目次

2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 第 III 相試験 5
2.7.3.1.2 第 II 相比較試験 6
2.7.3.1.3 第 II 相用量評価試験 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 第 III 相試験 8
2.7.3.2.1.1 試験デザイン 8
2.7.3.2.1.2 被験者の内訳 9
2.7.3.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 11
2.7.3.2.1.4 前治療薬と併用薬 12
2.7.3.2.1.5 主要有効性評価項目 13
2.7.3.2.1.6 副次評価項目 16
2.7.3.2.2 第 II 相比較試験 31
2.7.3.2.2.1 試験デザイン 31
2.7.3.2.2.2 被験者の内訳 34
2.7.3.2.2.3 人口統計学的及びベースライン特性 35
2.7.3.2.2.4 有効性の主要評価項目 36
2.7.3.2.2.5 有効性の副次評価項目 39
2.7.3.2.2.6 グルココルチコイド（治験薬以外）の前治療及び併用 50
2.7.3.2.2.7 追跡調査期の結果 50
2.7.3.2.3 第 II 相用量評価試験 52
2.7.3.2.3.1 試験デザイン 52
2.7.3.2.3.2 被験者の内訳 52
2.7.3.2.3.3 人口統計学的及びベースライン特性 54
2.7.3.2.3.4 BVAS 55
2.7.3.2.3.5 腎臓への奏効 55
2.7.3.2.3.6 その他の有効性評価項目 57
2.7.3.2.4 有効性結果の概要及び考察 58
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 61
2.7.3.3.1 試験対象集団 61
2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の比較 63
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 63
2.7.3.3.3.1 全体集団を対象とした部分集団解析 63
2.7.3.3.3.2 日本人集団での有効性 66
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 70
2.7.3.4.1 非臨床試験結果 70
2.7.3.4.2 海外第 I 相試験の臨床成績 70

2.7.3.4.3 国内第 I 相試験の臨床成績 70
2.7.3.4.4 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相比較試験の臨床成績 71
2.7.3.4.5 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相用量評価試験の臨床成績 71
2.7.3.4.6 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 III 相試験の臨床成績 71
2.7.3.4.7 推奨用法・用量に関する非臨床及び臨床試験成績の概要 72
2.7.3.4.8 ANCA 関連血管炎患者を対象とした臨床試験における人口統計学的特性及びベースライン特性に基づく用量反応性 72
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 74
2.7.3.6 参考文献 75
付録 1 DESCRIPTION OF COMPLETED AVACOPAN CLINICAL EFFICACY AND SAFETY STUDIES IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS 77

略号一覧

略号	略していない表現	内容
A_{10}	The concentration of antagonist required to produce a 10-fold shift in the agonist dose response curve	アゴニスト単独作用時の濃度-反応曲線を 10 倍高濃度側にシフトさせるのに必要なアンタゴニストの濃度
AC	Adjudication Committee	外部審査委員会
AIS	Aggregate Improvement Score	—
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody	抗好中球細胞質抗体
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BID	Twice daily	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 receptor, also called CD88	補体成分 5a 受容体、CD88 とも呼ばれる
CCR2	C-C chemokine receptor 2	C-C ケモカイン受容体 2
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
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum drug concentration	最低血漿中濃度
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials	臨床試験報告に関する統合基準
CWS	Cumulative Worsening Score	—
Diff	Difference	—
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
GM	Geometric mean	幾何平均
GPA	Granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
GTI	Glucocorticoid toxicity index	—
hC5aR KI	Human C5aR knock-in	ヒト C5aR ノックイン
hsCRP	High sensitivity C-reactive protein	高感度 C-反応性蛋白
ITT	Intent-to-treat	—
IV	Intravenous	静脈注射
LSM	Least squares mean	最小二乗平均
MCID	Minimum clinically important difference	臨床的に重要であると解釈できる最小差
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性蛋白-1
MDRD	Modification of diet in renal disease	—
MMRM	Mixed effects model for repeated measures	多変量解析
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
OMERACT	Outcome Measures in	—

略号	略していない表現	内容
	Rheumatology	
PR3	Proteinase 3	プロテイナーゼ 3
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred term	MedDRA（ICH 医薬用語集）基本語
QOL	Quality of life	生活の質
RBC	Red blood cell	赤血球
SD	Standard deviation	標準偏差
SEM	Standard error of mean	平均標準誤差
SF-36	Short form 36 version 2	―
SOC	System organ class	MedDRA 器官別大分類
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction	予期しない重篤な副作用
TEAE	Treatment emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
UACR	Urinary albumin:creatinine ratio	尿中アルブミン：クレアチニン比
U-MCP	Urinary monocyte chemoattractant protein-1	尿中単球走化性蛋白-1
U-RBC	Urinary red blood cell	尿中赤血球
VAS	Visual analogue scale	視覚アナログスケール
VDI	Vasculitis damage index	―

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎患者（多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA））を対象とした第 III 相試験、第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験を実施した。第 III 相試験には 331 例、第 II 相比較試験には 67 例、第 II 相用量評価試験には 42 例の被験者が登録された。

第 III 相試験は、ANCA 関連血管炎患者における経口グルココルチコイド（プレドニゾン）非併用下での CCX168 の有効性及び安全性を評価することを目的として実施した。ANCA 関連血管炎患者においてグルココルチコイド療法は死亡及び治療関連合併症に関連する高いリスクとして知られており [1)、2)]、グルココルチコイドの投与量を減量させる又はグルココルチコイドを併用しない治療法の確立は、アンメットメディカルニーズを満たすために重要であると考えられている。

第 II 相比較試験は、ANCA 関連血管炎患者における経口グルココルチコイド非併用下での CCX168 の有効性及び安全性を評価することを目的として実施した。第 II 相用量評価試験は、高用量のプレドニゾンと、シクロホスファミド又はリツキシマブ併用下での CCX168 の安全性を検討することを目的として実施した。試験デザインの詳細は付録 1 に示した。

2.7.3.1.1 第 III 相試験

第 III 相試験として、ガイドラインで推奨されている標準的な免疫抑制剤、シクロホスファミド又はリツキシマブによる治療を受けている新規診断又は再燃 ANCA 関連血管炎患者における CCX168 の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的とした無作為化二重盲検実薬対照臨床試験を実施した [3)]。CCX168 にシクロホスファミドとアザチオプリンを順に併用（以下、シクロホスファミド/アザチオプリン）又はリツキシマブを併用した場合の ANCA 関連血管炎患者に対する寛解及び寛解維持を有効性の主要目的として評価した。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。

本試験の治療期間は 52 週間であり、8 週間の追跡調査期を設けた。適格となった被験者を 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) プロテイナーゼ-3（PR3）又はミエロペルオキシダーゼ（MPO）-ANCA
3) 新規診断又は再燃 ANCA 関連血管炎

被験者を 2 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

- 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（開始用量 60 mg/日）
- 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

本試験の成績は 2.7.3.2.1 で考察した。26 週時の寛解の結果から CCX168 のプレドニゾンに対する統計学的な非劣性、52 週時の寛解維持の結果から CCX168 のプレドニゾンに対する統計学的な優越性が示された。

52 週間の治療期間の後半 26 週間で他の免疫抑制治療を受けなかったリツキシマブ層（静注リツキシマブの基礎治療を受けた被験者）の結果から、CCX168 の単独投与は、プラセボと比較して 52 週時の寛解維持の達成に効果的であった。

Glucocorticoid Toxicity Index（GTI）及び事前に規定したグルココルチコイドと関連があるかもしれない有害事象の解析の結果、プレドニゾン群と比較して CCX168 群ではグルココルチコイドの毒性が減少した。

推定糸球体ろ過率（eGFR）の結果より、プレドニゾン群と比較して、CCX168 群の腎血管炎を有する被験者では、腎機能がより改善した。特にベースラインの eGFR が低値（<30 mL/min/1.73m^2）の被験者では、改善が顕著であった。尿中アルブミン：クレアチニン比（UACR）の結果より、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した。ANCA 関連血管炎の再燃率は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった。

Short Form-36（SF-36） version 2 及び Euro Quality of Life-5D-5L（EQ-5D-5L）の結果より、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。

2.7.3.1.2 第 II 相比較試験

第 II 相比較試験として、ガイドライン [3)]で推奨されている免疫抑制剤、シクロホスファミド又はリツキシマブによる治療を受けている新規診断又は再燃 ANCA 関連血管炎患者における CCX168 の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験を実施した。ベースラインからの BVAS の改善（ベースラインからの BVAS の低下率が 50%以上であり、かついずれの項目にも悪化が認められない場合）を有効性の主要目的として評価した。また、シクロホスファミド又はリツキシマブによる治療を受けている ANCA 関連血管炎患者における CCX168 の安全性及び忍容性を安全性の主要目的として評価した。

本試験は、2.7.3.2.2.1 に記載した方法で段階的に実施した。最終的に試験は 3 群で構成された。

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

シクロホスファミドは 15 mg/kg（最大 1.2 g）を 2～4 週間ごとに静注し、リツキシマブは 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間静注した。

投与期間は 12 週間とし、治療期に続けて 12 週間の追跡調査期を設けた。

第 II 相比較試験の結果は 2.7.3.2.2 で考察した。BVAS に基づく疾患活動性の改善までの期間、アルブミン尿の早期の低下及び健康関連 QOL の改善の結果から、CCX168 は早期に効果を示す

ことが明らかとなった。さらに、ANCA 関連血管炎患者の寛解導入治療に CCX168 を使用することにより、経口プレドニゾンを安全かつ効果的に減量又は併用せずに治療できることが示された。

2.7.3.1.3 第 II 相用量評価試験

第 II 相用量評価試験として、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による標準治療を受けている新規診断又は再燃 ANCA 関連血管炎患者における CCX168 の安全性、忍容性及び有効性を評価することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験を実施した。ANCA 関連血管炎患者を対象に、標準治療に CCX168 を追加したときの安全性及び忍容性を安全性の主要目的として評価した。本試験は主として安全性評価を目的とした試験であり、有効性を評価するための統計学的検出力はなかったが、BVAS により評価した疾患活動性のベースラインからの変化、腎臓に対する効果及び腎機能に基づいて CCX168 の有効性も検討した。

第 II 相用量評価試験の被験者は、1:1:1 の比率で無作為化され、CCX168 10 mg、30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間投与された。すべての被験者に開始用量 60 mg/日のプレドニゾンに加え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。12 週間の治療期後、すべての被験者は 12 週間の追跡調査期に移行した。

第 II 相用量評価試験の結果は、2.7.3.2.3 で考察した。CCX168 の忍容性はおおむね良好であり、ANCA 関連血管炎における CCX168 の開発の継続に問題となる安全性の懸念は示されなかった。有効性は、BVAS、腎臓及び QOL のパラメータを用いて検討した。有効性の成績は、ANCA 関連血管炎の治療における投与方法として、CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与と設定したことを支持するものであった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 III 相試験

添付資料：5.3.5.1.3

2.7.3.2.1.1 試験デザイン

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、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 143 の治験実施医療機関（被験者を登録した医療機関）にて実施した。活動性の ANCA 関連血管炎患者 331 例が登録された。

本試験の治療期間は 52 週間であり、8 週間の追跡調査期を設けた。適格となった被験者を 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

被験者を 2 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。

- プレドニゾン群：CCX168 プラセボ+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（開始用量 60 mg/日）
- 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

プレドニゾン群では、成人に対するプレドニゾン開始用量は 60 mg/日（55 kg 以上の場合）又は 45 mg/日（55 kg 未満の場合）、青年期患者に対する開始用量は 45 mg/日（37 kg 超の場合）又は 30 mg/日（37 kg 以下の場合）とした。プレドニゾンの投与量は、20 週後（Day 141）に 0 mg/日に漸減された。プレドニゾンの漸減スケジュールを表 2.7.3.2.1.1-1 に示した。

表 2.7.3.2.1.1-1　プレドニゾン群のプレドニゾンの漸減スケジュール – 第 III 相試験

Study Day	Avacopan	Prednisone			
		Daily Prednisone Dose			
	All	Adults		Adolescents	
		≥55 kg	<55 kg	>37 kg	≤37 kg
Day 1 to 7	0	60 mg	45 mg	45 mg	30 mg
Day 8 to 14	0	45 mg	45 mg	45 mg	30 mg
Day 15 to 21	0	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
Day 22 to 42	0	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Day 43 to 56	0	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Day 57 to 70	0	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
Day 71 to 98	0	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Day 99 to 140	0	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
≥ Day 141	0	0	0	0	0

リツキシマブは、375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間、静脈内投与した。静注シクロホスファミドは、投与開始時、2、4、7、10 及び 13 週時に 15 mg/kg（最大 1.2 g まで）を投与した。経口シクロホスファミドは 2 mg/kg/日を 14 週間投与した。シクロホスファミドを経口投与された被験者には、15 週時から試験終了時まで、アザチオプリン最大 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/日を経口投与した。

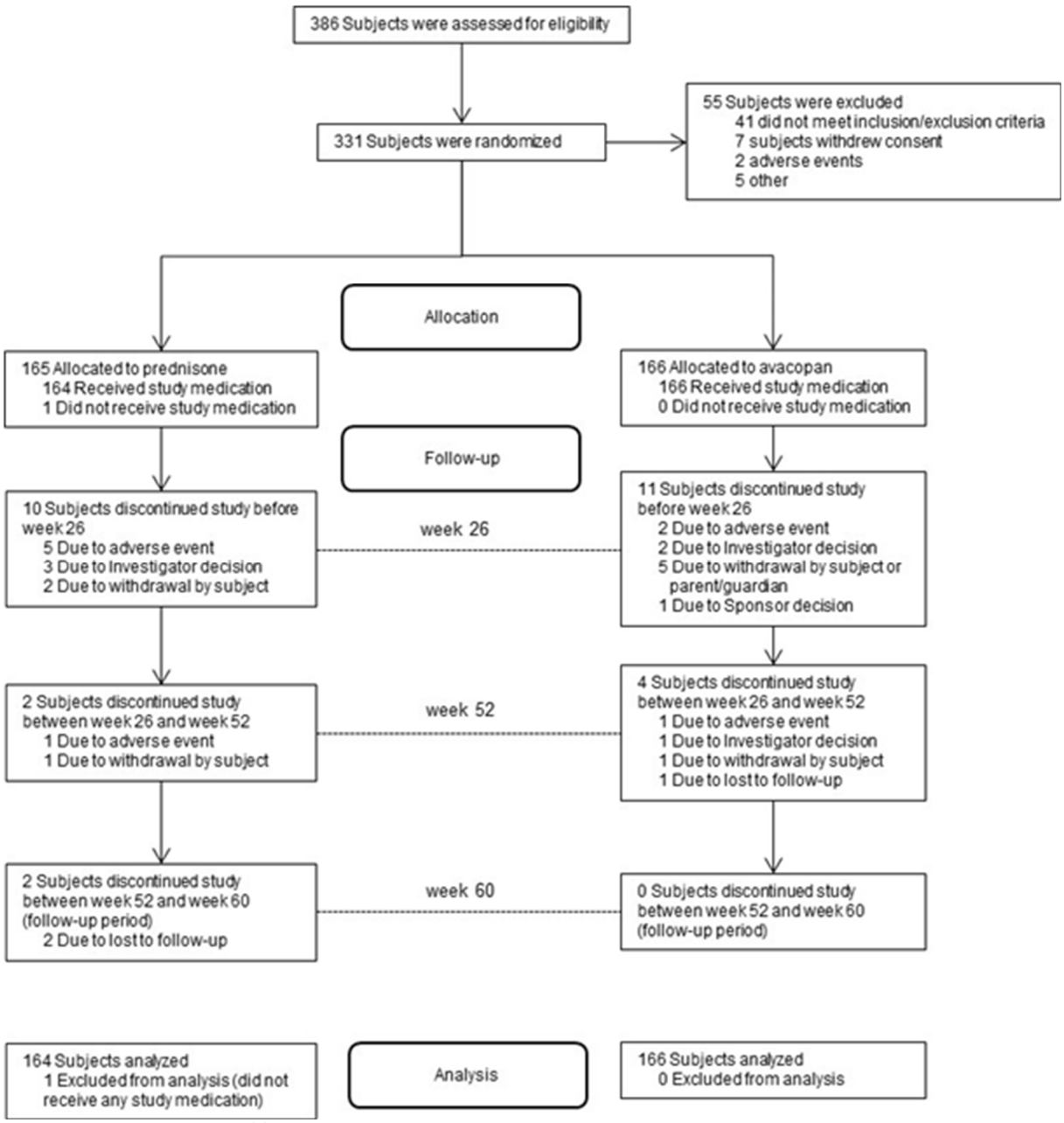
スクリーニング前 4 週間におけるメチルプレドニゾロン換算で最大 3 g のグルココルチコイドの静脈内投与、又はスクリーニング前 6 週間におけるプレドニゾン換算で 10 mg/日以下のグルココルチコイドの経口投与を許容した。スクリーニング期間は 14 日以内とし、スクリーニング前及びスクリーニング期間中にメチルプレドニゾロン換算で累積投与量が最大 3 g までグルココルチコイドの静脈内投与を許容した。スクリーニング期間に経口グルココルチコイドが投与された場合、Day 1 までにプレドニゾン換算で 20 mg/日以下に漸減することとした。

Day 1 にプレドニゾン換算で 20 mg/日以下の治験薬以外の経口グルココルチコイドを投与された両投与群の被験者は、4 週間以内に投与量を漸減して 0 mg/日にすることとした。副腎機能不全がある場合、プレドニゾン換算で 10 mg/日以下の経口グルココルチコイド投与を許容した。試験中に再燃した被験者は、静注グルココルチコイド（通常 1 日あたり 0.5～1 g のメチルプレドニゾロンを 3 日間）又は経口グルココルチコイドでの治療が許容され、被験者の状態に応じて投与量が漸減された。リツキシマブの投与に対するグルココルチコイドの前投与（通常メチルプレドニゾロン換算で 100 mg の静注）を許容した。治験期間中に BVAS の主要項目の悪化が認められた被験者は、静注グルココルチコイド（通常 0.5～1 g/日のメチルプレドニゾロンを 3 日間）又は経口グルココルチコイドによる治療が許容され、被験者の状態に応じて投与量が漸減された。BVAS の主要項目以外の悪化が認められた被験者は、2 週間までプレドニゾン換算で 20 mg/日を最高用量とする経口グルココルチコイド投与を許容した。すべてのグルココルチコイドの使用は、症例報告書に記録された。

試験の盲検性を維持するために、ダブルダミーデザインを用いた。プレドニゾン群の被験者は CCX168 プラセボカプセルを服用し、CCX168 群の被験者はプレドニゾンプラセボカプセルを服用した。治験薬のプレドニゾンは、プレドニゾンプラセボカプセルを提供するためにオーバーカプセル化した。

2.7.3.2.1.2 被験者の内訳

本試験の CONSORT のフローチャートを図 2.7.3.2.1.2-1 に示した。



(Source: CSR CL010_168 Table 14.1.1)

図 2.7.3.2.1.2-1　CONSORT のフローチャート – 第 III 相試験

第 III 相試験に登録された被験者の内訳を表 2.7.3.2.1.2-1 に示した。

表 2.7.3.2.1.2-1　第 III 相試験における被験者の内訳 – 第 III 相試験

Category	Prednisone n (%)	Avacopan n (%)	Total n (%)
Randomized	165 (100)	166 (100)	331 (100)
Safety Population	164 (99.4)	166 (100)	330 (99.7)
Intent-to-Treat Population	164 (99.4)	166 (100)	330 (99.7)
Per Protocol Population	161 (97.6)	162 (97.6)	323 (97.6)
Completed Week 26	154 (93.3)	155 (93.4)	309 (93.4)
Completed Week 52	152 (92.1)	151 (91.0)	303 (91.5)
Completed Week 60	150 (90.9)	151 (91.0)	301 (90.9)
Early discontinuation of study treatment (Avacopan/placebo)	35 (21.2)	37 (22.3)	72 (21.8)
Sponsor decision	0	2 (1.2)	2 (0.6)
Withdrawal by Parent/Guardian	0	0	0
Withdrawal by Subject	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
Lost to follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Adverse event	29 (17.6)	26 (15.7)	55 (16.6)
Investigator decision	4 (2.4)	4 (2.4)	8 (2.4)
Other	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Early withdrawal from study	15 (9.1)	15 (9.0)	30 (9.1)
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Withdrawal by Subject	3 (1.8)	6 (3.6)	9 (2.7)
Lost to follow-up	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
Adverse event	6 (3.6)	3 (1.8)	9 (2.7)
Investigator decision	4 (2.4)	3 (1.8)	7 (2.1)
Other	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Death	4 (2.4)	2 (1.2)	6 (1.8)

Note: Percentage of screen failures was based on the total number of subjects screened. Percentages of Safety Population, ITT Population, Per Protocol Population and subjects completed and early withdrawals were based on the number of subjects randomized. The ITT Population includes all subjects who were randomized and received at least one dose of study drug. The Safety Population includes all subjects who were randomized and received at least one dose of study drug.
(Source: CSR CL010_168 Table 14.1.1)

プレドニゾン群に 165 例、CCX168 群に 166 例、計 331 例が無作為に割り付けられた。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、プレドニゾン群の 164 例、CCX168 群の 166 例の被験者が Safety Population 及び ITT Population に含まれた。プレドニゾン群 152 例（92.1%）、CCX168 群 151 例（91.0%）が 52 週間の治療期を完了した。治験薬の投与を早期に中止した被験者は、プレドニゾン群 35 例（21.2%）、CCX168 群 37 例（22.3%）であり、主な中止理由は有害事象であった（プレドニゾン群 29 例（17.6%）、CCX168 群 26 例（15.7%））。試験を早期に中止した被験者は、プレドニゾン群 15 例（9.1%）、CCX168 群 15 例（9.0%）であり、主な中止理由は有害事象（プレドニゾン群 6 例（3.6%）、CCX168 群 3 例（1.8%））、同意撤回（プレドニゾン群 3 例（1.8%）、CCX168 群 6 例（3.6%））であった。

2.7.3.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

第 III 相試験に登録された被験者の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.3.2.1.3-1 に示した。

表 2.7.3.2.1.3-1　主要な人口統計学的特性及びベースライン特性 – 第 III 相試験 – ITT Population

Category	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)
Age (years) at Screening, mean ± SD	60.5 ± 14.50	61.2 ± 14.56
Gender, n (%)		
Male	88 (53.7)	98 (59.0)
Female	76 (46.3)	68 (41.0)
BMI (kg/m^2), mean ± SD	26.78 ± 5.212	26.72 ± 5.997
Race, n (%)		
Asian	15 (9.1)	17 (10.2)
Black or African American	2 (1.2)	3 (1.8)
White	140 (85.4)	138 (83.1)
Other	6 (3.7)	8 (4.8)
Multiple	1 (0.6)	0
ANCA-associated Vasculitis Status, n (%)		
Newly diagnosed	114 (69.5)	115 (69.3)
Relapsed	50 (30.5)	51 (30.7)
ANCA Positivity, n (%)		
Proteinase 3 positive	70 (42.7)	72 (43.4)
Myeloperoxidase positive	94 (57.3)	94 (56.6)
Standard of Care Treatment, n (%)		
Rituximab	107 (65.2)	107 (64.5)
Cyclophosphamide IV	51 (31.1)	51 (30.7)
Cyclophosphamide Oral	6 (3.7)	8 (4.8)
Cyclophosphamide IV/Oral	57 (34.8)	59 (35.5)
Type of ANCA-associated Vasculitis, n (%)		
Granulomatosis with polyangiitis	90 (54.9)	91 (54.8)
Microscopic polyangiitis	74 (45.1)	75 (45.2)
BVAS, mean ± SD	16.2 ± 5.69	16.3 ± 5.87
VDI, mean ± SD	0.7 ± 1.39	0.7 ± 1.54
eGFR (MDRD), mean ± SD	52.9 ± 32.67	50.7 ± 30.96

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; BMI=body mass index; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR=estimated glomerular filtration rate; IV=intravenous; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; SD=standard deviation; VDI=Vasculitis Damage Index
(Source: CSR CL010_168 Table 14.1.4.2 and CSR CL010_168 Table 14.1.5.1)

ベースラインの両投与群の被験者背景は、おおむね良好にバランスがとれていた。ほとんどの被験者は白人で、約 10%はアジア人であった。CCX168 群ではプレドニゾン群と比較して男性がやや多く、女性が少なかった。ほとんどの被験者は新規に診断された患者であり、MPO-ANCA 陽性及び多発血管炎性肉芽腫症（GPA）が多かった。新規診断と再燃、MPO と PR3-ANCA 陽性、並びに GPA と MPA は 2 群間で均等に分布していた。静注リツキシマブの基礎治療を受けた被験者（リツキシマブ層）は約 65%であった。BVAS、Vasculitis Damage Index（VDI）及び eGFR の平均値は両投与群でおおむね類似していた。

2.7.3.2.1.4 前治療薬と併用薬

治験薬投与前に免疫抑制剤を使用した被験者の割合は両投与群で同程度であった。治験薬投与前にグルココルチコイドを使用した被験者の割合は、CCX168 群（75.3%）と比較してプレドニゾン群（82.3%）で高かった（CSR CL010_168 Table 11）。試験期間中にグルココルチコイ

ド（治験薬以外のプレドニゾン）を併用した被験者の割合及び免疫抑制剤を併用した被験者の割合は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった（CSR CL010_168 Table 11）。

Day 1 から治療期間終了時まで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治験薬以外のグルココルチコイドを含む）の平均は、CCX168 群（1348.9 mg）と比較してプレドニゾン群（3654.5 mg）では約 2.7 倍高かった（CSR CL010_168 Table 14.1.10）。治験薬のプレドニゾンを含めない場合、総累積グルココルチコイド投与量の平均は両投与群で同程度であった（プレドニゾン群 1265.3 mg、CCX168 群 1348.9 mg）。総累積グルココルチコイド投与量の約 30%は、リツキシマブを投与する際の予防投与又はスクリーニング期間に使用されていたグルココルチコイドの漸減として治療期の最初の 4 週間に使用されていた。

以上より、治験薬以外のグルココルチコイド及び免疫抑制剤の投与は、CCX168 群の有効性評価に影響を与えなかった。

2.7.3.2.1.5 主要有効性評価項目

BVAS は、世界的に検証された血管炎の疾患活動性の指標である。BVAS は疾患のすべての影響を評価するようには設計されていないが、血管炎の徴候及び症状について全身症状を含む臓器系の 9 項目で評価している。BVAS version 3.0 [4]は、第 III 相試験、第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験に使用された。BVAS は、ANCA 関連血管炎患者を対象とした臨床試験の有効性評価に一般的に用いられている指標である [5)-7)]。

治験担当医師は、BVAS を用いて疾患活動性を評価した。評価結果の正確性及び一貫性を保つため、手順書に従い外部審査委員会（AC）が評価結果を判定し、その結果を主解析に用いた（CSR CL010_168 Appendix 16.1.9 SAP Section 15.6）。

第 III 相試験の主要有効性評価項目は以下のとおりであった。

1) 26 週時に疾患の寛解を達成した被験者の割合

26 週時の疾患の寛解は以下のように定義した。

- AC により判定された BVAS が 0 を達成すること
- 26 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していないこと
- 26 週時の前 4 週間に BVAS が 0 を超えていないこと（規定外で評価された場合）

2) 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合

52 週時の寛解維持は以下のように定義した。

- 26 週時に疾患の寛解（定義は上記のとおり）を達成すること
- 52 週時に疾患の寛解（AC により判定された BVAS が 0、かつ 52 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していないことと定義）を達成すること
- 26 週時から 52 週時の間に疾患の再燃が認められないこと

いずれの主要評価項目についても、プレドニゾン群に対する CCX168 群の非劣性及び優越性を評価した。全体で第 I 種の過誤率を 5%に維持するため、ゲートキーピング法を用いて 2 つの主要評価項目を以下の順序で逐次的に検定した（CSR CL010_168 Appendix 16.1.9 SAP Section 7.2）。

(1) 26 週時の非劣性
(2) 52 週時の非劣性
(3) 52 週時の優越性
(4) 26 週時の優越性

26 週時の寛解の解析の非劣性マージン−20%は、第 III 相試験の開始前に実施された 20 試験を対象としたメタアナリシス（Non-Inferiority Margin Considerations for Phase 3 Study）及び先行する RAVE 試験 [7]に基づき事前に規定した。

第 III 相臨床試験のため、治療方針ストラテジーの estimand に該当する ITT 解析及び治験実施計画書遵守ストラテジーの estimand に該当する Per Protocol 解析の 2 つの主要な集団での解析を事前に規定した [8]。

さらに、複数の感度分析及び部分集団解析を事前に規定した（CSR CL010_168 Appendix 16.1.9 SAP Section 7.1）。これらの解析の詳細な仕様は、事前に統計解析計画書に規定した。次の項目のとおり、2 つの主要評価項目の ITT 及び Per Protocol 解析の結果は一致した。治療方針ストラテジー及び治験実施計画書遵守ストラテジーの詳細は、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Section 6.1.1.1 に示した。

2.7.3.2.1.5.1 26 週時の寛解

ITT Population を対象とした主解析では、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%（164 例中 115 例）であったのに対し、CCX168 群では 72.3%（166 例中 120 例）であった（表 2.7.3.2.1.5.1-1）。以上の成績から、1 つ目の主要有効性評価項目の非劣性帰無仮説（$H1_0$）は棄却され、対立仮説（$H1_1$：26 週時の寛解率を比較した場合、CCX168 群はプレドニゾン群よりも劣っていない）が採択された（CSR CL010_168 Appendix 16.1.9 SAP Section 7.2）。また、優越性帰無仮説（$H2_0$：26 週時の寛解率を比較した場合、CCX168 群とプレドニゾン群との間に差は無い）が採択された。

表 2.7.3.2.1.5.1-1 26 週時に寛解を達成した被験者の割合– ITT Population

Treatment	N	n	(%)	95% CI [a]	Diff. in %	Estimate of Common Diff. in % [b]	Two-sided 95% CI for Diff. in % [c]	Non-inferior P-value	Superior P-value
Prednisone	164	115	70.1	62.5, 77.0	2.2	3.4	−6.0, 12.8	<0.0001	0.2387
Avacopan	166	120	72.3	64.8, 78.9					

CI=confidence interval; Diff.=difference; ITT=intent-to-treat; N=number of subjects in the analysis population for the specified treatment group; n=number of subjects with disease remission; %=100*n/N;
a Clopper and Pearson exact CI
b Summary score estimate of the common difference in remission rates [9] by using inverse-variance stratum weights
c Miettinen-Nurminen (score) confidence limits for the common difference in remission rates
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.1.1)

主要評価項目である 26 週時の寛解について、Per Protocol 解析、非層別解析、あらかじめ定められたすべての感度分析の結果は、ITT 解析の結果と一致していた（CSR CL010_168 Section 11.4.1.1.1）。各層及び各部分集団の結果は、ITT Population の解析結果とおおむね一致していた（表 2.7.3.3.3.1-1）。

2.7.3.2.1.5.2 52 週時の寛解維持

ITT Population を対象とした主解析では、52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群では 54.9%（164 例中 90 例）であったのに対し、CCX168 群では 65.7%（166 例中 109 例）であった（表 2.7.3.2.1.5.2-1）。2 つ目の主要有効性評価項目の非劣性帰無仮説（$H3_0$）は棄却され、対立仮説（$H3_1$：52 週時の寛解維持率を比較した場合、CCX168 群はプレドニゾン群よりも劣っていない）が採択された（CSR CL010_168 Appendix 16.1.9 SAP Section 7.2）。また、優越性帰無仮説（$H4_0$：52 週時の寛解維持率を比較した場合、CCX168 群とプレドニゾン群との間に差は無い）は棄却され、優越性対立仮説（$H4_1$：52 週時の寛解維持率を比較した場合、CCX168 群はプレドニゾン群よりも優れている）が採択された。

表 2.7.3.2.1.5.2-1 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合– ITT Population

Treatment	N	n	(%)	95% CI [a]	Diff. in %	Estimate of Common Diff. in % [b]	Two-sided 95% CI for Diff. in % [c]	Non-inferior P-value	Superior P-value
Prednisone	164	90	54.9	46.9, 62.6	10.8	12.5	2.6, 22.3	<0.0001	0.0066
Avacopan	166	109	65.7	57.9, 72.8					

CI=confidence interval; Diff.=difference; ITT=intent-to-treat; N=number of subjects in the analysis population for the specified treatment group; n=number of subjects with sustained disease remission; %=100*n/N
a Clopper and Pearson exact CI
b Summary score estimate of the common difference in remission rates [9)] by using inverse-variance stratum weights
c Miettinen-Nurminen (score) confidence limits for the common difference in remission rates
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.2.1)

主要評価項目である 52 週時の寛解維持について、Per Protocol 解析、非層別解析、あらかじめ定められたすべての感度分析の結果は、ITT 解析の結果と一致していた（CSR CL010_168 Section 11.4.1.1.2）。各層及び各部分集団の結果は、ITT 全集団の解析結果とおおむね一致していた（表 2.7.3.3.3.1-2）。

52 週間の治療期の前半 26 週間は、CCX168 に加え、シクロホスファミド/アザチオプリン又はリツキシマブを投与した。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、治療期の後半 26 週間は CCX168 又は CCX168 プラセボのみ投与されたため、後半 26 週間では CCX168 とプラセボを直接的に比較することができ、免疫抑制治療の寄与なしに CCX168 単独療法の有効性を評価することができた。リツキシマブ層の 52 週時の寛解維持の結果を表 2.7.3.2.1.5.2-2 に示した。

表 2.7.3.2.1.5.2-2 52 週時に寛解維持を達成したリツキシマブ層の被験者の割合の層別解析 – ITT Population

Treatment	N	n	(%)	95% CI [a]	Diff. in %	Estimate of Common Diff. in % [b]	Two-sided 95% CI for Diff. in % [c]	Non-inferior P-value	Superior P-value
Prednisone	107	60	56.1	46.1, 65.7	15.0	16.5	4.3, 28.6	<0.0001	0.0040
Avacopan	107	76	71.0	61.5, 79.4					

CI=confidence interval; Diff.=difference; ITT=intent-to-treat; N=number of subjects in the analysis population for the specified treatment group; n=number of subjects with sustained disease remission; %=100*n/N
a Clopper and Pearson exact CI
b Summary score estimate of the common difference in remission rates [9)] by using inverse-variance stratum weights
c Miettinen-Nurminen (score) confidence limits for the common difference in remission rates
(Source: SCE Table 7)

リツキシマブ層で、26 週時に寛解を達成した後に再燃を認めた被験者は、プレドニゾン群で 81 例中 11 例（13.6%）であったのに対し、CCX168 群では 83 例中 6 例（7.2%）であった（P=0.0592）（SCE Table 8）。BVAS=0 を達成した後に再燃を認めた被験者は、プレドニゾン群で 104 例中 21 例であったのに対し、CCX168 群では 104 例中 9 例であった（P=0.0233）（SCE Table 9）。

これらの解析から、試験で規定している免疫抑制剤を併用していない状態で CCX168 はプラセボと比較してより寛解を維持することができ、CCX168 が ANCA 関連血管炎の治療に効果的であることが示された。

2.7.3.2.1.6 副次評価項目

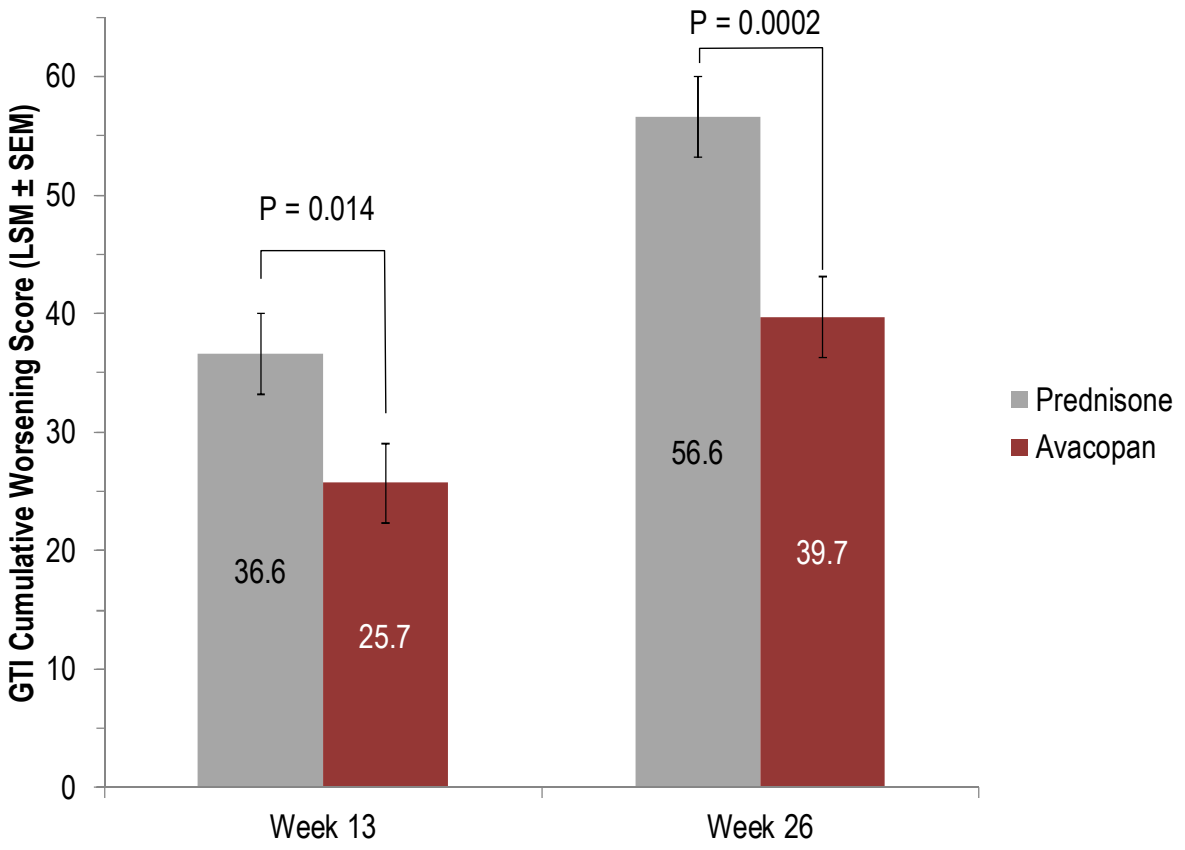
2.7.3.2.1.6.1 グルココルチコイド誘発毒性

2.7.3.2.1.6.1.1 Glucocorticoid Toxicity Index

GTI はグルココルチコイド毒性を点数化するために開発された [10]。GTI version 2 は、経時的な累積毒性を記録する Cumulative Worsening Score（CWS）と毒性の経時的な改善及び悪化を記録する Aggregate Improvement Score（AIS）の 2 種類のスコアで評価される [11]、[12]。

グルココルチコイド毒性の評価結果について、GTI スコアは 13 週時及び 26 週時のいずれも、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に低かった。

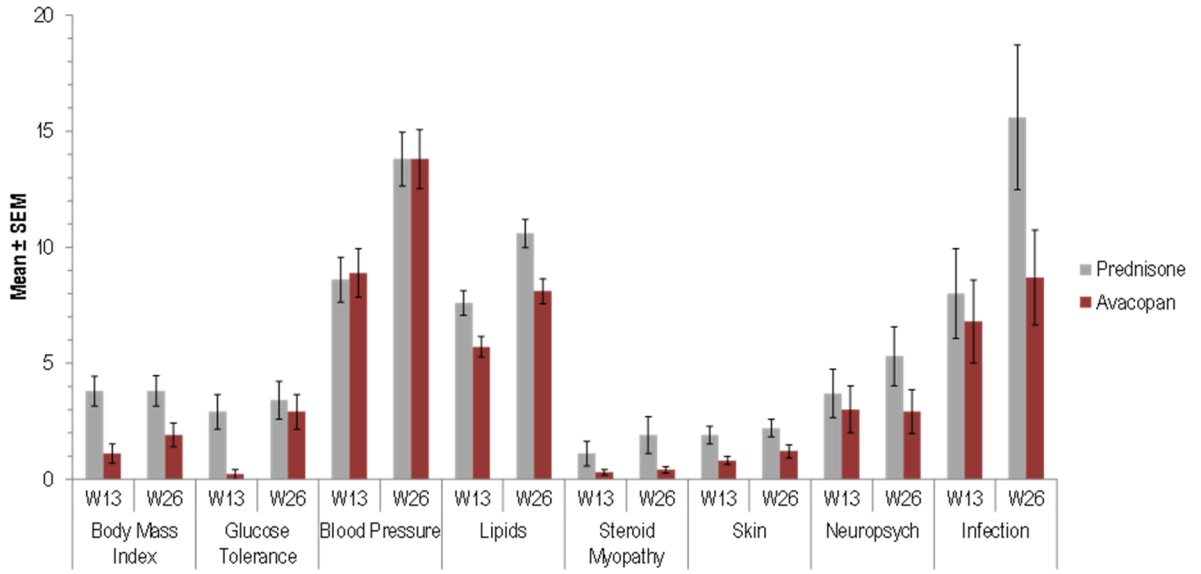
GTI-CWS の最小二乗平均（LSM）は、13 週時にはプレドニゾン群で 36.6、CCX168 群で 25.7 であり（P=0.0140）、26 週時にはプレドニゾン群で 56.6、CCX168 群で 39.7 であった（P=0.0002、図 2.7.3.2.1.6.1.1-1）。



GTI=Glucocorticoid Toxicity Index; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of mean
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.4.1)

図 2.7.3.2.1.6.1.1-1 Glucocorticoid Toxicity Index Cumulative Worsening Score – ITT Population

13 週時及び 26 週時の GTI-CWS のカテゴリーについて、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平均は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かったが、血圧は両投与群で同程度であった（図 2.7.3.2.1.6.1.1-2）。

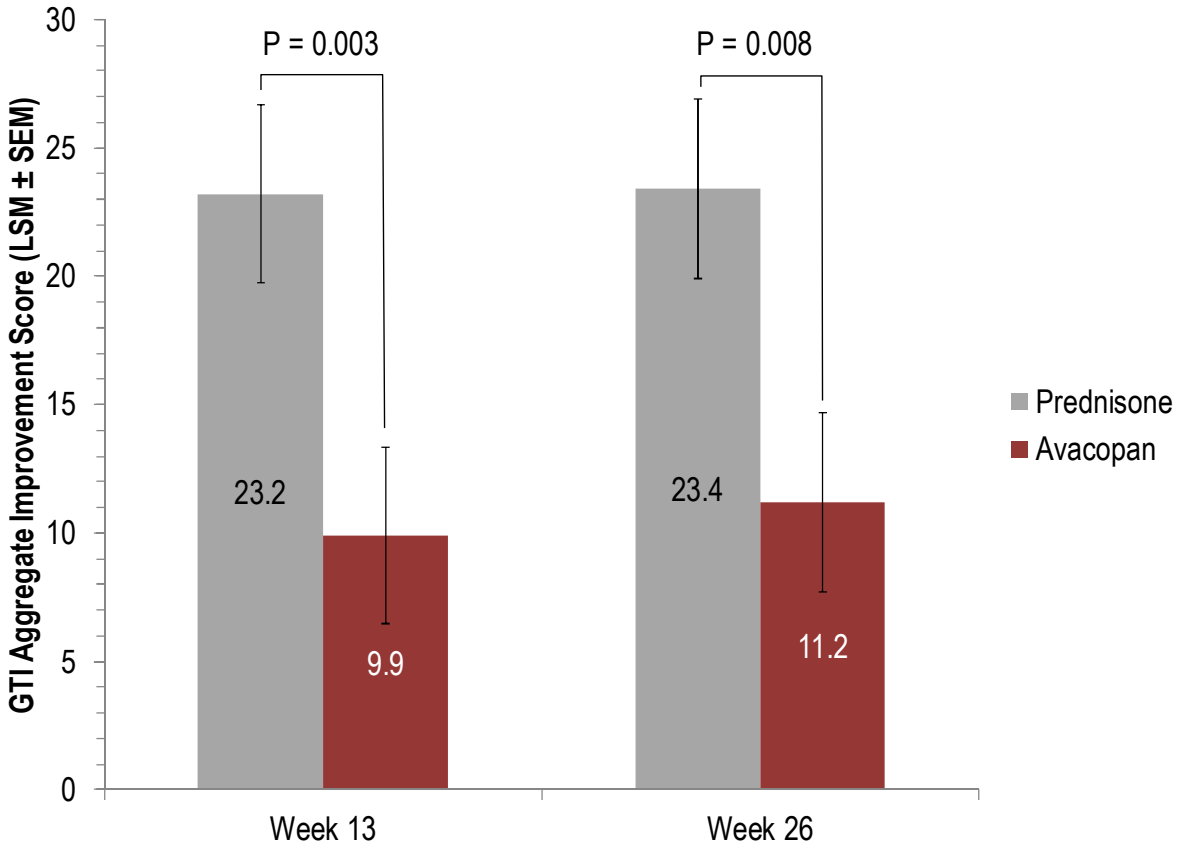


ITT=intent-to-treat; SEM=standard error of mean; W=Week
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.4.2)

図 2.7.3.2.1.6.1.1-2　各カテゴリーの Glucocorticoid Toxicity Index Cumulative Worsening Score – ITT Population

GTI-CWS について、事前に規定した Mixed effects Model for Repeated Measures（MMRM）解析の結果を CSR CL010_168 Table 14.2.4.1.に示した。共分散分析（ANCOVA）による探索的結果は（SCE Table 1）、MMRM 解析の結果とおおむね一致していた。

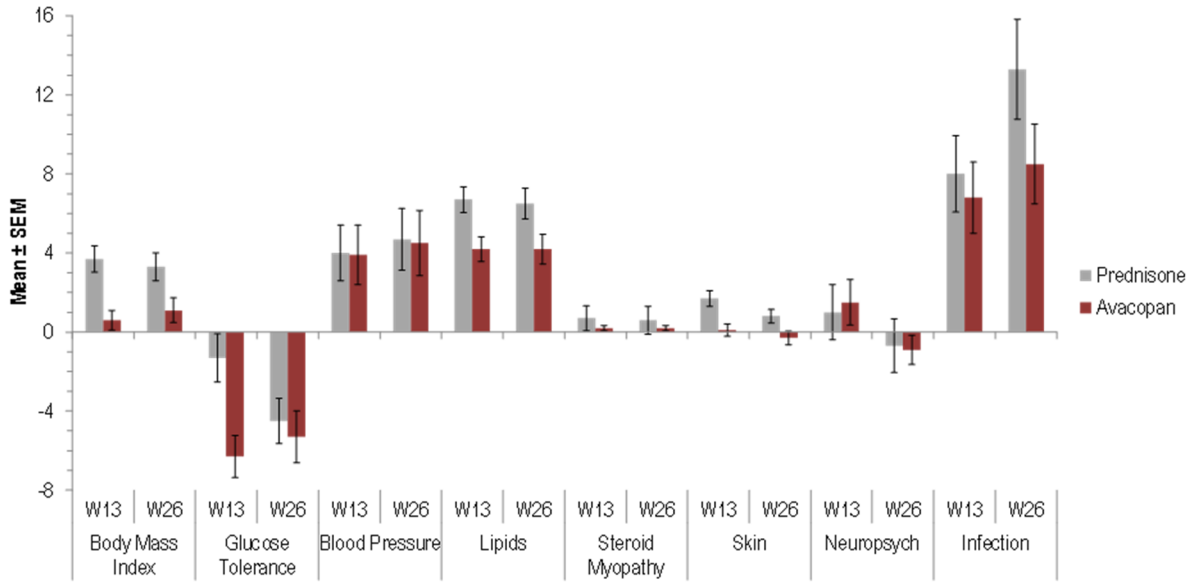
GTI-AIS の LSM は、13 週時にはプレドニゾン群で 23.2、CCX168 群で 9.9 であり（P=0.003）、26 週時にはプレドニゾン群で 23.4、CCX168 群で 11.2 であった（P=0.008、図 2.7.3.2.1.6.1.1-3）。



GTI=Glucocorticoid Toxicity Index; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of mean
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.4.3)

図 2.7.3.2.1.6.1.1-3 Glucocorticoid Toxicity Index Aggregate Improvement Score – ITT Population

13 週時及び 26 週時の GTI-AIS のカテゴリーについて、BMI、耐糖能、脂質、ステロイド性ミオパチー、皮膚毒性及び感染の平均は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かったが、血圧及び精神神経毒性は両投与群で同程度であった（図 2.7.3.2.1.6.1.1-4）。



ITT=intent-to-treat; SEM=standard error of Mean; W=Week
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.4.4)

図 2.7.3.2.1.6.1.1-4　各カテゴリーの Glucocorticoid Toxicity Index Aggregate Improvement Score – ITT Population

GTI-AIS について、事前に規定した MMRM 解析の結果を CSR CL010_168 Table 14.2.4.3.に示した。ANCOVA による探索的結果は（SCE Table 2）、MMRM 解析とおおむね一致していた。

2.7.3.2.1.6.1.2 グルココルチコイド毒性のその他の結果

治験担当医師がグルココルチコイドと関連があるかもしれないと判断した試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合を CSR CL010_168 Section 12.3.1.3.4.に示した。

- 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 [13]、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 TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 80.5%、CCX168 群で 66.3%であった（両群の差の 95%信頼区間（CI）−23.7%, −3.8%）（CSR CL010_168 Table 14.3.1.13）。クラスターごとの解析での両投与群の差の 95%信頼区間から、皮膚及び内分泌/代謝事象の発現割合は CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった。Preferred Terms（PT）ごとでは、高脂血症、副腎機能不全、血中グルコース増加、体重増加、不眠症及び易刺激性の発現割合がプレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった。
- さらに、治験担当医師によりグルココルチコイド（治験薬のプレドニゾン）と関連があるかもしれないと判断された TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 75.0%、CCX168 群で 57.8%であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.4.2）。CCX168 群と比較してプレドニゾン群で TEAE の発現割合が高かった SOC は、感染症及び寄生虫症（プレドニゾン群で 35.4%、CCX168 群で 25.3%、以下同順）、皮膚及び皮下組織障害（22.6%、10.8%）、臨床検査（15.9%、9.0%）、精神障害（18.9%、7.2%）、代謝及び栄養障害（17.1%、8.4%）、血管障害（11.0%、5.4%）、血液及びリンパ系障害（13.4%、4.8%）、眼の障害（7.9%、3.6%）及び内分泌障害（7.3%、1.8%）であり、これらは、グルココルチコイドの既知の毒性に起因していると考えられた。
- 治験担当医師によりグルココルチコイド（治験薬のプレドニゾン及び治験薬以外のグルココルチコイド投与）と関連があるかもしれないと判断された TEAE の発現割合は、プレドニゾ

ン群で 79.9%、CCX168 群で 64.5%であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.5）。この投与群間の差は、以下の SOC の発現率が CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かったことに起因した。プレドニゾン群で発現割合が高かった SOC は、感染症及び寄生虫症（プレドニゾン群で 40.2%、CCX168 群で 30.1%、以下同順）、皮膚及び皮下組織障害（23.8%、12.0%）、臨床検査（18.3%、10.2%）、精神障害（20.7%、9.6%）、代謝及び栄養障害（18.3%、12.7%）、血管障害（11.6%、7.2%）、血液及びリンパ系障害（14.6%、6.0%）、眼の障害（9.1%、3.6%）及び内分泌障害（8.5%、2.4%）であった。

- 治験担当医師によりグルココルチコイド（治験薬のプレドニゾン）と関連があるかもしれないと判断された重篤な TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 14.6%、CCX168 群で 6.6%であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.6.2）。この投与群間の差は、感染症及び寄生虫症の SOC の発現割合が、CCX168 群（1.8%）と比較してプレドニゾン群（6.7%）で高かったことに主に起因した。

以上より、有害事象発生率に基づき投与群間のグルココルチコイド毒性を評価した事前に規定された様々な解析の結果は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で一貫して低い毒性を示した。これらの結果は GTI の結果及びグルココルチコイドの既知の毒性プロファイルと一致する[1)、2)、14)、15)]。

2.7.3.2.1.6.2 4 週時の BVAS=0

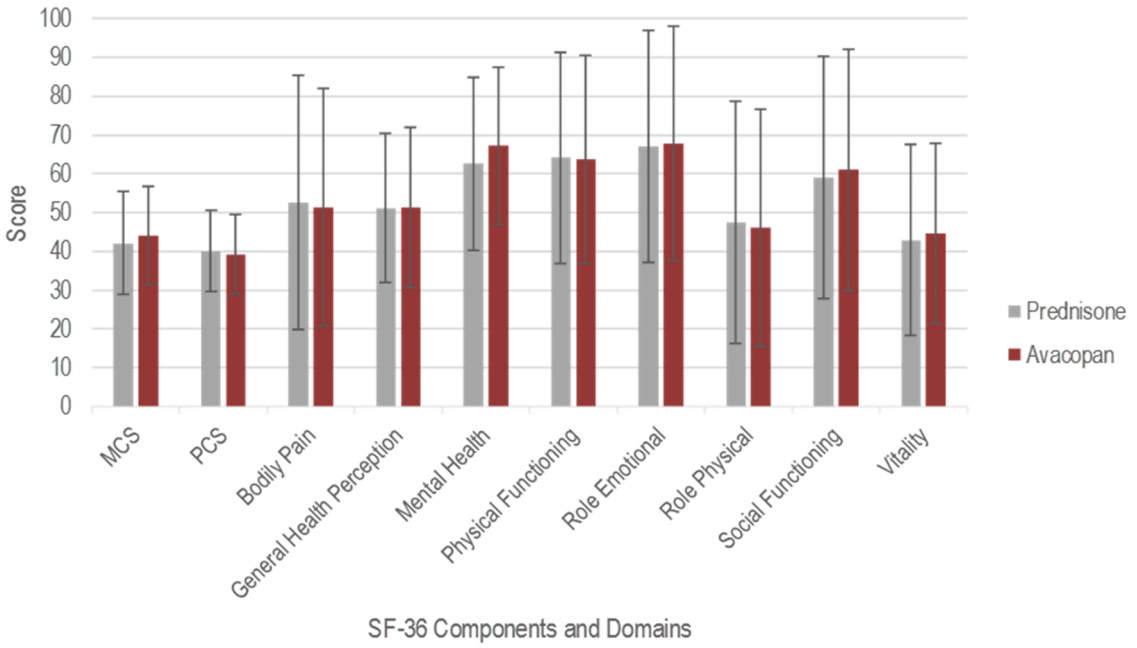
ITT Population において 4 週時に BVAS=0 を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群で 68.9%、CCX168 群で 62.7%であり、統計学的に有意な差は認められなかった（CSR CL010_168 Section 11.4.1.2.2）。

2.7.3.2.1.6.3 健康関連 QOL 評価

2.7.3.2.1.6.3.1 Short Form 36

ANCA 関連血管炎患者は、疾患だけでなく治療（特にグルココルチコイド）に起因して、身体的及び精神的に多くの側面で苦しんでいる。SF-36 のような一般的な Patient-Reported Outcome（PRO）尺度は、ANCA 関連血管炎の治療効果を検出する感度により OMERACT に支持されている。

SF-36 の 2 つのコンポーネント（精神的サマリースコア、身体的サマリースコア）及び 8 つのドメイン（身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康）のベースラインスコア（平均±SD）を図 2.7.3.2.1.6.3.1-1 に示した。



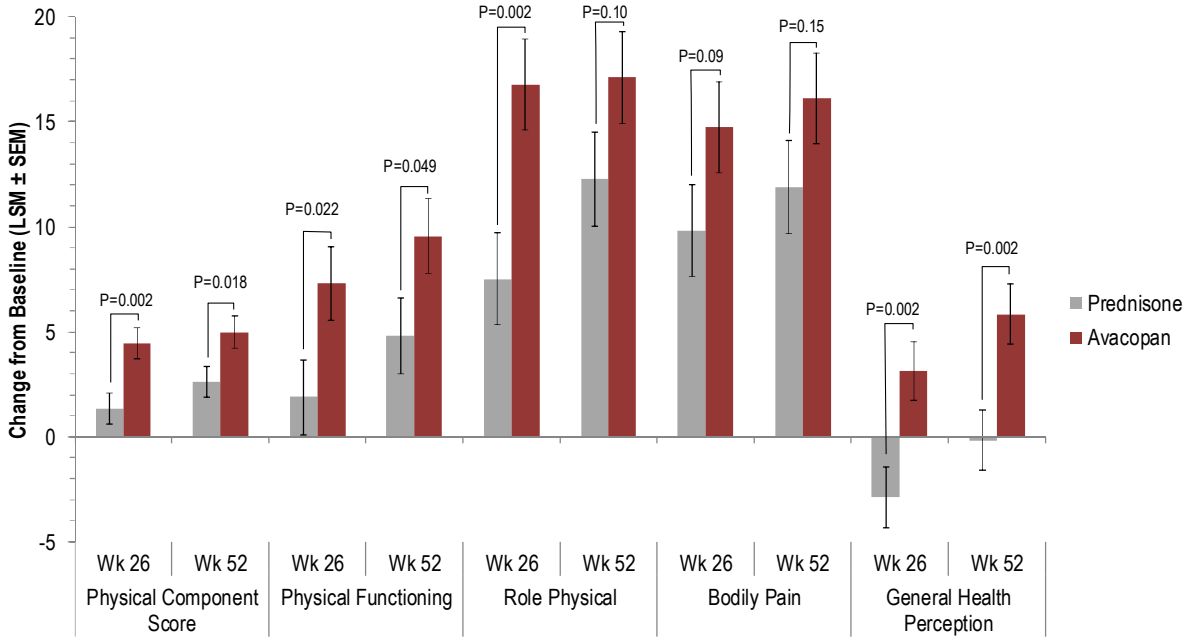
MCS=mental component score; PCS=physical component score
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.5)

図 2.7.3.2.1.6.3.1-1　SF-36 の各コンポーネント及びドメインスコアのベースラインスコア（平均±SD）

SF-36 の各コンポーネント及びドメインの平均ベースラインスコアは、投与群間で比較的類似しており、39 から 69 の範囲内であった（CSR CL010_168 Table 14.2.5）。ベースラインでは、精神的サマリースコア、身体的サマリースコア、日常役割機能（身体）及び活力ドメインのスコアが低かった。

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 群で有意に改善した。身体的サマリースコアの変化量は、26 週時には CCX168 群で 4.445、プレドニゾン群で 1.344 であり（P=0.002）、52 週時にはそれぞれ 4.980、2.626 であった（P=0.018、図 2.7.3.2.1.6.3.1-2）。身体機能及び日常役割機能（身体）ドメインは、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより改善した。全体的健康感ドメインの変化量は、26 週時には CCX168 群で 3.12、プレドニゾン群では −2.89 であり（P=0.002）、52 週時にはそれぞれ 5.84、−0.17 であった（P=0.002、図 2.7.3.2.1.6.3.1-2）。

SF-36 の臨床的に重要であると解釈できる最小差（MCID）は 5 ポイントと見なされている[16)]。この基準に基づいて CCX168 群のベースラインからの平均変化量が MCID を達成したのは、52 週時の身体的サマリースコア、26 週時及び 52 週時の身体機能、日常役割機能（身体）及び体の痛みドメイン、52 週時の全体的健康感ドメインであった。プレドニゾン群では、身体的サマリースコアは MCID を達成しなかったが、26 週時及び 52 週時の日常役割機能（身体）及び体の痛みドメインは MCID を達成した。

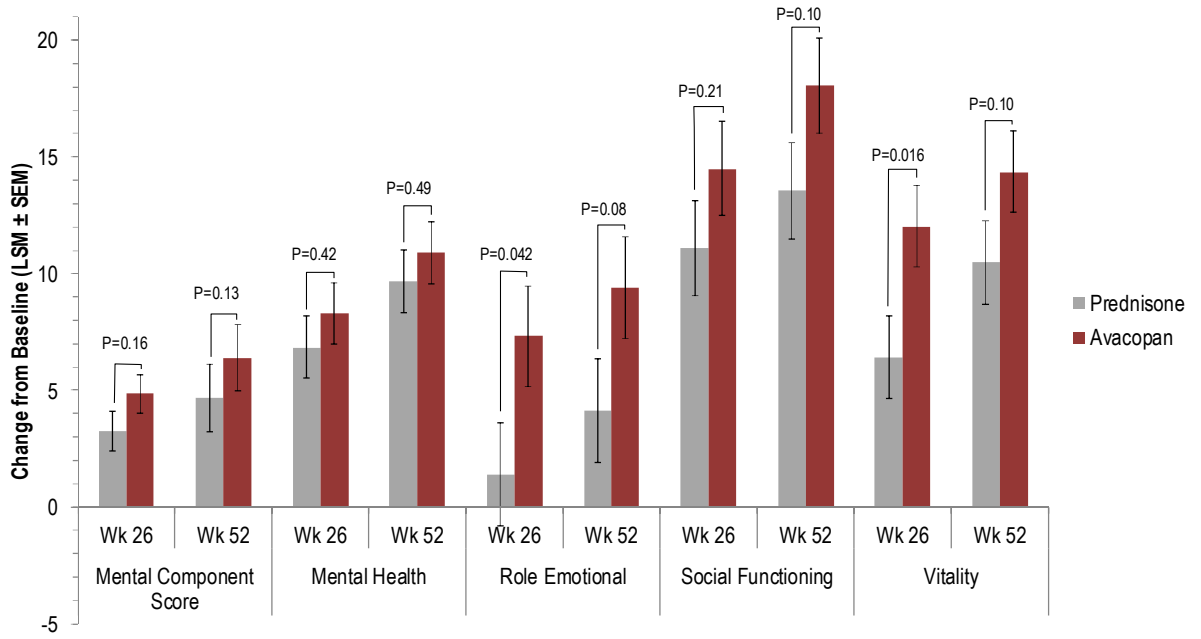


ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of mean; SF-36v2=Short Form 36 version 2; Wk=Week
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.5)

図 2.7.3.2.1.6.3.1-2　SF-36 の身体的サマリースコア及び身体ドメインのベースラインからの変化量 – ITT Population

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。精神的サマリースコア及びすべてのドメインは、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で数値的に改善した（図 2.7.3.2.1.6.3.1-3）。活力ドメインで評価される疲労は ANCA 関連血管炎患者の一般的な主訴であり [17)-20)]、活力ドメインの改善は ANCA 関連血管炎患者にとって重要である。

CCX168 群では、52 週時の精神的サマリースコア、26 週時及び 52 週時の心の健康、日常役割機能（精神）、社会生活機能及び活力ドメインが MCID（5 ポイント以上改善）を達成した。プレドニゾン群では、精神的サマリースコアは MCID を達成しなかったが、26 週時及び 52 週時の心の健康、社会生活機能及び活力ドメインは MCID を達成した。



ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of mean; SF 36v2=Short Form 36 version 2; Wk=Week
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.5)

図 2.7.3.2.1.6.3.1-3　SF-36 の精神的サマリースコア及び精神ドメインのベースラインからの変化量 – ITT Population

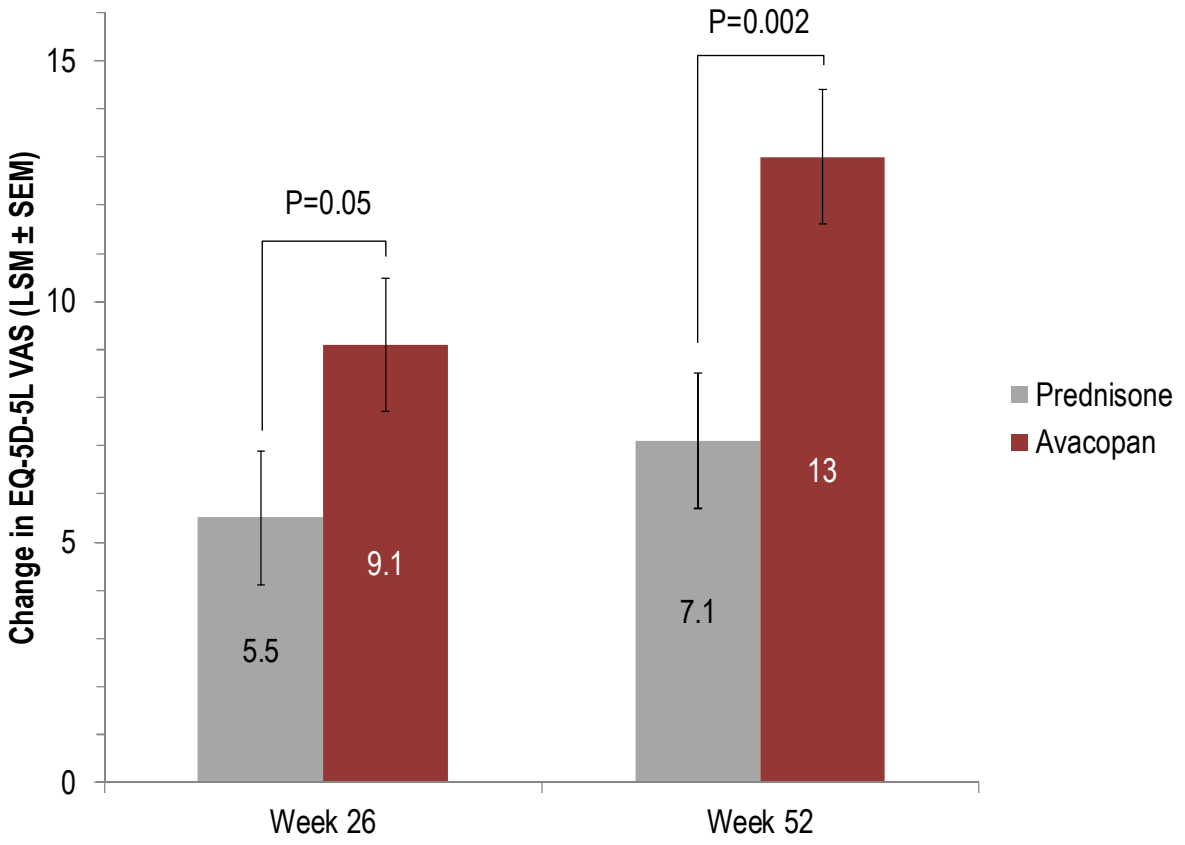
事前に規定した SF-36 の各コンポーネント及びドメインの MMRM 解析の結果を CSR CL010_168 Table 14.2.5 に示した。ANCOVA の探索的解析の結果は（SCE Table 3）、MMRM 解析とおおむね一致していた。

2.7.3.2.1.6.3.2 EuroQuality of Life-5 Domains-5 Levels

EQ-5D-5L は QOL 全般を評価するためにデザインされた一般的な健康関連 OQL 尺度である。EQ-5D-5L は、0 から 100 までの Visual Analogue Scale（VAS）、Population norm-based Index スコアで計算された。

52 週時における EQ-5D-5L は、VAS 及び Index スコアの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改善した。

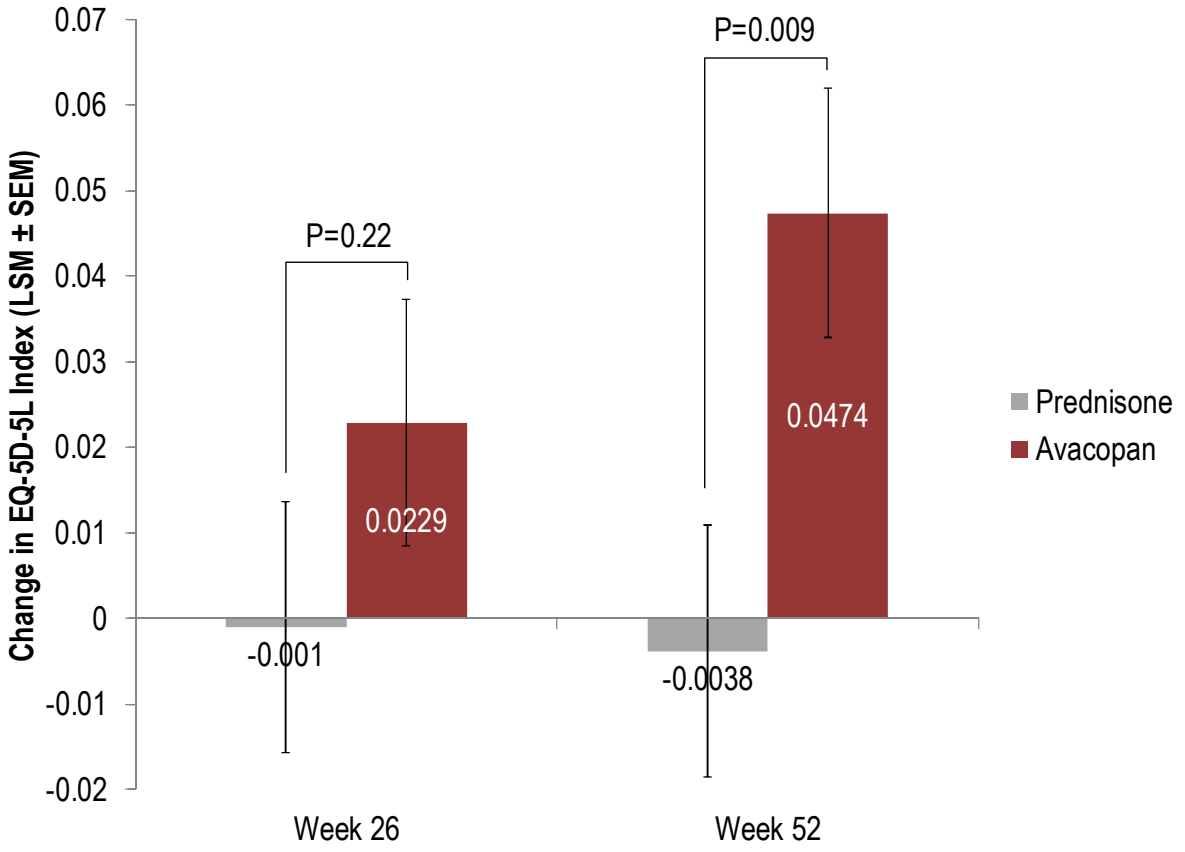
52 週時における EQ-5D-5L の VAS スコアのベースラインからの変化量は、プレドニゾン群（7.1）と比較して CCX168 群（13.0）で統計学的に有意に改善した（P=0.002、図 2.7.3.2.1.6.3.2-1）。



EQ-5D-5L=EuroQuality of Life-5 Domains-5 Levels; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of mean; VAS=Visual Analogue Scale
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.6)

図 2.7.3.2.1.6.3.2-1　EQ-5D-5L の VAS スコアのベースラインからの変化量 – ITT Population

52 週時の Index スコアのベースラインからの変化量（LSM）は、CCX168 群では 0.0474、プレドニゾン群では−0.0038 であった（P=0.009、図 2.7.3.2.1.6.3.2-2）。これらの結果から、プレドニゾン群の被験者と比較して CCX168 群の被験者では、おおむね全般的な健康に対してより良く感じたことが示された。



EQ-5D-5L=EuroQuality of Life-5 Domains-5 Levels; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of mean
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.6)

図 2.7.3.2.1.6.3.2-2　EQ-5D-5L Index スコアのベースラインからの変化量 – ITT Population

事前に規定した EQ-5D-5L の VAS 及び Index スコアの MMRM 解析の結果を CSR CL010_168 Table 14.2.6 に示した。ANCOVA による探索的解析の結果は（SCE Table 4）、MMRM 解析とおおむね一致していた。

2.7.3.2.1.6.4 再燃

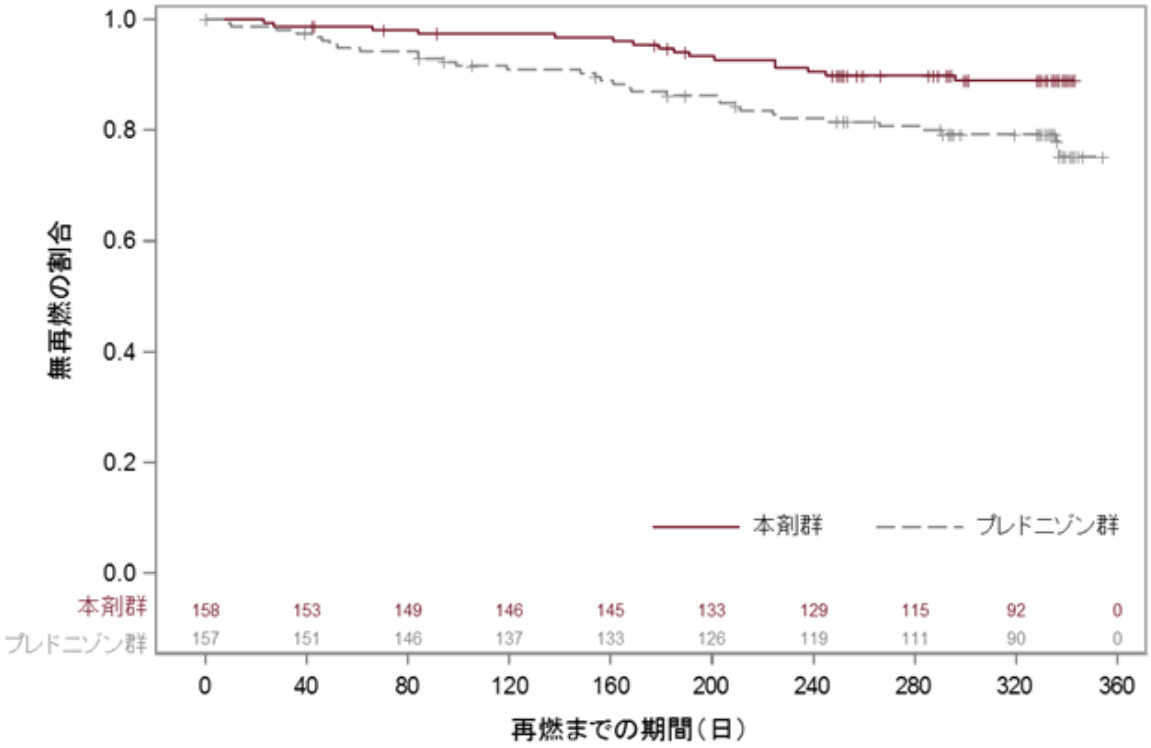
ANCA 関連血管炎の再燃は、BVAS=0 を達成した後に以下のいずれかに該当する場合と定義した。

- 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被験者を対象とした解析、並びに治療期間中の任意の時点で BVAS=0 を達成した被験者を対象とした解析を実施した。

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、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（21.0%）と比較して、CCX168 群（10.1%）で統計学的に有意に低かった（CSR CL010_168 Table 14.2.8.2）。BVAS=0 を達成してから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 0.0091 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。Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2.1.6.4-1 に示した。



(Source: CSR CL010_168 Figure 9)

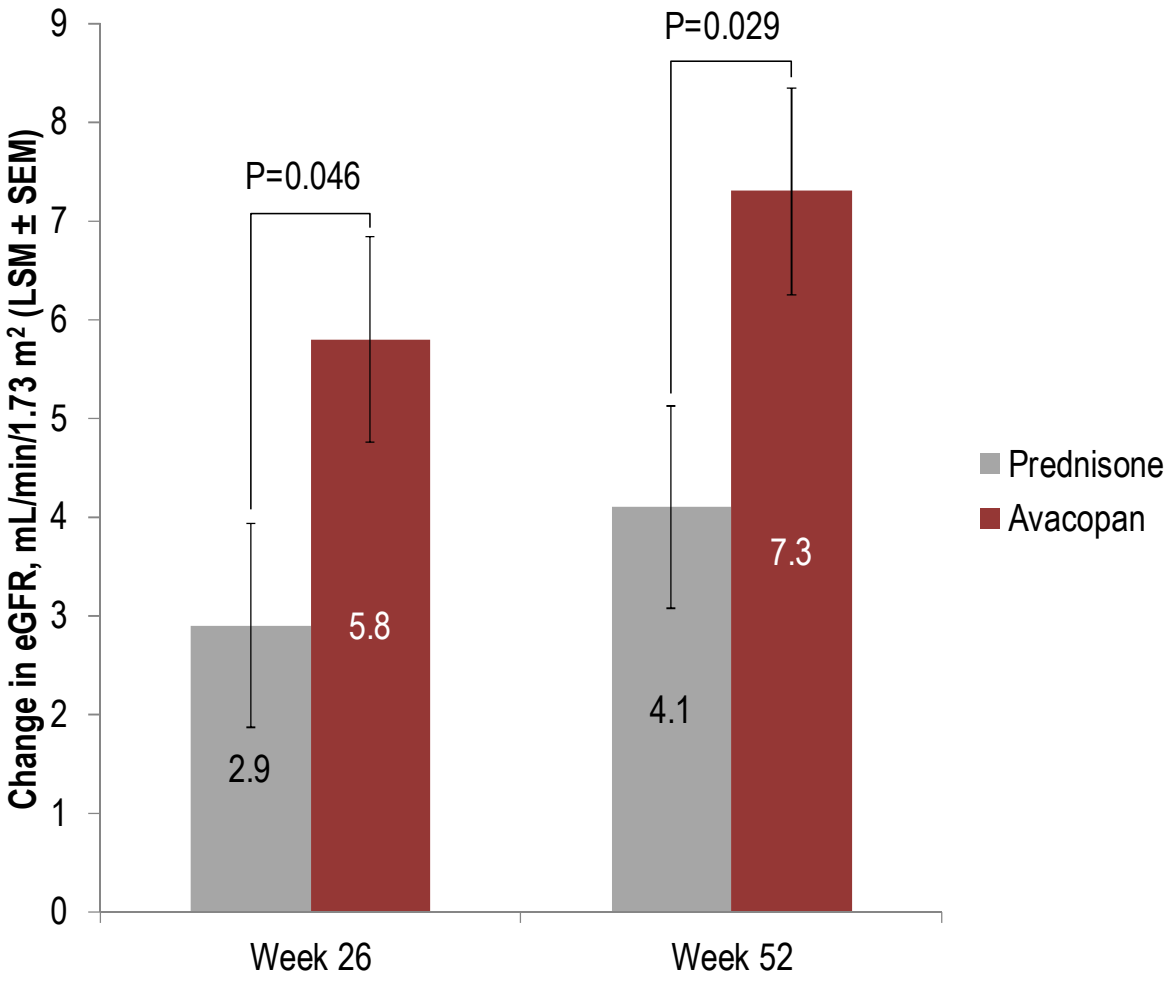
図 2.7.3.2.1.6.4-1　再燃までの期間の Kaplan-Meier プロット

8 週間の追跡調査期に認められた再燃は、プレドニゾン群で 7 回、CCX168 群で 6 回であった（CSR CL010_168 Table 14.2.8.3）。

2.7.3.2.1.6.5 推定糸球体ろ過率

ベースラインの BVAS で腎病変を有する被験者では、eGFR で測定した腎機能が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 2.7.3.2.1.6.5-1）。

ベースラインの腎機能は、プレドニゾン群で 45.6 mL/min/1.73m^2、CCX168 群で 44.6 mL/min/1.73m^{2}であった（CSR CL010_168 Table 14.2.7.1.1）。26 週時の eGFR の変化量（LSM）は、プレドニゾン群で 2.9 mL/min/1.73m^2、CCX168 群で 5.8 mL/min/1.73m^2 であった（P=0.046）。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、CCX168 群で 7.3 mL/min/1.73m^2 であった（P=0.029）。



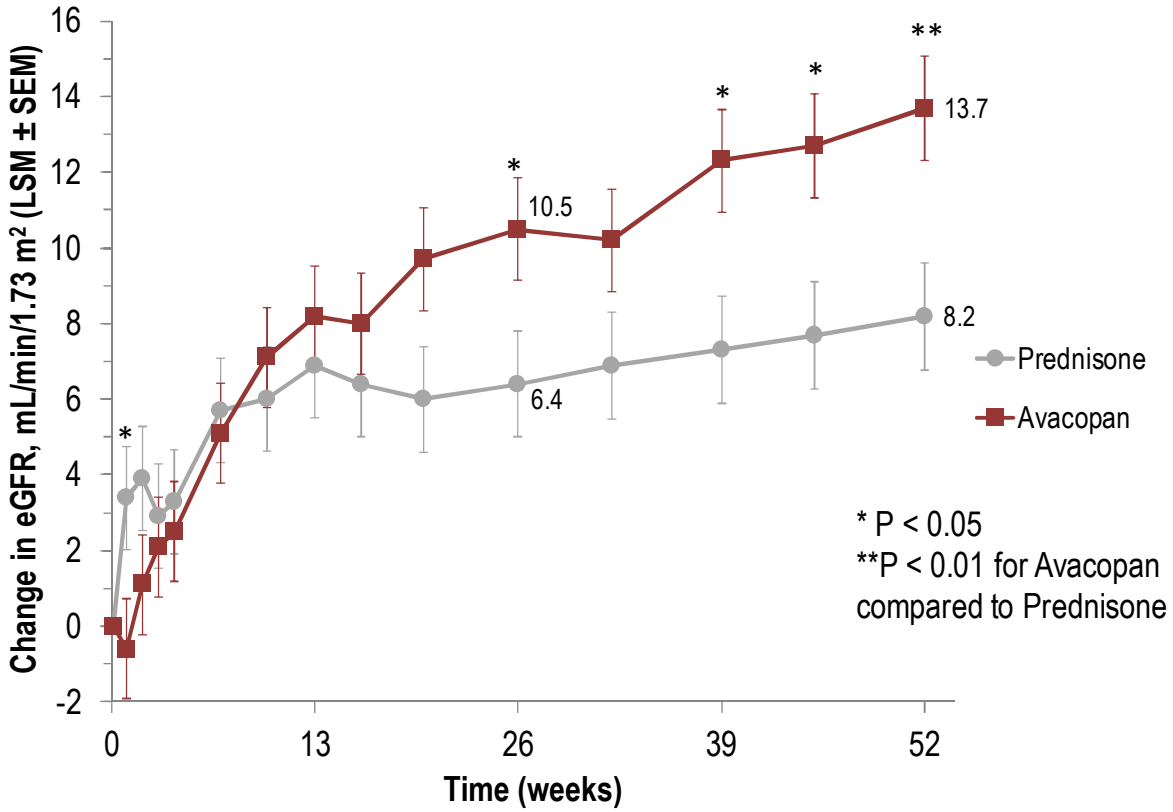
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR=estimated glomerular filtration rate; ITT-intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of mean
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.7.1.1)

図 2.7.3.2.1.6.5-1 ベースラインの BVAS で腎病変を有する被験者の eGFR のベースラインからの変化量 – ITT Population

事前に規定した eGFR の MMRM 解析の結果を CSR CL010_168 Table 14.2.7.1.1.に示した。ANCOVA による探索的解析の結果は（SCE Table 5）、MMRM 解析とおおむね一致していた。

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。これらの被験者の 52 週時でのベースラインからの変化量（LSM）は、プレドニゾン群で 8.2 mL/min/1.73m^2、CCX168 群で 13.7 mL/min/1.73m^2 であった（P=0.0050、図 2.7.3.2.1.6.5-2）。

事前に規定した eGFR の MMRM 解析の結果を CSR CL010_168 Table 14.2.7.1.2.に示した。ANCOVA による探索的解析の結果は（SCE Table 6）、MMRM 解析とおおむね一致していた。



BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR=estimated glomerular filtration rate; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of mean
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.7.1.2)

図 2.7.3.2.1.6.5-2 ベースラインで BVAS の腎病変を有し、ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の被験者の eGFR のベースラインからの変化量 – ITT Population

ベースラインの eGFR が 30～59 mL/min/1.73m² の被験者において、52 週時の eGFR の増加（平均）が、CCX168 群では 10.5 mL/min/1.73m²、プレドニゾン群では 7.8 mL/min/1.73m² であった（CSR CL010_168 Table 14.2.7.1.3）。

ベースラインの eGFR が 59 mL/min/1.73m² を超える被験者において、52 週時の eGFR の減少（平均）が、CCX168 群では 5.9 mL/min/1.73m²、プレドニゾン群では 7.5 mL/min/1.73m² であった（CSR CL010_168 Table 14.2.7.1.4）。

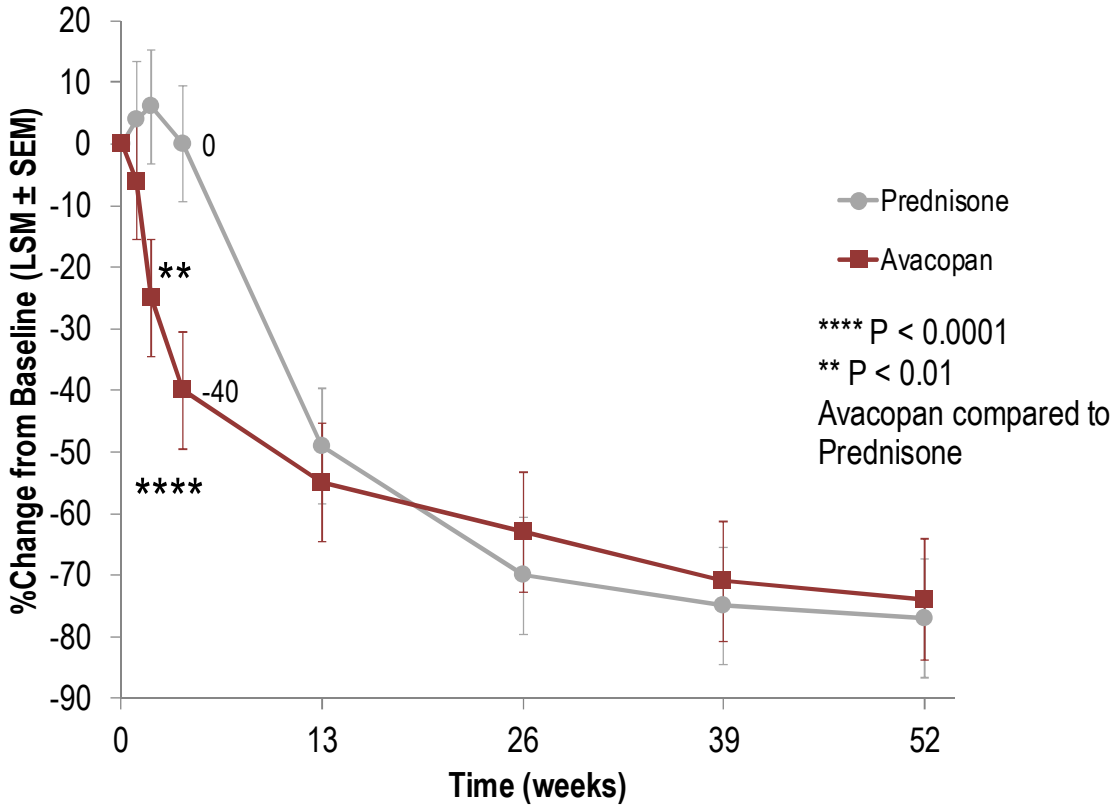
以上より、ベースラインで腎病変を有する被験者において、CCX168 群では 52 週間の治療期間中に eGFR が顕著に改善した。CCX168 の改善効果は、ステージ 4 の腎機能低下を有する被験者で顕著であった。

2.7.3.2.1.6.6 尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）

アルブミン尿は ANCA 関連血管炎患者に高頻度に認められ、腎転帰が不良となる予後因子である [21)、22)]。

ベースラインで BVAS の腎病変及びアルブミン尿（UACR 10 mg/g creatinine 以上）を有する被験者において、4 週時の UACR は、プレドニゾン群では変動しなかったが、CCX168 群では 40%改善した（P<0.0001、図 2.7.3.2.1.6.6-1）。52 週時の UACR のベースラインからの変化率（LSM）は、プレドニゾン群（−77%）と CCX168 群（−74%）で同程度であった（CSR

CL010_168 Table 14.2.9.1.1）。



ACR=albumin creatinine ratio; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; ITT=intent-to-treat; LSM=least squares mean; SEM=standard error of mean
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.9.1.1)

図 2.7.3.2.1.6.6-1　ベースラインで BVAS の腎病変及びアルブミン尿を有する被験者における UACR のベースラインからの変化量 – ITT Population

UACR のプロファイルは、ベースラインの UACR が 10～300 mg/g の被験者（CSR CL010_168 Table 14.2.9.1.2）、ベースラインの UACR が>300 mg/g の被験者（CSR CL010_168 Table 14.2.9.1.3）、全被験者でおおむね一致していた。

以上より、プレドニゾン群と比較して CCX168 群ではアルブミン尿がより早期に改善した。52 週間の治療期終了時のアルブミン尿の改善は、両投与群で同程度であった。

2.7.3.2.1.6.7 尿中単球走化性蛋白-1：クレアチニン比

単球走化性蛋白-1（MCP-1）は C-C ケモカイン受容体 2（CCR2）のケモカインリガンドの 1 つであり、炎症部位への単球/マクロファージ浸潤の重要な走化性物質の 1 つである。尿中クレアチニンで補正した尿中 MCP-1 は、腎臓の炎症マーカーであり、一般に活性腎血管炎をはじめとする腎疾患患者の腎転帰不良と相関する [23)-26)]。

尿中 MCP-1：クレアチニン比のベースラインの幾何平均値は、プレドニゾン群で 947.76 pg/mg creatinine、CCX168 群で 983.84 pg/mg creatinine であった（CSR CL010_168 Table 14.2.10）。これらの値は、健常人の基準値上限（263 pg/mg creatinine）より約 4 倍高い [27)]。これは、第 III 相試験における腎血管炎を有する被験者の腎臓の炎症が相当な程度であることを示している。

13 週時の尿中 MCP-1：クレアチニン比は、プレドニゾン群（−52%）と比較して CCX168 群（−59%）で統計学的に有意に減少した（P=0.0339）。52 週時の尿中 MCP-1：クレアチニン比は、プレドニゾン群で−71%、CCX168 群で−73%であり、両投与群で同程度であった（P=0.2223、CSR CL010_168 Table 14.2.10）。

以上より、両投与群で尿中 MCP-1：クレアチニン比が低下し、腎臓の炎症が改善したことが示された。

2.7.3.2.1.6.8 Vasculitis Damage Index

VDI は、ANCA 関連血管炎の累積の器官損傷を評価するためのバリデートされた尺度である[28)]。一度発現した器官損傷は永続するため、VDI は持続又は経時的に増加する。新規に診断された患者は持続する損傷が無いため、一般的に VDI は 0 である。

ベースラインから 52 週時までの VDI の平均増加率は、両投与群で同程度であった。

ベースラインの VDI の平均値は、プレドニゾン群で 0.72、CCX168 群で 0.66 であった（CSR CL010_168 Table 14.2.11.1a）。ベースラインから 52 週時までの変化量（LSM）は、プレドニゾン群では 1.15、CCX168 群では 1.17 であり、両投与群で同程度であった（P=0.8660）。

2.7.3.2.1.6.9 青年期の被験者の結果

第 III 相試験では、3 例の青年期の被験者が登録された。1 例はプレドニゾン群、2 例は CCX168 群であった（CSR CL010_168 Section 11.4.1.3.3）。2 例（プレドニゾン群 1 例、CCX168 群 1 例）は早期に治療を中止した。治療を完了した CCX168 群の 1 例は、寛解及び寛解維持を達成し、eGFR が大幅に改善した。一方、プレドニゾン群の被験者は、寛解を達成できず、eGFR も改善しなかった。

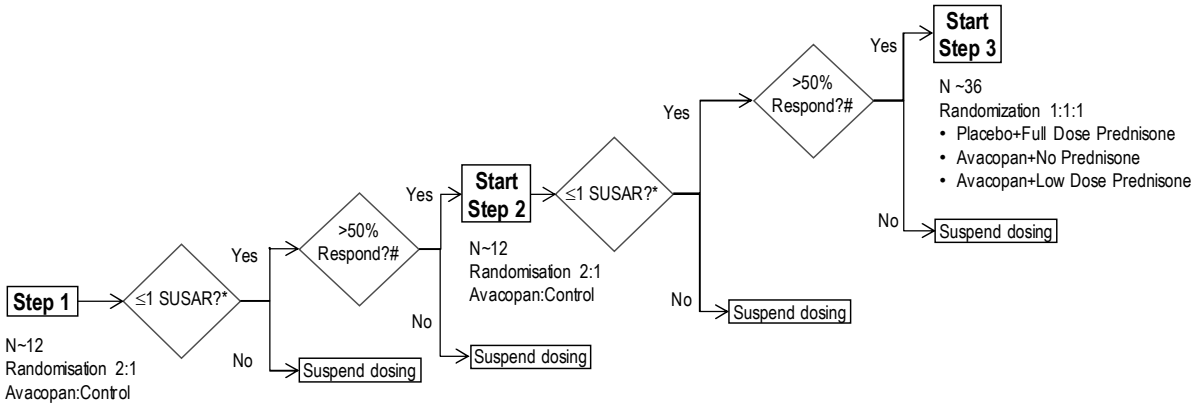
2.7.3.2.2 第 II 相比較試験

添付資料：5.3.5.1.1

2.7.3.2.2.1 試験デザイン

第 II 相比較試験は、欧州 11 ヵ国の 60 施設で実施された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、ANCA 関連血管炎患者 67 例が登録された。

本試験は ANCA 関連血管炎患者を対象とした CCX168 の最初の臨床試験であったため、3 つのステップを含む段階的な方法で実施した（図 2.7.3.2.2.1-1）。ステップ 1 では、CCX168 群の被験者に投与するプレドニゾンの投与量の 3 分の 2 を減量し、成功した場合、ステップ 2 では CCX168 群にプレドニゾンを併用しなかった。ステップ 3 では、より多くの被験者で有効性及び安全性を評価した。



Step 1 = Partial glucocorticoid elimination (67% reduced oral dose) (N~12 subjects)
Step 2 = Complete glucocorticoid elimination (100% reduced oral dose) (N~12 subjects)
Step 3 = Include both partial glucocorticoid elimination (67% reduced oral dose), and complete glucocorticoid elimination (100% reduced oral dose) (N ~ 36 subjects)
* Not more than one suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR) most likely related to avacopan, observed in subjects receiving avacopan.
# >50% of subjects maintained on avacopan without need for rescue IV glucocorticoids

IV=intravenous

図 2.7.3.2.2.1-1　第 II 相比較試験の概要

ステップ 1 では、12 例の被験者を CCX168 群に 8 例、プレドニゾン群に 4 例ずつ無作為に割り付けた。

- CCX168 群：CCX168 30 mg 1 日 2 回+プレドニゾン 20 mg 1 日 1 回+シクロホスファミド
- プレドニゾン群：CCX168 プラセボ+高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg 1 日 1 回）+シクロホスファミド

CCX168 群の被験者で予期しない重篤な副作用（SUSAR）の発現が 1 件以下であり、グルココルチコイドによる救済を必要とした被験者が過半数を超えない場合を、ステップ 1 の成功とした。

ステップ 1 は成功したため、ステップ 2 を開始した。

ステップ 2 では、14 例の被験者を CCX168 群に 8 例、プレドニゾン群に 6 例ずつ無作為に割り付けた。

- CCX168 群：CCX168 30 mg 1 日 2 回+プレドニゾンプラセボ+シクロホスファミド
- プレドニゾン群：CCX168 プラセボ+高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg 1 日 1 回）+シクロホスファミド

CCX168 群の被験者で SUSAR の発現が 1 件以下であり、グルココルチコイドによる救済を必要とした被験者が過半数を超えない場合を、ステップ 2 の成功とした。

ステップ 2 も成功したため、試験規模の拡大となるステップ 3 を開始した。

ステップ 3 では、41 例の被験者をプレドニゾン群に 13 例、CCX168 群に各 14 例ずつ無作為に割り付けた。

- プレドニゾン群：CCX168 プラセボ+高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg 1 日 1 回）+シクロホスファミド又はリツキシマブ
- CCX168 群：CCX168 30 mg 1 日 2 回+低用量プレドニゾン（開始用量 20 mg 1 日 1 回）+シク

ロホスファミド又はリツキシマブ

- CCX168 群：CCX168 30 mg 1 日 2 回+プレドニゾンプラセボ+シクロホスファミド又はリツキシマブ

治療期は 12 週間であり、追跡調査期は 12 週間であった。

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（すべてのステップ）、又はリツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間静注した（ステップ 3 のみ）。

統計解析計画書では、各ステップで高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg 1 日 1 回）+CCX168 プラセボを投与した被験者は、同じ治療を受けたため、グループ化することを規定した。また、CCX168+低用量プレドニゾン（開始用量 20 mg 1 日 1 回）を投与したステップ 1 及び 3 の被験者をグループ化し、CCX168+プレドニゾンプラセボを投与したステップ 2 及び 3 の被験者をグループ化した。したがって、最終解析では以下の 3 群とした。

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

プレドニゾンの漸減スケジュールを表 2.7.3.2.2.1-1 に示した。

表 2.7.3.2.2.1-1　プレドニゾンの漸減スケジュール – 第 II 相比較試験

Study Days	Full Dose Prednisone Control Group [a]	Avacopan Group Receiving Reduced Prednisone Dose [b]	Avacopan Group Receiving No Prednisone
	Daily Prednisone Dose		
1 to 7	60 mg	20 mg	0
8 to 14	45 mg	15 mg	0
15 to 21	30 mg	10 mg	0
22 to 28	25 mg	10 mg	0
29 to 35	25 mg	10 mg	0
36 to 42	25 mg	10 mg	0
43 to 49	20 mg	5 mg	0
50 to 56	20 mg	5 mg	0
57 to 63	15 mg	5 mg	0
64 to 70	15 mg	5 mg	0
71 to 77	10 mg	5 mg	0
78 to 84	10 mg	5 mg	0
85 to 98	10 mg	5 mg	0
99 to 140	5 mg	0	0
141 to 168	0	0	0

a For subjects weighing at least 55 kg; for those <55 kg, the starting prednisone dose was 45 mg/day
b For subjects weighing at least 55 kg; for those <55 kg, the starting prednisone dose was 15 mg/day
(Source: CL002_168 Study Protocol Section 11.5)

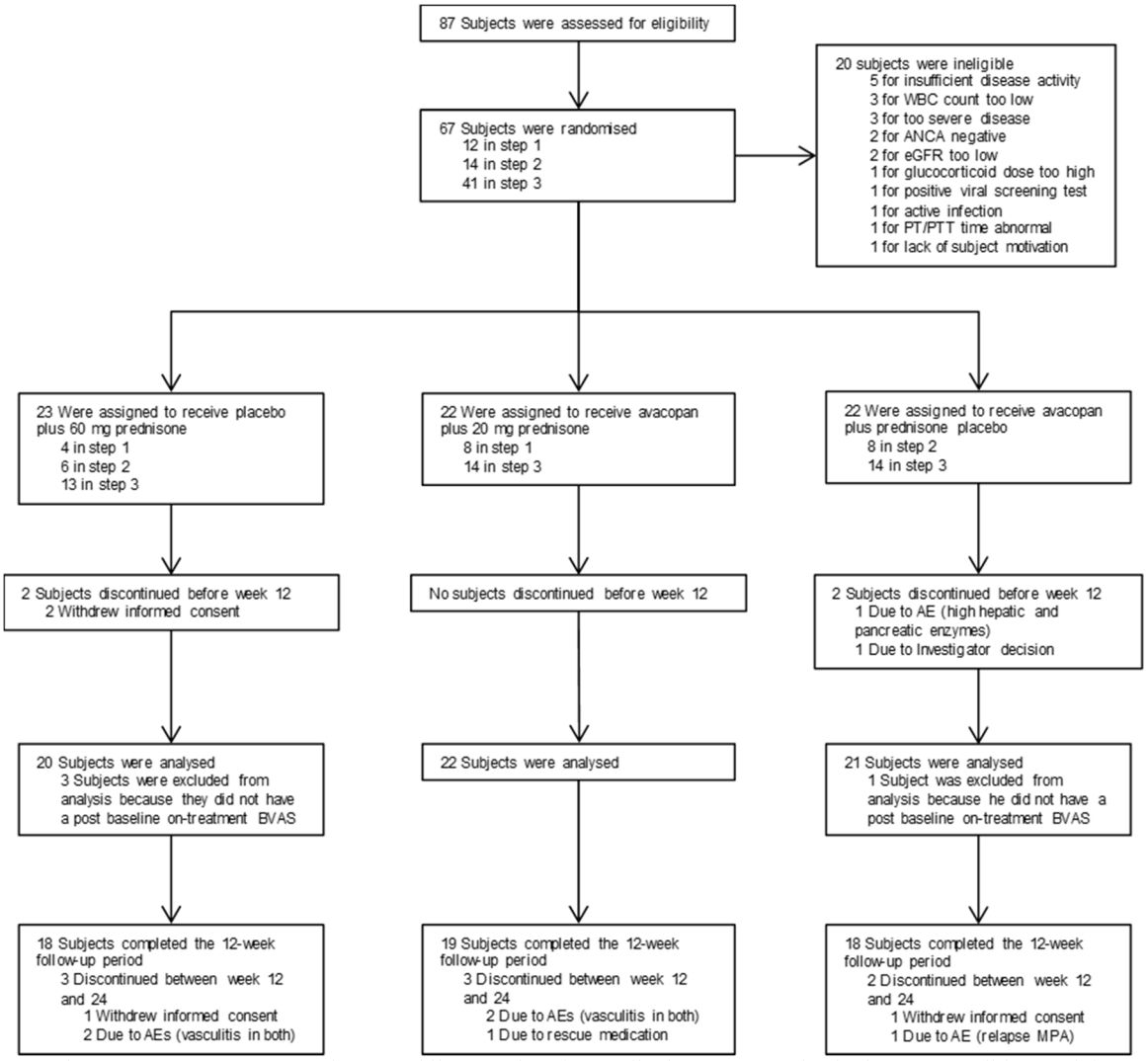
シクロホスファミドを投与されていた被験者は、追跡調査期中の 15 週時からアザチオプリンを目標用量 2 mg/kg/日で投与した。リツキシマブを投与されていた被験者は、追跡調査期中に追加治療を受けなかった。

治験期間中のいずれかの時点で治験薬による被験者のコントロールが良好でなかった場合、治験担当医師は救済薬として高用量のグルココルチコイドを投与することができた。

試験の盲検性を維持するために、ダブルダミーデザインを用いた。Placebo+Full Dose Prednisone 群の被験者は CCX168 プラセボカプセルを服用した。治験薬のプレドニゾンは、プレドニゾンプラセボカプセルを提供するためにオーバーカプセル化した。

2.7.3.2.2.2 被験者の内訳

本試験の CONSORT のフローチャートを図 2.7.3.2.2.2-1 に示した。



AE=adverse event; ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic antibody; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR=estimated glomerular filtration rate; MPA=microscopic polyangiitis; PT=prothrombin time; PTT=partial thromboplastin time; AE=adverse event; WBC=white blood cell
(Source: CSR CL002_168 Table 14.1.1.1; CSR CL002_168 Table 14.1.2; CSR CL002_168 Listing 16.2.7.1)

図 2.7.3.2.2.2-1　CONSORT のフローチャート – 第 II 相比較試験

本試験に登録された被験者の内訳を表 2.7.3.2.2.2-1 に示した。

表 2.7.3.2.2.2-1　被験者の内訳 – 第 II 相比較試験

	Full Dose Prednisone Control (N=23)	Avacopan + Low Dose Prednisone (N=22)	Avacopan + No Prednisone (N=22)	All Avacopan (N=44)
Randomized	23	22	22	44
ITT Population [a]	20	22	21	43
Safety Population [b]	23	22	22	44
Completed Week 12	21	22	20	42
Early withdrawal pre-Week 12	2	0	2	2
Early withdrawal reason				
Subject withdrew consent	2	0	0	0
Adverse event	0	0	1	1
Physician decision	0	0	1	1
Early withdrawal after Week 12	3	3	2	5
Subject withdrew consent	1	0	1	1
Adverse event	2	2	1	3
Other [c]	0	1	0	1

BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; ITT=intent-to-treat
a ITT population, defined as all subjects who were randomized, received at least one dose of study drug, and who had at least one post baseline, on-treatment BVAS score.
b Safety population, defined as all subjects randomized and receiving at least one dose of study drug (Also referred to as the All Subjects Randomized Population)
c Rescue medication
(Source: CSR CL002_168 Table 14.1.1.1)

計 67 例の被験者が無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された。全被験者が All Subjects Randomized Population 及び Safety Population に含められた。

ITT Population は、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後に少なくとも 1 回は治療中の BVAS スコアが得られた全被験者と定義され、計 63 例の被験者が ITT Population に含められた。4 例（Placebo+Full Dose Prednisone 群 3 例、CCX168+No Prednisone 群 1 例）は、ベースライン後、治療中の BVAS 評価がなく、事前に定めた統計解析計画書に従って ITT Population から除外された。

治療期に 4 例が中止した。Placebo+Full Dose Prednisone 群の 2 例は、同意撤回により中止した。CCX168+No Prednisone 群の 2 例のうち、1 例が有害事象、1 例が治験担当医師の判断により中止した。

追跡調査期に試験を中止した被験者数は、両投与群で同程度であった。

2.7.3.2.2.3 人口統計学的及びベースライン特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.3.2.2.3-1 に示した。

表 2.7.3.2.2.3-1　人口統計学的及びベースライン特性 – 第 II 相比較試験

Category	Full Dose Prednisone Control (N=23)	Avacopan + Low Dose Prednisone (N=22)	Avacopan + No Prednisone (N=22)	All Avacopan (N=44)
Age in years, mean ± SD	59.1 ± 13.98	57.0 ± 14.22	57.4 ± 14.00	57.2 ± 13.95
Gender, Male/Female (n / n)	17 / 6	14 / 8	16 / 6	30 / 14
Race, White (Caucasian) (n)	23	22	22	44
Duration of ANCA disease in months, median (range)	0 (0-162)	0 (0-61)	1 (0-108)	0 (0-108)
BMI, kg/m^2, mean ± SD	27.29 ± 7.094	24.93 ± 4.049	26.53 ± 4.655	25.73 ± 4.384
ANCA disease status				
Newly Diagnosed, n (%)	18 (78.3)	15 (68.2)	16 (72.7)	31 (70.5)
Relapsed Disease, n (%)	5 (21.7)	7 (31.8)	6 (27.3)	13 (29.5)
ANCA type				
Anti-MPO positive, n (%)	10 (43.5)	12 (54.5)	13 (59.1)	25 (56.8)
Anti-PR3 positive, n (%)	11 (47.8)	10 (45.5)	8 (36.4)	18 (40.9)
Both anti-MPO and anti-PR3 positive, n (%)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ANCA equivocal or negative	1 (4.3)	0 (0)	1 (4.5)	1 (2.3)
ANCA disease type				
GPA, n (%)	10 (43.5)	11 (50.0)	12 (54.5)	23 (52.3)
MPA, n (%)	10 (43.5)	9 (40.9)	9 (40.9)	18 (40.9)
Renal limited vasculitis	2 (8.7)	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)
Unknown	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BVAS, mean ± SD	13.2 ± 5.80	14.3 ± 5.98	13.8 ± 6.38	14.0 ± 6.11
VDI, mean ± SD	1.2 ± 1.35	0.9 ± 1.46	0.5 ± 1.19	0.7 ± 1.33
eGFR (MDRD), mL/min/1.73 m^2, mean ± SD	47.6 ± 15.08	52.5 ± 26.70	54.7 ± 19.64	53.6 ± 23.19

N=number of subjects in the in each treatment group; n=number of subjects with applicable characteristic; %=100*n/N; ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; BMI=body mass index; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR=estimated glomerular filtration rate; GPA=granulomatosis with polyangiitis; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; MPA=microscopic polyangiitis; MPO=myeloperoxidase; PR3=proteinase 3; SD=standard deviation; VDI=Vasculitis Damage Index.
(Source: CSR CL002_168 Table 14.1.3.1; CSR CL002_168 Table 14.1.4.1)

ベースライン時の被験者背景は、各投与群でおおむねバランスがとれていた。ANCA 関連血管炎の罹病期間の中央値は各投与群で 0～1 ヵ月であり、これはほとんどの被験者（68.2～78.3%）が新たに診断されたという結果と一致していた。また、第 III 相試験とも一致していた。新規診断及び再燃、MPO 及び PR3-ANCA 陽性、並びに GPA 及び MPA は、投与群間でおおむね均等に分布していた。BVAS、VDI、eGFR 及び UACR の平均値は、投与群間でおおむね類似していた。

2.7.3.2.2.4 有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目は、12 週時に原疾患に対する奏効を達成した被験者の割合とした。原疾患に対する奏効は、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した。

本試験は第 II 相試験であることから、両側 90% CI の下限値の差（CCX168 群から Placebo+Full Dose Prednisone 群を引いた値）が−0.20 を上回った場合、それぞれの CCX168 群は Placebo+Full Dose Prednisone 群に対して非劣性を示したと判断した。また、優越性についても比較検定を行った。

主要評価項目である ITT Population における 12 週時の BVAS の奏効率の結果を表 2.7.3.2.2.4-1 に示した。

本試験の有効性の主要評価項目は達成された。All CCX168 群、並びに CCX168+Low-Dose Prednisone 群及び CCX168+No Prednisone 群は、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して BVAS の奏効率が数値的に高く、各 CCX168 群は Placebo+Full Dose Prednisone 群に対して統計学的に非劣性を示した。

表 2.7.3.2.2.4-1　12 週時の BVAS の奏効率 – ITT Population

	Full Dose Prednisone Control	Avacopan + Low Dose Prednisone	Avacopan + No Prednisone	All Avacopan
BVAS Response [a], n / N (%)	14 / 20 (70.0)	19 / 22 (86.4)	17 / 21 (81.0)	36 / 43 (83.7)
Difference in percentage vs control	---	16.4	11.0	13.7
Two-sided 90% CI for Difference, CCX168 minus control	---	−4.3, 37.1	−11.0, 32.9	−5.5, 33.0
Non-inferiority P-value for CCX168 vs control	---	0.0019	0.0102	0.0020
Superiority P-value for CCX168 vs control	---	0.0969	0.2061	0.1203

N=number of subjects in the in each treatment group; n=number of subjects with response; %=100*n/N; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; CI=confidence interval
a BVAS response defined as a decrease from baseline of at least 50%, and no worsening in any organ system
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.1.1)

第 II 相比較試験で無作為化された全被験者（All Patients Randomized Population）の BVAS の奏効率の結果を表 2.7.3.2.2.4-2 に示した。治験実施計画書に定義した ITT Population の結果と同様に、各 CCX168 群は Placebo+Full Dose Prednisone 群に対して統計学的に非劣性を示した。早期中止例をノンレスポンダーとして扱った場合、All CCX168 群及び CCX168+Low-Dose Prednisone 群は Placebo+Full Dose Prednisone 群に対して統計学的に優越性を示した。

表 2.7.3.2.2.4-2　12 週時の BVAS の奏効率 – All Patients Randomized Population

	Full Dose Prednisone Control	Avacopan + Low Dose Prednisone	Avacopan + No Prednisone	All Avacopan
BVAS Response [a], n / N (%)	14 / 23 (60.9)	19 / 22 (86.4)	17 / 22 (77.3)	36 / 44 (81.8)
Difference in percentage vs control	---	25.5	16.4	20.9
Two-sided 90% CI for Difference, avacopan minus control	---	4.9, 46.1	−5.9, 38.7	1.7, 40.2
Non-inferiority P-value for avacopan vs control	---	0.0001	0.0036	0.0002
Superiority P-value for avacopan vs control	---	0.0210	0.1129	0.0369

N=number of subjects in the in each treatment group; n=number of subjects with response; %=100*n/N; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; CI=confidence interval
a BVAS response defined as a decrease from baseline of at least 50%, and no worsening in any organ system
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.1.12)

本試験には幅広い被験者背景を有する被験者が含まれていたため、事前に規定した部分集団における BVAS の奏効率を検討した（表 2.7.3.2.2.4-3）。

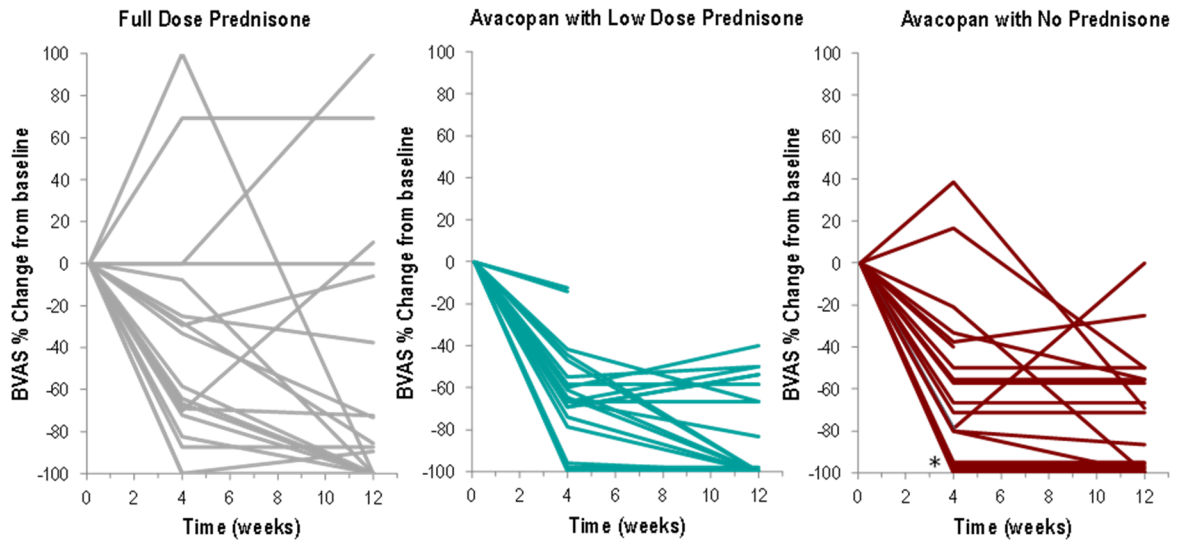
表 2.7.3.2.2.4-3　12 週時の BVAS の奏効率 – 部分集団解析

	Full Dose Prednisone Control	Avacopan + Low Dose Prednisone	Avacopan + No Prednisone	All Avacopan
All Subjects [a]	14 / 20 (70.0)	19 / 22 (86.4)	17 / 21 (81.0)	36 / 43 (83.7)
Disease Status, n / N (%)				
Newly diagnosed patients	11 / 15 (73.3)	13 / 15 (86.7)	13 / 15 (86.7)	26 / 30 (86.7)
Relapsing disease	3 / 5 (60.0)	6 / 7 (85.7)	4 / 6 (66.7)	10 / 13 (76.9)
Type of ANCA-associated Vasculitis, n / N (%)				
GPA	5 / 10 (50.0)	11 / 11 (100)	10 / 12 (83.3)	21 / 23 (91.3)
MPA	7 / 8 (87.5)	7 / 9 (77.8)	6 / 8 (75.0)	13 / 17 (76.5)
ANCA Status, n / N (%)				
Anti-PR3 positive	6 / 10 (60.0)	10 / 10 (100)	6 / 8 (75.0)	16 / 18 (88.9)
Anti-MPO positive	7 / 10 (70.0)	9 / 12 (75.0)	11 / 13 (84.6)	20 / 25 (80.0)
Immunosuppressive Treatment, n / N (%)				
Cyclophosphamide	11 / 17 (64.7)	14 / 17 (82.4)	14 / 16 (87.5)	28 / 33 (84.8)
Rituximab	3 / 3 (100)	5 / 5 (100)	3 / 5 (60.0)	8 / 10 (80.0)

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; GPA=granulomatosis with polyangiitis; ITT=intent-to-treat; MPA=microscopic polyangiitis; PR3=proteinase 3; MPO=myeloperoxidase
a Results are shown for the ITT population; n / N (%), where n=the number of BVAS responders and N=the number of subjects in the subgroup of subjects specified.
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.1.4; CSR CL002_168 Table 14.2.1.5, CSR CL002_168 Table 14.2.1.6; CSR CL002_168 Table 14.2.1.7; CSR CL002_168 Table 14.2.1.8; CSR CL002_168 Table 14.2.1.9; CSR CL002_168 Table 14.2.1.10; CSR CL002_168 Table 14.2.1.11)

多くの部分集団で被験者数は少なかったものの、すべての部分集団で CCX168 の治療効果が認められた。

12 週間の治療期における被験者ごとの BVAS のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3.2.2.4-1 に示した。



BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; ITT=intent-to-treat
* The thickness of the line indicates that 6 subjects achieved BVAS=0 at Week 4 that was sustained through Week 12.
(Source: CSR CL002_168 Listing 16.2.6.1)

図 2.7.3.2.2.4-1　被験者ごとの BVAS のベースラインからの変化率 – ITT Population

両 CCX168 群では、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して、一貫してより奏効していた。さらに、4 週時に BVAS=0 を達成し、12 週時にも BVAS=0 を達成した被験者の割合が数値的に高かった（表 2.7.3.2.2.4-4）。

表 2.7.3.2.2.4-4　4 週時及び 12 週時に BVAS=0 を達成した被験者の割合

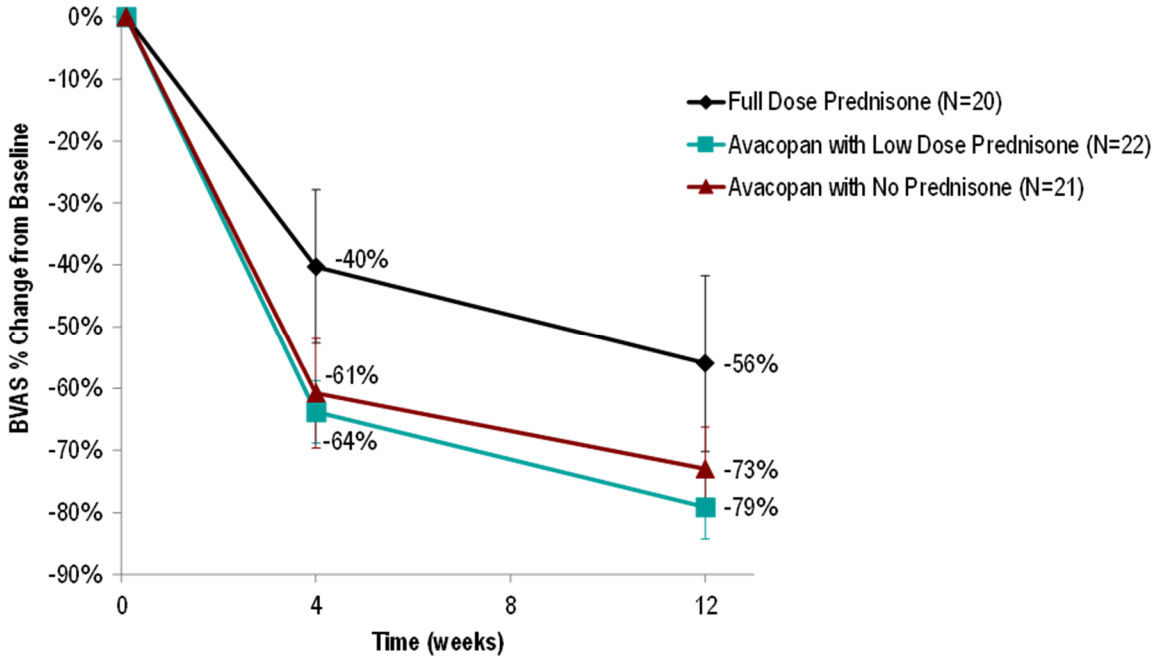
	Full Dose Prednisone Control	Avacopan + Low Dose Prednisone	Avacopan + No Prednisone	All Avacopan
BVAS=0 at Week 4 and Week 12, n / N (%)	1 / 20 (5.0)	3 / 22 (13.6)	6 / 21 (28.6)	9 / 43 (20.9)
Difference in percentage vs. control	---	8.6	23.6	15.9
Two-sided 90% CI for Difference, avacopan minus control	---	−5.8, 23.1	5.5, 41.7	3.0, 28.9
Non-inferiority P-value for avacopan vs. control	---	0.0006	<0.0001	<0.0001
Superiority P-value for avacopan vs. control	---	0.1629	0.0160	0.0217

N=number of subjects in the in each treatment group; n=number of subjects with response; %=100*n/N;
BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Index; CI=confidence interval
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.3.1.3b)

2.7.3.2.2.5 有効性の副次評価項目

2.7.3.2.2.5.1 BVAS のベースラインからの変化率

治療期における BVAS のベースラインからの変化率の平均値を図 2.7.3.2.2.5.1-1 に示した。また、24 週間の試験期間を通した結果を表 2.7.3.2.2.5.1-1 に示した。



BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; SEM=standard error of mean
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.4.1.1)

図 2.7.3.2.2.5.1-1　BVAS のベースラインからの変化率（平均値±標準誤差）

BVAS のベースラインからの改善は、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して両 CCX168 群で早期に認められた。Placebo+Full Dose Prednisone 群の 12 週時の BVAS の改善率（−56.4%）と比較して、両 CCX168 群の 4 週時の改善率（CCX168+No Prednisone 群−60.8%及び CCX168+Low-Dose Prednisone 群−63.8%）は高かった。All CCX168 群の 4 週時の BVAS スコア

は、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して統計学的に有意に改善した（P=0.0403、表 2.7.3.2.2.5.1-1）。12 週時の両 CCX168 群の BVAS スコアは、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して数値的に低かった。

表 2.7.3.2.2.5.1-1 試験期間を通した BVAS の結果（平均値±標準誤差）

Time point	Full Dose Prednisone Control (N=20)		Avacopan + Low Dose Prednisone (N=22)		Avacopan + No Prednisone (N=21)		All Avacopan (N=43)	
	Actual	%Change	Actual	%Change	Actual	%Change	Actual	%Change
12-week treatment period								
Baseline	13.6 ± 1.36	-	14.3 ± 1.27	-	13.6 ± 1.41	-	13.9 ± 0.94	-
Week 4	6.6 ± 1.17	−40.25 ± 12.403	4.9 ± 0.71	−63.83 ± 5.043	5.3 ± 1.26	−60.82 ± 8.849	5.1 ± 0.70	−62.40 ± 4.915 *
Week 12	5.0 ± 1.58	−56.45 ± 14.247	2.6 ± 0.68	−79.05 ± 5.144	3.6 ± 1.13	−73.01 ± 6.760	3.1 ± 0.65	−76.11 ± 4.192
12-week follow-up period								
Week 16	2.7 ± 1.07	−74.90 ± 11.160	1.1 ± 0.48	−88.64 ± 5.157	1.6 ± 0.84	−85.66 ± 8.584	1.3 ± 0.46	−87.27 ± 4.764
Week 24	1.8 ± 0.72	−83.49 ± 6.057	1.8 ± 0.88	−86.50 ±7.058	1.9 ± 0.85	−84.56 ± 6.780	1.8 ± 0.60	−85.58 ± 4.847

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; MPO=myeloperoxidase; PR3=proteinase 3; SEM=standard error of mean
* P<0.05 for difference between avacopan and the full dose prednisone group.
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.4.1.12)

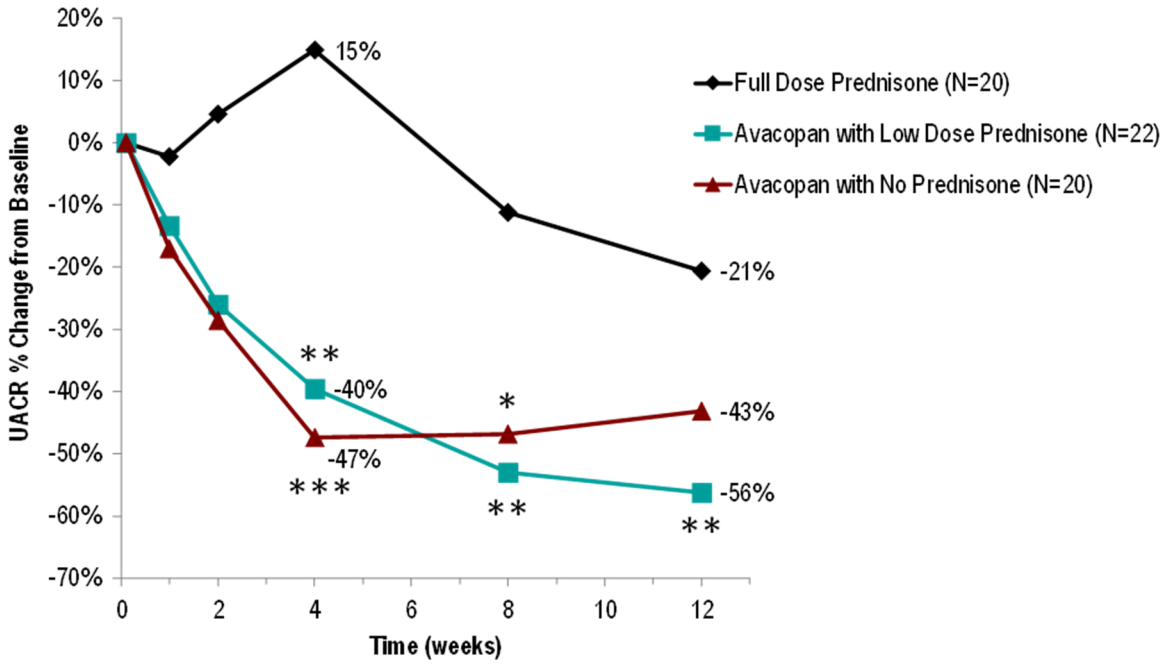
ANCA 関連血管炎に対する CCX168 の有効性を、腎臓及び腎臓以外の観点からも評価した。BVAS の腎臓（CSR CL002_168 Table 14.2.4.1.23）及び腎臓以外の項目（CSR CL002_168 Table 14.2.4.1.25）の改善率は、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して両 CCX168 群で高く、CCX168 は腎臓及び腎臓以外の観点からも ANCA 関連血管炎に効果的であると考えられた。

本試験は投与期間が限られているため、寛解を適切に評価できなかった。また、Placebo+Full Dose Prednisone 群の被験者は 12 週時でもプレドニゾンを使用していたため、グルココルチコイドを使用していない状態の寛解を評価することはできなかった。

All CCX168 群では、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して BVAS=0 を早期（4 週時）に達成し、12 週時に BVAS=0 を維持した被験者の割合が高かった（表 2.7.3.2.2.4-4）。

2.7.3.2.2.5.2 尿中アルブミン：クレアチニン比

早朝 UACR のベースラインから 12 週時の幾何平均値の変化率は、All CCX168 群では−50.4%、Placebo+Full Dose Prednisone 群では−20.6%であった（P=0.0072、CSR CL002_168 Table 14.2.9.1.1）。UACR のベースラインからの平均変化率の推移を図 2.7.3.2.2.5.2-1 に示した。



UACR=urinary albumin:creatinine ratio
*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05 for superiority of avacopan vs. full dose prednisone.
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.9.1.1)

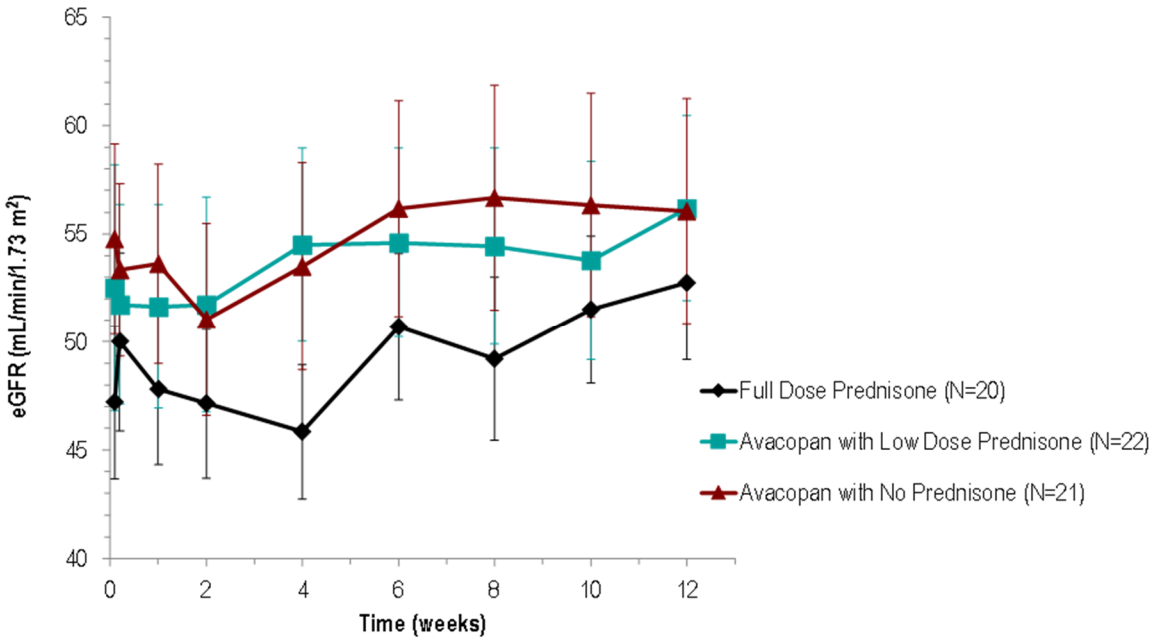
図 2.7.3.2.2.5.2-1 UACR のベースラインからの平均変化率の推移

両 CCX168 群では、治療期の最初の 4 週間で UACR が改善した。4 週時の UACR の平均変化率は、All CCX168 群では−43.3%、Placebo+Full Dose Prednisone 群では 14.9%であった（P=0.0002）。4 週時の UACR の平均変化率は、CCX168+Low-Dose Prednisone 群では−39.5%であり（P=0.0026）、CCX168+No Prednisone 群では−47.4%であった（P=0.0006）。これらの結果は、第 III 相試験の結果と一致していた（2.7.3.2.1.6.6）。

治療期終了時（12 週時）の UACR の平均変化率は、Placebo+Full Dose Prednisone 群では−20.6%であり、CCX168+Low-Dose Prednisone 群では−56.2%（P=0.0016）、CCX168+No Prednisone 群では−43.1%（P=0.1627）であった。

2.7.3.2.2.5.3 推定糸球体ろ過率

血清クレアチニンを用いた MDRD 式に基づく eGFR の推移を図 2.7.3.2.2.5.3-1 に示した。



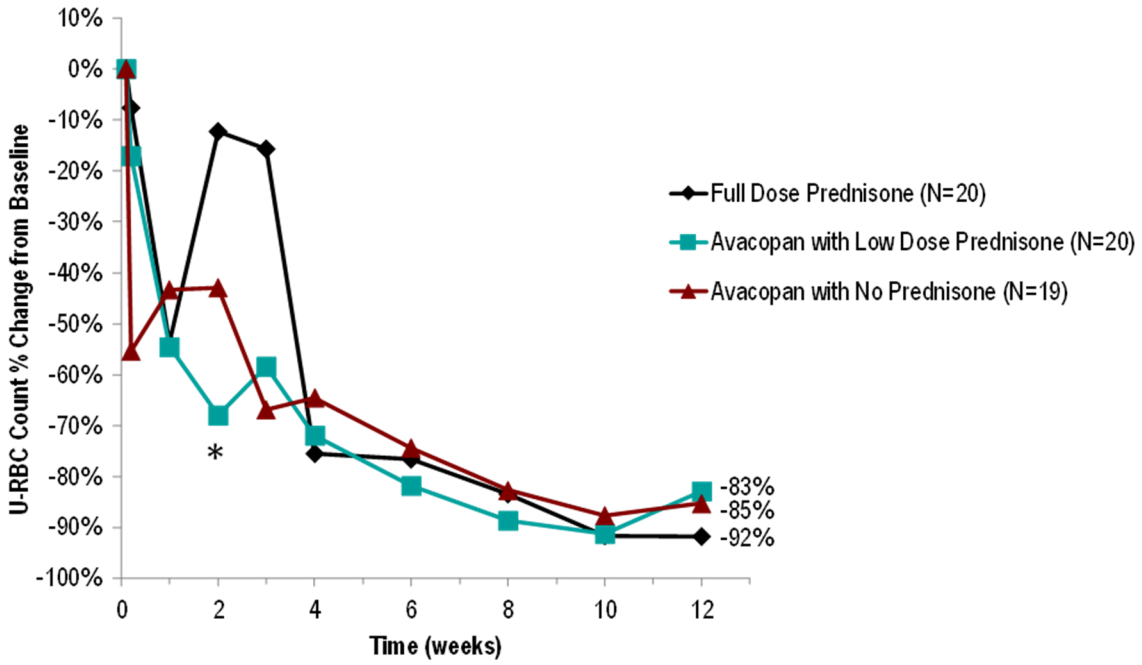
eGFR=estimated glomerular filtration rate; SEM=standard error of mean
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.5.1.1)

図 2.7.3.2.2.5.3-1 eGFR（平均値±標準誤差）の推移

3 投与群はいずれも、eGFR の平均値がベースラインから上昇し、腎機能の改善が示された。この結果から、CCX168 の服用により、グルココルチコイドを併用しなくても腎機能が安定化又は改善されることが示唆された。

2.7.3.2.2.5.4 血尿

尿中赤血球数のベースラインからの平均変化率を図 2.7.3.2.2.5.4-1 に示した。血尿は 3 投与群すべてで同程度に改善したことから、CCX168 の服用により、グルココルチコイドを併用しなくても血尿が改善されることが示唆された。



RBC=red blood cell; U-RBC=urinary red blood cell
* P<0.05 for superiority of avacopan vs. full dose prednisone
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.8.1.1)

図 2.7.3.2.2.5.4-1　尿中赤血球数のベースラインからの平均変化率の推移

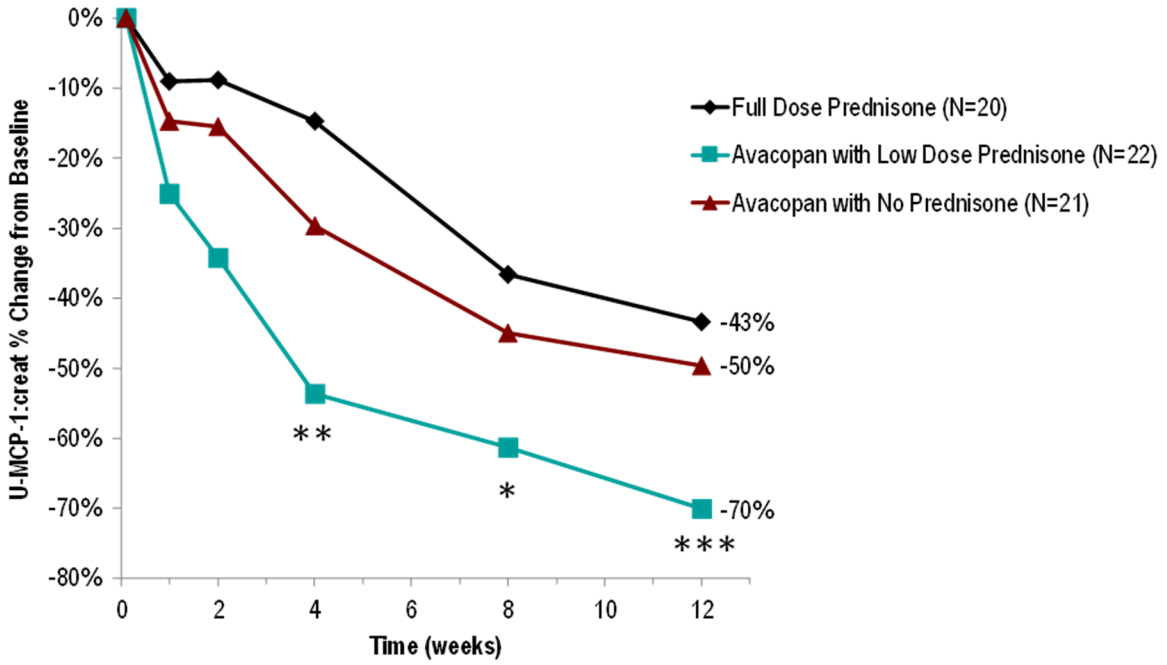
2.7.3.2.2.5.5 腎臓への奏効

ベースライン時に血尿及びアルブミン尿が認められた全被験者を対象に、腎臓への奏効を評価した。腎臓への奏効は、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した。12 週時に腎臓への奏効を達成した被験者は、All CCX168 群では 36 例中 16 例（44.4%）、Placebo+Full Dose Prednisone 群では 20 例中 8 例（40.0%）であった。CCX168+Low-Dose Prednisone 群の 18 例中 10 例（55.6%）、CCX168+No Prednisone 群の 18 例中 6 例（33.3%）は、12 週時に腎臓への奏効を達成した（CSR CL002_168 Table 14.2.2.1）。

2.7.3.2.2.5.6 尿中 MCP-1：クレアチニン比

早朝尿中 MCP-1：クレアチニン比のベースライン幾何平均値は、Placebo+Full Dose Prednisone 群、CCX168+Low-Dose Prednisone 群、CCX168+No Prednisone 群でそれぞれ 752.2、1266.1、806.1 pg/mg creatinine であった（CSR CL002_168 Table 14.2.10.1.1）。これらの値は、健康な被験者の基準値上限（263 pg/mg creatinin）よりも 3～5 倍高く [27]、第 II 相比較試験の被験者の腎臓の炎症が相当な程度であることを示している。これらの値は、第 III 相試験と同程度であった（2.7.3.2.1.6.7）。

尿中 MCP-1：クレアチニン比のベースラインからの変化率を図 2.7.3.2.2.5.6-1 に示した。



MCP-1=monocyte chemoattractant protein 1; U-MCP-1=urinary monocyte chemoattractant protein 1
*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05 for superiority of avacopan vs. full dose prednisone.
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.10.1.1)

図 2.7.3.2.2.5.6-1　尿中 MCP-1：クレアチニン比のベースラインからの平均変化率

治療期終了時（12 週時）の幾何平均値の変化率は、All CCX168 群では−61.4%、Placebo+Full Dose Prednisone 群では−43.4%であった（P=0.0243、CSR CL002_168 Table 14.2.10.1.1）。また、CCX168+Low-Dose Prednisone 群では−70.1%（P=0.0004）、CCX168+No Prednisone 群では−49.6%であった（P=0.6779）。

CCX168+Low-Dose Prednisone 群は他の 2 群と比較してベースラインの尿中 MCP-1：クレアチニン比が高かったため、CCX168+No Prednisone 群と比較して良好な改善率を示したと考えられる。12 週時の尿中 MCP-1：クレアチニン比の幾何平均値は、CCX168+Low-Dose Prednisone 群及び CCX168+No Prednisone 群でそれぞれ 373.3 及び 373.5 pg/mg と同程度であったのに対し、Placebo+Full Dose Prednisone 群では 425.9 pg/mg であった。

高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）に関して、治療期終了時（12 週時）の平均変化率は、All CCX168 群では−63.5%、Placebo+Full Dose Prednisone 群では−61.0%であった。また、CCX168+Low-Dose Prednisone 群では−76.5%、CCX168+No Prednisone 群では−40.6%であった（CSR CL002_168 Table 14.2.18.1.1）。投与群間の変化率に統計学的な差は認められなかった。

2.7.3.2.2.5.7 健康関連 QOL

ステップ 3 では、EQ-5D-5L 及び SF-36 version 2 を用いて健康関連 QOL の変化を評価した（CSR CL002_168 Section 11.1.2.10）。結果の概要を表 2.7.3.2.2.5.7-1、図 2.7.3.2.2.5.7-1、図 2.7.3.2.2.5.7-2、図 2.7.3.2.2.5.7-3 及び図 2.7.3.2.2.5.7-4 に示した。

SF-36 で評価したすべてのドメインにおいて、全投与群で維持又は改善が認められた（表 2.7.3.2.2.5.7-1）。CCX168+No Prednisone 群は、身体機能及び体の痛みドメインでは 4 週時、心の健康、活力、日常役割機能（精神）、及び健康推移ドメインでは 12 週時まで、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して統計学的に有意な改善を示した。CCX168+Low-Dose Prednisone 群

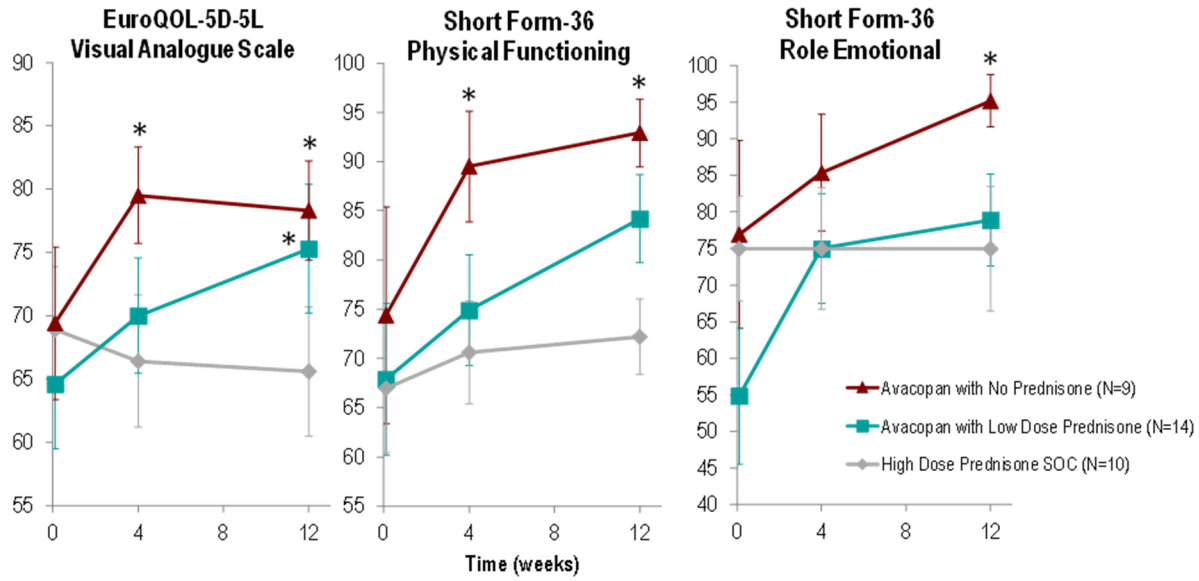
は、心の健康、活力、及び健康推移ドメインでは 12 週間まで、Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して統計学的に有意な改善を示した。

表 2.7.3.2.2.5.7-1 SF-36 の各ドメイン及び EQ-5D-5L の VAS の概要

Instrument / Domain [a]	Study Visit	Full Dose Prednisone Control (N=10)	Avacopan + Low Dose Prednisone (N=14)	Avacopan + No Prednisone (N=9)	All Avacopan (N=23)
SF-36 Physical Functioning	Baseline	67.0 ± 6.6	67.9 ± 7.7	74.4 ± 11.0	70.4 ± 6.3
	Week 4	70.6 ± 5.2	74.9 ± 5.6	89.5 ± 5.6 *	80.2 ± 4.3
	Week 12	72.2 ± 3.8	84.2 ± 4.5	92.9 ± 3.4 *	87.3 ± 3.2
SF-36 Role Physical	Baseline	45.7 ± 10.0	34.4 ± 7.4	59.7 ± 14.0	44.3 ± 7.4
	Week 4	51.4 ± 6.9	48.2 ± 7.8	75.8 ± 12.0	58.2 ± 7.0
	Week 12	59.4 ± 5.5	71.2 ± 6.5	83.9 ± 9.3	75.6 ± 5.4
SF-36 Bodily Pain	Baseline	67.7 ± 9.8	61.0 ± 8.2	71.9 ± 12.4	65.3 ± 6.9
	Week 4	67.2 ± 8.5	75.3 ± 7.2	83.3 ± 9.4 *	78.3 ± 5.7
	Week 12	80.5 ± 6.2	81.2 ± 6.3	93.0 ± 7.0	85.4 ± 4.9
SF-36 General Health	Baseline	45.0 ± 6.6	55.1 ± 4.0	66.2 ± 5.4	59.4 ± 3.4
	Week 4	47.6 ± 5.4	60.0 ± 5.3	51.5 ± 6.2	56.7 ± 4.1
	Week 12	50.7 ± 4.4	58.5 ± 4.5	61.8 ± 7.6	59.7 ± 3.8
SF-36 Social Functioning	Baseline	73.8 ± 6.3	45.5 ± 6.2	81.9 ± 11.6	59.8 ± 6.9
	Week 4	68.1 ± 10.4	69.6 ± 6.3	84.4 ± 12.2	75.0 ± 6.0
	Week 12	80.0 ± 7.0	80.8 ± 5.0	96.4 ± 3.6	86.3 ± 3.8
SF-36 Mental Health	Baseline	66.0 ± 5.3	62.3 ± 5.5	81.7 ± 6.5	70.2 ± 4.6
	Week 4	67.8 ± 5.5	73.1 ± 5.7	79.4 ± 5.7	75.5 ± 4.1 *
	Week 12	65.0 ± 5.2	78.8 ± 5.6 ***	88.6 ± 4.0 **	82.3 ± 4.0 ***
SF-36 Vitality	Baseline	41.3 ± 5.5	39.9 ± 5.1	54.9 ± 10.7	46.0 ± 5.4
	Week 4	47.2 ± 5.4	52.9 ± 6.6	60.2 ± 9.7	55.7 ± 5.4
	Week 12	45.6 ± 4.5	62.2 ± 5.4 *	71.4 ± 7.9 **	65.4 ± 4.5 **
SF-36 Role Emotional	Baseline	75.0 ± 7.1	54.8 ± 9.3	76.9 ± 12.9	63.4 ± 7.8
	Week 4	75.0 ± 8.3	75.0 ± 7.5	85.4 ± 8.0	78.8 ± 5.6
	Week 12	75.0 ± 8.5	78.9 ± 6.3	95.2 ± 3.6 *	84.6 ± 4.6
SF-36 Reported Health Transition [b]	Baseline	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.4	3.4 ± 0.3	3.7 ± 0.3
	Week 4	4.0 ± 0.2	3.2 ± 0.4	3.5 ± 0.4	3.3 ± 0.3
	Week 12	3.8 ± 0.3	2.9 ± 0.2 *	2.9 ± 0.4 *	2.9 ± 0.2 *
EQ-5D-5L Visual Analogue Scale	Baseline	68.9 ± 5.0	64.6 ± 5.1	69.4 ± 6.0	66.5 ± 3.8
	Week 4	66.4 ± 5.2	70.0 ± 4.6	79.5 ± 3.8 *	73.6 ± 3.3
	Week 12	65.6 ± 5.1	75.3 ± 5.1 *	78.3 ± 3.9 *	76.4 ± 3.5 *

EQ-5D-5L=EuroQuality of Life-5 Domains-5 Levels; SEM=standard error of mean; SF-36=Short Form-36
a Results are shown for n, the number of subjects with a measurement at the time point, and mean ± SEM. Data are shown on a scale of 0 to 100, 0 being the worst and 100 being the best health status.
b A decrease in Reported Health Transition corresponds to an improvement in health compared to one year ago.
*P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001 for differences (superiority) between the avacopan and full dose prednisone groups through the indicated time point (4 weeks or 12 weeks) assessed based on least squares mean change or percent change from baseline.
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.13.1; CSR CL002_168 Table 14.2.14.1)

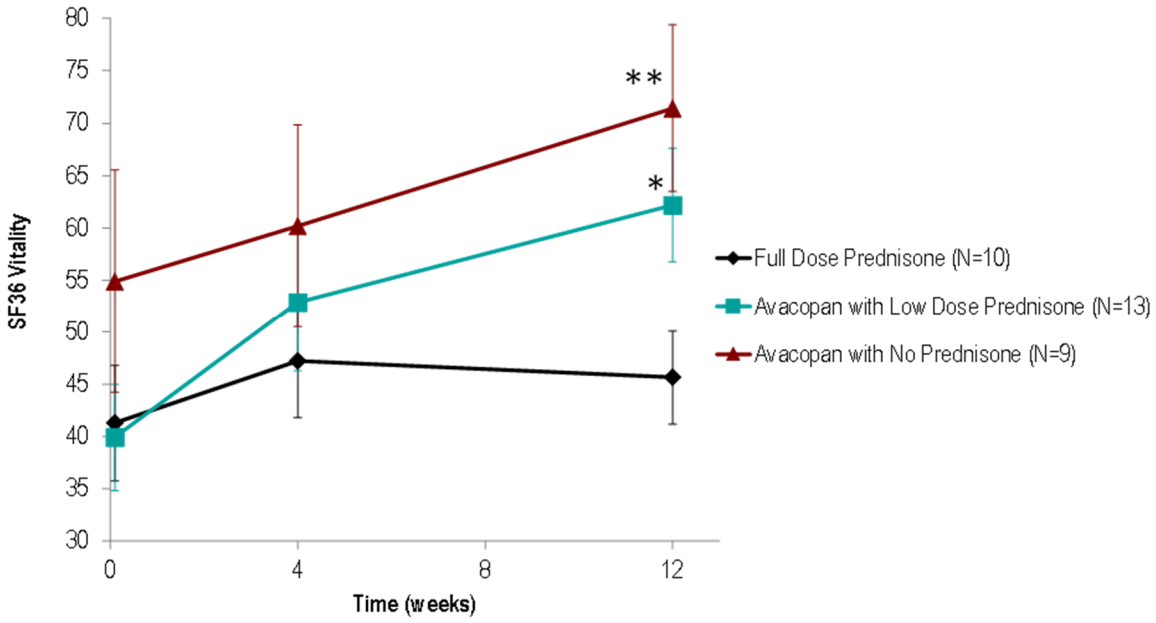
EQ-5D-5L の VAS スコア、SF-36 の身体機能及び日常役割機能（精神）ドメインの結果を図 2.7.3.2.2.5.7-1 に示した。EQ-5D-5L の VAS スコアの結果から、両 CCX168 群では健康状態の改善を示したが、Placebo+Full Dose Prednisone 群ではベースラインからの有意な改善を示さなかった。SF-36 の身体機能ドメインでは、両 CCX168 群は投与早期（4 週時）から改善を示し、CCX168+No Prednisone 群では Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。SF-36 の日常役割機能（精神）ドメインでは、両 CCX168 群は改善を示したが、Placebo+Full Dose Prednisone 群はベースラインからの変化は認められなかった。



EuroQOL-5D-5L = EuroQuality of Life-5 Domains-5 Levels; LSM=least squares mean; SEM=standard error of mean
* P<0.05 for superiority of avacopan vs. full dose prednisone regarding LSM change or percent change from baseline.
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.14.1; CSR CL002_168 Table 14.2.13.1)

図 2.7.3.2.2.5.7-1 EQ-5D-5L の VAS 及び SF-36 の身体機能及び日常役割機能（精神）スコア（平均値±標準誤差）の推移

疲労の程度を評価する SF-36 の活力ドメインの結果を図 2.7.3.2.2.5.7-2 に示した。活力ドメインは、両 CCX168 群では Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して有意に改善した。Placebo+Full Dose Prednisone 群ではベースラインからの改善は認められなかった。



LSM=least squares mean; SEM=standard error of mean; SF-36v2=Short Form 36
** P<0.01, * P<0.05 for superiority of avacopan vs. full dose prednisone regarding LSM change or percent change from baseline.
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.13.1)

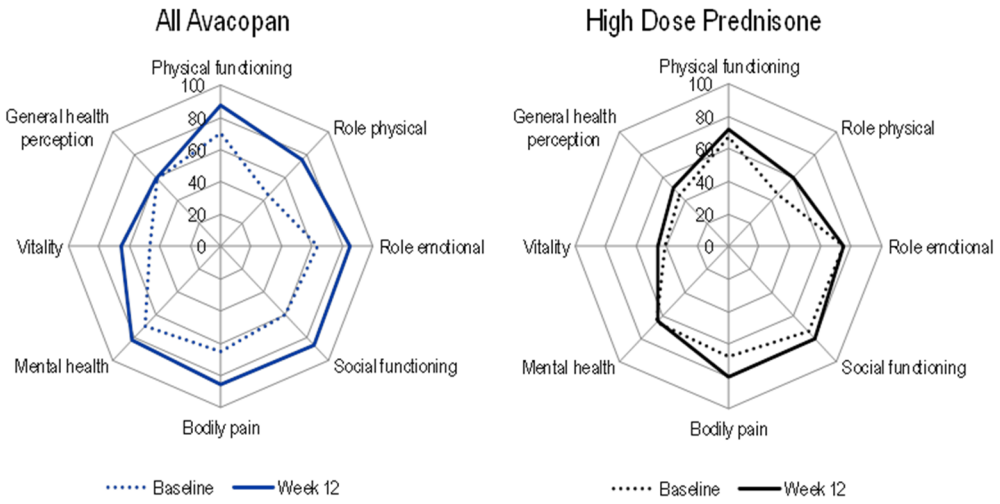
図 2.7.3.2.2.5.7-2 SF-36 の活力ドメインスコア（平均値±標準誤差）の推移

SF−36 の各ドメインについて、ベースライン及び 12 週時の All CCX168 群及び Placebo+Full

Dose Prednisone 群の結果を図 2.7.3.2.2.5.7-3 に示した。Placebo+Full Dose Prednisone 群ではいくつかのドメインで改善が認められたが、All CCX168 群の改善の程度と比較してわずかであった（図 2.7.3.2.2.5.7-3）。特に、CCX168+No Prednisone 群では、12 週間 CCX168 投与後の QOL は一般的な集団と同程度と考えられた（図 2.7.3.2.2.5.7-4）。

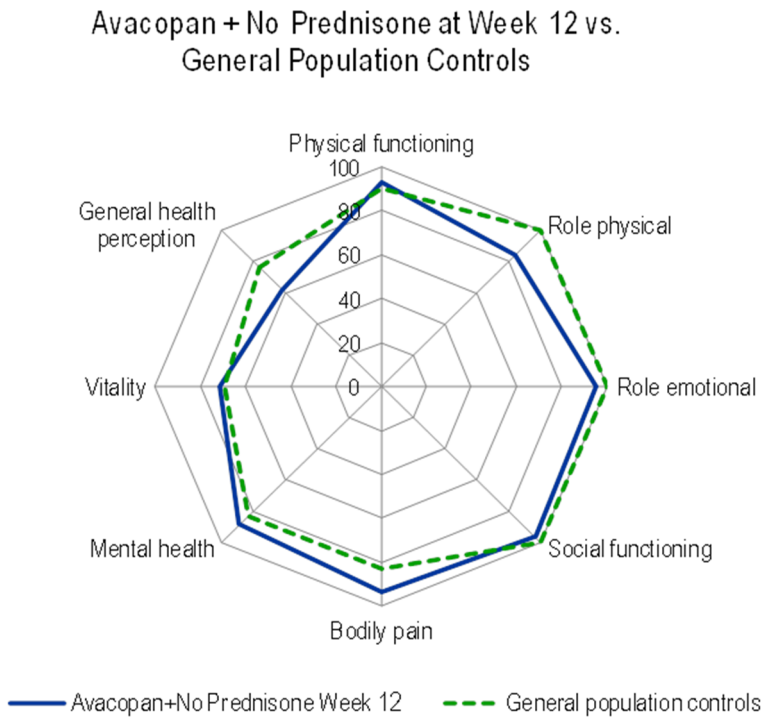
また、健康推移ドメインの結果（スコアの低下は改善を示す）から、両 CCX168 群の被験者は、1 年前と比較して健康の改善を感じていると考えられた（表 2.7.3.2.2.5.7-1）。

第 II 相比較試験の健康関連 QOL の結果は、第 III 相試験の結果とおおむね一致していた（2.7.3.2.1.6.3）。



SF-36=Short Form 36
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.13.1)

図 2.7.3.2.2.5.7-3 All CCX168 群及び Placebo+Full Dose Prednisone 群の SF-36 に基づく健康関連 QOL

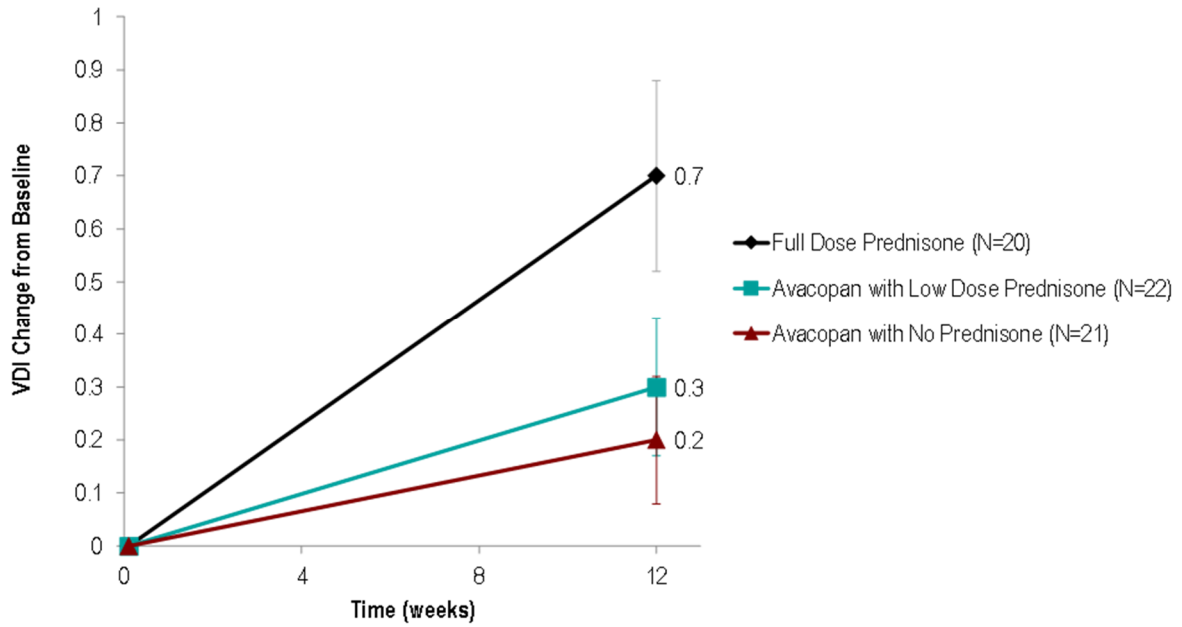


SF-36=Short Form 36
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.13.1; Basu et al, 2014b (for General Population Controls))

図 2.7.3.2.2.5.7-4 12 週時の CCX168+No Prednisone 群の SF-36 に基づく健康関連 QOL（一般的な集団との比較）

2.7.3.2.2.5.8 Vasculitis Damage Index

VDI のベースラインから 12 週時までの変化量を図 2.7.3.2.2.5.8-1 に示した。VDI のベースラインから 12 週時までの変化量（平均値±標準誤差）は、Placebo+Full Dose Prednisone 群で 0.7 ± 0.18 で、CCX168+Low-Dose Prednisone 群で 0.3 ± 0.13 及び CCX168+No Prednisone 群で 0.2 ± 0.12 であった（CSR CL002_168 Table 14.2.12.1.1）。



SEM=standard error of mean; VDI=Vasculitis Damage Index
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.12.1.1)

図 2.7.3.2.2.5.8-1 Vasculitis Damage Index のベースラインから 12 週時までの変化量（平均値±標準誤差）の推移

2.7.3.2.2.5.9 グルココルチコイドに関連する有害な作用

Placebo+Full Dose Prednisone 群の被験者は高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg/日）を投与されたのに対し、CCX168 群の被験者は、低用量プレドニゾン（開始用量 20 mg/日）を投与された、又はプレドニゾンを投与されなかったことから、第 II 相比較試験においてグルココルチコイドに関連して発現した可能性がある有害作用について検討した。これらの作用は、重篤な感染、糖尿病又は高血糖の新規発症、骨折、消化性潰瘍疾患、白内障、高血圧の新規発症又は悪化、10 kg を超える体重増加、及び精神障害と定義した。

グルココルチコイドに関連して発現した可能性がある有害作用を表 2.7.3.2.2.5.9-1 に示した。

表 2.7.3.2.2.5.9-1 グルココルチコイドに関連して発現した可能性がある有害作用

Adverse Effect	Full Dose Prednisone Control (N=23) n (%)	Avacopan + Low Dose Prednisone (N=22) n (%)	Avacopan + No Prednisone (N=22) n (%)	All Avacopan (N=44) n (%)
Subjects with Any Adverse Effects Possibly Related to Glucocorticoid Use	15 (65.2)	4 (18.2)	11 (50.0)	15 (34.1)*
New onset/worsening hypertension [a]	5 (21.7)	2 (9.1)	8 (36.4)	10 (22.7)
Psychiatric disorders [b]	6 (26.1)	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)
Serious infections	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (4.5)
New onset/worsening diabetes/hyperglycemia [c]	3 (13.0)	0	1 (4.5)	1 (2.3)
Weight gain more than 10 kg	2 (8.7)	1 (4.5)	0	1 (2.3)
Bone fractures	1 (4.3)	0	0	0
Cataracts	1 (4.3)	0	0	0

* P=0.0205 for superiority of avacopan vs. full dose prednisone.
a Defined as TEAEs of hypertension, worsening hypertension, or high blood pressure, plus all subjects with a systolic blood pressure increase of ≥20 mm Hg and a blood pressure of >140 mm Hg (systolic), or diastolic blood pressure increase of

≥10 mm Hg and a blood pressure >90 mm Hg (diastolic), on ≥2 consecutive visits.
b All treatment-emergent adverse events of psychosis, anxiety, amnesia, convulsions, delirium, dementia, depression, mania, emotional instability, irritability, euphoria, hallucinations, impaired cognition, increased motor activity, insomnia, memory loss, mania, mood swings, neuritis, neuropathy, paresthesia, personality changes, restlessness, schizophrenia, vertigo, or withdrawal behavior.
c All TEAEs of hyperglycemia, diabetes mellitus, increased blood glucose, plus all subjects with a fasting blood glucose post baseline that is above the upper limit of normal on ≥2 consecutive study visits.
(Source: CSR CL002_168 Table 14.3.1.14; CSR CL002_168 Table 14.3.1.14b)

グルココルチコイドに関連して発現した可能性がある有害作用が 1 件以上発現した被験者は、All CCX168 群では 44 例中 15 例（34.1%）、Placebo+Full Dose Prednisone 群では 23 例中 15 例（65.2%）であった（P=0.0205）。Placebo+Full Dose Prednisone 群と比較して CCX168 を投与された被験者では、高血圧及び重篤な感染を除き、個々の作用の発現例数が少なかった。高血圧及び重篤な感染は、各投与群で同程度の発現割合を示した。

第 II 相比較試験のこれらの解析の結果は、第 III 相試験の GTI の結果（2.7.3.2.1.6.1.1）及びグルココルチコイド関連有害事象の発現割合の結果（2.7.3.2.1.6.1.2）と一致していた。

2.7.3.2.2.6 グルココルチコイド（治験薬以外）の前治療及び併用

治験実施計画書では、被験者が本試験に登録される前に一定量までのグルココルチコイド治療を受けることを可能としていたため（登録可能性のため）、各投与群の前治療歴を検討した。グルココルチコイドの前治療歴がある被験者の割合を表 2.7.3.2.2.6-1 に示した。

表 2.7.3.2.2.6-1　グルココルチコイドの前治療歴がある被験者の割合

	Full Dose Prednisone Control N=23	Avacopan + Low Dose Prednisone N=22	Avacopan + No Prednisone N=22	All Avacopan N=44
Any Prior Systemic Glucocorticoid Use, n (%)	12 (52.2)	14 (63.6)	10 (45.5)	24 (54.5)

N=number of subjects in the in each treatment group; n=number of subjects with prior glucocorticoid use; %=100*n/N
Data are summarized for All Subjects Randomized.
(Source: CSR CL002_168 Table 11)

グルココルチコイドの前治療歴がある被験者数は、群間でおおむね同程度であった。

3 例（3 投与群の各 1 例）の被験者は、12 週間の治療期中又は治療期の直後にグルココルチコイドが投与された（CSR CL002_168 Section 11.1.2.8）。

以上より、第 II 相比較試験では、グルココルチコイドの前治療歴は群間で同程度であり、グルココルチコイドの救済治療の頻度は低く、投与群間で同程度であったことが示された。

2.7.3.2.2.7 追跡調査期の結果

12 週間の追跡調査期には、被験者には CCX168／プラセボは投与されなかった。

- Placebo+Full Dose Prednisone 群：プレドニゾンの漸減を継続した。追跡調査期の最初の 2 週間はプレドニゾン 10 mg/日が投与され、その後の 6 週間はプレドニゾン 5 mg/日が投与された（表 2.7.3.2.2.1-1）。
- CCX168+Low-Dose Prednisone 群：追跡調査期の最初の 2 週間はプレドニゾン 5 mg/日が投与され、その後プレドニゾンは投与されなかった。
- CCX168+No Prednisone 群：追跡調査期にプレドニゾンは投与されなかった。

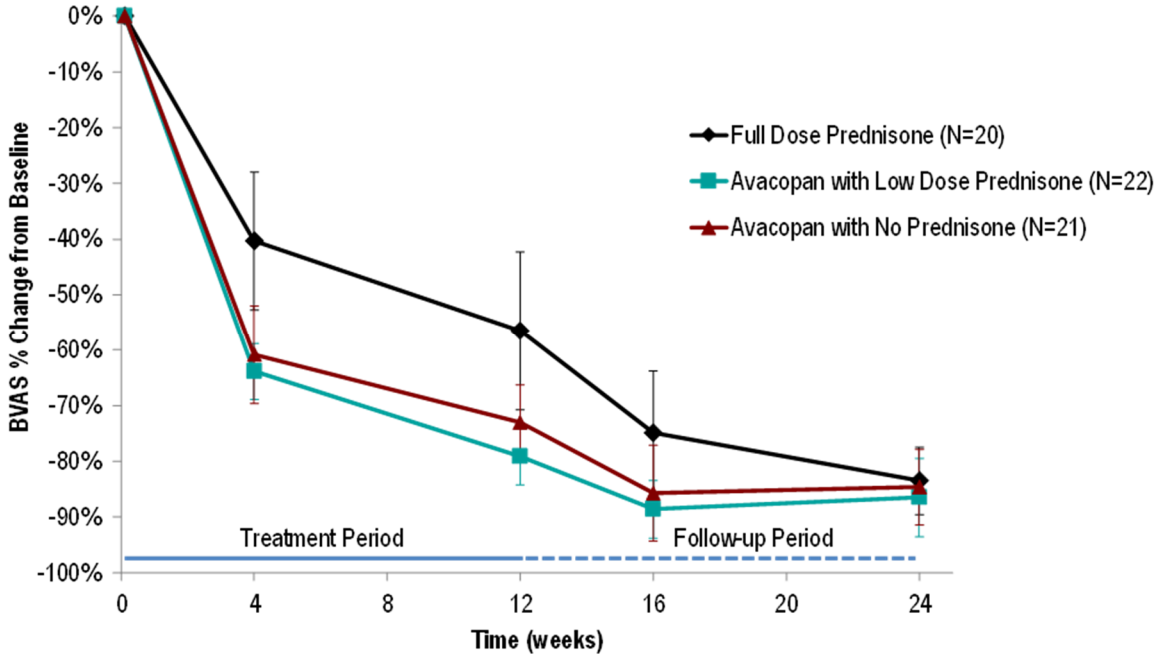
したがって、3 投与群は追跡調査期中に同量のプレドニゾンを投与されていないため、投与

群間の追跡調査期のデータの比較が複雑になっている。

治療期にシクロホスファミド治療を受けた被験者は、15 週時から経口アザチオプリン（目標用量 2 mg/kg/日）に切り替えられた。治療期にリツキシマブを投与された被験者は、追跡調査期に ANCA 関連血管炎に対する他の治療を受けなかった。

24 週時の BVAS の奏効（ベースラインからの 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）は、Placebo+Full Dose Prednisone 群では 20 例中 16 例（80.0%）、CCX168+Low-Dose Prednisone 群では 22 例中 17 例（77.3%）、CCX168+No Prednisone 群では 21 例中 15 例（71.4%）であった（CSR CL002_168 Table 14.2.1.1）。

全試験期間における BVAS のベースラインからの変化率を図 2.7.3.2.2.7-1、表 2.7.3.2.2.5.1-1 に示した。前述のように、Placebo+Full Dose Prednisone 群の被験者は、治験実施計画書に規定されたプレドニゾンの漸減スケジュール（表 2.7.3.2.2.1-1）に従って、12 週時以降もプレドニゾンの投与を継続していたが、CCX168+No Prednisone 群ではプレドニゾンは投与されなかった。



BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; SEM=standard error of mean; SOC=standard of care
(Source: CSR CL002_168 Table 14.2.4.1.12)

図 2.7.3.2.2.7-1　全試験期間における BVAS のベースラインからの変化率（平均値±標準誤差）

24 週時（Day 169）の BVAS の変化量（平均値）は、Placebo+Full Dose Prednisone 群では−83.5%、CCX168+Low-Dose Prednisone 群では−86.5%、CCX168 + No Prednisone 群では−84.6%であった（表 2.7.3.2.2.5.1-1、CSR CL002_168 Table 14.2.4.1.12）。

24 週時の eGFR は、Placebo+Full Dose Prednisone 群では 54.3、CCX168+Low-Dose Prednisone 群では 59.1、CCX168+No Prednisone 群では 55.2 mL/min/1.73m^2 であった（CSR CL002_168 Table 14.2.5.1.12）。

UACR のベースラインから 24 週時までの平均変化率は、Placebo+Full Dose Prednisone 群では−48.2%、CCX168+Low-Dose Prednisone 群では−61.7%、CCX168+No Prednisone 群では−29.8%で

あった。

追跡調査期に追加のグルココルチコイド治療を必要とした被験者は、CCX168+No Prednisone 群の 1 例のみであった。被験者 [redacted] は Day 135 にプレドニゾロン 70 mg の経口投与を開始した（CSR CL002_168 Table 14.2.11.1）。

以上より、CCX168 の 12 週間の投与終了後のリバウンド現象は無いと考えられた。

2.7.3.2.3 第 II 相用量評価試験

添付資料：5.3.5.1.2

2.7.3.2.3.1 試験デザイン

第 II 相用量評価試験は安全性評価を主目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。本試験では、CCX168 は高用量プレドニゾン+シクロホスファミド又はリツキシマブに追加して投与された。本試験は、ANCA 関連血管炎患者を対象に米国及びカナダで実施した。

目標被験者数は、1 投与群あたり 10～15 例（3 投与群で合計 30～45 例）とした。本試験には 42 例の ANCA 関連血管炎患者が登録された。

安全性の主要目的は、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基礎治療を受けている ANCA 関連血管炎患者を対象に、CCX168 の安全性及び忍容性を評価することであった。有効性の主要目的は、BVAS に基づいて CCX168 の有効性を評価することであった。試験規模が小さいため、BVAS に基づくレスポンダーの結果は要約統計量のみ示すことを、統計解析計画に事前に規定した。

本試験の投与群は以下のとおりであった。

- 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/日）
- 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/日）
- 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/日）

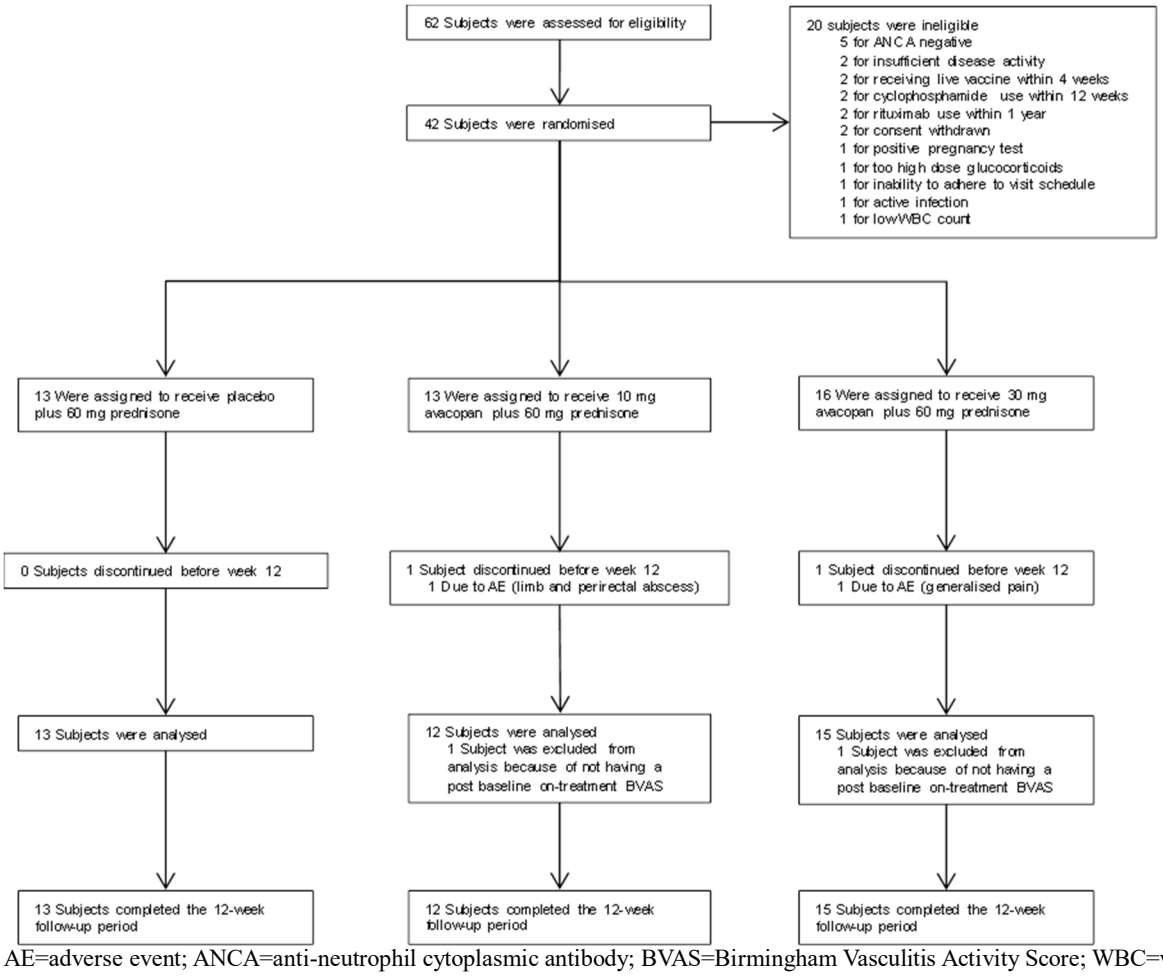
3 投与群すべてのプレドニゾン漸減スケジュールは、第 II 相比較試験のプレドニゾン群の漸減スケジュールと同様であった（表 2.7.3.2.2.1-1）。また、第 II 相比較試験と同様に、シクロホスファミドの投与方法は 2～4 週間ごとに 15 mg/kg（1.2 g まで）を静注し、リツキシマブの投与方法は、毎週 375 mg/m^2 を 4 週間静注した。

12 週間の治療期の後、すべての被験者は 12 週間の追跡調査期に移行した。追跡調査期には、シクロホスファミドを投与している被験者は、2 mg/kg/日の目標用量でアザチオプリンに切り替えた（15 週時から開始）。リツキシマブによる基礎治療を受けている被験者は、追跡調査期に追加治療を受けなかった。

治験期のいずれかの時点で治験薬による被験者のコントロールが良好でなかった場合、治験担当医師はグルココルチコイドの救済治療を適用することができた。

2.7.3.2.3.2 被験者の内訳

本試験の CONSORT のフローチャートを図 2.7.3.2.3.2-1 に示した。



AE=adverse event; ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic antibody; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; WBC=white blood cell

(Source: CSR CL003_168 Table 14.1.1; CSR CL003_168 Table 14.1.2.1; CSR CL003_168 Table 14.1.2.2; CSR CL003_168 Listing 16.2.4.1; CSR CL003_168 Listing 16.2.7)

図 2.7.3.2.3.2-1　CONSORT のフローチャート – 第 II 相用量評価試験

本試験に登録された被験者の内訳を表 2.7.3.2.3.2-1 に示した。

表 2.7.3.2.3.2-1　被験者の内訳 – 第 II 相用量評価試験

	Full Dose Prednisone Control (N=13)	**Full Dose Prednisone + 10 mg Avacopan BID (N=13)**	**Full Dose Prednisone + 30 mg Avacopan BID (N=16)**	**All Avacopan (N = 29)**
Randomized	13	13	16	29
ITT Population [a]	13	12	15	27
Safety Population [b]	13	13	16	29
Completed Week 12	13	12	15	27
Early withdrawal pre-Week 12	0	1	1	2
Early withdrawal reason				
Adverse event	0	1	1	2
Early withdrawal after Week 12	0	0	0	0

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; BID=twice daily; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; ITT=intent-to-treat

a ITT population, defined as all subjects who were randomized, received at least one dose of study drug, and who had at least one post baseline, on-treatment BVAS score. N=40

b Safety population, defined per protocol as all subjects randomized and receiving at least one dose of study drug. (Also referred to as the All Subjects Randomized Population) N=42

(Source: CSR CL003_168 Table 14.1.1)

Safety Population には無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された 42 例を含めた。ITT Population には 40 例を含めた。Safety Population に含めた 2 例（CCX168 10 mg 群 1 例、CCX168 30 mg 群 1 例）は、ベースライン以降の治療中に BVAS が評価されなかったため、事前に規定した統計解析計画に従って ITT Population から除外された。

治療期では、CCX168 10 mg 群及び CCX168 30 mg 群の各 1 例が有害事象により中止した（CSR CL003_168 Section 10.1）。追跡調査期に中止した被験者はいなかった。

2.7.3.2.3.3 人口統計学的及びベースライン特性

本試験に登録された被験者の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.3.2.3.3-1 に示した。

表 2.7.3.2.3.3-1　人口統計学的及びベースライン特性 – 第 II 相用量評価試験 – Safety Population

Category	Full Dose Prednisone Control (N=13)	Full Dose Prednisone + 10 mg Avacopan BID (N=13)	Full Dose Prednisone + 30 mg Avacopan BID (N=16)	All Avacopan (N = 29)
Age (years), Mean ± SD	58.5 ± 15.42	60.0 ± 10.17	55.3 ± 13.81	57.4 ± 12.33
Gender, n (%)				
Male	4 (30.8)	8 (61.5)	7 (43.8)	15 (51.7)
Female	9 (69.2)	5 (38.5)	9 (56.3)	14 (48.3)
Race, n (%)				
Black or African American	0	2 (15.4)	1 (6.3)	3 (10.3)
White	13 (100)	11 (84.6)	14 (87.5)	25 (86.2)
Other	0	0	1 (6.3)	1 (3.4)
Duration of ANCA disease in months, median (range)	1.0 (0-95)	1.0 (0-347)	2.5 (0-170)	1.0 (0-347)
BMI, kg/m^2, mean ± SD	31.0 ± 12.51	27.6 ± 8.91	31.5 ± 7.59	29.8 ± 8.29
ANCA-Associated Vasculitis Status, n (%)				
Newly diagnosed	8 (61.5)	10 (76.9)	9 (56.3)	19 (65.5)
Relapsed	5 (38.5)	3 (23.1)	7 (43.8)	10 (34.5)
ANCA Type, n (%)				
Proteinase-3 positive	6 (46.2)	7 (53.8)	8 (50.0)	15 (51.7)
Myeloperoxidase positive	7 (53.8)	6 (46.2)	8 (50.0)	14 (48.3)
Immunosuppressant Treatment, n (%)				
Rituximab	12 (92.3)	13 (100.0)	14 (87.5)	27 (93.1)
Cyclophosphamide IV	1 (7.7)	0	2 (12.5)	2 (6.9)
ANCA Disease Type, n (%)				
Granulomatosis with polyangiitis	9 (69.2)	8 (61.5)	12 (75.0)	20 (69.0)
Microscopic polyangiitis	3 (23.1)	4 (30.8)	4 (25.0)	8 (27.6)
Renal-limited	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (3.4)
BVAS, mean ± SD	15.0 ± 4.45	15.8 ± 8.84	15.1 ± 6.43	15.4 ± 7.47
VDI, mean ± SD	1.2 ± 1.77	0.8 ± 2.49	0.6 ± 1.15	0.7 ± 1.83
eGFR, mean ± SD	60.1 ± 24.25	56.4 ± 26.75	61.4 ± 31.09	59.1 ± 28.83
UACR, mg/g geometric mean (range)	135.4 (7-3262)	76.1 (3-1771)	111.9 (4-5540)	94.1 (3-5540)

N=number of subjects in the in each treatment group; n=number of subjects with applicable characteristic; %=100*n/N; ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies; BID=twice daily; BMI=body mass index; BVAS=Birmingham Vasculitis

Activity Score; eGFR=estimated glomerular filtration rate; IV=intravenous; SD=standard deviation; UACR=urinary albumin:creatinine ratio; VDI=Vasculitis Damage Index
(Source: CSR CL003_168 Table 14.1.3; CSR CL003_168 Table 14.1.4)

2.7.3.2.3.4 BVAS

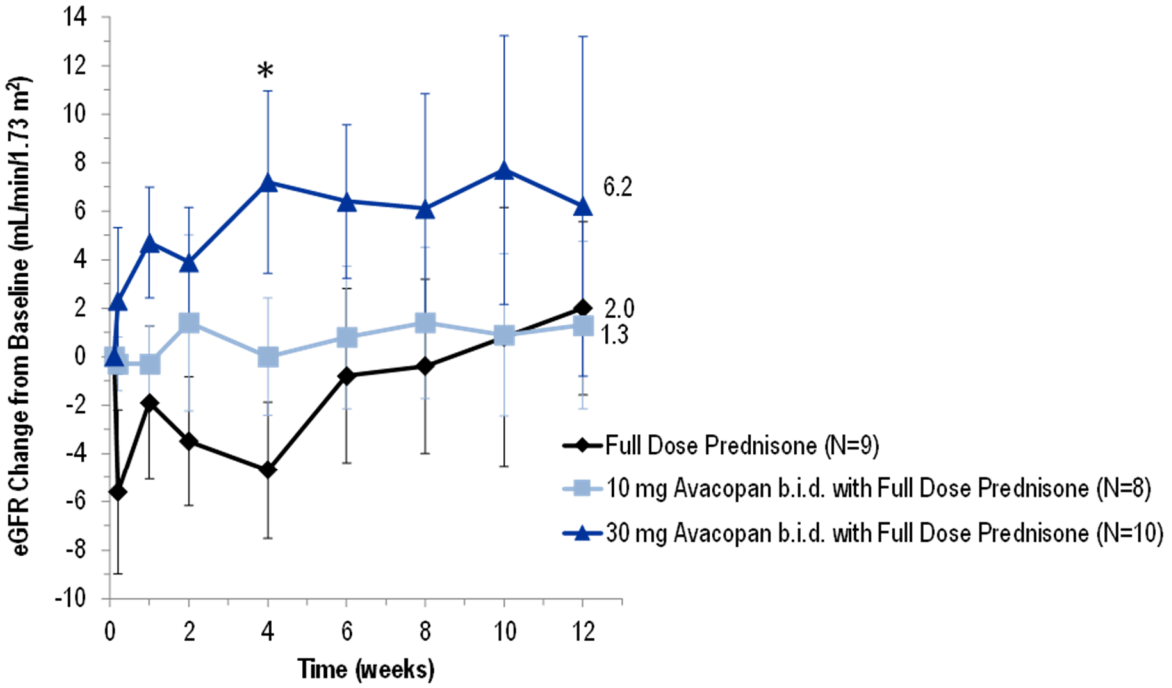
本試験のすべての投与群は、標準治療の一環として高用量プレドニゾンを投与された。したがって、想定されたとおり奏効率（ベースラインから 12 週時までの BVAS の低下が 50%以上であり、かついずれの項目にも悪化が認められない場合）はいずれの投与群でも高く、プレドニゾン群では 84.6%（13 例中 11 例）、All CCX168 群では 85.2%（27 例中 23 例）であった。その内訳は、CCX168 10 mg 群の 12 例中 11 例及び CCX168 30 mg 群の 15 例中 12 例であった（CSR CL003_168 Table 14.2.1.1）。

4 週時に BVAS=0 を達成した被験者は、プレドニゾン群では 13 例中 2 例（15.4%）、All CCX168 群では 27 例中 6 例（22.2%）であった。その内訳は、CCX168 10 mg 群の 12 例中 1 例及び CCX168 30 mg 群の 15 例中 5 例であった（CSR CL003_168 Listing 16.2.6.11）。12 週時に BVAS=0 を達成した被験者は、プレドニゾン群では 13 例中 7 例（53.8%）、All CCX168 群では 27 例中 15 例（55.6%）であった。その内訳は、CCX168 10 mg 群の 12 例中 8 例及び CCX168 30 mg 群 15 例中 7 例であった（CSR CL003_168 Table 14.2.3.1）。

4 週時における BVAS のベースラインからの平均変化率は、プレドニゾンでは−70.0%、CCX168 10 mg 群では−64.0%、CCX168 30 mg 群では−84.4%であった。12 週時の平均変化率は投与群全体で同様であり、それぞれ−81.8%、−95.6%及び−81.7%であった（CSR CL003_168 Table 14.2.5.1）。

2.7.3.2.3.5 腎臓への奏効

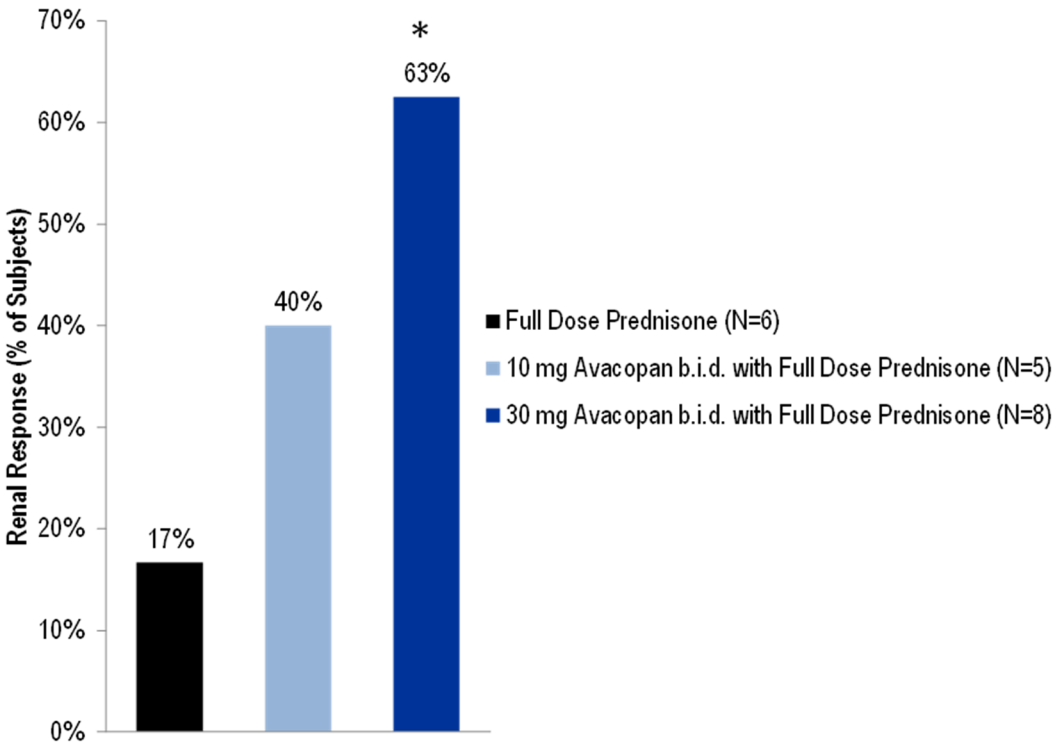
ベースラインの BVAS で腎病変を有する被験者における、ベースラインから 12 週時の eGFR の変化量（平均値±標準誤差）は、プレドニゾン群では 2.0 ± 3.6 mL/min/1.73m^2、CCX168 10 mg 群では 1.3 ± 3.5 mL/min/1.73m^2、CCX168 30 mg 群では 6.2 ± 7.0 mL/min/1.73m^2 であった（図 2.7.3.2.3.5-1）。



b.i.d.=twice daily; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR=estimated glomerular filtration rate; SEM=standard error of mean; SOC=standard of care
* P<0.05 for superiority of avacopan group vs. full dose prednisone group.
(Source: CSR CL003_168 Table 14.2.6.2)

図 2.7.3.2.3.5-1　ベースラインの BVAS で腎病変を有する被験者の投与群別の eGFR の推移（平均値±標準誤差）

腎臓への奏効（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）は、プレドニゾン群では 6 例中 1 例（16.7%）、CCX168 10 mg 群では 5 例中 2 例（40.0%）、CCX168 30 mg 群では 8 例中 5 例（62.5%）に認められた（図 2.7.3.2.3.5-2）。



b.i.d.=twice daily; eGFR=estimated glomerular filtration rate; SOC=standard of care
*P=0.0227 for superiority of avacopan vs. full dose prednisone group in post hoc analysis.
(Source: CSR CL003_168 Table 14.2.2.1; CSR CL003_168 Table 14.2.2.1b)

図 2.7.3.2.3.5-2　腎臓に対する奏効（eGFR、血尿及びアルブミン尿の改善と定義）を認めた被験者の割合

ベースライン時に血尿が認められた被験者数は、プレドニゾン群で 13 例中 7 例（53.8%）、All CCX168 群では 27 例中 13 例（48.1%）であった（CSR CL003_168 Table 14.2.7.1）。12 週時の尿中赤血球数の幾何平均値は、プレドニゾン群では 0.71 RBC/hpf、CCX168 10 mg 群では 0.40 RBC/hpf、CCX168 30 mg 群では 0.25 RBC/hpf であり、3 投与群ともに 1 RBC/hpf 未満であった。

12 週時における UACR の幾何平均値は、プレドニゾン群では 85.01 mg/g、CCX168 10 mg 群 88.18 mg/g、CCX168 30 mg 群では 98.95 mg/g であり、3 投与群ともに 100 mg/g 未満であった（CSR CL003_168 Table 14.2.8.1）。

12 週時における尿中 MCP-1：クレアチニン比の幾何平均値は、プレドニゾン群では 333.43 pg/mg、CCX168 10 mg 群では 238.19 pg/mg、CCX168 30 mg BID 群では 321.86 pg/mg であった（CSR CL003_168 Table 14.2.9.1）。

2.7.3.2.3.6 その他の有効性評価項目

健康関連 QOL は SF-36 及び EQ-5D-5L で評価した。SF-36 では、体の痛み、活力及び社会生活機能ドメインで、プレドニゾン群と比較して CCX168 はより改善した（CSR CL003_168 Table 14）。EQ-5D-5L の VAS スコアは、プレドニゾン群で 44.1%、CCX168 10 mg 群で 39.7%、CCX168 30 mg 群で 61.4%改善した（CSR CL003_168 Table 14.2.13.1）。

試験期間中にグルココルチコイドの救済治療を必要とした被験者はいなかった（CSR CL003_168 Table 14.2.10.1）。

12 週時における VDI の平均値は、プレドニゾン群では 1.46、CCX168 10 mg 群では 1.00、CCX168 30 mg 群では 0.86 であった（CSR CL003_168 Table 14.2.11.12）。

本試験の 12 週間の追跡調査期において、CCX168 投与の中止によるリバウンド現象は認められなかった（2.7.4.5.7）。

2.7.3.2.4 有効性結果の概要及び考察

第 III 相試験は、静注又は経口シクロホスファミドに続いてアザチオプリン又はミコフェノール酸塩の投与、又は静注リツキシマブの投与を受けている ANCA 関連血管炎患者を対象に実施した。経口プレドニゾンによる標準的な漸減療法に対する CCX168 30 mg 1 日 2 回投与の有効性を評価した結果、CCX168 の一貫した有効性が示された。

- 本試験は、事前に規定した主要評価項目をいずれも達成した。
  (1) 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%、CCX168 群では 72.3%であった（非劣性検定 P<0.0001、表 2.7.3.2.1.5.1-1）。
  (2) 52 週時の寛解維持を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群では 54.9%、CCX168 群では 65.7%であった（非劣性検定 P<0.0001、優越性検定 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）において、試験後半の 26 週間（ANCA 関連血管炎に対して治験実施計画書に規定された免疫抑制療法を併用していない期間）の CCX168 とプラセボを比較したところ、52 週時の寛解維持を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群では 56.1%、CCX168 群では 71.0%であった（非劣性検定 P<0.0001、優越性検定 P=0.0040、表 2.7.3.2.1.5.2-2）。この結果と一致して、リツキシマブ層の再燃率もプレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった。以上の成績は、本試験の母集団全体の結果と一致しており、ANCA 関連血管炎患者に対する CCX168 単剤投与時の有効性が示された。
- CCX168 は、ANCA 関連血管炎の新規診断又は再燃患者、PR3 又は MPO-ANCA 陽性、リツキシマブ又はシクロホスファミドを投与した患者、並びに GPA 又は MPA 患者などの主な部分集団全体で一貫して有効であると考えられた（表 2.7.3.3.3.1-1 及び表 2.7.3.3.3.1-2）。52 週時の寛解維持に関しては、リツキシマブを投与した被験者、MPO-ANCA 陽性の被験者、MPA の被験者、再燃被験者で CCX168 が特に有効であると考えられた（表 2.7.3.3.3.1-2）。

- 有効性の副次評価項目の大部分は、プレドニゾンに対する CCX168 の優越性を示すことにより達成された。
  (1) GTI-CWS 及び GTI-AIS により評価したグルココルチコイド毒性は、13 週時及び 26 週時において、プレドニゾン群と比較して CCX168 群では統計学的に有意に低下した（図 2.7.3.2.1.6.1.1-1 及び図 2.7.3.2.1.6.1.1-3）。これらの結果は、EULAR が推奨する検索事象名及び治験担当医師の評価に基づいて評価したグルココルチコイド関連有害事象の発現率が低いという結果によって裏付けられた（2.7.3.2.1.6.1.2）。
  (2) SF-36 及び EQ-5D-5L により評価した健康関連 QOL 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 2.7.3.2.1.6.3.1-2、図 2.7.3.2.1.6.3.1-3、図 2.7.3.2.1.6.3.2-1 及び図 2.7.3.2.1.6.3.2-2）。これは身体的コンポーネントで特に顕著であり、全体的健康感ドメインではプレドニゾン群ではほとんど変化しなかったのに対して、CCX168 群では改善した。

(3) ANCA 関連血管炎の再燃は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で少なかった（2.7.3.2.1.6.4）。

(4) eGFR に基づく腎機能は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意に改善した（図 2.7.3.2.1.6.5-1）。ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満のステージ 4 の腎機能低下を有する被験者で特に顕著に改善した（図 2.7.3.2.1.6.5-2）。

(5) UACR に基づくアルブミン尿は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより早期に改善した（図 2.7.3.2.1.6.6-1）。早期にアルブミン尿を低下させることは、腎機能の温存に有益であると考えられる。

(6) 尿中 MCP-1：クレアチニン比は、13 週時にはプレドニゾン群に対して CCX168 群が有意に改善し、その後は同程度の改善であった（2.7.3.2.1.6.7）。

(7) VDI は両投与群とも同程度に増加した（2.7.3.2.1.6.8）。

(8) 4 週時に BVAS=0 を達成した被験者の割合は、投与群間に統計学的な差異は認められなかった（2.7.3.2.1.6.2）。

第 II 相比較試験では、高用量プレドニゾンに対する、低用量プレドニゾン併用又はプレドニゾン未投与時の CCX168 30 mg 1 日 2 回投与の有効性を評価し、CCX168 の有効性が示された。

- 本試験は、主要評価項目（12 週時の BVAS の奏効率）を達成した。

(1) 12 週時の BVAS の奏効率は、Full Dose Prednisone 群に対していずれの CCX168 投与群も統計学的に非劣性を示した。12 週時の BVAS の奏効率は、Full Dose Prednisone 群で 70.0%に対し、All CCX168 群（2 つの CCX168 群の併合）で 83.7%（P=0.0020）、CCX168+Low-Dose Prednisone 群で 86.4%（P=0.0019）、CCX168+No Prednisone 群で 81.0%（P=0.0102）であった（表 2.7.3.2.2.4-1）。

(2) 無作為化された全被験者を対象に実施した解析では、12 週時の BVAS の奏効率について Full Dose Prednisone 群に対する All CCX168 群及び Low-Dose Prednisone 群の優越性が示された（表 2.7.3.2.2.4-2）。

- CCX168 は、ANCA 関連血管炎の新規診断又は再燃患者、並びに GPA 又は MPA の患者など、部分集団全体で有効であると考えられた（表 2.7.3.2.2.4-3）。
- 疾患活動性は、Full Dose Prednisone 群と比較して CCX168 群でより早期に改善した。

(1) BVAS のベースラインからの平均変化率は、4 週時において、Full Dose Prednisone 群に対して All CCX168 群では統計学的に有意に改善した。さらに、Full Dose Prednisone 群の 12 週時の改善と同程度の改善が、All CCX168 群では 4 週時に認められた（図 2.7.3.2.2.5.1-1 及び表 2.7.3.2.2.5.1-1）。

(2) 4 週時に BVAS=0 を達成し 12 週時まで持続した被験者は、Full Dose Prednisone 群では 5.0%であったのに対し、All CCX168 群では 20.9%であった（優越性検定 P=0.0217、表 2.7.3.2.2.4-4）。

(3) UACR は、CCX168 投与によりベースラインから速やかに改善した。

(4) SF-36 及び EQ-5D-5L で評価した健康関連 QOL は、CCX168 による治療開始後 4 週間という早期に、身体機能、心の健康、日常役割機能（精神）、体の痛み、活力などのドメインが、Full Dose Prednisone 群と比較して All CCX168 群（特にプレドニゾンを投与しなかった被験者）で有意に改善した（図 2.7.3.2.2.5.7-1、図 2.7.3.2.2.5.7-2、図 2.7.3.2.2.5.7-3 及び表

2.7.3.2.2.5.7-1)。CCX168 を投与した被験者の QOL は、一般集団の QOL と同程度であった（図 2.7.3.2.2.5.7-4）[20]。

- 血清クレアチニンに基づく eGFR 及び顕微鏡的赤血球数に基づく血尿は、Full Dose Prednisone 群と両 CCX168 群で同程度に改善した。これらの結果から、CCX168 服用時の腎機能の安定化又は改善にプレドニゾンは不要であることが示された（図 2.7.3.2.2.5.3-1 及び図 2.7.3.2.2.5.4-1）。
- 腎臓の炎症マーカーであるクレアチニンでした補正した尿中 MCP-1 排泄は、Full Dose Prednisone 群と比較して両 CCX168 群でより改善した（図 2.7.3.2.2.5.6-1）。
- VDI に基づく累積の臓器損傷の程度は、Full Dose Prednisone 群と比較して両 CCX168 群で数値的に低かった（図 2.7.3.2.2.5.8-1）。
- 糖尿病の新規発症、精神障害、骨折及び白内障などのグルココルチコイド使用に関連する可能性がある有害作用の発現率は、Full Dose Prednisone 群と比較して All CCX168 群で低かった（表 2.7.3.2.2.5.9-1）。
- 12 週間の追跡調査期に、CCX168 の投与中止によるリバウンド現象は認められず、BVAS の平均値は低値を維持していた（図 2.7.3.2.2.7-1）。

第 II 相用量評価試験では、高用量プレドニゾン、CCX168 10 mg 又は 30 mg 1 日 2 回投与に加えリツキシマブ又はシクロホスファミドを投与した。想定されたとおり奏効率（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）はいずれの投与群でも高かった。試験規模が小さいこと及び Full Dose Prednisone 群で高い奏効率が予測されていたことから、投与群間に統計学的な差はないと予想していたものの、いくつかの有効性評価項目では CCX168 投与による有効性のエビデンスを示した。

- 4 週時に BVAS=0 を達成した被験者の割合は、CCX168 10 mg 群では 8.3%、プレドニゾン群では 15.4%であったのに対し、CCX168 30 mg 群では 33.3%であり、CCX168 30 mg 群ではより早期の奏効を示すと考えられた（2.7.3.2.3.4）。
- 4 週時の BVAS の平均改善率は、CCX168 10 mg 群（−64.0%）及びプレドニゾン群（−70.0%）と比較して、CCX168 30 mg 群（−84.4%）では数値的に高かった（2.7.3.2.3.4）。
- eGFR の平均値は、CCX168 10 mg 群では 1.3 mL/min/1.73m^2、プレドニゾン群では 2.0 mL/min/1.73m^2 であったのに対し、CCX168 30 mg 群では 6.2 mL/min/1.73m^2 であり、12 週間の治療期にわたりほとんどの時点で増加した（図 2.7.3.2.3.5-1）。
- SF-36 で評価した健康関連 QOL は、体の痛み、活力及び社会生活機能ドメインで、プレドニゾン群と比較して CCX168 は有意に改善した（2.7.3.2.3.6）。

以上より、ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 III 相試験、第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験の有効性の結果から、CCX168 が有効であることが示された。CCX168 30 mg 1 日 2 回投与が推奨される投与量である。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

第 III 相試験、第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験は GPA 又は MPA 患者を対象とし、第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験では少数の腎限局型血管炎患者も対象とした。3 試験の比較を表 2.7.3.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.3.1-1　ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 III 相試験、第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験の比較

Category	Study CL010_168	Study CL002_168	Study CL003_168
Study design aspects			
Geographic location	USA, Canada, Europe, Australia, New Zealand, and Japan	Europe	USA and Canada
Patient population	331 newly diagnosed or relapsing ANCA-associated vasculitis	67 newly diagnosed or relapsing ANCA-associated vasculitis	42 newly diagnosed or relapsing ANCA-associated vasculitis
Inclusion/exclusion criteria	GPA, MPA. Patients with renal or non-renal vasculitis were included.	GPA, MPA, or renal limited vasculitis Steps 1 and 2 included patients with renal vasculitis. Step 3 included patients with renal or non-renal vasculitis.	GPA, MPA, or renal limited vasculitis Patients with renal or non-renal vasculitis were included.
Avacopan dose regimen studied	30 mg twice daily orally (166 subjects)	30 mg twice daily orally (44 subjects)	10 mg (13 subjects) or 30 mg (16 subjects) twice daily orally
Concomitant glucocorticoid treatment	Subjects in the full dose prednisone group received 60 mg/day starting dose of prednisone (45 mg if <55 kg). Subjects in the avacopan group received no study-supplied prednisone.	Subjects in the full dose prednisone group received 60 mg/day starting dose of prednisone (45 mg if <55 kg). Subjects in the avacopan group received either low dose prednisone (20 mg/day starting dose) or no study-supplied prednisone.	Subjects in the full dose prednisone group received 60 mg/day starting dose of prednisone (45 mg if <55 kg). Subjects in the two avacopan groups received 60 mg/day starting dose of prednisone (45 mg if <55 kg).
Concomitant immunosuppressant treatment	Subjects scheduled to receive either IV or oral cyclophosphamide or IV rituximab.	Steps 1 and 2 enrolled subjects scheduled to receive IV cyclophosphamide. Step 3 enrolled subjects scheduled to receive either IV cyclophosphamide or rituximab.	Subjects scheduled to receive either IV cyclophosphamide or rituximab.
Avacopan/Placebo dosing period	52 weeks	12 weeks	12 weeks
Follow-up Period	8 weeks	12 weeks	12 weeks
Demographics and Baseline Characteristics[a]			
Age in years, mean ± SD	60.9 ± 14.49	57.9 ± 13.88	57.7 ± 13.18
Gender, Male / Female (%)	56.5 / 43.5	70.1 / 29.9	45.2 / 54.8
Race, White (Caucasian) / Asian / Black (African descent) / Other/Multiple (%)	84.3 / 9.7 / 1.5 / 4.5	100 / 0 / 0 / 0	90.5 / 0 / 7.1 / 2.4
Duration of ANCA disease in months, median (range)	0.23 (0 – 362)	0.0 (0 – 162)	1.0 (0 – 347)
ANCA disease status			
Newly diagnosed, n (%)	229 (69.4)	49 (73.1)	27 (64.3)

Category	Study CL010_168	Study CL002_168	Study CL003_168
Relapsed disease, n (%)	101 (30.6)	18 (26.9)	15 (35.7)
ANCA type			
Anti MPO positive, n (%)	188 (57.0)	35 (52.2)	21 (50.0)
Anti-PR3 positive, n (%)	142 (43.0)	29 (43.3)	21 (50.0)
Disease type			
GPA, n (%)	181 (54.8)	33 (49.3)	29 (69.0)
MPA, n (%)	149 (45.2)	28 (41.8)	11 (26.2)
Renal limited vasculitis, n (%)	0	5 (7.5) [b]	2 (4.8)
BVAS, mean ± SD	16.2 ± 5.77	13.7 ± 5.98	15.3 ± 6.63
VDI, mean ± SD	0.7 ± 1.47	0.9 ± 1.35	0.8 ± 1.81
eGFR, mL/min/1.73 m2, mean ± SD	51.8 ± 31.80	51.6 ± 20.92	59.4 ± 27.20
UACR, mg/g, geometric mean (range)	625.2 [c] (2 – 6461)	303.8 (24 – 5962)	104.7 (3 – 5540)
Concomitant treatment			
Rituximab, n (%)	214 (64.8)	13 (19.4)	39 (92.9)
Cyclophosphamide, n (%)	116 (35.2) [d]	54 (80.6)	3 (7.1)

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR=estimated glomerular filtration rate; GPA=granulomatosis with polyangiitis; IV=intravenous; MPA=microscopic polyangiitis; MPO=myeloperoxidase; PR3=proteinase 3; SD=standard deviation; UACR=urinary albumin:creatinine ratio; USA=United States of America; VDI=Vasculitis Damage Index
a Based on all randomized subjects
b One subject had unknown disease type
c Arithmetic mean
d IV or oral administration of cyclophosphamide
(Source: CSR CL002_168; CSR CL003_168; CSR CL002_168 Table 14.1.3.1; CSR CL002_168 Table 14.1.4.1; CSR CL003_168 Table 14.1.3; CSR CL003_168 Table 14.1.4, CSR CL010_168 Table 14.1.4.1, CSR CL010_168 Table 14.1.5.1)

CCX168 の開発計画において、第 II 相試験として第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験を実施し、ピボタル試験として第 III 相試験を実施した。12 週間の第 II 相試験の 2 試験より、第 III 相試験は大規模でより長期間（52 週間）を設定した。

プレドニゾンの漸減スケジュールは、3 試験で同様であった。3 試験はいずれも免疫抑制剤による基礎治療としてリツキシマブ又は静注シクロホスファミドを設定し、第 III 相試験では経口シクロホスファミドも設定した。

試験間のその他の主な相違点は以下のとおりであった。

1) 第 II 相比較試験ではプレドニゾンを低用量又は併用しない条件で CCX168 を評価したのに対し、第 II 相用量評価試験では主に安全性評価のために高用量プレドニゾンを追加したときの CCX168 を評価した。第 III 相試験では、第 II 相比較試験と同様に、プレドニゾンを併用しない条件で CCX168 を評価した。
2) 最もよく併用された免疫抑制剤は、第 II 相比較試験ではシクロホスファミドであったが、第 III 相試験及び第 II 相用量評価試験ではリツキシマブであった。
3) 第 III 相試験はグローバル試験であったのに対し、第 II 相比較試験は欧州で実施され、第 II 相用量評価試験は米国及びカナダで実施された。

第 III 相試験では、301 例（90.9%）が試験を完了し、30 例が試験を中止した（CSR CL010_168 Table 14.1.1）。中止理由で最も多く認められたのは、被験者による中止及び有害事象（各 9 例、2.7%）、治験担当医師判断（7 例、2.1%）であった。第 II 相比較試験では、治療期に 4 例が中止した。中止理由は、Full Dose Prednisone 群の 2 例では同意撤回、All CCX168 群の 2 例では有害事象（1 例）及び治験担当医師判断（1 例）であった（CSR CL002_168 Table 14.1.2）。第 II 相用量評価試験では、治療期に 2 例が中止した。中止理由は、CCX168 10 mg 群

の 1 例では有害事象、CCX168 30 mg 群での 1 例では有害事象であった（CSR CL003_168 Section 14.3.3.3）。中止については、2.7.4.2.6 に詳細を示した。

2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の比較

第 III 相試験は第 II 相試験の 2 試験と主要評価項目及び試験期間が異なるため、これらの試験結果を併合及び比較することはできなかった。第 II 相用量評価試験では高用量グルココルチコイドによる標準治療へ CCX168 を追加投与したときの有効性の評価であるのに対して、第 II 相比較試験ではグルココルチコイドを併用しない条件下の CCX168 の有効性の評価であるように、これらの第 II 相試験は異なる試験計画に従ったため、試験結果を併合及び比較することはできなかった。したがって、結果は 2.7.3.2 で個々に提示し、考察した。また、第 II 相用量評価試験の規模は限られているため、有効性の主要評価項目に対する推測的解析は実施しなかった。

第 III 相試験は、本承認申請の主たる有効性試験とした。第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験の結果は、CCX168 の有効性を裏付けるものと考えられた。第 II 相用量評価試験から、高用量グルココルチコイドに CCX168 を追加投与したときの安全性の追加データが得られた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 全体集団を対象とした部分集団解析

第 III 相試験の主要評価項目である 26 週時の寛解及び 52 週時の寛解維持に関する、主な部分集団解析の結果を表 2.7.3.3.3.1-1 及び表 2.7.3.3.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.3.3.1-1　層別因子及び主な部分集団別の 26 週時に寛解を達成した被験者の割合 – ITT Population

Stratification Factor Treatment	N	n (%)	95% CI	Difference in percentages	Two-sided 95% CI for Difference
Subjects receiving IV Rituximab background therapy					
Prednisone	107	81 (75.7)	(66.5, 83.5)		
Avacopan	107	83 (77.6)	(68.5, 85.1)	1.9	(-9.5, 13.2)
Subjects receiving IV or Oral Cyclophosphamide background therapy					
Prednisone	57	34 (59.6)	(45.8, 72.4)		
Avacopan	59	37 (62.7)	(49.1, 75.0)	3.1	(-14.7, 20.8)
Subjects with PR3 ANCA Positivity					
Prednisone	70	50 (71.4)	(59.4, 81.6)		
Avacopan	72	51 (70.8)	(58.9, 81.0)	-0.6	(-15.5, 14.3)
Subjects with MPO ANCA Positivity					
Prednisone	94	65 (69.1)	(58.8, 78.3)		
Avacopan	94	69 (73.4)	(63.3, 82.0)	4.3	(-8.7, 17.2)
Subjects with Newly diagnosed ANCA-associated vasculitis					
Prednisone	114	76 (66.7)	(57.2, 75.2)		
Avacopan	115	76 (66.1)	(56.7, 74.7)	-0.6	(-12.8, 11.7)
Subjects with Relapsed ANCA-associated vasculitis					
Prednisone	50	39 (78.0)	(64.0, 88.5)		
Avacopan	51	44 (86.3)	(73.7, 94.3)	8.3	(-6.6, 23.1)
Subjects with Granulomatosis with Polyangiitis					
Prednisone	90	65 (72.2)	(61.8, 81.1)		
Avacopan	91	65 (71.4)	(61.0, 80.4)	-0.8	(-13.9, 12.3)
Subjects with Microscopic Polyangiitis					
Prednisone	74	50 (67.6)	(55.7, 78.0)		
Avacopan	75	55 (73.3)	(61.9, 82.9)	5.8	(-8.9, 20.4)
Subjects with Interstitial lung disease as complication					
Prednisone	12	11 (91.7)	(61.5, 99.8)		
Avacopan	11	8 (72.7)	(39.0, 94.0)	−18.9	(−49.6, 11.7)
Subjects without Interstitial lung disease as complication					
Prednisone	152	104 (68.4)	(60.4, 75.7)		
Avacopan	155	112 (72.3)	(64.5, 79.1)	3.8	(−6.4, 14.0)

N=number of subjects in the in each treatment group; n=number of subjects with remission; %=100*n/N;
ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; CI=confidence interval; IV=intravenous; MPO=myeloperoxidase; PR3=proteinase 3
Note: 95% CIs for treatment proportions were calculated using the Clopper and Pearson Method. Two-sided 95% CIs were calculated for the difference in proportions (Avacopan minus Prednisone) using the Wald Method.
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.1.8 and CSR CL010_168 Table 14.2.1.9, 1.13.3-1 Table Q18-2)

表 2.7.3.3.3.1-2　層別因子及び主な部分集団別の 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合 – ITT Population

Stratification Factor or Subgroup Treatment	N	n (%)	95% CI	Difference in percentages	Two-sided 95% CI for Difference
Subjects receiving IV Rituximab background therapy					
Prednisone	107	60 (56.1)	(46.1, 65.7)		
Avacopan	107	76 (71.0)	(61.5, 79.4)	15.0	(2.2, 27.7)
Subjects receiving IV or Oral Cyclophosphamide background therapy					
Prednisone	57	30 (52.6)	(39.0, 66.0)		
Avacopan	59	33 (55.9)	(42.4, 68.8)	3.3	(-14.8, 21.4)
Subjects with PR3 ANCA Positivity					
Prednisone	70	40 (57.1)	(44.7, 68.9)		
Avacopan	72	43 (59.7)	(47.5, 71.1)	2.6	(-13.6, 18.8)
Subjects with MPO ANCA Positivity					
Prednisone	94	50 (53.2)	(42.6, 63.6)		
Avacopan	94	66 (70.2)	(59.9, 79.2)	17.0	(3.3, 30.7)
Subjects with Newly diagnosed ANCA-Associated Vasculitis					
Prednisone	114	66 (57.9)	(48.3, 67.1)		
Avacopan	115	70 (60.9)	(51.3, 69.8)	3.0	(-9.7, 15.7)
Subjects with Relapsed ANCA-Associated Vasculitis					
Prednisone	50	24 (48.0)	(33.7, 62.6)		
Avacopan	51	39 (76.5)	(62.5, 87.2)	28.5	(10.4, 46.6)
Subjects with Granulomatosis with Polyangiitis					
Prednisone	90	52 (57.8)	(46.9, 68.1)		
Avacopan	91	56 (61.5)	(50.8, 71.6)	3.8	(-10.5, 18.0)
Subjects with Microscopic Polyangiitis					
Prednisone	74	38 (51.4)	(39.4, 63.1)		
Avacopan	75	53 (70.7)	(59.0, 80.6)	19.3	(4.0, 34.7)
Subjects with Interstitial lung disease as complication					
Prednisone	12	8 (66.7)	(34.9, 90.1)		
Avacopan	11	7 (63.6)	(30.8, 89.1)	−3.0	(−42.0, 36.0)
Subjects without Interstitial lung disease as complication					
Prednisone	152	82 (53.9)	(45.7, 62.1)		
Avacopan	155	102 (65.8)	(57.8, 73.2)	11.9	(1.0, 22.7)

N=number of subjects in the in each treatment group; n=number of subjects with sustained remission; %=100*n/N; ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; CI=confidence interval; IV=intravenous; MPO=myeloperoxidase; PR3=proteinase 3
Note: 95% CIs for treatment proportions were calculated using the Clopper and Pearson Method. Two-sided 95% CIs were calculated for the difference in proportions (Avacopan minus Prednisone) using the Wald Method.
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.2.8 and CSR CL010_168 Table 14.2.2.9, 1.13.3-1 Table Q18-3)

CCX168 は、主な部分集団全体で一貫して有効であると考えられた。52 週時の寛解維持に関しては、リツキシマブを投与した被験者、MPO-ANCA 陽性の被験者、MPA の被験者及び再燃被験者で CCX168 が特に有効であると考えられた。

性別、年齢及び人種を含む他の部分集団解析の結果を CSR CL010_168 Table 14.2.1.9 及び Table 14.2.2.9 に示した。被験者数が適切であった群間での CCX168 の有効性は、おおむね一貫していることが示された。

第 II 相比較試験における部分集団解析の結果を表 2.7.3.2.2.4-3 に示した。第 II 相試験は被験者数が少なく、主要評価項目は第 II 相試験では奏効であるのに対して第 III 相試験では寛解であり異なっていたが、試験結果は部分集団間で CCX168 の有効性を裏付けるものであった。

2.7.3.3.3.2 日本人集団での有効性

第 III 相試験では日本人被験者 21 例が登録されており、本項において第 III 相試験の主要評価項目及び副次評価項目に対する日本人集団の部分集団解析の結果を示した。

2.7.3.3.3.2.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

第 III 相試験に登録された日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.3.3.2.1-1 に示した。

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。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が報告されており（2.5.1.2）、第 III 相試験で認められた背景の違い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。

以上より、第 III 相試験における全体集団の結果を用いて、日本人集団に対する有効性の評価は可能であると考えられた。

表 2.7.3.3.3.2.1-1　日本人集団及び全体集団における人口統計学的特性及びベースライン特性 – 第 III 相試験

	Overall		Japanese	
	Prednisone (N=164)	**Avacopan (N=166)**	**Prednison (N=10)**	**Avacopan (N=11)**
Age (years), mean ± SD	60.5 ± 14.50	61.2 ± 14.56	69.6 ± 10.88	75.5 ± 4.76
Gender, n (%)				
Male	88 (53.7)	98 (59.0)	2 (20.0)	4 (36.4)
Female	76 (46.3)	68 (41.0)	8 (80.0)	7 (63.6)
BMI (kg/m^2), mean ± SD	26.78 ± 5.212	26.72 ± 5.997	21.17 ± 4.733	20.74 ± 3.206
ANCA-associated Vasculitis Status, n (%)				
Newly diagnosed	114 (69.5)	115 (69.3)	8 (80.0)	8 (72.7)
Relapsed	50 (30.5)	51 (30.7)	2 (20.0)	3 (27.3)
ANCA Positivity, n (%)				
Proteinase 3 positive	70 (42.7)	72 (43.4)	1 (10.0)	0 (0.0)
Myeloperoxidase positive	94 (57.3)	94 (56.6)	9 (90.0)	11 (100.0)
Standard of Care Treatment, n (%)				
Rituximab	107 (65.2)	107 (64.5)	7 (70.0)	8 (72.7)
Cyclophosphamide IV	51 (31.1)	51 (30.7)	3 (30.0)	3 (27.3)
Cyclophosphamide Oral	6 (3.7)	8 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cyclophosphamide IV/Oral	57 (34.8)	59 (35.5)	3 (30.0)	3 (27.3)
Type of ANCA-associated Vasculitis, n (%)				
GPA	90 (54.9)	91 (54.8)	1 (10.0)	4 (36.4)
MPA	74 (45.1)	75 (45.2)	9 (90.0)	7 (63.6)
BVAS, mean ± SD	16.2 ± 5.69	16.3 ± 5.87	17.8 ± 6.12	18.3 ± 9.42
VDI, mean ± SD	0.7 ±1.39	0.7 ± 1.54	1.3 ± 2.54	0.5 ± 1.04
eGFR (MDRD), mean ± SD	52.9 ± 32.67	50.7 ± 30.96	40.5 ± 16.60	37.2 ± 17.00

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; BMI=body mass index; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR=estimated glomerular filtration rate; GPA=granulomatosis with polyangiitis; IV=intravenous; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; MPA=microscopic polyangiitis; SD=standard deviation; VDI=Vasculitis Damage Index
(Source: CSR CL010_168 日本人追加解析 Table 3.1.1-1 及び Table 3.1.1-2)

2.7.3.3.3.2.2 主要評価項目

2.7.3.3.3.2.2.1 26 週時の寛解

日本人集団及び全体集団における 26 週時に寛解を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3.3.2.2.1-1 に示した。

26 週時に寛解を達成した被験者の割合は、全体集団ではプレドニゾン群 70.1%（164 例中 115 例）及び CCX168 群 72.3%（166 例中 120 例）であったのに対し、日本人集団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）であり、全体集団と同様の傾向を示した。

表 2.7.3.3.3.2.2.1-1　日本人集団及び全体集団における 26 週時に寛解を達成した被験者の割合 – ITT Population

Treatment	N	n	(%)	95% CI [a]	Diff. in %	Estimate of Common Diff. in % [b]	Two-sided 95% CI for Diff. in %	Non-inferior P-value	Superior P-value
Overall									
Prednisone	164	115	70.1	62.5, 77.0	2.2	3.4	−6.0, 12.8 [c]	<0.0001	0.2387
Avacopan	166	120	72.3	64.8, 78.9					
Japanese									
Prednisone	10	7	70.0	34.8, 93.3	11.8	---	−24.6, 48.2 [d]	---	---
Avacopan	11	9	81.8	48.2, 97.7					

CI=confidence interval; Diff.=difference; ITT=intent-to-treat; N=number of subjects in the analysis population for the specified treatment group; n=number of subjects with disease remission; %=100*n/N;
a Clopper and Pearson exact CI
b Summary score estimate of the common difference in remission rates [9] by using inverse-variance stratum weights
c Miettinen-Nurminen (score) confidence limits for the common difference in remission rates
d Two-sided 95% confidence intervals are calculated for the difference in proportions (Avacopan minus Prednisone) using the Wald Method.
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.1.1 and Table 14.2.1.9)

2.7.3.3.3.2.2.2 52 週時の寛解維持

日本人集団及び全体集団における 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3.3.2.2.2-1 に示した。

52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は、全体集団ではプレドニゾン群 54.9%（164 例中 90 例）及び CCX168 群 65.7%（166 例中 109 例）であったのに対し、日本人集団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を示した。

表 2.7.3.3.3.2.2.2-1　日本人集団及び全体集団における 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合 – ITT Population

Treatment	N	n	(%)	95% CI [a]	Diff. in %	Estimate of Common Diff. in % [b]	Two-sided 95% CI for Diff. in %	Non-inferior P-value	Superior P-value
Overall									
Prednisone	164	90	54.9	46.9, 62.6	10.8	12.5	2.6, 22.3 [c]	<0.0001	0.0066
Avacopan	166	109	65.7	57.9, 72.8					
Japanese									
Prednisone	10	4	40.0	12.2, 73.8	32.7	---	−7.5, 72.9 [d]	---	---
Avacopan	11	8	72.7	39.0, 94.0					

CI=confidence interval; Diff.=difference; ITT=intent-to-treat; N=number of subjects in the analysis population for the specified treatment group; n=number of subjects with sustained disease remission; %=100*n/N
a Clopper and Pearson exact CI
b Summary score estimate of the common difference in remission rates [9] by using inverse-variance stratum weights
c Miettinen-Nurminen (score) confidence limits for the common difference in remission rates
d Two-sided 95% confidence intervals are calculated for the difference in proportions (Avacopan minus Prednisone) using the Wald Method.
(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.2.1 and Table 14.2.2.9)

2.7.3.3.3.2.3 副次評価項目

日本人集団及び全体集団における副次評価項目の部分集団解析の結果を表 2.7.3.3.3.2.3-1 に示した。

日本人集団におけるグルココルチコイド毒性の評価結果について、GTI-CWS及びGTI-AISスコアは13週時及び26週時のいずれも、プレドニゾン群と比較してCCX168群で毒性が低かった。日本人集団における健康関連QOL評価（SF-36及びEQ-5D-5L）、eGFR、UACR、尿中MCP-1：クレアチニン比及びVDIの各評価項目において、CCX168群では52週間の治療期に改善傾向を示した。

第III相試験での日本人被験者数は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、日本人集団の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日本人集団の結果に明らかな違いは認められなかった。

以上より、副次評価項目の結果についても、日本人集団のCCX168群の結果は、全体集団の結果と同様の傾向を示した。

表 2.7.3.3.3.2.3-1 日本人集団及び全体集団における副次評価項目に対する部分集団解析の結果 – ITT Population

	Overall		Japanese	
	Prednisone (N=164)	**Avacopan (N=166)**	**Prednison (N=10)**	**Avacopan (N=11)**
Glucocorticoid Toxicity Index Cumulative Worsening Score (GTI-CWS)				
Week 13 (mean ± SEM)	37.6 ± 2.80 (n=161)	26.7 ± 2.49 (n=160)	60.0 ± 16.92 (n=10)	29.5 ± 12.60 (n=11)
Week 26 (mean ± SEM)	56.7 ± 4.27 (n=153)	39.8 ± 3.12 (n=154)	87.4 ± 28.84 (n=10)	44.9 ± 12.46 (n=11)
Glucocorticoid Toxicity Index Aggregate Improvement Score (GTI-AIS)				
Week 13 (mean ± SEM)	24.5 ± 3.23 (n=161)	11.0 ± 2.94 (n=160)	50.6 ± 17.75 (n=10)	5.7 ± 11.62 (n=11)
Week 26 (mean ± SEM)	24.1 ± 3.66 (n=153)	11.9 ± 3.10 (n=154)	44.5 ± 18.03 (n=10)	7.3 ± 8.33 (n=11)
SF-36v2 Mental Component Score				
Baseline (mean ± SEM)	42.136 ± 1.0517 (n=160)	44.180 ± 0.9822 (n=166)	30.183 ± 4.8209 (n=10)	46.791 ± 4.4132 (n=11)
Change from baseline to Week 26 (mean ± SEM)	4.722 ± 1.1408 (n=147)	5.190 ± 0.9462 (n=154)	11.465 ± 6.0063 (n=10)	0.725 ± 3.5178 (n=11)
Change from baseline to Week 52 (mean ± SEM)	6.309 ± 1.1192 (n=144)	6.831 ± 1.0050 (n=148)	18.661 ± 5.4603 (n=9)	4.108 ± 2.8805 (n=10)
SF-36v2 Physical Component Score				
Baseline (mean ± SEM)	40.135 ± 0.8289 (n=160)	39.236 ± 0.8004 (n=165)	41.032 ± 4.5235 (n=10)	40.720 ± 2.8055 (n=11)
Change from baseline to Week 26 (mean ± SEM)	1.798 ± 0.8818 (n=147)	4.754 ± 0.8580 (n=153)	0.965 ± 4.5685 (n=10)	5.861 ± 2.3012 (n=11)
Change from baseline to Week 52 (mean ± SEM)	3.431 ± 0.9189 (n=144)	5.291 ± 0.9082 (n=147)	−2.667 ± 5.4476 (n=9)	3.645 ± 3.5009 (n=10)
EQ-5D-5L Visual Analogue Scale Score				
Baseline (mean ± SEM)	63.4 ± 1.78 (n=162)	65.8 ± 1.51 (n=166)	54.5 ± 10.23 (n=10)	70.1 ± 5.62 (n=11)

	Overall		Japanese	
	Prednisone (N=164)	**Avacopan (N=166)**	**Prednison (N=10)**	**Avacopan (N=11)**
Change from baseline to Week 26 (mean ± SEM)	7.1 ± 1.83 (n=150)	9.0 ± 1.49 (n=153)	10.5 ± 14.93 (n=10)	4.3 ± 6.65 (n=11)
Change from baseline to Week 52 (mean ± SEM)	9.0 ± 1.90 (n=146)	13.1 ± 1.60 (n=149)	14.4 ± 17.13 (n=9)	11.5 ± 5.38 (n=10)
EQ-5D-5L Index Score				
Baseline (mean ± SEM)	0.7740 ± 0.01768 (n=160)	0.7518 ± 0.01833 (n=166)	0.5063 ± 0.13024 (n=10)	0.7510 ± 0.08129 (n=11)
Change from baseline to Week 26 (mean ± SEM)	0.0042 ± 0.01627 (n=146)	0.0368 ± 0.02004 (n=152)	0.1468 ± 0.13591 (n=10)	0.0104 ± 0.06042 (n=11)
Change from baseline to Week 52 (mean ± SEM)	0.0045 ± 0.01662 (n=145)	0.0682 ± 0.01772 (n=149)	0.1193 ± 0.13359 (n=9)	0.0865 ± 0.05425 (n=10)
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)	36.1 ± 5.42 (n=8)	35.1 ± 7.94 (n=7)
Change from baseline to Week 26 (mean ± SEM)	2.9 ± 1.35 (n=127)	6.0 ± 1.33 (n=121)	5.1 ± 2.57 (n=8)	4.7 ± 4.81 (n=7)
Change from baseline to Week 52 (mean ± SEM)	4.3 ± 1.45 (n=125)	7.7 ± 1.55 (n=119)	3.1 ± 4.21 (n=7)	5.4 ± 5.79 (n=7)
UACR in subjects with renal disease (based on BVAS) and UACR of at least 10 mg/g creatinine at baseline				
Baseline (GM, range), mg/g	312.16 (11-5367) (n=128)	432.87 (20-6461) (n=125)	218.35 (63-3197) (n=7)	130.09 (20-952) (n=7)
Percent change from baseline to Week 4 (GM, range)	2.18 (−94.0-4203.7) (n=124)	−41.37 (−98.8-275.2) (n=121)	2.04 (−55.6-397.0) (n=7)	−12.66 (−80.8-218.8) (n=6)
Percent change from baseline to Week 13 (GM, range)	−48.30 (−97.4-397.5) (n=121)	−56.16 (−97.4-241.0) (n=116)	22.90 (−35.9-232.6) (n=7)	4.56 (−88.6-206.3) (n=7)
Percent change from baseline to Week 26 (GM, range)	−70.13 (−98.9-1276.0) (n=118)	−63.46 (−98.2-2425.0) (n=113)	−53.88 (−87.6-175.0) (n=6)	95.64 (−79.2-2425.0) (n=7)
Percent change from baseline to Week 52 (GM, range)	−76.29 (−99.2-419.1) (n=114)	−73.62 (−98.5-335.0) (n=109)	−74.21 (−97.2-−10.1) (n=6)	−52.62 (−94.5-335.0) (n=7)
Urinary MCP-1:Creatinine Ratio in subjects with renal disease (based on BVAS) at baseline				
Baseline (GM, range), pg/g	947.76 (159.6-6525.2) (n=130)	983.84 (137.7-6145.2) (n=127)	1242.59 (337.7-5002.4) (n=8)	1082.15 (198.4-3414.9) (n=7)
Percent change from baseline to Week 4 (GM, range)	−19.48 (−85.8-293.8) (n=124)	−26.60 (−83.7-347.0) (n=120)	−30.73 (−69.5-92.5) (n=8)	−9.77 (−69.0-292.1) (n=7)
Percent change from baseline to Week 13 (GM, range)	−51.13 (−95.0-329.7) (n=120)	−59.24 (−95.4-65.2) (n=113)	−43.38 (−85.5-2.0) (n=8)	−50.25 (−78.9-14.1) (n=7)
Percent change from baseline to Week 26 (GM, range)	−64.63 (−97.2-96.1) (n=117)	−67.69 (−97.5-149.0) (n=106)	−56.80 (−86.8-66.3) (n=7)	−60.93 (−86.4-−38.5) (n=6)
Percent change from baseline to Week 52 (GM, range)	−70.10 (−96.7-200.9) (n=108)	−72.89 (−97.8-67.0) (n=106)	−81.88 (−96.7-−45.8) (n=5)	−71.89 (−91.7-−46.2) (n=5)
Vasculitis Damage Index				
Baseline (mean ± SEM)	0.72 ± 0.109 (n=163)	0.66 ± 0.120 (n=165)	1.30 ± 0.803 (n=10)	0.55 ± 0.312 (n=11)
Change from baseline to Week 26 (mean ± SEM)	1.05 ± 0.078 (n=155)	1.16 ± 0.100 (n=161)	1.00 ± 0.298 (n=10)	1.36 ± 0.453 (n=11)
Change from baseline to Week 52 (mean ± SEM)	1.25 ± 0.086 (n=151)	1.29 ± 0.107 (n=150)	1.11 ± 0.309 (n=9)	1.80 ± 0.533 (n=10)

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; GM= geometric mean

(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.3, Table 14.2.4.6.16, Table 14.2.4.6.32, Table 14.2.5, Table 14.2.5.16, Table 14.2.6, Table 14.2.6.16, Table 14.2.7.1.1, Table 14.2.7.2.14, Table 14.2.9.1.1, Table 14.2.9.2.14, Table 14.2.10, Table 14.2.10.14, Table 14.2.11.1a and Table 14.2.11.3.16a)

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 非臨床試験結果

hC5aR KI マウスを用いた *ex vivo* 及び *in vivo* 試験における CCX168 の作用と血漿中濃度の関連性の検討より、C5a による好中球プライミングをほぼ完全に抑制するために必要な CCX168 の血漿中濃度（hC5aR KI マウス C5a 誘発白血球減少試験の CCX168 0.3 mg/kg 投与時の血漿中濃度：75 nmol/L、2.6.2.2.3）は、C5a 誘発 CD11b アップレギュレーション試験における A_{10} 値（38 nmol/L、2.6.2.2.2）、すなわち C5aR を約 90%阻害する濃度と近似した。一方、ANCA 関連血管炎モデルにおいて有意な抑制作用を示すのに必要な CCX168 の最低血漿中濃度（C_{min}）は 60 nmol/L（35 ng/mL）以上であった（2.6.2.2.3）。

したがって、ANCA 関連血管炎の症状の改善には C5aR を少なくとも 90%以上阻害し、C5a による好中球プライミングをほぼ完全に抑制する必要があると考えられた。

2.7.3.4.2 海外第 I 相試験の臨床成績

健康被験者を対象とした海外第 I 相試験では、単回投与期に CCX168 1、3、10、30 及び 100 mg を単回経口投与し、反復投与期に 1、3 及び 10 mg を 1 日 1 回 7 日間又は 30 及び 50 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与した。CCX168 の曝露-反応関係は、海外第 I 相試験に参加した被験者の血液検体中の好中球における CD11b の C5a 誘発アップレギュレーションに基づいて評価した（2.7.2.2.1.3）。

受容体阻害の程度は、C5a 誘発 CD11b アップレギュレーションの濃度-反応曲線の高濃度側へのシフトの程度によって決定され、C5aR 阻害率は次式で表される。

% C5aR inhibition = (1 – [1 / x-fold shift]) × 100

たとえば、高濃度側へのシフトが 10 倍の場合、C5aR 阻害率は 90%である。

海外第 I 相試験では、CCX168 は平均血漿中濃度が 150.9 ng/mL（Day 7 に CCX168 30 mg 投与後 2 時間）のときに C5a 誘発好中球 CD11b アップレギュレーションの濃度–反応曲線を 20 倍高濃度側へシフト（C5aR 阻害率約 95%に相当）した（CSR CL001_168 PD Report Figure 10）[29]。

したがって、C5aR を約 95%阻害し、C5a 誘発好中球 CD11b アップレギュレーションを強く抑制するためには CCX168 血漿中濃度として 150.9 ng/mL 必要であると考えられた。

2.7.3.4.3 国内第 I 相試験の臨床成績

国内第 I 相試験では、日本人及び白人健康成人男性を対象として、CCX168 を単回経口投与又は 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を比較検討した。

日本人を対象として、CCX168 10 及び 30 mg を単回経口投与したときの CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均値、以下同様）は、10 mg でそれぞれ 37.5 ng/mL 及び 117.3 ng•hr/mL、30 mg でそれぞれ 122.5 ng/mL 及び 607.3 ng•hr/mL であった。一方、白人を対象として、CCX168 10 及び 30 mg を単回経口投与したときの CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、10 mg でそれぞれ 39.5 ng/mL 及び 130.2 ng•hr/mL、30 mg でそれぞれ 113.3 ng/mL 及び 648.3 ng•hr/mL であり、日本人と白人の薬物動態に大きな違いは認められなかった（CSR CCX1101 Table 11-2）。

日本人を対象として、CCX168 30 mg 1 日 2 回を 7 日間反復経口投与したときの反復投与 7 日目の CCX168 の C_{max} 及び AUC_{0-tau} は、246.6 ng/mL 及び 1479.3 ng•hr/mL であった。一方、白人

を対象として、CCX168 30 mg 1 日 2 回を 7 日間反復経口投与したときの反復投与 7 日目の CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ は、179.3 ng/mL 及び 995.4 ng•hr/mL であった（CSR CCX1101 Table 11-4）。日本人における CCX168 の C_{max} 及び AUC は白人と比較してやや高値であったが、両人種間で個々の被験者における薬物動態パラメータの範囲はおおむね重複しており、日本人と白人の薬物動態に大きな違いはないことが示唆された。

2.7.3.4.4 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相比較試験の臨床成績

第 II 相比較試験では、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法を評価した。30 mg 1 日 2 回投与時の CCX168 定常状態における血漿中トラフ濃度の平均値は 204 ng/mL であった（Day 57～85、CL002_168 PK Report Table 1）。この投与方法では、BVAS、UACR 及び健康関連 QOL の結果から、有効性の発現が速やかであるエビデンスが示された（2.7.3.2.2）。

海外第 I 相試験の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試験において CCX168 は血漿中濃度 150.9 ng/mL で C5aR を約 95%抑制したことから（2.7.3.4.2）、第 II 相比較試験の CCX168 血漿中トラフ濃度 204 ng/mL においては、C5aR が 95%以上抑制されたと考えられた。したがって、ヒトにおける有効用量は 30 mg 1 日 2 回投与であると考えられた。

2.7.3.4.5 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相用量評価試験の臨床成績

第 II 相用量評価試験では、CCX168 10 mg 及び 30 mg 1 日 2 回の 2 種類の投与方法を評価した。10 mg 1 日 2 回投与時の CCX168 定常状態における血漿中トラフ濃度の平均値は 56.3 ng/mL（Day 57～85）であったのに対して、30 mg 1 日 2 回投与時の CCX168 定常状態における血漿中トラフ濃度の平均値は 223 ng/mL であった（CL003_168 PK Report Table 1）。第 II 相用量評価試験の主要有効性評価項目の結果において、BVAS に基づくレスポンダーは、CCX168 10 mg 及び 30 mg 1 日 2 回の投与方法でほぼ同様であったが、CCX168 10 mg 1 日 2 回の投与方法と比較して、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法は以下のとおり、より好ましいと考えられる結果が得られた。

1) 4 週時に BVAS=0 を達成した被験者は、CCX168 10 mg 群（8.3%）と比較して CCX168 30 mg 群（33.3%）で多かった（2.7.3.2.3.4）。
2) 腎血管炎を有する被験者の eGFR の平均値は、CCX168 10 mg 群（1.3 mL/min/1.73m^2）と比較して CCX168 30 mg 群（6.2 mL/min/1.73m^2）でより改善した（図 2.7.3.2.3.5-1）。
3) 腎臓に対する奏効率は、CCX168 10 mg 群（40.0%）と比較して CCX168 30 mg 群（62.5%）で高かった（図 2.7.3.2.3.5-2）。

CCX168 10 mg 1 日 2 回の投与方法と CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法は同様の安全性プロファイルを有すると考えられた（CSR CL003_168 Section 12）。

したがって、第 II 相用量評価試験の結果は、CCX168 10 mg 1 日 2 回投与と比較して CCX168 30 mg 1 日 2 回投与では、CCX168 の定常状態におけるより高い血漿中トラフ濃度、より高い有効性のエビデンス及び同様の安全性プロファイルを示した。

2.7.3.4.6 ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 III 相試験の臨床成績

第 III 相試験では、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法を評価した。本投与方法の CCX168 の

定常状態における血漿中トラフ濃度の中央値は 236 ng/mL（算術平均=255±120 ng/mL、幾何平均=229 ng/mL、幾何変動係数=50.5%）であった（CL010_168 PK Report Table 8）。この投与方法では、26 週時の寛解、52 週時の寛解維持及びほとんどの副次評価項目で有効性のエビデンスが示され、許容可能な安全性プロファイルを有していると考えられた（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety）。

2.7.3.4.7 推奨用法・用量に関する非臨床及び臨床試験成績の概要

- hC5aR KI マウスを用いた ANCA 関連血管炎モデルの結果から、CCX168 は C_{min} 60 nmol/L（35 ng/mL）以上において本モデルの半月体形成壊死性糸球体腎炎に対し高い有効性を示し、ANCA 関連血管炎の症状の改善には C5aR を少なくとも 90%以上阻害する必要があると考えられた。
- 健康被験者を対象とした海外第 I 相試験の結果から、CCX168 は平均血漿中濃度 150.9 ng/mL において、C5a 誘発好中球 CD11b アップレギュレーションを約 95%阻害することが示された。
- 日本人及び白人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験の結果から、日本人と白人の薬物動態に大きな違いはないことが示された。
- 第 II 相比較試験の結果から、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法によって CCX168 平均血漿中トラフ濃度は 204 ng/mL となり、BVAS 及び他の有効性の測定項目に基づく有効性と関連していたことが示された。
- 第 II 相用量評価試験の結果から、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法により、第 II 相比較試験と同様に、CCX168 の平均血漿中トラフ濃度は 223 ng/mL となったことが示された。CCX168 10 mg 1 日 2 回の投与方法と比較して、30 mg 1 日 2 回の投与方法は、より良好な有効性プロファイルを有すると考えられた。
- 第 III 相試験の結果から、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法により、定常状態における CCX168 の血漿中トラフ濃度の中央値は 236 ng/mL となり、寛解及び他の有効性の測定項目に基づく有効性と関連していたことが示された。
- 第 III 相試験に登録された日本人集団の有効性の結果は、全体集団と同様の傾向であることが示された。

以上より、CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、CCX168 の血漿中濃度は約 200 ng/mL であった。この濃度により、非臨床試験における有効性、第 I 相試験の健康被験者における最適な薬力学的効果、第 II 相試験の ANCA 関連血管炎患者における疾患活動性の早期改善及び第 III 相試験における有効性の明確なエビデンスが示された。したがって、ANCA 関連血管炎の治療に対しては、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与が推奨される投与方法であると考えられる。

2.7.3.4.8 ANCA 関連血管炎患者を対象とした臨床試験における人口統計学的特性及びベースライン特性に基づく用量反応性

第 III 相試験では、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法のみを評価した。26 週時の寛解及び 52 週時の寛解維持の主要評価項目の結果を、層別因子及び部分集団に基づいて検討した。

26 週時の寛解に関して、CCX168 は静注リツキシマブ及びシクロホスファミド（静注又は経口）、PR3 及び MPO-ANCA 陽性、並びに ANCA 関連血管炎の新規診断及び再燃の 6 つ層別因子ごとの被験者すべてにおいて有効であると考えられた（表 2.7.3.3.3.1-1）。26 週時に寛解を

達成した被験者の割合は、シクロホスファミド層（プレドニゾン群 59.6%及び CCX168 群 62.7%）と比較して、リツキシマブ層（プレドニゾン群 75.7%及び CCX168 群 77.6%）の両投与群で高かった。これは、リツキシマブとシクロホスファミドを比較した RAVE 試験の結果とおおむね一致している [7]。

26 週時の寛解に関して、人口統計学的特性及びベースライン特性に基づいて様々な部分集団でも検討した結果、すべての部分集団でおおむね有効であった（CSR CL010_168 Table 14.2.1.9）。

52 週時の寛解維持に関して、CCX168 は静注リツキシマブ及びシクロホスファミド（静注又は経口）、PR3 及び MPO-ANCA 陽性、並びに ANCA 関連血管炎の新規診断及び再燃の 6 つの層別因子ごとの被験者すべてにおいて有効であると考えられた（表 2.7.3.3.3.1-2）。静注リツキシマブを投与した被験者、MPO-ANCA 陽性の被験者、ANCA 関連血管炎を再燃した被験者では、52 週時の寛解維持率がプレドニゾン群と比較して CCX168 群で特に高かった。

52 週時の寛解維持に関して、人口統計学的特性及びベースライン特性に基づいて様々な部分集団でも検討した結果、すべての部分集団でおおむね有効であった（CSR CL010_168 Table 14.2.2.9）。

第 II 相比較試験では、CCX168 30 mg 1 日 2 回の投与方法のみを評価した。各部分集団の被験者数が少なかったため、本試験では適切な検出力をもって各種の人口統計学的特性及びベースライン特性における有効性を検討するための十分なデータは得られなかった。

第 II 相用量評価試験では、CCX168 10 mg 及び 30 mg 1 日 2 回の 2 つの投与方法を評価した。しかしながら、本試験では高用量プレドニゾンに CCX168 を追加したときの有効性を評価したため、各種の人口統計学的特性及びベースライン特性における CCX168 の有効性の評価には適さなかった。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

第 III 相試験の結果から、CCX168+シクロホスファミド/アザチオプリン又はリツキシマブが寛解の達成及び 52 週間にわたる寛解の維持に効果的であることが示された（CSR CL010_168 Table 14.2.1.1 及び CSR CL010_168 Table 14.2.2.1）。52 週間の投与期間中に CCX168 投与に対する耐性は認められなかった。

第 III 相試験は 8 週間の追跡調査期を設定した。追跡調査期の有効性の結果を表 2.7.3.5-1 に示した。

表 2.7.3.5-1　　追跡調査期における有効性の結果 – 第 III 相試験

Parameter	Prednisone	Avacopan
Relapses as Assessed by the Adjudication Committee	7 subjects	6 subjects
SF-36v2 Physical Component Score, mean ± SEM Week 52 Week 60	 43.1 ± 0.90 43.4 ± 0.90	 44.8 ± 0.80 45.0 ± 0.81
EQ-5D-5L Visual Analogue Scale, mean ± SEM Week 52 Week 60	 73.1 ± 1.68 73.8 ± 1.64	 78.5 ± 1.26 76.7 ± 1.48
eGFR (mL/min/1.73 m2), mean ± SEM Week 52 Week 60	 50.5 ± 1.98 51.0 ± 2.09	 53.2 ± 2.21 51.7 ± 2.10
UACR (mg/g creatinine), geometric mean Week 52 Week 60	 74.94 81.62	 113.47 104.29
U-MCP-1:creatinine ratio, geometric mean Week 52 Week 60	 274.64 265.49	 252.10 249.99

eGFR=estimated glomerular filtration rate; EQ-5D-5L=EuroQuality of Life-5 Domains-5 Levels; SEM=standard error of mean; SF 36v2=Short Form 36 version 2; UACR=urinary albumin:creatinine ratio; U-MCP-1=urinary monocyte chemoattractant protein-1

(Source: CSR CL010_168 Table 14.2.5; CSR CL010_168 Table 14.2.6; CSR CL010_168 Table 14.2.7.1.1; CSR CL010_168 Table 14.2.8.3; CSR CL010_168 Table 14.2.9.1.1; CSR CL010_168 Table 14.2.10)

追跡調査期において、両投与群に同程度の再燃が認められた。

その他の有効性評価項目である SF-36 及び EQ-5D-5L に基づく健康関連 QOL、eGFR、アルブミン尿及び尿中 MCP-1 に基づく腎機能については、52 週時と 60 週時との間に有意な変化は認められなかった。したがって、CCX168 の投与を中止した際のリバウンド現象は認められなかった。

ANCA 関連血管炎患者を対象とした第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験は、いずれも 12 週間の後観察期を設定した。BVAS の平均に基づく疾患活動性は、第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験の両試験で低いままであった（CSR CL002_168 Table 14.2.4.1.12 及び CSR CL003_168 Table 14.2.5.12）。したがって、12 週間の後観察期にリバウンド現象は認められなかった。

2.7.3.6 参考文献

1) Little MA, et al Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. Ann Rheum Dis 2010;69:1036–1043.

2) 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. Rheumatol 2015;54:471–481.

3) Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016;75:1583-1594.

4) Suppiah R, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. Rheumatol 2011;50:899–905.

5) 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.

6) Pagnoux C, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2008; 359:2790-2803.

7) Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363:221-232.

8) E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials: Addendum: Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf

9) Agresti A. Categorical Data Analysis. 2013. 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey

10) Miloslavsky EM, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multi-criteria decision analysis. Ann Rheum Dis 2017;76(3):543–546. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210002.

11) Ehlers L, Wiebe E, Freier D, et al. Prospective use of the glucocorticoid toxicity index (GTI) in a cohort of vasculitis patients. Ann Rheum Dis 2019;78(2):A2117.

12) McDowell PJ, et al. Evaluation of the steroid sparing effects of Mepolizumab using the Glucocorticoid Toxicity Index. Eur Resp J 2019;54:PA2513: DOI:10.1183/13993003.congress-2019.PA2513.

13) Duru N, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2013;72:1905–1913.

14) Fraser L-A and Adachi RD. Glucocorticoid-induced osteoporosis: treatment update and review. Ther Adv Musculoskel Dis 2009;1:71-85.

15) Hoffman GS, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116:488–498.

16) Norman GR, et al. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care 2003;41:582–592.

17) Koutantji M, et al. Investigation of Quality of Life, Mood, Pain, Disability, and Disease Status in Primary Systemic Vasculitis. Arthritis Rheum 2003;49:826-837.

18) Basu N, et al. Explaining fatigue in ANCA-associated vasculitis. Rheumatol 2013;52:1680-1685.

19) Basu N, et al. Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Rheumatol 2014a;53:953-956.

20) Basu N, et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2014b;73:207–211.

21) Kaplan-Pavlovcic S, et al. Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18(Suppl 5):v5–v7.

22) Stangou M, et al. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: a single-center experience. J Nephrol 2005;18:35–

44.

23) Tam FWK, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2761–2768.

24) Tesch GH. MCP-1/CCL2: A new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol 2008;294:F697-F701.

25) Wolkow PP, et al. Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric type I diabetics. J Am Soc Nephrol 2008;19:789–797.

26) Jönsson N, et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: biomarker potential and association with polymorphisms in the MCP-1 and the CC Chemokine Receptor-2 gene. Mediators Inflamm 2018, Article ID 6861257, 11 pages https://doi.org/10.1155/2018/6861257.

27) Zheng D, et al. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003;14:2588–2595.

28) Exley AR, et al. Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. Q J Med 1997;90:391-399.

29) 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(10): e0164646. doi:10.1371/journal.pone.0164646. Erratum in: PLoS One 2019; 14(1): e0210593.

付録 1 DESCRIPTION OF COMPLETED AVACOPAN CLINICAL EFFICACY AND SAFETY STUDIES IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

Study ID Phase	**No. Study Sites/Location**	**Study Start/End** **Total Enrollment**	**Design Control Type**	**Study/Control Drugs Dose/Regimen**	**Study Objectives**	**No. Subjects by Arm** **Entered /Completed**	**Duration**	**Gender (M / F) Median Age (range)**	**Diagnosis Inclusion Criteria**	**Primary Endpoints**
CL002_168 Phase 2	60 sites in Austria, Belgium, Czech Republic, Hungary, France, Germany, Ireland, The Netherlands, Poland, Sweden, and the United Kingdom	Start: 27 Sep 2011 End: 18 Jan 2016 67 subjects enrolled	Randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled	Avacopan and matching placebo; Prednisone and matching placebo; 30 mg avacopan twice daily orally For control: 60 mg prednisone once daily, tapered to 0 by Week 21	Primary safety: to evaluate the safety and tolerability of avacopan Primary efficacy: to evaluate the efficacy of avacopan based on BVAS.	Entered: Control: 23 Avacopan+low dose prednisone: 22 Avacopan+no prednisone: 22 Completed: Control: 18 Avacopan+low dose prednisone: 19 Avacopan+no prednisone: 18	12 weeks treatment 12 weeks follow-up	47 / 20 59.3 (20-82) years	GPA, MPA, or renal limited vasculitis	Efficacy: BVAS response at Week 12 Safety: Adverse event incidence
CL003_168 Phase 2	47 sites in USA and Canada	Start: 4 Feb 2015 End: 19 Jul 2016 42 subjects enrolled	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Avacopan and matching placebo; Prednisone and matching placebo; 10 mg or 30 mg avacopan twice daily orally For all groups: 60 mg prednisone once daily, tapered to 0 by Week 21	Primary safety: to evaluate the safety and tolerability of avacopan Primary efficacy: to evaluate the efficacy of avacopan based on BVAS	Entered: Control: 13 10 mg avacopan: 13 30 mg avacopan: 16 Completed: Control: 13 10 mg avacopan: 12 30 mg avacopan: 15	12 weeks treatment 12 weeks follow-up	19 / 23 58.5 (26-83) years	GPA, MPA, or renal limited vasculitis	Safety: Adverse event incidence Efficacy: BVAS response at Week 12 (descriptive)
CL010_168 Phase 3	239 sites were eligible to enroll subjects; 143 sites enrolled subjects in North America, Europe,	Start: 15 Mar 2017 End: 01 November 2019	Randomized, double-blind, double-dummy, active controlled	Avacopan and matching placebo; 30 mg avacopan twice daily orally Prednisone and	Primary safety: to evaluate the safety and tolerability of avacopan Primary efficacy: to evaluate the	Entered: Control:165 Avacopan:166 Completed Control: 150	52 weeks treatment 8 weeks follow-up	187 / 144 64.0 (13-88) years	GPA, MPA	Safety: Adverse event incidence Efficacy: Remission at Week 26; Sustained

Study ID Phase	No. Study Sites/Location	Study Start/End Total Enrollment	Design Control Type	Study/Control Drugs Dose/Regimen	Study Objectives	No. Subjects by Arm Entered /Completed	Duration	Gender (M / F) Median Age (range)	Diagnosis Inclusion Criteria	Primary Endpoints
	Australia, New Zealand, and Japan	331 subjects enrolled		prednisone-matching placebo capsules 60 mg prednisone once daily, tapered to 0 by Week 21	efficacy of avacopan based on BVAS	Avacopan: 151				remission at Week 52

BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; F=female; GPA=granulomatosis with polyangiitis; ID=identification; M=male; MPA=microscopic polyangiitis; No.=number; USA=United States of America