、CCX168 の C_{max} は 1～100 mg の用量範囲で 1.84 ng/ml（平均値、以下同様）から 197 ng/ml に、$AUC_{0-\infty}$ は 30 mg 及び 100 mg で 628 ng•hr/mL から 2030 ng•hr/mL に用量比例的に増加した（CL001_168_PK Report Table 16）。なお、低用量においては、血漿中 CCX168 濃度が定量下限を下回ったため、薬物動態パラメータを算出できなかった。

CCX168 30 及び 50 mg を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 の曝露は用量比例的に増加した（CL001_168_ PK Report Table 23）。CCX168 30 mg の 1 日 2 回投与における蓄積率は 2.3 倍であった（CL001_168_PK Report Table 20）。CCX168 30 及び 50 mg を 1 日 2 回投与したとき、午前投与と午後投与の曝露に差は認められなかった（CL001_168_PK Report Section IV）。

第 II 相比較試験において、ANCA 関連血管炎患者に CCX168 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与したとき、Day 1 の AUC_{0-6hr} は、CCX168 及び CCX168-M1 でそれぞれ 580±219 ng•hr/mL 及び 127±43.8 ng•hr/mL であり、6 週時及び 8 週時までに定常状態に到達した。CCX168 及び CCX168-M1 の 8～12 週時の血漿中トラフ濃度は、それぞれ 204±82.6 ng/mL 及び 83.3±30.8 ng/mL であった（CL002_168_PK Report Table 1 及び Table 2）。第 III 相試験において、CCX168 30 mg を 1 日 2 回 52 週間投与したとき、13 週時までに定常状態に到達した。CCX168 及び CCX168-M1 の 13～52 週時の定常状態の血漿中トラフ濃度は、それぞれ 255±120 ng/mL 及び 99.6±37.7 ng/mL であった（CL010_168_PK Report Table 7）。

2.5.3.1.6 特殊集団

2.5.3.1.6.1 年齢及び性別

PPK 解析の結果より、性別及び年齢は CCX168 の曝露に明らかな影響を及ぼさなかった（CMR_168 Pop_PK2）。したがって、性別及び年齢に基づく用量調節は不要と考えられた。

2.5.3.1.6.2 人種

PPK 解析の結果より、人種は CCX168 の曝露に明らかな影響を及ぼさなかった（CMR_168 Pop_PK2）。国内第 I 相試験では、日本人と白人の C_{max} 及び AUC の個別値の範囲は重複しており、人種間で CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に大きな違いはなかった。したがって、人種に基づく用量調節は不要と考えられた。

2.5.3.1.6.3 肝機能障害

肝機能低下者試験において、肝機能正常者と軽度から中等度の肝機能低下者の CCX168 の

C_{max}及びAUC_{0-t}の比はいずれも 0.8～1.25 であり、肝機能障害は CCX168 の曝露に意義のある影響を及ぼさなかった（CSR CL013_168 Table 8）。したがって、軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要と考えられた。

2.5.3.1.6.4 腎機能障害

第 II 相比較試験、第 II 相用量評価試験及び第 III 相試験では、正常から重度の腎機能障害を有する ANCA 関連血管炎患者が登録された。第 III 相試験において、CCX168 群のベースラインの推定糸球体ろ過量（eGFR）の最低値は 14 mL/min/1.73m^2 であった（CSR CL010_168 Table 14.1.5.1）。第 II 相比較試験において、CCX168 30 mg を投与したとき、CCX168 の投与後 6 時間までの尿中排泄率は 0.01%未満であった（CL002_168_PK Report Section 7.3.3）。

PPK 解析の結果より、CCX168 及び CCX168-M1 の曝露は、軽度から重度の腎機能低下者と腎機能正常者で同程度であった（CMR_168 Pop_PK2）。また、血漿中アルブミン濃度、尿中アルブミン：クレアチニン比（UACR）及び ANCA 関連血管炎の重症度の違いによる血漿中曝露への明らかな影響は認められなかった。したがって、腎機能の程度に応じた CCX168 の用量調節は不要と考えられた。なお、透析が必要な ANCA 関連血管炎患者に対する CCX168 の投与経験はない。

2.5.3.1.7 薬物相互作用

2.5.3.1.7.1 シトクロム P450

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、CCX168 はいずれの CYP 分子種に対しても直接阻害作用を示さなかった（PC0360_168; PC0489_168）。CCX168-M1 は CYP2C9 を阻害したものの（IC_{50}：4.7 μmol/L）、他の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった。CCX168 及び CCX168-M1 は、*in vitro* で CYP3A4 に対する低度から中等度の時間依存的な阻害作用を示した（PC0622_168; PC0634_168）。

薬物相互作用試験において、CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、CYP3A4 基質及び CYP2C9 基質の曝露が CCX168 の併用時にわずかに増加したことから（非併用時に対する併用時の比として、ミダゾラム（CYP3A4 基質）の $AUC_{0-\infty}$比=1.81、C_{max} 比=1.55、セレコキシブ（CYP2C9 基質）の $AUC_{0-\infty}$比=1.15、C_{max} 比=1.64、CSR CL008_168 Table 11-3 及び Table 11-5）、CCX168 は CYP3A4 及び CYP2C9 の弱い阻害薬であることが示されたが、CCX168 は CYP を介して代謝される薬物の曝露を大きく変動させる可能性は低いと考えられた。CCX168 は主に CYP3A4 による代謝を介して消失する。CYP3A4 の強い阻害薬であるイトラコナゾールと併用投与したとき、AUC_{t}が中等度に増加し（2.19 倍、CSR CL008_168 Table 11-7）、CYP3A4 の強い誘導薬であるリファンピシンと併用投与したとき、$AUC_{0-\infty}$が顕著に減少したことから（93%、CSR CL008_168 Table 11-11）、CCX168 の薬物動態は CYP3A4 の阻害又は誘導によって影響を受けることが示された。

したがって、CCX168 と CYP3A4 の強い阻害薬（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、サキナビル、テリスロマイシン、ネルフィナビル、ボリコナゾール、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、グレープフルーツジュース等）の併用は注意すべきである。また、CYP3A4 の強い誘導薬（エンザルタミド、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ミトタン、リファンピシン、セントジョンズワート等）との併用は、CCX168 の血漿中濃度を低下

させる可能性があるので避けるべきである。CYP3A4 の中等度の誘導薬の影響は確立していないものの、併用により CCX168 の曝露の低下が想定されるため、強い CYP3A4 誘導薬と同様に注意喚起を行う必要がある。なお、CYP3A4 の強い誘導薬を使用している被験者は臨床試験から除外された。

2.5.3.1.7.2 ANCA 関連血管炎患者に投与される他の薬剤

2.5.3.1.7.2.1 シクロホスファミド

シクロホスファミドは肝代謝により活性化される薬剤であり [31]、CCX168 との併用頻繁が高いと考えられる。CCX168 とシクロホスファミドの薬物相互作用を評価した結果、第 II 相比較試験において、シクロホスファミド及びシクロホスファミドの代謝物である 4-ケトシクロホスファミドの血漿中濃度は、CCX168 群とプラセボ群で同程度であった（CL002_168_PK Report）。CCX168 及び CCX168-M1 は、*in vitro* 試験においてシクロホスファミドによるリンパ球の細胞増殖抑制作用を阻害しなかった（PC0465_168 Section 1）。また、第 II 相比較試験及び第 III 相試験において、シクロホスファミドは CCX168 の曝露に影響を及ぼさなかった（CL002_168_PK Report、CL010_168_PK Report）。したがって、CCX168 はシクロホスファミドと薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.1.7.2.2 リツキシマブ

CCX168 は低分子化合物であり、C5aR を選択的に阻害する。一方で、リツキシマブは高分子化合物であり、リンパ球 B 細胞の表層に存在する CD20 抗原を標的とする。したがって、CCX168 の作用機序はリツキシマブと異なることから、薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。第 II 相用量評価試験及び第 III 相試験においてリツキシマブと CCX168 に明らかな薬物相互作用は認められなかった（CL003_168_PK Report、CL010_168_PK Report）。

2.5.3.1.7.2.3 プレドニゾン

プレドニゾンは、主に 11β-水酸化ステロイド脱水素酵素（11β-HSD）1 型を介してプレドニゾロンへ変換されることから [32]、CCX168 はプレドニゾン及びプレドニゾロンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。*In vitro* 試験において、CCX168 及び CCX168-M1 は、11β-HSD に対して阻害作用を示さなかった（PC0469_168）。グルココルチコイドは CYP3A4 により代謝されるが、薬物相互作用試験の結果より CCX168 は CYP3A4 を強く阻害しなかった（CL008_168）。第 II 相比較試験の結果より、CCX168 及び低用量プレドニゾン（開始用量 20 mg/日）を投与した被験者のプレドニゾロン濃度は、プラセボ及び高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg/日）を投与した被験者と比べて明らかに低かった（CSR CL002_168 PK Report）。

2.5.3.1.7.2.4 アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体遮断薬

ANCA 関連血管炎患者で一般的に処方されるアンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体遮断薬のほとんどは、主に尿中及び胆汁中に排泄されることから [33), 34)]、CYP を介した CCX168 との薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。CCX168 の CYP に対する阻害又は誘導作用は弱いことから、代謝又は活性化に CYP が関与する薬物（たとえば、ロサルタンは CYP2C9 により活性代謝物に代謝される [35)]）と明らかな相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.1.7.2.5 アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル及びミコフェノール酸

ANCA 関連血管炎患者が処方されるアザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル及びミコフェノール酸は CYP を介して代謝されないことから、CCX168 はこれらの薬物と薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.1.7.3 薬物トランスポーター

CCX168 及び CCX168-M1 について、9 種類の薬物トランスポーター（BCRP、MDR1/P-gp、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2）に対する阻害作用、並びに肝取込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3）及び排出トランスポーター（MDR1/P-gp 及び BCRP）に対する基質性を評価した。なお、CCX168 及び CCX168-M1 の尿中排泄は消失への寄与が小さいため、尿中排泄に関与する薬物トランスポーターに対する CCX168 及び CCX168-M1 の基質性は評価しなかった。

CCX168 及び CCX168-M1 は、いずれのトランスポーターに対しても明らかな阻害作用を示さなかった。CCX168 は OATP1B1、OATP1B3、MDR1/P-gp 及び BCRP の基質ではなかった。CCX168-M1 は OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP の基質ではないものの、MDR1/P-gp の基質であった（PC0712_168）。ヒト代謝物検索（CL004_168_MetID）、*in vitro* 代謝試験（PC0711-168）及びイトラコナゾール併用臨床薬物相互作用試験（CSR CL008_168）の結果に基づいて、CCX168-M1 は胆汁排泄ではなく主に代謝により消失するため、MDR1/P-gp は CCX168-M1 の消失に大きく寄与していないと考えられた。

したがって、CCX168 とこれらの薬物トランスポーターの基質又は阻害薬を併用投与した場合、臨床的に意義のある薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.2 曝露-反応関係

CCX168 は強力かつ選択的なヒト C5a 受容体拮抗薬であり [1)]、ヒト単球系細胞株である U937 細胞において C5a により惹起された U937 細胞の走化性を抑制した（A_2：0.25 nmol/L）。CCX168 は U937 細胞を用いた受容体結合試験において hC5aR と ^{125}I-C5a の結合を阻害し、その IC_{50} 値は 0.45 nmol/L であった。また、ヒト好中球において C5a により惹起された細胞内 Ca^{2+}濃度上昇を抑制し、その IC_{50} 値は 0.2 nmol/L であった（PC0346_168_a）。

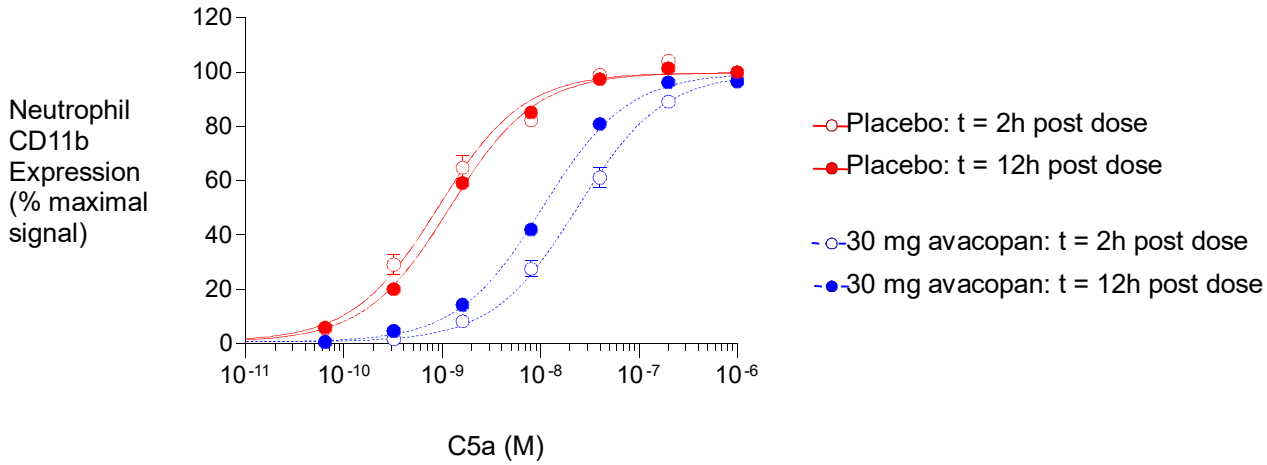
次に作用機序の妥当性及び *in vivo* での有効濃度を検討するため、好中球のプライミングの指標である C5a 誘発 CD11b アップレギュレーション及び C5a 誘発血中好中球減少に対する CCX168 の抑制作用を *ex vivo* 試験及び *in vivo* 試験により評価した結果、CCX168 は C5aR の拮抗作用により、これら C5a によって誘発される好中球の反応を強力に抑制した（PC0481_168_a、PC0350_168_a、PC0351_168_a）。

さらに、ヒト C5aR ノックイントランスジェニックマウス（hC5aR KI マウス）を用いて作製した ANCA 関連血管炎モデルにおいて CCX168 5 mg/kg を 1 日 2 回又は 37.5 mg/kg を 1 日 1 回投与したとき、その主な病態である糸球体の半月体形成及び壊死の出現率を有意に減少させ、腎機能障害の指標となる尿蛋白、尿白血球及び尿潜血のスコアを有意に減少させた（PC0480_168_b）。

海外第 I 相試験において、C5a によって誘発される CD11b アップレギュレーション及び好中球走化性に対する CCX168 の作用を検討した（CL001_168_Pharmacodynamic Report）。ヒトに

おける CCX168 の PK/PD プロファイルを検討するため、海外第 I 相試験で被験者から採取した血液検体を用いて 2 つの機能的試験を実施した。具体的には、単回投与期の 10、30 及び 100 mg 投与コホート及び反復投与期の 30 mg 1 日 2 回投与コホートの被験者から血液試料を採取し、血液検体中の好中球における C5aR を介した CD11b アップレギュレーション及び好中球走化性に対する抑制作用と血漿中 CCX168 濃度との関連性を検討した。

その結果、血液検体中の好中球において C5aR が CCX168 によって阻害されることが示唆された。C5aR の阻害の程度は、血漿中 CCX168 濃度と高い相関性を示した。CCX168 30 mg 1 日 2 回投与することにより、C5aR は持続的に阻害されることが示唆された（図 2.5.3.2-1）。したがって、その後の ANCA 関連血管炎患者を対象とした臨床試験の用法用量は、CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与とした。



The placebo group (in red solid line) showed no shift in the C5a concentration vs. neutrophil CD11b expression curve, whereas the avacopan 30 mg BID group (in blue dashed line) showed a >10-fold shift in the curve at both the 2-hour and 12-hour (trough level) time points.
Source: CSR CL001_168_PD Report

図 2.5.3.2-1　CCX168 30 mg 1 日 2 回又はプラセボを投与した健康被験者の血液検体を用いた C5a 誘発好中球 CD11b アップレギュレーションの濃度-反応曲線

2.5.4 有効性の概括評価

第 III 相試験には 331 例（うち日本人 21 例）、第 II 相試験（第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験）には計 109 例が登録され、CCX168 の有効性を評価した。本申請における有効性の根拠としてこれら 3 試験を用いた。3 試験の有効性に関するデータの統合解析は実施せず、各試験の有効性の結果の概要を個々に示した。第 III 相試験、第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験の概要は 2.7.6 に示した。

2.5.4.1 第 III 相試験

第 III 相試験では、ANCA 関連血管炎患者を対象に CCX168 を 52 週間投与したときの有効性及び安全性を評価した（図 2.5.4.1-1）。第 III 相試験は、北米、欧州、オーストラリア、ニュージーランド及び日本の 18 ヵ国で実施され、331 例が登録された。

第 III 相試験は、無作為化二重盲検ダブルダミー実薬対照試験であり、被験者を 1:1 の比率で以下の投与群に割り付けた。

1) プレドニゾン群：CCX168 プラセボ 1 日 2 回+シクロホスファミド/アザチオプリン又はリツキシマブ+高用量プレドニゾン（55 kg 以上の成人に対する開始用量は 60 mg 1 日 1 回）
2) CCX168 群：CCX168 30 mg 1 日 2 回+シクロホスファミド/アザチオプリン又はリツキシマブ+プレドニゾンプラセボ

適格となった被験者を以下の 3 つの因子に基づいて層別化した。

1) 静注リツキシマブ又はシクロホスファミド（静注又は経口）
2) PR3 又は MPO-ANCA
3) 新規診断又は再燃 ANCA 関連血管炎

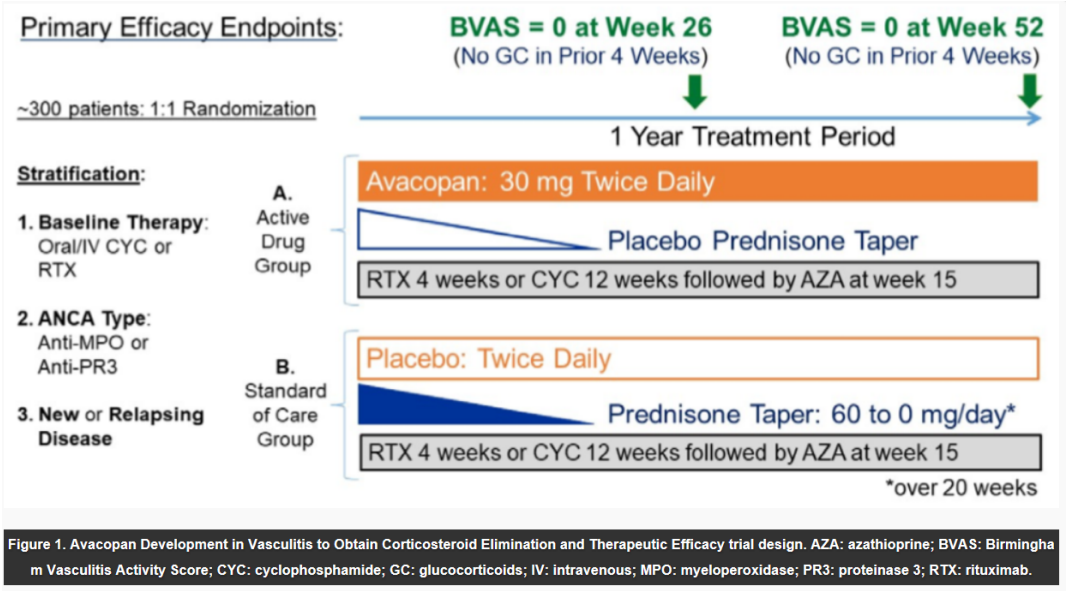


Figure 1. Avacopan Development in Vasculitis to Obtain Corticosteroid Elimination and Therapeutic Efficacy trial design. AZA: azathioprine; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; CYC: cyclophosphamide; GC: glucocorticoids; IV: intravenous; MPO: myeloperoxidase; PR3: proteinase 3; RTX: rituximab.

Source: Merckel et al, 2020 [36)]

図 2.5.4.1-1　　第 III 相試験のデザイン

両投与群とも、20 週かけてプレドニゾン又はプレドニゾンプラセボの投与量が 0 mg/日になるよう漸減した（表 2.7.3.2.1.1-1）。病勢のコントロールにグルココルチコイドが必要である場

合は、治療期の前及び治療期の最初の 4 週間におけるグルココルチコイド（治験薬のプレドニゾン以外）の使用を許容した。また、副腎機能不全の治療に対する低用量グルココルチコイド（10 mg/日以下のプレドニゾン又は同力価のグルココルチコイド）の使用又は ANCA 関連血管炎の悪化/再燃の治療に対するグルココルチコイドの使用を許容した。

プレドニゾン群の 1 例は治験薬が投与されなかったため、ITT population（治験薬を 1 回以上投与された被験者）は 330 例であった。第 III 相試験の詳細な結果は 2.7.3.2.1 に示した。有効性の主要な結果を以下に要約した。

2.5.4.1.1 主要評価項目

寛解の定義は、26 週時にバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）=0 を達成し、26 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していない場合とした。寛解維持の定義は、26 週時及び 52 週時に寛解を達成し（52 週時の寛解は 52 週時に BVAS=0 であり、52 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していないことと定義）、26 週時から 52 週時まで再燃がない場合とした。

本試験は、主要評価項目である 26 週時の寛解及び 52 週時の寛解維持を達成した（表 2.5.4.1.1-1）。26 週時の寛解の結果からプレドニゾンに対する CCX168 の統計学的な非劣性が示され、52 週時の寛解維持の結果からプレドニゾンに対する CCX168 の統計学的な優越性が示された。

- 26 週時に寛解を達成した被験者の割合は、CCX168 群で 72.3%（120/166 例）、プレドニゾン群で 70.1%（115/164 例）であり、CCX168 群とプレドニゾン群の差の片側信頼区間の下限は、事前に規定した非劣性マージンの−20%を上回り、プレドニゾン群に対する CCX168 群の統計学的な非劣性が示された（P<0.0001、表 2.7.3.2.1.5.1-1）。
- 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は、CCX168 群で 65.7%（109/166 例）、プレドニゾン群で 54.9%（90/164 例）であり、CCX168 群とプレドニゾン群の差の片側信頼区間の下限は、事前に規定した非劣性マージンの−20%を上回り、プレドニゾン群に対する CCX168 群の統計学的な非劣性が示された（P<0.0001、表 2.7.3.2.1.5.2-1）。
- 52 週時の優越性検定について、プレドニゾン群に対する CCX168 群の統計学的な優越性が示された（P=0.0066、表 2.7.3.2.1.5.2-1）。
- リツキシマブ層（静注リツキシマブの基礎治療を受けた被験者）で 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は、CCX168 群（治験実施計画書で規定された ANCA 関連血管炎に対するその他の免疫抑制剤の使用がない）で 71.0%、プレドニゾン群で 56.1%であり、プレドニゾン群に対する CCX168 群の統計学的な優越性が示された（P=0.0040、表 2.7.3.2.1.5.2-2）。
- リツキシマブ層で再燃を認めた被験者の割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった。これらの結果は、全体集団の結果と一貫しており、ANCA 関連血管炎の寛解維持に対する CCX168 単剤投与時の有効性が示された（2.5.4.1.2.3）。
- 有効性の主要評価項目の部分集団解析（ANCA 関連血管炎の新規診断又は再燃、PR3 又は MPO-ANCA 陽性、リツキシマブ又はシクロホスファミド、並びに GPA 又は MPA）でも、同様の傾向が示された（表 2.7.3.3.3-1 及び表 2.7.3.3.3-2）。
- Per Protocol 解析、事前に規定した複数の感度分析及び部分集団解析でも同様の結果を示し、有効性の主要評価項目の結果の頑健性が示された（2.7.3.3.3、CL010_168 Section 11.4.1.1.1、

Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.10、Table 14.2.1.2 及び Table 14.2.2.10）。

表 2.5.4.1.1-1　　有効性の主要評価項目の結果の概要 – ITT Population

	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups [a]
Primary Endpoints			
Remission [b] at Week 26, n (%)	115 (70.1)	120 (72.3)	<0.0001 (non-inferiority) 0.2387 (superiority)
Estimate of common difference in percentages	--	3.4	
Two-sided 95% confidence interval for common difference	--	-6.0, 12.8	
Sustained remission [c] at Week 52, n (%)	90 (54.9)	109 (65.7)	<0.0001 (non-inferiority) 0.0066 (superiority)
Estimate of common difference in percentages	--	12.5	
Two-sided 95% confidence interval for common difference	--	2.6, 22.3	

a. One-sided P-values
b. Remission was defined as having a BVAS of zero at week 26 and not having received any glucocorticoids for ANCA-associated vasculitis within the 4 weeks prior to the week 26 visit.
c. Sustained remission was defined as remission at week 26 and remission at week 52 (BVAS of 0 and not taking glucocorticoids for treatment of ANCA-associated vasculitis within 4 weeks prior to Week 52) and without relapse between week 26 and 52.
n=number of subjects with evaluable data; N=number of subjects in the treatment groups (Intent-to-Treat Population)
(Source: CSR CL010_168 Tables 13 and 15)

2.5.4.1.2 副次評価項目

第 III 相試験では、大多数の副次評価項目が達成された。

2.5.4.1.2.1 Glucocorticoid Toxicity Index

Glucocorticoid Toxicity Index（GTI）は、BMI、耐糖能、血圧、脂質、ステロイド性ミオパチー、皮膚毒性、精神神経毒性及び感染等のカテゴリーで構成される。13 週時及び 26 週時の結果を、2 種類のスコア（Cumulative Worsening Score（CWS）及び Aggregate Improvement Score（AIS））で評価した（表 2.5.4.1.2.1-1）。2 種類の GTI スコアはいずれもプレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意に低かった。

- GTI-CWS の最小二乗平均（LSM）は、13 週時にはプレドニゾン群で 36.6、CCX168 群で 25.7 であり（P=0.014）、26 週時にはプレドニゾン群で 56.6、CCX168 群で 39.7 であった（P=0.0002）。
- GTI-AIS の LSM は、13 週時にはプレドニゾン群で 23.2、CCX168 群で 9.9 であり（P=0.003）、26 週時にはプレドニゾン群で 23.4、CCX168 群で 11.2 であった（P=0.008）。
- GTI の結果と一致して、European League Against Rheumatism（EULAR）が推奨する検索事象名に基づき、作用機序からグルココルチコイドと関連する可能性があると特定された有害事象の発現割合、及び治験担当医師によりグルココルチコイドと関連があるかもしれないと判断された有害事象の発現割合は CCX168 群で低かった（2.7.3.2.1.6.1.2）。

表 2.5.4.1.2.1-1　Glucocorticoid Toxicity Index の結果の概略 – ITT Population

	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups [a]
Glucocorticoid Toxicity Index Cumulative Worsening Score (GTI-CWS)			
Week 13 (LSM ± SEM)	36.6 ± 3.41 (n=161)	25.7 ± 3.40 (n=160)	0.014
Week 26 (LSM ± SEM)	56.6 ± 3.45 (n=153)	39.7 ± 3.43 (n=154)	0.0002
Glucocorticoid Toxicity Index Aggregate Improvement Score (GTI-AIS)			
Week 13 (LSM ± SEM)	23.2 ± 3.46 (n=161)	9.9 ± 3.45 (n=160)	0.003
Week 26 (LSM ± SEM)	23.4 ± 3.50 (n=153)	11.2 ± 3.48 (n=154)	0.008

a. Two-sided P-values
LSM=least squares mean; n=number of subjects with evaluable data; N=number of subjects in the treatment groups (Intent-to-Treat Population); SEM=standard error of the mean
(Source: 図 2.7.3.2.1.6.1.1-1、図 2.7.3.2.1.6.1.1-3、CSR CL010_168 Tables 14.2.4.1 及び 14.2.4.3)

2.5.4.1.2.2 健康関連 QOL 評価

Short Form 36（SF-36）version 2 の身体的コンポーネントに関して、26 週時及び 52 週時の身体的サマリースコア及び他のいくつかの身体ドメインが、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意であり、臨床的に意義のある改善を示した（表 2.5.4.1.2.2-1、図 2.7.3.2.1.6.3.1-2 及び CSR CL010_168 Table 14.2.5）。

精神的コンポーネントに関して、26 週時の活力及び日常役割機能（精神）ドメインは、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意に改善した（図 2.7.3.2.1.6.3.1-3 及び CSR CL010_168 Table 14.2.5）。26 週時及び 52 週時の精神的サマリースコア及び他の精神ドメインは、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で数値的に改善した。

Euro Quality of Life-5 domains-5 levels（EQ-5D-5L）VAS スコアは、52 週時にはプレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意に改善した。また、EQ-5D-5L Index スコアも同様に、52 週時にはプレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意に改善した（表 2.5.4.1.2.2-2、図 2.7.3.2.1.6.3.2-1、図 2.7.3.2.1.6.3.2-2 及び CSR CL010_168 Table 14.2.6）。

表 2.5.4.1.2.2-1　健康関連 QOL（SF-36）の結果の概略 – ITT Population

	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups [a]
Physical Component Score			
Baseline (mean ± SEM)	40.1 ± 0.83 (n=160)	39.2 ± 0.80 (n=165)	
Change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	1.34 ± 0.74 (n=147)	4.45 ± 0.73 (n=153)	0.002
Change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	2.63 ± 0.75 (n=144)	4.98 ± 0.74 (n=147)	0.018
Mental Component Score			
Baseline (mean ± SEM)	42.1 ± 1.05 (n=160)	44.2 ± 0.98 (n=166)	
Change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	3.27 ± 0.84 (n=147)	4.85 ± 0.83 (n=154)	0.16
Change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	4.69 ± 0.85 (n=144)	6.39 ± 0.84 (n=148)	0.13

a. Two-sided P-values
LSM=least squares mean; n=number of subjects with evaluable data; N=number of subjects in the treatment groups (Intent-to-Treat Population); SEM=standard error of the mean
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.5)

表 2.5.4.1.2.2-2　健康関連 QOL（EQ-5D-5L）の結果の概略 – ITT Population

	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups [a]
Visual Analogue Scale			
Baseline (mean ± SEM)	63.4 ± 1.78 (n=162)	65.8 ± 1.51 (n=166)	
Change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	5.5 ± 1.39 (n=150)	9.1 ± 1.38 (n=153)	0.053
Change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	7.1 ± 1.41 (n=146)	13.0 ± 1.39 (n=149)	0.002
Index			
Baseline (mean ± SEM)	0.774 ± 0.018 (n=160)	0.752 ± 0.018 (n=166)	
Change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	-0.0010 ± 0.0146 (n=146)	0.0229 ± 0.0144 (n=152)	0.217
Change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	-0.0038 ± 0.0147 (n=145)	0.0474 ± 0.0145 (n=149)	0.009

a. Two-sided P-values
LSM=least squares mean; n=number of subjects with evaluable data; N=number of subjects in the treatment groups (Intent-to-Treat Population); SEM=standard error of the mean
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.6)

2.5.4.1.2.3 再燃

ANCA 関連血管炎の再燃は、BVAS=0 を達成した後に以下のいずれかに該当する場合と定義した。

- BVAS の主要項目 1 個以上
- BVAS の主要項目以外の項目 3 個以上
- 連続 2 回の来院時に BVAS の主要項目以外の項目 1～2 個

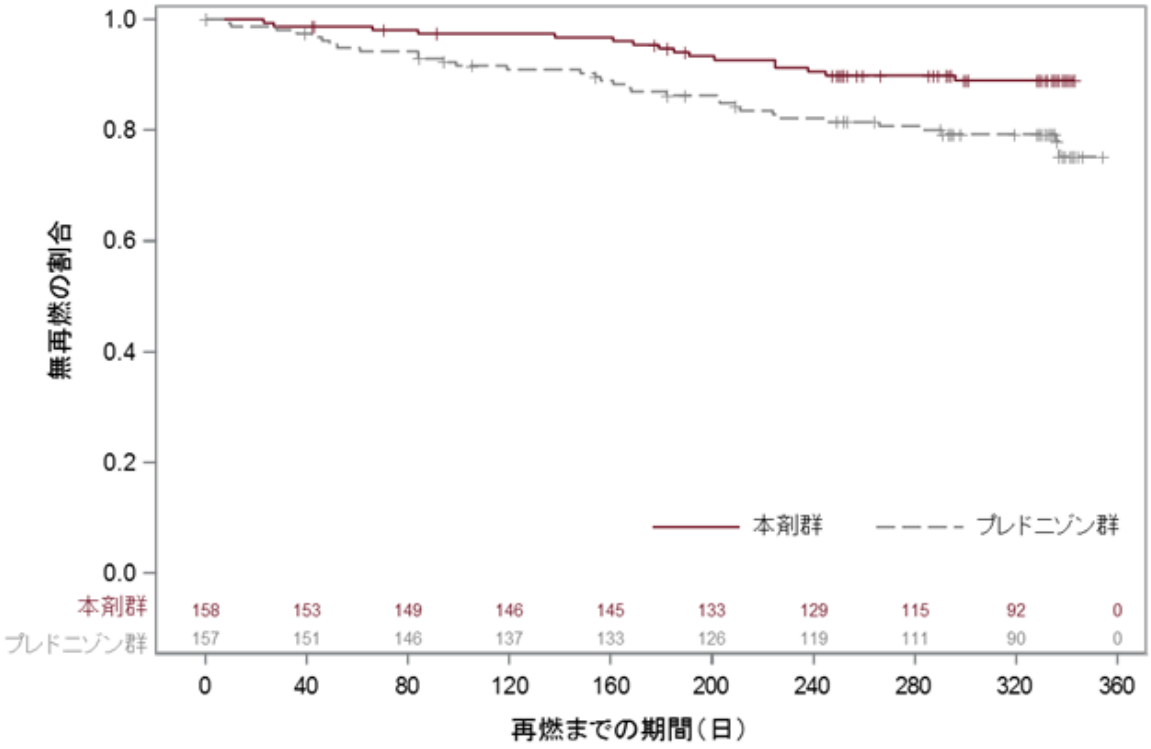
26 週時に寛解を達成した後に再燃した被験者の割合は、プレドニゾン群で 12.2%、CCX168 群で 7.5%であった（P=0.081、表 2.5.4.1.2.3-1 及び CSR CL010_168 Table 14.2.8.1）。BVAS=0 を達成した後、試験中の任意の時点で再燃した被験者の割合は、プレドニゾン群で 21.0%、CCX168 群で 10.1%であり、CCX168 群で統計学的に有意に低かった。再燃するまでの期間に

おける両投与群の差の P 値（ログランク検定）は 0.009 であった。再燃までの期間の両投与群のハザード比は 0.46（95%CI 0.25, 0.84）であった。したがって、プレドニゾン群と比較して CCX168 群では再燃リスクが 54%減少すると推定された（図 2.5.4.1.2.3-1 及び CSR CL010_168 Table 14.2.8.2）。

表 2.5.4.1.2.3-1　再燃の結果の概略 – ITT Population

	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups [a]
Relapses			
Relapses [b] during the treatment period after remission has been achieved at Week 26	14 of 115 (12.2)	9 of 120 (7.5)	0.081
Relapses during the treatment period after BVAS=0 has been achieved at any time prior to the relapse	33 of 157 (21.0)	16 of 158 (10.1)	0.009 (for time to relapse analysis)

a. Two-sided P-values
b. A relapse was defined as worsening of disease, after having previously achieved remission (BVAS = 0), that involves: at least one major item on the BVAS, or at least 3 non-major items on the BVAS, or one or more non-major items for at least 2 consecutive study visits.
(Source: CSR CL010_168 Tables 14.2.8.1 and 14.2.8.2)



(Source: CSR CL010_168 Figure 9)

図 2.5.4.1.2.3-1　再燃までの期間の Kaplan-Meier プロット

2.5.4.1.2.4 腎機能

eGFR で測定した腎機能は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意であり，臨床的に意義のある改善を示した。

- 52 週時の eGFR の変化量（LSM）は、プレドニゾン群で 4.1 mL/min/1.73m^2（ベースライン 45.6 mL/min/1.73m^2）、CCX168 群で 7.3 mL/min/1.73m^2（ベースライン 44.6 mL/min/1.73m^2）であった（P=0.029、表 2.5.4.1.2.4-1、図 2.7.3.2.1.6.5-1 及び CSR CL010_168 Table 14.2.7.1.1）。
- CCX168 の治療効果は、ベースラインでステージ 4 の腎機能低下（eGFR <30 mL/min/1.73m^2）

を有する被験者で顕著であった。これらの被験者における 52 週時の eGFR の変化量（LSM）は、プレドニゾン群で 8.2 mL/min/1.73m^2（ベースライン 21.6 mL/min/1.73m^2）、CCX168 群で 13.7 mL/min/1.73m^2（ベースライン 21.1 mL/min/1.73m^2）であった（P=0.0050、図 2.7.3.2.1.6.5-2 及び CSR CL010_168 Table 14.2.7.1.2）。

4 週時の尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）のベースラインからの変化率（LSM）は、CCX168 群で−40%であったのに対し、プレドニゾン群では変化がなかったことから、アルブミン尿は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより早期に改善することが示された（P<0.0001、表 2.5.4.1.2.4-1、図 2.7.3.2.1.6.6-1 及び CSR CL010_168 Table 14.2.9.1.1）。52 週時の UACR の変化量（LSM）は、両投与群で同程度であった。

腎臓の炎症マーカーである単球走化性蛋白-1（MCP-1）の尿中排泄は、13 週時にはプレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意に減少したが、52 週時には両投与群で同程度であった（表 2.5.4.1.2.4-1 及び CSR CL010_168 Table 14.2.10）。

表 2.5.4.1.2.4-1　腎機能の結果の概略 – ITT Population

	Prednisone Group (N=164)	Avacopan Group (N=166)	P-value for Difference Between Groups [a]
eGFR (mL/min/1.73 m^2) in subjects with renal disease at baseline based on BVAS			
Baseline (mean ± SEM)	45.6 ± 2.36 (n=134)	44.6 ± 2.42 (n=131)	
Change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	2.9 ± 1.03 (n=127)	5.8 ± 1.04 (n=121)	0.046
Change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	4.1 ± 1.03 (n=125)	7.3 ± 1.05 (n=119)	0.029
UACR in subjects with renal disease (based on BVAS) and UACR of at least 10 mg/g creatinine at baseline [b]			
Baseline (geometric mean, range), mg/g	312.2 (11-5367) (n=128)	432.9 (20-6461) (n=125)	
Percent change from baseline to Week 4 (LSM ± SEM)	0 ± 9.3 (n=124)	-40 ± 9.5 (n=121)	<0.0001
Percent change from baseline to Week 13 (LSM ± SEM)	-49 ± 9.4 (n=121)	-55 ± 9.6 (n=116)	0.30
Percent change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	-70 ± 9.5 (n=118)	-63 ± 9.7 (n=113)	0.09
Percent change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	-77 ± 9.6 (n=114)	-74 ± 9.8 (n=109)	0.40
Urinary MCP-1:Creatinine Ratio in subjects with renal disease (based on BVAS) at baseline [b]			
Baseline (geometric mean, range), pg/mg	947.8 (160-6525) (n=130)	983.8 (138-6145) (n=127)	
Percent change from baseline to Week 4 (LSM ± SEM)	-22 ± 5.6 (n=124)	-25 ± 5.7 (n=120)	0.63
Percent change from baseline to Week 13 (LSM ± SEM)	-52 ± 5.7 (n=120)	-59 ± 5.8 (n=113)	0.03
Percent change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	-64 ± 5.7 (n=117)	-67 ± 5.9 (n=106)	0.25
Percent change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	-71 ± 5.9 (n=108)	-73 ± 6.0 (n=106)	0.22

a. Two-sided P-values
b. UACR and urinary monocyte chemoattractant protein-1:creatinine ratio percentage change from baseline are based on ratios of geometric means of visit over baseline.
UACR=urine albumin to creatinine ratio; LSM=least squares mean; n=number of subjects with evaluable data; N=number of subjects in the treatment groups (Intent-to-Treat Population); SEM=standard error of the mean; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score
(Source: CSR CL010_168 Tables 14.2.7.1.1, 14.2.9.1.1 and 14.2.10)

2.5.4.1.2.5 バーミンガム血管炎活動性スコア

4 週時に BVAS=0 を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群で 68.9%（113/164 例）、CCX168 群で 62.7%（104/166 例）であった（P=0.87、CSR CL010_168 Table 14.2.3.1）。

2.5.4.1.2.6 Vasculitis Damage Index

Vasculitis Damage Index のベースラインから 52 週時までの変化量（LSM）は、プレドニゾン群で 1.15、CCX168 群で 1.17 であり、両投与群で同程度であった（P=0.87、CSR CL010_168 Table 14.2.11.1a）。

表 2.5.4.1.2.6-1　Vasculitis Damage Index の結果の要約 – ITT Population

	Prednisone Group (N=164)	**Avacopan Group (N=166)**	**P-value for Difference Between Groups [a]**
Baseline (mean ± SEM)	0.72 ± 0.109 (n=163)	0.66 ± 0.120 (n=165)	
Change from baseline to Week 26 (LSM ± SEM)	0.97 ± 0.092 (n=155)	1.06 ± 0.090 (n=161)	0.46
Change from baseline to Week 52 (LSM ± SEM)	1.15 ± 0.093 (n=151)	1.17 ± 0.091 (n=150)	0.87

a. Two-sided P-values
LSM=least squares mean; n=number of subjects with evaluable data; N=number of subjects in the treatment groups (Intent-to-Treat Population); SEM=standard error of the mean
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.11.1a)

2.5.4.1.3 第 III 相試験の有効性の概要

2.5.4.1.3.1 全体集団の有効性の概要

52 週間の治療期終了後、被験者は 8 週間の追跡調査期へ移行した。8 週間の追跡調査期では、CCX168 の投与終了によるリバウンド現象は認められなかった。追跡調査期に再燃を認めた被験者は、プレドニゾン群で 7 例、CCX168 群で 6 例であり、両投与群で同程度であった（CSR CL010_168 Table 14.2.8.3）。eGFR、UACR、尿中 MCP-1：クレアチニン比の平均値は、追跡調査期の終了時まで一定であった（表 2.7.3.5-1）。

治療期の総累積プレドニゾン換算投与量（治験薬のプレドニゾン及びその他のグルココルチコイドを含む）の平均値は、CCX168 群（1348.9 mg）と比較してプレドニゾン群（3654.5 mg）で約 2.7 倍高かった（CSR CL010_168 Tables 14.1.10）。

52 週時の寛解維持、健康関連 QOL や腎機能の改善、再燃の発現割合の低下、及びグルココルチコイドの投与量の減少に伴う毒性の低下の結果から、CCX168 群はプレドニゾン群と比較して有効性が高いことが示された。

2.5.4.1.3.2 日本人集団の有効性の概要

第 III 相試験では日本人被験者 21 例が登録された。日本人集団と全体集団の人口統計学的特性及びベースライン特性において、年齢、性別、BMI、ANCA のタイプ、ANCA 関連血管炎の病型及び eGFR に違いが認められた。これらの違いは、本邦の ANCA 関連血管炎患者の特徴とおおむね一致していた。全体集団の 26 週時の寛解及び 52 週時の寛解維持に対する主な部分集団解析の結果（2.7.3.3.3.1）、CCX168 はすべての部分集団で一貫して有効であったことから、日本人集団と全体集団で認められた違いは、CCX168 の有効性評価に影響を与えないと考えられた。

26 週時の寛解及び 52 週時の寛解維持に関する日本人集団の部分集団解析の結果は、26 週時の寛解ではプレドニゾン群 70.0%（10 例中 7 例）及び CCX168 群 81.8%（11 例中 9 例）、52 週時の寛解維持ではプレドニゾン群 40.0%（10 例中 4 例）及び CCX168 群 72.7%（11 例中 8 例）であり、全体集団と同様の傾向であることが示された（表 2.7.3.3.3.2.2.1-1 及び表 2.7.3.3.3.2.2.2-1）。

副次評価項目に関する日本人集団の部分集団解析において、日本人被験者数は 21 例（プレドニゾン群 10 例、CCX168 群 11 例）であり、全体の被験者数 330 例（プレドニゾン群 164 例、CCX168 群 166 例）に対して限定されていたことから、結果にばらつきを認めたものの、全体集団の結果と比較して明らかな違いは認められなかった。

2.5.4.2 第 II 相比較試験

第 II 相比較試験は、経口グルココルチコイド（プレドニゾン）を低用量又は併用しない条件下で、活動性の ANCA 関連血管炎患者を対象に CCX168 の有効性及び安全性を評価した。本試験は、無作為化二重盲検ダブルダミープラセボ対照第 II 相試験であり、欧州の 11 ヵ国で実施され、67 例が登録された。

第 II 相比較試験は、3 つの投与群で構成された。

1) Placebo+Full Dose Prednisone 群：CCX168 プラセボ+シクロホスファミド又はリツキシマブ+高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg/日 1 日 1 回）
2) CCX168+Low-Dose Prednisone 群：CCX168 30 mg 1 日 2 回+シクロホスファミド又はリツキシマブ+低用量プレドニゾン（開始用量 20 mg/日 1 日 1 回）
3) CCX168+No Prednisone 群：CCX168 30 mg 1 日 2 回+シクロホスファミド又はリツキシマブ+プレドニゾンプラセボ

投与群に関わらず、すべての被験者に標準治療としてシクロホスファミド（15 mg/kg（最大 1.2 g）を 2～4 週間ごとに静注）又はリツキシマブ（375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間静注）を投与した。

本試験の詳細な結果を 2.7.3.2.2 に示した。

第 II 相比較試験の治療期は 12 週間であり、寛解（BVAS=0 を達成し、グルココルチコイドを使用していない場合と定義）を指標とする CCX168 の効果を評価するには不十分であった。対照群の被験者は治療期にプレドニゾンが投与されたため、寛解を評価することはできなかった。本試験の主要評価項目は原疾患に対する奏効（ベースラインから 12 週時までの BVAS の低下が 50%以上であり、かついずれの項目にも悪化が認められない場合と定義）とした。

12 週時の BVAS の奏効率は、Placebo+Full Dose Prednisone 群に対して両 CCX168 群とも統計学的に非劣性（非劣性マージン−20%）を示しており、本試験の主要評価項目を達成した（表 2.5.4.2-1）。

表 2.5.4.2-1　　12 週時の BVAS の奏効率 – ITT Population

Treatment group	Clinical response at 12 weeks Percent of subjects	Non-inferiority p value vs Prednisone only group
All avacopan [a]	83.7%	0.0020
Avacopan + low-dose prednisone (20 mg QD)	86.4%	0.0019
Avacopan + no prednisone	81.0%	0.0102
Full-dose prednisone (60 mg QD)	70%	N/A

a. The 2 avacopan groups pooled; a pre-specified analysis.
N/A = not applicale.
（Source: 表 2.7.3.2.2.4-1）

Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して、両 CCX168 群ではより早期に疾患活動性が改善した。

- 4 週時におけるベースラインからの BVAS の平均変化率は、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して、All CCX168 群で統計学的に有意に改善した（P=0.04）。両 CCX168 群の 4 週時の BVAS の改善率は、Placebo+Full Dose Prednisone 群の 12 週時の改善率と同程度であった（CSR CL002_168 Table 14.2.4.1.12）。
- 4 週時に BVAS=0 を達成し、12 週時まで維持した被験者は、Placebo+Full Dose Prednisone 群で 5.0%、All CCX168 群で 20.9%であった（P=0.02、CSR CL002_168 Table 14.2.3.1.3b）。
- UACR は、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して All CCX168 群でより早期に改善した。ベースラインからの UACR の幾何平均変化率は、4 週時には Placebo+Full Dose Prednisone 群で 15%であり、All CCX168 群で−43%であった（P=0.0002）。この結果は、第 III 相試験の結果と一致していた（CSR CL010_168 Section 11.4.1.2.6）。
- 健康関連 QOL 評価（SF-36 の身体機能及び心の健康ドメインを含む）は、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して CCX168 群は早期（4 週時）に統計学的に有意な改善を示した（CSR CL002_168 Section 11.1.2.10）。これらの結果は、第 III 相試験の結果と一致していた（CSR CL010_168. Section 11.4.1.2.3）。

血尿及び eGFR は 3 投与群すべてで同程度に改善したことから、CCX168 服用時は、腎機能の安定化に高用量グルココルチコイドは不要であることが示された。腎臓の炎症マーカーである尿中 MCP-1：クレアチニン比の幾何平均の変化率は、12 週時には Placebo+Full Dose Prednisone 群で 43%、All CCX168 群で 61%であった（P=0.02、CSR CL002_168 Table 14.2.10.1.1）。

12 週間の治療期終了後、被験者は 12 週間の追跡調査期に移行した。追跡調査期では、CCX168 の投与終了後のリバウンド現象は報告されなかった。BVAS のベースラインからの平均変化率は、24 週時には Placebo+Full Dose Prednisone 群で−83%、All CCX168 群で−86%であった（CSR CL002_168 Table 14.2.4.1.12）。

以上の第 II 相比較試験の結果から、プレドニゾンを低用量又は併用しない条件下において、BVAS 及び UACR に基づく ANCA 関連血管炎の疾患活動性の改善、並びに健康関連 QOL の改善に対して CCX168 は有効であることが示された。

2.5.4.3 第 II 相用量評価試験

第 II 相用量評価試験は、活動性の ANCA 関連血管炎患者を対象にグルココルチコイド+シク

ロホスファミド又はリツキシマブによる標準治療に CCX168 を併用したときの安全性を評価することを目的として実施した。本試験は、無作為化二重盲検ダブルダミープラセボ対照試験であり、米国及びカナダで実施され、42 例が登録された。

本試験は 3 つの投与群で構成された。

1) プレドニゾン群：CCX168 プラセボ 1 日 2 回+シクロホスファミド又はリツキシマブ+高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg 1 日 1 回）
2) CCX168 10 mg 群：CCX168 10 mg 1 日 2 回+シクロホスファミド又はリツキシマブ+高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg 1 日 1 回）
3) CCX168 30 mg 群：CCX168 30 mg 1 日 2 回+シクロホスファミド又はリツキシマブ+高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg 1 日 1 回）

投与群に関わらず、すべての被験者に標準治療としてシクロホスファミド（15 mg/kg（最大 1.2 g）を 2～4 週間ごとに静注）又はリツキシマブ（375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間静注）を投与した。

本試験は有効性を評価するための統計学的検出力を有していなかったため、有効性の結果は記述的な要約統計量として示した。第 II 相比較試験と同様に、有効性は原疾患に対する奏効（ベースラインから 12 週時までの BVAS の低下が 50%以上であり、かついずれの項目にも悪化が認められない場合と定義）に基づいて評価された。原疾患に対する奏効を達成した被験者は、CCX168 30 mg 群で 15 例中 12 例、CCX168 10 mg 群で 12 例中 11 例、プレドニゾン群で 13 例中 11 例であり、すべての投与群で高い効果が認められた（CSR CL003_168 Table 14.2.1.1）。

4 週時の BVAS の結果から、CCX168 10 mg 群と比較して CCX168 30 mg 群ではより早期に効果が認められると考えられた。

- 4 週時に BVAS=0 を達成した被験者は、CCX168 10 mg 群で 12 例中 1 例（8%）、CCX168 30 mg 群で 15 例中 5 例（33%）、プレドニゾン群で 13 例中 2 例（15%）であった（CSR CL003_168 Listing 16.2.6.11）。
- 4 週時の BVAS の平均変化率は、CCX168 10 mg 群で−64%、CCX168 30 mg 群で−84%、プレドニゾン群で−70%であり、CCX168 30 mg 群で高かった（CSR CL003_168 Table 14.2.5.1）。

CCX168 の投与方法として 30 mg 1 日 2 回が適切であることが本試験のほかの結果からも支持された。

- 12 週間の治療期における eGFR の平均変化量は、CCX168 10 mg 群で 1.3 mL/min/1.73m^2、CCX168 30 mg 群で 6.2 mL/min/1.73m^2、プレドニゾン群で 2.0 mL/min/1.73m^2 であった（CSR CL003_168 Table 14.2.6.2）。
- 腎臓への奏効（ベースラインの BVAS で腎病変を有する被験者における、12 週時に eGFR、血尿及びアルブミン尿の改善が認められた場合と定義）を達成した被験者は、CCX168 10 mg 群で 5 例中 2 例（40%）、CCX168 30 mg 群で 8 例中 5 例（63%）、プレドニゾン群で 6 例中 1 例（17%）であった（CSR CL003_168 Table 14.2.2.1b）。

以上の第 II 相用量評価試験の結果は、第 II 相比較試験の結果と一貫しており、CCX168 の効果は投与早期から認められた。第 II 相試験の結果から、ANCA 関連血管炎の治療における

CCX168 の投与方法として 30 mg 1 日 2 回が支持された。第 II 相試験の有効性の結果は、第 III 相試験の結果と一貫していた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 曝露の程度

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、CCX168 の臨床試験には合計 1202 例が登録され、そのうち 482 例に CCX168 を 1 回以上投与した（2.7.4.1.2.1）。第 II 相試験（第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験）及び第 III 相試験では、239 例に CCX168 を投与し、このうち 226 例には申請用量である CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与し、残りの 13 例には CCX168 10 mg を 1 日 2 回投与した。また、166 例には 52 週間投与した（表 2.7.4.1.2.1-1）。第 I 相試験では、1 mg 単回～100 mg 1 日 2 回までの範囲で投与した。第 II 相試験及び第 III 相試験での CCX168 の総曝露は、212.3 人年であった（2.7.4.1.2.3）。

2.5.5.2 ANCA 関連血管炎を対象とした臨床試験

第 III 相試験（331 例、うち日本人被験者 21 例）、第 II 相比較試験（67 例）及び第 II 相用量評価試験（42 例）は、ANCA 関連血管炎患者を対象とした臨床試験である。第 III 相試験及び第 II 相試験の被験者には、CCX168 をそれぞれ 52 週間及び 12 週間投与した。これら 3 試験の試験デザインを表 2.5.5.2-1 に示した。

第 III 相試験及び第 II 相試験はそれぞれ投与期間や曝露が異なっていることから、第 III 相試験及び第 II 相試験の有害事象のデータは統合しなかった（2.5.1.2）。すべての死亡、重篤な有害事象、試験治療中止に至った有害事象、注目すべき有害事象（感染、肝機能検査値異常、白血球数減少（好中球減少症及びリンパ球減少症）及び過敏症）は、曝露で補正した発現率を評価するため、第 III 相試験及び第 II 相試験を統合した。第 I 相試験の安全性データは 2.5.5.3 に示した。

表 2.5.5.2-1　　CCX168 の第 II 相試験及び第 III 相試験

Study ID/ Phase	Country	Study Title/Design	Test Product Dosing Regimen, Duration, and Route of Administration	Target Population
CL010_168/ Phase 3	Australia, Austria, Belgium, Canada, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Italy, Japan, The Netherlands, New Zealand, Republic of Ireland, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom, United States of America	A Randomized, double-blind, active-controlled, Phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of CCX168 (avacopan) in Patients with ANCA-associated vasculitis Treated concomitantly with rituximab or cyclophosphamide/ azathioprine	331 subjects were randomized 1:1 to one of two treatment groups: (1) oral avacopan 30 mg BID for 52 weeks and prednisone-matching placebo in a tapering regimen over 20 weeks; (2) oral avacopan-matching placebo BID for 52 weeks and active prednisone in a tapering regimen over 20 weeks. All subjects received cyclophosphamide or rituximab. 52-week dosing period; Oral 8-week follow-up period	331 subjects with ANCA-associated vasculitis
CL002_168/ Phase 2	Austria, Belgium, Czech Republic, France, Germany, Hungary, Ireland, The Netherlands, Poland, Sweden, United Kingdom	A Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of CCX168 in Subjects with ANCA-Associated Vasculitis on Background Cyclophosphamide or Rituximab Treatment	STEP 1: 12 subjects randomized to avacopan 30 mg BID or placebo (2:1). Active arm with prednisone 20 mg daily. STEP 2: 14 subjects randomized to avacopan 30 mg BID or placebo (2:1). Active arm with no prednisone. STEP 3: 41 subjects randomized to avacopan 30 mg BID plus 20 mg prednisone, avacopan 30 mg BID plus no prednisone, or placebo (1:1:1). All subjects received cyclophosphamide or rituximab. 12-week dosing period; Oral 12-week follow-up period	67 subjects with ANCA-associated vasculitis
CL003_168/ Phase 2	Canada, United States	A Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose assessment phase 2 study to evaluate the safety and efficacy of CCX168 in Subjects with ANCA-Associated Vasculitis	Three dose groups: Placebo Avacopan 10 mg BID Avacopan 30 mg BID All subjects received 60 mg prednisone starting dose + cyclophosphamide or rituximab. 12-week dosing period; Oral 12-week follow-up period	42 subjects with ANCA-associated vasculitis

2.5.5.2.1 有害事象

ANCA 関連血管炎患者に対して、CCX168 の忍容性はおおむね良好であった。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の多くは、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で多く認められた。第 III 相試験での TEAE の発現件数は CCX168 群（1779 件）と比較してプレドニゾン群（2139 件）で 20%多かった。

第 III 相試験で、いずれかの投与群で被験者の 5%以上に認められた TEAE を表 2.5.5.2.1-1 に示した。

悪心、頭痛、嘔吐及び発疹は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で 2%以上高頻度に認められた。いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現した他のすべての TEAE は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で発現割合が高かったか、両投与群で発現割合が同程度であった。CCX168 群と比較してプレドニゾン群で 2%以上発現割合が高かった TEAE は、末梢性浮腫、関節痛、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎（血管炎の悪化）、鼻咽頭炎、筋痙縮、背部痛、筋肉痛、発熱、鼻出血、貧血、不眠症、高コレステロール血症、尿路感染、脱毛症、リンパ球減少症、口腔咽頭痛、気管支炎、消化不良、クッシング様症状、振戦及び体重増加であった。一部の事象はグルココルチコイドの投与に関連している可能性が高いと考えられる（2.7.4.2.8.1）。

第 III 相試験では、グルココルチコイドに関連する可能性のある有害事象は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群でより多く認められた（2.7.3.2.1.6.1.2、CSR CL010_168 Section 12.3.1.3.4）。第 II 相比較試験（CCX168 群は低用量プレドニゾンを併用又はプレドニゾン非併用、CSR CL002_168 Table 14.3.1.14b）でも同様であった。

第 III 相試験では、感染症（感染、重篤な日和見感染、生命を脅かす感染、死亡に至った感染）が認められた被験者の割合が、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった（2.7.4.2.7.1.2）。

肝機能検査値異常の TEAE の発現割合は CCX168 群で 13.3%、プレドニゾン群で 11.6%であり、重篤な有害事象は CCX168 群で 5.4%、プレドニゾン群で 3.7%であり、いずれも CCX168 群で高かった（2.7.4.2.7.2）。しかし、治験薬との因果関係評価は、コトリモキサゾール、アザチオプリンなどの肝毒性を有する可能性がある薬剤及びアルコール、並びにウイルス性疾患が交絡していた。

白血球数減少（好中球減少症又はリンパ球減少症）の TEAE の発現割合は、プレドニゾン群（23.8%）と比較して CCX168 群（18.7%）で低かった（2.7.4.2.7.3.2）。

過敏症の発現割合は、CCX168 群（41.0%）とプレドニゾン群（42.7%）で同程度であった（2.7.4.2.7.4.2）。CCX168 を投与した 2 例に血管浮腫が認められたが、いずれも回復した。

表 2.5.5.2.1-1　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた PT 別の TEAE – 第 III 相試験

Preferred Term	Prednisone (N=164)		Avacopan (N=166)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any Treatment-Emergent Adverse Event	161 (98.2)	2139	164 (98.8)	1779
悪心	34 (20.7)	46	39 (23.5)	54
末梢性浮腫	40 (24.4)	56	35 (21.1)	39
頭痛	23 (14.0)	30	34 (20.5)	43
関節痛	36 (22.0)	48	31 (18.7)	42
高血圧	29 (17.7)	31	30 (18.1)	36
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	34 (20.7)	46	26 (15.7)	30
咳嗽	26 (15.9)	29	26 (15.7)	31
下痢	24 (14.6)	31	25 (15.1)	33
鼻咽頭炎	30 (18.3)	46	25 (15.1)	38
嘔吐	21 (12.8)	27	25 (15.1)	29
上気道感染	24 (14.6)	33	24 (14.5)	28
発疹	13 (7.9)	17	19 (11.4)	26
筋痙縮	37 (22.6)	47	18 (10.8)	23
疲労	15 (9.1)	15	17 (10.2)	19
背部痛	22 (13.4)	22	16 (9.6)	16
筋肉痛	22 (13.4)	25	16 (9.6)	17
発熱	19 (11.6)	25	15 (9.0)	18
鼻出血	21 (12.8)	30	14 (8.4)	21
貧血	18 (11.0)	19	13 (7.8)	13
不眠症	25 (15.2)	27	13 (7.8)	13
四肢痛	13 (7.9)	13	13 (7.8)	13
高コレステロール血症	20 (12.2)	21	12 (7.2)	13
白血球減少症	14 (8.5)	20	12 (7.2)	15
尿路感染	23 (14.0)	33	12 (7.2)	19
上腹部痛	10 (6.1)	13	11 (6.6)	12
便秘	11 (6.7)	11	11 (6.6)	11
浮動性めまい	10 (6.1)	10	11 (6.6)	14
肺炎	11 (6.7)	11	11 (6.6)	12
血中クレアチニン増加	8 (4.9)	10	10 (6.0)	10
そう痒症	10 (6.1)	11	10 (6.0)	15
副鼻腔炎	12 (7.3)	12	10 (6.0)	10
錯感覚	7 (4.3)	8	9 (5.4)	10
呼吸困難	11 (6.7)	14	8 (4.8)	11
脱毛症	12 (7.3)	12	7 (4.2)	7
内出血発生の増加傾向	10 (6.1)	11	7 (4.2)	7
リンパ球減少症	18 (11.0)	27	6 (3.6)	7
口腔咽頭痛	12 (7.3)	12	6 (3.6)	7
気管支炎	10 (6.1)	11	5 (3.0)	7
消化不良	10 (6.1)	12	5 (3.0)	6
クッシング様症状	9 (5.5)	9	3 (1.8)	3
振戦	10 (6.1)	11	2 (1.2)	2
体重増加	17 (10.4)	19	1 (0.6)	1

Note: an adverse event was considered treatment-emergent if the start date/time of the event was on or after the date/time of first dose of study medication. Adverse events were coded using MedDRA (version 19.1).
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects randomized to treatment group in the Safety Population; n=number of subjects in specified category.
(Source: 表 2.7.4.2.2.2.1-1)

すべての TEAE 及び重篤な有害事象の詳細な解析に基づき、CCX168 の申請者が定義する副作用として、悪心（CCX168 群で 23.5%、プレドニゾン群で 20.7%、以下同順）、嘔吐（15.1%、

12.8%）、頭痛（20.5%、14.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.6%、0.6%）、肝機能検査値異常（13.3%、11.6%、重篤な有害事象として 5.4%、3.7%）、血管浮腫（1.2%、0%）が特定された（2.7.4.2.3）。

2.5.5.2.1.1 髄膜炎菌

CCX168 は、髄膜炎菌のような莢膜形成細菌による感染症への防御機能を有する C5b 及び C5b-9 膜侵襲複合体の生成を阻害しない。そのため、いずれの CCX168 の臨床試験でも、髄膜炎菌による感染は認められなかった。したがって、CCX168 の投与により膜侵襲複合体の生成は影響を受けず、髄膜炎菌に対する予防接種は特別に実施する必要はない。

2.5.5.2.2 重篤な有害事象

第 III 相試験では、重篤な有害事象の発現割合は CCX168 群（70 例（42.2%）、116 件）と比較してプレドニゾン群（74 例（45.1%）、166 件）で高かった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.3）。最も多く認められた SOC は、感染症および寄生虫症であり、プレドニゾン群で 15.2%、CCX168 群で 13.3%であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.3）。SOC 別の発現割合は、大多数の SOC で CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった。各 SOC の発現割合のうち、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で 2%以上高かった SOC は、肝胆道系障害のみであった（CCX168 群 3.6%、プレドニゾン群 0.6%）。肝機能検査値異常のすべての重篤な有害事象を統合した結果、重篤な有害事象の発現割合は CCX168 群で 5.4%、プレドニゾン群で 3.7%であった（CSR CL010_168 Section 12.3.1.3.2.2）。治験薬との因果関係評価は、コトリモキサゾール、アザチオプリンなどの肝毒性を有する可能性がある薬剤の併用、アルコール乱用及びウイルス性疾患が交絡していた。

最も多く認められた重篤な有害事象は抗好中球細胞質抗体陽性血管炎（血管炎の悪化）であり、プレドニゾン群で 12.2%、CCX168 群で 7.2%であった。

第 II 相試験の重篤な有害事象の発現状況は、第 III 相試験とおおむね一致していた。第 II 相試験及び第 III 相試験における、重篤な有害事象の曝露で補正したイベント発生率は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意に低かった（2.7.4.2.5.1）。

第 III 相試験では、CCX168 群の 2 例を含む計 7 例が死亡した。他の 5 例のうち、1 例はスクリーニング期に死亡し、4 例はプレドニゾン群の被験者であった（CSR CL010_168 Section 12.3.1.1）。CCX168 群の 2 例はいずれも、死亡時には CCX168 の投与は中止していた（それぞれ投与中止から 79 日後及び 110 日後に死亡、CSR CL010_168 Table 14.1.2.2）。第 II 相試験では死亡は認められなかった。したがって、CCX168 の投与に起因する死亡はなかった。

2.5.5.2.3 試験治療の中止

試験の早期中止又は TEAE による試験治療中止に関して、CCX168 群とプレドニゾン群との間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

第 III 相試験では、プレドニゾン群で 9.1%、CCX168 群で 9.0%の被験者が試験を早期に中止した（CSR CL010_168 Table 14.1.1）。試験治療中止に至った TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 17.1%、CCX168 群で 16.3%であった（表 2.7.4.2.1.1-1）。

第 II 相試験では、プレドニゾン群で 13.4%、CCX168 群で 12.3%の被験者が試験を早期に中止した（2.7.4.2.6.3）。試験治療中止に至った TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 11.1%、

CCX168 群で 11.0%であった（表 2.7.4.2.1.2-1）。

2.5.5.2.4 臨床検査値の評価

第II相試験及び第III相試験では、治験期間を通じて一貫性のある安全性評価を行うために、安全性に関連する臨床検査は集中測定した。

2.5.5.2.4.1 血液生化学検査

第 II 相試験及び第 III 相試験では、血液生化学的検査項目の大多数では、治療期間を通してベースラインからの変化に臨床的に意義のある差は認められなかった。

第 III 相試験では、肝機能検査値異常の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でわずかに高かった（2.7.4.2.7.2.2.1）。いずれの事象も、Hy's Law（基準値上限の 3 倍以上の ALT 又は AST の上昇、基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビンの上昇、並びにアミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンの上昇に他の理由が見つからないこと）を満たしていなかった。他の理由（他の肝毒性薬物、ウイルス性疾患又はアルコール乱用）が肝機能検査値異常に関与している可能性があるか又は原因となっていた。1 例を除き、ビリルビンは同時に上昇しなかった。また、肝機能検査値異常が認められた被験者すべてに胆汁うっ滞（アルカリフォスファターゼ上昇）の所見が認められた。

第III相試験では、4 週時から両投与群でクレアチンホスホキナーゼの上昇が認められ、一部の来院時（ほとんどが 26 週時以前）では CCX168 群での上昇の程度が大きかった（CSR CL010_168 Section 14.3.3.2）。52 週時のクレアチンホスホキナーゼの平均値は、プレドニゾン群で 110.2 U/L、CCX168 群で 125.4 U/L であり、基準値下限（210 U/L）を下回っていた。クレアチンホスホキナーゼは、身体活動の増加に伴って上昇する [37),38)]。SF-36 の結果より、両投与群で身体活動が改善しており、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより改善していた（CSR CL010_168 Section 11.4.1.2.3.1）。この結果が両投与群のクレアチンホスホキナーゼの上昇を反映している可能性が考えられる。なお、クレアチンホスホキナーゼの上昇が認められた被験者において、横紋筋融解症は認められなかった。第 II 相試験でのクレアチンホスホキナーゼの変動は、第 III 相試験での変動とおおむね一致していた（2.7.4.2.8.2）。

LDH、総コレステロール及び LDL コレステロールの上昇は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった。これは、グルココルチコイドが筋肉及びコレステロール値に影響を与えることと一致している [39)-41)]。

各血液生化学的検査値の推移及び個々の被験者の異常の詳細は、2.7.4.3.1.2.2 及び 2.7.4..3.2.2.2 に示した。

2.5.5.2.4.2 血液学的検査

第 II 相試験及び第 III 相試験では、血液学的検査項目の大多数で、治療期間を通じて両投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

第 III 相試験では、ベースラインの白血球及び好中球数の平均値は、両投与群で基準値上限を超えており、活動性の自己免疫疾患である ANCA 関連血管炎の所見と一致していた（CSR CL010_168 Table 14.3.3.1 及び Table 14.3.3.4）。白血球及び好中球数の平均値は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより早期に正常化した（CSR CL010_168 Section 12.4.2.1.1 及び図 2.7.4.3.1.1.1-1）。これは、C5aR が活性化好中球に豊富に発現していることから、CCX168 の作

用機序を反映していると考えられる。両投与群ともに治験期間を通じて、シクロホスファミド及びリツキシマブの影響と考えられるリンパ球数の低下が認められた。

第 II 相試験でも、白血球、好中球及びリンパ球数は同様の所見が認められた（2.7.4.3.2.1.1）。

各血液学的検査項目のベースラインからの推移及び個々の被験者の異常の詳細は、2.7.4.3.1.2.1 及び 2.7.4.3.2.2.1 に示した。

2.5.5.2.5 日本人集団の安全性の概要

日本人被験者における TEAE は、プレドニゾン群で 10 例（100.0%）、CCX168 群で 11 例（100.0%）に認められた（表 2.7.4.5.1.9.3-1）。CCX168 群で 3 例以上に認められた TEAE は、高血圧、白血球数減少及び肝酵素上昇であった。治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE は、プレドニゾン群で 7 例（70.0%）、CCX168 群で 9 例（81.8%）に認められた（表 2.7.4.5.1.9.3-2）。CCX168 群で 2 例以上に認められた治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE は、下痢、食欲減退及び肝機能異常であった。

日本人被験者において、死亡に至った TEAE は両投与群ともに認められなかった。重篤な有害事象はプレドニゾン群で 5 例（50.0%）、CCX168 群で 4 例（36.4%）に認められ、そのうち治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された事象はプレドニゾン群で 3 例（30.0%）、CCX168 群で 2 例（18.2%）に認められた。試験治療中止に至った TEAE は、プレドニゾン群で 3 例（30.0%）、CCX168 群で 3 例（27.3%）に認められた（CSR CL010_168 日本人追加解析 Table 4.3.1-1）。

日本人被験者で高頻度に認められた TEAE 及び治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE は、全体集団でも認められており、日本人集団と全体集団で TEAE の発現状況は同様の傾向であった。また、日本人集団で新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.2.6 安全性の要約

CCX168 の忍容性及び安全性はおおむね良好であった。第 III 相試験では、TEAE 及び重篤な有害事象の発現件数は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で少なかった。すべての感染症、重篤な感染症、重篤な日和見感染、生命を脅かす感染、死亡に至った感染症の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった。白血球数減少（好中球減少症及びリンパ球減少症）の TEAE の発現割合もプレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった。申請者が定義する副作用として、悪心、嘔吐、頭痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝機能検査値異常及び血管浮腫が特定された。CCX168 群では、グルココルチコイド関連の有害事象の発現は少なかった（CSR CL010_168 Section 12.3.1.3.4）。

2.5.5.3 第 I 相試験

CCX168 の第 I 相試験（海外第 I 相試験、マスバランス試験、食事の影響評価試験、薬物相互作用試験、肝機能低下者試験、QT/QTc 評価試験及び国内第 I 相試験）では、健康被験者 264 例を対象とし、そのうち 206 例に CCX168 を 1 回以上投与した（表 2.5.1.5-1、表 2.7.4.1.2.1-1）。第 I 相試験において、CCX168 の忍容性はおおむね良好であり、CCX168 による重篤な有害事象は認められなかった。

QT/QTc 評価試験では、CCX168 又は CCX168-M1 は、QTc 間隔又は心臓電気生理学的測定に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

CCX168 は強力かつ選択的な C5aR 拮抗薬であり [1)]、ANCA 関連血管炎の経口治療薬として臨床試験を実施した。CCX168 は 30 mg を 1 日 2 回、硬ゼラチンカプセルとして投与した。CCX168 の血漿中濃度から、この用法用量により好中球上の C5aR を持続的に阻害することが示されている。

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

ANCA 関連血管炎は小型血管炎群の総称であり、主な病型は MPA 及び GPA である。ANCA 関連血管炎は好中球発現抗原である MPO 及び PR3 に対する自己抗体、すなわち ANCA の産生を特徴とし、補体活性化及び C5a 産生に関与している。臨床的には、ANCA 関連血管炎は皮膚症状から糸球体腎炎や生命を脅かす肺出血まで様々な重症度や症状を呈する。ANCA 関連血管炎患者は診断後 1 年以内に 11%が死亡し、その死因の大半（59%）は疾患そのものではなく使用された薬剤に起因すると推定されている。

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.1 で詳述したように、ANCA 関連血管炎患者の治療におけるアンメットメディカルニーズは、以下の有効性及び安全性の項目である。

1) 寛解達成後の低い寛解維持率及び高い再燃率
2) 腎機能に対する限られた有効性
3) グルココルチコイドによる健康関連 QOL に及ぼす作用
4) グルココルチコイドによる強い副作用

したがって、新たな治療には、疾患活動性の長期抑制、再燃率の低下、腎機能の改善、健康関連 QOL の改善、並びに治療関連副作用の最小化というアンメットメディカルニーズを満たすことが求められる。

2.5.6.2 ベネフィット

ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 III 相試験及び第 II 相試験（第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験）の有効性の結果から、CCX168 が ANCA 関連血管炎に対する有効な治療薬であることが示された。

アンメットメディカルニーズ（2.5.6.1.2）に対応する第 III 相試験の結果を以下に示した。

1) 52 週時の寛解維持における優れた有効性、並びにプレドニゾン群と比較した CCX168 群の低い再燃率

(1) 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合について、プレドニゾン群と比較して CCX168 群では高かった。

- 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群では 54.9%（90/164 例）、CCX168 群では 65.7%（109/166 例）であった（優越性検定、P=0.0066）。

(2) 治療期の後半 26 週間に治験実施計画書で規定された免疫抑制治療を受けていないリツキ

シマブ層（静注リツキシマブの基礎治療を受けた被験者）では、52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で高かった。

- リツキシマブ層において、52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群では 56.1%（60/107 例）、CCX168 群では 71.0%（76/107 例）であった（優越性検定、P=0.0040）。

(3) 26 週時に寛解を達成した被験者の割合について、プレドニゾン群と比較して CCX168 群では非劣性を示した。

- 26 週時に寛解を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群では 70.1%（115/164 例）、CCX168 群では 72.3%（120/166 例）であった（非劣性検定、P<0.0001）。

(4) BVAS=0 を達成した後、試験中の任意の時点で再燃した被験者の割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意に低かった。

2) 腎機能はプレドニゾン群と比較して CCX168 群で有意に改善した。

(1) eGFR で測定した腎機能は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で有意に改善した。

- 52 週時における eGFR のベースラインからの変化量は、プレドニゾン群では 4.1 mL/min/1.73m^2（ベースライン 45.6 mL/min/1.73m^2）、CCX168 群では 7.3 mL/min/1.73m^2（ベースライン 44.6 mL/min/1.73m^2）であった（P=0.029）。
- 群間差は、末期腎不全の発現リスクが最も高い被験者（ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の被験者）で特に顕著であった。52 週時における eGFR のベースラインからの変化量は、プレドニゾン群では 8.2 mL/min/1.73m^2（ベースライン 21.6 mL/min/1.73m^2）、CCX168 群では 13.7 mL/min/1.73m^2（ベースライン 21.1 mL/min/1.73m^2）であった（P=0.0050）。

(2) UACR は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で治療早期において有意に減少した。アルブミン尿は腎疾患の進行に対する独立したリスク因子であるため、アルブミン尿のより迅速な改善は長期的に患者に利益をもたらす可能性がある。

3) SF-36 及び EQ-5D-5L で測定した健康関連 QOL は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより改善した。

(1) SF-36 の身体的サマリースコア及び複数のドメインは、プレドニゾン群と比較して CCX168 群では臨床的及び統計学的に有意な改善が認められた。

(2) SF-36 の精神的コンポーネントの活力（疲労の評価項目）及び日常役割機能（精神）は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で有意に改善した。

4) グルココルチコイド毒性は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で有意に低かった。

(1) GTI-CWS 及び GTI-AIS のいずれも 13 週時及び 26 週時の両時点で、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で臨床的及び統計学的に毒性が低かった。

- GTI-CWS の BMI、耐糖能、脂質、ステロイド性ミオパチー、皮膚毒性、精神神経毒性及び感染のカテゴリーでは、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で毒性が低かった。

(2) 治験担当医師によりグルココルチコイドと関連があるかもれないと判断された TEAE 及び重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低く、GTI により示されたグルココルチコイド毒性の低下と一致していた。

第 III 相試験では、日本人部分集団の有効性と全体集団の有効性に大きな違いはなかった。

第 II 相試験の結果は、第 III 相試験の有効性プロファイルを裏付けるものであった。

CCX168 の投与中止に伴う血管炎の疾患活動性のリバウンド現象を示すエビデンスは認められなかった。

2.5.6.3 リスク

安全性の結果から、CCX168 の忍容性はおおむね良好であり、プレドニゾン群と比較して良好な安全性プロファイルを示した。第 III 相試験では、CCX168 群と比較してプレドニゾン群では重篤な有害事象の発現件数が 43%、TEAE の発現件数が 20%多かった。

グルココルチコイド+シクロホスファミド又はリツキシマブを投与された ANCA 関連血管炎患者で一般的に観察される感染症の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった。特に、感染症の TEAE、重篤な感染症、重篤な日和見感染症、生命を脅かす感染症及び死亡に至った感染症が認められた被験者の割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった。

重篤な有害事象の発現割合は、ほとんどの SOC で CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった。肝機能検査値上昇の重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でわずかに高かった。これらの有害事象の因果関係の評価は、コトリモキサゾール及びアザチオプリンなどの他の併用薬、アルコール乱用及びウイルス性の病因により困難であった。CCX168 の服用中は肝機能検査値を定期的に測定すべきである。

過敏症の発現割合は両投与群で同程度であった。CCX168 群の 2 例に血管浮腫が認められたが、後遺症なく回復した。

死亡は、CCX168 群（2 例）と比較してプレドニゾン群（4 例）で多く、CCX168 群では CCX168 投与中の死亡は認められなかった。

日本人部分集団の安全性プロファイルと全体集団の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

CCX168 は、髄膜炎菌などの莢膜形成菌の感染防御に必要な C5b 及び C5b-9（膜侵襲複合体（MAC））の生成を阻害しない。したがって、髄膜炎菌の感染に対する予防接種を実施する必要はない。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ANCA 関連血管炎の病態形成に重要な C5a に対する分子標的治療薬である CCX168 は、第 III 相試験において、シクロホスファミド/アザチオプリン又はリツキシマブ併用下で、標準治療であるグルココルチコイドの投与量を大幅に削減し、寛解導入及び 52 週までの寛解維持に成功し、グルココルチコイドの副作用を軽減した。CCX168 の忍容性はおおむね良好であり、プレドニゾン群と比較して良好な安全性プロファイルを示した。これまでに蓄積された非臨床試験及び臨床試験の成績から、ANCA 関連血管炎患者における CCX168 のベネフィットは、潜在的なリスクを上回るものと考えられた。

CCX168 は、早期の確実な寛解導入を目的として、シクロホスファミド/アザチオプリン併用又はリツキシマブ併用下で使用されると考えられるが、グルココルチコイド単独治療例に CCX168 を併用して総グルココルチコイドの投与量を減らすことが可能な治療薬としても期待

される。また、寛解維持ではグルココルチコイドの副作用リスクを回避する等の目的で、単独で使用されることも想定される。CCX168 は、既存薬と異なる新たな作用機序により、ANCA 関連血管炎治療のアンメットメディカルニーズである疾患関連臓器障害の進行抑制と、グルココルチコイドによる治療・合併症関連臓器障害の軽減を達成することが期待される。ほぼすべての ANCA 関連血管炎患者の寛解導入治療開始時から使用可能であり、場合によっては寛解維持治療からの使用もあり得る。従来の治療に比し、寛解導入治療においてグルココルチコイド投与量を削減すること、寛解維持治療においてはグルココルチコイドの投与量を削減あるいはグルココルチコイドフリーとすることが期待される新たな位置付けの薬剤である。

2.5.7 参考文献

1) Bekker P, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. PLoS One. 2016; 11: e0164646.

2) Chen M, et al. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. Nat Rev Nephrol. 2017;13:359-67.

3) 平成 30 年度 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（Internet）. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/koufu20191.pdf

4) Fujimoto S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. Rheumatology (Oxford) 2011;50:1916-20.

5) Furuta S, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. J Rheumatol 2014;41:325-33.

6) Mukhtyar C, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. Ann Rheum Dis. 2008;67:1004-10.

7) Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016;75:1583-94.

8) Jayne D, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med. 2003;349:36-44.

9) Jones RB, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:211-20.

10) Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:221-32.

11) ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 難治性血管炎に関する調査研究班 有村義宏、難治性腎疾患に関する調査研究班 丸山彰一、びまん性肺疾患に関する調査研究班 本間栄編. 診断と治療社. 2017. p.15-33.

12) Luqmani R, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. Rheumatology. 2011;50:697-702.

13) Little MA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. Ann Rheum Dis. 2010;69:1036-43.

14) Flossmann O, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2011;70:488-94.

15) Specks U, et al. Efficacy of remission-Induction regimens for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2013;369:417-27.

16) Rutherford P, et al. Variable response to induction therapy and significant burden of treatment adverse events over the first 12 months in incident ANCA-associated vasculitis (AAV) patients – a study of routine clinical practice in the EU. Arthritis Rheumatol. 2018;70 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/variable-response-to-induction-therapy-and-significant-burden-of-treatment-adverse-events-over-the-first-12-months-in-incident-anca-associated-vasculitis-aav-patients-a-study-of-routine-cl/

17) Walsh M, et al. Risk Factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum. 2012;64:542-48.

18) Smith R, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab versus Azathioprine After Induction of Remission with Rituximab for Patients with ANCA-associated Vasculitis and Relapsing Disease. 2019 Abstract Number 806; ACR/ARP Annual Meeting.

19) Wade S, et al. Comparison of Rituximab-Associated Hypogammaglobulinemia Rates in Patients with Systemic Rheumatologic Conditions. 2019 Abstract Number 845; ACR/ARP Annual Meeting.

20) Salmon JH, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. RMD Open 2015;1:e000034. doi:10.1136/rmdopen-2014-000034.

21) Robson J, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: Long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. Rheumatology. 2015;54:471-81.

22) Corral-Gudino L, et al. Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence. Rheumatology. 2011;50:1414-23.

23) de Joode AAE, et al. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:1709-17.

24) Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2000;39:585-95.

25) Geetha D, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol. 2015;26:976-85.

26) Robson JC, et al. Patient perceptions of glucocorticoids in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Rheumatol Int 2018;38:675-82.

27) Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. 2014;10:463-73.

28) 山田秀裕. 中・小型血管炎の病態. 日腎会誌. 2014;56: 98-104.

29) Gou SJ, et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Kidney Intl. 2012;83:129-37.

30) Yuan J, et al. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Arthritis Res Ther. 2012;14:R140

31) Yu LJ, et al. In Vivo Modulation of Alternative Pathways of P-450-Catalyzed Cyclophosphamide Metabolism: Impact on Pharmacokinetics and Antitumor Activity. J Pharmacol Exp Ther. 1999;288:928-37.

32) Cooper MS, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity predicts the effects of glucocorticoids on bone. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3874-77.

33) Hoyer J, et al. Clinical Pharmacokinetics of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors in Renal Failure. Clin Pharmacokinet. 1993;24:230-54.

34) Sabbah ZA, et al. Angiotensin Receptor Blockers-Advantages of the New Sartans. J Assoc Physicians of India. 2013;61:464-70.

35) Kaukonen KM, et al. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. Eur J Clin Pharmacol. 1998;53:445-49.

36) Merkel PS, et al. Evaluation of the safety and efficacy of avacopan, a C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated concomitantly with rituximab or cyclophosphamide/azathioprine: protocol for a randomized, double-blind, active-controlled, Phase 3 trial. JMIR Res Protoc. 2020;9:e16664.

37) Baird MF, et al. Creatine kinase and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. J Nutr Met. 2012: doi:10.1155/2012/960363.

38) Fredsted A, et al. Effects of step exercise on muscle damage and muscle Ca2+ content in men and women. J Strength Condition Res. 2008;22:1136-46.

39) Klein GL. The effect of glucocorticoids on bone and muscle. Osteoporos Sarcopenia. 2015:1:39-45.

40) Schakman O, et al. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. J Endocrinol. 2008:197:1-10.

41) Girod JP and Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? Cardiovasc Res. 2004;64:217-26.